LIÊN QUAN GIỮA TÍP MÔ HỌC VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA U TẾ BÀO MẦM TINH HOÀN Ở TRẺ EM

Thiều Mạnh Cường*, Bùi Thị Mỹ Hạnh, Hoàng Ngọc Thạch*****

TÓM TẮT

Giới thiệu: U tế bào mầm tinh hoàn ở trẻ em (UTbMTHTE) là nhóm u hiếm gặp, gồm các típ mô học lành tính và ác tính. Việc dự đoán típ mô học của u trước mổ rất quan trọng, nhằm lựa chọn phương pháp phẫu thuật phù hợp.

Mục tiêu: (1) Xác định tỉ lệ các típ mô học; (2) Đánh giá mối liên quan giữa típ mô học với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của UTbMTHTE.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: NC mô tả cắt ngang được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2016 đến tháng 1/2020. Tổng cộng 115 bệnh nhân (BN) được đưa vào nhóm NC. Kết quả mô bệnh học (MBH) và một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sẽ được xem xét nhằm tìm ra mối liên quan bằng các kiểm định χ^2 hoặc Fisher – Exact.

Kết quả: U quái là típ mô học thường gặp nhất (60%), kế đến là u túi noãn hoàng (36,5%) và UTbM hỗn hợp. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa típ mô học với một số đặc điểm như tuổi (p=0,001), kích thước u (p=0,01), cấu trúc (CT) u trên siêu âm (p=0,01) và nồng độ AFP (p=0,000). U quái phân bố ở tất cả độ tuổi, <20mm, CT dạng đặc hoặc hỗn hợp nang và đặc trên siêu âm, nồng độ AFP<100ng/mL. Nhóm u ác tính thường gặp dưới 3 tuổi, >20mm, dạng đặc trên siêu âm và nồng độ AFP>100ng/mL.

Kết luận: U quái là típ mô học thường gặp nhất, kế đến là u túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp. Có mối liên quan giữa típ mô học với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng như tuổi, kích thước u, CT u trên siêu âm và nồng độ AFP.

Từ khóa : u tế bào mầm tinh hoàn, trẻ em

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN HISTOLOGICAL TYPES AND SOME CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF TESTICULAR GERM CELL TUMOURS IN CHILDREN

Background: Testicular germ cell tumours (GCT) in children are a rare group of tumours, consisting of benign and malignancy. Predicting the histological type of tumours is essential, in order to choose the appropriate surgical technique.

Objectives: (1) To evaluate the proportion of histological types; (2) To evaluate the relationship between histological types and some clinical, subclinical features of testicular GCTs in children.

Materials and methods: Cross-sectional description study was proceeded at Vietnam National Children's Hospital during January 2016 – January 2020. A total of 115 patients were recruited to this study. The testicular pathologic findings and patients' clinical, subclinical characteristics were reviewed. Chi-square or Fisher's exact test was applied to analyze the relationship between clinical, subclinical manifestation and histological types.

**Trường Đại học Y Hà Nội.*
***Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K.*
****Bệnh viện Nhi Trung ương.*
Chịu trách nhiệm chính: Thiều Mạnh Cường
Email: dr.tmcuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 3.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Results: Teratoma was the most common histological manifestation (60%) followed by yolk sac tumour (36.5%) and mixed GCT (3.5%). There was a statistically significant association between histological types and some characteristics: age (p=0.001), tumour size (p=0.01), sonographic appearance (p=0.01), AFP concentration (p=0.000). Teratoma have the following characteristics: distributed in all age groups, <20mm, solid or mixed cystic-solid sonographic apperance, AFP <100ng/mL. The malignancy group's characteristic are: common in children <3 years, >20mm, solid sonographic apperance, AFP >100ng/mL.

Conclusions: Teratoma was the most common histological type, followed by yolk sac tumour and mixed GCTs. There was a statistically significant association between histological types and some characteristics: age, tumour size, sonographic appearance, AFP concentration.

Keywords: testicular germ cell tumour, children

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tinh hoàn ở trẻ em khá ít gặp, với tỉ lệ mắc 0,5–2/100.000 trẻ, chiếm 1–2% u đặc ở trẻ em, trong đó phần lớn là u tế bào mầm (UTbM) [8],[15]. Hình ảnh lâm sàng thường gặp nhất là một khối to không đau ở bìu, hoặc có thể xuất hiện với các triệu chứng cấp tính như: đau, viêm và tràn dịch màng tinh. UTbMTHTE còn gây nhiều tranh cãi trên thế giới, nhất là về tỉ lệ các típ mô học. Khác với UTbMTH ở người lớn gần như toàn bộ là ác tính, ở trẻ em, một số NC gần đây chỉ ra rằng đa số UTbMTHTE là lành tính [8],[15]. Do đó, cần phải có cách tiếp cận chẩn đoán và hướng điều trị khác ở đối tượng trẻ em, trong đó phẫu thuật cắt u bảo tồn tinh hoàn với một số u lành tính đã được ứng dụng thành công tại Việt Nam [5]. Việc dự đoán típ mô học, xác định u là lành hay ác tính trước mổ là rất cần thiết để lựa chọn phương pháp phẫu thuật. Vì vậy, chúng tôi thực hiện NC này với mục tiêu: *Xác định tỉ lệ các típ mô học và đánh giá mối liên quan giữa típ mô học với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của UTbMTHTE.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

115 bệnh nhân (BN) có kết quả chẩn đoán MBH thuộc nhóm UTbMTHTE tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2016 đến hết tháng 01/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN có kết quả chẩn đoán MBH thuộc nhóm UTbMTTHTE theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) năm 2016.
- BN có đầy đủ kết quả siêu âm tinh hoàn và định lượng nồng độ AFP huyết thanh trước phẫu thuật.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp (TH) UTbM từ vị trí khác di căn đến tinh hoàn.
- Các TH đã điều trị ở nơi khác chuyển đến.
- Chất lượng tiêu bản kém, mất khối nến để cắt nhuộm lại.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các biến số nghiên cứu

- Típ mô học: xác định trên tiêu bản MBH nhuộm H&E.
- Tuổi, vị trí u, kích thước u, cấu trúc (CT) u: lấy từ phiếu trả lời kết quả siêu âm tinh hoàn.
- Nồng độ AFP huyết thanh trước mổ: lấy từ phiếu trả lời kết quả hóa sinh.

Quy trình nghiên cứu

- Lựa chọn những BN thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu đưa vào NC.

- Đọc lại tiêu bản theo phân loại của TCYTTG năm 2016 về UTbMTHTE. Những TH tiêu bản kém chất lượng được cắt nhuộm lại.

- Thu thập các thông tin về tuổi, siêu âm tinh hoàn, nồng độ AFP, típ mô học theo một phiếu thu thập số liệu thống nhất.

- Mã hóa dữ liệu và xử lý thông tin bằng phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỉ lệ các típ mô học

Bảng 1: Tỉ lệ các típ mô học

Tính chất u	Típ mô học	n (%)
Lành tính	U quái	69 (60,0)
Ác tính	U túi noãn hoàng	42 (36,5)
	UTbM hỗn hợp	4 (3,5)
Tổng		**115 (100)**

U quái là típ mô học hay gặp nhất (60,0%). UTbM hỗn hợp hiếm gặp.

Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và liên quan với típ mô học

Tuổi và liên quan với típ mô học

Bảng 2: Phân bố BN theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi (năm)	n (%)
0 – 1	73 (63,5)
2 – 3	20 (17,4)
4 – 5	4 (3,5)
6 – 7	13 (11,3)
8 – 9	3 (2,6)
>9	2 (1,8)
Tổng	**115 (100)**

Tuổi trung bình trong NC này là 1,97 tuổi, nhỏ nhất 2 tháng tuổi, lớn nhất 11 tuổi. U chủ yếu gặp ở trẻ từ 3 tuổi trở xuống, chiếm 80,9%. Tỉ lệ mắc có xu hướng giảm dần theo tuổi, ngoại trừ nhóm trẻ 6 và 7 tuổi.

Bảng 3: Phân bố típ mô học theo nhóm tuổi

Típ mô học	Nhóm tuổi (n, %)		p
	≤3	>3	
U quái	49 (52,7)	20 (90,9)	χ^2, p = 0,001
U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp	44 (47,3)	2 (9,1)	
Tổng	**93 (100)**	**22 (100)**	

Ở trẻ từ 3 tuổi trở xuống, tỉ lệ u ác (u túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp) là 47,3% trong khi ở nhóm trên 3 tuổi, tỉ lệ u ác là 9,1%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

Vị trí u và liên quan với típ mô học

Bảng 4: Phân bố típ mô học theo vị trí u

Típ mô học	**Vị trí u (n, %)**		**p**
	Phải	**Trái**	
U quái	42 (56,8)	27 (65,9)	χ^2, p = 0,34
U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp	32 (43,2)	14 (34,1)	
Tổng	**74 (100)**	**41 (100)**	

74 BN (64,3%) có u ở bên phải. Chúng tôi không gặp TH nào có u tinh hoàn ở cả 2 bên. Không có sự khác biệt về típ mô học giữa u tinh hoàn bên phải và bên trái, với p = 0,34

Vị trí tinh hoàn so với bìu và liên quan với típ mô học

Bảng 5: Phân bố típ mô học theo vị trí tinh hoàn so với bìu

Típ mô học	**Vị trí tinh hoàn so với bìu (n, %)**		**p**
	Tại bìu	**Không xuống bìu**	
U quái	65 (59,3)	4 (66,7)	Fisher Exact, p = 1,0
U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp	44 (40,7)	2 (33,3)	
Tổng	**109 (100)**	**6 (100)**	

Chúng tôi ghi nhận 06 BN có tinh hoàn không xuống bìu (KXB), chiếm tỉ lệ 5,2%. Trong 06 BN này có 04 BN được chẩn đoán là u quái chiếm 66,7%, 02 BN còn lại chẩn đoán là u túi noãn hoàng. Không có sự khác biệt về típ mô học giữa u ở tinh hoàn tại bìu và tinh hoàn KXB.

Kích thước u và liên quan với típ mô học. Kích thước trung bình là 22,4 mm, u nhỏ nhất 9 mm, lớn nhất 77 mm. 95,7% u có kích thước dưới 50 mm.

Bảng 6: Phân bố típ mô học theo kích thước u

Típ mô học	**Kích thước u (n, %)**		**p**
	≤ 20 mm	**> 20 mm**	
U quái	41 (71,9)	28 (48,3)	χ^2, p = 0,01
U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp	16 (28,1)	30 (51,7)	
Tổng	**57 (100)**	**58 (100)**	

Có sự khác biệt trong phân bố típ mô học giữa 2 nhóm u ≤ 20 mm và > 20 mm, có ý nghĩa thống kê với p = 0,01.

Cấu trúc (CT) u trên siêu âm và liên quan với típ mô học. Trên siêu âm, 43,5% u có CT nang, 37,4% có CT đặc, còn lại 19,1% u ở dạng hỗn hợp đặc và nang.

Bảng 7: Phân bố típ mô học theo CT u

Típ mô học	**CT u (n, %)**			**p**
	Đặc	**Hỗn hợp**	**Nang**	
U quái	4 (9,3)	15 (68,1)	50 (100)	χ^2, p = 0,01
U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp	39 (90,7)	7 (31,9)	0 (0)	
Tổng	**43 (100)**	**22 (100)**	**50 (100)**	

Trong nhóm u đặc trên siêu âm, kết quả MBH cho thấy 90,7% là u ác tính (gồm u túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp). Ở nhóm có CT hỗn hợp, tỉ lệ u ác là 31,9%. U dạng nang trên MBH hoàn toàn là u quái, không có TH u ác tính nào. Có sự khác nhau rõ rệt về típ mô học giữa các dạng CT u, có ý nghĩa thống kê với p = 0,01.

Nồng độ AFP huyết thanh trước phẫu thuật và liên quan với típ mô học

Nồng độ AFP huyết thanh của 115 BN có trung vị là 20,5 ng/mL. Trong các BN được chẩn đoán u quái, nồng độ AFP nhỏ nhất là 0,1 ng/mL, lớn nhất là 755,2 ng/mL. Nồng độ AFP của BN u túi noãn hoàng trong khoảng 41,47 - 158445,0 ng/mL.

Bảng 8: Phân bố típ mô học theo nồng độ AFP

Típ mô học	Nồng độ AFP huyết thanh (n, %)		p
	≤ 100 ng/mL	> 100 ng/mL	
U quái	66 (98,5)	3 (6,2)	$\chi 2$, p = 0,000
U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp	1 (1,5)	45 (93,8)	
Tổng	**67 (100)**	**48 (100)**	

Sự khác nhau về típ mô học giữa 2 nhóm nồng độ AFP, lấy mốc 100 ng/mL có ý nghĩa thống kê với p = 0,000.

IV. BÀN LUẬN

Về tỉ lệ các típ mô học

Các NC về bệnh lí này đa số có cỡ mẫu nhỏ, do u khá hiếm gặp. Hiện nay, tỉ lệ các típ mô học trong UTbMTHTE vẫn còn nhiều tranh cãi trên thế giới.

Bảng 9: Tỉ lệ các típ mô học của UTbMTHTE trong một số NC

Tác giả	Cỡ mẫu	U quái (%)	U túi noãn hoàng (%)
Wang và cs (Trung Quốc) [13]	63	57,1	33,3
Wu và cs (Trung Quốc) [15]	67	61,2	29,9
Hisamatsu và cs (Nhật Bản) [8]	40	58,0	33,0
Sugita và cs (Australia) [11]	68	40,0	25,0
Ross và cs (Hoa Kì) [10]	395	26,0	62,0
Nguyễn Văn Thuấn (Việt Nam) [3]	77	55,8	41,6
Chúng tôi	115	60,0	36,5

NC của chúng tôi có kết quả tương tự với một số tác giả khác ở châu Á, đều cho thấy u quái là típ mô học thường gặp nhất. Trong khi đó, Ross và cs NC 395 BN tại Hoa Kì cho thấy u toãn hoàng là típ hay gặp nhất, chiếm tỉ lệ 62% [10]. Sự khác nhau về tỉ lệ các típ mô học có thể do sự khác biệt về phân bố địa lí, chủng tộc.

Chúng tôi ghi nhận được 04 BN được chẩn đoán là UTbM hỗn hợp, gồm thành phần u túi noãn hoàng gặp trong tất cả các TH phối hợp với thành phần nang dạng biểu bì (2 TH), nang dạng bì (1 TH) hay u quái trưởng thành (1 TH). Típ u quái trong NC

của chúng tôi bao gồm cả nang dạng biểu bì (16 TH) và nang dạng bì (2 TH). Chúng tôi xếp 2 u này là biến thể của u quái, giống phân loại của TCYTTG 2016, khác với các NC trước đây xếp 2 u này thành típ mô học riêng.

Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đối chiếu với típ mô học

Tuổi và liên quan với típ mô học

Bảng 10: Đặc điểm về tuổi trong một số NC

	Tuổi trung bình	Khoảng tuổi	Tỉ lệ trẻ 0 – 3 tuổi
Chúng tôi	18 tháng	2 tháng – 141 tháng	80,9%
Wu và cs [15]	18 tháng	3 tháng – 168 tháng	73,1%
Nguyễn Văn Thuấn [3]	20 tháng	1 tháng – 84 tháng	92,2%

Đặc điểm về tuổi trong cả ba NC khá tương đồng, đều cho thấy UTbMTHTE hay gặp nhất ở trẻ từ 3 tuổi trở xuống với tỉ lệ thay đổi 73,1 – 92,2%. Các NC đều khẳng định sự phân bố típ mô học có sự khác biệt theo nhóm tuổi. Theo Wu và cs, u lành tính gặp ở tất cả các nhóm tuổi, còn tất cả u ác tính đều gặp ở trẻ dưới 5 tuổi [15]. Nhận định này của Wu phù hợp với kết quả NC của chúng tôi, theo đó tất cả u ác tính đều gặp dưới 5 tuổi (BN lớn nhất là 50 tháng tuổi, u túi noãn hoàng). Tuy nhiên, theo Wu và Nguyễn Văn Thuấn tỉ lệ mắc giảm dần theo tuổi [3],[15], trong khi NC của chúng tôi tỉ lệ mắc tăng trở lại ở nhóm trẻ 6 – 7 tuổi. Đó là do tỉ lệ nang dạng biểu bì và nang dạng bì trong NC của chúng tôi khá cao (15,6% tổng số u), và thường gặp ở nhóm 6 – 7 tuổi (trung bình 6,56 tuổi), khiến tỉ lệ mắc UTbMTHTE tăng cao trở lại ở nhóm này. Tuy nhiên đây là các u lành tính, UTbMTHTE từ 5 tuổi trở lên đều là lành tính, phù hợp với các NC khác.

Vị trí u và liên quan với típ mô học

Bảng 11: Đặc điểm về vị trí u trong một số NC

	Bên phải (%)	Bên trái (%)	Hai bên (%)
Chúng tôi	64,3	35,7	0
Wu và cs [15]	56,7	43,3	0
Quách Vĩnh Phúc [4]	38,7	58,1	3,2
Nguyễn Văn Thuấn [3]	51,9	46,8	1,3

NC của chúng tôi cho thấy u hay gặp ở tinh hoàn bên phải, tương tự kết quả của Wu và cs [15]. Ngược lại, theo Quách Vĩnh Phúc u hay gặp ở tinh hoàn bên trái, còn NC của Nguyễn Văn Thuấn thì u gặp ở bên phải và trái với tỉ lệ tương đương nhau [3],[4]. Chúng tôi không ghi nhận TH nào u cả 2 bên tinh hoàn, trong khi một số NC có gặp u ở 2 bên với tỉ lệ rất thấp 1,3 – 4,0% [1],[3]. Những sự khác biệt này là do các NC đều có cỡ mẫu nhỏ.

NC của chúng tôi và các tác giả khác đều cho thấy vị trí u không có liên quan đến phân bố típ mô học, hay nói cách khác, vị trí u ở bên phải hay bên trái không thể giúp dự đoán được típ mô học cũng như tính lành ác của u.

Vị trí tinh hoàn có u so với bìu và liên quan với típ mô học

Chúng tôi gặp 06 TH tinh hoàn KXB, chiếm tỉ lệ 5,2%, cao hơn tỉ lệ tương ứng ở trẻ bình thường (1,2%) [6], nhưng thấp hơn tỉ lệ gặp tinh hoàn KXB ở nhóm BN được chẩn đoán ung thư tinh hoàn (5,7 – 10%) theo các NC khác [14],[15].

06 TH tinh hoàn KXB của chúng tôi gồm 04 u quái và 02 u túi noãn hoàng. NC của Nguyễn Văn Thuấn có 02 TH tinh hoàn KXB, cả hai đều là u túi noãn hoàng [3]. Như vậy tại tinh hoàn KXB gặp cả u lành và u ác. Các NC khác trên thế giới đều cho thấy không có sự khác biệt về típ mô học giữa tinh hoàn tại bìu và KXB.

Kích thước u và liên quan với típ mô học

Kích thước u trong NC của chúng tôi là đường kính lớn nhất của u trên siêu âm, có trung bình là 22,4mm. 95,7% u nhỏ hơn 50mm. Theo Nguyễn Văn Thuấn và cs, trung bình đường kính lớn nhất của u là 28mm, lớn hơn kết quả của chúng tôi, và u có đường kính dưới 50mm cũng ít gặp hơn với 88,3% [3]. Một số tác giả đề nghị tính kích thước u theo thể tích bằng công thức của Lambert (0,71 x dài x rộng x cao) [12]. Tuy nhiên NC của chúng tôi đa số là hồi cứu nên số đo kích thước 3 chiều của u không được ghi nhận đầy đủ để có thể tính thể tích theo công thức trên.

Trong NC này chúng tôi chia kích thước u thành 2 nhóm lấy mốc 20mm. U quái chủ yếu gặp ở các u có kích thước từ 20mm trở xuống, trong khi u túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp chủ yếu có kích thước trên 20mm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,01 hay nói cách khác, u càng lớn thì khả năng là u ác tính càng cao. NC trước đó của Nguyễn Văn Thuấn không tìm thấy sự khác biệt giữa kích thước u và típ mô học, do tác giả này lấy mốc kích thước u là 50mm [3]. NC của Taskinen và cs cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa tính lành ác của u với kích thước tính theo thể tích. Thể tích trung vị của u lành tính gấp 3,89 lần thể tích của tinh hoàn lành, trong khi con số tương ứng của u ác là 23,14 lần. Cũng theo tác giả này, các u lành tính chiếm dưới 69% thể tích tinh hoàn thích hợp cho phẫu thuật cắt u bảo tồn tinh hoàn [12].

CT u và liên quan với típ mô học

NC của Nguyễn Văn Thuấn cho thấy u có CT đặc hay gặp nhất (54,5%), khác với chúng tôi. Tuy nhiên, chúng tôi, Nguyễn Văn Thuấn, Nguyễn Anh Quốc và Hisamatsu đều cho rằng u dạng nang trên siêu âm chủ yếu là lành tính, ngược lại u dạng đặc thì tỉ lệ ác tính cao [2],[3],[8]. Theo Hisamatsu và cs, u quái thường là những u không đồng nhất, thường nang hóa và có nốt vôi hóa, trong khi u túi noãn hoàng thường là những khối đặc, khá đồng nhất trên siêu âm, có khi xen lẫn hoại tử [8]. Siêu âm là phương tiện chẩn đoán rất đáng tin cậy trong việc định típ UTbMTHTE, nếu phối hợp siêu âm tinh hoàn và định lượng AFP trong huyết thanh thì độ chính xác càng cao [8],[15].

Nồng độ AFP huyết thanh trước mổ và típ mô học

AFP là một glycoprotein được sản xuất bởi tế bào gan thai và tế bào túi noãn hoàng. Nồng độ AFP được so sánh với khoảng giá trị bình thường theo tuổi theo Blohm và cs [7]. Trong 46 BN u túi noãn hoàng và UTbM

hỗn hợp, 45 BN (97,8%) có nồng độ AFP >100 ng/mL, cao nhất lên tới 158.445 ng/mL. Kết quả này tương đương với số liệu của TCYTTG 2016, theo đó 98% u túi noãn hoàng có AFP >100 ng/mL. Có duy nhất 01 TH u túi noãn hoàng có nồng độ AFP dưới mức 100 ng/mL, là TH BN 49 tháng tuổi có nồng độ AFP = 41,47 ng/ml, tuy nhiên ở độ tuổi này AFP vẫn cao hơn giới hạn bình thường. Như vậy 100% số BN u túi noãn hoàng hoặc UTbM hỗn hợp có nồng độ AFP cao hơn giới hạn bình thường theo tuổi, giống với nhận định của Wu [15].

Đa số u quái (95,6%) có nồng độ AFP dưới 100 ng/ml, trái ngược với nhóm u túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp. Có 03 TH (4,34%) u quái có nồng độ AFP trên 100 ng/mL, tuy nhiên cả 03 TH đều dưới 6 tháng tuổi. Theo Blohm và cs, nồng độ AFP sẽ giảm dần, tuy nhiên đến 24 tháng tuổi vẫn chưa giảm đến ngưỡng bình thường của người lớn (0 – 6 ng/ml). Như vậy trong NC của chúng tôi, 100% u quái ở trẻ trên 6 tháng tuổi có nồng độ AFP <100 ng/mL, giống như kết luận trong nhiều NC trước đây [8],[13],[15]. Cần bổ sung thêm rằng, một số u quái ở trẻ em và người lớn có tăng nhẹ nồng độ AFP nếu u này giàu thành phần tế bào chế nhầy và tế bào dạng gan [9] Những TH này cần phẫu tích thêm bệnh phẩm hoặc nhuộm hóa mô miễn dịch để loại trừ TH u quái hỗn hợp với u túi noãn hoàng. Như vậy, nồng độ AFP với ngưỡng 100 ng/mL ở trẻ trên 6 tuổi, cùng với siêu âm được coi là công cụ chẩn đoán rất hữu ích trong việc dự đoán típ mô học trước mổ [15].

Trong UTbMTH, giai đoạn u được theo đánh giá theo hệ thống TNMS, trong đó S là nồng độ chất chỉ thị u trong huyết thanh của AFP, LDH và β-hCG. Tuy nhiên, khác với AFP, nồng độ β-hCG được nhiều tác giả cho rằng không hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi UTbMTH, còn nồng độ LDH thì có liên quan đến kích thước u hơn là típ mô học của u [8],[15].

V. KẾT LUẬN

Qua NC 115 BN được chẩn đoán UTbMTHTE tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian 2016–2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- U quái là típ mô học hay gặp nhất, chiếm 60,0%, sau đó là u túi noãn hoàng chiếm 36,5%.

- Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa típ mô học với tuổi (p=0,001), kích thước u (p=0,01), cấu trúc u trên siêu âm (p=0,01) và nồng độ AFP (p=0,000). U quái có các đặc điểm: phân bố ở tất cả các nhóm tuổi, kích thước u thường dưới 20mm, CT nang hoặc hỗn hợp đặc và nang trên siêu âm, nồng độ AFP huyết thanh trước mổ dưới 100 ng/mL ở trẻ trên 6 tháng tuổi. U túi noãn hoàng và UTbM hỗn hợp có các đặc điểm: hay gặp ở trẻ từ 3 tuổi trở xuống, kích thước u thường trên 20mm, CT đặc trên siêu âm, nồng độ AFP huyết thanh trước mổ cao trên 100 ng/mL.

- Các đặc điểm về vị trí u không có liên quan đến típ mô học của u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chandanwale S, Chawla R, Buch A, et al. (2002).** Pathology of testicular tumors - Review of 50 cases, Int j Pharm Biomed Sci. 3(4), pp. 167-176.
2. **Nguyễn Anh Quốc, Trần Minh Lâm, and Hứa Thị Ngọc Hà (2013).** Đặc điểm giải

phẫu bệnh u sinh dục trẻ em, Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh. 17, pp. 124-130.

3. **Nguyễn Văn Thuấn (2014)**. Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch một số u tế bào mầm tinh hoàn ở trẻ em, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Quách Vĩnh Phúc, Đinh Thị Hải Đường, and Cung Thị Tuyết Anh và cộng sự (2015).** Bướu tế bào mầm tinh hoàn ở trẻ em, Tạp chí Nhi khoa. 8(4), pp. 44-57.
5. **Trần Ngọc Sơn and Phạm Trung Thông (2018).** Kết quả phẫu thuật cắt u tinh hoàn lành tính, bảo tồn tinh hoàn ở trẻ em, Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh. 22(4), pp. 31-34.
6. **Abacı A, Çatlı G, Anık A, et al. (2013).** Epidemiology, classification and management of undescended testes: does medication have value in its treatment?, Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 5(2), pp. 65-72.
7. **Blohm ME, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, et al. (1998).** Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age, Pediatr Hematol Oncol. 15(2), pp. 135-42.
8. **Hisamatsu E, Takagi S, Nakagawa Y, et al. (2010).** Prepubertal testicular tumors: a 20-year experience with 40 cases, Int J Urol. 17(11), pp. 956-9.
9. **Milose JC, Filson CP, Weizer AZ, et al. (2011).** Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance, Open access journal of urology. 4, pp. 1-8.
10. **Ross JH, Rybicki L, and Kay R (2002).** Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry, J Urol. 168(4 Pt 2), pp. 1675-8; discussion 1678-9.
11. **Sugita Y, Clarnette TD, Cooke-Yarborough C, et al. (1999).** Testicular and paratesticular tumours in children: 30 years' experience, Aust N Z J Surg. 69(7), pp. 505-8.
12. **Taskinen S, Fagerholm R, Aronniemi J, et al. (2008).** Testicular tumors in children and adolescents, J Pediatr Urol. 4(2), pp. 134-7.
13. **Wang X, Xu S, Tang D, et al. (2012)**. Prepubertal testicular and paratesticular tumors in China: a single-center experience over a 10-year period, J Pediatr Surg. 47(8), pp. 1576-80.
14. **Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ, et al. (2002).** From the archives of the AFIP: tumors and tumorlike lesions of the testis: radiologic-pathologic correlation, Radiographics. 22(1), pp. 189-216.
15. **Wu D, Shen N, Lin X, et al. (2018).** Prepubertal testicular tumors in China: a 10-year experience with 67 cases, Pediatr Surg Int. 34(12), pp. 1339-1343.

TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ, UNG THƯ CỔ TỬ CUNG VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

Trần Văn Hợp*, Lê Trung Thọ*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chẩn đoán sàng lọc tế bào học cổ tử cung âm đạo ở cộng đồng là phương phương pháp được áp dụng ở nhiều nước để phát hiện những tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung. Mục tiêu: 1 Xác định tỉ lệ các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung qua sàng lọc tế bào học ở một số cộng đồng phụ nữ Hà Nội, 2 Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ liên quan tới tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư cổ tử cung.

Đối tượngvà phương pháp nghiên cứu. Đối tượng: 2555 phụ nữ nội ngoại thành Hà Nội, tuổi từ 18 – 60 đã có quan hệ tình dục. Phương pháp: Các phiến đồ tế bào học cổ tử cung âm đạo được nhuộm PAP (Papanicolaou). Xác định các tổn thương tiền ung thư và ung thư trên kính hiển vi; xác định mối liên quan giữa tổn thương tiền ung thư, ung thư với tuổi quan hệ tình dục lần đầu, số lần nạo hút, xảy thai, số lần sinh đẻ.

Kết quả: Tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư ở cộng đồng phụ nữ nội, ngoại thành Hà Nội là 6,54%, trong đó SIL 6,42%, ung thư 0,12%. Nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,92 lần khi có quan hệ tình dục trước 20 tuổi. Nguy cơ bị SIL và ung thư ở phụ nữ có thai 3-4 lần tăng 1,54 lần và ở phụ nữ có thai >5 lần tăng 1,83 lần so với nhóm phụ nữ mang thai ≤2 lần. (p<0,05). Nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,68 lần khi nạo, sảy thai 3-4 lần và tăng 2,94 lần nếu nạo, sảy thai>5 lần so với nạo sảy thai ≤ 2 lần (p<0,05). Phụ nữ sinh dtừ 3 con trở lên có nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,41 lần so với phụ nữ sinh ≤2 lần (p<0,05). Nguy cơ bị SIL và ung thư ở nhóm nhiễm HPV tăng gấp 64, 8 lần, ở nhóm nhiễm HSV tăng 18,1 lần so với nhóm không bị nhiễm. (p<0,001.

Kết luận: 1 Chẩn đoán sàng lọc tế bào học cổ tử cung âm đạo ở cộng đồng phụ nữ là phương pháp có gía trị cao để phát hiện các tổn thương tiền ung thư và ung thư. 2 Nguy cơ bị SIL và ung thư cổ tử cung tăng ở những phụ nữ có quan hệ tình dục sớm, nạo hút thai, xảy thai, sinh con nhiều lần và ở những phụ nữ nhiễm HPV.

SUMMARY

PRE-CANCEROUS LESIONS OF THE CERVIX, CERVICAL CANCER AND RISK FACTORS

Diagnosis screening of cervical cytology in women is the method applied in many countries to detect pre-cancerous lesions and cervical cancer.

Objectives: 1. Determine the percentage of pre-cancerous lesions and cervical cancer through cytology screening in women Hanoi. 2. Research some risk factors related to pre-cancerous lesions and cervical cancer.

Material and methods: 2,555 women in Hanoi, between the ages of 18 to 60 years, who have had sex, were included in this study. The cytology cervical smears by PAP (Papanicolaou) staining. Identification of pre-cancerous lesions and cancer over the microscope, determining the association between pre-cancerous lesions,

**Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Hợp
Email: tvhopyhn@gmail.com
Ngày nhận bài: 4.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

cancer, the age of having sex for the first time, the number of abortions, miscarriages, and births.

Results: pre-cancerous lesions (SIL) and cancer in women from Hanoi was 6.54%, (SIL 6.42%, cancer 0.12%). Risk of SIL and cancer increased by 1.92 times in women who had sex for the first time before the age of 20. Risk of SIL and cancer in women who have had 3 or 4 pregnancies increased by 1.54 times, in women with >5 pregnancies times increased by 1.83 times when compared with women with ≤2 pregnancies. (P <0.05). The risk of SIL and cancer increased by 1.68 times in women who had 3 or 4 miscarriages or abortions and 2.94 times in women who had >5 abortions or miscarriages when compared with women who had ≤ 2 miscarriages or abortions (p <0.05). For women with 3 or more children the risk of SIL and cancer increased by1.41 times when compared to women who had ≤2 children (P <0.05). The risk of SIL and cancer in HPV group increased by 64.8 times, in HSV group increased by 18.1 times when compared with the uninfected group (P <0.001). Conclusion: 1. Cervical screening cytology in women is a highly valuable method to detect pre-cancerous lesions and cancer. 2. Risk of SIL and cervical cancer increases in women who have sex before the age of 20, or who have had several abortions, or miscarriages, or given birth several times, and in women with HPV or HSV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung xếp thứ hai trong các ung thư ở phụ nữ với khoảng 500.000 trường hợp mắc mới và 2.400 trường hợp tử vong hàng năm [1,2]. Ở Việt Nam cũng không ngoài qui luật này, theo báo cáo thống kê mỗi năm có khoảng 5.600 trường hợp bệnh mới và 2.500 trường hợp tử vong [3,4]. Tuy nhiên,tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung ở nhiều nước trên thế giới và ở nước ta được ghi nhận có xu hướng giảm trong thời gian gần đây. Sự giảm này là nhờ có những tiến bộ trongchẩn đoán và trong điều trị. Quá trình tiến triển tự nhiên của ung thư cổ tử cung diễn ra trong một thời gian dài từ các tổn thương tiền ung thư đến ung thư tại chỗ, vi xâm nhập và sau đó là xâm nhập. Do đó, nếu chẩn đoán được bệnh ở giai đoạn tiền ung thư hoặc ung thư giai đoạn chưa xâm nhập, chúng ta có thể ngăn chặn được quá trình tiến triển và chữa khỏi bệnh hoàn toàn. Nhiều nước trên thế giới cũng như ở Việt Nam nhờ có chương trình chẩn đoán sàng lọc tế bào học cổ tử cung âm đạo trong cộng đồng đã phát hiện được những tổn thương tiền ung thư và ung thư giai đoạn sớm nên đã điều trị kịp thời góp phần làm giảm tỉ lệ mắc cũng như tỉ lệ tử vong. Có nhiều yếu tố nguy cơ liên quan tới ung thư cổ tử cung như tuổi, số lần mang thai,nạo hút thai và sinh con, đặc biệt nhiễm HPV (Human papiloma virus)… đã được ghi nhận. [5,6,7,8 ,9,10].

Mục tiêu của nghiên cứu:*1, Xác định tỉ lệ các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung qua sàng lọc tế bào học ở một số cộng đồng phụ nữ Hà Nội, 2. Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ liên quan tới tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư cổ tử cung.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng: Sàng lọc tế bào học cho 2.555 phụ nữ nội ngoại thành Hà Nội, tuổi từ 18 đến 60, đã có quan hệ tình dục.

2.2 Phương pháp:

- Các phiến đồ tế bào học cổ tử cung âm đạo được cố định bằng cồn tuyệt đối, sau đó nhuộm PAP (Papanicolaou) và đọc trên kính hiển vi quang học, xác định tổn thương theo

hệ Bethesda

- Xác định các tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư:

+ SIL: SIL độ thấp (LSIL); SIL độ cao (HSIL)

+ Ung thư: ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến

- Xác định tỉ lệ bị SIL và ung thư trên đối tượng nghiên cứu

- Đánh giá nguy cơ bị SIL và ung thư với một số yếu tố nguy cơ: chúng tôi tính tỉ suất chênh OR trong phương pháp nghiên cứu bệnh chứng và dùng test X2 để kiểm định.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 15.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Tỉ lệ tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư (n = 2555)

Bảng 3.1 Tỷ lệ SIL và ung thư phát hiện trên tế bào học.

SIL	**LSIL**	**102**	**3,99%**	**6,42%**	**6,54%**
	HSIL	**62**	**2,43%**		
Ung thư		3	0,12%		

Tỷ lệ SIL và ung thư là 167/2555 trường hợp: chiếm 6,54%, trong đó SIL 6,42%, ung thư 0,12%

Bảng 3.2. Kết quả mô bệnh học

Độ tổn thương	Số lượng	Tỷ lệ %
CIN I	84	69.42
CIN II	21	17,35
CIN III	12	9,92%
Ung thư	4	3,31%
Cộng	**121**	**100**

Có 121 /167 trường hợp trường hợp SIL và ung thư chấp nhận nội soi sinh thiết cổ tử cung, kết quả cho thấy có 4 trường hợp ung thư, (3,31%), CIN III 9,92%.

3.2. Liên quan tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư với yếu tố nguy cơ

Bảng 3.3. Tỷ lệ SIL và ung thư theo nhóm tuổi, nguy cơ bị SIL và ung thư

Nhóm tuổi	Số phụ nữ	SIL và ung thư		Không SIL		Nguy cơ bị SIL và UT	
		N	%	n	%	OR	P
< 20	301	9	2,99	292	97,01	1	
20 – 29	388	21	5,41	367	94,59	1,9	>0,05
30 – 39	533	49	9,19	484	90,81	3,3	<0,01
40 – 49	534	42	7,87	492	92,13	2,8	<0,01
50 – 59	471	42	8,91	429	91,09	3,2	<0,05
60 – 69	328	4	1,22	324	98,78	0,4	>0,05
Tổng	**2555**	**167**	**6,54**	**2388**	**93,46**		

Nguy cơ bị SIL và ung thư có xu hướng tăng dần theo tuổi đến 59 tuổi, giảm đi ở tuổi >60

Bảng 3.4. Tỉ lệ SIL và ung thư theo tuổi quan hệ tình dục, nguy cơ bị SILvà ung thư

Tuổi quan hệ tình dục lần đầu	Số phụ nữ	SIL và ung thư		Không SIL		Nguy cơ bị SIL và UT	
		N	%	n	%	OR	P
< 20	284	31	10,9	253	89,1	1,92	0,0015
≥ 20	2271	136	6,0	2135	94,0	1	
Tổng	2555	167	6,53	2388	93,47		

- Nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,92 lần ở những phụ nữ có quan hệ tình dục lần đầu trước 20 tuổi (p< 0,001).

Bảng 3.5. Tỉ lệ SIL và ung thư theo số lần mang thai, nguy cơ bị SIL và ung thư

Số lần có thai	Số phụ nữ	SIL và ung thư		Không SIL		Nguy cơ bị SIL và UT	
		N	%	n	%	OR	P
0 Lần	166	5	3,0	161	97,0	0,53	
1 - 2 lần	1393	77	5,5	1316	94,5	1	0,1699
3 - 4 lần	800	66	8,3	734	91,7	1,54	0,0129
> 5 lần	196	19	9,7	177	90,3	1,89	0,0218
Tổng	2555	167	6,5	2388	93,5		

Nguy cơ bị SIL và ung thư ở phụ nữ có thai 3-4 lần tăng 1,54 lần và ở phụ nữ có thai >5 lần tăng 1,83 lần so với nhóm phụ nữ mang thai ≤2 lần. (p<0,05)

Bảng 3.6. Tỉ lệ SIL và ung thư theo số lần nạo,sảy thai, nguy cơ bị SIL và ung thư

Số lần nạo, sảy thai	Số phụ nữ	SIL và ung thư		Không SIL		Nguy cơ bị SIL và UT	
		N	%	n	%	OR	P
0 Lần	987	53	5,4	934	94,6	1	
1 - 2 lần	1084	68	6,3	1016	93,7	1,18	>0,05
3 - 4 lần	414	36	8,7	378	91,3	1,68	<0,05
> 5 lần	70	10	14,3	60	85,7	2,94	<0,01
Tổng	2555	167		2388			

- Tỷ lệ SIL và ung thư có xu hướng tăng theo số lần nạo, sảy thai. Nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,68 lần khi nạo, sảy thai 3-4 lần và tăng 2,94 lần nếu nạo, sảy thai>5 lần so với nạo sảy thai ≤ 2 lần (p<0,05).

Bảng 3.7. Tỉ lê SIL và ung thư theo số lần sinh con, nguy cơ bị SIL và ung thư

Số lần sinhcon	Số phụ nữ	SIL và ung thư		Không SIL		Nguy cơ bị SIL và UT	
		N	%	n	%	OR	P
0 Lần	278	14	5,0	264	95,0		
1 - 2 lần	1356	79	5,8	1277	94,2	1	>0,05

3 - 4 lần	740	54	7,3	686	92,7	1,41	
> 4 lần	181	20	11,0	161	89,0		0,0388
Tổng	2555	167	6,5	2388			

Tỷ lệ SIL và ung thư tăng theo số lần sinh con. Phụ nữ sinh từ 3 con trở lên có nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,41 lần so với phụ nữ sinh ≤2 lần. (p<0,05)

Bảng 3.8. Tỷ lệ SIL và ung thư trên xét nghiệm TBH ở nhóm phụ nữ có nhiễm HPV, HSV và nguy cơ bị SIL và ung thư

Nhiễm HPV, HSV	**Số phụ nữ**	**SIL và UT**		**Không SIL**		**Nguy cơ bị SIL và UT**	
		N	**%**	**n**	**%**	**OR**	**p**
Không nhiễm	2406	77	3,0	2334	97,0	1	
Nhiễm HPV	135	90	66,7	45	33,3	64,83	0,0001
Nhiễm HSV	14	5	35,7	9	64,3	18,01	0,0001
Tổng	2555	167		2388			

Tỷ lệ SIL và ung thư ở nhóm phụ nữ nhiễm HPV và HSV cao hơn nhiều so với nhóm không bị nhiễm (66,7% và 35,7% so với 3%).

Nguy cơ bị SIL và ung thư ở nhóm nhiễm HPV tăng gấp 64, 83 lần; ở nhóm nhiễm HSV tăng 18,1 lần so với nhóm không bị nhiễm. (p<0,001)

IV. BÀN LUẬN

4.1 Tỉ lệ tổn thương tiền ung thư (SIL) và ung thư

Trong nghiên cứu của chúng tôi chẩn đoán tế bào học sàng lọc cho 2555 phụ nữ nội và ngoại thành Hà Nội đã phát hiện được 164 trường hợp có tổn thương tiền ung thư (SIL) chiếm tỉ lệ 6,42% và 3 trường hợp ung thư chiếm tỉ lệ 0,12%. Như vậy tổng những trường hợp SILvà ung thư chiếm tỉ lệ 6,54% (167 / 2555 trường hợp). Trong số 164 SIL có 62 là HSIL và 102 là LSIL. Tất cả 167 trường hợp SIL và ung thư đều được tư vấn nội soi cổ tử cung và sinh thiết nhưng chỉ có 121 người chấp nhận (72,5%). Kết quả mô bệnh học ở 121 trường hợp đã xác định 4 trường hợp ung thư (3.31%), CIN III : 12 (9,92%), CIN II: 21 (17,35%), CIN I: 84 (69,42%).Những trường hợp tế bào học chẩn đoán ung thư đều phù hợp vơi mô bệnh học (3/3). Có 43/ 62 trường hợp HSIL dược sinh thiết mô bệnh học xác định 1 trường hợp là ung thư, 33 trường hợp là CIN II và CIN III (mức độ phù hợp là 77,6%), còn lại là CIN I. Như vậy không có trường hợp nào chẩn đoán nhầm. (Bảng 3.1;3.2). Điều này càng cho thấy vai trò phương pháp tế bào học cổ tử cung âm đạo trong chẩn đoán sàng lọc phát hiện các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung.

4.2 Liên quan nguy cơ bị SIL và ung thư với một số yếu tố .

- Với nhóm tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, HSIL không gặp ở tuổi < 20 và ung thư chỉ gặp ở tuổi > 40. Phân tích kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi là yếu tố có liên quan đến các tổn thương tiền ung thư và ung thư. Nguy cơ bị SIL và ung thư có su hướng tăng dần theo tuổi đến 59 và giảm dần ở tuổi > 60. Tuổi 30-39 có nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 3,3 lần; tuổi 40-49 tăng 2,8 lần; tuổi 50-59 tăng 3,2 lần so tuổi dưới <20 (p<0,01). Theo nghiên cứu của một số tác giả trong nước các

tổn thương SIL hay gặp nhất ở tuổi 41-50; tuổi trung bình của các tổn thương tiền ung thư CTC là 42, đỉnh cao là nhóm tuổi 31-40. Tuy nhiên, theo các tác giả nước ngoài thì tuổi của các tổn thương SIL và ung thư tại chỗ trung bình là 35 đến 39 thấp hơn so với các nghiên cứu ở Việt Nam [11]. Qua đó cho thấy kết quả của chúng tôi về tuổi tương tự với một số tác gỉa trong nước và có cao hơn so vơi các tác giả nước ngoài. Điều này có thể do chương trình sàng lọc ở các nước trên thế giới thực hiện rộng rãi và triệt để hơn nên đã phát hiện được các tổn thương ở độ tuổi trẻ hơn. Mặt khác có thể do thói quen về mức độ tự do quan hệ tình dục nên tổn tương xuất hiện ở độ tuổi trẻ hơn.

-Tuổi quan hệ tình dục,số lần mangthai, số lần sinh con và nguy bị SIL và ung thư.

+ Tỉ lệ các tổn thương SIL và nguy cơ ung thư có liên quan thuận với tuổi bắt đầu quan hệ tình dục và số lần chửa đẻ. Tuổi quan hệ tình dục sớm < 20 nguy cơ bị SIL và ung thư cao hơn nhóm quan hệ tình dục sau 20 tuổi tới 1,92 lần (p<0,01, bảng 3.4). Nghiên cứu của một số tác giả cũng cho thấy các tổn thương nội biểu mô và UTCTC xâm nhập gặp nhiều ở phụ nữ lấy chồng trước 20 tuổi [2,11]

+ Kết quả nhiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ bị SIL và nguy cơ bị SIL tăng dần số lần mang thai. Nguy cơ bị SIL và ung thư ở phụ nữ mang thai 3-4 lần tăng 1,54 lần và phụ nữ mang thai > 5 lần tăng 1,89 lần so với phụ nữ mang thai<- 2 lần (bảng 3.5). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả trong nước và nước ngoài [4.1].

+Tương tự tỉ lệ SIL và ung thư cũng có xu hướng tăng theo số lần nạo thai, sảy thai và số lần sinh con (bảng 3.6; 3.7). Nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,68 lần khi nạo thai hay sảy thai 3-4 lần và tăng 2,94 lần khi nạo sảy thai >- 5 lần so với nạo sảy thai <-2 lần.Những phụ nữ sinh con 3,4 lần trở lên nguy cơ bị SIL và ung thư tăng 1,41 lần so với sinh <- 2 lần (p <0,05)

- Tỉ lệ nhiễm HPV, nguy cơ bị SIL và ung thư

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ nhiễm virus được phát hiện là 5,8%, trong đó tỉ lệ nhiễm HPV là 5,3%, HSV là 0,56%. Theo một nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức tại huyện Sóc Sơn Hà Nội tỉ lệ nhiễm ở đây là 1% và một nghiên cứu khác của Vũ Thị Nhung ở thành phố Hồ Chí Minh là 10% [7]. Một nghiên cứu mới đây trên gái mại dâm ở Hải phòng của Hoàng Thị Kim Huyền bằng phương pháp PCR với mồi GP5+/GP6+ original cho thấy tỉ lệ nhiễm HVP ở nhóm đối tượng này rất cao tới 51,1**%** [12].Như vậy tỉ lệ nhiễm HPV chúng tôi phát hiện được cao hơn 5 lần so với nghiên cứu ở Sóc Sơn Hà Nội, thấp hơn 1/2 so với nghiên cứu ở T.P Hồ Chí Minh và thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Hoàng Thị Kim Huyền. Sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm HPV của chúng tôi với kết quả của các nghiên cứu này theo chúng tôi có một số lý do sau: 1, Khác biệt về vùng địa lý, do các bệnh đường sinh dục và ung thư cổ tử cung (UTCTC) ở miền Nam bao giờ cũng cao hơn miền Bắc.2, Do đối tượng tầm soát: ở miền Bắc tối tượng tầm soát thuộc khu vực nông thôn, ở miền Nam là thành thị. 3, Do phương pháp phát hiện, phương pháp của Nguyễn Bá Đức dựa đơn thuần vào chẩn đoán tế bào, còn của Vũ Thị Nhung vừa có chẩn đoán tế bào vừa chẩn đoán định típ bằng PCR,của Hoàng Thị Kim Huyền thực hiện ở gái mại dâm bằng phản ứng PCR với mồi chuẩn và được thực hiện tại Nhật Bản. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi phần nào phản ánh tương đối

khách quan về tỉ lệ nhiễm HPV vì được thực hiện kết hợp cả phương pháp tế bào học và chẩn đoán định típ bằng PCR.

HPV được coi là nguyên nhân số 1 gây ung thư cổ tử cung, đặc biệt là các tip 6,11, 16, 18. Tuy nhiên một nghiên cứu mới đây của Hoàng Thị Kim Huyền [12] trên đối tương gái mại dâm cho thây tỉ lệ nhiễm các tip 16 và 52 ở Việt Nam là cao nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tỉ lệ bị SIL và ung thư ở nhóm có nhiễm HPV cao hơn nhiều so với nhóm không bị nhiễm (66,7% so với 3.0%). Nguy cơ bị SIL và ung thư ở nhóm nhiễm HPV tăng gấp 64,83 lần so với nhóm không nhiễm HPV. Một nghiên cứu khác thấy nguy cơ bị bị CIN ở phụ nữ bị viêm do HPV gấp 39,62 lần so với nhóm viêm do tác nhân khác [5]. Nhiều tác giả trên thế giới đồng nhất tổn thương nhiễm HPV với CIN và ung thư cỏ tử cung.

V. KẾT LUẬN

1. Tỉ lệ SIL và ung thư qua chẩn đoán sàng lọc tế bào học cổ tử cung âm đạo ở cộng đồng phụ nữ nội ngoại thành Hà Nội là 6,42% và 0,12%.

2. Nguy cơ bị SIL và ung thư cổ tử cung tăng ở những phụ nữ có quan hệ tình dục sớm, nạo hút thai, xảy thai, sinh con nhiều lần và ở những phụ nữ nhiễm HPV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Averette H.E, Steren A, Nguyen HN (1993).** Screening in Gynecologic Cancers.Cancer 72, p.1043-1049.
2. **Crum CP. Huovo GJ (1994).** The cervix. In Sternberg SS: Diagnostic Surgical Pathology. Vol 2a, Raven press. p 2055-2090
3. **Nguyễn Chấn Hùng, Eric Suba và cs (2000).** Một số nhận định về dịch tễ học của CIN/ung thư CTC trong chương trình tầm soát ung thư CTC Việt- Mỹ tại thành phố Hồ Chí Minh. Tạp chí Thông tin Y- Dược , Bộ Y tế, Viện TT Y học TƯ, tr 200-204
4. **Đặng Thị Phương Loan (1999)** Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học,các nguy cơ của những bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung vào điều trị tại Bệnh viện K Hà Nội từnăm 1996-1998. Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
5 **Trịnh Quang Diện (2007).** Phát hiện condilom, tân sản nội biểu mô và ung thư cổ tử cung virus sinh u nhú (HPV) mối liên quan với viêm, u đường sinh dục đặc biệt ung thư cổ tử cung. Y học Việt Nam, số đặc biệt, tập 330, tháng 1/2007. tr 143-150.
6. **Nguyễn Thuý Hương (2007).** Virus sinh u nhú ở người và ung thư cổ tử cung. Y học Việt Nam, số đặc biệt, tập 330, tháng 1/2007 tr 138-142
7. **Vũ Thị Nhung và cs (2007).** Khảo sát tình hình nhiễm các tip HPV ở phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Báo cáo tại Hội thảo đánh giá nhu cầu xây dựng chương trình phòng chống ung thư cổ tử cung tại Việt Nam do Bộ Y tế và WHO tổ chức tại Hà Nội tháng 12/2007.
8. **Nguyễn Sào Trung (2007)** HPV và tổn thương cổ tử cung. Y Học Việt Nam, số đặc biệt, tập 330, 1/2007 tr 133-137
9. **Engel SH., Nyongo A et al (1992).** Cervical cancer screening and detection of genital HPV infection and Chlamydial infection by PCR in deffrent groups of Kenyan women, Ann,Soe. Belg. Trop. 1992 Mả, 72 (1), p 53-62.
10. **Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK (1988).** Epidemiology of Genital Human Papillommavirus Infection. Epidemiol.Rev, 10, p 122-163.
11. **Wilkinson E J (1990).** Papsmears and screening for cervical neoplasia. Clin, Obstet, Gynecol, 33 (4) p 817-825
12. **Hoàng Thị Kim Huyền (2014).** Xác định tỉ lệ nhiễm và genotype của Human Papiloma Virus trên gái mại dâm tại Hải Phòng Việt Nam. Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

GIÁ TRỊ CHỌC HÚT TẾ BÀO BẰNG KIM NHỎ DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN TỔN THƯƠNG KHU TRÚ TUYẾN GIÁP

Đặng Công Thuận*, Ngô Thị Hồng Thắm, Ngô Quý Trân***

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tổn thương khu trú ở tuyến giáp khá phổ biến, nhất là ở phụ nữ. Do nhu mô giáp khá mềm, nhiều mạch máu nên kỹ thuật chọc hút kim nhỏ thường được ưu tiên chỉ định để chẩn đoán tổn thương tuyến giáp. Siêu âm là phương tiện khảo sát được lựa chọn đầu tiên trong phát hiện và xác định tổn thương ở tuyến giáp, qua siêu âm có thể thực hiện chọn lọc chọc hút nhân giáp bằng kim nhỏ. Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm giải phẫu bệnh của tổn thương khu trú tuyến giáp và khảo sát giá trị của chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán tổn thương khu trú tuyến giáp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang 54 nhân giáp trên 48 bệnh nhân tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế (từ 4/2019 đến 6/2020), chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm tại khoa Chẩn đoán hình ảnh và được chẩn đoán tế bào học tuyến giáp theo phân loại Bethesda 2017, phân loại mô bệnh học theo TCYTTG 2017 tại Khoa Giải phẫu bệnh.

Kết quả: Độ tuổi trung bình là 46,85 ± 11,70 tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 7,3/1. Nhóm bệnh nhân có tổn thương đơn độc (41,7%) có tỉ lệ cao hơn so với tổn thương đa nốt. Kết quả tế bào học theo phân loại Bethesda: ác tính chiếm tỉ lệ cao nhất (51,9%), nhóm lành tính và nhóm u tuyến tuyến giáp chiếm tỉ lệ tương đương (16,7%). Kết quả mô bệnh học sau mổ: nhóm ác tính chiếm tỉ lệ cao nhất (70,4%) gấp 2 lần nhóm lành tính. Đối chiếu kết quả chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học: Có 4/9 tổn thương u tuyến dạng nang trên tế bào học là tổn thương ác tính trên mô bệnh học. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính lần lượt là 81,1%, 92,3%, 96,4% và 66,7%.

Kết luận: Xét nghiệm tế bào học có giá trị trong chẩn đoán tổn thương khu trú tuyến giáp đặc biệt kĩ thuật chọc hút được thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 81,1%, 92,3%.

***Từ khóa*:** Chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm, Phân loại Bethesda tế bào học tuyến giáp.

SUMMARY

VALUE OF ULTRASOUND-GUIDED FINE NEEDLE ASPIRATION IN DIAGNOSING THYROID NODULES

Background: Thyroid nodules are common lesions, especially in women. Because of the soft parenchyma, with many blood vessels, a fine needle aspiration is often preferred in diagnosing thyroid lesions. Ultrasound is the first choice method in detecting and determining thyroid lesions. Through ultrasound, it is possible to perform a thyroid fine needle aspiration biopsy. This study aims to accomplish two objectives: Describe the pathological features of thyroid nodules and evaluate the value of ultrasound-

**Bộ môn Mô phôi, Giải phẫu bệnh và Pháp Y - Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế*

***Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh - Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế*

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Công Thuận

Email: dcthuan@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 18.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2020

Ngày duyệt bài: 16.11.2020

guided thyroid fine needle aspiration in diagnosing thyroid nodules.

Materials and Method: data of 54 thyroid nodules from 48 patients in Oncology department, Hue University Hospital of Medicine and Pharmacy is collected from 4/2019 to 6/2020. The ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration was performed at Department of Diagnostic Imaging; Thyroid cytopathologic diagnosis according to the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology 2017 and histopathological classification according to WHO 2017 were performed at Department of Pathology.

Results: The average age is 46.85 ± 11.70 years old, in which females were more affected than males (7.3/1) and most patients have multiple thyroid nodules (79.2%). Patients with a nodule (41.7%) had a higher percentage. Cytological results according to Bethesda system are: malignant lesions (51.9%), benign lesions and follicular neoplasm of suspicious for a follicular neoplasm accounted for the same percentages (16.7%). The results of histopathology after surgery: the proportion of the malignant group was the highest (70.4%). Comparing the results of cytology and histopathology: 4/9 follicular neoplasm of suspicious for a follicular neoplasm on cytology are malignant lesions on histopathology. This method has sensitivity, specificity, positive diagnostic value and the negative diagnostic value are 81.1%, 92.3%, 96.4% and 66.7%, respectively.

Conclusion: FNA are valuable in diagnosing thyroid nodules, especially ultrasound-guided fine needle aspiration with sensitivity, specificity of 81.1% and 92.3% respectively.

Key word: Ultrasound-guided fine needle aspiration, The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tuyến giáp là một tuyến quan trọng của cơ thể. Tổn thương khu trú tuyến giáp biểu hiện dưới dạng các nốt, là hình ảnh thường gặp trên siêu âm và là bệnh lý nội tiết phổ biến. Ở nước ta, các nghiên cứu cho thấy đa số tổn thương khu trú tuyến giáp là lành tính, chỉ có 5-10% ác tính. Siêu âm là phương tiện khảo sát được lựa chọn đầu tiên trong phát hiện và xác định tổn thương ở tuyến giáp, qua siêu âm có thể thực hiện chọn lọc chọc hút nhân giáp bằng kim nhỏ [3]. Do nhu mô giáp khá mềm, nhiều mạch máu nên kỹ thuật chọc hút kim nhỏ thường được ưu tiên chỉ định để chẩn đoán tổn thương tuyến giáp hơn là sinh thiết lõi hoặc các phương pháp xâm nhập khác. Tuy nhiên, các tổn thương nhỏ nằm sâu, khó định vị khi sờ nắn là những đặc điểm làm hạn chế khả năng phát hiện và chẩn đoán sớm các tổn thương tiền ung thư hoặc ung thư sớm của tuyến giáp. Kết hợp FNA và siêu âm sẽ giúp bổ sung cho nhau, phần nào tránh được các hạn chế của mỗi phương pháp riêng rẻ. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế là cơ sở y tế đã và đang thực hiện kỹ thuật chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm cho các bệnh nhân có tổn thương khu trú ở tuyến giáp. Tuy nhiên, chưa có nhiều các nghiên cứu và đánh giá giá trị của kỹ thuật này được công bố trong thời gian gần đây. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm giải phẫu bệnh của tổn thương khu trú tuyến giáp.

2. Khảo sát giá trị của chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán tổn thương khu trú tuyến giáp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang 54 tổn thương khu trú tuyến giáp trên 48 bệnh nhân tại bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong thời gian 4/2019 – 6/2020. Các bệnh nhân được phát hiện tổn thương bằng khám

hoặc siêu âm, được chỉ định siêu âm tuyến giáp và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm tại khoa Chẩn đoán hình ảnh và được chẩn đoán tế bào học tuyến giáp theo phân loại Bethesda 2017 tại Khoa Giải phẫu bệnh. Bệnh nhân được phẫu thuật, xét nghiệm mô bệnh học sau mổ và phân loại theo TCYTTG 2017. Lấy mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu.

Số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung:

Tuổi phát hiện bệnh trung bình là 46,85 ± 11,70 tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 7,3/1. Nhóm bệnh nhân có tổn thương đơn độc có tỉ lệ cao hơn so với tổn thương hai nốt hoặc đa nốt (41,7% so với 27,1% và 31,3%).

2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Bảng 1. Kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ

Kết quả theo phân nhóm Bethesda 2017	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
(**I**) Không đủ điều kiện chẩn đoán	8	14,8
(**II**) Lành tính	9	16,7
(III) Không điển hình có ý nghĩa chưa xác định (AUS)	0	0
(**IV**) U tuyến dạng nang/Nghi ngờ u tuyến dạng nang	9	16,7
(V, VI) Nghi ngờ ác tính/ Ác tính	28	51,9
Tổng	54	100

Bảng 2. Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật

	Mô bệnh học	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Nhóm lành tính	Bướu keo tuyến giáp	11	20,3
	Nang giáp chảy máu	1	1,9
	U tuyến tuyến giáp	4	7,4
Tổng nhóm lành tính		**16**	**29,6**
Nhóm ác tính	Carcinoma típ nhú	33	61,1
	Carcinoma típ nang	4	7,4
	Carcinoma típ tủy	1	1,9
Tổng nhóm ác tính		**38**	**70,4**
Tổng cộng		**54**	**100**

Bảng 3. Bảng đối chiếu chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học

MBH / TBH	Lành tính	Ác tính	U tuyến tuyến giáp	Tổng cộng
Lành tính (*) (%)	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)	9 (100)
Ác tính (%)	1 (3,6)	27 (96,4)	0 (0)	28 (100)
U tuyến nang tuyến giáp (%)	3 (33,3)	4 (44,5)	2 (22,2)	9 (100)
Tổng cộng	10	33	3	46

Nhận xét: Có 4/9 tổn thương u tuyến dạng nang trên tế bào học là tổn thương ác tính trên mô bệnh học. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính lần lượt là 81,1%, 92,3%, 96,4% và 66,7%.

(*): bướu keo, nang keo, nang giả chảy máu.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Qua nghiên cứu 48 trường hợp có tổn thương khu trú tuyến giáp trên siêu âm, thấy sự khác biệt rõ ràng về tỷ lệ mắc bệnh theo giới, tổn thương khu trú tuyến giáp gặp đa số ở nữ (87,5%), tỉ lệ nữ/nam là 7,3/1, phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong, ngoài ngước và y văn [1], [2], [11]. Độ tuổi mắc bệnh trung bình của mẫu nghiên cứu là 46,85±11,07 tương đồng với các nghiên cứu trong nước, hơi thấp hơn so với kết quả của các tác giả nước ngoài nhưng không khác biệt nhiều [1], [2], [11]. Nhóm bệnh nhân có tổn thương đơn độc chiếm đa số (41,7%). Đặc điểm này có sự khác nhau giữa các nghiên cứu [4], [7], [9].

2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

2.1. Kết quả tế bào học chọc hút kim nhỏ tuyến giáp dưới hướng dẫn siêu âm

Kết quả chọc tế bào bằng kim nhỏ tuyến giáp ở bảng 1 cho ra những mẫu bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn chẩn đoán và không đủ chuẩn chẩn đoán với tỉ lệ lần lượt 85,5% và 14,5%. Nhóm không đủ tiêu chuẩn là nhóm mà mẫu bệnh phẩm lấy ra không có đủ các mảnh tế bào, thường là dịch keo hoặc hồng cầu do các tổn thương dạng nang hoặc xuất huyết [6]. Tỉ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của Patricia Rausch là 3% [10], nhưng thấp hơn 18,6% của Papinine [9] và 21,4% trong nghiên cứu của Mustafa Cesur [5]. Bảng 1 cũng thể hiện chi tiết về từng nhóm tế bào học. Trong đó nhóm ác tính chiếm tỉ lệ cao nhất 51,9%, nhóm lành tính và tân sản dạng nang/nghi ngờ tân sảng dạng nang chiếm tỉ lệ tương đương nhau 16,7%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Tiến Lĩnh tổn thương ác tính chỉ chiếm 5,46% [3]. Papinine và cộng sự tỉ lệ ác tính cũng chỉ chiếm 5,7%. Sự khác biệt này do mẫu của chúng tôi là những bệnh nhân có đặc điểm siêu âm nghi ngờ và tế bào học nghi ngờ nên tỉ lệ ác tính cao.

2.2. Kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật

Kết quả mô bệnh học của chúng tôi cho thấy chủ yếu là tổn thương ác tính, chiếm 70,4%. Trong nhóm tổn thương ác tính, có 86,8% là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả khác đều nhận định rằng ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhóm ác tính: Tác giả Trần Thị Tịnh Tâm có 88,5% ung thư biểu mô nhú trong nhóm ác tính [4], tác giả Middeton và cộng sự cũng ghi nhận ung thư tuyến giáp típ nhú chiếm chủ yếu 59,1% trong nhóm ác tính [8].

2.3. Đối chiếu chẩn đoán giữa chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm và mô bệnh học sau phẫu thuật

Trong nhóm tân sinh u tuyến dạng nang hoặc nghi ngờ tân sinh u tuyến dạng nang,

kết quả tế bào học của chúng tôi ghi nhận 9 trường hợp u tuyến tuyến giáp dạng nang. Phiến đồ tế bào học giàu tế bào, xếp dạng nang tuyến, ít dịch keo thì trong thực hành các nhà giải phẫu bệnh chẩn đoán tổn thương tuyến dạng u nang tuyến, tổn thương này trên mô bệnh học có thể lành tính hoặc ác tính. Nhóm này thuộc nhóm tổn thương nghi ngờ trên tế bào học. Trong 9 trường hợp này thì có 4 trường hợp cho kết quả ác tính trên mô bệnh học, chiếm tỉ lệ 44,4% (4/9). Trong nghiên cứu của Mustafa Cesur và cộng sự, tỉ lệ này 75% (3/4) [5]. Từ nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy giá trị dự đoán dương tính trong nhóm kết quả nghi ngờ trên tế bào học là 44,4%. Với tỉ lệ gần 50% cho thấy kết quả tế bào học nghi ngờ ác tính là phù hợp, nghĩa là tiêu chuẩn xếp loại Bethesda trong chẩn đoán tế bào học được áp dụng tốt tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Đối chiếu với kết quả mô bệnh học thì độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp tế bào học lần lượt 81,1% và 92,3%. Kết quả của chúng tôi không chênh lệch nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 94,8% và 98,38% [2], nghiên cứu của Mustafa Cesur với độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 89,5% [5]. Kết quả của chúng tôi cao vì phương pháp chọc hút kim nhỏ đã được thực hiện nhiều năm nay bởi các bác sĩ giàu kinh nghiệm tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh và Khoa Giải phẫu bệnh. Đồng thời phương pháp lấy mẫu của chúng tôi được thực hiện dưới siêu âm nên tỷ lệ lấy mẫu và chẩn đoán đúng cao.

V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm tế bào học có giá trị trong chẩn đoán tổn thương khu trú tuyến giáp đặc biệt kĩ thuật chọc hút được thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 81,1% và 92,3%, giúp làm tăng giá trị chẩn đoán chính xác và giảm tỉ lệ âm tính giả. Với kết quả tế bào học là u tuyến dạng nang tuyến giáp thì cần được làm sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt bỏ u do tỉ lệ ác tính của nhóm này trên mô bệnh học là khá cao (44,4%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hoàng Anh Đức, (2017),** "Đối chiếu kết quả tế bào học qua chọc hút kim nhỏ với kết quả mô bệnh học trong chẩn đoán các nhân giáp", Y học TP Hồ Chí Minh, 21 (4), tr. 48-52.
2. **Nguyễn Thị Hồng, Nguyễn Thị Thanh Hà, Dương Thị Lan Thu, Đinh Thị Huyền Trang, (2017),** "Xác định giá trị của phương pháp tế bào học và sinh thiết tức thì trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp", Y học TP Hồ Chí Minh, 21 (4), tr. 53-57.
3. **Nguyễn Tiến Lĩnh, Nguyễn Thị Lan Hương, (2011),** "Mối liên hệ giữa hình ảnh siêu âm nhân giáp và kết quả tế bào học qua chọc hút tuyến giáp bằng kim nhỏ (FNA)", Y học TP Hồ Chí Minh, 15 (2), tr. 310-313.
4. **Trần Thị Tịnh Tâm, (2019),** Nghiên cứu ứng dụng phân loại TIRADS 2017 của ACR trong chẩn đoán tổn thương dạng nốt tuyến giáp trên siêu âm, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
5. **Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, Gursoy A, et al, (2006),** "Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration

biopsy in the evaluation of thyroid nodules", Thyroid, 16 (6), pp. 555-561.

6. **Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages,** limitations, and effect. Mayo Clinic Proceedings 1994;44-49.
7. **Jasim S, Baranski T J, Teefey S A, Middleton W D, (2020),** "Investigating the Effect of Thyroid Nodule Location on the Risk of Thyroid Cancer", Thyroid, 30 (3), pp. 401-407.
8. **Middleton W D, Teefey S A, Reading C C, Langer J E, et al, (2017),** "Multiinstitutional Analysis of Thyroid Nodule Risk Stratification Using the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System", AJR Am J Roentgenol, 208 (6), pp. 1331-1341.
9. **Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, et al, (2002),** "Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features", The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 87 (5), pp. 1941-1946.
10. **Rausch P, Nowels K, Jeffrey Jr R B, (2001),** "Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on technique", Journal of ultrasound in medicine, 20 (1), pp. 79-85.
11. **Wildman-Tobriner B, Buda M, Hoang J K, Middleton W D, et al, (2019),** "Using artificial intelligence to revise ACR TI-RADS risk stratification of thyroid nodules: diagnostic accuracy and utility", Radiology, 292 (1), pp. 112-119.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH, HÌNH ẢNH X QUANG VÀ CẮT LỚP VI TÍNH CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Đặng Công Thuận*, Trần Thị Hoanh, Trần Thị Nam Phương***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm giải phẫu bệnh, X quang và cắt lớp vi tính và mối liên quan giữa một số đặc điểm khối u trên cắt lớp vi tính và típ mô bệnh học của ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 34 bệnh nhân đến khám và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2019 đến tháng 07/2020.

Kết quả: Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 61,8%. Độ tuổi trung bình là 63,2 ± 9,8 tuổi. Kết quả phân típ mô bệnh học cho thấy, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (76,5%), kế đến là ung thư biểu mô vảy (17,6%) và ung thư biểu mô tế bào lớn (5,9%). Trên X-quang phổi chuẩn: 67,6% ung thư phổi không tế bào nhỏ không xác định rõ vị trí thùy; 73,5% khối u không xác định được đường kính lớn nhất; 55,9% u là bờ không đều đa cung, 32,4% là bờ hình tua gai; không phát hiện xâm lấn thành ngực; nghi ngờ 11,8% có xâm lấn trung thất; nghi ngờ 35,3% có hạch bất thường trung thất. Trên CLVT ngực: 41,2% ung thư phổi không tế bào nhỏ ở thùy trên phổi phải, 20,6% ở thùy dưới phổi phải; 94,1% khối u có đường kính ngang lớn hơn 3cm, ,chỉ 5,9% u ≤3cm; 52,9% ung thư phổi không tế bào nhỏ có bờ tua gai, 47,1% bờ không đều đa cung; xác định 5,9% có xâm lấn thành ngực; xác định 20,6% có xâm lấn trung thất; xác định 94,1% có hạch bất thường trung thất.

Kết luận: Ung thư biểu mô tuyến là típ mô học thường gặp nhất, thường ở thùy trên bên phải (46,2%). Các típ ung thư khác phân bố đều ở các thùy phổi khác. Dấu hiệu bờ không đều, tua gai là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán với tỷ lệ 100% trong từng loại ung thư phổi không tế bào nhỏ. Ung thư biểu mô tuyến, khối u thường có bờ tua gai (53,8%), ung thư biểu mô vảy bờ không đều, đa cung chiếm tỷ lệ cao hơn (66,7%) so với bờ tua gai (33,3%). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đường bờ của khối u và típ mô bệnh học.

***Từ khóa*:** ung thư phổi không tế bào nhỏ, hình ảnh X quang, Cắt lớp vi tính.

SUMMARY

STUDY ON PATHOLOGICAL, X-RAY, COMPUTED TOMOGRAPHY CHARACTERISTICS OF PATIENTS OF NON-SMALL CELL CANCER

Objective: Describe pathological, X-ray and computed tomography features and relationship between some of computed tomography features and histopathological subtypes of non-small cell lung cancer.

Patients and methods: A cross - sectional descriptive study of 34 patients presenting non-small cell lung cancer examination and treatment at Hue Central Hospital, from January, 2019 to July, 2020.

***Bộ môn Mô phôi, Giải phẫu bệnh và Pháp Y - Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế*
***Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh - Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Công Thuận
Email: dcthuan@huemed-univ.edu.vn
Ngày nhận bài: 18.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 14.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Results: Male patients accounted for 61.7%. The mean age of patients was: 63.2 ± 9.8 years. The results of histopathology subtypes: adenocarcinoma took up the highest percentage (76.5%), followed by squamous cell carcinoma (17.6%) and large cell carcinoma (5.9%). X-ray images: 67.6% clearly undefined lobe position, 73.5% undefined maximum diameter, 55.9% tumor with uneven margin, followed by 32.4% with spinous margin, undefined thoracic wall invasive, 11.8% suspicious mediastinal invasive, 35.3% suspicious abnormal mediastinal lymph nodes. CT characteristics: 41.2% non-small cell cancer developed in the right upper lobe, followed by the left lower lobe (20.6%). 94.1% tumor had horizontal diameter greater than 3cm, only 5.9 % smaller than 3cm, non-small cell lung cancer had spinous margin, 47.1% with uneven border, defined 5.9% with thoracic wall invasive, 20.6% mediastinal invasive, 94.1% with abnormal mediastinal lymph nodes.

Conclusion: Adenocarcinoma was one of the most popular subtype of non-small cell lung cancer and mostly observed in the right upper lobe (46.2%), other subtypes developed equally in other lobes. Uneven, spinous margin signs was diagnostic valuable signs with 100% in subtypes of non-small cell lung cancer. While adenocarcinoma often had spinous margin (53.8%), squamous cell carcinoma mostly observed uneven border (66.7%), followed by spinous margin (33.3%). There was a statistically significant relationship between tumor margin and histopathology subtypes.

Keywords: Non-small cell cancer, X-ray images, Computed Tomography.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là u ác tính xuất phát từ biểu mô phế quản, tiểu phế quản tận, phế nang hoặc các tuyến phế quản. UTP là loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở cả hai giới. Tới năm 2018, trên thế giới có 18,1 triệu trường hợp ung thư mới và 9,6 triệu ca tử vong do ung thư thì trong đó UTP chiếm 2,1 triệu, tương đương 11,6% ca ung thư mới và chiếm 1.8 triệu, tương đương 18,4 % ca tử vong do ung thư [8]. Ở Việt Nam, theo báo cáo của Ủy ban phòng chống ung thư quốc gia, tỷ lệ UTP ở nam là 30,7/100.000 dân và ở nữ là 6,7/100.000 dân [1].

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định UTP là kết quả giải phẫu bệnh (GPB). Tuy nhiên để có kết quả GPB sớm và chính xác thì vai trò của chẩn đoán hình ảnh là rất quan trọng. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh là làm thế nào để đánh giá tổng thể, chính xác tổn thương u và tổn thương phối hợp góp phần giúp các nhà lâm sàng chẩn đoán sớm và phân loại giai đoạn bệnh chính xác hơn. Phim X quang phổi chuẩn cho biết các thông tin về kích thước, đường bờ, vị trí, hình ảnh hang hóa, vôi hóa và nhiều thông tin có giá trị khác. Cắt lớp vi tính (CLVT) có vai trò quan trọng trong chẩn đoán ban đầu UTP, phân loại giai đoạn bệnh, theo dõi sau điều trị, giúp các thầy thuốc lâm sàng có cái nhìn tổng quát, toàn diện hơn về UTP. Trên thực hành lâm sàng, dựa trên kết quả mô bệnh học của mảnh sinh thiết hoặc mô bệnh học bệnh phẩm sau mổ, UTP được chia thành hai nhóm gồm UTP không tế bào nhỏ và UTP tế bào nhỏ. Trong đó, UTP không tế bào nhỏ chiếm tới 80% các loại UTP [9],[12]. Tiên lượng, phân loại giai đoạn và phương pháp điều trị UTP không tế bào nhỏ có sự khác biệt nhiều so với UTP tế bào nhỏ.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về chẩn đoán hình ảnh X-quang và CLVT cũng như mối liên quan giữa các đặc điểm chẩn đoán hình

ảnh này và mô học của UTP không tế bào nhỏ chưa nhiều và chưa được quan tâm đúng mức trong thực trạng UTP không tế bào nhỏ nói riêng và ung thư phế quản phổi nói chung ngày càng tăng nhanh.

Vì những lý do nêu trên, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: *"Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh, hình ảnh X -quang và cắt lớp vi tính của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ"* nhằm hai mục tiêu:

1. Mô tả các đặc điểm giải phẫu bệnh, hình ảnh X- quang, cắt lớp vi tính của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

2. Khảo sát mối liên quan giữa một số đặc điểm của khối u trên cắt lớp vi tính và típ mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 34 bệnh nhân đến khám và điều trị UTP không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 1/2019 đến tháng 7/2020 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Là bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTP không tế bào nhỏ nguyên phát bằng kết quả tế bào học và / hoặc mô bệnh học mảnh sinh thiết phổi hay bệnh phẩm sau mổ

Bệnh nhân được chụp phim X quang phổi chuẩn.

Bệnh nhân được chụp CLVT ngực.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân đã điều trị phẫu thuật, xạ trị, hóa trị UTP trước chẩn đoán mô bệnh học.

Các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các kỹ thuật nghiên cứu

Kỹ thuật chụp phim phổi.

Kỹ thuật CLVT ngực

Chẩn đoán mô bệnh học bằng nhuộm HE.

Tất cả các tiêu bản UTP không tế bào nhỏ được phân loại theo bảng phân loại của WHO 2015.

Được xếp vào ba nhóm chính của UTP không tế bào nhỏ: Ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào lớn.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được lưu trữ và xử lý theo các phương pháp thống kê thông thường trong Y học với sự hỗ trợ của phần mềm SPSS 20.0.

Kiểm định sử dụng: kiểm định Chi square.

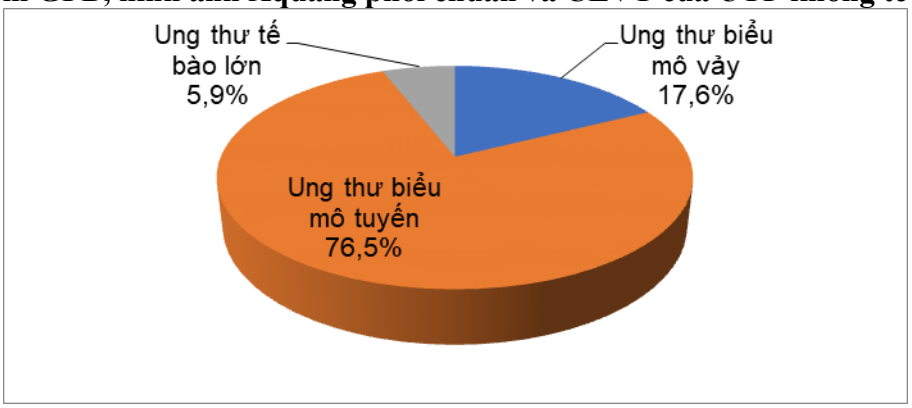
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung

Nhóm tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,2%), nhóm tuổi ≥70 chiếm 29.4%. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 63,2 ± 9,8 tuổi, trong đó tuổi nhỏ nhất là 45 tuổi, tuổi lớn nhất là 81 tuổi.

Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ cao hơn với 61,8% và tỷ lệ nam/nữ trong mẫu nghiên cứu là 1,6/1.

Đặc điểm GPB, hình ảnh Xquang phổi chuẩn và CLVT của UTP không tế bào nhỏ.



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo típ mô bệnh học

Chiếm tỷ lệ cao nhất trong các típ mô bệnh học của UTP không tế bào nhỏ là ung thư biểu mô tuyến 76,5%, tiếp theo là ung thư biểu mô vảy 17,6%, thấp nhất là ung thư biểu mô tế bào lớn chiếm 5,9%.

Bảng 1. *Vị trí khối u trên X- quang phổi chuẩn và trên CLVT ngực*

Vị trí	X quang n (%)	CLVT n (%)
Khó xác định	23 (67,6)	0 (0,0)
Thùy trên phải	10 (29,4)	14 (41,2)
Thùy giữa phải	0 (0,0)	2 (5,9)
Thùy dưới phải	0 (0,0)	7 (20,6)
Thùy trên trái	1 (2,9)	5 (14,7)
Thùy dưới trái	0 (0,0)	6 (17,6)
Tổng cộng	**34 (100,0)**	**34 (100,0)**

Trên X quang phổi chuẩn, đa số bệnh nhân khó xác định rõ vị trí thùy của khối u (67,6%), 29,4% bệnh nhân được xác định rõ vị trí khối u ở thùy trên phổi phải, 2,9% được xác định rõ vị trí u ở thùy trên phổi trái. Trên CLVT ngực, vị trí khối u chủ yếu ở thùy trên phổi phải (41,2%), tiếp theo là thùy dưới phổi phải (20,6%), vị trí ít gặp nhất là thùy giữa phổi phải (5,9%).

Bảng 2. Kích thước của khối u trên X quang phổi chuẩn và trên CLVT ngực

Kích thước	X quang n (%)	CLVT n (%)
Khó xác định	25 (73,5)	0 (0,0)
≤ 3	2 (5,9)	2 (5,9)
3,1 – 5	6 (17,6)	7 (20,6)
5,1 – 7	1 (2,9)	13 (38,2)
>7	0 (0,0)	12 (35,3)
Tổng cộng	**34 (100,0)**	**34 (100,0)**

X-quang phổi chuẩn, có 73,5% không xác định được đường kính lớn nhất của khối u, trong số khối u đo được thì đường kính lớn nhất của khối u chủ yếu là từ 3,1-5cm chiếm tỷ lệ 17,6%. Trên CLVT, khối u có đường kính ngang lớn nhất từ 5,1-7cm chiếm đa số (38,2%), tiếp theo là các khối u có đường kính lớn hơn 7cm (35,3%), tỷ lệ thấp nhất là các khối u có kích thước ≤ 3cm (5,9%).

Bảng 3. Đường bờ của khối u trên X- quang phổi chuẩn và trên CLVT ngực

Đường bờ	X quang n (%)	CLVT n (%)
Khó xác định	1 (2,9)	0 (0,0)
Bờ đều, nhẵn	3 (8,8)	0 (0,0)
Bờ không đều, đa cung	19 (55,9)	16 (47,1)
Bờ hình tua gai	11 (32,4)	18 (52,9)
Tổng	**34 (100,0)**	**34 (100,0)**

X quang phổi chuẩn, khối u có bờ không đều, đa cung chiếm tỷ lệ cao nhất với 55,9%, tiếp theo là khối u có bờ hình tua gai chiếm tỷ lệ 32,4%. Trên CLVT, chỉ có 2 loại hình ảnh bờ hình tua gai chiếm tỷ lệ 52,9%, tiếp theo là bờ không đều, đa cung chiếm tỷ lệ 47,1%.

Bảng 4. Hình ảnh xâm lấn thành ngực và trung thất trên X- quang phổi chuẩn và trên CLVT ngực

		X quang n (%)	CLVT n (%)
Xâm lấn trung thất	Không	30 (88,2)	27 (79,4)
	Có	0 (0,0)	7 (20,6)
	Khó xác định	4 (11,8)	0 (0.0)
Xâm lấn thành ngực	Không	28 (82,4)	3 (8.8%)
	Có	0 (0,0)	31 (91.2%)
	Khó xác định	6 (17,6)	0 (0,0)

Trên X-quang, không phát hiện hình ảnh xâm lấn thành ngực, nghi ngờ 4/34 trường hợp có xâm lấn trung thất (11,8%). Trên CLVT, xác định 2/34 trường hợp có xâm lấn thành ngực (5.9%), 7/34 trường hợp xâm lấn trung thất (20,6%).

Bảng 5. Hình ảnh hạch bất thường trung thất trên X- quang phổi chuẩn và trên CLVT ngực

Hạch bất thường trung thất	X-quang n (%)	CLVT n (%)
Không	22 (64,7)	2 (5,9)
Có	0 (0,0)	32 (94,1)
Khó xác định	12 (35,3)	0 (0,0)
Tổng cộng	**34 (100,0)**	**34 (100,0)**

Trên CLVT, phát hiện 94.1% trường hợp bệnh nhân có hạch bất thường trung thất. Trên X-quang, nghi ngờ 35,3% trường hợp bệnh nhân có hạch bất thường trung thất.

Mối liên quan giữa một số đặc điểm của khối u trên CLVT và típ mô bệnh học

Bảng 6. Vị trí khối u trên CLVT và típ mô bệnh học

Típ MBH / Vị trí	Ung thư biểu mô vảy n (%)	Ung thư biểu mô tuyến n (%)	Ung thư tế bào lớn n (%)
Thùy trên phải	2 (33,3)	12 (46,2)	0 (0,0)
Thùy giữa phải	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)
Thùy dưới phải	1 (16,7)	5 (19,2)	1 (50,0)
Thùy trên trái	1 (16,7)	3 (11,5)	1 (50,0)
Thùy dưới trái	2 (33,3)	4 (15,4)	0 (0,0)
Tổng cộng	**6 (100,0)**	**26 (100,0)**	**2 (100,0)**
p	**>0,05**		

Trong 34 bệnh nhân nghiên cứu, ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất ở thùy trên bên phải 12/34 chiếm tỷ lệ 46,2%. Các loại ung thư còn lại phân bố đều ở các thùy phổi khác.

Bảng 7. Mối liên quan giữa đường bờ của khối u trên CLVT và típ mô bệnh học

Típ MBH / Đường bờ u	Ung thư biểu mô vảy n (%)	Ung thư biểu mô tuyến n (%)	Ung thư tế bào lớn n (%)
Bờ không đều, đa cung	4 (66,7)	12 (46,2)	0 (0,0)
Bờ tua gai	2 (33,3)	14 (53,8)	2 (100,0)
Tổng cộng	**6 (100,0)**	**26 (100,0)**	**2 (100,0)**
p	**<0,05**		

Ở các bệnh nhân UTP típ biểu mô tuyến, khối u có bờ tua gai chiếm tỷ lệ cao hơn (53,8%). Ung thư biểu mô vảy bờ không đều, đa cung chiếm tỷ lệ cao hơn (66,7%) so với bờ tua gai (33,3%). Các trường hợp ung thư tế bào lớn trong mẫu nghiên cứu đều có bờ tua gai 100,0%. Sự phân bố này có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 63,2 ± 9,8 tuổi, trong đó tuổi nhỏ nhất là 45 tuổi, tuổi lớn nhất là 81 tuổi. Tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên với tổng tỷ lệ 67,6%. Kết quả của chúng tôi về độ tuổi mắc bệnh phù hợp với nhiều nghiên cứu trong nước. Nguyễn Thị Nhung (2016) nghiên cứu trên 75 bệnh nhân cho thấy tuổi thấp nhất là 26, tuổi lớn nhất là 91, tuổi trung bình là 61,54±14,6 với nhóm tuổi gặp nhiều nhất là trên 60 tuổi (55,4%) [4]. Nguyễn Quốc Phương (2015) nghiên cứu trên 47 bệnh nhân cho thấy lớn tuổi nhất là 77 và nhỏ nhất là 38, nhóm tuổi thường gặp nhiều nhất là > 50 tuổi [5]. Tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với tác nhân gây ung thư, đặc biệt trong ung thư biểu mô phổi.

Tỉ lệ UTP ở nam giới nhiều hơn nữ giới những chênh lệch không nhiều. Nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Lan (2015) [2] cho kết quả tỷ lệ nam nữ 1.3, tương tự với nghiên cứu của chúng tôi.

Đặc điểm GPB, hình ảnh Xquang phổi chuẩn và CLVT của UTP không tế bào nhỏ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì đa số bệnh nhân mắc UTP típ biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 76,5%, tiếp theo là ung thư biểu mô vảy chiếm tỷ lệ 17,6%, ung thư tế bào lớn chiếm tỷ lệ thấp nhất là 5,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả khác gần đây. Nguyễn Thị Nhung (2016) nghiên cứu 75 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ thì phát hiện ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 69,2%; ung thư biểu mô vảy chiếm tỷ lệ 26,2%; ung thư biểu mô tế bào lớn chiếm tỷ lệ 4,6% [4]. Đoàn Phước Thi và Cs. (2018) nghiên cứu 124 bệnh nhân phát hiện ung thư biểu mô không tế bào nhỏ chiếm 85,7%, trong đó 2 típ mô học thường gặp là ung thư biểu mô tuyến (46,71%); ung thư biểu mô vảy (30,65%) [7].

Vị trí u chủ yếu ở thùy trên phổi phải chiếm tỷ lệ 41,2%; ít gặp nhất là thùy giữa phổi phải (5,9%). Khối u chiếm ưu thế phổi phải (67.6%) gấp 2,1 lần so với phổi trái. Trần Lê Sơn – Bùi Văn Giang (2019) nghiên cứu đặc điểm CLVT trong UTP trước và sau điều trị ghi nhận trong 5 thùy phổi, vị trí thường gặp nhất là thùy trên phổi phải (30,5%), vị trí ít gặp nhất là thùy giữa phổi phải (5,6%) [6]. Cung Văn Công và Cs. (2015) nghiên cứu trên 141 bệnh nhân UTP cũng cho kết quả tương tự: vị trí thường gặp nhất là ở thùy trên phổi phải chiếm tỷ lệ (32.6%) và vị trí ít gặp nhất là thùy giữa phải (11.3%) [1].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đo đường kính lớn nhất của tổn thương theo RECIST (1.1) để giúp phân loại TNM và theo dõi điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khối u có đường kính ngang lớn nhất trên axial từ 5.1-7 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,2%), tiếp theo là các khối u có đường kính >7cm là 35,3%, tỷ lệ thấp nhất là các khối u có kích thước <3cm, các khối u có đường kính từ 3cm trở lên chiếm 94,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của Phạm Văn Lình (2010) [3] và Nguyễn Quốc Phương (2015) [5] với các khối u có đường kính từ 3cm trở lên chiếm tỷ lệ lần lượt là 80% và 91.5%. Điều này có thể do tại Việt Nam chúng ta tình trạng phát hiện bệnh muộn khi bệnh đã có triệu chứng điển hình và kích thước u đã rất lớn còn chiếm tỉ lệ cao.

Bờ của u có thể chia thành bờ đều nhẵn, bờ không đều đa cung và bờ hình tua gai. Bờ có hình tua gai có giá trị chỉ điểm tổn thương ác tính cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên hình ảnh X quang phổi chuẩn, khối u có bờ không đều đa cung chiếm tỷ lệ 55,9%, bờ tua gai chiếm tỷ lệ 32,4%, bờ đều nhẵn chiếm tỷ lệ 8,8%. Trong khi đó, trên hình ảnh CLVT, chỉ có 2 loại bờ hình tua gai và đa cung chiếm tỷ lệ lần lượt là 52,9% và 47,1%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu gần đây. Trần Lê Sơn – Bùi Văn Giang (2019) nghiên cứu đặc điểm CLVT trong UTP trước và sau điều trị ghi nhận 100% bệnh nhân có bờ không đều và tua gai [6]. Cung Văn Công (2015) nghiên cứu trên 141 bệnh nhân, bờ hình tua gai và đa cung chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 41,1% và 34,8%, số trường hợp u nguyên phát có bờ tròn nhẵn chiếm 24,1% [1]. Nguyễn Thị Nhung (2016) nghiên cứu 75 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ thì phát hiện 86,2% các khối u có bờ không đều đa cung kèm tua gai, còn lại 13,8% có bờ đều [4].

Có 2 bệnh nhân xâm lấn thành ngực chiếm tỷ lệ 5,9%, 7 bệnh nhân có xâm lấn trung thất chiếm tỷ lệ 20,6% và chỉ được

phát hiện trên CLVT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với các nghiên cứu gần đây. Nguyễn Thị Nhung (2016) [4], xâm lân thành ngực chiếm tỷ lệ 9,2%. Với các tổn thương phổi có xâm lấn và di căn thì đôi khi chụp CLVT ngực kết hợp lâm sàng là đủ để chẩn đoán UTP. Tuy nhiên, chẩn đoán xác định loại mô bệnh học vẫn có giá trị để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho bệnh nhân.

Hạch bất thường trung thất là những hạch có một trong những đặc điểm sau tăng kích thước, tăng số lượng đáng kể, hoại tử trung tâm hoặc xuất hiện ở những vùng trung thất mà bình thường không nhìn thấy hạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạch bất thường là 32/34 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 94,1% trên CLVT. Trên hình ảnh X quang phổi chuẩn cũng có 35,3% trường hợp nghi ngờ hạch bất thường trung thất qua các dấu hiệu như các nốt nhỏ đứng thành cụm ở trung thất hoặc dày bất thường đường cạnh khí quản phải hoặc xóa mờ cửa sổ chủ phổi. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Nhung (2016) bệnh nhân có hạch trung thất bất thường chiếm 76,9%. Cung Văn Công (2015) cho thấy 112/141 bệnh nhân có hạch trung thất bất thường chiếm 79,4% [1], [4].

Mối liên quan giữa một số đặc điểm của khối u trên CLVT và típ mô bệnh học

Ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất ở thùy trên bên phải 12/34 chiếm tỷ lệ 46,2%. Các loại ung thư còn lại phân bố đều ở các thùy phổi khác. Chúng thôi chưa tìm thấy nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa thùy phổi và típ mô bệnh học. Tuy nhiên, nghiên cứu của Gharaff và Cs. (2020) [10] và Yue JY và Cs. (2018) [13], đa số ung thư biểu mô tuyến thường gặp ở ngoại vi với tỷ lệ lần lượt là 91,6% và 73,7% so với các típ ung thư khác, đa số UTP típ vảy thường gặp ở trung tâm, sự khác biệt này có ý nghĩa thông kê, trong khi đó nghiên cứu của Moo Suk Park (2003) [11], ung thư phổi tế bào lớn thường gặp ở thùy dưới phổi phải.

Theo nghiên cứu của tác giả Yue JY và Cs. [13], bờ không đều và bờ tua gai chiếm tỷ lệ lần lượt là 97.3% và 33.6% ở UTP típ tuyến, UTP típ vảy có 54.5% bờ tua gai. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đường bờ của khối u và típ mô bệnh học với UTP biểu mô tuyến, khối u có bờ tua gai chiếm tỷ lệ cao hơn (53,8%). Ung thư biểu mô vảy bờ không đều, đa cung chiếm tỷ lệ cao hơn (66,7%) so với bờ tua gai (33,3%). Các trường hợp ung thư tế bào lớn trong mẫu nghiên cứu đều có bờ tua gai 100,0%. Nghiên cứu của chúng tôi có chút khác biệt về tỷ lệ khối u có bờ tua gai và không đều so với các nghiên cứu khác, tuy nhiên đều cho thấy trong UTP không tế bào nhỏ, đặc điểm đường bờ nổi bật là bờ không đều, tua gai. Như vậy, dấu hiệu này rất có giá trị gợi ý chẩn đoán UTP trên CLVT.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cắt ngang 34 bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ được chụp X quang phổi chuẩn và CLVT ngực, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

Đặc điểm GPB ,hình ảnh X quang phổi chuẩn và CLVT ngực

Mô bệnh học: 76,5% là ung thư biểu mô tuyến; 17,6% là ung thư biểu mô vảy; 5,9% là ung thư biểu mô tế bào lớn.

Trên X quang phổi chuẩn: 67,6% UTP không tế bào nhỏ không xác định rõ vị trí thùy, 29,4% ở thùy trên phổi phải, 2,9% ở thùy trên phổi trái; 73,5% khối u không xác định được đường kính lớn nhất, 17,6% u có

kích thước từ 3,1-5cm; 55,9% u là bờ không đều đa cung, 32,4% là bờ hình tua gai, 8,8% là bờ đều nhẵn; không phát hiện xâm lấn thành ngực; nghi ngờ 11,8% có xâm lấn trung thất; nghi ngờ 35,3% có hạch bất thường trung thất.

Trên CLVT ngực: 41,2% UTP không tế bào nhỏ ở thùy trên phổi phải, 20,6% ở thùy dưới phổi phải, 5,9% ở thùy giữa phổi phải; 38,2% khối u có đường kính ngang lớn nhất trên axial là 5,1-7cm, 35,3% u là >7cm, 20,6% u từ 3,1-5cm , 5,9% u ≤3cm; 52,9% UTP không tế bào nhỏ có bờ tua gai, 47,1% bờ không đều đa cung; xác định 91,2% có xâm lấn màng phổi; xác định 5,9% có xâm lấn thành ngực; xác định 20,6% có xâm lấn trung thất; xác định 94,1% có hạch bất thường trung thất.

Mối liên quan giữa một số đặc điểm của khối u trên CLVT và típ mô bệnh học

Ung thư biểu mô tuyến gặp nhiều nhất ở thùy trên bên phải (46,2%). Các loại ung thư còn lại phân bố đều ở các thùy phổi khác.

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đường bờ của khối u và típ mô bệnh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cung Văn Công (2015),** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu ngực trong chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát ở người lớn, Luận án tiến sĩ Y học,Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
2. **Đoàn Thị Phương Lan (2015),** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giá trị của sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán các tổn thương dạng u ở phổi, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
3. **Phạm Văn Lình (2010),** Nghiên cứu ứng dụng dao gamma trong điều trị ung thư phổi tại Bệnh viện trường đại học Y Dược - Đại học Huế, Tạp chí khoa học đại học Huế, 63.
4. **Nguyễn Thị Nhung (2016),** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vai trò của PET / CT trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Đà Nẵng, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường đại học Y Dược Huế.
5. **Nguyễn Quốc Phương (2015),** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và vai trò của cắt lớp vi tính trong đánh giá ung thư phổi không tế bào nhỏ trước và sau điều trị, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường đại học Y Hà Nội.
6. **Trần Lê Sơn và Bùi Văn Giang (2019),** Nghiên cứu đặc điểm cắt lớp vi tính ung thư phổi trước điều trị thuốc ức chế tyrosin Kinase và đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn Recist 1.1, Tạp chí điện quang, 33.
7. **Đoàn Phước Thi và Cs (2018),** Nghiên cứu phân loại mô bệnh học và hóa mô miễn dịch ung thư phổi tại bệnh viện Trung ương Huế (2016-2019), Tạp chí Y học lâm sàng, 58.
8. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 68(6), 394–424.
9. **De Perrot M., Licker M., Bouchardy C., et al (2000).** Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg, 119(1), 21–26.
10. **Gharraf et al (2020).** Role of CT in differentiation between subtypes of lung cancer; is it possible? The Egyptian Journal of Bronchology. 14-28.
11. **Park MS, Shin DH, Chung KY, et al (2003).** Clinical features of bronchogenic large cell carcinoma confirmed by surgical resection. Korean J Intern Med, 18(4), 212-219.
12. **Wu M., Gotway M.B., Lee T.J., et al (2008).** Features of non-small cell lung carcinomas overlooked at digital chest radiography. 518–528.
13. **Yue JY, Chen J, Zhou FM, et al (2018).** CT-pathologic corealation in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Medicine (Baltimore), 97(50), e13362.

ĐÁP ỨNG GIẢI PHẪU BỆNH HOÀN TOÀN (pCR) VÀ GÁNH NẶNG UNG THƯ TỒN DƯ (RCB) TRONG UNG THƯ VÚ SAU HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ TOÀN THÂN

Nguyễn Văn Chủ*

TÓM TẮT

Để đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn được sử dụng là một chỉ số đáp ứng đối với các liệu pháp điều trị mới, việc có một phương pháp chuẩn hóa đo lường và báo cáo khối u tồn dư là điều hết sức cấp thiết. Đánh giá giải phẫu bệnh khối u còn sót lại là một thành phần quan trọng trong các phương pháp tiếp cận đa biến kết hợp giữa gánh nặng ung thư trước và sau điều trị với các đặc điểm sinh học, giúp xác định tiên lượng tốt hơn sau điều trị tân bổ trợ toàn thân.

Từ khóa: Ung thư vú, đáp ứng giải phẫu, gánh nặng ung thư tồn dư, hóa trị tân bổ trợ toàn thân.

SUMMARY

PATHOLOGIC COMPLETE RESPONSE (pCR) AND RESIDUAL CANCER BURDEN (RCB) OF BREAST CANCER FOLLOWING TO NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

In order to retain the pathological complete response to be used as a response indicator for new therapies, it is imperative to have a standardized method of measuring and reporting residual tumors. The pathological evaluation of residual tumor disease is an important component in multivariate approaches that combine pre- and post-treatment cancer burden with biological characteristics, helping to determine a better prognosis. after systemic neoadjuvant treatment.

Key words: Breast cancer, pathologic complete response, Residual Cancer Burden, and neoadjuvant systemic therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa trị tân bổ trợ toàn thân từng sử dụng cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn muộn với mục tiêu là làm cho khối ung thư vú lớn có thể phẫu thuật được, ngày càng trở nên phổ biến. Có một số lý do tiềm năng để xem xét điều trị tân bổ trợ cho ung thư vú giai đoạn sớm [1]. Điều trị hóa chất trước phẫu thuật cho phép bảo tồn vú ở một số bệnh nhân, trong khi người khác sẽ yêu cầu phẫu thuật cắt bỏ vú và có thể cải thiện khả năng sinh sản ở những người hiện có bảo tồn vú. Điều trị trước phẫu thuật cũng cung cấp đánh giá thời gian thực về đáp ứng của khối u để cho phép ngừng phác đồ điều trị nếu không hiệu quả. Hơn nữa, đáp ứng của bệnh nhân với hóa trị tân bổ trợ có thể cung cấp thông tin tiên lượng có thể bổ sung cho dữ liệu tiên lượng kinh điển, như giai đoạn lâm sàng, độ mô học và ER, PR và HER2. Cuối cùng, việc điều trị tân bổ trợ cung cấp cho các nhà nghiên cứu cơ hội duy nhất để kiểm tra sự biến đổi của mô, hình ảnh và các dấu ấn sinh học khác từ thời điểm sinh thiết đến thời điểm phẫu thuật vú xác định sau điều trị tân

**Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Chủ
Email: chunv.nch@gmail.com
Ngày nhận bài: 23.3.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

bổ trợ toàn thân [2]. Đáp với liệu pháp tân bổ trợ toàn thân là một chỉ số kết quả rất ý nghĩa [3], đặc biệt khi đánh giá một phân nhóm ung thư vú [4]. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã khuyến nghị đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn (pCR - pathologic complete response) như một điểm cuối để nhanh chóng phê duyệt các thuốc mới cho điều trị tân bổ sinh ung thư vú giai đoạn sớm có nguy cơ cao, và pertuzumab được phê duyệt gần đây dựa trên tỷ lệ pCR tăng [2] và là một thông số tiên lượng mới [1]. Một phân tích tổng hợp của FDA không cho thấy sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) hoặc không bệnh (DFS) liên quan đến tỷ lệ pCR được cải thiện trong hầu hết các thử nghiệm [3]. Vì thế phê duyệt nhanh có thể dựa trên tỷ lệ pCR được cải thiện; nhưng cải thiện khả năng DFS vẫn là điểm cuối cho sự chấp thuận toàn bộ. Lộ trình quy định mới này nhấn mạnh tầm quan trọng của các phương pháp đánh giá và báo cáo giải phẫu bệnh (GPB) có độ lặp, được chuẩn hóa, cho các thử nghiệm lâm sàng bổ trợ mới. Sử dụng pCR để chứng minh hiệu quả điều trị của các liệu pháp mới, chúng ta phải có định nghĩa và cách tiếp cận chuẩn để đánh giá pCR [1, 5]. Có sự đồng thuận chung rằng bệnh tồn dư ở các hạch nách cho thấy tiên lượng xấu hơn, ngay cả khi đã có pCR ở vú, và do đó định nghĩa về pCR nên bao gồm không có bệnh ở cả hạch và vú [1]. Hơn nữa, với dữ liệu nổi lên về nguy cơ tái phát tại vùng dựa trên đáp ứng ở vú và các hạch, các quyết định về liệu pháp tiếp theo có thể dựa trên đánh giá pCR.

Cần phải đánh giá cẩn thận, có hệ thống bệnh phẩm sau hóa trị tân bổ trợ theo bối cảnh các kết quả lâm sàng và hình ảnh để chẩn đoán chính xác. Kinh nghiệm của mỗi nhà giải phẫu bệnh với các bệnh phẩm hóa trị tân bổ trợ và sự chuẩn hóa dường như ảnh hưởng đến kết quả [5]. Tuy nhiên, đánh giá chính xác giường khối u ban đầu phụ thuộc vào định vị chính xác và lấy mẫu giường u. Do đó, các phương pháp đánh giá đại thể là một yếu tố quyết định lớn nhất để xác định chính xác pCR hoặc bệnh tồn dư. Điều này không chỉ thay đổi điểm cuối, mà còn ngày càng có thể ảnh hưởng đến các quyết định liên quan đến nhu cầu về điều trị bổ trợ toàn thân tại chỗ-tại vùng, nếu dựa trên mức độ bệnh tồn dư [1]. Một cách tiếp cận chuẩn cho đánh giá GPB sau hóa trị tân bổ trợ ung thư vú sẽ cải thiện sự khác nhau giữa các thử nghiệm lâm sàng, cho phép tích lũy bằng chứng mạnh mẽ hơn trong các lĩnh vực thực hành gây tranh cãi như xử lý bệnh phẩm và phục vụ tốt hơn từng bệnh nhân [1, 5].

Một số hệ thống phân loại đã được phát triển để đánh giá pCR với liệu pháp tân bổ trợ toàn thân. Mặc dù, nhìn chung, chúng có những ưu điểm và nhược điểm riêng, hầu hết đều có đã được xác nhận là tương quan với kết quả (OS và DFS) [1]. Gánh nặng ung thư tồn dư (RCB-Residual Cancer Burden) là một công cụ trực tuyến cho việc định lượng bệnh tồn dư đơn giản để áp dụng, có thể lặp lại và đã được được xác thực giá trị lâm sàng với dữ liệu theo dõi dài hạn [6-8].

Định nghĩa

Theo FDA [2], đáp ứng GPB hoàn toàn (pCR) được định nghĩa là:

+ Sự không còn ung thư xâm nhập trên đánh giá mẫu mô vú được cắt bỏ hoàn toàn và tất cả các hạch lympho vùng được bằng nhuộm hematoxylin và eosin sau khi kết thúc

liệu pháp điều trị bổ trợ toàn thân (ypT0/Tis ypN0).

+Hoặc là sự không còn ung thư xâm nhập và ung thư tại chỗ trên đánh giá mẫu vú đã được cắt bỏ hoàn toàn và tất cả các hạch lympho vùng bằng nhuộm hematoxylin và eosin sau khi khi kết thúc liệu pháp điều trị bổ trợ toàn thân (ypT0ypN0).

Tương tự theo AJCC lần thứ 8 [9], đáp ứng GPB hoàn toàn (pCR) được định nghĩa là sự không còn ung thư xâm nhập trên đánh giá giải phẫu bệnh mẫu ở vú gồm cả ung thư xâm nhập mạch máu hoặc mạch bạch huyết hoặc các hạch lympho sau điều trị bổ trợ toàn thân.

Vai trò pCR trong điều trị ung thư vú (đáp ứng điều trị và tiên lượng)

Vai trò tiên lượng

pCR sau hóa trị tân bổ trợ dường như có liên quan đến cải thiện kết quả sống thêm ở bệnh nhân ung thư vú. Những bệnh nhân đạt tỉ lệ pCR thấp có nguy cơ tái phát hơn 69% so với những bệnh nhân còn lại bệnh (HR, 0,31; khoảng xác suất 95% [PI], 0,24-0,39). Hơn nữa, các DFS và OS dường như có thể so sánh được bất kể bệnh nhân có được hóa trị bổ trợ hay không [10]. Phân tích chung theo đánh giá mối liên quan giữa pCRvà lợi ích lâm sàng trong dài hạn gồm DFS và OS ghi nhận bệnh nhân đạt pCR (ypT0/isypN0) cải thiện về DFS (HR=0,48) và OS (HR=0,36) so với các trường hợp không đạt pCR [2, 3].

Mối liên quan giữa pCR và DFS là mạnh nhất ở những bệnh nhân bị ung thư vú bộ 3 âm tính hoặc HER2 dương tính, tương ứng là 82% và 68%, ít có khả năng tái phát bệnh hơn sau khi pCR được xác định là thiếu tất cả các dấu hiệu của ung thư xâm nhập ở vú và hạch phẫu thuật sau khi điều trị bằng hóa trị liệu. Bệnh nhân có ung thư vú thụ thể hormone (HR) dương tính / HER2 âm tính có pCR cũng cho thấy xu hướng giảm nguy cơ tái phát; tuy nhiên, dữ liệu không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, những bệnh nhân có pCR cho thấy nguy cơ tử vong thấp hơn 78% so với những người không có pCR (HR, 0,22; 95% PI, 0,15-0,30), một xu hướng hằng định ở các ung thư vú bộ 3 âm tính, HER2 dương tính và phân nhóm HR dương tính / HER2 âm tính.

DFS 5 năm (88% so với 67%) và OS (94% so với 75%) cũng vượt trội hơn có ý nghĩa ở những bệnh nhân có pCR so với những bệnh nhân còn bệnh tồn dư. So sánh, các nhóm bộ ba âm tính (90% so với 57%), HER2 dương tính (86% so với 63%) và HR dương tính / HER2 âm tính (97% so với 88%) đã chứng minh DFS được cải thiện, với kết quả tương tự được thấy ở OS. DFS 5 năm ở những bệnh nhân có pCR được tiếp theo bằng hóa trị bổ trợ là 86% so với 88% ở những bệnh nhân có pCR mà không có thêm hóa trị bổ trợ. Mối liên quan giữa pCR và sự tái phát giảm là có thể so sánh được và không có sự khác biệt đáng kể về tỷ suất chênh giữa cả hai nhóm (66% so với 64%; sự khác biệt của test T theo cặp ở log-HR, 0,02; 95% PI, 0,75-0,73; P = 60). Các kết quả tương tự khi có hoặc không có hóa trị bổ trợ ở những bệnh nhân đạt được pCR sau hóa trị tân bổ trợ có thể phản ánh sinh học khối u và cho thấy hóa trị bổ trợ có tiềm năng bị bỏ qua ở một số trường hợp nhất định [10]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng tình trạng hạch sau điều trị là một yếu tố quan trọng quyết định tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) và sống thêm toàn bộ OS, bất kể sự đáp ứng

trong vú. Tỷ lệ DFS và OS trở nên xấu với tăng số lượng hạch và kích thước ổ di căn. Kích thước ổ di căn lớn nhất là yếu tố dự báo mạnh mẽ nhất cho tỷ lệ sống thêm trong phân tích đa biến. Các ổ vi di căn và tế bào u biệt lập được tìm thấy sau điều trị tân bổ trợ toàn thân là các dự đoán sự sống thêm xấu hơn. Ổ vi di căn <2 mm, gồm cả tế bào u biệt lập, dự đoán về kết quả xấu hơn. Không có sự khác biệt trong DFS và OS giữa các nhóm khi kích thước của ổ di căn còn lại lớn nhất là được chia nhóm thành <0,1 cm, 0,1 tới 1 cm và ≥1 cm ở những bệnh nhân có hạch nách đã được xác định trước khi hóa trị tân bổ trợ. Không thay đổi tiên lượng đối với di căn tiềm ẩn được xác định bởi nhuộm hóa mô miễn dịch với cytokeratin [2].

Vai trò tiên đoán

Ở bệnh nhân sử dụng liệu pháp tân bổ trợ, tiêu chí pCR có thể được đánh giá trong vòng vài tháng sau khi bắt đầu sử dụng thuốc và có thể là phương phápphù hợp để tiên đoán lợi ích lâm sàng [2]. pCR không chỉ thay đổi điểm cuối, mà còn ngày càng có thể ảnh hưởng đến các quyết định liên quan đến nhu cầu về điều trị bổ trợ toàn thân tại chỗ-tại vùng, nếu dựa trên mức độ bệnh tồn dư [1]. Theo truyền thống, các thử nghiệm ung thư vú tập trung vào việc bổ sung các liệu pháp toàn thân bổ sung để giảm nguy cơ tái phát. Tuy nhiên, việc bổ sung các liệu pháp có thể gây thêm độc tính và điều trị quá mức cho nhiều bệnh nhân. Mô hình hóa trị tân bổ trợ cung cấp thêm nhiều thuận lợi so với hóa trị bổ trợ, bao gồm đánh giá nhanh các đáp ứng điều trị bằng cách sử dụng các dấu ấn sinh học thay thế như pCR [10]. Các thử nghiệm tân bổ trợ ngẫu nhiên so sánh cùng một phương pháp điều trị trước phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật đã gợi ý rằng pCR có thể dự đoán kết quả lâu dài ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được điều trị tân bộ trợ toàn thân. Đáp ứng với liệu pháp tân bổ trợ toàn thân là một chỉ số kết quả tốt nhất, đặc biệt khi được đánh giá bởi phân nhóm ung thư vú [2].

Đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn (pCR)

Đánh giá pCR trước điều trị tân bổ trợ

Chẩn đoán ban đầu trên sinh thiết lõi vú. Typ mô bệnh học, độ mô học, thụ thể estrogen (ER),thụ thể progesterone (PR) và tình trạng HER2, cũng như bất kỳ tham số nào khác được sử dụng để chọn liệu pháp tân bổ trợ toàn thân (ví dụ, Ki67, xét nghiệm đa gen) nên được đánh giá trên sinh thiết kim lõi. Nhiều hệ thống để phân độ đáp ứng khối u với điều trị đòi hỏi so sánh mật độ tế bào với sinh thiết trước điều trị, như hệ thống Miller - Payne, Pinder, Sinn và Sataloff. Bao gồm ước tính của mật độ tế bào u trong sinh thiết kim lõi có giá trị nếu các hệ thống này sẽ được sử dụng để chia độ đáp ứng ở bệnh phẩm mổ.

Nên đặt clip tại thời điểm sinh thiết mẫu để chẩn đoán hoặc nghiên cứu, ngay cả khi có kế hoạch cắt bỏ vú. Sau khi hoàn thành tân bổ trợ toàn thân, nếu không đặt clip, khó có thể xác định đúng vùng u ở trong vú hoặc đảm bảo rằng vùng thích hợp để lấy mẫu.

Đánh giá giai đoạn trước điều trị và phẫu thuật sau tân bổ trợ

Trong trường hợp đáp ứng X quang hoàn toàn, trung tâm của giường khối u nên được loại bỏ, bao gồm bất kỳ clip X quang nào. Kỹ thuật định vị trước hoặc trong phẫu thuật và định hướng mẫu bệnh phẩm của bác sĩ phẫu thuật là bắt buộc.

Đánh giá hạch nách trước điều trị

Nên siêu âm hạch nách thường quy để đánh giá các hạch nách, kèm chọc hút kim nhỏ hoặc sinh thiết kim ở những hạch có hình ảnh bất thường. Do đó, sinh thiết hạch cửa trước khi điều trị tân bổ trợ nên được giới hạn ở các trường hợp nơi tình trạng các hạch trước điều trị được yêu cầu để quyết định điều trị toàn thân hay là điều trị tại chỗ. Sinh thiết hạch cửa trước điều trị ngăn chặn đánh giá đáp ứng hạch với điều trị tân bổ trợ toàn thân, và vô hiệu giai đoạn yp AJCC và tính toán điểm gánh nặng ung thư còn lại (RCB - Residual Cancer Burden) nếu hạch cửa được sinh thiết ban đầu dương tính.

Đánh giá bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị tân bổ trợ toàn thân

Thông tin lâm sàng cần thiết cho đánh giá giải phẫu bệnh

Cần làm việc nhóm đa chuyên khoa (ví dụ: bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ X quang và bác sĩ giải phẫu bệnh) phối hợp như một đội ngũ chăm sóc bệnh nhân. Ở mức tối thiểu, giấy yêu cầu xét nghiệm phải cho biết liệu pháp tân bổ trợ toàn thân đã được thực hiện, cùng với vị trí và kích thước u trước điều trị.

Xử lý bệnh phẩm

Đánh giá đại thể bệnh phẩm vú cần có các thông tin về:

- Biểu hiện lâm sàng ban đầu và đặc điểm hình ảnh (kích thước, số lượng và vị trí u, vi calci phối hợp).
- Đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh đây nhất về đáp ứng lâm sàng gần.
- Số lượng và vị trí của các chỗ sinh thiết, clip và hạt phóng xạ.

Đánh giá bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị tân bổ trợ toàn thân cần chính xác và thông báo về sự đáp ứng khối u với điều trị. Bệnh phẩm nên được phẫu tích khi còn tươi để xác định các mốc của giường u nguyên phát và để đảm bảo ngấm formalin tốt.

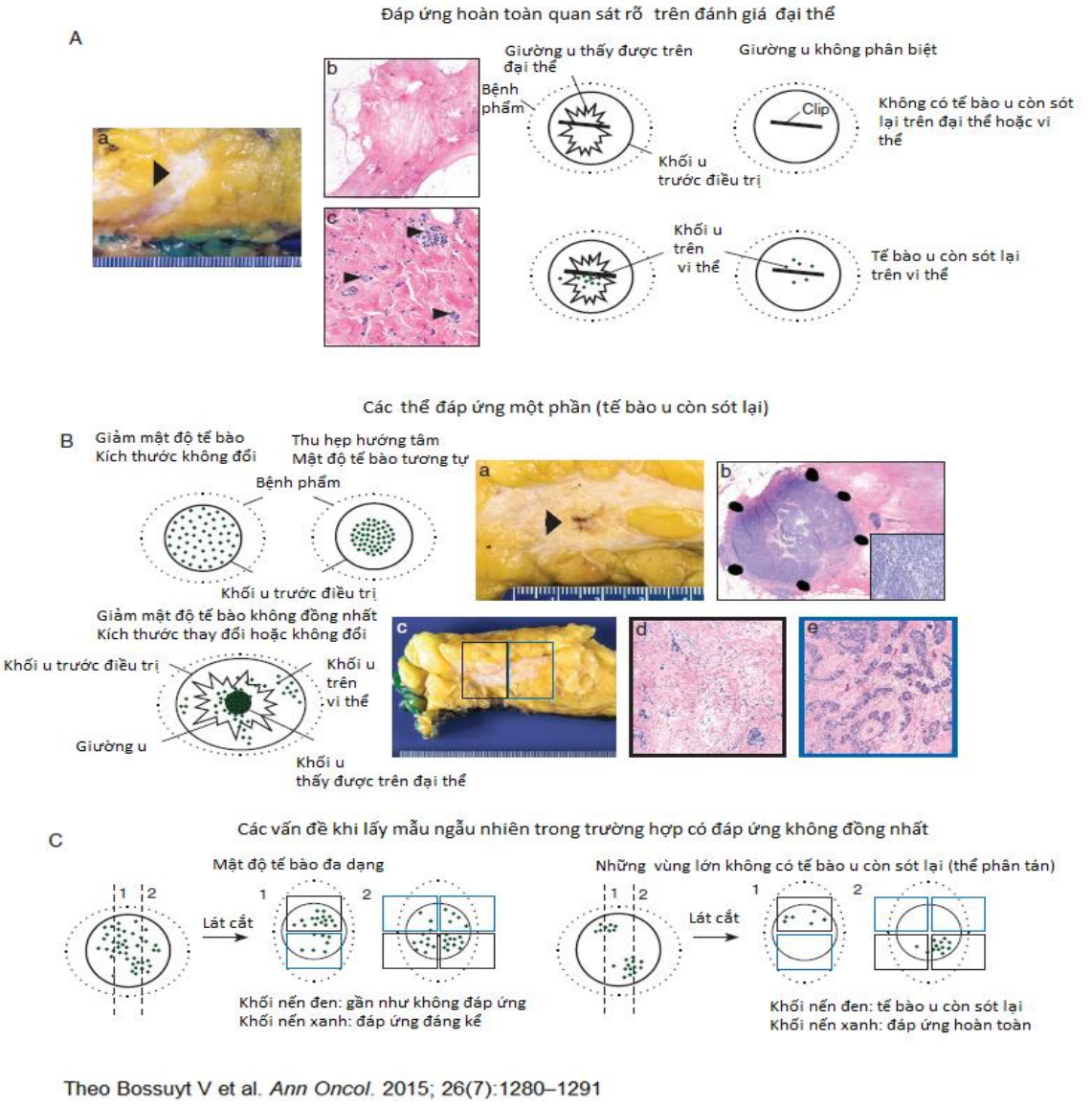
Vẽ bản đồ bệnh phẩm

Cần vẽ bản đồ cẩn thận và lấy mẫu rộng hơn để đánh giá mô bệnh học. Tốt nhất nên chụp ảnh của các cắt lát bệnh phẩm khi phẫu tích (chụp X quang bệnh phẩm, chụp ảnh, hoặc vẽ) và sau đó sử dụng làm bản đồ cho các lát cắt đã được lấy, để có thể dễ hiểu hơn kết quả mô bệnh học của bất kỳ mô u nào tồn dư. Hình ảnh đại thể chính xác hơn và tương quan với các mảnh mô bệnh học sẽ giảm số lượng các mảnh u vú cần lấy và tăng hiệu quả, độ chính xác của đánh giá giải phẫu bệnh. Điều này có thể tiết kiệm thời gian và chi phí trong khi có thể lý giải kết quả giải phẫu bệnh nhất quán và cẩn thận.

Hình ảnh đại thể của khối u/giường u có thể giống như khối u không được điều trị, hoặc mềm hơn và không xác định, hoặc giống như vị trí sinh thiết, hoặc xơ hóa lan tỏa, hoặc không thể xác định.

Lấy mẫu ở các bệnh phẩm mổ cắt u nhỏ

Nếu có u tồn dư rõ trên đại thể, lúc đó có thể lấy một mẫu nghiên cứu. Trong trường hợp đại thể không rõ, hoặc có nghi ngờ lâm sàng về vị trí của giường khối u, lúc đó cần lấy toàn bộ mẫu bệnh phẩm. Điều quan trọng là các mảnh cắt nhỏ có đủ tổn thương. Giường/clip khối u phải được xác định. Nếu giường khối u lan rộng đến bờ diện cắt nên được ghi chú.



Theo Bossuyt V et al. *Ann Oncol.* 2015; 26(7):1280–1291

Hình 1: Các thể đáp ứng của khối u và các vấn đề liên quan đến lấy mẫu để đánh giá MBH: sơ đồ tổng quan với các hình minh họa đại thể và vi thể. (A) Khi có pCR, có thể quan sát được giường khối u tồn dư. Trong những trường hợp khác, không thể phân biệt được giường u, việc lấy mẫu đúng vùng chỉ có thể được xác nhận qua mối tương quan hoàn toàn giữa kết quả hình ảnh và lâm sàng và sự xác định của clip. Thông thường, bệnh tồn dư trên vi thể được phát hiện khi không có khối u tồn dư trên đại thể. (a) Hình ảnh đại thể của giường u (mũi tên), (b) Tiêu bản giường u nhuộm hematoxylin và eosin (H&E) ở độ phóng đại thấp: không còn u, (c) Tiêu bản giường u nhuộm H&E của một bệnh nhân khác ở độ phóng đại cao, còn sót một ít tế bào u (mũi tên nhỏ). (B) Đáp ứng một phần gồm giảm mật độ tế bào nhưng không thay đổi kích thước khối u hoặc khối u

thu hẹp hướng tâm nhưng mật độ tế bào u không đổi. Thông thường, mức giảm mật độ tế bào u không đồng nhất và tế bào u còn sót lại vượt ngoài giường u quan sát được trên đại thể. (a) Hình ảnh đại thể của giường u với khối u tồn dư (mũi tên). (b) Tiêu bản nhuộm H&E (độ phóng đại cao và thấp) của bệnh nhân khác có tế bào u còn sót lại tập trung thành nốt với mật độ tế bào cao ở giường u (thu hẹp hướng tâm). (c) Hình ảnh đại thể của tế bào u còn sót lại ở dạng thường gặp nhất với khối u tồn dư phân tán khắp giường u xơ hóa. (d, e) Tiêu bản nhuộm H&E độ phóng đại trung bình của 2 khối nến giường u khác nhau (khung màu xanh và màu đen) cho thấy mật độ tế bào thường rất đa dạng giữa các khối nến. (C) Khi sự giảm mật độ tế bào không đồng nhất, lấy mẫu ngẫu nhiên có thể dẫn đến sự ước lượng mật độ tế bào rất khác nhau. Khi sự giảm mật độ tế bào khác nhau đến mức có những vùng có pCR (không có tế bào u còn sót lại) và cũng có nhiều vùng có khối u còn sót lại (thể phân tán) sẽ có sự khác nhau giữa những người đánh giá, cũng như sự không nhất quán giữa các hướng dẫn về việc đo kích thước và khi đó cần xem xét nhiều ổ. Ví dụ: theo phân loại giai đoạn bệnh của AJCC, nên đo ổ ung thư xâm lấn liên tục lớn nhất. Vùng xơ hóa xen kẽ cần loại bỏ trong khi những hệ thống khác gộp cả những vùng này. Ngoài ra, có thể có sự khác nhau giữa những người quan sát về mức độ xơ hóa được phép trong ổ liên tục lớn nhất này.

Lấy mẫu ở các bệnh phẩm cắt khối u lớn/mổ cắt vú (Lấy một phần)

Phải kết hợp giữa lâm sàng và kết quả hình ảnh để đảm bảo chính xác vùng cần lấy mẫu. Lấy mẫu nên bao gồm giường khối u có thể thấy trên đại thể và / hoặc vị trí của bất kỳ điểm clip đánh dấu và tổ chức liền kề để lấy cả vùng nghi ngờ ung thư trước điều trị (Hình 1).

Lý tưởng nhất, bệnh phẩm được cắt lát mỏng để lộ mặt cắt ngang lớn nhất của vùng có liên quan trước điều trị. Nên lấy một hoặc nhiều khối nến đại diện cho toàn bộ diện cắt của vùng có liên quan trước điều trị cắt mỗi lát 1 cm chứa vùng có liên quan trước điều trị, hoặc, đối với các khối u rất lớn, 5 khối nến đại diện của một mặt cắt ngang của vùng có liên quan trước điều trị/ 1 -2 cm kích thước trước điều trị, lên đến tổng số tối đa là 25 khối nến. FDA đã khuyến nghị lấy "tối thiểu một khối nến/mỗi cm kích thước khối u trước điều trị, hoặc ít nhất tổng số 10 khối nến, tùy theo số nào lớn hơn". Để đánh giá mật độ tế bào của giường khối u rất lớn, 5 khối nến là đủ để đại diện cho mặt cắt ngang lớn nhất của giường khối u tồn dư và tính RCB.

Cần mô tả chính xác để tái cấu trúc của bệnh phẩm trong quá trình đánh giá mô bệnh học cho các phép đo lường chính xác và ước tính mật độ tế bào. Nên thực hiện các hình ảnh trực quan, như chụp ảnh, chụp X quang bệnh phẩm, hoặc sơ đồ phác thảo, với các chú thích để chỉ ra vị trí nơi các mảnh mô được lấy để đánh giá mô bệnh học.

Nếu không thấy bệnh tồn dư trên các mảnh đầu tiên, hoặc nếu sự phân bố của bệnh không tương ứngvới nhận xét đại thể ban đầu, lúc đó cần lấy thêm khối nến. Các khối nến lấy thêm, bao gồm các mảnh diện cắt,nên được lấy như các bệnh phẩm không điều trị tân bổ trợ.

Nhiều tổn thương trong bệnh phẩm cắt u hoặc cắt vú

Ở bệnh phẩm có nhiều tổn thương, mỗi tổn thươngnên được xử lý như một tổn thương đơn thuần như mô tả"Lấy mẫu ở bệnh phẩm cắt u lớn / cắt vú" (lấy một phần) ở trên, có lấythêm các khối nến mô xen giữacác u để đảm bảo rằng chúng thực sự tách biệt vàđể đánh giá sự hiện diện của bệnh khác kèm theo,như ung thư thể nội ống.

Kết quả mô bệnh học

Typ mô bệnh học và độ mô học

Các khối u typ không đặc biệt điển hình trước điều trị có thể có hình ảnh thùy sau hóa trị tân bổ trợ. Điều trị có thể gây ra tăng sắc và đa hình nhân, bào tương rộng và hốc hóa; tuy nhiên, kết quả nên được so sánh với mẫu sinh thiết trước điều trị. Tỷ lệ nhân chia có thể giảm do điều trị; kết quả này được kết hợp với sự tiên lượng tốt hơn (DFS và OS) và nguy cơ phát triển di căn xa thấp hơn. Tế bào không đồng nhất trong khối u có thể được phản ánh bởi đáp ứng điều trị đa dạng và bởi các vùng có hình ảnh mô học và độ mô học khác nhau.

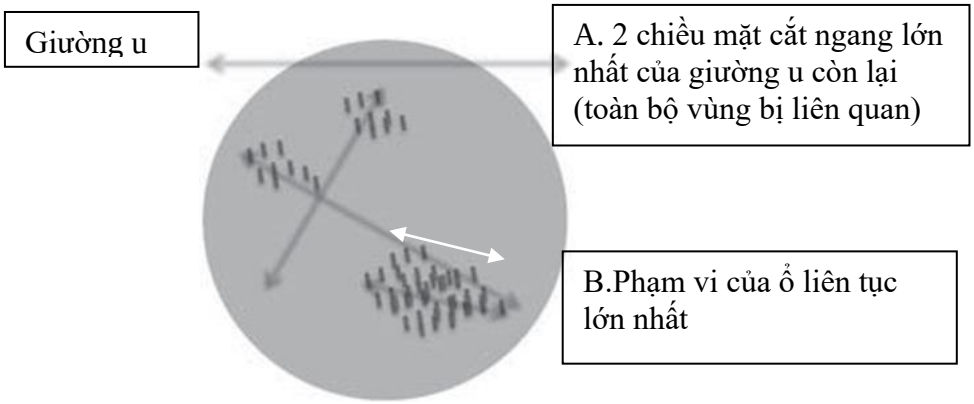
Nếu có nhiều u và các khối u khác nhau về hình thái được phân tách rõ bởi mô mỡ, nên báo cáo chúng là những tổn thương riêng biệt. Tuy nhiên,cần lưu ý rằng khối u tồn dư lớn nhất được sử dụng để xác định cả RCB và giai đoạn yp. Lưu ý rằng giai đoạn ypT được xác định bởi các ổ ung thư xâm nhập liên tục lớn nhất, trong khi RCB sử dụng hai chiều của diện tích ung thư xâm nhập còn lại lớn nhất ở giường khối u (không cần phải liên tục).

Kích thước và phạm vi

Kích thước/phạm vi của khối u thường khó đánh giá hơn sau điều trị toàn thân. Có hai thể đáp ứng u chủ yếu sau liệu pháp tân bổ trợ toàn thân: thể thu hẹp hướng tâm và thể phân tán (Hình 1). Đo kích thước tổn thương ở thể thứ 2 có thể khó khăn. Có hai tùy chọn chính để đo kích thước trong trường hợp này:

(A) Đo kích thước giường u tồn dư trong hai chiều (được sử dụng để tính điểm RCB): phạm vi của vùng các đảo tế bào ung thư xâm lấn còn lại và mô đệm xen kẽ. Điều này không bao gồm giường u ngoài khu vực chứa tế bào u xâm lấn tồn dư [1, 5].

(B) Kích thước u AJCC phiên bản thứ 7: nếu khối u còn lại bao gồm các ổ vi thể trong mô đệm xơ, đánh giá ypT nên dựa vào vùng ung thư biểu mô xâm lấn liên tục lớn nhất, với một chỉ điểm có nhiều ổ ('M') [1, 5].



Mật độ tế bào

Ngoài ảnh hưởng lên kích thước khối u, liệu pháp tân bổ trợ toàn thân thường có ảnh hưởng sâu sắc đến tế bào u. Kích thước khối u có thể không giảm, nhưng tế bào về tổng thể có thể giảm rõ, tế bào u tồn dư là một yếu tố quan trọng trong việc đánh giá đáp ứng. So sánh mật độ tế bào trước và sau điều trị là yếu tố chính của các hệ thống để chia độ đáp ứng. Vì mật độ tế bào u thường không đồng nhất, sinh thiết lõi trước điều trị có thể không đại diện cho toàn bộ khối u. Tương tự, các thay đổi ở tế bào u do liệu pháp tân bổ trợ toàn thân có thể không đồng nhất và do đó cần lấy mẫu rộng hơn để đánh giá chính xác mật độ tế bào u.

Xâm nhập mạch bạch huyết

Có xâm nhập bạch mạch ở trường hợp không có u tồn dư, tuy hiếm gặp. Sự xâm nhập bạch mạch của u tồn dư KHÔNG nên phân loại là pCR và cần ghi vào kết quả GPB là khối u tồn dư ở thể trong mạch. Cần đảm bảo giường u đã được xác định chính xác được và lấy mẫu đầy đủ để loại trừ tồn dư và đảm bảo xâm lấn bạch mạch thực sự, không phải DCIS hoặc co rút mô đệm giả tạo. Điều này có thể khó khăn; cần nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định sự xâm nhập mạch. Sự xâm nhập bạch mạch có thể được định lượng là ổ hoặc lan rộng với định nghĩa là một hoặc nhiều ổ trong nhiều hơn một khối nến.

Bờ diện cắt

Trong trường hợp có đáp ứng đa dạng dẫn đến nhiều ổ nhỏ ung thư tồn dư một cách tinh tế ở giường khối u, ung thư biểu mô có thể rõ ràng vượt quá bờ diện cắt âm tính. Mở rộng giường u đến bờ diện cắt và bờ nào có liên quan cần được ghi lại.

Đánh giá hạch nách sau điều trị

Hiện tại, giai đoạn hạch ở những bệnh nhân đã được điều trị tân bổ trợ toàn thân thường được thực hiện bởi hoặc sinh thiết hạch cửa, hoặc vét hạch nách. Quy trình đánh giá các hạch cửa và các hạch nách giống như các bệnh phẩm không điều trị tân bổ trợ. Tất cả hạch được vét nên được cắt ở khoảng cách 2 mm và lấy toàn bộ để đánh giá mô học. Các bác sĩ GPB đánh giá tổ chức hạch nách nên chú trọng vào các mô có thể đại diện cho hạch để đánh giá vi thể.

Kích thước ổ di căn lớn nhất phải là đo trên vi thể và ghi chú sự phá vỡ vỏ hạch. Các tế bào u sau điều trị tân bổ trợ toàn thân thường biểu hiện dưới dạng các tế bào đơn lẻ rải rác trong một vùng mô đệm phản ứng hoặc mô lympho hoặc ở dạng xơ hóa, các bể chất nhày, hoặc đám mô bào bọt lớn. Trong hoàn cảnh này, cần đo kích thước vùng đó kể cả chỉ bị di căn một phần và không chỉ đo kích thước của cụm u lớn nhất. Các ổ nhỏ hơn riêng biệt rõ trong một hạch không được gộp thành kích thước lớn nhất. Các bệnh phẩm có vi di căn hoặc các tế bào u độc lập ở hạch không phải là pCR.

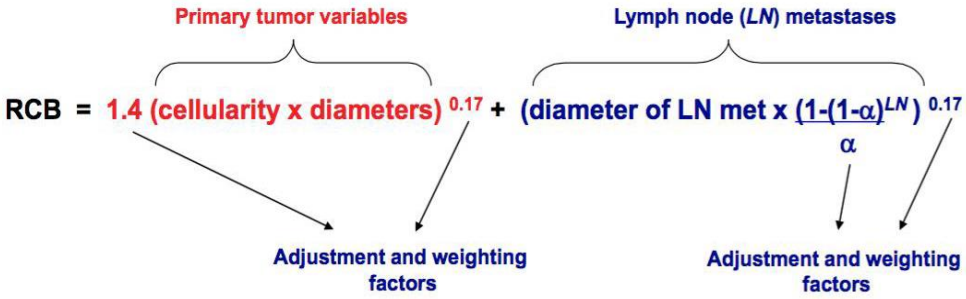
Biểu hiện hiệu quả điều trị ở dạng xơ hóa, các bể chất nhày, hoặc đám mô bào bọt lớn. Các bệnh nhân này có kết quả trung bình giữa nhóm hạch hoàn toàn âm tính và hạch dương tính sau khi điều trị tân bổ trợ toàn thân. Các hạch bị di căn trước đây cũng có thể trông hoàn toàn bình thường sau khi điều trị. Trong hoàn cảnh này, bệnh phẩm (bao gồm đuôi nách, nếu cắt bỏ vú) nên xem xét lại cẩn thận để đảm bảo tất cả các hạch đã được phẫu tích. Kẹp clip các hạch bị di căn trước điều trị cũng có thể có giá trị trong việc xác định đáp ứng hạch.

AJCC khuyến nghị các tế bào u biệt lập sau hóa trị được gọi là hạch âm tính (ypN0itc) nhưng không được coi là pCR [9]. Trong khi đó WHO khuyến nghị các tế bào u biệt lập sau hóa trị gọi là hạch dương tính.

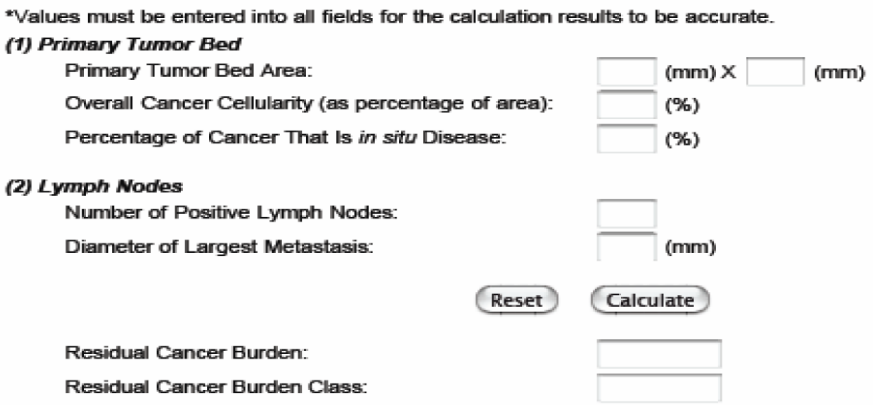
Gánh nặng ung thư tồn dư (RCB) [6]

Hệ thống RCB không đòi hỏi mật độ tế bào trước điều trị, nhưng đề xuất được tiêu chuẩn hóa việc lấy mẫu bệnh phẩm với đánh giá mật độ tế bào trung bình trên diện tích hai chiều lớn nhất của giường u tồn dư. Đối với RCB, diện tích giường u được xác định bởi hai chiều lớn nhất của giường u trên đại thể được xác định bằng cách kiểm tra đại thể có hoặc không kèm theo chụp X quang bệnh phẩm, nhưng có thể được xem lại sau sau khi các tiêu bản tương ứng đã được xem dưới kính hiển vi. Do đó, tầm quan trọng mô tả khối nền chính xác và tính chất thích hợp của một bản đồ minh họa để xác định cách các tiêu bản ghép thành bản đồ giường u đại thể. Các tiêu chuẩn mật độ tế bào trực tuyến được cung cấp ở trang web của RCB và những hình ảnh trong ấn phẩm cho điểm Miller Payne rất hữu ích hỗ trợ cho các bác sĩ GPB trong việc ước tính mật độ tế bào. Sự có hay không có DCIS tồn dư và tỷ lệ phần trăm của khối u tồn dư biểu hiện như ung thư tại chỗ, cũng nên được ghi nhận theo RCB.

RCB được ước tính từ các mảnh bệnh phẩm thường quy của vị trí khối u vú nguyên phát và các hạch bạch lympho vùng sau điều trị tân bổ trợ kết thúc. Sáu biến được gộp trong một công thức tính toán.



Công thức tính toán và mô tả chi tiết tại như sau [11]:



RCB là một biến liên tục sử dụng mật độ tế bào của ung thư biểu mô xâm lấn tồn dư sau điều trị ở giường khối u, số lượng hạch di căn và kích thước ổ di căn hạch lớn nhất, với nhiều điểm "cutoff" để xác định 4 độ:

-RCB 0: Không còn ung thư biểu mô ở vú hoặc hạch (pCR)

-RCB I: Đáp ứng một phần (bệnh tồn dư tối thiểu)

-RCB II: Đáp ứng một phần (bệnh tồn dư trung bình)

-RCB III: Kháng điều trị hóa chất (bệnh tồn dư nhiều)

Thông tin liên quan có thể được gộp trong một kết quả GPB (chẩn đoán hoặc nhận xét) mà không cần báo cáo kết quả tính chỉ số RCB. Một ví dụ về thông tin liên quan từ một báo cáo sẽ là:

• Ung thư biểu mô xâm lấn tồn dư với hiệu quả hóa trị.

• Ung thư biểu mô tồn dư có kích thước 2,4 x 1,8 cm và chứa khoảng 10% mật độ tế bào u.

• Ung thư biểu mô tế bào tồn dư, typ đặc biệt có hoại tử, chiếm 5% ung thư biểu mô tồn dư.

• 3/14 hạch nách bị di căn ung thư biểu mô.

• Ổ di căn lớn nhất có đường kính là 4 mm.

Từ các kết quả trên, người ta có thể tính toán RCB bằng các kết quả sau: d1 = 24 mm, d2 = 18 mm, %CA =10%, %CIS = 5%, LN = 3, dmet = 4 mm. RCB = 3.031, độ II.

Giường u nguyên phát

Đánh giá giải phẫu bệnh của giường u vú nguyên phát ở vú đòi hỏi bác sĩ GPB phải đưa ra 3 phán đoán về giường u nguyên phát:

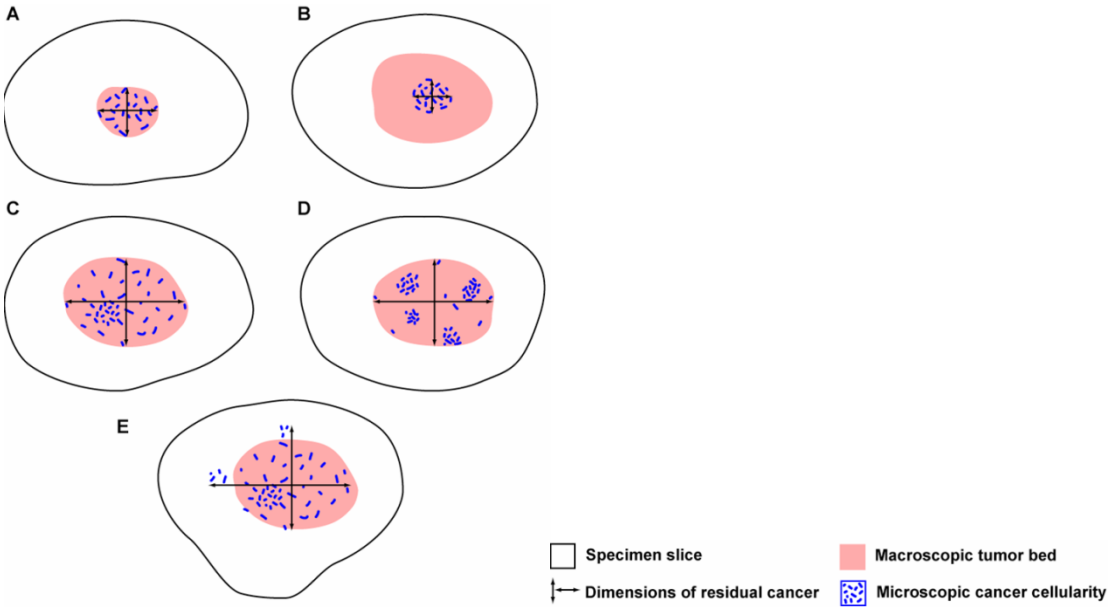
i. Xác định kích thước mặt cắt ngang của giường u còn lại (d1 và d2),

ii. Ước tính tỷ lệ diện tích giường u tồn dư đó có liên quan đến ung thư (% CA),và

iii. Ước tính tỷ lệ thành phần ung thư tại chỗ (% CIS).

Xác định giường khối u

Trong trường hợp bệnh đa ổ, các phép tính RCB là từ giường u còn lại lớn nhất. Trong trường hợp mức độ ung thư tồn dư dưới kính hiển vi không tương quan với kích thước giường u tồn dư trên đại thể, kích thước giường u sẽ được tính theo kết quả vi thể. Sơ đồ dưới đây minh họa cách đo kích thước giường u tồn dư trên đại thể đầu tiên được ước tính từ các kết quả đại thể (vùng màu hồng) nhưng có thể được sửa đổi sau khi xem các tiêu bản từ diện tích giường u tồn dư trên đại thể theo phạm vi ung thư tồn dư (màu xanh).



Trong các sơ đồ này, kích thước giường u tồn dư trên đại thể ở các ví dụ A, C, D cũng xác định cuối cùng kích thước của giường u tồn dư sau khi xem xét vi thể. Tuy nhiên, kích thước giường u tồn dư trên đại thể ở ví dụ B đánh giá quá mức phạm vị ung thư tồn dư, và do đó kích thước của giường u tồn dư (d1 và d2) sẽ được thay đổi sau khi đánh giá vi thể phạm vị ung thư tồn dư ở các tiêu bản tương ứng từ giường u đại thể. Trong một ví dụ khác (E), ung thư tồn dư trên vi thể vượt ra ngoài giới hạn của giường u đại thể. Một lần nữa, kích thước của giường u tồn dư (d1 và d2) sẽ được sửa đổi sau khi đánh giá vi thể về phạm vi ung thư tồn dư được nhận thấy vượt ra ngoài giường u đại thể.

Cách tiếp cận này cho thấy sự khác biệt về sự tập trung và phân bố ung thư tồn dư ở một giường u. Trong hình minh họa ở trên, % CA được ước tính trong ví dụ A sẽ cao (ở một diện tích nhỏ), trong khi % CA được ước tính cho các ví dụ C và D sẽ thấp hơn (ở một vùng lớn hơn). Trong ví dụ C và D, % CA ước tính có thể tương tự nhau, mặc dù sự phân bố ung thư trong giường u tồn dư là khác nhau ở hai ví dụ này.

Ước tính mật độ tế bào trong giường u

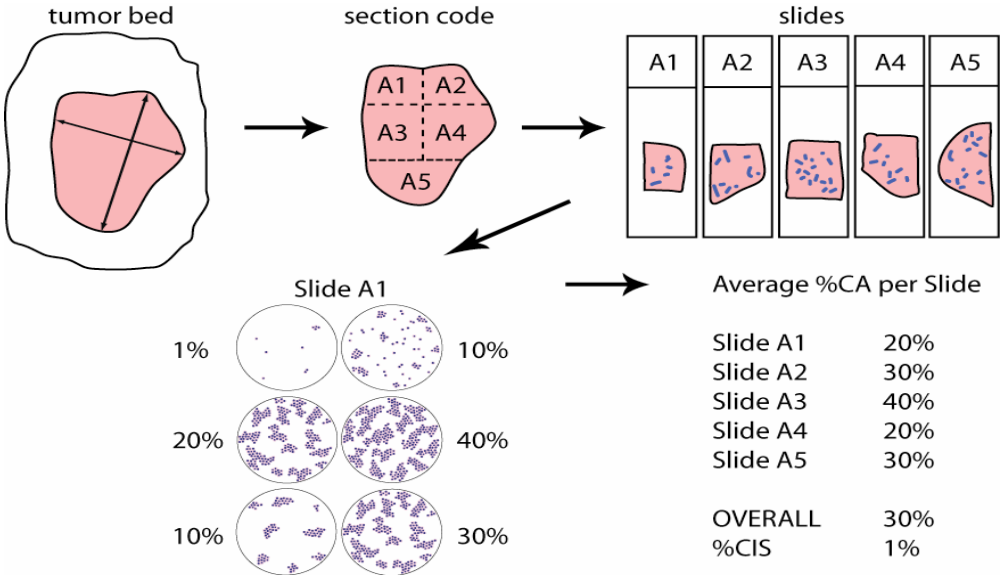
Tỷ lệ ung thư (% CA) và tỷ lệ thành phần tại chỗ (% CIS) được ước tính từ đánh giá tiêu bản bằng kính hiển vi từ khu vực giường u tồn dư. Cách hiệu quả nhất để có được thông tin này là để đo lường và gửi làm MBH diện tích mặt cắt ngang giường u tồn dư lớn nhất, và để chỉ định trong báo cáo mà tiêu bản nào đại diện cho mặt cắt ngang của giường khối u. Sau khi xem xét các tiêu bản này, bác sĩ GPB có thể ước tính mật độ tế bào trung bình ở giường khối u trên mỗi tiêu bản để ước tính mật độ tế bào trung bình toàn bộ của diện tích giường khối u (minh họa dưới đây).

Vấn đề then chốt là:

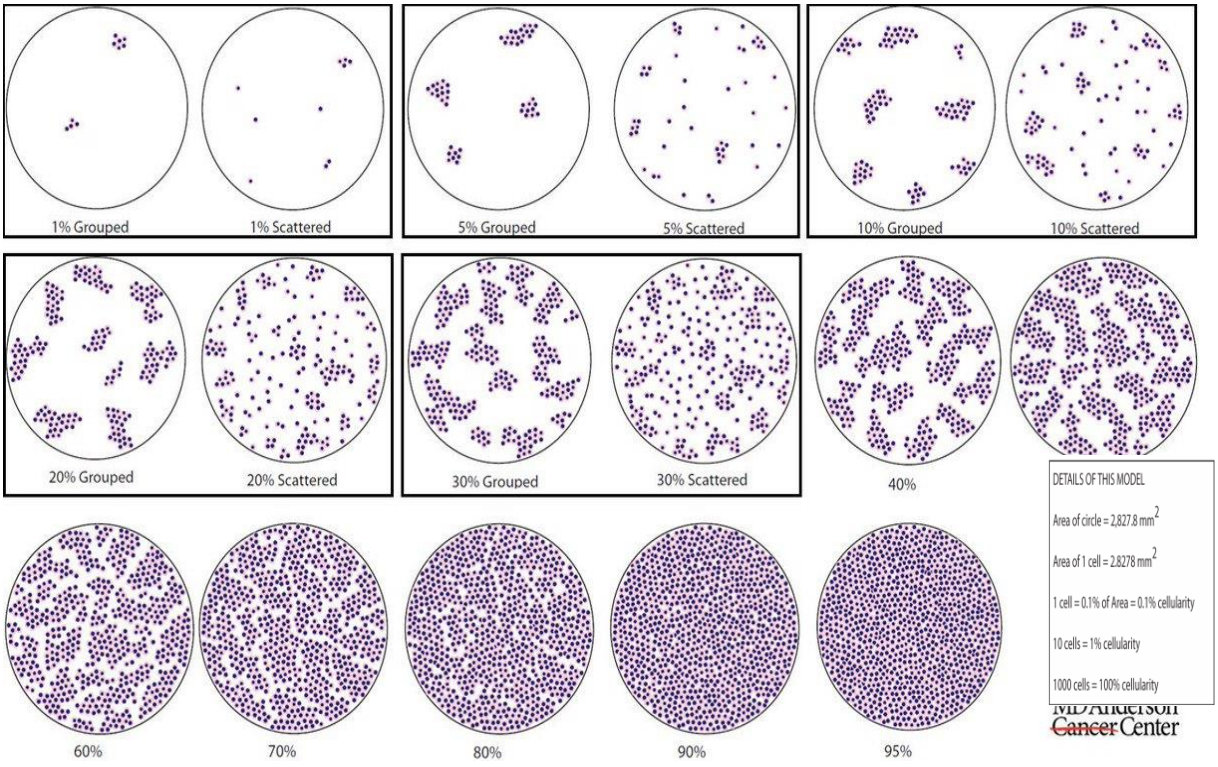
i. Xác định giường khối u đại thể là diện tích mặt cắt ngang lớn nhất.

ii. Lấy các phần đại diện cho diện tích giường khối u đó như các tiêu bản riêng lẻ.

iii. Xem lại các tiêu bản đó để ước tính % CA và % CIS ở giường khối u còn lại.



Cách thực hành để ước tính % CA trong một tiêu bản là khoanh tròn bằng chấm mực vào giường u trên mỗi tiêu bản làm từ giường u tồn dư được xác định trên đại thể (ví dụ, tiêu bản A1 - A5 trong ví dụ trên). Sau đó sử dụng kính hiển vi để ước tính mật độ tế bào trong từng trường vi kính hiển vi trên toàn vùng giường u. Trong mỗi trường kính hiển vi, % CA có thể được ước tính bằng cách so sánh tỷ lệ diện tích giường khối u tồn dư chứa ung thư (xâm lấn hoặc tại chỗ). Ước tính trung bình số đọc cho % CA trong diện tích mặt cắt ngang. Thực hiện tương tự cho thành phần tại chỗ (% CIS). Ước tính làm tròn số gần nhất cho hàng chục phần trăm, nhưng bao gồm 0%, 1% và 5% cho các vùng có mật độ tế bào thấp. Mật độ tế bào trung bình trong giường u từ mỗi tiêu bản trên khắp giường khối u lúc đó có thể được ước tính (minh họa ở trên). Trang web chứa sơ đồ máy tính hóa phần trăm mật độ tế bào trên một vùng để hỗ trợ các bác sĩ giải phẫu bệnh ước tính chính xác tính mật độ tế bào của mỗi vi trường. Sơ đồ minh họa [11]:



Hạch lympho vùng:

Đánh giá giải phẫu bệnh của giường u vú nguyên phát đòi hỏi các nhà GPB đưa ra hai phán quyết:

i. Đếm số lượng hạch lympho dương tính (LN).

ii. Đo đường kính (mm)của ổ di căn hạch lớn nhất (dmet).

Lưu ý:

Bệnh không thể phẫu thuật hoặc tiến triển

Chỉ số RCB không thể được tính chính xác cho những bệnh nhân vẫn không thể phẫu thuật được sau khi hoàn thành đợt điều trị tân bổ trợ (ví dụ, cần điều trị bổ sung tiếp

theo trước khi có thể phẫu thuật), hoặc những người có bệnh tiến triển và do đó không thể phẫu thuật cắt bỏ khi hoàn thành quá trình điều trị tân bổ trợ. Đối với những bệnh nhân đó, RCB được mặc định là kháng hóa trị, tức là, RCB-III.

Di căn hạch vú trong

Không có mẫu về di căn hạch vú trong nghiên cứu đã được công bố đánh giágiá trị tiên lượng của RCB. Tuy nhiên, thật hợp lý khi gộp các hạch vú trong với các hạch vùng khác trong đánh giá RCB.

Sinh thiết hạch cửa trước điều trị

Phẫu thuật cắt bỏ một hạch cửa dương tính trước khi điều trị tân bổ trợ sẽ làm mất độ chính xác của đo RCB sau khi điều trị để đánh giá đáp ứng. Nếu tất cả các hạch cửa âm tính trước khi bắt đầu điều trị, điều này sẽ không ảnh hưởng đến việc đánh giá RCB sau khi điều trị kết thúc.

Tóm tắt các điểm chính để đánh giá GPB giường khối u nguyên phát

Xác định kích thước của giường khối u tồn dư và ước tính tỷ lệ phần trăm của vùng ung thư đó

1) ĐẠI THỂ. Xác định giường khối u và mô tả kết quả đại thể:

a. Ghi kích thước đại thể lớn nhất (mm) (tốt nhất là ba chiều, nhưng tối thiểu là hai chiều).

b. Lấy mảnh toàn bộ diện tích mặt cắt ngang lớn nhất để làm MBH và mô tả cụ thể các khối ở mã của mỗi mảnh:

i. Cố gắng chỉ ra các mảnh được định hướng như thế nào (lập bản đồ) bằng chụp ảnh, chụp X quang, hoặc mô tả thông minh (ví dụ: mảnh cắt ngang B1 - B7 của giường khối u trong các hàng từ trước trên đến sau dưới).

ii. Nếu các mảnh lấy thêm từ các mô xung quanh, lúc đó cũng mô tả như vậy.

iii. 5 mảnh đại diện là đủ đối một giường khối u lớn, rõ ràng (>5cm).

2) VI THỂ. Xem lại các tiêu bản tương ứng với giường khối u (+/- các mô xung quanh):

a. Ước tính mức độ lan rộng của ung thư tồn dư so với giường khối u đại thể:

i. Nếu tương tự như mô tả đại thể, lúc đó giữ số đo ban đầu.

ii. Nếu rõ ràng khác nhau, lúc đó sửa lại kích thước của giường khối u dựa trên đánh giá giường khối u bằng kính hiển vi.

iii. Gợi ý: Chấm quanh mô ung thư trong mỗi tiêu bản có thể giúp tái cấu trúc phạm vi khối u trên nhiều tiêu bản (xem điểm 1-b-i).

b. Sử dụng kính hiển vi, chụp ảnh trực quan mật độ tế ung thư từ vi trường này sang vi trường khác khắp giường khối u được xác định từ đầu này sang đầu kia (ví dụ: từ trái sang phải, sau đó từ trên xuống dưới) để ước tính:

i. Mật độ tế ung thư trung bình (%) trên toàn bộ giường khối u. Điều này cho tất cả các ung thư, dù xâm lấn hay tại chỗ.

ii. Phần trăm trung bình của ung thư tại chỗ ở giường khối u.

Ước tính mô học của tỷ lệ phần trăm ung thư biểu mô tại chỗ ở giường khối u, chọn một trong các cách sau: 0%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%.

iii. Ước tính mật độ tế bào là 10% gần nhất, với các lựa chọn bổ sung là 1% và 5% cho mật độ tế bào rất thấp: 0%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%.

Khi ước tính tỷ lệ tế bào ung thư trong bất kỳ vi trường nào, hãy so sánh vùng bị liên quan có các tiêu chuẩn rõ ràng, ví dụ: nhiều hơn hoặc ít hơn một nửa, một phần tư, một phần năm, một phần mười, một phần hai mươi, v.v.

Dự kiến sẽ có mật độ tế bào đa dạng trong diện cắt ngang của bất kỳ giường khối u nào, nhưng ước tính tổng thể mật độ tế bào từ các ước tính trung bình của ở các vi trường khác nhau của giường khối u.

Ví dụ, nếu mật độ tế bào ở các vi trường khác nhau của giường khối u được ước tính là 20%, 10%, 20%, 0%, 20%, 30%, thì ước tính trung bình của toàn bộ tế bào sẽ là 20%.

iv. Sự hiểu lầm thông thường là chỉ ước tính một ổu ở giường khối uchứa nhiều ung thư. Các ước tính được cho là đại diện chotrung bình trên toàn bộ diện tích giường khối u còn lại.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá tiêu chuẩn hóa mẫu bệnh phẩm phẫu thuật sau hóa trị tân bổ trợ trong các thử nghiệm lâm sàng bổ trợ ung thư vú có thể được kết hợp tùy ý vào thực hành thường qui và thúc đẩy độ chính xác và khả năng lặp của đánh giá đáp ứng giữa các phòng lab. Thay vì lấy mẫu toàn bộ, lấy mẫu kỹ lưỡng ở các vùng mẫu được xác định bằng vẽ bản đồ đầy đủ thông tin, cần tính đến thông tin lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Tiêu chuẩn được đề xuất cũng cho phép thu thập các mô nghiên cứu và phục vụ tốt hơn cho việc nghiên cứu đáp ứng với hóa trị tân bổ trợ. pCR và RCB có dữ liệu tiên lượng lâu dài mạnh mẽ cho bệnh ung thư vú nói chung và trong các tập con kiểu hình. Hệ thống phân giai đoạn ypAJCC/UICC được quốc tế xác nhận. Xác định rõ ràng các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật sau NAST là thiết yếu. Đánh giá GPB sau hóa trị tân bổ trợ và báo cáo GPB bao gồm:

1. Thông tin cần thiết để xác định pCR so với bệnh tồn dư, sử dụng một trong các định nghĩa do FDA đề xuất (ypT0/is ypN0 hoặc ypT0 ypN0).
2. Giai đoạn AJCC/UICC ypT và ypN.
3. Định lượng chi tiết hơn của bệnh tồn dư. Lý tưởng nhất, hệ thống RCB và / hoặc bất kỳ hệ thống phân loại nào khác được ưa thích tại địa phương hoặc được yêu cầu đối với quy trình thử nghiệm lâm sàng có liên quan tới bệnh nhân được gộp trong báo cáo. Khi RCB không được báo cáo, cần báo cáo kích thước 2 chiều của khoảng cách lớn nhất giữa các tổ tế bào khối u tồn dư trong mặt cắt ngang của toàn bộ vùng liên quan đến u tồn dư và xác định các phần liên quan trong báo cáo GPB với ít nhất một đánh giá định tính về mật độ tế bào trên toàn bộ khu vực này.

Cuối cùng, việc đánh giá GPB của bệnh tồn dư tạo thành một thành phần quan trọng của các phương pháp tiếp cận đa biến kết hợp gánh nặng bệnh tật trước và sau điều trị và đặc tính sinh học để xác định rõ hơn tiên lượng sau hóa trị tân bổ trợ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Provenzano E, B.V., Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al,** Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an

international working group. Modern Pathology, 2015. **28**: p. 1185–1201.

2. **Available from:** https://www.fda.gov/media/83507/download. Accessed on Apr 07, 2020.
3. **Cortazar P, Z.L., Untch M et al,** Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 2014;. **384**: p. 164–172.
4. **von Minckwitz G, U.M., Blohmer JU et al**, Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol, 2012. **30**: p. 1796–1804.
5. **V. Bossuyt, E.P., W. F. Symmans, J. C. Boughey, C. Coles, G. Curigliano, et al,** Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Annals of Oncology, 2015. **26**: p. 1280–1291.
6. **Symmans WF, P.F., Hatzis C et al**, Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol, 2007. **25**: p. 4414–4422.
7. **Peintinger F, S.B., Hatzis C et al,** Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Mod Pathol, 2015. **28**: p. 913–920.
8. **Symmans WF, W.C., Gould R et al**, Long-term prognostic value of residual cancer burden (RCB) classification following neoadjuvant chemotherapy [abstract S6-02]. San Antonio Breast Cancer Symposium: San Antonio, TX, USA. 2013.
9. **Hortobagyi GN et al (eds),** Part XI. Breast. In M.B. Amin et al (eds), AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. 2017.
10. **Spring LM, F.G., Arfe A, et al,** Pathological complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. In: Proceedings from the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); Dec. 4—8, 2018; San Antonio, Texas.
11. **http://www. mdanderson.org/ breastcancer_ RCB**.

MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ TIẾT NIỆU QUA MẪU PHẪU THUẬT BÀNG QUANG TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Nguyễn Trường Giang*, Nguyễn Văn Hưng**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tiết niệu qua mẫu phẫu thuật theo phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới WHO 2016.Đồng thời đánh giá độ mô học, mức độ lan rộng tổn thương và đối chiếu với typ mô bệnh học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu** là hồi cứu 99 trường hợp ung thư biểu mô tiết niệu qua các mẫu phẫu thuật tại bệnh viện Việt Đức. **Kết quả**: Phân bố mô bệnh học như sau: UTBMTN typ nhú chiếm 91,92% trong đó nhú đơn thuần chiếm 81,82%, kèm theo biệt hóa vảy chiếm 9,09 % và biệt hóa tuyến chiếm 1,01%. Typ không biệt hóa chiếm 7,07%. Trong UTBMTN nhú có mối liên quan giữa độ mô học và xâm nhập của khối u với p= 0,0255 (p< 0,05) Mối liên quan giữa typ mô học nhú và nhóm khác có ý nghĩa với p=0,0278.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF UROTHELIAL CARCINOMA THROUGH SURGICAL SPECIMENS AT VIETDUC UNIVERSITY HOSPITAL

Objectives: Histopathological classification of urothelial carcinoma through surgical samples according to World Health Organization's histopathological classification in 2016. Evaluation of the histopathological grade, the tumoral state and comparison with histopathological types. **Subjects and research methods:** Retrospective study of 99 cases of urothelial carcinoma through surgical samples at Viet Duc hospital. **Results:** The histopathological type distribution were as follows: papillary urothelial carcinoma accounts for 91.92%, of which papillary type alone accounts for 81.82%, papillary type with differentiation of squamous carcinoma accounts for 9.09% and papillary type with differentiation of adenocarcinoma accounting for 1.01%. The undifferentiated type accounts for 7.07%. In papillary urothelial carcinoma, there was a strong correlation between the tumoral histopathological grade and tumoral invasional state with p = 0.0255 (p <0.05). The correlation between the papillary type and other types in tumoral invasion was significant with p = 0.0278.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô (UTBM) tiết niệu (TN) của đường niệu là tổn thương phổ biến nhất trong số ung thư của đường tiết niệu, trong đó tập trung tại bàng quang. Theo tổ chức y tế thế giới thì đây là loại ung thư đứng thứ 7 trong các loại ung thư và chiếm 3,2% tổng số ca ung thư. Theo Nguyễn Phúc Cương và Nguyễn Sỹ Lánh thì UTBM bàng quang chiếm 81,2% khối U của hệ tiết niệu [1]. Theo thống kê của Globocan (2018) toàn thế giới có 549.000 BN ung thư mới, số tử vong do bệnh là 199.900 [2]. Ngày nay có nhiều

**Bệnh viện Việt Tiệp – Hải Phòng*
***Bộ môn Giải phẫu bệnh – Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trường Giang
Email: truonggiang16121977@gmail.com
Ngày nhận bài: 28.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

phương pháp điều trị, chẩn đoán khác nhau thì phẫu thuật vẫn là phương pháp quan trọng giúp điều trị, chẩn đoán, phân loại độ ác tính và mức độ xâm lấn của các khối u chính xác và triệt để hơn cả. Giúp các nhà lâm sàng tiên lượng và theo dõi chính xác đầy đủ.

Xuất phát từ ý tưởng đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu chính:

- Phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tiết niệu qua mẫu phẫu thuật theo phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới WHO 2016.

- Xác định độ mô học, mức độ lan rộng tổn thương và đối chiếu với typ mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng là 99 bệnh nhân UTBQ được cắt bỏ toàn bộ u và vét hạch có hồ sơ bệnh án và các khối nến lấy từ kho lưu trữ của khoa GPB Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ tháng 1/2018 đến tháng 3/2019

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

-Các trường hợp phẫu thuật được chẩn đoán UTBMTN.

-Còn tiêu bản thường quy và khối nến, trong đó, khối nến bệnh phẩm được lưu trữ tốt và còn đủ bệnh phẩm để có thể bổ sung xét nghiệm HMMD.

-Các trường hợp nghiên cứu có hồ sơ bệnh án đủ các thông tin hành chính.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

-Ung thư thứ phát xâm lấn vào bàng quang

-Không có đủ tiêu bản, khối nến bệnh phẩm cũng như thông tin hành chính.

2.1.3. Các tiêu chí nghiên cứu

-Tuổi, giới

-Týp mô học, độ mô học của khối u

-Mức độ xâm lấn của mô u

2.1.4. Tiêu chuẩn đánh giá

-Về mô bệnh học và độ mô học, chúng tôi căn cứ vào phân loại mô học ung thư biểu mô tiết niệu theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016[3]

- UTBMTN nhú: Khối u được đặc trưng bởi cấu trúc nhú với trục liên kết mảnh và lớn dần, các tế bào có sự biến đổi nhất định, phân cực và xuất hiện của hạt nhân. Độ dày cũng tăng dần tùy theo biến thể khác nhau có hình thái tế bào kèm theo các biến thể như vảy, tuyến, nguyên bào nuôi, ổ, nang .v.v.

- Với UTBMTN nhú không xâm nhập chia là 2 mức độ thấp và cao

- UTBMTN nhú không xâm nhập độ thấp: đặc trưng bởi nhú mảnh mai, thân nhú có nhánh nhỏ. Nhân tế bào được mở rộng nhẹ với sự khác biệt trong viền nhân, hình dạng và phân phối chất nhiễm sắc. Hạt nhân có thể xuất hiện nhưng hiếm.

-UTBMTN nhú không xâm nhập độ cao: dễ nhận thấy sự thay đổi độ dày lớp biểu mô, phân cực tế bào, kích thước, hình dạng và chất nhiễm sắc. Nhân tế bào thường hiển thị sự biến đổi trung bình trong kích thước và phân phối nhiễm sắc thể và hạt nhân rõ. Nhân chia thường xuyên xuất hiện, có thể cả bề mặt lớp biểu mô.

- UTBM tế bào vảy: Được chẩn đoán rất hạn chế bởi khối u phải thuần nhất . Nếu một u BMTN bao gồm cả UTBMTN tại chỗ được tìm thấy, khối u nên được phân loại như UTBMTN có biểu hiện biệt hóa vảy. Các sự hiện diện của keratinizing (chất sừng hóa) hay chuyển sản vảy trong biểu mô phẳng liền

kề, đặc biệt là nếu liên kết với loạn sản thì đây là một tín hiệu quan trọng cho hỗ trợ cho chẩn đoán UTBM tế bào vảy

- UTBM tuyến: UTBMTN tuyến đơn thuần có thể tồn tại các dạng khác nhau dạng ruột (Đại tràng), UTBMTN tuyến không phân loại (NOS) Tế bào nhẫn Dạng nhầy, keo, tế bào rõ ràng, Dạng giống tế bào gan, và hỗn hợp

Đánh giá độ mô học: [3]

Theo WHO 2016 các u typ nhú được phân độ mô học cao và độ mô học thấp, trong khi các trường hợp u xâm nhập và biến thể của nó được xếp vào nhóm độ mô học cao.

Đánh giá mức độ xâm lấn của khối u *(trích dẫn giai đoạn theo pT theo WHO 2016)*

Tx: không đánh giá được u nguyên phát
T0: Không có u nguyên phát
Ta: UTBM nhú không xâm nhập
Tis: UTBM tại chỗ (U phẳng)
T1 U xâm nhập mô liên kết dưới biểu mô
T2 u xâm nhập lớp cơ
T2a: U xâm nhập nửa trong lớp cơ phía bề mặt
T2b: U xâm nhập nửa ngoài lớp cơ
T3: U xâm nhập mô quanh bàng quang
T3a: Chỉ thấy trên vi thể
T3b: Thấy trên đại thể (khối u ngoài bàng quang)
T4: U xâm nhập bất cứ cơ quan nào: Tuyến tiền liệt, tử cung, âm đạo, thành chậu, thành bụng.
T4a: U xâm nhập tuyến tiền liệt, tử cung hoặc âm đạo
T4b: U xâm nhập thành bụng hay thành chậu

III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi của UTBMTN

Bảng 3. 1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi (xem lại số liệu)

Nhóm tuổi	Số lượng(n)	Tỷ lệ (%)
<=29	0	0
30-39	3	3,0
40-49	5	5,1
50-59	24	24,2
>=60	67	67,7
Tổng số	99	100

Nhận xét: Tỷ lệ BN trên 60 tuổi có UTBMTN là 67,7%. BN ít tuổi nhất là 35 tuổi, nhiều tuổi nhất là 85 tuổi.

3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới của UTBMTN

Bảng 3. 2: Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới tính	Số lượng(n)	Tỷ lệ (%)
Nam	89	89,9
Nữ	10	10,1
Tổng số	99	100

***Nhận xét*:** Tỷ lệ BN có khối u ở nam cao hơn nữ. Với tỷ lệ nam/nữ là 9/1.

3.3 Phân bố týp mô bệnh học UTBMTN

Bảng 3.3: Phân bố týp mô bệnh học UTBMTN và giai đoạn xâm nhập

			Typ mô học					Tổng
			Nhú	**Nhú vảy**	**Nhú Tuyến**	**Vảy**	**KBH**	
Không xâm nhập	**pTx**	n	1	0	0	0	0	1
		%	1,01	0	0	0	0	1,01
	pTa	n	17	0	0	0	0	17
		%	17,17	0	0	0	0	17,17
Xâm nhập	**pT1**	n	22	1	1	0	0	24
		%	22,22	1,01	1,01	0	0	24,24
	pT2	n	15	0	0	0	1	16
		%	15,15	0	0	0	1,01	16,16
	pT3	n	16	4	0	1	2	23
		%	16,16	4,04	0	1,01	2,02	23,23
	pT4	n	10	4	0	0	4	18
		%	10,1	4,04	0	0	4,04	18,18
Tổng		n	81	9	1	1	7	99
		%	81,82	9,09	1,01	1,01	7,07	100

Nhận xét: UTBMTN typ nhú chiếm tỷ lệ cao nhất với 81,82%, và biệt hóa vảy là 9,09 % và tuyến là 1,01%.

3.4 Mối liên quan giữa độ mô học và xâm nhập và typ mô học

Bảng 3.4.1: Phân bố (liên quan) mức độ xâm nhập của UTBM niệu theo độ mô học của UTBMTN thể nhú

			Thể nhú		Tổng	
			Không xâm nhập	**Xâm nhập**		
Độ mô học	Cao	n	14	69	83	P=0,0225
		%	77,8	94,5	91,2	
	Thấp	n	4	4	8	
		%	22,2	5,6	8,8	
Tổng		**n**	**18**	**73**	**91**	
		%	**100**	**100**	**100**	

Nhận xét: Với thể nhú có mối liên quan độ mô học thấp và cao, xâm nhập và ko xâm nhập có P=0,0225

Bảng 3.4.2: mối liên quan typ nhú và typ khác với xâm nhập

	Nhú		**Khác**		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**
Xâm nhập	63	63,6	18	18,2	81
Không xâm nhập	18	18,2	0	0	18
Tổng	**81**	**81,8**	**18**	**0**	**99**
	P = 0,0278				

Nhận xét: Mối liên quan giữa týp nhú và týp khác với xâm lấn và không xâm lấn có p=0,0278.

IV BÀN LUẬN

4.1 Về phân bố bệnh nhân theo tuổi

Về nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi về 99 bệnh nhân thấy tuổi mắc thấp nhất là 35 tuổi, tuổi mắc cao nhất là 90 tuổi. Nhóm tuổi mắc UTBMTN nhiều nhất là nhóm tuổi > 60 (có 67 trường hợp, chiếm 67,7%); tiếp đến là nhóm tuổi 51-60 (có 24 trường hợp, chiếm 24,2%).

Theo tác giả Nguyễn Văn Hưng, bệnh thường gặp ở những người trên 50 tuổi, và tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi, nam giới nhiều hơn nữ giới. Tính chung 2 nhóm tuổi trung niên và người già (>50 tuổi), tỷ lệ UTBMTN chiếm 91%. Các nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra rằng, độ tuổi mắc trung bình >50 tuổi chiếm 73,6% [4], [5], [6]. Theo Lê Minh Hoàn, Trần Công Hoan, độ tuổi này trung bình ở 61,25 ±15,88 [7]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Dũng (2003) đã cho thấy tuổi thường gặp nhất là 50-69 tuổi [8]. Theo tác giả Phạm Văn Yến (2008) tuổi trung bình bệnh nhân UTBQ là 62,63 ± 10,6 tuổi [9]. Theo tác giả Nguyễn Quang Toàn, tuổi mắc trung bình là 56 ± 13,24 [10].

Như vậy UTBMTN xuất hiện ở hầu hết các nhóm tuổi, tăng lên theo độ tuổi, tập trung nhiều ở lứa tuổi trên 60.

4.2. Về phân bố bệnh nhân theo giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có 89/99 TH là nam giới (chiếm 89,89%) 10/99 TH là nữ giới (chiếm 10,10%) và tỷ lệ nam/nữ là 9/1.

Theo một số tác giả như Vũ Văn Lại [11] tỉ lệ nam/nữ trong UTBQ nông là 5/1. Nghiên cứu của Lê Minh Hoàn, Trần Công Hoan chỉ ra rằng tỉ lệ nam/ nữ là 6,7/1 [7]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Kỳ (1991), tỉ lệ nam/nữ là 8/1 [12]và tác giả Lê Thanh Dũng (2003), tỉ lệ nam/nữ là 6/1 [8].

Nhìn chung, tỷ lệ nam/ nữ của chúng tôi cao hơn so với các kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước nhưng đều chỉ ra rằng tỷ lệ UTBMTN ở nam thường cao hơn ở nữ. Lý giải cho điều này là do nam giới thường có tỷ lệ hút thuốc lá cao hơn nữ giới. Nhiều tác giả cho rằng chất phơi nhiễm với ung thư được tích lũy trong suốt quá trình sống của cơ thể và ảnh hưởng trực tiếp lên quá trình phân bào [13]. Theo Negri, La Vecchia và một số nghiên cứu khác cho rằng đây là yếu tố nguy cơ phổ biến nhất,

hay gặp nhất và liên quan tới 50% các trường hợp UTBMTN [14]. Tỉ lệ mắc bệnh tăng từ 2 đến 6 lần so với người không hút thuốc. Theo Cheng L và cộng sự [5]cho rằng sơn và thuộc da có sử dụng các chất hóa học và phẩm màu cũng có vai trò gây UTBMTN đặc biệt quan trọng. Ngoài ra còn có vai trò của thuốc và thức ăn, cafein nhưng đây là những nguyên nhân chưa rõ ràng.

4.3 Về phân bố theo typ mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là UTBMTN thể nhú (có 91trường hợp) chiếm 91,92%, ít gặp các typ mô học khác: UTBM vảy (01 trường hợp) và 07 trường hợp không biệt hóa

Tỷ lệ này phù hợp với Tổ chức Y tế thế giới về UTBMTN với typ nhú chiếm 90%, tiếp đến là typ tế bào vảy chiếm 6-8% [15]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả nước ngoài cũng như trong nước, Murphy W M, Grignon D J và Perlman E J (2004), với tỷ lệ UTBMTN thể nhú chiếm 95%, UTBM vảy chiếm tỉ lệ dưới 5% và UTBM tuyến dưới 2% [16]. Theo Đỗ Trường Thành UTBMTN u nhú chiếm tỉ lệ khoảng 90% [17], [18]. Nghiên cứu của tác giả Lê Minh Hoàn, Trần Công Hoan cũng cho thấy UTBQ thường gặp là UTBMTN chiếm 88%, ít gặp hơn là UTBM vảy và tuyến với tỉ lệ lần lượt là 6,5% và 3,3%, các loại ung thư khác rất hiếm gặp [7].

Như vậy, tuy thống kê kết quả giải phẫu bệnh trên bệnh nhân UTBMTN còn khác nhau, một số nghiên cứu còn dựa trên những đánh giá cao hơn như hóa mô miễn dịch nhằm đánh giá chính xác hơn type mô bệnh học (một số dấu ấn như desmoglein 3, CK14 và MAC378 được cho là dấu ấn quan trọng [4], [19]. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho rằng UTBM thể nhú hiện nay vẫn chiếm ưu thế hơn các loại ung thư khác.

Trong UTBNTN có các xu hướng biệt hóa khác nhau như biệt hóa vảy, biệt hóa tuyến, tế bào nhỏ ... có đặc điểm đa hình thái mẫu mô bệnh học. Trong đó các thể biệt hóa đặc biệt với biệt hóa vảy thường chiếm tới 40% trường hợp UTBMTN xâm nhập. Một vài ý kiến cho rằng biệt hóa vảy có độ ác tính như UTBM vảy. Tiếp theo là biệt hóa tuyến chiếm tới 18%, trường hợp biệt hóa tuyến có xuất hiện cấu trúc tuyến trong mô u thường có hình thái giống ruột đại tràng nhày hay tế bào dạng nhẫn.

4.5. Về mối liên quan typ mô học, độ mô học và mức độ xâm lấn

Theo WHO năm 2016, UTBMTN nhú được phân chia thành 02 mức độ biệt hóa cao và thấp dựa theo tiêu chuẩn dựa vào cấu trúc, hình dạng, kích thước nhân và số nhân chia.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBMTN không xâm nhập có 18 TH chiếm 18,18% còn lại là UTBM xâm nhập với 81/99 TH chiếm 81,82%.

Nghiên cứu này tương đồng với kết quả của tác giả Lê Minh Hoàn, Trần Công Hoan với 13/92 số TH u không xâm nhập (chiếm 14,13%) và 79/92 TH có xâm nhập (85,87%) [7]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Toàn có 9/38 TH chưa xâm nhập (23,68%) và 29/38 TH có xâm nhập (76,31%) [10]. Theo tác giả Trần Chí Thanh, có 38,09% ca bệnh đang ở giai đoạn đầu chưa xâm lấn, và 62,90% ca bệnh có xâm lấn [20]. Tuy nhiên theo tác giả Parkin DM và CS thì ước tính khoảng 70-80% bệnh nhân mới được chẩn đoán UTBQ hiện tại với

không xâm lấn hay đầu xâm lấn (giai đoạn Ta, Tis hoặc T1) [21].

Có thể nhận thấy rằng trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ UTBMTN xâm nhập cao hơn so với UTBMTN không xâm nhập. Điều này có thể giải thích là do 99 TH UTBMTN của chúng tôi đều là các TH được phẫu thuật, khi khối u đã lớn và có giai đoạn lâm sàng muộn hơn, chính vì vậy mức độ xâm lấn cũng cao hơn.

Theo các tác giả trong và ngoài nước, các trường hợp UTBMTN chưa xâm nhập thường là độ thấp, với khả năng tiên lượng tốt, như nghiên cứu của tác giả MurphyWM (2004) [16], và tác giả Catalona W.J. (1992) [22].

Trong nghiên cứu này, Khối u typ không biệt hóa, UTBMTN nhú kèm tuyến hay vảy đều xâm nhập và được cho là độ mô học cao. Với UTBMTN nhú đơn thuần có 81TH trong đó có 18 TH không xâm nhập. Với khối u nhú đơn thuần và các typ khác cho thấy mối liên quan giữa typ mô học với mức độ xâm nhập có p=0,0278. Với UTBMTN nhú có 18 TH không xâm nhập có 14 TH độ mô học cao và 4 TH độ mô học thấp. Trong khi đó, với 73 TH xâm nhập thì độ mô học cao có 69 Th và chỉ có 04 TH không xâm nhập. Và có mối liên quan giữa độ mô học và xâm nhập của khối u với P=0,0225. Với những TH khối u nhú có xâm lấn thì chủ yếu có độ mô học cao, còn các trường hợp không xâm lấn thì bao gồm cả độ mô học cao và thấp. Phân độ mô học với mức độ xâm nhập rất giá trị tới sự tái phát hay giải quyết khối u theo phương án nào. Đánh giá độ mô học giúp cho quá trình theo dõi tiếp theo của bệnh nhân được chính xác hơn và hiệu quả. Đối với những khối u độ thấp thì mức độ tái phát rất thấp, và tỷ lệ khỏi hẳn khá cao [11], ngược lại những khối u dù không xâm nhập nhưng có độ mô học cao thì nguy cơ tái phát và xâm lấn xuống các lớp tiếp theo như cơ hay sâu hơn là cao dù được điều trị và tầm soát.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 99 trường hợp mắc UTBMTN được chẩn đoán mô học tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ tháng 3/2018 đến tháng 3/2019, chúng tôi rút ra kết luận sau:

Về phân bố mô bệnh học: Typ nhú đơn thuần chiếm nhiều nhất với 81,82%. Nếu đi kèm biệt hóa khác chiếm tới 90,9%. Typ vảy chiếm 1,01%; typ không biệt hóa chiếm 7,07%

Phân loại theo độ mô học: Độ mô học cao chiếm 91,2%: Độ mô học thấp chiếm: 8,8%

Mối liên quan giữa týp nhú và týp khác với xâm lấn và không xâm lấn có sự khác biệt và có ý nghĩa thống kê với p< 0,05 (0,0278).

Với thể nhú có mối liên quan độ mô học thấp và cao, xâm nhập và ko xâm nhập có ý khác biệt và ý nghĩa thống kê với P<0,05 (0,0225).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cương, N.P., N.S. Lánh, and N.P. Hồng,** Nghiên cứu hình ảnh giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đài bể thận. Báo cáo khoa học tại bệnh viện Việt Đức- Hà Nội, 2002.
2. **WHO,** The Global Cancer Observatory, Viet Nam Globocan 2018. p. 1-2.
3. **WHO,** Classificaltion of Tumours of the Urinary System anh Male Genital Organs 2016: p. 77-112.

4. **Lagwinski N, T.A., Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, et al.,** Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases Arn J Surg Palhol. PMID:18043032, 2007. **31**: p. 1777-87.
5. **Cheng L, C.J., Neumann RM, Leibovich BC, Egan KS,** Spotts BE,Bostwick DG Survival of patientswith carcinoma in situ of the urinary bladder. Cancer, 1999. **85**: p. 2469-2474.
6. **Gakis G., E.J., Lerner S.P., Cookson M.S., Keegan K.A.,Guru K.A., Shipley W.U., Heidenreich A,** ICUD –EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. European Urology, 2013. **63**: p. 45-57.
7. **Hoàn, L.M. and T.C. Hoan,** Giá trị cắt lớp vi tính đa dãy chẩn đoán ung thư bàng quang. Tạp chí điện quang Việt Nam số 19-3/2015, 2015.
8. **Dũng, L.T.,** Nghiên cứu giá trị của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán u bàng quang. Luận văn thạc sĩ Y học. Hà Nội, 2003.
9. **Yến, P.V.,** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng mô bệnh học của ung thư bàng quang và kết quả sớm của phẫu thuật cắt bàng quang toàn bộ. Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II. Trường Đại học Y Hà Nội, 2008.
10. **Toàn, N.Q.,** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị cắt CHT trong đánh giá phân loại độ giai đoạn T của ung thư bàng quang. Báo cáo tại hội nghị ĐQ YHHN8/2018, 2018.
11. **Lại, V.V.,** Nghiên cứu điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp với bơm BCG vào bàng quang. Luận án tiến sĩ Y học, Hà Nội, 2007: p. 43,44, 85-95.
12. **Kỳ, N.,** Kết quả điều trị u nông bàng quang bằng phương pháp cắt nội soi. Tập san Ngoại khoa tập XXI, 1991. **6**: p. 6-13.
13. **Kỳ, N.,** Nhận xét và kết quả điều trị 436 trường hợp ung thư bàng quang tại bệnh viện Việt Đức trong 15 năm từ 1982-1996. Ngoại khoa số 2. 1997, 1997: p. 19-29.
14. **Negri E, L.V.C.,** Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev, 2001. **10**: p. 7-14.
15. **KP, S.,** Squamous cell carcinoma of the bladder Int Surg, 1970. **53**: p. 313-9.
16. **Murphy WM, G.D., Perlman EJ**, Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2004. **394**.
17. **Thành, Đ.T.,** Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư bàng quang tại bệnh viện Việt Đức trong 3 năm (2000-2003). Y học thực hành, 2004. **491**: p. 466-469.
18. **Thành, Đ.T.,** Ung thư bàng quang. Hội Tiết niệu-Thận học Việt Nam, Bệnh học tiết niệu, NXB Y học. Hà Nội, 2007: p. 399.
19. **KP, S.,** Squamous cell carcinoma of the bladder Int Surg. PMID:4192705, 1970. **53**: p. 13-9.
20. **Thanh, T.C.,** Nghiên cứu ứng dụng và kết quả tạo hình theo phương pháp Abol-Enin trong điều trị ung thư bàng quang. Luận văn tiến sĩ Y học, Hà Nội., 2016.
21. **Parkin DM, W.S., Ferlay J, Teppo L,** Thomas DB Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications IARC Press: Lyon, 2003. **155**.
22. **W.J, C., Bladder cancer.** Campell, Urology, 1992. **six edition**: p. 1094- 1136.

THANG ĐIỂM MIỄN DỊCH: MỘT PHÂN LOẠI MỚI ĐỂ TIÊN LƯỢNG BỆNH NHÂN UNG THƯ

Trương Quốc Thanh*

TÓM TẮT

Phân loại TNM dựa trên các thông số nội tại của khối u như đặc điểm của tế bào u, sự tiến triển, sự xâm lấn và di căn xa. Phân loại này không đánh giá được tầm quan trọng của vi môi trường miễn dịch khối u đối với sự phát triển của các tế bào u. Immunoscore là phương pháp phân tích miễn dịch dựa trên hóa mô miễn dịch và giải phẫu bệnh kỹ thuật số để định lượng mật độ tế bào T ở các vị trí khác nhau của khối u. Nhiều kết quả nghiên cứu đã chứng minh Immunoscore có giá trị tiên lượng vượt trội và độc lập với hệ thống TNM. Immunoscore còn có thể giúp dự đoán, phân tầng những bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ hóa trị bổ trợ và dự báo đáp ứng với liệu pháp miễn dịch.

Từ khoá: Thang điểm miễn dịch; tiên lượng; thời gian sống; liệu pháp miễn dịch; vi môi trường.

SUMMARY

IMMUNOSCORE: A NEW CLASSIFICATION FOR ESTIMATING THE PROGNOSIS OF CANCER PATIENTS

The TNM classification is based on intrinsic tumor parameters such as characteristic of tumor cells, tumor progression, tumor invasion and the presence of distant metastases. This classification failed to assess the importance of the the tumor immune microenvironment (TIME) for tumor progression. The Immunoscore is a digital pathology, IHC-based immune assay measuring the densities of T cells at different tumor locations. The Immunoscore has proven to have a prognostic value superior and independent to the one of the traditional TNM system. The Immunoscore may also help predict and stratify patients who will benefit from adjuvant chemotherapy and predict response to immunotherapy.

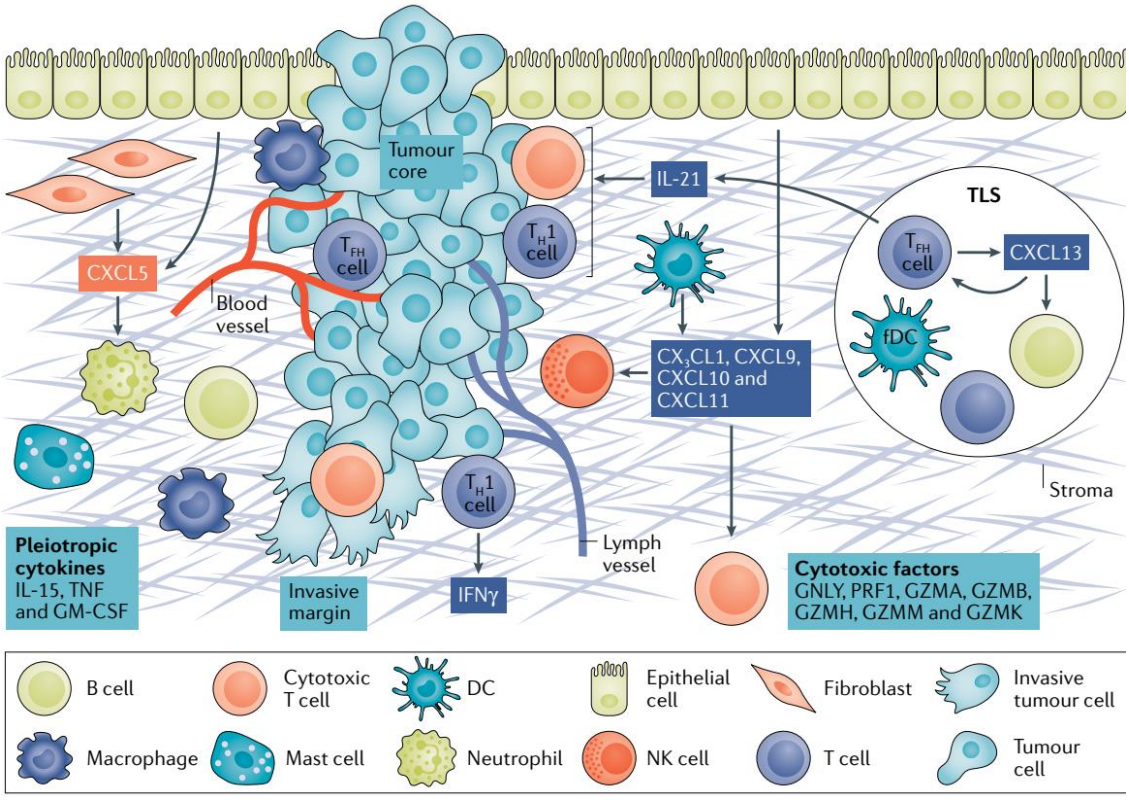
Key words: Immunoscore; Prognosis; Survival; Immunotherapy; Microenvironment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ thống phân loại TNM cung cấp các hướng dẫn đáng tin cậy để phân loại hầu hết các loại ung thư và được áp dụng rộng rãi trên lâm sàng cũng như trong các nghiên cứu ung thư. Phân loại này dựa trên các đặc điểm của khối u, bao gồm mức độ của khối u nguyên phát (T), sự hiện diện của tế bào u trong các hạch bạch huyết vùng (N), và bằng chứng về di căn xa (M). Mặc dù có giá trị cao, phân loại TNM vẫn không cung cấp thông tin tiên lượng đầy đủ. Kết quả lâm sàng có thể khác nhau đáng kể giữa các bệnh nhân trong cùng giai đoạn bệnh, thể hiện những hạn chế của hệ thống phân loại TNM (1). Phân loại này không kết hợp được các tác động của phản ứng miễn dịch vật chủ và chỉ tập trung vào các tế bào khối u, nên bỏ qua ảnh hưởng của vi môi trường khối u (TME) (2). Ngày càng có nhiều bằng chứng chứng minh rằng sự tiến triển của ung thư

**Trung tâm Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Trương Quốc Thanh
Email: Thanh282hmu@gmail.com
Ngày nhận bài: 21.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

phụ thuộc mạnh mẽ vào vi môi trường phức tạp của khối u mà nó phát triển. TME gồm nhiều thực thể tế bào khác nhau bao gồm nguyên bào sợi, tế bào nội mô, mạch máu, mạch bạch huyết và tế bào của hệ thống miễn dịch (Hình 1). Xâm nhập tế bào miễn dịch thích ứng được chứng minh là có giá trị tiên lượng vượt trội so với các tiêu chuẩn xâm lấn cổ điển bao gồm mức độ, giai đoạn và tình trạng di căn (3). Ngoài các thành phần vật chất bên trong khối u, TME bao gồm một số yếu tố hòa tan như cytokine, chemokine và các sản phẩm của quá trình chuyển hóa tế bào. Sự tiến triển của khối u và sự sống sót của bệnh nhân phản ánh các tương tác ở mức độ tế bào và phân tử phức tạp của khối u với hệ thống miễn dịch của vật chủ (4). Nghiên cứu về tác động của các loại tế bào miễn dịch (tế bào B, tế bào T, tế bào NK, đại thực bào…), nhiều tác giả đều nhận thấy các tế bào lympho T, tế bào T gây độc, tế bào T_H1 và tế bào T trí nhớ có liên quan chặt chẽ với kết quả lâm sàng tốt cho tất cả các loại ung thư. Trong khi đó, các loại tế bào miễn dịch còn lại có tác động khác nhau tùy thuộc vào loại ung thư, và giai đoạn bệnh. Để đánh giá sự tác động của các tế bào lympho T đối với mô u một thang điểm đánh giá dựa trên việc định lượng hai quần thể tế bào lympho T (CD3/CD45RO hoặc CD3/CD8 hoặc CD8/CD45RO) đã được thiết lập, được gọi là Thang điểm miễn dịch (Immunoscore) (5).



Hình 1. Minh họa vi môi trường khối u

1. Cách đánh giá thang điểm miễm dịch. Immunoscore dựa trên việc định lượng hai quần thể tế bào lympho T(CD3/CD45RO hoặc CD3/CD8 hoặc CD8/CD45RO) ở hai khu vực khác nhau (trung tâm khối u và ở vùng rìa khối u xâm lấn). Mỗi quần thể tế bào được tính từ 0 điểm (mật độ tế bào thấp) đến 1 điểm (mật độ tế bào cao). Immunoscore được tính tổng từ số điểm của hai quần thể tế bào ở hai khu vực nên dao động từ 0 đến 4 điểm. Immunoscore 0 (I0) tương ứng với mật độ thấp của cả hai loại tế bào miễn dịch được tìm thấy ở cả hai vùng, Immunoscore 4 (I4), tương ứng với mật độ cao được tìm thấy ở cả hai vùng. Bên cạnh đó có cách tính khác dựa vào tỷ lệ phần trăm. Mật độ của hai quần thể tế bào lympho T ở hai vùng được tính toán và chuyển thành tỷ lệ phần trăm. Trung bình của bốn giá trị phần trăm này được chuyển sang hệ thống tính điểm Immunoscore 2 bậc (thấp, cao) hoặc 3 bậc (thấp, trung bình, cao), tùy thuộc vào từng nghiên cứu. Ví dụ: đối với Immunoscore 3 bậc, giá trị trung bình trong khoảng 0-25% được tính là Immunoscore thấp, 25-70% là Immunoscore trung bình và 70-100% là Immunoscore cao (6).

Để tăng độ chính xác, sự đồng thuận và tiện lợi cho việc tính toán, các phần mềm giải phẫu bệnh kĩ thuật số được áp dụng để tính điểm thay cho việc đánh giá chủ quan bằng kính hiển vi quang học. Các bước tiến hành được minh họa trong hình 2. Sau khi nhuộm HMMD với các dấu ấn CD3 và CD8, các tiêu bản được quét và hai hình ảnh kỹ thuật số tương ứng được xác nhận bởi người thực hành. Phân tích hình ảnh được thực hiện bằng các phần mềm chuyên dụng (ví dụ Immunoscore Analyzer): tự động phát hiện cấu trúc mô bệnh học của khối u và các thành phần mô lành liên quan (niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, lớp cơ, thanh mạc…), sau đó được xác nhận bởi một nhà bệnh học. Ngoài ra các vùng hoại tử, áp xe, hình ảnh gây nhiễu (nếp gấp, vùng rách, nền) cũng được loại trừ để tránh dương tính giả. Xác định vùng rìa khối u xâm nhập (IM), có chiều rộng kéo dài 360 µm vào mô lành và 360 µm vào mô u, được phần mềm tính toán tự động (6).



Hình 2. Tính toán Immunoscore bằng giải phẫu bệnh kỹ thuật số

2. Ý nghĩa của Immunoscore và ứng dụng lâm sàng

Về vai trò tiên lượng, nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh phản ứng miễn dịch của vật chủ được đo bằng Immunoscore vượt trội hơn so với phân loại TNM về thời gian tái phát, thời gian sống không bệnh (DFS) và thời gian sống tổng thể (OS) (4,5,6).

Đến thời điểm hiện tại, ý nghĩa tiên lượng vượt trội của Immunoscore được chứng minh đầy đủ nhất là trong ung thư đại tràng (UT ĐT). Nghiên cứu SITC (nghiên cứu đa trung tâm của hiệp hội Immunoscore) đã cho thấy những bệnh nhân có Immunoscore cao có nguy cơ tái phát thấp nhất, thời gian sống thêm và thời gian sống không bệnh lâu nhất. Trong nhóm training của nghiên cứu gồm 700 bệnh nhân chỉ có 5% bệnh nhân có Immunoscore cao bị tái phát sau 3 năm, trong khi đó bệnh nhân có Immunoscore thấp có đến 26%. Phân tích đa biến đánh giá tầm quan trọng tương đối của các thông số khác nhau cho thấy Immunoscore là thông số mạnh nhất so với các thông số còn lại (giai đoạn TNM; độ biệt hóa; huyết khối tĩnh mạch; giới tính; típ mô bệnh học và tình trạng bất ổn vi vệ tinh). Nghiên cứu này đã chứng minh rằng Immunoscore có thể dự đoán nguy cơ tái phát ở bệnh nhân UT ĐT giai đoạn I-III với giá trị tiên lượng độc lập và vượt trội so với phân loại TNM (7).

Ngoài việc tạo thành một yếu tố tiên lượng ở thời điểm ban đầu, Immunoscore còn có vai trò trong việc giúp lựa chọn và dự đoán phản ứng với các liệu pháp điều trị, đặc biệt là liệu pháp miễn dịch. Nghiên cứu SITC cho thấy nhóm bệnh nhân UT ĐT giai đoạn II với nguy cơ cao(T4, biệt hóa kém, thủng hoặc tắc ruột…) nếu có Immunoscore thấp thì có nguy cơ tái phát cao, cần được theo dõi chặt chẽ và nên được hóa trị bổ trợ. Ngược lại, những bệnh nhân UT ĐT giai đoạn II nguy cơ cao nhưng có Immunoscore cao thì nguy cơ tái phát tương tự như những bệnh nhân có nguy cơ thấp và không phải điều trị bổ trợ. Chính vì những lí do trên, Immunoscore đã chính thức được đồng thuận áp dụng trên lâm sàng trong UT ĐT và được ủng hộ mạnh mẽ để thêm vào phân loại TNM tạo thành một hệ thống phân loại gọi là TNM-Immune. Để chứng minh giá trị của Immunoscore và thúc đẩy việc sử dụng Immunoscore trong thực hành lâm sàng, một hiệp hội Immunoscore trên toàn thế giới đã được thành lập, với sự hỗ trợ của Hiệp hội Liệu pháp Miễn dịch về Ung thư (8,9).

III. KẾT LUẬN

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò trung tâm của hệ thống miễn dịch trong việc kiểm soát sự tiến triển của khối u. Immunoscore được phát triển là một hệ thống tính điểm dựa vào định lượng mật độ thâm nhiễm tế bào lympho trong trung tâm và vùng rìa xâm lấn của khối u và đã được chứng minh là có giá trị tiên lượng vượt trội so với hệ thống phân đoạn giai đoạn TNM, cho phép phân tầng bệnh nhân tốt hơn và giúp đánh giá hợp lý các lựa chọn điều trị tốt nhất cho từng bệnh nhân. Immunoscore đã được nghiên cứu rộng rãi đối với ung thư đại tràng nhưng cũng có nhiều hứa hẹn đối với các loại ung thư khác và các nghiên cứu khác nhau hiện đang được tiến hành để mở rộng phạm vi ứng dụng của nó (6,9).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gao Peng, Song Yong-xi, (2013),** "Is the prediction of prognosis not improved by the seventh edition of the TNM classification for colorectal cancer? Analysis of the surveilla006Ece, epidemiology, and end results (SEER) database", BMC Cancer, 13.
2. **Bruni D, Angell H.K, (2020),** The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy, Nat Rev Cancer.
3. **Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al (2006).** Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome, Science, 313, 1960–4.
4. **Angell HK, Bruni D, Barrett JC et al, (2020),** The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond, Clin Cancer Res, 26(2), 332-339.
5. **Angell H, Galon, (2013),** From the immune contexture to the Immunoscore: the role of prognostic and predictive immune markers in cancer, Curr Opin Immunol, 25, 261–7
6. **Galon, J. & Lanzi, A, (2020),** Immunoscore and its introduction in clinical practice, Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 64, 152–161.
7. **Pages, F. et al, (2018),** International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study, Lancet, 391, 2128–2139.
8. **Galon, J., Pagès, F., Marincola, F.M, (2012),** Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force, J Transl Med, 10, 205.
9. **Marliot, F. et al, (2020),** Analytical validation of the Immunoscore and its associated prognostic value in patients with colon cancer. J. Immunother. Cancer, 8.

ĐỐI CHIẾU MÔ BỆNH HỌC VỚI LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM VÀ SIÊU ÂM TRONG BỆNH GAN NHIỄM MỠ

Vũ Thị Thu Trang*, Trịnh Tuấn Dũng**

TÓM TẮT

Mục tiêu: nhận xét đặc điểm mô bệnh học của gan nhiễm mỡ và so sánh các đặc điểm đó với triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 102 bệnh nhân gan nhiễm mỡ được chẩn đoán bằng sinh thiết gan và xét nghiệm mô bệnh học.

Kết quả và kết luận: gan nhiễm mỡ đơn thuần 11,8%; viêm gan nhiễm mỡ 83,3%; thoái hóa mỡ hạt to 67,3%, xơ hóa gan 92,1%. Siêu âm có độ nhạy cao (95%) với GNM trung bình-nặng, thấp (44,3%) với GNM nhẹ. Chẩn đoán mức độ GNM trên siêu âm kém tương đồng với mô bệnh học. Enzym gan tăng tương quan thuận với mức độ viêm gan trên mô bệnh hoc. Chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị trong chẩn đoán xơ hóa gan nặng (AUROC = 0,85, p< 0,05), ít có giá trị chẩn đoán xơ hóa gan vừa và nhẹ.

Từ khóa: bệnh gan nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ.

SUMMARY

COMPARISON OF HISTOPATHOLOGY WITH CLINICAL, LABORATORY AND ULTRASOUND IN FATTY LIVER DISEASE

Objective: Review histopathological characteristics of fatty liver and compare those features with clinical symptoms, laboratory and ultrasound.

Subjects and Methods: A cross-sectional study of 102 patients with fatty liver disease diagnosed by liver biopsy and histopathological examination.

Results and conclusions: Simple steatosis 11.3%, steatohepatisis 83.3%, marcrovesicular steatosis 67,3%, liver fibrosis 92,1%. The sensitivity of the ultrasound to diagnose moderate or severe fatty liver is high (95%) and low (44,3%) in diagnosis of mild fatty liver. Diagnosis of fatty liver by ultrasound compared with histopathology was less similar. Liver enzymes correlated positively with the degree of hepatitis in histology. The APRI, FIB-4, Forns index have good value in the diagnosis of severe liver fibrosis (AUROC = 0.85, p <0.05), low value with mild or moderate liver fibrosis.

Key words: fatty liver disease, steatohepatitis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan nhiễm mỡ (GNM) là bệnh phổ biến trên toàn thế giới, gặp cả ở người lớn và trẻ em. Đây là tình trạng tích tụ chất béo bất thường trong tế bào gan do nhiều nguyên nhân gây nên như rượu, rối loạn chuyển hóa, rối loạn về dinh dưỡng, nhiễm độc, thuốc, viêm gan vi rút… Bệnh GNM tiến triển âm thầm không triệu chứng, từ giai đoạn nhiễm mỡ đơn thuần đến viêm gan nhiễm mỡ (VGNM) và cuối cùng là xơ gan. Sinh thiết gan và xét nghiệm mô bệnh học là tiêu chuẩn

**Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng*
***Bệnh viện Đa khoa Tân Anh*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Thu Trang
Email: ctttrang@hpmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 9.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

vàng để chẩn đoán GNM đồng thời xác định chính xác mức độ và giai đoạn bệnh, tuy nhiên trong thực hành lâm sàng không phải lúc nào cũng thực hiện được. Hiện nay, việc chẩn đoán GNM chủ yếu dựa vào siêu âm là phương pháp thuận tiện rẻ tiền không xâm lấn, song độ chính xác của siêu âm trong chẩn đoán GNM rất khác nhau trong các nghiên cứu. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu nhận xét đặc điểm mô bệnh học của bệnh GNM và so sánh các đặc điểm đó với các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm và siêu âm trong bệnh GNM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 102 bệnh nhân GNM được khám, chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12 năm 2013 đến tháng 12 năm 2016.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định bằng sinh thiết gan, xét nghiệm mô bệnh học là GNM.

Tiêu chuẩn chẩn đoán gan nhiễm mỡ: Chẩn đoán GNM trên mô bệnh học khi có ≥ 5% số tế bào gan bị nhiễm mỡ (đếm số lượng tế bào gan trên 5 vi trường ở độ phóng đại 400 lần, chia lấy số lượng trung bình).

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu. Mẫu sinh thiết gan không đạt tiêu chuẩn.

2.2. Phương pháp ngh iên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu. Cỡ mẫu nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Sinh thiết gan được thực hiện bằng súng sinh thiết fast-gun và kim sinh thiết fast-cut dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Xét nghiệm mô bệnh học: mô gan được nhuộm bằng 3 phương pháp là Hematoxyline Eosin (HE), Trichrome Masson và nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin.

Chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: Lâm sàng gồm tiền sử đái tháo đường, lạm dụng rượu, rối loạn lipid máu, thừa cân, béo phì, béo bụng, mệt mỏi, chướng bụng, rối loạn tiêu hóa, đau tức hạ sườn phải, gan to. Đánh giá phân độ GNM trên siêu âm. Mô bệnh học: đánh giá mức độ thoái hóa mỡ, viêm, xơ hóa (chẩn đoán giai đoạn dựa vào thang điểm NAS và thuật toán FLIP). Xét nghiệm enzyme gan. Chỉ số đánh giá độ xơ hóa APRI, FIB-4, Forns.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST (U/l) / ULN AST (U/l)}}{\text{Số lượng tiểu cầu } (x10^9)} \text{ x } 100$$

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Tuổi (năm) x AST (U/L)}}{\text{Số lượng tiểu cầu } (\times 10^9/\text{L}) \text{ x } \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} \text{ x } 100$$

Forns = 7.811 - 3.131 x ln (tiểu cầu (109/L)) + 0.781 x ln (GGT(U/L)) + 3.467 x ln (tuổi (năm)) – 0.014 (cholesterol (mg/dl)).

2.3.Xử lý số liệu: số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS version 21.0.

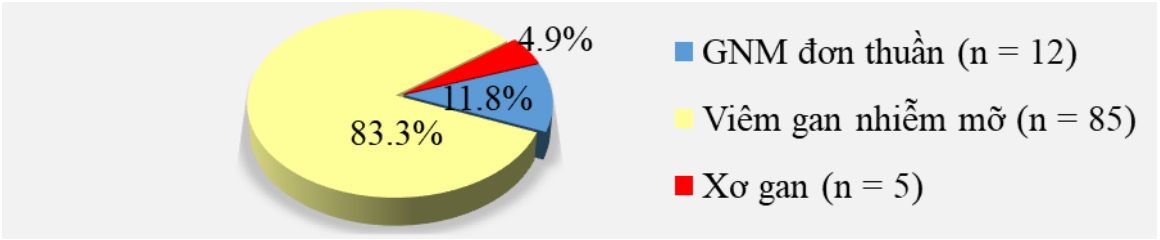
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 12/2013 đến tháng 12/2016 chúng tôi đã tiến hành sinh thiết gan 139 bệnh nhân được chẩn đoán GNM bằng phương pháp siêu âm, kết quả thu được có 102 bệnh nhân có hình ảnh gan nhiễm mỡ trên mô bệnh học.

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng và yếu tố nguy cơ bệnh gan nhiễm mỡ

Triệu chứng	n	%
Thừa cân/béo phì	69	67,6
Béo bụng	53	51,9
Rối loạn lipid máu	69	67,6
Đái tháo đường	42	41,6
Lạm dụng rượu	46	45,1
Mệt mỏi	42	41,2
Chướng bụng	29	28,4
Rối loạn phân	30	29,4
Tức nặng hạ sườn phải	27	26,5
Gan to	15	14,7
Không triệu chứng	35	34,3

Nhận xét: Thừa cân, béo phì, rối loạn lipid máu, đái tháo đường, lạm dụng rượu là yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao.



Biểu đồ 1. Các giai đoạn bệnh gan nhiễm mỡ (n = 102)

Nhận xét: 83,3% các bệnh nhân đã ở giai đoạn VGNM

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học bệnh gan nhiễm mỡ

Tổn thương		**Số bệnh nhân (n=102)**	**Tỷ lệ %**
Mức độ nhiễm mỡ	Độ 1	42	41,2
	Độ 2	45	44,1
	Độ 3	15	14,7
Loại thoái hóa mỡ	Hạt to	65	63,7
	Hạt nhỏ	3	2,9
	Hỗn hợp	34	33,4
Viêm tiểu thùy	Không có	5	4,9
	Nhẹ	65	63,7
	Trung bình	26	25,5
	Nặng	6	5,9
Viêm khoảng cửa	Không có	16	15,7
	Nhẹ	47	46,1

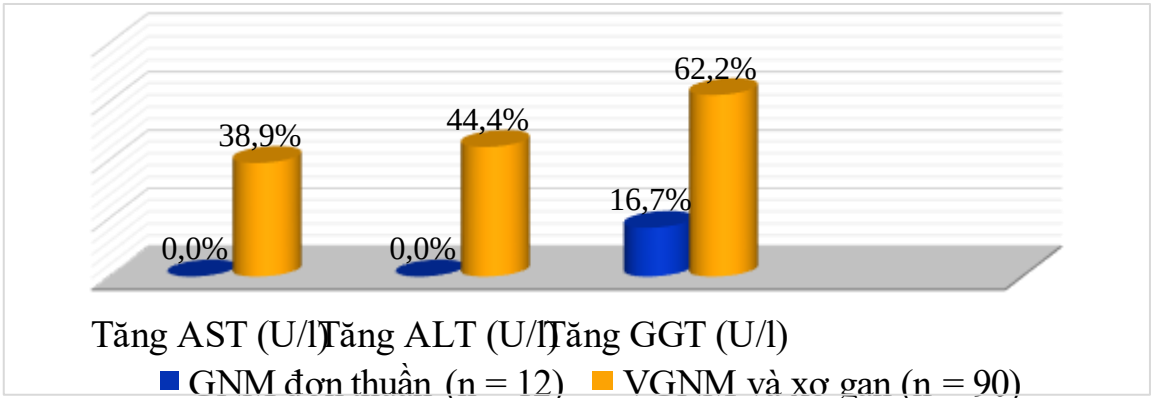
	Trung bình	29	28,4
	Nặng	10	9,8
Xơ hóa gan	Độ 0	4	3,9
	Độ 1	16	15,7
	Độ 2	59	57,8
	Độ 3	18	17,6
	Độ 4	5	4,9

Nhận xét: 63,7% là thoái hóa mỡ hạt to. Trên 90% các bệnh nhân GNM đã có viêm tiểu thùy gan và xơ hóa gan.

Bảng 3. Siêu âm và mô bệnh học trong chẩn đoán gan nhiễm mỡ

Chỉ số		**Mô bệnh học**				
		Không có GNM	**Có GNM (n=102)**			**Tổng**
			Độ 1	**Độ 2**	**Độ 3**	
GNM trên siêu âm	Độ 1	33	12	13	1	59
	Độ 2	4	30	29	5	68
	Độ 3	0	0	3	9	12
	Tổng	37	42	45	15	139
Hệ số Kappa			0,101			
p			0,036			

Nhận xét: Độ nhạy của siêu âm trong chẩn đoán GNM nói chung là 73,4%, độ nhạy của siêu âm trong chẩn đoán GNM mức độ nhẹ là 44,1%, độ nhạy của siêu âm trong chẩn đoán GNM mức độ trung bình và nặng là 95%. Có sự tương đồng kém giữa siêu âm và mô bệnh học trong chẩn đoán mức độ GNM với hệ số Kappa = 0,101; p < 0,05.



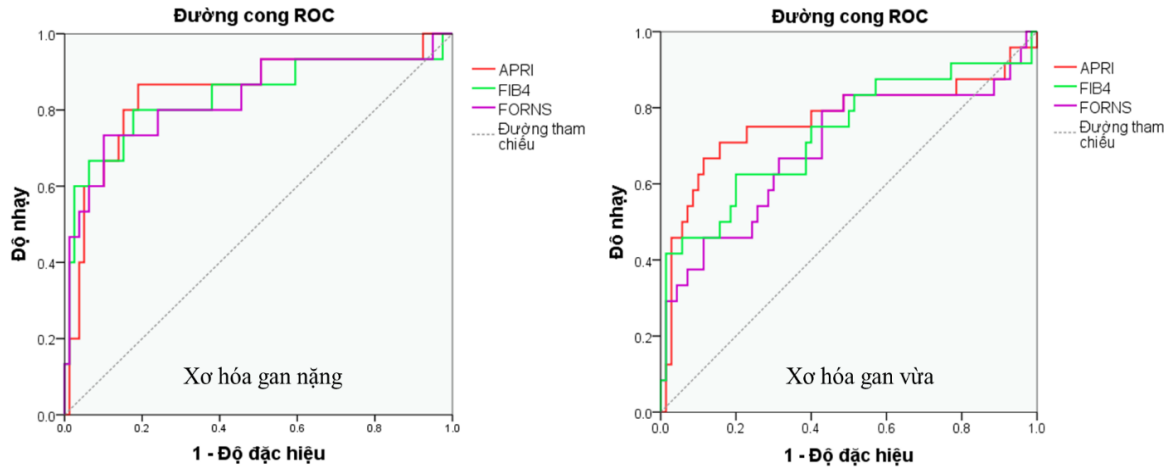
Biểu đồ 2. Tỷ lệ tăng enzym gan ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ đơn thuần và viêm gan nhiễm mỡ

Nhận xét: Tăng enzyme gan chủ yếu ở các bệnh nhân VGNM. Tỷ lệ tăng GGT cao hơn AST và ALT.

Bảng 4. Tương quan giữa mức độ viêm gan trên mô bệnh học và các enzym gan

Chỉ số		AST (U/l)	ALT (U/l)	GGT (U/l)
Mức độ viêm trên mô bệnh học	r	0,337	0,308	0,237
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Nhận xét: Có mối tương quan thuận giữa mức độ tăng enzym gan và mức độ viêm gan trên mô bệnh học.



Biểu đồ 4. Đường cong ROC của các test không xâm lấn chẩn đoán phân xơ hóa gan vừa và nặng trong bệnh gan nhiễm mỡ

Nhận xét: Chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan nặng (F3-F4) với AUROC tương ứng là 0,85; 0,84; 0,83, p < 0,05; có giá trị thấp trong chẩn đoán xơ hóa gan vừa và nhẹ với AUROC là 0,77; 0,73; 0,7 và p < 0,05.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi đã tiến hành khám sàng lọc 139 bệnh nhân GNM bằng phương phương pháp siêu âm 2D và tiến hành sinh thiết gan, kết quả thu được102 bệnh nhân GNM được chẩn đoán xác định GNM trên mô bệnh học. Trong đó chỉ có 11,8% bệnh nhân GNM ở giai đoạn GNM đơn thuần, 83,3% VGNM và 4,9% xơ gan do gan nhiễm mỡ.

Về lâm sàng, các nghiên cứu trên thế giới cho thấy lạm dụng rượu, béo phì, rối loạn lipid máu, đái tháo đường type 2, đề kháng insulin là những nguyên nhân và yếu tố nguy cơ quan trọng trong bệnh GNM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân GNM có thừa cân và béo phì khá cao chiếm 67,6%, béo bụng chiếm 51,9%, rối loạn lipid máu chiếm 67,6%, đái tháo đường là 41,6%, lạm dụng rượu chiếm 45,1%. Phần lớn các bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng chiếm 34,3% hoặc các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và mờ nhạt như mệt mỏi (41,2%), chướng bụng (28,4%), rối loạn phân (29,4%) tức nặng hạ sườn phải (26,5%), chỉ có 14,7% có gan to. Trong khi phần lớn các bệnh nhân đã có khá nhiều các tổn thương nghiêm trọng không chỉ là thoái

hóa mỡ đơn thuần trên mô bệnh học như viêm và xơ hóa gan.

Về đặc điểm tổn thương mô bệnh học của bệnh nhân GNM, kết quả nghiên cứu cho thấy chủ yếu là thoái hóa mỡ hạt to chiếm 63,7%, có 33,4% là thể hỗn hợp có cả thoái hóa mỡ hạt to và hạt nhỏ tương đương nhau, chỉ có 2,9% là thoái hóa mỡ hạt nhỏ đơn thuần. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy trong bệnh GNM chủ yếu gặp loại thoái hóa mỡ hạt to, thể hỗn hợp thường gặp ở các bệnh nhân thoái hóa mỡ nặng. Thoái hóa mỡ hạt nhỏ thường chỉ gặp ở những bệnh nhân thoái hóa mỡ cấp tính do thuốc, nhiễm độc, thai kỳ…Nghiên cứu cũng cho thấy về mức độ thoái hóa mỡ của các bệnh nhân chủ yếu thoái hóa mỡ ở mức độ nhẹ và trung bình (chiếm 41,2% và 44,1%) nhưng hầu hết đã có viêm tiểu thùy gan và xơ hóa gan ở các mức độ khác nhau chiếm trên 90%, viêm khoảng cửa cũng chiếm 84,3% chủ yếu mức độ nhẹ và trung bình. Như vậy có thể nhận thấy bệnh nhân GNM trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi xuất hiện viêm và xơ hóa gan khá sớm, mặt khác do nhuộm tiêu bản phát hiện xơ hóa gan bằng hóa mô miễn dịch với kháng thể Vimentin cũng giúp phát hiện được xơ hóa gan sớm hơn phương pháp nhuộm HE thông thường.

Đối chiếu hình ảnh siêu âm và xét nghiệm mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy, tuy siêu âm là một phương pháp rất phổ biến, có thể áp dụng một cách rộng rãi trên lâm sàng nhưng kết quả chẩn đoán bệnh GNM còn nhiều hạn chế. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ nhạy của siêu âm trong chẩn đoán bệnh GNM nói chung là 73,4%. Với GNM mức độ nhẹ (nhiễm mỡ dưới 33,3%) độ nhạy giảm xuống chỉ còn 44,1%. Độ nhạy của siêu âm tăng lên 95% với GNM mức độ trung bình và nặng (nhiễm mỡ trên 33,3%). Tuy nhiên có sự tương đồng rất kém giữa siêu âm và xét nghiệm mô bệnh học trong đánh giá mức độ nhiễm mỡ gan với hệ số Kappa là 0,101 và $p < 0,05$.

Đối chiếu xét nghiệm với mô bệnh học trong chẩn đoán VGNM, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các trường hợp thoái hóa mỡ đơn thuần không có tăng AST và ALT, tăng enzyme gan chỉ gặp ở các trường hợp đã có VGNM. Tỷ lệ tăng các enzym gan ở các bệnh nhân VGNM cũng không nhiều, phần lớn là tăng GGT chiếm 62,2%, chỉ có 34,5% tăng AST và 39,2% tăng ALT, mặc dù trước đó không sử dụng bất kể loại thuốc bảo vệ tế bào gan nào. Điều này phản ánh tình trạng tổn thương hoại tử tế bào gan ở bệnh nhân GNM không nhiều. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có sự tương quan thuận giữa tăng enzyme gan và mức độ viêm trên mô bệnh học ở bệnh nhân GNM. Như vậy có thể thấy enzyme gan cũng là một xét nghiệm khá đặc hiệu trong chẩn đoán giai đoạn VGNM.

Để đánh giá độ xơ hóa gan, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, mô bệnh học là phương duy nhất có khả năng phát hiện chính xác xơ hóa gan sớm và để phát hiện xơ hóa gan sớm cần thiết phải nhuộm tiêu bản bằng các phương pháp đặc hiệu với tổ chức xơ sợi thay vì chỉ nhuộm HE thông thường. Một số các chỉ số không xâm lấn như APRI, FIB-4, Forns khá đơn giản thuận tiện có thể áp dụng rộng rãi trên lâm sàng để chẩn đoán xơ hóa gan nhưng chỉ có giá trị tốt khi phát

hiện xơ hóa nặng F3-F4 với AUROC ≥ 0,83, p< 0,05 và có giá trị thấp hơn trong chẩn đoán xơ hóa gan mức độ nhẹ và trung bình.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân GNM ít có các triệu chứng lâm sàng cũng như thay đổi về xét nghiệm nhưng mô bệnh học cho thấy hầu hết đã ở giai đoạn VGNM, xơ hóa gan xuất hiện khá sớm ở hầu hết các bệnh nhân. Siêu âm là phương pháp chẩn đoán có độ nhạy cao (95%) với các trường hợp GNM trung bình-nặng nhưng độ nhạy kém (44,3%) với GNM nhẹ, tuy nhiên siêu âm và mô bệnh học có sự tương đồng kém trong chẩn đoán mức độ GNM. Xét nghiệm enzyme gan vẫn là xét nghiệm khá đặc hiệu trong VGNM. Chỉ số APRI, FIB-4, Forns có giá trị khá tốt trong chẩn đoán xơ hóa gan nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bedossa P., and Consortium F.P. (2014)** Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 60(2): 565-575.
2. **Chalasani N., et al. (2018)** The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 67(1): 328-357.
3. **European Association for the Study of Liver (2012)** EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J. Hepatol, 57(2): 399-420.
4. **Kinner S., Reeder S.B., and Yokoo T. (2016)** Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD. Dig Dis Sci, 61 (5): 1337-47.
5. **Kleiner D.E., and Brunt E.M. (2012)** Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathologic Patterns and Biopsy Evaluation in Clinical Research. Semin Liver Dis, 32(01): 003-013.
6. **Lee S.S. and Park S.H. (2014)** Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol, 20 (23): 7392-402.
7. **Noureddin M., et al. (2013)** Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. Hepatology, 58(5): 1644-1654.
8. **Xiao G., Zhu S., Xiao X., et al. (2017)** Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology, 66 (5): 1486-1501.

ĐÁNH GIÁ SỰ BỘC LỘ MỘT SỐ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ NGUYÊN PHÁT TẠI GAN

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

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 nguyên phát tại 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: Trong 33 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan, tỉ lệ dương tính của HepPar-1; Arginase-1; Glypican-3; CK7; CK19 là 72,7%; 87,9%; 66,7%; 30,3%; 33,3%. Trong 39 trường hợp ung thư biểu mô đường mật trong gan, tỉ lệ dương tính của HepPar-1; Arginase-1; Glypican-3; CK7; CK19 là 5,1%; 2,6%; 0%; 97,4%; 92,3%. Trong 10 trường hợp ung thư biểu mô hỗn hợp tế bào gan-đường mật, tỉ lệ dương tính của HepPar-1; Arginase-1; Glypican-3; CK7; CK19 là 70%; 80%; 50%; 100%; 80%.

Kết luận: Độ nhạy của Arginase-1 cao hơn so với Glypican-3. HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3 là các dấu ấn hữu ích trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Có tỷ lệ khá cao ung thư tế bào gan dương tính với CK7 và CK19.

Từ khóa: HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, Cytokeratin 7, Cytokeratin 19.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EXPRESSION OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN PRIMARY LIVER CARCINOMA

Objective: To study the expression of HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, CK7, CK19 in primary liver carcinoma.

Materials and methods: Cross-sectional study based on 82 cases of primary liver cancer at Military central hospital 108 from 01/2018 to 04/2020.

Results: In 33 cases of HCC, the positive rate for HepPar-1; Arginase-1; Glypican-3; CK7; CK19 was 72.7%; 87.9%; 66.7%; 30.3%; 33.3%, respectively. In 39 cases of ICC, the positive rate of HepPar-1; Arginase-1; Glypican-3; CK7; CK19 was 5.1%; 2.6%; 0%; 97.4%; 92.3%, respectively. In 10 cases of cHCC-CC, the positive rate for HepPar-1; Arginase-1; Glypican-3; CK7; CK19 was 70%; 80%; 50%; 100%; 80%, respectively.

Conclusion: The sensitivity of Arginase-1 was higher than that of Glypican-3. HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3 were useful markers in the diagnosis of HCC. There was quite a high incidence of CK7 and CK19 positive HCC.

Keyword: HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, Cytokeratin 7, Cytokeratin 19.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2018 tại Việt Nam, ung thư biểu mô nguyên phát tại

**Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội*
***Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh*
****Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Yến
Email: doyen.gpb@gmail.com
Ngày nhận bài: 25.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020
Ngày duyệt bài: 15.11.2020

gan (UTGNP) là phổ biến nhất về cả số ca mắc mới và tỉ lệ tử vong. UTNPG chủ yếu gồm ung thư biểu mô tế bào gan (UTTBG) chiếm 75%-85%, ung thư đường mật trong gan (UTĐMTG) chiếm 10%-15%, và ung thư biểu mô hỗn hợp tế bào gan- đường mật (UTTBG-ĐM) chiếm tỉ lệ từ 1,3-14,2% tùy nghiên cứu. Tỷ lệ UTTBG kém biệt hóa chiếm khoảng 10,7- 17,7% trong số các bệnh nhân UTTBG[1,2]. Phân biệt 3 thể bệnh trên là quan trọng trên lâm sàng vì các cân nhắc điều trị khác nhau đối với UTTBG và UTĐMTG, đặc biệt liên quan đến các lựa chọn ghép gan, phương pháp điều trị cắt bỏ triệt căn, hóa trị liệu toàn thân và tiên lượng. Các trường hợp khó cần kết hợp mô bệnh học và HMMD trong chẩn đoán.

Trong các năm gần đây đã có nhiều dấu ấn HMMD được nghiên cứu phục vụ mục đích chẩn đoán. Trong đó 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. Theo các nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới cho thấy độ nhạy của HepPar-1 là từ 70-97,37%, của Arginase-1 là từ 81-96%, và Glypican-3 là từ 57,5-83,3%. Trong nhóm UTTBG kém biệt hóa tỉ lệ dương tính của HepPar-1 là từ 14-81%, của Arginase-1 là từ 43-100%, và Glypican-3 là từ 43-75%. Kết hợp Arginase-1 và HepPar-1 và/hoặc Glypican-3 cho độ đặc hiệu tới 100%[3–8].

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. Tuy nhiên một số nghiên cứu cho thấy UTTBG có tỷ lệ CK7 dương tính từ 12-40,1% và CK19 dương tính từ 6-30% tùy nghiên cứu[9–12].

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 sự bộc lộ của các dấu ấn HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3, CK7, CK19 và đối chiếu với mô bệnh học ở bệnh nhân UTTBG kém biệt hóa, UTĐMTG, UTTBG-ĐM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 82 trường hợp bao gồm 33 UTTBG kém biệt hóa, 39 UTĐMTG, 10 UTTBG-ĐM được chẩn đoán bằng xét nghiệm mô bệnh học kết hợp lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh lý- bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2018 đến 04/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTBMNPG có kết quả giải phẫu bệnh là UTTBG kém biệt hóa, UTĐMTG, UTTBG-ĐM. Người bệnh có thông tin hành chính đầy đủ, được xét nghiệm AFP, CA19-9 huyết thanh. Tiêu bản lưu trữ đảm bảo chất lượng để chẩn đoán, và còn khối nến nguyên vẹn để cắt nhuộm HMMD.

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.

Thiết kế nghiên cứu

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

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, 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 tỉ lệ bộc lộ HMMD

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.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 82 trường hợp nghiên cứu có 33 UTTBG kém biệt hóa, 39 UTĐMTG và 10 UTTBG-ĐM.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng theo từng típ mô bệnh học (n=82)

Đặc điểm \ Phân típ	UTTBG kém biệt hóa (n=33)	UTĐMTG (n=39)	UTTBG-ĐM (n=10)	p
Tuổi trung bình (khoảng)	58 (30-83)	61 (37-88)	54,6 (35-78)	0,192
Giới (nam/nữ)	30/3	25/14	6/4	0,018
HBsAg dương tính	24 (72,7%)	12 (30,8)	9 (90%)	0,000
AntiHCV dương tính	3 (9,1%)	1 (2,6%)	1 (10%)	0,322
AFP >400 ng/ml	12 (36,4%)	0	5 (50%)	0,000
CA19-9 >37 U/ml	8 (24,2%)	28 (71,8%)	8 (80%)	0,000

Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong UTTBG kém biệt hóa và UTĐMTG là nhóm 60-69 tuổi, trong UTTBG-ĐM là nhóm 50-59 tuổi. Sự khác biệt tuổi trung bình giữa các típ là không có ý nghĩa thống kê (p=0,192). Tỉ lệ nam/nữ trong UTTBG kém biệt hóa cao hơn UTĐMTG và UTTBG-ĐM (p=0,018).

Tỉ lệ có AFP >400ng/ml giữa UTTBG kém biệt hóa và UTTBG-ĐM là không có khác biệt (p=0,481). Tỉ lệ có CA19-9>37 U/ml giữa UTĐMTG và UTTBG-ĐM là không có khác biệt (p=0,709).

Sự khác biệt tỷ lệ nhiễm viêm gan B giữa các típ mô bệnh học là có ý nghĩa thống kê (p=0,000). Tỷ lệ nhiễm viêm gan C giữa các típ là như nhau (p=0,322).

Bảng 2. Đặc điểm kích thước và số lượng, vị trí khối u theo típ mô bệnh học (n=82)

Đặc điểm \ Phân típ		UTTBG kém biệt hóa (n=33)	UTĐMTG (n=39)	UTTBG-ĐM (n=10)	p
Kích thước trung bình (cm)		6,12±3,84	6,96±3,72	6,24 ± 3,64	0,611
Vị trí	Thùy phải	19 (57,6%)	20 (51,3%)	8 (80%)	0,426
	Thùy trái	6 (18,2%)	10 (25,6%)	2 (20%)	
	Cả hai	8 (24,2%)	9 (23,1%)	0 (0%)	
Số lượng u	Đơn độc	23 (69,7)	23 (59%)	9 (90%)	0,162
	Đa ổ	10 (30,3%)	16 (41%)	1 (10%)	

Sự khác biệt kích thước trung bình giữa các típ mô bệnh học là không có ý nghĩa thống kê (p=0,611).

Không có sự khác biệt về vị trí của u theo típ mô bệnh học (p=0,426).

Phần lớn bệnh nhân có 1 u đơn độc, chiếm 67,1%. Sự khác biệt tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có u đa ổ giữa các típ là không có ý nghĩa thống kê (p=0,162).

Bảng 3. Tỷ lệ bộc lộ HMMD trong từng típ mô bệnh học (n=82)

Phân típ / Dấu ấn	UTTBG kém biệt hóa (n=33)	UTĐMTG (n=39)	UTTBG-ĐM (n=10)
HepPar-1	72,7	5,1	70
Arginase-1	87,9	2,6	80
Glypican-3	66,7	0	50
CK7	30,3	97,4	100
CK19	33,3	92,3	80

Trong 33 UTTBG kém biệt hóa, tỷ lệ dương tính của HepPar-1, Arginase-1 và Glypican-3 lần lượt là 72,7%, 87,9% và 66,7%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Tỷ lệ dương tính của CK7, CK19 trong UTTBG kém biệt hóa lần lượt tương ứng là 30,3% và 33,3%, tương đương nhau (p=0,715).

Trong số 39 UTĐMTG, tỷ lệ dương tính của CK7, CK19 tương ứng là 97,4% và 92,3%, tương đương nhau (p=0,229). HepPar-1 dương tính ở 2 trường hợp (5,1%) và Arginase-1 dương tính ở 1 trường hợp (2,6%), độ đặc hiệu của Arginase cao hơn không có ý nghĩa thống kê (p=0,472). Không có trường hợp UTĐMTG nào có Glypican-3 dương tính hoặc dương tính đồng thời cả HepPar-1 và Arginase-1.

Ở 33 UTTBG kém biệt hóa, tỷ lệ dương tính của HepPar-1, Arginase-1 và Glypican-3 lần lượt là 70%, 80% và 50%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (tương ứng p=0,49 và 0,058). Tỷ lệ dương tính của HepPar-1 cao hơn tỷ lệ dương tính Glypican-3, không có ý nghĩa thống kê (p=0,206). Tỷ lệ dương tính của CK7 là 100%, cao hơn so với CK19 (80%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa AFP, CA19-9 cao và bộc lộ CK7, CK19 (n=82)

	P	OR	Khoảng tin cậy 95% của OR	
			Thấp hơn	Cao hơn
AFP>20 - CK7	0,001	0,141	0,043	0,466
AFP >20 -CK19	0,009	0,271	0,098	0,746
CA19-9 >37 -CK7	0,000	11,111	3,316	37,227
CA19-9 >37 - CK19	0,002	4,5	1,663	12,179

Có liên quan giữa AFP, CA19-9 huyết thanh cao và bộc lộ dấu ấn CK7, CK19. (p<0,05 và khoảng tin cậy 95% của OR không chứa 1).

Bảng 5. Mối liên quan giữa bộc lộ CK7, CK19 và một số đặc điểm trong UTTBG kém biệt hóa (n=33)

Dấu ấn / Đặc điểm	CK7			CK19		
	-	+	p	-	+	p
Tuổi trung bình (năm)	51,17	59,9	0,549	56,5	61	0,308
Giới (nam/nữ)	21/2	9/1	1	19/3	11/0	0,534
HBsAg (+)	17	7	1	17	7	0,438
AntiHCV (+)	2	1	1	2	1	1
AFP >20 ng/ml	20	9	1	19	10	1
CA19-9 >37 U/mL	3	5	0,036	4	4	0,391
Kích thước (cm)	6,32	5,68	0,669	6,92	4,53	0,034

Khác biệt tỷ lệ CA19-9 cao của bộc lộ CK7 và kích thước trung bình theo bộc lộ CK19 là có ý nghĩa thống kê (p=0,036 và p=0,034). Không có mối liên quan giữa bộc lộ CK7, CK19 và các đặc điểm tuổi trung bình, giới, HBsAg, AntiHCV, AFP và CA19-9 huyết thanh cao, kích thước trung bình khối u (p>0,05).

Bảng 6. Mối liên quan giữa bộc lộ CK7, CK19 và một số đặc điểm trong UTĐMTG (n=39)

Dấu ấn / Đặc điểm	CK7			CK19		
	-	+	p	-	+	p
Tuổi trung bình (năm)	37	62,08	0.028	64,33	61,19	0,652
Giới (nam/nữ)	1/0	24/14	1	3/0	22/14	0,54
HBsAg (+)	0	12	1	1	11	1
AntiHCV (+)	0	1	1	0	1	1
AFP >20ng/ml	0	8	1	0	8	1
CA19-9 >37 U/ml	1	27	1	2	26	1
Kích thước trung bình(cm)	14,5	6,76	0,038	5,87	7,05	0,604

Sự khác biệt tỷ lệ tuổi trung bình, kích thước u trung bình của CK7 dương tính và âm tính là có ý nghĩa thống kê (p=0,028 và p=0,038), với chỉ 01 trường hợp UTĐMTG có CK7 âm tính. Không có mối liên quan giữa bộc lộ CK7, CK19 và các đặc điểm tuổi trung bình, giới, HBsAg, AntiHCV, AFP và CA19-9 huyết thanh cao, kích thước trung bình khối u (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về tuổi trung bình, tình trạng nhiễm HCV, kích thước u trung bình, u đơn độc/đa ổ giữa các chẩn đoán mô bệnh học, và tỉ lệ AFP >400 ng/ml giữa UTTBG kém biệt hóa và UTĐMTG. Sự khác biệt tỷ kệ HBsAg dương tính giữa các chẩn đoán là có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ AFP >400 ở UTTBG kém biệt hóa và UTTBG-ĐM cao hơn UTĐMTG, ngược lại tỷ lệ CA19-9 ở UTTBG kém biệt hoá thấp hơn ở UTĐMTG và UTTBG-ĐM (p=0,000). Kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Kwang Cheol Koh[1].

Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ dương tính HepPar-1/Arginase-1/Glypican-3 là 84,8/93,9/69,7% cho UTTBG kém biệt hóa và 70/80/50% cho UTTBG-ĐM. Arginase-1 có độ nhạy cao hơn Glypican-3. Độ đặc hiệu của các dấu ấn này tương ứng là 94,9/97,4/100%. Bejamin C. Yan cho thấy tỉ lệ dương tính trong UTTBG kém biệt hóa của HepPar-1 và Arginase-1 là 46,4% và 85,7%[4]. Koihei Fujikura cho thấy tỉ lệ này là 81% và 100%[8]. Nehal A. Radwan cho thấy độ đặc hiệu của HepPar-1 và Arginase-1 là 84% và 96%, kết hợp hai dấu ấn cho độ đặc hiệu 100%[5]. Tác giả Lê Ngọc Diệu Thảo chỉ ra tỉ lệ dương tính của Glypican-3 là 69,7% ở UTTBG[13]. Tỉ lệ dương tính của các dấu ấn thay đổi theo độ mô học. Đa phần các nghiên cứu cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của ba dấu ấn cao, trong đó Arginase-1 có độ nhạy cao hơn so với HepPar-1 và Glypican-3.

Theo nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ dương tính của CK7 và CK19 trong UTĐMTG cao (tương ứng là 97,4% và 92,3%), tương đương với các nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ dương tính của CK7 và CK19 trong nhóm UTTBG kém biệt hóa là 30,3% và 33,3%. Nghiên cứu của Tiền Thanh Liêm trên 100 UTTBG cho thấy tỷ lệ CK19 dương tính là 25%[12]. Nghiên cứu của Tsujikawa H trên 162 trường hợp UTTBG cho thấy tỉ lệ người bệnh CK19 dương tính là 5,6[11]. Các nghiên cứu khác cho thấy tỉ lệ dương tính của CK7 từ 12-40,1% và CK19 từ 6-30%[9–12].

Trong nhóm UTTBG kém biệt hóa, sự khác biệt tỷ lệ CA19-9 cao của CK7 dương tính và âm tính là có ý nghĩa thống kê (p=0,036). Không có mối liên quan giữa bộc lộ CK7, CK19 và các đặc điểm tuổi trung bình, giới, HBsAg, AntiHCV, AFP và CA19-9 huyết thanh cao, kích thước trung bình khối u (p>0,05). Trong 82 UTNPG cho thấy có mối liên quan giữa AFP, CA19-9 huyết thanh cao và bộc lộ CK7, CK19. Nghiên cứu của Takahiro Uenishi cho thấy không có mối liên quan giữa bộc lộ CK7, CK19 với tuổi trung bình, kích thước trung bình u, giới, HbsAg, AntiHCV, AFP huyết thanh cao[10]. Tác giả Xin Yuan Lu chỉ ra rằng AFP và CA19-9 huyết thanh cao có tương quan chặt chẽ với bộc lộ CK19[14]. Nghiên cứu của Long-Zi Liu chỉ ra rằng có mối tương quan giữa CA19-9 huyết thanh cao và bộc lộ CK7, CK19 trong UTĐMTG[15].

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể là do tiêu chuẩn lựa chọn mẫu khác nhau, cỡ mẫu nhỏ và chọn điểm cut-off khác nhau.

V. KẾT LUẬN

HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3 là các dấu ấn hữu ích trong chẩn đoán UTTBG kém biệt hóa, Arginase có độ nhạy cao hơn Glypican-3. Không nên sử dụng đơn thuần CK7, CK19 cho chẩn đoán phân biệt UTTBG kém biệt hóa, UTĐMTG, nên kết hợp với đặc điểm mô bệnh học và các dấu ấn HMMD cho biệt hóa tế bào gan. Có mối liên quan giữa AFP, CA19-9 huyết thanh cao và bộc lộ CK7, CK19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Koh KC, Lee H, Choi MS, et al.** Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. Am J Surg. 2005;189(1):120-125. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.03.018
2. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

3. **Kumagai I.** Immunoreactivity to monoclonal antibody, Hep Par 1, in human hepatocellular carcinomas according to histopathological grade and histological pattern. Hepatol Res. 2001;20(3):312-319. doi:10.1016/S1386-6346(00)00147-9
4. **Yan BC, Gong C, Song J, et al**. Arginase-1: A New Immunohistochemical Marker of Hepatocytes and Hepatocellular Neoplasms. Am J Surg Pathol. 2010;34(8):1147-1154. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e5dffa
5. **Radwan NA, Ahmed NS.** The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1. Diagn Pathol. 2012;7(1). doi:10.1186/1746-1596-7-149
6. **Fujiwara M, Kwok S, Yano H, Pai RK. Arginase-1** is a more sensitive marker of hepatic differentiation than HepPar-1 and glypican-3 in fine-needle aspiration biopsies. Cancer Cytopathol. 2012;120(4):230-237. doi:10.1002/cncy.21190
7. **Gong L, Wei L-X, Ren P, et al.** Dysplastic Nodules with Glypican-3 Positive Immunostaining: A Risk for Early Hepatocellular Carcinoma. PLoS ONE. 2014;9(1):e87120. doi:10.1371/journal.pone.0087120
8. **Fujikura K, Yamasaki T, Otani K, et al.** BSEP and MDR3: Useful Immunohistochemical Markers to Discriminate Hepatocellular Carcinomas From Intrahepatic Cholangiocarcinomas and Hepatoid Carcinomas. Am J Surg Pathol. 2016;40(5):689-696. doi:10.1097/PAS.0000000000000585
9. **Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al.** The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. Histopathology. 2006;49(2):138-151. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02468.x
10. **Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, et al.** Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. Cancer Sci. 2003;94(10):851-857. doi:10.1111/j.1349-7006.2003.tb01366.x
11. **Tsujikawa H, Masugi Y, Yamazaki K, Itano O, Kitagawa Y,** Sakamoto M. Immunohistochemical molecular analysis indicates hepatocellular carcinoma subgroups that reflect tumor aggressiveness. Hum Pathol. 2016;50:24-33. doi:10.1016/j.humpath.2015.10.014
12. **Tiền Thanh Liêm, Bùi Huỳnh Quang Minh, Lê Minh Huy, Hứa Thị Ngọc Hà.** 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 Học Thành Phố Hồ Chí Minh. 2019;23(5):185-195.
13. **Lê Ngọc Diệu Thảo, Hoàng Văn Thịnh, Nguyễn Đình Song Huy, Lê Minh Huy.** Mối liên quan giữa biểu hiện của Glypican-3 và nồng độ AFP huyết thanh ở carcinôm tế bào gan. Tạp Chí Học Thành Phố Hồ Chí Minh. 2019;23(5):174-179.
14. **Lu X-Y, Xi T, Lau W-Y, et al.** Hepatocellular Carcinoma Expressing Cholangiocyte Phenotype Is a Novel Subtype with Highly Aggressive Behavior. Ann Surg Oncol. 2011;18(8):2210-2217. doi:10.1245/s10434-011-1585-7
15. **Liu L-Z, Yang L-X, Zheng B-H, et al.** CK7/CK19 index: A potential prognostic factor for postoperative intrahepatic cholangiocarcinoma patients. J Surg Oncol. 2018;117(7):1531-1539. doi:10.1002/jso.25027

SO SÁNH HIỆU QUẢ KỸ THUẬT NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH HER2 TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG PHƯƠNG PHÁP THỦ CÔNG VÀ BẰNG MÁY

Đoàn Thị Ngọc Thúy*, Tạ Văn Tờ**

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Xác định tỷ lệ và mức độ biểu hiện của Her2 bằng hai phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch thủ công và bằng máy; 2. So sánh và đánh giá hai phương pháp nhuộm trên phương diện kết quả mức độ biểu hiện Her2.

Đối tượng nghiên cứu: 110 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú được chẩn đoán tại bệnh viện K năm 2020.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Nhuộm HMMD bằng máy, tỷ lệ dương tính là 50.9%, trong đó dương tính 3(+) là 37.3%; tỷ lệ âm tính là 49.1%, trong đó có 12.7% là 1(+). Nhuộm HMMD thủ công, tỷ lệ Her2 dương tính là 44.6%, trong đó dương tính 3+ là 29.1%; tỷ lệ âm tính là 55.4%, trong đó 10.9% là (1+). Mức độ biểu hiện của Her2 trong nhuộm HMMD thủ công yếu hơn nhuộm bằng máy. Mức độ tương hợp giữa hai phương pháp là tương quan khá (Cramer's V=0.682 với p<0.001).

Kết luận: Nhuộm hóa mô miễn dịch cho Her2 bằng máy có tỷ lệ dương tính cao, cường độ biểu hiện mạnh hơn, tỷ lệ nhuộm nền thấp hơn so với nhuộm thủ công.

Từ khóa: Hóa mô miễn dịch bằng máy, HMMD thủ công.

**Bệnh Viện Giao Thông Vận Tải*
***Bệnh viện K Tân Triều*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Ngọc Thúy
Email: Thuyminhlinh.hmu1508@gmail.com
Ngày nhận bài: 17.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 10.11.2020
Ngày duyệt bài: 12.11.2020

SUMMARY

COMPARISON OF THE TECHNICAL EFFICIENCY OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY STAINING FOR HER2 IN BREAST CARCINOMA BY MANUAL AND AUTOSTAINER

Objective: 1. To determine the rate and the expression level of immunohistochemistry (IHC) staining for Her2 by manual and autostainer; 2. To compare and evaluate two staining methods in terms of the result of Her2 expression level.

Subject: 110 cases of breast carcinoma diagnosed at K hospital in 2020.

Method: Descriptive cross-sectional study.

Result: IHC staining by autostainer, the positive rate was 50,9%, of which the 3(+) positive was 37,3%; The negative rate was 49,1% and of which, 12,7% was 1(+). Manually staining shown that the positive rate was 44,6%, of which, 29,1% was the 3(+) positive level; Besides, the negative rate was 55,4% and 10,9% of which was 1(+). The expression level of Her2 staining manually was clearly weaker than autostainer. The degree of compatibility between the two methods was rather correlated (Cramer'sV = 0,682, p < 0,001).

Conclusion: The IHC staining by autostainer had high positive rate, stronger expression intensity than manual staining, lower background staining rate than manual staining.

Keywords: Autostainer immunohostochemistry staining, manual immunohistochemistry staining.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất và là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới và ở nước ta. Trong ung thư vú có 18% đến 30% biểu hiện quá mức của Her2 [1]. Sự biểu hiện của Her2 là yếu tố tiên lượng bệnh, dự đoán đáp ứng hóa trị liệu, không đáp ứng điều trị nội tiết và là chỉ định cho điều trị kháng thể đơn dòng trastuzumab [2]. Các xét nghiệm đánh giá mức độ biểu hiện HER2 phải là định lượng hoặc bán định lượng, có khả năng lặp lại và phải phân biệt rõ ràng giữa các tế bào u có hoặc không khuếch đại gen Her2 [3]. Có nhiều phương pháp để xác định tình trạng Her2 như hóa mô miễn dịch (HMMD), PCR, ELISA, Western blot, lai miễn dịch huỳnh quang tại chỗ (FISH)... Trong đó HMMD được sử dụng nhiều do dễ thực hiện, rẻ hơn, có thể tự động hóa, có thể xác định được độ mô học trên tiêu bản (kết hợp với tiêu bản nhuộm Hematoxylin – Eosin), lưu trữ trong thời gian dài [4]. Từ đầu năm 2013, một số cơ sở GPB đã bắt đầu đưa máy nhuộm HMMD tự động vào sử dụng như bệnh viện K, bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Việt Đức. Tuy nhiên vẫn còn nhiều cơ sở nhuộm HMMD thủ công, chưa thể thay thế hoàn toàn bằng máy do chi phí cao. Trên thực tế khi thực hiện kỹ thuật HMMD đánh giá Her2, đã ghi nhận một số trường hợp có sự sai khác mức độ biểu hiện Her2 khi nhuộm thủ công và nhuộm máy. Để đánh giá ưu nhược điểm của 2 phương pháp nhuộm thủ công và bằng máy đang sử dụng rộng rải ở nhiều cơ sở y tế hiện này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ và mức độ biểu hiện của Her2 bằng hai phương pháp nhuộm HMMD thủ công và bằng máy.

2. So sánh và đánh giá hai phương pháp nhuộm trên phương diện kết quả mức độ biểu hiện Her2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.Đối tượng nghiên cứu: 110 bệnh nhân đã phẫu thuật và chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú tại bệnh viện K Tân Triều trong năm 2020, được lựa chon ngẫu nhiên.

2.Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện
- **Vật liệu nghiên cứu:** Khối nến lưu trữ bệnh phẩm phẫu thuật của 110 bệnh nhân đã lựa chọn.
- **Kỹ thuật thu thập số liệu:**

Các khối nến được cắt vi thể với độ dày 3µm đồng thời 2 mảnh dán lên 2 lam kính Dako FLEX IHC Microscope slides để nhuộm đồng thời 2 phương pháp, có kèm theo chứng dương, để trong tủ ấm 60^0C/1h. Tiến hành nhuộm HMMD bằng máy Dako Omnis tại bệnh viện K Tân Triều và nhuộm thủ công tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, trường Đại học Y Hà Nội.

Quy trình nhuộm HMMD Her2 bằng máy Dako Omnis:

1. Tẩy paraffin bằng Clearify clearing agent 25^0C/1phút.
2. Bộc lộ kháng nguyên: EnV FLEX TRS, high pH, 97^0C/30p.
3. Rửa bằng Wash Buffer 3 phút x 2 lần.
4. Phủ kháng thể 1 HercepTest™ mAb pharmDx 16 phút. Rửa bằng Wash buffer.
5. Khử enzyme nội sinh bằng EnV Flex Peroxidase – Blocking Reagent trong 3 phút. Rửa bằng Wash buffer.
6. Phủ kháng thể 2: EnV FLE/HPR 20 phút. Rửa bằng Wash buffer.

7. Phủ chất nền EnV Flex Subtrate Working Solution (tỷ lệ 1:22) trong 5 phút.

8. Nhuộm Hematoxylin 6 phút. Gắn lamen.

Quy trình nhuộm thủ công:

1. Tẩy paraffin thường quy.

2. Bộc lộ kháng nguyên bằng nồi áp suất ở 95 -97^{o}C/15 phút, sử dụng EnV FLEX target retrieval solution (exp 31.12.2020, lot 20064266).

3. Vẽ viền bao quanh bệnh phẩm bằng bút mỡ.

4. Khử peroxidase bằng dung dịch H_2O_2 3% trong 10 phút.

5. Phủ 70µL kháng thể 1 EnV FLEX ready to run (RTU) Her2 (exp 03.8.2021, lot 45454121) trong 30 phút. Rửa bằng TBS buffer.

6. Phủ 70µL kháng thể 2 EnV FLEX /HPR RTU trong 30 phút. Rửa bằng TBS.

7. Phủ DAB pha loãng tỷ lệ 1:100 trong 5 phút.

8. Nhuộm Hematoxylin 1 phút. Tẩy cồn – acid nếu cần. Gắn lamen.

Cách đánh giá tiêu bản:

Theo tiêu chuẩn của Hội Giải phẫu bệnh và hội Ung thư Hoa Kỳ (ASCO/CAP) 2013 [4]:

Mức độ biểu hiện Her2		Đặc điểm bắt màu
Âm tính	(0)	Màng tế bào u hoàn toàn không bắt màu
	1 (+)	Hơn 10% tế bào u có thể nhận thấy nhuộm màng mờ nhạt hoặc không hoàn toàn
Dương tính	2 (+)	Nhuộm màng tế bào u không hoàn toàn từ yếu đến vừa >10% hoặc bắt màu hoàn toàn, đậm ≤10%.
	3 (+)	màng tế bào u bắt màu hoàn toàn, dày, đậm, >10%.

Đánh giá song song với chứng dương (mẫu mô riêng biết chắc chắn dương tính 3+) và chứng âm nội sinh (biểu mô vú lành tính).

Các tiêu bản nhuộm tay và nhuộm máy được đọc cùng Thầy hướng dẫn để đánh giá:

- Tỷ lệ âm tính, dương tính của Her-2;
- Tình trạng nhuộm nền: Là sự nhuộm lan tỏa, không đặc hiệu của một số thành phần có trong mẫu mô như tế bào nội mô huyết quản, tế bào xơ, mô đệm hyaline hóa…
- Chứng dương, chứng âm (như trên)

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch bằng máy và thủ công

Bảng 3. 1 Mức biểu hiện Her2 khi nhuộm HMMD thủ công và bằng máy.

Mức biểu hiện Her2	Nhuộm thủ công		Nhuộm bằng máy	
	Số ca	Tỷ lệ	Số ca	Tỷ lệ
Âm tính (0)	49	44,5	40	36,4
Âm tính 1(+)	12	10,9	14	12,7
Dương tính 2(+)	17	15,5	15	13,6
Dương tính 3(+)	32	29,1	41	37,3
Tổng	110	100%	110	100%

Nhận xét: Với nhuộm bằng máy tỉ lệ Her2 dương tính chung là 50,9%, trong đó tỷ lệ dương tính 3(+) chiếm 37,3%. Với nhuộm thủ công tỉ lệ Her2 dương tính là 44.6% ,trong đó tỷ lệ dương tính 3(+) là 29,1%.

Bảng 3.2: Tỷ lệ nhuộm nền của hai phương pháp

Kỹ thuật	**Thủ công**		**Nhuộm máy**	
Nền	(n)	(%)	(n)	(%)
Có	**7**	6,4	**3**	2,7
Không	**103**	93.6	**107**	97,3

Nhận xét: Tỷ lệ nhuộm nền ở nhuộm thủ công là 6,4% cao hơn ở nhuộm máy là 2,7%.

3.2 Đặc điểm biểu hiện và độ tương hợp giữa hai phương pháp nhuộm

Bảng 3.3: Đặc điểm biểu hiện và độ tương hợp giữa hai phương pháp nhuộm

Phương pháp		**Nhuộm máy**				
		(0)	**1(+)**	**2(+)**	**3(+)**	**Tổng**
Nhuộm thủ công	**(0)**	**40** (100%)	**8** (57,1%)	**1** (6,7%)	**0**	**49** (44,5%)
	1(+)	**0**	**6**(42,9%)	**6**(40%)	**0**	**12**(10,9%)
	2(+)	**0**	**0**	**8**(53,3%)	**9**(22%)	**17**(15,5%)
	3(+)	**0**	**0**	**0**	**32**(88%)	**32**(29,1%)
Tổng		**40** (36,4%)	**14** (12,7%)	**15** (13,6%)	**41** (37,3%)	**110** 100%

Nhận xét: Hai phương pháp nhuộm có tương quan khá, giữa hai phương pháp có sự khác biệt tương đối về xác định tình trạng HER2, đặc biệt trong nhóm Her2 dương tính 2(+). Phi and Cramer's V = 0,682, p<0,001. 100% trường hợp nhuộm máy âm tính, nhuộm thủ công đều âm tính.

IV. BÀN LUẬN

1. Kết quả nhuộm HMMD bằng máy và nhuộm thủ công

Bảng 3.1.cho thấy kết quả nhuộm HMMD ung thư biểu mô tuyến vú với Her2 bằng máy biểu hiện tỷ lệ dương tính và âm tính lần lượt là 50,9% và 49,1% , trong đó tỉ lệ dương tính 3(+) khá cao với 37,3%. Điểm đặc biệt là tỷ lệ dương tính 2(+) cũng không chênh nhiều với tỷ lệ âm tính 1(+), các tỷ lệ này tương ứng là 13,6% và 12,7%. Trên thực tế việc đánh giá, phân loại 2 nhóm biểu hiện này đòi hỏi kinh nghiệm và sự cẩn thận tỉ mỉ của chuyên gia. Bên cạnh đó, bằng phương pháp nhuộm thủ công tỷ lệ dương tính với HER2 là 44,6% . Kết quả này có thấp hơn so với tỷ nhuộm máy (50,9%). Đặc biệt, có sự khác biệt rõ ràng giữa nhuộm máy với nhuộm thủ công về tỷ lệ dương tính 3(+), hai tỷ lệ này là 37,3% và 29,1%. Kết quả dương tính và âm tính trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Đặng Công Thuận [9] và Nguyễn Văn Chủ [8]. Điều này cho thấy nhuộm máy cho tỷ lệ dương tính và

mức độ biểu hiện (cường độ màu) cao hơn so với nhuộm thủ công.

Đối chiếu kết quả nhuộm Her2 với một số tác giả (bảng 4.1), chúng tôi nhận thấy kết quả nghiên cứu này có khác so với một số tác giả trong nước và ngoài nước. Sự khác nhau này có thể do khác nhau về phương pháp bộc lộ kháng nguyên, kỹ thuật nhuộm, hãng hóa chất, hoặc sự khác nhau trong nhóm đối tượng nghiên cứu, cỡ mẫu, chênh lệch trong đánh giá kết quả giữa và cả vung địa lý giữa các tác giả. Ở nghiên cứu của Trần Thị Ngọc Mỹ nhuộm thủ công với bộ kit Dako Herceptest^{TM}, của Lê Phong Thu, Đoàn Thị Phương Thảo là nhuộm máy Ventana sử dụng Pathway^{TM} , của Nguyễn Văn Chủ là nhuộm trên máy Ventana và Dako Omnis.

Bảng 4.1: Mức độ biểu hiện Her2 qua các nghiên cứu [9],[8],[7]

Tác giả	Mức độ biểu hiện Her2 (%)			
	(0)	**1(+)**	**2(+)**	**3(+)**
Thủ công	44,5	10,9	15,5	29,1
Bằng máy	36,4	12,7	13,6	37,3
Đặng Công Thuận	55,8		19,9	24,3
Lê Phong Thu (n=108)	60,2		39,8	
Nguyễn Văn Chủ (n=495)	53,9		19,4	26,7
Đoàn T. Phương Thảo (n=264)	60,2		12,9	26,9
Trần Thị Ngọc Mỹ (n=300)	18	17,7	37,3	27
Tsutui và cs (2006)	72,9		8,5	18,6
Ridolfi R.L. et al	78,4		5,2	16,4
Owens M.A. et al	53.9	26.1	9.1	10.9

4.2 So sánh mức độ biểu hiện Her2 và sự tương hợp giữa hai phương pháp:

Theo bảng 3.2 tỷ lệ nhuộm nền của nhuộm thủ công là 6,4% cao hơn nhuộm máy là 2,7%. Ta thấy, tỷ lệ nhuộm nền theo khuyến cáo của nhà sản xuất kít HercepTest ^{TM} là 2 – 3%. Như vậy, nhuộm thủ công có tỷ lệ nhuộm nền cao hơn khuyến cáo. Nguyên nhân gây ra nhuộm nền có thể xảy ra trước nhuộm như lỗi cố định, hoặc trong khi nhuộm. Do quy trình xử lý trước nhuộm của hai phương pháp là như nhau nên nguyên nhân của việc nhuộm nền ở thủ công cao hơn có thể lý giải như sau: Quá trình tẩy paraffin ở nhuộm thủ công không tốt, chưa khử hết peroxidase nội sinh, tiêu bản bị khô, nước rửa có thành phần khoáng,… Những lỗi này được khắc phục và kiểm soát tốt hơn ở nhuộm máy.

Theo bảng 3.3, mức độ biểu hiện của Her2 dương tính của nhuộm máy là 50.9%, nhuộm thủ công là 44.6%. Như vậy tỷ lệ dương tính của nhuộm thủ công thấp hơn so với nhuộm máy là 6.3%, điều này sẽ dẫn đến sự khác biệt trong định nhóm phân tử và lựa chọn liệu pháp điều trị.

Cụ thể, trong nhóm nhuộm máy Her2 âm tính (0), 100% nhuộm thủ công âm tính (0), cho thấy mức độ tương hợp trong nhóm này rất cao. Trong nhóm nhuộm máy Her2 cho kết quả 1(+), có 42.9% nhuộm thủ công cũng cho kết quả 1(+), và 57.1% cho kết quả âm tính (0). Tuy có sự khác biệt và rõ ràng là nhuộm thủ công biểu hiện yếu hơn, song vẫn không có sự khác biệt trong đánh giá kết quả cuối cùng (đều là Her2 âm tính). Do vậy trong nhóm này, mức độ tương hợp giữa 2 phương pháp là tương đối cao.

Trong nhóm nhuộm máy Her2 dương tính 2(+), chỉ có 53.3% ở nhuộm thủ công cho kết quả 2(+), 46.7% cho kết quả âm tính trong đó 40% cho kết quả 1(+) và 6.7% cho kết quả (0), 0% cho kết quả 3(+). Điều này cho thấy mức độ biểu hiện của Her2 trong nhuộm thủ công yếu hơn trong nhuộm máy, đồng thời có hơn 46% bệnh nhân sẽ nhận được hướng điều trị khác nhau nếu áp dụng 1 trong 2 phương pháp nhuộm.

Trong nhóm nhuộm máy Her2 dương tính 3+, có 88% ca nhuộm thủ công cũng cho kết quả 3+, và 22% cho kết quả 2+, 0% âm tính. Điều này cũng cho thấy nhuộm thủ công cho mức độ biểu hiện Her2 yếu hơn, song không ảnh hưởng đến nhận định kết quả nếu chỉ đánh giá Her2 dương tính hay âm tính. Tuy nhiên, ở một số cơ sở, các trường hợp Her2 (2+) được coi là không rõ ràng, cần được xác định khuếch đại gen Her2 bằng phương pháp FISH. Như vậy, so với nhuộm máy, sẽ có hơn 1/5 trường hợp phải kiểm tra thêm bằng kỹ thuật FISH trước khi lựa chọn liệu pháp điều trị.

Như vậy, ở các nhóm Her2 1+, 2+, 3+ đều cho thấy, mức độ biểu hiên Her2 hay cường độ nhuộm màu khi nhuộm thủ công yếu hơn so với nhuộm bằng máy. Tiến hành so sánh lại quy trình nhuộm giữa 2 phương pháp cho thấy: Hai phương pháp sử dụng các hóa chất cơ bản (dung dịch bộc lộ, kháng thể 1, kháng thể 2, DAB) cùng hãng Dako, nhưng khác nhau ở thời gian bộc lộ và nồng độ pha loãng một số hóa chất. Cụ thể: Thời gian bộc lộ ở nhuộm máy là 30 phút ở 97^{o}C, ở nhuộm thủ công là 15 phút ở nhiệt độ từ 90 -97^{o}C, điều kiện không thể tối ưu và ổn định như nhuộm máy. Thể tích hóa chất phủ ở nhuộm máy là 200µL (2 vị trí, 100µL/vị trí), trong khi nhuộm tay là 70 -100µL. Tỷ lệ pha loãng của DAB ở nhuộm máy là 1:22(5mL:110mL), nhuộm tay là 1:50 (1 giọt:2.5mL)

V. KẾT LUẬN

Khảo sát 110 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú, nhuộm đồng thời HMMD thủ công và bằng máy, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

- Nhuộm HMMD thủ công tỷ lệ Her2 dương tính là 44.6% thấp hơn so với nhuộm máy là 50.9%, tỷ lệ nhuộm nền là 6.4% cao hơn nhuộm máy là 2.7%.
- Mức độ biểu hiện của Her2 trong nhuộm HMMD thủ công yếu hơn nhuộm bằng máy đặc biệt trong nhóm Her2 dương tính 2+.
- Mức độ tương hợp giữa hai phương pháp là tương quan khá (Cramer's V=0.682 với p<0.001). Có sự khác biệt khá lớn trong nhóm Her 2(+), cần được xác định mức độ khuếch đại gen bằng kỹ thuật lai miễn dịch huỳnh quang FISH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. (2001).** Use of chemotherapy plus a

monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 344, 783-792.

2. **Fornier M, Esteva FJ, Seidman AD (2000).** Trastuzumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer. Semin Oncol. 2745.
3. **Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. (2000).** Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. J Clin Oncol. 18, 3651-3664.
4. **Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., etal. (2013).** Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.J Clin Oncol. 31, 3997 – 4013.
5. **Lê Quốc Sử, Đoàn Thị Phương Thảo, Nguyễn Sào Trung và cộng sự (2005).** Nghiên cứu sự biểu hiện của thụ thể HER-2/neu carcinôm ống tuyến vú xâm lấn bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch.Tạp chí Y học Tp. HCM,9, 17-2
6. **Lê Đình Roanh, Tạ Văn Tờ, Đặng Thế Cănvà cộng sự (2001).** Hóa mô miễn dịch thụ thể estrogen, progesteron trong ung thư vú. Tạp chí Y học Việt Nam. Chuyên đề Giải phẫu bệnh-Y pháp, 80-88
7. **Đoàn Thị Phương Thảo (2010).** Nghiên cứu sự biểu hiện của HER2 bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ gắn huỳnh quang và khảo sát sự liên quan của HER2 với các yếu tố tiên lượng kinh điển. Đề tài nghiên cứu cấp nhà nước, Trường ĐH Y Dược Tp. HCM.
8. **Nguyễn Văn Chủ (2016).** Nghiên Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. Luận văn tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
9. **Đặng Công Thuận, Trần Văn Hợp, Lê Đình Roanh (2007).** Nghiên cứu sự bộc lộ một số dấu ấn HMMD và liên quan của chúng với các yếu tố tiên lượng trong ung thư vú. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 11,111.
10. **Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ, Schnitt SJ: Specificity of** HercepTest in determining HER-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-approved scoring system. J Clin Oncol 1999;17(7):1983-1987

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO HÌNH ĐÀI Ở RUỘT THỪA VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Đào Thị Luận[1,2], Trần Ngọc Minh[1,2] ,
Trần Ngọc Dũng[3,4], Nguyễn Văn Hưng[1,2]

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào hình đài là u lưỡng chế tiết bao gồm các tế bào chế nhày giống tế bào hình đài và một số lượng thay đổi các tế bào thần kinh nội tiết và tế bào dạng Paneth, điển hình sắp xếp tạo cấu trúc ống giống khe tuyến của ruột. Đây là loại u hiếm gặp và thường không có biểu hiện triệu chứng gì trên lâm sàng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 66 tuổi với biểu hiện lâm sàng là viêm ruột thừa cấp mà không kèm các biểu hiện bất thường nào khác. Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật cắt bỏ ruột thừa, được làm mô bệnh học với chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ I, giai đoạn I trên nền viêm ruột thừa cấp. Bệnh nhân sau đó đã được tiến hành phẫu thuật cắt đoạn đại tràng phải.

***Từ khóa*:** U carcinoid tế bào hình đài, ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài, ruột thừa.

SUMMARY

A CASE REPORT OF APPENDICEAL GOBLET CELL CARCINOMA AND LITERATURE REVIEW

Appendiceal goblet cell carcinoma (GCC) is an amphicrine tumor composed of goblet-like mucinous cells, as well as variable numbers of endocrine and Paneth-like cells with variety of numbers of each cell and they arrange tubules pattern typically. We report the case of a 66-year-old man with an acute appendicitis without any other disorder. A biopsy postoperation revealed goblet cell adenocarcinoma grade I and stage I ex acute appendicitis. Patient was right hemicolectomy after that.

Keywords: goblet cell carcinoid, goblet cell adenocarcinoma, appendix.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nguyên phát của ruột thừa chiếm dưới 1% các khối u ác tính của đường tiêu hóa với tỷ lệ mắc hàng năm ở Mỹ khoảng 1,2/100.000 người[(1)] , trong đó ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài chiếm 14-19%[(1,2)]. GCC thường gặp ở người lớn 30-85 tuổi với tuổi trung bình khi chẩn đoán là 50-60 tuổi và không có sự khác biệt về giới[(3)]. Cho đến nay các yếu tố nguy cơ của GCC còn chưa được biết đến[(4)] và phần lớn các trường hợp được phát hiện tình cờ trên giải phẫu bệnh của một ruột thừa viêm cấp, khoảng 50-60% các trường hợp[(5-8)] hoặc tình cờ trên giải phẫu bệnh do cắt ruột thừa trong một số chỉ định khác[(3)]. Tiên lượng khối u phụ thuộc vào độ biệt hóa và giai đoạn. Các khối u có tiên lượng tốt khi ở giai đoạn I hoặc II nhưng sẽ có tiên lượng tồi nếu ở gia đoạn III hoặc IV (với tỷ lệ sống trên 5 năm tương ứng là 22% và 14%)[(9,2)]. Thời gian

[1]*Bộ môn Giải phẫu bệnh,Trường Đại học Y HN*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y HN*
[3]*Khoa Ngoại tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y HN*
[4] *Bộ môn Phẫu thuật thực nghiệm – Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Luận
Email: drluanpathohmuh@gmail.com
Ngày nhận bài: 15.3.2020
Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020
Ngày duyệt bài: 17.11.2020

sống của các khối u độ thấp là 84-204 tháng, của các khối u độ trung bình là 60-84 tháng và của các khối u độ cao là 29-45 tháng[3]. Do tính chất hiếm gặp của khối u nên hiện nay chưa có phác đồ điều trị hay theo dõi lâm sàng nào được đưa ra tuy nhiên việc điều trị bổ trợ với 5-FU được khuyến cáo cho các trường hợp bệnh giai đoạn III hoặc IV[6,7,10].

GCC là một thể bệnh hiếm gặp và việc chẩn đoán kịp thời là rất quan trọng để có quyết định điều trị phù hợp. Ở đây, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 66 tuổi, tiền sử khỏe mạnh vào viện vì đau bụng vùng hố chậu phải với kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật là ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ I, giai đoạn I trên nền viêm ruột thừa cấp và hồi cứu y văn.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 66 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào viện tháng 10 năm 2020 vì đau bụng dữ dội vùng hố chậu phải, bệnh diễn biến 2 ngày trước khi vào viện. Bệnh nhân khám tại bệnh viện Đại học y Hà Nội thấy sốt nhẹ 37,8C, huyết áp 130/80, nhịp tim 78 chu kỳ/phút, ấn đau vùng hố chậu phải, ngoài ra không phát hiện bất thường khác.

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

+) Xét nghiệm huyết học: số lượng hồng cầu 4,57 (4,0-5,4) T/L, huyết sắc tố 135 (120-160) g/L, Hematocrit 39,6 (36-46)%, số lượng bạch cầu 16,21 (4-10) G/L, tiểu cầu 231 (150-450) G/L.

+) Sinh hóa sinh máu: AST 28 (<37) U/L, ALT 38(<40) U/L, bilirubin toàn phần 3,8 (≤ 17) µmol/L, bilirubin trực tiếp 1,7 (≤ 4,3) µmol/L, glucose 5,8 (3,9-6,4) mmol/L, Creatinin 68 (44-100) µmol/L.

+) Xét nghiệm miễn dịch: CEA 1,04 (≤5) ng/mL, CA72-4 4,64 (<6,9) U/mL; CA19-9 6,5 (<39) U/mL.

+) CT ổ bụng cho thấy ngọn ruột thừa đường kính ngang 10mm, phần gốc có sỏi nhỏ 3mm, thành ruột thừa mất phân biệt các lớp, ngấm thuốc cản quang sau tiêm, thâm nhiễm mỡ xung quanh rộng.



Hình 1: Hình ảnh CT-scanner ổ bụng

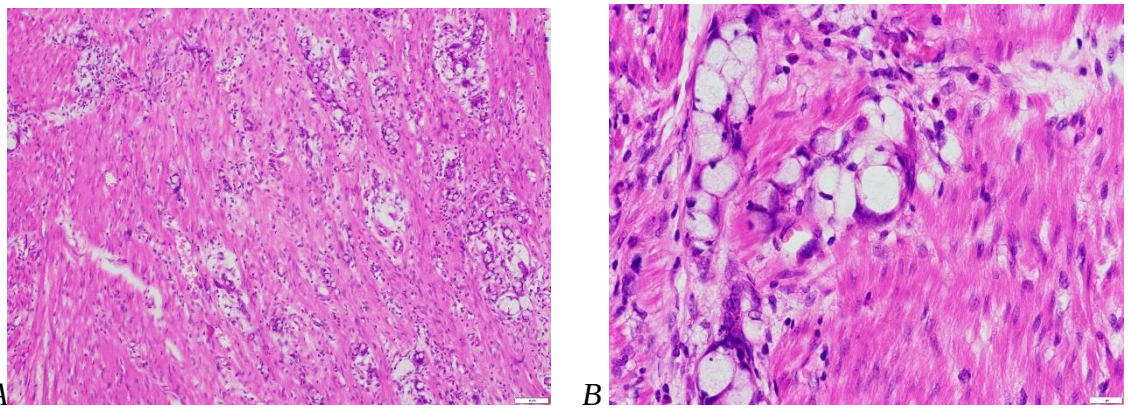
Bệnh nhân được chẩn đoán: viêm ruột thừa cấp, được chỉ định phẫu thuật cắt ruột thừa nội soi.

+) Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật

Đại thể: ruột thừa dài 8cm, đường kính ngang lớn nhất ở phần ngọn ruột thừa kích thước 1,0 cm, thanh mạc xung huyết

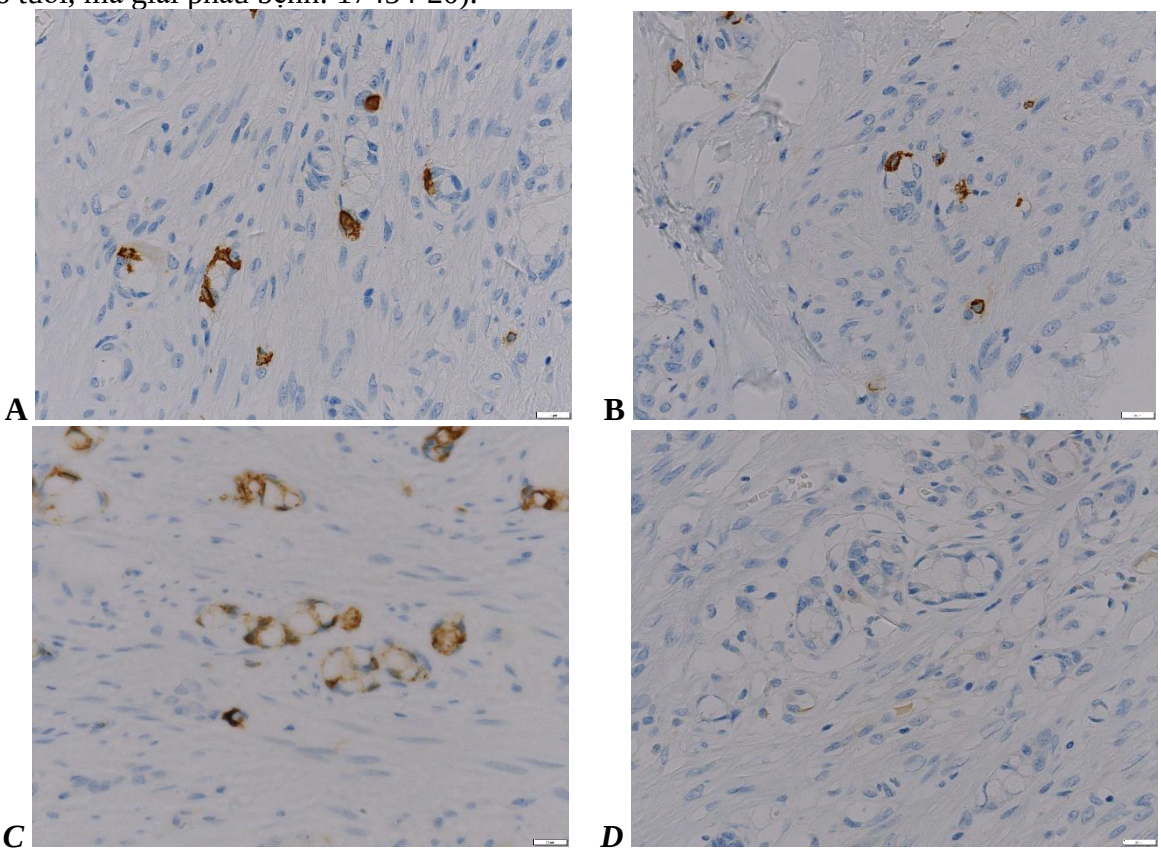
Vi thể: Trên nền ruột thừa viêm cấp thấy các tế bào chế nhày dạng tế bào hình đài có nhân lệch về một phía, bào tương rộng rải rác có tế bào Paneth với bào tương giàu hạt ưa axít. Các tế bào u hầu hết tạo cấu trúc ống hoặc cụm nhỏ, đôi chỗ có tế bào đứng rời rạc. Các đám tế bào u nằm lan tỏa và xếp theo dạng đồng tâm trong lớp cơ, xâm lấn tới lớp dưới thanh mạc và không thấy xâm nhập bạch mạch. Không thấy phản ứng xơ hóa của mô đệm quanh u.

Kết luận chẩn đoán: ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa.

A. Tế bào u xâm nhập lan tỏa trong lớp cơ thành ruột thừa theo hình đồng tâm xen lẫn các tế bào viêm cấp (HE, 40x). **B.** Tế bào u có dạng tế bào hình đài chế nhày tạo thành từng cụm, không thấy phản ứng xơ của mô đệm xung quanh (HE, 200x). (Bệnh nhân: Nguyễn Xuân T., 66 tuổi, mã giải phẫu bệnh: 17454-20).



Hình 3. Kết quả nhuộm HMMD

Các tế bào thần kinh nội tiết dương tính rải rác với chromogranin A (**A**) và synaptophysin (**B**) trong khi các tế bào hình đài dương tính với CK20 (**C**) và âm tính với CK7 (**D**). (Nguyễn Xuân T., 66 tuổi, Mã GPB: BV17454-20).

Kết luận chẩn đoán: Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa độ I, giai đoạn I.

Bệnh nhận sau đó được tiến hành phẫu thuật cắt đại tràng phải và không thấy tổn thương u xâm nhập vào manh tràng. Bệnh nhân không phải điều trị hóa chất sau đó.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài là u lưỡng chế tiết bao gồm các tế bào chế nhày giống tế bào hình đài và một số lượng thay đổi các tế bào thần kinh nội tiết và tế bào dạng Paneth, điển hình sắp xếp tạo cấu trúc ống giống khe tuyến của ruột.

Đây là loại u hiếm gặp thường phát hiện tình cờ trên các ruột thừa viêm và cũng được mô tả bởi một số thuật ngữ là: ung thư biểu mô tế bào hình đài, u thần kinh nội tiết tế bào hình đài, ung thư biểu mô vi tuyến, ung thư biểu mô tế bào khe tuyến, adenocarcinoid. Tuy nhiên, Tổ chức Y tế thế giới 2019 không khuyến cáo các thuật ngữ u thần kinh nội tiết tế bào hình đài, ung thư biểu mô vi tuyến, ung thư biểu mô tế bào khe tuyến, adenocarcinoid mà chỉ chấp nhận thuật ngữ ung thư biểu mô tế bào hình đài là tương đương với ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài[3]. Nonaka và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu về 105 trường hợp GCC và ung thư biểu mô tuyến phát triển trên GCC thấy rằng tỷ lệ thành phần thần kinh là không đáng kể ở cả khối u độ thấp và độ cao. Do đó, các tác giả đề xuất rằng GCC nên được coi là một biến thể của ung thư biểu mô tuyến và ủng hộ cái tên ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài bởi nó phản ánh đúng hơn bản chất và nguồn gốc tế bào của khối u[11].

GCC thường gặp ở người lớn với tuổi trung bình khi chẩn đoán là 50-60 tuổi và không có sự khác biệt về giới[3]. Cho đến nay các yếu tố nguy cơ của GCC còn chưa được biết đến[4]. Về mặt lâm sàng, u thường biểu hiện triệu chứng của một ruột thừa viêm cấp (50-60% các trường hợp)[5-8] hoặc đau bụng không đặc hiệu hoặc tình cờ trên giải phẫu bệnh do cắt ruột thừa trong một số chỉ định khác. Trong trường hợp khối u đã di căn nó có thể tạo khối ở ổ bụng nhất là các trường hợp bệnh nhân nữ có di căn buồng trứng[3]. Các đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân trong báo cáo của chúng tôi là biểu hiện của một tình trạng viêm ruột thừa cấp và phù hợp với phần lớn các trường hợp khác đã được báo cáo trong y văn trước đó.

Về đại thể, ruột thừa có thể bình thường hoặc dày lên và khối u dễ dàng bị bỏ qua trên đại thể; các trường hợp khối u độ cao kích thước lớn có thể thấy hình ảnh u xâm nhập vào các cơ quan lân cận. Phần lớn các trường hợp GCC liên quan đến phần xa của ruột thừa[3]. Trong trường hợp bệnh nhân chúng tôi báo cáo tổn thương ruột thừa khu trú ở phần ngọn, thành ruột thừa dày đều với đường kính chỗ lớn nhất là 1,1cm kèm theo biểu hiện của một ruột thừa viêm cấp.

Về vi thể, khối u xâm nhập thành ruột thừa theo hình đồng tâm và không có phản ứng mô đệm xơ hóa xung quanh u. Khối u độ thấp thường gồm các cấu trúc ống tạo bởi các tế bào chế nhày giống tế bào hình đài, một số lượng thay đổi các tế bào thần kinh nội tiết và các tế bào dạng Paneth có bào tương giàu hạt ưa acid. Một số cụm tế bào u không có lòng ống chúng là các nhóm nhỏ tế bào giống tế bào hình đài dính với nhau, một số ống có thể hợp nhất lại với nhau. Các tế bào u có nhân không điển hình mức độ nhẹ, nhân chia ít gặp. Chế nhày ngoại bào thường thấy và đôi khi nổi trội. Khối u độ cao có các đặc điểm mô học bao gồm các tế bào u xâm

nhập, các ống nối thông phức tạp với nhau, các đám cấu trúc mắt sàng, những mảng lớn tế bào hình đài hoặc tế bào giống tế bào nhẫn. Trong một số trường hợp ung thư biểu mô tuyến thông thường xuất hiện với các tế bào trụ bất thường và nhân tế bào thể hiện sự ác tính. Xâm nhập bạch mạch cũng thường thấy ở các khối u độ cao trong khi xâm nhập quanh thần kinh thường gặp ở cả hai nhóm và không phải là dấu hiệu tiên lượng[3]. GCC được chia thành 3 cấp độ[3] dựa trên tỷ lệ phần trăm của các mẫu cấu trúc độ thấp và độ cao như bảng sau:

Grade	Dạng phát triển cụm hoặc ống (mẫu cấu trúc độ thấp)	Mất dạng phát triển cụm hoặc ống (bất kỳ sự phối hợp của mẫu cấu trúc độ cao)
1	>75%	<25%
2	50-75%	25-50%
3	<50%	>50%

Các u độ cao đặc trưng bởi sự mất các cấu trúc ống hoặc cụm, chúng tương tự như ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẫn hoặc các típ ung thư biểu mô tuyến khác. Ngoài ra, một phân loại khác cũng thường được sử dụng cho GCC là phân loại của Tang và cộng sự trong đó GCC điển hình được coi là 'nhóm A' hiển thị hình thái tế bào hình đài rõ mà không có sự không điển hình đáng kể; nhóm thứ hai có thể được chia thành nhóm B hoặc nhóm C, thể hiện các cụm lớn tế bào hình đài hoặc tế bào nhẫn với sự phá hủy thành ruột thừa, hoặc biểu hiện sự biệt hóa kém. Phân loại này đã được chứng minh là tương quan với tiên lượng trong các báo cáo trước đó cũng như một loạt các trường hợp gần đây[10]. Trong trường hợp của chúng tôi, mô u có trên 75% các cấu trúc độ thấp là các cụm tế bào giống tế bào hình đài, đôi chỗ thấy các tế bào giống tế bào Paneth và rất ít cấu trúc lòng ống điển hình. Các tế bào có nhân đa hình nhẹ rất ít nhân chia và không thấy xâm nhập bạch mạch, đồng thời không thấy phản ứng mô đệm như trong các trường hợp ung thư xâm nhập. Do đó trường hợp này thể hiện kiểu hình của GCC độ I hay nhóm A theo phân loại của Tang. Do vậy của chúng tôi chỉ phẫu thuật đơn thuần mà không kèm theo hóa trị hay xạ trị

GCC cần phải chẩn đoán phân biệt với một số tổn thương khác như ung thư biểu mô tuyến của ruột thừa, u carcinoid, ung thư biểu mô tế bào nhẫn hay các u nhày lành tính. Trong những trường hợp này, ngoài đặc điểm đại thể và vi thể đặc trưng cho mỗi bệnh, có thể nhuộm hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định trong những trường hợp khó.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài, đây là một bệnh lý ác tính hiếm gặp, lần đầu tiên được ghi nhận ở Bệnh viện Đại học y Hà Nội. Trong y văn có các báo cáo đơn lẻ và một vài nghiên cứu thống kê về loại bệnh này. Vấn đề chẩn đoán xác định u, mức độ lan rộng cũng như độ mô học là rất quan trọng. Điều này quyết định việc bệnh nhân sẽ được điều trị phẫu thuật đơn thuần hay kết hợp hóa trị và giúp tiên lượng theo dõi bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH.** Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973–1998. Cancer. 2002;94(12):3307–12.
2. **Turaga KK, Pappas SG, Gamblin TC.** Importance of histologic subtype in the staging of appendiceal tumors. Ann Surg Oncol. 2012;19(5):1379–85.
3. **IARC (2019).** WHO classification of tumours: Digestive system Tumors. 5th Edition
4. **Jiang Y, Long H, Wang W, Liu H, Tang Y, Zhang X.** Clinicopathological features and immunoexpression profiles of goblet cell carcinoid and typical carcinoid of the appendix. Pathol Oncol Res. 2011;17(1):127–32.
5. **Park K, Blessing K, Kerr K, Chetty U, Gilmour H.** Goblet cell carcinoid of the appendix. Gut. 1990;31(3):322–4.
6. **Shenoy S**. Goblet cell carcinoids of the appendix: Tumor biology, mutations and management strategies. World J Gastrointest Surg. 2016;8(10):660–9.
7. **Kelly KJ.** Management of Appendix Cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2015; 28(4):247–55.
8. **Lamarca A, Nonaka D, Lopez Escola C, Hubner RA, O'Dwyer S, Chakrabarty B, Fulford P, Valle JW.** Appendiceal Goblet Cell Carcinoids: Management Considerations from a Reference Peritoneal Tumor Service Centre and ENETS Centre of Excellence. Neuroendocrinology. 2016;103(5):500–17.
9. **Pham TH, Wolff B,** Abraham SC, Drelichman E. Surgical and chemotherapy treatment outcomes of goblet cell carcinoid: a tertiary cancer center experience. Ann Surg Oncol. 2006;13(3):370–6.
10. **Tang LH, Shia J, Soslow RA, Dhall D, Wong WD, O'Reilly E, Qin J, Paty P, Weiser MR, Guillem J, Temple L, Sobin LH, Klimstra DS.** Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. Am J Surg Pathol. 2008;32(10):1429–43.
11. **Nonaka D, Papaxoinis G, Lamarca A, Fulford P, Valle J**, Chakrabarty B. A Study of Appendiceal Crypt Cell Adenocarcinoma (So-Called Goblet Cell Carcinoid and Its Related Adenocarcinoma). Hum Pathol. 2018 Feb;72:18-27. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.005. Epub 2017 Aug 18.

ĐẶC ĐIỂM NẢY CHỒI U TRÊN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY TÍP RUỘT

Lương Việt Bằng[1,2], Nguyễn Văn Hưng[2], Lê Văn Kỳ[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tương quan giữa mức độ nảy chồi u (NCU) theo tiêu chuẩn của ITBCC 2016 với một số yếu tố tiên lượng trên ung thư biểu mô tuyến dạ dày típ ruột.

Đối tượng và phương pháp: Chúng tôi hồi cứu 132 tiêu bản nhuộm HE của các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày típ ruột được chẩn đoán trên bệnh phẩm phẫu thuật tại Bệnh viện K Tân Triều. NCU được chia làm độ cao (≥10), trung bình (5-9) và thấp (0-4). Chúng tôi đánh giá tương quan giữa độ NCU và độ mô học, độ sâu xâm nhập, di căn hạch, di căn xa, giai đoạn bệnh, xâm nhập mạch, và xâm nhập thần kinh.

Kết quả: Trên 132 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày típ ruột, tỷ lệ NCU độ cao là 31,1% (41 trường hợp). Trên phân tích đơn biến, bệnh nhân có NCU độ cao có độ mô học cao, giai đoạn pT cao, có di căn hạch, giai đoạn bệnh cao, có xâm nhập mạch, và có xâm nhập thần kinh. Trên phân tích đa biến, không thấy có tương quan có ý nghĩa giữa độ NCU với tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch, hoặc xâm nhập thần kinh.

Kết luận: Có sự tương quan giữa NCU độ cao với các yếu tố tiên lượng xấu trên ung thư biểu mô tuyến dạ dày típ ruột.

Từ khóa: Nảy chồi u, Ung thư biểu mô tuyến dạ dày, Phân loại Lauren, chuyển dạng biểu mô – trung mô

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF TUMOR BUDDING IN INTESTINAL TYPE GASTRIC ADENOCARCINOMA

Aim: Evaluate the association between Tumor budding grade according to reccommendation of ITBCC 2016 and prognostic factors of intestinal type gastric adenocarcinoma.

Materials & Methods: We reviewed HE slides of patients diagnosed with intestinal type gastric adenocarcinoma on resected specimen at National Cancer Hospital K3. Tumor budding was classified as high (≥10), intermediate (5-9) and low (0-4). We assessed the association between tumor budding grade and histologic grade, pT stage, lymph node metastasis, distant metastasis, disease stage, lymphovascular invasion, and perineural invasion.

Results: Among 132 cases of intestinal type gastric adenocarcinoma, the prevalence of high-grade tumor budding was 31.1% (41 cases). Following univariate analysis, patients with high-grade tumor budding had high histologic grade, high pT stage, lymph node metastasis, high disease stage, lymphovascular invasion, and perineural invasion. Following multivariate analysis, there was no significant association between tumor budding grade and lymph node metastasis, lymphovascular invasion, or perineural invasion.

[1] *Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội*
[2] *Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*
[3] *Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K Tân Triều, Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Lương Việt Bằng
Email: banglv@tamanhhospital.vn
Ngày nhận bài: 4.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Conclusion: High-grade tumor budding was associated with unfavorable prognosis factors in intestinal type gastric adenocarcinoma.

Keywords: Tumor budding, Gastric adenocarcinoma, Lauren classification, Epithelial – Mesenchymal transition

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, ung thư dạ dày (UTDD) đứng thứ 5 về số ca mắc mới và đứng thứ 3 về số ca tử vong trong các bệnh ung thư[1]. Tại Việt Nam năm 2018, UTDD đứng thứ 3 cả về số ca mắc mới và số ca tử vong[2]. Tiên lượng ung thư dạ dày theo giai đoạn bệnh dựa trên mức độ xâm nhập của khối u, số hạch di căn, và tình trạng di căn xa của phân loại TNM là phương pháp thông dụng nhất. Tuy vậy sự xuất hiện của di căn xa, tái phát, và tử vong ngay cả trong UTDD sớm cho thấy còn có vai trò của các yếu tố khác trong phân tầng nguy cơ UTDD[3–5].

Trong những năm gần đây, một số đặc điểm hình thái vi thể cũng bắt đầu được sử dụng trong tiên lượng ung thư dạ dày. Một trong số đó đang ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm là hiện tượng nảy chồi u (NCU) - Tumor budding. NCU được định nghĩa là tế bào u đơn lẻ hoặc cụm từ 2 đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn của khối u[6]. NCU độ cao đã được xác định là một yếu tố tiên lượng xấu của ung thư đại trực tràng cũng như ung thư vú, ung thư tụy, ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ[6–9]. Với UTDD, trên típ ruột theo phân loại Lauren, một số nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy có sự liên quan giữa NCU độ cao với độ sâu xâm nhập của khối u, số hạch di căn, giai đoạn bệnh, độ mô học, và thời gian sống thêm[10–12]. Ngược lại, trên UTDD típ lan tỏa, vai trò của NCU khá hạn chế và kém quan trọng hơn các yếu tố khác như giai đoạn bệnh hoặc khả năng phẫu thuật lấy hết u[11].

Tại Việt Nam, NCU vẫn còn là một khái niệm mới và chưa có nhiều nghiên cứu. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá đặc điểm NCU trên ung thư biểu mô tuyến dạ dày típ ruột nhằm bước đầu áp dụng và nâng cao nhận thức về vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu trên 132 trường hợp UTDD tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 10/2019 đến tháng 12/2019. Đối tượng nghiên cứu phải thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn sau: 1) Được chẩn đoán UTDD típ ruột trên bệnh phẩm phẫu thuật; 2) Có đủ tiêu bản Hematoxylin-Eosin (HE); 3) Có khối nến chứa bệnh phẩm đủ để cắt nhuộm HE khi cần. Tiêu chuẩn loại trừ gồm: 1) Không có đủ thông tin như trên; 2) Điều trị tân bổ trợ trước mổ; 3) Mắc kèm ung thư khác; 4) Các trường hợp UTDD tại chỗ, tái phát, hoặc không phải UTDD nguyên phát.

Đánh giá đặc điểm mô bệnh học và nảy chồi u

Chúng tôi lập danh sách bệnh nhân, lấy thông tin từ bệnh án điện tử, và thu thập các tiêu bản nhuộm HE tại kho lưu trữ của Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, bệnh viện K cơ sở Tân Triều. Trong trường hợp tiêu bản không đảm bảo chất lượng sẽ làm tiêu bản mới từ khối nến còn lại của bệnh nhân.

Các tiêu bản được phân tích trên kính hiển vi quang học. Các khối u được đánh giá về vị trí, độ mô học, độ sâu xâm nhập, tình trạng di căn hạch, tình trạng di căn xa, và xếp giai đoạn bệnh theo bảng phân loại lần thứ 8 của

AJCC[13]. Tình trạng xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh cũng được ghi nhận theo quy trình của CAP[14].

Mức độ NCU được đánh giá độc lập bởi 2 tác giả theo hướng dẫn của ITBCC[6]. NCU được định nghĩa là tế bào u đơn lẻ hoặc cụm từ 2 đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn của khối u[6]. Các tiêu bản chứa u được đánh giá ở độ phóng đại x40 (vật kính x4) để xác định vùng xâm lấn mạnh nhất, sau đó vùng này tiếp tục được đánh giá ở độ phóng đại x100 (vật kính x10) để xác định vùng hotspot (vùng có nhiều NCU nhất). Trên vùng hotspot, chúng tôi đánh giá mức độ NCU ở độ phóng đại x200, trên một vùng diện tích 0,950mm^2 (sử dụng vật kính x20 và thị kính có đường kính 22mm), và chia số NCU đếm được cho hệ số quy đổi 1,210 để ra số NCU tương ứng trên vùng diện tích chuẩn là 0,785mm^2. Mức độ NCU được chia làm NCU độ cao (≥10 NCU), độ trung bình (5-9 NCU), và độ thấp (0-4 NCU) theo hướng dẫn của ITBCC[6]. Các trường hợp 2 tác giả không thống nhất kết quả, độ NCU sẽ được đọc và quyết định bởi tác giả thứ ba.

Phân tích số liệu.

Thông tin được thu thập bằng phiếu thu thập số liệu, sau đó được nhập vào máy vi tính và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Áp dụng test χ^2 hoặc Fisher's Exact test để so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Áp dụng kiểm định Mann – Whitney U để so sánh trung bình của 1 biến trên 2 mẫu độc lập, tính giá trị p. Áp dụng phân tích hồi quy đa biến logistic để đánh giá sự tương quan và mức độ ảnh hưởng của nhiều biến số khác nhau lên một biến đầu ra có dạng nhị phân, tính giá trị p, OR, 95% CI. Các phép so sánh có p<0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

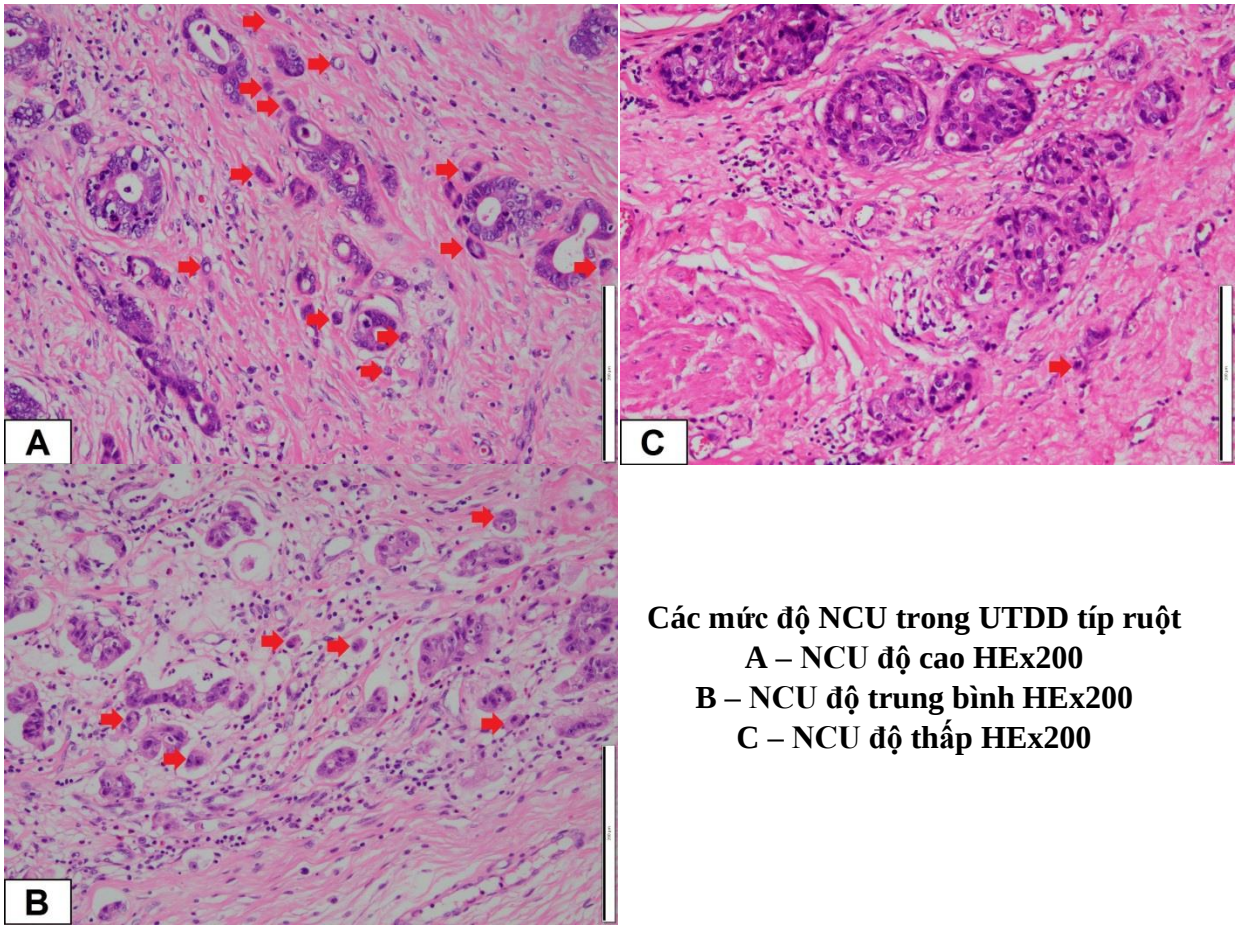
Bảng 1 Đặc điểm mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n (%)
Vị trí u	
Tâm vị	3 (2,3)
Ngoài tâm vị	129 (97,7)
Độ mô học	
Độ I	7 (5,4)
Độ II	82 (63,1)
Độ III	41 (31,5)
Giai đoạn pT	
pT1	30 (22,7)
pT2	21 (15,9)
pT3	45 (34,1)
pT4	36 (27,3)
Di căn hạch	
N0	59 (44,7)
N1	18 (13,6)
N2	32 (24,2)
N3	23 (17,5)
Di căn xa	
Có	8 (6,2)
Không	121 (93,8)
Giai đoạn bệnh	
I	41 (31,8)
II	37 (28,7)
III	43 (33,3)
IV	8 (6,2)
Xâm nhập mạch	
Có	53 (40,2)
Không	79 (59,8)
Xâm nhập thần kinh	
Có	77 (58,3)
Không	55 (41,7)
Độ NCU	
Độ cao	41 (31,1)
Độ trung bình	36 (27,3)
Độ thấp	55 (41,7)

Đặc điểm mô bệnh học và mức độ NCU của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 132 trường hợp UTDD típ ruột, độ tuổi trung bình là 63,0 ± 22,2, trong đó nam giới chiếm 71,2 % (94 trường hợp).

Các đặc điểm mô bệnh học và mức độ NCU của đối tượng nghiên cứu được trình bày trong bảng 1. Trong nghiên cứu của chúng tôi các u chủ yếu nằm ngoài tâm vị, chiếm 97,7% (129 trường hợp). Về độ mô học, phần lớn các u là biệt hóa vừa với 82 trường hợp (63,1%). Các u biệt hóa cao và kém biệt hóa chiếm lần lượt 5,4% và 31,5%. Về độ sâu xâm nhập, tỷ lệ u xâm nhập vượt quá lớp cơ (pT3-4) là 61,4% (81 trường hợp). Chúng tôi cũng ghi nhận 83 trường hợp có di căn hạch ở các mức độ khác nhau (55,3%) và 8 trường hợp có di căn xa (6,2%). Về giai đoạn bệnh, tỷ lệ của các giai đoạn từ I đến IV lần lượt là 31,8%, 28,7%, 33,3%, và 6,2%. Tỷ lệ xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 40,2% (53 trường hợp) và 58,3% (77 trường hợp). Về mức độ NCU, trong nghiên cứu của chúng tôi có 41 trường hợp NCU độ cao (31,1%), 36 trường hợp độ trung bình (27,3%) và 55 trường hợp độ thấp (41,7%). Số NCU trung bình trên tất cả các ca là 7,0±12,6, trong đó ca cao nhất có 31 NCU.



Các mức độ NCU trong UTDD típ ruột
A – NCU độ cao HEx200
B – NCU độ trung bình HEx200
C – NCU độ thấp HEx200

Đối chiếu mức độ NCU với một số yếu tố tiên lượng

Kết quả so sánh các đặc điểm giữa nhóm NCU độ cao và NCU độ trung bình & thấp được trình bày trong bảng 2. Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình, tỷ lệ nam nữ, và vị trí khối u giữa nhóm NCU độ cao và NCU độ trung bình & thấp. Trên phân tích đơn biến, các trường hợp có NCU độ cao u thường kém biệt hóa (82,5% so với 8,9%, p<0,001), xâm nhập sâu (87,8% so với 49,5%, p<0,001), có di căn hạch (78,0% so với 45,1%, p<0,001), và giai đoạn bệnh cao (59,0% so với 31,1%, p=0,003). NCU độ cao cũng có tương quan có ý nghĩa thống kê với xâm nhập mạch (70,7% so với 26,4%, p<0,001) và xâm nhập thần kinh (90,2% so với 44,0%, p<0,001). Không có sự khác biệt về tỷ lệ di căn xa giữa nhóm NCU độ cao và NCU độ trung bình & thấp (5,1% so với 6,7%, p=1,000).

Bảng 2 Đối chiếu mức độ NCU với một số yếu tố tiên lượng

Đặc điểm	**NCU độ cao** n (%)	**NCU độ trung bình & thấp** n (%)	**p**
Tuổi (trung bình)	60,4	64,1	0,084[a]
Giới			
Nam	29 (70,7)	65 (71,4)	0,935[b]
Nữ	12 (29,3)	26 (28,6)	
Vị trí u			
Tâm vị	1 (2,4)	2 (2,2)	1,000[c]
Ngoài tâm vị	40 (97,6)	89 (97,8)	
Độ mô học			
III	33 (82,5)	8 (8,9)	**<0,001[b]**
I-II	7 (17,5)	82 (91,1)	
Giai đoạn pT			
pT3-4	36 (87,8)	45 (49,5)	**<0,001[b]**
pT1-2	5 (12,2)	46 (50,5)	
Di căn hạch			
Có	32 (78,0)	41 (45,1)	**<0,001[b]**
Không	9 (22,0)	50 (54,9)	
Di căn xa			
Có	2 (5,1)	6 (6,7)	1,000[c]
Không	37 (94,9)	84 (93,3)	
Giai đoạn bệnh			
III-IV	23 (59,0)	28 (31,1)	**0,003[b]**
I-II	16 (41,0)	62 (68,9)	
Xâm nhập mạch			

Có	29 (70,7)	24 (26,4)	**<0,001[b]**
Không	12 (29,3)	67 (73,6)	
Xâm nhập thần kinh			
Có	37 (90,2)	40 (44,0)	**<0,001[b]**
Không	4 (9,8)	51 (56,0)	
[a] Kiểm định Mann - Whitney U [b] Kiểm định χ^2 [c] Kiểm định Fisher's Exact test			

Kết quả phân tích hồi quy đa biến logistic đánh giá sự tương quan giữa mức độ NCU cũng như một số đặc điểm mô bệnh học với tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh được trình bày trong bảng 3. Các biến độc lập được đưa vào mô hình bao gồm giai đoạn pT (pT3-4/pT1-2), độ mô học (III/I-II), xâm nhập mạch (Có/Không), xâm nhập thần kinh (Có/Không), và mức độ NCU (Độ cao/Độ trung bình & thấp).

Bảng 3 Đánh giá tương quan giữa độ NCU và một số đặc điểm mô bệnh học với tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch, và xâm nhập thần kinh trên mô hình hồi quy logistic

	Di căn hạch			**Xâm nhập mạch**			**Xâm nhập thần kinh**		
Biến số	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI
Giai đoạn pT (pT3-4/pT1-2)	**0,029**	**3,65**	**1,14 - 11,63**	0,310	1,94	0,54 - 6,97	**<0,001**	**36,23**	**11,20 - 117,20**
Độ mô học (III/I-II)	0,396	0,52	0,12 - 2,34	**0,011**	**4,70**	**1,44 - 15,38**	0,951	0,94	0,13 - 6,70
Độ NCU (Cao/Trung bình & Thấp)	0,426	1,65	0,37 - 7,46	0,752	1,22	0,35 - 4,24	0,064	6,82	0,90 - 51,83
Xâm nhập mạch (Có/Không)	**0,015**	**3,45**	**1,27 - 9,34**				0,165	2,45	0,69 - 8,66
Xâm nhập thần kinh (Có/Không)	0,068	2,97	0,92 - 9,60	0,120	2,73	0,77 - 9,72			

Trên phân tích đa biến, chúng tôi ghi nhận có sự tương quan độc lập và có ý nghĩa giữa giai đoạn pT (p=0,029, OR=3,65, 95%CI 1,14-11,63) và tình trạng xâm nhập mạch (p=0,015, OR=3,45, 95%CI 1,27-9,34) với tình trạng di căn hạch. Chúng tôi cũng ghi nhận sự tương quan tương tự giữa độ mô học với tình trạng xâm nhập mạch (p=0,011, OR=4,70, 95%CI 1,44-15,38) và giai đoạn pT với tình trạng xâm nhập thần kinh

(p<0,001, OR=36,23, 95%CI 11,20-117,20). Các trường hợp có NCU mặc dù có xu hướng có di căn hạch (OR=1,65), xâm nhập mạch (OR=1,22) và xâm nhập thần kinh (OR=6,82), sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p>0,05, 95%CI chứa giá trị 1).

IV. BÀN LUẬN

NCU đã được chứng minh có sự liên quan tới các yếu tố tiên lượng xấu và kết quả điều trị không khả quan. Giá trị tiên lượng của NCU đã được ghi nhận trên nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư tụy, và ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ. Cho tới nay, đã có một số nghiên cứu đánh giá vai trò của NCU trong UTDD, sử dụng ít nhất 3 phương pháp đếm khác nhau. Nghiên cứu của Gulluoglu (2015) và Che (2017) sử dụng phương pháp đếm Ueno 2004[15], trong đó số NCU được đếm ở vật kính x20 trên 1 vi trường 0,785mm^2 có nhiều NCU nhất, được chia làm 2 độ là dương tính (số NCU≥5) và âm tính (số NCU<5). Nghiên cứu của Olsen (2017) sử dụng phương pháp đếm Wang 2009[16], đếm số NCU trên 5 vi trường có nhiều NCU nhất hoặc 5 vi trường bất kỳ (nếu không quan sát được các chồi ở độ phóng đại x40) ở vật kính x20, diện tích vi trường 0,94985mm^2, tính trung vị, và chia NCU làm 2 độ là độ cao nếu ≥ 1 và độ thấp nếu = 0. Các nghiên cứu của Kemi (2019) và Ulase (2020) sử dụng phương pháp đếm của ITBCC 2016[6], đếm số NCU ở vật kính x20 trên 1 vi trường diện tích vi 0,785mm^2 có nhiều NCU nhất, và chia làm 3 độ: độ thấp 0-4, độ trung bình 5-9, và độ cao ≥ 10.

Mặc dù sử dụng các phương pháp lượng giá khác nhau, các nghiên cứu đều cho thấy có sự tương quan giữa NCU và các yếu tố tiên lượng của UTDD. Theo Che và cộng sự (2017), có sự tương quan giữa NCU dương tính với độ mô học cao, giai đoạn T cao, tình trạng di căn hạch, và giai đoạn bệnh cao[17]. Tuy nhiên nghiên cứu này gộp chung các trường hợp típ ruột với các típ khác mà không đánh giá riêng[17]. Trên các nghiên cứu có phân tích theo từng típ của Lauren, báo cáo của Olsen (2017) trên 52 trường hợp típ ruột ghi nhận sự tương quan có ý nghĩa giữa NCU độ cao với độ mô học cao, giai đoạn T cao, di căn hạch, xâm nhập mạch, và xâm nhập thần kinh[12]. Nghiên cứu của Ulase năm 2020 với 237 trường hợp típ ruột cũng cho kết quả tương tự[10]. Kemi và cs (2019) cũng báo cáo sự tương quan giữa NCU độ cao với độ mô học cao và giai đoạn bệnh cao trên típ UTDD này[11].

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp đếm NCU của ITBCC 2016. Trên phân tích đơn biến chúng tôi ghi nhận sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa NCU độ cao với độ mô học cao (độ III), giai đoạn pT cao (pT3-4), di căn hạch, giai đoạn bệnh cao (giai đoạn III-IV), xâm nhập mạch, và xâm nhập thần kinh. Không có sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch giữa nhóm NCU độ cao với nhóm NCU độ trung bình & thấp có thể do số trường hợp di căn xa trong nghiên cứu quá ít (8 ca). Trên mô hình phân tích đa biến, mặc dù quan sát thấy có khuynh hướng di căn hạch, xâm nhập mạch, và xâm nhập thần kinh trên các trường hợp có NCU độ cao, sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong số những nghiên cứu đầu tiên áp dụng đánh giá NCU trên UTDD tại Việt Nam. Chúng tôi lựa chọn phương pháp đếm NCU của ITBCC trên tiêu bản nhuộm HE. Đây là một phương pháp lượng giá dễ thực hiện, dễ áp dụng thường quy, tiết kiệm, hiệu quả và được sử dụng rộng rãi trong ung thư đại trực tràng và ngoài đại trực tràng. Chỉ các trường hợp UTDD chưa điều trị tân bổ trợ mới được đưa vào nghiên cứu. Điều này nhằm hạn chế sai sót khi đánh giá NCU vì các trường hợp u thoái triển do điều trị thường có diện xâm lấn không rõ ràng và người đọc có thể nhầm các ổ tế bào u còn sót lại thành NCU. Thời gian hồi cứu ngắn (3 tháng) nhằm đảm bảo sự khác biệt không đáng kể về phác đồ điều trị giữa các bệnh nhân cũng như chất lượng tiêu bản và khối nến là tốt nhất. Chúng tôi thực hiện các phân tích đơn biến, đồng thời kiểm chứng tính độc lập của mối tương quan trên mô hình phân tích đa biến. Hạn chế chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là do thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, không theo dõi tiến cứu bệnh nhân nên không thể thực hiện các phân tích sống còn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự tương quan có ý nghĩa giữa mức độ NCU với một các yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày típ ruột. Việc đánh giá mức độ NCU theo hướng dẫn của ITBCC 2016 nên được áp dụng thường quy và được tích hợp vào kết quả giải phẫu bệnh của các trường hợp UTDD típ ruột. Cần thêm các nghiên cứu tiến cứu có theo dõi dài hạn để đánh giá ảnh hưởng của mức độ NCU lên thời gian sống thêm của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. **Viet Nam fact sheets 2018.** Global Cancer Observatory. Accessed May 7, 2019. http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf
3. **Ikoma N, Blum M, Chiang Y-J, et al.** Survival rates in T1 and T2 gastric cancer: A Western report. J Surg Oncol. 2016;114(5):602-606. doi:10.1002/jso.24382
4. **Ito H, Inoue H, Ikeda H, et al.** Clinicopathological characteristics and treatment strategies in early gastric cancer: a retrospective cohort study. J Exp Clin Cancer Res CR. 2011;30(1):117. doi:10.1186/1756-9966-30-117
5. **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al.** Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-730. doi:10.1056/NEJMoa010187
6. **Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al.** Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. 2017;30(9):1299-1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46
7. **Almangush A, Salo T, Hagström J, Leivo I.** Tumour budding in head and neck squamous cell carcinoma - a systematic review.

Histopathology. 2014;65(5):587-594. doi:10.1111/his.12471

8. **Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z.** The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. Pathol - Res Pract. 2013;209(5):269-275. doi:10.1016/j.prp.2013.01.009
9. **Lawlor RT, Veronese N, Nottegar A, et al.** Prognostic Role of High-Grade Tumor Budding in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Epithelial to Mesenchymal Transition. Cancers. 2019;11(1). doi:10.3390/cancers11010113
10. **Ulase D, Heckl S, Behrens H-M, Krüger S, Röcken C.** Prognostic significance of tumour budding assessed in gastric carcinoma according to the criteria of the International Tumour Budding Consensus Conference. Histopathology. 2020;76(3):433-446. doi:10.1111/his.13997
11. **Kemi N, Eskuri M, Ikäläinen J, Karttunen TJ, Kauppila JH. Tumor Budding and Prognosis in Gastric** Adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2019;43(2):229-234. doi:10.1097/PAS.0000000000001181
12. **Olsen S, Jin L, Fields RC, Yan Y, Nalbantoglu Ilk.** Tumor budding in intestinal-type gastric adenocarcinoma is associated with nodal metastasis and recurrence. Hum Pathol. 2017;68:26-33. doi:10.1016/j.humpath.2017.03.021
13. **Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, eds. AJCC Cancer Staging Manual.** Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
14. **Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Stomach. Accessed September 14, 2020.** https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-stomach-20-4100.pdf
15. **Ueno H, Price AB,** Wilkinson KH, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. A New Prognostic Staging System for Rectal Cancer. Ann Surg. 2004;240(5):832-839. doi: 10.1097/ 01.sla. 0000143243.81014.f2
16. **Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, et al**. Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. Am J Surg Pathol. 2009;33(1):134-141. doi:10.1097/PAS.0b013e318184cd55
17. **Che K, Zhao Y, Qu X, et al.** Prognostic significance of tumor budding and single cell invasion in gastric adenocarcinoma. OncoTargets Ther. 2017;10:1039-1047. doi:10.2147/OTT.S127762

PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ ĐẠI TRỰC TRÀNG THEO WHO 2019

Đoàn Minh Khuy*, Bùi Thị Mỹ Hạnh**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các típ mô học của ung thư biểu mô đại trực tràng theo phân loại của WHO 2019

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 269 bệnh nhân ung thư đại trực tràng được làm xét nghiệm mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm HE và PAS

Kết quả: Tuổi trung bình 62,3, tỷ lệ nam/nữ = 1,3/1. Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến típ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất 75,1%, đứng thứ hai ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 12,3%. Dưới típ mô học đặc biệt là UTBM tuyến răng cưa, UTBM vi nhú, UTBM dạng u tuyến chiếm tỷ lệ thấp, dưới 5%. Có 01 trường hợp hiếm gặp là UTBM tế bào sáng và 01 trường hợp UTBM vảy chiếm tỷ lệ 0,4%.

Kết luận: Các típ mô học của ung thư đại trực tràng là đa dạng và việc chẩn đoán chính xác các típ đó là cần thiết.

Từ khóa: ung thư, đại trực tràng, mô bệnh học, WHO 2019

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF COLORECTAL CARCINOMA ACCORDING TO WHO 2019

Objective: To determine the rate of histopathological types of colorectal carcinoma as classified by WHO 2019.

Methods: Cross-sectional descriptive study on 269 colorectal carcinoma patients undergoing pathological tests by HE and PAS staining.

Results: Average age is 62.3, ratio male /female = 1.3/1. Most common histological type is conventional adenocarcinoma, 75.1%, second for mucinous carcinoma of 12.3%. Special histological subtypes are serrated adenocarcinoma, micropapillary carcinoma, and adenoma-like carcinoma with low percentage, less than 5%. There is a rare case of clear cell carcinoma and a case of squamous carcinoma, accounting for 0.4%.

Conclusion: The histopathological types of colorectal carcinoma are diverse, and accurate diagnosis is necessary.

Keywords: Colorectal, carcinoma, histopathology, WHO 2019

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng trên thế giới phổ biến thứ ba sau ung thư phổi và ung thư vú với gần 1,8 triệu trường hợp mới mắc trong năm 2018, tỷ lệ tử vong đứng thứ 2 sau ung thư phổi. Tại Việt Nam ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ năm về tần số sau các ung thư của gan, phổi, dạ dày và tuyến vú [1].

Đã có nhiều phân loại mô bệnh học UTĐTT của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) qua các năm 2000, 2010, gần đây nhất WHO

**Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai*
***Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Minh Khuy
Email: minhkhuy@gmail.com
Ngày nhận bài: 20.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020
Ngày duyệt bài: 17.11.2020

đã đưa ra bảng phân loại mô bệnh học ung thư đại trực tràng năm 2019 với nhiều dưới típ mô học có ý nghĩa tiên lượng khác nhau cho bệnh nhân như ung thư biểu mô vi nhú, UTBM tuyến răng cưa, UTBM dạng u tuyến, UTBM tế bào nhẫn, UTBM thể tủy [2]. Nghiên cứu của chúng tôi nằm phân loại và xác định tỷ lệ các dưới típ của ung thư đại trực tràng theo phân loại mới của WHO năm 2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: Bao gồm 269 bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng, chẩn đoán mô bệnh học là UTBM tuyến đại trực tràng. Bệnh phẩm được xét nghiệm mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm HE (Hematoxylin - Eosin) và PAS (Periodic - Acide - Schiff) tại Trung tâm Giải phẫu bệnh-Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai. Các tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học với các độ phóng đại 100, 200 và 400 lần.

Thời gian nghiên cứu: 4/2019-3/2020

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

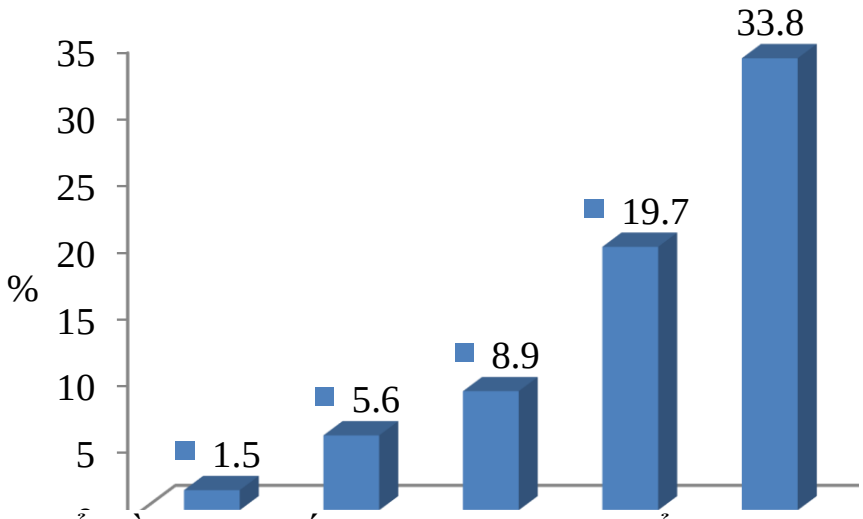
Chỉ số nghiên cứu: tuổi, giới, vị trí u, định típ mô bệnh học theo phân loại của WHO 2019

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm, số trung bình

Nghiên cứu tiến hành đảm bảo các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

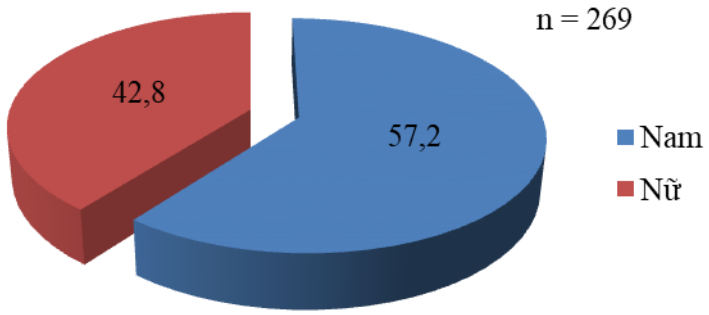
3.1. Phân bố theo tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

- Tuổi trung bình 62,3 ± 13,2, tuổi nhỏ nhất là 22, tuổi lớn nhất là 98
- Nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất
- Có 1,5% bệnh nhân trẻ tuổi, < 30 tuổi

3.2. Phân bố theo giới



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới

Tỷ lệ nam bị bệnh là 57,2% cao hơn so với nữ bị bệnh là 42,8%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,3/1

3.3. Vị trí khối u

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo vị trí khối u

Vị trí u	Số lượng	Tỷ lệ %
Đại tràng phải	97	36,1
Đại tràng trái	68	25,3
Trực tràng	104	38,7
Tổng	**269**	**100**

U ở trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất với 104 trường hợp (38,7%), sau đó là đại tràng phải (36,1%) và đại tràng trái (25,3%).

3.4. Phân típ mô bệnh học

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo típ mô bệnh học

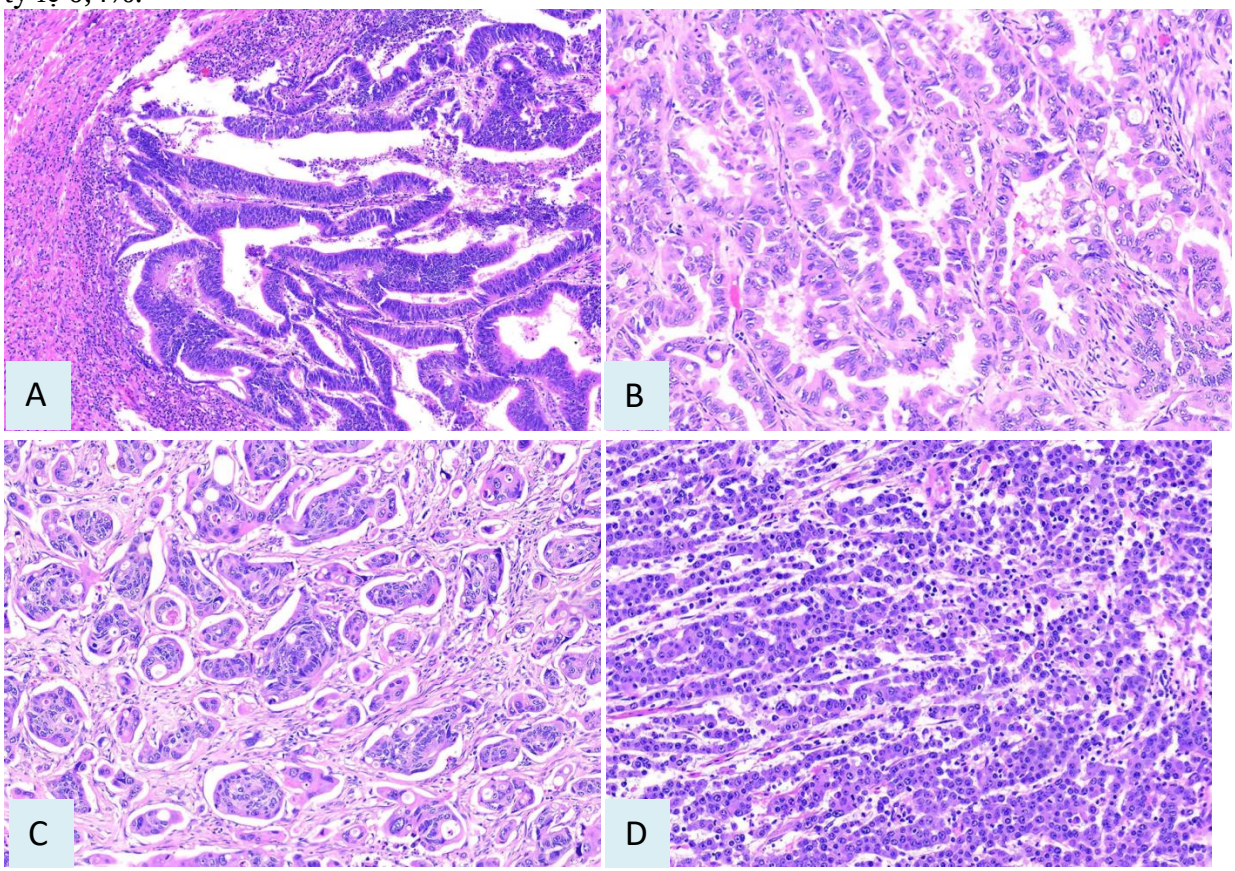
Típ mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến, NOS	202	75,1
Ung thư biểu mô tuyến nhày	33	12,3
Ung thư biểu mô tuyến răng cưa	12	4,5
Ung thư biểu mô vi nhú	8	3,0
Ung thư biểu mô tuyến dạng u tuyến	6	2,2
Ung thư biểu mô tế bào nhẫn	4	1,5
Ung thư biểu mô thể tủy	2	0,7
Ung thư biểu mô vảy	1	0,4
Ung thư biểu mô tế bào sáng	1	0,4
Tổng	**269**	**100**

Nhận xét:

- Ung thư biểu mô tuyến típ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất 75,1%, đứng thứ hai ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 12,3%.
- Dưới típ mô học đặc biệt là UTBM tuyến răng cưa, UTBM vi nhú, UTBM dạng u tuyến

chiếm tỷ lệ thấp, dưới 5%.

- Có 01 trường hợp hiếm gặp là UTBM tế bào sáng và 01 trường hợp UTBM vảy chiếm tỷ lệ 0,4%.



Ảnh 3.1. A. UTBM dạng u tuyến, B. UTBM tuyến răng cưa, C. UTBM vi nhú, D. UTBM thể tủy (bổ sung mã số tiêu bản, độ phóng đại)

IV. BÀN LUẬN

4..1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi có tỷ lệ cao nhất là 60-69 tuổi (33,8%), tuổi trung bình là 62,3. Các công trình nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng có những kết quả tương tự về tuổi của bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng. Theo McFarlane và cộng sự (2004), tuổi mắc bệnh trung bình là 65,5 giới hạn từ 19-94 tuổi [3]. Nghiên cứu của Ozer và cộng sự năm 2019 cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 60,5 [4]. Theo Lê Văn Thiệu (2013) tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 61,7 ± 12,3, tuổi thấp nhất là 21, tuổi cao nhất là 81, trong đó nhóm tuổi có tỉ lệ gặp cao nhất là nhóm tuổi từ 60 - 69 chiếm tỉ lệ là 32,9% [5].

4.2. Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam có tỷ lệ mắc cao hơn nữ (57,2% so với 42,8%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu khác. Nguyễn Viết Nguyệt (2008), tỷ lệ nam/nữ là

1,1/1 [6], Hoàng Kim Ngân (2006), tỷ lệ nam/nữ là 1,16/1 [7]. Nghiên cứu của Ondrej Majek và cộng sự trên 164.996 bệnh nhân ung thư đại trực tràng cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1 [8]. Nghiên cứu của White và cộng sự năm 2018 trên 41.599 bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở Anh cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1,27/1 [9]. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác, tỷ lệ mắc bệnh ở nữ cao hơn nam..Theo nghiên cứu của Lê Quang Minh (2012), tỉ lệ nam/nữ là 0,93/1 [10]. Trong nghiên cứu của Chu Văn Đức năm 2015, tỷ lệ nam/nữ là 0,85/1 [11]. Các nghiên cứu trên dữ liệu lớn của nhiều tác giả trên thế giới đều cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ, nhưng sự khác biệt cũng không quá lớn.

4.2. Đặc điểm về vị trí khối u

Kết quả nghiên cứu 269 trường hợp của chúng tôi cho thấy vị trí gặp nhiều nhất là trực tràng với 104 trường hợp chiếm 38,7%, sau đó là đại tràng phải 36,1% và đại tràng trái 25,3%. Kết quả nghiên cứu 225 trường hợp ung thư đại trực tràng tại bệnh viện K của Lê Đình Roanh và cộng sự (1999), cho thấy vị trí gặp nhiều nhất là trực tràng chiếm tỷ lệ 68,4%, sau đó là đại tràng sigma 11,5% [12]. Nghiên cứu của Kari Hemminki trên 10.174 bệnh nhân UTĐTT cũng cho thấy vị trí hay gặp nhất là trực tràng với 37,5%, sau đó là đại tràng lên và đại tràng sigma [13].

Một số nghiên cứu cho thấy vai trò tăng nguy cơ ung thư của việc ăn nhiều thịt đỏ và lười vận động đối với trực tràng mạnh hơn ở đại tràng. Đặc điểm vị trí u của đại trực tràng có liên quan đến một số yếu tố bệnh học. U của trực tràng có tiên lượng tốt hơn u của đại tràng. U nằm ở đại tràng trái có tiên lượng tốt hơn ở đại tràng phải [14].

Cơ chế giải thích không rõ ràng nhưng có thể do sự khác nhau giữa đặc điểm sinh học của đại tràng trái và đại tràng phải. Các đặc điểm phân tử như thiếu hụt gen sửa chữa ADN, đột biến gen p53, đột biến gen BRAF, bất ổn vi vệ tinh (MSI) hay gặp ở đại tràng phải hơn đại tràng trái. Bên cạnh đó việc nội soi khó khăn cũng như triệu chứng lâm sàng mờ nhạt khiến việc phát hiện ung thư đại tràng ở bên phải khó khăn hơn [15],[17]. Nghiên cứu của Loupakis và cộng sự cho thấy thời gian sống trung bình của bệnh nhân ung thư ở đại tràng phải và đại tràng trái (bao gồm cả trực tràng) lần lượt là 24,8 và 42 tháng [17]. Qua đó cho thấy đặc điểm vị trí u cũng có vai trò tiên lượng cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng

4.3. Phân bố típ mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến típ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất 75,1%, sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhày 12,3%, các típ mô học khác chiếm tỷ lệ thấp từ 0,4 đến 4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Lê Đình Roanh và cộng sự năm 1999 cho thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 79,6%, sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm tỷ lệ 17,3% [12]. Nghiên cứu của Chu Văn Đức năm 2015 trên 174 trường hợp UTĐTT cho thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 87,9%, sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhày 6,9%, ung thư biểu mô tế bào nhẫn chiếm 1,7% và ung thư thể tủy chiếm 0,6% [11]. Nghiên cứu của Eriksen và cộng sự trên 573 bệnh nhân UTĐTT cho thấy ung thư biểu mô

tuyến chiếm 90%, ung thư biểu mô nhày chiếm 10% [18].

Theo WHO ung thư biểu mô tuyến nhày được xác định khi > 50% mô u là chất nhày ngoại bào. Các tế bào u nằm trong bể chất nhày có thể có cấu trúc tuyến, đám, các tế bào đơn lẻ hoặc dạng tế bào nhẫn. Giá trị tiên lượng của mô học típ nhày vẫn còn tranh cãi. Hu và cộng sự phân tích 4893 trường hợp UTĐTT ở giai đoạn II cho thấy mô học típ nhày có tiên lượng xấu hơn típ tuyến thông thường [19]. Trong một phân tích dữ liệu của 44 nghiên cứu trên 222.256 bệnh nhân UTĐTT, ung thư biểu mô nhày thường gặp hơn ở đại tràng phải và ít gặp ở nam giới hơn nữ giới. Nguy cơ tử vong tăng từ 2-8% ở các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nhày [20]. Kết quả nghiên cứu từ chương trình SEER cho thấy tỷ lệ sống sau 5 năm giữa UTBM tuyến và UTBM nhày ở trực tràng là 69,02% và 58,05% (p < 0,001), trong khi ở đại tràng phải không có sự khác biệt [21]. Độ mô học của UTBM tuyến nhày phụ thuộc chính vào đặc điểm phân tử: độ cao nếu có MSS hoặc MSI-L, độ thấp nếu có MSI-H [22].

Ung thư biểu mô vi nhú (Micropapillary carcinoma) được xác định bởi các đám nhỏ tế bào u nằm trong khoảng trống mô đệm giả lòng mạch. Tế bào u có bào tương rộng ưa toan, nhân đa hình mức độ vừa. Típ mô học này tại đại trực tràng lần đầu tiên được Kim và cộng sự mô tả năm 2006 [23]. Đặc điểm mô học này là một yếu tố tiên lượng xấu. Nghiên cứu của Lino-Silva cho thấy tỷ lệ sống sau 1 năm và 3 năm của UTBM vi nhú là 93 và 81,7% so với 97 và 87,3% của UTBM tuyến không có cấu trúc vi nhú (p < 0,05) [24]. UTBM vi nhú có tần số cao di căn hạch, xâm nhập mạch, thần kinh và giai đoạn T cao [25], [26]. Nghiên cứu của Lee và cộng sự năm 2013 trên 561 bệnh nhân UTĐTT cho thấy UTBM vi nhú chiếm tỷ lệ 10% và cũng biểu hiện tỷ lệ cao của di căn hạch, xâm nhập mạch so với UTBM không có cấu trúc vi nhú. Nghiên cứu này cũng cho thấy UTBM vi nhú có sự bộc lộ cao với một số dấu ấn của tế bào mầm như SOX2, NOTCH3, CD44v6, CD166, gợi ý ung thư típ này kém đáp ứng với hóa hoặc xạ trị [27].

Ung thư biểu mô tuyến răng cưa (Serrated Adenocarcinoma) lần đầu tiên được mô tả bởi Jass và Smith năm 1992, có hình thái giống u tuyến răng cưa hoặc polyp tăng sản, đây cũng được coi là tổn thương tiền ung thư của típ mô học này [28]. Đặc điểm mô bệnh học của UTBM tuyến răng cưa bao gồm: hình thái chia nhánh dạng răng cưa, biệt hóa nhày, đám hình cầu hoặc dây tế bào trôi nổi trong chất nhày, bào tương rộng ưa toan, nhân hình túi, hạt nhân rõ và không xuất hiện hoại tử bẩn. Hình thái răng cưa cấu tạo bởi chỉ thành phần biểu mô hoặc biểu mô và màng đáy tạo cấu trúc nhú nhưng không có trục liên kết xơ mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12/269 trường hợp UTBM tuyến răng cưa, chiếm tỷ lệ 4,5%. Kết quả này thấp hơn so với kết quả của một số tác giả khác. Nghiên cứu của Tuppurainen và cộng sự trên 466 bệnh nhân cho thấy UTBM tuyến răng cưa chiếm tỷ lệ 7,5% [29]. Để giải thích sự khác biệt này có lẽ cần những nghiên cứu rộng rãi để đánh giá bản chất sinh học phân tử của UTĐTT trên quần thể người Việt. Các nghiên cứu cũng cho thấy UTBM tuyến răng cưa có tiên lượng xấu hơn

UTBM tuyến thông thường. Nghiên cứu của García-Solano cho thấy tỷ lệ sống còn sau 30 và 60 tháng của UTBM tuyến răng cưa là 65% và 55%, trong khi của UTBM tuyến thông thường là 77% và 60%. UTBM tuyến răng cưa ở đại tràng trái có tiên lượng xấu hơn ở đại tràng phải. Điều này có thể được giải thích do UTBM tuyến răng cưa có đột biến KRAS và BRAF cao hơn UTBM tuyến thông thường. UTBM tuyến răng cưa ở đại tràng phải chủ yếu có tình trạng MSI-H, trong khi ở đại tràng trái có tình trạng MSS hoặc MSI-L [30],[33].

Ung thư biểu mô tế bào nhẫn, ung thư biểu mô thể tủy (Medullary carcinoma) là các thứ típ hiếm gặp của UTBM đại trực tràng. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ các típ trên lần lượt là 1,5% và 0,7%. UTBM tế bào nhẫn biểu hiện đặc điểm kém biệt hóa, độ mô học cao và có tiên lượng xấu. UTBM thể tủy có tiên lượng tốt hơn với tỷ lệ sống sau 1 và 2 năm lần lượt là 92,7 và 73,8% [32].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp hiếm gặp là UTBM tế bào sáng (Clear cell carcinoma). Các tế bào u trong trường hợp này sắp xếp chủ yếu dạng tuyến, có bào tương rộng, sáng màu, ranh giới giữa các tế bào rõ. Sự tích đọng của lipid, chất nhày hay glycogen cũng như sự biệt hóa của nguyên bào ruột có thể là nguyên nhân dẫn đến hình ảnh bào tương sáng. Một nghiên cứu năm 1999 trên 3486 bệnh nhân mới phát hiện 3 trường hợp UTBM có biến đổi tế bào sáng, chiếm tỷ lệ rất thấp 0,086%. Đặc điểm tiên lượng của típ mô học này hiện nay vẫn còn chưa rõ [33],[36].

Một trong các điểm mới trong phân loại của TCYTTG năm 2019 so với các phân loại cũ năm 2010 là sự bổ sung típ mô học mới: UTBM tuyến dạng u tuyến (Adenoma-like adenocarcinoma), loại bỏ típ mô học UTBM tuyến dạng sàng.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạng u tuyến, chiếm tỷ lệ 2,2%. Trong 6 bệnh nhân này có 5 trường hợp ở giai đoạn T3, 1 trường hợp ở giai đoạn sớm T1, 5 bệnh nhân không có di căn hạch, chỉ có 1 trường hợp ở giai đoạn N1a. U có cấu trúc giống u tuyến nhú, phân biệt với u tuyến dựa vào thành phần xâm nhập. U được đánh giá là có tiên lượng tốt hơn so với các típ mô học còn lại [35].

V. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô đại trực tràng có nhiều dưới típ mô học khác nhau với các đặc điểm tiên lượng khác nhau. Do đó trong thực hành chẩn đoán giải phẫu bệnh cần chẩn đoán chính xác các típ này. Bên cạnh típ mô bệnh học, theo Hội Bệnh học Hoa Kỳ, các yếu tố khác cần đánh giá thường quy bao gồm độ mô học, độ xâm lấn, di căn hạch, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh và nảy chồi u (tumor budding).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, **68**(**6**), 394–424.
2. **Board W.C. of T.E.** Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, .

3. **McFarlane M.E.C., Rhoden A., Fletcher P.R., et al. (2004).** Cancer of the colon and rectum in a Jamaican population: diagnostic implications of the changing frequency and subsite distribution. West Indian Med J, **53**(**3**), 170–173.
4. **Ozer S.P., Barut S.G., Ozer B., et al. (2019).** The relationship between tumor budding and survival in colorectal carcinomas. Revista da Associação Médica Brasileira, **65**(**12**), 1442–1447.
5. **Lê Văn Thiệu (2013),** Nghiên cứu đột biến gen K-Ras và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư đại trực tràng, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y.
6. **Nguyễn Viết Nguyệt (2008),** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn Dukes A tại Bệnh viện K từ 1/2001 đến 10/2007, Luận án Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
7. **Hoàng Kim Ngân (2006),** Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và kháng nguyên biểu hiện gen P53, Ki67, Her-2/neu trong ung thư đại trực tràng, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II, Học viện Quân Y, Hà Nội.
8. **Majek O., Gondos A., Jansen L., et al. (2013)**. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. PLoS ONE, **8**(**7**), e68077.
9. **White A., Ironmonger L., Steele R.J.C., et al. (2018).** A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. BMC Cancer, **18**.
10. **Lê Quang Minh (2012),** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học và biến đổi biểu hiện gen bằng phương pháp Microarray trong ung thư biểu mô đại trực tràng, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
11. **Chu Văn Đức (2015),** Nghiên cứu bộc lộ một số dấu ấn hoá mô miễn dịch và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư biểu mô đại trực tràng, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
12. **Lê Đình Roanh, Hoàng Văn Kỳ, Ngô Thu Thoa (1999).** Nghiên cứu hình thái học ung thư đại trực tràng gặp tại bệnh viện K - Hà Nội 1994-1997. Tạp chí Thông tin Y dược, **11**, 66–69.
13. **Hemminki K., Santi I., Weires M., et al. (2010).** Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. BMC Cancer, **10**, 688.
14. **Benedix F., Kube R., Meyer F., et al. (2010).** Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum, **53**(**1**), 57–64.
15. **Hansen I.O. and Jess P. (2012).** Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. Dan Med J, **59**(**6**), A4444.
17. **Loupakis F., Yang D., Yau L., et al. (2015).** Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst, **107**(**3**).
18. **Eriksen A.C., Sørensen F.B., Lindebjerg J., et al. (2018).** The prognostic value of tumour stroma ratio and tumour budding in stage II colon cancer. A nationwide population-based study. Int J Colorectal Dis, **33**(**8**), 1115–1124.
19. **Hu X., Li Y.-Q., Li Q.-G., et al. (2018).** Mucinous Adenocarcinomas Histotype Can

Also be a High-Risk Factor for Stage II Colorectal Cancer Patients. CPB, **47**(**2**), 630–640.

20. **Verhulst J., Ferdinande L., Demetter P., et al. (2012).** Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pathol, **65**(**5**), 381–388.
21. **Gao P., Song Y., Xu Y., et al. (2013).** Does the prognosis of colorectal mucinous carcinoma depend upon the primary tumour site? Results from two independent databases. Histopathology, **63**(**5**), 603–615.
22. **Luo C., Cen S., Ding G., et al. (2019).** Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. Cancer Communications, **39**(**1**), 13.
23. **Kim M.J., Hong S.M., Jang S.J., et al. (2006).** Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. Human Pathology, **37**(**7**), 809–815.
24. **Lino-Silva L.S., Salcedo-Hernández R.A., and Caro-Sánchez C.H. (2012).** Colonic micropapillary carcinoma, a recently recognized subtype associated with histological adverse factors: clinicopathological analysis of 15 cases. Colorectal Dis, **14**(**9**), e567-572.
25. **Gonzalez R.S., Huh W.J., Cates J.M.M., et al. (2017).** Micropapillary Colorectal Carcinoma. Histopathology, **70**(**2**), 223–231.
26. **Guo Z., Yang Z., Li D., et al. (2020).** Colorectal cancer with invasive micropapillary components (IMPCs) shows high lymph node metastasis and a poor prognosis: A retrospective clinical study. Medicine, **99**(**21**), e20238.
27. **Lee H.J., Eom D.-W., Kang G.H., et al. (2013).** Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells. Mod Pathol, **26**(**8**), 1123–1131.
28. **Jass J.R. and Smith M. (1992).** Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer — A morphological, mucin and lectin histochemical study. Pathology, **24**(**4**), 233–242.
29. **Tuppurainen K., Mäkinen J.M., Junttila O., et al. (2005).** Morphology and microsatellite instability in sporadic serrated and non-serrated colorectal cancer. J Pathol, **207**(**3**), 285–294.
30. **García-Solano J., Conesa-Zamora P., Carbonell P., et al. (2012).** Colorectal serrated adenocarcinoma shows a different profile of oncogene mutations, MSI status and DNA repair protein expression compared to conventional and sporadic MSI-H carcinomas. Int J Cancer, **131**(**8**), 1790–1799.
32. **Schneider N.I. and Langner C. (2014).** Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. Cancer Manag Res, **6**, 291–300.
33. **Barrera-Maldonado C.D., Wiener I., and Sim S. (2014).** Clear Cell Adenocarcinoma of the Colon: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Oncological Medicine, 2014, e905478, <https://www.hindawi.com/journals/crionm/2014/905478/>, accessed: 10/01/2020.
35. **Gonzalez R.S., Cates J.M.M., Washington M.K., et al. (2016).** Adenoma-Like Adenocarcinoma. Histopathology, **68**(**2**), 183–190.

NHIỀU UNG THƯ NGUYÊN PHÁT TRÊN MỘT BỆNH NHÂN: THÔNG BÁO 17 TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Trần Hòa*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh cảnh một bệnh nhân mắc nhiều ung thư nguyên phát đã được coi là hiếm gặp, tuy nhiên với sự tiến bộ về chẩn đoán và điều trị, thời gian sống thêm của bênh nhân ung thư được cải thiện rõ rệt đã cho thấy tần suất mắc bênh nhiều ung thư nguyên phát (MPMN) trên một bệnh nhân ngày càng có xu hướng gia tăng, thế nhưng việc đánh giá và quản lý những bệnh nhân này chưa thật sự thấu đáo và đúng mức, nhiều khi còn nhầm lẫn như là một biểu hiện của tiến triển ung thư trước đó. Qua 17 trường hợp được thông báo nhằm mục đích rút kinh nghiệm cho những tiêu chuẩn chẩn đoán và các biểu hiện lâm sàng có thể có để có hướng xử lý kịp thời và tốt hơn trong điều trị và tiên lượng, tạo điều kiện triển khai các nghiên cứu có giá trị hơn trong tương lai

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Hồi cứu hồ sơ bênh án của những bênh nhân được xác đinh có 2 ung thư trở lên có chẩn đoán mô bệnh học ở khoa Giải phẫu bệnh và Trung tâm ung bướu bệnh viện C, Đà Nẵng từ 06/2015 đến 07/2020.

Hồi cứu y văn qua các từ khoa "Multiple primary malignant Neoplasms" "Multiple primary tumour", Double primary malignance" ở Pubmed

Kết quả: Trong 17 trường hợp : 10 nữ và 7 nam: 23,5% MPMN cùng lúc, 76.5% MPMN phát triển sau đó. Hầu hết bệnh nhân trên 60 tuổi, các ung thư nguyên phát thứ 1 thường thấy ở các vị trí đường tiêu hóa: GIST 4/17 (23,5%) đại trực tràng 2/17 (11,8%), vú 6/17 (35,3%), phổi 2/117 (11,8%) và ung thư thứ 2 và thứ 3 thường thấy ở đường tiêu hóa 6/17 (35,3%), phụ khoa 5/17 (29.4%), vú 2/17 (11,8%) và phổi 3/17 (17,6%), 15/17 (88.2%) trường hợp măc ung thư ở 2 vị trí, 2 /17 (11,8%) trường hợp mắc bệnh ở 3 vị trí. Tỷ lệ mắc bênh, theo y văn giao động từ 2 đến 17% ở bệnh nhân ung thư, thường gặp ở những bệnh nhân ung thư lớn tuổi. Khi xuất hiện một tổn thương mới ở bênh nhân ung thư cần phải phân biệt đó là tổn thương ung thư nguyên phát thứ 2 hay là một ung thư thứ phát, chẩn đoán giải phẫu bệnh cần được thực hiên để có kết luận chính xác trước khi điều trị.Tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh luận trong chẩn đoán, phân loại và điều trị bênh nhân bị MPMN.

Kết luận: Bệnh cảnh mắc nhiều ung thư trên một bênh nhân không còn là hiếm gặp. Việc chẩn đoán bệnh cần phải được lưu ý trong thời gian theo dõi bệnh nhân. Chẩn đoán mô bệnh học và sự kết hợp chặt chẽ với lâm sàng và hình ảnh y học có vai trò quan trọng trong việc xác định bênh. Rất cần thiết phải có một nghiên cứu sâu rộng về vấn đề đa ung thư trên một bệnh nhân ở phạm vị cả nước để có được một đánh giá chính xác về mọi mặt trong chẩn đoán và điều trị bênh nhân này.

**Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện C Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hòa
Email: tranhoadok@gmail.com
Ngày nhận bài: 31.8.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

SUMMARY

MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT NEOPLASMS: A REPORT OF 17 CASES AND LITERATURE REVIEW

Background: The development of improved

diagnostic techniques, increased incidence of long term survival and life expectancy of cancer patients lead to the higher frequency of multiple primary malignant neoplasms (MPMN). This article aims to report series of cases our observed trend of increasing, in prevalence of both synchronously and metachronously second and third primary malignancy. Among the patients have been diagnosed with a cancer and reviewed in the relevant literature.

Material and Methods:

The cases of MPMN diagnosed histopathologically were collected from the Department of pathology and Center of oncology in C hospital , Da Nang. Clinical data were obtained from medical record from 05/2015 to 07/2020.

The diagnostic criteria of MPMN based on the following standards described by Warren and Gates and refined later.

We had used the terminologies "multiple primary malignant neoplasms", "double cancer" and "multiple primary cancer" for finding articles in English in Pubmed.

There were categorized as synchronous malignancies if the interval between them was less or equal to 6 months and metachronous if the interval was more than 6 months.

Results: Among 17 cases of MPMN that have been reported, 4/17 were synchronous (23,5%) and 13/17 were metachronous (76,5%), out of 17 patients, 10 were femals and 7 were males. The majority of the cases were over 60 years of age. In this report, the most common types of cancer were GIST (Stomach, Small intestine): 4/17 (23,5%); Breast: 6/17 (35,3%), Adenocarcinome of lung and colorectal: 2/17 (11,8%) as the first primary and Adenocarcinoma of gastrointestinal tract: 6/17 (35,3%), lung: 2/17 (11,8%), gynecologic tumors: 5/17 (29,4%), Breast: 2/17 (11,8%), lung: 3/17 (17,6%) as the second or the third primary cancer.Among 17 such patients, 15 and 2 primary malignant lessions occured at 2 sites and 3 sites respectively. When a patient has more than one cancer diagnosed in the same or different organs, MPMN may be present. Overall, the frequency of multiple primary malignant neoplasms in report ranged from 2 to 17%. It appreared that the increasing frequenciesof MPMN might result from the improvement of survival rates and development of diagnostic techniques and proper management. It is noticeable that the incidence of developing MPMN increase in cases of elderly people. Moreover, individuals that have already had malignancy might be at greater risk of developing the second one.In case of suspecting secondary primary tumour, a histopathological confirmation should be performed if the patients are considered for active treatment; because probability of one being metastasis must be excluded. Nevertheless, there are still several controversies in the diagnosis, classification and multidisciplinary management strategies of MPMN.

Conclusion: The incidence of MPMN has not been rare at all. The diagnosis of MPMN should not be overlooked during follow-up. The doctor–patient relationship remains a critical factor in management. The clinicians should be aware of cases that cancer patients have metastasis in unusual sites and inconsistent clinical progression.Further research is needed to enhance understanding about prevention, screening, diagnosis, treatment and survivorship in this area.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các yếu tố nguy cơ để hình thành một tổn thương ác tính thứ hai trở đi luôn hội đủ trên một bệnh nhân đã và đang được chẩn đoán và điều trị; tỉ lệ mắc nhiều ung thư trên một bệnh nhân là một thực thể lâm sàng có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây.

Sự xuất hiện một tổn thương bất thường mới trên cùng một hệ cơ quan hay các vị trí khác cùng thời điểm hay sau đó một thời

gian so với ung thư đầu tiên được chuẩn đoán luôn tạo ra một nhận định chủ quan coi đây là một biểu hiện thứ phát có liên quan đến tình trạng ung thư trước đó, không phải là một tổn thương nguyên phát độc lập; chẩn đoán thường được đưa ra là tái phát hay di căn xa và có một tâm thế tiên lượng và điều trị bệnh không đúng mức.

Nhận định kết quả giải phẫu bệnh kết hợp các dữ liệu lâm sàng là một vấn đề quan trọng trong quá trình chẩn đoán nhiều ung thư nguyên phát trên một bệnh nhân. Các trường hợp đa ung thư được chẩn đoán là một bệnh cảnh đặc biệt làm gia tăng mức độ khó khăn trong việc điều trị và tiên lượng đối với bệnh nhân nên cần được quan tâm đúng mức. Trong thời gian qua, cơ sở của chúng tôi đã ghi nhận những trường hợp bệnh lý này, nay xin được thông báo và qua hồi cứu y văn với mục đích rút kinh nghiệm về những tiêu chuẩn chẩn đoán và các biểu hiện lâm sàng có thể có để có hướng xử lý kịp thời và tốt hơn trong điều trị và tiên lượng, tạo điều kiện triển khai các nghiên cứu có giá trị hơn trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Hồi cứu ghi nhận các đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, vị trí bị ung thư, thời điểm phát hiện bệnh, kết quả giải phẫu bệnh của 17 ca được ghi nhận từ 2 ung thư trở lên ở khoa Giải phẫu bệnh và Trung tâm ung bướu bệnh viện C, Đà Nẵng trong 5 năm từ 05/2015 đến 07/2020.
- Hồi cứu y văn qua các từ khoa "Multiple primary malignant Neoplasms"; "Multiple primary tumour", Double primary malignance" ở Pubmed
- Tập hợp các đặc điểm chính về lâm sàng để thông báo.

III. CÁC TRƯỜNG HỢP BỆNH NHÂN

STT	Tuổi	Giới	Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 3	Thời điểm phát hiện
1	65	Nữ	GIST ruột non	K biểu mô tuyến đại trực tràng		Cùng lúc
2	68	Nữ	GIST dạ dày	K biểu mô tuyến dạ dày		Cùng lúc
3	55	Nam	GIST dạ dày	K biểu mô tuyến dạ dày		Cùng lúc
4	62	Nam	GIST ruột non	K biểu mô vảy thực quản		Cùng lúc
5	75	Nam	K biểu mô tuyến đại trực tràng	K tiền liệt tuyến	K biểu mô tuyến phổi	Sau đó
6	60	Nữ	K biểu mô	K biểu mô		Sau đó

			tuyến đại trực tràng	tuyến nội mạc tử cung		
7	72	Nữ	K biểu mô tuyến vú	Lymphoma		Sau đó
8	58	Nữ	K biểu mô tuyến vú	K biểu mô tuyến nước bọt		Sau đó
9	60	Nữ	K biểu mô tuyến vú	K biểu mô tế bào vảy cổ tử cung		Sau đó
10	59	Nữ	K tế bào vảy cổ tử cung	K biểu mô tuyến vú		Sau đó
11	62	Nữ	K biểu mô tuyến vú	K biểu mô tuyến trực tràng		Sau đó
12	63	Nữ	K biểu mô tuyến vú	K vú đối bên		Sau đó
13	65	Nam	K phổi	K phổi đối bên		Sau đó
14	71	Nam	K biểu mô tuyến phổi thùy trên	K biểu mô không biệt hóa thùy dưới		Cùng lúc
15	43	Nữ	U hạt ác tính ở m	Lymphoma đại tràng		Sau đó
16	56	Nữ	K biểu mô tuyến vú	K biểu mô buồng trứng	K biểu mô tuyến nội mạc tử cung	Sau đó. Vị trí 2 và 3 cùng lúc
17	81	Nữ	K tế bào vảy cổ tử cung	GIST dạ dày		Sau đó

IV. BÀN LUẬN

1. Lịch sử ghi nhận: Các nghiên cứu đều thống nhất giả định về một ung thư thứ hai được phát triển trên một bệnh nhân ung thư được chẩn đoán đã được Billroth đưa ra và mô tả đầu tiên năm 1889. Đến năm 1921 cũng đã có một thông báo về bệnh cảnh nhiều ung thư nguyên phát xảy ra trên cùng một bệnh nhân qua khảo sát 3000 trường hợp ác tính của Owen L.J. đăng trên tạp chí Jama [1] nhưng chưa thấy tiêu chí rõ ràng để chẩn đoán. Năm 1932, qua đánh giá 1259 trường

hợp ung thư nguyên phát của Warren và Gates đã cho rằng khi bệnh nhân đã có một khối u ác tính nguyên phát thì khả năng có một ung thư thứ hai hơn là một khối u đơn độc và đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh cảnh này [5]. Tiêu chuẩn này cho đến nay vẫn còn có giá trị và có nhiều tiêu chí mới được bổ sung về sau. Các nghiên cứu và thông báo về một bệnh nhân có nhiều ung thư nguyên phát luôn được dựa trên tiêu chuẩn này.

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán MPMN:

MPMN trên một bệnh nhân được định nghĩa là có hơn 1 ung thư xảy ra đồng thời (synchronous) hay sau đó (metachronous) trên cùng một cá thể bệnh [1].

Các tiêu chuẩn đầu tiên đã được Warren đưa ra [14]:

- Tổn thương ác tính đã được chẩn đoán mô bệnh học xác định cho cả hai vị trí.
- Khoảng cách ít nhất 2 cm, niêm mạc bình thường giữa các khối u. Nếu khối u có cùng vị trí thì chúng phải có khoảng thời gian cách nhau tối thiểu 5 năm.
- Khả năng di căn bắt buộc phải loại trừ.

Theo Andrea nhận định, các khối u có một sự khác biệt rõ về mô bệnh học trên cùng một bệnh nhân là một chẩn đoán không cần phải bàn cãi; khối u có cùng cấu trúc mô học tương tự phát hiện trên các cơ quan khác nhau thì áp dụng tiêu chuẩn của Warren và Gates đưa ra. Vấn đề bàn cãi ở đây là các tổn thương có cùng cấu trúc mô học tương tự nhau đều xuất phát trên cùng một cơ quan. Trong những trường hợp này, chẩn đoán MPMN còn nhiều tranh cãi vì sự khác biệt giữa các dạng khác biệt giữa các dạng tế bào biểu mô không đủ để kết luận vì nó có thể xuất phát từ một tế bào gốc chung. Đây là một điều không thường gặp để tìm ra sự khác biệt về hình thái trên cùng một khối u. Tuy nhiên, theo Moertel các tổn thương tân sinh được phân cách bởi các mô bình thường không thâm nhiễm được coi là các ung thư khác nhau [3].

Định nghĩa MPMN và những hiểu biết về nó thay đổi theo thời gian và có thể có một sự khác biệt giữa nghiên cứu này với nghiên cứu khác, có hai cơ sở dữ liệu được áp dụng để định nghĩa MPMN là SEER và IACR/IARC. Đối với SEER dữ liệu được đưa vào để xác định MPMN là tính chất mô học, vị trí, phía nào (laterality) và thời gian từ chẩn đoán ban đầu đến khi xác định nhiều ung thư nguyên phát và coi như các khối u đơn lẻ ở phần khác của cùng một cơ quan (như đại tràng) là nhiều vị trí. Trong khi đó, qui tắc của IACR/IARC thì có chọn lọc hơn duy nhất một khối u ghi nhận cho một cơ quan, không cần phụ thuộc vào thời gian trừ khi có một sự khác biệt về mô học [Mehmet].

Định nghĩa của Hội ung thư Hoa Kỳ năm 2009 được đưa ra và có những nét tương đồng với các tiêu chí trước đây.

- Một ung thư tiến triển trên một vị trí khác có cấu trúc mô học khác với vị trí ban đầu được xem như là một ung thư riêng biệt.
- Một ung thư có cấu trúc mô học khác tại cùng một vị trí cũng được xem như là u nguyên phát riêng biệt bất kể nó được chẩn đoán thế nào dù ở cùng hoặc khác thời điểm xác định u ban đầu.
- Trong vòng 2 tháng, một tổn thương ác tính mới có cùng vị trí, cấu trúc mô học được xem là sự tái phát của u nguyên phát trước

đó và sẽ được xem như là một u nguyên phát riêng biệt nếu như nó được chẩn đoán sau 2 tháng trừ khi bối cảnh lâm sàng đặc biệt được ghi nhận là tái phát hoặc di căn.

- Nếu như xảy ra ở những cơ quan cặp đôi, mỗi một thành phần của cặp đôi cũng được coi là vị trí riêng biệt.
- Ngoại lệ quan trọng được áp dụng cho hầu hết các loại mô học của ung thư tiền liệt tuyến và bàng quang cho dù được biểu hiện như là nhiều ung thư nhưng lại được thông báo như là một ung thư đơn lẻ nguyên phát với một dữ liệu của một ung thư xâm lấn đầu tiên.
- Có một quy tắc khác được dùng để xác định nhiều tổn thương nguyên phát của hệ lympho và hệ tạo máu [fact-figue-2009].

Theo những nghiên cứu dịch tễ. Bệnh cảnh các khối u được xem như là tổn thương nhiều ung thư nguyên phát nếu nó xuất phát ở vị trí khác nhau và/hoặc có những mô học hoặc hình thái học khác nhau. Điều này sẽ giúp cho việc loại trừ sự nhầm lẫn trong phân loại những khối u đa ổ hoặc di căn, được coi là MPMN [1].

Dữ liệu của SEER đề xuất lấy khoảng cách là 2 tháng để phân biệt nhiều ung thư nguyên phát đồng thời (synchronous) hoặc sau đó (metachronous). Trong khi đó IARC lại lấy khoảng cách là 6 tháng để phân định 2 thời điểm của MPMN [1, Memhmet].

SEER thường được khu vực Bắc Mỹ áp dụng và IARC được xác định ở Châu Âu và các nước khác [1]. Khi đánh giá 2 thời điểm xác định u trong ghi nhận MPMN chúng tôi áp dụng thời điểm là 6 tháng. Các trường hợp của chúng tôi đều có một sự khác biệt về cấu trúc mô học rõ ràng giữa các bệnh nhân được ghi nhận nên không gặp khó khăn trong đánh giá MPMN khi áp dụng các tiêu chuẩn được xác định.

3. Tỉ lệ mắc bệnh: Tỉ lệ MPMN có một sự thay đổi giữa các nghiên cứu được công bố. Ở Singapore và Nhật bản: 0,5% và 3,8% trên tổng số bênh nhân ung thư [7,19]. Qua khảo sát 14 báo cáo ghi nhận trên 1.104269 bệnh nhân ung thư cho thấy tỷ lệ này từ 0,3% đến 11,7% [1,2]. Trong khi đó kết quả từ khám nghiệm tử thi bênh nhân ung thư cho thấy tỉ lệ này dao động từ 3,7% đến 9,2% [3]. Số liệu được tích hợp từ IARC/IACR và SEER cho thấy tỉ lệ MPMN trong quần thể bệnh nhân ung thư thay đổi trong khoảng từ 2,4% đến 8% và tiến đến 17,2% trong 20 năm theo dõi [1].

Một lưu ý được các tác giả nhấn mạnh tỷ lệ này gia tăng một cách có ý nghĩa theo thơi gian về sau từ 3% vào năm 1962 tăng lên 8% vào năm 1991 [16]. Trong vòng 10 năm, từ 2,08% năm 1990 tăng đến 3,7 % vào năm 2010 [1]. Sự thay đổi này được cho là do sự tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, thời gian sống thêm kéo dài đã tạo điều kiện cho một ung thư nguyên phát thứ 2 có điều kiện phát triển

Theo R,Grundmann, trong 7 năm từ 2005 – 2012, tỷ lệ u ác tinh nguyên phát thứ 2 được ghi nhận trong thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư từ 6,6% đến 9% [20]. Schoenberg cho rằng bệnh nhân ung thư có nguy cơ tiến triển một tổn thương ác tính mới gấp 1,29 lần so với người không có chẩn đoán [Minas].

Ở đơn vị chúng tôi, với 17/658 trường hợp, tương ứng khoảng 2,6%. Tỷ lệ chưa thật sự phản ánh đúng tần suất mắc bệnh

nhưng cho thấy nằm trong khoảng dao động của các tác giả khác, cho rằng MPMN không còn là một bệnh cảnh hiếm gặp trên bệnh nhân ung thư đã và đang được chẩn đoán và điều trị, do vậy cần được xem xét một cách thấu đáo đê có hướng xử trí và tiên lượng phù hợp trong việc quản lý bệnh nhân.

4. Về giới tính: chưa có một số liệu thống nhất về MPMN thể hiện ở giới tính. Có các nghiên cứu thể hiện tỷ lệ mắc bệnh ở nữ nhiều hơn nam 54% và 60,9% là nữ so với 46% và 39,1% là nam [2,14]. Giới tính nữ được xem là một trong các yếu tố nguy cơ cho ung thư thứ 2 phát triển: ở bệnh nhân ung thư phụ khoa, tỷ lệ mắc MPNM là 4,3% [16] và 10% xảy ra ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung trong 10 năm theo dõi [8]. Tuy nhiên, ở những trường hợp MPNM xảy ra trên bệnh nhân GIST và ung thư đại trực tràng nam lại gặp nhiều hơn nữ, nam gấp 2,5 lần so với nữ trong ung thư đại tràng và1,2 nam: 1 nữ trong GIST [7,9]. Ngoài ra, ở những nhóm tuổi trên 61, nam chiếm 59 đến 80 % so với nữ và cũng tùy theo thời điểm phát hiện tỉ lệ nam/nữ là 1,36 khi MPNM thể hiện cùng lúc và nam lại ít hơn nữ với tỷ lệ 0,74 khi MPNM được phát hiện sau đó [2,21]. Thế nhưng, qua khám nghiệm tử thi lại cho thấy tỷ lệ mắc bệnh nam lại nhiều hơn nữ ,16,5% so với 9% [3]

5. Tuổi: theo lý thuyết, MPMN có thể tìm thấy ở bất kỳ nhóm tuổi nào, tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đều cho thấy những bệnh nhân MPMN có xu hướng lớn tuổi hơn so với bệnh nhân chỉ có 1 u ác tính nguyên phát; trên 75% bệnh nhân trên 50 tuổi [22]; tuổi trung bình là 70-72 tuổi [5]. Đối với bệnh nhân nữ bị ung thư phụ khoa, tuổi trung bình mắc bệnh là 54 tuổi [8]. Khi được khám nghiệm tử thi thì tỉ lệ mắc bệnh cao hơn hẳn, từ 85,3% đến 98% bệnh nhân trên 50 tuổi [22], tuổi trung bình từ 62 đến 82 tuổi. Như vậy, ở những bệnh nhân tuổi càng cao thì càng tăng nguy cơ phát triên thêm nhiều ung thư nguyên phát. Tuổi được coi là 1 trong các yếu tố nguy cơ trong quần thể bệnh nhân ung thư trong việc việc phát triển thêm một ung thư thứ 2. Nguy cơ này được đánh giá trong khoảng 4 – 30 lần [3].

Các nghiên cứu cắt ngang cho thấy tỷ lệ MPMN đạt đỉnh ở những bệnh nhân ung thư lớn tuổi, khả năng tiềm ẩn cao ở lứa tuổi 70 – 80 của đời sống. Trong khi đó, với nghiên cứu thuần tập lại cho thấy tần suất ung thư thứ 2 gia tăng trong thời gian sống thêm sau khi bị ung thư thứ 1 [3]. Các loại ung thư có điều kiện phát hiện sớm, tiên lượng tốt, với thời gian sống thêm kéo dài thì khả năng có thêm ung thư thứ 2 là vấn đề cần lưu ý.

Trong thong báo này hầu hết bệnh nhân của chúng tôi đều trên 60 tuổi, chỉ có một bệnh nhân nữ dưới 50 tuổi, phù hợp với nhận đinh của các nghiên cứu đã được công bố.

6.Thời điểm phát hiện MPMN: đa số các nghiên cứu đều lấy mốc là 6 tháng để phân chia thời điểm phát hiện bệnh cùng lúc (synchronou) và sau đó (metachronous). Tỉ lê này được ghi nhận thay đổi tùy theo các tác giả. Nhìn chung tình trạng bệnh cùng lúc được xác đinh ít gặp hơn so với sau đó với tỷ lệ 19,5%, 34 – 34,9% so với 80,5% và 66 – 65,1% [2,14,21].

Tuy nhiên, đối với đường tiêu hóa, niệu sinh dục, tình trạng MPMN cùng lúc lại được ghi nhận nhiều hơn so với sau đó. Qua 1756 bệnh nhân ung thư đại tràng có đến 3,4%

bệnh nhân có 2 ung thư cùng lúc so với 0,02% ở thời điểm sau đó [17]. Trong 22 trường hợp MPMN trên bệnh nhân GIST có 18 bệnh nhân cùng lúc so với 4 bệnh nhân sau đó (theo tiêu chí mốc 2 tháng), nếu xét theo mốc 6 tháng, lên đến 21 bệnh nhân cùng lúc so với 1 bệnh nhân sau đó [9].

Những ghi nhân này tương tự với sự thể hiên ở bênh nhân chúng tôi tình trạng bệnh cùng lúc ít hơn sau đó, còn đối với GIST thì ngược lại. Đối với những bệnh nhân GIST cần xem xét và đánh giá kỹ để loại trừ có 1 trường hợp ung thư thứ 2 phát triển tại thời điểm chẩn đoán bệnh.

Vai trò của chẩn đoán hình ảnhcó kỹ thuật cao cấp rất có giá trị. Việc áp dụng PET-CT đã phát hiện thêm 17% trường hợp bị MPMN cùng lúc so với bệnh nhân không được chỉ định.

Billroth đã cho rằng" không thể loại trừ ung thư có thể phát triển 2 lần trong đời của một người bệnh nếu lần đầu tiên được chữa trị triệt để" [4]. Nguy cơ phát triển ung thư thứ 2 sau điều trị ung thư đầu tiên luôn hiện hữu trong quá trình theo dõi bệnh nhân, nguy cơ này lên đến 10% sau 20 năm, 26% sau 30 năm trong trường hợp bệnh Hodgkin và 3,8% sau 10 năm và 7% sau 15 năm đối với những bệnh nhân ung thư vú [2].

Khi khảo sát trên những bệnh nhân ung thư lớn tuổi Doda đã ghi nhận ở những bệnh nhân trên 62 tuổi, 69% 2 ung thư phát triển trong cùng 1 năm, 17,2% phát triên sau 1 năm và 3,8% phát triển sau 2 năm [5]. Các nghiên cứu trên bệnh nhân Châu Á cho thấy khoảng thời gian giữa 2 lần chẩn đoán là từ 0 đến 20 năm, trung bình là 20 tháng đên 3 năm [10,11]; 62% trường hợp MPMN ít hơn 3 năm [6].

Andrea khuyến cáo: không thể ước đoán bệnh nhân có tiền sử bị ung thư trước đó xuất hiện một tổn thương mới là biểu hiện của di căn, sự ước đoán này sẽ làm mất đi cơ hội điều trị cho bệnh nhân đã có những phác đồ trị liệu sai lầm và mặc định bệnh nhân ở giai đoan cuối của bệnh [3]. Đây là một vấn đề cần quan tâm lưu ý trong đánh giá lâm sàng khi bệnh nhân tái khám và theo dõi.

Các y văn đều đồng thuận: Cần có một thông tin tốt giữa bênh nhân và bác sĩ, một sự liên hệ chặt chẽ giữa lâm sàng và giải phẫu bệnh khi đánh giá bệnh nhân. Sự xuất hiện một tổn thương tân sinh mới trên bênh nhân ung thư không hẳn là một tổn thương thứ phát; làm thế nào tốt nhất để có một chẩn đoán giải phẫu bệnh cuối cùng có giá trị nhất đế xác định bản chất thật sự của tổn thương mới này.

7. Số ung thư nguyên phát biểu hiên trên một bệnh nhân

Hầu hết các nghiên cứu về MPMN đều ghi nhận có loại ung thư nguyên phát thể hiện trên một bệnh nhân. Sự có mặt 3 ung thư trở lên chỉ là những thông báo lâm sàng và theo tài liệu chúng tôi tiếp cận được, ở thời điểm hiện tại, 5 ung thư trên một bệnh nhân đã được thông báo [12]. Tỷ lệ 3 ung thư trên một bệnh nhân chiếm từ 0,5 đến 0,9%; 4 hoặc 5 ung thư trên một bênh nhân chiếm dưới 0,1% trong quần thể bệnh nhân ung thư [5,12] và thời gian chẩn đoán giữa ung thư thứ 2 và thứ 3 trung bình là 8 tháng. Trong 2 bệnh nhân có 3 ung thư mà chúng tôi ghi nhận được tiến triển trong vòng 2 năm, một bệnh nhân phát hiện tuần tự ung thư tuyến tiền liệt rồi ung thư đại tràng và ung thư

phổi, một bệnh nhân ung thư vú sau đó cùng lúc phát hiện ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng

Nguy cơ ung thư thứ 2 phát triên còn tùy thuộc vào vị trí khác nhau của ung thư đầu tiên được chẩn đoán thấp nhất là ung thư gan: 1%, cao nhất là ung thư bàng quang: 16% [1]. Trong quần thê bệnh nhân bị ung thư, tỷ lệ mắc bệnh có sự khác nhau giữa các tác giả: Theo Puneet, ở bệnh nhân ung thư đầu cổ, tỷ lệ này là 34,15%, phụ khoa 21,95%, vú 17,07%, phổi 4,9%, thực quản 7,3% [14].

Wanatabe ghi nhận: thực quản 8,4%, thanh quản 8,2%, bàng quang 7,9%; đại tràng 7%; vòm 5,5%[19]. Trong một nghiên cứu khác, vơi 76 bệnh nhân MPMN, Engin K đã cho thấy ung thư thanh quản là một trong các loại ung thư thường gặp nhất ở bênh nhân MPMN: 46%, riêng với nam giới chiếm đến 61,2%, tiếp đó là ung thư phổi 39,5% ở bệnh nhân MPMN và 55,1% ở nam giới. Ở nữ thì ung thư vú chiếm đến 63 % [6].

50 - 66% bệnh nhân ung thư đầu cổ phát triển thêm 1 ung thư thứ 2 [14,21,23]. Nguy cơ phát triển MPMN của ung thư tê bào vảy vùng đầu cổ từ 2 – 6% trong mỗi năm theo dõi [23]

15 năm sau chẩn đoán đầu tiên, ở những bệnh nhân có khối u với tiên lượng không thuận lợi như tụy, dạ dày tỷ lệ phát triển một ung thư thứ 2 ít hơn 5% trong khi đó đối với ung thư đại tràng, tuyến giáp tỷ lệ này là 15% [20].

Ở Việt nam, nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị được áp dụng có hiệu quả, đa ung thư nguyên phát trên một bệnh nhân có lẽ đã trở thành một vấn đề cần quan tâm và cần có những nghiên cứu sâu rộng hơn về mọi măt.

Sự xuất hiện tổn thương ác tính thứ 2 cần được chẩn đoán phân biệt giữa một tổn thương di căn hay là một ung thư nguyên phát mới. Vogt A đã đưa ra biểu hiện lâm sàng cảnh báo về một khả năng bệnh nhân có thể có một ung thư nguyên phát thứ 2 phát triển [1]:

- Một biểu hiện di căn lan rộng bát thường của một ung thư nguyên phát như có hình ảnh tiêu xương trong di căn xương của ung thư tuyến tiền liệt.
- Không có sự tương xứng giữa biểu hiện lâm sàng của ung thư với nồng độ của các chỉ điểm u như biểu hiện di căn gan nặng nề trong khi đó nồng độ PSA lại thấp ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt.
- Một tổn thương mới (như xuất hiện ở gan, phổi) sau rất nhiều năm ung thư thứ 1 được chẩn đoán.
- Một tổn thương mới hoặc nốt di căn đơn độc sau một chẩn đoán ung thư nguyên phát (như một nốt đơn độc ở phổi ở những bệnh nhân có tiền sử ung thư vùng đầu cổ).
- Tính bất thường về thời điểm di căn lan rộng (như tái phát sau 5 năm của một ung thư phổi).
- Tái phát ung thư ở bệnh nhân sống trong một môi trường có yếu tố sinh ung (như nghiện thuốc lá).

- Nghi ngờ một ung thư của hệ tạo máu sau một liệu trình hóa trị (như đã sử dụng ETOPOSIDE, ANTHRACYCLINES).
- Nghi ngờ một ung thư thứ 2 ở những bệnh nhân ung thư có điều trị tia xạ, đặc biệt nếu như nó xuất hiện ở khu vực xạ trị.
- Một tổn thương nghi ngờ trên chẩn đoán hình ảnh như PET-CT được phát hiện trong lúc đánh giá giai đoạn hoặc trong khi theo dõi.
- Giá trị tiêu chuẩn SUV có 1 sự khác biệt ở những tổn thương nghi ngờ trên PET-CT như tổn thương có SUV rất cao và tổn thương có SUV thấp.

Bên cạnh đó, Vogt còn lưu ý đến việc điều trị trước đó có liên quan đến sự phát triển ung thư thứ 2 trong đó một số thuốc mới được xử dụng trong liệu pháp nhắm trúng đích được cho là làm gia tăng phát triển ung thư thứ 2 như VEMURAFENIB ức chê BRAF làm gia tăng ung thư thứ 2 ở da, OLAPARIB ứ chế PARP cũng gây ra hội chứng tăng sinh tủy và AMLơ [1].

Các nghiên cứu đều đồng thuận cho rằng, trong trường hợp nghi ngờ một ung thư nguyên phát thứ 2 phát triển, đánh giá giải phẫu bệnh cần phải được đặt ra nếu bệnh nhân được xem xét điều trị. Với sự tiến bộ của chẩn đoán hình ảnh và kỹ thuật sinh thiết dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh, hấu hết các trường hợp có thể lấy đủ mẫu mô để có được một chẩn đoán thích hợp về mô bệnh học.

Điều quan trọng, kết quả mô bệnh học lần đầu tiên luôn luôn hữu ích để so sánh, đặc biệt trong trường hợp ung thư không biệt hóa và các nhà lâm sàng phải thông báo cho những nhà giải phẫu bệnh về chẩn đoán thật sự của ung thư thứ 1 để thuận lợi cho việc đánh giá. Trong trường hợp mới được chẩn đoán ở những bệnh nhân có tổn thương nhiều vị trí, sự thu thập nhiều một lần sinh thiết cần được xem xét [1,3]

V. KẾT LUẬN

Qua 5 năm, từ 6/2015 đến 7/2020, trong quá trình triển khai điều trị, Bệnh viện C Đà nẵng đã ghi nhân 17 trường hợp bệnh nhân mắc từ 2 ung thư nguyên phát trở lên đã được xác định về mặt mô bệnh học, hội đủ các tiêu chí của y văn qua thông báo và hồi cứu y văn, chúng tôi nhận thấy:

- Bệnh cảnh nhiều ung thư nguyên phát/1 bệnh nhân có xu hướng gia tăng, tần suất mắc bệnh được y văn ghi nhận là từ 2 - 17% trong quần thể bệnh nhân ung thư được điều trị.
- Thời điểm phát hiện bệnh cùng lúc với ung thư thứ 1 ít gặp hơn thời điểm phát hiện sau đó, trung bình là 20 tháng đên 3 năm; 62% trường hợp MPMN ít hơn 3 năm.
- Bệnh cảnh hay gặp ở nữ nhiều hơn nam và ở những bệnh nhân thuộc nhóm tuổi trên 60
- Sự xuất hiện một tổn thương mới cần được chẩn đoán phân biệt là 1 ung thư nguyên phát thứ 2 phát triển hay là ung thư thứ phát do di căn xa đế có một hướng xử trí thích hợp.
- Chẩn đoán mô bệnh học và sự kết hợp chặc chẽ với lâm sàng và hình ảnh y học có vai trò quan trọng trong việc xác định bệnh,
- Rất cần thiết phải có một nghiên cứu sâu rộng về vấn đề đa ung thư trên một bệnh

nhân ở phạm vi cả nước để có được một đánh giá chính xác về mọi mặt trong chẩn đoán và điều trị những bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alexia Vogt et al (2017)** -Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review-ESMO Open 2017, 2(2): e 000172, doi: 10.1136/esmoopen-2017-000172.
2. **Alexandru Irimie et al (2010)** - Multiple primary malignancies--epidemiological analysis at a single tertiary institution- J Gastrointestin Liver Dis March 2010, vol 19(1):69-37.
3. **Andrea Luciani (2004)** -Multiple primary malignancies - Seminars in Oncology, vol 31, No 2 (april)2004:264-273.
4. **Charles G. Moertel (1977)** -Multiple primary malignant neoplasms-Cancer supplement, october 1977,vol 40:1786-1792.
5. **Dodda B. Rao et al (1978)** - Multiple Primary Malignancy in the Elderly- Journal of the American Geriatrics Society,Vol 26, November:526-527.
6. **Engin K (1994)** -Cancers in multiple primary sites-International surgery 01 january 1994-79(1):33-37.
7. **Hong-Zhi Wang (2004)** -Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary colorectal carcinoma-World J Gastroenterol. 2004 July 15; 10(14): 2136–2139.
8. **Jacquelyn BDelinMD (2004)** -Other primary malignancies in patients with uterine corpus malignancy-American Journal of Obstetrics and Gynecology,Vol190(5), May 2004: 1429-1431
9. **Lukasz Liszka (2007)** -Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms-J Gastroenterol 2007 Aug;42(8):641-649.
10. **Lee HP (1984**) -Multiple primary cancer in Singapore 1968-1978-Ann Acad Med. Singapore 1984 April; 13(2): 206-210.
11. **Nakata (2000)** -Clinical features of multiple primary cancer including prostate cancer-Hinyokika kiyo 2000 Jan; 46(6):385-391.
12. **Nien-Chih Hu (2009)** -Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: A case report and literature review-Chinese medical journal 2009, 122(24):3091-3093.
13. **Paul Rozen MBet al (1986)** -Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine, or ovarian malignancies-Cancer,Volume 57, Issue 6: 1235-1239.
14. **Puneet Kumar Bagri et al (2014**) -Double Primary Malignancies: A Clinical & Pathological Analysis Report from a Regional Cancer Institute in India, Iran J Cancer Prev. 2014 Spring; 7(2): 66–72.
15. **Rosso Stefano et al (2009**) -Multiple tumours in survival estimates- Eur J Cancer 2009 Apr;45(6):1080-94.
16. **T. Takeda et al (1995)** -Multiple primary malignancies in patients with gynecologic cancer-International Journal of Gynecological Cancer, Volume 5, Issue 1, 34-39.
17. **T K Lee (1982)** -Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors-Ann Surg. 1982 Apr; 195(4): 501–507.
18. **W. V. Melvin (1989)** -Multiple synchronous primary intra-abdominal neoplasms-Journal of the National Medical Association 1989 Nov; 81(11): 1177-1183.
19. **Watanabe S (1990**) -Epidemiology of multiple primary cancer-Ganto kagaku Rejoko 1990.May, 17(5):967-973.
20. **R-T Grundmann (2012)** -Second primary malignancy among cacner survivors-

epidemiology prognosis and clinical relevance-Zentralbl Chir;137(6):565-574.

21. **A Aydiner (2000)** -Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms-Am J Clin Oncol. 2000 Aug;23(4):364-70.
22. **Carlo Greg N (2003)** -Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature-Am.J.Clin Oncol 26(1):70-83.
23. **Narendra Hulikal (2012)** -Second primary malignant neoplasms: a clinicopathological analysis from a cancer centre in India-Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(12):6087-91.
24. **Abbas Agaimy (2006**)- Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors-Seminars in Diagnostic Pathology 23(2):120-9
25. **E.Aileen Clarke (1984)-**Second primary cancer following treatment for cervical cancer-Canadian Medical Association Journal, 01 Sep 1984, 131(6):553-556
26. **Nalini Sharma (2017)-** Metachronous Cancer of Breast and Adenocarcinoma of Cervix: A Rare Case Report-J Menopausal Med. 2017 Aug; 23(2): 131–134.
27. **T Antakli (1995)** -Second primary lung cancer-Ann Thorac Surg. 1995 Apr;59(4):863-867.
28. **Angeliki A Loukeri (2015)** -Metachronous and synchronous primary lung cancers: diagnostic aspects, surgical treatment, and prognosis-Clin Lung Cancer. 2015 Jan;16(1):15-23.
29. **H S Evans (2001)** -Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England-Br J Cancer. 2001 Feb; 84(3): 435–440.
30. **J G Schenker (1984)** -Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel-Cancer. 1984 Jul 1;54(1):145-150.
31. **JY Kim (2015)** -Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer-Cancer Reasearch and Treatment 2015, 47(1): 64-71.
32. **Yeu-Tsu Margaret Lee (1986)** -Additional malignant neoplasms in patients with breast carcinoma-Journal of surgical oncology 31: 199-203.
33. **Hüseyin Gülay M.D (1990)** -Bilateral breast carcinoma: 28 years' experience- World J. Surg. 14, 529–533.
34. **Robert G Parker(1989)-** Contralateral Breast Cancers following Treatment for Initial Breast Cancers in Women- American Journal of Clinical Oncology: Volume 12 - Issue 3: 213-216

PHỤ LỤC:

SỰ KẾT HỢP 2 LOẠI UNG THƯ NGUYÊN PHÁT THƯỜNG GẶP TRONG BỆNH CẢNH ĐA UNG THƯ (MPMN) TRÊN MỘT BỆNH NHÂN

Khi bệnh nhân có hơn một ung thư ở cùng hoặc khác hệ cơ quan được chẩn đoán khi đó bệnh cảnh đa ung thư được xác lập. Về mặt lý thuyết mọi thư đều có thể kết hợp với nhau để cùng xuất hiện trên một bệnh nhan có thể cùng lúc hay sau đó một thời gian, Tỷ lệ mắc bệnh trong bối cảnh này có sự khác biệt giữa các nghiên cứu được công bố; tùy thuộc vào mức độ phát triển kinh tế xã hội, yếu tố dịa lý, trình độ chuyên môn trong chẩn đoán và điều trị, việc quản lý bệnh nhân sau đó, tập quán văn hóa và thoái

quen sinh hoạt,…Với thông báo đã được đưa ra, cho thấy bệnh cảnh đa ung thư trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng, GIST, phổi và vú là những bệnh cảnh nổi bật ở cơ sở chúng tôi, qua phụ lục này chúng tôi bổ sung thêm một số vấn đề về sự kết hợp của một loại ung thư nguyên phát thứ 2 trên bênh nhân đã mắc một ung thư thứ 1 thường gặp được ghi nhân

1/ĐA UNG THƯ NGUYÊN PHÁT (MPMN)/BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Theo các nghiên cứu đại tràng được xem là một trong các vị trí thường gặp trong sự phát triên MPMN. Trên cùng một đơn vị giải phẫu là đại tràng, tỉ lệ mắc MPMN được ghi nhân từ 2,7 – 3.9% bệnh nhân ung thư đại tràng; tổn thương thường xảy ra ở đại tràng P, trực tràng, đại tràng sigma[7,17.18]. Trong tổng sô 59 MPMN /bn ung thư đại tràng, 83% ở vị trí sigma trực tràng và 70% ở vị trí này phát triển thêm một ung thư thứ 2 ở đại tràng[18]. 75% bệnh nhân MPMN được phát hiện cùng lúc ở giai đoan DUKE A so với 20% MPMN được phát hiện sau đó[18]. 55% dược phát hiện sau 3 năm và 41% sau 8 năm[7].

Với một nghiên cứu khác, qua 9,329 trường hợp ung thư đại trực tràng tỷ lệ phát trieernung thư thứ 2 là 5,1%, có tần suất dao động từ 3,8 – 7,8%[17]. Trong những trường hợp MPMN phát triên ở các cơ quan khác ngoài đại tràng tỷ lệ này từ 4,5 – 11%, tần suất dao động từ 8 – 28%[17]. Sự kết hợp thường gặp là vú, cổ tử cung, phổi da vòm, tuyến tiền liệt, nội mạc tử cung và thường được phát hiện sau chẩn đoán ung thư đại trực tràng 17 – 20 năm[17].

Sự xuất hiện cùng một đơn vị giải phẫu có thê bị các nhà lâm sàng bỏ qua ví được cho là một sự tái phát của ung thư đại tràng. Sự tái phát được loại trừ khi tổn thương mới cách tổn thương đầu tiên tối thiểu là 5 cm và hơn 5 cm từ vị trí bình thường của hậu môn nhân tạo của khội u ban đầu[7]

2/MPMN /BÊNH NHÂN GIST

GIST có thể kết hợp với ung thư khác cùng lúc hoặc sau đó, Theo y văn GIST có thể được phát hiện ở những bệnh nhân bị bệnh lý đa u thần kinh typ I và ở nhũng bệnh nhân có hội chứng Carney. Tỷ lệ ung thư nguyên phát thứ 2 phát triển trên bênh nhân GIST dao động từ 4,5 – 33% trung bình là 13%. GIST ở dạ dày là vị trí thường được ghi nhận nơi có tỷ lệ phát triên một ung thư thứ 2 chiếm đến 54,5 – 60% bệnh nhân GIST nói chung[9,23] và 41,1% ở bênh nhân có GIST ở ruột non[9].

47% bệnh nhân GIST có một phát triển ung thư thư thứ 2 ở đường tiêu hóa 59% ở ngoài đường tiêu hóa, trong đó 9% ở tuyến tiền liệt,7% ở hệ limpho tạo máu; 7% ở vú, 6%ở thận; phổi và hệ sinh dục: 5%; Carcinoid 3%; xương mô mềm 3%, u hắc tố 2% tụy: 2,1%, các cơ quan khác < 1% [9,24]. Ở những trường hợp ung thư đường tiêu hóa phát triển trên bênh nhân GIST hầu hết được phát hiện cùng lúc với mốc thời gian < 6 tháng [9]

Trong một nghiên cứu của Lukasz Liszka qua 22 trương hợp MPMN ở bênh nhân GIST cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô đường tiêu hóa bao gồm cả tuyến tụy chiếm 1 tỷ lệ rất cao so với các vị trí khác lên đến 95,4%, trong đó GIST-Ung thu dạ dày, GIST – Ung thư Tụy chiêm: 23,6%, GIST _ Ung thư đại trực tràng: 50%[9]

Sự hình thành thêm một ung thư thứ 3 chiếm một tỷ lệ thấp thường < 0,5% bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên ở bệnh nhân GIST tỷ lệ mắc bệnh trong bối cảnh này lại là một tỷ lệ cần lưu ý nó lên đến 5,9% (29/486)

bênh nhân GIST [24]

Như vậy,trên những bệnh nhân được chẩn đoán GIST cần có một kế hoạch sàng lọc để phát hiện sớm một sự tiến triên MPMN tiềm ận[20]

3/MPMN /BÊNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt là một bệnh lý của tuổi già và MPMN cũng được xem như bệnh lý của người lớn tuổi. Tỷ lệ ung thư TTL ở bênh nhân MPMN kể cả mỗ tử thi thay đổi từ 33,3% đến 64,8% và bệnh nhân ung thư TTL phát triển thêm ung thư thứ 2 có tỷ lệ từ 5.99 % đến 16,4% và độ tuổi trung bình là 64,3 – 68,9 tuổi [22]

Tỷ lệ MPMN ở bệnh nhân ung thư TTL sau khi được điều trị tia xạ thay đổi từ 1,14% - 8,7% sau 10 năm theo dõi, Nếu xạ trị được áp dụng như là một phương thức điều trị đàu tiên,nguy cơ cao gia tăng tần suất bị ung thư bàng quang (HR: 1,67) và ung thư đại trực tràng (HR:1,79) [1,3]. Việc điều trị này cũng cho thấy có nguy cơ gia tăng ung thư niệu mạc,trực tràng và sarcoma vùng tia xạ, tác động sau khoảng thời gian bệnh tự do ít nhất là 5 năm,nguy cơ này được ghi nhận khi bệnh nhân được xạ trị ngoaifcoszfn xạ trị áp sát thì không ghi nhân nguy cơ này và sự đột biến gene BRCA2 cũng được coi là một nguy cơ cho sự phát triển ung thư nguyên phát thứ 2 [1]

Với một tỷ lệ MPMN trong bệnh cảnh Ung thư TTL đã được đề cập cho thấy bệnh nhân ung thư TTL cần được đánh giá một cách hệ thống hơn để tránh bỏ sót hoặc nhầm lãn về sự có mặt của 1 ung thư thứ 2 để có hướng xử lý phù hợp.

4/MPMN /BÊNH NHÂN UNG THƯ PHỤ KHOA

Tỷ lệ chung MPMN/ bệnh nhân ung thư phụ khoa là 4,3% tuổi trung bình là 55,6 trong đó 3,5% phát triển trên bệnh nhân bị ung thư cổ tử cung tại chổ (CIS) và 1,7% phát triển trên ung thư cổ tử cung xâm lấn [16]. Ở 1 nghiên cứu khác cho thấy tỷ lê này là 3,8% (280/7535) bệnh nhân ung thư cổ tử cung[25]

Vị trí thường gặp mà ung thư nguyên phát thứ 2 phát triển trên những bệnh nhân ung thư phụ khoa là vú chiếm 46,2%/bệnh nhân Ung thư nội mạc tử cung; 30,8%/ bn ung thư buồng trứng;tiếp đó là ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp: 7,7%, ung thư đại tràng: 7,7 – 15,4% [16].

Theo Takeda bệnh nhân ung thư cổ tử cung không có xu hướng phát triển ung thư thứ 2 một cách có ý nghĩa so với các loại ung thư phụ khoa khác [16]; Tuy nhiên có đến 25% bệnh nhân bị CIS cô tư cung bị ung thư vú sau đó và không ghi nhân được ung thư vú phát triển trong trường hợp ung thư cổ tử cung xâm lấn[26] trong khi đó tại cở sở của chúng tôi lại ghi nhân được các trường hợp ung thư vú phát triển sau ung thư cổ tử cung xâm lấn.

Một số nghiên cứu gần đây cho thấy một số mô vú bị ung thư có sự lây nhiễm HPV và HPV type 16 cũng có mặt trong mô vú và mô cổ tử cung của bệnh nhân ung thư vú khi được điều trị CIN3 trước đó, cho thấy khả năng có một mối liên kết giữa ung thư vú sau ung thư cổ tử cung; mặc dù sự lây nhiễm và lan tràn chưa được rõ nhưng khả năng lan tỏa HPV đến các cơ quan khác và khả năng phát triển ung thư là một điều nên được quan tâm[26]. Bên cạnh đó, việc điều trị tia xạ đơn thuần trong ung thư cổ tử cung cũng tạo ra nguy cơ cao để phát tiển một ung thư nguyên phát thứ 2, đặc biệt là ung thư phổi, chiếm 4,08% bệnh nhân ung thư cổ tử cung trong 10 năm sau điều trị; tiếp đó là ung thư bàng quang 1,59%, trong khi đó đối với ung

thư vú chỉ là 0,54%[26].

Trong trường hợp ung thư nội mac tử cung, 9% bệnh nhân này phát triển ung thu thứ 2 và 5% sẽ phát triển ung thư nguyên phát thứ 3. Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung có thêm một ung thư một cách có ý nghĩa ở đại tràng và buồng trứng và không có ý nghĩa ở phổi và vú [8].

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư có điều kiện để phát hiện sớm và điều trị có hiệu quả nhưng không phải là yếu tố để bảo vệ cho phụ nữ mà lại là điều kiện thuận lợi để một ung thư nguyên phát thứ 2 phát triển và hầu hết các ung thư này tự nhiên, không có tính di truyền [8]

5/MPMN /BÊNH NHÂN UNG THƯ PHỔI

Sự tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh kết hợp với sự tiếp cận tổn thương qua sinh thiết xuyên thành để có được một chẩn đoán mô bệnh học chuẩn mực bao gồm cả hóa mô miễn dịch,sinh học phaantuwr nên việc xác định bệnh cảnh MPMN ở bênh nhân ung thư phổi ngày càng chính xác và có giá trị hơn.

Theo y văn ở bênh nhân ung thư phổi tần suất bị MPMN thay đổi từ 13,4% đến 22% ở những bênh nhân sống trên 3 năm được theo dõi từ 5 đến 23 năm;trong đó 3,36% ung thư biểu mô tuyên phổi, 3,77% ung thư biểu mo vảy và 4,46% ing thư tế bào nhỏ ở phổi sẽ phát triển một ung thư nguyên phát thứ 2. Ung thư đại trực tràng và ung thư bang quang là các vị trí hay gặp sau u nguyên phát ở phổi; mối lien quan đến xạ trị không có ý nghĩa [1]

Trong trường hợp ung thư phổi nguyên phát thứ 2 phát triển sau ung thư phổi nguyên phát đầu tiên thường ít gặp hơn so với bệnh cảnh MPMN từ những cơ quan đôi như vú và buồng trứng, Trường hợp dầu tiên được Beyruther báo cáo vào năm 1924, Các tiêu chuẩn lâm sàng và giải phẫu bệnh dể chẩn đoán bênh cảnh này được Martini và Melaned đề xuất từ năm 1975 và được các tác giả khác bổ sung[28].

Tần suất mắc bệnh được ghi nhân chiếm 1% và 6% sau điều trị cắt phổi[28], trong khi đó theo Tamim thì tỷ lệ này là 4,1%; thời giant rung bình giữa ung thư phôi thứ 1 và ung thư phổi thứ 2 là 54,63 tháng (dao động từ 5 đến 218 tháng),giữa ung thư thứ 2 và thứ 3 là 26,1 tháng (dao động từ 5,5 đến 51 tháng)[27]; 50,7% loại mô học ở ung thư phổi thứ 2 trùng hợp với ung thư phổi thứ 1[27].

Tính chất mô học của ung thư phổi thứ 2: 27,1 – 58,4 ung thư bieru mô vảy; 29,9% - 30,8% ung thư biểu mô tuyến và 7,1 – 10,8% ung thư tế bào nhỏ[1,27]

Chẩn doán phân biệt giữa một ung thư phôi nguyên phát thứ 2 với di căn hay tái phát cần phải được lưu ý vì chản đoán sớm và điều trị kịp thời sẽ có được một tiên lượng tốt hơn [27] và ung thư phổi thứ 2 phát triển sau đó có tiên lượng tốt hơn ung thư phổi thứ 2 phát triên cùng lúc với ung thư phổi đàu tiên[28]. Trong bệnh carnhnafy phẫu thuật vẫn là một phương pháp được lựa chọn đầu tiên[28].

CÁC TIÊU CHÍ ĐẾ XÁC ĐINH UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT THỨ 2[28]

MARTINI VÀ MELAMED:

I/Cùng lúc với ung thư phổi nguyên phát đầu tiên

A. Khối u khác biệt và phân tách

B. Mô bệnh học:

1/ Khác biệt về phân loại mô bệnh học

2/ Cùng loại mô bệnh học nhưng ở các phaanthuyf,thùy,phổi khác nhau nếu được thể hiên:

a/Xuất phát từ ung thư biểu mô tại chổ

b/ Không tìm thấy tế bào ung thư trong bạch mạch

c/Không có di căn ngoài phổi tại thời điểm chẩn đoán.

II/ PHÁT TRIỂN SAU ĐÓ:

A. Khác biệt về mô bệnh học

B. Cùng loại với mô bệnh học nếu:

1/Khoảng thời gian giữa 2 ung thư trên 2 năm hoặc:

2/Xuất phát từ ung thu tại chổ

3/Ung thư thứ 2 ở thùy khác,phổi khác nhưng:

a/Không có tế bào ung thư trong bạch mạch

b/ Không có di căn ngoài phổi tại thời điểm chẩn đoán

***ANTAKLI và cs CẢI BIÊN*:**

A/ Đặc điểm mô bệnh học khác biệt

B/Cùng đặc điểm mô bênh học kèm theo 2 hoặc > 2 các đặc điểm sau:

1/Khác biệt về vị trí giải phẫu

2/Có liên quan đến tổn thương tiền ung thư

3/ Không có di căn lan tràn(hệ thống)

4/ Không có sự lan tràn ở trung thất

5/ DNA plody khác biệt

SHEN:

A/ Cùng loại mô bệnh học , tách biệt vị trí giải phẫu

1/ Ung thư ở các thùy khác nhau

2/ Không có xâm nhiễm hạch nhóm N2;N3

B/ Cùng loại mô học,tách biêt không rõ rang(tạm thời)

1/Khoảng cách thời gian giữa 2 ung thư ≥ 4 năm

2/ Không có di căn lan tràn(hệ thống)

C/ Mô bệnh học khác biệt

1/ Phân loại mô bệnh học khác nhau

2/ Hoặc khác biệt tính chất sinh học phân tử

3/ Hoặc xuất phát tách biệt từ những ổ ung thư tại chổ

6/MPMN /BÊNH NHÂN UNG THƯ VÚ:

Sự phát triên ung thư nguyên phát thứ 2 trên bênh nhân ung thư vú đã được khá nhiều nghiên cứu ghi nhạn.Tỷ lê MPMN / bênh nhan ung thư vú thay dổ từ 4,1% đến 6% (không kể ung thư vú thứ 2 phát triển ở vú đối diện)

Theo Evan những bệnh nhan ung thư vú < 50 tuổi trong thời gian theo dõi cho thấy nguy cơ xuất hiện ung thư thứ 2 cao hơn so với bệnh nhân ung thư vú sau 50 tuổi: 15,7% trong vòng 10-14 năm so với 11,3% và 29,2% trong thời gian ít nhất sau 15 năm so với 7,5%[29]

Các vị trí mà ung thư thứ 2 phát triên có sự khác nhau giữa các tác giả

	Josepth[30]	**Yeu Tsu[32]**	**Evan [29]**	**Jim Young Ki[31]**
Thực quản	-	-	2,39 %	-
Tuyến nước bọt	1,2 %			
Tuyến giáp	3,2 %			41,7 %
Phổi		9 %	1,49 %	
Dạ dày	3 %	8 %		14,8 %
Túi mật	1,1 %			
Đại trực tràng		13 – 15 %		

Thân tử cung	7,8 %		1,29 %	9,3 %
Buồng trứng	8,7 %	11 %	1,29 %	
Mô mềm		11 %	2,27 %	
Hach/tạo máu		7 – 9 %		
Xương			2,79 %	

Qua ghi nhân của các tác giả cho thấy ung thư đại trực tràng có gia tăng ở những bệnh nhân ung thư vú, yếu tố nguy cơ là 1,2 và 1,3 nhưng lại không có ý nghĩa thống kê [30] và tỷ lệ ung thư đại trực tràng tăng 2,5 lân khi so với bệnh nhan khác [13]. Ung thư tuyên nước bọt/ bênh nhân ung thư vú cao gấp 2 lần so với người bình thường, yếu tố nguy cơ là 3 [4,30].

Ở những bênh nhân trên 50 tuổi ung thư nooijmacj tử cung và ung thư buồng trứng / bênh nhân ung thư vú có tỷ lệ măc cao; theo Takeda: 30,8% ung thư buồng trứng có ở bênh nhân ung thư vú và 46,2% ung thư nội mạc tử cung / bệnh nhân ung thư vú [16,29].

Trong thời gian theo dõi trung bình 5 – 7 năm sau ung thư vú thứ 1 tỷ lệ phát triên ung thư thứ 3 trở lên dao động từ 0,1% đến 0,3% trên bệnh nhan ung thư vú [29,30]

Thời gian trung bình để phát triên ung thư nguyên phát thứ 2 là 58,4 tháng dao động từ 6,9 tháng đến 180 tháng [31]

Ngoài ra ở bệnh nhân ung thư vú được điều trị tia xạ trước đó, tỷ lệ mắc ung thư thứ 2 cao một cách có ý nghĩa: 82% ung thứ phổi/ bệnh nhân ung thư vú; 95% ung thư hệ tạo máu/ung thư vú và 37,8% ung thư tuyến giáp. Ung thư vú có lien quan tới xạ trị[29,31].

Tuy nhiên,theo Powell và Senm lại cho rằng việc điều trị bổ trợ tia xạ và/hoặc hóa trị không làm tăng nguy cơ bất kỳ u ác tính thứ 2 nào trên bệnh nhan ung thư vú [32]. Qua ghi nhân từ những nghiên cứu tiếp cận được chúng tôi cũng nhân thấy hình như tỷ lệ mắc ung thư nguyên phát thứ 2 ở bệnh nhan ung thư vú giữa các tác giả về tỷ lệ thống kê không có sự khác biệt rõ ở các thời điểm công bố khác nhau và có phương thức điều trị khác nhau.

Sự tiến bộ trong điều trị có lẽ không làm thay đổi tỷ lệ mắc bệnh, không tác động đến sự hình thành ung thư thứ 2 phù hợp với nhân định của 2 tác giả nêu trên.

Ung thư vú nguyên phát thứ 2 phát triển ở vú đối diện cũng được xem như là vị trí hay gặp nhất trong bệnh cảnh đa ung thư của bênh nhân ung thư vú[30].

Tiêu chuẩn để xác định ung thư vú nguyên phát mới khi không có bằng chứng ung thư lan tràn qua đường giữa 2 vú và không có bằng chứng di căn xa kèm theo[33]. Từ năm 1023, Kilgore đã xác định nguy cơ ung thư vú thứ 2 phát triên ở bệnh nhan ung thư vú; nguy cơ này tăng từ 4-5 lần so với người bình thường,8 dến 14 lần ở bệnh nhân ung thư vú giai đoan tiền mãn kinh và 2 – 8 lần ở bệnh nhân sau mãn kinh, nguy cơ 8,1 lần ở bênh nhân ung thư vú ở lứa tuổi 40-49,3,8 đến 5,7 lần ở lứa tuổi 50-79 tuổi [30,32,34]. Tỷ lệ mắc ung thư vú thứ 2 ở vú đối diện dao động từ 2 đến 9% [29,30,31,32]. Trong quá trình theo dõi bệnh từ 5 năm đến 30 năm tỷ lệ mắc bênh này là

2,5/1000 người năm[34].

Với nghien cứu của Husein trong 4,06% ung thư vú 2 bên được ghi nhận có 0,68% ung thư xuát hiện cùng lúc vf 3,38% u xuất hiện sau đó.Thời giantrung bình đê phát hiện là 86 tháng dao động từ 17 đến 200 tháng, tuổi trung bình là 47,6 tuổi [33]. Và cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tần suất phát triên ung thư vú thứ 2 ở vú đối diện có liên quan đến phương thức điều trị của ung thư vú thứ 1 [34].

7/THÁI ĐỘ ĐIỀU TRỊ ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN MPMN: theo quan điểm của A.Vogt[1]

a/ Đa ung thư nguyên phát được phát hiện cùng lúc(S):

Việc điều trị là một thách thức và thường gặp nhiều khó khăn trong quá trình thực hiện trị liệu; Cần có một cuộc hội chẩn trong nhóm chuyên khoa và cần có một sự đồng thuận trong chiến lược điều trị; ngoài ra bênh nhân cần phải được thông tin vè trình trạng bệnh và những thách thức trong điều trị và thường không có một kết luận chắc chắn về tiên lượng bởi lẽ việc áp dụng các liệu pháp điều trị khó thực hiện đúng mức.

Khi bênh còn khu trú, chiến lược điều trị có thể là phẫu thuật hoặc xạ trị/hóa xạ đồng thời được phối hợp áp dụng cho cả 2 ung thư. Tuy nhiên khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, liệu pháp kháng u được lựa chọn thường gặp khó khăn và hầu hết đều không có chứng cứ từ y văn và thử nghiệm lâm sàng.

Ở những bênh nhân, cả 2 ung thư đều đáp ứng được với cùng một chế độ điều trị như trong trường hợp ung thư biểu mô vảy ở đầu và ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ thứ 2 hoặc ung thư biểu mô vảy của phổi, việc quyết định điều trị sẽ là điều trị hệ thống trên cơ sở liệu pháp có nền tảng PLATINUM

Ở những bệnh nhân đa ung thư cùng lúc, có những vấn đề sau đây cần phải đánh giá thảo luận trước khi quyết định một chiến lược điêu trị kháng U. Cũng xin lưu ý rằng những đề xuất áp dụng là những quyết định có tính cá biệt và không phải là những đề xuất mang tính phổ quát; Hơn nữa viêc điều trị được triển khai không chỉ dựa trên những bằng chứng thử nghiệm trong tương lai mà còn dựa trên thế giới thực của những thách thức lâm sàng:

- Điều gì sẽ xảy ra trong việc đánh giá tiên lượng ở những khối u có ý nghĩa bệnh lý nhất?, có bất kỳ một cơ may nào không trong khả năng trị liệu được áp dụng hoặc nên chăng là chăm sóc giảm nhẹ? Nếu u đã có di căn xa, chăm sóc giảm nhẹ được áp dụng. Những gì được biết về động học của u (hình ảnh, chỉ điểm u) trong bệnh cảnh đa ung thư nguyên phát; quan điểm về điều trị toàn thân (hệ thống) như thế nào?
- Chiến lược điều trị cần tập trung vào liệu pháp tại chổ hay liệu pháp toàn thân, Có thể 1 trong số các khối u cùng lúc được điều trị triệt để và rồi khối u thứ 2 sẽ được xử trí tiếp theo như thế nào?
- Những vấn đề gì có thể sẽ xảy ra trong dự hậu về sau chẳng hạn như tắc ruột trong ung thư đại trực tràng không được điều trị;. Suy gan trong trường hợp di căn gan quá nặng
- Nếu điều trị toàn thân (hệ thống) là cần thiết, chẳng hạn như, điều trị cho cả 2 ung thư đang tiến triển, có thể một chế độ điều trị được lựa chọn có hoạt tính trên cả 2 ung

thư được chẩn đoán;nêu không được thì hoạt chất nào có tiềm năng tương tác giữa 2 chế độ điều trị (gan, như CYP, tần số tim lien quan đến khoảng QT trên ECG); có bất kỳ y văn nào về sự kết hợp các loại thuốc trong điều trị hay không ?;có thể hóa trị toàn thân cho 1 u đặc tiến triển có tác dụng đến ung thư còn lại (như trong trường hợp ung thư thứ 2 ở bệnh nhân AML) hay không ?; có thể áp dụng điều trị 2 ung thư trong mộ liệu trình được không ? (như điều trị toàn thân cho khối u A trong 2-3 tháng rồi sau đó điều trị tiếp cho khôi u B)

- Sự thuận lợi của khối u: có thể có những khối u mang những đặc điểm thuận lợi cho việc trị liệu như các đích điều trị được xác định và với những khối u có nền tảng di truyền thường gặp cho phép áp dụng các phương thức điều trị phổ biến (các ung thư cùng lúc có mang gene BRCA1/2),

Điều quan trong, cần loại trừ các bệnh nhân có ung thư thứ 2 tiến triển hay hoạt động từ những thử nghiệm lâm sàng lớn về một phương thức điều trị mới.Trong phần lớn bệnh cảnh đa ung thư cùng lúc ,chỉ trường hợp được thông báo là hữu ích trên y văn và cần phải được áp dụng ở những bệnh cảnh lâm sàng cá biệt với một chỉ định cẩn thận đúng mức

b/ Đa ung thư nguyên phát được phát hiện sau đó (M):

Đa ung thư trên một bênh nhân phát triên sau đó một thời gian cũng có những thách thức ngang bằng như đa ung thu thể hiện cùng lúc, Trong bệnh cảnh khi ung thư đầu tiên tiến triển hoặc hoạt động việc điều trị cần được xem xét như trong bệnh cảnh đa ung thư cùng lúc.

Trong trường hợp ung thư đầu tiên được điều trị với khả năng chữa khỏi và khối u được sinh thiết là u ác tính thứ 2 sau đó. Một số vấn đề sau đây cần được đánh giá và thảo luận:

- Ung thư nguyên phát thứ 2 có thể điều trị với khả năng chữa khỏi hay không?
- Những phương thức điều trị nào được áp dụng khi bênh nhân có đươc chẩn đoán ung thư.các phẫu thuật trước đó được thực hiện như thế nào, như trong trường hợp ung thư vú, việc ddiefu trị bảo tồn vú trong ung thư vú thứ 2 có dễ dàng và hợp lý không?. Trong ung thư phổi: ung thư phổi thứ 2 có thể điều trị bằng phẫu thuật được hay không?. Về liệu pháp tia xạ trước đó: có điều trị quá mức ở trường chiếu của những lần xạ trị trước đó không ?, có thể điều trị tia xạ đối với ung thư thứ 2 được hay không?, Có điều gì xảy ra trong sự dung nạp các mô lành trong khu vực xạ trị trước đó không?. Việc thực hiện xạ trị với mục đích chữa khỏi hay chỉ là chăm sóc giảm nhẹ với liều lượng như thế nào
- Về điều trị toàn thân trước đó: phác đồ điều trị nào đã được xử dung? được bao nhiêu lâu kể từ khi có được đợt điều trị toàn thân gần nhất liều tích lũy ra sao? (như trong ANTHRACYLINE), có bất kỳ trình trạng nhiễm độc nào đang tồn tại (nhiễm độc thần kinh,nhiễm độc tủy xương). Khối u thứ 2 có tiềm năng điều trị được không ?
- Có thể dự liệu được những biến chứng có thể xảy ra trên cơ sở liệu pháp kháng ung

thư trước đó trong tiền sử bệnh nhân không ?

- Những yếu tố sinh ung nào có thể quản lý được (nghiện thuốc lá, nghiện rượu, nhiễm virus)
- Có thể biết được những ung thư trước đó đủ dữ liệu để giải thích cho bênh cảnh đa ung thư hiện tại hay không?

8/ VẤN ĐỀ TIÊN LƯỢNG TRONG BỆNH CẢNH MPMN:

Một số nghiên cứu không thấy đánh giá viêc tiên lượng bệnh, qua y văn cho tháy vấn đề tiên lượng bệnh chưa có sự thống nhât giữa các tác giả, có người cho rằng bệnh nhân MPMN có tiên lượng xấu[2] Tuy nhiên theo Nien chih Hu: da ung thư nguyên phát trên một bệnh nhân không nhất thiết có một tiên lượng xấu nếu như được chản đoán và điều trị đúng mức[12]. Sự phát hiện sơm ung thư thứ 2 không làm thay đổi thời gian sống thêm của bệnh nhân [14]

Việc tiên lượng bênh nhân đa ung thư được xác đinh độc lập tùy thuộc vào chức năng ,giai đoan của mõi một khối u. Trong một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư buồng trứng và ung thư nooijmacj tử cung cùng lúc hoặc cùng lúc với ung thư đại trực tràng lại không bị ảnh hưởng bởi sự có mặt của nhiều vị trí. Đối với những trường hợp MPMN ở bênh nhân ung thư vú thì tiên lượng xấu hơn so với bệnh nhân chỉ có 1 ung thư, Việc tiên lượng còn phụ thuộc tỷ lệ nhiều ung thư và vị trí của ung thư [15];

PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG HÌNH THÁI ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH BỘC LỘ DẤU ẤN KHÁNG NGUYÊN CD31, CD34 TRÊN TẾ BÀO NỘI MÔ VI MẠCH MÔ DA SAU XẠ TRỊ

Hoàng Thanh Tuấn*, Tưởng Phi Vương, Trịnh Tuấn Dũng*****

TÓM TẮT

Phương pháp định lượng hình thái cho phép đánh giá định lượng và định tính một cách khách quan biểu hiện của các quá trình sinh lý bệnh, giải phẫu bệnh. Với mục tiêu ứng dụng phương pháp định lượng hình thái trong đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch chúng tôi tiến hành thực nghiệm đánh giá mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên CD31,CD34 trên tế bào nội mô vi mạch mô da sinh thiết từ 30 bệnh nhân sau xạ trị ở 3 vùng khác nhau: trung tâm ổ loét, vùng thâm nhiễm và vùng rìa. Kết quả đánh giá mức độ phản ứng hóa mô miễn dịch thông qua việc tính tỉ lệ diện tích tương đồng với kết quả tính tỉ lệ độ dài mạch máu trong mẫu mô da sau xạ trị dương tính với CD31 và CD34, bảo đảm độ chính xác và độ tin cậy cao, phù hợp với các nghiên cứu trước đây đã được công bố, xạ trị làm tăng mức độ biểu hiện dấu ấn kháng nguyên CD31 và CD34. Thành công trong nghiên cứu áp dụng phương pháp định lượng hình thái đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch bộc lộ dấu ấn kháng nguyên CD31, CD34 trên tế bào nội mô vi mạch mô da sau xạ trị cho thấy triển vọng tiếp tục ứng dụng phương pháp định lượng hình thái đối với các nghiên cứu tiếp theo về hóa mô miễn dịch.

Từ khóa: Định lượng hình thái (morphometry), quan trắc hệ thống (system stereology), hóa mô miễn dịch, xạ trị, tổn thương vi mạch, CD31, CD34.

SUMMARY

THE QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL METHOD FOR ASSESSMENT OF CD31 AND CD34 EXPRESSION LEVER ON THE SKIN MICROVASCULAR ENDOTHELIAL CELLS OF THE SKIN TISSUE AFTER RADIATION THERAPY

Skin damage is one of most frequent side effects during radiotherapy in patients with cancer diseases. In this study, the quantitative morphological method was used to assess the level of CD31 and CD34 expression on the skin microvascular endothelial cells after radiotherapy. We collected thirty radiation-ulcer skin samples, each of which has three studied regions: the center (zone 1), the affected (zone 2), and the outside (zone 3) of the radiation-induced skin ulcer. We found that, the surface density (Sv) and length density (Lv) of blood vessel with CD31 and CD34 positive decreased statistic significantly from center to outside of the ulcer. We conclude that our developed morphological quantitative method could be used to evaluate the results of CD31 and CD34 expression on skin microvascular endothelial cells after radiotherapy. Moreover, success of our

**Viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác*
***Viện 69, Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh*
****Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh*
Chịu trách nhiệm chính: Tưởng Phi Vương
Email: tphivuong@yahoo.com
Ngày nhận bài: 24.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

study may permit to following application of this morphological quantitative method for analysis of further immunohistochemistry studies.

Keywords: Radiation-induced ulcer, radiatiotherapy, morphometry, immunohistochemistry, CD31, CD34.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương mô khu trú sau xạ trị bao gồm hoại tử và những biến đổi hình thái cấu trúc khác của mô (xơ hóa quanh mạch, giãn tĩnh mạch nhỏ, tắc mạch và xuất huyết) gây ra do tác dụng phụ của quá trình xạ trị [4]. Trong đó, tổn thương mạch máu do tác dụng phụ của quá trình xạ trị là một trong những nhân tố quan trọng làm cho tổ chức bình thường của cơ thể bị teo đét, xơ hóa và hoại tử sau xạ trị [1,2,3,4].

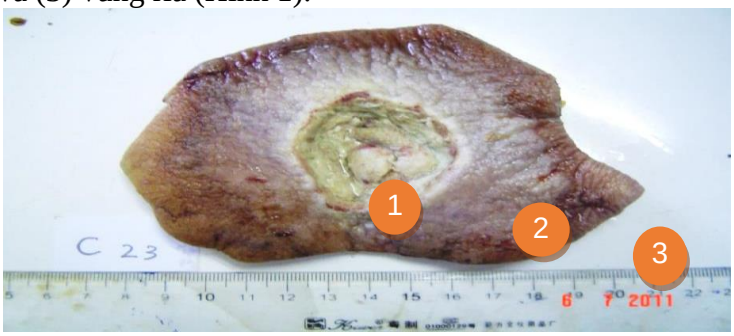
Với mục tiêu đánh giá mức độ và vai trò của tổn thương vi mạch máu do xạ trị người ta thường sử dụng phương pháp hóa mô miễn dịch nhằm bộc lộ kháng nguyên CD31 và CD34 trên bề mặt tế bào nội mô thành vi mạch. Tuy nhiên, việc đánh giá mức độ phản ứng hóa mô miễn dịch mới chỉ mang tính định tính (âm tính-dương tính) hoặc bán định lượng với việc áp dụng phổ biến là phương pháp đánh giá theo thang điểm "+" dựa theo cường độ phản ứng và tỉ lệ tế bào hoặc số lượng mạch máu có phản ứng miễn dịch [1,2,3,4]. Do đó, kết quả đánh giá chưa thực sự khách quan. Sai số hệ thống và sai số thống kê của phương pháp cũng rất khó xác định.

Phương pháp định lượng hình thái trên cơ sở quan trắc hệ thống (system stereology) không phải là mới đối với các nhà nghiên cứu hình thái. Nó cho phép sử dụng kết quả quan trắc trên mặt cắt (2D) của cấu trúc (tiêu bản mô) để suy ra các tính chất trong thể tích (3D) của cấu trúc đó. Từ đó đánh giá định lượng và định tính một cách khách quan biểu hiện của các quá trình bệnh học, các bệnh, sinh lý bệnh, giải phẫu bệnh…, đồng thời loại bỏ những sai số do đo đếm, cùng ảnh hưởng chủ quan của người nghiên cứu [1,2].

Do vậy, với mục tiêu ứng dụng phương pháp định lượng hình thái trong đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch chúng tôi tiến hành thực nghiệm đánh giá mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên CD31,CD34 trên tế bào nội mô vi mạch mô da sau xạ trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng. Trên tổng số 30 bệnh nhân sau xạ trị, với mỗi bệnh nhân tiến hành phẫu thuật cắt bỏ tổn thương và lấy mẫu sinh thiết từ 3 vùng khác nhau: (1) trung tâm ổ loét, (2) vùng thâm nhiễm và (3) vùng rìa (Hình 1).



Hình 1. Ba vị trí sinh thiết tổn thương
(1: vùng trung tâm, 2: vùng thâm nhiễm, 3: vùng rìa)

Các mẫu sau khi đúc paraphin được cắt với độ dày 4µm và lần lượt được nhuộm hóa mô miễn dịch để bộc lộ dấu ấn kháng nguyên CD31 hoặc CD34. Ứng với từng vùng nghiên cứu, tổng số thu được:

- 30 tiêu bản vi thể, mỗi tiêu bản gồm với 3 lát cắt từ 3 vị trí sinh thiết tương ứng, nhuộm hóa mô miễn dịch bộc lộ CD31.

- 30 tiêu bản vi thể, mỗi tiêu bản gồm với 3 lát cắt từ 3 vị trí sinh thiết tương ứng, nhuộm hóa mô miễn dịch bộc lộ CD34.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Chụp ảnh tiêu bản ở độ phóng đại 400 lần

- Chụp 5 ảnh /lát cắt (vi trường chọn ngẫu nhiên, 4 ảnh xung quanh và 1 ở giữa lát cắt).

- Trên mỗi tiêu bản có 3 lát cắt tương ứng với vị trí vùng ổ loét, vùng thâm nhiễm và vùng rìa (chứng).

- Tiến hành định lượng hình thái trên từng lát cắt này và so sánh kết quả với nhau.

2.2. Tính tỉ lệ diện tích mạch máu (dương tính với CD31, CD34) trên một đơn vị thể tích (S_V)

- Sử dụng phương pháp định lượng hình thái test đường (Test lines) [1,2].

- Đặt lưới chuẩn lên ảnh tiêu bản.

- Tính tổng độ dài đường ngang (8 đường) và đường dọc (9 đường) (L).

- Tính số lượng các lần đường ngang và dọc cắt qua mạch máu (Z).

- Tính tỉ lệ diện tích mạch máu trên một đơn vị thể tích (S_V) theo công thức

S_V= 2Z/L [1,2]

- Tính sai số tương đối ($E_{tđ}$)

$E_{tđ} = K*t/Z^{1/2}.100\%$ [1,2]

+ K là hệ số đẳng phương, trong trường hợp này K=0,45 do mạch máu phân bố theo hướng không xác định.

+ t=1,96 với p<0,05.

2.3. Tính tỉ lệ độ dài mạch máu (dương tính với CD31, CD 34) trên một đơn vị thể tích (L_V)

- Sử dụng phương pháp định lượng hình thái test mặt (Test planes) [1,2].

- Đặt bảng chuẩn lên ảnh tiêu bản.

- Tính diện tích bảng chuẩn (A).

- Tính số lượng mạch máu trong khuôn khổ bảng chuẩn (Q)

- Tính tỉ lệ Độ dài mạch máu trên một đơn vị thể tích (L_V) theo công thức

L_V= 2 Q/A [1,2].

- Tính sai số tương đối ($E_{tđ}$)

$E_{tđ} = K*t/Q^{1/2}.100\%$ [1,2].

+ K là hệ số đẳng phương, trong trường hợp này K=0,45 do mạch máu phân bố theo hướng không xác định.

+ t=1,96 với p<0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với CD31

3.1.1. Kết quả tính tỉ lệ diện tích mạch máu dương tính với CD31 trên một đơn vị thể tích (S_{VCD31})

Bảng 1. Tổng hợp kết quả tính tỉ lệ diện tích mạch máu dương tính với CD31 trên một đơn vị thể tích (S_{VCD31}).

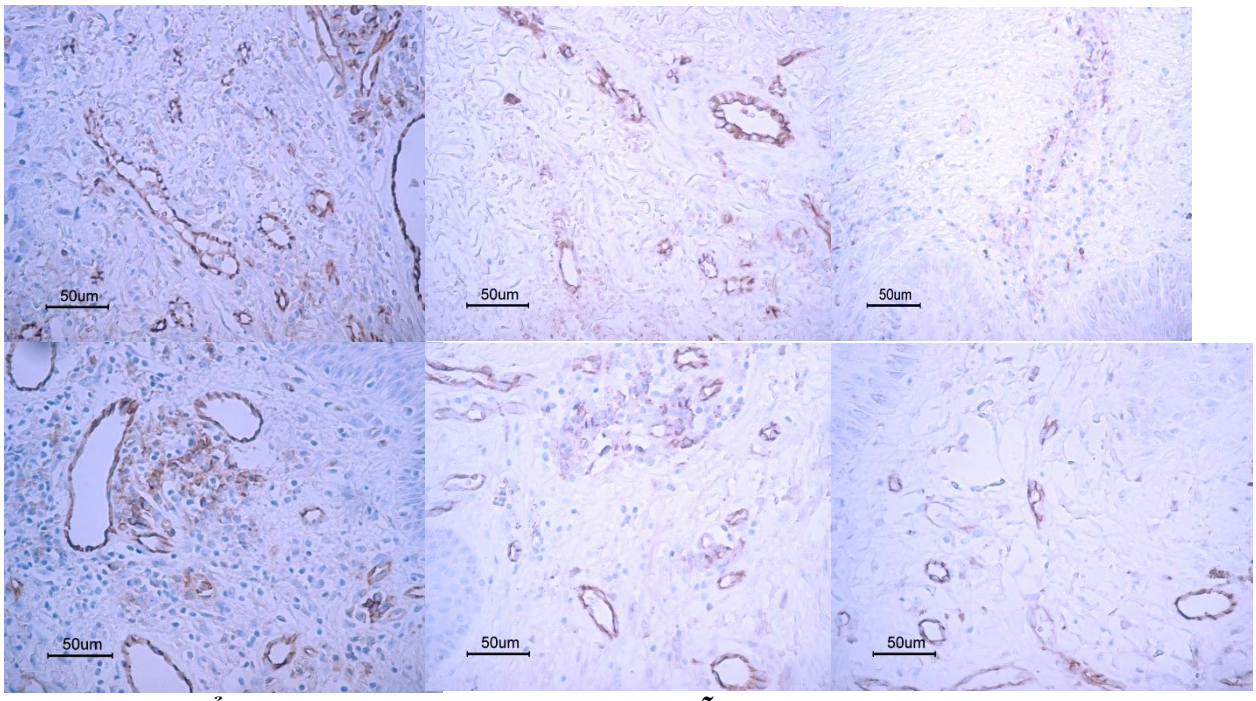
Các vùng sinh thiết	Vùng ổ loét (1)	Vùng thâm nhiễm (2)	Vùng rìa (3)
S_V (mm^{-1})	5,3	2,9	1,7
Sai số tương đối với p=0.05	1,97%	2,66%	3,43%
Giá trị p (T test)	p_{13} <0,0001	p_{23} <0,0001	p_{12} <0,0001

Ghi chú:

- p_{13} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ lét và vùng rìa;
- p_{23} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng thâm nhiễm và vùng rìa;
- p_{12} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ loét và vùng thâm nhiễm;

Nhận xét:

- Sai số tương đối của phương pháp định lượng giá trị S_v đều dưới 5%, giá trị này là có thể chấp nhận được trong nghiên cứu y học.
- Giá trị S_{vCD31} vùng ổ loét và vùng thâm nhiễm cao hơn so với vùng rìa. Các kết quả so sánh này đều có ý nghĩa thống kê với p<0,0001 khi kiểm chứng bằng test T ghép cặp (Hình 1).



Vùng ổ loét ***Vùng thâm nhiễm*** ***Vùng rìa***

Hình 1. Hình ảnh bộc lộ dấu ấn kháng nguyên CD31 trong chân bì các mẫu da nghiên cứu. Mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên giảm dần từ vùng ổ loét đến vùng thâm nhiễm và vùng rìa. Nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể kháng CD31. x 400.

3.1.2. Kết quả tính tỉ lệ độ dài mạch máu dương tính với CD31 trên một đơn vị thể tích (L_{VCD31})

Bảng 2. Tổng hợp kết quả tính tỉ lệ độ dài mạch máu dương tính với CD31 trên một đơn vị thể tích (L_{VCD31})

Các vùng sinh thiết	Vùng ổ loét (1)	Vùng thâm nhiễm (2)	Vùng rìa (3)
L_v (mm^{-2})	98,35	70,03	47,62
Sai số tương đối (%) với p=0.05	3,51	4,16	5,04
Giá trị p (T test)	p_{13} < 0,0001	p_{23}= 0,0003.	p_{12} =0,0004.

Ghi chú:

- p_{13} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ lét và vùng rìa;

- p_{23} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng thâm nhiễm và vùng rìa;

- p_{12} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ loét và vùng thâm nhiễm;

Nhận xét: - Sai số tương đối của phương pháp định lượng giá trị L_{VCD31} đều dưới 5%, giá trị này là có thể chấp nhận được trong nghiên cứu y học.

- Giá trị L_{VCD31} vùng ổ loét và vùng thâm nhiêm cao hơn so với vùng rìa. Các kết quả so sánh này đều có ý nghĩa thống kê với p<0,0001 khi kiểm chứng bằng test T ghép cặp (Hình 1).

Như vậy, kết quả định lượng cả giá trị S_{VCD31} và L_{VCD31} đều cho thấy, các giá trị này giảm dần từ vùng ổ loét đến vùng thâm nhiễm và vùng rìa. Do mức độ biểu hiện dấu ấn kháng nguyên CD31 tỉ lệ thuận với giá trị S_{VCD31} và L_{VCD31}. Vì vậy, từ kết quả định lượng hình thái này ta có thể kết luận: Mức độ biểu hiện dấu ấn kháng nguyên CD31 tăng dần từ vùng rìa đến vùng thâm nhiễm và vùng ổ loét. Nói cách khác, kết quả xạ trị làm tăng mức độ biểu hiện dấu ấn kháng nguyên CD31 tại vùng da bị tổn thương.

4.2. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34

4.2.1. Kết quả tính tỉ lệ diện tích mạch máu dương tính với CD34 trên một đơn vị thể tích (S_{VCD34})

Bảng 3. Tổng hợp kết quả tính tỉ lệ diện tích mạch máu dương tính với CD34 trên một đơn vị thể tích (S_{VCD34}).

Các vùng sinh thiết	Vùng ổ loét (1)	Vùng thâm nhiễm (2)	Vùng rìa (3)
S_v (mm^{-1})	2,9	2,5	2,2
Sai số tương đối (%) với p=0.05	2,57	2,79	2,93
Giá trị p (T test)	p_{13} = 0,00058	p_{23}= 0,07883.	p_{12} =0,27767.

Ghi chú:

- p_{13} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ lét và vùng rìa;

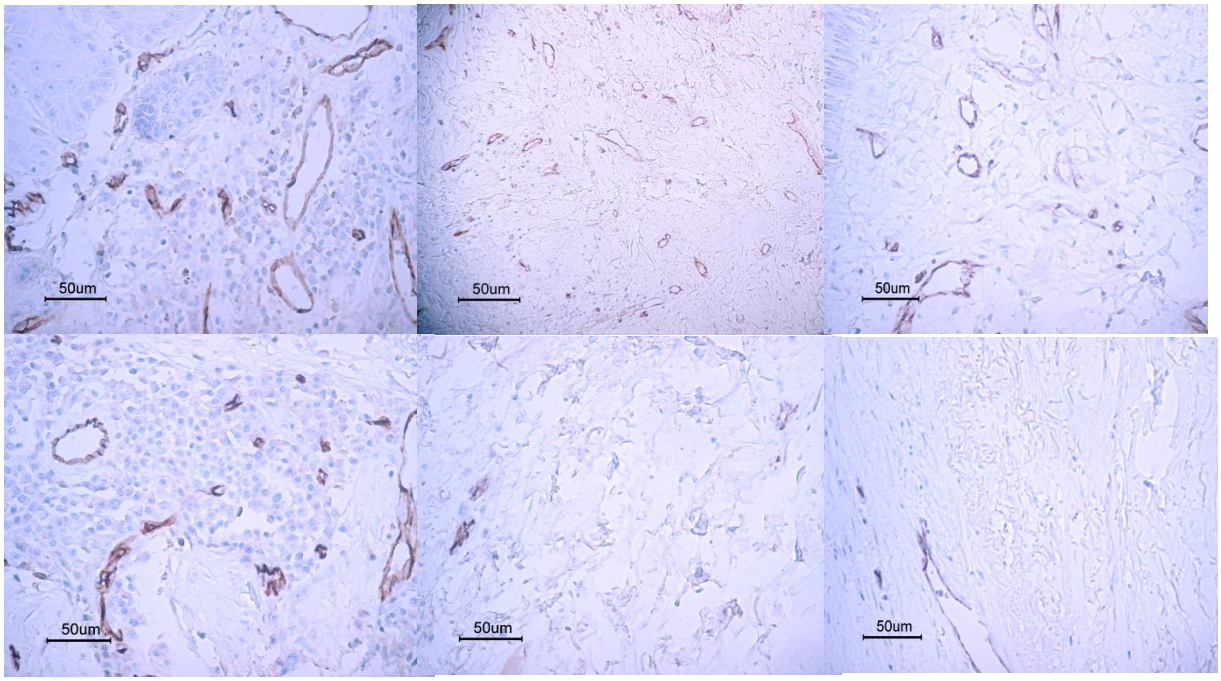
- p_{23} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng thâm nhiễm và vùng rìa;

- p_{12} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ loét và vùng thâm nhiễm;

Nhận xét:

- Sai số tương đối của phương pháp định lượng giá trị S_v đều dưới 5%, giá trị này là có thể chấp nhận được trong nghiên cứu y học.

- Giá trị S_{vCD34} vùng ổ loét cao hơn vùng rìa (có ý nghĩa thống kê với p_{13} = 0,00058). Giá trị S_{vCD34} vùng thâm nhiễm cao hơn cùng rìa và cùng ổ loét cao hơn vùng thâm nhiễm, nhưng không có ý nghĩa thống kê do p>0,05. Mặc dù vậy, ta vẫn thấy được xu hướng giảm dần giá trị S_{vCD34} từ vùng ổ loét, qua vùng thâm nhiễm, đến vùng rìa (Hình 2).



Vùng ổ loét ***Vùng thâm nhiễm*** ***Vùng rìa***

Hình 2. Hình ảnh bộc lộ dấu ấn kháng nguyên CD34 trong chân bì các mẫu da nghiên cứu. Mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên giảm dần từ vùng ổ loét đến vùng thâm nhiễm và vùng rìa. Nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể kháng CD34. x 400.

3.2.2. Kết quả tính tỉ lệ độ dài mạch máu dương tính với CD34 trên một đơn vị thể tích (L_{VCD34})

Bảng 4. Tổng hợp kết quả tính tỉ lệ độ dài mạch máu dương tính với CD34 trên một đơn vị thể tích (L_{VCD34})

Các vùng sinh thiết	Vùng ổ loét (1)	Vùng thâm nhiễm (2)	Vùng rìa (3)
L_v (mm^{-2})	107,92	85,40	76,11
Sai số tương đối (%) với p=0.05	3,24	3,64	3,85
Giá trị p (T test)	$p_{13} < 0,0001$	$p_{23} = 0,087$.	$p_{12} = 0,00115$.

Ghi chú:

- p_{13} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ lét và vùng rìa;
- p_{23} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng thâm nhiễm và vùng rìa;
- p_{12} là giá trị của p khi kiểm chứng kết quả so sánh vùng ổ loét và vùng thâm nhiễm;

Nhận xét:

- Sai số tương đối của phương pháp định lượng giá trị L_{VCD34} đều dưới 5%, giá trị này là có thể chấp nhận được trong nghiên cứu y học.

- Giá trị S_{vCD34} vùng ổ loét cao hơn vùng rìa (có ý nghĩa thống kê với $p_{13} < 0,0001$), và cao hơn vùng thâm nhiễm (có ý nghĩa thống kê với $p_{12} = 0,00115$). Giá trị S_{vCD34} vùng thâm nhiễm cao hơn vùng rìa, nhưng không

có ý nghĩa thống kê do p>0,05. Mặc dù vậy, ta vẫn thấy được xu hướng giảm dần giá trị S_{vCD34} từ vùng ổ loét, qua vùng thâm nhiễm, đến vùng rìa (Hình 2).

Như vậy, tương tự như đối với CD31, kết quả định lượng cả giá trị S_{VCD34} và L_{VCD34} đều cho thấy, các giá trị này giảm dần từ vùng ổ loét đến vùng thâm nhiễm và vùng rìa. Do mức độ biểu hiện dấu ấn kháng nguyên CD34 tỉ lệ thuận với giá trị S_{VCD34} và L_{VCD34} nên có thể nói, kết quả xạ trị làm tăng mức độ biểu hiện dấu ấn kháng nguyên CD34 tại vùng da tương ứng.

IV. BÀN LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, việc áp dụng phương pháp định lượng hình thái tính diện tích cũng như độ dài mạch máu dương tính với phản ứng hóa mô miễn dịch (qua đó đánh giá mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên của nghiên cứu) là hoàn toàn mới so với phương pháp đánh giá bán định lượng đang sử dụng phổ biến hiện nay.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã lựa chọn định lượng cả hai đại lượng diện tích và độ dài mạch máu để thử nghiệm độ chính xác của phương pháp đã áp dụng. Kết quả đánh giá mức độ phản ứng hóa mô miễn dịch thông qua việc tính tỉ lệ diện tích tương đồng với kết quả tính tỉ lệ độ dài mạch máu trong mẫu mô da sau xạ trị dương tính với CD31 hay với CD34. Mức độ biểu hiện các dấu ấn kháng nguyên này đều tăng dần từ vùng rìa đến vùng thâm nhiễm và vùng ổ loét. Đồng thời, kết quả đánh giá mức độ biểu lộ dấu ấn kháng nguyên CD31 và CD34 thu được cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây đã được công bố [3,4,5,6].

Một trong những yêu cầu xuyên suốt khi áp dụng phương pháp định lượng hình thái là phải bảo đảm được tính hệ thống chặt chẽ, từ giai đoạn thiết kế nghiên cứu đến giai đoạn đo đếm, số lượng, giai đoạn tổng hợp, phân tích xử lý số liệu thu được bằng thống kê toán học và cuối cùng, trên cơ sở kết quả thu được đưa ra quy luật biến đổi của đối tượng nghiên cứu. Tất các các giai đoạn này đều phải thực hiện một cách khoa học, chặt chẽ do sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến tính chính xác của kết quả thu được. Để đáp ứng yêu cầu này, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu với số lượng mẫu sinh thiết tương đối lớn (30 bệnh nhân) nhằm bảo đảm tính đại diện. Bên cạnh đó, ứng với mỗi bệnh nhân đều được sinh thiết 3 vùng tổn thương do xạ trị khác nhau cho phép so sánh đặc điểm tổn thương giữa các vùng tổn thương khác nhau trên cũng một bệnh nhân sử dụng test T ghép cặp với n=30 nhằm làm tăng độ tin cậy của kết quả. Để bảo đảm tính khách quan, chúng tôi tiến hành thiết kế nghiên cứu dưới dạng mù đơn với quá trình chuẩn bị tiêu bản, soi chụp ảnh tiêu bản và tính toán định lượng trên ảnh thu được đều được thực hiện bởi các bác sĩ độc lập và không biết các thông tin về nghiên cứu này. Đồng thời, quá trình chọn vi trường để tính toán cũng được tiến hành một cách ngẫu nhiên với 4 ảnh xung quanh và 1 ảnh ở giữa lát cắt. Nhờ có thiết kế nghiên cứu tương đối chặt chẽ và khoa học, tuân thủ các nguyên tắc của phương pháp định lượng hình thái nên kết quả chúng tôi thu được có độ chính xác và độ tin cậy đáp ứng được yêu cầu đề ra (Sai số tương đối của tất cả các phép tính toán đều dưới 5%, đa số các giá trị p khi kiểm chứng bằng test T đều rất nhỏ).

Một trong những ưu điểm của phương pháp định lượng hình thái không những đưa ra số liệu định lượng mà còn chỉ ra sai số của phương pháp (sai số tương đối trong nghiên cứu này). Thông tin về sai số phương pháp không những cho phép người nghiên cứu đánh giá mức độ chính xác của kết quả thu được mà còn là kim chỉ nam cho việc thiết kế nghiên cứu với các yêu cầu đặt ra về độ chính xác của kết quả dự kiến đạt được trên cơ sở tính toán ước lượng số mẫu theo các công thức toán học phù hợp [1].

Bên cạnh đó, kết quả định lượng thu được còn giúp các nhà nghiên cứu có thêm nhiều lựa chọn thuật toán thống kê (có thể dùng cả test với biến liên tục, biến thứ hạng và biến danh mục), bảo đảm tất cả kết quả nghiên cứu đều được xử lý thống kê toán học bằng các test phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Như vậy, cùng với xu hướng số hóa trong phát triển của khoa học công nghệ nói chung và y học nói riêng đòi hỏi phải áp dụng các phương pháp định lượng trong đánh giá kết quả nghiên cứu khoa học. Định lượng hình thái đã từ lâu được cho là hướng phát triển đầy triển vọng của chuyên ngành hình thái nhằm làm tăng tính khách quan, tính bao quát và độ tin cậy trong đánh giá hình thái cấu trúc mô sinh học. Kết quả định lượng là cơ sở để tiến tới tiếp tục áp dụng những tiến bộ của cuộc cách mạng khoa học và công nghệ 4.0 nhằm tiến tới "số hóa" và "tự động hóa" không những trong nghiên cứu mà cả trong chẩn đoán lâm sàng hình thái học.

Thành công trong nghiên cứu áp dụng phương pháp định lượng hình thái đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch bộc lộ dấu ấn kháng nguyên CD31, CD34 trên tế bào nội mô vi mạch mô da sau xạ trị cho thấy triển vọng tiếp tục ứng dụng phương pháp định lượng hình thái đối với các nghiên cứu tiếp theo về hóa mô miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Avtandilov G., 1990.** Medical morphology. Moscow "Medicine".
2. **Muhlfeld et all, 2010.** Stereology for quantitative 3D morphology cardiac research. Cardiovasc Path., Vol. 19, pp. 65-82.
3. **S. Quarmby, P. Kumar, J. Wang et all, 1999**. Irradiation Induces Upregulation of CD31 in Human Endothelial Cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol, Vol.19, pp. 588-597.
4. **S. Quarmby, P. Kumar, S. Kumar, 1999.** Radiation-induced normal tissue injury: Role of adhesion molecules in leucocyte-endothelial cell interactions**.** Int. J. Cancer, Vol. 82, pp.385–395.
5. **M. Chin, B. Freniere, L. Lancerotto et all, 2015.** Hyperspectral imaging as an early biomarker for radiation exposure and microcirculatory damage. Frontiers in Oncology, Vol. 5, Article 232.
6. **Nikitin K.V., 2010.** Local radiation injury of brain tissue after radiotherapy and radiosurgery for intracranial tumors. Dissertaiton for Ph.D.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CÁC TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ VÀ UNG THƯ DẠ DÀY SỚM TRÊN BỆNH PHẨM CẮT TÁCH DƯỚI NIÊM MẠC QUA NỘI SOI

Nguyễn Thu Yến*, Trần Trung Toàn, Trịnh Quang Diện**, Tạ Văn Tờ****

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Nhận xét đặc điểm mô bệnh học tổn thương tiền ung thư và ung thư dạ dày sớm của các bệnh nhân điều trị cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi. (2) Đánh giá mức độ triệt căn của mảnh cắt tách dưới niêm mạc dựa trên đặc điểm giải phẫu bệnh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 78 bệnh nhân có tổn thương nghi ngờ ung thư dạ dày sớm (UTDDS) trên nội soi và sinh thiết, được thực hiện cắt tách niêm mạc qua nội soi tại bệnh viện K trung ương.

Kết quả: Có 78 trường hợp UTDDS với tỉ lệ mảnh cắt đạt triệt căn là 91%. UTDDS giai đoạn T1b, kiểu hình xâm lấn Kodama PEN A, tip tuyến nhú, típ biệt hóa nguyên bào ruột, tip tuyến ống có độ biệt hóa kém là các yếu tố mô học không thuận lợi liên quan tới mảnh cắt ESD không triệt căn. Các tổn thương viêm teo niêm mạc, dị sản ruột hay gặp (>80%) trên các mảnh cắt ESD có UTDDS, phù hợp với giả thuyết Correa về chuỗi phát sinh ung thư.

Kết luận: Trên số lượng hạn chế các trường hợp đã thực hiện, phương pháp ESD có hiệu quả bước đầu, với tỉ lệ triệt căn cao.

Từ khóa: Ung thư dạ dày sớm; cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi; tỉ lệ triệt căn

SUMMARY

HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF PREMALIGNANT LESIONS AND EARLY GASTRIC CANCER IN ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION SPECIMENS

Objectives: (1) Evaluating histopathological characteristics of early gastric cancer, precancerous lesions in endoscopic submucosal dissection (ESD) specimens. (2) Evaluating the complete resection based on pathological characteristics. **Materials and method:** This was a cross-sectional descriptive study of 78 patients with clinically suspected early gastric cancer, performed endoscopic submucosal dissection at the National cancer hospital. **Results**: There are 78 cases of EGC with complete resection rate of 91%. EGC staged T1b, infiltrative growth pattern Kodama PEN A, papillary type, enteroblastic differentiation variant and poorly differentiated adenocarcinoma are unfavorable histological factors related to non-complete resection of the ESD specimens (tumor still presents in vertical resection margins). Mucosal atrophy, intestinal dysplasia are popular lesions (>80%) on ESD specimens diagnosed of dysplasia or EGC, that consistent with Correa's cascade of precancerous lesions. **Conclusions**: Based on the limited data

**Bác sĩ nội trú giải phẫu bệnh khóa 43 – Đại học Y Hà Nội*

***Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Yến

Email: chunv.nch@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 11.11.2020

Ngày duyệt bài: 14.11.2020

presented, confirming that ESD is an effective therapeutic approach.

Keywords: Early gastric cancer; endoscopic submucosal dissection; resection rates.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày sớm (UTDDS) là ung thư xâm nhập giới hạn ở lớp niêm mạc hoặc lớp dưới niêm mạc, không tính đến tình trạng di căn hạch. Điều trị chủ yếu vẫn là phẫu thuật cắt dạ dày tiêu chuẩn, tuy nhiên, phương pháp này cũng đi kèm với nhiều nguy cơ của biến chứng, sự suy giảm mạn tính chức năng hệ tiêu hóa và chất lượng cuộc sống bệnh nhân thấp. Tầm quan trọng của phát hiện ung thư dạ dày ở giai đoạn sớm cùng với hiệu quả của cắt u qua nội soi dạ dày đã được chứng minh tại Nhật Bản bởi tỉ lệ sống 5 năm khá cao, hơn 90% [3].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra không có sự khác biệt thống kê về tỉ lệ sống 5 năm giữa nhóm điều trị cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi (endoscopic submucosal dissection - ESD) so với nhóm điều trị phẫu thuật tiêu chuẩn trong các trường hợp UTDDS [4,5,6]. Tại Việt Nam, phẫu thuật cắt dạ dày vẫn là điều trị chủ đạo, lựa chọn điều trị ESD cho UTDDS còn tỏ ra khá mới mẻ. Việc đánh giá mô bệnh học sau điều trị ESD là rất quan trọng để đánh giá mảnh cắt đạt triệt căn (completed resection) hay không. Trong trường hợp mảnh cắt không đạt triệt căn, thì phải chuyển sang phẫu thuật cắt dạ dày và vét hạch. Đồng thời, qua xét nghiệm mô bệnh học, chúng ta cũng biết được đặc điểm ung thư dạ dày sớm. Hiện chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá đặc điểm giải phẫu bệnh và hiệu quả điều trị ESD tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm các mục tiêu sau: *(1) Nhận xét đặc điểm mô bệnh học tổn thương tiền ung thư và ung thư dạ dày sớm của các bệnh nhân điều trị cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi. (2) Đánh giá mức độ triệt căn của mảnh cắt tách dưới niêm mạc dựa trên đặc điểm giải phẫu bệnh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Các trường hợp bệnh nhân điều trị cắt tách dưới niêm mạc (ESD) trên các tổn thương niêm mạc dạ dày nghi ngờ UTDDS từ tháng 3 năm 2018 đến tháng 7 năm 2020 tại Khoa nội soi và thăm dò chức năng và được xét nghiệm tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

+ Các trường hợp đã được chẩn đoán lâm sàng UTDDS hoặc nghi ngờ UTDDS trên lâm sàng (dựa trên nội soi, sinh thiết, chẩn đoán hình ảnh).

+ Giải phẫu bệnh mảnh cắt ESD cho chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

+ Có tiêu bản và khối nến lưu trữ, đảm bảo chất lượng chẩn đoán.

+ Có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Kết quả giải phẫu bệnh mảnh cắt ESD không phải ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

+ Tiêu bản, khối nến bị hỏng, mốc, không đảm bảo chất lượng.

+ Hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Áp dụng phương pháp chọn mẫu toàn thể không xác suất. Cỡ mẫu: 78 trường hợp được chẩn đoán sau điều trị ESD là ung thư tại bệnh viện K Tân Triều.

Quy trình nghiên cứu: Hồi cứu kết hợp tiến cứu: hồi cứu bệnh án và tiến cứu các trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến dạ dày trên mảnh cắt ESD dạ dày từ

tháng 3 năm 2018 đến tháng 7 năm 2020. Ghi nhận thông tin về tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, phân loại đại thể trên nội soi. Chẩn đoán được thực hiện tại trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K, phân loại mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới năm 2010[7] và đánh giá mức độ triệt căn theo tiêu chuẩn mảnh cắt ESD triệt căn của Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản[8].

Công cụ nghiên cứu và kĩ thuật thu thập số liệu:

+ Đặc điểm đại thể: Vị trí tổn thương được chia thành tâm và phình vị, thân vị, hang môn vị. Phân loại đại thể bao gồm: típ 0I- típ lồi, típ 0IIa phẳng gồ, típ 0IIb phẳng dẹt, típ 0IIc phẳng lõm, típ 0III típ loét (theo tiêu chuẩn đại thể của phân độ nội soi Paris cho tổn thương tân sản bề mặt niêm mạc dạ dày [9])

+ Tất cả mẫu được cố định formalin trung tính 10% và ghim vào bảng xốp để giữ phẳng vạt niêm mạc, không bị cuộn các rìa mép (Hình 1). Kích thước của vạt niêm mạc và của khối u được ghi lại. Toàn bộ vạt niêm mạc được kiểm tra và cắt thành các lát dày 2mm (Hình 2). Diện cắt xung quanh và diện cắt đáy được đánh dấu bằng mực tàu.

+ Chuyển đúc cắt nhuộm HE thường qui bằng máy. + Phân típ mô bệnh học của u dựa theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2010[7]. Độ biệt hóa mô học được đánh giá ở ung thư biểu mô (UTBM) típ nhú và típ ống. Độ sâu xâm nhập (giai đoạn T1a, T1b) và kiểu hình xâm lấn được đánh giá theo phân loại WHO và phân loại Kodama [16].

Phân loại kiểu hình phát triển UTDDS theo KODAMA dựa vào hình thái mô học trên lát cắt vuông góc với bề mặt niêm mạc của toàn bộ khối u: (1) Típ ổ nhỏ niêm mạc (small mucosal, SM): UTDDS trong niêm mạc hoặc xâm lấn tối thiểu vào tầng dưới niêm mạc, đường kính u <4cm; (2) Típ lan tràn bề mặt (the superficially spreading, Super type): u có đường kính lớn nhất ≥4cm, còn giới hạn ở niêm mạc hoặc xâm lấn tối thiểu xuống tầng dưới niêm mạc; (3) Típ xâm lấn sâu (the penetrating growth, Pen type): u có đường kính lớn nhất <4cm, xâm lấn lan tỏa lớp dưới niêm mạc, bao gồm: Pen A u xâm lấn lan rộng xuống tầng dưới niêm mạc, với hiệu ứng khối, gây xóa hoàn toàn cấu trúc lớp cơ niêm;

Pen B: u xâm lấn lan rộng xuống tầng dưới niêm mạc dạng trổ cửa sổ, không xóa cấu trúc cơ niêm.

+ Độ sâu xâm lấn của u tới tầng dưới niêm mạc được đo bằng phần mềm phân tích Cellsens theo hướng dẫn của hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản (Hình 4).

+ Diện cắt xung quanh và diện cắt đáy được đánh dấu bằng mực màu đen, xâm nhập mạch bạch huyết được nhận định trên vi thể. Các trường hợp nghi ngờ có u xâm nhập mạch, nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34 và D2-40 để hỗ trợ chẩn đoán.

Đánh giá mảnh cắt triệt căn hoàn toàn (R0) và mảnh cắt không triệt căn (R1) theo tiêu chuẩn của Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản[11]:

Theo tiêu chuẩn tuyệt đối, mảnh cắt ESD được xác định là triệt căn khi thỏa mãn tất cả các điều kiện sau: Mảnh cắt lấy được nguyên khối vùng tổn thương, đường kính u<=2cm; UTBMT típ biệt hóa, giai đoạn pT1a, không có xâm lấn mạch bạch huyết và mạch máu; diện cắt bên và diện cắt đáy âm tính

Đối với tiêu chuẩn mở rộng, mảnh cắt ESD thu được là triệt căn khi thỏa mãn đồng thời: mảnh cắt lấy được u nguyên khối, diện cắt bên và diện cắt đáy âm tính, không có xâm nhập mạch, và một trong các điều kiện:

(1) ung thư biểu mô tuyến típ biệt hóa pT1a, kích thước >2cm, không có loét; (2) ung thư biểu mô tuyến típ biệt hóa pT1a, kích thước <=3cm, có loét;(3) ung thư biểu mô tuyến típ không biệt hóa pT1a, kích thước <=2cm , không có loét; (4) ung thư biểu mô tuyến típ biệt hóa, đường kính <=3cm, pT1b (SM1, độ sâu xâm nhập của u <500micromet tính từ bờ dưới lớp cơ niêm).

Ngoài ra, khi UTBMT típ không biệt hóa được tìm thấy ở (2) nhưng không phải là dạng mô học chính của mô u, nguy cơ di căn hạch ước tính được khá thấp và mảnh cắt ESD vẫn được coi là triệt căn trong trường hợp này.

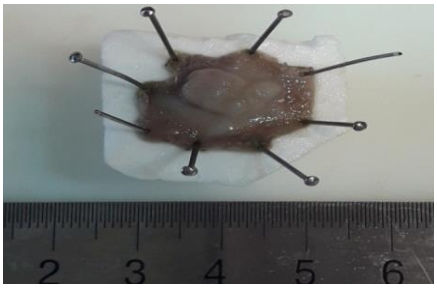
Khi không thỏa mãn một trong các tiêu chuẩn trên, mảnh cắt được coi là không triệt căn. Bệnh nhân sẽ phải thực hiện phẫu thuật cắt dạ dày và vét hạch triệt căn.

Đạo đức nghiên cứu

Đề tài được thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm cắt hớt dưới niêm mạc dạ dày, chẩn đoán tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử bệnh viện K trong thời gian từ 1/2019 đến 6/2020 tuân theo các vấn đề đạo đức được thông qua bởi hội đồng y đức bệnh viện.

Xử lí số liệu

Tất cả các số liệu được xử lí theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 16.0.



Hình 1: Vạt niêm mạc ESD típ 0IIa, đường kính lớn nhất 1.2cm



Hình 2: Vạt niêm mạc ESD được cắt thành các lát 2mm, giữ nguyên thứ tự khi xếp vào block.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn. Test Fisher's exact cho các biến định tính và Student t-test cho biến định lượng được sử dụng cho phân tích thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và đại thể của 78 trường hợp ESD

Chỉ số		Tần số	Tỉ lệ (%)
Tuổi		58.9±10.71	
Giới	Nam	50	64.1%
	Nữ	28	35.9%
Vị trí u	Tâm và phình vị	2	2.6%
	Thân vị	9	15.5%
	Hang vị	67	85.9%
Típ đại thể	0I	3	3.8%

	0Iia	12	15.4%
	0Iib	2	2.6%
	0Iic	19	24.4%
	0III	2	2.6%
	0IIa+c	40	51.3%
Kích thước u	≤20mm	55	70.5%
	>20mm	23	29.5%

Nhận xét:

+ Tuổi trung bình là 58.9±10.71

+ Tỉ lệ gặp tổn thương tân sản niêm mạc dạ dày ở nam cao gần gấp đôi nữ

+ Típ đại thể trên nội soi hay gặp nhất là típ phối hợp phẳng lồi và phẳng lõm 0IIa+c (51.3%), và típ phẳng lõm 0IIc chiếm 24.4%.

+ Kích thước u đa số ≤20mm, chiếm 70.5%

Bảng 2. Các tổn thương niêm mạc quanh khối tân sản.

Chỉ số		**Tần số**	**Tỉ lệ**
Dị sản ruột	Có	68	87.2%
	Không	10	12.8%
Viêm mạn tính	Có teo	63	80.8%
	Không teo	15	19.2%
Loạn sản nhẹ	Có	66	85.9%
	không	12	14.1%
Nhiễm Hp	Âm tính	71	91%
	Dương tính	7	9%

Nhận xét:

+ Phần lớn các mảnh cắt ESD có tổn thương dị sản ruột (87.2%)

+ Tổn thương viêm teo mạn tính của vùng niêm mạc quanh u hay gặp (80.8%).

+ Rất ít trường hợp phát hiện Hp dương tính trên tiêu bản nhuộm Haematoxylin & Eosin, chỉ 7 ca (9.0%)

Bảng 3. Đặc điểm mô bệnh học của 71 trường hợp UTDDS

Chỉ số		**Tần số**	**Tỉ lệ (%)**
Phân loại WHO Ung thư biểu mô tuyến	Típ tuyến ống	71	91%
	Típ tuyến nhú	5	6.4%
	Có biệt hóa nguyên bào ruột	2	2.6%
Độ biệt hóa UTBM tip tuyến ống	Biệt hóa cao	40	56.3%
	Biệt hóa vừa	27	38%
	Biệt hóa kém	4	5.6%

Độ sâu xâm lấn WHO	T1a	73	93.6%
	T1b	5	6.4%
Độ sâu xâm lấn UTBM	UTBM nội biểu mô Tis	45	57.7%
	UTBM xâm nhập lớp đệm	21	26.9%
	UTBM xâm nhập lớp cơ niêm	7	9%
	UTBM xâm nhập tầng dưới niêm mạc ≤500micromet	0	0
	UTBM xâm nhập tầng dưới niêm mạc >500micromet	5	6.4%
Kiểu hình xâm nhập Kodama	UTBM tại niêm mạc, <4cm (Small mucosa, M)	71	91%
	UTBM tại niêm mạc, ≥4cm (Small mucosa, SM)	2	2.6%
	UTBM xâm lấn Pen, A	4	5.1%
	UTBM xâm lấn Pen, B	1	1.3%
U xâm nhập mạch	Có	5	6.4%
	Không	73	93.6%
Diện cắt xung quanh	Còn u	2	2.6%
	Không còn u	76	97.4%
Diện cắt đáy	Còn u	5	6.4%
	Không còn u	73	93.6%

Nhận xét:

+ Phân loại mô bệnh học theo WHO: típ tuyến ống hay gặp nhất (91%), tiếp theo là típ tuyến nhú (chiếm 6.4%).

+ Độ biệt hóa theo WHO đánh giá trên UTBM tuyến típ ống: đa phần là biệt hóa cao (56.3%), chỉ 4 trường hợp biệt hóa kém (5.6%).

+ Độ sâu xâm lấn theo WHO: hầu hết trường hợp ở giai đoạn T1a (93.6%) và chỉ 5 trường hợp u ở giai đoạn T1b (6.4%).

+ Độ sâu xâm lấn của khối u: hay gặp nhất là ung thư tại niêm mạc chưa xâm nhập đệm (57.7%), tiếp đến là các trường hợp ung thư xâm nhập lớp đệm (26.9%), có 5 trường hợp ung thư xâm nhập tầng dưới niêm mạc (chiếm 6.4%) và đều đã xâm lấn sâu cách bờ dưới cơ niêm >500micromet.

+ Kiểu hình xâm nhập Kodama: chiếm tỉ lệ cao nhất là ung thư tại niêm mạc <4cm (Small mucosa) chiếm 91%, có 4 trường hợp u xâm lấn dưới niêm mạc, dạng khối xóa lớp cơ niêm Pen A (5.1%) và 1 trường hợp u xâm lấn dưới niêm mạc dạng ổ nhỏ, không xóa lớp cơ niêm Pen B (1.3%).

+ U xâm nhập mạch: gặp ở 5 trường hợp (6.4%).

+ Diện cắt xung quanh còn u chỉ gặp ở 2 trường hợp (2.6%)

+ DIện cắt đáy còn u gặp ở 5 trường hợp, chiếm tỉ lệ 6.4%.

Bảng 4. Tỉ lệ mảnh cắt ESD triệt căn trong 49 trường hợp UTDDS

Chỉ số	Tần số	Tỉ lệ (%)
Triệt căn	71	91%
Không triệt căn	7	9%

Nhận xét: Có 71 trường hợp mảnh cắt đạt triệt căn theo tiêu chuẩn của hiệp hội ung thư dạ dày Nhật bản, đạt tỉ lệ 91%, và 7 trường hợp không đạt triệt căn.

Bảng 5. Mối tương quan giữa mảnh cắt triệt căn và một số đặc điểm mô bệnh học của 49 trường hợp UTDDS

		Mảnh cắt triệt căn	Mảnh cắt không triệt căn	P
Vị trí u	Tâm vị	2	0	0.314
	Thân đáy vị	7	2	
	Hang môn vị	62	5	
Típ đại thể	Tip có lõm (0IIc, 0IIa+c, 0IIb+c)	55	5	0.659
	Tip không lõm	16	2	
Kích thước u	≤2cm	49	6	0.667
	>2cm	22	1	
Độ biệt hóa	Biệt hóa cao và vừa	65	2	0.014
	Biệt hóa kém	2	2	
Típ mô học	Típ tuyến ống	67	4	0.014
	Típ tuyến nhú, típ biệt hóa nguyên bào ruột	4	3	
Độ sâu xâm lấn	T1a	71	2	< 0.001
	T1b	0	5	
Kiểu hình xâm nhập Kodama	Pen A	0	3	<0.001
	Khác Pen A	71	4	

Nhận xét: Mảnh cắt không đạt triệt căn có mối tương quan với các yếu tố:

+ Típ mô học không phải tuyến ống (típ tuyến nhú, típ biệt hóa nguyên bào ruột) với p=0.014.

+ Độ sâu xâm lấn T1b với p< 0.001

+ Kiểu hình xâm nhập Kodama Pen A với p<0.001

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 78 trường hợp UTDDS được tiến hành ESD đã được phân tích. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 58.9±10.71, tỉ lệ nam: nữ xấp xỉ 2:1, phù hợp với kết quả của tác giả Đặng Thế Căn trên 28 trường hợp UTDDS [1]. Kích thước trung bình của tổn thương là 1.9 ± 0.78cm, trong đó đa số trường hợp tổn thương ≤2cm (chiếm 70.5%). Vị trí tổn thương hay gặp là hang vị (85.9%). Típ đại thể hay gặp nhất trên nội soi là các tổn thương có lõm bao gồm 0IIa+c (51.3%) và 0IIc (24.4%). Kết quả này phù hợp với hồi cứu của tác giả Lê Minh Sơn ở 4 bệnh viện lớn ở Hà Nội trong thời gian 10 năm: có 70 bệnh nhân UTDDS thì tổn thương típ có lõm 0IIc hay gặp chiếm 40% và đa số u ở phần xa dạ dày [2].

Về đặc điểm mô bệnh học các tổn thương tiền ung thư

Trong số 78 mảnh cắt ESD ung thư dạ dày sớm, đánh giá vùng niêm mạc quanh u cho thấy >80% các trường hợp có tổn thương viêm teo mạn tính, dị sản ruột, loạn sản độ thấp ở niêm mạc quanh u. Đây là các tổn thương trong giả thiết về chuỗi phát sinh ung thư của Correa[17]: UTBM dạ dày típ ruột là kết quả của một chuỗi các biến đổi niêm mạc dạ dày từ bình thường tới viêm, teo, dị sản và loạn sản, quá trình nhiều bước này có sự tham gia của biến đổi nhiều gen, mất thời gian hàng năm tới hàng thập kỉ để phát triển thành ung thư. Nghiên cứu thuần tập trên quần thể dân cư lớn tại Thụy Điển[17], đánh giá tỉ lệ UTDD trên 405,172 bệnh nhân có chẩn đoán ban đầu là các tổn thương niêm mạc dạ dày không ác tính, nhận thấy nguy cơ ung thư tăng dọc theo chuỗi phát sinh Correa: viêm, viêm teo, dị sản ruột, loạn sản với tỉ lệ lần lượt là 2.6; 4.5; 6.2 và 10.9 lần so với niêm mạc dạ dày bình thường. Vi khuẩn Helicobacter pylori (Hp) là nguyên nhân hàng đầu gây ra >90% số ca viêm niêm mạc dạ dày mạn tính, tuy nhiên, hiện nay khi nội soi chẩn đoán viêm dạ dày Hp(+) ngày càng phổ biến, tỉ lệ bệnh nhân được điều trị kháng sinh diệt Hp tăng, đồng thời hình ảnh trên nhuộm HE không cho phép phát hiện tối ưu vi khuẩn Hp trong lớp nhầy biểu mô và các khe tuyến, dẫn đến tỉ lệ phát hiện Hp trong nghiên cứu của chúng tôi còn thấp (chỉ 9%).

Về đặc điểm mô bệnh học ung thư dạ dày sớm

Trong 78 trường hợp UTDDS, theo phân loại WHO típ tuyến ống chiếm đa số (91%), theo sau là típ tuyến nhú (6.4%), có 2 trường hợp là biến thể hiếm gặp với biệt hóa nguyên bào ruột. Trong 71 ca UTDDS tip tuyến ống, đa số có độ biệt hóa cao (56.3%) và 4 ca kém biệt hóa (5.6%). Độ sâu xâm lấn của u đa số là T1a (93.6%), chỉ có 5 trường hợp T1b và đều xâm nhập tầng dưới niêm mạc cách bờ dưới cơ niêm >500micromet. Cả 5 trường hợp UTBM T1b, đều không đạt triệt căn với diện cắt đáy còn u, trong đó 4 trường hợp có kiểu hình xâm nhập Kodama dạng Pen A (xâm lấn dạng khối xuống tầng dưới niêm mạc, mô u xóa lớp cơ niêm). Nghiên cứu của Yoshihiko và cs cho thấy, kiểu hình xâm lấn Pen A có tỉ lệ đột biến p53 khá cao (43%) so với Pen B (29%) và típ lan tỏa bề mặt (16%), típ ổ nhỏ niêm mạc (8%)[18]. Đồng thời, trong UTDDS típ Pen A có sự tăng sinh mật độ vi mạch cao hơn đáng kể so với các típ khác, tăng bộc lộ yếu tố kích thích phát triển nội mạc mạch máu (vascular endothelial growth factor - VEGF) trong mô u. Đây là một trong những điều kiện thuận lợi để tế bào u xâm nhập vào mạch máu (do các mao

mạch mới mới tăng sinh này có màng đáy không liên tục, liên kết giữa các tế bào nội mô lỏng lẻo hơn). Thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 4 trường hợp típ Pen A đều có u xâm nhập mạch. Kiểu hình Kodama Pen A là yếu tố tiên lượng tồi, liên quan đến nguy cơ di căn hạch và tỉ lệ sống thấp trong UTDDS, cần điều trị theo hướng phẫu thuật nạo vét hạch theo nghiên cứu của Saragoni và cs trên 412 bệnh nhân UTDDS [15]. Kiểu hình phát triển UTDDS phản ánh đặc tính sinh học, xâm lấn và xu hướng di căn, cũng như tiên lượng của khối u.

4/5 trường hợp T1b đều có u xâm nhập mạch. Diện cắt xung quanh còn UTBM ở 1 trường hợp giai đoạn T1b và 1 trường hợp UTBM tuyến ống biệt hóa cao giai đoạn T1a.

Về tỉ lệ mảnh cắt triệt căn

Trong 78 trường hợp UTDDS, có 49 mảnh cắt ESD đạt tiêu chuẩn triệt căn theo tiêu chuẩn tuyệt đối (62.8%), 22 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn mở rộng (28.2 %). Có 7 trường hợp mảnh cắt không triệt căn (9%) gồm 1 trường hợp u ở giai đoạn T1a có diện cắt xung quanh còn u, 1 trường hợp UTBM tuyến kém biệt hóa T1a, có u xâm nhập mạch, và 5 trường hợp còn lại đều ở giai đoạn pT1b xâm lấn sâu > 500micromet tính từ bờ dưới cơ niêm, diện cắt đáy còn u:

+ 1 trường hợp là UTBM tuyến típ nhú, đường kính 2cm, u xâm nhập mạch, kiểu hình xâm lấn dạng ổ xóa cấu trúc cơ niêm Kodama (Pen A).

+ 1 trường hợp UTBM tuyến típ kém biệt hóa, đường kính 0.5cm, diện cắt xung quanh còn u, u xâm nhập mạch, kiểu hình xâm lấn Kodama dạng khối, xóa lớp cơ niêm Kodama Pen A.

+ 1 trường hợp UTBM tuyến ống biệt hóa vừa, kiểu hình xâm lấn Kodama Pen B

+ 2 trường hợp UTBM tuyến biến thể hiếm (biệt hóa nguyên bào ruột), u xâm nhập mạch, kiểu hình xâm lấn Kodama Pen A.

Về mối tương quan giữa mảnh cắt không đạt triệt căn và một số đặc điểm mô bệnh học

Bảng 5 phân tích đa biến các yếu tố nguy cơ của diện cắt đáy còn u, cho thấy, các đặc điểm đại thể như vị trí u, típ đại thể, kích thước u không có mối tương quan với mảnh cắt không triệt căn ($p>0.05$).

UTBM típ nhú, típ biệt hóa nguyên bào ruột, UTBM tuyến kém biệt hóa, độ sâu xâm lấn pT1b, kiểu hình xâm nhập Pen A là các yếu tố tiên lượng xấu có liên quan đến mảnh cắt không đạt triệt căn ($p<0.05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lee và cs: mặc dù cùng thuộc nhóm UTBM biệt hóa, UTBM tuyến nhú lại có tiên lượng tồi với bằng chứng xâm lấn sâu hơn, xâm nhập mạch và di căn hạch nhiều hơn so với típ tuyến ống, tỉ lệ sống 5 năm cũng thấp hơn đáng kể so với típ tuyến ống (80.5% so với 96.8% ở típ tuyến ống) [11]. Rõ ràng, UTDDS típ tuyến nhú cần được cân nhắc kĩ lưỡng trước khi quyết định lựa chọn điều trị ESD hay phẫu thuật cắt dạ dày. Kết quả của Zeeng và cs trên 414 bệnh nhân UTDD cho thấy, UTDD típ hỗn hợp có tính chất xâm lấn mạnh hơn típ ruột và típ lan tỏa, thể hiện ở kích thước u lớn, xâm nhập sâu, tỉ lệ di căn hạch cao hơn [12]. Nghiên cứu của Katarzyna trên 58 trường hợp UTDDS cũng cho thấy, u xâm lấn tới lớp dưới niêm mạc có mối tương quan mạnh với hiệu quả triệt căn thấp của mảnh cắt ESD [13]. UTBM típ biệt hóa nguyên bào ruột là biến thể rất hiếm gặp của UTDD (gastric carcinoma with enteroblastic differentiation - GCED), có thể xuất hiện đồng thời với các típ thông thường của UTDD hoặc không. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra GCED thường liên quan tới xâm lấn dưới

niêm mạc và mảnh cắt ESD không đạt triệt căn do diện cắt đáy còn u, đồng thời nguy cơ xâm nhập mạch, di căn xa cao hơn UTDD típ thông thường [14]. Nghiên cứu của Luca Saragoni và cs trên 412 trường hợp UTDD sớm, cho thấy UTBM kiểu hình xâm nhập KODAMA PEN A có liên quan tới di căn hạch và kì vọng sống thấp[15], phù hợp với 4/5 trường hợp mảnh cắt không đạt triệt căn và có u xâm nhập mạch trong nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 78 trường hợp ung thư dạ dày sớm đã điều trị cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi tại bệnh viện K từ tháng 3/2018 đến tháng 7/2020, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

Về đặc điểm mô bệnh học:

+ Các tổn thương viêm teo niêm mạc, dị sản ruột, loạn sản độ thấp hay gặp (>80%) trên các mảnh cắt ESD có UTDDS, phù hợp với giả thuyết Correa về chuỗi phát sinh UTBM tuyến dạ dày. Từ đó cho thấy vai trò quan trọng của các chương trình sàng lọc và phát hiện sớm các tổn thương tiền ung thư, ung thư dạ dày sớm.

+ Phần lớn các trường hợp ESD thuộc típ tuyến ống, biệt hóa cao, giai đoạn T1a, ung thư tại niêm mạc chưa xâm nhập đệm, kiểu hình xâm nhập Kodama tại niêm mạc, <4cm; không có xâm nhập mạch.

+ UTDDS giai đoạn T1b, kiểu hình xâm lấn lớp dưới niêm mạc lan tỏa, xóa lớp cơ niêm (KODAMA PEN A), típ tuyến nhú, típ biệt hóa nguyên bào ruột, UTBM tuyến kém biệt hóa là các yếu tố mô học không thuận lợi liên quan tới mảnh cắt ESD không triệt căn.

Về mức độ triệt căn:

+ Tỉ lệ mảnh cắt ESD triệt căn trong các trường hợp UTDDS đạt 91%, bước đầu cho thấy đây là phương pháp điều trị hiệu quả. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu có qui mô và cỡ mẫu lớn ở Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc.

KHUYẾN NGHỊ

Với tỉ lệ mảnh cắt đạt triệt căn cao, chúng tôi đề xuất kĩ thuật ESD nên được áp dụng nhiều hơn nữa ở nước ta trong điều trị UTDDS. Đồng thời các chương trình nội soi sàng lọc phát hiện sớm tổn thương tiền ung thư và ung thư dạ dày nên được khuyến khích, tiến hành rộng rãi. Đặc biệt phải theo dõi định kì chặt chẽ với các bệnh nhân sau điều trị ESD, để phát hiện kịp thời tổn thương ung thư mới có thể xuất hiện trên nền niêm mạc dạ dày đã có sẵn các tổn thương tiền ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Thế Căn, Trịnh Quang Diện, Bùi Ánh Tuyết, Trần Nam Thắng (2005).** Tìm hiểu đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư dạ dày giai đoạn sớm qua 28 trường hợp. Đặc san ung thư học Quí III, 107-114
2. **Lê Minh Sơn, Nguyễn Ngọc Khánh (2008),** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và nội soi ung thư dạ dày sớm ở Hà Nội, Y học Thực hành, 3 (599+600), 51-53.
3. **Norio Fukami Wataru Tamura (2013).** Early Gastric Cancer and Dysplasia. Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America, 23(1): 77-94.
4. **J.H.Choi, E.S.Kim, Y.J.Lee (2015).** Comparison of quality of life and worry of cancer recurrence between endoscopic and surgical treatment for early gastric cancer. Gastrointest Endosc, 82(2): 299-307.
5. **H.K.Jeon, G.H.Kim, B.E.Lee (2018).** Long-term outcome of endoscopic submucosal

dissection is comparable to that of surgery for early gastric cancer: a propensity-matched analysis. Gastric cancer, 21(1): 133-143.

6. **W.C.Song, Qiao, X.L., Gao, X.Z (2015).** A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study. World journal of surgical oncology, 13: 309.
7. **F. T. Bosman, Organization, W. H., Carneiro, F. & Hruban, R. H. (2010).** WHO Classification of Tumours of the Digestive System, International Agency for research on Cancer (IARC).
8. **Japanese gastric cancer association (2018).** Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition).
9. **Japanese Gastric Cancer Association (2011),** Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition.
10. **Koji Nagata, Michio Shimizu (2012).** Pathological evaluation of gastrointestinal endoscopic submucosal dissection materials based on Japanese guidelines. World J Gastrointest Endosc, 4(11): 489-499.
11. **H.J. Lee, G.H.Kim, D.Y.Park (2015).** Is endoscopic submucosal dissection safe for papillary adenocarcinoma of the stomach? Worl J Gastroenterol, 21(13): 3944-3952.
12. **H.C.Zeeng, Li, X.H., Hara (2008).** Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. Virchows Archiv: an international journal of pathology, 42(2): 2-34.
13. **Katarzyna Karpinska, Andrazej Bialek, Magdalena (2016).** Histomorphologic features of early gastric carcinoma treated by endoscopic submucosal dissection: relation to efficiency of endoscopic resection. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 51(12): 1495-1501.
14. **K. Matsumoto,H. Ueyama, K.** Matsumoto. Clinicopathological features of alpha-fetoprotein producing early gastric cancer with enteroblastic differentiation (2016), World Journal of Gastroenterology, 22(36): 8203–8210.
15. **L.Saragoni, M.Gaudio, P.Morgani (2000).** The role of growth patterns, according to Kodama's classification, and lymph node status, as important prognostic factors in early gastric cancer: analysis of 412 cases. Gastric cancer. 3(3): 134-140.
16. **Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, Matsusaka K, Okamura T (1983).** Growth patterns and prognosis in early gastric cancer. Superficially spreading and penetrating growth types. Cancer;51: 320–326.
17. **H. Song, I. G. Ekheden, Z. Zheng và cộng sự (2015).** Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. BMJ, 351.
18. **Yoshihiko Maehara, Yoshihiro Kakeji, Shinya Oda (2001).** Tumor growth patterns and biological characteristics of early gastric carcinoma. Oncology 2001, 61: 102-112.

TẾ BÀO HỌC CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG TĂNG NHIỄM GIUN LƯƠN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP

Vũ Thị Hiếu[1], Võ Triều Lý[2], Lê Quốc Khang[1], Hứa Thị Ngọc Hà[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Giun lươn Strongyloides stercoralis là loại giun tròn đường ruột phổ biến ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, thường gây ra nhiễm trùng mạn tính, không triệu chứng, nhưng khi tình trạng miễn dịch thay đổi có thể dẫn đến gia tăng quá mức số lượng ký sinh trùng, hội chứng tăng nhiễm giun lươn, bệnh giun lươn lan tỏa và tử vong. Sử dụng corticosteroids thường liên quan đến hội chứng tăng nhiễm giun lươn.

Mục tiêu: Để cảnh báo khả năng gây bệnh trầm trọng của giun lươn trên cơ địa suy giảm miễn dịch và khuyến cáo sử dụng phương pháp tế bào học để chẩn đoán

Đối tượng và phương pháp: Báo cáo ca bệnh hiếm gặp

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận một bệnh nhân nam, 68 tuổi được chẩn đoán tăng nhiễm giun lươn gây viêm phổi, nhiễm trùng viêm phúc mạc nhiễm khuẩn nguyên phát trên bệnh nhân sử dụng corticosteroids vì đau khớp, xơ gan cổ trướng mất bù, viêm gan siêu vi B mạn tính và đái tháo đường típ 2. Xét nghiệm tế bào học và huyết thanh chẩn đoán miễn dịch hấp thụ gắn men (ELISA) được thực hiện để chẩn đoán xác định với huyết thanh học chẩn đoán Strongyloides stercoralis dương tính 1,437 OD và dịch rửa phế quản phế nang và dịch màng bụng nhiều ấu trùng giun lươn. Viêm phổi diễn tiến nặng, suy hô hấp thở máy, bệnh não gan độ IV, không đáp ứng với điều trị và gia đình xin xuất viện theo yêu cầu.

Kết luận: Hội chứng tăng nhiễm giun lươn có tỉ lệ tử vong cao và cần được chú ý trên cơ địa suy giảm miễn dịch. Kỹ thuật tế bào học thực sự là một phương pháp đáng tin cậy để chẩn đoán ấu trùng giun lươn ở các dịch cơ thể như dịch rửa phế quản phế nang, dịch báng.

Từ khóa: Hội chứng tăng nhiễm giun lươn, suy giảm miễn dịch

SUMMARY

CYTOLOGICAL MATERIAL IN DIAGNOSIS OF STRONGYLOIDES STERCORALIS HYPERINFECTION SYNDROME: A CASE REPORT

Background: Strongyloides stercoralis is an intestinal nematode, which was frequently distributed in the tropics and subtropics, commonly causes chronic, asymptomatic infection, however a change in immune status can lead to an enhancement in parasitic burden, Strongyloides hyper-infection syndrome, disseminated strongyloidiasis, and death. Using corticosteroid is very often associated with Strongyloides hyperinfection syndrome.

Objective: To warn about the potential severe disease of Strongyloidiasis immunocompromised patients and to recommend cytological method for diagnosis.

Subject and method: Report of a rare case

[1]*Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch*
[2]*Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Hiếu
Email: drhieu1986@gmail.com
Ngày nhận bài: 5.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 11.11.2020
Ngày duyệt bài: 14.11.2020

Result: We reported one male patient, 68 years old of Strongyloides hyper-infection syndrome cause pneumonia, bacterial peritonitis in the patient using corticosteroids to treat arthritis with decompensated hepatic cirrhosis, ascites, chronic hepatitis B and diabetes mellitus type 2. Cytological examination and serological enzyme - linked immunosorbent assay (ELISA) test was performed to confirm diagnosis with Strongyloides stercoralis serology positive 1,437 OD and a lot of filariform larvae of Strongyloides stercoralis in the bronchoalveolar lavage and ascites. Pneumonia was severe, respiratory distress requiring mechanical ventilation, hepatic encephalopathy grade IV which did not respond to treatment and the patient was discharged due to the severity of the disease.

Conclusion: Strongyloides hyper-infection syndrome is most frequently associated high mortality rate, particularly in immunocompromised patients. Cytological material is definitely a reliable method to diagnose filariform larvae of Strongyloides stercoralis in bodily fluid including bronchoalveolar lavage and ascites.

Key words: Strongyloides hyper-infection syndrome, immunocompromised.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giun lươn là một loại giun tròn đường ruột (Nematode) phổ biến ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Hai đặc điểm cần lưu ý ở bệnh nhân nhiễm giun lươn: một là người nhiễm giun tại đường ruột, có thể mang bệnh kéo dài, có trường hợp bệnh kéo dài đến 30 năm hoặc lâu hơn; hai là tình trạng suy giảm miễn dịch (sử dụng corticosteroids kéo dài, xơ gan, đái tháo đường típ 2), tình trạng suy dinh dưỡng trầm trọng có thể dẫn đến hội chứng tăng nhiễm giun lươn, đe dọa tính mạng, gia tăng tỉ lệ tử vong [4],[6],[9].

Trong quá trình tăng nhiễm, hàng triệu ấu trùng giun lươn di chuyển qua phổi. Sự di chuyển khổng lồ này dẫn đến tình trạng xuất huyết phổi và viêm phế quản phổi. Ấu trùng giai đoạn lây nhiễm (ấu trùng có thực quản hình ống) có thể tìm thấy trong đàm, hút dịch phế quản, dịch rửa phế quản, chải phế quản và mẫu mô sinh thiết [4],[6],[7],[9]. Phát hiện ấu trùng trong mẫu hô hấp là một cấp cứu y khoa và nên được thông báo cho bác sĩ lâm sàng ngay lập tức vì bệnh nhân cần được điều trị nhanh chóng nhằm giảm tỉ lệ tử vong [9].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp hội chứng tăng nhiễm giun lươn gây viêm phổi, nhiễm trùng dịch báng trên bệnh nhân sử dụng Corticosteroids, xơ gan cổ trướng mất bù, viêm gan siêu vi B mạn tính và đái tháo đường típ 2. Tuy nhiên, viêm phổi diễn tiến nặng, suy hô hấp tiến triển, thở máy, hôn mê gan độ IV, không đáp ứng với điều trị và gia đình xin xuất viện theo yêu cầu.

III. KẾT QUẢ - GIỚI THIỆU BỆNH ÁN

Bệnh nhân Phan Văn N, nam, 68 tuổi, hưu trí, địa chỉ: quận 12-TP.HCM

Lý do nhập viện: Khó thở

Bệnh sử:

Cách nhập viện 1 tháng, bệnh nhân thấy bụng to dần (nghĩ do béo mập), không đau, không sốt, không điều trị gì.

Cách nhập 2 ngày, bụng to, không đau, sốt nhẹ, đi lại khó khăn, ho khan, khó thở tăng dần, nên đến khám và nhập viện tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. Tại đây, bệnh nhân được chụp Xquang ngực thẳng, kết luận: viêm phổi/ di chứng lao phổi.

Trong quá trình bệnh, bệnh nhân không

vàng da, không kèm theo nôn ói, không chán ăn, không sụt cân, tiêu tiểu bình thường.

Tiền sử

Viêm đa khớp 2 tháng nay: đang điều trị corticosteroids tại bệnh viện quận 12.

Lao phổi: cách đây 05 năm, điều trị 6 tháng, điều trị đúng phác đồ (H, R, Z, E), kết quả điều trị: khỏi.

Viêm gan siêu vi B mạn: phát hiện và điều trị hơn 10 năm tại bệnh viện quận 12 không thường xuyên.

Đái tháo đường típ 2 khoảng 3 năm nay, theo dõi và uống thuốc tại bệnh viện quận 12.

Không hút thuốc lá.

Khám lâm sàng

Tỉnh, tiếp xúc tốt, BMI= 25,5 (cân nặng 72kg; chiều cao 1,68m), da niêm nhạt, phù mềm ấn lõm, không đau ở 2 chân, không vàng da, sao mạch (+), lòng bàn tay son (+). Hạch ngoại biên không sờ chạm, sinh hiệu: Mạch: 102 lần/phút, huyết áp: 120/70mmHg, nhiệt độ: 38^{o}C, nhịp thở: 28 lần/phút, co kéo cơ liên sườn, SpO2 87%/khí trời; chỉ số Karnofsky 60%.

Âm phế bào thô. Bụng báng căng, không điểm đau khu trú; gan, lách khó khảo sát, tuần hoàn bàng hệ (+).

Các cơ quan khác: không phát hiện bất thường



Hình 1. Hình ảnh báng bụng và phù 2 chi dưới

Xét nghiệm: Công thức máu: WBC 32,9 K/uL, Neutrophil 29,5 K/uL, Eos 0,01 K/uL, Mono 1,97K/uL; RBC 3,40 M/uL; Hemoglobin 11,6 g/dl; Hematocrit 34,3%; tiểu cầu 251 K/uL.

Sinh hóa máu: Glucose đói 16,2 mmol/l, HbA1C 8,6 %; Protein máu toàn phần 65 g/L; Albumin máu: 27 g/L, LDH 810 U/L; Urê 8,7 mmol/L; Creatinin: 103 umol/L; Bilirubin toàn phần 26,4 umol/l; Bilirubin trực tiếp 11,9 umol/L; AST/ALT: 46/88 U/L, HBsAg (+); Anti HCV (-); PT (Prothrombin Time) 49,5%; Đàm: AFB trực tiếp (-)

Hình ảnh học

X quang ngực thẳng (Hình 2): tổn thương thâm nhiễm mô kẽ lan tỏa 2 phổi.



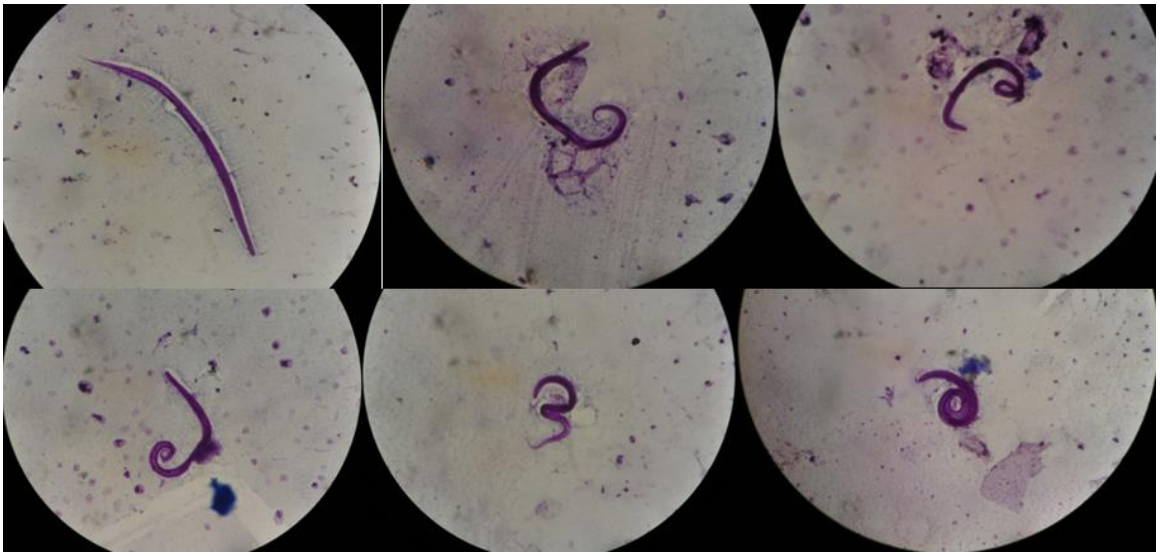
Hình 2. Tổn thương thâm nhiễm mô kẽ lan tỏa 2 bên phổi trên Xquang ngực thẳng

Siêu âm tim: bình thường

Siêu âm bụng: Gan thô, teo nhỏ, bờ không đều. Tràn dịch màng bụng lượng vừa. Kết luận: theo dõi xơ gan cổ trướng.

Tế bào học dịch rửa phế quản phế nang (hình 3): tế bào học lành tính, hiện diện tế bào biểu mô lát bình thường, tế bào trụ phế quản, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào lymphô, bọt bào, ít tương bào và nhiều ấu trùng có thực quản hình ống, kích thước chiều dài khoảng từ 400µm đến 500µm, đuôi chẽ đôi ở tận cùng giống như đuôi chim én; kèm tăng tiết nhầy.

Kết luận: Tế bào học lành tính, nhiều ấu trùng phù hợp với ấu trùng giun lươn.



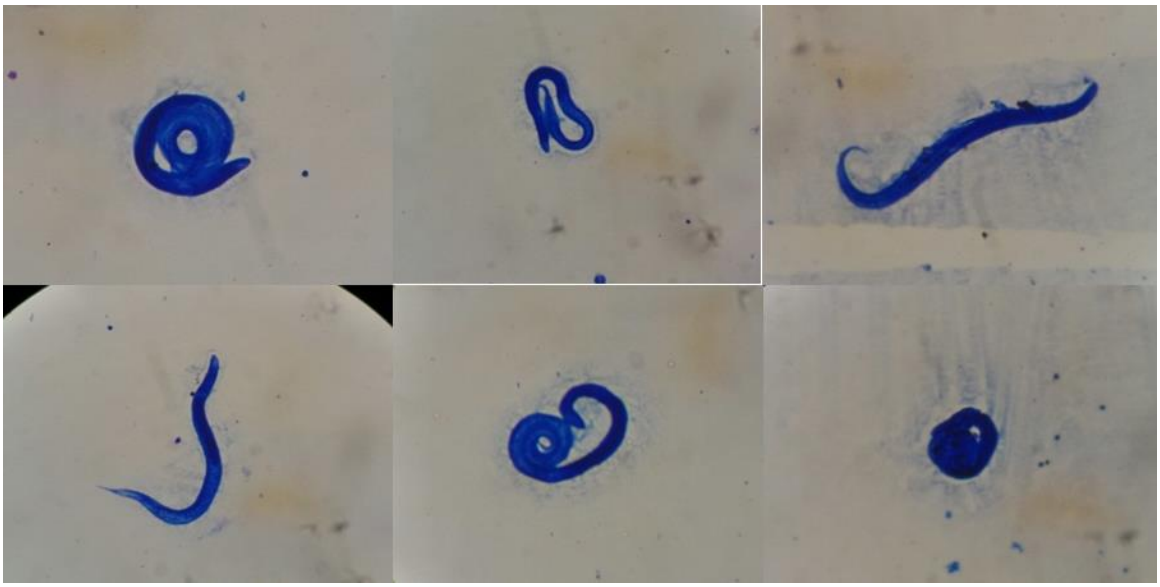
Hình 3. *Dịch rửa phế quản thấy nhiều ấu trùng giun tròn có thực quản hình ống (filariform larvae), đuôi chẽ đôi ở tận cùng giống như đuôi chim én, dài khoảng từ 400µm đến 500µm, kèm tăng tiết nhầy (Nhuộm Papanicolaou, x400)*

Chọc dò dịch màng bụng: Soi trực tiếp AFB (-), PCR lao (-), nuôi cấy không mọc

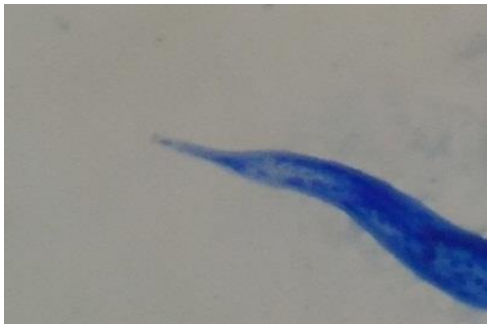
Tế bào học dịch màng bụng: (hình 4 và hình 5) Màu vàng nhạt trong, số lượng tế bào: 100/mm^3. Hiện diện bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào lymphô và nhiều ấu trùng giun tròn có thực quản hình ống và đuôi chẽ đôi, có khía.

Kết luận: Tế bào học lành tính, nhiễm ấu trùng giun lươn.

Huyết thanh học chẩn đoán Strongyloides stercoralis: ELISA dương tính 1,437 OD (âm tính <0,2 OD; vùng xám 0,2-0,3 OD)



Hình 4. *Hiện diện bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào lymphô và nhiều ấu trùng giun tròn có thực quản hình ống và đuôi chẽ đôi, có khía trong tế bào học dịch màng bụng*



Hình 5. *Ấu trùng filariform larvae có đuôi chẽ đôi (có khía) ở tận cùng giống như đuôi chim én (Nhuộm May-Grunwald Giemsa, x1000)*

Chẩn đoán xác định: Viêm phổi, nhiễm trùng dịch báng - hội chứng tăng nhiễm giun lươn /sử dụng corticosteroids, xơ gan cổ trướng mất bù do viêm gan siêu vi B mạn, đái tháo đường típ 2.

Điều trị: Insulin Mixtard, Albendazol uống 400mg/lần x 2 lần/ngày, chống hôn mê gan

Diễn tiến bệnh: viêm phổi nặng, nhiễm trùng dịch báng, hôn mê gan độ IV, xơ gan cổ trướng mất bù do viêm gan siêu vi B, suy hô hấp nặng thở máy không đáp ứng với điều trị, và gia đình xin xuất viện theo yêu cầu.

IV. BÀN LUẬN

Giun lươn (Strongyloides stercoralis) được Louis Normand phát hiện đầu tiên vào năm 1876 trên lính viễn chinh Pháp ở Việt Nam. Năm 1877, Bavay mô tả hình thể giun lươn và đặt tên Anguillula intestinalis, Anguillula stercoralis[1]. Sau những khám phá ban đầu về vòng đời, các nghiên cứu về tù nhân chiến tranh với nhiễm giun lươn cho thấy ký sinh trùng có thể dẫn đến bệnh lan tỏa ở người suy giảm miễn dịch, đặc biệt là việc sử dụng corticosteroids. Nhiễm giun lươn thường không triệu chứng, nhưng có thể gây tác động nghiêm trọng và tử vong ở ký chủ suy giảm miễn dịch[3].

Dịch tễ: Strongyloides stercoralis gần như là một ký sinh trùng độc nhất ở người có cả chu trình tự nhiễm và vòng đời lây truyền qua đất[10]. Nhiễm giun hình ống này phân bố trên toàn cầu[5], xuất hiện nhiều ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, nơi có mưa nhiều, đất ấm và ẩm ướt[3],[6].

Hình thể: Giun lươn ký sinh: giun cái dài 2,2mm x 0,04mm[6], đuôi nhọn. Miệng có 2 môi, thực quản hình ống dài khoảng 1/4 chiều dài của toàn thân. Giun đực có kích thước nhỏ 0,7mm x 0,035mm[1].

Giun lươn có 2 dạng ấu trùng:

- Ấu trùng có thực quản phình (rhabditiform larvae): nở từ trứng, có kích thước 200µm x 16 µm, xoang bao miệng ngắn, đuôi nhọn, thực quản có eo thắt nên có dạng phình.
- Ấu trùng có thực quản hình ống (filariform larvae): phát triển từ ấu trùng có thực quản phình. Ấu trùng có kích thước thay đổi tùy theo giai đoạn phát triển. Thực quản có dạng hình ống dài từ 1/2 - 1/3 chiều dài toàn thân. Đuôi của ấu trùng chẽ làm hai ở tận cùng giống như đuôi chim én[1].

Trứng: hình bầu dục, kích thước khoảng 54 x 32µm, vỏ mỏng, trong suốt, trứng mới đẻ đã có sẵn ấu trùng bên trong[1].

Sinh học: Giun cái xuyên vào lớp niêm mạc ruột, đào thành đường hầm ngoằn ngoèo đẻ trứng và ký sinh[1],[6]. Trứng giun lươn nở ra ấu trùng có thực quản phình ở trong ruột non, thực hiện chu trình phát triển theo một trong 3 đường[1]:

- Chu trình trực tiếp: ấu trùng có thực quản phình theo phân ra ngoài. Ở ngoại

cảnh, ấu trùng ăn các chất hữu cơ và phát triển nhanh chóng thành ấu trùng có thực quản hình ống, sau đó chui qua da người vào tĩnh mạch đến tim phải, lên phổi, khí quản, thực quản, dạ dày và xuống phần đầu ruột non định vị và ký sinh[1],[6].

- Chu trình gián tiếp: trong điều kiện khí hậu thuận lợi, ấu trùng có thực quản phình sẽ phát triển thành giun lươn dạng sống tự do ở ngoại cảnh[1],[6].
- Chu trình tự nhiễm: trong trường hợp người bị táo bón, ấu trùng có thực quản phình nở ra trong ruột không bị thải ra ngoài sẽ phát triển thành ấu trùng có thực quản hình ống, xuyên qua thành ruột vào hệ tuần hoàn tĩnh mạch[1],[6].

Tự nhiễm xảy ra trên chính bản thân người bệnh và điều này giải thích vì sao một người bệnh tuy đã ra khỏi vùng dịch tễ, hoàn toàn không bị tái nhiễm từ bên ngoài nữa nhưng vẫn mang bệnh dai dẳng, mạn tính, có trường hợp bệnh kéo dài đến 36 năm[1],[3].

Biểu hiện lâm sàng

Giun lươn thường gây ra nhiễm trùng mạn tính, không triệu chứng[3].

Ấu trùng khi chui qua da gây nên hiện tượng viêm da tại nơi xâm nhập[1],[6]. Khi đến phổi gây nên hội chứng Loeffler ở phổi[1].

Dấu hiệu tiêu chảy với phân lỏng như nước, đi tiêu nhiều lần trong ngày, kéo dài nhiều ngày, thường gặp trong đa số trường hợp nhiễm vừa và nặng[1],[3],[6], cảm giác nóng rát, đau ở vùng thượng vị[1],[2],[3]. Tình trạng nhiễm giun quá nhiều có thể ảnh hưởng đến ruột non và ruột già, làm gia tăng triệu chứng viêm loét đại tràng và tá tràng[6].

Hội chứng tăng nhiễm giun lươn: khi vòng đời bình thường của ký sinh trùng bị thay đổi, chủ yếu là do sự gia tăng tỉ lệ ấu trùng có thực quản phình chuyển thành ấu trùng có thực quản hình ống trong khi vẫn còn trong ruột, hậu quả là gia tăng số lượng lớn giun. Nếu chỉ hiện diện ở đường tiêu hóa và phổi, tình trạng này được gọi là hội chứng tăng nhiễm giun lươn. Tăng nhiễm có thể dẫn đến suy nhược nghiêm trọng hoặc tử vong. Bệnh nhân mắc hội chứng tăng nhiễm thường xuất hiện sốt, triệu chứng rối loạn tiêu hóa, khó thở, thở khò khè, ho ra máu, ho và yếu mệt[6].

Bệnh giun lươn lan tỏa: khi số lượng ấu trùng di cư rất lớn làm tổn thương đa cơ quan như gan, tim, tuyến thượng thận, tuyến tụy, thận, hạch bạch huyết hoặc hệ thần kinh trung ương, da và mô dưới da[6],[10].

Ở những cơ quan mà giun lươn đi qua, chúng gây xuất huyết bằng cách phá vỡ mao mạch, phản ứng viêm và gieo rắc vi khuẩn Gram âm từ phân ra khỏi lòng ruột[9],[10]. Những bệnh nhân này biểu hiện suy đa tạng, sốc nhiễm trùng, tiêu chảy nặng, nhiễm trùng huyết, xuất huyết phổi, viêm phế quản phổi, viêm màng não, áp xe não, viêm gan, viêm lách, ban xuất huyết[10]. Trừ khi chẩn đoán được nghi ngờ và điều trị kịp thời, nếu không tỉ lệ tử vong rất cao[10] từ 85% - 100%[7],[8].

Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ gây nên hội chứng tăng nhiễm giun lươn và bệnh giun lươn lan tỏa

Vòng lặp tự nhiễm (auto-infection loop) xảy ra thường xuyên, liên tục và được tăng tốc bởi tình trạng suy giảm miễn dịch[4], đáng chú ý nhất là sử dụng

corticosteroids[8], người cao tuổi[7], hóa trị liệu, lymphoma, đái tháo đường, liệu pháp ức chế miễn dịch đối với các bệnh tự miễn, bệnh nhân cấy ghép tạng, suy dinh dưỡng và nhiễm HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus type 1), HIV[5],[8],[10]. Khiếm khuyết chức năng tế bào lympho T được thấy ở nhiều bệnh nhân[6].

Corticosteroids làm giảm mức độ lưu hành bạch cầu ái toan bằng cách ức chế sự tăng sinh và tăng sự chết tế bào (apoptosis). Hơn nữa, corticosteroids gây chết tế bào lymphô chưa trưởng thành, gây mất phản ứng dưỡng bào đối với kích thích kháng nguyên Strongyloides, gây ảnh hưởng trực tiếp đến giun cái, làm tăng sản lượng của ấu trùng truyền nhiễm, do đó làm tăng nguy cơ phát triển hội chứng tăng nhiễm giun lươn[5].

Chẩn đoán - xét nghiệm:

X quang và CT-scan ngực: tổn thương thâm nhiễm và nốt không đặc hiệu[10], thỉnh thoảng có thể có tổn thương mô phỏng một khối u ác tính[7].

Công thức máu có thể cho thấy bạch cầu toan tính tăng từ 10% đến 40% tuy nhiên tỷ lệ bạch cầu ái toan không tương xứng với mức độ trầm trọng của bệnh[2],[3],[6] , trong hội chứng tăng nhiễm thường xuyên cho thấy số lượng bạch cầu ái toan bị ức chế, bệnh nhân có tăng bạch cầu ái toan ngoại biên dường như có tiên lượng tốt hơn. Ngoài ra, sử dụng corticosteroids góp phần che dấu hiện tượng tăng bạch cầu toan tính[5].

Tế bào học: bệnh giun lươn mạn tính, ở mức độ thấp rất khó chẩn đoán vì tải lượng ký sinh trùng ít. Tuy nhiên, trong bệnh cảnh tăng nhiễm giun lươn, nhiều ấu trùng được phát hiện trong tế bào học phân, dịch tá tràng, đàm, dịch rửa phế quản, dịch não tủy, nước tiểu [3],[4],[6],[7],[8],[10]. Theo Mayayo và cs (2005) tế bào học ở mẫu bệnh phẩm hô hấp cần thực hiện ở các bệnh nhân có lâm sàng phổi nghi ngờ hội chứng tăng nhiễm giun lươn[7].

Các xét nghiệm miễn dịch: thử nghiệm nội bì (ID), thử nghiệm kết tủa (previpitin test), thử nghiệm cố định bổ thể, thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang (IFA), ELISA, hệ thống kết tủa miễn dịch luciferase LIPS (luciferase immunoprecipitation systems) có giá trị gợi ý trong chẩn đoán[8],[10].

Xét nghiệm sinh học phân tử: phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (real-time polymerase chain reaction) cần đánh giá thêm[8]

Kỹ thuật Baermann cải tiến là thử nghiệm phát hiện ấu trùng Strongyloides trong phân và đờm, được phát triển bởi bác sĩ Hugo Lumbreras vào năm 1963 tại Peru hiện đang áp dụng thường xuyên để chẩn đoán vì độ nhạy cao và chi phí thấp[5].

Huyết thanh học ELISA cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu trên 90%, là phương pháp khả thi, có độ tin cậy cao, kỹ thuật thực hiện không quá phức tạp, nên có thể ứng dụng rộng rãi vào việc chẩn đoán cũng như điều tra dịch tễ học[5],[10].

Chẩn đoán phân biệt: Chẩn đoán phân biệt về hình thái của ấu trùng giun lươn bao gồm ấu trùng giun đũa, giun móc, Toxocara spp và các bệnh nhiễm trùng động vật hiếm gặp như Baylisacaris. Phân biệt hình thái học có thể cần một chuyên gia ký sinh trùng. Bối cảnh lâm sàng và huyết thanh học ELISA thường hữu ích cho chẩn đoán xác định[10].

Điều trị: Giảm liều thuốc ức chế miễn dịch xuống thấp nhất có thể được[8].

Ivermectin được dung nạp tốt, tỷ lệ thanh thải ấu trùng từ phân cao, sử dụng thành công và đã trở thành lựa chọn đầu tiên trong điều trị hội chứng tăng nhiễm giun lươn, bệnh giun lươn lan tỏa. Khuyến cáo uống Ivermectin 0,2 mg/kg/ngày, cho đến khi xét nghiệm phân âm tính kéo dài trong 2 tuần[8].

Tuy nhiên, một số vùng ở Việt Nam không sẵn có Ivermectin trên thị trường, nên phải thay thế một thuốc khác là Albendazole viên nén 400mg/lần x 2 lần/ngày, liệu trình 14 ngày trên bệnh nhân nhiễm ấu trùng giun lươn chưa biến chứng, hiệu lực của Albendazole điều trị giun lươn cao, tỷ lệ chữa khỏi sau 6 tháng là 95,65-97,83%. Albendazole là một thuốc điều trị tiềm năng cho bệnh giun lươn mạn tính ở người, thay thế khi thực tế Ivermectin không sẵn có[2].

Dự phòng

Sàng lọc bệnh nhân nhiễm giun lươn không triệu chứng là rất quan trọng để ngăn ngừa hội chứng tăng nhiễm. Bất cứ ai có nguy cơ cao, có tiền sử phơi nhiễm Strongyloides stercoralis đều phải được sàng lọc, đáng chú ý nhất là những người cần điều trị ức chế miễn dịch, quan trọng nhất là thuốc corticosteroids[8].

Tất cả các bệnh nhân có nguy cơ nhiễm giun lươn lan tỏa đều cần phải điều trị, khuyến cáo sử dụng Ivermectin 0,2 mg/kg/ngày uống trong 2 ngày liên tiếp, lặp lại sau 2 tuần[4],[6] hoặc điều trị bệnh giun lươn không biến chứng uống Ivermectin 0,2 mg/kg/ngày trong 2 ngày[8].

Giữ vệ sinh ngoại cảnh, quản lý và xử lý phân đúng vệ sinh. Áp dụng các biện pháp để ngăn chặn sự xâm nhiễm của ấu trùng giun lươn qua da như không đi chân đất, hạn chế tiếp xúc với đất bằng da trần[1].

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhiễm giun lươn có các biểu hiện lâm sàng khác nhau, gây khó khăn trong chẩn đoán. Tuy nhiên, cần lưu ý hội chứng tăng nhiễm, bệnh giun lươn lan tỏa trên cơ địa suy giảm miễn dịch như sử dụng corticosteroids, xơ gan, đái tháo đường típ 2 nhằm can thiệp điều trị kịp thời và giảm tỉ lệ tử vong. Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán miễn dịch men ELISA có giá trị cao trong chẩn đoán nhiễm giun lươn nhưng không thể đánh giá mức độ lan tỏa của ấu trùng. Tế bào học thực sự là một phương pháp đáng tin cậy để nhận diện ấu trùng trong bệnh phẩm phổi (đàm, dịch rửa phế quản phế nang). Ivermectin trở thành lựa chọn đầu tiên trong điều trị hội chứng tăng nhiễm giun lươn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Hùng Dũng (2005),** "Giun lươn Strongyloides stercoralis", In: PGS.TS. Trần Xuân Mai PGS.TS. Trần Thị Kim Dung, TS. Ngô Hùng Dũng , TS. Lê Thị Xuân, Th.S. Phan Anh Tuấn, Editor Giáo trình đại học Ký sinh trùng y học, Trường đại học y dược TP. Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, pp. 213-217.
2. **Huỳnh Hồng Quang, Triệu Nguyên Trung, Nguyễn Văn Chương, Hoàng Hồ Văn (2013)**, "Lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu lực phác đồ Albendazole trên bệnh nhân nhiễm ấu trùng giun lươn Strongyloides Stercoralis chưa biến chứng tại 5 tỉnh ven biển miền Trung Việt Nam". Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 17 * Phụ bản của Số 1, pp. 116-122.

3. **Gill G. V., Bell D. R. (1979),** "Strongyloides stercoralis infection in former Far East prisoners of war". Br Med J, 2 (6190), pp. 572-4.
4. **Keiser P. B., Nutman T. B. (2004),** "Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population". Clin Microbiol Rev, 17 (1), pp. 208-17.
5. **Marcos L. A., Terashima A., Dupont H. L., Gotuzzo E. (2008),** "Strongyloides hyperinfection syndrome: an emerging global infectious disease". Trans R Soc Trop Med Hyg, 102 (4), pp. 314-8.
6. **Markell E.K., M. Voge (2006),** "The Intestinal Nematodes", In: John D.T. , Petri W.A., Editors, Markell and Voge's Medical Parasitology, Saunders Elsevier, St. Louis, 9th. pp. 239-273.
7. **Mayayo E., Gomez-Aracil V., Azua-Blanco J., Azua-Romeo J., Capilla J., et al. (2005),** "Strongyloides stercolaris infection mimicking a malignant tumour in a non-immunocompromised patient. Diagnosis by bronchoalveolar cytology". J Clin Pathol, 58 (4), pp. 420-2.
8. **Mejia R., Nutman T. B. (2012),** "Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis". Curr Opin Infect Dis, 25 (4), pp. 458-63.
9. **Schnadig Vicki J. (2010),** "Parasitic Disease in Cytology", In: Richard L. Kradin, Editor Diagnostic Pathology of Infectious Disease, Saunders Elsevier, pp. 65-70.
10. **Sebastian Lucas, Philip Hasleton, Ann-Mari e Nelson, Neafie Ronald C. (2013),** "Pulmonary parasitic infections", In: Philip Hasleton , Douglas B. Flieder, Editors, Spencer's Pathology of the Lung, Cambridge University Press, New York, 6th. pp. 288-341.

U TUYẾN ĐA ĐẠNG Ở MÍ MẮT: THÔNG BÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Trần Hòa*, Nguyễn Bá Thùy Vân, Nguyễn Thị Hà My***

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U tuyến đa dạng (U hỗn hợp lành tính: Pleomorphic Adenoma (PA)) thường gặp ở tuyến nước bọt nhưng rất hiếm ở các vị trí khác. Chúng tôi thông báo 1 trường hợp PA ghi nhận ở mí mắt đã được xác định qua chẩn đoán giải phẫu bệnh và điều trị triệt để với mục đích rút kinh nghiệm để có hướng xử trí thích hợp hơn cho bệnh nhân.

PA ở mí mắt hiếm gặp, tỉ lệ mắc bệnh được ghi nhận từ 0,48 – 0,7% trên các tổn thương u ở mí mắt. Nguyên nhân chưa rõ, vai trò của virus SV40 và xạ trị vùng đầu cổ được xem là có liên quan. Các dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu, hầu hết u được chẩn đoán sau khi mổ thông qua việc khảo sát các đặc điểm vi thể, tính đa dạng về cấu trúc u đôi khi cũng gây khó khăn và thách thức cho các nhà giải phẫu bệnh trong 1 số trường hợp nhất là với những mẫu sinh thiết nhỏ. Phẫu thuật cắt bỏ u trọn vẹn và triệt để đủ bờ là phương pháp được lựa chọn. Sự tái phát u luôn có sự liên quan đến việc vỏ bao bị vỡ, các tế bào u bị vung vãi trong quá trình phẫu thuật, lấy không hết vỏ bao. Tỉ lệ tái phát từ 2 - 44%. BN cần được theo dõi kỹ để đánh giá sự tái phát nếu có.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu từ hồ sơ bệnh án các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh của bệnh nhân và hồi cứu y văn để đưa ra những nhận định phù hợp với điều kiện hiện có của 2 Bệnh viện chúng tôi.

Trường hợp lâm sàng: Bệnh nhân nữ, 45 tuổi xuất hiện u ở góc ngoài mí trên mắt trái trên 5 năm, chụp CT cho thấy 1 khối choán chỗ ở vị trí tuyến lệ, các cấu trúc khác bình thường, BN được phẫu thuật cắt bỏ u. U có kích thước 5x7mm, tròn đều, bờ rõ, di động. Kết quả mô bệnh học là U tuyến đa dạng lành tính và hình ảnh đặc trưng của 2 thành phần biểu mô và mô liên kết, vỏ bao còn nguyên vẹn, không ghi nhận cấu trúc tuyến lệ ở mô lân cận u.

Kết luận: U tuyến đa dạng phát triển ở mí mắt là 1 loại bệnh lý hiếm gặp trên thực tế lâm sàng. U thuộc nhóm bệnh lành tính tiến triển chậm và có tiên lượng tốt. Các đặc điểm về mô học của u giữ vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định.

SUMMARY

PLEOMORPHIC ADENOMA OF THE EYELID: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURES

Background: Pleomorphic Adenoma (PA) is usually in parotid glands. Its counterpart is rare and its occurrence in the eyelid is even rarer in clinical practice and pathology. We report a case with clinicopathological correlation of PA of the eyelid in Danang. The purpose of this case is to demonstrate on unusual and aggressive of PA. The report discusses the clinical and pathological features.

**Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện C Đà Nẵng*
***Khoa Chấn thương – Bệnh viện Mắt Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hòa
Email: tranhoadok@gmail.com
Ngày nhận bài: 31.8.2020
Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

PA of the eyelid is rarer which represents only 0,48% to 0,7% of neoplastic eyelid lesions. The etiology of PA is unknown, the oncogenic Simian Virus (SV40) may play a role in the onset or progression of PA. Prior head and neck irradiation is also a risk factor for the development of these tumors.

Initial diagnosis of PA is based on histopathological examination which is usually made after surgical resection. As PA exhibits a varied histopathologic presentation, it may be confused with Myoepithelioma, Adenoid Cystic Carcinoma, Mucoepidermoid Carcinoma and Basal Cell Adenoma in small biopsy.

The standard treatment for PA is wide excision with adequate margin. These tumors are benign but if the capsule is ruptured, they may become locally invasive and although rare malignant transformation is also possible. The recurrence is almost always as a result of incomplete excision with tumor appearing in multiple foci and being more aggressive in nature, there by requiring proper follow up. It shows a recurrence rate of 2 – 44 % after excision.

Methods: We review the clinical and pathological record of a case PA in retrospective of tumorectomy specimens and appropriate literatures.

Case reports: This study reports on PA tumor (or benign mixed tumor) of the upper left eyelid in a 45-year-old female. This mass appeared about over 5 years ago as a slowly growing small node with 5x7mm solitary, no pain, moving. The tumor was completely.

On microscopic examination, an encapsulated mass with epithelial and mesenchymal features was seen. The epithelial component presented tubular, cystic and infudibula structures while the mesenchymal component was fibrous in some areas and myxoid in others. The capsule was unbreach and no satellite lesions was appreciated. Not see lacrimal gland tissue.

Conclusion: PA of the eyelid is a rare tumor. It is a slow growing with good prognosis. The histopathology is the hallmark of diagnosis which is usually made after surgical resection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến đa dạng (PA) (hay còn gọi là U hỗn hợp) thường gặp nhiều ở tuyến nước bọt nhưng các vị trí khác cũng được ghi nhận. PA ở mắt là 1 trong các vị trí hiếm gặp tổn thương ở mắt hầu hết được ghi nhận ở tuyến lệ hoặc thành phần phụ của nó, tuy nhiên PA ở mí mắt là 1 vị trí hiếm gặp nhất [1]. Các biểu hiện lâm sàng và hình ảnh y học tương tự như các loại u khác hoặc không có hình ảnh đặc hiệu. Tất cả các trường hợp được thông báo đều được ghi nhận qua chẩn đoán mô bệnh học. Chẩn đoán giải phẫu bệnh còn là 1 chỉ điểm để tiên lượng cho sự tái phát của u sau này. Phẫu thuật cắt trọn u là 1 phương pháp điều trị được lựa chọn.

Chúng tôi thông báo 1 trường hợp PA ở mí mắt được chẩn đoán ở khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện C Đà Nẵng, điều trị và theo dõi ở Bệnh viện Mắt Đà Nẵng và hồi cứu y văn nhằm rút kinh nghiệm cho chẩn đoán lâm sàng và hình ảnh y học để đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn cho bệnh nhân.

II. TÓM TẮT BỆNH ÁN

Bệnh nhân nữ, 45 tuổi, làm nông, địa chỉ Hội An – Quảng Nam

Mã Y tế: 501/516/20002426

BN có khối u ở mí mắt trái đã lâu, hơn 5 năm, có nhìn vướng, được kiểm tra CT có biểu hiện khối choán chỗ ở vùng tuyến lệ (2/3/2020).Chẩn đoán lúc vào viện: Theo dõi U bã đậu mi trên mắt trái.

Khám lâm sàng: Mắt trái: có U mi trên ở góc ngoài, kích thước 5x7mm, bờ nhẵn, tròn đều, di động, nhãn cầu bình thường, lệ đạo sạch.

Chuyển mổ ngày 05/03/2020, chẩn đoán trước mổ U hốc mắt (T).

Quá trình mổ ghi nhận u ở mí măt (T), nằm trong túi mỡ, phẫu tích lấy trọn u dễ dàng, bề mặt u trơn láng, trắng ngà. Sau mổ BN ổn định.

Kết quả Giải phẫu bệnh: Tiêu bản P20-177

Đại thể: U tròn, bờ đều, đường kính 0,7cm, mật độ hơi chắc, mặt cắt đồng nhất, trắng ngà, vỏ bao rõ, lấy hết chuyển đúc.

Vi thể: Tăng sinh 2 thành phần biểu mô, mô liên kết, các ống tuyến đều đặn có 2 lớp tế bào, mô đệm có nhiều chất nhầy, chất nhầy dạng sụn, ít tế bào xơ non, không thấy cấu trúc mô tuyến lệ.

Kết luận: U tuyến đa dạng lành tính (U hỗn hợp lành tính).

III. BÀN LUẬN

PA là khối u có nhiều quan điểm về tên gọi do sự phong phú về đặc điểm mô học của nó. Từ năm 1793 C.G.Siebold và J.B.Siebold năm 1797 đã có những mô tả đầu tiên về loại u này. Năm 1853 Paget đã có những ghi nhận về mặt lâm sàng. Năm 1859 Billroth đã trình bày luận văn về PA. Thuật ngữ U hỗn hợp (Mixed tumor) đã được Minssen áp dụng từ năm 1874 và được khá nhiều tác giả khác áp dụng cho đến nay. Từ năm 1909, Fick và Patey (1930) đã cho rằng thuật ngữ này không chính xác đã có 1 sự tranh cãi về bệnh sinh, không hiểu vì lý do gì mà ở thời điểm này u được mang 1 cái tên khá dài và không chính xác được sử dụng: Chondro-myxo-haemato-endothelio-sarcoma!!!

Wartmann (1980) cho rằng U xuất phát từ tế bào nội mô bạch mạch, Volkmann (1895), Martini (1907), Hansemanm (1910) đều cho rằng u có nguồn gốc từ tế bào nội mô. Hinsberg (1899), Cuneo, Veau (1900), Wood (1904), Chevassa (1910) và Sobolew (1912) cho rằng u có nguồn gốc từ cung mang để giải thích cho sự có mặt sụn và xương trong u. Forgue và Massabuau (1908) lại phân loại nó theo hướng phôi thai học như U tinh hoàn; Mc Gregor và Worrkman (1906)) xem như là U quái ở vùng cổ. Krompechor (1908) cho rằng PA là 1 loại U tế bào đáy nhưng những quan điểm này không được ủng hộ và nhanh chóng loại bỏ. Trong khi đó, quan điểm u có nguồn gốc thật sự từ biểu mô đã được rất nhiều tác giả ủng hộ. Harvey (1938) đã cho rằng không chỉ sụn mà chất giả sụn hoặc dạng sụn nhầy hình thành từ thành phần biểu mô và mô đệm u thoái hóa. Các tế bào biểu mô đứng thành ổ trong khoang co kéo ở trong thành phần nhầy đồng nhất không có tế bào tương tự như những ổ sụn. Fry (1927) đã ghi nhận tương tự có 1 vùng chất nhầy bắt màu đậm quanh các tế bào riêng rẽ [8]. Năm 1961, Hirsch và Helwig đã dùng thuật ngữ Chondroid Syringoma cho rằng u xuất phát từ thành phần tuyến mồ hôi với sự thay đổi thứ phát ở mô đệm nhưng đã không được thừa nhận [11].

Ngày nay các y văn thường dùng U tuyến đa dạng để thay thế cho các tên gọi khác, cấu trúc được thể hiện bởi 2 thành phần biểu mô và liên kết, được cho rằng u xuất phát từ tế bào cơ biểu mô bên ngoài vùng chuyển tiếp của cấu trúc ống tuyến [15]. Ngoài tuyến nước bọt, PA còn tìm thấy ở khẩu cái, những vùng khác ở vùng mặt, khoang miệng, môi, má, thanh quản và tuyến lệ, có khả năng xuất phát từ tuyến nhầy, tuyến dịch trong [8].

Bệnh sinh của PA hiện nay chưa rõ nhưng có bằng chứng cho rằng có 1 mối liên quan

sau 15-20 năm nhiễm xạ. Việc xạ trị vào vùng cổ được coi là yếu tố nguy cơ cho sự phát triển u. Một nghiên cứu khác còn cho thấy virus SV40 có thể có vai trò trong sự hình thành và phát triển PA [9].

Theo y văn, ở khu vực quanh hốc mắt PA thường xuất phát từ tuyến lệ chính nhưng khi u ở thùy mí mắt nó có thể tương tự như u ở mí mắt, nhưng cũng có thể gặp ở những tuyến lệ phu Krause và Wolfring ở kết mạc cùng đồ tổn thương tạo ra cục ở mí nhưng không phát triển ở lớp chân bì. Khi khối u nằm ở vùng thái dương mí trên sẽ khó phân biệt nó xuất phát từ tuyến mồ hôi của mí mắt hay là từ thùy mí mắt của tuyến lệ nên trong kết quả chụp CT bệnh nhân được chẩn đoán U vùng tuyến lệ, hình ảnh mô học của tuyến lệ có thể có trong 1 phần u hay vùng lân cận u khi u có nguồn gốc xuất phát từ tuyến lệ [4,15]. PA từ tuyến Wolfring sẽ có hình ảnh của các thành phần vành tuyến ở ngoại vi khi u ở trong bờ trên của sụn mi [4]. Cho đến thời điểm này, PA ở tuyến lệ phụ Popoff chưa thấy thông báo [15]. Mô tuyến lệ lạc chỗ cũng được tìm thấy ở sụn mi và vùng da mi trên liên quan với sự lạc chỗ của lông mi những không bao giờ ở rìa mí mắt.

Trong trường hợp của chúng tôi mặc dù khối u nằm ở góc ngoài của mi trên, xa rìa trên của bờ mi, tách hẳn với tuyến lệ chính, nằm trong lớp chân bì của mí mắt và không có bất kỳ thành phần nào của tuyến lệ khi khảo sát vì thế, u được xem như là xuất phát từ mí mắt. Trong một số trường hợp qua thăm khám lâm sàng, qua những nghiệm pháp tác động lên tuyến lệ có thể giúp cho việc xác định nguồn gốc xuất phát u [3]: Việc xem xét mối tương quan giữa lâm sàng – giải phẫu bệnh vẫn luôn có giá trị trong đánh giá PA. Mặc dù có nguồn gốc phôi thai học khác nhau nhưng giữa tuyến nước bọt với tuyến lệ, tuyến khác có ít nhiều tương quan nên sự phân loại PA trong tuyến nước bọt vẫn được áp dụng cho các vị trí khác [13]. PA thường gặp nhiều ở tuyến nước bọt nhưng ở tuyến lệ, mí mắt là một trong những vị trí hiếm gặp. Tỉ lệ PA được tìm thấy ở mí mắt có 1 sự thay đổi từ 0,48% - 0,7% [10,11,16]. Ở Việt Nam và tại cơ sở chúng tôi chưa tìm được tỉ lệ mắc bệnh của PA ở mí mắt cũng như các vị trí khác ở mắt.

PA ở mí mắt thường được ghi nhận là 1 khối đặc, chắc bờ rõ nhưng không đều, không loét và tiến triển chậm [11,15] tuổi trung bình là 50 tuổi, nhỏ nhất là 12 tuổi [3]. Qua những thông báo riêng rẽ cho thấy nam gặp nhiều hơn nữ nhưng theo Sushma thì nữ gặp nhiều hơn nam [17], đường kính dao động từ 4 – 17mm, thường ở mi trên nhiều hơn mi dưới [15]. Vì u tiến triển chậm nên trung bình sau 4 năm mới đi khám và điều trị, thời gian phát hiện bệnh dao động từ 5 – 8 năm [15]. Ở BN chúng tôi có biểu hiện tương tự như các tác giả khác: U ở mí mắt trái, cứng, giới hạn rõ, di động, bề mặt trơn láng, kích thước 7mm, thời gian mắc bệnh trên 5 năm.

Các biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh của PA không có tính đặc hiệu, tương tự như các loại u khác ở quanh hốc mắt; CT có giá trị trong các tổn thương lan rộng, đối với các tổn thương khó đánh giá với phần xung quanh và xâm nhiễm nội sọ thì MRI có giá trị hơn. Chẩn đoán hình ảnh giúp cho việc định vị khối u, kích thước u và sự lan tràn ra xung quanh đặc biệt là đến xương [14]. Tuy nhiên, hình ảnh CT độ phân giải cao được coi như là 1 phương tiện đánh giá u trước mổ trong hốc mắt và đề xuất sinh thiết hay không sinh thiết trước mổ [5].

Với phương pháp nhuộm HE trong chẩn đoán mô bệnh học được coi là tiêu chuẩn

vàng để xác định PA. HMMD chỉ là những phương pháp đánh giá hỗ trợ [1]. Đặc điểm của PA về mặt giải phẫu bệnh đã được nhiều y văn mô tả cụ thể và chi tiết, tính chất chung của PA được ghi nhận:

- Về mặt đại thể: PA có 1 vỏ bao giả quanh khối u đây là điều bắt buộc cần xem xét vỏ bao này thật cẩn thận để phát hiện bằng chứng của sự phá hủy vỏ bao [17].

- Về vi thể: PA thể hiện 1 cách ý nghĩa tính không đồng nhất về mô học có 1 sự thay đổi về tỉ lệ thành phần biểu mô và liên kết trung mô. Thành phần biểu mô có tính chất 2 lớp tế bào, túi tuyến (acini), những ống nhỏ không đều, xếp thành dải và ở quanh tế bào cơ biểu mô. Các thành phần lan tỏa 1 cách không điển hình trong nền chất nhầy chứa chất dạng sụn, hiếm khi có các ổ xương, những ổ chuyển sản gai và hầu hết các trường hợp không có bằng chứng nghịch sản, nhân chia bất thường. Chất dạng sụn nhầy, các ống – tuyến biệt hóa là hình ảnh đặc trưng của PA. Theo Roijer, không có sự khác biệt về mặt sinh học khối u giữa u có nhiều thành phần biểu mô với những khối u có thành phần trung mô chiếm ưu thế [11].

Ở trường hợp BN của chúng tôi, tính chất vi thể được thể hiện 1 cách đặc trưng của PA. Hầu hết các trường hợp chẩn đoán PA đơn giản trên mẫu mô có kích thước phù hợp [13]. Tuy nhiên do u có thể hiện nhiều hình thái khác nhau nên trên những mẫu sinh thiết nhỏ chẩn đoán sẽ gặp nhiều khó khăn hơn trong sự đánh giá hình ảnh tế bào [2,12,15]. Các thành phần riêng rẽ trong PA có khả năng nhầm lẫn đến các loại khác khi có những tính chất mô học tương tự, Speight [12] đã cho thấy:

Đặc điểm	Tương đồng với
1-Hình dạng lộn xộn 2-Ống tuyến có 2 lớp tế bào và các thành phần dạng sàng 3-Ống tuyến 2 lớp tế bào với tế bào sáng ở ngoài 4-Các ổ tế bào dạng đáy hay dạng biểu mô 5-Mô đệm dạng nhầy 6-Mô đệm dạng sụn 7-Tế bào có dạng tương bào 8-Tế bào có biểu mô hình thoi 9-Chuyển sản gai 10-Chuyển sản phồng bào	K biểu mô tuyến đa dạng mức độ thấp K biểu mô dạng tuyến nang K biểu mô cơ biểu mô U tuyến đáy hay K biểu mô tuyến U nhầy, u thần kinh Sarcoma sụn U tương bào Sarcoma hay u mô mềm K tế bào gai U phồng bào

Khi đó PA cần chẩn đoán phân biệt với các loại u sau:

*U cơ biểu mô: cũng có những thành phần như PA nhưng thiếu vắng các ống tuyến điển hình và biệt hóa, vắng mặt các ổ dạng sụn và dạng sụn nhầy.

*K biểu mô dạng tuyến nang (Adenoid Cystic Carcinoma - ACC): cũng thể hiện sự biệt hóa của cơ biểu mô và biểu mô, phân biệt giữa PA và ACC là 1 vấn đề quan trọng được Alice nhấn mạnh và khuyến cáo [2]; ACC với cấu trúc lòng ống có khác hơn: không có lớp tế bào cơ biểu mô bên ngoài tách lớp trung mô đệm, các tế bào chế tiết có

bờ thẳng với màng đáy rõ, thành phần hyaline nhiều ở trong các khoang giả tuyến ở PA ngoài thành phần ống – tuyến rõ ở bên trong, bên ngoài lớp tế bào cơ biểu mô xâm lấn vào mô đệm hình ảnh thâm nhiễm vào cơ và xu hướng xâm lấn vào rìa thần kinh cũng được biểu hiện trong ACC. Các chỉ điểm HMMD được áp dụng để tham khảo trong chẩn đoán phân biệt PA và ACC là Ki67, p53, MYB có tỉ lệ dương tính cao trong ACC và PLAG1 (+) trong PA [1,2,15].

*K biểu mô nhầy bì loại tế bào trung gian: cũng có hình ảnh tương tự tế bào đáy/ cơ biểu mô của PA có thể tạo ra thành phần ngoại bào nhưng không có khả năng tạo ra mô đệm dạng sụn nhầy, lớp tế bào vảy có ít hình ảnh sừng hóa hơn PA.

*U tuyến tế bào đáy: được coi là 1 thành phần của PA trước đây được xem như là 1 u tuyến đơn dạng, nó không có thành phần sụn nhầy và chỉ hiện diện 1 dạng tế bào dạng đáy.

Đặc điểm nổi bật được ghi nhận là tế bào hyaline (1 biến thể của tế bào cơ biểu mô) chỉ có mặt trong PA và vắng mặt trong các loại u khác đây là hình ảnh quan trọng để chẩn đoán xác định PA [7,12].

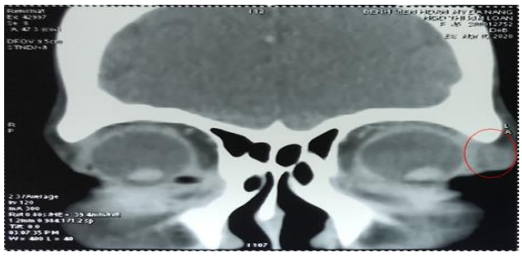
Sự chuyển dạng ác tính của PA:

Đặc điểm hình thái học của u không nằm trong tiêu chí để đánh giá sự tiến triển ác tính. Sự ác tính của u được cho rằng khi có biểu hiện xâm lấn bờ hoặc xâm lấn vỏ bao. Hình ảnh phân bào không được xem như là 1 yếu tố tái phát hay di căn; nhiều tế bào bất thường và đa dạng được đề cập như là 1 yếu tố nằm trong nhóm tiềm năng ác tính [1]. Tuy nhiên, theo Speight sự xâm nhập vào vỏ bao là hình ảnh thường gặp và cho rằng đây là hình ảnh thông thường của PA và không thể xem nó như là 1 dấu hiệu ác tính và cần lưu ý 1 thùy của u có thể tách biệt hẳn với khối u chính và tế bào u lan xa 1,5mm từ tổn thương ban đầu không thể coi là 1 sự tiến triển ác tính [12]. Vấn đề chuyển dạng ác tính đối với những trường hợp u tái phát vẫn còn nhiều bàn cãi, sự tái phát của PA lành tính vẫn là lành tính [18].

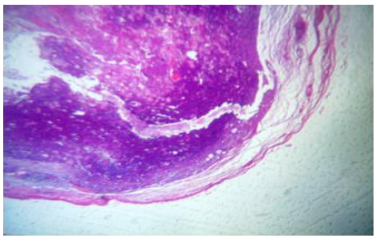
Những nghiên cứu trong những năm gần đây đều lưu ý đến nguy cơ PA trở thành ác tính nếu như không được điều trị hoặc điều trị không triệt để. Sự ác tính hóa là 1,5% trong thời gian u tồn tại 5 năm và lên đến 9,5% khi u đã có hơn 15 năm [14]. Theo William: 10% sẽ trở thành ác tính sau 20 năm và 20% sau 30 năm [17]. Khoảng từ 6-10% PA sẽ tiến triển thành ác tính [12]. Hình ảnh dự báo cho những thay đổi ác tính bao gồm: tuổi, kích thước u, thời gian tồn tại u, mô liên kết có hình ảnh hyaline hóa, những ổ vôi hóa [12]. Hiện nay chưa có 1 chỉ điểm sinh học nào giúp cho việc dự báo sự chuyển dạng ác tính của PA 1 cách chắc chắn [17]. Sự chuyển dạng ác tính của PA có ý nghĩa nếu như nó không được lấy hết trong lần phẫu thuật đầu tiên [17].

Qua các thông báo được tiếp cận cho thấy PA ở mí mắt chuyển dạng ác tính hiếm hơn ở các vị trí khác thậm chí chưa được ghi nhận [1,4,6,15]. Điều này theo chúng tôi là do PA ở mí mắt kích thước nhỏ, bệnh nhân nhanh chóng hợp tác điều trị vì chất lượng sống bị ảnh hưởng nên xử trí được dễ dàng, thuận lợi và triệt để hơn so với các vị trí của bệnh tuyến nước bọt. Các y văn đều thống nhất phẫu thuật là phương pháp điều trị duy nhất được lựa chọn, PA cần cắt bỏ rộng rãi, cần được tiến hành thận trọng vì nó có 1 xu hướng tái phát cao: Sự phá vỡ vỏ bao, sự reo rắc các thành phần u trong quá trình bóc tách, PA dễ cấy ghép vào mô xung quanh, sự loại bỏ u không hoàn toàn đều là những nguy cơ cho sự tái phát u [14]. Cần lưu ý PA là 1

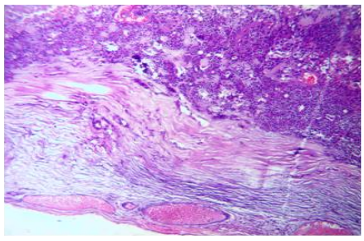
tổn thương có vỏ bao và 1 lớp vỏ bao thay đổi bề dày không đồng nhất, ở 1 thời điểm nào đó u cũng thể hiện sự xâm lấn vào 1 bên nào đó của vỏ bao [14]. Mặc dù là u lành tính nhưng nếu vỏ bao bị phá vỡ và phẫu thuật không lấy được toàn bộ khối u thì u chắc chắn sẽ có sự tái phát và xâm lấn tại chỗ [4,14]. Do vậy sự nguyên vẹn của vỏ bao là 1 vấn đề quan trọng trong quá trình phẫu thuật. Vai trò của giải phẫu bệnh sau mổ là đánh giá được sự nguyên vẹn này. Sự tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị đã làm giảm sự tái phát và chuyển dạng ác tính của PA [17]. BN của chúng tôi đã được điều trị triệt để và thuận lợi vì qua xét nghiệm giải phẫu bệnh cho thấy vỏ bao còn nguyên vẹn nhưng vẫn cần được theo dõi thêm.



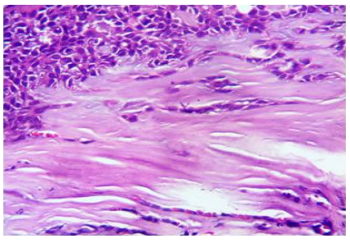




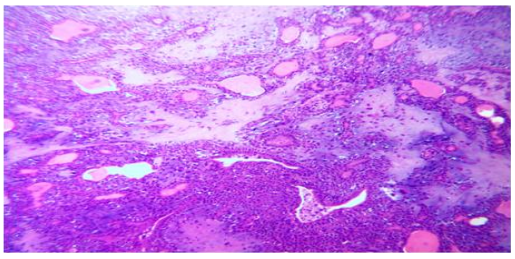
x4



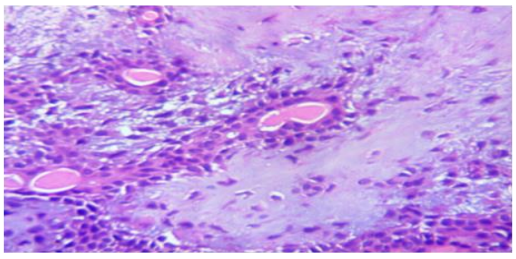
x10



x40



x10



x40





IV. KẾT LUẬN

Qua 1 trường hợp PA ở mí trên mắt trái ở 1 bệnh nhân nữ 45 tuổi được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện C và Bệnh viện Mắt Đà Nẵng và hồi cứu y văn cho thấy PA ở mí mắt là 1 biểu hiện bệnh lý hiếm gặp, có 1 tiến triển chậm, có tiên lượng tốt. Chẩn đoán chỉ xác lập sau khi có được kết quả mô bệnh học. Việc kết hợp lâm sàng và Giải phẫu bệnh sẽ thuận lợi cho sự xác định vị trí nguồn gốc u. Đánh giá sự nguyên vẹn của vỏ bao rất quan trọng trong việc tiên lượng sự tái phát u. Phẫu thuật cắt bỏ triệt để đủ bờ rìa khối u là phương pháp điều trị được lựa chọn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aileen A.Yam (2016)** – Apocrine mixed tumor of the eyelid: A case report – Diagnostic pathology 11, 32 DOI: 10.1186/513000-016-0483-5.
2. **Alice Rashid et al (2014)** – Avoiding the major complication of Ophthalmic Pathology: Misdiagnosis. A review of three common diagnostic challenges – Seminars in Opthalmology 29(5-6) 468-474.
3. **Ebube.E et al (2013)** – Pleomorphic Adenomas of the lower eyelid: A cases series – Ophthalplast Rconst Surg Vol 29, No1: e14-e17.
4. **E.Mencia – Gutierrez (2001)** – Chondroid Syringomas of the eyelid: Two cases – European J.Ophthalmology Vol11 No1:80-82.
5. **Geoffrey E.Rose (1992)** – Pleomorphic Adenoma of the lacrimal gland – Br.J.Ophthalmology 76: 395-400.
6. **Gurudutt M.Kameth (2015)** – Pleomorphic Adenoma of the eyelid: A case report – Muller J.medical sciences and research Vol 6 iss1 Jan-Jun: 84-85.
7. **J.D.Lomax Smith (1978)** – The hyaline cell: A distinctive feature of "mixed" salivary tumor – Histopathology 2: 77-92.
8. **J.Malcolm Cameron (1961)** – Tumor of Salivary tissue – J.Cli.Path 14: 232-248.
9. **Marcella Martinelli (2002)** – Simian Virus 40 sequences and expression of the viral large T antigen oncoprotein in Human Pleomorphic Adenoma of parotic glands – A.J.P Vol 161, No4: 1127-1133.
10. **Mary Ho et al (2013)** – Eyelid tumor and pseudotumor in Hongkong: A ten years experience – Hongkong Med J.Vol19 No2 April: 150-155.
11. **N.N.Tyogi (1996)** – Pleomorphic Adenoma of skin (Chondroid Syringoma) involving the eyelid – JPGM, Vol2, issue 4: 125-126.
12. **Paul M.Speight (2007)** – Update on diagnostic difficulties in lesions of the minor salivary gland – Head and neck Pathol 1: 55-60.
13. **Ramon J.Font (2006)** – Tumor of lacrimal gland in: Tumor of the eye and ocular adnexal – AFIP – Series 4: p.223-225.
14. **Sahana G.(2016)** – Pleomorphic Adenoma in unusual locations: Report of 4 cases – Indian.J.Basic and Applied Medical Research: Dec. Vol6 issue 1: 634-637.
15. **Sotiria Pelioura (2013)** – Pleomorphic Adenoma (formerly Chondroid Syringoma) of the eyelid margin with a pseudocystic appearance – Survey of Ophthalmology 58: 486-491.
16. **Sushma TA (2018)** – Epidemiology of Neoplastic eyelid lesions in tertiary case hospital – Indian.J.Pathology and oncology: Jan-March 5(1): 67-74.
17. **William Harrison (2018)** – Pleomorphic Adenoma of the lacrimal gland: A review with update on malignant transformation and molecular genetics – Saudi.J.Ophthal 32: 13-16.
18. **Nguyễn Sào Trung (1994)** – Bệnh tuyến nước bọt trong "Nguyễn Sào Trung – Bệnh học các tạng và hệ thống" – trang 32 – Nhà xuất bản Y học.

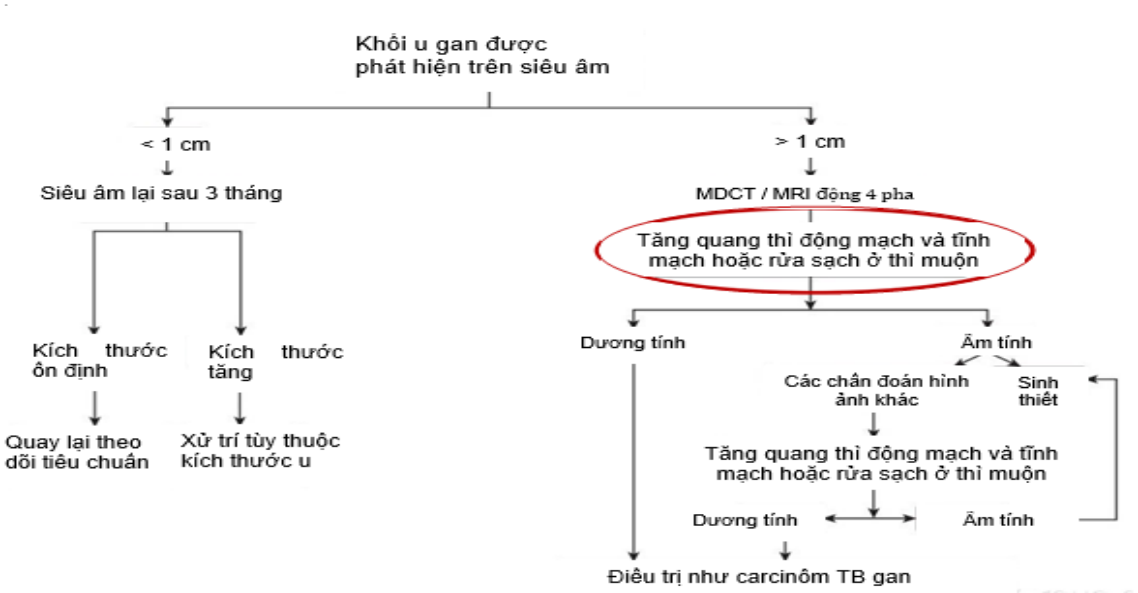
CÁC ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ BIỂU HIỆN TRÊN HÌNH ẢNH HỌC CÁC TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ VÀ UNG THƯ CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN
HISTOPATHOLOGICAL AND IMAGING FEATURES OF PRECUSOR AND CANCEROUS LESIONS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Nguyễn Đức Duy*, Hoàng Văn Thịnh*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là 1 u nguyên phát ở gan và phần lớn xảy ra ở những bệnh nhân có viêm gan mạn và xơ gan trước đó. Nguồn gốc tế bào u được cho rằng xuất nguồn từ tế bào gốc gan[1]. U diễn tiến theo hướng xâm lấn tại chỗ, lan tràn trong gan và di căn xa.

Tình trạng của HCC đã thay đổi nhanh chóng trong những năm gần đây. Trong quá khứ, bệnh nhân thường đến với giai đoạn muộn trong tình trạng đau bụng, sụt cân và suy giảm chức năng gan. Ngày nay, nhờ vào các phương tiện chẩn đoán, BN thường được chẩn đoán ở các giai đoạn sớm hơn. Các phương tiện tầm soát gồm định lượng AFP huyết thanh và hình ảnh học (Hình 1).

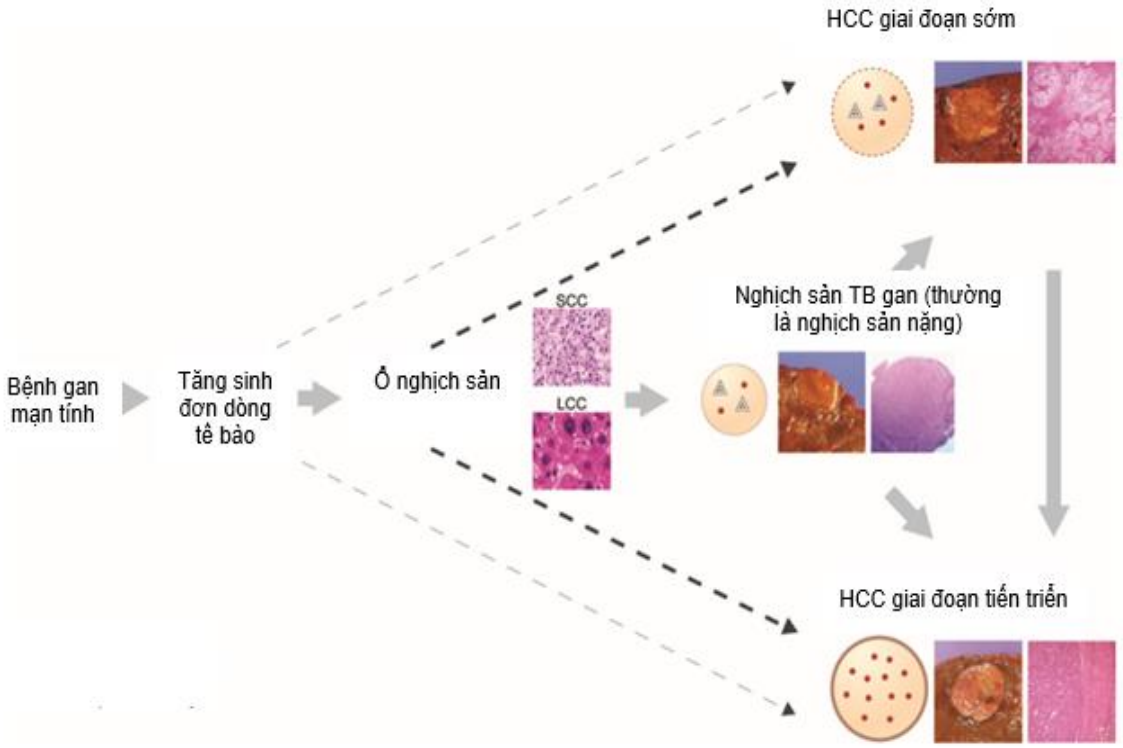


Hình 1: Lưu đồ chẩn đoán Ung thư tế bào gan[4]

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Duy
Email: duynguyen041192@outlook.com.vn
Ngày nhận bài: 15.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Điều trị bệnh nhân ở giai đoạn đầu là phẫu thuật cắt bỏ khối u. Nhiều bệnh nhân đến khi bệnh đã tiến triển xa hơn, có thể cần phải ghép gan để điều trị. Tuy vậy, chi phí cao và nguồn gan để ghép hạn chế nên chỉ có 1 số lượng nhỏ bệnh nhân có thể tiếp cận với phương pháp điều trị này. Đối với các bệnh nhân còn lại, các phương pháp dùng sóng radio cao tần, thuyên tắc mạch và hóa trị có thể kéo dài thời gian và chất lượng cuộc sống[13].

Trước khi đến giai đoạn ung thư tế bào gan, gan đã trải qua 1 loạt biến đổi tiền ung thư từ trước như u tuyến tế bào gan, thay đổi tế bào nhỏ, thay đổi tế bào to, nốt nghịch sản nhẹ, nốt nghịch sản nặng (Hình 2)



Hình 2: Con đường diễn tiếp tới ung thư tế bào gan[16]. SCC, thay đổi tế bào nhỏ; LCC, thay đổi tế bào lớn

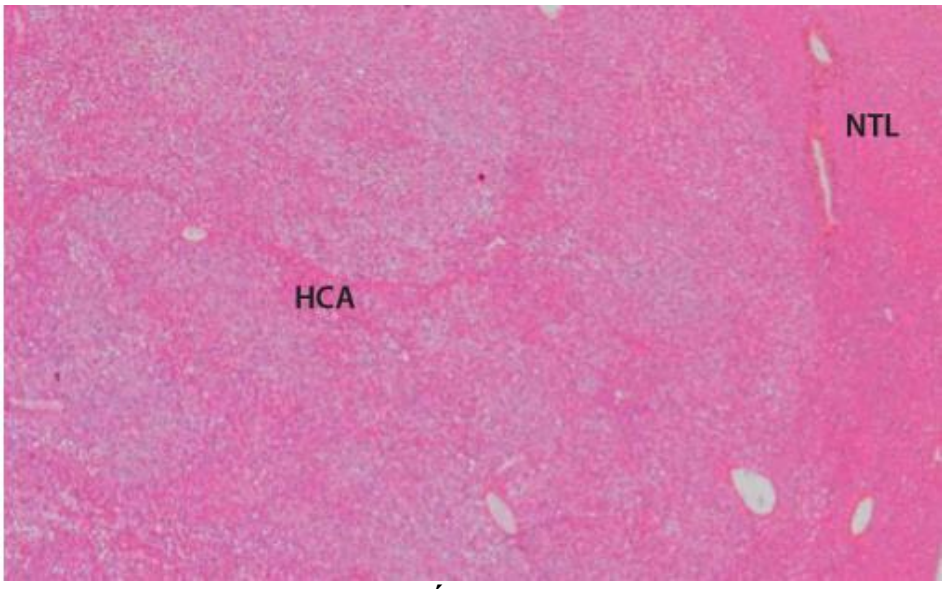
II. CÁC TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ

U tuyến tế bào gan (Hepatocellular Adenoma - HCA)

Được xem như là 1 u lành tính ở gan xuất nguồn từ tế bào gan. Trên đại thể, u thường nằm ở vùng dưới vỏ, giới hạn rõ, màu cắt vàng và không có vỏ bao. U thường có hiện tượng xuất huyết. Có 3 phân nhóm lớn của u tuyến tế bào gan, được phân chia dựa trên sinh học phân tử, đi kèm với các biểu hiện lâm sàng, giải phẫu bệnh và có tiềm năng ác tính khác nhau[3].

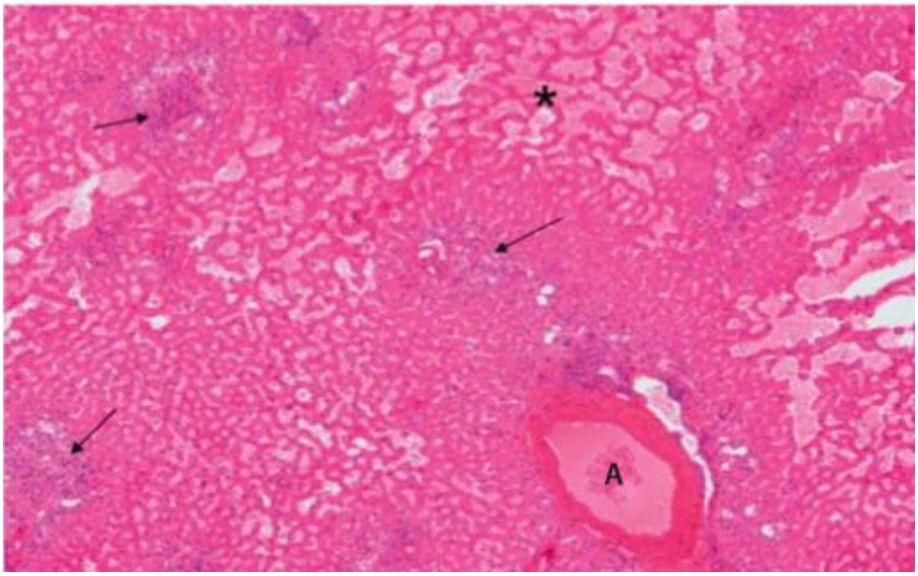
- U có đột biến HNF1-α: Thường đi kèm với thoái hóa mỡ, không có bất thường về tế bào hay cấu trúc gan và không có tiềm năng hóa ác. Mô u chỉ chứa các TB viêm và mạch máu (Hình 3)[15].
- U có đột biến β-Catenin: đây là 1 u có tiềm năng hóa ác cao với các tế bào và cấu trúc mô học dị dạng, nghịch sản, thậm

chí có những vùng HCC bên cạnh những vùng u tuyến. Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) cho β-Catenin để chẩn đoán. Thể bệnh này thường gặp ở nam giới và những người có nhiều yếu tố nguy cơ[15].



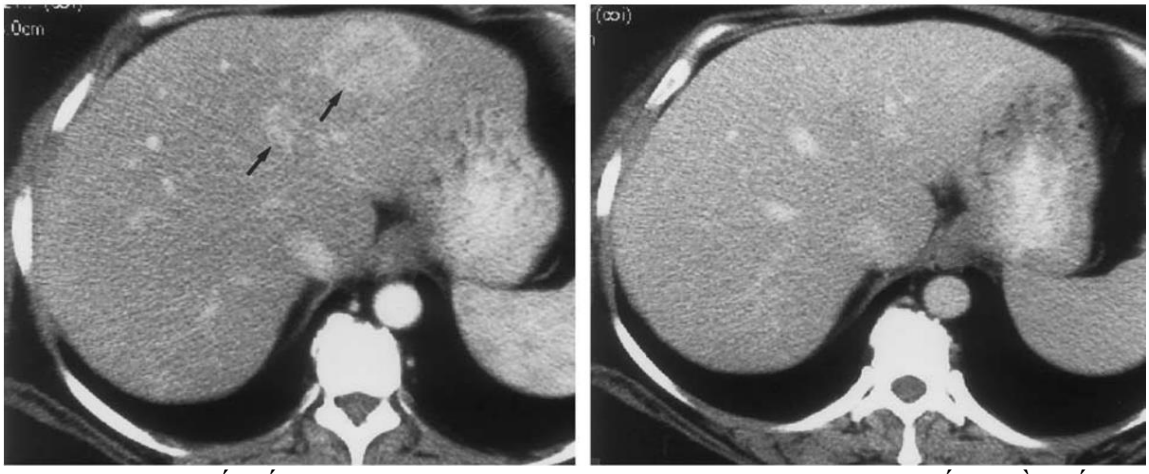
Hình 3: HCA dạng đột biến HNF1-α. U không có vỏ bao, giới hạn rõ và thoái hóa mỡ nhiều

- U tuyến tế bào gan dạng viêm: chiếm 50% số ca HCA, thường gặp ở người béo phì và nghiện rượu. Đặc trưng về mô học là sự thấm nhập các tế bào viêm, TM dạng xoang giãn rộng, động mạch thành dày, sung huyết. Nhuộm HMMD với SAA và CRP dùng để chẩn đoán (Hình 4) [3].



Hình 4: HCA dạng viêm với các xoang tĩnh mạch giãn rộng (*), thấm nhập tế bào viêm (mũi tên) và mạch máu thành dầy, sung huyết (A).

Trên CT Scan có cản quang, hình ảnh ở phim không cản quang và thì muộn cung cấp những gợi ý chẩn đoán quan trọng. Những tế bào thoái hóa mỡ hay những vị trí xuất huyết có thể dễ dàng phát hiện được trong các pha của phim chụp. Đậm độ của khối u so với mô gan kế cạnh phụ thuộc vào các thành phần trong khối u, mô gan. Bởi vì hầu hết khối u có thành phần là tế bào gan và 1 ít tế bào Kupffer, hầu hết các u sẽ có tăng đậm độ trong thì động mạch và sẽ trở về cùng đậm độ với mô gan lành chung quanh trong thì tĩnh mạch và thì muộn (Hình 5)[8]. Những bệnh nhân có bệnh gan nhiễm mỡ, mô u sẽ tăng đậm độ so với mô gan lành trong tất cả các thì.



Hình 5*: Đa u tuyến tế bào gan. (a) Phim CT Scan ở thì động mạch cho thấy nhiều nốt giàu mạch máu (mũi tên). (b) Ở thì tĩnh mạch, khối u có cùng đậm độ với nhu mô gan xung quanh. U có thể có những vị trí xuất huyết mới, được thể hiện trên phim không cản quang bởi 1 vùng tăng đậm độ (Hình 6). Vùng xuất huyết cũ sẽ thể hiện bằng 1 vùng giảm đậm độ không đồng nhất trong u.*



Hình 6: Tổn thương giảm đậm độ với 1 vùng xuất huyết tăng đậm độ ở trung tâm (mũi tên) trên phim CT Scan không cản quang.

Trên phim CT Scan có cản quang, gần như rất khó phân loại HCA và đánh giá nguy cơ tiến triển tới HCC. MRI đóng vai trò tốt hơn trong việc phân loại HCA[10] (Bảng 1).

Chẩn đoán phân biệt với HCA thường nhất và cũng khó khăn nhất, là HCC. Các đặc điểm gợi ý bao gồm:

- Tổn thương giảm đậm độ so với mô gan lành với hình ảnh washout trên phim CT ở thì tĩnh mạch và thì muộn.
- Tăng quang ngoài rìa khối u ở thì muộn.

Dù vậy, đôi khi rất khó phân biệt HCC biệt hóa tốt và HCA, không chỉ trên hình ảnh học mà ngay cả trên mẫu sinh thiết[6].

Bảng 4: Các đặc điểm để phân loại u tuyến tế bào gan trên phim MRI

Đặc điểm MRI của các phân nhóm HCA khác nhau			
Phân nhóm	**Hình ảnh T1**	**Hình ảnh T2**	**Hình ảnh T1 với thuốc cản từ**
HCA dạng viêm	Đồng đậm độ hoặc tăng nhẹ đậm độ, không giảm tín hiệu khi sử dụng trình tự chuyển dịch hóa chất	Tăng đậm độ lan tỏa	Tăng cường độ mạnh trong thì động mạch và tiếp tục duy trì trong thì tĩnh mạch cửa và thì muộn
HCA với đột biến HNF - 1α	Tăng hoặc đồng đậm độ, có sự sụt giảm tín hiệu lan tỏa khi sử dụng trình tự dịch chuyển hóa chất	Đồng đậm độ hoặc tăng nhẹ đậm độ	Tăng cường độ vừa phải trong thì động mạch và không tồn tại ở thì tĩnh mạch cửa và thì muộn
HCA với đột biến β-Catenin	Không có đặc điểm MRI đặc trưng		

Thay đổi tế bào nhỏ và thay đổi tế bào to

Thay đổi tế bào to được định nghĩa là tế bào gan tăng cả về kích thước bào tương lẫn kích thước nhân (như thế, tỷ lệ nhân/bào tương được bảo tồn), nhân dị dạng, tăng sắc. Đây là nhóm hỗn hợp. Ở những bệnh nhân xơ gan do tắc mật, các tế bào này có tỷ lệ tăng sinh thấp, tỷ lệ apoptosis cao và không có những biến đổi gene giống trong HCC. Đây được coi là những TB gan phản ứng với tình trạng viêm mạn. Nhưng ở những bệnh nhân nhiễm virus B, C, các tế bào to tăng sinh đơn dòng, nhiều đột biến gene và mất ổn định nhiễm sắc thể. Người ta cho đây là tổn thương tiền ung rất sớm[16].

Thay đổi tế bào nhỏ có đặc điểm các tế bào gan giảm kích thước, nhân to, dị dạng, tăng sắc, bào tương ưa kiềm, vè hình thái học tương tự với HCC biệt hóa tốt. Trên hình ảnh học, không thể ghi nhận được quá trình biến đổi ung thư sớm này[16].

Nốt nghịch sản

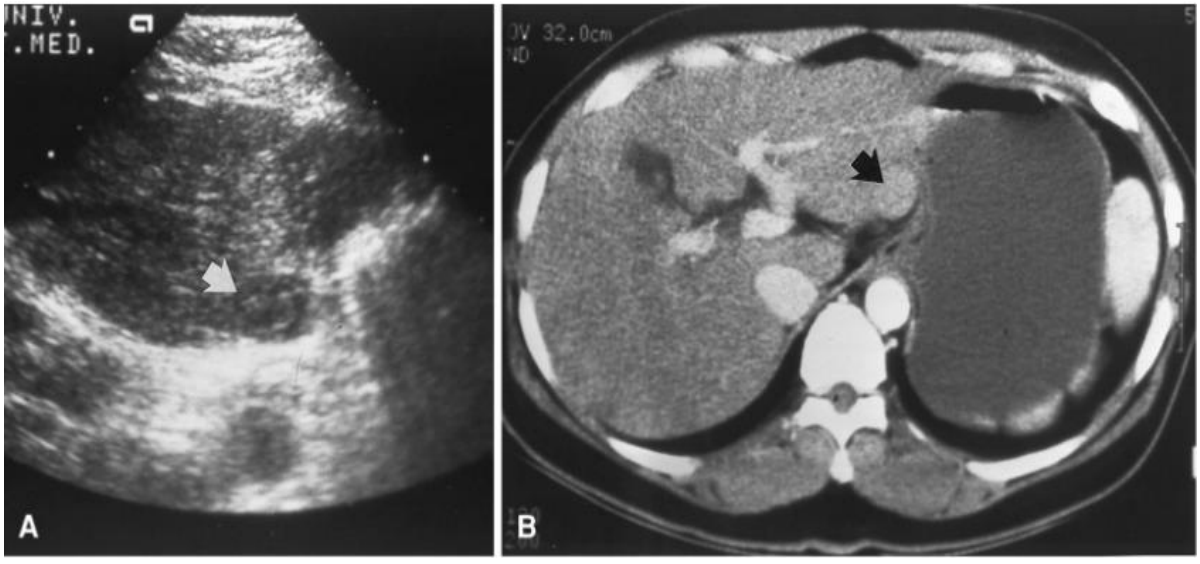
Nốt nghịch sản là 1 tổn thương dạng nốt khác biệt với mô gan lành xung quanh, kích thước thường > 1cm. Nốt nghịch sản được

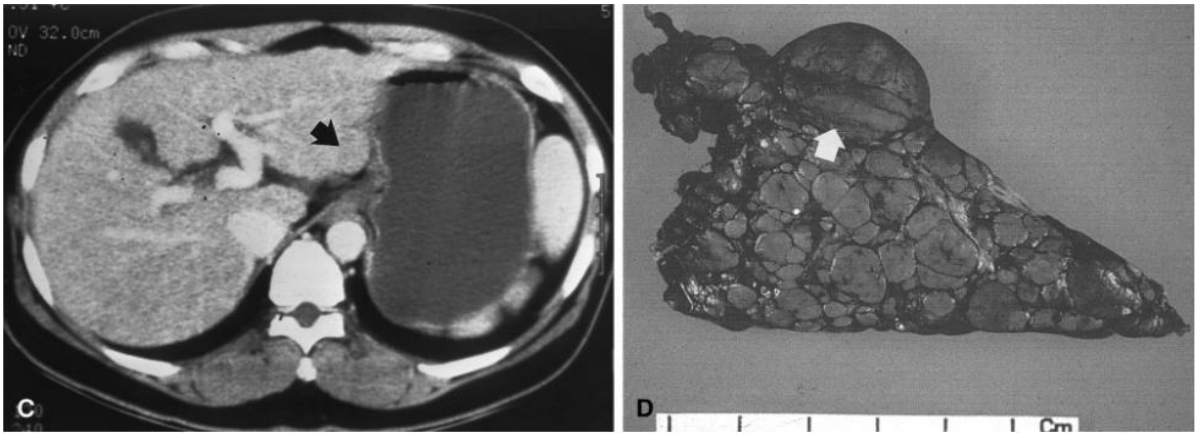
chia thành nghịch sản độ cao và độ thấp.

Nốt nghịch sản độ thấp: không có sự dị dạng về mặt tế bào và cấu trúc, nhưng đây là một sự tăng sinh đơn dòng. Bộ ba khoảng cửa vẫn còn khá bình thường. Lúc này, máu cung cấp cho vùng tổn thương là sự hòa trộn giữa máu tĩnh mạch cửa và máu động mạch gan tân sinh. Trên CTAP, những tổn thương này có thể tích máu tĩnh mạch cửa gần bằng với mô gan xung quanh (hình 7) [14]. Ở những ca điển hình, gần như không thể phân biệt được u và mô gan lành ở thì tĩnh mạch[12].

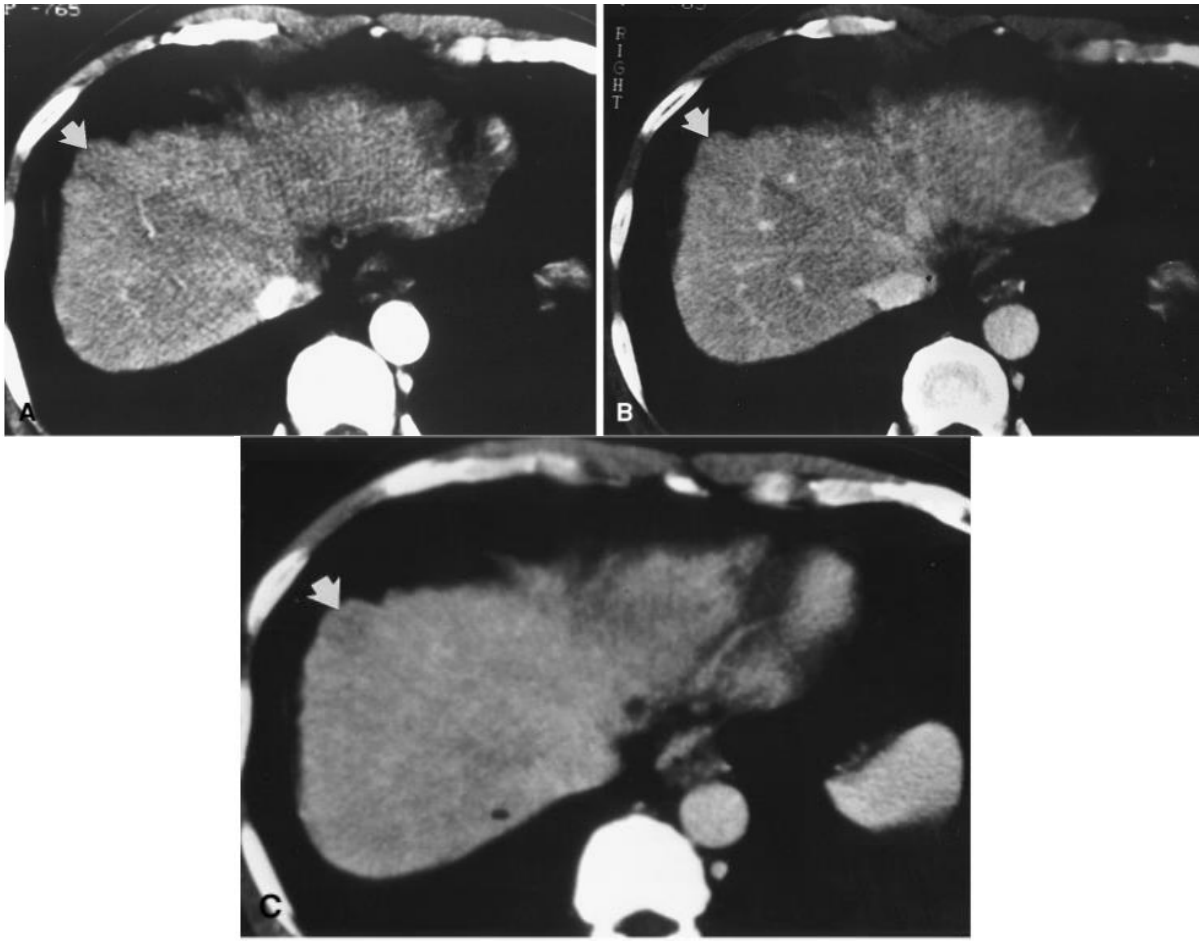
Nốt nghịch sản độ cao: có đặc điểm về mô bệnh học với sự dị dạng tế bào. Khoảng cửa trở nên thưa thớt. Lúc này, máu cung cấp cho u phần lớn là từ động mạch. Trên nền nốt nghịch sản có thể xuất hiện những vùng HCC[15].

Nhìn chung, mối liên hệ giữa máu tĩnh mạch cửa và máu động mạch rất thay đổi tùy theo giai đoạn. Máu tĩnh mạch cửa luôn giảm, còn máu động mạch giảm trong giai đoạn đầu rồi sau đó sẽ tăng khi bắt đầu chuyển qua ung thư[12]. Tuy vậy, sự chuyển đổi này không giống nhau ở toàn bộ các tổn thương. Có những nối nghịch sản giảm tưới máu từ tĩnh mạch cửa ở giai đoạn sớm, trong khi có những nốt, quá trình chuyển đổi này chỉ xảy ra ở những giai đoạn cuối trước khi thực sự trở thành ung thư[11]. Điều này giải thích lý do tại sao một số nốt nghịch sản độ thấp lại có sự cung cấp máu từ động mạch cao, và như thế, dễ nhầm lẫn với ung thư gan trên CT Scan, trong khi một số nốt nghịch sản độ cao khác vẫn còn được cung cấp máu phần nhiều bởi tĩnh mạch cửa, dẫn đến hình ảnh trên CT Scan cho thấy nốt giảm đậm độ ở cả thì động mạch, tĩnh mạch lẫn thì muộn (Hình 8). Phân biệt giữa HCC và nốt nghịch sản sẽ dễ dàng và chính xác hơn trên phim MRI[12].





***Hình 7**: Tổn thương echo kém và tăng đậm độ thì động mạch[12]. A: Siêu âm bụng với nốt echo kém (mũi tên); B: CT Scan thì động mạch cho thấy khối tăng đậm độ; C: khối giảm đậm độ thì tĩnh mạch; D: Kết quả giải phẫu bệnh với nốt nghịch sản độ thấp*

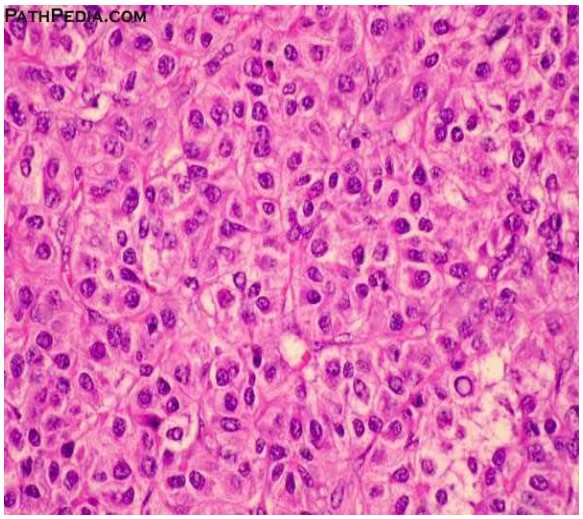


***Hình 8**: Hình chụp CT Scan có cản quang bụng chậu cho thấy nốt giảm đậm độ ở cả thì động mạch, tĩnh mạch lẫn thì muộn. Kết quả giải phẫu bệnh của bệnh nhân này là nốt nghịch sản độ cao[12]. A: Thì động mạch, B: thì tĩnh mạch, C: thì muộn*

UNG THƯ TẾ BÀO GAN

Trên đại thể, HCC có thể là 1 ổ đơn độc, hoặc nhiều ổ với kích thước khác nhau, hoặc lan tràn trong gan và nhiều lúc chiếm toàn bộ thể tích gan. Màu sắc u khác nhau, có thể màu trắng nếu nhiều mô đệm, màu vàng nếu thoái hóa mỡ, màu xanh nếu u biệt hóa tốt và chế tiết nhiều mật[15].

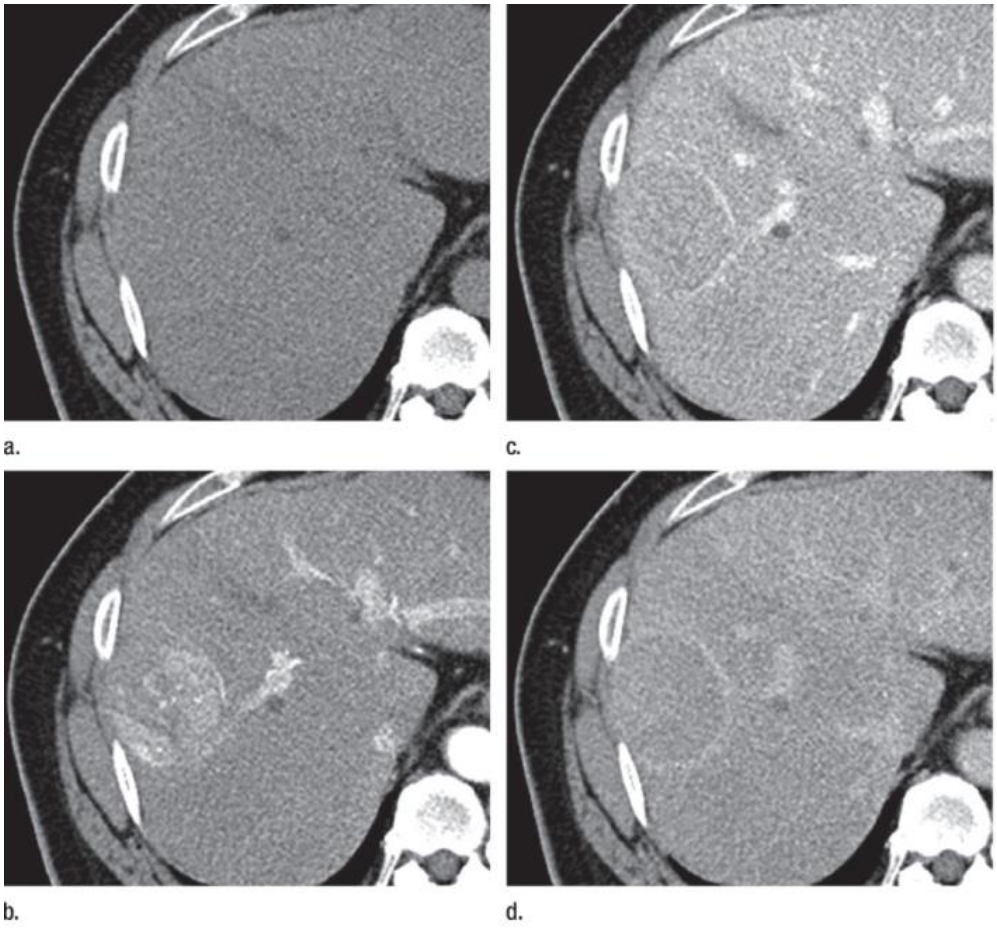
Về mặt vi thể, HCC có biểu hiện đa dạng về mặt tế bào và cấu trúc, chia thành biệt hóa tốt, biệt hóa vừa và biệt hóa kém. HCC có những dạng phát triển kiểu dạng bè, dạng cứng hay dạng ống tuyến. Mạng lưới mao mạch kiểu xoang bao quanh tế bào u. Chất nền ngoại bào thường ít và u có xu hướng xâm lấn tĩnh mạch cửa sớm (hình 9)[7].



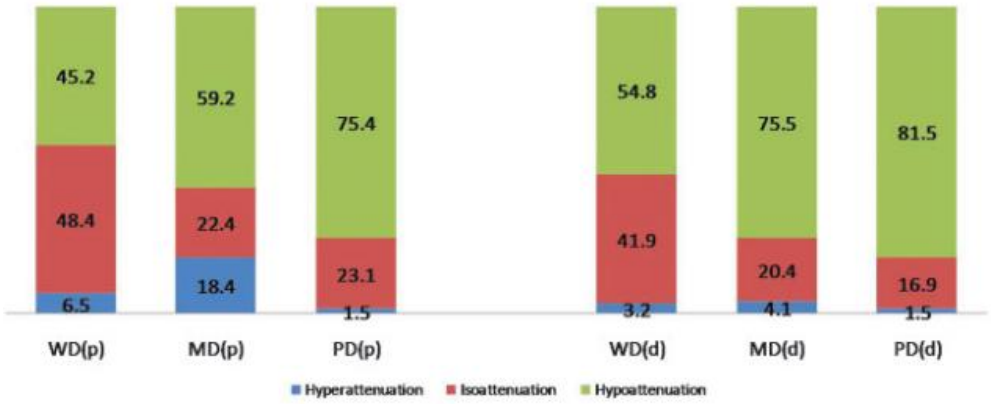
Hình 9: HCC biệt hóa kém.

Trong quá trình sinh ung, mô gan có những thay đổi về mặt tế bào và cấu trúc, có thể quan sát được qua phim CT (Hình 10)[5]

- Tân tạo mạch: trên vi thể, các mạch máu tăng sinh riêng rẽ, không đi kèm tĩnh mạch và đường mật. 1 thay đổi khác trong quá trình ung thư hóa là sự mao mạch hóa các xoang tĩnh mạch và sự giảm về số lượng các bộ ba khoảng cửa. Ở HCC biệt hóa tốt, dòng động mạch có thể giảm, dẫn đến bắt quang kém ở thì động mạch và tĩnh mạch (Hình 11). Tuy nhiên, khi u tiến triển, dần dần khối u sẽ có xu hướng tăng đậm độ thì động mạch và giảm ở thì tĩnh mạch.[5]
- Thoái hóa mỡ: Các tế bào gan thoái hóa mỡ ở HCC giai đoạn sớm, và thành phần mỡ sẽ tiêu biến dần khi u tiến triển.
- Tích tụ sắt: Các nốt nghịch sản thường tích tụ nhiều sắt trong TB gan, tuy nhiên khi HCC tiến triển, thành phần sắt sẽ giảm dần. Vì thể, việc phát hiện các vị trí không có sắt trong các nốt nghịch sản có giá trị gợi ý đến HCC.
- Sự lan rộng của mô ung thư: các TB ung thư có thể di căn trong gan, tạo nên HCC đa ổ, xâm nhập mạch máu, đường mật và vỏ bao u[5].
- Di căn trong gan: Các tế bào u xâm nhập vào mạng lưới tiểu tĩnh mạch (do sự mao mạch hóa các tĩnh mạch dạng xoang) và tạo nên các nốt vệ tinh. Vì thế, việc tìm thấy các nốt vệ tinh trên phim CT là gợi ý đến HCC.



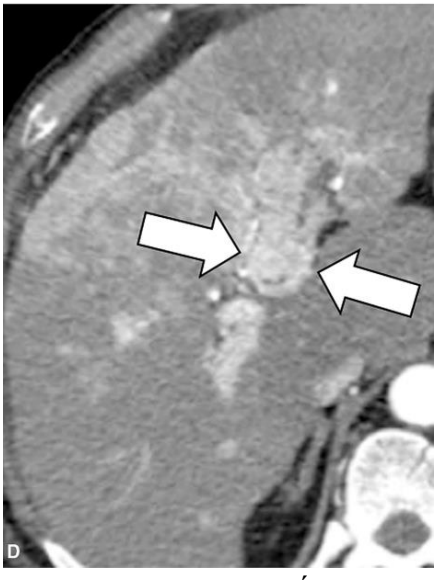
***Hình 10**: Hình ảnh của HCC trên CT Scan bụng chậu cản quang. U khó thấy được trên phim không cản quang (a), khối tăng đậm độ trên phim ở thì động mạch (b) và khối đồng đậm độ ở thì tĩnh mạch (c) và thì muộn (d)*



***Hình 11:** Biểu đồ cho thấy thời gian washout của HCC ở các độ biệt hóa khác nhau, theo xu hướng chung, độ biệt hóa càng kém thì thời gian washout càng sớm.*
p: thì tĩnh mạch; d: thì muộn.

- Xâm lấn mạch máu: các tế bào u thường xâm nhập tĩnh mạch cửa hơn là động mạch gan. Xâm lấn mạch máu chia làm xâm lấn đại thể (thấy được khi cắt lọc) hay xâm lấn vi thể (chỉ thấy được trên KHV). Các TB u xâm nhập sẽ lan tràn trong gan hay di căn khắp cơ thể, làm tăng tỷ lệ tái phát sau mổ. Xâm lấn mạch máu đại thể có nguy cơ tái phát sau mổ cắt u cao. Vì thế, xâm lấn mạch máu đại thể là 1 chống chỉ định của phẫu thuật[5]. Chụp CT cản quang rất nhạy trong việc đánh giá huyết khối tĩnh mạch ở những tĩnh mạch lớn trung tâm (Hình 12). Tuy vậy, CT scan rât khó đánh giá xâm lấn mạch máu nhỏ ở những vùng ngoại vi[2].

- Xâm lấn vỏ bao u: Các tế bào u tiết ra các chất phá hủy protein của mô nền, và như thế, các TB u có thể xâm lấn ra khỏi vỏ bao, xâm nhập vào nhu mô gan lành xung quanh, tăng nguy cơ xâm lấn mạch máu và di căn trong gan, tiên lượng kém[9].



Hình 12: *Hình ảnh thuyên tắc u ở tĩnh mạch cửa trên phim CT*

KẾT LUẬN

Quá trình diễn tiến từ tổn thương tiền ung thư tế bào gan đến ung thư thật sự là 1 quá trình liên tục, vì thế nhiều lúc rất khó phân biệt ung thư và các tổn thương khác trên giải phẫu bệnh lẫn hình ảnh học. Do đó, cần phải luôn luôn khảo sát kỹ lưỡng hình ảnh học cũng như loại trừ những chẩn đoán khác trước khi đi đến kết luận ung thư tế bào gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **AlisonMR. Liver stem cells:** implications for hepatocarcinogenesis. Stem Cell Rev. 2005; 1(3):253-60
2. **Baheti AD, Dunham GM, Ingraham CR, et al.** Clinical implications for imaging of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. Abdominal Radiology. 2016;41(9):1800-1810. doi:10.1007/s00261-016-0763-2.
3. **Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi.** Subtype classification of hepatocellular adenoma. J. Dig Surg. 2010;27(1):39-45
4. **Bruix J, Sherman M.** Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011;53:1020-1022
5. **Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB.** CT and MR Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma: Part I. Development, Growth, and Spread: Key Pathologic and Imaging Aspects. Radiology. 2014;272(3):635-654. doi:10.1148/radiol.14132361.
6. **Doherty GM, Way LW.** Current surgical diagnosis & treatment. McGraw-Hill Medical. 2006.
7. **Goldblum JR.** Rosai and Ackermans Surgical pathology. 10th ed. Edinburgh: Mosby; 2011.

8. **Grazioli L., Federle M. P, Brancatelli G,. Ichikawa T., Olivetti L., & Blachar A.** Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. RadioGraphics. 2004 21(4), 877-892. doi:10.1148/radiographics.21.4.g01jl04877.
9. **Iguchi T, Aishima S, Taketomi A, et al.** Extracapsular penetration is a new prognostic factor in human hepatocellular carcinoma. Am J Surg Pathol 2008;32(11):1675–1682
10. **Katabathina VS; Menias CO; Shanbhogue AK; Jagirdar J; Paspulati RM; Prasad SR.** Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. Radiographics. 2011;31(6):1529-43.
11. **Lim JH, Cho JM, Kim EY, Park CK.** Dysplastic Nodules in Liver Cirrhosis: Evaluation of Hemodynamics with CT during Arterial Portography and CT Hepatic Arteriography. Radiology. 2000;214(3):869-874. doi:10.1148/radiology.214.3.r00mr12869.
12. **Lim JH, Choi BI.** Dysplastic nodules in liver cirrhosis: imaging. Abdominal Imaging. 2002;27(2):117-128. doi:10.1007/s00261-001-0088-6.
13. **Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma:** chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003;37(2):429–442
14. **Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al.** Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. Radiology. 1991;178(2):493-497.
15. **Theise ND. Liver and Gallbladder.** In Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015
16. **Young P. N.** Precursor Lesions of Hepatocellular Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2011:704-715.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP PEMPHIGUS IGA CÓ TỔN THƯƠNG NIÊM MẠC Ở TRẺ EM

Lê Thị Ái Nhân*, Nguyễn Minh Anh Thi, Trần Hương Giang***

TÓM TẮT

Pemphigus IgA (PGIA) là bệnh bóng nước tự miễn biểu hiện phát ban mụn nước hoặc mụn mủ toàn thân gây ra do tự kháng thể lớp IgA phản ứng với các protein cấu tạo nên thể liên kết trên bề mặt tế bào gai của thượng bì. Chẩn đoán bệnh dựa trên sự kết hợp giữa lâm sàng, giải phẫu bệnh và các xét nghiệm miễn dịch học tìm sự hiện diện của kháng thể trong thượng mô và/ hoặc trong tuần hoàn. PGIA là bệnh hiếm gặp trong dân số chung và cực kỳ hiếm gặp ở trẻ em. Trái với một số thể pemphigus thường gặp khác, PGIA rất hiếm khi gây tổn thương niêm mạc. Chúng tôi báo cáo một trường hợp PGIA trên bệnh nhi 11 tuổi có tổn thương niêm mạc miệng phối hợp với tổn thương da toàn thân, biểu hiện kiểu hình miễn dịch đặc trưng của PGIA trên xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (MDHQTT) và đáp ứng tốt với điều trị dapsone.

Từ khoá: bệnh bóng nước tự miễn, Pemphigus IgA, miễn dịch huỳnh quang trực tiếp

SUMMARY

A CASE REPORT OF IGA PEMPHIGUS IN A CHILD WITH MUCOSAE INVOLVEMENT

IgA pemphigus is autoimmune, intraepidermal vesiculobullous eruption, with variable acantholysis and the presence of intercellular deposits of IgA within the epidermis. The diagnosis of IgA based on clinical picture, histopathology and immunofluorescence microscopy of lesions associated with serological tests to determine the presence of autoantibodies in epidermis and/or in the circulation. This disease is generally an uncommon autoimmune bullous disease and extraordinarily rare in pediatric age group. In contrast to common forms of pemphigus, the lesions in IgA pemphigus exceptionally affect mucous membranes. We report a case of IgA pemphigus in a 11-year-old Vietnamese boy with combination of oral mucosal and generalized skin involvement associated with typical immunofluorescence pattern of IgA pemphigus and showed excellent response to dapsone.

***Key Words**:* autoimmune bullous disease, IgA pemphigus, direct immunofluorescence

TỔNG QUAN

Pemphigus IgA (PGIA) là bệnh bóng nước tự miễn hiếm gặp do tự kháng thể IgA kháng các protein cấu tạo nên thể liên kết desmosome và các cấu trúc liên kết khác trên bề mặt tế bào gai. Bệnh được đặc trưng bởi phát ban mụn mủ trong thượng bì với biểu hiện ly gai thay đổi và dương tính với IgA liên tế bào gai thượng bì dạng lưới trên xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang (MDHQ)[16]. Xuất độ bệnh rất thấp, đến nay chỉ có 137 trường hợp PGIA được bác cáo trong y văn[8]. PGIA chủ yếu gặp ở độ tuổi trung

**Bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*
*** Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Ái Nhân
Email: ainhan1004@gmail.comM
Ngày nhận bài: 12.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020
Ngày duyệt bài: 5.11.2020

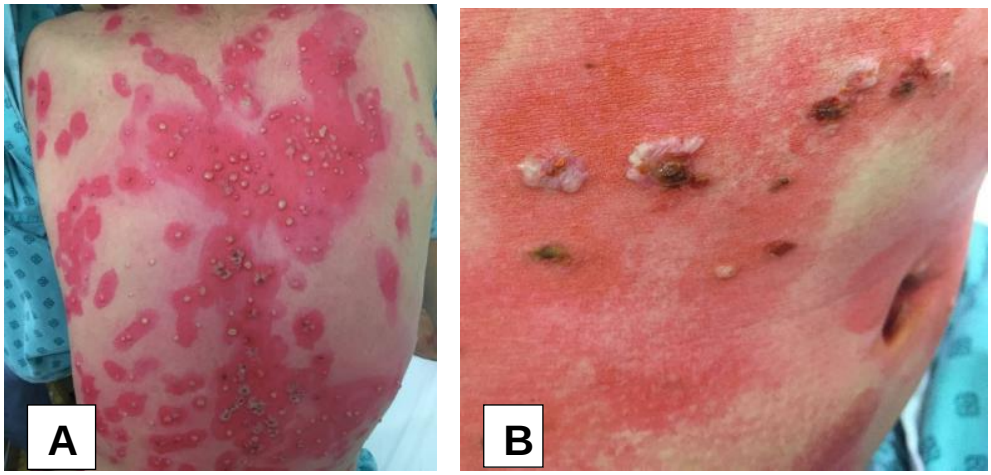
niên và người lớn tuổi, cực kỳ hiếm gặp ở trẻ em[9]. Chẩn đoán bệnh dựa trên sự kết hợp giữa lâm sàng, giải phẫu bệnh cùng với các xét nghiệm miễn dịch học bao gồm MDHQ trực tiếp (TT)/ gián tiếp (GT) và xét nghiệm huyết thanh học để tìm sự hiện diện của kháng thể trong thượng mô và/ hoặc trong tuần hoàn. Dựa vào biểu hiện lâm sàng, giải phẫu bệnh và kiểu hình miễn dịch, bệnh được chia thành 2 phân nhóm chính: Thể bệnh viêm da mụn mủ dưới lớp sừng (Subcorneal pustular dermatosis type-SPD) và thể viêm da bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) trong thượng bì (Intraepidermal neutrophilic dermatosis-IEN)[7]. Tổn thương niêm mạc hiếm khi xảy ra ở cả hai thể bệnh chính[1]. Trong bài này, chúng tôi mô tả một trường hợp PGIA ở bệnh nhi 11 tuổi, có tổn thương trợt niêm mạc miệng đi kèm phát ban mụn mủ toàn thân. Chúng tôi cũng hồi cứu sơ lược y văn về các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và MDHQ trong chẩn đoán bệnh PGIA.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân (BN) nam 11 tuổi, bệnh sử kéo dài 1 tháng với mụn mủ trên nền hồng ban gây ngứa da nhiều trên toàn thân và trợt niêm mạc miệng gây đau. Bệnh không đáp ứng với điều trị prednisolon, amoxicillin/ acid clavulanic, cefaclor, cefuroxim, cloxacillin mà diễn biến ngày càng nặng thêm. Khám lâm sàng ghi nhận nhiều mụn mủ và vết mài ở đầu, cổ, ngực bụng, lưng, chi dưới và da vùng niệu dục (Hình 1-A,B,C). Các mụn nước và vết mài ở giữa mảng hồng ban bờ tròn hoặc bờ đa cung (Hình 2A), rìa hồng ban có các mụn nước hoặc mụn mủ nhỏ mới thành lập tạo hình ảnh hoa hướng dương (Hình 2B). Có các mụn mủ chứa ½ trên là dịch trong, ½ dưới lắng mủ đục (Hình 3). Hầu hết tổn thương da là mụn mủ nguyên vẹn hoặc vết mài vàng hoặc nâu. Rất ít trợt da. Mặt và chi trên không có tổn thương. Không có vết tăng sắc tố sau viêm trên da (Hình 1A). Dấu hiệu Nikolsky âm tính. Khoang miệng có khoảng 20 vết trợt bờ nham nhở, đáy vàng ở niêm mạc nướu răng hàm trên (Hình 4), không có mụn nước hoặc mụn mủ nguyên vẹn trong niêm mạc miệng. Chẩn đoán lâm sàng được đặt ra là bệnh IgA đường, các chẩn đoán phân biệt gồm viêm da mụn mủ dưới lớp sừng và chốc bóng nước.



Hình 1. Mụn mủ, vết mài trên nền hồng ban ở ngực bụng (A), vùng niệu dục (B) chi dưới (C); không có tổn thương da mặt (A).



Hình 2. Tổn thương da ở lưng là các mụn nước và vết mài ở giữa mảng hồng ban bờ tròn hoặc bờ đa cung (A), rìa hồng ban có các mụn nước hoặc mụn mủ nhỏ mới thành lập tạo hình ảnh hoa hướng dương (B).

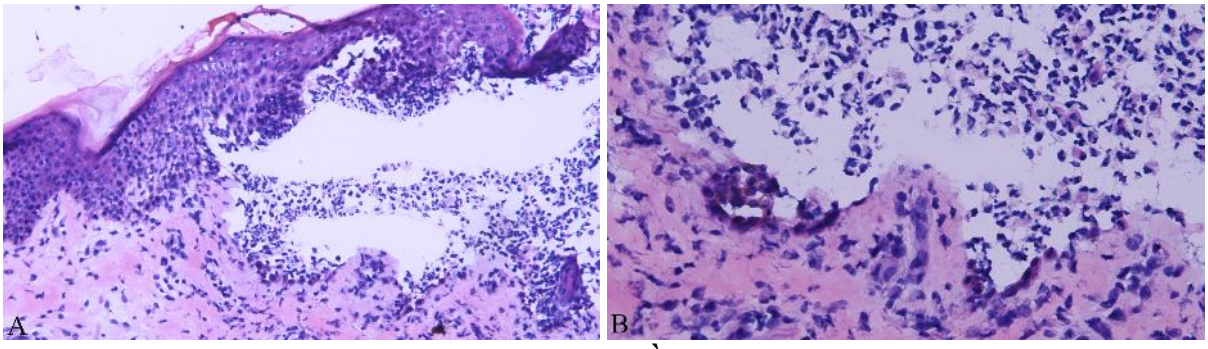


Hình 3. Mụn mủ chứa ½ trên là dịch trong, ½ dưới lắng mủ đục

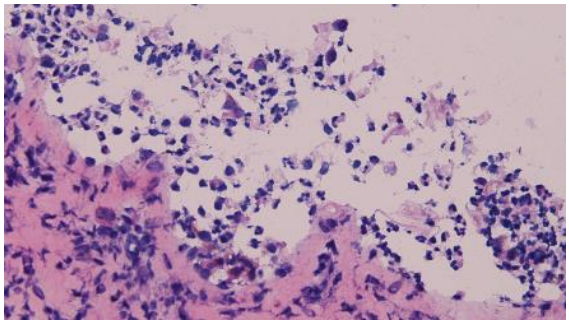


Hình 4. Trợt niêm mạc nướu răng

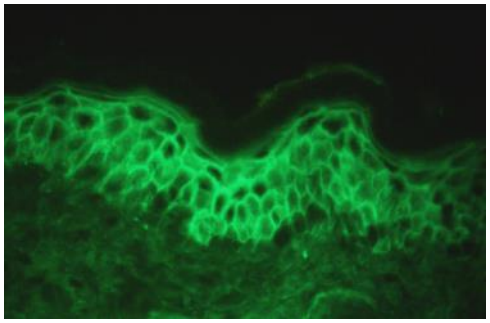
Khảo sát vi thể tổn thương da trên tiêu bản nhuộm H&E cho thấy bóng nước da trong thượng bì, vị trí trên màng đáy, chứa nhiều BCĐNTT kèm vài lymphô bào và bạch cầu ái toan (BCAT) rải rác (Hình 5-A,B). Sàn bóng nước được lót bởi một hàng tế bào đáy thoái hoá, có nhiều vị trí bong tróc (Hình 5-B). Vài tế bào ly gai hiện diện rải rác lẫn trong các tế bào viêm (Hình 6). Không có hình ảnh vi áp xe trong đỉnh nhú bì. Nhuộm MDHQTT mẫu sinh thiết mô da không bóng nước quanh tổn thương cho thấy lắng đọng IgA liên tế bào gai dạng lưới, cường độ tín hiệu gần như đồng nhất trên toàn bộ bề dày thượng mô (Hình 7). Không có lắng đọng C3 và các immunoglobulins khác (IgG và IgM) trên MDHQTT. Chẩn đoán xác định sau nhuộm MDHQTT là PGIA. Bệnh nhân được điều trị với steroids uống (prednisone liều 24 mg/ngày) phối hợp với dapsone (25mg/ngày), các tổn thương da niêm lành nhanh, không xuất hiện thêm mụn mủ mới sau 1 tuần điều trị.



Hình 5. Bóng nước da trên màng đáy, chứa nhiều BCĐNTT kèm vài lympho bào và bạch cầu ái toan rải rác (A-H&E,10X); Sàn bóng nước lát bởi một hàng tế bào đáy, có nhiều vị trí bong tróc (B-H&E,40X)



Hình 6. Vài tế bào ly gai hiện diện rải rác lẫn trong các tế bào viêm (H&E, 40X)



Hình 7. Nhuộm MDHQTT với IgA (40X): lắng đọng IgA dạng lưới, cường độ đồng nhất

BÀN LUẬN

Nhìn chung, các bệnh bóng nước tự miễn đều hiếm gặp ở trẻ em. Một nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại phòng thí nghiệm miễn dịch học ở trung tâm Y khoa Colorado (Hoa Kỳ) – nơi tiếp nhận mẫu xét nghiệm từ dân số 4 triệu người thuộc đủ mọi độ tuổi - ghi nhận chỉ có 23 trường hợp BBNTM ở bệnh nhân <18 tuổi trong khoảng thời gian 16 năm[20]. BBNTM thường gặp nhất ở trẻ em là IgA đường - còn gọi là viêm da bóng nước mạn tính trẻ em, các loại BBNTM còn lại đều gặp nhiều ở người lớn hơn so với trẻ em[14]. Trong đó, PGIA thường gặp ở độ tuổi trung niên - già với phổ tuổi từ 1 tháng đến 94 tuổi và tuổi khởi phát trung bình là 51.5 ± 21.0 tuổi [8]. Cho đến hiện nay, theo dữ liệu từ PubMed, chỉ có 11 trường hợp PGIA ở trẻ em được báo cáo trong y văn; trong đó, có 2 ca được phân loại là PGIA thể IEN và 4 ca được xác định là thể SPD [2],[3],[4],[6],[9],[11],[13],[15],[17],[18],[19]. Ngoài hai thể bệnh chính kể trên, còn có 4 phân nhóm PGIA được phân loại tạm thời bao gồm: PGIA thể sùi (IgA-pemphigus vegetans), PGIA thể thông thường (IgA-pemphigus vulgaris), PGIA thể lá (IgA-pemphigus foliaceus) và PGIA không phân loại[7].

Về lâm sàng, tất cả các thể bệnh của PGIA đều có biểu hiện là mụn mủ và mụn nước trên nền hồng ban hoặc nền da bình thường[8]. Tuy nhiên, PGIA thể IEN biểu

hiện đặc trưng bởi mụn mủ và vết trợt ở trung tâm của mảng hồng ban bờ tròn hoặc đa cung với các mụn nước hoặc mụn mủ mới thành lập có kích thước nhỏ hơn ở ngoại vi mảng hồng ban, tạo hình ảnh hoa hướng dương[7]. Trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân có tổn thương mụn mủ da dạng hoa hướng dương điển hình của thể IEN. Các mụn mủ chứa ½ trên là dịch trong, ½ dưới lắng mủ đục thấy ở bệnh nhân này đã được báo cáo trong các ca PGIA thể SPD [7]. Tuy nhiên dấu hiệu này chỉ là sự lắng đọng của bạch cầu và các chất của quá trình viêm dưới tác động trọng lực, có thể gặp trong mọi tổn thương mụn mủ da khác như viêm da mủ hoại thư và các bệnh bóng nước da tự miễn hoặc không do tự miễn có bội nhiễm [10].

PGIA dù là thể bệnh nào cũng rất hiếm khi gây tổn thương ở niêm mạc, tuy nhiên ghi nhận vài ca có tổn thương niêm mạc ưu thế hoặc đi kèm với tổn thương da đã được báo cáo, trong đó thường gặp nhất là ở niêm mạc khoang miệng[2],[5],[6],[18]. Trong ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân biểu hiện tổn thương niêm mạc miệng tuy không ưu thế so với tổn thương da nhưng rõ rệt và song song với tổn thương da, gây đau nhiều. Tổn thương ở vị trí không điển hình của PGIA kèm độ tuổi trẻ em đã đặt ra chẩn đoán ban đầu trên lâm sàng là IgA đường. Các tình trạng bóng nước da do nhiễm trùng thường gặp ở trẻ em như chốc bóng nước và viêm da mụn mủ dưới lớp sừng cũng đã được cân nhắc trong trường hợp này. Dù viêm da mụn mủ dưới lớp sừng thường tập trung ở các vị trí nếp gấp da nhưng nhiều khi tổn thương da rất giống với PGIA thể SPD, chỉ có thể phân biệt chắc chắn được bằng xét nghiệm miễn dịch học.

Về sinh bệnh học, PGIA gây ra do tự kháng thể lớp IgA phản ứng với các protein của thể liên kết desmosome và các cấu trúc liên kết không phải desmosome trên bề mặt tế bào gai, mà hai kháng nguyên được biết đến nhiều nhất là desmogleins (Dsg) và desmocollins (Dsc)[1]. Phản ứng miễn dịch với IgA kích hoạt dòng thác phản ứng viêm và hướng động mạnh đối với BCĐNTT[1]. Quá trình bệnh sinh dẫn đến hình thành bóng nước trong thượng bì chứa nhiều BCĐNTT và lắng đọng IgA liên tế bào gai trên xét nghiệm MDHQTT- đó là các đặc trưng giải phẫu bệnh và MDHQ của PGIA. Hai thể bệnh chính có khác biệt về các tự kháng thể đặc hiệu dẫn đến khác nhau về đặc điểm giải phẫu bệnh và MDHQTT. Thể SPD có kháng nguyên là Dsc1 tập trung nhiều ở phần nông thượng bì, trong khi thể IEN có kháng nguyên là Dsg1 và Dsg3[1]. Trong thể SPD, IgA lắng đọng ưu thế ở lớp thượng bì nông tương ứng với tổn thương điển hình là mụn mủ nông ngay dưới lớp sừng, do đó tổn thương trên lâm sàng thường là trợt da lan toả, ít mụn nước nguyên vẹn[1]. Trái lại, thể IEN có IgA lắng đọng ưu thế ở lớp sâu tương ứng với mụn mủ sâu trên màng đáy, tổn thương da điển hình là mụn mủ và mụn mủ đóng mài, ít trợt da so với thể SPD[1]. Trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân có tổn thương ưu thế là mụn mủ nguyên vẹn và mụn mủ đóng mài, hầu như không có trợt da, thiên về thể IEN hơn so với SPD. Tương ứng với đặc điểm lâm sàng, khảo sát vi thể ca bệnh này cũng cho thấy mụn mủ sâu ngay trên lớp đáy với 1 hàng tế bào đáy lót sàn bóng nước. Điểm đáng chú ý là hàng tế bào đáy này có nhiều nơi bị bong tróc, trên vi thể dễ nhầm với bóng nước dưới thượng bì; hơn nữa hiện tượng ly gai cũng khó nhận biết do các tế bào ly gai ít, rải rác và lẫn trong đám tế bào viêm. Theo y văn, tế bào ly gai trên khảo sát vi thể các ca PGIA thường là có hiện diện

nhưng ít, khó thấy hoặc thậm chí không thấy được[12]. Trong các trường hợp này, MDHQ giúp khẳng định tính chất tự miễn của bệnh và làm rõ bản chất trong thượng bì hoặc dưới thượng bì của tổn thương. MDHQTT là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán PGIA với độ nhạy lên đến 97%[8]; lắng đọng IgA đơn độc không kèm C3 và các immunoglibulins khác chiếm 72.7% các ca PGIA[8]. Ca bệnh của chúng tôi có kết quả MDHQTT dương tính đơn độc với IgA dạng lưới liên tế bào gai đặc trưng của PGIA, và cường độ tín hiệu đồng nhất suốt bề dày thượng bì. Như đã đề cập ở trên, thể IEN thường có IgA lắng đọng ưu thế ở lớp sâu của thượng bì; tuy nhiên, thể IEN có thể có cả kháng thể kháng Dsc lẫn Dsg và biểu hiện lắng đọng IgA cũng như thành lập bóng nước thượng bì ở lớp nông hoặc sâu bất kỳ[12]. Về điều trị, PGIA thường đáp ứng tốt với điều trị dapsone, bệnh nhân của chúng tôi đã hồi phục nhanh chóng với dapsone kết hợp prenisone. IgA đường cũng đáp ứng với điều trị dapsone nhưng bệnh thường tự giới hạn ở trẻ em, chỉ 25% là tiến triển kéo dài hơn 5 năm và kéo dài qua tuổi dậy thì [12], trong khi PGIA là bệnh mạn tính tái phát, thường đòi hỏi điều trị suốt đời, do đó chẩn đoán phân biệt giữa hai loại bệnh này là quan trọng đối với điều trị và tiên lượng bệnh. Mặc dù ca bệnh của chúng tôi có biểu hiện lâm sàng, giải phẫu bệnh và MDHQTT gợi ý nhiều đến thể IEN nhưng chúng tôi chưa có điều kiện thực hiện các phân tích miễn dịch sâu hơn như xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme (enzyme-linked immunosorbent assays – ELISA) hoặc phương pháp phát hiện các protein chuyên biệt trên các mẫu mô (western blot) nên không khẳng định được chính xác thể bệnh.

KẾT LUẬN

PGIA là bệnh bóng nước tự miễn ít gặp trong dân số chung và rất hiếm gặp ở trẻ em. Chỉ có vài trường hợp PGIA có tổn thương niêm mạc được báo cáo trong y văn. Ca bệnh của chúng tôi là một trường hợp PGIA cực kỳ hiếm, xảy ra ở trẻ em và có tổn thương niêm mạc miệng. Chẩn đoán PGIA được thiết lập dựa trên sự kết hợp giữa lâm sàng, giải phẫu bệnh cùng với các xét nghiệm miễn dịch học, trong đó MDHQTT được xem là tiêu chuẩn vàng. Để chẩn đoán chính xác về thể bệnh cần thực hiện thêm các xét nghiệm phân tích miễn dịch bao gồm ELISA và Western blot.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aslanova M, Yarrarapu SNS, Zito PM (2020),** IgA Pemphigus, In: StatPearls, StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC., Treasure Island (FL).
2. **Bruckner AL, Fitzpatrick JE, Hashimoto T, Weston WL, Morelli JG (2005),** Atypical IgA/IgG pemphigus involving the skin, oral mucosa, and colon in a child: a novel variant of IgA pemphigus?. Pediatr Dermatol, 22 (4), pp. 321-7.
3. **Caputo R, Pistritto G, Gianni E, Carminati G, Crupi A, et al. (1991),** IgA pemphigus in a child. J Am Acad Dermatol, 25 (2 Pt 2), pp. 383-6.
4. **de Oliveira JP, Gabbi TVB, Hashimoto T, Aoki V, Santi CG, et al. (2003),** Two Brazilian Cases of IgA Pemphigus.The Journal of Dermatology, 30 (12), pp. 886-891.
5. **Erdag G, Qureshi HS, Greer KE, Patterson JW (2007),** Immunoglobulin A pemphigus involving the perianal skin and oral mucosa: an unusual presentation. Cutis, 80 (3), pp. 218-20.

6. **Gooptu C, Mendelsohn S, Amagai M, Hashimoto T, Nishikawa T, et al. (1999),** Unique immunobullous disease in a child with a predominantly IgA response to three desmosomal proteins. Br J Dermatol, 141 (5), pp. 882-6.
7. **Hashimoto T. Intercellular Immunoglobulin (Ig)A Dermatosis (IgA Pemphigus),** In: MD Sewon Kang, MPH, et al., Editors, Fitzpatrick's Dermatology, McGraw-Hill Education, United States, 9th. pp. 981-985.
8. **Kridin K, Patel PM, Jones VA, Cordova A, Amber KT (2020),** IgA pemphigus: A systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology, 82 (6), pp. 1386-1392.
9. **Lekić B, Gajić-Veljić M, Popadić S, Nikolić M (2017),** IgA Pemphigus in a Child – a Case Report. Serbian Journal of Dermatology and Venereology, 9 (1), pp. 14-21.
10. **Madke B, Nayak C (2012),** Eponymous signs in dermatology. Indian dermatology online journal, 3 (3), pp. 159-165.
11. **Mat MC, Gökler G, Demirkesen C, Kotogyan A(1997)**, Intraepidermal IgA pustulosis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 9 (2), pp. 161-165.
12. **McKee PH, Calonje E, Brenn T, Lazar A (2012),** Acantholytic disorders, In: Phillip H McKee, et al., Editors, McKee's Pathology of the skin, Elsevier, USA, 4th. pp. 180-181.
13. **Neethu KC, Rao R, Balachandran C, Pai S (2016),** Juvenile IgA pemphigus: A case report and review of literature. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 82 (4), pp. 439-42.
14. **Salman A, Tekin B, Yucelten D (2017),** Autoimmune Bullous Disease in Childhood. Indian journal of dermatology, 62 (4), pp. 440-440.
15. **Saurat JH, Mérot Y, Salomon D, Didierjean L (1987),** Pemphigus-Like IgA Deposits and Vesiculo-Pustular Dermatosis in a 10-Year-Old Girl. Dermatology, 175 (2), pp. 96-100.
16. **Sluzevich JC, Mutasim D (2007),** IgA Pemphigus, In: S. J. Enna , David B. Bylund, Editors, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier, New York, pp. 1-6.
17. **Suzuki M, Karube S, Kobori Y, Usui K, Murata S, et al. (2003),** IgA pemphigus occurring in a 1-month-old infant. Journal of the American Academy of Dermatology, 48 (2), pp. S22-S24.
18. **Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T, Kusunoki T, Nishikawa T (1991),** Intercellular IgA dermatosis of childhood. Selective deposition of monomer IgA1 in the intercellular space of the epidermis. Arch Dermatol, 127 (2), pp. 221-4.
19. **Weston WL, Friednash M, Hashimoto T, Seline P, Huff JC, et al. (1998),** A novel childhood pemphigus vegetans variant of intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. J Am Acad Dermatol, 38 (4), pp. 635-8.
20. **Weston WL., Morelli JG., Huff JC (1997),** Misdiagnosis, Treatments, and Outcomes in the Immunobullous Diseases in Children. Pediatric Dermatology, 14(4), pp. 264-272.

SARCÔM PHÔI KHÔNG BIỆT HÓA Ở GAN: BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thảo Quyên*, Trịnh Đình Thế Nguyên, Trần Thanh Tùng**, Phan Đặng Anh Thư***

TÓM TẮT

Sarcôm phôi không biệt hóa của gan (UESL) là u trung mô ác tính hiếm gặp ở gan, xảy ra chủ yếu ở trẻ em. Dịch tễ học, lâm sàng và hình ảnh học chồng lấp với các khối u gan khác dẫn tới khó khăn, chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp sarcôm phôi không biệt hóa của gan ở một bé trai 8 tuổi với u gan phải xuất huyết và một bé gái 7 tuổi với u gan hạ phân thùy IV-V-VIII. Hai trường hợp đều được phẫu thuật và chẩn đoán xác định UESL nhờ đánh giá giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch.

Từ khóa: Sarcôm phôi không biệt hóa

SUMMARY

UNDIFFERENTIATED EMBRYONAL SARCOMA OF THE LIVER: TWO RARE CASES REPORT AND LITERATURE REVIEW

Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver is an aggressive mesenchymal tumor that occurs predominantly in children. The diagnosis is often challenging because of the overlapping epidemiological, clinical, and radiological findings with those of other liver tumors. This diagnostic pitfall may cause delayed management. Herein, we report two rare cases of Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a 8-year-old male with a hemorrhagic mass in right hepatic lobe and a 7-year-old female with a tumor in hepatic segments IV-V-VIII. Both cases were received surgical resection and the UESL was confirmed by pathological and immunohistochemical evaluation.

Keywords: Undifferentiated embryonal sarcoma

GIỚI THIỆU

Sarcôm phôi không biệt hóa ở gan (UESL) là u trung mô ở gan không thấy bằng chứng biệt hóa, được giới thiệu bởi Stocker và Ishak năm 1978. U xảy ra chủ yếu ở trẻ em từ 6 đến 10 tuổi, không có ưu thế về chủng tộc / sắc tộc hay giới tính. Đây là u ác tính nguyên phát ở gan phổ biến thứ ba sau u nguyên bào gan và carcinom tế bào gan trẻ em [0]. UESL cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân trưởng thành, chủ yếu là nữ giới [0]. UESL chiếm khoảng 5-8% tất cả các khối u gan ở trẻ em và chỉ có khoảng 260 trường hợp đã được báo cáo trong y văn cho đến năm 2014 [19]. UESL rất xâm lấn với thời gian sống còn trung bình dưới 1 năm sau chẩn đoán [0]. Liệu pháp điều trị đa phương thức, bao gồm phẫu thuật, hóa trị hỗ trợ và hóa trị đa tác dụng (multiagent chemotherapy), đã cải thiện tỷ lệ sống còn lâu dài và nhiều bệnh nhân hiện có thể được

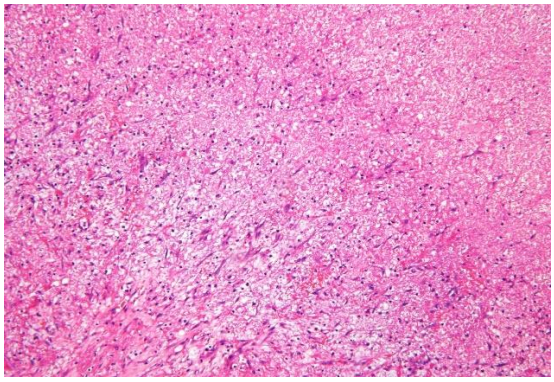
**Đại học Y Dược TP.HCM*
***Bệnh viện Nhi Đồng 1, TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Đặng Anh Thư
Email: phandanganhthu@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020
Ngày duyệt bài: 6.11.2020

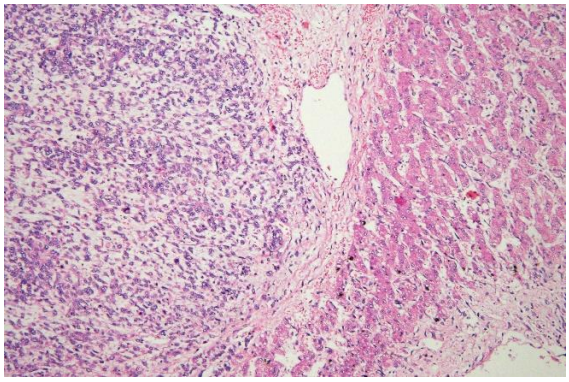
chữa khỏi [0], [0]. Do đó, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời để cải thiện tiên lượng bệnh.

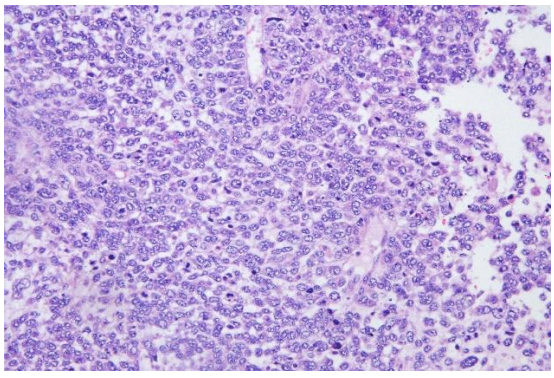
BÁO CÁO CA

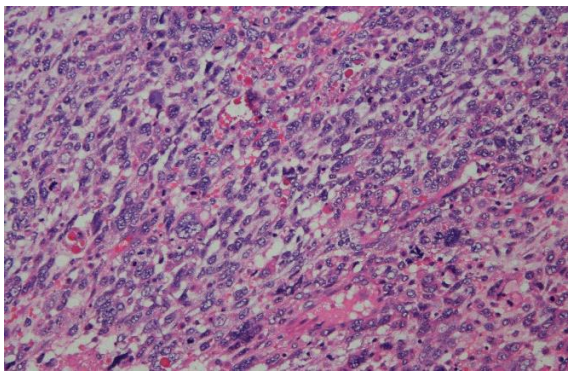
Chúng tôi báo cáo hai trường hợp Sarcôm phôi không biệt hóa ở gan (UESL) tại bệnh viện Nhi Đồng 1, TP. Hồ Chí Minh như sau:

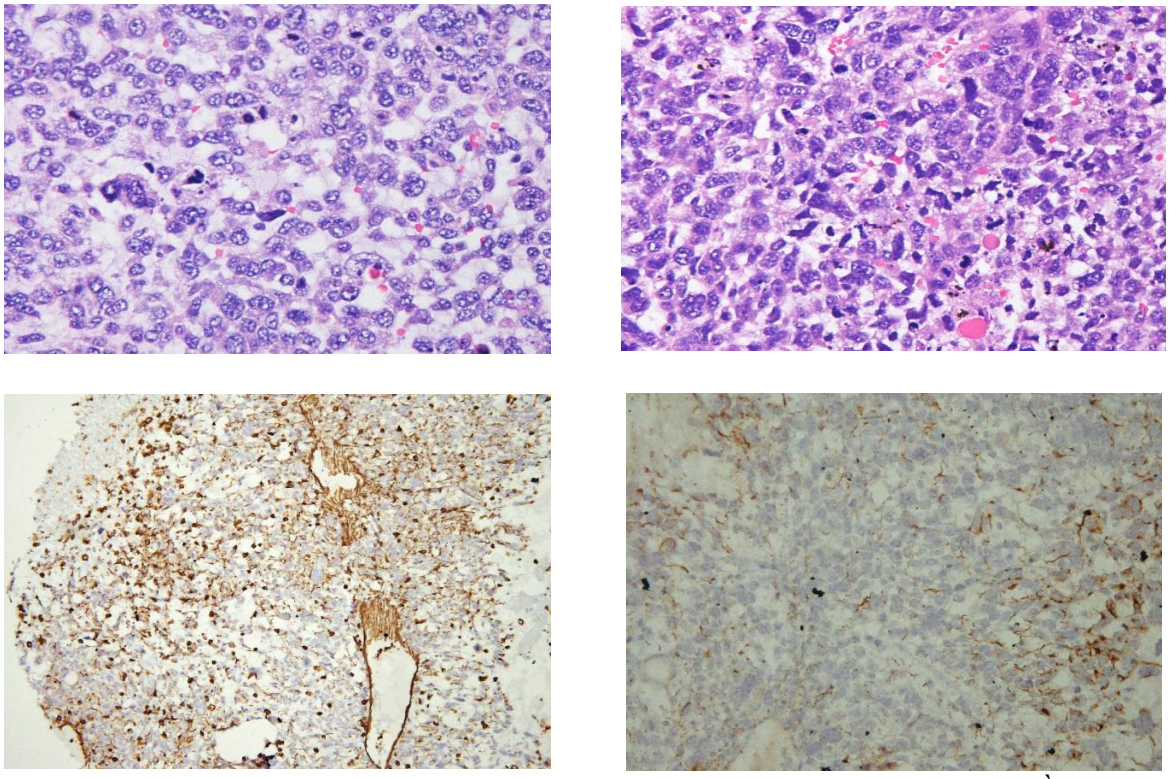
Trường hợp 1: Bé trai 8 tuổi nhập viện với chẩn đoán lâm sàng U gan phải xuất huyết/chấn thương gan - theo dõi Harmatoma. Xét nghiệm AFP và βhCG máu trong giới hạn bình thường. Bé được phẫu thuật cắt gan phải chứa u. Hình ảnh đại thể cho thấy khối u kích thước 15x18x20 cm chiếm gần toàn bộ gan phải. U có giới hạn rõ, mặt cắt không đồng nhất, nhiều vùng hoại tử - xuất huyết. Hình ảnh vi thể của khối u cho thấy nhiều vùng hoại tử (Hình 1A). Mô u giới hạn khá rõ với mô gan còn lại (Hình 1B). Ở vùng đặc, u có nền myxoid, với nhân tế bào u hình bầu dục hoặc hình thoi, hạt nhân không rõ và viền tế bào giới hạn không rõ (Hình 1C). Các tế bào đa nhân và các tế bào nhân quái tăng sắc thường thấy giữa các tế bào sarcôm (Hình 1D). Nhiều phân bào dễ dàng xác định trong mô u (Hình 1E). Có thể nhìn thấy các cầu hyaline ái toan trong bào tương của tế bào u và ở ngoại bào (Hình 1F). Mô học cho thấy đây là một u trung mô ác tính cao (dị dạng và nhiều phân bào), đồng thời tế bào u dương tính với dấu ấn trung mô là vimentin và âm tính với dấu ấn biểu mô là CK (Hình 1G, 1H).





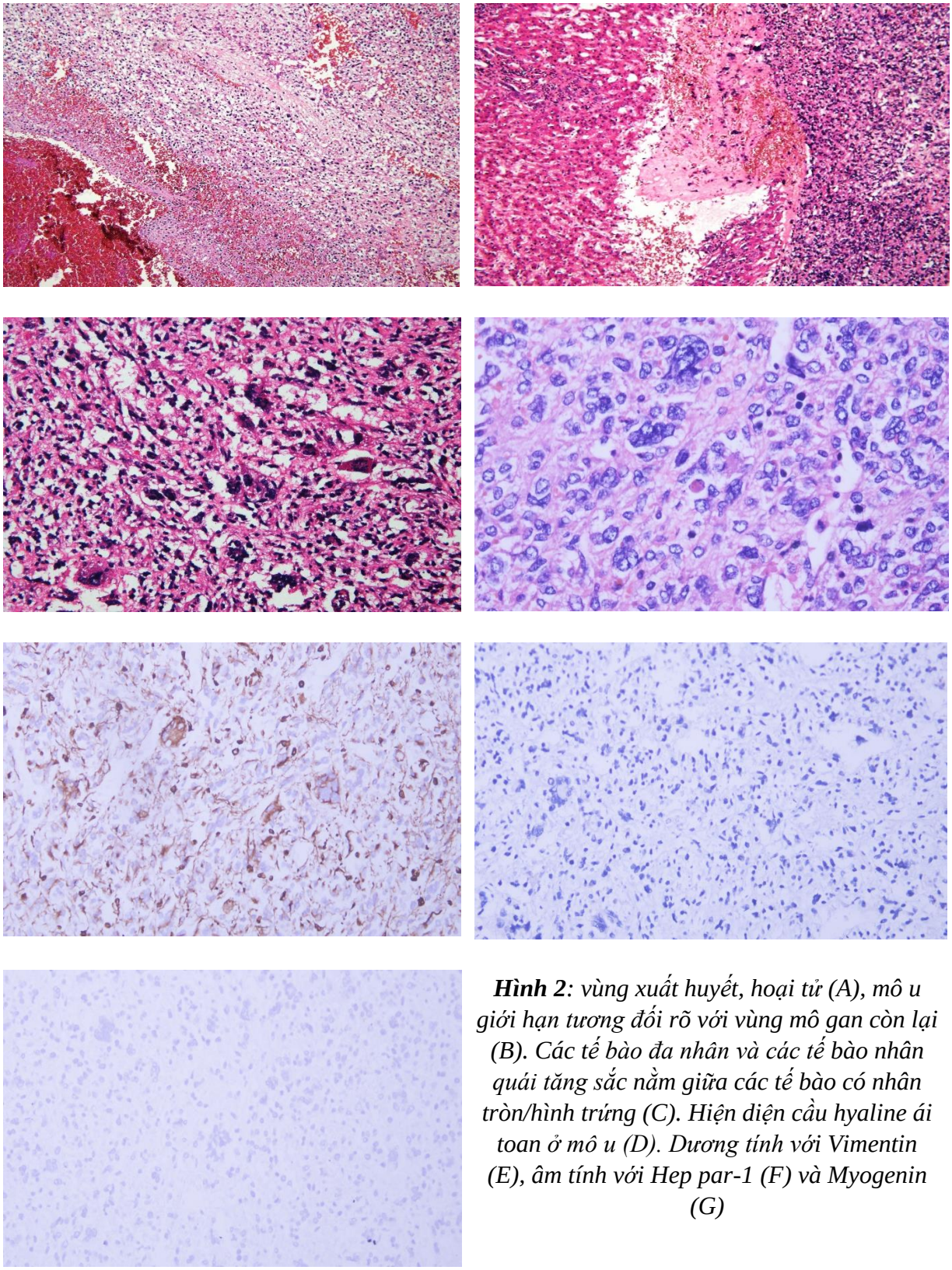






Hình 1*: Vùng hoại tử u (A). Mô u giới hạn khá rõ với mô gan còn lại (B). U có nền myxoid, với các tế bào khối u từ hình bầu dục đến hình thoi, hạt nhân không rõ và viền tế bào không có giới hạn rõ (C). Các tế bào đa nhân và các tế bào nhân quái tăng sắc thường thấy giữa các tế bào sarcôm (D). Nhiều phân bào dễ dàng xác định trong u (E). Các cầu hyaline ái toan trong bào tương của tế bào u và ở ngoại bào (F). hóa mô miễn dịch: Dương tính với Vimentin (G) và âm tính với CK (H)*

Trường hợp 2: Bé gái 7 tuổi, nhập viện với u hạ sườn phải to. Xét nghiệm AFP máu trong giới hạn bình thường. Chụp cắt lớp cho thấy u gan hạ phân thùy IV- V- VIII, theo dõi Sarcôm. Bé được phẫu thuật cắt khối u gan. Hình ảnh đại thể cho thấy khối u gan kích thước 14x10x7cm, giới hạn tương đối rõ, mặt cắt u đặc có nhiều vùng xuất huyết hoại tử. Hình ảnh vi thể của khối u cho thấy nhiều vùng xuất huyết, hoại tử (Hình 2A), mô u giới hạn tương đối rõ với vùng mô gan còn lại (Hình 2B). Các tế bào đa nhân và các tế bào nhân quái tăng sắc nằm giữa các tế bào có nhân tròn/hình trứng, đa hình (Hình 2C). Hiện diện cầu hyaline ái toan ở mô u (Hình 2D). Hình ảnh mô học gợi ý Sarcôm phôi không biệt hóa ở gan (UESL) tuy nhiên cần chẩn đoán phân biệt với carcinom tế bào gan biệt hoá kém dạng sarcom, sarcom cơ vân. Kết quả hóa mô miễn dịch khẳng định u có nguồn gốc trung mô; tế bào u dương tính mạnh với Vimentin (Hình 2E), âm tính với HepPar-1 (dấu ấn của tế bào gan) và Myogenin (dấu ấn của nguyên bào cơ vân) (Hình 2F, 2G).



***Hình 2**: vùng xuất huyết, hoại tử (A), mô u giới hạn tương đối rõ với vùng mô gan còn lại (B). Các tế bào đa nhân và các tế bào nhân quái tăng sắc nằm giữa các tế bào có nhân tròn/hình trứng (C). Hiện diện cầu hyaline ái toan ở mô u (D). Dương tính với Vimentin (E), âm tính với Hep par-1 (F) và Myogenin (G)*

BÀN LUẬN

Sarcôm phôi không biệt hóa ở gan (UESL) là một u trung mô ở gan hiếm gặp được báo cáo đầu tiên bởi Stocker và cộng sự vào năm 1978 [0]. Tỷ lệ mắc bệnh không có sự khác biệt đáng kể giữa nam và nữ. 90% các trường hợp mắc bệnh từ 6-10 tuổi, chiếm 5-8% các trường hợp u gan ở trẻ em. Khối u phần lớn đơn độc, thường gặp ở thùy phải gan (59%), hiếm khi ở thùy trái gan (22%) hoặc ở cả hai thùy (20%). UESL thường có đường kính 10-25 cm với ranh giới rõ với mô gan lành [0]. Xuất huyết, hoại tử và thoái hóa nang là các đặc điểm đại thể thường gặp.

Lâm sàng và xét nghiệm không đặc hiệu, hình ảnh học chồng lấp những loại u gan khác gây nhiều khó khăn cho chẩn đoán. Tuy nhiên, bệnh cảnh lâm sàng có thể gợi ý chẩn đoán UESL như khối u gan khổng lồ, tuổi khởi phát bệnh và nồng độ AFP bình thường. Cả hai trường hợp được báo cáo đều có kích thước u gan rất lớn (> 10 cm), AFP trong giới hạn bình thường, tuổi bệnh nhân đều < 10 tuổi là những yếu tố gợi ý UESL.

Một số trường hợp u vỡ tự phát có thể dẫn đến xuất huyết trong phúc mạc do khối u phát triển nhanh [17], [18], [0]. Về mặt đại thể, UESL thường là một khối u lớn, đơn độc, giới hạn rõ, đường kính thường vượt quá 10 cm và đôi khi lớn tới 35 cm [19]. Harmatoma trung mô là một trong những chẩn đoán phân biệt chính của UESL. Hamartoma trung mô là u gan lành tính phổ biến thứ hai ở trẻ em sau hemangioma trẻ sơ sinh. U thường biểu hiện ở trẻ dưới 2 tuổi, ưu thế ở nam giới. Về mặt mô học, tổn thương này có cả thành phần biểu mô và mô đệm. Thành phần biểu mô bao gồm các cụm tế bào gan và các ống mật dài, phân nhánh. Thành phần mô đệm bao gồm nguyên bào sợi, tế bào viêm và mạch máu nhỏ. Stocker và Ishak đã nêu ra khả năng liên kết giữa UESL và hamartoma trung mô (MH). Sarcoma phôi không biệt hóa ở gan thường được coi là một sự tiến hóa ác tính của MH [0], [0]. Lauwers và cộng sự [0] đã chứng minh sự thay đổi của nhiễm sắc thể 19 trong trường hợp UESL phát sinh từ MH. Do đó MH và UESL được coi là các thực thể của cùng một loại bệnh vì cả hai tổn thương đều có chung một bất thường về di truyền tế bào.

Trường hợp 2 được báo cáo là bé gái 7 tuổi, nhập viện với u hạ sườn phải to. Chụp cắt lớp cho thấy u gan hạ phân thùy IV- V-VIII, không phải là vị trí thường gặp của UESL. Tuy nhiên xét nghiệm AFP máu trong giới hạn bình thường và đại thể với kích thước u lớn, mặt cắt xuất huyết hoại tử nhiều làm nghi ngờ UESL. Hình ảnh vi thể cho thấy tế bào đa hình, ranh giới giữa các tế bào không rõ, hiện diện các tế bào đa nhân và các tế bào nhân quái tăng sắc nằm giữa các tế bào có nhân tròn đến bầu dục, có cầu hyaline ái toan; tuy nhiên nhân tế bào tròn/hình trứng, không có nền myxoid điển hình, vì thế cần nhuộm hóa mô miễn dịch để loại trừ các khối u khác.

Các chẩn đoán phân biệt chính cho UESL trẻ em là Harmatoma trung mô, u nguyên bào gan và sarcôm cơ vân phôi của đường mật. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng UESL không có một kiểu hình miễn dịch cụ thể và hóa mô miễn dịch giúp loại trừ các loại u gan khác. Tế bào u thường dương tính với Vimentin [20], glypican-3 [0], CD56, alpha-1 antitrypsin và alpha-1 antichymotrypsin, và cytokeratin dạng đốm quanh nhân [12]. Cho đến nay, Các báo cáo đều ghi nhận tế bào u âm tính với HepPar-1, S-100, GFAP,

myoglobin, myogenin, MyoD1, Alk-1, CD34, CD117, chuỗi nặng myosin cơ trơn, h-caldesmon, PE10, hoặc AFP [0], [0], [0]. Kết quả hóa mô miễn dịch của trường hợp này cho thấy tế bào u dương tính với Vimentin, âm tính với HepPar-1 và myogenin giúp loại trừ u nguyên bào gan và sarcôm cơ vân phôi của đường mật và xác nhận chẩn đoán Sarcôm phôi không biệt hóa.

Tiên lượng của UESL không tương quan với kích thước và mức độ biệt hóa của khối u; tuy nhiên, có tương quan với sự xâm lấn, lan tỏa và di căn [0]. Trước đây, tiên lượng của UESL rất kém. Năm 1990, Leuschner và cộng sự [6] báo cáo tỷ lệ sống sót thấp (37%) của bệnh nhân mắc UESL. Vào thời điểm đó, điều trị UESL chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ. Tuy nhiên, tiên lượng đã dần cải thiện khi những bệnh nhân này được điều trị bằng phương pháp điều trị đa phương thức, bao gồm phẫu thuật, xạ trị và hóa trị [0]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ sống còn được cải thiện, từ 70% đến 100%, ở những bệnh nhân được điều trị bằng trị liệu đa phương thức [0], [13], [8], [15]. Yu và cộng sự [18] cho rằng phương pháp tốt nhất để cải thiện sống còn là cắt bỏ toàn bộ, bất kể khối u có bị vỡ hay không. Uchiyama và cộng sự [17] đề xuất rằng phẫu thuật cắt bỏ kết hợp với hóa trị là liệu pháp hiệu quả nhất cho bệnh nhân UESL bị vỡ khối u.

KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo hai trường hợp UESL ở trẻ em có nhiều đặc điểm khác biệt về lâm sàng và hình ảnh vi thể. Mặc dù không có lâm sàng, dấu ấn huyết thanh và hình ảnh học đặc hiệu, chẩn đoán UESL rất đáng nghi ngờ ở trẻ nhỏ có khối u gan phát triển nhanh, đặc biệt nếu AFP bình thường. Chẩn đoán xác định phụ thuộc vào đánh giá giải phẫu bệnh của mô sinh thiết hoặc phẫu thuật. Hóa mô miễn dịch luôn cần thiết để loại trừ những u gan khác thường gặp ở độ tuổi này. Chẩn đoán sớm và điều trị đa phương thức rất quan trọng để có dự hậu thuận lợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bisogno G., Pilz T., Perilongo G., et al. (2002).** "Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease". Cancer, 94(1), 252-7.
2. **Hung T. Y., Lu D.,Liu M. C. (2007).** "Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver complicated with rupture in a child". J Pediatr Hematol Oncol, 29(1), 63-5.
3. **Keating S.,Taylor G. P. (1985).** "Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: ultrastructural and immunohistochemical similarities with malignant fibrous histiocytoma". Hum Pathol, 16(7), 693-9.
4. **Lack E. E., Schloo B. L., Azumi N., et al. (1991).** "Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Clinical and pathologic study of 16 cases with emphasis on immunohistochemical features". Am J Surg Pathol, 15(1), 1-16.
5. **Lauwers G. Y., Grant L. D., Donnelly W. H., et al. (1997)**. "Hepatic undifferentiated (embryonal) sarcoma arising in a mesenchymal hamartoma". Am J Surg Pathol, 21(10), 1248-54.
6. **Leuschner I., Schmidt D., Harms D., (1990).** "Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: morphology, flow cytometry and literature review". Hum Pathol, 21(1), 68–76.
7. **Levy M., Trivedi A., Zhang J., et al. (2012).** "Expression of glypican-3 in undifferentiated embryonal sarcoma and mesenchymal

hamartoma of the liver". Hum Pathol, 43(5), 695-701.

8. **May T., Wang M., Albano E., et al. (2012)** "Undifferentiated sarcoma of the liver: a single institution experience using a uniform treatment approach". J Pediatr Hematol Oncol., 34(3), 114–116.
9. **Miettinen M., Kahlos T. (1989).** "Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Epithelial features as shown by immunohistochemical analysis and electron microscopic examination". Cancer, 64(10), 2096-103.
10. **Noguchi K., Yokoo H., Nakanishi K., et al. (2012).** "A long-term survival case of adult undifferentiated embryonal sarcoma of liver". World J Surg Oncol, 10, 65.
11. **Pachera S., Nishio H., Takahashi Y., et al. (2008).** "Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: case report and literature survey". J Hepatobiliary Pancreat Surg, 15(5), 536-44.
12. **Pérez-Gómez R.M., Soria-Céspedes D.,** de León-Bojorge B., et al. (2010) "Diffuse membranous immunoreactivity of CD56 and paranuclear dot-like staining pattern of cytokeratins AE1/3, CAM5.2, and OSCAR in undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver". Appl Immunohistochem Mol Morphol,18, 195-8
13. **Plant AS, Busuttil W., Rana A., et al. (2013).** "A single-institution retrospective cases series of childhood undifferentiated embryonal liver sarcoma (UELS): success of combined therapy and the use of orthotopic liver transplant". J Pediatr Hematol Oncol, 35(6), 451–455
14. **Putra J., Ornvold K. (2015).** "Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review". Arch Pathol Lab Med, 139(2), 269-73.
15. **Shi Y., Rojas Y., Zhang W., et al. (2017).** "Characteristics and outcomes in children with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: A report from the National Cancer Database. Pediatr Blood Cancer"., 64(4), e26272.
16. **Stocker JT, Ishak K. G. (1978)**. "Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases". Cancer, 42(1), 336-48.
17. **Uchiyama M, Iwafuchi M., Yagi M., et al. (2001).** "Treatment of ruptured undifferentiated sarcoma of the liver in children: a report of two cases and review of the literature". J Hepatobiliary Pancreat Surg, 8(1), 87-91.
18. **Yu DC, Tandon R., Bohlke A. K., et al. (2009).** "Resection of a large, ruptured, undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver in a child: a case report and review of the literature". J La State Med Soc, 161(1), 41-4.
19. **Zhang H., Lei L., Zuppan C. W., et al. (2016).** "Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with an unusual presentation: case report and review of the literature". J Gastrointest Oncol, 7(Suppl 1), S100-6.
20. **Zimmermann, A., 2011**. Liver tumors of childhood. "Practical hepatic pathology: a diagnostic approach" (pp. 521-546). WB Saunders.

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH – HÓA MÔ MIỄN DỊCH LYMPHÔM TẾ BÀO T TẠI HẠCH

Nguyễn Hoàng Vinh*, Trần Hương Giang, Hứa Thị Ngọc Hà****

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lymphôm tế bào T tại hạch (Nodal T cell lymphoma - NTCL) là nhóm bệnh lý hiếm có bệnh cảnh không đồng nhất với lâm sàng thường tiến triển nhanh và dự hậu xấu. Bên cạnh đó, những hiểu biết cụ thể về dịch tễ học, các triệu chứng lâm sàng cũng như các đặc điểm mô bệnh học của nhóm bệnh lý này ở Việt Nam vẫn còn là một thách thức. Khảo sát những đặc điểm cơ bản về mô bệnh học và hóa mô miễn dịch giúp chẩn đoán chính xác, đặc biệt ở giai đoạn sớm, điều trị đúng và kịp thời, góp phần tiên lượng cũng như theo dõi bệnh nhân.

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của nhóm lymphôm tế bào T tại hạch và mối liên quan của các đặc điểm này với các phân nhóm NTCL được phân loại theo WHO 2016.

Phương pháp: Khảo sát 37 trường hợp NTCL được chẩn đoán tại khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh Viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019 với các đặc điểm chung bao gồm tuổi, giới tính, vị trí tổn thương, kích thước tổn thương; các đặc điểm vi thể như tăng sản tĩnh mạch nội mô cao (HEV), thấm nhập bạch cầu ái toan và tế bào viêm, hoại tử, xơ hóa, kiểu sắp xếp, sự đồng dạng tế bào, hình thái tế bào u; sự biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD21, CD30, ALK, BCL6, Ki-67, và biểu hiện EBER trong các phân nhóm NTCL dựa theo bảng phân loại các bệnh lý tạo huyết của tổ chức y tế thế giới 2016 (WHO 2016).

Kết quả: Khảo sát trên 37 trường hợp NTCL được phân loại theo bảng phân loại về các bệnh lý huyết học WHO 2016 như sau: 18 trường hợp lymphôm tế bào T ngoại vi không đặc hiệu (PTCL, NOS); 10 trường hợp lymphôm tế bào T loại nguyên bào miễn dịch mạch máu (AITL); 4 trường hợp lymphôm tế bào lớn thoái sản, ALK- (ALCL, ALK-) và 5 trường hợp lymphôm tế bào lớn thoái sản, ALK+ (ALCL, ALK+) với tỷ lệ lần lượt là 48,6%; 27%; 24,3% (10,8% và 13,5%). Các đặc điểm chung: nam/nữ = 2/1, tuổi trung vị 55, đường kính trung vị 2cm, thường gặp nhất là hạch cổ 48,6%. Hầu hết các đặc điểm vi thể đều không có mối liên quan với thể bệnh ngoại trừ đặc điểm tế bào u và bào tương tế bào u sáng (p=0,021) giữa các nhóm. Các đặc điểm hóa mô miễn dịch ghi nhận: kiểu hình miễn dịch CD4+/CD8+ thường gặp trong nhóm AITL (p=0,017) và CD4-/CD8+ thường gặp trong nhóm PTCL, NOS (p=0,019). BCL6+/CD10+ thường gặp trong AITL và ít gặp trong PTCL, NOS với giá trị p lần lượt là 0,001 và 0,003. CD21 biểu hiện lan tỏa chỉ thấy trong nhóm AITL (p=0,001). CD30+ gặp trong cả hai nhóm ALCL, ALK+ và ALCL, ALK- với p=0,028 và p=0,010.

Kết luận: Bảng phân loại của WHO 2016 rất hữu ích để phân nhóm NTCL. Tuy nhiên để đưa ra chẩn đoán chính xác đòi hỏi nhiều thông tin về lâm sàng, đại thể, vi thể, miễn dịch và sinh học

**Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh*
***Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hương Giang
Email: tranhuonggiangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài: 12.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 3.11.2020
Ngày duyệt bài: 10.11.2020

phân tử.

Từ khóa: NTCL; PTCL, NOS; AITL; ALCL, ALK+; ALCL, ALK-; HEV; EBER; hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử.

SUMMARY

PATHOLOGICAL – IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF NODAL T CELL LYMPHOMA

Background: Nodal T cell lymphomas (NTCL) are a rare heterogeneous group of generally aggressive and poor outcome neoplasms. Moreover, there is no understanding of their epidemiology, clinical and histopathology features in Vietnam. Investigating those general morphology and immunohistochemistry of this disease could help to improve diagnostic accuracy, patients' prognosis, and hence management.

Objectives: To describe histopathologic features and immunoprofile of the nodal peripheral T cell lymphoma as well as assess potential association of these characteristics with NTCL subtypes as classified on WHO 2016 blue book.

Methods: 37 NTCL cases, diagnosed at Ho Chi Minh City Oncology Hospital - Pathology Department from January 2018 to December 2019, were collected and reassessed. clinical features include patients' age at first diagnosis, sex, sites, and largest dimension of lymph nodes. Microscopic characteristics included: proliferation of HEV, infiltration of eosinophils and inflammatory cells, necrosis, sclerosis, patterns, monomorphism, morphology, clear cell, the expression of CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD21, CD30, ALK, BCL6, Ki-67, and EBER

Results: The subtypes of NTCL found after reviewing of 37 cases are: 18 PTCL, NOS (48,6%); 10 AITL (27%); 4 ALCL, ALK- (10,8%) and 5 ALCL, ALK+(13,5%). In this cohort, male:female ratio = 2/1, with median age of 55, besides, most of the biopsy tissues were cervical lymph node (48,6%) with median size is 2cm. Virtually, microscopic features do not bear any association between subtypes except for the types of cells and clear cytoplasm features (p=0,021). Immunohistochemistry results include: CD4+/CD8+ usually found in AITL (p=0,017) and CD4-/CD8+ in PTCL, NOS (p=0,019). Major AITL cases and minor PTCL, NOS cases have BCL6+/CD10+ (p value respectively 0,001 and 0,003). Expanded CD21 only seen in AITL (p=0,001). CD30+ could be found in ALCL, ALK+ and ALCL, ALK- (p=0,028 and 0,010).

Conclusions: The WHO classification 2016 is useful for defining subtypes of NTCL. However, to sign out diagnosis precisely require sufficient of information such as clinical features, grossing, microscopic, immunoprofile and genetic features.

Keywords: NTCL; PTCL, NOS; AITL; ALCL, ALK+; ALCL, ALK-; HEV; EBER; immunohistochemistry, biomolecules.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

NTCL là nhóm bệnh lý hiếm, có bệnh cảnh không đồng nhất với lâm sàng thường tiến triển nhanh và dự hậu xấu [2, 7]. Theo bảng phân loại WHO về hệ tạo huyết và mô lymphô chỉnh lý năm 2016[10], lymphôm tế bào T chiếm khoảng 12% toàn bộ lymphôm không Hodgkin (NHL) ở người trưởng thành. Tuy nhiên, tỷ lệ này có thể lên đến khoảng 15% – 20% theo một số báo cáo ở các quốc gia Châu Á[5, 6]. Bên cạnh đó, xuất độ của NTCL cũng rất đa dạng tuỳ theo vị trí địa lý và chủng tộc[2]. Theo Globocan 2018, tại Việt Nam xuất độ NTCL rất thấp, chỉ ở

khoảng 0,4 trường hợp trên 100.000 người[7].

Theo các số liệu thống kê sơ bộ từ cơ sở dữ liệu của Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM, số bệnh nhân được chẩn đoán NTCL đã tăng dần trong những năm gần đây; chỉ riêng số trường hợp mắc mới trong năm 2018 đã tăng lên gấp hơn ba lần so với năm 2017 (từ 7 ca lên 22 ca). Đặc biệt, nhờ vào sự ứng dụng của các kỹ thuật mới cũng như áp dụng bảng phân loại WHO 2016 vào thực hành, nhiều trường hợp NTCL được phân loại sâu hơn, như lymphôm tế bào lớn thoái sản, lymphôm tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu v.v… Tuy nhiên, việc chẩn đoán, phân loại và đánh giá tiên lượng các thực thể NTCL vẫn còn là một thách thức. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mong muốn khảo sát các đặc điểm giải phẫu bệnh của bệnh lý NTCL nhằm hỗ trợ lâm sàng trong chẩn đoán, điều trị và đánh giá tiên lượng cũng như cung cấp những thông tin cơ bản làm nền tảng cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn trong tương lai.

Mục tiêu nghiên cứu

1. Khảo sát đặc điểm mô bệnh học lymphôm tế bào T tại hạch.

2. Khảo sát kiểu hình miễn dịch lymphôm tế bào T tại hạch.

3. Khảo sát sự biểu hiện EBER trong các phân nhóm lymphôm tế bào T tại hạch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ bộ trường hợp lymphôm tế bào T được chẩn đoán tại khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh Viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Các trường hợp bệnh có chẩn đoán giải phẫu bệnh là lymphôm tế bào T được xác định bằng hoá mô miễn dịch có tế bào u dương tính với một trong các dấu ấn tế bào T: CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8 và âm tính với các dấu ấn tế bào B: CD20 hoặc CD79a.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp bị thiếu các thông tin lâm sàng: tuổi, giới tính, vị trí hạch và kích thước hạch. Mẫu sinh thiết bị vụn nát, không thể khảo sát vi thể và hoá mô miễn dịch.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả loạt trường hợp bệnh

Các bước tiến hành

Thu thập các thông tin, dữ liệu: tuổi, giới tính, vị trí tổn thương và kích thước tổn thương từ phiếu gửi mẫu xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Khảo sát các đặc điểm vi thể trên các mẫu bệnh phẩm đã được cố định trong formalin 10%, cắt lọc, xử lý mô, vùi nến và nhuộm thường quy với Hemtoxyline & Eosin.

Nhuộm hóa mô miễn dịch tất cả các trường hợp bằng máy nhuộm tự động Benchmark^{XT} của hãng Roche – Ventana và máy Dako tại khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Hồ Chí Minh. Pha loãng 1/200 trong dung dịch PBS chứa 1% albumin huyết thanh bovine và 0,1% Triton X-100. Xử lý kháng nguyên ở nhiệt độ cao (20 phút trong lò áp suất) và khuếch đại bằng cầu nối avidin-biotin-peroxidase. Các dấu ấn miễn dịch dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán NTCL của bảng phân loại các bệnh lý huyết học WHO 2016: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD21, CD30, ALK, BCL6, Ki-67, CD56.

Khảo sát sự mất biểu hiện hoặc giảm biểu hiện trên màng và/hoặc bào tương của các dấu ấn dòng T (CD2, CD3, CD5, CD7) so với dấu ấn có biểu hiện mạnh nhất.

Khảo sát sự biểu hiện của của các dấu ấn khác khi >5% tế bào u biểu hiện trên nhân tế

bào đối với dấu ấn BCL6; trên màng và bào tương tế bào u đối với CD4 và CD8; trên màng tế bào đối với dấu ấn CD10 và CD56; trên màng, bào tương, bộ golgi tùy theo loại đột biến với dấu ấn CD30 và ALK.

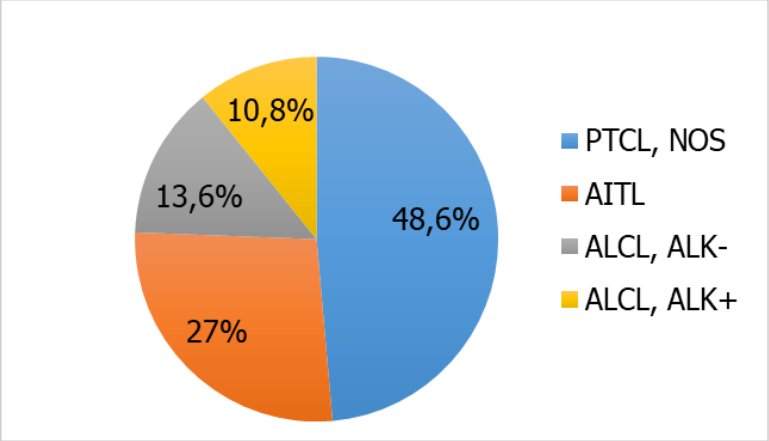
Thực hiện lai tại chỗ EBER trên toàn bộ mẫu. Khử paraffin bằng dung dịch 10X EZ PREP SOLUTION. Xử lý màng tế bào bằng dung dịch SSC. Xử lý màng nhân sử dụng ISH protease 3. Mẫu dò INFORM EBER Probe lai với mRNA mục tiêu. Phát hiện trình tự đích sử dụng bộ phát hiện ISH iVIEWBlue. Nhuộm tương phản Red counterstain II. Ghi nhận tế bào bắt màu xanh đậm trên tiêu bản. Đánh giá tỷ lệ tế bào dương tính (5 tế bào tương ứng 1%).

Xử lý số liệu

Số liệu trong nghiên cứu được thu thập bằng bảng thu thập số liệu. Sau đó được nhập vào Epidata; mã hóa biến số và phân tích bằng SPSS 25.0.

Kết quả

Sau khi đọc tiêu bản H&E và kết hợp với kết quả hóa mô miễn dịch, tỷ lệ các nhóm NTCL được trình bày trên biểu đồ 1. Trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm PTCL, NOS với 48,6% trường hợp; AITL là nhóm đặc biệt có tỷ lệ cao nhất với 27% trường hợp.



Biểu đồ 1. Phân bố NTCL theo WHO 2016 trong nghiên cứu

Các đặc điểm chung

Bệnh NTCL chủ yếu gặp ở nam giới với tỷ lệ nam:nữ là 2,3:1. Bệnh thường gặp ở người trung niên với tuổi trung vị là 55 tuổi; tuy nhiên cũng có thể phát hiện được trên bệnh nhân trẻ. Vị trí hạch thường gặp là vị trí vùng đầu cổ với 48,6% trường hợp (Bảng 1).

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của nhóm NTCL trong nghiên cứu

Đặc điểm		Số trường hợp	Tỷ lệ
Giới	Nam	26	55,3%
	Nữ	11	23,4%
Tuổi	<60 tuổi	24	51,1%
	≥60 tuổi	13	27,7%
	Trung vị	55 tuổi (22 – 90)	
Vị trí	Đầu - cổ	18	48,6%
	Nách	9	24,3%

	Bẹn	8	21,6%
	Bụng	2	5,4%
Kích thước tổn thương (0.5 – 10cm)		Số trung vị: 2,0cm Bách phân vị 25: 2,0cm Bách phân vị 75: 4,0cm	
Kích thước tổn thương ≥2cm		29	78,4%

Đặc điểm mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch:

Bảng 2. Liên quan về đặc điểm mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của NTCL

Đặc điểm mô bệnh học		PTCL, NOS			AITL			ALCL, ALK+			ALCL, ALK-		
		n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Tăng sản HEV		12	32,4	0,269	10	27,0	0,079	2	5,4	0,244	4	10,8	1,000
Kiểu sắp xếp	Xóa toàn bộ	11	29,7	0,325	2	5,4	0,050	3	8,1	0,646	3	8,1	0,311
	Xóa 1 phần	2	5,4		3	8,1		1	2,7		2	5,4	
	Nang	5	13,5		2	5,4		0	0,0		0	0,0	
Đặc điểm tế bào	Tế bào nhỏ	11	29,7	0,001	2	5,4	0,012	0	0,0	0,004	0	0,0	0,001
	Tế bào trung bình	2	5,4		4	10,8		0	0,0		0	0,0	
	Tế bào lớn	5	13,5		4	10,8		0	0,0		0	0,0	
	Tế bào dị dạng	0	0,0		0	0,0		4	10,8		5	13,5	
	Bào tương tế bào sáng	13	35,1	0,184	6	16,2	1,000	0	0,0	0,021	3	8,1	1,000
Dấu ấn dòng T	CD2	9	24,3	0,515	2	5,4	0,137	3	8,1	0,296	2	5,4	1,000
	CD3	0	0,0	1,000	0	0,0	1,000	1	2,7	0,108	0	0,0	1,000
	CD5	4	10,8	0,476	3	8,1	1,000	2	5,4	0,567	2	5,4	0,623
	CD7	5	13,5	1,000	4	10,8	0,696	1	2,7	1,000	2	5,4	0,623
Kiểu hình CD4 và CD8	CD4+/CD8+	4	10,8	0,170	7	18,9	0,017	1	2,7	1,000	1	2,7	0,638
	CD4+/CD8-	3	8,1	0,321	3	8,1	0,679	1	2,7	1,000	2	5,4	0,577
	CD4-/CD8+	7	18,9	0,019	0	0,0	0,079	0	0,0	0,557	1	2,7	1,000

	CD4-/CD8-	4	10,8	0,693	0	0,0	0,155	2	28,6	0,155	1	2,7	1,000
Dấu ấn trung tâm mầm	BCL6+/CD10+	1	2,7	0,003	10	27,0	0,001	0	0,0	0,296	0	0,0	0,295
	BCL6+/CD10-	3	8,1	0,660	0	0,0	0,295	2	5,4	0,080	0	0,0	1,000
	BCL6-/CD10+	3	8,1	0,340	0	0,0	0,557	1	2,7	0,380	0	0,0	1,000
	BCL6-/CD10-	11	29,7	0,103	0	0,0	0,001	1	2,7	0,609	5	13,5	0,014
Khác	CD21	0	0,0	0,001	9	24,3	0,001	0	0,0	0,554	0	0,0	0,307
	CD30	5	13,5	0,099	2	5,4	0,137	4	10,8	0,028	5	13,5	0,010

Khảo sát về mặt cấu trúc mô bệnh học, chúng tôi ghi nhận đa số trường hợp (75,67%) có hiện tượng tăng sản HEV (Bảng 2).

Nhóm PTCL, NOS thường có tế bào u kích thước nhỏ (11 trường hợp – 29,7%), trong khi đó nhóm ALCL, tế bào u thường là tế bào lớn dị dạng (24,3%) (Bảng 2).

Trong nhóm 4 dấu ấn miễn dịch dòng T; chúng tôi cũng ghi nhận sự mất biểu hiện mạnh trong nhóm PTCL, NOS; chủ yếu là CD2 (Bảng 2).

Khảo sát đồng thời CD4 và CD8; chúng tôi nhận thấy CD4-/CD8+ thường gặp ở nhóm PTCL, NOS với 7 trường hợp (chiếm 18,9%). Ngược lại CD4+/CD8+ lại thường gặp trong nhóm AITL với 7 trường hợp (chiếm 18,9%) (Bảng 2).

Toàn bộ nhóm AITL có đặc điểm BCL6+/CD10+. Bên cạnh đó chúng tôi cũng ghi nhận đa số PTCL, NOS có BCL6-/CD10- với 11 trường hợp (29,7%) (Bảng 2).

Trong nghiên cứu này, có 5 trường hợp (13,5%) bắt màu với CD30 (Bảng 2).

EBER. Công cụ sinh học phân tử đơn giản và duy nhất mà chúng tôi ứng dụng trong nghiên cứu này chính là EBER. Bất kỳ tế bào nào bắt màu với EBER sẽ được kết luận dương tính với dấu ấn này. PTCL, NOS chiếm 21,6% trong khi đó AITL chiếm đến 13,5% (Bảng 3).

Bảng 3. Liên quan về sự biểu hiện EBER của nhóm NTCL

EBER	**PTCL, NOS**			**AITL**			**ALCL, ALK+**			**ALCL, ALK-**		
	n	**%**	**p**	**n**	**%**	**p**	**n**	**%**	**p**	**n**	**%**	**p**
Bắt màu	8	21,6	0,743	5	13,5	0,708	1	2,7	0,633	1	2,7	0,629

IV. BÀN LUẬN

Sự phân bố lymphôm tế bào T ở Châu Á ghi nhận ATLL chiếm tỷ lệ cao nhất (25,0%); PTCL, NOS và ENKTCL, NT là hai nhóm cùng xếp thứ hai sau với tỷ lệ là 22,4%; kế đến là AITL và hai nhóm ALCL chiếm tỷ lệ thấp dưới 5%[11]. So sánh với nghiên cứu của chúng tôi, thứ tự các nhóm lần lượt là PTCL, NOS; AITL, ALCL, ALK+ và ALCL, ALK-. Điều đáng chú ý là

chúng tôi không ghi nhận bất kì thực thể ATLL nào trong nghiên cứu. Có thể do việc chẩn đoán đòi hỏi nhiều phương tiện xét nghiệm cũng như tiêu chuẩn chẩn đoán rất chặt chẽ nên chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào thoả điều kiện để xếp vào nhóm này.

Bảng 4. Phân bố các nhóm NTCL giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	PTCL, NOS (%)	AITL (%)	ALCL, ALK+ (%)	ALCL, ALK- (%)
Nghiên cứu này	48,6	27,0	10,8	13,5
Vose, JM. (N. A) (11)	34,4	16,0	16,0	7,8
Vose, JM. (EU.) (11)	34,3	28,7	6,4	9,4
Vose, JM. (Asia) (11)	22,4	17,9	3,2	2,6

Về giới tính: Theo tác giả Vose, J.M, tỷ lệ nam:nữ của NTCL vào khoảng 2/1, tương tự như nghiên cứu này (2,3:1).

Bảng 5. So sánh sự phân bố giới tính trong nhóm PTCL tại hạch

Nghiên cứu	Quốc gia	Tỷ lệ nam:nữ			
		PTCL, NOS	AITL	ALCL, ALK+	ALCL, ALK-
Nghiên cứu này	Việt nam	2:1	4:1	1:3	4:1
Patel, BK. (8)	Ấn độ	2,7:1	3,6:1	1:1	3:1
Rizvi, MA.	Hoa kỳ	1,5	1,5:1	3:0	0,9:1

Về độ tuổi: Rất nhiều nghiên cứu cho thấy lymphôm tế bào T thường hay xảy ra ở người già với độ tuổi trung vị ghi nhận từ 55 - 62 tuổi (8), (**Error! Reference source not found.**) . Tương tự, nghiên cứu ghi nhận độ tuổi trung vị là 55 tuổi; trong đó thấp nhất là 22 tuổi và cao nhất là 90 tuổi.

Bảng 6. Phân bố tuổi trong nhóm NTCL giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Quốc gia	PTCL, NOS		AITL		ALCL, ALK+		ALCL, ALK-	
		Khoảng tuổi	Trung vị	Khoảng tuổi	Trung vị	Khoảng tuổi	Trung vị	Khoảng tuổi	Trung vị
Nghiên cứu này	Việt nam	31-81	56	25-87	57	22-52	39	35-68	62
Vose, JM. (11)	Thế giới	-	60	-	65	-	34	-	58
Patel, BK. (8)	Ấn độ	2-87	47	45-68	57,5	5-70	24	5-58	28

Theo bảng phân loại WHO 2016, các lymphôm tế bào T thường mất biểu hiện của một hoặc nhiều dấu ấn trong số các dấu ấn dòng T bao gồm CD2; CD3; CD5; CD7 và CD4[10]. Trong đó, CD5 và CD7 thường bị mất biểu hiện nhất; CD3 bề mặt thường biểu hiện kém hoặc thậm chí mất biểu hiện trong AITL và ALCL[3], [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi; 78,7% trường hợp có mất biểu hiện ít nhất một trong số các dấu ấn dòng T. Trong đó CD2 thường mất biểu hiện nhất với 40,4% trường hợp. Cho thấy mất biểu hiện kháng nguyên bề mặt là một dấu hiệu quan trọng giúp ích rất nhiều trong chẩn đoán xác định.

Có đến 70% trường hợp AITL có kiểu hình CD4+/CD8+; 30% còn lại có kiểu hình CD4+/CD8-. Một điều đáng ghi nhận nữa đó là kiểu hình CD4-/CD8+ lại chiếm một tỷ lệ rất lớn trong nhóm PTCL, NOS. Tuy nhiên, ý nghĩa của sự biểu hiện các kiểu hình miễn dịch CD4 và CD8 trong nghiên cứu này không có ý nghĩa thống kê.

Dù có nhiều dấu ấn miễn dịch được sử dụng trên thế giới, nhưng nghiên cứu này chỉ sử dụng CD10 và BCL6 để khảo sát. Qua đó chúng tôi thấy rằng, CD10 và BCL6 cùng biểu hiện lần lượt là 5% và 10% trở lên trên tế bào u trở lên cho thấy sự tương quan có ý nghĩa thống kê ở nhóm AITL với tỷ lệ đạt 100%. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận có 4 (10,8%) trong tổng số 6 trường hợp kích thước tế bào trung bình có BCL6 và CD10 cùng biểu hiện. Mối liên quan này dù không có ý nghĩa thống kê, nhưng giá trị p rất thấp, xấp xỉ 0,05 (0,051).

Chúng tôi ghi nhận đến 18,9% trường hợp NTCL có biểu hiện CD30 với tỷ lệ tế bào u bắt màu dấu ấn này từ 70% trở lên và được chẩn đoán là ALCL. Đặc điểm chung của các trường hợp này là sự hiện diện của những tế bào chỉ điểm xen lẫn với các tế bào lớn dị dạng. Tuy nhiên trong số các trường hợp này, có một trường hợp PTCL, NOS biểu hiện CD30 trên tế bào B dạng nguyên bào miễn dịch. Trường hợp này có EBER dương tính.

Chỉ số tăng sinh Ki-67 là một dấu ấn quan trọng trong việc tiên lượng cho các bệnh nhân NTCL. Ki-67 > 80% kèm với tuổi > 60 tuổi và LDH cao là 3 yếu tố tiên lượng nặng. Theo tác giả Cuadros, M., khi phân NTCL thành 2 nhóm dựa trên đặc điểm lâm sàng tốt và xấu, trung vị Ki-67 lần lượt là 25% và 50% và có biên độ rộng, từ 5 – 80%.[12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Ki-67 ở nhóm NTCL có trung vị là 60%. Trong đó PTCL, NOS và AITL có trung vị bằng nhau; ALCL, ALK+ trung vị là 55%; còn nhóm ALCL, ALK- có tỷ lệ Ki-67 thấp nhất là 70%.

Theo nhiều y văn, sự hiện diện của nguyên bào miễn dịch B nhiễm EBV thường tồn tại trong các nhóm NTCL. Cụ thể, theo những nghiên cứu được đề cập trong bảng phân loại WHO 2016, tỷ lệ NTCL, đặc biệt là AITL, sự hiện diện của tế bào B nhiễm EBV lên đến 80-95% [10]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 50% trường hợp AITL và 44,4% trường hợp PTCL, NOS có hiện diện tế bào biểu hiện EBER. Trong đó 2 trường hợp PTCL, NOS có tỷ lệ tế bào T biểu hiện EBER rất cao lần lượt là 60% và 70%. Các trường hợp khác chủ yếu là tế bào B và tế bào T nhiễm EBV xen kẽ với tỷ lệ từ 5% đến 20% tế bào trên lame. Hai trường

hợp ALCL, ALK- có tỷ lệ tế bào u nhiễm EBV rất khác biệt với số thấp nhất là 1% tế bào u và 20% tế bào u.

V. KẾT LUẬN

NTCL là nhóm bệnh lý khó chẩn đoán với các đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đa dạng. Do vậy để chẩn đoán được chính xác loại bệnh lý này, đòi hỏi rất nhiều kỹ thuật, trong đó hóa mô miễn dịch đóng vai trò quan trọng. Cần lưu ý các đặc điểm sau: mất biểu hiện 1 trong số các dấu ấn dòng T; kiểu hình CD4 và CD8; sự biểu hiện BCL6, CD10, CD21. Các trường hợp tế bào lớn, dị dạng có thể nhầm với các loại ung thư khác cần phải nhuộm với các dấu ấn CD30, ALK để loại trừ ALCL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

2. **Benharroch D., Meguerian-Bedoyan Z., Lamant L., et al., (1998),** "ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology", Blood, 91 (6), pp. 2076-2084.
3. **Bonzheim I., Geissinger E., Roth S., et al., (2004),** "Anaplastic large cell lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling", Blood, 104 (10), pp. 3358-3360.
4. **Cuadros M., Dave S.S., Jaffe E.S., et al., (2007**), "Identification of a proliferation signature related to survival in nodal peripheral T-cell lymphomas", J Clin Oncol, 25 (22), pp. 3321-3329.
5. **de Pádua Covas L.A, Cabral T.C.D.S., Costa R.d.O., et al., (2015),** "Primary nodal peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and therapeutic considerations", Revista brasileira de hematologia e hemoterapia, 37 (4), pp. 277-284.
6. **Foss F.M., Zinzani P.L., Vose J.M., et al., (2011),** "Peripheral T-cell lymphoma", Blood, 117 (25), pp. 6756.
7. **Freddie B., Ferlay J., Soerjomataram I., et al., (2018),** "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68 (6), pp. 394-424.
8. **Patel Bidish Kumar D.B., Rakhee Kar, Biswajit Dubashi, (2019),** "Clinicopathological Spectrum of Nodal Peripheral T-cell Lymphomas: Observations and Inferences of Half a Decade", Journal of Clinical and Diagnostic Research, 13 (2), pp. EC12-EC17.
9. **Rizvi M.A., Evens A.M., Tallman M.S., et al., (2006),** "T-cell non-Hodgkin lymphoma", Blood, 107 (4), pp. 1255-1264.
10. **Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., et al., (2016),** "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms", Blood, 127 (20), pp. 2375.
11. **Vose J., Armitage J. and Weisenburger D., (2008),** "International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes", J Clin Oncol, 26 (25), pp. 4124-4130.
12. **Wojciech G., Weisberger J., Liu Z., et al., (2002),** "An approach to diagnosis of T-cell lymphoproliferative disorders by flow cytometry", Cytometry, 50 (3), pp. 177-190.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP: U LYMPHO VÙNG RÌA THỂ LÁCH ẢNH HƯỞNG TỦY XƯƠNG KÈM TĂNG PROTEIN ĐƠN DÒNG IGM

Đặng Hoàng Thiên*, Lê Thị Huyền Trân*, Tiêu Ngọc Kim Ngân*, Lê Phương Thảo*

TÓM TẮT

U lympho vùng rìa thể lách (SMZL) là một bệnh lí ác tính dòng lympho B diễn tiến chậm hiếm gặp có ảnh hưởng lách, tủy xương và máu ngoại biên. Chẩn đoán đòi hỏi sinh thiết lách làm giải phẫu bệnh, hoặc trong đa số các trường hợp không thể sinh thiết lách, chẩn đoán dựa vào hình thái và kiểu hình miễn dịch của tế bào u ở máu ngoại biên và hình ảnh tế bào CD20(+) xâm nhập dạng xoang trong tủy xương [1]. IgM huyết thanh đơn dòng là đặc điểm điển hình thường gặp của u lympho lympho bào tương bào/ bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (LPL/WM). Tuy nhiên, Protein đơn dòng IgM cũng có thể gặp trong nhiều loại u lympho khác trong đó có SMZL, nên nó không được xem như 1 tiêu chuẩn để chẩn đoán LPL/WM [7,6]. Cần phải kết hợp các dữ liệu lâm sàng, hình thái học, kiểu hình miễn dịch và di truyền học để đưa ra chẩn đoán chính xác nhất cho bệnh nhân để lựa chọn phác đồ điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 60 tuổi được chẩn đoán u lympho vùng rìa thể lách ảnh hưởng tủy xương kèm tăng protein đơn dòng IgM.

Từ khóa: u lympho vùng rìa thể lách; protein đơn dòng IgM.

**Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hoàng Thiên
Email: hoangthien20051992@gmail.com
Ngày nhận bài: 20.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 1.11.2020
Ngày duyệt bài: 4.11.2020

SUMMARY

A CASE REPORT: SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA INVOLVING BONE MARROW ASSOCIATED WITH IGM PARAPROTEIN

Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is a rare indolent B-cell neoplasm involving the spleen, bone marrow and frequently peripheral blood. Diagnosis requires spleen biopsy which is not always available, therefore, morphology and immunophenotype of the tumor cells in the peripheral blood and the intrasinusoidal pattern of CD20(+) cells in the bone marrow are essential to establish the diagnosis. IgM paraprotein is a common typical feature of lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenstrom macroglobulinemia (LPL/WM). However, IgM paraprotein can be associated with many B-cell lymphomas including SMZL, therefore, ít is not considered to be a diagnostic criterion of LPL/WM. It is crucial to combine clinical datas, morphology, immunophenotype and cytogenetics of the tumor cells to make an accurate diagnosis in order to choose most suitable treatment plan and prognosis for patients. Here we have a case report of a 60-year-old male patient with SMZL involving bone marow associated with IgM paraprotein.

Keywords: Splenic marginal zone lymphoma; IgM paraprotein

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho vùng rìa thể lách (SMZL) là u

lympho không Hodgkin dòng B được phân loại trong nhóm tân sinh tế bào B trưởng thành theo WHO 2017. Bệnh hiếm gặp, diễn tiến thường chậm và có nguồn gốc từ tế bào B nhớ hiện diện ở vùng rìa của các nang lympho thứ phát [3]. Bệnh chiếm < 2% các tân sinh lympho ác tính. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán 67-68 tuổi với tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ như nhau.

Bệnh nhân thường đến khám vì lách to. Tủy xương thường bị ảnh hưởng, nhưng hạch ngoại biên (ngoại trừ hạch rốn lách) và xâm nhiễm ngoài hạch thường hiếm gặp [7]. Khoảng 25% bệnh nhân không có triệu chứng. Triệu chứng B và tăng lactate dehydrogenase (LDH) thường ít gặp lúc chẩn đoán. Tăng lympho ở máu ngoại biên thường gặp. Khoảng 1/3 bệnh nhân có tăng protein đơn dòng, thường là IgM Kappa, nhưng hội chứng tăng độ quánh máu thì ít gặp. 20% bệnh nhân có thiếu máu tán huyết tự miễn và các bệnh lí tự miễn khác như giảm tiểu cầu, bệnh ngưng kết lạnh, kháng đông lưu hành.... Sự liên quan giữa nhiễm virút viêm gan C (HCV) và SMZL khá phổ biến ở các nước phương Tây [7,3].

Chẩn đoán tốt nhất nếu có giải phẫu bệnh mô lách nhưng chỉ định sinh thiết lách thường rất ít khi được đặt ra. Do tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao (83-100%) và máu (29-75%) nên chẩn đoán chủ yếu dựa vào hình thái học, kiểu hình miễn dịch và đặc điểm di truyền của tế bào u trong tủy xương và máu ngoại biên [3].

Tế bào u trong SMZL có kích thước nhỏ đến trung bình, nhân tròn hoặc oval, nhiễm sắc chất kết cụm, bào tương bắt màu kiềm, và trong nhiều trường có màng bào tương nhô ra (nhung mao). Các tế bào này xâm nhập tủy có thể dạng nốt, mô kẽ hoặc dạng xoang [3].

Kiểu hình miễn dịch xác định bởi sự hiện diện của quần thể tế bào B đơn dòng có CD5(-) và CD10(-). Tuy không đặc hiệu nhung có thể giúp loại trừ các thể u lympho khác như u lympho dạng nang (FL) có $CD10^+$, u lympho vùng áo nang (MCL) có $CD5^+$ và bệnh bạch cầu mạn dòng lympho/u lympho tế bào lympho nhỏ (CLL/SLL) có $CD5^+/CD23^+$. Tuy nhiên khoảng 10-25% SMZL có thể biểu hiện CD5 và một số dưới nhóm còn có thể biểu hiện CD23, CD103, CD25.... Do đó, kiểu hình miễn dịch không điển hình không thể loại trừ hoàn toàn SMZL [2].

SMZL thường không có bất thường chuyển vị nhiễm sắc thể (NST) đặc trưng như t(14;18)(q32;q21) trong u lympho dạng nang (FL), t(11;14)(q13;q32) trong u lympho vùng áo nang (MCL)... Khoảng 30% SMZL có mất đoạn ở nhánh dài NST số 7 (7q31). Đây được xem là bất thường di truyền tế bào thường gặp nhất trong SMZL, tiếp theo là có thêm NST số 3, khoảng 10% bệnh nhân có đột biến gen MYD88 [7,2].

Hiện chưa có tiêu chuẩn thống nhất để chỉ định điều trị bệnh nhân SMZL. Tuy nhiên Tarella và cộng sự đã đưa ra 1 số tiêu chuẩn để chỉ định điều trị có thể tham khảo (Bảng 1). Các phương pháp điều trị bao gồm cắt lách, hóa trị, đơn trị liệu Rituximab hoặc kết hợp với hóa trị, liệu pháp miễn dịch [3,2].

Bảng 1. *Chỉ định điều trị SMZL*

a.	Lách to tiến triển hoặc có triệu chứng
b.	Giảm các dòng tế bào máu ngoại biên:
✓	Hb < 10 g/dl hoặc
✓	SN < 1 x 10^9/L
✓	Giảm tiêu cầu tiến triển
c.	Có triệu chứng toàn thân
d.	Nổi hạch tăng dần
e.	Thiếu máu tán huyết tự miễn

SMZL có diễn tiến lâm sàng chậm, với tỉ lệ sống 10 năm từ 67-95% và chuyển dạng sang u lympho tế bào B lớn khoảng 10-15% trường hợp [7].

Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp bệnh nhân nam 60 tuổi chẩn đoán SMZL có tăng protein đơn dòng IgM để có cái nhìn tổng quan hơn về thể bệnh này cũng như để tránh chẩn đoán nhầm với LPL/WM và các thể u lympho khác.

CA LÂM SÀNG:

Bệnh nhân nam, 60 tuổi, nhập viện vì đau tức hạ sườn trái tăng dần.

Bệnh sử:

Cách nhập viện 1 năm, BN phát hiện lách to, căng tức hạ sườn (T) đi khám tại BV tỉnh theo dõi và không xử trí gì. Cách nhập viện 2 tháng, BN thấy vàng da, mệt mỏi, thỉnh thoảng chóng mặt, lách to chèp ép làm BN ăn uống khó tiêu nên đi khám BV tỉnh xét nghiệm máu kết quả huyết đồ bất thường nên BN được chuyển khám tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tiền căn:

Bản thân: Đái tháo đường type 2 uống Metformin 500mg 2v/ngày. Tăng huyết áp và nhịp nhanh xoang đang điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược (Telmisartan + Bisoprotol)

Gia đình: chưa ghi nhận bất thường.

Khám lâm sàng:

BN tỉnh, tiếp xúc tốt

Sinh hiệu ổn

Niêm nhạt.

Không xuất huyết.

Gan không to, lách to độ IV, căng tức hạ sườn (T).

Các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

Cận lâm sàng:

Huyết đồ		**Sinh hóa**	
Hb	7.4 g/dL	ALT/AST	180/35 U/L
MCV	84.9 fL	Billirubin TP/TT	77/11 umol/L
MCH	25.8 pg	Haptoglobin	0.01 g/L
PLT	112 K/uL	LDH	450 U/L
WBC	11.79 K/uL	Acid uric	688 umol/L
SN	2.72 K/uL	B2-microglobulin	4.03 mg/L
LYM	7.01 K/uL	IgA/ IgG	0.65/7.5 g/L

EOS	0.08 K/uL	IgM	15g/L
MONO	0.55 K/uL	CRP	3.85 mg/L
LUC	1.27 K/uL	Creatinin	133 umol/L

Phết máu ngoại biên	
Hồng cầu	Aniso+ Hypochromic + Micro +
Tiểu cầu	Thấp Độ tập trung TC: 3-5 TC
Bạch cầu	Segment Neu 30% Lympho 65% Mono 4%

	Segment Eos 1%

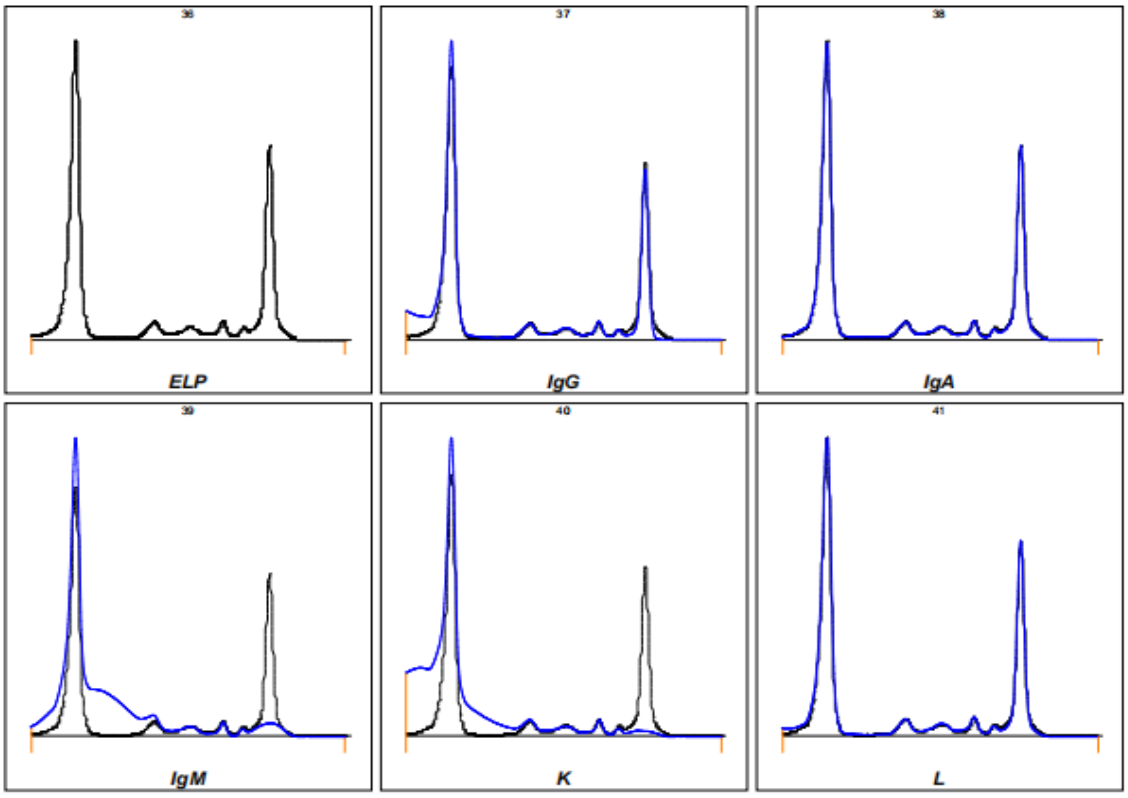
Đông máu toàn bộ, Ion đồ: trong giới hạn bình thường

Siêu vi: HBsAg(-) antiHBs (-), antiHBctotal (-), AntiHCV (-), AntiHIV (-)

Coombs TT: 4+/ Coombs: âm tính

VS (1h) : 13mm VS (2h): 39mm

Điện di miễn dịch cố định:



Dilution **Standard**

Kết luận : **Ig M, KAPPA**

Chẩn đoán hình ảnh:

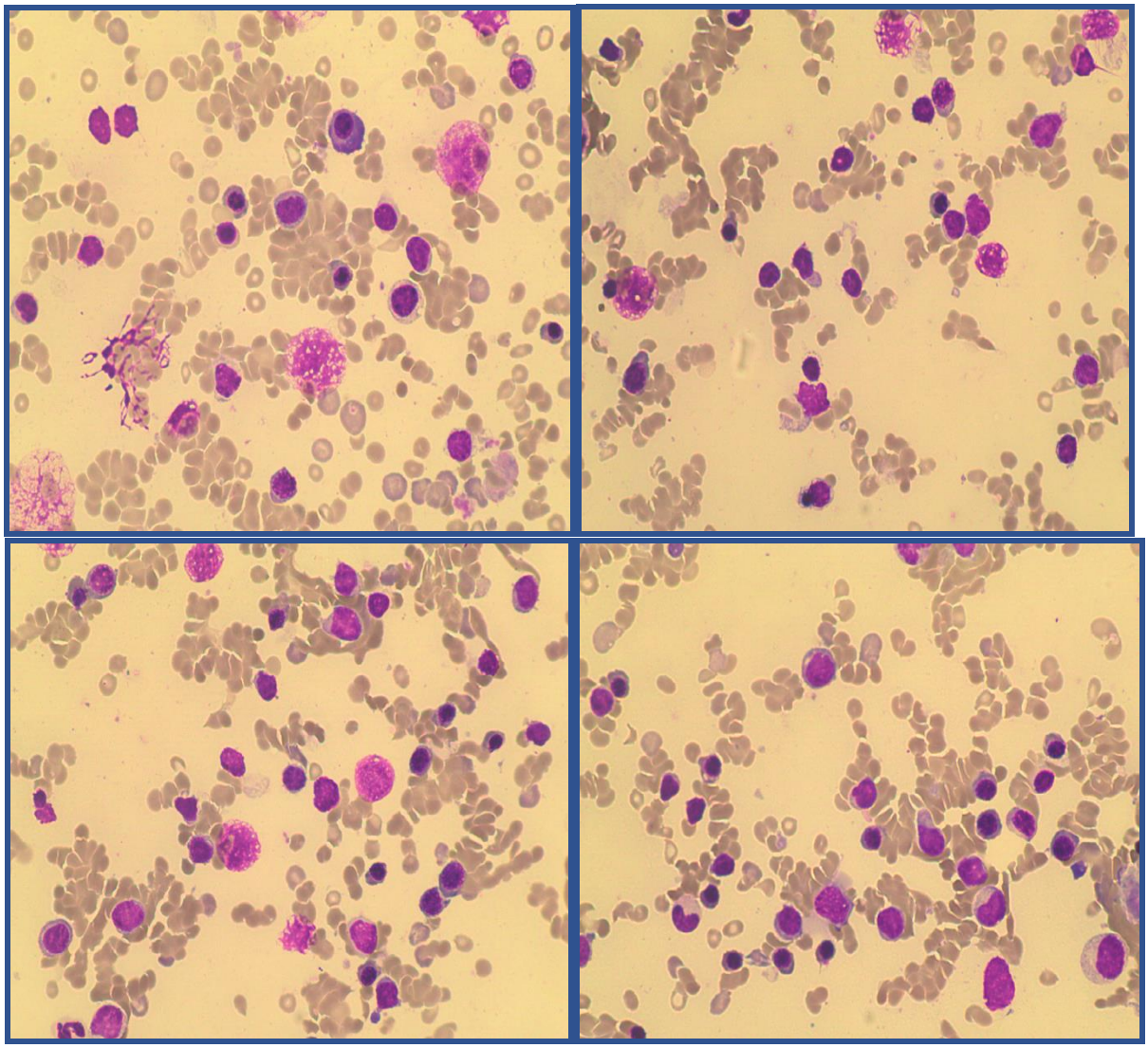
- Siêu âm bụng: lách to (18.3 cm)
- CT scan bụng: lách to 207mm, có vùng bắt thuốc cản quang kém dạng hình chêm. Có vùng nhồi máu lách.
- X-Quang ngực thẳng, siêu âm tim, siêu âm cổ nách bẹn, điện tâm đồ, CT scan ngực: trong giới hạn bình thường

Tủy đồ:

Hạt tủy khá. Mật độ tế bào khá. Mẫu tiểu cầu khoảng 40 tế bào trên lam. Dòng hồng cầu, tăng tỉ lệ, chủ yếu E.poly-acidophile. Dòng bạch cầu hạt ưu thế Metamyelocyte-S.neutrophile. Bên cạnh tăng quần thể tế bào dạng lympho khoảng 35% mật độ tế bào, kích thước 12-14 um, nhân tròn, oval, nguyên sinh chất thô, N/C 4:1, kiềm trung bình, không hạt.

Lam máu: Tiểu cầu tập trung rải rác. Bạch cầu tăng dạng Lympho.

Kết luận: Hướng bệnh lý ác tính dòng lympho.



Hình 1. Hình ảnh tăng tế bào dạng lympho trên lam tủy hút

Sinh thết tủy:

Lam HE: mật độ tế bào tủy khoảng 90%, một số xoang tuỷ thấm nhập hồng cầu trưởng thành. Dòng mẫu tiểu cầu hiện diện 5 MTC /1 quang trường 40x, đầy đủ giai đoạn. Tỉ lệ M/E không xác định. Dòng hồng cầu và dòng bạch cầu hạt hiện diện đầy đủ các giai đoạn. Hiện diện các tế bào dạng lympho kích thước nhỏ, tương đối đồng dạng, đa số tạo nốt có giới hạn rõ, một số ít phân tán trong xoang tuỷ. Có sự biệt hoá tương bào ít.

Lam lăn: hiện diện bạch cầu hạt và hồng cầu nhân đầy đủ giai đoạn. Hiện diện các tế bào dạng lympho kích thước nhỏ, nhân hình tròn hoặc oval, nhiễm sắc chat thô, hạt nhân không rõ, bào tương hẹp. Hiện diện ít tương bào và tế bào dạng lymphoplasmo.

Lam máu: Dòng bạch cầu hiện diện S.neutrophile, Monocyte, nhiều Lymphocyte. Tiểu cầu tụ đám.

Lam nhuộm đặc biệt:

Tế bào u dương tính với:

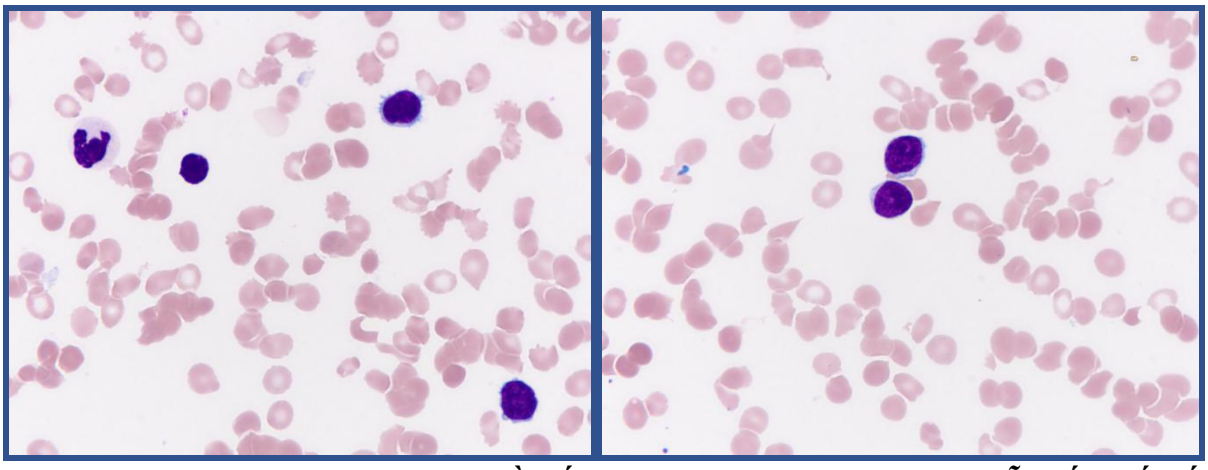
CD20(+) dạng nốt, mô kẽ và dạng xoang

CD23(+) và BCL2(+) tương tự CD20(+)

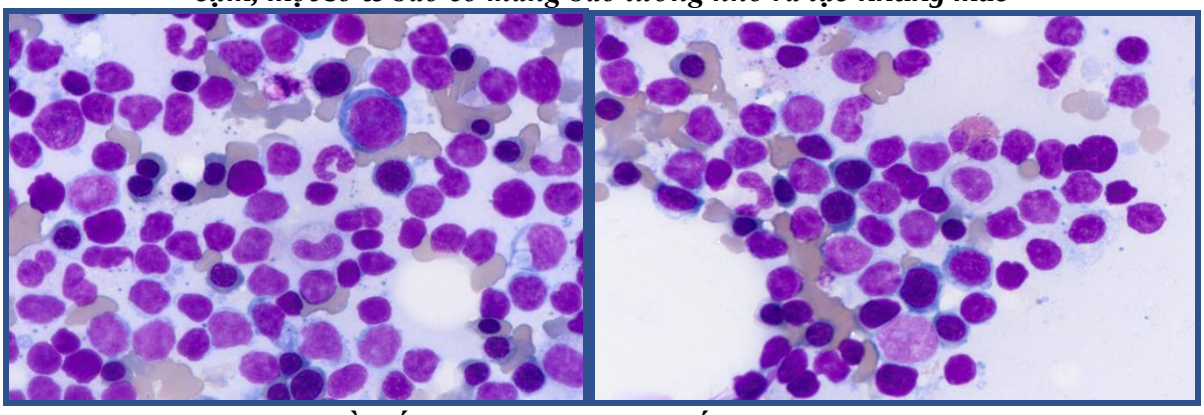
Tế bào u âm tính với: CD3, CD5, BCL6, CD10, Cyclin D1, CD38 và CD138

Lai tại chỗ gắn màu Kappa-ISH/Lambda-ISH CISH ~ 3/1.

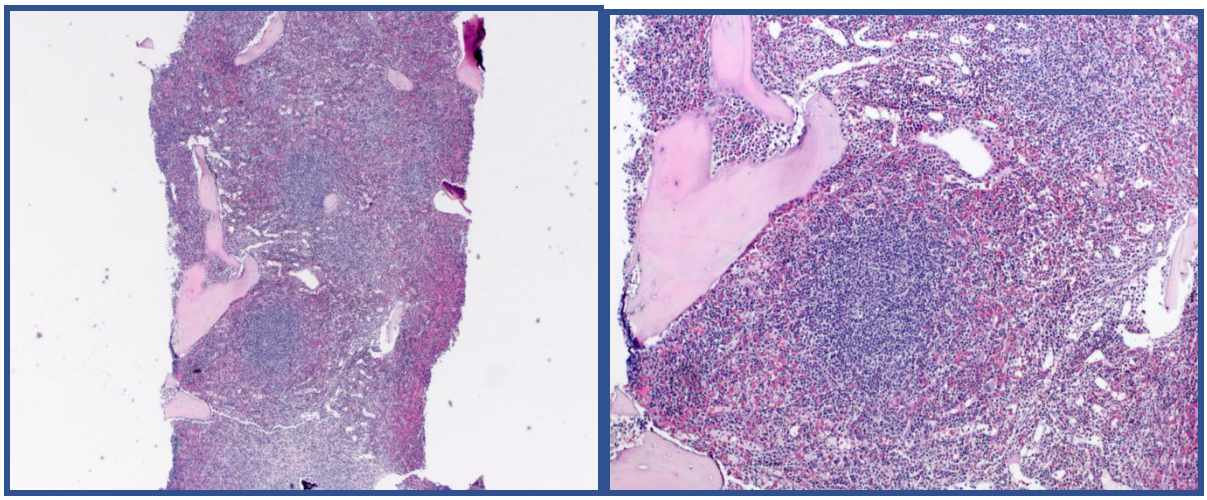
Kết luận: nghĩ nhiều u lympho vùng rìa thể lách (SMZL) ảnh hưởng tủy xương



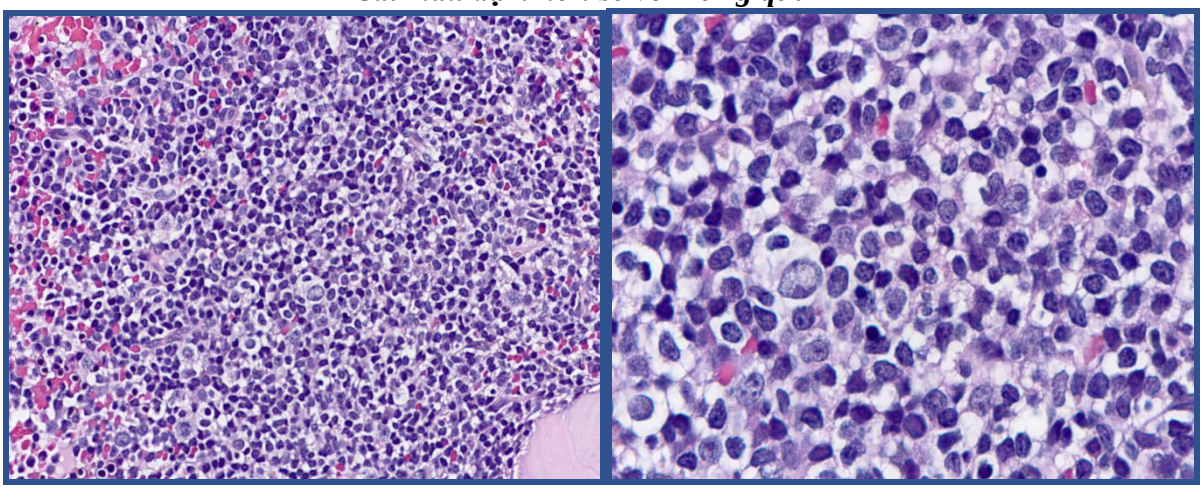
Hình 2. Máu ngoại biên hiện diện nhiều tế bào lympho kích thước nhỏ, nhiễm sắc chất kết cụm, một số tế bào có màng bào tương nhô ra tạo nhung mao



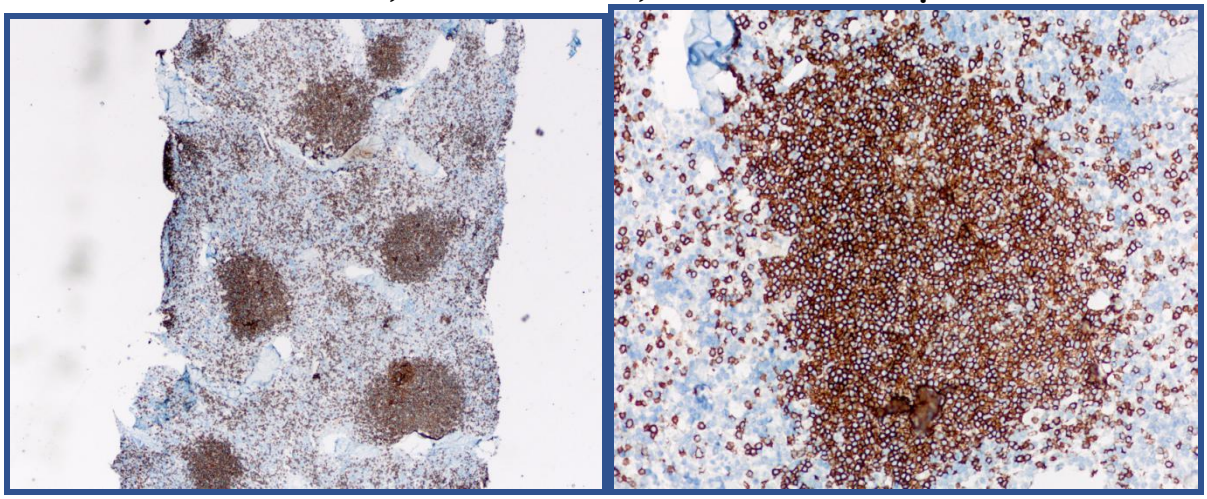
Hình 3. Lam lăn có nhiều tế bào dạng lympho, ít tế bào dạng lympho-plasma và tương bào, không thấy hiện diện tế bào mast.



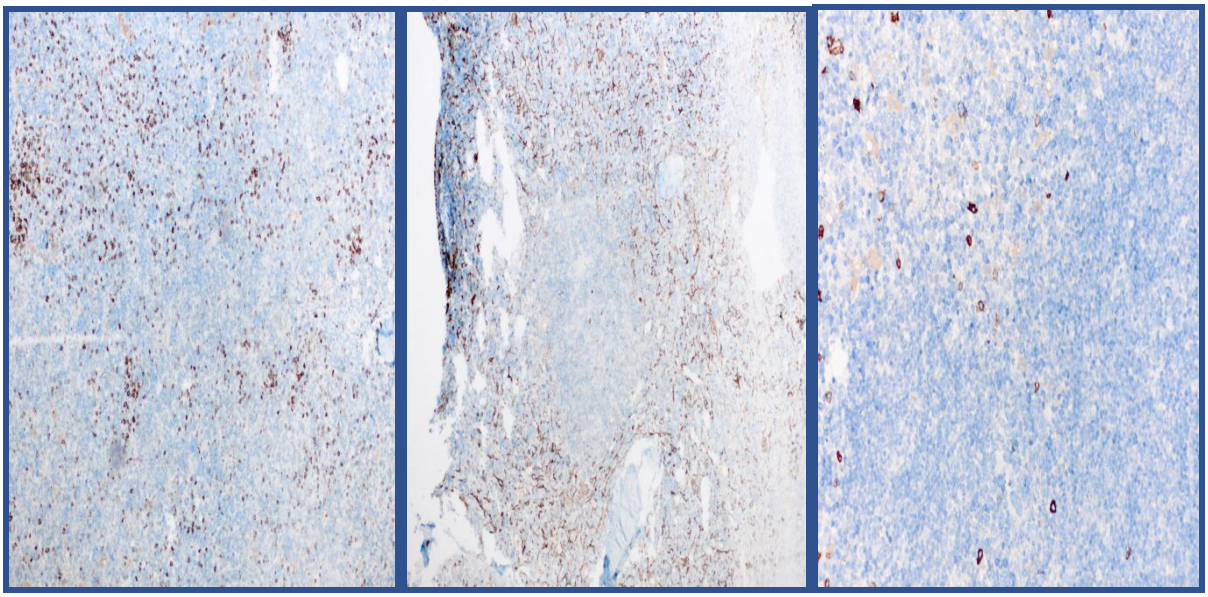
Hình 4. Lam HE ở vật kính nhỏ 4X và 10X cho tủy xương bị xâm lấn bởi các nốt tế bào bắt màu đậm hơn so với xung quanh



Hình 5. Ở vật kính lớn hơn 40X và 100X, các nốt tế bào chủ yếu là tế bào lympho kích thước nhỏ, nhân tròn và oval, nhiễm sắc chất cô đặc.

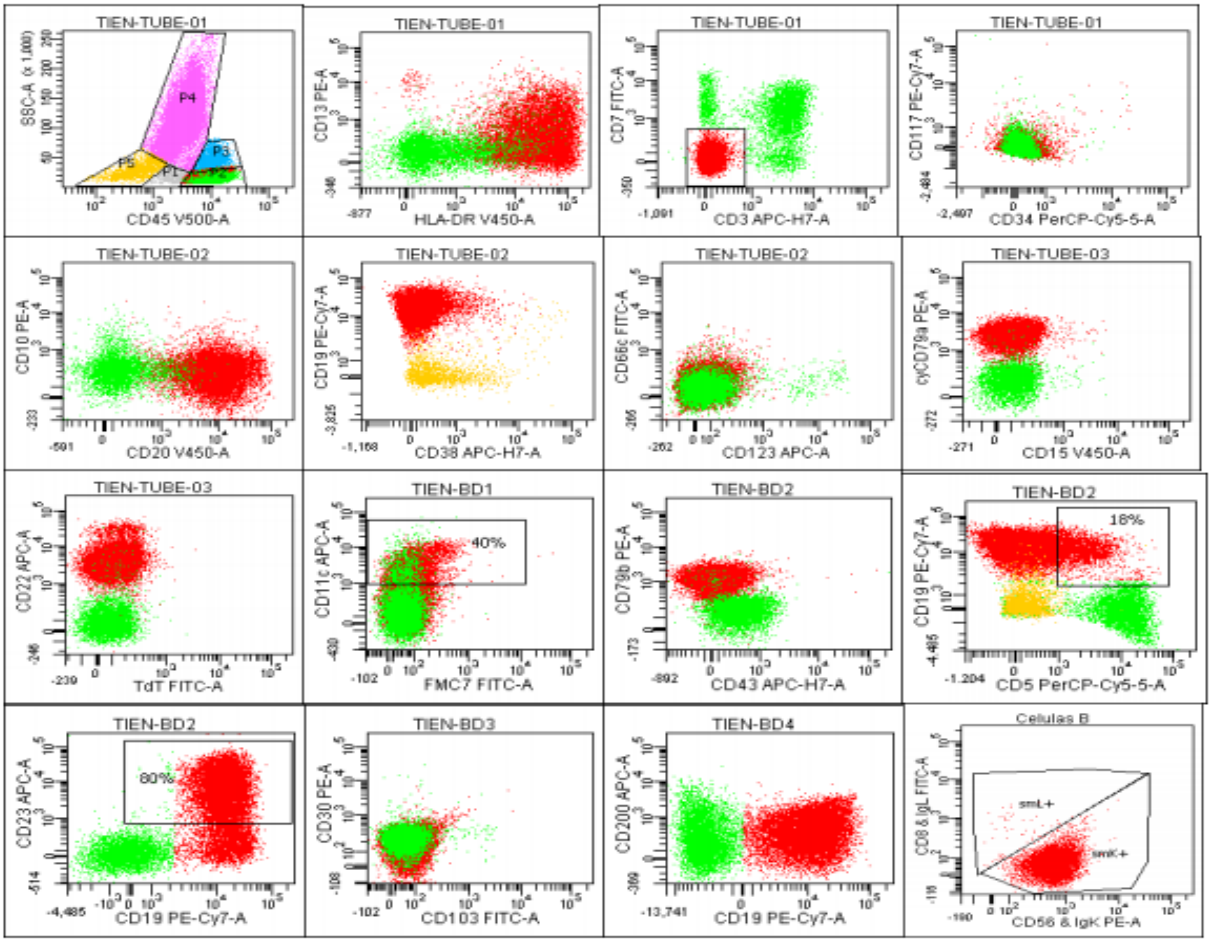


Hình 6. CD20 (+) dạng nốt, mô kẽ và dạng xoang



Hình 7. CD5 (trái), CD10 (giữa) và CD38 (phải) âm tính trên tế bào u

Tế bào dòng chảy (Flow cytometry)



Kết luận: quần thể lympho B bất thường CD5(-), CD10(-)

FISH:

Không ghi nhận bất thường NST 11q22.3

Không ghi nhận bất thường NST 13q14-13q34

Không ghi nhận bất thường NST 17p13

Karyotype: 46, XY (20)

Tóm tắt bệnh án:

BN Nam 60 tuổi

- ✓ Tiền căn: DTD2, THA, nhịp nhanh xoang
- ✓ Lách to độ IV, căng tức HS (T)
- ✓ Thiếu máu tán huyết miễn dịch
- ✓ Tăng tế bào lympho ở máu ngoại biên
- ✓ Tăng IgM huyết thanh: 15g/L. Điện di MD cố định: IgM,kappa
- ✓ CT Scan bụng: lách to 207mm, có vùng bắt thuốc cản quang kém dạng hình chêm. Có vùng nhồi máu lách.
- ✓ Tủy đồ: Bệnh lí ác tính dòng lympho
- ✓ STT: nghĩ nhiều u lympho vùng rìa thể lách (SMZL) ảnh hưởng tủy xương
- ✓ Tế bào dòng chảy: quần thể lympho B trưởng thành bất thường có CD5(-) và CD10(-)
- ✓ FISH và Karyotype: chưa ghi nhận bất thường

Chẩn đoán xác định: U lympho vùng rìa thể lách (SMZL) ảnh hưởng tủy xương kèm tăng protein đơn dòng IgM.

IV. BÀN LUẬN

SMZL là 1 bệnh lí ác tính dòng lympho B trưởng thành hiếm gặp, có diễn tiến chậm với biểu hiện nổi bật là lách to, thường ảnh hưởng tuỷ xương và kèm tăng tế bào lympho ở máu ngoại biên. SMZL là 1 chẩn đoán loại trừ sau khi đã loại hết các loại u lympho khác. Trong trường hợp bệnh này, chúng tôi ghi nhận BN có tăng protein đơn dòng IgM 15 g/dl, và điện di miễn dịch cố định có đỉnh IgM Kappa làm cho chúng tôi ban đầu nghĩ nhiều đến thể bệnh LPL/WM vì tăng IgM là 1 đặc điểm đặc trưng rất thường gặp của LPL/WM. Tuy nhiên, sau khi kết hợp các yếu tố lâm sàng, hình thái học và kiểu hình miễn dịch chúng tôi đã loại trừ được LPL/WM và các thể u lympho diễn tiến chậm khác.

Về khía cạnh lâm sàng, BN đến khám vì lách rất to và tăng tế bào lympho ở máu ngoại biên. Triệu chứng chính của BN là lách to tăng dần khoảng 1 năm nay, triệu chứng thường gặp lúc chẩn đoán của SMZL. Trong khi đó LPL/WM và các thể u lympho diễn tiến chậm khác như CLL/SLL, FL, MCL lách to thường không phải là triệu chứng nổi bật.

Xét về hình thái học, tế bào u trong trường hợp này là các tế bào lympho kích thước nhỏ và có 1 số ít tế bào dạng lympho-plasmo. Dạng tế bào này có thể gặp trong SMZL và LPL, tuy nhiên, trong LPL còn hiện diện quần thể tương bào với thể Dutcher trong bào tương khá phổ biến và tăng các tế bào Mast. Tế bào u trong FL là các tế bào lympho nhỏ có khía, trong MCL là tế bào lympho kích thước nhỏ đến trung bình và trong CLL/SLL tế bào lympho trưởng thành đồng nhất về hình dạng và có 1 ít tiền lympho bào (prolymphocyte). Do đó, hình thái tế bào trong trường hợp của chúng tôi hướng nhiều đến SMZL hơn các thể u lympho khác.

Về hình thái ảnh hưởng tủy xương, trường hợp của chúng tôi các tế bào u tạo thành nốt,

xâm nhiễm mô kẽ và trong xoang. Dạng xâm nhiễm mô kẽ và tạo nốt có thể gặp trong các thể u lympho khác nhưng xâm nhiễm trong xoang là 1 đặc điểm rất phổ biến trong SMZL mà lại rất ít gặp trong LPL/WM và các u lympho khác.

SMZL có kiểu hình miễn dịch không đặc trưng. Trong FL, tế bào u biểu hiện CD10, BCL6 và BCL2. MCL có biểu hiện CD5 và Cyclin D1. CLL/SLL đồng biểu hiện 2 dấu ấn CD5 và CD23. Trong LPL/WM, CD38,CD138, Kappa và Lambda rất hữu ích trong việc xác định quần thể tương bào đơn dòng. Trường hợp bệnh của chúng tôi chỉ ghi nhận được quần thể tế bào lympho B CD20(+) đơn dòng có CD5(-), CD10(-) và không ghi nhận được quần thể tương bào đơn dòng bằng cả kĩ thuật hóa mô miễn dịch và tế bào dòng chảy. Đồng thời, CD20(+) cho thấy các tế bào lympho ác tính xâm nhiễm trong xoang trên lam sinh thiết tủy xương.

Như đã đề cập trong bài, tăng protein đơn dòng IgM là 1 đặc điểm rất phổ biến và khá đặc trưng cho LPL/WM. Tuy nhiên, IgM đơn dòng có thể tăng trong rất nhiều thể u lympho khác. Tác giả Pei Lin và cộng sự đã nghiên cứu trên 382 bệnh nhân tân sinh ác tính dòng lympho và cho thấy tăng IgM gặp trong 60% LPL và khoảng 3% SMZL [6]. Tác giả Roger G. Owen và cộng sự nghiên cứu trên 106 bệnh nhân có tăng protein đơn dòng IgM cũng ghi nhận IgM có thể gặp trong tất cả các thể u lympho tế bào B, mặc dù nồng độ IgM trong LPL/WM thường cao hơn các thể khác [5]. Theo phân loại của WHO 2017, tăng protein đơn dòng IgM không được dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán LPL [7].

Trong trường hợp này, BN lâm sàng có triệu chứng lách to nổi bật, có tăng lympho ở máu ngoại biên. Tế bào trên lam máu, lam lăn và lam tủy hút cho thấy tế bào u có kích thước nhỏ, nhân tròn và oval, nhiễm sắc chất kết cụm, kèm 1 số tế bào dạng lympho-plasmo, biệt hóa tương bào ít, không tăng tế bào mast, không tăng tương bào và không có thể Dutcher. Hình thái mô học dạng nốt, xâm nhiễm dạng mô kẽ và đặc biệt là dạng xoang. Tế bào u có CD20(+) và không biểu hiện CD5 và CD10, đồng thời không ghi nhận được quần thể tương bào đơn dòng. Về mặt di truyền học trong trường hợp này không giúp được nhiều trong chẩn đoán. Kết hợp diễn tiến lâm sàng, tế bào học, mô học và kiểu hình miễn dịch của tế bào u đã loại trừ được LPL/WM cùng các thể u lympho diễn tiến chậm khác. Chẩn đoán xác định trường hợp này là SMZL ảnh hưởng tủy xương kèm tăng protein đơn dòng IgM.

V. KẾT LUẬN

SMZL là u lympho không Hodgkin dòng B diễn tiến chậm hiếm gặp, chỉ chiếm < 2% các bệnh lí dòng lympho ác tính. Chẩn đoán SMZL nên được nghĩ đến ở người lớn có lách to không giải thích được kèm tăng lympho máu ngoại biên. Chẩn đoán SMZL cần phải kết hợp lâm sàng, hình thái tế bào lympho, kiểu hình miễn dịch, di truyền học, sinh thiết tủy xương và sinh thiết lách nếu có thể [4]. Protein đơn dòng IgM gặp nhiều nhất trong LPL/WM nhưng cũng có thể gặp trong

tất cả các thể u lympho tế bào B khác và không được dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán LPL. Do đó cần đánh giá 1 cách cẩn thận và toàn diện để không chẩn đoán nhầm giữa SMZL và các thể u lympho khác đặc biệt là LPL/WM khi có tăng protein đơn dòng IgM kèm theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arcaini L., Rossi D., Paulli M. (2016).** Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management, American Society of Hematology.
2. **Behdad A. et al. (2014),** Diagnosis of Splenic B-cell Lymphomas in the Bone Marrow: A Review of Histopathologic, Immunophenotypic, and Genetic Findings, Archives of Pathology and Laboratory Medicine.
3. **Dos Santos T. S. et al.,** Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic anf therapeutic challenges, Brazillian journal of Hematology and Hemotherapy.
4. **Freedman A. S. et al. (2019),** Splenic marginal zone lymphoma, Uptodate.
5. Owen R. G. et al. (2000), Clinicopathological Correlates of IgM Paraproteinemias, ScienceDirect-Clinical Lymphoma.
6. **Pei Lin et al. (2005),** Lymphoid Neoplasms Associated With IgM Paraprotein A Study of 382 Patients, American Journal of Clinical Pathology.
7. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (2017)** WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: World Health Organization Classification of Tumours. Revised, 4th edn. International Agency of Research on Cancer, Lyon.

BIỂU HIỆN PD-L1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Vũ Huyền Trang*, Ngô Thị Tuyết Hạnh**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Liệu pháp miễn dịch là phương pháp điều trị có hiệu quả trong nhiều loại ung thư. Nhiều thuốc điều trị miễn dịch hiện nay đã được Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép sử dụng trong UTPKTBN cho thấy kết quả khả quan. Biểu hiện PD-L1 là dấu ấn sinh học đã được báo cáo có khả năng dự đoán đáp ứng lâm sàng với các thuốc kháng PD-1/PD-L1.

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ biểu hiện PD-L1 và mối liên quan của nó với một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học trong UTPKTBN.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 239 bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTPKTBN trên bệnh phẩm mổ hoặc sinh thiết nhỏ và được xét nghiệm đánh giá biểu hiện của PD-L1 bằng HMMD tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2020. Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 được chia thành các mức độ: âm tính (< 1%), dương tính yếu (1-49%) và dương tính mạnh (≥ 50%).

Kết quả: Tỷ lệ PD-L1 dương tính (≥ 1%) trong UTPKTBN chiếm 46,9% (112/239 ca); trong đó tỷ lệ dương tính mạnh (≥ 50%) chiếm 27,2% (65/239 ca). Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 không có sự khác biệt giữa nhóm tuổi < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi, cũng như trên vị trí lấy mẫu bệnh phẩm tại phổi và ngoài phổi. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa nam và nữ và giữa các nhóm týp mô bệnh học trong UTPKTBN.

Kết luận: Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính chiếm gần phân nửa các trường hợp nghiên cứu và ở nam cao hơn nữ. Các týp carcinôm khác cao hơn trong carcinôm tế bào gai và carcinôm tuyến có thể do sự không đồng nhất về kích cỡ mẫu sinh thiết, mẫu bệnh phẩm mổ.

***Từ khóa*:** biểu hiện PD-L1, hóa mô miễn dịch, ung thư phổi không tế bào nhỏ

SUMMARY

PD-L1 EXPRESSION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Background: Immunotherapy is an effective treatment for many types of cancer. Many immunotherapy drugs have been currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). It has been reported that PD-L1 expression is a predictive biomarker to select patients who will clinically respond to PD-1/PD-L1 antagonists.

Objective: We evaluated the rate of PD-L1 expression and its relationship with some clinical features and histopathology in NSCLC.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted on 239 patients with histopathology diagnosis of NSCLC on surgical

**Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM*

***Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y dược Tp.HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Huyền Trang

Email: h4t3010@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 26.10.2020

Ngày duyệt bài: 29.10.2020

specimens or small biopsies and tested for expression of PD-L1 by immunohistochemistry (IHC) at the Pathology department of Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 2018 to July 2020. The evaluation of the rate of PD-L1 expression was divided into three levels: negative (<1%), weak positive (1-49%) and strong positive (≥ 50%) and compared with some clinicopathological parameters.

Results: The prevalence of positive PD-L1 expression (≥ 1%) in NSCLC was 46.9% (112/239 cases); of which the strong positive rate (≥ 50%) was 27.2% (65/239 cases). There was no difference in the expression rates of PD-L1 between the age groups < 50 years and ≥ 50 years, as well as the location of sampling samples intra- and extrapulmonary. However, there is a statistically significant difference in the PD-L1 expression rate between men and women and between the histopathological groups in NSCLC.

Conclusion: Nearly half of participants had positive PD-L1 expression, and the proportion of positive PD-L1 in male was higher than female. The proportion of positive PD-L1 expression in other types of carcinoma are higher than those in squamous cell and adenocarcinoma which possibly due to the heterogeneity of the sample size of biopsy and surgical samples.

Keywords: PD-L1 expression, immunohistochemistry, non-small cell lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong ba loại ung thư thường gặp nhất trên toàn thế giới trong nhiều thập kỷ qua và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên phạm vi toàn cầu. Theo Globocan năm 2018, UTP đã đứng thứ nhất về tỷ lệ mắc mới và tử vong trong các loại ung thư trên toàn thế giới với gần 2,1 triệu ca mắc mới và 1,8 triệu ca tử vong (lần lượt chiếm 11,6% và 18,4% tổng số bệnh nhân ung thư), chiếm 1/5 các trường hợp tử vong do ung thư hằng năm. Còn tại Việt Nam, UTP là ung thư có số ca mắc mới đứng hàng thứ nhì trong các loại ung thư tính chung cả hai giới trong tất cả độ tuổi (23.667 ca, chiếm 14,4%); trong đó UTP đứng hàng thứ 2 ở nam giới và thứ 3 ở nữ giới (lần lượt là 16.722 ca và 6.945 ca, chiếm 18,4% và 9,4% các ca UTP) [5]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), một trong hai loại ung thư chính của ung thư phổi, ước tính chiếm khoảng 85% trong tất cả các ca ung thư phổi. Hơn nửa số bệnh nhân (BN) mới được chẩn đoán mắc UTPKTBN, bệnh đã di căn, có khả năng sống sót giảm đáng kể. Tỷ lệ sống sót tương đối trong 5 năm đối với UTPKTBN được chẩn đoán bệnh đã di căn xa là 4,7% [9]. Phần lớn BN mắc UTPKTBN không thể phẫu thuật, bệnh tiến triển tại chỗ (Giai đoạn IIIB) hoặc bệnh di căn (Giai đoạn IV), tại thời điểm này trong cả hai trường hợp đều không có lựa chọn điều trị; trung bình các bệnh nhân này thường chết trong vòng một năm sau chẩn đoán.

Gần đây, liệu pháp miễn dịch là một phương pháp điều trị mới cho nhiều loại ung thư. Nói chung, kháng thể đơn dòng nhắm thụ thể chết tế bào theo chương trình (programmed cell death 1–PD-1) hay phối tử của nó (PD-L1) đã được nghiên cứu rộng rãi trong ung thư phổi, và có vai trò là lựa chọn điều trị bước một hoặc bước hai cho BN UTPKTBN tiến triển đã được chứng minh. Các báo cáo từ những thử nghiệm lâm sàng nổi tiếng cho thấy mối tương quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 xác định trên hóa mô miễn dịch (HMMD) với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ. Điều đó cho thấy rằng mức độ biểu hiện

PD-L1 có thể là một dấu ấn sinh học có tính dự đoán áp dụng được cho lâm sàng [14]. Nghiên cứu này nhằm đánh giá tỷ lệ biểu hiện PD-L1 và mối liên quan của nó với một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học trong UTPKTBN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang trên 239 bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học (nhuộm HE và/hoặc HMMD) trên bệnh phẩm mổ hoặc sinh thiết nhỏ và được xét nghiệm đánh giá sự biểu hiện của PD-L1 bằng HMMD tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các bệnh nhân UTP được phẫu thuật hoặc sinh thiết tại Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTPKTBN và được chỉ định nhuộm HMMD với PD-L1. Tiêu bản nhuộm HE và HMMD với PD-L1, chứng âm, chứng dương phải đầy đủ. Số lượng tế bào u > 100 tế bào.

Cách chọn mẫu

Tất cả các bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTPKTBN (nhuộm HE và/hoặc HMMD) trên bệnh phẩm mổ hoặc sinh thiết nhỏ và được xét nghiệm đánh giá biểu hiện của PD-L1 bằng HMMD từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2020 tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM.

Đánh giá tỷ lệ biểu hiện PD-L1

Đánh giá sự biểu hiện PD-L1 trên tế bào u nếu chỉ màng tế bào hoặc cả màng và bào tương cùng bắt màu. Sự bắt màu một phần hay toàn bộ với các cường độ khác nhau đều được coi là dương tính. Sự bắt màu chỉ ở màng đáy tế bào không được tính.

Trong UTPKTBN, mức độ biểu hiện PD-L1 được xác định bởi việc sử dụng TPS (Tumor Proportion Score), phần trăm của các tế bào u còn sống bắt màu một phần hay toàn phần màng tại tất cả các cường độ (≥ 1+) trên tổng số tế bào u còn sống hiện diện trên mẫu. Khoảng TPS được tính từ 0% - 100%.

Đánh giá tỷ lệ PD-L1 được chia thành các mức độ: âm tính (< 1%), dương tính yếu (1-49%) và dương tính mạnh (≥ 50%).

Số liệu được nhập vào phần mềm Excel 2010 và xử lý bằng phần mềm Stata 13. Phân tích xác định mối liên quan giữa PD-L1 với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học được thực hiện bằng phép kiểm khi bình phương (χ^2) hoặc Fisher Exact khi thích hợp, với p < 0,05 là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

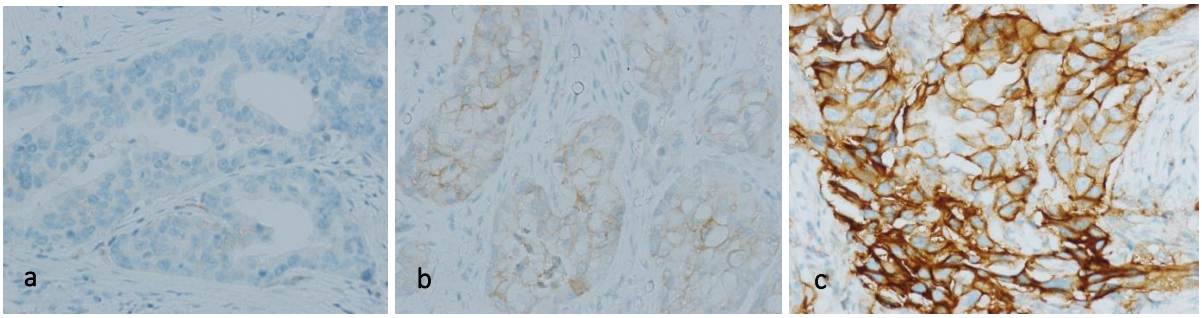
Nghiên cứu hồi cứu đánh giá trên 239 trường hợp UTPKTBN, trong đó có 119 trường hợp được nhuộm HMMD PD-L1 với Dako 22C3 pharmDx assay và 120 trường hợp với Ventana SP263 assay. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 60,8±9,4; trong đó tuổi mắc bệnh cao nhất là 94 tuổi, thấp nhất là 31 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 60-69 tuổi, chiếm 42,3%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam:nữ là 1,5:1. Làm xét nghiệm trên mẫu bệnh phẩm mổ chiếm 63,6% và trên mẫu sinh thiết nhỏ chiếm 36,4%.

Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong UTPKTBN

Tỷ lệ PD-L1 dương tính (≥ 1%) trong UTPKTBN chiếm 46,9%; trong đó tỷ lệ dương tính mạnh (≥ 50%) chiếm 27,2% (Bảng 1).

Bảng 1. *Biểu hiện PD-L1 trong UTPKTBN*

Kết quả	Số ca	Tỷ lệ (%)
Âm tính (< 1%)	127	53,1
Dương tính yếu (1-49%)	47	19,7
Dương tính mạnh (≥ 50%)	65	27,2
Tổng	**239**	**100**



Hình 1. Ảnh minh họa nhuộm HMMD với dấu ấn PD-L1. a) Âm tính (mã bệnh phẩm DM20.27, x400). b) Dương tính yếu ≥ 1% (mã bệnh phẩm DM20.630, x400). c) Dương tính mạnh ≥ 50% (mã bệnh phẩm DM20.423, x400).

Biểu hiện PD-L1 và yếu tố tuổi, giới

Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 âm tính, dương tính yếu và dương tính mạnh không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi < 50 tuổi và ≥ 50 tuổi (p=0,102). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 âm tính, dương tính yếu và dương tính mạnh giữa nam và nữ (p=0,005) (Bảng 2).

Bảng 2. Biểu hiện PD-L1 theo yếu tố tuổi và giới

	PD-L1			p
	< 1% n (%)	**1-49% n (%)**	**≥ 50% n (%)**	
Tuổi				
< 50	14 (56,0%)	8 (32,0%)	3 (12,0%)	0,102
≥ 50	113 (52,8%)	39 (18,2%)	62 (29,0%)	
Giới				
Nam	67 (46,2%)	28 (19,3%)	50 (34,5%)	0,005
Nữ	60 (63,8%)	19 (20,2%)	15 (16,0%)	

Biểu hiện PD-L1 giữa các vị trí lấy mẫu

Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong các khoảng < 1%, 1-49% và ≥ 50 % ở bệnh nhân UTPKTBN trên các mẫu bệnh phẩm tại phổi và ngoài phổi không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê (p=0,239) (Bảng 3).

Bảng 3. Biểu hiện PD-L1 giữa vị trí lấy mẫu bệnh phẩm u tại phổi và ngoài phổi

Vị trí lấy mẫu	PD-L1			p
	< 1% n (%)	1-49% n (%)	≥ 50% n (%)	
Tại phổi	91 (56,9%)	28 (17,5%)	41 (25,6%)	0,239
Ngoài phổi	36 (45,6%)	19 (24,0%)	24 (30,4%)	

Biểu hiện PD-L1 giữa các nhóm týp mô bệnh học trong UTPKTBN

Tỷ lệ dương tính với dấu ấn PD-L1 (≥ 1%) của carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai xấp xỉ nhau, lần lượt là 44,1% và 42,9%; trong đó, số ca dương tính mạnh (≥ 50%) trong carcinôm tế bào gai là 35,7% chiếm tỷ lệ cao hơn số ca dương tính mạnh trong carcinôm tuyến là 23,1%. Các týp mô bệnh học khác có tỷ lệ dương tính là 66,7% và tỷ lệ dương tính mạnh là 50,0%, nhiều hơn so với carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai.

Khi tiến hành phân tích dưới nhóm, tỷ lệ PD-L1 dương tính, dương tính mạnh trong carcinôm tuyến thấp hơn so với trong các týp không phải carcinôm tuyến. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,01 (Bảng 4).

Không có sự khác biệt giữa tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong carcinôm tế bào gai với trong các týp không phải carcinôm tế bào gai với p = 0,5 (Bảng 4).

Bảng 4. Biểu hiện PD-L1 giữa các nhóm týp mô bệnh học trong UTPKTBN

	PD-L1			p
	< 1% n (%)	**1-49% n (%)**	**≥ 50% n (%)**	
Carcinôm tuyến	109 (55,9%)	41 (21,0%)	45 (23,1%)	0,028
Carcinôm tế bào gai	8 (57,1%)	1 (7,2%)	5 (35,7%)	
Các týp khác	10 (33,3%)	5 (16,7%)	15 (50,0%)	
Carcinôm tuyến	109 (55,9%)	41 (21,0%)	45 (23,1%)	0,01
Các týp khác	18 (40,9%)	6 (13,6%)	20 (45,5%)	
Carcinôm tế bào gai	8 (57,1%)	1 (7,2%)	5 (35,7%)	0,5
Các týp khác	119 (52,9%)	46 (20,4%)	60 (26,7%)	

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 239 bệnh nhân bao gồm 145 nam và 94 nữ cho thấy tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 60,8±9,4, cũng xấp xỉ với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lan là 61,8±10,1 tuổi [3]. Tuy nhiên, về tỷ lệ mắc bệnh giữa nam : nữ là 1,5:1 thì tỷ lệ mắc ở nữ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn có thể là do sự khác biệt trong chọn mẫu.

Liệu pháp miễn dịch đã trở thành một phương pháp điều trị mới trong nhiều loại ung thư. Trong đó các phương pháp điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như kháng PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab,…) hoặc kháng CTLA-4 (ipilimumab,…) được nghiên cứu nhiều trong thời gian gần đây, cho thấy nhiều kết quả khả quan và đã được FDA cấp phép sử dụng trong điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những khối u có biểu hiện PD-L1 dương tính có tiên lượng tốt hơn khi được điều trị bằng các thuốc kháng PD-1/PD-L1. Cụ thể là Pembrolizumab (Keytruda) trong điều trị bước 1 đối với các trường hợp PD-L1 dương tính ≥ 50% và trong điều trị bước 2 đối với các trường hợp PD-L1 dương tính ≥ 1% [14]. Tại Việt Nam, Bộ Y Tế chỉ mới cấp phép cho điều trị miễn dịch bước 1 trong UTPKTBN có PD-L1 dương tính ≥ 50% [1].

Tỷ lệ dương tính với PD-L1 trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,9% với PD-L1 dương tính mạnh (≥ 50%) chiếm 27,2%. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới cho thấy tỷ lệ dương tính với PD-L1 có sự thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau, dao động từ 18-66% [7]. Tổng hợp dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE 001, 010, 024 trên 4784 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ dương tính ≥ 1% là 66%, trong đó tỷ lệ dương tính mạnh là 28% [4]. Theo nghiên cứu của Dietel M. và cộng sự trên 2368 BN sử dụng kháng thể 22C3, tỷ lệ PD-L1 dương tính ≥ 1% là 52%, tỷ lệ PD-L1 dương tính ≥ 50% là 22% [8]. Trong nghiên cứu của Chang Y.C và cộng sự trên 500 bệnh nhân, sử dụng KT 22C3 cho thấy tỷ lệ PD-L1 dương tính là 66,8%, tỷ lệ PD-L1 dương tính mạnh là 21,0% [6]. Sự thay đổi về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa các nghiên cứu có thể do cách chọn mẫu khác nhau, sử dụng các dòng kháng thể khác nhau, nghiên cứu trên các quần thể dân số khác nhau và lấy các giá trị cut-off khác nhau. Thêm vào đó, nhiều nghiên cứu cho thấy sự biểu hiện PD-L1 không đồng nhất trong toàn bộ khối u nên khi đánh giá trên bệnh phẩm sinh thiết và trên bệnh phẩm phẫu thuật có thể thu được kết quả khác nhau. Ngoài ra, các phương pháp điều trị trước đó như hóa trị, xạ trị, thuốc điều trị nhắm trúng đích trên BN UTPKTBN cũng tác động tới sự biểu hiện PD-L1 như đã được báo cáo trong một số nghiên cứu [14].

Về kết quả nghiên cứu nam giới có tỷ lệ biểu hiện PD-L1 cao hơn nữ giới trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Igawa S. và cs., Jiang L. và cs. và Zhang M. và cs [10], [13], [17]. Điều này là phù hợp khi một số nghiên cứu đã báo cáo về mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1, nam giới và hút thuốc lá trong UTP. PD-L1 biểu hiện cao hơn ở những người hút thuốc lá so với người không hút hay hút ít mà hút thuốc lá là nguy cơ gây UTP có liên quan mật thiết với nam giới [11], [15].

Với các bệnh phẩm u tại phổi và ngoài phổi, kết quả nghiên cứu cho thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biểu hiện PD-L1. Do đó có thể rút ra kết luận đánh giá tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trên bệnh phẩm tại u nguyên phát hay tại vị trí di căn đều có giá trị tiên lượng như nhau.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa carcinôm tuyến, carcinôm tế bào gai và các týp carcinôm khác trong UTPKTBN có mối liên quan có ý nghĩa thống kê (p=0,028). Các týp carcinôm khác có tỷ lệ dương tính, dương tính mạnh là 66,7% và 50,0% cao hơn nhiều so với carcinôm tế bào gai là 42,9% và 35,7% và carcinôm tuyến là 44,1% và 23,1%. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu của các tác giả khác trong nước và trên thế giới cho kết quả khác với nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan này [2], [3], [6], [16]. Khi tiến hành các phân tích dưới nhóm thu được kết luận: có sự khác biệt về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa carcinôm tuyến với các týp còn lại (p=0,01); tuy nhiên biểu hiện PD-L1 giữa carcinôm tế bào gai với các týp còn lại không có mối liên quan (p=0,5). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Lương Viết Hưng về tỷ lệ dương tính trong carcinôm tuyến là 57,3% thấp hơn hẳn tỷ lệ dương tính trong nhóm các týp khác là 75% [2]. Nghiên cứu tổng hợp KEYNOTE 001, 010, 024 và nghiên cứu của Chang Y.C cũng kết luận không thấy có mối liên quan về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa 2 nhóm carcinôm tế bào gai và carcinôm không phải carcinôm tế bào gai [4], [6].

Kết quả thu được từ các nghiên cứu cho thấy có sự không đồng nhất khi đánh giá mối liên quan giữa các týp mô bệnh học và tỷ lệ biểu hiện PD-L1. Điều này có thể do trong các nghiên cứu sử dụng mức cut-off khác nhau, dòng kháng thể khác nhau hoặc do cách chọn mẫu khác nhau hoặc có thể do yếu tố địa lý, dân cư. Một vấn đề thường gặp trong các nghiên cứu về UTPKTBN đó là việc đánh giá trên cả mẫu bệnh phẩm mổ và mẫu sinh thiết nhỏ, như trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá biểu hiện PD-L1 trên 87/239 (36,4%) mẫu sinh thiết nhỏ và 152/239 (63,6%) mẫu bệnh phẩm mổ, việc đánh giá trên mẫu sinh thiết nhỏ có thể không phản ánh thực tế tình trạng biểu hiện PD-L1 do khối u thường có tính không đồng nhất. Có tác giả cho rằng: cần đánh giá tình trạng biểu hiện PD-L1 trên một mẫu mô lớn, mẫu mô nhỏ không đáng tin và không thể đại diện cho sự biểu hiện PD-L1 của toàn bộ khối u [12]. Tuy nhiên, để khái quát trên quần thể dân cư người Việt Nam thì các nghiên cứu trong tương lai cần có số lượng mẫu lớn hơn, có tính đại diện hơn.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ dương tính với PD-L1 trong UTPKTBN chiếm gần phân nửa tổng số đối tượng nghiên cứu và ở nam cao hơn nữ. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Tỷ lệ dương tính, dương tính mạnh trong các týp carcinôm khác cao hơn trong carcinôm tế bào gai và carcinôm tuyến có thể do sự không đồng nhất về kích cỡ mẫu sinh thiết, mẫu bệnh phẩm mổ. Cần có các nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn và kích cỡ mẫu sinh thiết thích hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2019),** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư phổi không tế bào nhỏ (Ban hành kèm theo Quyết định số 4825/QĐ-BYT ngày 06/08/2018 và Quyết định số 1246/QĐ-BYT ngày 04/04/2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế), Hà Nội.
2. **Lương Viết Hưng (2018),** Đánh giá sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi

không tế bào nhỏ tại bệnh viện K, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.

3. **Trần Thị Lan (2019),** Nghiên cứu sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh phẩm sinh thiết ung thư phổi không tế bào nhỏ, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
4. **Aggarwal C, Abreu D.R, Felip E et al (2016).** Prevalence of PD-L1 expression in patients with non-small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024. Ann Oncol, 27(suppl_6).
5. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin; 68(6): 394-424.
6. **Chang Y.C (2019).** The Prevalence of PD-L1 Expression in Lung Cancer. Clin Oncol, 4, 7.
7. **D'Arcangelo M, D'Incecco A, Ligorio C et al (2019).** Programmed death ligand 1 expression in early stage, resectable non-small cell lung cancer. Oncotarget, 10(5), 561–572.
8. **Dietel M, Savelov N, Salanova R et al (2019).** Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. Lung Cancer Amst Neth; 134, 174–179.
9. **Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds).** SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2012. National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/ 1975_2012/. Published 2015-04-23. Updated 2015-11-18. Accessed 2016-02-08.
10. **Igawa S, Sato Y, Ryuge S et al (2017).** Impact of PD-L1 Expression in Patients with Surgically Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. Oncology; 92(5), 283–290.
11. **Inoue, Y. et al (2016).** Clinical signifcance of PDL1 and PDL2 copy number gains in non-small cell lung cancer. Oncotarget.
12. **Janzic U, Kern I, Janzic A et al (2017).** PD-L1 Expression in Squamous-cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Lung. Radiol Oncol; 51(3), 357–362.
13. **Jiang L, Su X, Zhang T et al (2017).** PD-L1 expression and its relationship with oncogenic drivers in non-small cell lung cancer (NSCLC). Oncotarget; 8(16), 26845–26857.
14. **Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA et al (2019).** PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2020 Apr; 15(4):499-519.
15. **Takada, K. et al (2016).** Clinical Signifcance of PD-L1 Protein Expression in Surgically Resected Primary Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol.
16. **Yang H, Chen H, Luo S et al (2017).** The correlation between programmed death-ligand 1 expression and driver gene mutations in NSCLC. Oncotarget; 8(14), 23517–23528.
17. **Zhang M, Li G, Wang Y et al (2017).** PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. Sci Rep, 7(1).

U TẾ BÀO SERTOLI LOẠI TẾ BÀO LỚN CANXI HÓA Ở TINH HOÀN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Đặng Minh Xuân*, Trịnh Đình Thế Nguyên, Trần Thanh Tùng** , Phan Đặng Anh Thư***

TÓM TẮT

Theo phân loại u hệ niệu dục của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2016, u tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa (large cell calcifying Sertoli cell tumor - LCCSCT) là một biến thể riêng biệt của u tế bào Sertoli tinh hoàn với kiểu hình đặc trưng. Đây là một thực thể rất hiếm gặp. Chúng tôi mô tả một trường hợp LCCSCT tại tinh hoàn trẻ em và hồi cứu y văn.

Từ khóa: u tế bào Sertoli (SCT); u tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa (LCCSCT)

SUMMARY

LARGE-CELL CALCIFYING SERTOLI CELL TUMOR OF THE TESTIS: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Large cell calcifying Sertoli cell tumor (LCCSCT) of the testis is an uncommon variant of Sertoli cell tumors, recently updated by The World Health Organization classification for the genitourinary system in 2016. This entity is characterized by distinct morphology. Herein, we report a case of LCCSCT of the testis in children and review literature.

Keywords: Sertoli cell tumor (SCT); large cell calcifying Sertoli cell tumor (LCCSCT)

**Đại học Y Dược TP.HCM*
***Bệnh viện Nhi Đồng 1, TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Đặng Anh Thư
Email: phandanganhthu@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020
Ngày duyệt bài: 6.11.2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

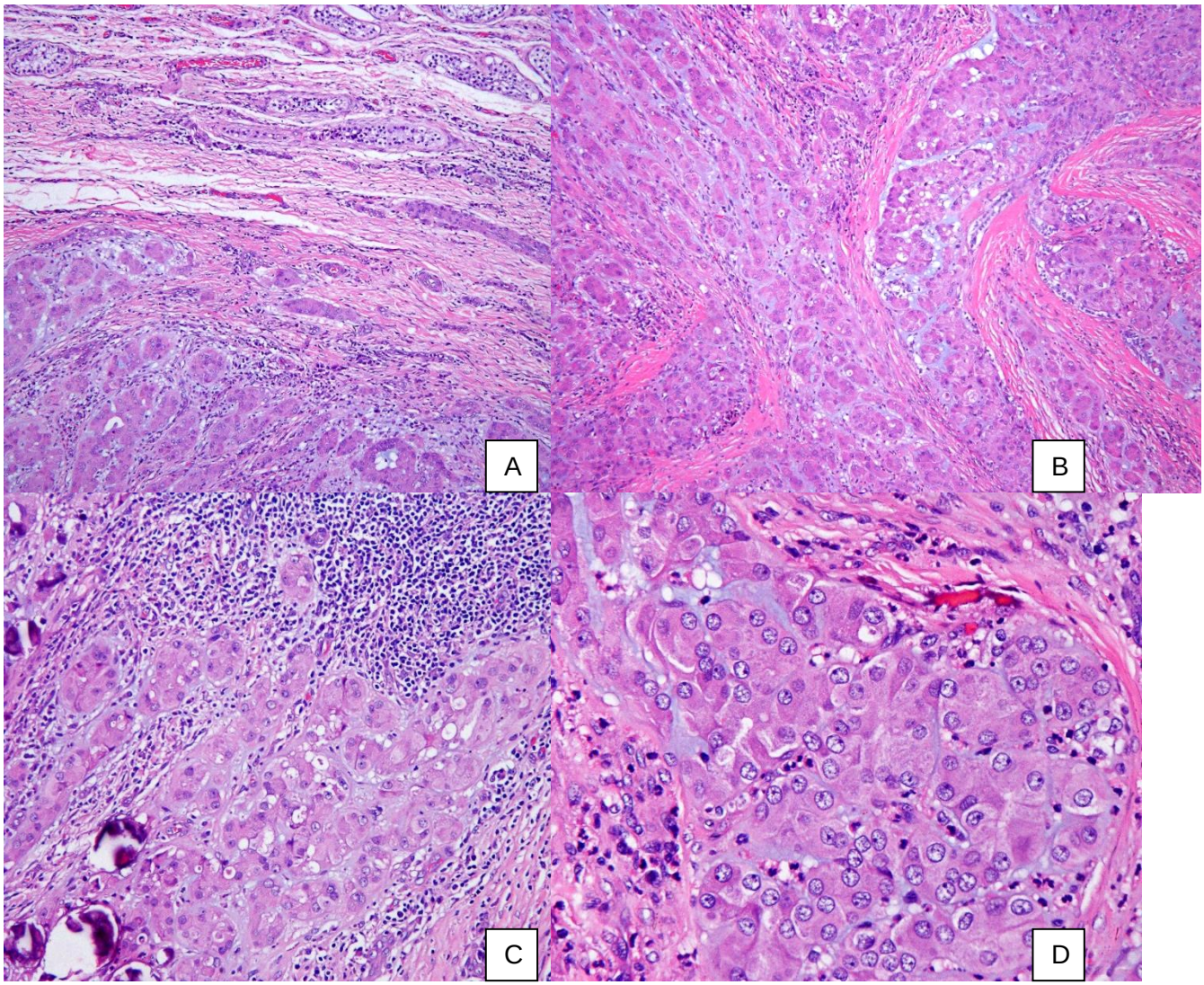
U mô đệm dây giới bào ở tinh hoàn (sex cord stromal tumors of the testicles – SCST) không thường gặp và chỉ chiếm khoảng 2-5% các tân sinh ở tinh hoàn ở người lớn. Nhưng ở trẻ em, do tỉ lệ mắc u tế bào mầm cũng tương đối thấp nên SCST chiếm tỉ lệ cao hơn, khoảng 25% [9]. SCST thường là u lành tính, hiếm khi diễn tiến ác tính. Phân loại mô học chính của các tân sinh này bao gồm: u tế bào Leydig, Sertoli và u tế bào hạt. U tế bào Leydig chiếm phần lớn các SCST, trong khi u tế bào Sertoli (Sertoli cell tumours - SCT) chỉ chiếm phần nhỏ hơn 1.5% các tân sinh ở tinh hoàn [4]. SCT có nhiều biến thể được mô tả như u tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa (large cell calcifying Sertoli cell tumour - LCCSCT), u tế bào Sertoli không đặc hiệu (SCT not otherwise specific – SCT-NOS), … Trong phân loại của WHO năm 2016 về SCT, điểm khác biệt với phiên bản năm 2004 là u tế bào Sertoli xơ hóa và dạng tế bào mỡ được xếp vào biến thể của SCT-NOS. Trong khi u tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa được phân thành một thực thể riêng biệt với biểu hiện lâm sàng và đặc điểm giải phẫu bệnh đặc trưng. Đây là một u hiếm gặp, đến nay chỉ có khoảng 100 ca được báo cáo [1].

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Chúng tôi báo cáo một trường hợp u tế

bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa ở tinh hoàn hiếm gặp tại bệnh viện Nhi Đồng 1, TP. Hồ Chí Minh như sau:

Bé trai 10 tuổi, có u tinh hoàn phải kích thước khoảng 2x1cm, không đau, bề mặt da bình thường. Hình ảnh siêu âm gợi ý u quái tinh hoàn. AFB và beta hCG huyết thanh trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ u và bảo tồn mô tinh hoàn phải. U có mặt cắt đặc, nhiều vị trí sượng cứng như xương. Hình ảnh vi thể ghi nhận các tế bào lớn bào tương nhiều, ái toan; xếp thành dạng dây, xen kẽ những vùng canxi hóa (Hình 1).



Hình 1: Hình ảnh mô học của u tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa (LCCSCT) (S19-3222- BV Nhi Đồng 1, TPHCM). A,B: Các tế bào u sắp xếp thành dây, ống trên mô đệm nhầy (H&E, x40); C: Mô đệm rải rác nhiều ổ canxi, thấm nhập nhiều lymphô bào (H&E, x200); D: Tế bào u to, hạt nhân rõ, bào tương nhiều, ái toan (H&E, x400)

IV. BÀN LUẬN

U tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa (LCCSCT) lần đầu tiên được báo cáo bởi Proppe và Scully năm 1980, và gọi tên dựa trên đặc điểm mô học [13]. Trong đó, chỉ có một ca bệnh tử vong vì di căn và hai ca tử vong do u nhầy ở tim, có thể do liên quan đến bệnh tổ hợp Carney (Carney complex). U rất hiếm, cho đến thời điểm hiện tại chỉ có khoảng 100 ca được ghi nhận [1]. Trong đa số các báo cáo y văn, u thường lành tính, xuất hiện rải rác (60%) hoặc cùng với bệnh tổ hợp Carney (Carney complex) hoặc hội chứng Peutz-Jeghers. U có thể ở một bên, hoặc hai bên với nhiều ổ tổn thương tạo vi canxi hóa [6]. Ở bệnh nhân trẻ, khoảng dưới 17 tuổi, u thường lành tính; và ngược lại, u ác tính thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi hơn, trung bình khoảng 39 tuổi [11]. Các đặc điểm khối u và mô học gợi ý ác tính gồm có [8]: kích thước u > 4cm, phân bào nhiều >3 phân bào/ 10 quang trường lớn, nhân không điển hình, hoại tử, xâm lấn mạch máu/ mạch lympho và xâm lấn cơ quan ngoài tinh hoàn.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là sờ thấy khối u không đau ở tinh hoàn. Đối với SCT điển hình ở trẻ em có thể gây triệu chứng nữ hóa tuyến vú [15]. Mặc dù trong ca bệnh được báo cáo không ghi nhận triệu chứng lâm sàng này nhưng ở độ tuổi trẻ, khối u một bên, nhỏ (dưới 4cm), không có hình ảnh di căn hay các tiền căn gia đình, triệu chứng nghi ngờ khác nên phù hợp với một u lành tính. Ngoài ra, siêu âm còn là công cụ đầu tiên, quan trọng trong chẩn đoán các tổn thương ở tinh hoàn, với độ nhạy gần 100% nhưng độ đặc hiệu thấp do khó phân biệt giữa tân sinh lành tính và ác tính trong đa số trường hợp [15]. Trên siêu âm, LCCSCT đặc trưng bởi những tổn thương hình tròn, tăng âm và vôi hóa một phần, có mạch máu bên trong. Đây là một đặc điểm gợi ý chẩn đoán với độ chính xác cao [1], nhưng có thể khó đánh giá khi tổn thương canxi hóa lớn che lấp mạch máu trong u. Chẩn đoán phân biệt chính trên hình ảnh học là các tân sinh tế bào Leydig, nên cần các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác để xác định chẩn đoán [10]. Trên ca bệnh của chúng tôi, siêu âm nghi ngờ u quái nhưng beta hCG và AFB lại trong giới hạn bình thường nên không nghĩ đến chẩn đoán. Bên cạnh đó, có thể xét nghiệm thêm nồng độ hocmon testosterone và LDH để gợi ý cho chẩn đoán và điều trị.

Về mặt mô bệnh học, LCCSCT gồm hai thành phần chính: các tế bào tân sinh và canxi hóa lắng đọng. Các tế bào u sắp xếp thành bè, ổ, dây hoặc ở dạng lan tỏa, có thể tạo ống. Trên độ phóng đại lớn hơn, có thể thấy tế bào u với kích thước lớn, dạng tròn, vuông hay trụ. Bào tương nhiều, ái toan. Nhân tròn chứa chất nhiễm sắc dạng hạt với một hoặc hai hạt nhân. Thành phần mô đệm thay đổi, từ mô liên kết lỏng lẻo đến collagen hóa trưởng thành, hoặc chất nền dạng nhầy; có thể thâm nhiễm nhiều bạch cầu. Canxi hóa là đặc điểm nổi bật và thường gặp trong LCCSCT. Tuy nhiên, một vài báo cáo không ghi nhận đặc điểm này trong LCCSCT [14]. Hình ảnh canxi hóa cũng có thể xuất hiện trong các loại u mầm khác như u tinh bào, u

quái, carcinôm phôi, u tế bào Leydig. Một đặc điểm để phân biệt u nguồn gốc từ tế bào Sertoli với u từ tế bào Leydig là sự tạo lòng ống giả và không có tinh thể Reinke. Tế bào LCCSCT điển hình dương tính mạnh lan tỏa với inhibin, vimentin và calretinin [12]. Một đặc điểm thú vị khác là tế bào u của LCCSCT dương tính với α và β S-100 trong khi tế bào Sertoli bình thường và SCT điển hình không biểu hiện dấu ấn trên. Vì vậy, S-100 có thể phân biệt LCCSCT và SCT điển hình.

Đặc điểm di truyền của LCCSCT vẫn chưa được xác định rõ. Trong các ca bệnh rải rác hoặc cùng với bệnh tổ hợp Carney đều có mối liên hệ với đột biến và/hoặc mất đoạn PRKAR1A [9], [3],[5]. Vì vậy, cần có những nghiên cứu di truyền khác để xác định rõ hơn sinh bệnh học của u và mối liên quan với bệnh tổ hợp Carney và hội chứng Peutz-Jeghers. Đối với các trường hợp LCCSCT ác tính, cắt bỏ tinh hoàn là phương pháp điều trị được lựa chọn. Tuy nhiên, cân nhắc điều trị bảo tồn tinh hoàn nếu không có dấu hiệu ác tính trên lâm sàng và mô học.

V. KẾT LUẬN

U tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa ở tinh hoàn rất hiếm gặp. Ở trẻ em và thanh niên, đa số u có biểu hiện lành tính. Siêu âm và mô bệnh học đóng vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán xác định lành tính để điều trị cắt u có bảo tồn tinh hoàn. Các trường hợp u tế bào Sertoli loại tế bào lớn canxi hóa có kết hợp tổ hợp Carney và hội chứng Peutz-Jeghers cần khảo sát mối tương quan giữa u và các biến đổi di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bardisi M, Khabaz MN, Al-Maghrabi JA (2020).** Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor with Macrocalcification in a Partially Resected Testis. Case Rep Pathol;5279013.
2. **Carucci LR, Tirkes AT, Pretorius ES, et al. (2003).** Testicular Leydig's cell hyperplasia: MR imaging and sonographic findings. AJR Am J Roentgenol;180(2):501-3.
3. **Fu J, Lai F, Chen Y, et al. (2018).** A novel splice site mutation of the PRKAR1A gene, C. 440+ 5 G> C, in a Chinese family with Carney complex. J Endocrinol Invest;41(8):909-917.
4. **Giglio M, Medica M, De Rose AF, et al. (2003).** Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. Urol Int;70(3):205-10.
5. **Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA (2012).** Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. Curr Opin Pediatr;24(4):518–22.
6. **Halat SK, Ponsky LE, & MacLennan GT (2007).** Large cell calcifying Sertoli cell tumor of testis. J Urol;177(6):2338.
7. **Idrees MT, Ulbright TM, Oliva E, et al. (2017).** The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology;70(4):513–21.
8. **Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, et al. (1997).** Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. Am J Surg Pathol;21(11):1271-80.
9. **Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. (2016).** WHO Classification of Tumours

of the Urinary System and Male Genital Organs, 4.

10. **Ocal O, Baydar DE, Idilman IS, et al. (2019**). Sonographic diagnosis of large-cell calcifying Sertoli cell tumor. J Ultrason;19(77):161–64.
11. **Osbun N, Winters B, Holt SK, et al. (2017).** Characteristics of Patients With Sertoli and Leydig Cell Testis Neoplasms From a National Population-Based Registry. Clin Genitourin Cancer;15(2):263–66.
12. **Petersson F, Bulimbasic S, Sima R, et al.(2010).** Large cell calcifying Sertoli cell tumor: a clinicopathologic study of 1 malignant and 3 benign tumors using histomorphology, immunohistochemistry, ultrastructure, comparative genomic hybridization, and polymerase chain reaction analysis of the PRKAR1A gene. Hum Pathol;41(4):552-59.
13. **Proppe KH, Scully RE (1980).** Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. Am J Surg Pathol;74(5):607–19.
14. **Ramaswamy G, Jagadha V, Tchertkoff V (1985).** A testicular tumor resembling the sex cord with annular tubules in a case of the androgen insensitivity syndrome. Cancer;55(7):1607–11.
15. **Sangüesa C, Veiga D, Llavador M, et al. (2020).** Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation. Insights into imaging;11(1):74.

U BUỒNG TRỨNG CÓ TẾ BÀO RẤT DỊ DẠNG: BÁO CÁO 2 TRƯỜNG HỢP

Kiều Thị Quỳnh Châu*, Phan Ngọc Trà My*, Phạm Huy Hòa*, Nguyễn Sào Trung**

TÓM TẮT

Mở đầu: Tế bào u lớn, dị dạng là đặc điểm thường gặp trong các u có độ ác tính cao và tiên lượng bệnh xấu. Tuy nhiên, đặc điểm này có thể gặp trong một số loại u ác tính thấp không thường gặp như u tế bào hạt thể người lớn, và có thể gây chẩn đoán nhầm đến các loại u ác tính cao như carcinom dịch trong độ cao, sarcom, dẫn đến điều trị quá mức không cần thiết cho bệnh nhân.

Trong bài báo này chúng tôi trình bày 2 trường hợp (TH) u buồng trứng có tế bào nhân rất dị dạng được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh Viện Từ Dũ. Hai bệnh nhân 39 tuổi và 87 tuổi, đều có tăng sản nội mạc tử cung. BN được phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn và hai phần phụ. U buồng trứng có kích thước 8cm (TH 1) và 12cm (TH 2). Hình ảnh mô bệnh học cả 2 TH đều có tế bào nhân rất dị dạng trên nền tế bào u sắp xếp thành dạng đảo, dạng bè, dạng đám đặc. Nhuộm hóa mô miễn dịch các tế bào u dương tính với: CD56, calretinin, vimentin, âm tính với EMA, desmin, actin. Chẩn đoán là u buồng trứng tế bào hạt thể người kèm nhân quái dị ở buồng trứng.

Kết luận: Yếu tố nhân dị dạng có thể gây lầm lẫn với các loại u độ ác cao, biểu hiện của u với một trong các marker inhibin, CD56, calretinin giúp phân biệt u tế bào hạt. Mức độ dị dạng của nhân có thể được xem là một yếu tố tiên lượng xấu nhưng vẫn còn nhiều bàn cãi. Theo dõi lâu dài được đề nghị do khả năng tái phát muộn.

Từ khóa: u tế bào hạt, nhân quái dị, u buồng trứng

SUMMARY

OVARIAN TUMOR WITH BIZARRE NUCLEI: A REPORT OF 2 CASES

Introduction: Large, atypical tumor cells are a common feature in tumors with high malignancy and poor prognosis. However, this feature can be found in uncommon types of low malignancies such as adult granulosa cell tumor, and may be misdiagnosed as high-grade serous carcinoma or sarcomas, resulting in unnecessary over-treatment for patient.

We report 2 cases of ovarian tumors with enlarged bizarre nuclei, which was diagnosed and treated at Tu Du Hospital. Two patients, 39 and 87 years old, both had endometrial hyperplasia. The patients had a total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. Ovarian tumor measured 8cm (case 1) and 12cm (case 2). Histopathology of both cases reveal bizarre nuclei cells on the background of uniform tumor cells arranged in insular, trabecular, solid pattern. Immunohistochemical staining of tumor cells positive for: CD56, calretinin, vimentin, negative for EMA, desmin, actin. Diagnosis of both cases were adult granulosa cell tumor with bizarre nuclei of the ovaries.

**Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Từ Dũ.*
***Đại Học Y Dược TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngọc Trà My
Email: pntramy1603@gmail.com
Ngày nhận bài: 5.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 22.10.2020
Ngày duyệt bài: 27.10.2020

Conclusion: The bizarre nuclei factor can cause confusion with highly malignant tumors, the expression of tumor cells with one of the markers inhibin, CD56, calretinin helps to distinguish granulosa cell tumors. The degree of atypical nuclear can be considered a poor prognostic factor but is still controversial. Long-term follow-up is recommended due to the possibility of late recurrence.

Keywords: granulosa cell tumors, bizarre nuclei, ovarian tumors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khối u buồng trứng có các tế bào nhân lớn, dị dạng, tăng sắc và phân bào hoạt động thường gắn liền với độ ác cao và tiên lượng bệnh xấu. Tuy nhiên, theo một số báo cáo, nếu tế bào u chỉ có yếu tố dị dạng mà thiếu yếu tố phân bào hoạt động thì dường như không gây ảnh hưởng lớn đến tiên lượng bệnh [3,19]. Nhóm u dây giới – mô đệm gồm u tế bào hạt, u tế bào Sertoli – Leydig, u tế bào vỏ có thể có những vùng khu trú tế bào u có nhân quái dị nhưng chỉ số phân bào không tăng. Hiện tượng nhân tế bào u quái dị cũng có thể gặp trong u cơ trơn tử cung lành tính có nhân quái dị. Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày 2 trường hợp u tế bào hạt thể người lớn kèm nhân quái dị, được ghi nhận tại Bệnh viện Từ Dũ trong nửa đầu năm 2020. U tế bào hạt thuộc nhóm u dây giới đơn thuần và được phân thành 2 nhóm nhỏ gồm thể người lớn và thể thanh xuân [9]. U có diễn biến lâm sàng chậm, tái phát muộn và thời gian sống còn tương đối dài khi được phát hiện ở giai đoạn sớm. Đây vẫn là loại u hiếm gặp ở buồng trứng và đặc biệt khi đi kèm với tế bào có nhân to quái dị. Khả năng tiên lượng vẫn còn nhiều tranh cãi nhưng yếu tố dị dạng nhân có thể gây lầm lẫn với một u ác tính độ cao như sarcôm hay carcinôm dịch trong độ cao dẫn đến điều trị quá mức, không cần thiết, gây thiệt hại về kinh tế, tâm lý cũng như sức khỏe của bệnh nhân.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

TRƯỜNG HỢP 1

Lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 39 tuổi, PARA 2002, nhập viện vì đau hố chậu trái.

Bệnh sử

Khoảng 1,5 tháng trước, bệnh nhân đã được nạo sinh thiết lòng tử cung với kết quả tăng sinh phức tạp không điển hình nội mạc tử cung.

Cận lâm sàng

Hình ảnh siêu âm bụng cho thấy có khối u đa nang ở buồng trứng trái (Hình 1).



Hình 1: Hình ảnh siêu âm khối u buồng trứng trái, echo dày, không đồng nhất, bên trong xen kẽ những nang echo trống và echo kém.

Kết quả MRI cho thấy có hình ảnh giống với nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng trái cùng với khối echo bất thường trong lòng tử cung hướng đến chẩn đoán tăng sinh nội mạc. CA-125 máu là 17.9 U/mL và IOTA-ADNEX là 98,3% khả năng là u lành.

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung toàn phần cùng với phần phụ trái và tai vòi phải.

Giải phẫu bệnh

Đại thể. Buồng trứng trái có khối u đặc đường kính lớn nhất là 8cm. U có mặt ngoài láng, mặt cắt vàng xám mềm bở, có nơi hoại tử (Hình 2). Lòng tử cung rộng, niêm mạc gồ ghề, có khối mô kích thước 1,5 cm trắng mềm, bở, không xâm nhập.



Hình 2: *U ở buồng trứng trái, dạng đặc, mềm, vàng, có nhiều vùng xuất huyết hoại tử*

Vi thể

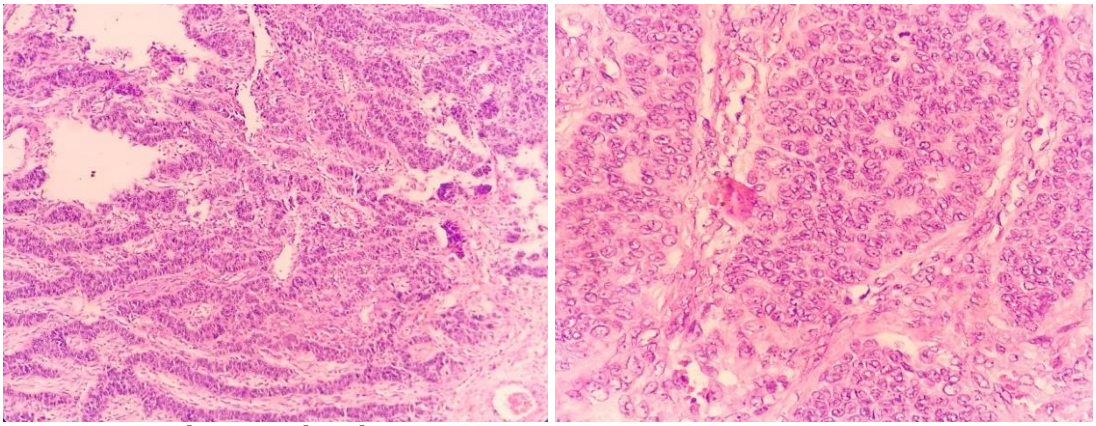
Tổn thương ở nội mạc tử cung cho hình ảnh tăng sinh không điển hình.

U buồng trứng trái cho thấy hình ảnh các tế bào u sắp xếp đa dạng: phân tán, dạng đảo, dạng bè, dạng ổ, … mô đệm sợi xen giữa các đám tế bào u. Tế bào u đa số có bào tương ít, nhân nhạt màu, nhỏ, hình tròn hoặc bầu dục, có khía, tạo hình ảnh nhân hạt cà phê. Đôi khi bắt gặp hình ảnh thể Call – Exner. Rải rác có một số vùng, tế bào có nhân lớn, tăng sắc, nhiễm sắc thể kết cụm, hình dạng nhân đa dạng, quái dị, không có khía (Hình 3,4). Hình ảnh phân bào rất ít, <5 phân bào /10 quang trường lớn.

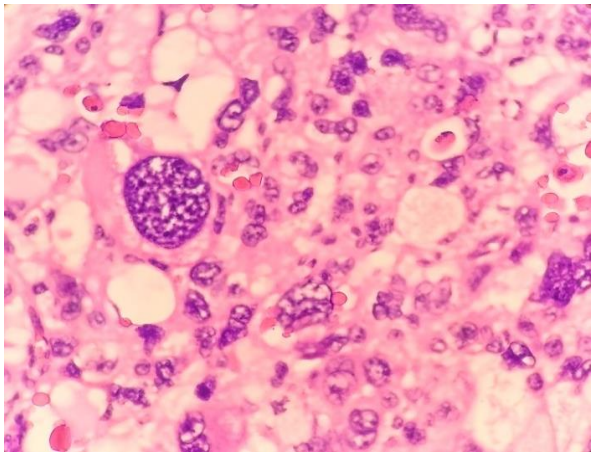
Chẩn đoán: U tế bào hạt buồng trứng thể người lớn.

Chẩn đoán phân biệt: Carcinôm dịch trong độ ác cao của buồng trứng, sarcôm cơ vân đa dạng của buồng trứng.

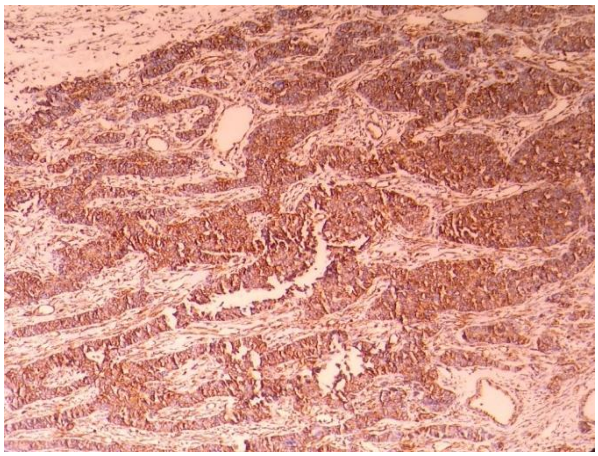
Nhuộm hóa mô miễn dịch: các tế bào u dương tính mạnh với Vimentin, calretinin và CD56 (Hình 5-7). Inhibin, EMA, SMA, desmin âm tính.



Hình 3: các tế bào u sắp xếp thành dạng dạng đảo, dạng bè,dạng nang, vi nang … xen giữa là mô đệm (H&E 100x – 400x)

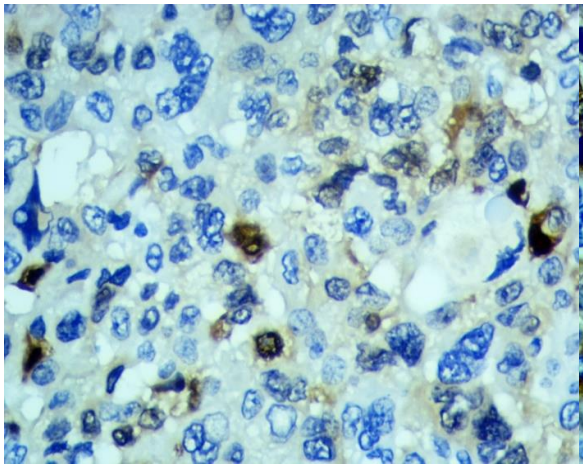


Hình 4: Một số vùng có các tế bào nhân lớn dị dạng, tăng sắc nằm rải rác giữa các tế bào u hình tròn hoặc bầu dục, nhân sáng, có khía, bào tương ít (H&E- 400x).



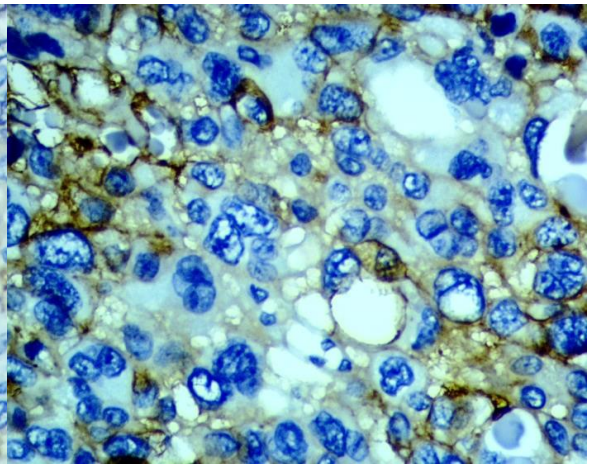
Hình 5: Biểu hiện HMMD: A, dấu ấn Vimentin (100x);

A



Hình 6: Biểu hiện Calretinin (40x)

B



Hình 7: Biểu hiện CD 56 (40x)

Bệnh nhân sau đó được phẫu thuật lần 2 sau 2 tháng, cắt buồng trứng phải, mạc nối lớn và sinh thiết rãnh đại tràng phải và trái. Tất cả các mẫu này đều không tìm thấy tế bào u.

TRƯỜNG HỢP 2

Lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 87 tuổi, PARA 5015, được phát hiện có khối u hố chậu phải. Cách thời điểm nhập viện 4 tháng, bệnh nhân đã được nạo sinh thiết lòng tử cung với kết quả giải phẫu bệnh là tăng sản đơn giản điển hình.

Cận lâm sàng

Siêu âm: U nang uồng trứng phải

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung toàn phần và hai phần phụ.

Giải phẫu bệnh

Đại thể,

Tử cung: niêm mạc lòng tử cung gồ ghề, lòng tử cung rộng, có khối mô kích thước 3 x 1 x 1 cm nâu dai. vùng eo tử cung có khối u 3 cm, trắng đặc dai.

U buồng trứng phải, đường kính lớn nhất

12 cm. Mặt ngoài u láng, mặt cắt đặc, trắng, mềm bở, nhiều nơi xuất huyết, hoại tử. Buồng trứng trái có nang 3cm chứa dịch trong.

Vi thể

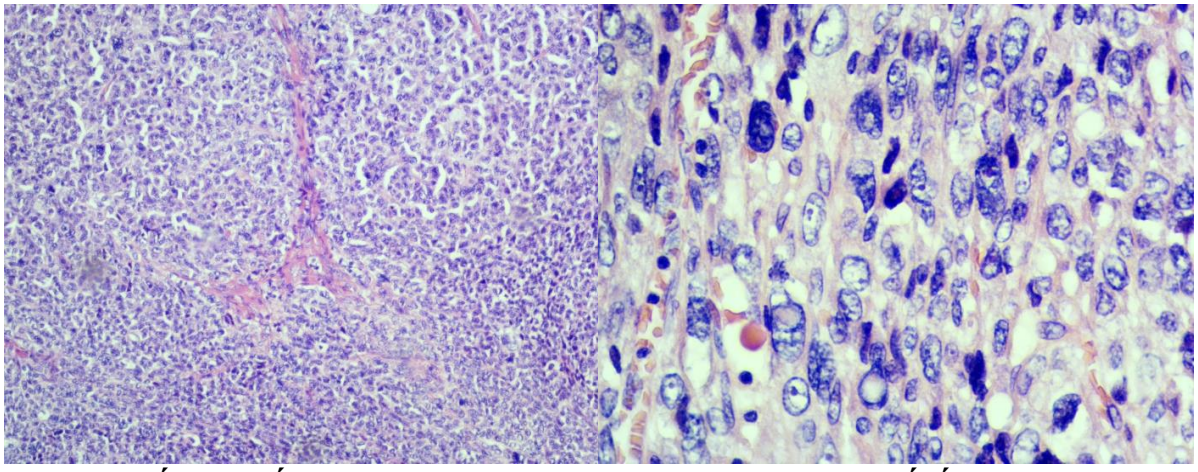
Tử cung: Nội mạc tử cung có phản ứng giả màng rụng do rối loạn nội tiết tố. u cơ trơn lành tính ở tử cung,

Buồng trứng trái: u bọc tuyến dịch trong lành được lót bởi biểu mô vuông đơn, các tế bào u đồng dạng.

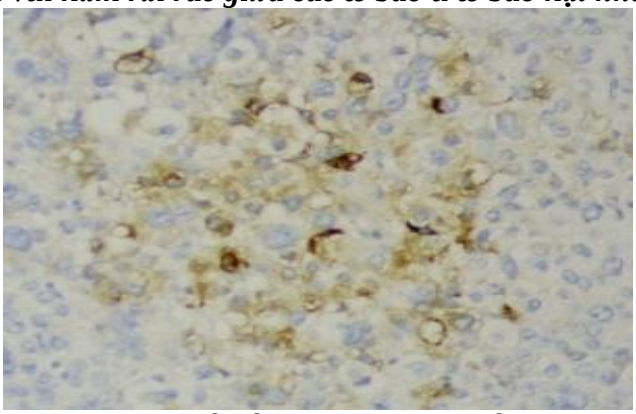
Buồng trứng phải.

Các tế bào u sắp xếp lan tỏa, dạng đặc, có nơi giống khe nứt, một số nơi tạo thành ổ, nang, vi nang, xen giữa là mô đệm. Đa số các tế bào có bào tương ít, nhân sáng, hình tròn hoặc bầu dục, hạt nhân rõ, có nơi nhân có khía dọc, đặc trưng của tế bào hạt. Rải rác giữa các tế bào hạt điển hình là các tế bào có nhân lớn, tăng sắc dị dạng, có giả thể vùi trong nhân. Một số vùng tế bào có bào tương sáng, ranh giới tế bào rõ (Hình 8). Chỉ số phân bào tương đối cao, khoảng 12 phân bào / 10 quang trường lớn.

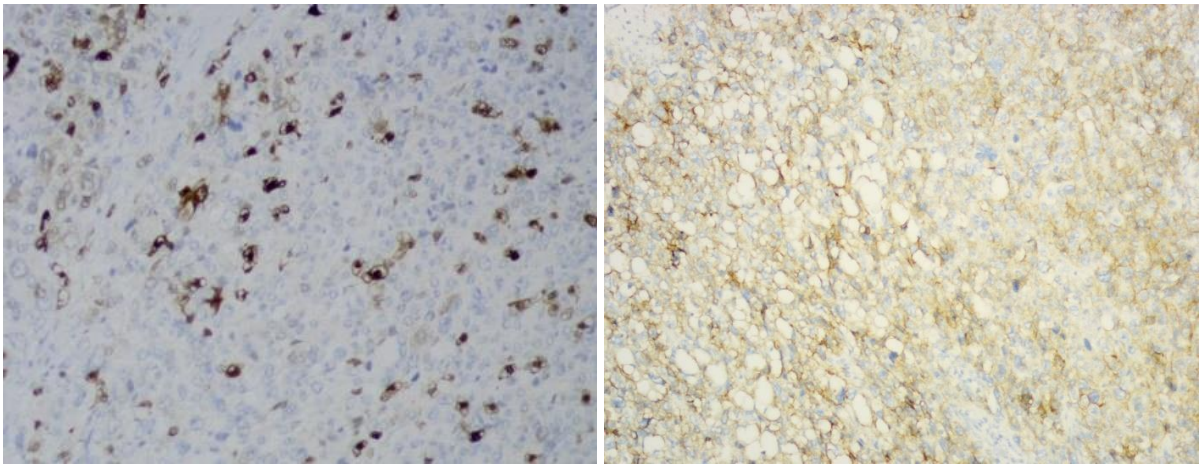
Nhuộm HMMD các tế bào u có biểu hiện với các marker vimentin, calretinin và CD56, trong khi đó Inhibin chỉ dương tính khu trú ở vùng tế bào bào tương sáng, Ki67 biểu hiện <5% tế bào u. EMA âm tính,



Hinh 8: Tế bào u sắp xếp lan tỏa, có nơi tạo thành rãnh nứt, một số tế bào u có nhân dị dạng, có giả vùi nằm rải rác giữa các tế bào u tế bào hạt nhân tròn đều.



Hình 9: Biểu hiện HMMD: A,B: dấu ấn Inhibin: vùng tế bào có bào tương sáng, nhân tương đối lớn, dị dạng, biểu hiện với Inhibin (100x)



A ***B***

Hình 10: Biểu hiện HMMD: dấu ấn Calretinin (100x); D: dấu ấn CD56 (100x)

IV. BÀN LUẬN

U tế bào hạt buồng trứng là u hiếm gặp, thuộc nhóm u dây giới đơn thuần, lần đầu được báo cáo bởi Rokitansky năm 1855 [7,8]. U được phân thành 2 nhóm nhỏ gồm thể người lớn và thể thanh xuân [9]. Trong đó, U TB hạt thể người lớn chiếm khoảng 85-99% các u tế bào hạt và 1-2% các u nguyên phát tại buồng trứng. Mỗi năm ghi nhận có 0,5-1,5 ca mắc mới trong 100.000 phụ nữ [11,13]. U phát sinh từ các tế bào hạt bao quanh noãn và lót thành nang trứng phát triển. Có hai giả thuyết về nguồn gốc u: (1) trung mô của mào sinh dục đang phát triển và (2) tiền chất trong biểu mô trung thận và biểu mô khoang cơ thể. Cho đến nay, nguyên nhân cũng như yếu tố nguy cơ gây bệnh chưa được xác định. Bất thường về nhiễm sắc thể như trisomy 12/14, monosomy 22, đột biến gene FOXL2, bất thường về tín hiệu tự tiết và nội tiết được ghi nhận ở những bệnh nhân có u tế bào hạt [7]. Phát hiện đột biến gen FOXL2-C134W giúp xác định chẩn đoán u tế bào hạt thể người lớn [2]

U tế bào hạt còn có thể gặp ở những cơ quan khác ngoài buồng trứng. Kathan R và cs [7] đã báo cáo trường hợp u tế bào hạt thành trước bàng quang ở bệnh nhân nữ 76 tuổi và ở tinh hoàn bé trai 5 tháng tuổi. U có thể gặp ở bất kì tuổi nào nhưng thường ở độ tuổi quanh mãn kinh với độ tuổi trung vị khi được chẩn đoán nằm trong khoảng 50-54 tuổi [7,11,13]. Hai ca bệnh được báo cáo của chúng tôi nằm ngoài khoảng trung vị, bệnh nhân thứ hai được phát hiện u ở độ tuổi khá lớn, 87 tuổi.

Do sản xuất estrogen, bệnh nhân thường bị rong kinh rong huyết hoặc xuất huyết tử cung sau mãn kinh do rối loạn tăng sản nội mạc tử cung, gây tăng sản nội mạc tử cung (khoảng 50%) và carcinôm tuyến 5-25%, thường ở dạng biệt hóa tốt [16]. Nếu u không liên quan đến các biểu hiện hormone, bệnh nhân có thể đau bụng cấp tính khi u vỡ và xuất huyết ổ bụng, xảy ra ở khoảng 10% phụ nữ. Ít phổ biến hơn, BN có biểu hiện nam hóa do khối u tiết androgen [11].

Về mặt đại thể, hai trường hợp được báo cáo phù hợp với các đặc điểm đại thể của u

tế bào hạt buồng trứng trong y văn. Phần lớn u ở một bên (> 95%). Kích thước u thay đổi từ phát hiện ngẫu nhiên trên vi thể đến khoảng 30 cm, với kích thước trung bình là 12 cm. Các khối u thường dạng đặc hoặc dạng đặc hỗn hợp nang và dạng nang, màu vàng đến trắng, phụ thuộc vào tỉ lệ mỡ trong u và độ đặc mềm hoặc chắc, tùy thuộc vào tỉ lệ tương đối của các tế bào ung thư và thành phần mô đệm sợi – vỏ. Xuất huyết và hoại tử không hiếm. khi u lan rộng, biểu hiện trên đại thể có thể giống ung thư biểu mô dịch trong độ cao của buồng trứng [11,13,18].

Về mặt vi thể, u đặc trưng bởi kiểu sắp xếp tế bào đa dạng và thường cùng hiện diện trong cùng một khối u, gồm: kiểu lan tỏa, vi nang, dạng bè lưới (dạng dây), dạng vi nang, dạng nang và dạng đảo; các kiểu gấp cuôn và thác nước,… Dạng lan tỏa thường gặp nhất trong số các dạng sắp xếp tế bào u. Trong khi, ở bệnh nhân thứ nhất, tế bào được sắp xếp đa dạng thành dạng đảo, dạng nang, vi nang, lan tỏa, dạng bè, ở bệnh nhân thứ hai thì chủ yếu gặp dạng lan tỏa. Thỉnh thoảng có thể bắt gặp hình ảnh thể Call – Exner, là những khoảng trống của vi nang chứa vật liệu giống màng đáy bạch cầu ái toan.

Các tế bào u thường có ít bào tương và nhân từ tròn đến hình bầu dục hoặc có góc cạnh, có thể có khía dọc tạo nên hình dạng "hạt cà phê". Tuy nhiên, nhân có khía có thể gặp ở các u khác như u Brenner, u sợi BT, UTBM TB chuyển tiếp. Ngoài các tế bào hạt ung thư, u có thể có thành phần nguyên bào sợi hoặc tế bào vỏ. Hoạt động phân bào thay đổi, nhưng thường <5/10 quang trường lớn trong phần lớn các AGCT. Trong một số ít trường hợp, khoảng 2%, u có thể có tế bào với nhân quái dị khu trú hoặc xen lẫn các tế bào hạt điển hình, nhưng tỉ lệ phân bào không tăng [18]. Một số y văn ghi nhận u có thể có biến đổi giống sarcôm với hình ảnh các tế bào u lớn, hình tròn hoặc hình thoi, nhân quái dị sắp xếp theo kiểu lan tỏa, tỉ lệ phân bào tăng, có một số bằng chứng cho thấy có biệt hóa sarcom cơ vân [12]. Cả hai ca được báo cáo đều có hiện diện các tế bào nhân quái dị, thậm chí ở ca thứ hai còn có sự hiện diện của biến đổi giống sarcom. Các chẩn đoán phân biệt được đặt ra gồm sarcôm, carcinôm tế bào nhỏ loại tăng calci máu [17,18]. Biểu hiện HMMD với Calretinin và CD 56 phù hợp với u tế bào hạt. Các marker SMA, desmin âm tính, giúp loại trừ sarcôm và biểu hiện u với inhibin giúp loại trừ carcinôm tế bào nhỏ loại tăng calci máu.

U tế bào hạt được coi là một loại bệnh ác tính thấp do sự phát triển chậm, có khuynh hướng tái phát chậm với thời gian có thể lên đến 37 năm [5]. Trong vòng 5 năm sau chẩn đoán u đầu tiên, có thể không ghi nhận tái phát, tuy nhiên vẫn có báo cáo ghi nhận xuất hiện u tái phát trong vòng 2 năm [1]. Do vậy, cần thời gian theo dõi bệnh nhân dài đề kịp thời phát hiện và điều trị u tái phát.

Một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng đã được báo cáo đối với u tế bào hạt như giai đoạn u, kích thước u, u vỡ, tương quan giữa mô kiểu sắp xếp tế bào, độ dị dạng nhân và mức độ phân bào. Trong số đó, giai đoạn u được xem là yếu tố tiên lượng mạnh nhất. Tuy nhiên vẫn chưa có các bằng chứng ủng hộ cho các yếu tố này do u tương đối hiếm gặp và cần thời gian theo dõi dài. 70–90% khối u được chẩn đoán ở giai đoạn 1 [1,13] có thể là nhờ sự xuất hiện sớm các triệu

chứng nội tiết. Do đó, tỷ lệ sống còn sau 5 năm được báo cáo từ 75–95% (Giai đoạn 1); tuy nhiên, tỷ lệ này giảm xuống lần lượt là 55–75% và 22–50% đối với giai đoạn II và III / IV [1]. Kích thước u >5 cm, >5 phân bào /10 quang trường lớn và u vỡ liên quan đến tiên lượng xấu. Theo một số nghiên cứu, yếu tố nhân quái dị là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ở giai đoạn I [4,14]. Tuy nhiên, vài nghiên cứu khác cho thấy bằng chứng ngược lại [19]. Jozwicki et al. đã báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ 35 tuổi, với khối u tế bào hạt lớn 30 cm, có hình ảnh vi thể biến đổi giống sarcom, Ki67 biểu hiện 60%, diễn tiến lâm sàng xấu nhanh, tái phát sớm dù đã được phẫu thuật và xạ trị triệt để, thời gian sống còn ngắn [6]. Cả hai trường hợp của chúng tôi đều ở giai đoạn I, u chỉ khu trú ở một buồng trứng, tuy nhiên kích thước u lớn hơn 5cm và mật độ phân bào cao kèm theo có nhân dị dạng nên cần theo dõi sát.

Phương pháp điều trị phẫu thuật tối ưu là cắt tử cung toàn phần với cắt phần phụ hai bên. Tuy nhiên, ở bệnh nhân trẻ tuổi chỉ cắt bỏ buồng trứng và ống dẫn trứng bên u để bảo tồn khả năng sinh sản nếu không có bằng chứng sự xâm nhập ngoài buồng trứng của u [7,10,11,13]. Hóa trị tân bổ trợ cũng có thể giúp ích trong việc điều trị [13]. Một số khối u tái phát đã được điều trị thành công bằng cách phẫu thuật lại, xạ trị hoặc kết hợp cả hai.

V. KẾT LUẬN

U tế bào hạt thể người lớn ở buồng trứng là u ác tính hiếm gặp, có tiên lượng tốt so với ung thư biểu mô buồng trứng. Yếu tố nhân dị dạng có thể gây lầm lẫn với sarcôm hoặc carcinôm tế bào nhỏ, biểu hiện của u với một trong các marker inhibin, CD56, calretinin giúp phân biệt u tế bào hạt với các chẩn đoán phân biệt khác. Mức độ dị dạng của nhân có thể được xem là một yếu tố tiên lượng xấu nhưng vẫn còn nhiều bàn cãi. Theo dõi lâu dài được đề nghị do khả năng tái phát muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali S, Gattuso P, Howard A et al (2008).** Adult granulosa cell tumor of the ovary: fine-needle-aspiration cytology of 10 cases and review of literature, Diagnostic Cytopathology, vol. 36, no. 5, pp. 297–302.
2. **Bralo H, Rüger J (2019).** Adult Granulosa Cell Tumor in Postmenopausal Woman-Case Report Publication History: Case Report. Open Access International Journal of Gynecology & Clinical Practices Case Report. 148. 10.15344/2394-4986/2019/148.
3. **Burandt E, Young RH (2014).** Thecoma of the Ovary, The American Journal of Surgical Pathology, 38 (8), 1023-1032 doi: 10.1097/PAS.0000000000000252.
4. **Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, et al (1998).** Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinico pathologic study of 35 cases. Tumori.;84:60-64.
5. **Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA (1996).** Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. Gynecol Oncol.;60:484-488.
6. **Jozwicki W, Brożyna AA, Walentowicz M et al (2011).** Bilateral aggressive malignant granulosa cell tumour with essentially different immunophenotypes in primary and metastatic lesions comprising predominantly sarcomatoid and fibrothecomatous patterns -

looking for prognostic markers: a case report. Arch Med Sci 7: 918-922.

7. **Kanthan R, Senger JL & Kanthan S (2012).** The multifaceted granulosa cell tumours—myths and realities: a review. ISRN obstetrics and gynecology, 2012.
8. **Kayastha S, Chitrathara K, Sigdel B et al (2020).** Adult Granulosa Cell Tumor of Ovary: Clinical Study of 10 Cases. Indian J Gynecol Oncolog, 18, 2. https://doi.org/10.1007/s40944-019-0343-9.
9. **Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS (2014),** WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, Fourth ed, IARC, Lyon, pp.8-41.
10. **Limaiem F, Mejri S, Khelil I, Lahmar A, Bouraoui S, et al. (2015)** Adult Granulosa Cell Tumours of the Ovary Seven Case Reports. J Gynecol Res Obstet, 1(1): 013-016.
11. **Nucci RM (2020).** Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary. Gynecologic pathology a volume in the series Foundations in Diagnostis Pathology, 2e, Elsevier, Philadelphia, 643-706.
12. **Sonoyama A, Kanda M, Ojima Y, Kizaki T, Ohara N (2015).** Aggressive Granulosa Cell Tumor of the Ovary with Rapid Recurrence: a Case Report and Review of the Literature. Kobe J Med Sci.;61(4): E109-E114. Published 2015 Feb 17.
13. **Staats PN, Young RH (2019).** Sex Cord-Stromal, Steroid Cell, and Other Ovarian Tumors with Endocrine, Paraendocrine, and Paraneoplastic Manifestations. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th ed. Springer. New York, 968-1047.
14. **Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB (1979).** Granulosa cell tumors of the ovary: a clinicopathological study of 118 cases with longterm follow-up. Gynecol Oncol.;7:136-152.
15. **Susil BJ & Sumithran E (1987).** Sarcomatous change in granulosa cell tumor. Human Pathology, 18(4), 397–399. doi:10.1016/s0046-8177(87)80172-7.
16. **Ukah CO, Ikpeze OC, Eleje GU et al. (2011).** Adult granulosa cell tumor associated with endometrial carcinoma: a case report. J Med Case Reports, 5, 340. https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-340.
17. **Vani BR, Geethamala K, Geetha RL, Srinivasa MV (2014).** Granulosa cell tumor of ovary: A clinicopathological study of four cases with brief review of literature. J Midlife Health.;5(3):135-138. doi:10.4103/0976-7800.141211.
18. **Young RH (2018).** Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. Pathology, 50(1), 5–15.
19. **Young RH, Scully RE (1983)** Ovarian sex cord-stromal tumors with bizarre nuclei. A clinicopathologic analysis of seventeen cases. Int J Gynecol Pathol 1:325–335.

U TÚI NOÃN HOÀNG VỚI BIẾN THỂ DẠNG NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BUỒNG TRỨNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thanh Tú*, Phan Đặng Anh Thư*,
Dương Thanh Tú*, Đỗ Minh Hoàng Trọng, Nguyễn Văn Thành*****

TÓM TẮT

U túi noãn hoàng biến thể dạng nội mạc tử cung là một dạng không thường gặp của u túi noãn hoàng, có thể biểu hiện ở dạng đơn độc với mô học dạng tuyến rõ rệt và lâm sàng có nồng độ AFP huyết thanh tăng cao. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 30 tuổi có khối u buồng trứng to và được chẩn đoán là u túi noãn hoàng biến thể dạng nội mạc tử cung. Đây là một trường hợp hiếm gặp, dễ gây nhầm lẫn với carcinom tuyến dạng nội mạc tử cung ở buồng trứng.

Từ khóa: U túi noãn hoàng, tuyến dạng nội mạc tử cung

SUMMARY

ENDOMETRIOID-LIKE VARIANT OF YOLK SAC TUMOR OF THE OVARY: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Endometrioid-like variant of yolk sac tumor is an uncommon variant. It may be seen in pure form with a definite grandular or villoglandular pattern and clinically associated with an elevated serum alpha fetoprotein (AFP). Herein, we report a rare case of endometrioid-like variant of yolk sac tumor of the ovary in a 30-year-old women. Histopathological and immunohistochemical findings suggest the diagnosis of pure endometrioid-like variant of yolk sac tumor. This variant in pure form may be confused with endometrioid carcinoma due to its similar morphology.

Keywords: yolk sac tumor, endometrioid-like variant

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

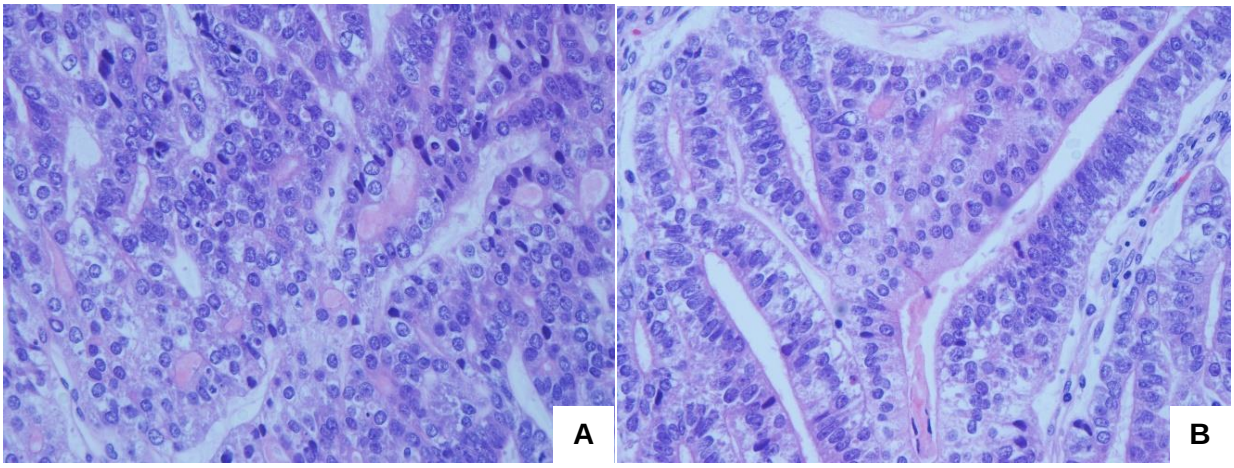
U túi noãn hoàng là u tế bào mầm xuất hiện ở cả nam và nữ, thường gặp ở trẻ em và người trẻ. U thường đơn dạng (pure form) ở trẻ nhỏ hoặc là thành phần của u mầm hỗn hợp ở trẻ lớn hoặc người trẻ tuổi. U túi noãn hoàng thường có hình ảnh mô học đa dạng, đặc trưng bởi xoang nội bì phôi, nang nhỏ, dạng nhú, tuyến hốc, dạng nhầy, dạng sarcom, dạng lưới đa nang, dạng thai và dạng tế bào thành [5]. Lâm sàng u túi noãn hoàng thường có gia tăng nồng độ alpha fetoprotein (AFP) huyết thanh. Hơn nữa, tế bào u biểu hiện mạnh với dấu ấn AFP trên tiêu bản hoá mô miễn dịch. U túi noãn hoàng biến thể tuyến dạng nội mạc tử cung là một khối u hiếm gặp, được báo cáo đầu tiên bởi Clement và cộng sự [2]. Tính đến hiện nay, chỉ có một vài trường hợp đã được báo cáo ở buồng trứng (năm 1987) [2] và tinh hoàn (năm 2015) [1] [3].

**Đại học Y Dược TP.HCM*
***Bệnh viện Hoàn Mỹ- TP. Hồ Chí Minh*
****Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Tú
Email: tunguyenyds@gmail.com
Ngày nhận bài: 14.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 25.10.2020
Ngày duyệt bài: 28.10.2020

II. BÁO CÁO CA

Chúng tôi báo cáo một trường hợp u buồng trứng với mô học là u túi noãn hoàng đơn dạng, biến thể dạng nội mạc tử cung. Bệnh nhân nữ 30 tuổi có khối u to vùng bụng dưới. Kết quả siêu âm bụng và siêu âm đầu dò âm đạo nghi ngờ u nang buồng trứng phải. CT-scan và MRI ghi nhận khối u buồng trứng phải, kích thước 14x9x15 cm, khả năng là u tuyến bọc dịch nhầy buồng trứng. Sinh hóa máu cho thấy βhCG và AFP đều tăng cao (βhCG < 1,200 mIU/ml và AFP 23,302 ng/ml).

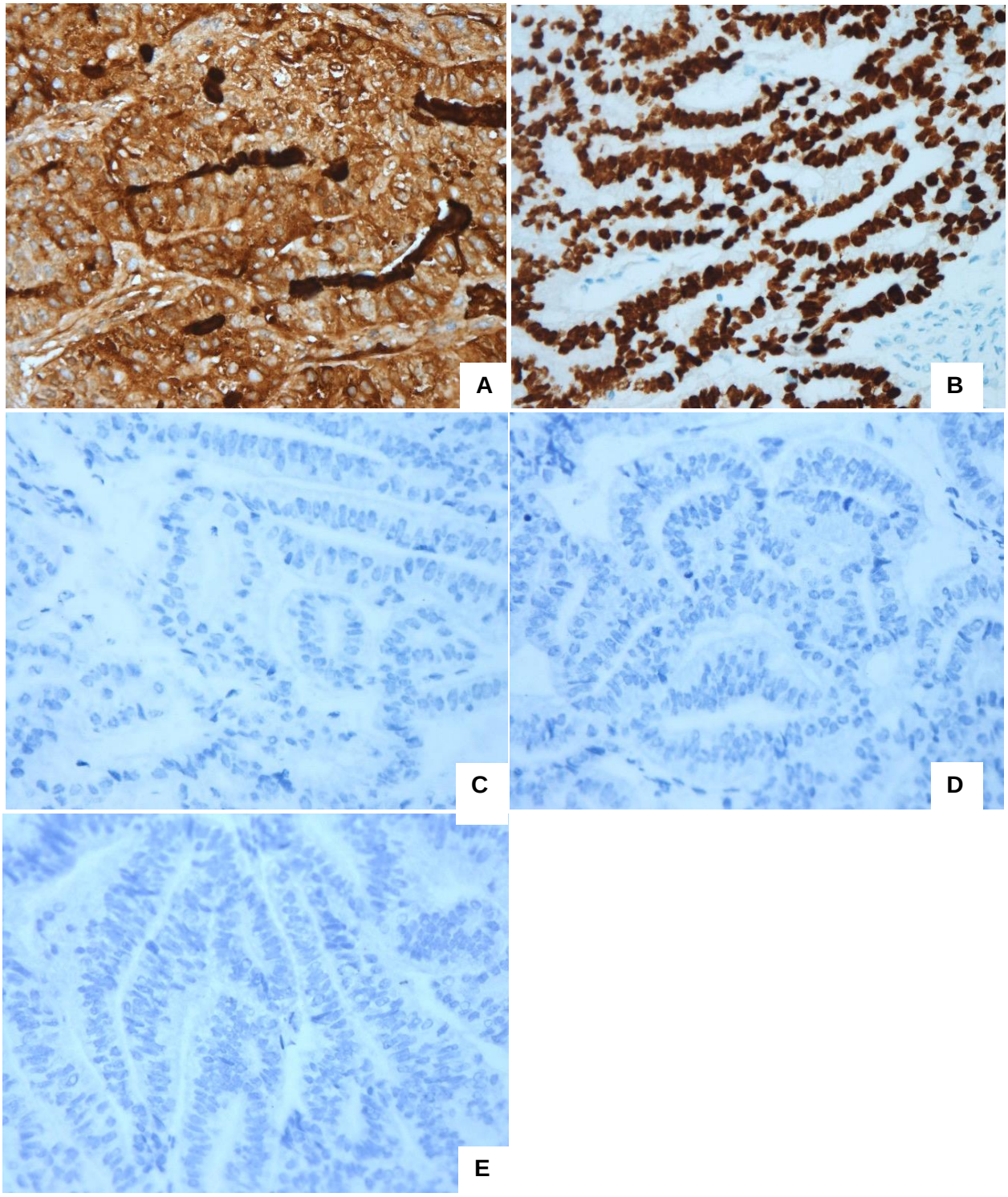
Bệnh nhân được phẫu thuật cắt u. Hình ảnh đại thể cho thấy khối u nang kích thước 14 cm, nâu dai, vách nang có khối sùi trắng, mềm, bở. Hình ảnh vi thể khối u chủ yếu là cấu trúc dạng ống tuyến, bên trong lòng ống có chất tiết, có nơi xếp dạng sàng, xâm nhập mô đệm giàu tế bào. Các tế bào u xếp nhiều tầng, dạng trụ thấp với nhân tròn hoặc thuôn dài, chất nhiễm sắc phân bố vùng rìa, hạt nhân rõ, ít phân bào, có không bào dưới nhân giống tuyến nội mạc giai đoạn đầu chế tiết. Không thấy hình ảnh xâm nhập mạch máu hay mạch bạch huyết (Hình 1).



Hình 1. Các ống tuyến xếp dạng sàng, trong lòng ống có chất tiết (A); các tế bào xếp nhiều tầng, có không bào dưới nhân như tuyến nội mạc tử cung giai đoạn đầu chế tiết (B)

Kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào u có nguồn gốc mầm bào, cụ thể là u túi noãn hoàng (Tế bào u dương tính với SALL-4 và AFP). Và hoàn toàn không có biểu hiện các dấu ấn của nội mạc tử cung (Tế bào u âm tính với CK7, EMA và ER) (Hình 2).

Sau mổ, nồng độ AFP giảm nhiều, mặc dù vẫn còn khá cao (AFP: 1,628 ng/ml). Với hình ảnh mô học, AFP huyết thanh trước và sau mổ, biểu hiện các dấu ấn AFP, SALL-4 trên hoá mô miễn dịch giúp chẩn đoán xác định trường hợp này là u túi noãn hoàng biến thể dạng nội mạc tử cung.



Hình 2. Hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính lan tỏa với AFP, ngay cả với chất tiết trong lòng ống (A); tế bào u dương với SALL-4 (B), âm tính lần lượt với CK7 (C), EMA (D), và ER (E).

IV. BÀN LUẬN

U túi noãn hoàng đứng thứ hai sau u nghịch mầm về xuất độ mắc phải trong nhóm u tế bào mầm ác tính và là u buồng trứng ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, thiếu niên, và người trẻ. U hầu như luôn chỉ xuất hiện một bên, có khuynh hướng ở buồng trứng phải. Thường tái phát ở vùng chậu, dù trước đó u và các cấu trúc lân cận đã được lấy bỏ hoàn toàn. Những trường hợp tái phát này thường xảy ra vài tuần hoặc vài tháng sau khi lấy u nguyên phát. Định lượng AFP huyết thanh có ích trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị; nồng độ AFP giảm sau mổ, và nếu không có di căn, sẽ trở về bình thường sau 4-6 tuần tùy thuộc chỉ số AFP trước mổ [5].

U túi noãn hoàng dạng nội mạc tử cung thường ở dạng đơn độc (tức là không kết hợp với loại mô học khác của u túi noãn hoàng), dễ nhầm lẫn nhất là với carcinom dạng nội mạc tử cung do hình thái mô bệnh học rất giống tuyến nội mạc tử cung giai đoạn chế tiết. Vì vậy có thể gây khó khăn trong việc thiết lập chẩn đoán nếu bác sĩ giải phẫu bệnh không biết về thực thể này. AFP huyết thanh, tuổi bệnh nhân là những yếu tố quan trọng để nhận định u, kèm với biểu hiện dương tính với các dấu ấn tế bào mầm khi nhuộm hóa mô miễn dịch sẽ giúp hướng đến chẩn đoán chính xác.

Trường hợp được báo cáo là một bệnh nhân nữ trẻ với khối u buồng trứng phải, định lượng nồng độ AFP trước mổ tăng cao; các dữ kiện lâm sàng này hướng tới u mầm buồng trứng, đặc biệt là u túi noãn hoàng. Tuy nhiên, hình thái tế bào u sắp xếp theo kiểu tuyến dạng nội mạc tử cung, khó phân biệt với ung thư tuyến dạng nội mạc tử cung nếu không có đầy đủ thông tin lâm sàng. Trường hợp này không kết hợp với các kiểu hình cổ điển của u túi noãn hoàng như thể Schiller-Duval, thể hyaline hay của carcinom dạng nội mạc như biệt hóa gai nên gây khó khăn cho các nhà giải phẫu bệnh. Do đó, nhuộm hóa mô miễn dịch để phân biệt là cần thiết, và 5 dấu ấn được chọn là AFP, SALL-4, CK7, EMA, và ER.

Trong u túi noãn hoàng, sự biểu hiện dương tính của tế bào u với AFP và SALL-4 rất rõ, trong khi ở carcinom dạng nội mạc tử cung, tế bào u sẽ dương với CK7 và EMA. ER không được tìm thấy ở u túi noãn hoàng, nhưng sự biểu hiện lan tỏa của dấu ấn này thường xảy ra ở carcinom dạng nội mạc. Đồng thời, khi đã được loại bỏ khối u, AFP của bệnh nhân đã giảm đi rất nhiều. Tổng hợp các dữ kiện trên, chúng tôi xác nhận chẩn đoán u túi noãn hoàng phù hợp với lâm sàng [5].

U túi noãn hoàng biến thể tuyến dạng nội mạc tử cung là u hiếm gặp, được báo cáo đầu tiên bởi Clement và cộng sự [2] với 8 trường hợp u buồng trứng năm 1987. Các bệnh nhân có tuổi trung bình là 22 (khoảng 11-34 tuổi) và đến khám với triệu chứng đau bụng hay bụng to. Mức AFP huyết thanh tăng cao. Bảy trường hợp là u một bên, một trường hợp u hai bên và ba trường hợp có hiện tượng lan rộng ra ngoài buồng trứng. Về mô học, hai trong số các trường hợp có dạng nội mạc tử cung thuần túy giống như tuyến nội mạc tử cung chế tiết sớm. Những dạng mô học khác của u túi noãn hoàng hiện diện trong các trường hợp còn lại, một trường hợp kết hợp dạng u quái. Các khối u dương tính với AFP, alpha-1-antitrypsin (AAT) và kháng nguyên

phôi trong các tuyến. Ba trong số các bệnh nhân đã tử vong do tái phát hay di căn và các trường hợp còn lại được theo dõi không bệnh trong thời gian ngắn. Năm 2015, Chander và cộng sự [1] báo cáo một trường hợp u túi noãn hoàng biến thể tuyến dạng nội mạc tử cung thuần túy ở tinh hoàn bên phải ở một bện nhân nam 36 tuổi. Cùng năm, Hazarika P [3] báo cáo một trường hợp u túi noãn hoàng biến thể dạng nội mạc tử cung kết hợp thành phần u quái ở tinh hoàn bên phải ở một bện nhân nam 20 tuổi.

V. KẾT LUẬN

U túi noãn hoàng biến thể dạng nội mạc tử cung là một thực thể hiếm gặp, không nên nhầm lẫn với carcinom dạng nội mạc tử cung. Việc chẩn đoán xác định cần phối hợp thông tin về tuổi, lâm sàng, đặc điểm mô học cũng như hóa mô miễn dịch để có cái nhìn bao quát, cũng như loại trừ carcinom dạng nội mạc tử cung. Nồng độ AFP huyết thanh là yếu tố rất quan trọng để hướng đến chẩn đoán loại u này. Các dấu ấn hoá mô miễn dịch AFP và/hoặc SALL-4 là cần thiết để chẩn đoán xác định u túi noãn hoàng biến thể dạng nội mạc tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chander A, Otis CN, Cole LL.** Pure glandular endometrioid-like yolk sac tumor of the testis. Int J Surg Pathol 2015; 23:30-1.
2. **Clement P.B., Young R.H., Scully R.E.** Endometrioid-like Variant of Ovarian Yolk Sac Tumor: A Clinicopathological Analysis of Eight Cases, The American Journal of Surgical Pathology vol 11,10 (1987): 767-778. DOI: 10.1097/00000478-198710000-00004
3. **Hazarika P (2015).** Endometrioid like yolk sac tumor of the testis with small teratomatous foci: A case report and review of the literature. Indian J Pathol Microbiol 2015;58-557-9
4. **Koi C, Kurita T, Kurita S, Matsuyaya A, Hachisuga T.** A case of ovarian yolk sac tumour associated with endometrioid adenocarcinoma. Gynaecol Oncol Rep 2014;9:11-4
5. **Kurman R.J. Ellenson L.H., Ronnett B.M.** Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, seven edition, Springer Nature Switzerland AG, 2019; 1056-1067.

U TẾ BÀO DẠNG BIỂU MÔ QUANH MẠCH ÁC TÍNH Ở TỬ CUNG BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP

Lâm Kiều Mộng Thy*, Bùi Minh Nhựt*, Nguyễn Đức Duy, Phạm Huy Hòa***

TÓM TẮT

U tế bào dạng biểu mô quanh mạch (PEComa) là một u hiếm gặp, với vị trí thường xuất hiện nhất là thân và cổ tử cung. Không chỉ việc chẩn đoán trước mổ khó khăn vì triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học không đặc hiệu, mà trên Giải phẫu bệnh, việc chẩn đoán và tiên lượng chính xác u cũng là một thách thức. Mục tiêu của bài báo này là giới thiệu một trường hợp bệnh nhân nữ, vào viện vì chuyển dạ / thai 39 tuần, kèm theo một u ở tử cung. Kết quả siêu âm và MRI trước mổ cho thấy đây là một u to khoảng 9 cm, giàu mạch máu, nằm ở lớp dưới thanh mạc của tử cung. Chẩn đoán Giải phẫu bệnh tại bệnh viện Từ Dũ cho thấy đây là một trường hợp PEComa ác tính với các tế bào dị dạng, nhiều phân bào kèm theo hoại tử u. Trên hoá mô miễn dịch, các tế bào u dương tính với HMB45, âm tính với desmin và SMA.

Từ khóa: PEComa, U tế bào dạng biểu mô quanh mạch, u tế bào sáng ở tử cung

SUMMARY

MALIGNANT PERIVASCULAR EPITHELIOID CELL NEOPLASM (PECOMA) OF THE UTERUS A CASE REPORT

Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm is a rare disease, which is usually located in uterus and cervix. Not only difficult in preoperative diagnosis and prognosis, but it is also a challenger in pathological aspect. The aim of this paper is to show a case report of malignant PEComa. Female patient came to the hospital with symptoms of labor / 39-week gestation. She was found out that she also had a uterus tumor. In ultrasonography and MRI, the mass was 9cm in diameter and characterized by a vascular-rich network. Pathology diagnostic at Tu Du hospital revealed that the tumor cells were anaplastic, high mitotic index and tumor necrosis. In immunohistochemistry, tumor cells were positive for HMB45, negative for desmin and SMA.

Key words: PEcoma, clear cell tumors of uterus

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào dạng biểu mô quanh mạch máu (PEComa) là một u trung mô hiếm gặp, có nguồn gốc từ các tế bào dạng biểu mô quanh mạch. Bệnh này được mô tả lần đầu tiên bởi Apitz[(1)] vào năm 1943 và chúng được xem như là các nguyên bào cơ bất thường trong u cơ mỡ mạch máu. Vào năm 1992, Bonetti[(2)] đã đề xuất thuật ngữ u tế bào dạng biểu mô quanh mạch để mô tả các tế bào với đặc điểm hình thái học và hoá mô miễn dịch có sự phân bố quanh mạch máu. Thuật ngữ này được áp dụng cho một nhóm u hiện diện ở nhiều vị trí trên cơ thể, bao gồm u cơ mỡ mạch máu, u đường, bệnh cơ trơn mạch

**Bệnh viện Từ Dũ*
***Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Duy
Email: duynguyen041192@outlook.com.vn
Ngày nhận bài: 22.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 28.10.2020
Ngày duyệt bài: 2.11.2020

lympho… trong đó, vị trí thường gặp nhất là tử cung[10]. Tổ chức Y tế thế giới định nghĩa PEComa như sau: "Đây là một u trung mô bao gồm các tế bào quanh mạch máu dạng biểu mô với đặc điểm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch riêng biệt"[5].

Khoảng 65 trường hợp PEComa ở các cơ quan sinh dục nữ đã được báo cáo trong Y văn, chiếm khoảng ¼ tổng số trường hợp PEComa được báo cáo. Phần lớn các báo cáo hay nghiên cứu chỉ được thực hiện trên số lượng nhỏ ca bệnh. Vì sự hiếm hoi số ca bệnh được nghiên cứu, có rất nhiều tranh cãi trong vấn đề điều trị và tiên lượng bệnh nhân[9].

CA LÂM SÀNG

Bệnh sử. Bệnh nhân nữ, Tôn Nữ Thanh N, 29 tuổi. Địa chỉ: Quận 1, TP.HCM. Nhập viện tại Bệnh viện Từ Dũ vào lúc 18h00 ngày 14/05/2020 do chuyển dạ / vết mổ cũ, kèm suy giáp và u tử cung nghi sarcoma. Bệnh nhân được phát hiện u trong tử cung lúc thai khoảng 6 – 7 tuần nhưng chưa được điều trị hay sinh thiết trước đó. Kết quả tổng phân tích tế bào máu cho thấy bệnh nhân có thiếu máu bình thể tích, dung tích hồng cầu giảm, tế bào bạch cầu tăng.

Kết quả siêu âm và cộng hưởng từ đều cho thấy (1) một thai sống trong tử cung, ngôi đầu; (2) Mẹ theo dõi u xơ tử cung dưới thanh mạc, kích thước 96x78x74 mm, có cuống kèm tăng sinh mạch máu nhiều, chẩn đoán phân biệt với sarcôm cơ tử cung.

Vào 18h40 cùng ngày, bệnh nhân được mổ lấy thai và bóc u tử cung. Tường trình phẫu thuật cụ thể như sau:

- Rạch da bụng đường ngang trên vệ.
- Vào bụng quan sát: Đoạn dưới tử cung ngay trước bang quang có khối u d = 8 x 7 x 7cm, rất nhiều mạch máu tăng sinh.
- Trong bụng không có dịch tự do.
- Gan, ruột, mạc nối lớn bình thường.
- Tiến hành rạch ngang đoạn than thấp cơ tử cung, bắt ra bằng đầu 1 bé trai, nước ối trắng đục 400 ml.
- Nhau bong. Lấy nhau, lau sạch buồng tử cung. May cơ tử cung 1 lớp bằng Vicryl 1.
- Thắt động mạch tử cung 2 bên.
- Bóc tách khối u khó khăn do khối u bở, nằm lấn về phía bàng quang và có rất nhiều mạch máu tăng sinh.
- May cầm máu kỹ. Bơm bàng quang xanh methylen không thấy tổn thương.
- Dẫn lưu cùng đồ sau ra hố chậu trái bằng 1 ống dẫn lưu mềm.
- Dẫn lưu mặt trước đoạn dưới tử cung ra hố chậu phải bằng 1 ống dẫn lưu mềm.
- Lượng máu mất khoảng 2000 ml.

Kết quả Giải phẫu bệnh (S14622-2020)

Đại thể: Khối u kích thước 9x6x4 cm ngoài bóc tách, không rõ vỏ bao, mặt cắt có dạng đặc, bên trong có nhiều vùng nâu đặc mềm sực, có vài nơi xuất huyết.

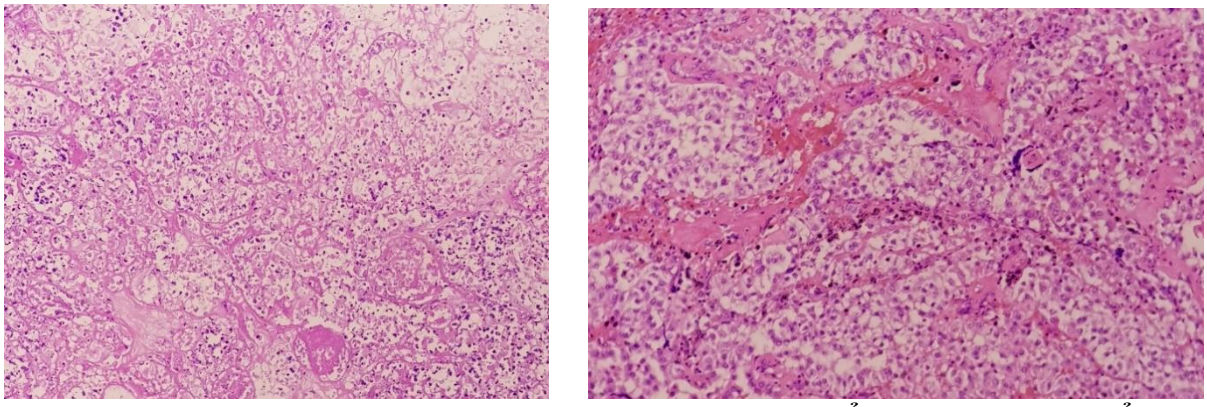
Vi thể: các tế bào u sắp xếp lan toả hoặc sắp xếp dạng dây và tạo ổ, > 75% tế bào có hình ảnh biểu mô, tế bào nhân tròn hay đa diện với bào tương nhiều nhân dị dạng từ vừa đến nặng, chỉ số phân bào: 1 phân bào / 50 quang trường lớn, hoại tử rải rác trong u.

Chẩn đoán sơ bộ: U tế bào dạng biểu mô quanh mạch (PEComa)

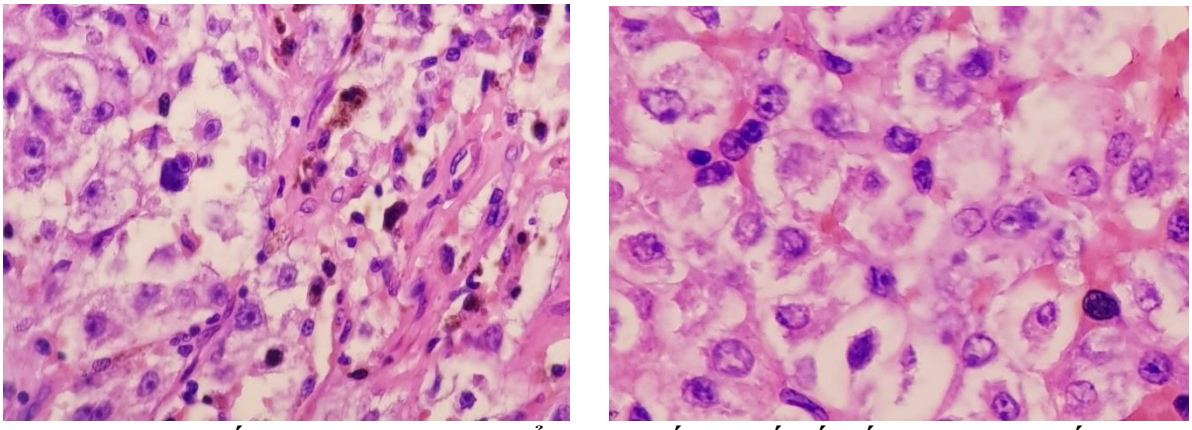
Chẩn đoán phân biệt: Sarcôm cơ trơn; U túi noãn hoàng; Melanôm

Hoá mô miễn dịch: Desmin (-), SMA (-), CK (-), EMA (-), Vimentin (+), HMB45 (+), SOX-10 (-), SALL-4 (-)

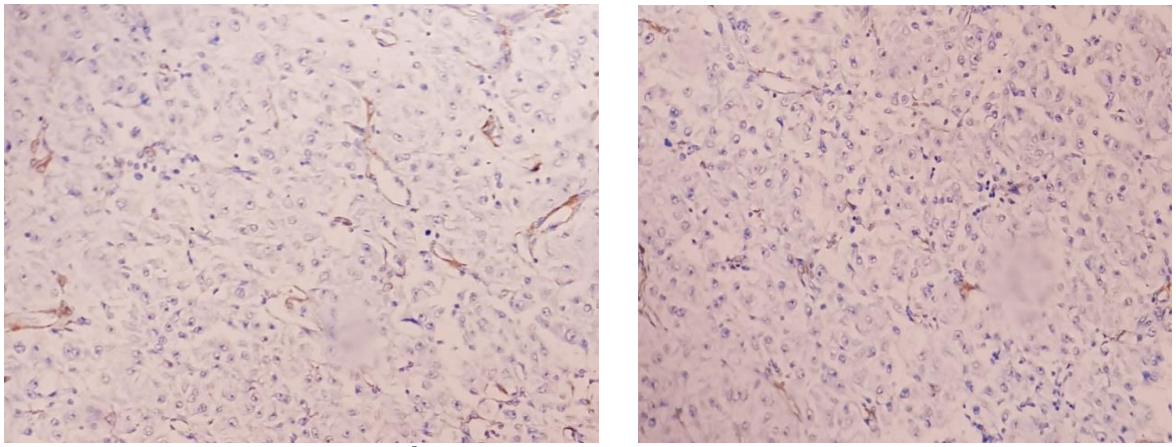
Chẩn đoán Giải phẫu bệnh: Bướu tế bào dạng biểu mô quanh mạch (PECOMA) ác tính.



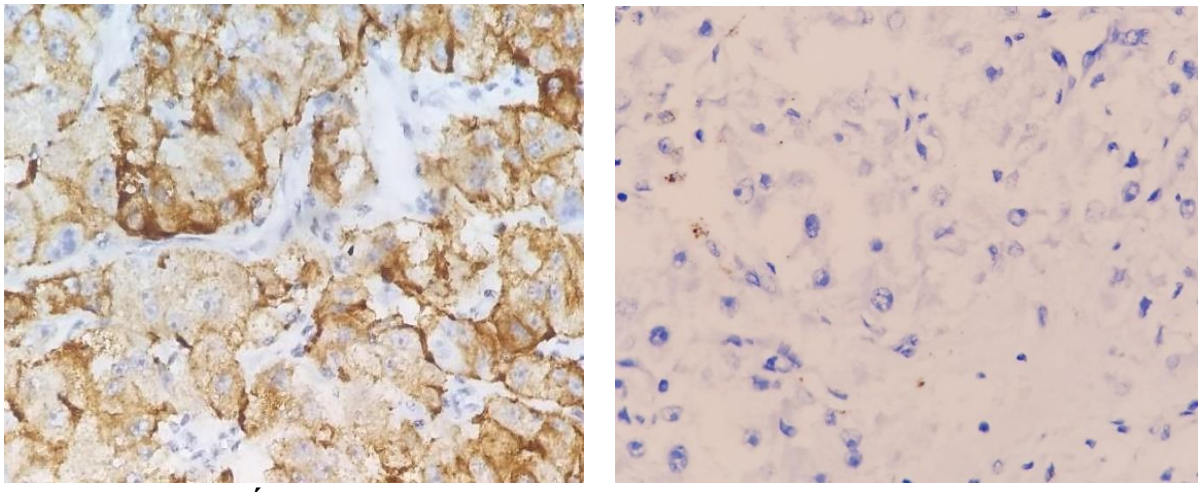
Hình 13: Hiện tượng hoại tử u (HE, x40) (Trái) và hình ảnh tổn thương với đặc điểm là sự hiện diện các tế bào đa diện với bào tương sáng màu, mạch máu thành dày hyaline hoá (HE, x100) (Phải)



Hình 14: Các tế bào u dị dạng đáng kể, có nơi tiết ra chất sắc tố (Trái) và các tế bào u dạng biểu mô với nhân dị dạng (Phải) (HE, x400)



Hình 15: Các tế bào u âm tính với Desmin và SMA (x100)



Hình 16: Các tế bào u dương tính với HMB45 (x400) và âm tính với SOX 10 (x400)

IV. BÀN LUẬN

Các đặc điểm lâm sàng thường được ghi nhận trên bệnh nhân PEComa tử cung bao gồm: (1) Tuổi bệnh nhân trải dài từ 9 đến 79 (trung bình là 45 tuổi); (2) Vị trí u thường gặp ở thân và cổ tử cung; (3) Triệu chứng lâm sàng đa dạng, từ xuất huyết âm đạo bất thường, đau vùng chậu hay xuất huyết trong phúc mạc hoặc có thể hoàn toàn không có triệu chứng và được phát hiện tình cờ[3]. Bệnh nhân 29 tuổi, được phát hiện u tử cung tình cờ trong khi mang thai. Hơn nữa, các đặc điểm trên lâm sàng và hình ảnh học không đặc hiệu cho chẩn đoán PEComa, vì thế Giải phẫu bệnh là vô cùng cần thiết trong chẩn đoán PEComa[10].

Về đặc điểm Giải phẫu bệnh, các u PEComa ở tử cung cùng có những đặc điểm mô bệnh học như sự tăng sinh các tế bào dạng biểu mô hoặc hình thoi, sắp xếp thành dạng bè, dạng ổ hay thành bó với các tế bào có bào tương sáng / eosinophil và biểu hiện dấu ấn miễn dịch của các tế bào hắc tố[3].

Tổn thương có thể chỉ bao gồm chủ yếu là tế bào hình thoi hoặc đa diện, nhưng thường là hỗn hợp của 2 dạng tế bào này. Một vài trường hợp các tế bào có nhân đồng dạng, trong khi các trường hợp khác lại có nhân thoái sản rõ rệt, đôi khi có thể thấy các tế bào nhiều nhân thoái hoá. Các tế bào này thường sắp xếp theo dạng quanh mạch máu, tuy nhiên, trong các trường hợp u ở tử cung, đặc điểm này thường không nổi bật. PEComa cũng thường có mạng lưới các vi mạch nhỏ, tương tự nhưng carcinôm tế bào sáng ở thận. U có thể có giới hạn rõ hoặc xâm nhập rõ rệt vào trong lớp cơ tử cung, mô nền u có thể có hiện tượng hyaline hoá[3].

Trên hoá mô miễn dịch, ngoài HMB-45, PEComa còn dương tính với Melan A, Mart – 1 và HMSA – 1. Hơn 70% dương tính với SMA và hơn một nửa trường hợp dương tính với Desmin[10,3]. Chúng tôi còn tiến hành nhuộm hoá mô miễn dịch với SOX 10 và Sall 4. SOX 10 giúp phân biệt PEComa với Melanôm khi PEComa hoàn toàn âm tính với dấu ấn này[7]. Trong khi đó, Sall 4 giúp chúng tôi loại trừ u túi noãn hoàng[8]

Các u PEComa có diễn tiến lâm sàng khác nhau, các tiêu chuẩn chẩn đoán ác tính vẫn

chưa được thiết lập một cách rõ ràng[9]. Folpe A đã đề xuất tiêu chuẩn chẩn đoán PEComa ác tính. Một PEComa được xem là ác tính khi có ít nhất 2/6 tiêu chuẩn: (1) kích thước u hơn 5 cm; (2) xâm nhiễm mô xung quanh; (3) u giàu tế bào, nhân dị dạng; (4) ≥ 1 phân bào / 50 quang trường lớn; (5) hoại tử u; (6) xâm nhập mạch máu[4]. Trên bệnh nhân này, bệnh nhân có kích thước u to, nhiều phân bào, nhân dị dạng và có hoại tử, vì thế chúng tôi chẩn đoán PEComa ác tính.

PEComa ở tử cung, trên Giải phẫu bệnh, có thể nhầm lẫn hoặc trùng lắp với các tổn thương khác ở thân tử cung, nhất là u cơ trơn tử cung. Cả 2 loại tổn thương đều có sự hiện diện của các tế bào sáng, đa diện hoặc hình thoi và mô nền hyaline hoá và các tế bào nhiều nhân. Tuy nhiên, u cơ trơn tử cung không có hình ảnh mạch máu thành mỏng đi thành dạng lưới. Hơn nữa, u cơ trơn thường âm tính / dương tính yếu với các dấu ấn HMB45, Melan A[3].

PEComa ác tính có xu hướng tái phát tại chỗ hoặc di căn xa, phổ biến nhất là ở phổi. Sự di căn có thể xuất hiện muộn, thậm chí 7 năm sau khi phẫu thuật điều trị[9]. Liu CH và cs đã theo dõi 3 trường hợp PEComa vùng sinh dục ác tính, kết quả cho thấy một bệnh nhân bị PEComa âm đạo đã được điều trị đích bổ trợ sau phẫu thuật cắt đoạn đầu vẫn còn sống với bệnh ổn định sau 7 tháng theo dõi. Hai bệnh nhân PEComas ở tử cung và dây chằng rộng không được điều trị bổ trợ sau phẫu thuật cắt bỏ u thì bệnh tiếp tục tiến triển sau 1 và 4 tháng sau phẫu thuật[6].

Về mặt điều trị, đến hôm nay, vẫn chưa có chiến lược điều trị tối ưu được thiết lập. Phẫu thuật là phương pháp điều trị đầu tay, tuy nhiên, các phương pháp tiếp cận được nhất trí chưa được đề xuất cho các tổn thương có đặc điểm nguy cơ cao và một loạt các chiến lược điều trị, bao gồm hóa trị và xạ trị, được áp dụng trong thực hành lâm sàng trên thế giới. Sự thiếu đồng thuận về việc điều trị PEComas ở vùng phụ khoa là do một số yếu tố, chẳng hạn như số lượng nhỏ các trường hợp được báo cáo trong y văn, thiếu các nghiên cứu ngẫu nhiên và kết quả điều trị kém với nhiều chiến lược điều trị được sử dụng, đặc biệt là trên bệnh nhân không phẫu thuật. Hơn nữa, trong một số bệnh nhân, chẩn đoán không được thực hiện cho đến khi phẫu thuật cắt bỏ u được thực hiện, do đó làm trì hoãn việc bắt đầu điều trị và làm giảm hiệu quả điều trị. Điều trị tân bổ trợ được sử dụng trong một số ít trường hợp trong y văn, tuy nhiên vẫn chưa ghi nhận được lợi ích liên quan trong việc ngăn chặn sự phát triển và tiến triển của khối u. Một số bệnh nhân đã trải qua liệu pháp bổ trợ có tỷ lệ tái phát cao hơn so với những người không điều trị sau phẫu thuật[9]. Liu và cs báo cáo 3 ca bệnh được điều trị bổ trợ sau phẫu thuật với thuốc ức chế mTor. Trong 2 trường hợp điều trị sớm với mTor ngay sau phẫu thuật, bệnh nhân đều có thời gian sống không bệnh kéo dài (7 tháng và 4 năm), đối với 1 trường hợp còn lại chỉ sử dụng mTor khi bệnh tái phát thì bệnh nhân tử vong chỉ trong vòng 1 năm[6].

V. KẾT LUẬN

PEComa là một u rất hiếm gặp, diễn tiến lâm sàng và mối tương quan với đặc điểm vi thể vẫn chưa hoàn toàn được hiểu biết. Trên vi thể, sự hiện diện các tế bào u với bào

tương sáng màu, dạng biểu mô, phân bố quanh mạch máu là dấu hiệu gợi ý tốt, giúp các bác sĩ Giải phẫu bệnh hướng đến PEComa.

Về mặt hóa mô miễn dịch, dấu ấn HMB45 và Melan A giúp chẩn đoán xác định PEComa cũng như góp phần loại trừ các u dạng biểu mô khác ở tử cung. Việc đánh giá kỹ lưỡng tổn thương trên vi thể và đại thể, cũng như kết hợp với hoá mô miễn dịch góp phần không nhỏ vào việc chẩn đoán và tiên lượng chính xác cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Apitz K (1943),** Die geschwulste und Gewebsmissbildungen Nierenrinde. II Midteilung Die mesenchymalen Neubildungen, Virchows Arch. 311 (1943), 306 – 327
2. **Bonetti F, Pen M, Martignoni G, et al (1997).** The Perivascular Epithelioid Cell and Related Lesions. Advances in Anatomic Pathology;4(6):343-358. doi:10.1097/00125480-199711000-00001.
3. **Fadare O. (2008). Uterine PEComa:** appraisal of a controversial and increasingly reported mesenchymal neoplasm. International seminars in surgical oncology : ISSO, 5, 7. https://doi.org/10.1186/1477-7800-5-7
4. **Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW.** Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2005;29(12):1558-1575.
5. **Folpe AL, Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComas),** in: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (Eds.), World health classification of tumors: pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone, IARC Press, Lyon, 2002, p. 221.
6. **Liu CH, Chao WT, Lin SC, Lau HY, Wu HH, Wang PH (2019).** Malignant perivascular epithelioid cell tumor in the female genital tract: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses. Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e14072. doi: 10.1097/ MD.0000000000014072
7. **Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al (2015).** Sox10--a marker for not only schwannian and melanocytic neoplasms but also myoepithelial cell tumors of soft tissue: a systematic analysis of 5134 tumors. Am J Surg Pathol. 2015;39(6):826-835. doi:10.1097/PAS.0000000000000398
8. **Miettinen M, Wang Z, McCue PA, et al (2014).** SALL4 expression in germ cell and non-germ cell tumors: a systematic immunohistochemical study of 3215 cases. Am J Surg Pathol. 2014;38(3):410-420. doi:10.1097/PAS.0000000000000116
9. **Musella A, De Felice F, Kyriacou AK, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus:** A systematic review. Int J Surg. 2015;19:1-5. doi:10.1016/j.ijsu.2015.05.002.
10. **Nguyễn Đức Duy, Nguyễn Phan Xuân Trường, Phan Đặng Anh Thư, Ngô Quốc Đạt (2018).** A case report of hepatic perivascular epithelioid cell tumours (pecomas) and literature review. MedPharmRes, 2(2), 39–42. https://doi.org/10.32895/ump.mpr.2.2.39

UNG THƯ BIỂU MÔ ỐNG DẪN TRỨNG NGUYÊN PHÁT: BÁO CÁO 9 TRƯỜNG HỢP

Kiều Thị Quỳnh Châu*, Ngô Mai Tú Chi*, Nguyễn Thị Sen*, Phạm Huy Hòa*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô (UTBM) nguyên phát ống dẫn trứng là một loại ung thư hiếm mà không rõ căn nguyên, đôi khi có thể nhầm lẫn với bệnh lý thân tử cung hoặc buồng trứng. Tỷ lệ mắc từ 0.1 -1.8% trong tất cả các loại ung thư phụ khoa. Theo phân loại của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO), sự phân bố về mặt mô học của loại ung thư này như sau: dịch trong, dạng nội mạc, biệt hóa kém, tế bào sáng, dịch nhầy, dịch dạng chuyển tiếp. Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả 9 trường hợp ung thư biểu mô nguyên phát ống dẫn trứng với các đặc điểm lâm sàng, mô học và hóa mô miễn dịch.

Báo cáo loạt ca: 9 ca ung thư ống dẫn trứng (UTODT) được ghi nhận ở bệnh nhân độ tuổi trung bình là 55,5. Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán đúng UTODT trước mổ, nhưng có 2 ca tình cờ phát hiện trong cuộc mổ. Phẫu thuật mổ hở được tiến hành và mẫu bệnh phẩm được chẩn đoán mô học là ung thư biểu mô ống dẫn trứng.

Kết quả: Loại mô học UTODT hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao (UTBMTDT) (5 ca) và ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc ở ống dẫn trứng(UTBMTDNM) (4 ca). Trên thực tế, hai loại được điều trị như nhau.

Từ khóa: ống dẫn trứng, ung thư

SUMMARY

PRIMARY CARCINOMA OF FALLOPIAN TUBE: 9 CASE REPORTS

Overview: Primary carcinoma of the fallopian tube is extremely rare, of unknown etiology and sometimes mistaken for uterine or ovarian pathology. The incidence of this cancer varies from 0.1 to 1.8% of all gynecological cancers. The uncommon tumor often closely resembles epithelial ovarian cancer both clinically and histologically thus presenting a diagnosis challenge to both clinician and pathologist. The histologic types of fallopian tube carcinoma are similar to its ovarian counterparts., The World Health Organization (WHO) classifies, the distribution of histologic types was: serous, endometrioid, undifferentiated, clear cell, mucinous, and transitional. Herein, we report nine cases of FTC with clinical features, morphology and immunohistochemistry analysis.

Case series: Nine adenocarcinomas of the fallopian that occurred in patients with average 55 years of age are described. Most of the patients were successfully diagnosed with tubal cancer before surgery but two tumors were incidental findings at the time of operation. Laparotomies have been performed and the specimens was diagnosed on histologic features as adenocarcinoma of Fallopian tube.

Conclusion: Adenocarcinoma of the fallopian tube is the commonest histological type and we came across 5 cases of high-grade serous adenocarcinoma and 4 cases of endometrioid adenocarcinoma type, notwithstanding the fact that the treatment is similar.

Key words: fallopian tube, tumor

**Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Từ Dũ*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Mai Tú Chi
Email: chingo0310.cn@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 26.10.2020
Ngày duyệt bài: 1.11.2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo phân loại năm 2014 về u cơ quan sinh dục nữ của Tổ Chức Y Tế Thế Giới, ung thư biểu mô nguyên phát ống dẫn trứng được phân thành 6 nhóm, chủ yếu dựa trên đặc điểm hình thái học tế bào gồm: ung thư biểu mô dịch trong, ung thư biểu mô dạng nội mạc, ung thư biểu mô biệt hóa kém, ung thư biểu mô dịch nhầy, ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp. Trong đó ung thư biểu mô dịch trong và ung thư biểu mô dạng nội mạc là hay gặp nhất.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

9 ca ung thư biểu mô nguyên phát ống dẫn trứng được hồi cứu từ hồ sơ khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Từ Dũ từ tháng 1/2020 đến tháng 9/2020. Tất cả các ca đã được khảo sát buồng trứng, tử cung và cơ quan khác để loại trừ di căn từ nơi khác tới ống dẫn trứng. Tất cả các ca được nhuộm H&E, từ 15 đến 29 lam (trung bình 18,7). Tất cả đặc điểm đại thể ghi nhận từ báo cáo miêu tả ở khoa. Đặc điểm vi thể được miêu tả: cấu trúc (dạng đặc/ dạng sàng/ dạng nhú/ giả nhú/ dạng bè), hình dạng tế bào (tròn/ bầu dục/ hình thoi), kích thước tế bào (nhỏ/ vừa/ to), hoại tử, số lượng phân bào trên 10 vi trường lớn (HPFs), và các loại mô học liên quan đến thành phần trong u (lạc nội mạc/ chuyển sản gai/ thể cát…). Hóa mô miễn dịch được thực hiện trên mô cố định bằng formol và bảo quản trong paraffin: WT1, p53, và p16.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của 9 ca ung thư ống dẫn trứng

	Tuổi bệnh nhân	**Triệu chứng**	**Đường kính khối u/ Vị trí**	**Đại thể**	**Giai đoạn**
Ca 1	57	Đau bụng	4cm, phải	Đặc	IIIC
Ca 2	46	Đau vùng chậu	5cm, phải	Đặc	IA
Ca 3	58	Ra máu âm đạo	8cm, phải	Đặc	IC
Ca 4	54	Khối u vùng chậu	4cm, phải	Đặc	IC
Ca 5	56	Đau bụng	3cm, trái	Đặc	IA
Ca 6	59	Khối u vùng chậu	4cm, phải	Đặc	IIIB
Ca 7	64	Ra máu âm đạo	2cm, trái	Đặc	IIIC
Ca 8	46	Đau bụng	3cm, trái	Đặc	IC
Ca 9	53	Ra máu âm đạo	3cm, trái	Đặc	IIB

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm bệnh học lâm sàng của 9 trường hợp này nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 1 và 2. Bệnh nhân từ 46 đến 64 tuổi (trung bình: 55,5)

Bảng 2: Đặc điểm mô học của 9 ca ung thư ống dẫn trứng

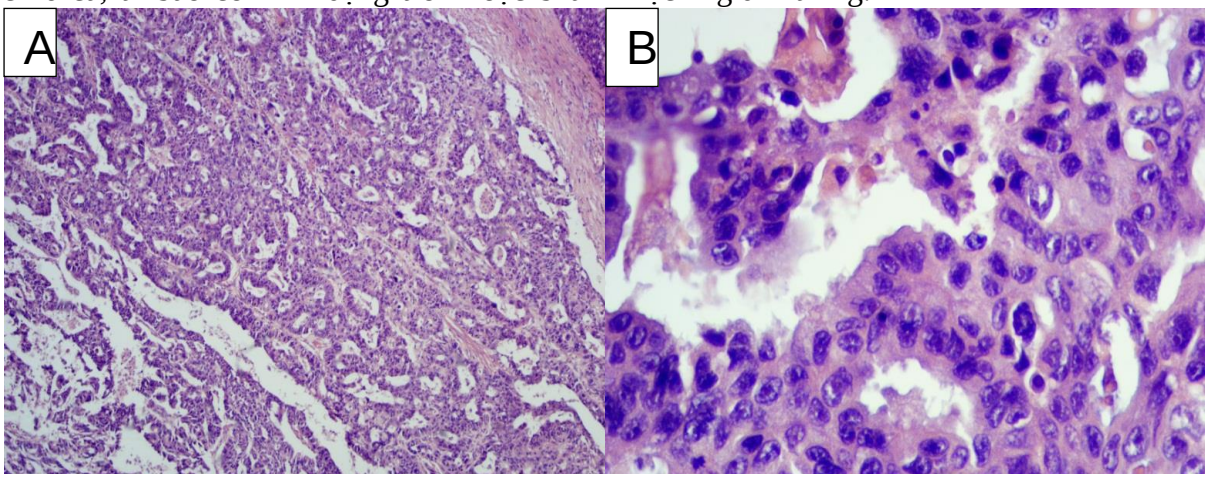
	Cấu trúc	**Đặc điểm tế bào**	**Phân bào/ 10 vi trường lớn**	**Chẩn đoán ban đầu**	**Chẩn đoán phân biệt**
Ca 1	Dạng nhú đặc	Tròn, lớn, đa hình thái ít bào tương	35	Ung thư biểu mô tuyến độ 3	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao
Ca 2	Dạng hỗn hợp ống nhỏ và đặc	Hình trụ, nhân tròn lớn, bào tương vừa	48	Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc độ 3	không
Ca 3	Dạng ống nhỏ	Hình trụ, nhân tròn trung bình, bào tương nhiều	44	Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc độ 2	không
Ca 4	Dạng hỗn hợp nang và đặc	Tròn, lớn, đa hình thái ít bào tương	37	Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc độ 3	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao
Ca 5	Dạng vi nhú	Bầu dục , lớn, đa hình thái bào tương ít	23	Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc độ 3	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao
Ca 6	Dạng đặc	Tròn, trung bình, ít bào tương	42	Ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc độ 3	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao
Ca 7	Dạng hỗn hợp nhú và đặc	Tròn/ bầu dục, đa hình thái, lớn, ít bào tương, hạt nhân lớn	40	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao	không
Ca 8	Dạng hỗn hợp nhú và đặc	Tròn/ bầu dục, đa hình thái, lớn, ít bào tương, hạt nhân lớn	37	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao	không
Ca 9	Dạng hỗn hợp nhú và đặc	Tròn/ bầu dục, đa hình thái, lớn, ít bào tương, hạt nhân lớn	42	Ung thư biểu mô tuyến dịch trong độ cao	không

Triệu chứng lâm sàng chính: đau bụng/ vùng chậu. Khối u một bên 9 ca (5 phải, 4 trái). Có 6 ca làm xét nghiệm pap tế bào cổ tử cung: kết quả viêm, 3 ca còn lại không làm. Nạo chẩn đoán 7 ca có kết quả lành tính, 2 ca còn lại không làm. 9 ca có đại thể dạng đặc, và tất cả đều được điều trị bằng cắt tử cung hoàn toàn, hai phần phụ kèm mạc nối lớn, và hóa trị sau đó. Trong 8 ca, kích thước u dễ đo đạc từ 3-5 cm (trung bình 3,44cm). Có 1 ca khối u bị xẻ vụn trong quá trình bóc tách khỏi khoang bụng và kích

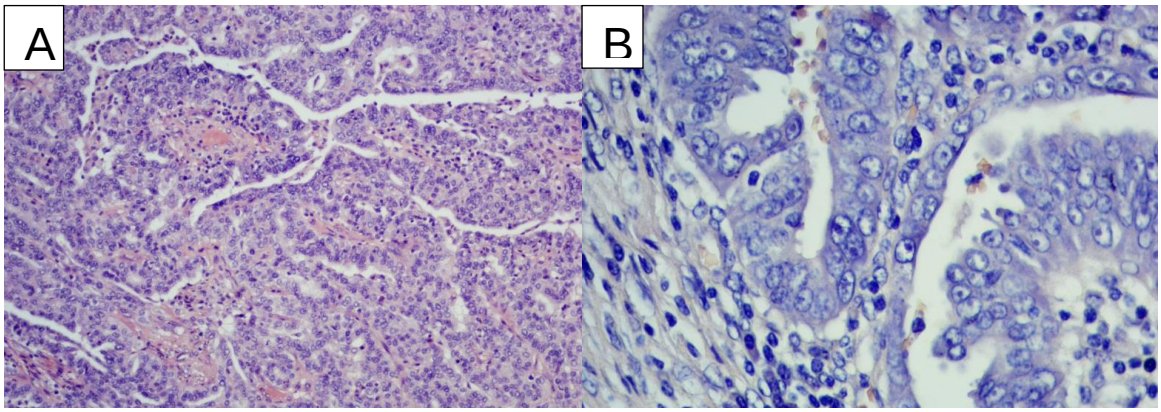
thước chính xác khó xác định (kích thước tổng hợp các mảnh 8cm).

Về mặt vi thể, 3 ca có cấu trúc hỗn hợp nhú phức tạp có dạng khe trống (ca 1,8,9 Hình 1A); 2 ca nổi bật với dạng tuyến phức tạp tạo thành các ống nhỏ có nơi đặc (ca 2,3 Hình 2A); 1 ca với hình ảnh ống tuyến tạo thành các vi nhú (ca 5, Hình 3C) và 3 ca còn lại nổi bật dạng đặc (ca 4,6,7 Hình 3B). Tất cả 6 ca, tế bào có hình dạng tròn hoặc bầu dục, kích thước từ vừa đến lớn, hạt nhân lớn đậm (Hình 1B); 3 ca có tế bào hình trụ, nhân lớn, còn ít bào tương (Hình 2B). Chỉ số phân bào từ 23 đến 48 trên 10 vi trường lớn (trung bình 34,8 / 40X).

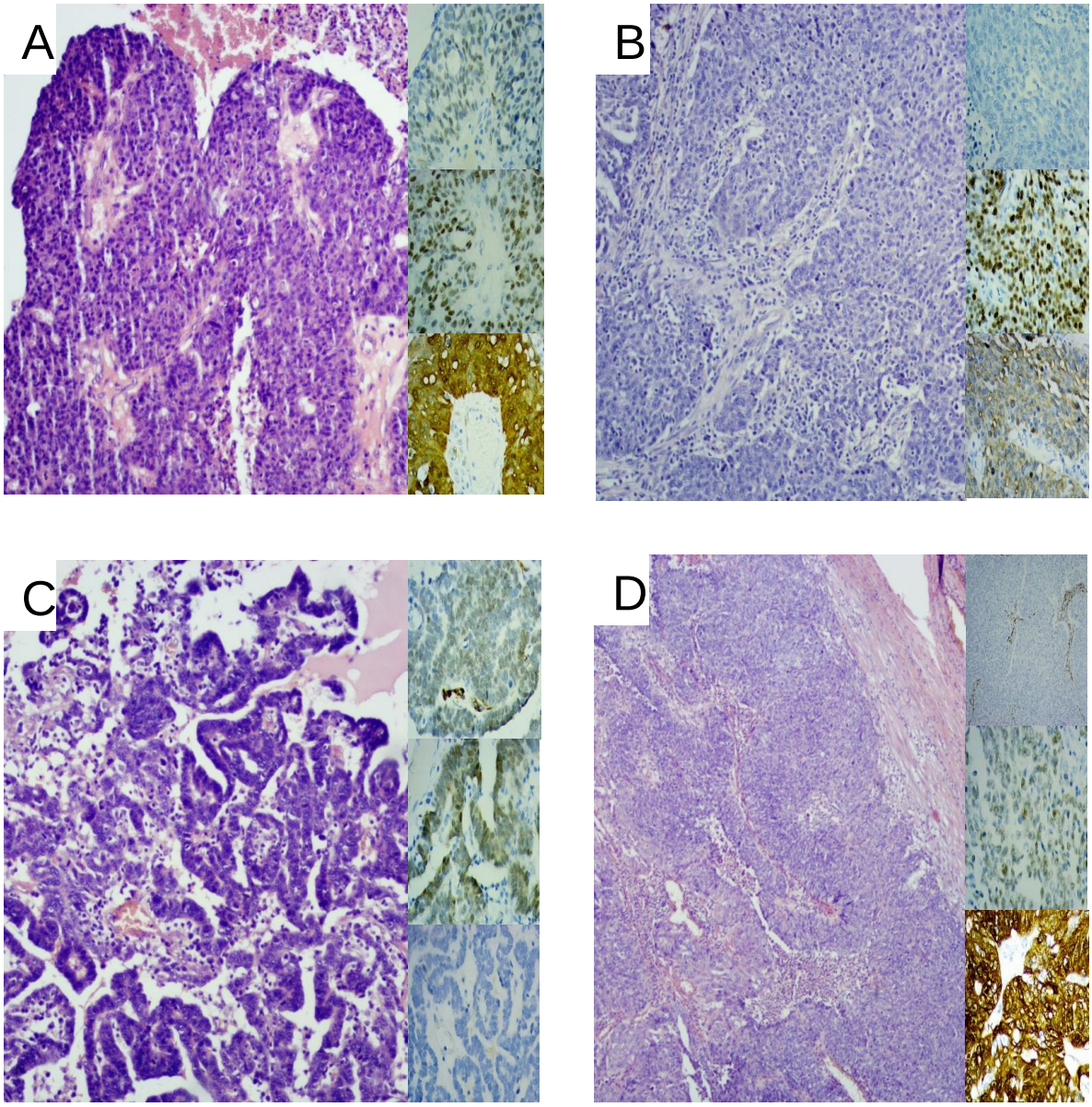
Kết quả hóa mô miễn dịch được biểu hiện trong Hình 3: có 2 ca được chẩn đoán ung thư tuyến dịch trong độ cao ống dẫn trứng và 2 ca với chẩn đoán ung thư tuyến dạng nội mạc ống dẫn trứng.



Hình 2: A, cấu trúc tuyến phức tạp tạo dạng ống nhỏ. B, tế bào hình trụ đa hình thái, nhân lớn, bào tương còn ít. Hình ảnh vi thể trên là đặc điểm ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc ở ống dẫn trứng.



Hình 1: A, cấu trúc dạng nhú phức tạp tạo thành các khe trống (slit –like). B, tế bào hình tròn/ bầu dục đa hình thái, nhân lớn không đều, hạt nhân nổi bật (hình ảnh quả cherry đỏ). Hình ảnh vi thể trên là đặc trưng cho ung thư biểu mô tuyến dịch trong.



Hình 3: A – D, 4 ca có vi thể chồng chéo chẩn đoán ung thư dạng biểu mô tuyến nội mạc (UTBMTDNM) và ung thư biểu mô tuyến dịch trong của ống dẫn trứng (UTBMTDT). Hình ảnh hóa mô miễn dịch được thể hiện bên cạnh theo thứ tự từ trên xuống dưới WT1, p53, và p16. A, UTBMTDT (ca 1) đặc trưng với WT1(+) yếu/ p53 bất thường/ p16 (+). B, UTBMTDNM độ 3 (ca 4) với WT1 (-)/ p53 bất thường/ p16 không đều. C, UTBMTDT (ca 5) với WT (+) yếu/ p53 hoang dã/ p16 (-). D, UTBMTDNM độ 3 (ca 6) với WT1 (-)/ p53 bình thường/ p16(+)

IV. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô nguyên phát ống dẫn trứng là một loại bệnh lý ác tính hiếm gặp nhất của ống dẫn trứng và được miêu tả. Nguồn gốc của loại ung thư này vẫn chưa được biết rõ, nhưng viêm mãn tính ống dẫn trứng, vô sinh, viêm lao ống dẫn trứng, và lạc nội mạc tử cung ở ống dẫn trứng được cho là liên quan đến tăng nguy cơ ung thư ống dẫn trứng [6].

Bệnh xảy ra trên cả bệnh nhân quanh độ tuổi mãn kinh. Triệu chứng đau bụng/ đau vùng chậu là triệu chứng phổ biến nhất, phù hợp với phát hiện của các báo cáo trước đó, bao gồm: đau bụng dưới và đau hố chậu, tiết dịch âm đạo bất thường và sờ khối vùng chậu [5][7]. 9 ca bệnh đều ung thư một bên, tỉ lệ hai bên chiếm 0%. Tất cả bệnh nhân, xét nghiệm pap, nạo chẩn đoán đều âm tính. Chỉ số CA125 hầu hết đều tăng, trừ 3 ca có chỉ số bình thường hoặc tăng nhẹ (từ 10.1 – 42.2 UI), phù hợp với nghiên cứu trước đó: 80% bệnh nhân ung thư ống dẫn trứng có nồng độ CA125 máu tăng [4].

Các ca được báo cáo trong bài được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Sedlis: theo đại thể, khối u phải xuất phát từ trong ống; theo vi thể, khối u có nguồn gốc từ niêm mạc ống dẫn trứng; có sự biến đổi từ mô lành tới vùng mô ác tính; buồng trứng và nội mạc tử cung (bình thường hoặc có u) phải có kích thước nhỏ hơn ống dẫn trứng bệnh.

Về mặt đại thể, hình ảnh các khối u trong bài báo cáo không khác với các trường hợp được viết trong y văn: có ống dẫn trứng bị dãn rộng, kích thước trung bình từ 3-4 cm. Khối ác tính có màu vàng hoặc nâu nhạt dạng nốt hoặc thành một khối mềm bở lấp đầy lòng ống, có thể có hoại tử xuất huyết. Hầu hết khối u nằm trọn trong lòng ống dẫn trứng (6 ca) (vị trí hai phần ba từ thân tử cung), một ít nằm ở loa vòi (2 ca) [1]. Có một ca bị xẻ vụn trong quá trình phẫu thuật.

Về mặt vi thể: 3 ca có đặc điểm mô học điển hình thuộc loại ung thư dịch trong độ cao ở ống dẫn trứng: cấu trúc dạng đặc với thành phần tuyến nghiên về dịch trong - dạng nhú và dạng tuyến phức tạp tạo hình ảnh khe trống (slit-like), tế bào phân tầng nhiều lớp, mất tính phân cực; tế bào dị dạng nhiều, hạt nhân lớn. 3 ca với đặc điểm mô học điển hình thuộc loại ung thư dạng nội mạc độ cao ở ống dẫn trứng: có thành phần giống nội mạc tử cung - cấu trúc ống tuyến phức tạp (dạng tròn hoặc dài giống tuyến nội mạc, ít tạo khe trống như dịch trong) lót bởi lớp biểu mô trụ cao có nhân phân tầng, với cấu trúc dạng đặc >50%. Các đặc điểm hình thái ở trên sẽ giúp phân biệt hai loại trong hầu hết các trường hợp. Đa số ung thư tuyến dịch trong độ cao thường biểu hiện mức độ dị dạng/ không điển hình của tế bào hơn so với ung thư tuyến dạng nội mạc độ 3, tuy nhiên cả hai đều có thể biểu hiện mức độ dị dạng tế bào cao và cấu trúc dạng đặc. Bên cạnh đó, ung thư dịch trong độ cao vẫn có thể có biến thể dạng tuyến dạng nội mạc.

Về mặt hóa mô miễn dịch: WT1, p53 và p16 là nhóm dấu ấn miễn dịch hữu ích để phân biệt hai loại trên; ung thư dạng nội mạc thường âm tính hoặc dương tính khu trú với WT1, p16 và biểu hiện hoang dã với p53, trong khi ung thư dạng dịch trong dương tính mạnh với WT1, p16 và có biểu hiện bất thường với p53. Theo đó WT1 là marker chỉ điểm tốt nhất ung thư dịch trong ống dẫn

trứng- buồng trứng, vì WT1 (+) trong hầu hết các trường hợp UTBMTDT độ cao [3]. Sự biến mất của riêng WT1(dù p53 bất thường hay bình thường) có độ nhạy 89,6% (95% CI = 75% -97%) và độ đặc hiệu 96,3% (95%CI = 89%-99%) cho chẩn đoán UTBMDNM độ 3 hơn là UTBMTDT [2]. Trong 9 ca UTODT báo cáo ở trên, thì có 3 ca được chẩn đoán UTBMTDT và 3 ca UTBMTDMN ở ống dẫn trứng. 2 bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm bất đồng với 4 ca còn lại với hai chẩn đoán UTBMTDNM độ 3 và UTBMDT độ cao. Sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch, kết luận có 2 ca UTBMTDT độ cao với WT1(+)/ p53 (bất thường/hoang dã) p16 (+/-). Có 2 ca UTBMTDNM độ 3 với WT1(-)/ p53 (bất thường/ hoang dã) / p16 (-/+)

Như vậy, các bệnh nhân đều phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn và đa số đều mắc ung thư biểu mô nguyên phát ống dẫn trứng độ cao trong đó có 5 ca loại ung thư biểu mô tuyến dịch trong ống dẫn trứng và 4 ca loại ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc ống dẫn trứng.

V. KẾT LUẬN

Trong các loại ung thư phụ khoa, ung thư ống dẫn trứng là loại ung thư hiếm gặp với độ ác tính cao, trong đó hai dạng ung thư tuyến dịch trong và ung thư dạng nội mạc là hai dạng thường gặp nhất. Hầu hết các trường hợp, đặc điểm hình thái vi thể có thể giúp phân biệt hai dạng trên, tuy nhiên trong một số ca với cấu trúc dạng đặc và mức độ dị dạng tế bào cao gây khó khăn cho các nhà giải phẫu bệnh. Mặc dù điều trị là như nhau nhưng tiên lượng ung thư dạng nội mạc tốt hơn ung thư dịch trong ở ống dẫn trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alvarado-Cabrero I.1999 (2013).** Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract, 7th edition, pp.678-704
2. **Assem H, Lee S, Rambau PF et al (2018).** High-grade Endometrioid Carcinoma of the Ovary: A Clinicopathologic Study of 30 Cases. Am J Surg Pathol; 42(4):534-544.
3. **Brigitte E, Hedrick L, Kurman RJ, Ronnett M (2019).** Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract, 7th edition, pp.896-906
4. **Chaudhry S, Hussain R, Zaidi Z, Zuberi MM (2016).** Rare primary fallopian tube carcinoma; a gynaecologist's dilemma. J Pak Med Assoc; 66(1):107–10.
5. **Cunha TM, Dias JL, Gomes FV, Lucas R (2015).** Primary fallopian tube carcinoma: review of MR imaging findings. Insights Imaging ; 6:431-439.
6. **Mladenovic-Segedi L (2009).** Primary fallopian tube carcinoma. Med Pregled; 62(1-2):31–6.
7. **Lau H-Y (2013).** Primary fallopian tube carcinoma: a clinicopathologic analysis and literature review. J Chin Med Assoc; 76(10):5837

U BRENNER GIÁP BIÊN ÁC CỦA BUỒNG TRỨNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP

Kiều Thị Quỳnh Châu *, Nguyễn Thị Sen*, Ngô Quang Đạo*, Phạm Huy Hòa*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U Brenner giáp biên ác là một u biểu mô hiếm gặp của buồng trứng với chỉ ít hơn 60 trường hợp được báo cáo trong y văn. Theo phân loại năm 2014 về u cơ quan sinh dục nữ của Tổ Chức Y Tế Thế Giới, u Brenner được phân thành 3 nhóm: u lành, giáp biên và ác. Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp u Brenner giáp biên ác với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

Báo cáo trường hợp: Bệnh nhân nữ 42 tuổi nhập viện bệnh viện Từ Dũ với triệu chứng đau tức vùng hạ vị 3 tháng trước. Khám lâm sàng, siêu âm, MRI được thực hiện và ghi nhận khối u dạng nang có phần đặc, kích thước #12x10x9cm ở buồng trứng phải. Bệnh nhân được phẫu thuật bóc trọn khối u với chẩn đoán trên sinh thiết tức thì bằng phương pháp cắt lạnh là u Brenner giáp biên ác. Hình ảnh vi thể cho thấy những cấu trúc dạng nhú chứa lõi mạch máu bao phủ bởi các tế bào biểu mô dạng tế bào chuyển tiếp có nhân không điển hình và không xâm nhập mô đệm. Hóa mô miễn dịch dương tính với CK7, EMA, âm tính với p16, CK 20, WT1 phù hợp với u Brenner giáp biên ác.

Kết luận: U Brenner giáp biên ác đặc trưng là những cấu trúc dạng nhú chứa lõi mạch máu bao phủ bởi các tế bào biểu mô dạng tế bào chuyển tiếp có nhân không điển hình và không xâm nhập mô đệm. U Brenner giáp biên ác là loại u có tiên lượng tốt, nhưng cần loại trừ u Brenner ác và các loại u biểu mô khác để có điều trị và tiên lượng phù hợp.

Từ khóa: U Brenner giáp biên ác

SUMMARY

BORDERLINE BRENNER TUMOUR OF THE OVARY: A CASE REPORT

Overview: Borderline ovarian Brenner tumor (BOBT) is an extremely rare tumor, with merely fewer than 60 cases have been reported in the literature. The World Health Organization (WHO) classifies Brenner tumors into three categories: benign, borderline and malignant. Herein, we report a case of borderline Brenner tumor with clinical features, morphology and immunohistochemistry analysis.

Case report: A 42-year-old female patient was admitted to Tu Du hospital for a dull pain in the hypogastric region for the last 3 months. Clinical examination, abdominal ultrasound, and MRI exhibited a cystic tumor with solid element of the right ovary #12x10x9 in diameter. The patient experienced a complete tumorectomy surgery and the specimen using frozen section was diagnosed as a borderline Brenner tumor. Microscopic images revealed papillary structures with a fibro-vascular core, covered by a transitional epithelium, and by the absence of stromal infiltration. The immunohistochemistry was positive for CK7, EMA and negative for p16, CK20, WT1, which was consitent with borderline Brenner tumor of the ovary.

Conclusion: Borderline Brenner tumor of the

**Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Từ Dũ*
Chịu trách nhiệm chính: Kiều Thị Quỳnh Châu
Email: quynhchau189@gmail.com
Ngày nhận bài: 12.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 28.10.2020
Ngày duyệt bài: 5.11.2020

ovary is a rare entity characterized by papillary structures with a fibro-vascular core, covered by a transitional epithelium, and by the absence of stromal infiltration. Exclusion of malignant Brenner tumor and other epithelial tumors mimicking Brenner tumor is crucial because of the different prognoses and management approaches.

***Key words**:* Borderline Brenner tumor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo phân loại năm 2014 về u cơ quan sinh dục nữ của Tổ Chức Y Tế Thế Giới, u biểu mô buồng trứng được phân thành bảy phân nhóm, chủ yếu dựa trên đặc điểm hình thái học tế bào gồm: u dịch trong, u dịch nhầy, u dạng nội mạc, u tế bào sáng, u Brenner, u dịch nhầy – trong và carcinôm không biệt hóa. Trong đó u Brenner được phân nhóm nhỏ hơn thành u Brenner lành, giáp biên và ác [3].

U Brenner được mô tả lần đầu tiên bởi MacNaughton-Jones vào năm 1898 đặc trưng bởi những tế bào giống tế bào chuyển tiếp bao quanh bởi thành phần mô đệm sợi. Năm 1971, Roth và Sterrnberg báo cáo một trường hợp u Brenner có những đặc điểm tăng sinh tế bào không điển hình giống với ung thư biểu mô đường niệu độ thấp nhưng tiên lượng tốt và được gọi là u Brenner tăng sinh (proliferating Brenner tumor). Năm 1973, Tổ Chức Y Tế Thế Giới đã sử dụng thuật ngữ "giáp biên ác" (borderline malignancy) và đặc điểm tăng sinh để miêu tả loại u này [10].

U Brenner giáp biên của buồng trứng là một trong những khối u rất hiếm của buồng trứng với những triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, tuổi trung bình thường gặp là 59 tuổi. Về mặt đại thể, u Brenner giáp biên có kích thước lớn hơn u Brenner lành, trung bình 18 cm, có nhú trồi vào trong thành nang và những phần đặc.Vi thể đặc trưng là những cấu trúc dạng nhú chứa lõi mạch máu bao phủ bởi các tế bào biểu mô loại chuyển tiếp có nhân không điển hình, hình bầu dục, có rãnh; có ít phân bào bất thường tương tự với carcinôm tế bào dạng chuyển tiếp độ thấp đi kèm với các vùng đặc là u Brenner lành tính và không xâm nhập mô đệm [4].

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP:

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 42 tuổi, PARA 1031, nhập khoa ung bướu phụ khoa của bệnh viện Từ Dũ với chẩn đoán khối u buồng trứng phải.

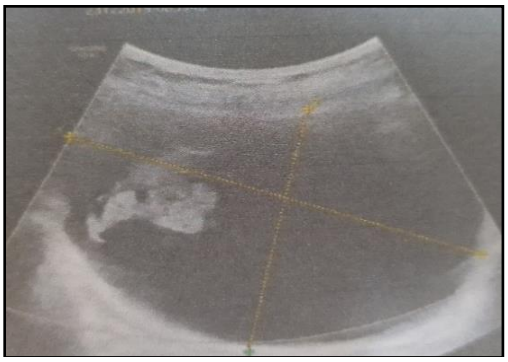
Bệnh nhân than phiền cảm giác đau tức vùng hạ vị phải 3 tháng nay, không ghi nhận triệu chứng và tiền căn bệnh lý khác. Khám âm đạo ghi nhận cạnh thân tử cung bên phải có khối u kích thước 15 cm, chắc di động, không đau. Hình ảnh trên siêu âm cho thấy khối u kích thước #107x68x116 mm, với phần đặc lớn nhất kích thước #44x47x45mm, không có bóng lưng, tăng sinh mạch máu trên Dopler mức độ 1(Hình 1). MRI được thực hiện ghi nhận buồng trứng phải có khối bất thường tín hiệu dạng nang, đa thùy # 12x10x9 cm, chứa dịch tín hiệu cao, bên trong có phân vách, rải rác trên thành và vách có cấu trúc mô đặc kích thước #3,5x6x1,5cm, tổn thương dính vào thành trước đoạn eo tử cung. Hình ảnh trên siêu âm và MRI đều gợi ý đến u buồng trứng phải nghi ung thư. Các xét nghiệm máu khác bao gồm AFP: 1,32 ng/ml, CA 125: 22,6 µg/ml, βHCG âm tính.

Bệnh nhân được chỉ định mổ nội soi thám sát và kết quả được trả tức thì bằng phương pháp cắt lạnh. Đại thể là khối u kích thước # 12x8x5 cm, đã bị xẻ, mặt ngoài láng, mặt cắt không đồng nhất, có nơi trắng đặc dai kích thước #5 cm, có nơi tạo nang, vách ngăn có

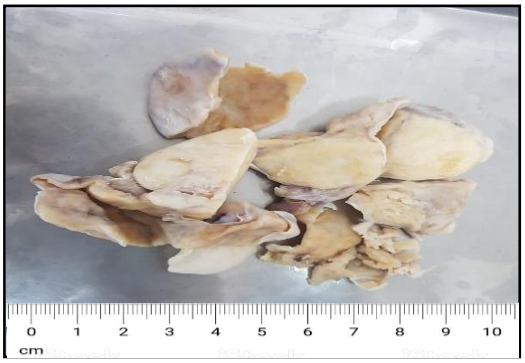
nơi sùi xốp nhầy (Hình 2). Khối u được lấy đại diện ít nhất một mẫu/một xen-ti-mét đường kính lớn nhất cho phương pháp cắt lạnh và thường quy (10 lam đối với phương pháp cắt lạnh và 7 lam đối với thường quy). Chẩn đoán trên mẫu sinh thiết tức thì bằng phương pháp cắt lạnh là hình ảnh điển hình của u Brenner giáp biên ác với các nhú có lõi mạch máu ở trung tâm được bao quanh bởi những tế bào dạng chuyển tiếp tăng sinh có nhân tăng sắc, không điển hình, hình bầu dục, có rãnh giống hạt cà phê; rải rác ít phân bào và không xâm nhập mô đệm (Hình 3). Kết quả trên lam nhuộm H&E thường quy phù hợp với kết quả sinh thiết tức thì bằng phương pháp cắt lạnh (Hình 4).

Hóa mô miễn dịch được thực hiện và cho thấy dương tính mạnh và lan tỏa với CK7, EMA và âm tính với p16, CK 20, WT1 (Hình 5).

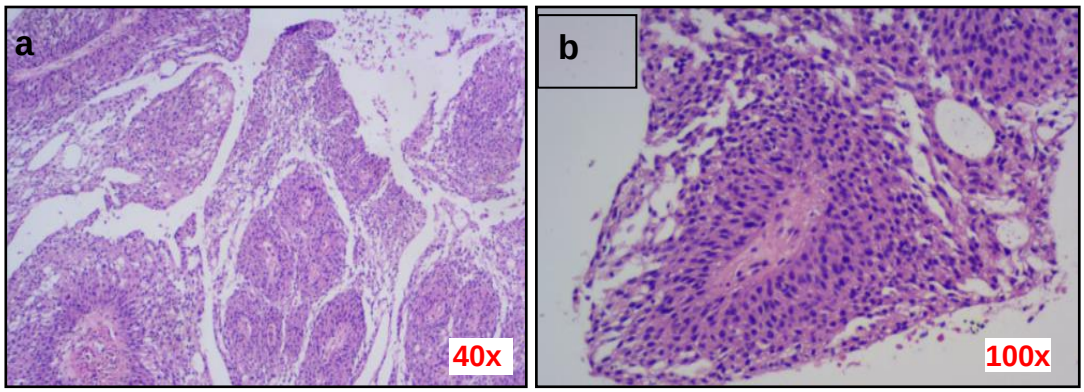
Chẩn đoán lâm sàng cuối cùng là u Brenner giáp biên ác giai đoạn IA (theo FIGO), các điều trị kèm theo không được khuyến cáo. Hiện tại bệnh nhân không biểu hiện tình trạng tái phát sau 6 tháng theo dõi.



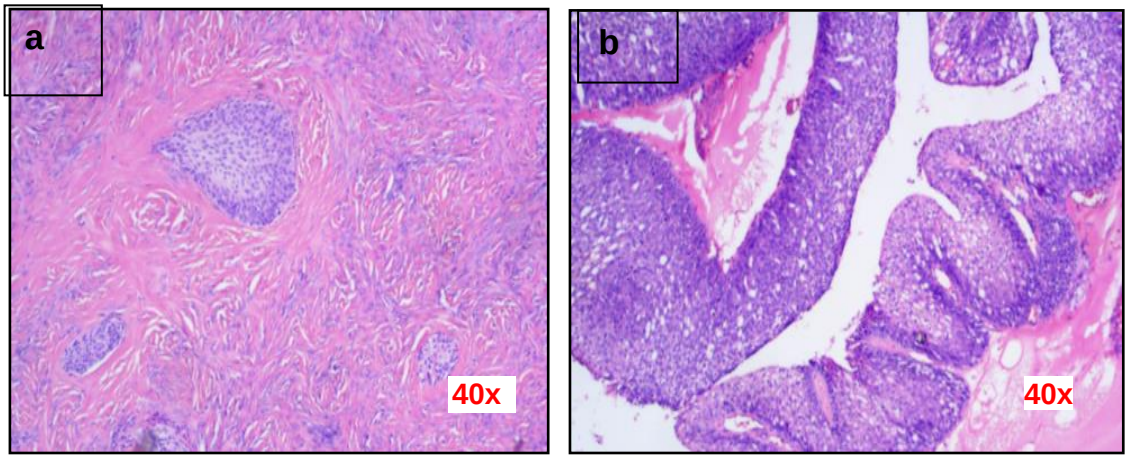
Hình 1: Hình ảnh trên siêu âm là mô dạng nang với cấu trúc phần đặc bên trong



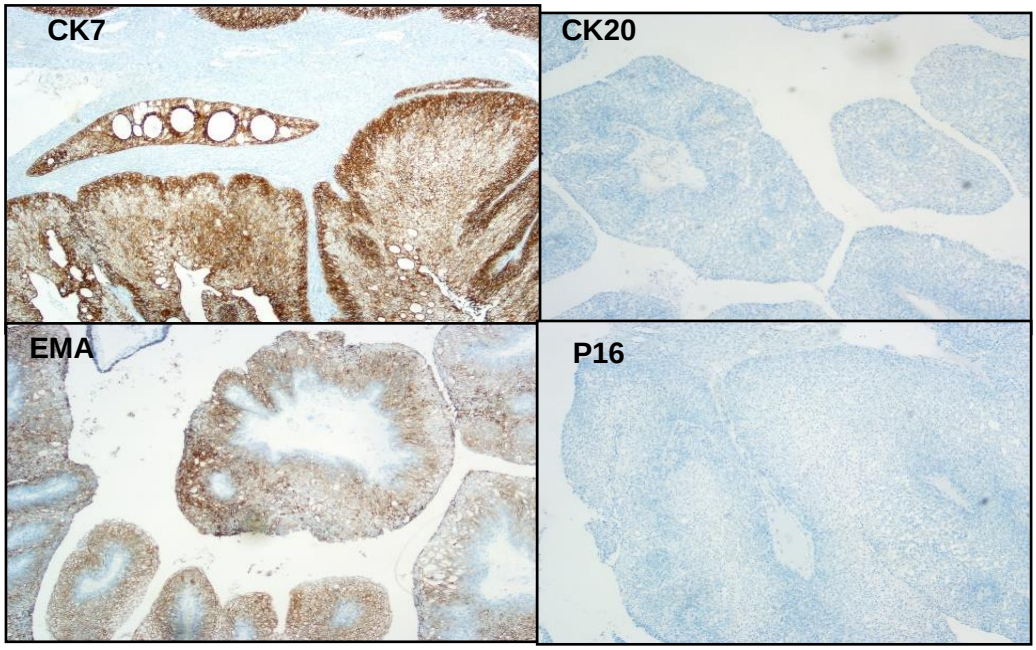
Hình 2: Hình ảnh đại thể của u Brenner giáp biên ác



Hình 3: Hình ảnh u Brenner giáp biên ác trên sinh thiết tức thì bằng phương pháp cắt lạnh với cấu trúc nhú có lõi mạch máu, bao quanh là các tế bào chuyển tiếp tăng sinh và không có xâm nhập mô đệm (H&E)



Hình 4: Hình ảnh u Brenner giáp biên ác trên lam H&E thường quy



Hình 5: Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch CK7, CK20, EMA, p16 của khối u

IV. BÀN LUẬN

U Brenner là khối u hiếm gặp ở buồng trứng. Trong đó u Brenner lành chiếm 99%, u Brenner ác và giáp biên ác chiếm <1 % [5]. Nguồn gốc của u Brenner vẫn còn nhiều tranh cãi. Giả thiết được công nhận rộng rãi nhất hiện nay là khối u được phát triển từ tế bào ổ Walthard. U Brenner ác được cho rằng xuất phát từ khối u Brenner lành [4],[8].

U Brenner là một khối u đặc buồng trứng ít gây triệu chứng lâm sàng. Mặc dù ưu thế là khối u đặc trên đại thể và hình ảnh học, cũng

có thể gặp các u Brenner dạng nang do đi kèm với các u tuyến bọc dịch trong hoặc dịch nhầy [7]. Triệu chứng lâm sàng nếu có là xuất huyết âm đạo, sờ thấy khối u vùng chậu hoặc đau vùng hố chậu. Hầu hết, thường gặp u ở một bên buồng trứng, u hai bên buồng trứng chiếm khoảng 5-7% trường hợp[10].

Về mặt đại thể, u Brenner thường có mặt ngoài trơn láng, bờ rõ, có thể đơn thùy hoặc đa thùy gồm hỗn hợp dạng nang và vùng đặc. Phần nang thường mỏng trơn láng, khu trú vài nơi có vách dày, bên trong chứa dịch trong hoặc dịch nhầy. Phần đặc điển hình với mặt cắt trắng, vàng hoặc xám dai. Một vài u Brenner giáp biên có thể có cấu trúc dạng nốt hoặc dạng nhú bên trong nang [4].

Bệnh nhân này có khối u buồng trứng với đặc điểm đại thể là những phần đặc, có nơi tạo nang có vùng sùi xốp nhầy. Trên vi thể, mẫu sinh thiết tức thì bằng cắt lạnh tương ứng với phần đặc là những vùng u Brenner lành, phần nang là những nhú có lõi mạch máu ở trung tâm và bao quanh bởi những tế bào dạng chuyển tiếp tăng sinh nhiều lớp. Tế bào u với đặc điểm nhân không điển hình, hình bầu dục, có rãnh; nhiễm sắc chất kết cụm, hạch nhân ưu thế, rải rác ít phân bào và không thấy xâm nhập mô đệm. Các đặc điểm mô học này đều ủng hộ cho chẩn đoán u Brenner giáp biên ác.

Các chẩn đoán phân biệt của u Brenner giáp biên ác gồm u Brenner lành, u Brenner ác và carcinôm tế bào chuyển tiếp độ thấp di căn từ đường niệu. U Brenner lành gồm các ổ tế bào hình bầu dục hoặc đa diện với nhân nhỏ có rãnh, hạch nhân không rõ và không có hiện tượng tăng sinh tế bào, bao quanh là mô đệm xơ hóa. Trong khi đó, u Brenner ác thường có đặc điểm tế bào dị dạng rõ, nhiều phân bào và có xâm nhập mô đệm. U Brenner giáp biên ác cũng có thể gồm các thành phần của u Brenner lành tính. Chẩn đoán phân biệt với carcinôm tế bào chuyển tiếp đường niệu độ thấp di căn thường dựa vào tiền căn ung thư đường niệu trước đó hoặc khối u nguyên phát cùng tồn tại. Biểu hiện dấu ấn miễn dịch CK20 dương tính lan tỏa cũng giúp hướng đến carcinôm tế bào chuyển tiếp đường niệu độ thấp di căn buồng trứng [5].

Rất khó để chẩn đoán khối u Brenner ở buồng trứng trên hình ảnh học như siêu âm, CT Scan hay cộng hưởng từ vì những đặc điểm không đặc hiệu của nó. Đối với bệnh nhân này, sinh thiết tức thì bằng phương pháp cắt lạnh đóng vai trò quan trọng trong việc phân biệt lành và ác. Kết quả mẫu sinh thiết tức thì bằng phương pháp cắt lạnh quyết định điều trị tiếp theo của bệnh nhân. Phương pháp điều trị thông thường của u Brenner giáp biên ác là phẫu thuật cắt phần phụ (bảo tồn hoặc triệt để) kết hợp với phẫu thuật phân giai đoạn (tế bào học, sinh thiết phúc mạc, cắt mạc nối lớn). Khác với u Brenner ác tính, u Brenner giáp biên ác hoàn toàn có thể điều trị bảo tồn nếu bệnh nhân trẻ, mong muốn có thêm con [9],[10]. Bệnh nhân này với kết quả sinh thiết tức thời bằng phương pháp cắt lạnh là u Brenner giáp biên ác đã được bảo tồn tử cung với cắt phần phụ phải và mạc nối lớn để phân giai đoạn. Kết quả thường quy cũng cho kết quả u Brenner giáp biên ác ở giai đoạn IA. U Brenner giáp biên ác có tiên lượng tương đối tốt. Trong số 60 ca đã được báo cáo chỉ có hai trường hợp tái phát tại chỗ [4],[9].

Về mặt hóa mô miễn dịch, u Brenner giáp biên ác thường dương tính với các dấu ấn Ras, EGFR, CEA, P63 và dương tính yếu hoặc âm tính với p16, Rb, p53, cyclin D1. Việc kết hợp giữa EGFR, Ras, Cyclin D1,

p16, Rb và p53 có thể phân biệt giữa u Brenner giáp biên ác với carcinôm tế bào chuyển tiếp độ 1 và độ 2. Carcinôm tế bào chuyển tiếp thường âm tính với EGFR, Ras, cycline D1 nhưng dương tính với p16, Rb và P53. CK7 (+)/CK20(-) cũng giúp chẩn đoán phân biệt với carcinôm đường niệu di căn [2],[4]. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân được nhuộm hóa mô miễn dịch với kết quả dương tính với CK7, EMA và âm tính với p16, CK20, WT1 hoàn toàn phù hợp với u Brenner giáp biên ác.

V. KẾT LUẬN

U Brenner giáp biên ác đặc trưng là những cấu trúc dạng nhú chứa lõi mạch máu bao phủ bởi các tế bào biểu mô dạng chuyển tiếp tăng sinh nhiều lớp có nhân không điển hình, ít phân bào giống với carcinôm tế bào chuyển tiếp độ thấp nhưng không xâm nhập mô đệm, có thể đi kèm với vùng đặc là dạng u Brenner lành tính. U Brenner giáp biên ác là loại u có tiên lượng tốt, nhưng cần loại trừ u Brenner ác và các u loại tế bào biểu mô khác để có phương pháp điều trị và tiên lượng thích hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arnogiannaki N, Grigoriadis C, Zygouris D, Terzakis E, Sebastiadou M, Tserkezoglou A (2011).** Proliferative Brenner tumor of the ovary. clinicopathological study of two cases and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol, 32(5):576-578.
2. **De Cecio R., Cantile M., Collina F. et al (2014).** Borderline Brenner tumor of the ovary: a case report with immunohistochemical and molecular study. J Ovarian Res, 7: 101.
3. **Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS (2014),** WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, 4th edition, IARC, Lyon, pp.35-77.
4. **Kurman RJ, Hedrick L, Brigitte E, Ronnett M (2011);** Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract, 6th edition, Springer, pp.765-770.
5. **Nucci MR, Para-Herran C (2019).** Gynecologic Pathology, 2nd edition, Elsevier, Philadelphia, pp.436-441.
6. **Roma AA, Masand RP (2014).** Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. Hum Pathol, 45(12):2417-2422.
7. **Sridevi S, Rao VM, Kumar SS, Bhagyalakshmi A (2015).** Mucinous cystadenoma with brenner tumor: a case report. J Evid Based Med Healthcare, 2(4):455–8.
8. **Seidman JD, Khedmati F (2008).** Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. Arch Pathol Lab Med,132(11):1753-1760.
9. **Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, et al (2012).** Management and prognosis of borderline ovarian Brenner tumors. Int J Gynecol Cancer, 22(8):1332–1336.
10. **Zheng R, Heller DS (2019);** Borderline Brenner Tumor. A Review of the Literature, Arch Pathol Lab Med, 143 (10): 1278–1280.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP CHUYỂN SẢN RUỘT Ở ĐÀI BỂ THẬN

Nguyễn Phan Xuân Trường*,
Phạm Quang Thông*, Ngô Thị Tuyết Hạnh**

TÓM TẮT

Tổng quan: Chuyển sản ruột ở đài bể thận là tình trạng hiếm gặp và có thể diễn tiến thành ung thư biểu mô tuyến.

Báo cáo ca bệnh: Chúng tôi báo cáo một trường hợp chuyển sản ruột ở đài bể thận phải liên quan đến tình trạng viêm đài bể thận cấp tính trên nền mạn tính và thận ứ nước ở bệnh nhân nữ 64 tuổi. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt thận phải. Hình ảnh vi thể hiện diện hình ảnh cầu thận, ống thận teo rõ kèm hình ảnh tuyến giáp hóa các ống thận, thấm nhập nhiều tế bào bạch cầu đa nhân trung tính kèm lympho bào, tương bào trong mô đệm. Có sự chuyển sản ruột thay thế biểu mô chuyển tiếp vùng đài bể thận thành biểu mô ruột. Không có bằng chứng của nghịch sản cũng như hình ảnh ác tính trong các vùng được khảo sát.

Kết luận:. Điều trị căn nguyên và theo dõi sát có thể phù hợp và thiết thực đối với những bệnh nhân này.

Từ khóa: chuyển sản ruột, đài bể thận

SUMMARY

INTESTINAL METAPLASIA OF RENAL PELVIS: REPORT OF A CASE

Overview: Intestinal metaplastic changes in the renal pelvis is infrequent and may be malignant transformations to adenocarcinoma.

Case report: We reported a case of intestinal metaplasia in the right renal pelvis, which was associated with acute/chronic pyelonephritis and hydronephrosis, in a 64-year-old female. The patient underwent nephrolithotomy. On microscopic examination, there was marked glomerular and tubular atrophy with thyroidization of tubules, dense interstitial fibrosis, and lymphoplasmacytic cell, neutrophil infiltrate. There was a striking replacement of transitional epithelium of pelvi-calyceal system by a large intestinal type of epithelium. There was no evidence of dysplasia or invasive malignancy in any of the sections examined.

Conclusions: Etiological treatment and close follow-up may be a suitable treatment option for patients.

Key words: intestinal metaplasia, pelvi-calyceal system

TỔNG QUAN

Hệ thống đài bể thận thường được lót bởi biểu mô chuyển tiếp. Sự kích ứng kéo dài có thể dẫn đến chuyển sản trong biểu mô, thường là chuyển sản gai. Mặc dù chuyển sản ruột thường xuyên gặp ở bàng quang, nhưng rất hiếm khi tìm thấy chuyển sản như vậy ở đường tiết niệu trên bao gồm đài bể thận và niệu quản, và có thể tiến triển thành ung thư biểu mô tuyến [1]. Chỉ có một số ít trường hợp được mô tả trong các y văn trong đó chuyển sản ruột đã thay thế toàn bộ biểu mô chuyển tiếp của hệ thống đài bể thận mà không có nghịch sản hoặc ung thư [3,4,7]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp chuyển sản ruột ở đài bể thận ở bệnh nhân nữ.

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
***Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phan Xuân Trường
Email: truongxuan100492@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 23.10.2020
Ngày duyệt bài: 27.10.2020

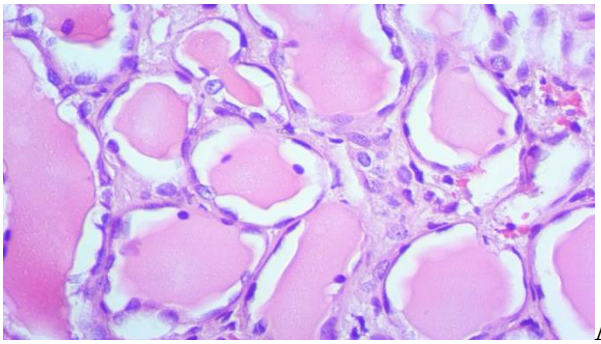
BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 64 tuổi. Khoảng 2 tháng nay, bệnh nhân thường xuyên đau hông lưng bên phải. Khám tổng trạng bệnh nhân ổn, rung thận P dương tính, kèm rỉ dịch mủ tại lỗ rò vùng hông lưng phải. Xét nghiệm thường quy tại thời điểm nhập viện trong giới hạn bình thường ngoài trừ bạch cầu trong máu tăng (10,94 K/uL) với bạch cầu đa nhân trung tính ưu thế (59,6%). Tổng phân tích nước tiểu cho thấy bạch cầu tăng +++500 c/ul, hồng cầu, protein niệu âm tính. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn dịch mủ dương tính Escherichia coli. Kết quả xạ hình thận theo dõi mất chức năng thận phải. Chụp cắt lớp vi tính cho thấy thận phải kích thước 35x49 mm, ứ nước độ III, thâm nhiễm mỡ khoang quanh thận và mô mềm vùng hông lưng phải, thân trái trong giới hạn bình thường.

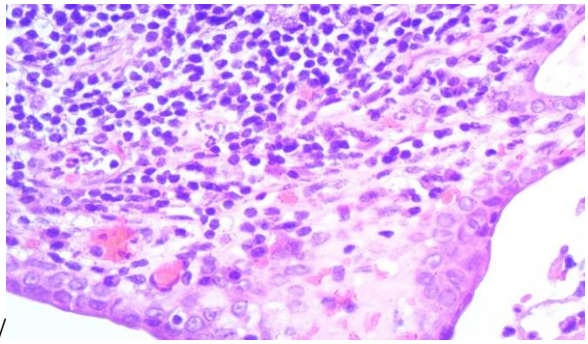
Với chẩn đoán lâm sàng là abcess vùng hông lưng phải kèm mất chức năng thận phải, phẫu thuật cắt thận phải đã được thực hiện.

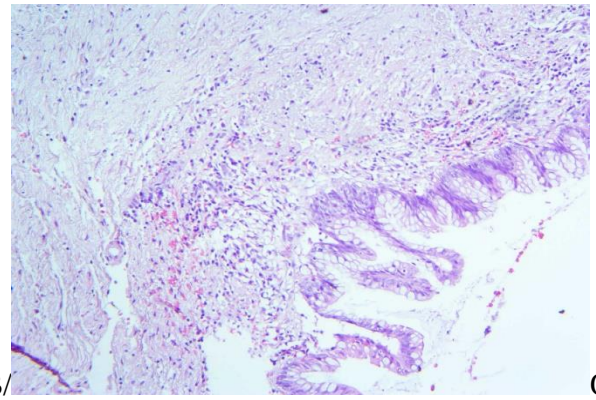
Hình ảnh đại thể, thận phải kích thước 4x5x4 cm, vỏ bao thận dính với mô mỡ quanh thận. Mặt cắt cho thấy nhu mô thận teo rõ, phần lớn bị thay thế bởi hệ thống đài bể thận giãn và thấm nhập mô mỡ. Hiện diện vài vùng tiết nhầy

Hình ảnh vi thể hiện diện hình ảnh cầu thận, ống thận teo rõ kèm hình ảnh tuyến giáp hóa các ống thận, mô kẽ xơ hóa đặc, thấm nhập nhiều tế bào bạch cầu đa nhân trung tính kèm lympho bào, tương bào trong mô đệm. Có sự chuyển sản ruột nổi bật, thay thế đa số biểu mô chuyển tiếp vùng đài bể thận thành biểu mô ruột. Có vùng biểu mô ruột tiết nhầy tăng sản. Tuyến ruột được lót bởi biểu mô trụ với nhiều tế bào đài. Còn vài vùng hiện diện biểu mô chuyển tiếp cũng như chuyển sản gai trong các vùng đài bể thận. Không có bằng chứng của nghịch sản cũng như hình ảnh ác tính trong các vùng được khảo sát (Hình 1).

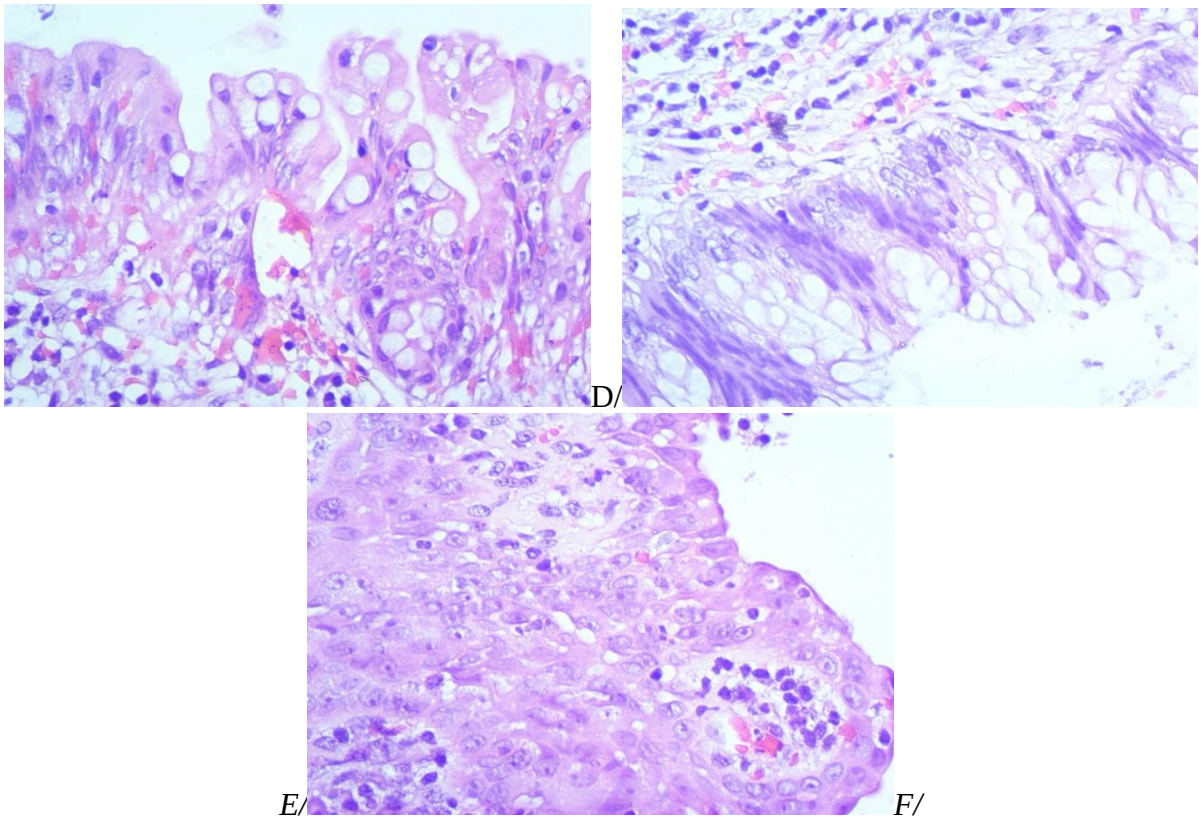


A/





B/ C/



Hình 1: *Hình ảnh vi thể hiện diện hình ảnh cầu thận, ống thận teo rõ kèm hình ảnh tuyến giáp hóa các ống thận (A-H&E 400x), mô kẽ xơ hóa đặc, thấm nhập nhiều tế bào bạch cầu đa nhân trung tính kèm lympho bào, tương bào trong mô đệm (B- H&E 100x). Sự chuyển sản thay thế đa số biểu mô chuyển tiếp vùng đài bể thận thành biểu mô ruột. Có vùng biểu mô ruột tiết nhầy tăng sản kèm (C,D,E - H&E 400x). Vùng còn hiện diện biểu mô chuyển tiếp (F). Với những thông tin trên, chẩn đoán được xác định là viêm đài bể thận cấp tính trên nền mạn tính kèm chuyển sản ruột đài bể thận.*

IV. BÀN LUẬN

Hiện tại, chỉ có vài trường hợp chuyển sản ruột đơn thuần của đài bể thận mà không có bệnh lý ác tính liên quan đã được báo cáo trước đây [2,9,5,8]. Độ tuổi trung bình là 47 tuổi [5]. Tỷ lệ nam trên nữ là 1: 1 [5]. Đa số các trường hợp được báo cáo có liên quan đến tình trạng kích ứng đài bể thận trong thời gian dài như sỏi thận, viêm đài thận bể thận mãn tính và thận ứ nước [8]. Trường hợp của chúng tôi là chuyển sản ruột đơn thuần của đài bể thận với thay thế phần lớn biểu mô chuyển tiếp có thể liên quan đến tình trạng viêm đài bể thận mạn tính kèm ứ nước ở thận.

Cơ chế xảy ra tình trạng chuyển sản ruột vẫn chưa hoàn toàn được hiểu, tuy nhiên, người ta đã giả thuyết rằng nó có liên quan đến nguồn gốc nội bì phôi ở ổ nhớp và ruột. Do đó, có thể giải thích dễ dàng khả năng chuyển sản đa dạng của biểu mô chuyển tiếp đường niệu sang chuyển sản gai, nhầy hoặc ruột [8]. Biểu mô chuyển tiếp là một cấu trúc đáp ứng cao, có thể thay đổi chuyển sản do kích ứng mãn tính. Chuyển sản gai phổ biến hơn so với chuyển sản ruột ở đài bể thận. Sự

chuyển sản từ biểu mô chuyển tiếp sang loại biểu mô ruột xảy ra để phản ứng với các yếu tố cơ học như sỏi, nhiễm trùng mãn tính và thận ứ nước. [6].

Chuyển sản ruột của biểu mô chuyển tiếp tiến triển từ sự kích thích liên tục có thể sẽ chuyển đổi dần dần từ chuyển sản tuyến thành tổn thương tiền ác tính và sau đó là ung thư biểu mô tuyến xâm nhập [5]. Tuy nhiên, mối liên hệ của chuyển sản ruột với bệnh ác tính vẫn còn tranh cãi và cần được nghiên cứu thêm vì trong trường hợp hiện tại cũng như các trường trước được báo cáo, mặc dù đài bể thận bị chuyển sản ruột từ lâu, nhưng không thấy tiến triển thành nghịch sản hoặc bệnh ung thư xâm lấn [2,5,9,]. Biểu mô trải qua quá trình chuyển sản vẫn còn khả năng không ổn định và có thể phát triển thành ác tính do mất kiểm soát bởi các yếu điều hòa chu kỳ tế bào như p16 và p53. Theo Deniz và cộng sự, [2] biểu hiện mạnh mẽ của p53 báo hiệu sự phát triển của nghịch sản ngay cả trước khi hình ảnh nghịch sản được đánh giá dưới kính hiển vi quang học. Phương pháp điều trị được khuyến cáo cho bệnh nhân là phẫu cắt thận triệt để và theo dõi tích cực [8].

V. KẾT LUẬN

Chuyển sản ruột của đài bể thận có liên quan chặt chẽ với các sự kích thích mãn tính, đặc biệt là từ sỏi thận và nhiễm trùng đường tiết niệu. Vẫn còn tranh cãi về việc có hay không tình trạng chuyển sản ruột có thể tiến triển thành ung thư biểu mô tuyến. Điều trị căn nguyên và theo dõi sát có thể phù hợp và thiết thực đối với những bệnh nhân này. Các nghiên cứu trong tương lai cần thực hiện trên số mẫu lớn hơn và theo dõi trong thời gian dài tình trạng chuyển sản ruột của bể thận để xác định rõ hơn mối liên quan giữa chuyển sản ruột và ung thư biểu mô đài bể thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bullock PS, Thoni DE, Murphy WM. (1987).** "The significance of colonic mucosa (intestinal metaplasia) involving the urinary tract". Cancer; 59:2086-90.
2. **Deniz K, Kala M, Kaya R. (2010).** "Intestinal metaplasia of the renal pelvis". Urology Journal; 7:287-9.
3. **Mathur S, Singh MK, Rao SI, Seth A. (2004).** "Mucinous metaplasia of the renal pelvic epithelium in a case of recurrent urolithiasis and pyelonephritis". Urologia Internationalis; 72:355-7.
4. **Salm R. (1969).** "Combined intestinal and squamous metaplasia of the renal pelvis". Journal of Clinical Pathology; 22:187-91.
5. **Shukla P, Gulwani HV. (2015).** "Extensive intestinal metaplasia of renal pelvis: Report of a case and literature review". Indian Journal of Pathology and Microbiology, 58;4:483-486.
6. **Spires SE, Banks ER, Cibull ML, Munch L, Delworth M, Alexander NJ. (1993).** "Adenocarcinoma of renal pelvis". Archives of Pathology & Laboratory Medicine; 117:1156-60.
7. **Ward AM. (1971).** "Glandular neoplasia within the urinary tract. The aetiology of adenocarcinoma of the urothelium with a review of the literature". Virchows Archiv A Pathology Pathologische Anatomie; 352:296-311.
8. **Zhou W, Zhong K, Wang J, et al. (2014).** "Intestinal metaplasia of the renal pelvis: A case report and literature review". Oncology Letters 8: 2664-2668.
9. **Zhou W, Zhong K, Wang J, Gu Y, Huang L, Jiang Z, et al. (2014).** "Intestinal metaplasia of the renal pelvis: A case report and literature review". Oncology Letters 2014;8:2664-8.

U NGOẠI BÌ THẦN KINH HẮC TỐ Ở TRẺ NHŨ NHI: BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Ngọc Khánh Linh*, Phan Đặng Anh Thư*
Trịnh Đình Thế Nguyên, Trần Thanh Tùng****

TÓM TẮT

U ngoại bì thần kinh hắc tố ở trẻ nhũ nhi (MNTI) là tổn thương tân sinh hiếm gặp có nguồn gốc mào thần kinh. Khối u là một tổn thương nhô cao thường gặp ở các vị trí xương hàm trên và xương hàm dưới, ngoài ra còn có các vị trí không thường gặp như mào tinh, trung thất, xương sọ và não. Ở những vi trí hiếm gặp và mô học không điển hình, có thể chẩn đoán nhầm với u khác. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp u ngoại bì thần kinh hắc tố ở trẻ nhũ nhi xảy ra tại vị trí xương hàm trên và xương sọ vùng thái dương.

Từ khóa: U ngoại bì thần kinh hắc tố, trẻ nhũ nhi, xương hàm trên, xương sọ, xương thái dương

SUMMARY

INFANT MELANOTIC NEUROECTODERMAL TUMOR: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) is a rarely occurring neoplasm of neural crest origin. The tumor usually presents as a protruding mass in the maxilla and mandible; other unusual sites such as the epididymis, mediastinum, skull and brain were also reported. In case of atypical morphology and uncommon tumor site, differential diagnosis must be excluded. We report 2 rare cases of melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the maxilla and the temporal bone.

Keywords: Melanotic neuroectodermal tumor of infancy, maxilla, temporal bone

GIỚI THIỆU

U ngoại bì thần kinh hắc tố là một tân sinh lành tính hiếm gặp, có nguồn gốc từ mào thần kinh. U thường xảy ra ở trẻ nhũ nhi, vị trí thường gặp ở vùng đầu mặt đặc biệt là xương hàm trên [12][13]. U cũng gặp ở các vị trí khác như xương hàm dưới, xương sọ, não, mào tinh và tinh hoàn hay một số vị trí hiếm gặp khác như buồng trứng, tử cung, trung thất, xương và phần mềm. Đặc điểm lâm sàng cho thấy khối u lớn nhanh, không đau, khiến da và niêm mạc trong miệng bị co kéo làm biến dạng khuôn mặt và ảnh hưởng đến việc ăn uống của trẻ.

BÁO CÁO CA

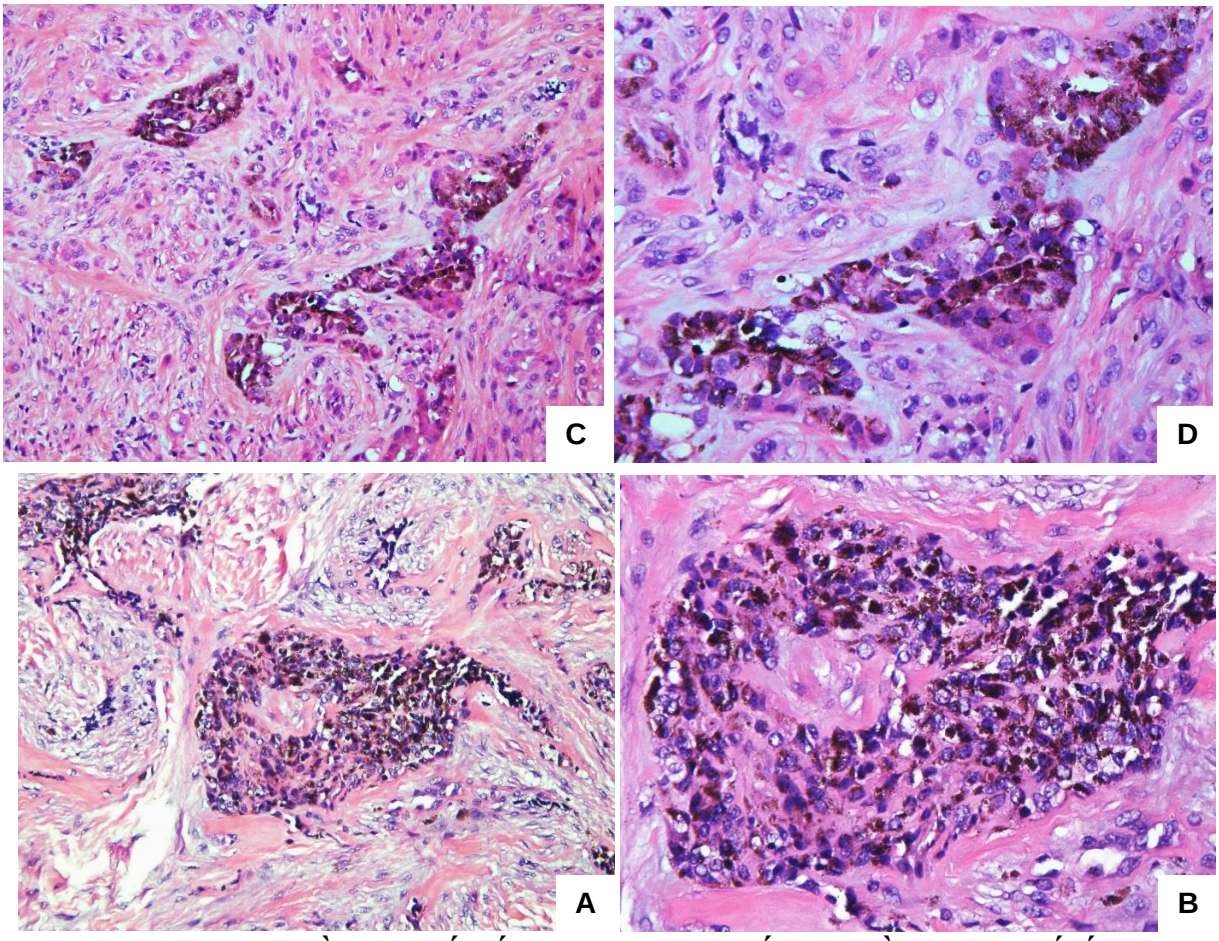
Chúng tôi báo cáo hai trường hợp u ngoại bì thần kinh hắc tố vùng đầu mặt.

Trường hợp thứ nhất (S20-933): Bệnh nhân nữ 6 tháng tuổi, có khối u 3 cm ở xương hàm trên, xuất hiện lúc 2 tháng tuổi, lớn nhanh trong vòng 4 tháng. Chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ u ngoại bì thần kinh sắc tố và được điều trị phẫu thuật cắt trọn u.

**Đại học Y Dược TP.HCM*
***Bệnh viện Nhi Đồng 1, TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khánh Linh
Email: nklinh13@gmail.com
Ngày nhận bài: 23.3.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Trường hợp thứ hai (S19-3028): Bệnh nhân nam 12 tháng tuổi, có u sau tai phải 1x1x1cm, giới hạn rõ xuất hiện lúc 7 tháng tuổi lớn dần trong vòng 5 tháng, không đỏ, không đau, mật độ chắc. Chẩn đoán lâm sàng là Histiocytosis thái dương phải và được điều trị phẫu thuật cắt u.

Cả hai trường hợp mặt cắt u màu đen, mật độ chắc, đồng nhất. Hình ảnh vi thể ghi nhận tế bào u sắp xếp dạng đám đặc hoặc dạng hốc, bên trong có hai dân số tế bào dạng biểu mô và tế bào dạng nguyên bào thần kinh. Tế bào dạng biểu mô với bào tương bắt màu eosin chứa nhiều hạt sắc tố; các tế bào kích thước nhỏ hơn, tương tự như nguyên bào thần kinh với nhân tròn hơi đậm màu, chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân không rõ, bào tương ít. Các đám tế bào u nằm trên chất nền sợi giàu collagen (Hình 1)



Hình 1. U ngoại bì thần kinh hắc tố (x20) (A)(C); các tế bào u gồm hai dân số tế bào, các tế bào dạng biểu mô chứa hạt sắc tố trong bào tương và các tế bào dạng nguyên bào thần kinh nhỏ với nhân tròn, chất nhiễm sắc mịn (x40) (B)(D)
{Mã số GPB - BV Nhi Đồng I: S19-3028 (A)(B) và S20-933 (C)(D)}

BÀN LUẬN

U ngoại bì thần kinh hắc tố ở trẻ nhũ nhi là một tân sinh lành tính hiếm gặp, 60% xảy ra ở xương hàm trên [12], được báo cáo đầu tiên bởi Krompecher vào năm 1918, lúc đó có tên gọi là carcinôm hắc tố bẩm sinh (melanocarcinoma). Các tên gọi cũ khác như u nguyên bào võng mạc (retinal anlage tumor), melanotic progonoma, u nguyên bào tạo men hắc tố (melanotic adamantinoma), u lợi sắc tố (pigmented epulis), carcinôm hắc tố bẩm sinh (congenital melanocarcinoma) hiện không còn được sử dụng [5].

U ngoại bì thần kinh hắc tố có nguồn gốc từ mào thần kinh và hơn 90% xảy ra ở trẻ nhũ nhi [12], thường xảy ra trong suốt năm đầu đời, trung bình 5-6 tháng tuổi [6] và tỉ lệ mắc bệnh không khác biệt đáng kể ở 2 giới. Vị trí thường gặp ở vùng đầu mặt, trong đó hơn 60% là ở xương hàm trên [12]. Một số báo cáo cũng cho thấy u có thể gặp ở xương hàm dưới, xương sọ [4], não [14], mào tinh [2] và tinh hoàn [3]. Một số vị trí hiếm khi xảy ra đã được báo cáo như ở buồng trứng [8], tử cung, trung thất, xương và phần mềm [9]. Tùy vào vị trí mà có những triệu chứng lâm sàng khác nhau.

U thường lớn nhanh, không đau làm biến dạng khuôn mặt và ảnh hưởng đến việc ăn uống của trẻ. U vùng xương hàm thường dạng nang, phá hủy xương, xâm lấn xoang mũi và hốc mắt. Đặc biệt u gây tăng nồng độ VMA (vanillylmandelic acid) trong nước tiểu - một yếu tố cũng thường tăng cao trong các u khác có nguồn gốc mào thần kinh. Điều này góp phần ủng hộ giả thuyết nguồn gốc mào thần kinh của u ngoại bì thần kinh hắc tố. VMA trở về bình thường sau cắt bỏ khối u [10].

Hai trường hợp báo cáo ở trên có các đặc điểm điển hình của u ngoại bì thần kinh hắc tố như lứa tuổi, vị trí u, đại thể u và mô học. U ở các vị trí khác thường ít gặp và rất dễ bi bỏ sót trên lâm sàng. Đa số u ngoại bì thần kinh hắc tố có hình thái điển hình với mặt cắt màu đen và mô học gồm hai dân số tế bào với chất hắc tố trong bào tương trên nền mô sợi giàu collagen. Tuy nhiên, trong những trường hợp mô học không điển hình, hoá mô miễn dịch có thể giúp nhận diện u này. Tế bào u ngoại bì thần kinh hắc tố dương tính với NSE, synaptophysin, CD56, HMB-45 và keratin. Cả hai loại tế bào cùng âm tính với S-100, chromogranin, neurofilament, desmin và CEA. Các tế bào biểu mô lớn hơn dương tính với MDM-2, cyclin D1 và cyclin A, cho thấy các tế bào này có thể là thành phần tăng sinh của u ngoại bì thần kinh hắc tố [1].

Điều trị ban đầu thường được lựa chọn là phẫu thuật cắt u hoàn toàn. Tuy nhiên phẫu thuật không phải là sự lựa chọn duy nhất mà điều trị cần phải cá thể hóa cho từng bệnh nhân (khối u nội sọ khó khăn trong việc cắt bỏ hết u), các phương pháp khác như hóa trị đơn thuần, hóa trị với xạ trị, hóa trị trước và sau điều trị phẫu thuật, xạ trị và điều trị phẫu thuật hoặc kết hợp tất cả [7][15]. Sau phẫu thuật, khả năng năng tái phát khoảng 20% trong vòng 6 tháng [12] [13]. Nguy cơ tái phát liên quan đến độ tuổi được chẩn đoán, nguy cơ cao với các BN được chẩn đoán trong 2 tháng tuổi đầu đời, nguy cơ thấp đối với BN được chẩn đoán sau 4.5 tháng tuổi, còn 2-4.5 tháng tuổi là nguy cơ trung bình [12][13].

Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới thì u ngoại bì thần kinh hắc tố được phân loại lành tính, mặc dù vậy các trường hợp di căn đã được báo trong y văn. Một trường hợp u ngoại bì thần kinh hắc tố ở mào tinh hoàn di căn hạch vùng, hai trường hợp khác đã di căn cho hình ảnh giống như u nguyên bào thần

kinh mà không kèm theo thành phần hắc tố [5]. Cho đến nay không thể dự đoán khả năng tái phát hoặc di căn của khối u bằng đặc điểm mô học, xét nghiệm nồng độ VMA sau phẫu thuật, hay thậm chí hóa mô miễn dịch. Xạ trị và hóa trị đã được thử nghiệm trên những bệnh nhân bị tái phát nhưng hiệu quả vẫn chưa rõ ràng.

KẾT LUẬN

U ngoại bì thần kinh hắc tố có thể xảy ra ở rất nhiều vị trí khác nhau, cũng có thể xảy ra ở trẻ lớn hơn, vì vậy để có thể chẩn đoán trên lâm sàng cần phải kết hợp nhiều thông tin khác như diễn tiến của khối u, màu sắc u, VMA trong nước tiểu, hình ảnh học. Hình ảnh mô học điển hình kết hợp với vị trí u, tuổi mắc bệnh có thể giúp chẩn đoán chính xác. Sau điều trị cần tiếp tục theo dõi trong vòng 6 tháng giúp phát hiện tái phát sớm và đưa ra hướng điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Barrett AW, Morgan M, Ramsay AD, et al.** A clinico-pathologic and immunohisto-chemical analysis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002; 93: 688–698.
2. **Burtin KR, Ngan BY, Navarro OM.** Epididymal melanotic neuroectodermal tumor of infancy: A rare cause of scrotal mass in an infant. J Clin Ultrasound. 2019;47(2):100-103.
3. **Canevari M, Wang L, Rossi C.** Rare Testicular Neoplasm: Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. Am. J. Clin. Pathol. 2019, Volume 152, Issue Supplement_1.
4. **Ebel F, Thieringer FM, Kunz C, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy to the skull: a case- based review. Childs Nerv Syst. 2020 Apr;36(4):679-688.
5. **Golblum J.R, Folpe A.L, Weiss S.W (2020),** Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors, 7th ed., Elsevier Inc, Canada, pp. 1012-1015.
6. **Hornick J.L (2019),** Practical Soft Tissue Pathology A Diagnostic Approach, 2nd ed, Elsevier Inc, China, pp. 262-263.
7. **Kruse-Losler B, Gaertner C, Burger H, Seper L, Joos U, Kleinheinz J**. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: Systematic review of the literature and presentation of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102:204–16.
8. **Liu Z, Li M, Tang X, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in ovary: a rare case report. Medicine (Baltimore). 2019 Dec; 98(49):e18181
9. **Ma Y, Zheng J, Yang S, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy in the soft tissue of the forearm: report of a case. Int J Clin Pathol. 2015; 8(10): 13584–13589.
10. **Nazira B, Gupta H, Chaturvedi AK, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: discussion of a case and a review of the imaging findings. Cancer Imaging. 2009; 9:121–125.
11. **Pereira AAC, de Jesus Rozante MM,** Doveinis RB, et al. The recurrence of the melanotic neuroectodermal tumour of infancy. An unsual presentation of a rare tumour. Ecancermedicalscience. 2020 May 26;14:1049
12. **Prasad M.L, Nelson B, Tilakaratne W.M (2017),** "Melanotic neuroectodermal tumor of infancy" in WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th ed, IARC, Lyon, pp. 247-248.
13. **Rachidi S, Sood AJ, Patel KG, et al.** Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: A Systematic Review. J Oral Maxillofac Surg. 2015; 73: 1946–1956.
14. **Ren Q, Chen H, Wang Y, et al.** Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy Arising in the Skull and Brain: A Systematic Review. World Neurosurgery. 2019, vol 130, e1-e1121, 1-622.
15. **Woessmann W, Neugebauer M, Gossen R, Blutters-Sawatzki R, Reiter A.** Successful chemotherapy for melanotic neuroectodermal tumor of infancy in a baby. Med Pediatr Oncol. 2003;40:198–9.

U BIỂU MÔ NỘI TỦY THẦN KINH TRUNG ƯƠNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP U NÃO ÁC TÍNH HIẾM GẶP Ở TRẺ EM

Nguyễn Phan Xuân Trường*, Phạm Quang Thông*, Hoàng Văn Thịnh*, Nguyễn Bùi Ngọc Diệp*

TÓM TẮT

Tổng quan: U biểu mô nội tủy ở thần kinh trung ương là một u phôi hiếm, có độ ác cao, thường thấy ở trẻ em và có tiên lượng xấu.

Báo cáo ca bệnh: Bệnh nhân nam, 48 tháng tuổi. Bệnh nhân nhập viện vì ngủ nhiều kèm nôn ói trên 3 lần, không sốt trong 2 ngày. Khám lúc nhập viện, bệnh nhân ngủ gà, lơ mơ, thang điểm hôn mê Glasgow E3V2M5, đồng tử 2 bên không đều (bên phải 3 mm, bên trái 5 mm), có phản xạ ánh sáng yếu bên trái, yếu ½ người bên phải. Hình ảnh CT scan có khối tổn thương choán chỗ vùng thái dương, não thất bên và não thất ba trái, kích thước 4x8x6 cm, có vôi hóa, phù não xung quanh, đường giữa lệch phải. Bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp mở nắp sọ, lấy toàn bộ khối u. Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp u biểu mô nội tủy (Vimentin, CK dương tính, EMA, GFAP, Synaptophysin âm tính, Ki67 khoảng 60%). Bệnh nhân được theo dõi trong 23 ngày sau mổ, và được chuyển đến chăm sóc ở bệnh viện tuyến tỉnh trong tình trạng ổn, không có xạ trị, hóa trị trong thời gian này.

Kết luận: U biểu mô nội tủy thần kinh trung ương là u ác tính và không biệt hóa nhất của PNET, thường là ở quanh não thất. Tiên lượng bệnh có thể tốt hơn nếu có thể phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và kèm xạ trị.

Từ khóa: U biểu mô nội tủy ở thần kinh trung ương, u phôi, u phôi với đặc điểm mô học hoa hồng nhiều lớp (ETMR)

SUMMARY

CNS MEDULLOEPITHELIOMA: A RARE AGGRESSIVE BRAIN TUMOR IN CHILD – A CASE REPORT

Overview: Medulloepithelioma of the central nervous system is a rare primitive neuroectodermal tumor of the central nervous system, usually developing in childhood.

Case report:

Forty-eight month-old male patient was hospitalized because of heavy sleep with vomiting. On examination, patient was drowsiness with Glasgow Coma Scale E3V2M5, uneven bilateral pupils (right: 3 mm, left: 5 mm) with weak light reflection of the left eye and weak in the right side. CT-scan showed a left temporal, lateral-third ventricle mass with size 4x8x6 cm calcification, edema, midline deviation to right. The patient was operated by removing the entire tumor. Histopathology and immunohistochemistry were consistented with medulloepithelioma (positive with Vimentin, CK, negative with EMA, GFAP, Synaptophysin, Ki67 about 60%). The patient was followed for 23 days after surgery, and was transferred to the local hospital in good condition without any radio - chemotherapy during this time.

Conclusion: The medulloepithelioma of the central nervous system is the most undifferentiated and malignant of PNET, usually

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phan Xuân Trường
Email: truongxuan100492@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 23.10.2020
Ngày duyệt bài: 27.10.2020

in periventricular. The prognosis may be better if we can make a complete surgical resection and radiotherapy.

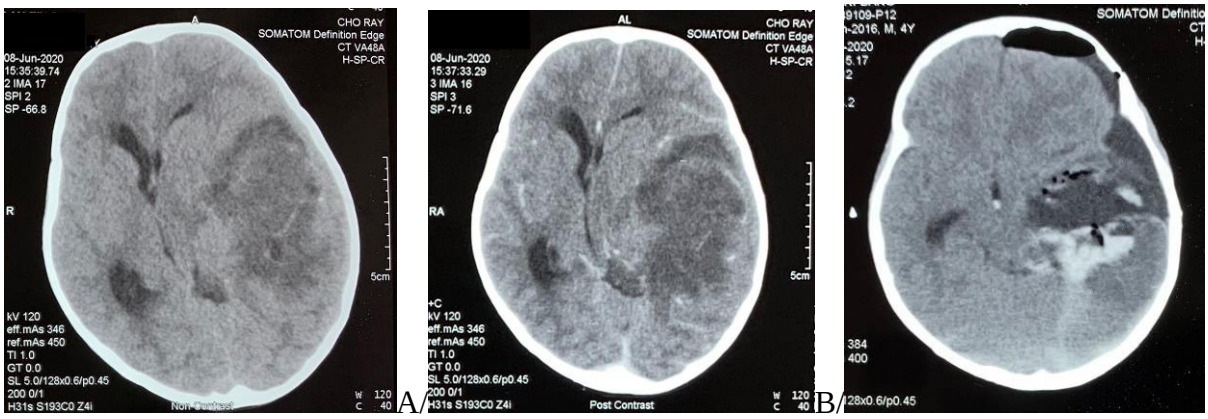
Keywords: medulloepithelioma CNS, embryonic tumor, embryonal tumor with multilayered rosettes

TỔNG QUAN

U biểu mô nội tủy ở thần kinh trung ương là một u phôi hiếm với tỉ lệ khoảng 1 trường hợp mắc bệnh trên 450000-1000000 người, có độ ác cao, thường thấy ở trẻ em với tỷ lệ mắc cao nhất từ 6 tháng đến 5 tuổi, tỉ lệ mắc bệnh ở nam – nữ như nhau và có tiên lượng xấu, thời gian sống trung bình chỉ khoảng 5 tháng [4]. U có xu hướng tiến triển, tái phát và gieo rắc mặc dù đã được điều trị [1,14,12,11]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp em bé 48 tháng tuổi có 1 khối u ở thùy thái dương, não thất bên và não thất ba trái, đã phẫu thuật cắt toàn bộ khối u, được chẩn đoán là u biểu mô nội tủy tại bệnh viện Chợ Rẫy.

BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nam, 48 tháng tuổi, nhập viện vì ngủ nhiều kèm nôn ói trên 3 lần, không sốt trong 2 ngày. Khám lúc nhập viện, bệnh nhân ngủ gà, lơ mơ, đánh giá thang điểm hôn mê Glasgow E3V2M5, đồng tử 2 bên không đều (bên phải 3 mm, bên trái 5 mm), có phản xạ ánh sáng yếu bên trái, yếu ½ người bên phải, cổ mềm, bụng mềm, dấu hiệu sinh tồn trong giới hạn bình thường. Kết quả xét nghiệm máu và sinh hóa tại thời điểm nhập viện có bạch cầu tăng (11,1 G/L), neutrophil ưu thế (80 %). Hình ảnh CT scan có khối tổn thương choán chỗ vùng thái dương, não thất bên và não thất ba trái, kích thước 4x8x6 cm, có vôi hóa, phù não xung quanh, chèn ép não thất, đường giữa lệch sang phải 14 mm, thoát vị mỏm móc trái, bắt thuốc cản quang không đồng nhất (Hình 1). Bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp mở nắp sọ, lấy toàn bộ khối u. Khối u màu trắng nằm trong trục, chảy máu vừa, xâm lấn thùy đảo, bao trong, không ảnh hưởng màng cứng. Sau mổ, bệnh nhân còn yếu 1/2 người phải, được thở máy, sinh hiệu ổn. CT scan sọ não sau mổ có máu tụ ít hố mổ vùng thái dương, đường giữa còn di lệch sang phải, tụ máu dưới màng cứng (Hình 1). Bệnh nhân được theo dõi trong 23 ngày sau mổ, và được chuyển đến chăm sóc ở bệnh viện tuyến tỉnh trong tình trạng ổn. Không xạ tị, hóa trị trong thời gian này.

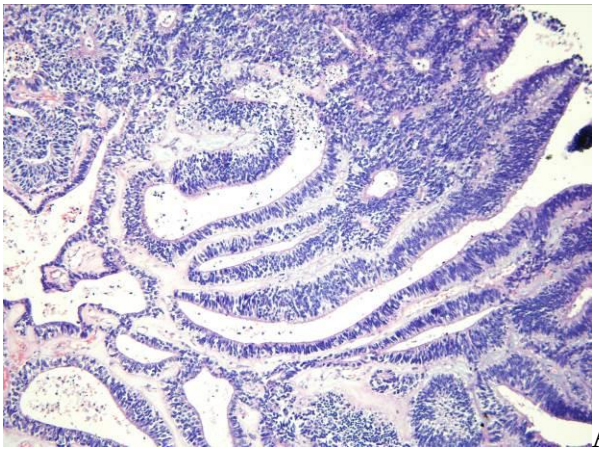


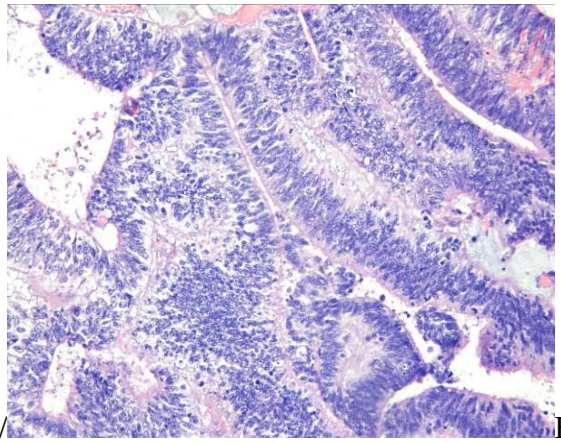
A/ B/ C/

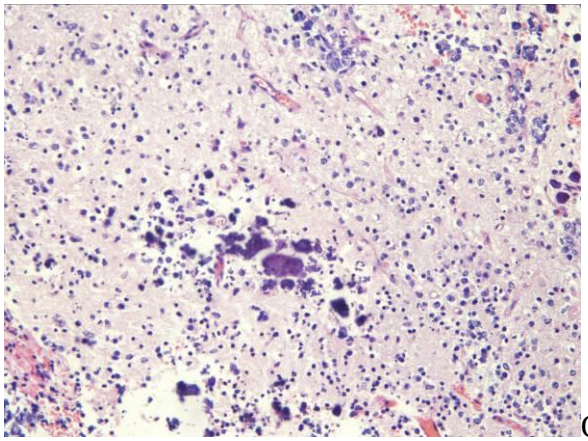
Hình 1: Hình ảnh CT scan có khối tổn thương choán chỗ vùng thái dương, não thất bên và não thất ba trái, giảm tỷ trọng, kích thước 4x8x6 cm, có vôi hóa, phù não xung

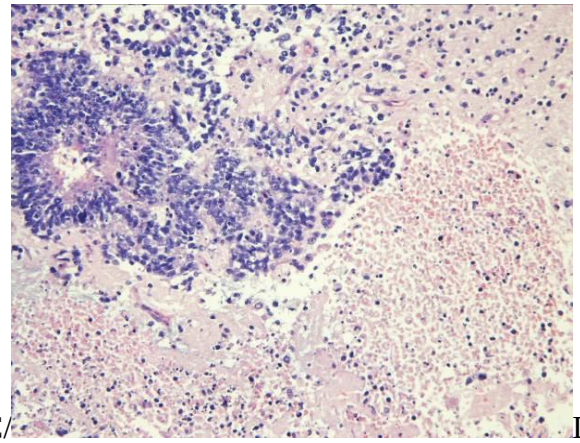
quanh, chèn ép não thất, đường giữa lệch sang phải 14 mm, thoát vị mỏm móc trái (A), bắt thuốc cản quang không đồng nhất (B). Hình ảnh CT scan sọ não sau mổ có máu tụ ít hố mổ vùng thái dương, đường giữa còn di lệch sang phải, tụ máu dưới màng cứng (C).

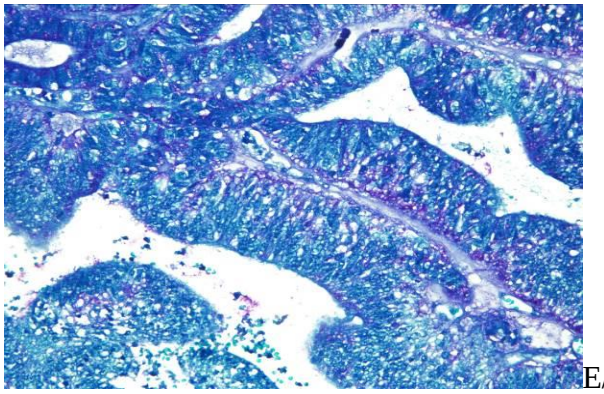
Về đại thể, bệnh phẩm gửi về khoa giải phẫu bệnh bào gồm 2 mẫu mô đường kính từ 1-1,5 cm, màu trắng, mềm được cố định trong formalin đệm trung tính. Trên vi thể hiện diện các tế bào u biểu mô thần kinh sắp xếp giả tầng tương tự ống thần kinh phôi tạo thành dạng nhú, ống hoặc bè. Các tế bào u tương đối lớn, hình trụ hoặc đa giác, tỉ lệ nhân trên bào tương tăng, bào tương ái toan. Nhân có hình bầu dục hoặc tròn có kích thước khác nhau với chất nhiễm sắc dạng hạt với nhiều hạt nhân. Ngoài ra, có vùng hiện diện các đám tế bào biệt hóa kém có nhân tăng sắc, tỉ lệ nhân trên bào tương cao, có vùng sắp xếp dạng giả hoa hồng. Hình ảnh phân bào nhiều, có nơi hoại tử, vôi hóa. Nhuộm PAS dương tính bào tương. Nhuộm hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với Vimentin, CK và âm tính với EMA, GFAP, Synaptophysin, Ki67 khoảng 60% (Hình 2). Với các đặc điểm trên phù hợp với u biểu mô nội tủy thần kinh trung ương.

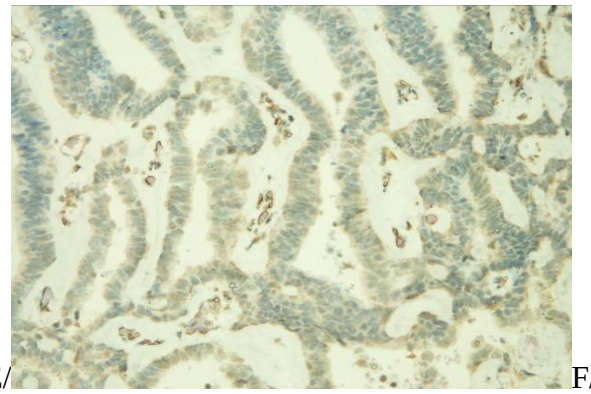

A/

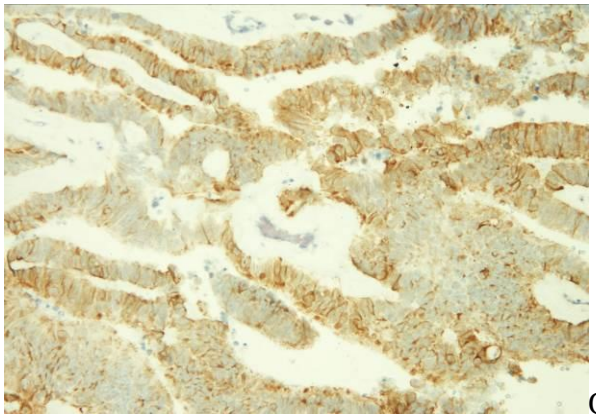

B/

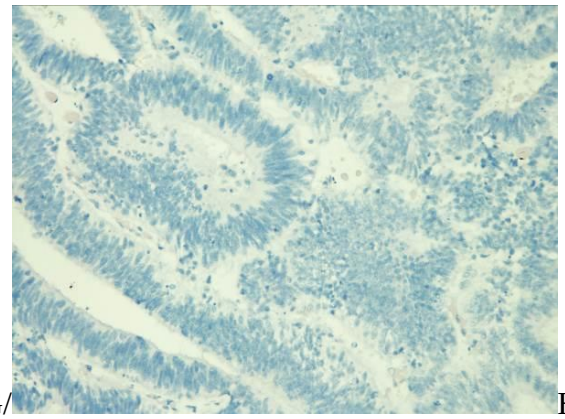

C/

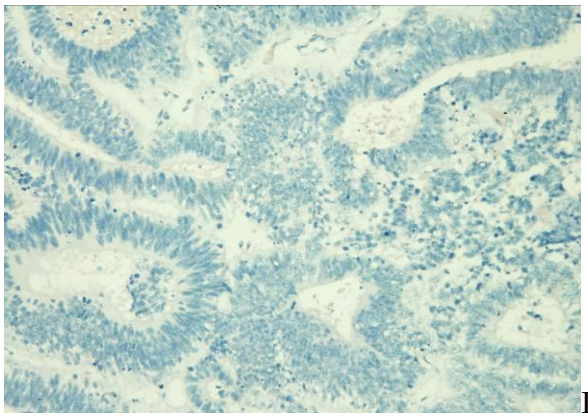

D/

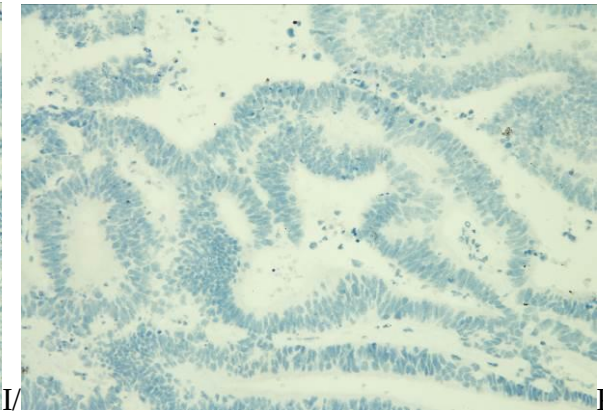

E/

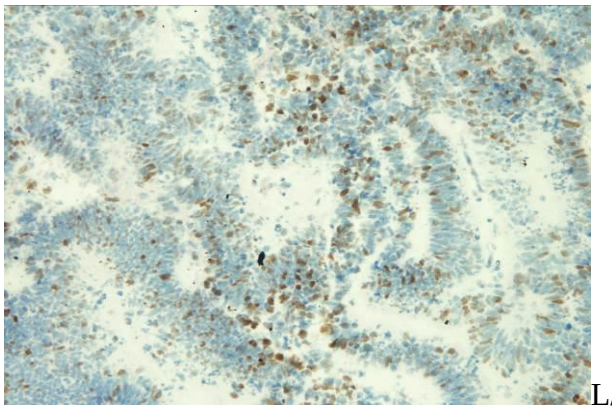

F/


G/


H/


I/


K/


L/

Hình 2: Hình ảnh vi thể hiện diện các tế bào u biểu mô thần kinh sắp xếp giả tầng tương tự ống thần kinh phôi tạo thành dạng nhú, ống hoặc bè. Các tế bào u tương đối lớn, hình trụ hoặc đa giác, tỉ lệ nhân trên bào tương tăng, bào tương ái toan. Nhân có hình bầu dục hoặc tròn có kích thước khác nhau với chất nhiễm sắc dạng hạt với nhiều hạt nhân (A/ HE x100, B/ HE x200). Hiện diện các đám tế bào biệt hóa kém có nhân tăng sắc, tỉ lệ nhân trên bào tương cao, có vùng sắp xếp dạng giả hoa hồng (D/ HE x200). Hình ảnh phân bào nhiều, có nơi hoại tử, vôi hóa (C-D/ HE x200). Nhuộm PAS dương tính bào tương (E/ x200). Tế bào u dương tính với Vimentin (F/ x200), CK (G/ x200) âm tính Synaptophysin (H/ x200), EMA (I/ x200), GFAP (K x200), Ki67 khoảng 60% (L/ x200).

BÀN LUẬN

U biểu mô nội tủy ở não đã được Bailey và Cushing mô tả đầu tiên vào năm 1926. Đây là một u ngoại bì thần kinh nguyên thủy (PNET) ác tính cao, hiếm gặp với tỉ lệ khoảng 1 trường hợp mắc bệnh trên 450000-1000000 người, với tỷ lệ mắc cao nhất từ 6 tháng đến 5 tuổi [1,4,11]. Tỉ lệ mắc bệnh nam nữ như nhau [14].

U biểu mô nội tủy thần kinh trung ương được phân loại là một u phôi của hệ thần kinh trung ương, xếp độ mô học IV trong phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2016 [7]. Ngoài ra, u biểu mô nội tủy cùng chia sẻ nhiều đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và hình thái mô học với các khối phôi khác của hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là u nguyên bào ống nội tủy (ependymoblastoma) và u phôi nhiều sợi tơ thần kinh và dạng hoa hồng thật (embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes -ETANTR). Ba nhóm này thuộc nhóm u phôi với đặc điểm mô học hoa hồng nhiều lớp (embryonal tumor with multilayered rosettes - ETMR) vì có khuếch đại một locus tại nhiễm sắc thể 19q13.42 (liên quan đến cụm C19MC của microRNA).[7].

U biểu mô nội tủy thần kinh trung ương xảy ra phổ biến nhất ở bán cầu não của trẻ dưới 5 tuổi [1]. Vị trí của chúng gặp theo tần suất giảm dần: thùy thái dương, thùy đỉnh, chẩm và thùy trán. Các vị trí khác đã được báo cáo ở dưới lều: thân não, hoặc cầu tiểu não. Các biểu hiện ngoài sọ của u biểu nội tủy bao gồm xương cùng và vùng trước xương cùng, dây thần kinh ngoại vi, xương chậu và mắt. Vị trí trong ổ mắt khá đặc biệt vì nguồn gốc vẫn chưa giải thích được và tiên lượng tốt sau phẫu thuật cắt bỏ mắt [11]. Ngoài ra, u còn được ghi nhận ở tinh hoàn và buồng trứng, nơi chúng đại diện cho các thành phần thần kinh của u tế bào mầm hỗn hợp và hiếm khi thuộc u trung mô hỗn hợp ác tính [1]. Các tác giả ban đầu suy đoán rằng các khối u ở những vị trí này phát sinh như là u nguyên phát từ dấu tích của ống tủy [3], trong khi các tác giả khác lại cho rằng có nguồn gốc u quái [13].

Biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu và phụ thuộc vị trí tổn thương. Thông thường, bệnh nhân có biểu hiện hội chứng tăng áp lực nội sọ có hoặc không có suy giảm thần kinh. Thời gian trung bình của các triệu chứng là 6 tuần [11]. Hình ảnh trên MRI rất khác nhau, chúng thường là giảm tín hiệu so với chất xám ở T1W và đồng - giảm tín hiệu ở T2W, 95% khối u có tăng độ tương phản, đặc biệt

là phần đặc [6]. Hình ảnh MRI trước phẫu thuật là quan trọng để đánh giá sự lan tràn dịch não tủy của khối u. Sự khác biệt về lâm sàng giữa biểu hiện u nội sọ và ngoài sọ có thể gợi ý rằng các khối u này khác nhau về mặt sinh học mặc dù hình thái mô học tương tự nhau [14]. Bệnh nhân này của chúng tôi chỉ được khảo sát bằng CT scan với khối u giảm tỷ trọng, có vôi hóa, phù não xung quanh, đường giữa lệch và bắt thuốc cản quang không đồng nhất.

Việc chẩn đoán u biểu mô nội tủy cần phân biệt với các u thuộc nhóm u phôi với đặc điểm mô học hoa hồng nhiều lớp (ETMR) bao gồm u nguyên bào ống nội tủy (ependymoblastoma), u phôi nhiều sợi tơ thần kinh và dạng hoa hồng thật.

U nguyên bào ống tủy là dạng ETMR được đặc trưng bởi sự sắp xếp dạng nhú, hình ống và dạng bè của các biểu mô thần kinh giả tầng giống như ống thần kinh nguyên thủy. Hình ảnh phân bào nhiều và có xu hướng nằm gần bề mặt lòng ống. Bên cạnh vùng có cấu trúc hình ống và nhú, có những vùng lớn gồm tế bào biệt hóa kém với nhân tăng sắc và tỷ lệ nhân trên bào tương cao. Các hình ảnh hoa hồng nhiều lớp có thể được nhìn thấy. Ngoài ra, có thể hiện diện các vùng trưởng thành thần kinh, tế bào thần kinh đệm, tế bào ống nội tủy, hoặc thậm chí trung mô. Có thể hiện diện các vùng hoại tử và xuất huyết. PAS dương tính giới hạn bên trong màng tế bào [7,11].

U phôi nhiều sợi tơ thần kinh và dạng hoa hồng thật cho thấy cấu trúc nhị dạng gồm vùng nhiều tế bào chứa các cụm tế bào nhỏ dày đặc có nhân tròn hoặc đa giác, bào tương ít, có thể hiện diện cấu trúc hoa hồng nhiều lớp, và các vùng lớn giống sợi/ tơ thần kinh, ít tế bào hạch thần kinh và tế bào thần kinh tân sinh. Trong một số trường hợp, sợi tơ thần kinh có dạng sợi. Các vùng nhiều tế bào chứa nhiều phân bào và thể apoptotic [7].

U nguyên bào ống nội tủy gồm các mảng và cụm tế bào phôi biệt hóa kém có kích thước vừa và nhỏ có tỷ lệ nhân trên bào tương cao kết hợp nhiều cấu trúc dạng hoa hồng nhiều lớp, nhưng thường thiếu mô đệm giống sợi tơ thần kinh và thành phần hạch thần kinh [7].

Về hóa mô miễn dịch, các thành phần biểu mô thần kinh nguyên thủy của ETMR dương tính với Nestin và Vimentin. Các cấu trúc hoa hồng nhiều lớp và ống cũng có thể dương tính với các dấu ấn này với bắt màu giảm chiều đậm độ từ màng đáy đến lòng ống. Các tế bào u còn dương tính khu trú với dấu ấn CK, EMA và CD99, thường âm tính với dấu ấn của thần kinh và tế bào thần kinh đệm. Chỉ số tăng sinh Ki67 khoảng 20 – 80%. Gần đây, protein LIN28A được đề xuất là dấu ấn hỗ trợ chẩn đoán cho ETMR, dương tính mạnh, lan tỏa ở bào tương ở các cấu trúc hoa hồng nhiều lớp và các tế bào nhỏ biệt hóa kém cũng như là cấu trúc nhú-ống của u biểu mô nội tủy. Tuy nhiên, LIN28A không đặc hiệu cho ETMR, nó có thể dương tính ở vài u thần kinh đệm, u tế bào mầm, u quái…[7].

U biểu mô ống nội thần kinh trung ương có tiên lượng xấu và thường tử vong dưới 12 tháng kể từ khi chẩn đoán [14,7]. Tuy nhiên, nếu bệnh biểu hiện ngoài sọ thì tiên lượng thuận lợi hơn [14]. Trong các trường hợp đầu tiên được mô tả bởi Karch và Urich, tất cả

đều tử vong trừ một trường hợp sống sót duy nhất phát sinh từ xương cùng [5].

Phương pháp điều trị lý tưởng đối với u biểu mô tủy não là cắt bỏ toàn bộ khối u sau đó xạ trị. Vai trò của xạ trị đã được khẳng định rõ ràng, với hầu hết các trường hợp được báo cáo là có thời gian sống sót khá dài [2]. Dựa trên dữ liệu các trường hợp u biểu mô nội tủy được báo cáo, Müller và cộng sự tính toán tỉ lệ sống sót chung (OS) trong 3 năm là 30 ± 7%. Trong đó, nhóm bệnh nhân trải qua cắt bỏ khối u hoàn toàn ban đầu có tỷ lệ sống sót chung tốt nhất, trong khi bệnh còn sót lại u hoặc chỉ sinh thiết thường tử vong sớm (OS 5 năm là 91 ± 9% so với 13 ± 8%, p <0,001). Mặc dù phương pháp điều trị tối ưu hiện vẫn chưa được biết, nhưng mức độ loại bỏ khối u ban đầu cần được xem xét khi quyết định điều trị bổ trợ. Bất cứ khi nào có thể, phẫu thuật thứ phát nên được thực hiện trong trường hợp có khối u vẫn còn tồn tại [9]. Xạ trị dường như có hiệu quả. Bouhoula [2] và Matsumoto [8] báo cáo 3 trường hợp sống sót lâu dài sau phẫu thuật cắt bỏ u hoàn toàn và xạ tị hỗ trợ duy nhất. Vì kết quả kém sau khi cắt bỏ khối u không hoàn toàn, điều trị bổ trợ dường như là bắt buộc. Hóa trị bổ trợ có thể có tác dụng hữu ích đối với một số tác giả nhưng chỉ định rộng rãi vẫn còn tranh cãi [11]. Tuy nhiên, trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân được cắt bỏ hoàn toàn khối u và được theo dõi trong 28 ngày, xuất viện trong tình trạng ổn nhưng không có xạ trị.

Kết quả của điều trị u có thể liên quan đến một số yếu tố dự đoán tiên lượng tốt: vị trí trên lều, phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ u, không có lan tràn dịch não tủy [11].

Norris và cộng sự. [10] đã trình bày một trường hợp u biểu mô nội tủy có dịch não tủy dương tính cho thấy thời gian sống thêm chỉ 15 tháng mặc dù đã phẫu thuật cắt bỏ khối u hoàn toàn và điều trị bổ trợ tích cực. Sự lan tràn của khối u khi chẩn đoán dường như làm cho tiên lượng xấu đi. Do đó, những trường hợp bệnh đã di căn thì việc áp dụng phương pháp điều trị bổ trợ chuyên sâu tích cực cần được cân nhắc [9].

Trong phân tích của Müller và cộng sự, bệnh nhân có vị trí khối u trên lều có tỉ lệ sống sót chung 5 năm là 30 ± 10%, trong khi bệnh nhân có vị trí khối u dưới lều có OS là 23 ± 12%. Ngoài ra, 14 bệnh nhân trên 4 tuổi có tỷ lệ sống sót cao hơn 25 bệnh nhân dưới 4 tuổi khi được chẩn đoán (OS 5 năm là 50 ± 13% so với 18 ± 8%, p = 0,035) [9].

KẾT LUẬN

U biểu mô nội tủy thần kinh trung ương là u phôi hiếm, có độ ác cao. Nó ảnh hưởng đến trẻ nhỏ và có thể có ở bất kỳ vị trí nào trong thần kinh trung ương. Lâm sàng và hình ảnh học không đặc hiệu. Chỉ có mô học với hóa mô miễn dịch giúp xác nhận chẩn đoán. Tiên lượng có thể tốt hơn nếu chúng ta có thể phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và điều trị bổ trợ sau đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bansil R, Kindra A, Mansoori N, et al. (2016).** "Cerebral Medulloepithelioma: A Rare Aggressive Brain Tumor in Child – A Case Report". Indian Journal of Neurosurgery; 05(01):055-8.
2. **Bouhoula A, Boubaker A, Kallel J et al. (2010).** "Central nervous system

medulloepithelioma. A report of three cases". Neurochirurgie; 56:395–400.

3. **Durkin-Stamm MV, Gilbert EF, et al. (1978).** "An unusual dysplasia-malformationcancer syndrome in two patients". Am J Med Genet; 1: 279-289.
4. **Gologorsky D, Schefler AC, Williams BK, et al. (2011).** "Medulloepithelioma: invasive versus noninvasive diagnostic methods and their impacts on outcome". Retinal Cases & Brief Reports 5:33–36.
5. **Karch SB, Urich H. (1972).** "Medulloepithelioma: definition of an entity". J Neuropathol Exp Neurol 31:27–53.
6. **Lawandy S, Hariri OR, Miulli DE, et al. (2012).** "Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in an adult: a case report and review of the literature". J Med Case Rep; 6:361.
7. **Louis DN., Ohgaki H, et al. (2016).** WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 207.
8. **Matsumoto M, Horiuchi K, Sato T et al. (2007).** "Cerebral medulloepithelioma with long survival". Neurol Med Chir (Tokyo); 47:428–33.
9. **Müller K, Zwiener I, Welker H, et al. (2011).** "Curative treatment for central nervous system medulloepithelioma despite residual disease after resection. Report of two cases treated according to the GPHO Protocol HIT 2000 and review of the literature". Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al] ;187(11):757-62.
10. **Norris LS, Snodgrass S, Miller DC et al. (2005).** "Recurrent central nervous system medulloepithelioma: response and outcome following marrow-ablative chemotherapy with stem cell rescue". J Pediatr Hematol Oncol; 27:264–6.
11. **Oumghar N, Hazmiri FE, El Omrani A, et al. (2017).** "Posterior cerebral fossa medulloepithelioma: report of a case". BMC Clinical Pathology ;17(1):23.
12. **Shoag J, Cavanaugh AA, Reichbach J, et al. (2020).** "Medulloepithelioma, An Embryonal Tumor of the Central Nervous System, the Eye and the Optic Nerve, Review of the Clinical Behavior, Cytogenetic and Molecular Characteristics". Biomedical Journal of Scientific & Technical Research ;26(3):20072-7.
13. **Somjee S, Craver R, Kallagowdar C, Yu LC. (2004).** "Presacral medulloepithelioma--de novo or teratomatous?". Pediatr Hematol Oncol; 21: 85-91.
14. **Tran HH, McNall-Knapp RY, Gross NL, et al. (2016).** "Medulloepitheliomatous component of immature teratoma lacks amplification at chromosome 19q13.42 locus: Report of a case". International Journal of Clinical and Experimental Pathology ;9:345-52.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP CARCINÔM KHÔNG BIỆT HÓA DẠNG CƠ VÂN Ở TỤY

Dương Thanh Tú*, Kiều Minh Quới, Phan Đặng Anh Thư*, Nguyễn Văn Thành****

TÓM TẮT

Tổng quan: Carcinôm không biệt hóa của tụy là một nhóm tổn thương tân sinh ác tính gồm 3 dạng: carcinôm không biệt hóa dạng thoái sản, carcinôm không biệt hóa dạng sarcôm và carcinosarcôm. Carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân là một dạng hiếm gặp của carcinôm không biệt hóa dạng sarcôm. Chúng tôi báo cáo một trường hợp carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy phát hiện ở giai đoạn bệnh tiến triển.

Báo cáo case bệnh: Bệnh nhân nam 65 tuổi, nhập viện vì đau bụng tăng dần. Qua các xét nghiệm hình ảnh học, phát hiện khối u 10cm ở thân và đuôi tụy, dính với thân vị và mô mỡ quanh tụy. Bệnh nhân được phẫu thuật thăm dò sinh thiết, phát hiện khối u đã xâm lấn các cơ quan lân cận như dạ dày, tá tràng, động mạch thân tạng, mạc treo đại tràng ngang. Trên mô bệnh học, khối u được cấu tạo bởi các tế bào u với bào tương nhiều, ái toan, nhân dị dạng nằm lệch bên, hạt nhân rõ, giàu phân bào. Trên hóa mô miễn dịch tế bào u dương tính với CK, EMA và âm tính với CD138, SOX-10.

Kết luận: Carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy về mặt hình thái là một tân sinh hiếm gặp. Mô bệnh học mang đặc điểm của sarcôm cơ vân nhưng có kiểu hình miễn dịch của một ung thư biểu mô không biệt hóa. Theo y văn, bên cạnh hình thái học đặc biệt, nhóm tổn thương này còn biểu hiện kiểu gen không đồng nhất gồm hai loại: mất biểu hiện SMARCB1 và đột biến KRAS. U thường được phát hiện ở giai đoạn trễ khi bệnh đã lan tràn, tiên lượng sống còn thường rất thấp. Việc chẩn đoán chính xác loại mô học của tổn thương hiếm gặp này có thể trở nên cần thiết cho các phương pháp điều trị trong tương lai.

Từ khóa: ung thư tụy, carcinôm không biệt hóa, carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tụy, carcinôm không biệt hóa dạng sarcôm.

SUMMARY

PANCREATIC UNDIFFERENTIATED RHABDOID CARCINOMA: A CASE REPORT

Background: Pancreatic undifferentiated carcinoma is a group of malignant neoplasms including anaplastic undifferentiated carcinoma, sarcomatoid undifferentiated carcinoma and carcinosarcoma. Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma is a rare morphologic pattern of sarcomatoid undifferentiated carcinoma. We report a rare case of pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma that was found at advanced-stage disease.

Case report: 65-year-old male patient hospitalized with increasing abdominal pain. By

**Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Khoa Y, Đại học Y Dược Tp. HCM*

***Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung bướu Tp. HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thanh Tú

Email: duongthanhtu@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 13.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 19.10.2020

Ngày duyệt bài: 28.11.2020

imaging tests, 10cm tumor was discovered in the body and tail of pancreas. Tumor showed invasion to gastric body and adipose tissue around the pancreas. Exploratory surgery was performed to examine the invasive growth of tumor. Tumor had invaded several nearby organs such as stomach, duodenum, celiac trunk artery and transverse mesocolon. Tumor was histologically composed of cells with abundant eosinophilic cytoplasm, eccentrically located pleomorphic nuclei, and prominent nucleoli. Mitotic figures were easy to find. Tumor cells showed positive reactivity for CK, EMA and negative for CD138, SOX-10.

Conclusion: Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma is morphologically a rare neoplasm. Although pathologic findings of tumor show several features of rhabdoid cell differentiation, immunohistochemical reactivities demonstrate pattern of undifferentiated carcinoma. According to medical literatures, this tumor is molecularly divided into 2 subtypes: loss of SMARCB1 expression and KRAS mutation. Recognition and appropriate subtyping of these rare variants might become necessary for future therapeutic strategies.

Keywords: pancreatic cancer, undifferentiated carcinoma, Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma

TỔNG QUAN

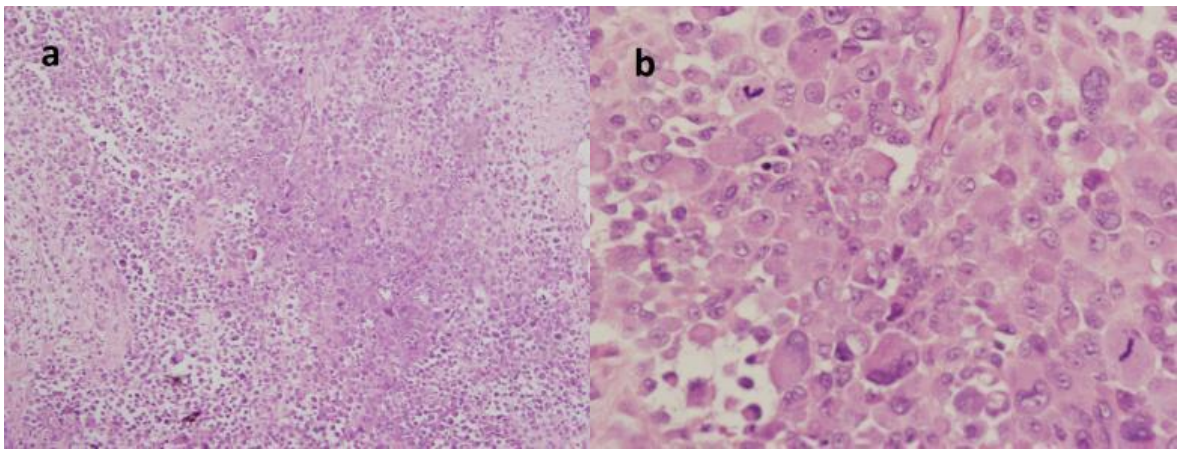
Theo phân loại của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2019 về u đường tiêu hóa, Nhóm ung thư biểu mô tuyến tụy chia làm 4 loại chính: carcinôm ống tuyến tụy, carcinôm tế bào nang tuyến tụy, u nguyên bào tụy và nhóm u đặc giả nhú [17]. Carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân là một dạng hình thái hiếm gặp trong carcinôm không biệt hóa [17]. U với biệt hóa dạng cơ vân thường gặp ở nhiều cơ quan khác nhau dưới dạng sarcôm cơ vân ở trẻ em hoặc các loại sarcôm khác có biệt hóa cơ vân, hoặc trong một số ít carcinôm có biệt hóa cơ vân [1,7]. Đặc điểm hình thái học đặc trưng của các tổn thương này là sự hiện diện của các tế bào dạng cơ vân, là những tế bào có nhân lệch bên, bào tương nhiều, ái toan và có vân [1,6,19]. Ở tuyến tụy, carcinôm có biệt hóa cơ vân được biết đến vơi nhiều tên gọi khác nhau (carcinôm tuyến dị dạng, carcinôm dị dạng, carcinôm tế bào khổng lồ dị dạng, carcinôm thoái sản) [1,17]. Năm 1997, Nishihara lần đầu tiên báo cáo một trường hợp ung thư tụy được định danh là carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy [1,3,4,5,9,10,11], cho tới nay ngày càng có nhiều báo cáo về thể bệnh này, cũng như vài nghiên cứu đi sâu vào đặc điểm sinh học phân tử của loại u này. Trên thực tế, carcinôm không biệt hóa dạng sarcôm thường có cấu tạo bởi các tế bào hình thoi, có thể gặp các thành phần trung mô khác như xương và sụn [1,17]. Tuy nhiên, carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân thường rất hiếm gặp, dưới 1% [17].

BÁO CÁO CA

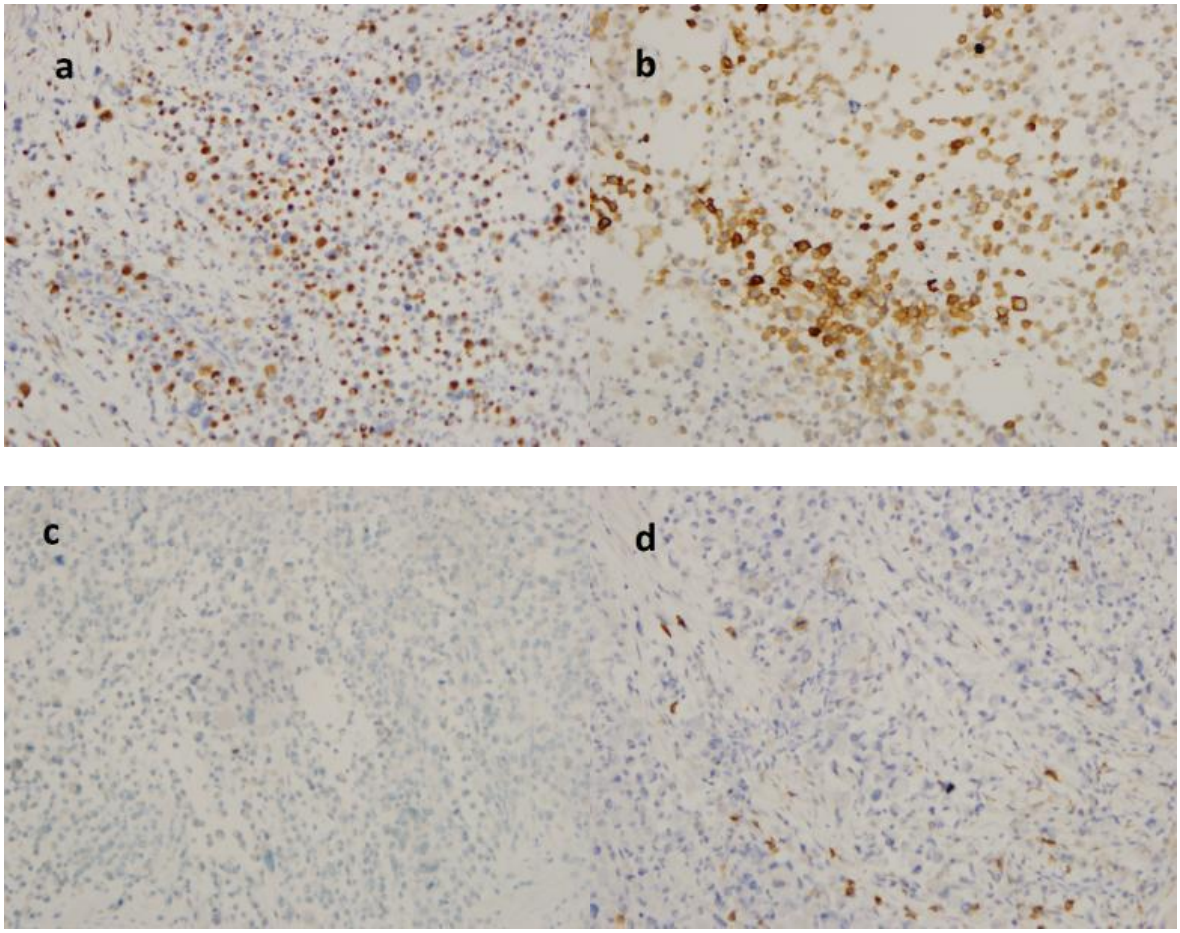
Bệnh nhân nam 65 tuổi, nhập viện vì đau bụng tăng dần trong hai tháng gần đây. Sụt cân nhanh, khoảng 10kg trong vòng 3 tháng. Siêu âm và CT Scan phát hiện khối u vùng thân và đuôi tụy. Trên hình ảnh học khối u có hình ảnh một khối giảm đậm độ, bờ đa cung, không đều, dính thân vị, thâm nhiễm mỡ xung quanh, kích thước 10x7cm. Đánh giá trong lúc phẫu thuật, u vùng thân và đuôi tụy kích thước lớn hơn 10cm, trắng, sượng cứng. U lan sát vùng cổ tụy, xâm lấn động mạch thân tạng, xâm lấn mạc treo đại tràng

ngang, xâm lấn góc Treitz và mặt sau dạ dày. Vì tính chất xâm lấn rộng của khối u, đánh giá không thể phẫu thuật triệt để nên bệnh nhân được tiến hành sinh thiết khối u, dẫn lưu Drain – Hemovac.

Trên mô bệnh học, u cấu tạo bởi các tế bào có nhân dị dạng, kích thước khác nhau, nằm lệch bên, nhân sáng, hạt nhân rõ, đỏ. Bào tương của tế bào nhiều, ái toan. Tế bào nhân quái và tế bào nhiều nhân rải rác khắp u. Phân bào nhiều, có sự hiện diện của phân bào bất thường. Các tế bào u sắp xếp rải rác hoặc thành từng đám. Nhiều vùng hoại tử. Dựa vào đặc điểm giải phẫu bệnh, chúng tôi nghĩ nhiều đến các tổn thương đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào dạng cơ vân. Carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy là chẩn đoán nghĩ đến hàng đầu vì sự phù hợp cả lâm sàng và giải phẫu bệnh. Sarcôm cơ vân thường rất hiếm gặp ở tuyến tụy và ở người lớn tuổi. Melanôm tế bào dạng cơ vân (Rhabdoid Melanoma) có thể gặp ở người lớn tuổi nhưng vị trí u không phù hợp. Tuy nhiên để loại trừ hoàn toàn chúng tôi có tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn SOX-10. Tế bào u có nhân lệch tâm bào tương nhiều, có thể nghĩ đến u tương bào đơn độc ngoài tủy tuy nhiên CD138 âm tính nên loại trừ khả năng này. Trên hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với các dấu ấn biểu mô CK, EMA, âm tính với SOX-10, CD138. Kết luận sau khi đánh giá mô bệnh học và hóa mô miễn dịch là carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy (Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma).



Hình 1: Đặc điểm giải phẫu bệnh của carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy.
(a) Ở độ phóng đại x100, các tế bào u sắp xếp lan tỏa hoặc thành từng đám.
(b) Ở độ phóng đại x400, u cấu tạo bởi các tế bào có nhân dị dạng, kích thước khác nhau, nằm lệch bên, nhân sáng hạt nhân rõ, đỏ. Bào tương của tế bào nhiều, ái toan.
U giàu hình ảnh phân bào.



Hình 2: Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch ở độ phóng đại x200. (a,b), Tế bào u bắt màu bào tương với dấu ấn CK và EMA, (c, d) Tế bào u hoàn toàn mất biểu hiện với dấu ấn SOX-10 và CD138.

IV. BÀN LUẬN

Carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân là một ung thư hiếm gặp ở tụy, được xếp trong phân loại carcinôm không biệt hóa dạng sarcôm thuộc nhóm carcinôm ống tụy theo phân loại của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2019 [17]. Trong các nghiên cứu trước, việc định danh carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân, nhìn chung còn khá khó khăn, đa số được xếp vào nhóm carcinôm tế bào dị dạng hoặc carcinôm thoái sản [1]. Trường hợp carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tụy được Sommers và Meissner mô tả lần đầu tiên dưới tên gọi carcinôm dị dạng (pleomorphic carcinoma). Báo cáo được thực hiện dựa trên hồi cứu 142 case tử thiết bệnh nhân ung thư tụy, trong đó có 3 case có sự hiện diện của tế bào dạng cơ vân [16]. Ung thư tụy dạng này rất hiếm gặp, chiếm dưới 1% theo hồi cứu y văn 46 case từ năm 1968 [1].

Trong nghiên cứu của Agaimy và cộng sự, u phân bố đều ở cả hai giới và trong độ tuổi từ 44 đến 96 tuổi (trung bình là 65 tuổi) [1]. Tuy nhiên, theo Sano và cộng sự u thường gặp ở nam (tỷ lệ nam:nữ là 2:1) với phân bố tuổi từ 44-76 (tuổi trung bình: 61 tuổi) [15]. Bệnh nhân trong báo cáo là nam

giới, 65 tuổi, khá tương hợp với các nghiên cứu này. Khối u thường nằm ở thân và đuôi tụy [15,12,18], tuy nhiên một số báo cáo có đề cập đến những trường hợp u nằm ở đầu tụy và vùng không xác định của tụy [1,14].

Ung thư tụy nói chung và carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân nói riêng thường xuất hiện trong bệnh cảnh ung thư tiến triển thường không còn chỉ định phẫu phuật và tiên lượng sống còn rất thấp [1,2,15,8,12,14,18]. Đa số bệnh nhân có di căn hạch và di căn gan hoặc một số trong bệnh cảnh khối u tụy xâm lấn các cơ quan lân cận như dạ dày, tá tràng hoặc gieo rắc phúc mạc [1,8,14,18]. Trong báo cáo hàng loạt case của Sano và cộng sự trên tử thiết 6 bệnh nhân, đa số bệnh nhân với bệnh cảnh rất nặng, báng bụng lượng nhiều, u xâm lấn đa cơ quan [15]. Cả 6 bệnh nhân trong nghiên cứu này đều không có chỉ định phẫu thuật, hai trong số này được hóa trị, số còn lại chỉ chăm sóc giảm nhẹ. Trong nghiên cứu của Agaimy và cộng sự, 35,7% bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật [1]. Tiên lượng sống của ung thư tụy này rất thấp, một số bệnh nhân chết ngay sau khi phẫu thuật, hoặc vài ngày sau phẫu thuật [1,15]. Thời gian sống còn cao nhất là 3 năm [15] thời gian sống còn trung bình là 6 tháng [18]. Bệnh nhân trong báo cáo này, nhập viện với bệnh cảnh sụt cân, u lớn xâm lấn đa cơ quan, và không còn chỉ định phẫu thuật, tiên lượng của bệnh nhân rất xấu.

Theo y văn, về mặt đại thể, u dạng đặc có kích thước lớn, từ 3 đến 30 cm [1,15]. Mặt cắt u không đồng nhất, màu trắng hoặc nâu vàng, nhiều vùng xuất huyết hoại tử [1,15]. Mô u xâm lấn mô tụy xung quanh và các cấu trúc lân cận [1]. Ở bệnh nhân này, u có kích thước 10cm, mặt cắt trắng, sượng cứng. Có thể giải thích lý do về sự khác biệt này là do thành phần u. Đặc điểm mô bệnh học khá đặc biệt với sự lan tỏa tế bào ung thư dạng cơ vân, một số vị trí tế bào kết thành nhóm nhỏ không có sự hiện diện của các thành phần khác. Vì bệnh nhân không được phẫu thuật nên bệnh phẩm có được chỉ là mẫu sinh thiết nhỏ, có thể khối u chỉ chứa một thành phần như mẫu sinh thiết, cũng có thể mẫu sinh thiết nhỏ không đại diện hết cho toàn bộ khối u. Theo y văn, carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân thường có cấu tạo nhiều dạng mô học như thành phần tế bào hình thoi sắp sếp theo dải dạng sarcôm, thành phần biểu mô tuyến và thành phần tế bào dạng cơ vân [2,8,12, 15,18]. Thành phần tế bào dạng cơ vân thường dao động từ 15-80% [1,15]. Các tế bào này dị dạng, nhiều kích thước, với nhân sáng nằm lệch bên, hạt nhân đỏ, rõ, bào tương nhiều ái toan. U thường dương tính với CK, EMA, Vimentin và KL-1, âm tính với CD34, CD117/c-kit, synaptophysin, chromogranin A, S-100, calretinin, và HMB-45 [1,15]. Đặc điểm sinh học phân tử của nhóm u này thường mất biểu hiện SMARC1 [1,17] hoặc đột biến gene KRAS [1]. Nắm được bất thường sinh học phân tử cúa nhóm bệnh này có thể góp phần vào các hướng nghiên cứu phương pháp điều trị giảm nhẹ của loại ung thư xâm lấn này bằng các liệu pháp nhắm trúng đích.

V. KẾT LUẬN

Carcinôm không biệt hóa dạng cơ vân của tuyến tụy là một nhóm u ác hiếm gặp thường phát hiện ở giai đoạn tiến xa của bệnh, khi mà bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật, điều trị chủ yếu là chăm sóc giảm nhẹ có hoặc không kèm theo hóa trị. U có hình thái học đặc biệt với các tế bào biệt hóa dạng cơ vân với các tỷ lệ thay đổi, dễ dàng chuẩn đoán nhầm với các tổn thương có sự hiện

diện của tế bào dạng cơ vân và đặc biệt là ở những mẫu sinh thiết nhỏ. Hóa mô miễn dịch có thể giúp ích cho chẩn đoán với sự biểu hiện của các dấu ấn đặc trưng cho u biểu mô. U thường mất biểu hiện của SMARC1 hoặc đột biến gen KRAS. Việc chẩn đoán chính xác loại mô học của tổn thương hiếm gặp này có thể trở nên cần thiết cho các phương pháp điều trị trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Agaimy A, Haller F, Frohnauer J, Schaefer IM và cộng sự (2015).** Pancreatic undifferentiated rhabdoid carcinoma: KRAS alterations and SMARCB1 expression status define two subtypes. Mod Pathol, 28(2):248-60.
2. **Alguacil-Garcia A, Weiland LH (1977).** The histologic spectrum, prognosis, and histogenesis of the sarcomatoid carcinoma of the pancreas. Cancer, 39:1181–1189.
3. **Al-Nafussi A, O'Donnell M (1999).** Poorly differentiated adenocarcinoma with extensive rhabdoid differentiation: clinicopathological features of two cases arising in the gastrointestinal tract. Pathol Int, 49:160–163.
4. **Chadha MK, LeVea C, Javle M và cộng sự (2004).** Anaplastic pancreatic carcinoma. A case report and review of literature. J Pancreas, 5:512–515.
5. **Cho YM, Choi J, Lee OJ và cộng sự (2006).** SMARCB1/INI1 missense mutation in mucinous carcinoma with rhabdoid features. Pathol Int, 56:702–706.
6. **Fanburg-Smith JC, Hengge M, Hengge UR và cộng sự (1988).** Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases. Ann Diagn Pathol, 2:351–362.
7. **Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW (2019),** Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 7th Edition. Philadenphia: Elsevier, tr. 652-688.
8. **Guillan RA (19680.** Pleomorphic adenocarcinoma of the pancreas. An analysis of five cases. Cancer, 21:1072–1079.
9. **Jamali M, Serra S, Chetty R (2007).** Adenosquamous carcinoma of the pancreas with clear cell and rhabdoid components. A case report. J Pancreas, 8:330–334.
10. **Kuroda N, Iwamura S, Fujishima N và cộng sự (2007).** Anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features and hyaline globule-like structures. Med Mol Morphol, 40:168–171.
11. **Kuroda N, Sawada T, Miyazaki E và cộng sự (2000).** Anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features. Pathol Int, 50:57–62.
12. **Layfield LJ, Bentz J (2008).** Giant-cell containing neoplasms of the pancreas: an aspiration cytology study. Diagn Cytopathol, 36:238–244.
13. **Nishihara K, Katsumoto F, Kurokawa Y và cộng sự (1997).** Anaplastic carcinoma showing rhabdoid features combined with mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas. Arch Pathol Lab Med, 121:1104–1107.
14. **Reyes CV, Crain S, Wang T (1980).** Pleomorphic giant cell carcinoma of the pancreas: a review of nine cases. J Surg Oncol, 15:345–348.
15. **Sano M, Taku H, Hayashi E, Noda H và cộng sự (2014).** Clinicopathological characteristics of anaplastic carcinoma of the pancreas with rhabdoid features. Virchows Arch. 465(5):531-8.
16. **Sommers SC, Meissner WA (1954).** Unusual carcinomas of the pancreas. Arch Path, 58:101–111.
17. **The WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019),** WHO classification of tumours of the digestive system, 5th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer, tr.328-329.
18. **Tschang TP, Garza-Garza R, Kissane JM (1977).** Pleomorphic carcinoma of the pancreas: an analysis of 15 cases. Cancer, 39:2114–2126.
19. **Wick MR, Ritter JH, Dehner LP (1995).** Malignant rhabdoid tumors: a clinicopathologic review and conceptual discussion. Semin Diagn Pathol, 12:233–248.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM: LYMPHÔM TẾ BÀO DIỆT TỰ NHIÊN/T TÝP MŨI NGUYÊN PHÁT Ở DA

Trần Hương Giang*, Lê Ngọc Quỳnh Thơ*, Lê Phương Thảo**

TÓM TẮT

Mở đầu: Lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T týp mũi là một thực thể lymphôm không Hodgkin không thường gặp, liên quan đến nhiễm EBV. Mặc dù 60-90% biểu hiện với một khối u ở vùng đường giữa mặt, phá huỷ các cấu trúc xung quanh, nhưng cũng có thể biểu hiện nguyên phát hay thứ phát ở các vị trí khác ngoài vùng mũi, trong đó thường gặp nhất là da. Đây là loại lymphôm hiếm gặp với tiên lượng xấu, không đáp ứng hoá trị và bệnh nhân thường tử vong trong vòng vài tháng sau chẩn đoán.

Báo cáo trường hợp

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 67 tuổi đến khám với nhiều vết loét sâu ở mông và chân hai bên kích thước từ 2-5 cm xuất hiện và diễn tiến nhanh trong 3 tháng, không đáp ứng với điều trị kháng sinh. Bệnh nhân không có các triệu chứng mũi hầu hay toàn thân nào khác. Tổn thương này được sinh thiết và làm giải phẫu bệnh lý. Hình ảnh vi thể ghi nhận sự thâm nhiễm của tế bào dòng lympho không điển hình, kích thước nhỏ đến trung bình viền xung quanh các tế bào mỡ trưởng thành của mô mỡ dưới da, có tính hướng thượng bì rõ, hướng mạch máu và phá huỷ mạch máu, phân bào nhiều và hoại tử lan rộng. Hoá mô miễn dịch cho thấy dương tính lan toả với CD3, CD56, âm tính với CD20, CD4, CD8, CD30. Chỉ số tăng trưởng (Ki-67) rất cao (80%) và EBER dương tính lan toả. Kết quả chụp cộng hưởng tử (MRI) đầu mặt cổ và nội soi mũi họng không ghi nhận bất thường. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T týp mũi nguyên phát ở da. Đây là trường hợp hiếm gặp, tiến triển lâm sàng nhanh và tiên lượng xấu.

Kết luận: Lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T týp mũi nguyên phát ở da là loại ung thư hiếm gặp, tiến triển nhanh và tiên lượng xấu. Chẩn đoán phân biệt bao gồm lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T týp mũi di căn da, lymphôm T gamma delta nguyên phát ở da, u sùi dạng nấm, lymphôm T dạng viêm mỡ dưới da, lymphôm tế bào to thoái sản nguyên phát ở da, lymphôm T ngoại biên không đặc hiệu. Cần phải kết hợp lâm sàng, hình ảnh học với hình ảnh vi thể cũng như hoá mô miễn dịch để chẩn đoán xác định

Từ khoá: lymphôm, tế bào diệt tự nhiên/T ngoài hạch, da

SUMMARY

PRIMARY CUTANEOUS EXTRANODAL NATURAL KILLER/T-CELL NASAL TYPE LYMPHOMA: A CASE REPORT

Introduction: Extranodal natural killer/T-cell lymphoma nasal type (ENKL-NT), which is an uncommon non-Hodgkin lymphoma, is associated with latent EBV infection. Approximately 60-90% of cases present as a midline face mass with surrounding architecture destruction. Moreover, this entity is also reported

**Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*
***Bệnh viện Truyền Máu – Huyết Học TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Quỳnh Thơ
Email: quynhthohvt@gmail.com
Ngày nhận bài: 15.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020
Ngày duyệt bài: 6.11.2020

in extra-nasal sites and skin is the most common. Primary cutaneous ENKL-NT is a relatively rare disease associated with aggressive tumor cell behavior and poor prognosis despite high-dose chemotherapy and radiotherapy. According to previous studies, the majority of patients succumbed within a short time (<1 year).

Case report: We report the case of a 67-year-old woman that came to the outpatient clinic with multifocal lesions in legs and buttocks developed over three months. The lesions were 2-5 cm in size, ulcerated deeply in the center. The patient did not have any nasal or systemic symptoms such as nasal obstruction, bloody rhinorrhea, or unexplained fever. The first cutaneous biopsy indicated an acute skin inflammatory condition. Anti-inflammatory treatment did not improve the patient's condition so that she was then admitted to our hospital. These skin lesions were re-biopsied and the patient was diagnosed with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL-NT), as tumor cells were positive for CD3, CD56, EBER and negative for CD20, CD4, CD8, CD30 with a relatively high proliferative index (Ki67 ~ 80%). Further examinations such as head and neck MRI and nasal endoscopy did not reveal any other tumors. The patient was diagnosed with primary cutaneous ENKL-NT and was treated with DeVIC regimen, but show no improvement. Three months later, the patient died from sepsis-related complications. This is a rare but aggressive disease with poor prognosis despite multi-agent systemic chemotherapy.

Conclusion: The prognosis of primary cutaneous ENKTL, nasal type, is very poor and most patients die a few months after the diagnosis, being the estimated 5-year survival of 0%. The differential diagnosis is broad including ENKTL-NT involving skin, cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma, mycosis fungoides, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified.

Keywords: lymphoma, extranodal natural killer/T-cell, skin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T ngoài hạch (ENKTL) týp mũi là loại lymphôm ít gặp, thường gặp hơn ở châu Á so với các nước phương tây. Hầu hết bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng ở vùng mũi hầu như nghẹt mũi, viêm xoang, chảy máu mũi, loét do khối u ở vùng mũi phá huỷ cấu trúc xung quanh. Sang thương da của loại lymphôm này thường là những mảng, u, hay ổ loét có giới hạn rõ. ENKTL týp mũi biểu hiện ở da có tiến triển rất nhanh với thời gian sống trung vị ít hơn 12 tháng. EBV biểu hiện trong hầu hết các trường hợp ENKTL týp mũi, gợi ý một cơ chế sinh bệnh liên quan đến nhiễm loại virus này. Thậm chí, nếu không có biểu hiện của EBV thì theo tổ chức y tế thế giới (WHO) cần phải rất nghi ngờ chẩn đoán này, đặc biệt là ở các vị trí ngoài vùng mũi hầu.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

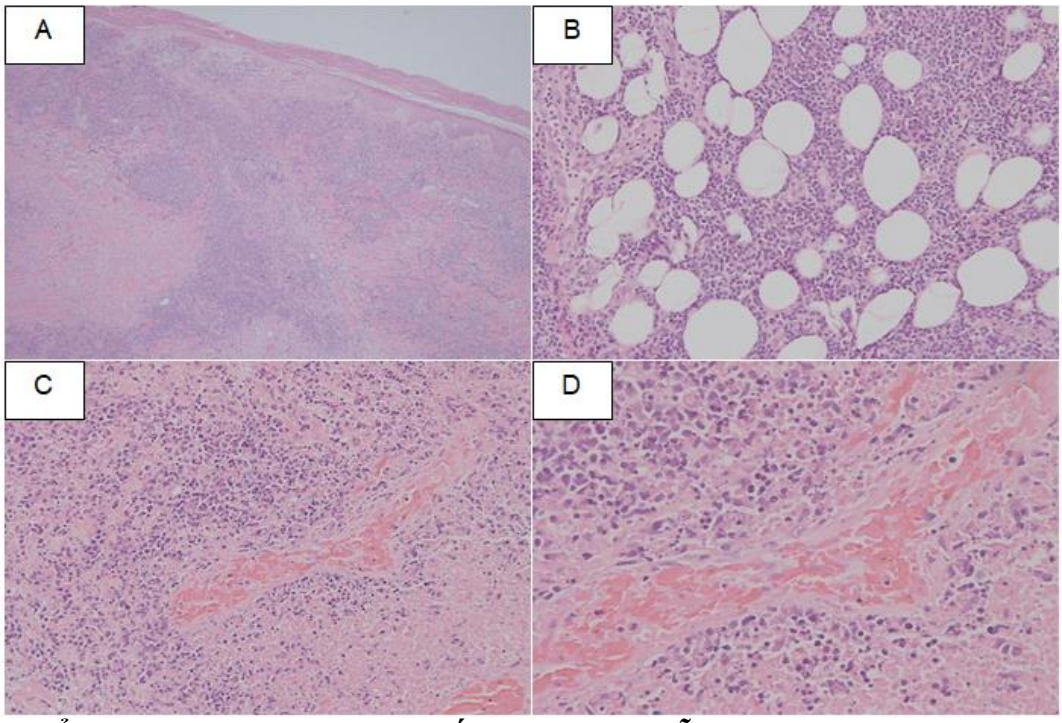
Bệnh nhân nữ 67 tuổi đến khám ngoại trú vì có nhiều vết loét ở hai chân và mông, kích thước 2-5cm, viêm loét xung quanh, đáy loét sâu mô hơi bở, không có các triệu chứng ở mũi hầu hay toàn thân nào khác (Hình 1). Trước đó, bệnh nhân được chẩn đoán vết loét nhiễm trùng, điều trị với ceftriaxone trong 2 tuần nhưng không giảm. Khám các cơ quan khác không ghi nhận bất thường, hạch không sờ chạm.

Trên mẫu sinh thiết da, hình thái học cho thấy sự thâm nhiễm của tế bào dòng lympho không điển hình, kích thước nhỏ đến trung bình viền xung quanh các tế bào mỡ trưởng thành của mô mỡ dưới da, có tính hướng thượng bì rõ, hướng mạch máu và phá huỷ mạch máu, phân bào nhiều và hoại tử lan rộng. Tính hướng thượng bì biểu hiện bằng thâm nhiễm các lympho bào không điển hình tạo các vi áp xe ở thượng bì. Tính hướng mạch máu biểu hiện bằng thâm nhiễm lympho bào quanh mạch máu, phá huỷ mạch máu, tạo các chất dạng fibrin trong lòng và xung quanh mạch máu hoại tử (Hình 2).

Hoá mô miễn dịch cho thấy dương tính lan toả với CD3, CD56 (Hình 3), âm tính với CD20, CD4, CD8, CD30 (Hình 4). Chỉ số tăng trưởng (Ki-67) rất cao (80%) và EBER dương tính lan toả (Hình 5). Những đặc điểm này giúp chúng tôi chẩn đoán trường hợp này là lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T ngoài hạch (ENKTL) týp mũi ở da. Các xét nghiệm kiểm tra khác trên lâm sàng cũng được thực hiện như CTScan vùng ngực, bụng, chậu, chụp cộng hưởng từ (MRI) vùng sọ hầu, nội soi vùng mũi hầu đều không phát hiện bất thường gì khác. Vì vậy chẩn đoán cuối cùng của trường hợp này là ENKTL týp mũi nguyên phát ở da.

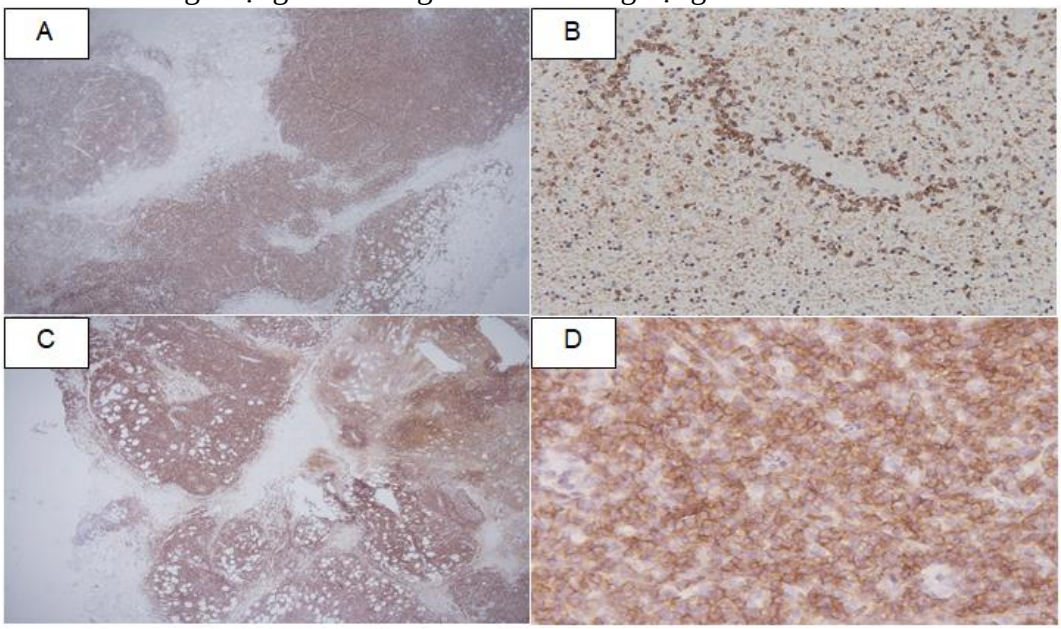


Hình 1: Lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T ngoài hạch, týp mũi: vết loét giới hạn rõ, đáy sâu, có viêm xung quanh, ở cẳng chân của bệnh nhân nữ 67 tuổi

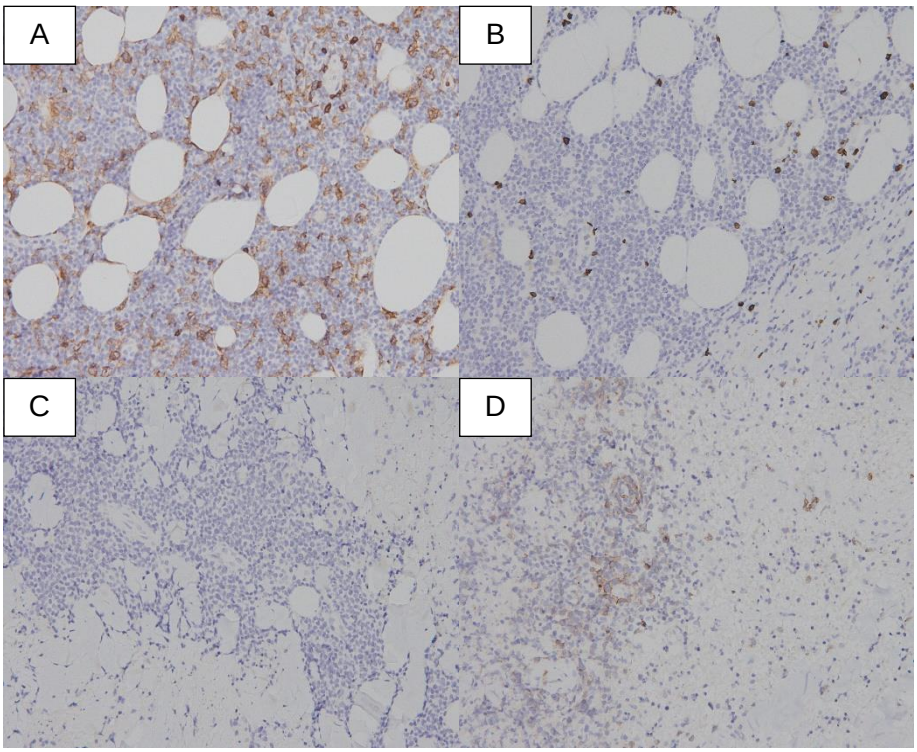


Hình 2: Ở độ phóng đại nhỏ (4x), các tế bào u thâm nhiễm ở lớp bì và thượng bì (A). Ở độ phóng đại lớn hơn (10x), các tế bào u thâm nhiễm ở lớp mỡ dưới da, tạo viền xung quanh các tế bào mỡ trưởng thành (B), và các mạch máu, hoại tử mạch máu, tạo fibrin (C). Hoại tử, thể tự thực, phân bào nhiều (D)

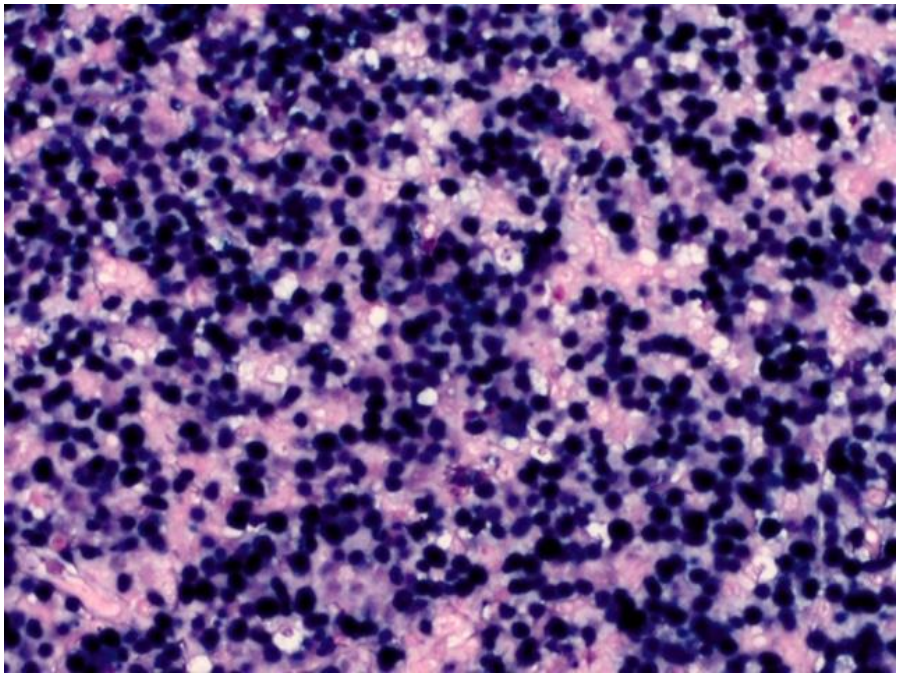
Bệnh nhân được điều trị với phác đồ DeVIC trong 3 tháng, diễn tiến nặng, xuất hiện thêm nhiều vết loét ở vùng miệng và tử vong do nhiễm trùng nặng.



Hình 3: Các tế bào u dương tính lan toả với CD3, làm nổi bật lên các tế bào xung quanh mạch máu hoại tử (A,B); dương tính với CD56 lan toả (C,D)



Hình 4: CD4 và CD8 dương tính trên các lympho bào T phản ứng (A,B); và âm tính với CD20 và CD30 (C,D)



Hình 5: Các tế bào u dương tính lan toả với EBER-ish, gợi ý một diễn tiến bệnh sinh liên quan đến nhiễm EBV mạn tính

IV. BÀN LUẬN

ENKTL týp mũi nguyên phát ở da thường xảy ra ở người lớn, chủ yếu là nam giới. Đặc điểm lâm sàng đa dạng, nhưng các tổn thương thường gặp nhất gồm mảng hồng ban, khối u, ổ loét[1]. Đường hô hấp trên cần được kiểm tra và theo dõi kỹ vì xuất hiện thêm khối u ở đây cũng thường gặp. Trong một số trường hợp, ENKTL týp mũi ở da có các đặc điểm giống như u sùi dạng nấm.

Hiện nay, chẩn đoán ENKTL týp mũi chủ yếu dựa vào giải phẫu bệnh gồm các lympho bào dị dạng thâm nhiễm lan rộng, phá huỷ mạch máu là điểm đặc trưng. Tế bào u thường có CD3 và CD56 dương tính trong phần lớn các trường hợp. Các phân tử gây độc như granzyme B, perforin, TIA-1 cũng thường dương tính. Ngoài ra, RNA nhỏ mã hoá sớm của EBV (EBER) cũng dương tính trong hầu hết các trường hợp và là tiêu chuẩn quan trọng trong chẩn đoán ENKTL týp mũi[2]. Trong trường hợp này, chúng tôi kết hợp các yếu tố lâm sàng, hình thái học và hoá mô miễn dịch để có được chẩn đoán phù hợp nhất là ENKTL týp mũi nguyên phát ở da.

Chẩn đoán phân biệt bao gồm u sùi dạng nấm, lymphôm T gamma delta nguyên phát ở da, lymphôm T dạng viêm mỡ dưới da, lymphôm tế bào to thoái sản nguyên phát ở da, lymphôm T ngoại biên không đặc hiệu.

Đối với chẩn đoán u sùi dạng nấm, tuy có một số đặc điểm hình thái phù hợp như tính hướng thượng bì của tế bào u, nhưng lại không phù hợp về lâm sàng cũng như hoá mô miễn dịch. Cụ thể là, mặc dù dương tính với CD3, âm tính với CD8 nhưng u sùi dạng nấm thường dương tính với CD4 và âm tính với CD56 và EBER[2]. Hơn nữa, khi tế bào u lan rộng ở lớp bì đến mô mỡ dưới da thì lâm sàng thường ở giai đoạn u, và rất hiếm khi loét.

Lymphôm T gamma delta nguyên phát ở da có nhiều đặc điểm chồng lấp về hình thái học và hoá mô miễn dịch như biểu hiện có thể là ổ loét ở chi, các tế bào u lan rộng ở thượng bì đến lớp mỡ dưới da, dương tính với CD3, CD56, âm tính với CD4, CD8[2]. Tuy nhiên thực thể này trên lâm sàng bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng B khá rõ trong hầu hết các trường hợp và âm tính với EBER.

Đối với chẩn đoán lymphôm T dạng viêm mỡ dưới da, mặc dù có hình thái học là các lympho bào không điển hình thâm nhiễm ở lớp mỡ dưới da, viền xung quanh các tế bào mỡ trưởng thành, có thể xâm nhập mạch máu, có nhiều mảnh vỡ tế bào, hoại tử thường gặp nhưng chủ yếu là hoại tử điểm, không phải hoại tử dạng bản đồ và không thâm nhiễm lên lớp bì và thượng bì, hoá mô miễn dịch biểu hiện dương tính với CD8, và âm tính với CD56 và EBER[2]. Mặt khác, lâm sàng thường biểu hiện là những nốt dưới da, có thể hoại tử khi nốt lớn nhưng rất hiếm khi loét, nên chẩn đoán này được chúng tôi loại trừ.

Điều trị của bệnh này chủ yếu là hoá trị toàn thân, kể cả những trường hợp chỉ giới hạn ở da. Tuy nhiên, ENKTL týp mũi có tiến triển rất nhanh và nhìn chung không đáp ứng với hoá trị liệu.

Tiên lượng của ENKTL týp mũi rất xấu, đặc biệt là đối với các vị trí ngoài vùng mũi hầu và hầu hết bệnh nhân tử vong trong vòng vài tháng sau chẩn đoán, tỷ lệ sống 5 năm là 0%[3]. Có nghiên cứu cho thấy tiên lượng sống của bệnh nhân nguyên phát ở da tốt hơn so với thứ phát[3].

V. KẾT LUẬN

Lymphôm tế bào diệt tự nhiên/T ngoài hạch týp mũi nguyên phát ở da là một thực thể hiếm gặp, chẩn đoán cần kết hợp lâm sàng và loại trừ nhiều chẩn đoán phân biệt. Điều trị chủ yếu là hoá trị toàn thân. Tuy nhiên, thường không đáp ứng hoá trị và tử vong trong vòng vài tháng sau khi chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lee WJ, Jung JM, Won CH, Chang SE, Choi JH, Chan Moon K, et al. (2014)** "Cutaneous extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a comparative clinicohistopathologic and survival outcome analysis of 45 cases according to the primary tumor site". J Am Acad Dermatol.70:1002–1009.
2. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H. (2008)** "WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition". Lyon, France: IARC.
3. **Vasconcelos, Pedro de et al. (2016)** "Multifocal primary cutaneous extranodal NK/T lymphoma nasal type". Anais brasileiros de dermatologia vol. 91,2:219-21.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIỂU HIỆN PD-L1 VÀ CÁC TÝP MÔ HỌC TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Vũ Huyền Trang*, Ngô Thị Tuyết Hạnh**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Liệu pháp miễn dịch nhắm thụ thể chết theo chương trình-1 (PD-1) và phối tử của nó (PD-L1) cho thấy kết quả tốt trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Biểu hiện PD-L1 đã được báo cáo là dấu ấn sinh học có khả năng dự đoán đáp ứng lâm sàng với các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Tuy nhiên, mối liên quan giữa tỷ lệ PD-L1 dương tính và các týp mô học trong UTPKTBN vẫn còn chưa rõ ràng.

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa tỷ lệ biểu hiện PD-L1 và các týp mô bệnh học trong UTPKTBN.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 239 bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTPKTBN trên bệnh phẩm mổ hoặc sinh thiết nhỏ và được xét nghiệm đánh giá biểu hiện của PD-L1 bằng HMMD tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2020. Đánh giá lại toàn bộ các tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2015 về u phổi và tỷ lệ biểu hiện PD-L1 theo các týp mô bệnh học của UTPKTBN.

Kết quả: Trong tổng số 239 ca UTPKTBN, đánh giá trên mẫu bệnh phẩm mổ chiếm 63,6% và trên mẫu sinh thiết nhỏ chiếm 36,4%. Carcinôm tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 81,6% (195/239 ca) trong các týp mô bệnh học. Trong các thứ týp mô bệnh học của carcinôm tuyến: thường gặp nhất là týp nang (39,4%) và týp đặc (36,8%). Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính của carcinôm tuyến (44,1%) và carcinôm tế bào gai (42,9%) thấp hơn các týp khác (66,7%) ($p<0,05$). Giữa các thứ týp của carcinôm tuyến, tỷ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính của týp đặc (63,2%) cao hơn các týp vi nhú (46,7%), týp nang (37%), týp nhú (21,4%) và týp lót vách (20%) ($p<0,05$).

Kết luận: Trong UTPKTBN, carcinôm tuyến là týp mô bệnh học chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong đó, thứ týp nang và thứ týp đặc thường gặp nhất. Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 của các týp carcinôm khác cao hơn trong carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai. Carcinôm tuyến có độ mô học càng cao như týp đặc, týp vi nhú thì tỷ lệ PD-L1 dương tính càng cao.

***Từ khóa*:** týp mô bệnh học, biểu hiện PD-L1, ung thư phổi không tế bào nhỏ

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN PD-L1 EXPRESSION AND THE HISTOLOGICAL SUBTYPES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Background: Immunotherapy targeting the programmed death-1 (PD-1)/ programmed death ligand-1 (PD-L1) checkpoint has shown the good outcomes in treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). PD-L1 expression has reported

**Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM*

***Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y dược Tp.HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Huyền Trang

Email: h4t3010@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 26.10.2020

Ngày duyệt bài: 29.10.2020

to be a clinically applicable predictive biomarker for response to checkpoint inhibitors (CPIs). However, the association between PD-L1 positivity and the histological subtypes of NSCLC remains unclear.

Objective: Determine the relationship between PD-L1 protein expression and the histopathological subtypes of NSCLC.

Materials and methods: A cross-sectional study was performed on 239 patients with histopathological diagnosis of NSCLC on surgical specimens or small biopsies and tested for expression of PD-L1 by immunohistochemistry (IHC) at the Pathology department of Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 2018 to July 2020. All of the HE stained histopathological samples were reviewed according to the World Health Organization classification of the lung tumours in 2015 and the PD-L1 expression rate of the histopathological types of NSCLC.

Results: Out of a total of 239 cases of NSCLC, the evaluation on surgical specimens accounted for 63.6% and on small biopsy samples made up 36.4%. Adenocarcinoma hold the highest proportion of 81.6% (195/239 cases) in the histopathological types. Among the histological types of adenocarcinoma: the most common is acinar (39,4%) and solid morphology (36,8%). The proportion of positive PD-L1 expression of adenocarcinoma (44,1%) and squamous cell (42,9%) were lower than other types (66,7%) ($p<0,05$). Among the subtypes of adenocarcinoma, the proportion of positive PD-L1 expression of solid morphology (63,2%) was higher than micropapillary (46,7%), acinar 37%), papillary (21,4%) and lepidic (20%) ($p<0,05$).

Conclusion: In NSCLC, adenocarcinoma is the histopathological type with the highest proportion. Among the adenocarcinoma patterns, the acinar and solid type are the most common. PD-L1 expression proportion of other types of carcinoma is higher than that in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The higher the histological grade of adenocarcinoma such as solid and micropapillary, the higher the positivity proportion of PD-L1.

Keywords: histopathological subtypes, PD-L1 expression, non-small cell lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% trong tất cả các ca ung thư phổi, bao gồm nhiều týp mô học khác nhau: carcinôm tuyến, carcinôm tế bào gai, carcinôm tế bào lớn và các týp khác [12]. Hơn 70% bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán khi bệnh tiến triển, không còn khả năng phẫu thuật [16]. Trong giai đoạn này, việc lấy mẫu bệnh phẩm (mổ hay sinh thiết) u phổi hay u di căn là rất cần thiết cho chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên, sự không thống nhất về thuật ngữ chẩn đoán trên mẫu bệnh phẩm mổ và không-mổ giữa các phòng xét nghiệm gây khó khăn cho các nhà lâm sàng. Vì vậy, năm 2015 Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra bảng phân loại lần thứ 4 của các u phổi, bao gồm thuật ngữ và tiêu chuẩn chẩn đoán UTPKTBN trên mẫu sinh thiết nhỏ và trên tế bào học so sánh với thuật ngữ trên mẫu bệnh phẩm mổ.

Phân độ (grading) là sự phân chia một nhóm u đặc trưng thành hai độ hoặc hơn có liên quan tới tiên lượng dựa trên hình thái học. Không giống với các u khác, như ung thư vú hay tiền liệt tuyến, vẫn chưa có hệ thống phân độ được chấp nhận rộng rãi cho ung thư phổi. Năm 2011, Hội nghiên cứu Ung thư phổi Quốc tế (IASLC), Hiệp hội Lồng ngực Mỹ (ATS) và Hiệp hội Hô hấp châu Âu (ERS) đã đề xuất phân loại mới cho carcinôm tuyến của phổi dựa trên sự hiện

diện của 5 kiểu hình thái mô học. Thứ týp mô học ưu thế của một khối u cho thấy có mối liên hệ khác nhau với tiên lượng, và mối liên hệ này cung cấp nền tảng cho một hệ thống phân độ đơn giản, với 3 độ – độ 1: ưu thế lót vách, độ 2: ưu thế nang hoặc nhú, và độ 3: ưu thế đặc hoặc vi nhú. Ba độ này lần lượt tương ứng với u biệt hóa tốt, trung bình, và kém [17].

Mặc dù đã có những tiến bộ trong chẩn đoán sớm, kết hợp phẫu thuật với hóa trị và/hoặc xạ trị, và những hiểu biết về sinh học phân tử áp dụng trong điều trị cá thể hóa, UTPKTBN vẫn có tiên lượng kém với tỷ lệ sống sót tương đối 5 năm chỉ khoảng 15% [12]. Vì vậy, việc tìm kiếm một phương pháp điều trị mới là rất cần thiết. Gần đây, các kháng thể đơn dòng nhắm thụ thể chết theo chương trình 1 (PD-1) và phối tử của nó (PD-L1) đã được nghiên cứu rộng rãi trong UTP, có vai trò trong điều trị bước một và bước hai trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển đã được chứng minh [14]. Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã báo cáo biểu hiện PD-L1 cao trên hóa mô miễn dịch có liên quan với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORRs) cao cũng như sống còn toàn bộ (OS) tốt hơn [11]. Nghiên cứu này nhằm đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ biểu hiện PD-L1 và các týp mô bệnh học trong UTPKTBN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 239 bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học (nhuộm HE và/hoặc HMMD) trên bệnh phẩm mổ hoặc sinh thiết nhỏ và được xét nghiệm đánh giá sự biểu hiện của PD-L1 bằng HMMD tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2020.

Toàn bộ các tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE được đánh giá lại theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2015 về u phổi. Tiêu bản nhuộm HE và HMMD với PD-L1, chứng âm, chứng dương phải đầy đủ. Số lượng tế bào u > 100 tế bào.

Đánh giá tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trên tiêu bản nhuộm HMMD theo các týp mô bệnh học của UTPKTBN. Mức độ biểu hiện PD-L1 được xác định bởi việc sử dụng TPS (Tumor Proportion Score), phần trăm của các tế bào u còn sống bắt màu một phần hay toàn phần màng tại tất cả các cường độ (≥ 1+) trên tổng số tế bào u còn sống hiện diện trên mẫu. Khoảng TPS được tính từ 0% - 100% và được chia thành các mức độ: âm tính (< 1%), dương tính yếu (1-49%) và dương tính mạnh (≥ 50%).

Số liệu được nhập vào phần mềm Excel 2010 và xử lý bằng phần mềm Stata 13. Phân tích xác định mối liên quan giữa PD-L1 với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học được thực hiện bằng phép kiểm khi bình phương (χ^2) hoặc Fisher Exact khi thích hợp, với p < 0,05 là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu đánh giá trên 239 trường hợp UTPKTBN, trong đó có 119 trường hợp được nhuộm HMMD PD-L1 với Dako 22C3 pharmDx assay và 120 trường hợp với Ventana SP263 assay. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 60,8±9,4; trong đó tuổi mắc bệnh cao nhất là 94 tuổi, thấp nhất là 31 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 60-69 tuổi, chiếm 42,3%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam:nữ là 1,5:1.

Cách lấy mẫu bệnh phẩm và các vị trí lấy mẫu

Trong tổng số 239 ca UTPKTBN, đánh giá trên mẫu bệnh phẩm mổ chiếm 63,6% và

trên mẫu sinh thiết nhỏ chiếm 36,4%. Trong đó, 2/3 số ca UTPKTBN làm xét nghiệm trên mẫu bệnh phẩm tại phổi (nguyên phát); làm xét nghiệm tại các vị trí khác ngoài phổi (di căn) chiếm tỷ lệ 33,1%: thường gặp nhất là di căn hạch, di căn xương và phần mềm chiếm tỷ lệ thấp (Bảng 1).

Bảng 1. Cách lấy mẫu bệnh phẩm và các vị trí lấy mẫu

	Số ca	**Tỷ lệ (%)**
Cách lấy mẫu bệnh phẩm		
Mẫu sinh thiết nhỏ	87	36,4
Mẫu bệnh phẩm mổ	152	63,6
Vị trí lấy mẫu		
Phổi	160	66,9
Hạch	71	29,7
Xương	5	2,1
Phần mềm	3	1,3

Phân loại mô bệnh học UTPKTBN theo TCYTTG 2015

Trên tổng số 239 mẫu bệnh phẩm mổ và mẫu sinh thiết nhỏ, carcinôm tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 81,6% (195/239 ca) trong các týp mô bệnh học, bao gồm các thứ týp và các biến thể của carcinôm tuyến; chiếm tỷ lệ thấp nhất là carcinôm gai-tuyến chiếm 0,8%. Có 11/239 ca chẩn đoán carcinôm không tế bào nhỏ, không đặc hiệu trên mẫu sinh thiết nhỏ (Bảng 2).

Bảng 2. Các týp mô bệnh học của UTPKTBN

Týp mô bệnh học	**Số ca**	**Tỷ lệ (%)**
Carcinôm tuyến	185	77,4
Carcinôm tế bào gai	14	5,9
Carcinôm gai-tuyến	2	0,8
Carcinôm tuyến nhầy xâm nhiễm	8	3,4
Carcinôm tuyến týp keo	2	0,8
Carcinôm tế bào lớn	17	7,1
Carcinôm không tế bào nhỏ, không đặc hiệu	11	4,6

Trong các thứ týp mô bệnh học của carcinôm tuyến: týp nang và týp đặc thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ lần lượt là 39,4 (73/185 ca) và 36,8% (68/185 ca). Carcinôm tuyến týp vi nhú ít gặp nhất chiếm 7,6% (Bảng 3).

Bảng 3. *Các thứ týp mô bệnh học của carcinôm tuyến*

Thứ týp mô bệnh học	**Số ca**	**Tỷ lệ (%)**
Carcinôm tuyến týp lót vách	15	8,1
Carcinôm tuyến týp nang	73	39,4
Carcinôm tuyến týp nhú	15	8,1
Carcinôm tuyến týp vi nhú	14	7,6
Carcinôm tuyến týp đặc	68	36,8

Biểu hiện PD-L1 giữa các týp mô bệnh học trong UTPKTBN

Tỷ lệ dương tính với dấu ấn PD-L1 (≥ 1%) của carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai xấp xỉ nhau, lần lượt là 44,1% và 42,9%; trong đó, số ca dương tính mạnh (≥ 50%) trong carcinôm tế bào gai là 35,7% chiếm tỷ lệ cao hơn số ca dương tính mạnh trong carcinôm tuyến là 23,1%. Các týp mô bệnh học khác có tỷ lệ dương tính là 66,7% và tỷ lệ dương tính mạnh là 50,0%, nhiều hơn so với carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 và các nhóm týp mô bệnh học trong UTPKTBN (p = 0,028) (Bảng 4).

Bảng 4. Biểu hiện PD-L1 giữa các nhóm týp chính trong UTPKTBN

Nhóm týp chính	PD-L1			p
	< 1% n (%)	1-49% n (%)	≥ 50% n (%)	
Carcinôm tuyến	109 (55,9%)	41 (21,0%)	45 (23,1%)	0,028
Carcinôm tế bào gai	8 (57,1%)	1 (7,2%)	5 (35,7%)	
Các týp khác	10 (33,3%)	5 (16,7%)	15 (50,0%)	

Biểu hiện PD-L1 trong các thứ týp của carcinôm tuyến

Trong carcinôm tuyến, týp đặc có tỷ lệ PD-L1 dương tính, dương tính mạnh cao nhất lần lượt là 63,2% và 41,2%. Týp lót vách có tỷ lệ dương tính, dương tính mạnh thấp nhất là 20% và 6,7%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa các thứ týp của carcinôm tuyến (Bảng 5).

Bảng 5. Biểu hiện PD-L1 trong các thứ týp của carcinôm tuyến

Thứ týp mô bệnh học của carcinôm tuyến	PD-L1			p
	< 1% n (%)	1-49% n (%)	≥ 50% n (%)	
Týp lót vách	12 (80,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	0,002
Týp nang	46 (63,0%)	17 (23,3%)	10 (13,7%)	
Týp nhú	11 (78,6%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)	
Týp vi nhú	8 (53,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	
Týp đặc	25 (36,8%)	15 (22,0%)	28 (41,2%)	

IV. BÀN LUẬN

Việc lấy mẫu bệnh phẩm (mổ hay sinh thiết) và vị trí được sinh thiết phụ thuộc vào thời điểm chẩn đoán và giai đoạn bệnh. Nếu giai đoạn sớm u có nhiều khả năng được lấy từ phổi. Giai đoạn muộn hơn thì thường được lấy tại các vị trí di căn nếu ở vị trí di căn u dễ lấy hoặc sinh thiết phổi nếu được. Bởi phổi khác các cơ quan khác đó là tổn thương luôn di động, nên việc sinh thiết không phải luôn dễ dàng. Và khi chẩn đoán ở giai đoạn trễ, phẫu thuật lấy khối u không đem lại lợi ích cho bệnh nhân. Do đó vị trí di căn xa được đặt ra đối với các bác sĩ lâm

sàng, dễ lấy, ít tai biến và mẫu xét nghiệm có thể đảm bảo đủ tế bào u cho chẩn đoán mô bệnh học và làm hóa mô miễn dịch cũng như sinh học phân tử, đồng thời cũng là căn cứ để khẳng định u ở vị trí di căn có nguồn gốc từ phổi (di căn tới hạch, gan, não, xương, phần mềm) giúp các bác sĩ vừa chẩn đoán nguồn gốc, vừa chẩn đoán giai đoạn.

Phần lớn bệnh nhân UTP được phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn (khoảng 75%) không còn khả năng phẫu thuật nên việc chẩn đoán, định týp mô bệnh học trên mẫu sinh thiết nhỏ hết sức quan trọng trong lựa chọn phương pháp điều trị cho bệnh nhân [1]. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy rằng đa số các trường hợp UTPKTBN có thể định týp trên mẫu sinh thiết nhỏ (87,4%) dựa vào phương pháp nhuộm HE. Chỉ có 11/87 ca có chẩn đoán carcinôm không tế bào nhỏ không đặc hiệu trên mẫu sinh thiết nhỏ và 17/152 ca có chẩn đoán carcinôm tế bào lớn trên mẫu bệnh phẩm mổ. Đối với các trường hợp có chẩn đoán carcinôm không tế bào nhỏ không đặc hiệu hay carcinôm tế bào lớn, TCYTTG về u phổi (2015) khuyến cáo nhuộm HMMD giúp phân biệt các trường hợp trên là carcinôm tuyến týp đặc hay carcinôm tế bào gai týp đặc. Đặc biệt là trong bối cảnh hiện nay, với sự phát triển của điều trị cá thể hóa thì việc định týp bằng HMMD đối với các trường hợp carcinôm tế bào lớn trên mẫu bệnh phẩm mổ và carcinôm không tế bào nhỏ không đặc hiệu trên mẫu sinh thiết nhỏ là rất cần thiết, nếu không có thể làm mất đi cơ hội được điều trị của bệnh nhân [7]. Đây là một vấn đề cần quan tâm trong các nghiên cứu về phân loại mô bệnh học UTPKTBN trong tương lai.

Về tỷ lệ các týp mô bệnh học của UTPKTBN, các nghiên cứu gần đây cho kết quả tương đồng với kết quả thu được trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Lương Viết Hưng (2018) trên 110 BN UTPKTBN ghi nhận carcinôm tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 74,6%, carcinôm tế bào gai chiếm tỷ lệ 10,9%, carcinôm không đặc hiệu chiếm 8,2%, carcinôm tế bào lớn, carcinôm gai-tuyến và carcinôm dạng sarcôm chiếm tỷ lệ đều là 1,8%, chiếm tỷ lệ thấp nhất 0.9% là carcinôm dạng lymphô-biểu mô [4]; và nghiên cứu của Trần Thị Lan (2019) trên 238 mẫu bệnh phẩm sinh thiết UTPKTBN ghi nhận carcinôm tuyến là týp thường gặp nhất chiếm 82,8%, carcinôm tế bào gai chiếm 13,9%, carcinôm gai-tuyến chiếm 0,4%, carcinôm không đặc hiệu chiếm 0,8% và các carcinôm khác chiếm tỷ lệ nhỏ 2,1% [7]. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trước đây ở Việt Nam, tỷ lệ carcinôm tuyến dao động trong khoảng từ 55-87,9% [5], [6], [8], tuy nhiên luôn là týp chiếm ưu thế hơn, điều này cho thấy sự thay đổi rõ rệt so với một số nghiên cứu trước đây ghi nhận carcinôm tế bào gai là týp thường gặp nhất [3], [10]. Sự thay đổi này có thể liên quan đến việc hút thuốc lá và sự tác động của yếu tố môi trường trong các yếu tố nguy cơ gây UTP.

Kết quả của một số nghiên cứu khác phân loại carcinôm tuyến theo IASLC/ATS/ERS năm 2011 đều cho thấy týp nang chiếm tỷ lệ cao nhất, các týp khác có sự thay đổi giữa các nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu của Trần Thị Lan (2019) kết quả cho thấy týp nang chiếm tỷ lệ cao nhất với 66,5%, tiếp theo là týp đặc chiếm 19,3%, týp nhú 7,1%, týp nhầy 4,6%, týp lót vách 1,5% và týp vi nhú 1% trong số 197 ca carcinôm tuyến [7]. Tác giả Urer H.N và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 226 bệnh nhân carcinôm tuyến cho kết quả týp nang 43,8%, týp đặc 39,3%, týp lót vách 8,8%, týp nhú 4,8% và các biến thể

khác 3% [18]. Nhìn chung tỷ lệ trong nước hay nước ngoài đều cho thấy týp nang chiếm tỷ lệ cao nhất sau đó là týp đặc, tuyến nhú. Các nghiên cứu so sánh khác về phân thứ týp mô bệnh học của carcinôm tuyến và thời gian sống thêm của bệnh nhân chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa, cho thấy có mối liên quan giữa thứ týp mô học và tiên lượng bệnh [15], [18]. Vì vậy, trong điều kiện phần lớn bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật thì việc phân thứ týp trên mẫu sinh thiết nhỏ một cách chi tiết có ý nghĩa lớn đối với tiên lượng và điều trị cho bệnh nhân. Đồng thời nghiên cứu về các phân týp này là cơ sở dữ liệu tham khảo cho các nghiên cứu khác trong tương lai.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ biểu hiện PD-L1 với các týp mô bệnh học trong UTPKTBN (p=0,028). Các týp carcinôm khác có tỷ lệ dương tính, dương tính mạnh là 66,7% và 50,0% cao hơn nhiều so với carcinôm tế bào gai là 42,9% và 35,7% và carcinôm tuyến là 44,1% và 23,1%. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu của các tác giả khác trong nước và trên thế giới cho kết quả khác với nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan này [1], [2], [4], [9]. Sự khác biệt này có thể do trong các nghiên cứu sử dụng mức cut-off khác nhau, dòng kháng thể khác nhau hoặc do cách chọn mẫu khác nhau hoặc có thể do yếu tố địa lý, dân cư. Một nguyên nhân khác đó là nghiên cứu của chúng tôi đánh giá trên cả mẫu bệnh phẩm mổ và mẫu sinh thiết nhỏ, việc đánh giá trên các mẫu sinh thiết nhỏ có thể không phản ánh thực tế tình trạng biểu hiện PD-L1 do khối u thường có tính không đồng nhất [14].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa các thứ týp của carcinôm tuyến (p=0,002). Trong carcinôm tuyến, các thứ týp có độ mô học cao (týp đặc, týp vi nhú) có tỷ lệ dương tính, dương tính mạnh cao hơn các thứ týp có độ mô học thấp hơn (týp nang, týp nhú, týp lót vách và cũng tương đồng với kết quả thu được trong nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lan (2019) (p=0,006) [7] và nghiên cứu của Jiang L. và cộng sự (2017) kết luận carcinôm tuyến có độ mô học càng cao thì tỷ lệ PD-L1 dương tính càng cao (p = 0,0002) [12]. Trong carcinôm tuyến của phổi thường phối hợp nhiều týp khác nhau như týp nang và týp nhú, týp nang và týp lót vách và do tính không đồng nhất của khối u, tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trên mẫu sinh thiết nhỏ có thể không đại diện cho toàn bộ khối u (ví dụ như chỉ sinh thiết vào vùng carcinôm tuyến týp lót vách). Có khoảng 10% BN âm tính với PD-L1 vẫn đáp ứng với liệu pháp kháng PD-1/PD-L1 trên thử nghiệm lâm sàng theo kết quả nghiên cứu của tác giả Kim H. và cộng sự [13]. Việc báo cáo kết quả giải phẫu bệnh tỷ lệ biểu hiện PD-L1 và hình thái mô học ưu thế cụ thể của carcinôm tuyến trên mẫu sinh thiết nhỏ có thể hữu ích cho các bác sĩ lâm sàng trong một số trường hợp, ví dụ như cân nhắc điều trị bước một liệu pháp kháng PD-1/PD-L1 kết hợp với hóa trị cho các bệnh nhân chỉ sinh thiết vào vùng carcinôm tuyến lót vách và cho kết quả nhuộm PD-L1 âm tính.

V. KẾT LUẬN

Làm xét nghiệm trên các mẫu sinh thiết nhỏ chiếm gần 1/3 các trường hợp UTPKTBN bao gồm cả các u tại phổi và ngoài phổi. Trong UTPKTBN, carcinôm tuyến là týp mô bệnh học chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong đó, thứ týp nang và thứ týp đặc thường gặp nhất. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ biểu hiện PD-L1 giữa các

nhóm týp mô bệnh học trong UTPKTBN và giữa các thứ týp của carcinôm tuyến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Công Toàn và Trần Văn Thuấn (2007),** Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr.176-187.
2. **Đoàn Minh Khuy và cs. (2018),** "Đánh giá sự bộc lộ của PD-L1 trong bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ", Tạp chí y học Việt Nam, tập 471, tr.152-157.
3. **Lê Trung Thọ (2007).** Nghiên cứu áp dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phế quản của Tổ chức Y tế thế giới 1999, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại Học Y Hà Nội.
4. **Lương Viết Hưng (2018),** Đánh giá sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện K, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
5. **Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, và Phạm Cẩm Phương (2016),** Xét nghiệm đột biến EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại trung tâm y học hạt nhân & ung bướu – bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội.
6. **Phạm Nguyên Cường (2014),** Nghiên cứu phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch, Luận án Tiến sỹ Y Học, Đại học Y Hà Nội.
7. **Trần Thị Lan (2019),** Nghiên cứu sự bộc lộ của PD-L1 trên bệnh phẩm sinh thiết ung thư phổi không tế bào nhỏ, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
8. **Vũ Hữu Khiêm (2017),** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hoá - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại Học Y H N.
9. **Barlesi F, Nishio M, Cobo M, et al (2018).** IMpower132: efficacy of atezolizumab (atezo) þ carboplatin (carbo)/ cisplatin (cis) þ pemetrexed (pem) as 1L treatment in key subgroups with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol; 29(Issue suppl_8), viii743–viii744.
10. **Gironés R, López P, Chulvi R et al (2015).** Ten years of lung cancer in a single center: gender, histology, stage and survival. J Cancer Metastasis Treat, 1(3), 201.
11. **Janzic U, Kern I, Janzic A et al (2017).** PD-L1 Expression in Squamous-cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Lung. Radiol Oncol; 51(3), 357–362.
12. **Jiang L, Su X, Zhang T et al (2017).** PD-L1 expression and its relationship with oncogenic drivers in non-small cell lung cancer (NSCLC). Oncotarget; 8(16), 26845–26857.
13. **Kim H, Kwon H.J, Park S.Y et al (2018).** Clinicopathological analysis and prognostic significance of programmed cell death-ligand 1 protein and mRNA expression in non-small cell lung cancer. PLOS ONE; 13(6), e0198634.
14. **Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA et al (2019).** PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2020 Apr; 15(4):499-519.
15. **Park J.K, Kim J.J, Moon S.W et al (2017).** Lymph node involvement according to lung adenocarcinoma subtypes: lymph node involvement is influenced by lung adenocarcinoma subtypes. J Thorac Dis; 9(10), 3903–3910.
16. **Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics (2013).** CA Cancer J Clin; 63(1):11-30.
17. **Travis W.D, Brambilla E, Nicholson A.G et al (2015),** World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, International Agency for Research on Cancer: Lyon 2015, 4th edition, 14-21.
18. **Urer H.N, Kocaturk C.I, Gunluoglu M.Z et al (2014).** Relationship between lung adenocarcinoma histological subtype and patient prognosis. Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia, 20(1), 12–18.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP U TUYẾN VỎ KẾT HỢP U TỦY MỠ Ở TUYẾN THƯỢNG THẬN VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Bùi Thị Thanh Tâm*, Nguyễn Ngọc Minh Tâm**

TÓM TẮT

U tủy mỡ (UTM) ở tuyến thượng thận (TTT) vốn là loại u lành tính rất hiếm gặp, đa số bệnh nhận được phát hiện tình cờ. Do đó, UTM kết hợp u tuyến vỏ (UTV) của TTT lại cực kì hiếm, đặc biệt khi hai loại u này xuất hiện trên cùng TTT. Chúng tôi chia sẻ một trường hợp bệnh nhân nam 51 tuổi nhập viện vì đau vùng hông lưng phải, không có tiền căn tăng huyết áp hay tăng lipid máu. Bệnh sử, khám lâm sàng và các xét nghiệm ghi nhận bệnh nhân này không bị các rối loạn chuyển hóa như hội chứng Cushing, cường aldosterol hay tăng tiết catecholamin. Hình ảnh MRI ghi nhận TTT phải có cấu trúc mô đậm độ không đồng nhất 35x30x27 mm, trong đó có ít thành phần mỡ. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt TTT phải. Trên vi thể, phần UTM nằm ở trung tâm, bao gồm các tế bào mỡ trưởng thành và các tế bào đầu dòng tạo máu được bao xung quanh bởi các tế bào UTV. Chúng tôi ghi nhận những trường hợp UTM kết hợp UTV được báo cáo trước đây trong y văn, đa số bệnh nhân đều có biểu hiện rối loạn chuyển hóa như hội chứng Cushing. Nhân trường hợp này, chúng tôi bàn luận về bàn luận về mô bệnh học và điểm lại y văn.

Từ khóa: Tuyến thượng thận, u tủy mỡ, không rối loạn chuyển hóa, tình cờ, u tuyến vỏ.

SUMMARY

SYNCHRONOUS MYELOLIPOMA WITHIN A NON-FUNCTIONAL ARENAL CORTICAL ADENOMA: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Adrenal myelolipoma by itself is a rare benign tumor which is generally detected incidentally. Thus, the coexistence of two separate tumours, adrenal myelolipoma and adrenal adenoma, within the same adrenal gland, is exceedingly unusual. We report a 51-year-old Vietnamese man who represented with right-sided back pain, without neither a history of hypertension nor hyperlipidaemia. Clinical history, physical examination and laboratory results did not show any evidence to suggest metabolic disorder such as Cushing's syndrome, hyperaldosteronism or catecholamine hypersecretion. The patient underwent MRI which revealed a 35 by 30 by 27 mm heterogeneously -enhancing mass with a fat component in the right suprarenal region. The patient underwent a right adrenalectomy. Microscopically, in the central of the tumor, there was a myelolipomatous area composed of adipocytes and hematopoietic cells surrounded by sheets of adenoma cells. To the best of our knowledge, almost cases of myelolipoma within an adrenal cortical adenoma reported previously, all the patients had Cushing's syndrome. The literature on synchronous myelolipoma with

**Bộ môn Giải phẫu bệnh - Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
***Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bình Dân*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thanh Tâm
Email: buithithanhtamyds@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 18.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 22.10.2020
Ngày duyệt bài: 29.10.2020

adrenal adenoma, and myelolipoma within non-functional adrenal adenoma, is reviewed

Keyword: Adrenal, myelolipoma, non-functional; incidentaloma; arenal cortical adenoma.

GIỚI THIỆU

U tủy mỡ (UTM) là loại u lành tính của tuyến thượng thận (TTT), hiếm gặp, hiện chỉ có khoảng 200 trường hợp được báo cáo trong y văn và đa số phát hiện tình cờ trên hình ảnh học ở những bệnh nhân tăng huyết áp, béo phì, xơ vữa động mạch, ung thư hay bệnh lý nội tiết [6], [16]. UTM kết hợp u tuyến vỏ (UTV) của TTT lại cực kì hiếm, đặc biệt khi hai loại u này xuất hiện trên cùng TTT, hiện nay trong y văn chỉ ghi nhận dưới 20 trường hợp và đa số đều có biểu hiện rối loạn chuyển hóa [6]. Nhân trường hợp hiếm gặp này, chúng tôi báo cáo và hồi cứu y văn các tiêu chuẩn chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt, tiên lượng UTM và UTV của TTT.

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, Lê Ngọc E, 51 tuổi, địa chỉ ở Long An, đến khám vì đau hông lưng kéo dài vào 03/09/2019 tại Bệnh viện Bình Dân (Mã nhập viện: 19038981). Bệnh sử không rõ khoảng thời gian bệnh diễn tiến, bệnh nhân đau hông lưng phải ngày càng tăng, đi khám phát hiện bướu thượng thận phải nên nhập viện. Khám lâm sàng cho thấy bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn, huyết áp 120/80mmHg. Tim đều rõ; phổi trong, không rale; bụng mềm, gan lách không sờ chạm.

Các kết quả cận lâm sàng chính:

– **Ionogramme (07/09/2019)**: Aldosterone máu 6,11 ng/dL (bình thường); Active Renin máu 0,73 ng/L (bình thường); Metanephrine huyết tương 31,71 pg/mL (bình thường); Metanephrine niệu 104,86 µg/24h (bình thường); Cortisol máu 18,92 µg/dL (bình thường); Cortisol niệu 24h 299,6 µg/dL (tăng).

– Na^+ 140 mmol/L; K^+ 3,8 mmol/L; Cl^- 99 mmol/L; Ca^{++} 1,17 mmol/L (bình thường).

– Glucose 4,9 mmol/L (bình thường).

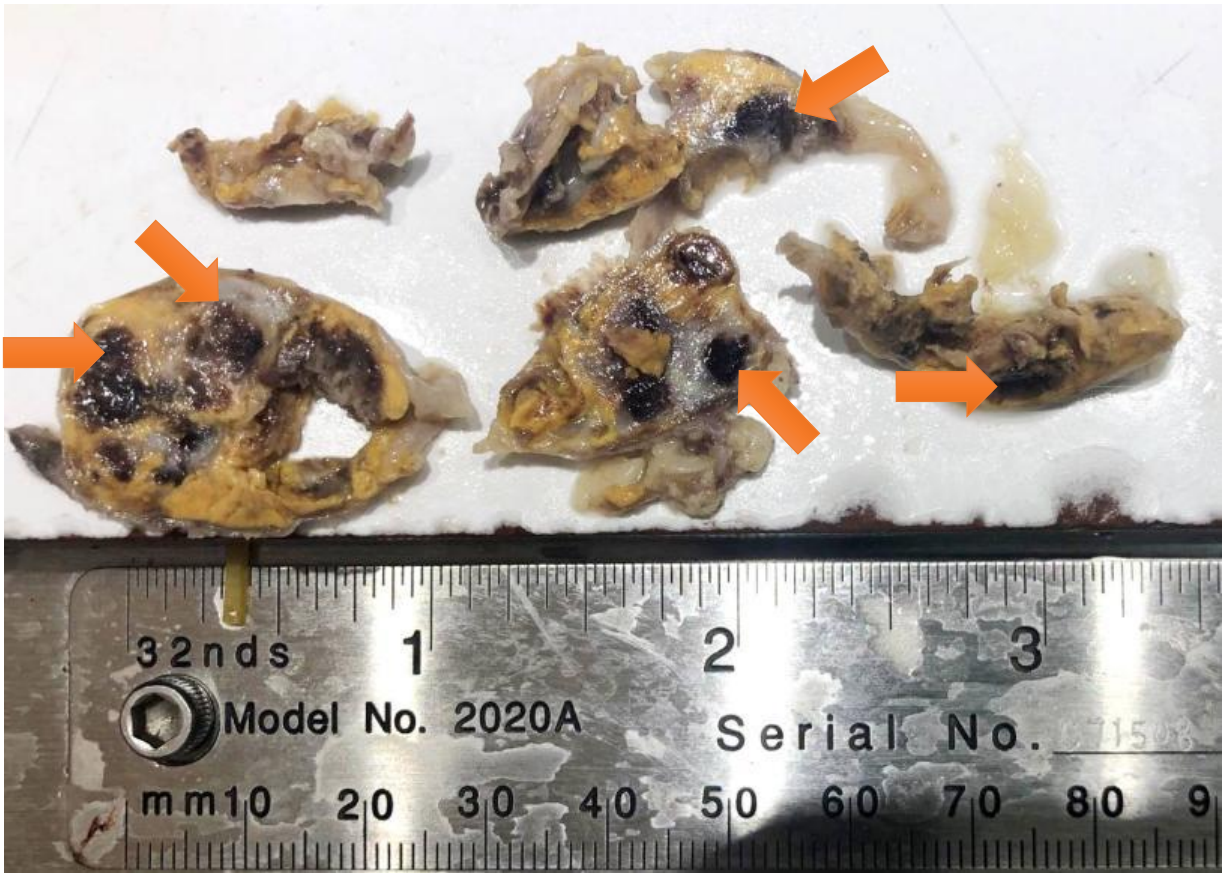
– **Tổng phân tích nước tiểu (03/09/2019):** Creatinin 1g/L (tăng).

– **Công thức máu và các chỉ số sinh hóa khác** trong giới hạn bình thường.

– **MRI 24/06/2019**: Thận hai bên không sỏi, không ứ nước, bài tiết bình thường. Tuyến thượng thận phải có cấu trúc mô đậm độ không đồng nhất #20HU d#35x30x27 mm, trong đó có ít thành phần mỡ, tăng quang kém sau tiêm cản quang thì động mạch tăng dần trong thì tĩnh mạch và thì muộn, giới hạn rõ, bờ đều. Bàng quang không sỏi, thành không dày. Tuyến tiền liệt không to, cấu trúc đồng dạng. Gan-lách-tụy trong giới hạn bình thường. Đường mật trong và ngoài gan không dãn, không sỏi. Ống mật chủ không dãn. Túi mật không căng, không sỏi cản quang, thành không dày. Không dịch ổ bụng. Động mạch chủ bụng không phình. Các quai ruột và khung đại tràng không dãn, thành không dày. Không tổn thương nhu mô hai đáy phổi. Không tràn dịch màng phổi hai bên.

Kết luận: Bướu tuyến thượng thận phải có ít thành phần mỡ, chưa rõ bản chất.

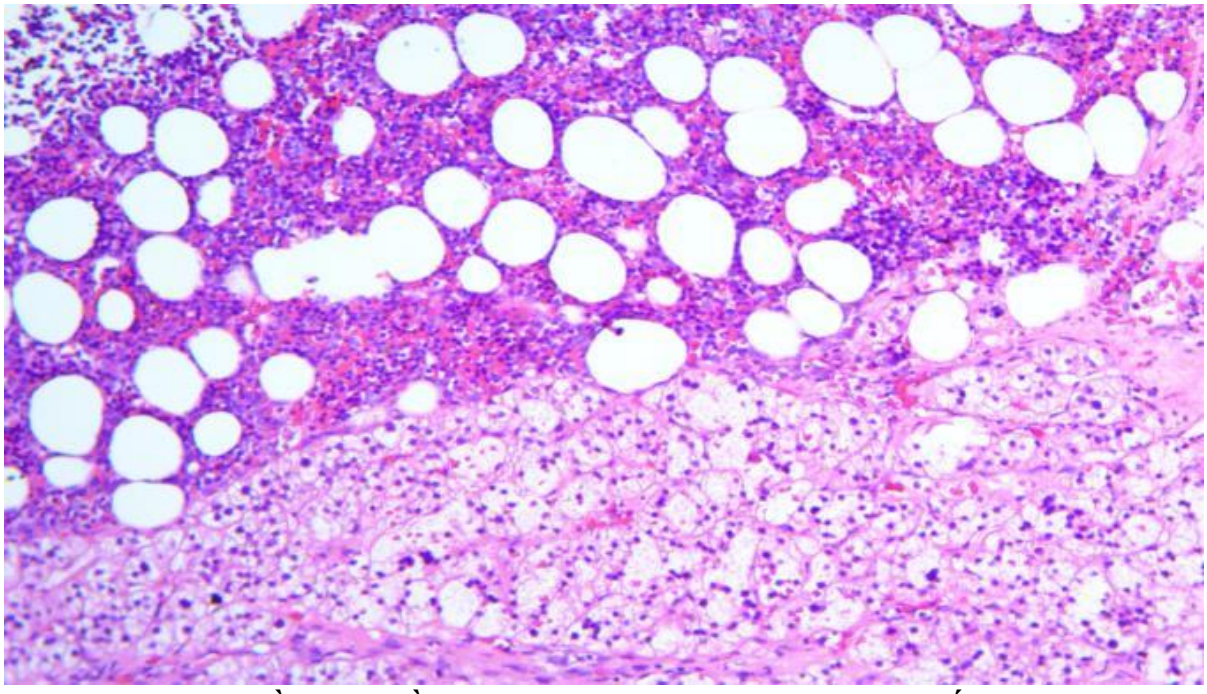
Đại thể: Khối u giới hạn rõ, kích thước 4x3 cm, có vỏ bao, dạng đặc, mặt cắt màu vàng sậm ở ngoại vi, màu nâu đen xuất huyết ở trung tâm, 2 vùng ngăn cách rõ bởi vỏ xơ dày.



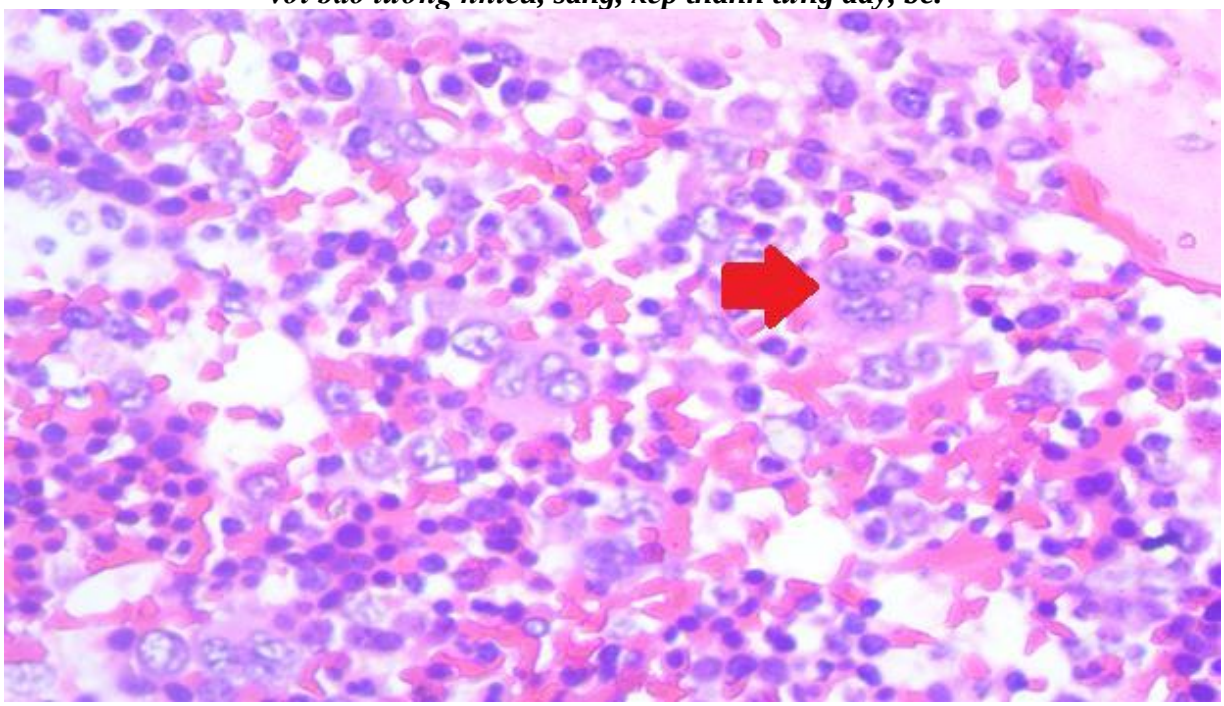
Hình 1: Đại thể khối u giới hạn rõ, kích thước 4x3 cm, có vỏ bao, dạng đặc, mặt cắt màu vàng sậm ở ngoại vi, rải rác các ổ màu nâu đen xuất huyết (mũi tên đỏ)

Trên vi thể, khối u giới hạn rõ bởi vỏ bao sợi mỏng. Phần UTM nằm ở trung tâm, bao gồm các tế bào mỡ trưởng thành và các tế bào đầu dòng tạo máu, bao gồm các dòng mẫu hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu (Hình 2, 3). Bao xung quanh là các tế bào UTV với bào tương nhiều, sáng, xếp thành từng dây, bè (Hình 1, 4). Thang điểm Weiss cải tiến 0/7 điểm bao gồm: Trên 5 phân bào/50 quang trường lớn: 0 điểm x2; Dưới 25% thành phần tế bào sáng: 0 điểm x2; Phân bào bất thường: 0 điểm x1; Hoại tử: 0 điểm x1; Xâm lấn vỏ bao: 0 điểm x1.

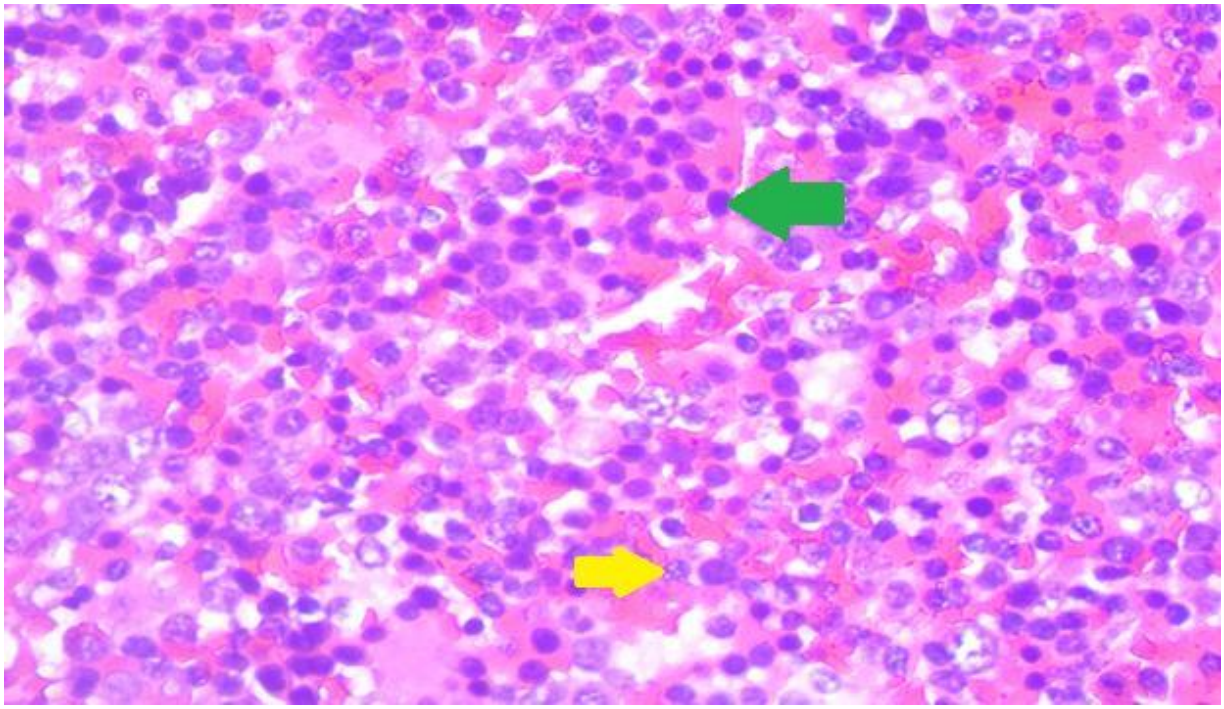
Kết quả giải phẫu bệnh: U tuyến vỏ của tuyến thượng thận (0/7 điểm theo Hệ thống Weiss cải tiến) kết hợp u tủy mỡ tuyến thượng thận (Adrenal myelolipoma associated with corticoadenoma)



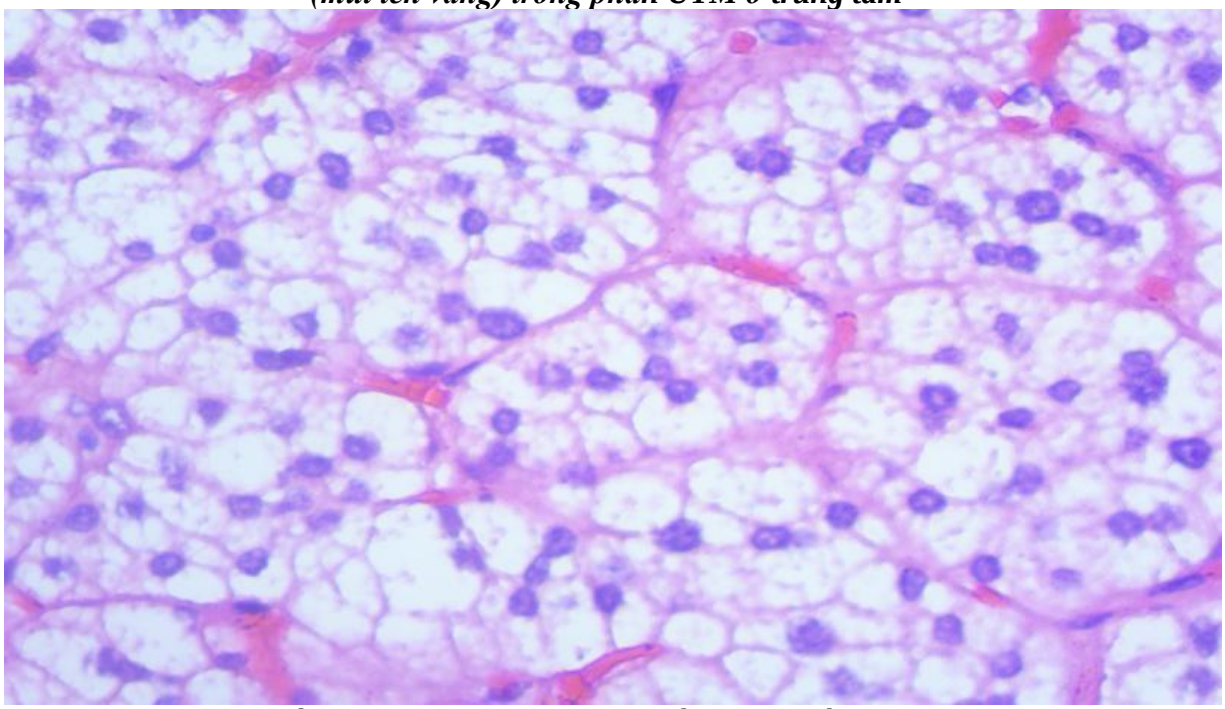
Hình 1. Phần UTM nằm ở trung tâm, bao xung quanh là các tế bào UTV với bào tương nhiều, sáng, xếp thành từng dây, bè.



Hình 2. Tế bào gốc dòng mẫu tiểu cầu trong phần UTM ở trung tâm (mũi tên đỏ), xung quanh là các tế bào dòng mẫu hồng cầu và bạch cầu.



Hình 3. Các tế bào dòng mẫu hồng cầu (mũi tên xanh) và bạch cầu (mũi tên vàng) trong phần UTM ở trung tâm



Hình 4. Các tế bào UTV với bào tương nhiều, sáng, xếp thành từng dây, bè

IV. BÀN LUẬN

U tủy mỡ được mô tả đầu tiên bởi tác giả Gierke và Oberling vào năm 1905 [6]. Đây là loại u lành tính của TTT, hiếm gặp (5-15%), bao gồm mô mỡ trưởng thành xen lẫn các tế bào dòng tạo máu [2]. Đa số bệnh nhân được phát hiện tình cờ qua CT scan, MRI. Trên hình ảnh học, UTM chia thành ba nhóm hình thái, bao gồm UTM TTT đơn độc, UTM kèm xuất huyết (đường kính lớn hơn 8,5cm) và các ổ UTM nhỏ kết hợp với u TTT khác như u tuyến vỏ TTT, carcinôm tuyến vỏ TTT, u sắc bào và u sợi thần kinh [5]. Trường hợp bệnh nhân này là các ổ UTM nhỏ (có đậm độ giống mỡ trên MRI) kết hợp UTV của TTT. Trên đại thể, UTM thường có mặt cắt màu vàng nâu đến đen, tùy thuộc vào tỉ lệ giữa mô mỡ và thành phần tạo máu. UTM cần chẩn đoán phân biệt với u cơ – mỡ – mạch máu, sarcôm mỡ, u mỡ lành và các u tạo huyết ngoài tủy [12]. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nhân này không có thành phần tế bào hình thoi, mạch máu thành dầy (loại trừ chẩn đoán u cơ – mỡ – mạch máu), không có nguyên bào mỡ (loại trừ chẩn đoán sarcôm mỡ), kèm các ổ tạo huyết (loại trừ chẩn đoán u mỡ lành), đồng thời bệnh nhân không có triệu chứng thiếu máu nặng, hội chứng thực bào máu, suy tủy, xơ hóa tủy, gan lách to (loại trừ chẩn đoán u tạo huyết ngoài tủy). UTV của TTT cần chẩn đoán phân biệt với carcinôm tuyến vỏ TTT. Tuy nhiên trong trường hợp bệnh nhân này, không có các đặc điểm vi thể đặc trưng cho ung thư như xâm lấn vỏ bao, xâm lấn mạch máu, hoại tử, nhiều phân bào, phân bào bất thường, ít thành phần tế bào sáng (loại trừ chẩn đoán carcinôm tuyến vỏ TTT - Thang điểm Weiss cải tiến 0/7 điểm).

Đa số các trường hợp UTM nhỏ và không có triệu chứng, nếu kích thước <4cm thường không có chỉ định phẫu thuật, tuy nhiên nếu khối u lớn hơn 4cm hoặc có triệu chứng, bệnh nhân được khuyến cáo phẫu thuật nhằm hạn chế trường hợp u xuất huyết hoặc vỡ vào khoang sau phúc mạc [21].

Tác giả Goetz đã báo cáo 5 trường hợp và tác giả Pasimeni đã báo cáo 1 trường hợp u tủy mỡ kết hợp u tuyến vỏ tuyến thượng thận (UTM + UTV TTT), tuy nhiên cả sáu bệnh nhân này đều có biểu hiện lâm sàng hội chứng Cushing, hội chứng Cohn và rối loạn sinh hóa máu, chỉ có 2 trường hợp UTM + UTV TTT không rối loạn chức năng. Tác giả Ong và cs đã báo cáo 1 trường hợp UTM + UTV TTT không rối loạn chức năng và có kích thước lớn 12x4,5x4 cm và nặng 116g [14]. Do thành phần UTM làm tăng kích thước và khối lượng u, do đó tác giả này khuyến cáo không nên lấy cân nặng u làm chỉ số tiên lượng trong các trường hợp UTM + UTV TTT [14].

Bảng 1: Đối chiếu các đặc điểm của bệnh nhân và y văn

Nghiên cứu	**Tuổi**	**Giới**	**Kích thước u** (cm)	**Kích thước UTM**	**Vị trí**	**Cân nặng**	**Rối loạn chức năng**
Nghiên cứu này	51	Nam	3,5x3,0x2,7	Nhiều ổ nhỏ	Phải	K	Không
Cannan và cs [2]	62	Nữ	5,0x4,0x3,5		Trái	52g	Không
Ong và cs [14]	66	Nữ	12,0x4,5x4,0		Trái	116g	Không
Hongsheng L và cs [6]	32	Nữ	5,0x4,5x2,0	1,2x1,0x1,0	Trái	56,3g	HC Cohn
Murayama và cs [15]	69	Nam		K	Phải		K
Cho và cs [4]	50	Nữ		K	Trái		HC Cushing
Fujita và cs [7]	30	Nữ		K	Trái		HC Cushing
Vyberg và cs [20]	31	Nữ		K	Trái		HC Cushing
Saito và cs [18]	34	Nữ		K	Trái		HC Cushing
Miyake và cs [10]	42	Nữ		0,6x0,5x0,5	Phải		HC Cushing
Cormio và cs [3]	62	Nữ		0,15	Trái		HC Cohn
Han và cs [8]	26	Nữ		2,3	Trái		HC Cushing
Matsuda và cs [13]	29	Nữ		0,1 cm	Phải		HC Cushing
Jiang và cs [11]	38	Nữ		0,3 cm	Phải		Không
Vrezas và cs [19]	60	Nam		2,5 cm	Phải		HC Cushing
Francesca và cs [5]	64	Nữ	8,5x7,5x7,0	K	Trái		Không
Hisamatsu và cs [9]	67	Nữ		K	Trái		HC Cushing
Armand và cs [2]	58	Nam		Ổ nhỏ	Phải		HC Cushing
Ammour và cs [1]	16	Nam		Ổ ngoại vi	Phải		HC Cushing
Ong và cs [16]	66	Nữ		1,5x1,0x1,0	Trái		Không

K: Không ghi nhận; HC: Hội chứng; cs: cộng sự

Theo bảng 1, có tất cả 5 nam và 15 nữ, tỉ lệ nam:nữ là 1:3. Tuổi mắc bệnh thay đổi từ 16 đến 69 tuổi (trung bình 45,5 tuổi). Có 13 bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa, trong đó có 11 bệnh nhân mắc hội chứng Cushing và 2 bệnh nhân mắc hội chứng Cohn. Phần lớn trường hợp u ở TTT trái. Hầu hết các ổ UTM có kích thước nhỏ hơn 2,5cm. Như vậy, theo bảng 1, đa số UTM kết hợp UTV TTT thường xảy ra trên bệnh nhân nữ, ở TTT bên trái nhiều hơn, hầu hết bệnh nhân đều có biểu hiện rối loạn chuyển hóa như Hội chứng Cushing và Hội chứng Cohn.

Cơ chế tại sao UTM xuất hiện kết hợp UTV TTT hiện nay chưa được biết rõ. Tuy nhiên, một số tác giả đưa ra 4 giả thuyết về xuất nguồn UTM TTT, bao gồm: (1) hiện tượng hoại tử và xuất huyết đã kích thích các tế bào dòng tạo máu hóa hướng động và di chuyển đến tuyến thượng thận; (2) huyết khối tủy xương; (3) tế bào dòng tạo máu bị lạc chỗ trong quá trình tạo phôi; (4) hiện tượng chuyển sản của mô đệm TTT [17], [22].

V. KẾT LUẬN

UTM kết hợp UTV trên cùng một TTT rất hiếm gặp, đặc biệt trên bệnh nhân không rối loạn chuyển hóa. Cơ chế phát sinh hai loại u này hiện nay vẫn chưa được hiểu rõ. Mặc dù lành tính, UTM kết hợp UTV có thể gây rối loạn chuyển hóa nặng cho bệnh nhân như Hội chứng Cushing, Hội chứng Cohn, do đó cần phát hiện và can thiệp sớm. UTM kết hợp UTV trên bệnh nhân không có triệu chứng rối loạn chuyển hóa đôi khi bị chẩn đoán nhầm là một khối u ác tính như carcinôm tuyến vỏ TTT (do trên hình ảnh học có thành phần hoại tử, xuất huyết) hoặc sarcôm mỡ (trên hình ảnh học có thành phần mỡ). Chẩn đoán xác định u cần dựa trên hình ảnh học vi thể, kết hợp các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ammoury RF, Heptulla RA et al (2006),** "Laparscopic adrenalectomy of an adrenal adenoma with myelolipoma relieves severe hypertension in a 16-year-old patient", Pediatr. Nephrol., 21(3):433-436. [doi:10.1007/s00467-005-2114-3]
2. **Armand R, Cappola AR et al (2004),** "Adrenal cortical adenoma with excess black pigment deposition, combined with myelolipoma and clinical Cushing's syndrome", Int. J. Surg. Pathol., 12(1):57-61. [doi:10.1177/106689690401200111]
3. **Canan F, Seda E, Serkan Y, et al (2019),** "Myelolipomatous changes within adrenocortical adenoma ", Cukurova Med J; 44(3):1135-1138.
4. **Cho T, Kitazono S et al (1984),** "Cortical adenoma of the adrenal gland assiciated with multiple tumors", Byorito. Risho., 21(2):101-107 (in Japanese).
5. **Cormio L, Ruutu M, Giardina C, Selvaggi FP (1992),** "Combined adrenal adenoma and yelolipoma in a patient with Conn syndrome. Case report", Panminerva Med; 34: 209–12.
6. **Francesca M, Giorgio P et al (2004), "**Adrenal myelolipoma associated with adenoma", International Journal of Urology, 11,326–328
7. **Fujita Y, Amemiya H et al (1985), "**Adrenal calcification and myelolipoma associated with Cushing's syndrome", Jikerkai Med. J., 32(9):495-501.
8. **Han M, Burnett AL et al (1997),** "The natural history and treatment of adrenal

myelolipoma", J. Urol., 157(4):1213-1216. [doi:10.1016/S0022-5347(01)64926-7]

9. **Hisamatsu H, Sakai H et al (2004),** "Combined adrenal adenoma and myelolipoma in a patient with Cushing's syndrome: case report and review of the literature", Int. J. Urol., 11(6):416-418. [doi:10.1111/j.1442-2042.2004.00815.x]
10. **Hongsheng L, Meifu G, Hansong C, Shanqiang H (2008),** "Adrenal myelolipoma within myxoid cortical adenoma associated with Conn's syndrome", J Zhejiang Univ Sci B; 9(6): 500–505.
11. **Jiang HF, Huang XH (2002),** "Myelolipomatous nodules within a myxoid adrenal cortical adenoma" , J. Clin. Exp.Pathol., 18(4):449-450 (in Chinese).
12. **Manassero F, Pomara G et al (2004),** "Adrenal myelolipoma associated with adenoma", Int. J. Urol., 11(5):326-328. [doi:10.1111/j.1442-2042.2004.00793.x]
13. **Matsuda T, Abe H et al (2004),** "Case of combined adrenal cortical adenoma and myelolipoma. Pathology International, 54(9):725-729. [doi:10.1111/j.1440-1827.2004.01686.x]
14. **Miyake O, Hara T, Matsumiya K, Oka T, Takaha M, Kurata A (1992),** "Adrenal myelolipoma associated with Cushing's syndrome: a case report", Hinyokika Kiyo; 38: 681–4.
15. **Murayama H, Kikuchi M at al (1979),** **"**Myelolipoma in adenoma of accessory adrenal gland", Pathol. Res. Pract., 164(2):207-213.
16. **Ong K, Tan KB, Putti TC (2007),** "Myelolipoma within a non-functional adrenal cortical adenoma", Singapore Med J; 48(7) : e200.
17. **Pasimeni G, Rossi F, Ragazzo M et al (2000),** "Adrenal adenoma and myelolipoma in an elderly patient with Conn's syndrome". Recenti Prog Med; 91:116-8.
18. **Saito Y, Hayasaka K et al (1988),** "A case of comined adrenal myelolipoma and adenoma", Rinshogazo, 4(1):88-92 (in Japanese).
19. **Vrezas I, Wentworth P et al (2003),** "Myelolipomatous foci in an adrenal adenoma causing Cushing's syndrome", Endocr. Res., 29(1):67-71. [doi:10.1081/ERC-120018677]
20. **Vyberg M, Sestoft L (1986),** "Combined adrenal myelolipoma and adenoma associated with Cushing's syndrome", Am. J.Clin. Pathol., 86(4):541-545.
21. **Yamada TA, Wang KY, Ding Y, Guo X, Shimajiri S et al (2011),** "Non-functional adrenocortical adenoma: a unique case of combination with myelolipoma, endothelial cysts", Pathol Res Pract; 207(3):192-6.
22. **Yildiz L, Akpolat I et al (2000),** "Giant adrenal myelolipoma: case report and review of the literature", Pathol. Int; 50: 502–4.

ÁP DỤNG PHÂN ĐỘ MÔ HỌC WHO 2016 TRONG CARCINÔM TẾ BÀO SÁNG Ở THẬN

Bùi Thị Thanh Tâm*, Nguyễn Ngọc Minh Tâm, Ngô Quốc Đạt***

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Từ những năm 1970, một loạt các hệ thống phân độ carcinôm tế bào thận (RCC) đã ra đời, trong đó hệ thống phân độ Fuhrman đánh giá dựa trên kích thước nhân, hình thái nhân và độ nổi bật của hạt nhân được chấp nhận rộng rãi nhất trên toàn thế giới. Tuy nhiên theo dòng thời gian, bảng phân độ Fuhrman kinh điển đã phát sinh sự thiếu đồng bộ trong ứng dụng và có giá trị hạn chế trong thực hành chẩn đoán. Năm 2012, Hội giải phẫu bệnh niệu khoa quốc tế (ISUP) đã giới thiệu một hệ thống phân loại cho RCC loại tế bào sáng (CCRCC) và loại nhú (PRCC) và vào năm 2016, hệ thống này được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) thông qua, áp dụng và trở thành phân độ WHO/ISUP 2016 (gọi tắt là WHO 2016).

Mục tiêu: Phân nhóm độ mô học theo WHO 2016 trên bệnh nhân mắc CCRCC, đồng thời xét mối tương quan giữa các phân nhóm này với một số đặc điểm mô bệnh học CCRCC.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu là tất cả các trường hợp được phẫu thuật cắt thận toàn phần và có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào sáng ở thận tại Bệnh viện Bình Dân trong thời gian từ 01/01/2019 đến 31/12/2019.

Kết quả: Độ tuổi trung bình 55,98 ± 11,61; Tỉ lệ nam:nữ là 2,8:1; 53,4% vị trí u bên trái; 51,5% khối u có kích thước ≤ 4cm; đa số là CCRCC WHO độ 2 (56,3%); 49,5% có bào tương sáng; 35,9% có hình ảnh tạo nhú; 56,3% kèm hoại tử u; 42,7% xâm lấn vỏ bao u; 6,8% xâm lấn mạch máu; 11,7% xâm lấn mỡ quanh thận; 16,5% xâm lấn mỡ xoang thận. Đặc điểm bào tương ái toan, tạo nhú, hoại tử u, xâm lấn vỏ bao u, xâm lấn mạch máu, xâm lấn mỡ quanh thận, xâm lấn mỡ xoang thận phân bố ưu thế ở WHO độ cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).

Kết luận: Nên áp dụng phân độ mô học WHO 2016 vào thực hành chẩn đoán CCRCC. Các đặc điểm bào tương hồng, hình thái nhú, hoại tử u và xâm lấn là những chỉ điểm của CCRCC độ cao. Bảng kết quả GPB cần đề cập đến sự hiện diện và mức độ hoại tử u.

Từ khóa: carcinôm tế bào sáng, carcinôm tế bào thận, phân độ WHO/ISUP 2016.

**Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*

***Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Bình Dân*

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thanh Tâm

Email: buithithanhtamyds@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.9.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.10.2020

Ngày duyệt bài: 20.10.2020

SUMMARY

A PRACTICAL OF NEW CONTEMPORARY CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA GRADING SYSTEM BY THE 2016 WHO

Background: Over the past 40 years, there have been numerous grading systems for renal cell carcinoma (RCC) with the four-tiered Fuhrman grading system, which evaluates nuclear size, nuclear shape, and the presence of nucleolar prominence simultaneously, has been

the most widely used grading protocol all over the world. In recent times, the prognostic value and the applicability of the Fuhrman grading system in practice has been shown to be, at best, suboptimal. In 2012 the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference proposed a novel grading system, which was accepted and recommended for applying to clear cell-RCC (CCRCC) and papillary-RCC (PRCC) by the World Health Organization (WHO) in 2016.

Objectives: To re-grade CCRCC according to the new WHO 2016 classification as well as evaluate the correlation between these subgroups and specific histomorphological features.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study with all radical nephrectomy cases which had pathological report as CCRCC diagnosed at Binh Dan Hospital from 01/01/2019 to 12/31/2019.

Results: The mean age of patients was 55.98 ± 11.61; The ratio of men:women was 2.8:1; 53.4% cases on the left location; 51.5% cases ≤ 4cm; the majority had WHO grade 2 (56.3%); 49.5% cases had clear cytoplasm; 35.9% cases had papillary architecture; 56.3% cases had tumor necrosis; 42.7% case had capsular invasion; 6.8% cases had vessel invasion; 11.7% cases had perinephric fat invasion ; 16.5% cases had renal sinus fat invasion. There was a statistical significance between eosinophilic cytoplasm, papillary architecture, tumor necrosis, invasion and high grade WHO (Fisher; P <0.001).

Conclusion: The 2016 WHO classification should be applied in practical diagnosis. Eosinophilic cytoplasm, papillary morphology, tumor necrosis and invasion are very useful clues to diagnose high grade CCRCC. The presence and rate of tumor necrosis should always be informed by the pathologist.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, renal cell carcinoma, WHO/ISUP grade.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào thận (RCC) là một trong những loại ung thư (UT) hệ niệu thường gặp và nguy hiểm nhất, chiếm 90% các bệnh lý ác tính của thận và khoảng 2% các khối u ác tính ở người trưởng thành, đa số (80-90%) là loại tế bào sáng (CCRCC) với tiên lượng xấu nhất, tiếp đến là loại nhú (10-15%) và loại kị màu (4-5%) [9]. Việc lựa chọn phương pháp điều trị, đánh giá kết quả cũng như tiên lượng của RCC phụ thuộc rất nhiều vào phân loại mô học, độ mô học và giai đoạn lâm sàng của khối u [5]. Từ những năm 1970, một loạt các hệ thống phân độ RCC đã ra đời dựa trên đặc điểm hình thái hạt nhân, trong đó hệ thống phân độ Fuhrman được chấp nhận rộng rãi nhất trên toàn thế giới [4]. Tuy nhiên theo dòng thời gian, bảng phân độ Fuhrman kinh điển đã phát sinh sự thiếu đồng bộ trong ứng dụng và có giá trị hạn chế trong thực hành chẩn đoán [5]. Đầu tiên, phân độ Fuhrman không nêu chi tiết về vùng nào của u để đánh giá phân độ mô học: là vùng u có độ mô học cao nhất, hay vùng u chiếm diện tích lớn nhất, mặc dù trong thực hành chẩn đoán, đa số các nhà GPB dựa trên vùng có độ mô học cao nhất. Bên cạnh đó, phân độ này không định nghĩa rõ về quang trường nhỏ để đánh giá u: là độ phóng đại x40 hay x100, mặc dù hiện nay đa số các nhà GPB sử dụng độ phóng đại x100 để đánh giá u. Phân độ Fuhrman đánh giá dựa trên 3 tiêu chí: kích thước nhân, hình dạng nhân và mức độ rõ của hạt nhân, trong đó tiêu chí kích thước nhân khó đánh giá trong thực hành chẩn đoán hàng ngày do có sự hạn chế về trang thiết bị (phải sử dụng máy vi tính có phần mềm đo đạc kích thước vi thể) và đội

ngũ kĩ thuật viên chuyên nghiệp, hai tiêu chí còn lại mang tính chủ quan, ngoài ra, tiêu chí hình dạng nhân cũng không có định nghĩa rõ ràng, cụ thể [5]. Đặc biệt, trong phân độ Fuhrman, khi độ mô học tăng, đồng nghĩa cả 3 tiêu chí đánh giá cũng tăng song song nhau và không có khuyến cáo cụ thể nếu 1 trong các tiêu chí đó có độ cao hơn những tiêu chí còn lại thì nên ưu tiên dựa vào đặc điểm nào để phân độ mô học.

Năm 2012, Hội giải phẫu bệnh niệu khoa quốc tế (ISUP) đã giới thiệu một hệ thống phân độ mô học cho CCRCC và RCC dạng nhú dựa trên sự gia tăng tính nổi bật của hạt nhân từ độ 1 đến độ 3 và sự hiện diện của hạt nhân đa hình và/hoặc các tế bào khổng lồ và/hoặc biệt hóa dạng cơ vân hay biệt hóa dạng sarcôm làm tiêu chí cho độ 4. Ngày nay, hệ thống này hiện được kết hợp với bảng phân loại khối u mới nhất của Tổ chức Y tế Thế giới và trở thành phân độ WHO 2016 [4] (Bảng 1). Điểm nổi bật khi áp dụng phân độ WHO 2016 trong đánh giá mô học của CCRCC là chỉ tập vào hình thái hạt nhân giúp đơn giản hóa quá trình chấm điểm và giảm thiểu tính sai lệch.

***Bảng 1. Phân độ mô học CCRCC theo WHO 2016** [4].*

Độ	Đặc điểm
1	Hạt nhân không có hoặc không rõ và ưa bazơ (vật kính x40)
2	Hạt nhân có thấy nhưng không rõ (vật kính x10) nhưng rõ và ưa acid (vật kính x40)
3	Hạt nhân rõ và ưa acid (vật kính x10)
4	Nhân đa dạng, tế bào nhiều nhân và/hoặc biệt hóa dạng cơ vân và/hoặc dạng sarcôm

Ở nước ta, bệnh lý RCC đã được đề cập từ nhiều thập niên đầu của thế kỷ 20. Các nghiên cứu (NC) bệnh lý RCC có nhiều nhưng đa số là các NC lâm sàng, chỉ có một số ít công trình NC về giải phẫu bệnh RCC dựa trên phân loại Fuhrman. Với sự ra đời còn khá mới mẻ và tầm quan trọng của phân độ mô học WHO 2016 đối với điều trị và tiên lượng bệnh nhân (BN) mắc CCRCC, chúng tôi thực hiện NC này nhằm mục tiêu phân nhóm độ mô học theo WHO 2016 trên bệnh nhân mắc CCRCC và xét mối tương quan giữa các phân nhóm này với một số đặc điểm mô bệnh học trên hình ảnh vi thể.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp được phẫu thuật lấy khối u bằng phương pháp cắt thận toàn phần và có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào sáng ở thận tại Bệnh viện Bình Dân trong thời gian từ 01/01/2019 đến 31/12/2019. Tiến hành nghiên cứu dựa trên các đặc điểm chung của dân số nghiên cứu như tuổi, giới, kích thước, vị trí u; sau đó đánh giá phân độ mô học CCRCC theo WHO 2016 và đối chiếu với phân độ Fuhrman, khảo sát một số đặc điểm giải phẫu bệnh CCRCC về bào tương, hình thái, đặc điểm mô đệm và tính xâm lấn của u.

Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 13.0, số liệu được trình bày dưới dạng bảng hay biểu đồ. Khảo sát mối tương quan bằng phép kiểm χ^2 và phép kiểm Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 103 trường hợp CCRCC, chúng tôi ghi nhận những kết quả sau:

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

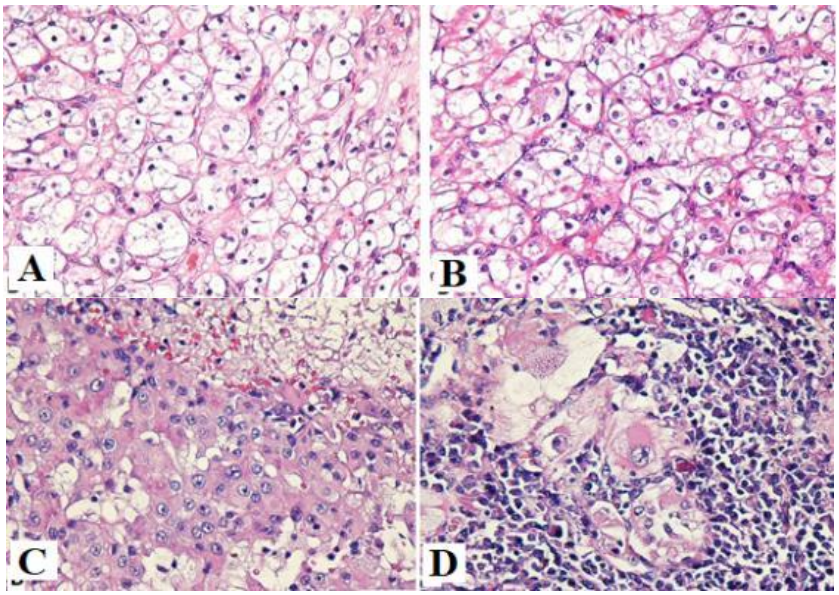
Độ tuổi trung bình của BN trong NC này là 55,98 ± 11,61 tuổi, nhóm tuổi 51 – 60 chiếm tỉ lệ cao nhất với 30,1% (31 BN), BN có tuổi nhỏ nhất là 29 tuổi. Tỉ lệ nam:nữ là 2,8:1. Đa số khối u ở vị trí bên trái (55 trường hợp, 53,4%) và có kích thước ≤ 4cm (53 trường hợp, chiếm 51,5%) (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Tuổi (29 – 87 tuổi)	
Trung bình ± Độ lệch chuẩn	
55,98 ± 11,61 tuổi	
Trung vị 56 tuổi	
Giới tính	
Tỉ lệ nam : nữ 2,8 : 1	
Vị trí u	
Tỉ lệ trái : phải 1,2 : 1	
Kích thước u	
Tỉ lệ (%)	
≤ 4cm	51,5%
>4 và ≤ 7cm	35,0%
>7 và ≤ 10 cm	8,7%
>10cm	4,8%

Phân độ WHO 2016 theo hình thái mô bệnh học

Đa số BN trong NC này là CCRCC độ 2, chiếm 56,3% trường hợp (58 BN) tiếp đến là độ 3 với 30,1% trường hợp (31 BN), độ 1 chiếm tỉ lệ thấp nhất trong NC này với 3,9% (4 BN) (Hình 1). Khi đánh giá đồng thời bằng hệ thống phân loại Fuhrman, chúng tôi ghi nhận đa số là Fuhrman độ 3 và độ 4 (chiếm 54,4%, 56 trường hợp), Fuhrman độ 1 và độ 2 chiếm tỉ lệ thấp hơn (45,6%, 47 trường hợp). Như vậy, khi cùng đánh giá trên 103 BN, chúng tôi ghi nhận phân độ WHO có số trường hợp u độ 1 – độ 2 nhiều hơn, ngược lại, phân độ Fuhrman có số trường hợp u độ 3 – độ 4 chiếm ưu thế (Biểu đồ 1).



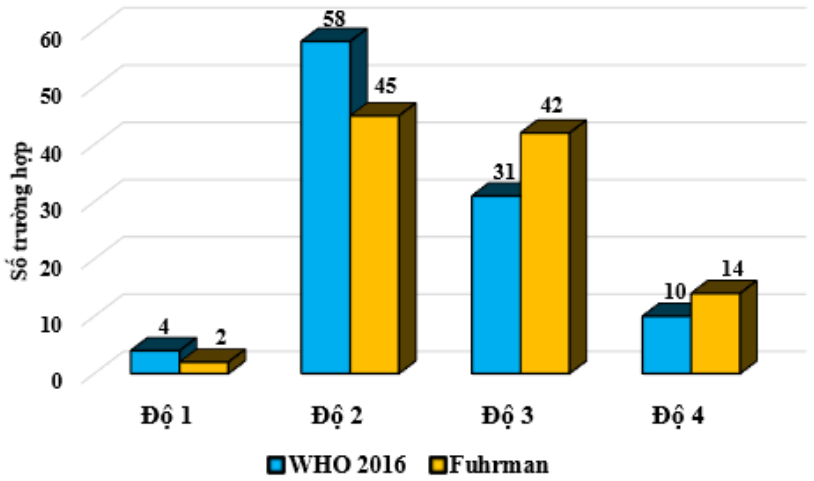
Hình 1. Phân độ mô học WHO 2016 trong nghiên cứu

A. CCRCC thuộc nhóm WHO độ 1 (MSGPB: 2019_2045, H&E, x400)

B. CCRCC thuộc nhóm WHO độ 2 (MSGPB: 2019_3347, H&E, x400)

C. CCRCC thuộc nhóm WHO độ 3 (MSGPB: 2019_12300, H&E, x400)

D. CCRCC thuộc nhóm WHO độ 4 (MSGPB: 2019_12300, H&E, x400)



Biểu đồ 1. So sánh phân độ u theo hai bảng phân loại WHO và Fuhrman

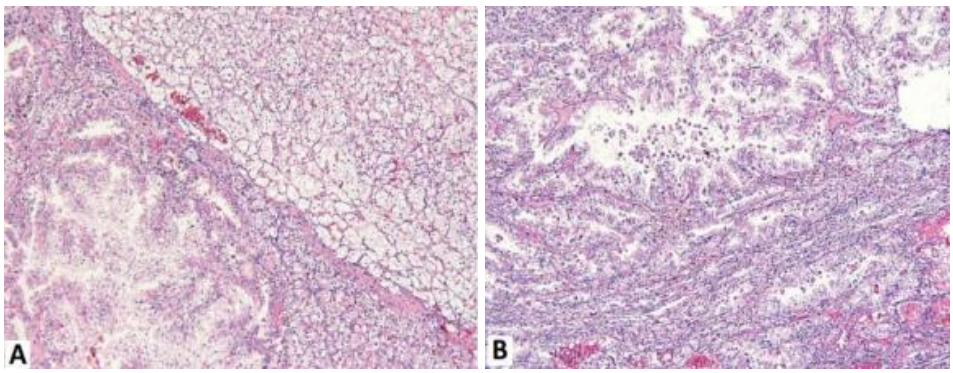
Một số đặc điểm giải phẫu bệnh CCRCC

Đặc điểm bào tương CCRCC

Đa số các trường hợp CCRCC có bào tương sáng (49,5% với 51 BN), tiếp đến là bào tương hỗn hợp sáng – ái toan (48,5% với 50 BN) và chỉ có 2 trường hợp CCRCC có bào tương ái toan. Hình ảnh bào tương ái toan trên vi thế phân bố ưu thế ở WHO độ cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).

Cấu trúc nhú

NC này có 37 trường hợp CCRCC có hình ảnh tạo nhú trên vi thể, đa số là hình ảnh nhú hỗn hợp (nhú giả và nhú thật) gặp trong 22 trường hợp (21,4%), tiếp đến là hình ảnh nhú giả và nhú thật (chiếm 12,6% và 1,9%). Hình ảnh tạo nhú trên vi thế phân bố ưu thế ở WHO độ cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).



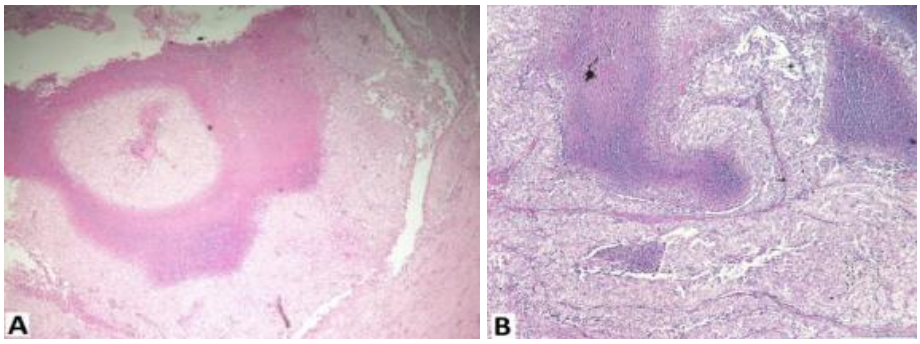
Hình 2. Hình thái nhú trên vi thể

A. Hình thái nhú ngăn cách rõ rệt với vùng đặc của u (MSGPB: 2019_2526, H&E, x200)

B. Nhiều vi nhú không có trục liên kết mạch máu (MSGPB: 2019_6389, H&E, x200)

Hoại tử u

NC của chúng tôi ghi nhận 58 trường hợp CCRCC kèm hoại tử u trên hình ảnh vi thể, chiếm 56,3% trường hợp. Đa số hoại tử u là độ 2 (23 trường hợp, chiếm 22,3%), tiếp đến là độ 1 (21 trường hợp, chiếm 20,4%) và thấp nhất là độ 3 (14 trường hợp, chiếm 13,6%). Hoại tử u độ 2-3 phân bố ưu thế ở nhóm WHO độ 3 và độ 4, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001). Toàn bộ các trường hợp CCRCC phân độ 1 đều không xuất hiện hoại tử u (Độ 0 theo mức độ hoại tử).

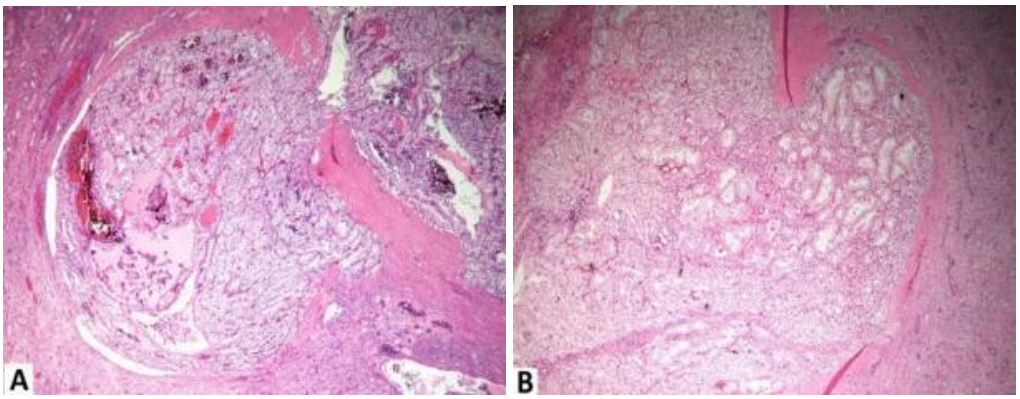


Hình 3. Hình ảnh hoại tử u trong CCRCC
A. Hoại tử u dạng bản đồ (MSGPB: 2019_1473, H&E, x40)
B. Các đám tế bào u bao quanh chất hoại tử (MSGPB: 2019_12300, H&E, x40)

Đặc điểm xâm lấn của CCRCC

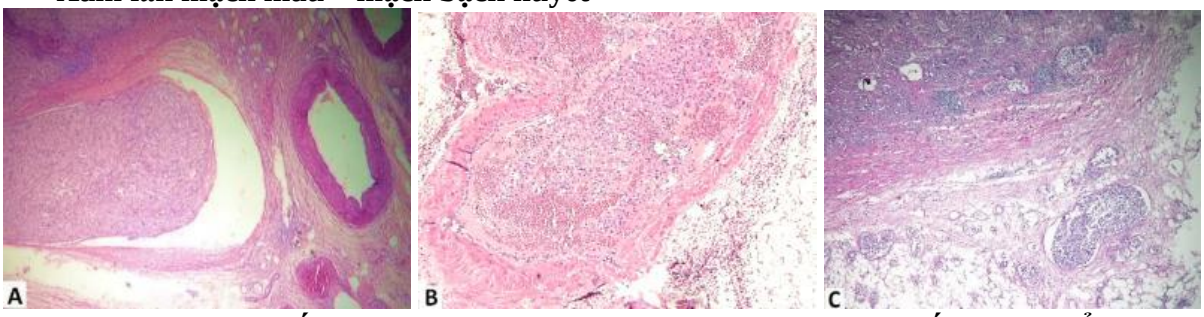
- Xâm lấn vỏ bao u

NC của chúng tôi ghi nhận có 44 trường hợp xâm lấn vỏ bao u, chiếm tỉ lệ 42,7%. Trong đó, toàn bộ các khối u WHO độ 1 không có hình ảnh xâm lấn vỏ bao, ngược lại, các khối u WHO độ 4 đều xâm lấn vỏ bao trên hình ảnh vi thể. Tỉ lệ xâm lấn vỏ bao ở khối u WHO độ 2 và 3 lần lượt chiếm tỉ lệ là 19,0% và 74,2%. Khối u có độ WHO càng cao, tỷ lệ xâm lấn vỏ bao trên mô bệnh học càng nhiều, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).



Hình 4. Hình ảnh xâm lấn vỏ bao trên vi thể
A. U xâm lấn hoàn toàn xuyên qua vỏ bao (MSGPB: 2019_3368, H&E, x40)
B. U xâm lấn một phần vỏ bao (MSGPB: 2019_450, H&E, x40)

- Xâm lấn mạch máu – mạch bạch huyết



Hình 5. Các tế bào u xâm nhập mạch máu và mạch bạch huyết trên vi thể
A. U xâm nhập tĩnh mạch (MSGPB: 2019_3237, H&E, x100)
B. U xâm nhập động mạch mạch (MSGPB: 2019_196, H&E, x100)
C. U xâm nhập mạch bạch huyết (MSGPB: 2019_13574, H&E, x100)

NC này có 7 trường hợp CCRCC có xâm lấn mạch máu chiếm 6,8%, trong đó có 4 trường hợp u WHO độ 4 và 3 trường hợp u WHO độ 3. Các khối u WHO độ 1 và độ 2 không có hình ảnh xâm lấn mạch máu trên vi thể. Tính chất xâm lấn mạch máu phân bố ưu thế ở WHO độ cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).

- Xâm lấn mỡ quanh thận, mạc thận

NC này có 12 trường hợp xâm lấn mỡ quanh thận, chiếm tỉ lệ 11,7%. Đa số trường hợp xâm lấn mỡ quanh thận, là khối u WHO độ 4, chiếm tỉ lệ 58,4% (7 trường hợp), tiếp đến là u WHO độ 3 chiếm 33,3% (4 trường hợp). Tất cả các khối u WHO độ 1 đều không ghi nhận hình ảnh xâm lấn mỡ quanh thận. Tính chất xâm lấn mỡ quanh thận phân bố ưu thế ở WHO độ cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).

- Xâm lấn mỡ xoang thận

NC này có 17 trường hợp xâm lấn mỡ xoang thận (chiếm 16,5%). Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận 9 trường hợp vừa xâm lấn mỡ quanh thận và mỡ xoang thận. Trong số 17 trường hợp xâm lấn mỡ xoang thận, đa số là khối u WHO độ 3 (7 trường hợp) và độ 4 (7 trường hợp). Toàn bộ khối u WHO độ 1 không có hình ảnh xâm lấn mỡ xoang thận. Tính chất xâm lấn mỡ xoang thận phân bố ưu thế ở WHO độ cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Fisher; P<0,001).

IV. BÀN LUẬN

NC này, nhóm BN từ 51 – 60 tuổi có tỉ lệ mắc CCRCC cao nhất (30,1% với 31 BN), kết quả này tương đồng với NC của tác giả Phan Đặng Anh Thư và cs [1]. Đặc biệt, NC của chúng tôi ghi nhận có 11 BN dưới 40 tuổi, trong đó BN trẻ nhất là 29 tuổi. Hiện nay, rất ít trường hợp RCC xảy ra dưới 40 tuổi được ghi nhận trong y văn và đa số thường liên quan đến đột biến gen VHL. NC của tác giả Taccoen và cs trên 1233 BN ghi nhận tuổi dưới 40 là một yếu tố tiên lượng độc lập sống còn trong CCRCC với đa số (84,9%) CCRCC ở nhóm tuổi dưới 40 có giai đoạn u từ pT1 – T2, trong quá trình theo dõi, nhóm BN dưới 40 tuổi có tiên lượng sống còn và tiến triển u sau 5 năm tốt hơn so với nhóm còn lại, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (P=0,005 và P=0,05) [12].

NC này, đa số BN mắc CCRCC là nam giới, với tỉ lệ nam và nữ lần lượt là 73,8% và 26,2% (nam:nữ = 2,8:1). Phân loại của WHO về CCRCC cũng ghi nhận phân bố giới nam chiếm ưu thế, với tần suất gặp ở phái nam nhiều gấp hai lần so với phái nữ [11]. Lý do tại sao giới nam mắc RCC nhiều hơn giới nữ hiện chưa rõ, tuy nhiên hiện nay có nhiều NC ghi nhận sự khác biệt về đặc điểm di truyền giữa nam và nữ trong bệnh lý RCC [10], [17]. Cụ thể, trong tiến trình sinh bệnh học của CCRCC, nam giới có sự biểu hiện quá mức các gen liên quan miễn dịch hoặc viêm, ngược lại, nữ giới biểu hiện các gen liên quan đến quá trình dị hóa nhiều hơn [10]. Ngoài ra, các NC gần đây cho thấy nội tiết tố nữ như Estrogen có vai trò bảo vệ, giảm tỉ lệ mắc RCC ở giới nữ. NC của tác giả Cheng – Ping Yu và cs ghi nhận Estrogen kìm hãm tế bào RCC tiến triển thông qua hoạt động của thụ thể Estrogen β (Estrogen Receptor β – ER β) [17]. Nhóm tác giả ghi nhận các ER β đặc hiệu như A498, RCC-1, 786-O, ACHN và Caki-1 biểu hiện quá mức trong các nhóm RCC ở BN nữ. Mặt khác, ER β được chứng minh là một gen ức chế khối u tiềm năng, NC đã ghi nhận các dòng tế bào RCC đã giảm tăng sinh đáng kể sau khi điều trị bằng estrogen (17- β - estradiol, E2).

Vào năm 2003, NC hồi cứu của tác giả Duchene và cs trên 173 BN mắc RCC, ghi nhận kích thước u tỉ lệ nghịch với khả năng lành tính của khối u đó [6]. Cụ thể, những khối u có kích thước < 4 cm có 20% khả năng lành tính, từ 4 – 7 cm có 17% khả năng lành tính và toàn bộ khối u có kích thước ≥ 7 cm là ác tính. Trong đó, không có khối u nào ≤ 4 cm có Fuhrman độ 4 [6]. NC của tác giả Song Turun và cs ghi nhận có mối tương quan giữa các khối u nhỏ và đặc điểm mô học thuận lợi [15]. Tác giả nhận thấy kích thước u cứ tăng mỗi 1 cm sẽ làm tăng thêm 35% tỷ lệ xâm lấn vỏ bao thận. Tác giả cho rằng kích thước khối u không phải là một yếu tố dự đoán độc lập cho phân nhóm mô học của RCC, tuy nhiên, nó có liên quan chặt chẽ với các đặc điểm mô bệnh học, khi kích thước khối u càng lớn, RCC càng có nguy cơ tiến triển và di căn xa [15].

NC chúng tôi, vị trí bên trái chiếm ưu thế với 55 trường hợp, chiếm 53,4%. NC của tác giả tác giả Arne Strauss và cs vào năm 2019 cũng ghi nhận rằng vị trí u trong RCC là một yếu tố quan trọng dự đoán sống còn [2]. Các khối u bên trái có phân độ TNM cao hơn và thường có di căn hạch, di căn xa lúc chẩn đoán, tỉ lệ sống còn thấp hơn so với các khối u bên phải, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (P=0,04). Cụ thể, tỉ lệ sống còn sau 2 năm và 5 năm đối với khối u thận bên trái và bên phải lần lượt là 97,7% và 98,1%; 95,9% và 96,4%. Tác giả ghi nhận sự khác biệt về tỉ lệ sống còn giữa hai vị trí ngày càng tăng lên theo thời gian, với 0,3% sau 1 năm tăng lên 0,4% sau 3 năm và 1% sau 8 năm theo dõi. Đặc biệt khi theo dõi sau điều trị, tác giả nhận thấy rằng các BN có khối u bên trái thường tiến triển và có tiên lượng xấu hơn nếu không nạo vét hạch. Như vậy, vị trí u bên trái dường như có nhiều bất lợi hơn so với vị trí u bên phải. Tác giả giải thích nguyên nhân này một phần là do thận trái thường nằm cao hơn thận phải 1-2 cm nên thận trái khó quan sát hơn trên hình ảnh học siêu âm, đặc biệt trên mặt phẳng cắt dọc. Ngoài ra, tuy thận trái và thận phải đều cùng

dẫn lưu bạch huyết vùng rốn thận, tuy nhiên trình tự dẫn lưu có sự khác biệt làm cho thời gian u gieo rắc theo đường bạch huyết và di căn xa khác nhau ở hai vị trí. Trong số những BN có di căn hạch, tác giả ghi nhận 67% là RCC bên trái và 44% RCC bên phải. Do đó, tác giả kiến nghị rằng, vị trí của RCC nên được quan tâm khi đánh giá và tiên lượng bệnh [2].

Phân độ WHO 2016 đánh giá dựa trên 2 tiêu chí chính là màu sắc hạt nhân và tính chất nổi bật của hạt nhân. NC chúng tôi ghi nhận đa số là khối u WHO độ 2 với 56,3% trường hợp (58 BN). Khi so sánh với các y văn trên thế giới, kết quả NC chúng tôi có sự tương đồng giữa tỉ lệ các phân độ mô học này (Bảng 3).

Bảng 3. So sánh tỉ lệ các phân độ mô học theo WHO 2016 với những NC khác

Phân độ WHO 2016	NC này	Dagher và cs [4]	Delahunt và cs [5]
Độ 1	4 (3,9%)	59 (8,7%)	272 (9%)
Độ 2	58 (56,3%)	327 (48%)	1256 (41,7%)
Độ 3	31 (30,1%)	156 (22,9%)	1208 (40%)
Độ 4	10 (9,7%)	139 (20,4%)	281 (9,3%)
Tổng số ca	103	681	3017

Ở các khối u độ cao, hình thái tiểu thùy tương đối ít gặp, thay vào đó là những vùng dạng đặc hoặc dạng sarcôm trên mô bệnh học. Hình thái tế bào dạng sarcôm ít gặp, chiếm khoảng 5% trường hợp và có liên quan đến tiên lượng xấu, với tỉ lệ sống sót sau 5 năm là 15 – 22% và 45-77% di căn xa sau khi chẩn đoán [5]. Về mô học, hình thái dạng sarcôm tế bào hình thoi thường gặp nhất; tuy nhiên có thể gặp các loại sarcôm khác bao gồm cả sarcôm sợi, sarcôm sụn. Hiện nay trong y văn chưa có khuyến cáo cụ thể về số lượng sarcôm tối thiểu cần có và cách đo lường, báo cáo hình thái này, tuy nhiên các nhà GPB nên ước tính tỉ lệ phần trăm vùng sarcôm trên u vì chỉ một phần nhỏ dạng sarcôm cũng thay đổi phân độ mô học và ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh [11]. Trong một vài trường hợp CCRCC độ cao, các tế bào u có thể có đặc điểm "dạng cơ vân", đó là các tế bào khổng lồ có nhân lớn, nhân quái nằm lệch tâm và bào tương ưa axít. Hình thái này có thể hiện diện trong nhiều loại RCC, nhưng thường thấy nhất trong CCRCC và cũng có mối liên quan đến tiên lượng xấu [11]. Các tế bào dạng sarcôm và dạng cơ vân đều có thể cùng hiện diện và cả hai đều được phân loại là WHO 2016 độ 4 [11]. Tuy nhiên, hình thái dạng sarcôm có mối liên quan với nguy cơ tử vong do RCC nhiều hơn so với hình thái dạng cơ vân [11]. Do đó, để chẩn đoán chính xác, các nhà GPB cần cẩn trọng khi đánh giá đại thể và vi thể, tránh bỏ sót những vùng chuyển tiếp giữa độ thấp và độ cao hơn.

Các tế bào u CCRCC thường có bào tương sáng do sự tích tụ của lipid và glycogen trong bào tương, điều này chứng tỏ

bất thường trong quá trình chuyển hóa acid béo và glucose có liên quan đến tiến trình phát triển CCRCC. Khi xử lý mẫu mô, thành phần lipid và glycogen trong bào tương bị hòa tan và rửa trôi, tạo nên hình ảnh kinh điển là các tế bào sáng, bao quanh là màng tế bào rõ. Đặc điểm bào tương sáng thường gặp ở các trường hợp CCRCC độ thấp [14]. Một số trường hợp, tế bào u có thể có bào tương ái toan, thường gặp ở các khối u có phân độ mô học cao và nằm cạnh các vùng hoại tử hoặc xuất huyết [14]. Vùng bào tương ái toan có thể nằm độc lập hoặc xen lẫn với vùng bào tương sáng, do đó rất dễ bị bỏ sót khi đánh giá. Do đó, các nhà GPB cần đánh giá cẩn thận hình ảnh đại thể và vi thể của u, đặc biệt là những vị trí chuyển tiếp giữa vùng u độ mô học thấp và độ mô học cao hơn. Tác giả Upton và cs ghi nhận rằng các trường hợp CCRCC có thành phần bào tương ái toan chiếm hơn 40% thường có tiên lượng kém hơn và kém đáp ứng với liệu pháp interleukin – 2 [16]. Đặc điểm bào tương sáng không chỉ gặp trong CCRCC, mà có thể xuất hiện ở nhiều loại RCC khác như: RCC dạng nhú, dạng kị màu, dạng nhú tế bào sáng, carcinôm liên quan chuyển đoạn TFE/MiTF, u cơ – mỡ - mạch máu dạng biểu mô, u phồng bào. Vì vậy, nhiều chuyên gia khuyến cáo rằng đặc điểm chẩn đoán đáng tin cậy nhất của CCRCC là hình dạng mạch máu bị ép dẹt hơn là tính chất của bào tương [14], [16].

NC của tác giả Satish và cs ghi nhận rất ít trường hợp CCRCC độ thấp có cấu trúc nhú trên hình ảnh vi thể và nếu có, đa số chỉ là các vi nhú nhỏ lót bởi các tế bào sáng nhô vào trong lòng vách nang, ngược lại, ở các khối u độ cao kèm hoại tử u hoặc có hình thái dạng sarcôm trên mô bệnh học thường có hình ảnh nhú hoặc giả nhú khu trú, chủ yếu do cấu trúc tiểu thùy bị phá vỡ hoặc do quá trình thoái hóa u hơn là tạo nhú thật [14]. ISUP cũng đồng thuận rằng hình ảnh giả nhú thường gặp trong những khối u có phân độ cao, chủ yếu do sự phát triển u vượt quá khả năng cấp máu [11].

Ý nghĩa tiên lượng của hoại tử u được đề xuất đầu tiên vào năm 1974 khi một loạt các NC trên thế giới chỉ ra mối liên quan giữa hình ảnh hoại tử với kích thước u lớn, độ mô học cao, khả năng xâm lấn tại chỗ và di căn xa cũng như tiên lượng sống còn đối với những BN mắc CCRCC. NC tác giả John và cs ghi nhận các trường hợp RCC di căn xa, di căn hạch có hoại tử u nhiều hơn rõ rệt so với các khối u còn ở giai đoạn khu trú (71% so với 42%, P<0,0001), chưa di căn hạch (76% so với 51%, P=0,009) [8]. Khi đánh giá giai đoạn T trong TNM, tác giả ghi nhận tỷ lệ hoại tử u xuất hiện lần lượt là 34%, 57%, 68%, và 77% trong giai đoạn T1, T2, T3 và T4 (P<0,0001). Khi xét về độ mô học, tác giả ghi nhận tỷ lệ hoại tử u xuất hiện lần lượt là 28%, 45%, 72% và 100% các bệnh nhân độ 1, 2, 3, và 4 (P<0,0001). Ngoài ra, so với những khối u không có hoại tử, những khối u kèm hoại tử thường có kích thước lớn hơn (8.6 ± 3.7 cm so với 5.7 ± 3.5 cm, P< 0.0001) và có chỉ số phân bào Ki67 cao hơn (P< 0.0001). Bên cạnh đó, đường cong Kaplan – Meier trong NC này cho thấy các BN kèm hoại tử u thường có tiên lượng sống 5 năm thấp hơn (36% so với 75%, P<0,0001), tỉ lệ tái phát cao hơn (62% so với 92%, P<0,0001). Hoại tử u là yếu tố tiên

lượng độc lập khả năng sống còn của BN.

NC của Jeong và cs thực hiện trên 288 BN CCRCC cho thấy sự khác biệt về tỉ lệ sống còn của nhóm u có xâm lấn vỏ bao thấp đáng kể so với nhóm u chưa xâm lấn vỏ bao có ý nghĩa thống kê (P=0,0004) [7]. Ngoài ra, khối u có xâm lấn vỏ bao có nguy cơ tiến triển cao hơn. Ngoài ra, nguy cơ tái phát và tử vong tăng lên lần lượt là 3,36 và 4,03 lần. Trong thời gian theo dõi, tác giả ghi nhận tỉ lệ sống sót 10 năm của BN CCRCC không xâm lấn vỏ bao là 90,6% trong khi BN bị xâm lấn vỏ bao chỉ còn 69,5%. Như vậy, xâm lấn vỏ bao đã được đánh giá là một chỉ số tiên lượng cho CCRCC. Điểm đặc biệt khi đánh giá mối liên quan giữa xâm lấn vỏ bao và kích thước u, Song Turun và cộng sự đã chứng minh cứ mỗi 1 cm tăng thêm về kích thước u sẽ làm tăng thêm 35% tỷ lệ xâm lấn vỏ bao thận [15]. Điều này càng ủng hộ việc bổ sung xâm lấn vỏ bao làm thành tố chính thức trong hệ thống phân loại khối u TNM sẽ bổ sung thông tin tiên lượng tuyệt vời hơn khi sử dụng phân loại TNM đơn thuần dựa trên kích thước u [15].

NC của chúng tôi ghi nhận có 7 trường hợp CCRCC có xâm lấn mạch máu chiếm 6,8%, đặc điểm này xuất hiện hầu hết ở các khối u WHO độ 3 và độ 4. Xâm lấn tĩnh mạch trên vi thể (MVI) là một trong những đặc điểm được đánh giá như một yếu tố dự đoán di căn xa của tế bào UT tại nơi nguyên phát. MVI được báo cáo trong 5,6% đến 45% RCC, tỉ lệ này có khoảng dao động lớn như vậy là do khác biệt về phương pháp NC và mức độ tỉ mỉ khi cắt mẫu bệnh phẩm [11]. MVI được chứng minh là một yếu tố dự đoán sống còn của RCC, tuy nhiên các chuyên gia tại hội nghị đồng thuận ISUP cho rằng MVI chỉ dự đoán kết quả sống còn trên phân tích đơn biến và do đó không có đủ bằng chứng để xem MVI như một yếu tố tiên lượng và hiện tại không có sự đồng thuận rằng việc báo cáo MVI trong RCC là bắt buộc. CCRCC thường di căn xa theo đường mạch máu thông qua tĩnh mạch chủ dưới đến phổi. Ngoài ra, loại UT này thường di căn đến những vị trí khác hiếm gặp hơn thông qua tĩnh mạch cạnh sống, tĩnh mạch quanh tinh hoàn hay buồng trứng hoặc dọc theo niệu quản. Đặc biệt, CCRCC có khả năng di căn muộn, thậm chí sau 10 năm mắc bệnh [11].

Xâm lấn mỡ quanh thận (PFI) và xâm lấn mỡ xoang thận (SFI) là hai đặc điểm quan trọng trong đánh giá giai đoạn của khối u thận và được xếp cùng nhóm khối u giai đoạn pT3a trong bảng phân loại TNM. NC này, chúng tôi ghi nhận 12 trường hợp có xâm lấn mỡ quanh thận (11,7%) và 17 trường hợp (16,5%) có xâm lấn mỡ xoang thận, trong đó 9 trường hợp (8,7%) vừa xâm lấn mỡ quanh thận và xoang thận. Mặc dù được xếp chung vào cùng một giai đoạn nhưng sự hiện diện của SFI và PFI có ý nghĩa tiên lượng khác nhau và là chủ đề bàn luận của rất nhiều chuyên gia trên thế giới [11], [13]. NC của tác giả Bonsib và cs ghi nhận CCRCC có tỉ lệ xâm lấn xoang thận cao hơn so với xâm lấn mỡ quanh thận (49% so với 20%, P<0,01) và không có trường hợp nào u xâm lấn vỏ bao thận mà không xâm lấn xoang thận và xoang thận cũng là vị trí u xâm lấn ngoài thận phổ biến nhất [3]. NC của Thompson và cs báo cáo kết quả rằng các khối u CCRCC với SFI có tiên lượng

sống còn thấp hơn so với PFI, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (P=0,002) [13]. Ngoài ra, trên cùng các khối u RCC có giai đoạn T3a, những u liên quan đến SFI có phân độ mô học Fuhrman cao hơn, khả năng di căn hạch nhiều hơn, biệt hóa kém và hoại tử khối u cao hơn so với u liên quan PFI. Tác giả cũng chứng minh kết quả này là do sự khác biệt đặc trưng về mặt giải phẫu học của hai cấu trúc. Cụ thể, xoang thận là một cấu trúc không được vỏ bao bao bọc xung quanh, trong khi vỏ bao đóng vai trò quan trọng trong việc giới hạn sự gieo rắc tế bào u ra ngoài thận. Ngoài ra, xoang thận cũng là nơi hồi lưu của hệ tĩnh mạch và bạch mạch phong phú của thận tạo điều kiện thuận lợi cho di căn. Trong khi đó lớp mỡ quanh thận chứa ít mao mạch và bạch huyết hơn. Tất cả những đặc điểm trên càng ủng hộ SFI có nhiều yếu tố thuận lợi hơn PFI về di căn xa do đó có tiên lượng xấu hơn.

V. KẾT LUẬN

Điểm nổi bật khi áp dụng phân độ WHO 2016 trong đánh giá mô học của CCRCC là chỉ tập trung đánh giá vào hình thái hạt nhân, từ đó đơn giản hóa quá trình chấm điểm và giảm thiểu tính sai lệch. Do đó, phân độ mô học WHO 2016 nên được áp dụng vào thực hành chẩn đoán CCRCC. Bên cạnh phân loại mô học, phân độ u, tính chất xâm lấn thì bảng kết quả GPB cần đề cập đến sự hiện diện của hoại tử u và mức độ hoại tử vì hoại tử u liên quan đến khả năng xâm lấn, di căn xa và là yếu tố tiên lượng sống còn của BN CCRCC. Ngoài ra, các đặc điểm bào tương hồng, hình thái nhú, hoại tử u và xâm lấn là những chỉ điểm của CCRCC độ cao, do đó các nhà GPB cần phải cắt lọc đủ và đúng mô u tránh bỏ sót vùng có độ mô học cao hơn. Trong tương lai, cần mở rộng NC với cỡ mẫu lớn hơn khảo sát về mặt sinh học phân tử của RCC, đặt nền mống cho sự phát triển của liệu pháp điều trị nhắm trúng đích ngày một hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Đặng Anh Thư, Cao Ngọc Mai Hân, Ngô Quốc Đạt, Hứa Thị Ngọc Hà (2015),** "Đặc điểm giải phẫu bệnh và áp dụng phân độ mô học Fuhrman trong carcinôm tế bào thận", (5), pp. 221-227.
2. **Arne S, Johannes U, Lotz J (2019),** "Tumor laterality in renal cancer as a predictor of survival in large patient cohorts: A STROBE compliant study: Erratum", 98 (20), pp. e15790.
3. **Bonsib SM (2005),** "T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas", Journal of Urology, 174 (4 Pt 1), pp. 1199-1202; discussion 1202.
4. **Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, Egevad L et al (2017),** "Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health rganization/International Society of Urological Pathology grading", 71 (6), pp. 918-925.
5. **Delahunt B (2009),** "Advances and controversies in grading and staging of renal cell carcinoma", 22 Suppl 2 pp. S24-36.
6. **Duchene DA, Lotan Y, Cadeddu JA, Sagalowsky AI et al (2003),** "Histopathology of surgically managed renal tumors: analysis of a contemporary series", 62 (5), pp. 827-830.
7. **Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, Kwak C et al (2006),** "Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat

infiltration in localized renal cell carcinoma", 67 (4), pp. 709-712.

8. **Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ et al (2005),** "Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma", 103 (12), pp. 2517-2525.
9. **Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R, Kirkali Z (2006),** "2004 WHO classification of the renal tumors of the adults", 49 (5), pp. 798-805.
10. **Mancini M, Righetto M, Baggio G (2020),** "Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward", 21 (9), pp. 3378.
11. **Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE et al (2016),** "The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours", 70 (1), pp. 93-105.
12. **Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, Morin V et al (2007),** "Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival", 51 (4), pp. 980-987.
13. **Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS et al (2005),** "Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma?", 174 (4 Pt 1), pp. 1218-1221.
14. **Tickoo SK, Gopalan A (2008),** "Pathologic features of renal cortical tumors", 35 (4), pp. 551-561.
15. **Turun S, Banghua L, Zheng S, Wei Q (2012),** "Is tumor size a reliable predictor of histopathological characteristics of renal cell carcinoma?", 4 (1), pp. 24-28.
16. **Upton MP, Parker RA, Youmans A, McDermott DF et al (2005),** "Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy", 28 (5), pp. 488-495.
17. **Yu CP, Ho JY, Huang YT, Cha TL et al (2013),** "Estrogen inhibits renal cell carcinoma cell progression through estrogen receptor-beta activation", 8 (2), pp. e56667.

GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA HỆ THỐNG MILAN TRONG BÁO CÁO KẾT QUẢ TẾ BÀO HỌC TUYẾN NƯỚC BỌT Ở BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Phan Hoàng Đăng*, Phạm Minh Tâm, Âu Nguyệt Diệu*, Nguyễn Văn Thành*, Lê Minh Huy*****

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hệ thống Milan về Báo cáo Kết quả Tế bào bệnh học Tuyến nước bọt (Hệ thống Milan) được ra đời nhằm giải quyết các khó khăn trong thực thành chẩn đoán tế bào học tuyến nước bọt. Hiện tại, vẫn chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam khảo sát giá trị của Hệ thống Milan và cũng chỉ có một ít nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ thật sự áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan để đưa ra chẩn đoán. Do đó, nghiên cứu này muốn khảo sát nguy cơ ác tính của từng nhóm trong Hệ thống Milan, các thực thể thường gặp trong từng nhóm cũng như giá trị chẩn đoán của Hệ thống Milan trong chẩn đoán tế bào học tuyến nước bọt khi áp dụng ở Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca. Tìm kiếm các trường hợp tổn thương tuyến nước bọt có phết tế bào và kết quả giải phẫu bệnh tương ứng từ tháng 1/2017 đến hết tháng 12/2018. Thu thập các phết tế bào và đánh giá lại, đưa ra chẩn đoán theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan.

Kết quả: Có tất cả 628 phết tế bào được thu thập. Nguy cơ ác tính của Nhóm 1 (Không chẩn đoán), Nhóm 2 (Không tân sinh), Nhóm 3 (Không điển ý nghĩa không xác định), Nhóm 4a (Tân sinh lành tính), Nhóm 4b (Tân sinh tuyến nước bọt không xác định tiềm năng ác tính), Nhóm 5 (Nghi ngờ ác tính) và Nhóm 6 (Ác tính) lần lượt là 8,2%, 6,7%, 28,6%, 0,0%, 22,7%, 96,4% và 100,0%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của chẩn đoán tế bào học tuyến nước bọt khi áp dụng Hệ thống Milan trong nghiên cứu này lần lượt là 97,2%, 99,7%, 98,6% và 99,4%.

Kết luận: ROM các nhóm trong nghiên của chúng tôi tương tự với ước lượng của Hệ thống Milan và tương tự các nghiên cứu khác có thiết kế tương đồng. Hệ thống Milan rất có giá trị trong việc báo cáo kết quả tế bào học tuyến nước bọt, thể hiện ở các chỉ số độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm đều cao. Trong đó, khi thật sự áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan, độ nhạy của phương pháp báo cáo này có thể tăng rất cao.

Từ khóa: giá trị chẩn đoán, Hệ thống Milan, Hệ thống Milan về Báo cáo Kết quả Tế bào bệnh học Tuyến nước bọt, tế bào học, tuyến nước bọt, nguy cơ ác tính.

**Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
***Khoa Giải phẫu bệnh - BV Ung bướu TPHCM*
****Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phan Hoàng Đăng
Email: dangnph@pnt.edu.vn
Ngày nhận bài: 7.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 30.10.2020
Ngày duyệt bài: 6.11.2020

SUMMARY

PERFORMANCE STATISTICS OF THE MILAN SYSTEM IN REPORTING SALIVARY GLAND CYTOLOGY AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

Introduction: The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC) was formed to solve difficulties in interpreting salivary gland cytology specimens. At the moment, there is still no research which is conducted in Vietnam to identify the performance statistics of the MSRSGC. Likewise, all over the world, there are only a few research with a small sample size strictly applying the MSRSGC's cytologic criteria in making the diagnosis. Therefore, we conduct this research to identify the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of the MSRSGS. We also aim to identify the risk of malignancy (ROM) and common entities of each category of the MSRGSC.

Subjects and Methods: A retrospective case series. Cases with cytology smears and corresponding histopathologic diagnoses in 2-year period (from 01/2017 to 12/2018) were identified. Cytology smears are retrieved and re-examined applying the MSRSGC's cytologic criteria.

Results: 628 cytology smears were retrieved. ROM of Category 1 (Nondiagnostic), Category 2 (Non-neoplastic), Category 3 (Atypia of undetermined significance), Category 4a (Benign neoplasm), Category 4b (Neoplasm of uncertain malignant potential), Category 5 (Suspicious for malignancy), Category 6 (Malignant) are 8.2%, 6.7%, 28.6%, 0.0%, 22.7%, 96.4%, and 100.0%.(respectively). Sensitivity, specificity, PPV, NPV are 97.2%, 99.7%, 98.6%, and 99.4% (respectively).

Conclusions: ROM of each category of the MSRSGC is familiar with the estimations of the MSRSGC and with the results of other researches. The MSRSGC is valuable in diagnosing and reporting salivary gland cytopathology with high sensitivity, specificity, PPV, and NPV. Especially, strictly applying diagnostic criteria of the MSRSGC will improve the sensitivity of salivary gland cytopathology diagnosis.

Keywords: diagnostic accuracy, performance statistics, Milan System, Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, MSRSGC, cytopathology, salivary gland, risk of malignancy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) là một phương pháp hiệu quả trong đánh giá tổn thương tuyến nước bọt (TNB) trước điều trị. So sánh nhiều nghiên cứu khác nhau, độ nhạy và độ đặc hiệu của FNA TNB rất thay đổi, nhưng luôn ở mức cao. Độ nhạy của FNA dao động trong khoảng 86% đến 100% và độ đặc hiệu dao động từ 90% đến 100% [4], [6], [11]. Trên lâm sàng, để có hướng xử trí, rất cần biết được tổn thương ở vùng TNB là u hay không phải là u, nếu là u thì tổn thương là lành tính hay ác tính. FNA đáp ứng được những yêu cầu trên. Nhằm phân biệt giữa tổn thương là u và tổn thương không phải u, độ nhạy và độ đặc hiệu của FNA là 79-100% và 71-100% [4]. Độ chính xác để phân biệt tổn thương lành và ác tính vào khoảng 81-100% [4].

Tuy nhiên, việc chẩn đoán tế bào học các tổn thương TNB còn có những hạn chế. Hạn chế đầu tiên là khả năng gọi tên chính xác tổn thương của FNA dao động trong một khoảng rộng và thấp: từ 48% đến 94% [3], [4]. Bên cạnh đó, vẫn chưa có bảng phân loại thống nhất về cách báo cáo kết quả tế bào học (TBH) TNB, khiến cho việc giao tiếp giữa bác sĩ lâm sàng và bác sĩ giải phẫu bệnh (GPB) cũng như bác sĩ ở các cơ sở thực hành khác nhau trở nên khó khăn. Từ đó, Hệ thống Milan về Báo cáo kết quả Tế bào bệnh học

Tuyến nước bọt (Hệ thống Milan) ra đời nhằm khắc phục những khó khăn trên.

Hầu hết các nghiên cứu về Hệ thống Milan dựa vào các chẩn đoán cũ để xếp lại vào các nhóm trong Hệ thống Milan (nói cách khác là mượn cấu trúc 6 nhóm của Hệ thống Milan chứ không thật sự áp dụng Hệ thống Milan) và chỉ có một ít nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ thật sự áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan để đưa ra chẩn đoán. Cũng chưa có nghiên cứu nào khảo sát giá trị chẩn đoán của Hệ thống Milan ở Việt Nam.

Do đó, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu khảo sát tính ứng dụng của Hệ thống Milan trên một mẫu lớn tại Việt Nam. Từ đó, nhóm nghiên cứu muốn biết được nguy cơ ác tính (risk of malignancy - ROM) của từng nhóm trong Hệ thống Milan khi ứng dụng trên dân số là người Việt Nam là bao nhiêu, xác định các thực thể thường gặp trong từng nhóm của Hệ thống Milan cũng như độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của Hệ thống Milan khi ứng dụng ở Việt Nam.

Như vậy, nghiên cứu này gồm những mục tiêu sau:

1. Xác định ROM của các nhóm và các thực thể gặp nhiều nhất trong các nhóm của Hệ thống Milan.

2. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của chẩn đoán TBH TNB khi áp dụng Hệ thống Milan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp tổn thương TNB đã được chẩn đoán xác định bằng GPB và đã được làm FNA chẩn đoán trước mổ tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/01/2017 đến 31/12/2018.

2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả loạt ca

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện
- Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không còn tiêu bản TBH.

Chúng tôi thu thập được 628 trường hợp.

3. Phương pháp tiến hành

Đánh giá lại tiêu bản, áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan để xếp vào các nhóm theo Hệ thống Milan.

Thu thập kết quả GPB tương ứng.

Hệ thống Milan gồm các nhóm với nguy cơ ác tính và hướng xử trí tương ứng như sau:

Bảng 1: Các nhóm trong Hệ thống Milan.

Nhóm chẩn đoán	Nguy cơ ác tính (%)	Hướng xử trí
1. Không chẩn đoán	25	Tham khảo lâm sàng và hình ảnh học/lặp lại FNA.
2. Không tân sinh	10	Theo dõi lâm sàng và tham khảo hình ảnh học.
3. Không điển hình ý nghĩa không xác định	20	Lặp lại FNA hoặc phẫu thuật.
4. Tân sinh		
A. Tân sinh lành tính	<5	Phẫu thuật và theo dõi lâm sàng.

B. Tân sinh TNB không rõ tiềm năng ác tính.	35	Phẫu thuật.
5. Nghi ngờ ác tính	60	Phẫu thuật.
6. Ác tính	90	Phẫu thuật.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương được tính dựa trên tiêu chuẩn vàng là kết quả GPB. Các trường hợp được xếp vào Nhóm 2 - Không tân sinh và Nhóm 4a - Tân sinh lành tính theo Hệ thống Milan được xem là kết quả âm tính. Các trường hợp được xếp vào Nhóm 5 - Nghi ngờ ác tính và Nhóm 6 - Ác tính theo Hệ thống Milan được xem là kết quả dương tính. Từ đó có Bảng 2:

Bảng 2: Bảng tương quan 2x2.

	Ác tính	**Lành tính**
Dương tính (Nhóm 5 và Nhóm 6)	a	b
Âm tính (Nhóm 2 và Nhóm 4a)	c	d

$$\text{Độ nhạy} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{d}{b + d}$$

$$\text{Giá trị tiên đoán dương} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Giá trị tiên đoán âm} = \frac{d}{c + d}$$

$$\text{ROM} = \frac{\text{Số trường hợp có kết quả GPB là tân sinh ác tính}}{\text{Tổng số trường hợp trong nhóm chẩn đoán}}$$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nguy cơ ác tính của các nhóm của Hệ thống Milan

Bảng 3: Nguy cơ ác tính của các nhóm của Hệ thống Milan.

Các nhóm của hệ thống Milan	**Số lượng các trường hợp lành tính (n)**	**Số lượng các trường hợp ác tính (n)**	**Nguy cơ ác tính (%)**
Nhóm 1	45	4	8,2
Nhóm 2	28	2	6,7
Nhóm 3	15	6	28,6
Nhóm 4a	307	0	0,0
Nhóm 4b	116	34	22,7
Nhóm 5	1	28	96,6
Nhóm 6	0	43	100,0
Tổng	**512**	**116**	**18,5**

Theo Bảng 3 các nhóm chẩn đoán theo hướng lành tính có ROM thấp nhất (ROM của Nhóm 2 và Nhóm 4a lần lượt là 6,7% và 0,0%), các nhóm chẩn đoán theo hướng ác tính có ROM cao nhất (ROM của Nhóm 5 và Nhóm 6 lần lượt là 96,4% và 100,0%). Các nhóm chẩn đoán không rõ ràng có ROM nằm ở khoảng giữa ROM của các nhóm chẩn đoán theo hướng lành tính và ROM của các nhóm chẩn đoán theo hướng ác tính (ROM của Nhóm 3 và Nhóm 4b lần lượt là 28,6% và 22,7%).

3.3. Các chẩn đoán gặp trong các nhóm của Hệ thống Milan

3.3.1. Nhóm không chẩn đoán

Báng 4: Các thực thể gặp trong Nhóm 1 (Không chẩn đoán).

Nhóm	Lành tính (số lượng, n)		Ác tính (số lượng, n)
	Không tân sinh	Tân sinh lành tính	
Nhóm 1	Bọc tuyến nước bọt lành tính (14) Viêm TNB mạn (5) Mô viêm mạn tính (1) TNB bình thường (1) Hạch viêm (1)	U Warthin (9) U tuyến đa dạng (8) U tuyến tế bào đáy (5) U vỏ bao thần kinh (1)	Carcinôm nhầy bì (1) Carcinôm bọc dạng tuyến (1) Lymphôm tế bào vùng rìa (1) Carcinôm kém biệt hóa (1)

Bảng 4 cho thấy các thực thể thường gặp nhất trong Nhóm 1 là các thực thể không tân sinh. Trong đó, bọc lành tính TNB là thực thể có số lượng nhiều nhất. Ngoài ra, cũng ghi nhận những phết tế bào của các u lành tính (nhiều nhất là u Warthin, u tuyến đa dạng) và một số trường hợp u ác tính.

3.3.2. Các nhóm lành tính

Như vậy, tổn thương thường gặp nhất trong Nhóm 2 là các tổn thương không tân sinh của TNB (trong đó viêm TNB và hạch viêm là những tổn thương thường gặp nhất). Một số loại u lành tính (u Warthin, u tuyến đa dạng, u phồng bào) cũng có phết tế bào được xếp vào Nhóm 2. Có 2 trường hợp âm tính giả trong Nhóm 2 với kết quả GPB tương ứng là carcinôm nhầy bì và lymphôm. Loại tổn thương thường gặp nhất trong Nhóm 4a là các loại u lành tính. Trong đó, hầu hết là u tuyến đa dạng, u Warthin. Chỉ có một số rất ít các phết tế bào của các loại u lành khác (u tế bào cơ biểu mô, u vỏ bao thần kinh, u phồng bào, u mỡ) và các tổn thương không tân sinh ghi nhận trong nhóm này. Không có trường hợp âm tính giả nào được ghi nhận trong Nhóm 4a (Bảng 5).

Báng 5: Các thực thể gặp trong Nhóm 2 (Không tân sinh) và Nhóm 4a (Tân sinh lành tính).

Nhóm	Lành tính (số lượng, n)		Ác tính (số lượng, n)
	Không tân sinh	Tân sinh lành tính	
Nhóm 2	Viêm TNB (10) Bọc TNB lành tính (2) Hạch viêm (5)	U Warthin (6) U tuyến đa dạng (3) U phồng bào (2)	Carcinôm nhầy bì (1) Lymphôm không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa (1)

Nhóm 4a	Bọc TNB (4) Viêm TNB (3) Hạch viêm (1)	U tuyến đa dạng (159) U Warthin (133) U tế bào cơ biểu mô (2) U vỏ bao thần kinh (2) U phồng bào (2) U mỡ (1)	Không

3.3.3. Các nhóm không rõ ràng

Các thực thể ghi nhận trong Nhóm 3 không nghiêng về một nhóm tổn thương nào. Nhiều nhất vẫn là u tuyến đa dạng với 6 trường hợp. Loại trường gặp thứ hai là viêm TNB và carcinôm nhầy bì (cùng là 3 trường hợp). Các thực thể gặp nhiều nhất trong Nhóm 4b là các tổn thương tân sinh giàu tế bào dạng đáy và dạng phồng bào. Trong đó, nhóm tổn thương tân sinh giàu tế bào dạng đáy có số lượng nhiều hơn, với các thực thể (theo mức độ gặp nhiều giảm dần) là u tuyến đa dạng, u tuyến tế bào đáy, carcinôm bọc dạng tuyến, carcinôm tế bào đáy. Nhóm tổn thương tân sinh giàu tế bào dạng phồng bào có những thực thể (theo mức độ gặp nhiều giảm dần) là u Warthin, carcinôm nhầy bì, carcinôm tế bào túi tuyến, u phồng bào (Bảng 6).

Báng 6: Các thực thể gặp trong Nhóm 3 (Không điển hình ý nghĩa không xác định) và Nhóm 4b (Tân sinh TNB không xác định tiềm năng ác tính).

Nhóm	**Lành tính (số lượng, n)**		**Ác tính (số lượng, n)**
	Không tân sinh	**Tân sinh lành tính**	
Nhóm 3	Viêm TNB mạn (3) Bọc ứ đọng (1)	U tuyến đa dạng (6) U Warthin (2) U tuyến tế bào đáy (2) U mạch máu dạng hang (1)	Carcinôm nhầy bì (3) Carcinôm tế bào túi tuyến (2) Sarcôm sợi (1)
Nhóm 4b	Viêm TNB (2)	U tuyến đa dạng (64) U tuyến tế bào đáy (29) U Warthin (13) U phồng bào (3) U tế bào cơ biểu mô (4) U vỏ bao thần kinh (1)	Carcinôm nhầy bì (10) Carcinôm bọc dạng tuyến (9) Carcinôm tế bào đáy (4) Carcinôm tế bào túi tuyến (4) Carcinôm tế bào cơ biểu mô (3) Carcinôm ống dẫn TNB (1) Carcinôm chế tiết (1) Carcinôm trên nền u tuyến đa dạng (1)

3.3.4. Các nhóm ác tính

Các tổn thương thường gặp trong các nhóm chẩn đoán ác tính là các loại u ác tính thường gặp của TNB đã được ghi nhận trong y văn như carcinôm nhầy bì, carcinôm tế bào túi tuyến, carcinôm bọc dạng tuyến (Bảng 7).

Bảng 7: Các thực thể gặp trong Nhóm 5 (Nghi ngờ ác tính) và Nhóm 6 (Ác tính).

Nhóm	Lành tính (số lượng, n)		Ác tính (số lượng, n)
	Không tân sinh	Tân sinh lành tính	
Nhóm 5	Không	U tuyến đa dạng (1)	Carcinôm tế bào túi tuyến (8) Carcinôm nhầy bì (6) Carcinôm bọc dạng tuyến (5) Lymphôm (3) Carcinôm kém biệt hóa (1) Carcinôm ống dẫn TNB (1) Carcinôm tuyến bã (1) U đại bào xương xâm lấn (1) Mêlanôm di căn (1)
Nhóm 6	Không	Không	Carcinôm nhầy bì (15) Carcinôm bọc dạng tuyến (8) Carcinôm ống dẫn TNB (4) Carcinôm lymphô-biểu mô (3) Mêlanôm di căn (3) Carcinôm tuyến bã (2) Carcinôm kém biệt hóa (1) Carcinôm cơ biểu mô-biểu mô (1) Carcinôm trên nền u tuyến đa dạng (1) Carcinôm tế bào túi tuyến (1) Carcinôm tuyến NOS (1) Carcinôm tuyến bọc (1) Carcinôm tế bào gai (1) Carcinôm tuyến giáp dạng nhú di căn hạch trong tuyến mang tai (1)

3.4. Giá trị của Hệ thống Milan

Khi áp dụng Hệ thống Milan vào chẩn đoán TBH TNB, chúng tôi ghi nhận hệ thống này có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm đều cao (tất cả đều lớn hơn 95%) (Bảng 8).

Báng 8: Giá trị chẩn đoán của chẩn đoán TBH TNB khi áp dụng Hệ thống Milan trong nghiên cứu này.

Độ nhạy	97,2%
Độ đặc hiệu	99,7%
Giá trị tiên đoán dương	98,6%
Giá trị tiên đoán âm	99,4%

IV. BÀN LUẬN

Nguy cơ ác tính

Nhóm 1

Nhóm 1 trong nghiên cứu của chúng tôi có ROM là 8,2%. Theo ước lượng của Hệ thống Milan, ROM của nhóm này khoảng 25% nhưng có khoảng thay đổi rộng tùy nghiên cứu, từ 0% đến 67% [4]. Như vậy, ROM của Nhóm 1 trong nghiên cứu này nằm trong khoảng ước lượng của Hệ thống Milan. ROM của Nhóm 1 trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự ROM của Nhóm 1 trong nghiên cứu của tác giả Lee (10%) [8] và nghiên cứu của tác giả Farahani (17,3%) [5]. Nghiên cứu của tác giả Savant có ROM của nhóm này đạt đến mức tuyệt đối là 0% [10]. Tuy nhiên, cỡ mẫu của nghiên cứu của tác giả Savant (199 phết tế bào) và số lượng các phết tế bào được xếp vào Nhóm 1 của tác giả Savant (18 phết tế bào) đều nhỏ hơn so với nghiên cứu này. Số lượng ít có thể là nguyên nhân khiến cho ROM trong nghiên cứu của tác giả Savant đạt đến mức 0%.

Nhóm 2

Nhóm 2 có trong nghiên cứu của chúng tôi có ROM là 6,7%. Theo ước lượng của Hệ thống Milan, ROM của nhóm này khoảng 10% nhưng có thể thay đổi từ 0% đến 20% tùy nghiên cứu [4]. Như vậy, Nhóm 2 trong nghiên cứu nghiên cứu của chúng tôi có ROM nằm trong khoảng ước lượng của Hệ thống Milan. Nhóm này trong nghiên cứu của các tác giả Lee, tác giả Farahani và tác giả Amita có ROM lần lượt là 8,4%, 8,9% và 6,3% [1], [5], [12], tương đương với giá trị ROM của Nhóm 2 trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Savant có ROM của Nhóm 2 là 0% [10]. Trong nghiên cứu của tác giả Savant, có 4 phết được xếp vào Nhóm 2, trong đó, 2 phết của bọc TNB lành tính, 1 phết của viêm hạt hoại tử và 1 phết của viêm TNB. Trong toàn bộ nghiên cứu của mình, tác giả Savant cũng chỉ có 1 phết từ hạch viêm phản ứng, 3 phết từ lymphôm, 4 phết từ viêm TNB. Nghiên cứu của chúng tôi có 5 phết hạch viêm phản ứng, 5 phết từ lymphôm và 21 phết từ tổn thương viêm TNB. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trường hợp ác tính trong Nhóm 2 là một trường hợp carcinôm nhầy bì có hiện tượng viêm cấp tính và một trường hợp lymphôm những có dân số tế bào lymphô đa dạng, phù hợp nghĩ đến hạch viêm phản ứng. Như vậy, số lượng ít của các tổn thương loại này có thể là nguyên nhân khiến tác giả Savant không gặp phải những tình huống như chúng tôi.

Nghiên cứu của tác giả Lee có ROM của Nhóm 2 là 17,5% [8], cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của tác giả Lee, những trường hợp u ác tính có phết tế bào được xếp vào Nhóm 2 đều là các tổn thương ác tính giàu lymphô bào (trong đó chủ yếu là tổn thương ác tính của hệ tạo huyết-lymphô). Các trường hợp này có kết quả GPB là lymphôm Hodgkin giàu lymphô bào dạng nốt, lymphôm ở mô lymphô liên quan niêm mạc, u tương bào, carcinôm lymphô biểu mô. Đặc điểm TBH chung của các phết này trong nghiên cứu của tác giả Lee là gồm chủ yếu là dân số lymphô bào đa dạng, chỉ có rất ít tế bào của tổn thương, khiến cho các phết này được chẩn đoán là hạch viêm phản ứng và được xếp vào Nhóm 2, khiến cho ROM của nhóm này trong nghiên cứu của tác giả Lee cao hơn so với ROM của nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả khác. Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi cũng ghi nhận một trường hợp lymphôm có dân số tế bào đa dạng, phù hợp chẩn đoán hạch viêm

phản ứng và được xếp vào Nhóm 2. Các trường hợp lymphôm còn lại và carcinôm lymphô-biểu mô trong nghiên cứu của chúng tôi đều nhiều tế bào tổn thương trên phết tế bào, nên có thể đưa ra được chẩn đoán phù hợp. Do không phải gặp nhiều tình huống khó khăn trong chẩn đoán các tổn thương giàu lymphô bào nên ROM của nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Lee, hay nói cách khác là có ít trường hợp âm tính giả trong Nhóm 2 hơn.

Nhóm 3

ROM của Nhóm 3 trong nghiên cứu của chúng tôi là 28,6%. Hệ thống Milan ước lượng ROM của nhóm này vào khoảng 20%, có thể từ 10% đến 35% tùy nghiên cứu [4]. Như vậy, kết quả được khi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng được ghi nhận bởi Hệ thống Milan.

Hầu hết các nghiên cứu, kể cả nghiên cứu của chúng tôi, đều có ROM của Nhóm 3 nằm trong khoảng từ 25% đến 40%. Như nghiên cứu của tác giả Savant, nghiên cứu của tác giả Lee, nghiên cứu của tác giả Farahani và nghiên cứu của tác giả Wu có ROM của nhóm này lần lượt là 33%, 29,5%, 33,8% và 37,5% [5], [8], [10], [12]. Như vậy, hầu hết các nghiên cứu có ROM cao hơn mức ROM ước lượng (20%) của Hệ thống Milan.

Nghiên cứu của tác giả Amita có ROM của Nhóm 3 là 100%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của tác giả Amita, chỉ có một phết tế bào được xếp vào Nhóm 3 và phết đó có kết quả GPB là ác tính. Như vậy, dù nghiên cứu của tác giả Amita có thiết kế nghiên cứu giống với nghiên cứu của chúng tôi và tuân thủ nghiêm ngặt tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan, ROM của Nhóm 3 trong nghiên cứu này có thể cao quá mức do cỡ mẫu nhỏ.

Bên cạnh nghiên cứu của tác giả Amita, một số nghiên cứu khác cũng cho thấy ROM của nhóm này có thể rất thay đổi, nằm ngoài khoảng ước lượng của Hệ thống Milan. Nghiên cứu của tác giả Park là một ví dụ khi nghiên cứu này có ROM của Nhóm 3 là 0% [9]. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đều dựa vào chẩn đoán TBH cũ và xếp lại vào các nhóm theo Hệ thống Milan. Sự khác biệt về ROM của nhóm này giữa các nghiên cứu có một phần lớn là do sự không thống nhất tiêu chuẩn chẩn đoán giữa các cơ sở thực hành khác nhau. Sự ra đời của Hệ thống Milan là cơ hội để thống nhất tiêu chuẩn chẩn đoán của nhóm này. Cũng cần có nhiều nghiên cứu thật sự áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan để có thể xác định chính xác ROM của nhóm này khi áp dụng Hệ thống Milan là bao nhiêu.

Nhóm 4a và Nhóm 4b

ROM của Nhóm 4a trong nghiên cứu của chúng tôi đạt đến mức tuyệt đối là 0%. Hệ thống Milan khuyến cáo ROM của Nhóm 4a nên <5% [4]. Hệ thống Milan cũng ghi nhận ROM của nhóm này vào khoảng 0% đến 13% tùy nghiên cứu [4]. Như vậy, ROM của nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với ước lượng và khuyến cáo của Milan.

Nhóm 4b trong nghiên cứu của chúng tôi có ROM là 22,7%. Hệ thống Milan ước lượng nguy cơ ác tính của nhóm này vào khoảng 35% nhưng mức thay đổi rất rộng, từ 0% đến 100% tùy nghiên cứu [4]. Như vậy, ROM của Nhóm 4b trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với ước lượng của Hệ thống Milan.

ROM của Nhóm 4a đạt đến mức tuyệt đối và ROM của Nhóm 4b tương đối thấp có mối liên hệ với nhau. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tuân thủ khắt khe những tiêu chuẩn

chẩn đoán tổn thương lành tính của Hệ thống Milan. Nếu phết TBH nào không đủ những tiêu chuẩn để được chẩn đoán là một tổn thương lành tính cụ thể, không thể loại trừ một chẩn đoán ác tính nhưng cũng không có đặc điểm hướng đến tổn thương ác tính cụ thể nào, phết TBH đó sẽ được xếp vào Nhóm 4b. Quan điểm đó khiến cho không có phết tế bào của tổn thương ác tính nào được xếp vào Nhóm 4a, nhưng cũng làm cho nhiều trường hợp tổn thương lành tính được xếp vào Nhóm 4b hơn. Chúng tôi tuân thủ nghiêm ngặt tiêu chuẩn chuẩn đoán các tổn thương lành tính như vậy do Hệ thống Milan có một quan điểm quan trọng là làm thế nào để khi một phết tế bào được xếp vào Nhóm 4a thì số lượng chẩn đoán GPB ác tính sau đó phải là thấp nhất có thể (hay nói cách khác là làm giảm tối đa âm tính giả). Nguyên nhân của quan điểm này là khi nhận được kết quả Nhóm 4a, bác sĩ điều trị cũng như người bệnh sẽ an tâm và sẽ không làm thêm một phương pháp chẩn đoán nào, không phải đến khám để theo dõi tổn thương hoặc nếu có thì khoảng thời gian giữa những lần đến khám cũng dài. Nếu là một tổn thương ác tính nhưng được xếp vào Nhóm 4a (âm tính giả) thì sẽ làm mất nhiều thời gian quý giá của bệnh nhân.

Xét ROM của Nhóm 4a và 4b của các tác giả để thấy ROM của 2 nhóm này có mối liên hệ với nhau: nếu ROM của Nhóm 4a tăng thì ROM của Nhóm 4b cũng tăng. Nghiên cứu của tác giả Lee và nghiên cứu của tác giả Amita có ROM của Nhóm 4a rất thấp (lần lượt là 0,5% và 0%) thì ROM của Nhóm 4b cũng thấp (lần lượt là 17,1% và 25%) [1], [8]. Nghiên cứu của tác giả Farahani và nghiên cứu của tác giả Wu có ROM của Nhóm 4a cao hơn (lần lượt là 3,5% và 2,9%) thì ROM của Nhóm 4b cũng cao (lần lượt là 41,5% và 40,7%) [5], [12]. Như đã giải thích ở trên, nếu khắt khe trong việc chẩn đoán các u lành tính, ROM của Nhóm 4a sẽ rất thấp nhưng cũng khiến nhiều phết lành tính được xếp vào Nhóm 4b hơn, khiến cho ROM của Nhóm 4b cũng thấp xuống, và ngược lại.

Nghiên cứu của chúng tôi có ROM của Nhóm 4a và 4b tương tự kết quả của nghiên cứu của tác giả Lee và nghiên cứu của tác giả Amita và thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Farahani và nghiên cứu của tác giả Wu, có thể giải thích sự khác biệt đó như sau:

- Trong nghiên của của tác giả Farahani và nghiên cứu của tác giả Wu, 2 nghiên cứu này dựa trên kết quả chẩn đoán TBH có sẵn để xếp vào các nhóm của Hệ thống Milan. Như vậy, các tác giả này chủ yếu mượn cấu trúc của Hệ thống Milan nhưng không thật sự áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán được đưa ra trong Hệ thống Milan. Những khác biệt về tiêu chuẩn và quan điểm chẩn đoán khiến ROM của 2 nhóm này trong nghiên của của 2 tác giả cao, không phản ánh đúng giá trị của Hệ thống Milan.

- Trong nghiên cứu của tác giả Amita, các tác giả khảo sát lại các phết TBH, áp dụng tiêu chuẩn và quan điểm của Hệ thống Milan để xếp vào các nhóm chẩn đoán. Đây cũng là cách làm của chúng tôi.

- Trong nghiên cứu của tác giả Lee, dù vẫn có thiết kế nghiên cứu tương tự nghiên cứu của tác giả Farahani và nghiên cứu của tác giả Wu, tác giả Lee cũng chỉ ra được quan điểm của nơi mình thực hành giống với quan điểm của Hệ thống Milan: hạn chế tối đa âm tính giả, khắt khe trong việc chẩn đoán tổn thương lành tính trên TBH (tác giả này còn chỉ ra cụ thể một quan điểm của nơi thực hành của mình là không chẩn đoán u tuyến đa dạng nếu không có mô đệm niêm

dạng sợi điển hình).

Như vậy, khi áp dụng đúng tiêu chuẩn của Hệ thống Milan, ROM của Nhóm 4a có thể rất thấp, giúp cho người bệnh cũng như bác sĩ lâm sàng có thể an tâm khi nhận được chẩn đoán này, tránh điều trị trễ. Lợi ích của việc đảm bảo ROM của Nhóm 4a thấp nhất có thể vẫn nên được ưu tiên hơn việc tránh xếp những phết tế bào lành tính vào Nhóm 4b. Dù vậy, đây vẫn là một điểm có thể được phát triển thêm của Hệ thống Milan. Các nghiên cứu trong tương lai có thể tập trung vào phát triển các tiêu chuẩn chẩn đoán để đảm bảo ROM của Nhóm 4a thấp nhất có thể nhưng cũng hạn chế những phết tế bào của tổn thương lành tính bị xếp vào Nhóm 4b.

Nhóm 5 và Nhóm 6

ROM của Nhóm 5 trong nghiên cứu của chúng tôi là 96,4%. Hệ thống Milan ước lượng ROM của nhóm này vào khoảng 60% [4]. Tuy nhiên, Hệ thống Milan cũng ghi nhận nhóm này có ROM rất thay đổi, có thể từ 0% đến 100% tùy nghiên cứu [4]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng được ghi nhận bởi Hệ thống Milan. Các nghiên cứu có thiết kế tương tự ghi nhận ROM của nhóm này nằm trong khoảng từ 80% đến 100%. Cụ thể, ROM của Nhóm 5 trong nghiên cứu của tác giả Savant, nghiên cứu của tác giả Wu và nghiên cứu của tác giả Amita đều là 100% [1], [10], [12], trong nghiên cứu của tác giả Lee là 83,3% [8].

ROM của Nhóm 6 trong nghiên cứu của chúng tôi là 100,0%. Hệ thống Milan ước lượng ROM của nhóm này vào khoảng 90% [4]. Tuy nhiên, Hệ thống Milan cũng ghi nhận nhóm này có ROM rất thay đổi, có thể từ 57% đến 100% tùy nghiên cứu [4]. Như vậy, số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nằm trong khoảng được ghi nhận bởi Hệ thống Milan. Các nghiên cứu có thiết kế tương tự ghi nhận ROM của nhóm này nằm trong khoảng từ 90% đến 100%. Cụ thể, ROM của Nhóm 6 trong nghiên cứu của tác giả Savant, nghiên cứu của tác giả Lee và nghiên cứu của tác giả Amita đều là 100% [1], [8], [10], trong nghiên cứu của tác giả Wu là 98,3% [12].

Nghiên cứu của tác giả Farahani ghi nhận ROM của Nhóm 5 và Nhóm 6 tương đối thấp so với các nghiên cứu khác (lần lượt là 58,4% và 91,1%) [5]. Tuy nhiên, đây là một nghiên cứu tổng quan y văn, sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán của các nghiên cứu thành phần khác nhau có thể là nguyên nhân khiến cho nghiên cứu này ghi nhận ROM của các nhóm ác tính thấp hơn so với nghiên cứu khác.

Các thực thể thường gặp trong các nhóm

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thực thể có phết tế bào thường được xếp vào Nhóm 1 nhất là bọc TNB lành tính, u Warthin và u tuyến đa dạng. Nghiên cứu của tác giả Savant [10] ghi nhận các thực thể thường gặp ở nhóm này là bọc TNB, u tuyến đa dạng và u tuyến tế bào đáy. Nghiên cứu của tác giả Kaushik [7] chỉ ghi nhận 2 phết tế bào được xếp vào nhóm này, tương ứng với 2 thực thể là dị đạng động tĩnh mạch và carcinôm nhầy bì. Tổn thương tạo bọc là một loại tổn thương thường gặp của TNB. Bọc của TNB có thể là một bọc không tân sinh (như bọc nhầy, bọc ứ đọng) [4] hoặc là một phần của tổn thương tân sinh (thường gặp nhất là u Warthin, carcinôm nhầy bì) [2] hoặc do sự thoái hóa bọc của một tổn thương tân sinh (thường gặp nhất là u tuyến đa dạng, u tuyến tế bào đáy) [2]. Như vậy, đa số các thực thể được xếp vào Nhóm 1 trong các nghiên cứu có liên quan đến tổn thương tạo bọc, đó có thể là nguyên nhân khiến số lượng

tế bào thu được từ chọc hút không đủ để đưa ra chẩn đoán.

Các nghiên cứu, kể cả nghiên cứu của chúng tôi, đều ghi nhận các thực thể thường gặp trong Nhóm 2 là các tổn thương không tân sinh (viêm TNB, hạch viêm và bọc TNB). Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Kaushik [7] đều ghi nhận u Warthin là một thực thể thường gặp trong nhóm này. U Warthin có thể có thành phần mô đệm lymphô chiếm ưu thế, khiến cho phết tế bào khó phân biệt được với viêm TNB hay hạch viêm phản ứng.

Nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Savant [10] và nghiên cứu của tác giả Kaushik [7] đều ghi nhận viêm TNB, u Warthin là hai trong những tổn thương thường gặp nhất có phết tế bào được xếp vào Nhóm 3. Ngoài ra, u tuyến đa dạng và carcinôm nhầy bì cũng được ghi nhận là những thực thể thường gặp. Viêm TNB, u tuyến đa dạng và carcinôm nhầy bì đều là những thực thể có thể có những tế bào không điển hình và có thể có phết tế bào ít tế bào (do xơ hóa, tạo bọc) khiến cho phết tế bào của các thực thể này được xếp vào Nhóm 3. Bên cạnh đó, cũng thường gặp hiện tượng chuyển sản trong viêm TNB và u Warthin, khiến cho các phết tế bào của các thực thể này được xếp vào Nhóm 3.

Nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác [7], [10] đều ghi nhận u tuyến đa dạng và u Warthin là 2 thực thể thường gặp nhất có phết tế bào được xếp vào Nhóm 4a. Hai thực thể này cũng là hai thực thể thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi và trong hầu hết các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác [7], [10] đều ghi nhận u tuyến đa dạng, u tuyến tế bào đáy, u Warthin là những thực thể thường gặp nhất có phết tế bào được xếp vào Nhóm 4b. Hệ thống Milan chia nhỏ Nhóm 4b theo loại tế bào chiếm ưu thế trong phết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể thấy các thực thể gặp trong Nhóm 4b sẽ tương ứng với các nhóm nhỏ này: nhóm có tế bào dạng đáy chiếm ưu thế (u tuyến đa dạng, u tuyến tế bào đáy, u tế bào cơ biểu mô, carcinôm bọc dạng tuyến, carcinôm tế bào đáy) và nhóm có tế bào dạng phồng bào chiếm ưu thế (u Warthin, u phồng bào, carcinôm nhầy bì, carcinôm tế bào túi tuyến).

Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Kaushik [7] đều ghi nhận carcinôm tế bào túi tuyến và carcinôm bọc dạng tuyến là những thực thể thường gặp nhất trong Nhóm 5. Các thực thể trong nhóm này thường là những loại carcinôm grad thấp như carcinôm tế bào túi tuyến, carcinôm bọc dạng tuyến và carcinôm nhầy bì grad thấp.

Nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác [7], [10] đều ghi nhận các thực thể có phết tế bào thường được xếp vào Nhóm 6 là các loại carcinôm grad cao, như carcinôm nhầy bì grad cao, carcinôm ống dẫn TNB, carcinôm kém biệt hóa.

Giá trị chẩn đoán của Hệ thống Milan

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Hệ thống Milan có độ đặc hiệu là 99,7%, tương tự với độ đặc hiệu của Hệ thống Milan trong nghiên cứu của tác giả Lee (99,1%) [8], nghiên cứu của tác giả Farahani (97,9%) [5], nghiên cứu của tác giả Savant (100%) [10] và nghiên cứu của tác giả Amita (100%) [1]. Trong y văn, đa số các nghiên cứu đều ghi nhận Hệ thống Milan có độ đặc hiệu cao (vào khoảng 99% đến 100%) [4].

Độ nhạy của Hệ thống Milan trong nghiên cứu này là rất cao (97,2%) so với độ nhạy của Hệ thống Milan trong nghiên cứu của tác giả Lee (76,5%) [8] và nghiên cứu của tác giả Farahani (80,5%) [5]. Có thể giải thích

đặc điểm này như sau:

- Đối với nghiên cứu của tác giả Farahani và tác giả Wu, như đã nhắc đến ở trên, các nghiên cứu này dựa vào các chẩn đoán cũ rồi xếp lại vào Hệ thống Milan cho nên không thật sự áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan.

- Đối với nghiên cứu của tác giả Lee, dù cũng chỉ dựa vào các chẩn đoán cũ rồi xếp lại vào Hệ thống Milan, nơi thực hành của tác giả Lee có quan điểm hạn chế tối đa âm tính giả trong Nhóm 4a giống với Hệ thống Milan, khiến cho số lượng âm tính giả của Nhóm 4a trong nghiên cứu của tác giả này rất thấp, giống với mục tiêu của Hệ thống Milan. Tuy nhiên, do cũng không thật sự áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan, số trường hợp âm tính giả trong Nhóm 2 của nghiên cứu này lại cao hơn các nghiên cứu khác, khiến cho độ nhạy của Hệ thống Milan trong nghiên cứu này thấp.

Độ nhạy của Hệ thống Milan trong nghiên của của chúng tôi (97,2%) tương đương với độ nhạy được ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Savant (96,1%) [10] và nghiên cứu của tác giả Amita (89,4%) [1]. Các nghiên cứu này có phương pháp nghiên cứu rất giống với nghiên cứu của chúng tôi: thật sự đánh giá lại phết TBH và dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan để xếp vào các nhóm chẩn đoán. Như vậy, khi thật sự áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của Hệ thống Milan, độ nhạy của phương pháp chẩn đoán TBH TNB có thể được cải thiện rất nhiều. Tuy nhiên, cỡ mẫu của các nghiên cứu thật sự áp dụng Hệ thống Milan đều thấp (nghiên cứu của tác giả Savant có cỡ mẫu là 199 và nghiên cứu của tác giả Amita có cỡ mẫu là 69). So với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi dựa trên việc khảo sát lại tiêu bản TBH và có cỡ mẫu tương đối lớn (628 phết tế bào) so với các nghiên cứu khác, đó là ưu điểm của nghiên cứu này.

Khi gộp các nhóm Nhóm 3 và Nhóm 4b (xem 2 nhóm này là các nhóm chẩn đoán hướng đến ác tính) vào để tính các giá trị chẩn đoán, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của chẩn đoán TBH TNB khi áp dụng Hệ thống Milan trong nghiờn cứu của chỳng tụi lần lượt là 98,2%, 90,6%, 45,5%, 99,4%. Có thể thấy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương của Hệ thống Milan trong nghiên cứu của chúng tôi giảm đi (đặc biệt là giá trị tiên đoán dương, giảm từ 97,3% xuống ợn 45,5%). Có thể giải thích nguyên nhân của sự giảm này là do ROM của Nhóm 4b trong nghiên cứu này khá thấp (với nguyên nhân đã phân tích ở trên). Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy có giảm độ nhạy và giá trị tiên đoán dương khi gộp các nhóm không chắc chắn vào để tính các chỉ số giá trị của Hệ thống Milan [8]. Thêm nữa, như đã phân tích ở trên, ROM của các nhóm không chắc chắn (Nhóm 3 và Nhóm 4b) cực kỳ thay đổi và đã được ghi nhận trong Hệ thống Milan (như Nhóm 4b có thể có ROM thay đổi từ 0% đến 100%). Như vậy, có thể nói Hệ thống Milan rất có giá trị trong việc xác định đâu là tổn thương lành tính và ác tính, chỉ ra được những trường hợp nào nên được xếp vào những nhóm không chắc chắn, nhưng vẫn cần có những hướng dẫn cụ thể hơn để giảm số lượng những trường hợp lành tính bị xếp vào các nhóm không chắc chắn (Nhóm 3 và Nhóm 4b).

V. KẾT LUẬN

ROM của các Nhóm 1, Nhóm 2, Nhóm 3, Nhóm 4a, Nhóm 4b, Nhóm 5 và Nhóm 6 của Hệ thống Milan trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 8,2%, 6,7%, 28,6%, 0,0%,

22,7%, 96,6% và 100,0%. Các thực thể gặp nhiều nhất trong Nhóm 1 là bọc TNB lành tính, u Warthin và u tuyến đa dạng. Các thực thể gặp nhiều nhất trong Nhóm 2 là các tổn thương không tân sinh (viêm TNB, hạch viêm và bọc TNB). Các thực thể gặp nhiều nhất trong Nhóm 3 là viêm TNB, bọc TNB, u Warthin, u tuyến đa dạng và carcinôm nhầy bì. Các thực thể thường gặp nhất trong Nhóm 4a là hai loại TNB thường gặp nhất (u tuyến đa dạng và u Warthin). Các thực thể gặp nhiều nhất trong Nhóm 4b là các thực thể tương ứng với các tổn thương tân sinh giàu tế bào dạng đáy (u tuyến đa dạng, u tuyến tế bào đáy) và dạng phồng bào (u Warthin). Các tổn thương gặp nhiều nhất trong Nhóm 5 là các loại carcinôm grad thấp (carcinôm tế bào túi tuyến, carcinôm bọc dạng tuyến). Các tổn thương gặp nhiều nhất trong Nhóm 6 là các loại carcinôm grad cao (carcinôm nhầy bì, carcinôm ống dẫn TNB, carcinôm kém biệt hóa).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của Hệ thống Milan lần lượt là 97,2%, 99,7%, 98,6% và 99,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amita K., et al. (2020),** "Evaluation of accuracy of milan system for reporting salivary gland cytology: Review of morphology and diagnostic challenges in each category", Journal of Cytology. 37(1), pp. 18-25.
2. **DeMay R. M. (1996),** The Art and Science of Cytopathology, American Society for Clinical Pathology.
3. **Ellis G. L. and Auclair P. L. (2008),** Tumors of the Salivary Glands, American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology.
4. **Faquin W. C., et al. (2018),** The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, Springer International Publishing.
5. **Farahani S. J. and Baloch Z. (2019),** "Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology: A systematic review and meta-analysis of published literature", Diagnostic Cytopathology. 47(2), pp. 67-87.
6. **Jain R., et al. (2013),** "Fine needle aspiration cytology in diagnosis of salivary gland lesions: A study with histologic comparison", Cytojournal. 10, pp. 3869-3872.
7. **Kaushik R., et al. (2020),** "Incorporation of the Milan system in reporting salivary gland fine needle aspiration cytology—An insight into its value addition to the conventional system", Diagnostic Cytopathology. 48(1), pp. 17-29.
8. **Lee J., et al. (2020),** "The Milan system for reporting salivary gland cytology: A retrospective analysis of 1384 cases in a tertiary Southeast Asian institution", Cancer Cytopathology. 128.
9. **Park W., et al. (2019),** "Risk of high-grade malignancy in parotid gland tumors as classified by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology", Journal of Oral Pathology & Medicine. 48(3), pp. 222-231.
10. **Savant D., et al. (2019),** "Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification", Diagnostic Cytopathology. 47(3), pp. 172-180.
11. **Wei S., et al. (2017),** "Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review", Diagnostic Cytopathology. 45(9), pp. 820-827.
12. **Wu H. H., et al. (2019),** "Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: A Retrospective 12-Year Bi-institutional Study", Am J Clin Pathol. 151(6), pp. 613-621.

BIỂU HIỆN HÓA MÔ MIỄN DỊCH P53 TRONG BỆNH THỰC QUẢN BARRETT

Nguyễn Thị Minh Thái*, Ngô Phúc Thịnh, Lê Minh Huy****

TÓM TẮT

Tổng quan: Nghiên cứu biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 trong bệnh thực quản Barrett cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc hỗ trợ chẩn đoán mô bệnh học và giúp phân tầng nguy cơ tiến triển ác tính. Tuy nhiên, phương pháp đánh giá biểu hiện p53 còn nhiều tranh cãi.

Mục tiêu: Đánh giá biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 trong bệnh thực quản Barrett.

Phương pháp: 104 trường hợp được chẩn đoán thực quản Barrett hoặc có liên quan được đưa vào nghiên cứu. Các trường hợp nghiên cứu được khảo sát vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch p53 bằng máy Benchmark XT (Ventana) trên mô được cố định bằng formol dệm trung tính 10% và vùi trong paraffin. Đánh giá biểu hiện của p53 dựa trên các tiêu chí về mức độ bắt màu, tính đồng nhất và hình thái bắt màu của nhân. Các đặc điểm trên được khảo sát để tìm mối liên quan với đặc điểm thể bệnh. Các kiểm định có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận 80,8% trường hợp thực quản Barrett không kèm nghịch sản, 4,8% trường hợp nghịch sản không rõ ràng , 12,5% nghịch sản độ thấp và 1,9% nghịch sản độ cao. Mức độ bắt màu được chia thành năm nhóm gồm không biểu hiện, 1+, 2+, 3+, 4+ với tỉ lệ lần lượt 16,3%, 2,9%, 24%, 45,2%, 11,5%. Xét về mức độ đồng nhất, 58,7% trường hợp bắt màu đồng nhất, 25% trường hợp bắt màu không đồng nhất. Ngoài ra, kiểu hình bắt màu bình thường và ưu thế vùng đáy tuyến chiếm ưu thế với lần lượt 42,31% và 31,73%. Chúng tôi chỉ ghi nhận kiểu hình không bắt màu và bắt màu cả ba vùng tập trung ở nhóm thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng và thực quản Barrett nghịch sản độ cao; kiểu hình bắt màu bình thường (vùng đáy và vùng tăng sinh) ưu thế ở nhóm thực quản Barrett không nghịch sản ($p<0,05$).

Kết luận: Có mối liên quan giữa chẩn đoán mô bệnh học và kiểu hình bắt màu p53. Biểu hiện p53 ở vùng tăng sinh và vùng đáy tuyến không giúp đánh giá tình trạng nghịch sản

Từ khóa: Bệnh thực quản Barrett, biểu hiện hóa mô miễn dịch p53.

SUMMARY

P53 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN BARRETT'S ESOPHAGUS

Background: Immunohistochemical evaluation of p53 protein expression in Barrett's esophagus shows some prospects in histopathological diagnosis and risk stratification. However, the evaluation method p53 expression is controversial.

Objectives: Immunohistochemical evaluation of p53 protein expression in Barrett's esophagus.

Methods: One hundred and four histological cases, which had diagnosed with Barrett's esophagus or related diseases, were studied. The cases were blinded and then re-diagnosed. p53 antibody is extended for qualitative staining in

**Bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ*
***Đại học Y Dược TP. HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Minh Thái
Email: nvminhthai1990@gmail.com
Ngày nhận bài: 17.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 26.10.2020
Ngày duyệt bài: 2.11.2020

sections of paraffin-embedded tissue on a Ventana stainer (Benchmark XT). The p53 immunohistochemical expression is evaluated based on the high level of staining cells, the homogeneity, and color-catching pattern of nuclear. These features were examined for any correlation with histopathological classification. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In this research, the studied cases were histopathologically divided into Barrett's esophagus without dysplasia, indefinite for dysplasia, low-grade dysplasia, and high-grade dysplasia with the rates of 80.8%, 4.8%, 12.5%, and 1.9%, respectively. The level of staining cells were divided into five groups: no expression, 1+, 2+, 3+, 4+ with the rates of 16.3%, 2.9%, 24%, 45.2%, 11.5%, respectively. This research shows that 58,7% of all cases with homogeneity, meanwhile, 25% with heterogeneous staining. Besides, the normal stained phenotype and the predominant basal glandular dominates with 42.31% and 31.73% respectively. We only found the unstained and stained phenotype of all three regions concentrate in both the indefinite for dysplasia, and high-grade dysplasia Barrett's esophagus groups; The normal stained (crypt base, and proliferation zones) predominates in Barrett's esophagus without dysplasia group ($p < 0.05$).

Conclusion: There is a statistically significant correlation between histopathological diagnosis and pattern of p53 immunohistochemical expression. The positive expression of p53 in the proliferation and the crypt base zones showed no meaning of dysplasia evaluation.

Keywords: Barrett's esophagus, p53 immunohistochemical expression.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay ung thư đã trở thành vấn đề sức khỏe hàng đầu của tất cả các quốc gia. Trong năm 2018, theo báo cáo thống kê về ung thư toàn cầu, ung thư thực quản đứng thứ 9 về số lượt mắc mới với 572.034 trường hợp được chẩn đoán và thứ 6 về số lượt tử vong với 508.585 trường hợp[(1)]. Về mặt mô bệnh học, carcinôm tế bào gai thực quản chiếm gần 90%, tuy nhiên tỉ lệ mắc carcinôm tuyến đang gia tăng[(1)]. Hầu hết các trường hợp carcinôm tuyến đều tiến triển trên nền thực quản Barrett [(2)].

Thế giới đã có nhiều nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học của bệnh thực quản Barrett nhưng vẫn có những điểm không đồng thuận giữa các tác giả[(4)]. Bên cạnh đó, sự hạn chế trong kích thước mẫu sinh thiết gây ra khó khăn trong việc xác định nguồn gốc thực quản và chẩn đoán chính xác thể bệnh. Trong thời gian gần đây, các nghiên cứu đoàn hệ chỉ ra rằng việc khảo sát biểu hiện hóa mô miễn dịch đối với kháng thể p53 cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc hỗ trợ chẩn đoán mô bệnh học và giúp phân tầng nguy cơ tiến triển ác tính của bệnh thực quản Barrett[(5), (8), (9)]. Tuy nhiên, cách đánh giá biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 không thống nhất và có nhiều tranh cãi, cùng với mối liên quan chưa rõ ràng với kết cục của bệnh nhân làm hạn chế giá trị áp dụng của dấu ấn miễn dịch này vào việc thực hành lâm sàng[(3), (10)].

Tại Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về bệnh thực quản Barrett nhưng chưa đi sâu vào phân tích các đặc điểm mô bệnh học và biểu hiện hóa mô miễn dịch của p53. Bên cạnh việc phải đối mặt với gánh nặng bệnh tật ngày càng gia tăng của bệnh thực quản Barrett, việc hiểu rõ hơn về đặc điểm mô bệnh học và biểu hiện p53 trong thể bệnh này sẽ góp phần rất lớn giúp chẩn đoán sớm,

chính xác và dự báo có hiệu quả diễn tiến tiếp theo của bệnh. Chính vì những lý do vừa nêu, chúng tôi thực hiện đề tài "Đặc điểm mô bệnh học và biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 trong bệnh thực quản Barrett" với mục tiêu nghiên cứu:

- *Khảo sát biểu hiện p53 trên bệnh nhân có bệnh thực quản Barrett.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thực quản Barrett trên vi thể tại khoa Giải phẫu bệnh Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian nghiên cứu.

Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$N = C \cdot \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot p.(1-p)}{d^2}$$

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = 1,96 , (α=0,05), d=5%, p = 6% [1].

Với công thức trên ta có cỡ mẫu tối thiểu bằng 87

Tiêu chuẩn chọn mẫu. Tất cả các trường hợp được nội soi sinh thiết thực quản và có chẩn đoán vi thể là bệnh thực quản Barrett.

- Có tiêu bản Hematoxylin & Eosin và mẫu mô vùi nến.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Thiếu các thông tin bao gồm: họ tên, tuổi, giới tính.
- Mô trong khối nến còn quá ít không đủ để nhuộm p53.
- Lam nhuộm hóa mô miễn dịch p53 không đạt tiêu chuẩn.

Quy trình nghiên cứu

- Chọn tiêu bản được chẩn đoán bệnh thực quản Barrett.
- Tiêu bản được đánh giá vi thể và cắt mẫu vùi nến nhuộm hóa mô miễn dịch p53 theo quy trình nhuộm kháng thể p53 của Công ty Ventana trên hệ thống máy tự động Benchmark XT.
- Đánh giá tiêu bản nhuộm p53 theo các tiêu chí về mức độ bắt màu, tính đồng nhất và hình thái bắt màu [7] của nhân tế bào, trong đó:

- Mức độ bắt màu được chia thành 5 nhóm dựa trên tỉ lệ tế bào chuyển sản dương tính với hóa mô miễn dịch p53, bao gồm: nhóm không bắt màu, nhóm bắt màu 1+ (dưới 5% tế bào chuyển sản bắt màu), nhóm bắt màu 2+ (có 5% -10% tế bào chuyển sản bắt màu), nhóm bắt màu 3+ (có 10% - 50% tế bào chuyển sản bắt màu), nhóm 4+ (trên 50% tế bào chuyển sản bắt màu).
- Tính đồng nhất được chia thành các nhóm: không bắt màu, bắt màu đồng nhất và bắt màu không đồng nhất.
- Hình thái bắt màu là sự tổng hợp của vị trí bắt màu kháng thể p53, bao gồm các nhóm: kiểu hình bắt màu kháng thể p53 chỉ ở vùng tăng sinh, kiểu hình không bắt màu kháng thể p53, kiểu hình quá biểu hiện p53 với ưu thế vùng đáy tuyến, kiểu hình bắt màu kháng thể p53 lan tỏa.

- Các tiêu chí vừa nêu được kiểm định nhằm đánh giá mối liên quan với đặc điểm thể bệnh.

Xử lý và phân tích số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0

Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê ở tất cả phép kiểm định.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 80,8% trường hợp được chẩn đoán thực quản Barrett không kèm nghịch sản; 4,8% trường hợp chẩn đoán nghịch sản không rõ ràng; 12,5% trường hợp nghịch sản độ thấp và 1,9% trường hợp nghịch sản độ cao (Bảng 1).

Bảng 1. Các thể bệnh trong nghiên cứu

Thể bệnh	Tần số (%)
Thực quản Barrett không kèm nghịch sản	84 (80,8)
Thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng	5 (4,8)
Thực quản Barrett nghịch sản độ thấp	13 (12,5)
Thực quản Barrett nghịch sản độ cao	2 (1,9)
Tổng	**104 (100)**

Khi chia mức độ bắt màu p53 thành các mức khác nhau và xem xét đặc điểm phân bố trong từng thể bệnh, kết quả ghi nhận tỉ lệ giá trị bắt màu cao (3+) và rất cao (4+) nằm ở nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ thấp với 77% số trường hợp trong nhóm; kế tiếp là nhóm thực quản Barrett không nghịch sản với 54,7% và thực quản Barrett nghịch sản độ cao với 50%. Nhóm có tỉ lệ định lượng p53 trung bình (2+) cao nhất là nhóm thực quản Barrett không nghịch sản với 27,4%; tiếp theo là nhóm thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng với 20% và thấp nhất lần lượt là nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ thấp và thực quản Barrett nghịch sản độ cao với tỉ lệ 7,7% và 0%. Các trường hợp không bắt màu có tỉ lệ cao nhất trong nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ cao với 50%, giảm dần với nhóm thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng (40%), nhóm thực quản Barrett không nghịch sản (15,5%) và nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ thấp (7,7%) (Bảng 2).

Bảng 2. Phân bố mức độ bắt màu p53 theo thể bệnh

	Thực quản Barrett không nghịch sản	Thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng	Thực quản Barrett nghịch sản độ thấp	Thực quản Barrett nghịch sản độ cao	Tổng
Không bắt màu	13 (15,5%)	2 (40%)	1 (7,7%)	1 (50%)	17
1+	2 (2,4%)	0	1 (7,7%)	0	3
2+	23 (27,4%)	1 (20%)	1 (7,7%)	0	25
3+	39 (46,4%)	2 (40%)	5 (38,5%)	1 (50%)	47
4+	7 (8,3%)	0	5 (38,5%)	0	12
Tổng	84 (100%)	5 (100%)	13 (100%)	2 (100%)	104

Lưu ý: Việc định lượng p53 được thực hiện ở cả vùng bề mặt, tăng sinh và đáy tuyến

Tiến hành ghép nhóm theo thể bệnh (Thực quản Barrett không nghịch sản; các nhóm còn lại) và mức độ bắt màu p53 (Không bắt màu; bắt màu 1+ hoặc 2+; bắt màu 3+ hoặc 4+). Sau đó thực hiện kiểm định chi bình phương chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện mô học và mức độ bắt màu (p>0,05).

Khi xét đến biểu hiện đồng nhất của hình ảnh bắt màu kháng thể p53, kết quả ghi nhận hình ảnh bắt màu đồng nhất gặp nhiều nhất trong nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ thấp với 76,9%, tỉ lệ cao cũng ghi nhận trong nhóm thực quản Barrett không nghịch sản với 59,5%, nghiên cứu không ghi nhận hình ảnh đồng nhất trong nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ cao (0%) và thấp trong nhóm thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng (20%). Từ kết quả vừa nêu, dễ thấy tỉ lệ không đồng nhất gặp nhiều nhất trong nhóm thực quản Barrett nghịch sản độ cao (50%) và nhóm nghịch sản không rõ ràng (40%) (Bảng 3).

Bảng 3. Phân bố thể bệnh theo tính đồng nhất biểu hiện p53

	Thực quản Barrett không nghịch sản	**Thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng**	**Thực quản Barrett nghịch sản độ thấp**	**Thực quản Barrett nghịch sản độ cao**	**Tổng**
Không biểu hiện	13 (15,5%)	2 (40%)	1 (7,7%)	1 (50%)	17
Đồng nhất	50 (59,5%)	1 (20%)	10 (76,9%)	0	61
Không đồng nhất	21 (25%)	2 (40%)	2 (15,4%)	1 (50%)	26
Tổng	**84 (100%)**	**5 (100%)**	**13 (100%)**	**2 (100%)**	**104**

Tuy nhiên, khi thực hiện ghép nhóm theo thể bệnh (thực quản Barrett không nghịch sản; các nhóm còn lại) và tiến hành kiểm định chi bình phương, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ kiểu hình bắt màu lan tỏa cả 3 vùng đáy tuyến, tăng sinh và bề mặt tuyến gặp nhiều nhất trong nhóm nghịch sản độ thấp với 23,1%; kiểu hình bắt màu vùng tăng sinh và bề mặt tuyến cũng có tỉ lệ cao nhất trong nhóm nghịch sản độ thấp với 15,4%. Trong khi đó kiểu hình bắt màu vùng đáy và vùng tăng sinh chiếm ưu thế trong nhóm nghịch sản độ cao với tỉ lệ 50%. Nhóm không nghịch sản chiếm ưu thế ở kiểu hình chỉ bắt màu ở vùng tăng sinh với tỉ lệ 47,6%. (Bảng 4).

Bảng 4. Phân bố thể bệnh theo hình thái bắt màu kháng thể p53

	Có bắt màu vùng đáy và không bắt màu bề mặt	Chỉ vùng tăng sinh	Có bắt màu vùng bề mặt hoặc không bắt màu	Tổng
Thực quản Barrett không nghịch sản	27 (32,1%)	40 (47,6%)	17 (20,3%)	**84 (100 %)**
Thực quản Barrett nghịch sản không rõ hoặc có nghịch sản	7 (35%)	4 (20%)	9 (45%)	**20 (100 %)**
Tổng	34	44	26	**104**

Tiến hành ghép nhóm thể bệnh (thực quản Barrett không nghịch sản; các nhóm còn lại) và hình thái bắt màu (có bắt màu vùng đáy và không bắt màu bề mặt; chỉ vùng tăng sinh; có bắt màu vùng bề mặt hoặc không bắt màu), kiểm định chi bình phương ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiểu hình bắt màu p53 và thể bệnh ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Biểu hiện p53 trong nhóm Barrett không nghịch sản

Trong nhóm thực quản Barrett không nghịch sản, có sự khác biệt tương đối rõ giữa nghiên cứu của chúng tôi và Mahathi Krothapalli[7]. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các trường hợp bắt màu tập trung ở mức 3+, 2+ và không bắt màu với tỉ lệ lần lượt 46,4%, 27,4% và 15,5%; trong khi đó các trường hợp bắt màu 1+ và 4+ chiếm tỉ lệ thấp với lần lượt 2,4% và 8,3%. Trong khi nghiên cứu của Mahathi Krothapalli[7] chiếm ưu thế rõ rệt nhất là nhóm không bắt màu với 98,5%, còn lại 1,5% nằm trong nhóm bắt màu 1+ và không ghi nhận trường hợp nào bắt màu mức độ cao hơn.

Tác giả Christopher Toon[12] có cách tiếp cận khác với biểu hiện hóa mô miễn dịch p53. Tác giả cho rằng việc chỉ đánh giá tỉ lệ tế bào bắt màu sẽ gây đánh giá lệch lạc bản chất của biểu hiện protein p53, việc đánh giá cần bao gồm cả vị trí bắt màu và mức độ đồng nhất trong biểu hiện bắt màu. Theo đó tác giả chia biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 thành bốn kiểu hình khác nhau gồm: biểu hiện p53 chỉ bắt màu ở vùng tăng sinh, bộc lộ quá mức p53 ưu thế đáy tuyến, bộc lộ quá mức p53 lan tỏa và mất biểu hiện p53. Áp dụng cách đánh giá của tác giả và đối chiếu với nhóm thực quản Barrett không nghịch sản trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 47,6% trường hợp của nhóm này chỉ bắt màu kháng thể p53 ở vùng tăng sinh, 32,1% bắt màu đồng thời ở vùng đáy và vùng tăng sinh, 15,5% không bắt màu và chỉ 4,8% có bắt màu ở vùng bề mặt (Bảng 4). Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các trường hợp khác biệt nhỏ so với nghiên cứu của tác giả Christopher Toon[12], theo đó chúng tôi ghi nhận thêm các kiểu hình bắt màu vùng tăng sinh và bề mặt và chỉ bắt màu vùng đáy tuyến. Chúng tôi cho rằng sự khác biệt này là do cấu trúc không gian của các tuyến được thể hiện không đồng đều dưới lát cắt vi thể, dẫn đến sự nhận định sai lệch về vị trí tương ứng. So với việc đánh giá bằng cách tính tỉ lệ

tế bào chuyển sản bắt màu kháng thể p53, cách đánh giá dựa trên kiểu hình cho thấy sự phù hợp với biểu hiện mô bệnh học trên lam nhuộm thường quy, thông qua việc ghi nhận kiểu hình không bắt màu và bắt màu cả ba vùng tập trung ở nhóm thực quản Barrett nghịch sản không rõ ràng và thực quản Barrett nghịch sản độ cao; kiểu hình bắt màu bình thường (vùng đáy và vùng tăng sinh) ưu thế ở nhóm thực quản Barrett không nghịch sản ($p < 0,05$).

Biểu hiện p53 trong nhóm nghịch sản không rõ ràng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm nghịch sản không rõ ràng có tỉ lệ bắt màu dương tính là 60%. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Kaye[6] khi tác giả chỉ ghi nhận 9,1% trường hợp dương tính với p53 cùng với 90,9% trường hợp âm tính. Sự khác biệt có thể là do bản chất biến đổi gen p53 trong dân số nghiên cứu của chúng tôi và tác giả khác nhau, đồng thời có sự khác biệt về kinh nghiệm chẩn đoán và tính chủ quan khi phân loại đối với nhóm nghịch sản không rõ ràng.

Biểu hiện p53 trong nhóm nghịch sản độ thấp.

Nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Mahathi Krothapalli[7] đều ghi nhận tỉ lệ dương tính cao đặc biệt là tỉ lệ các trường hợp có mức độ bắt màu 3+ và 4+. Cụ thể, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 77% trường hợp thuộc nhóm bệnh này có mức độ bắt màu từ 3+ trở lên, còn trong nghiên cứu của Mahathi Krothapalli[7] là 62,5%. Đồng thời, cả hai nghiên cứu đều ghi nhận tỉ lệ trường hợp không bắt màu hóa mô miễn dịch ở mức thấp. Tuy nhiên, do số lượng trường hợp thuộc nhóm bệnh này của chúng tôi và tác giả đều ít nên kết quả trên chưa đủ để đưa ra kết luận chắc chắn về mức độ bắt màu hóa mô miễn dịch trong nhóm nghịch sản độ thấp.

Biểu hiện p53 trong nhóm nghịch sản độ cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nghịch sản độ cao chỉ có hai kiểu biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 là không bắt màu và bắt màu mức độ 3+ với tỉ lệ bằng nhau. Nghiên cứu của tác giả Mahathi Krothapalli[7] cũng ghi nhận hình thái không bắt màu hóa mô miễn dịch chiếm 50% trong nhóm nghịch sản độ cao. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi và Christopher Toon[12] đều ghi nhận tỉ lệ trường hợp bắt màu hóa mô miễn dịch không đồng nhất tăng lên cùng với mức độ nghịch sản. Tuy nhiên vì số lượng trường hợp thuộc nhóm này được xem xét trong nghiên cứu của chúng tôi và hai tác giả đều quá ít (2 trường hợp) nên chưa đủ cơ sở khoa học để đánh giá đặc điểm biểu hiện p53 trong nhóm nghịch sản độ cao.

Qua phân tích các nghiên cứu của nhiều tác giả theo những góc nhìn khác nhau, có thể phần nào đó nhận định được mối liên hệ giữa biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 và đặc điểm mô bệnh học. Tuy nhiên các nghiên cứu trên chưa giải thích được các trường hợp mâu thuẫn giữa mức độ bắt màu hay biểu hiện kiểu hình với phân loại mô học đồng thời cách đánh giá biểu hiện còn nhiều điểm khác biệt. Chính vì vậy nên p53 chưa nhận được sự thống nhất rộng rãi như là một dấu ấn có giá trị hỗ trợ chẩn đoán và phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân. Các tác giả khuyên rằng việc phân độ mô học vẫn phải phụ thuộc vào các đặc điểm giải phẫu bệnh[10], [11].

V. KẾT LUẬN

Biểu hiện hóa mô miễn dịch p53 trong bệnh thực quản Barrett đa dạng và phức tạp. Việc phân loại biểu hiện p53 theo kiểu hình

cho thấy mối liên quan có ý nghĩa với phân loại mô bệnh học. Trong nhóm nghi ngờ hoặc xác định nghịch sản, kiểu hình quá biểu hiện p53 ưu thế vùng đáy tuyến và kiểu hình bắt màu lan tỏa cả ba vùng của tuyến chiếm ưu thế.

Sự đánh giá biểu hiện p53 theo mức độ định lượng, tính đồng nhất chưa cho thấy sự phù hợp với đặc điểm mô bệnh học.

Cần tiến hành các nghiên cứu đoàn hệ theo dõi kết cục bệnh nhân và xây dựng mô hình phân tích đa biến để đánh giá đúng bản chất biểu hiện p53 trong bệnh thực quản Barrett.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al (2018).** "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA Cancer J Clin, American Cancer Society, 68, pp. 394-424.
2. **Desai, T. K., Krishnan, K., Samala, N., et al (2012).** "The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a metaanalysis", Gut, 61, pp. 970 –976.
3. **Fitzgerald, R. C., Di Pietro, M., Ragunath, K., et al (2014).** "British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus", Gut, 63, pp. 7–42.
4. **Iwakiri, K., Kinoshita, Y., Habu, Y., Oshima, T., Manabe, N., Fujiwara, Y., ... & Ashida, K. (2016).** "Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015". Journal of gastroenterology, 51(8), pp. 751-767.
5. **Kastelein, F., Biermann, K., Steyerberg, E. W., et al (2013).** "Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus", Gut, 62, pp. 1676–1683.
6. **Kaye, P. V., Haider, S. A., James, P. D., et al (2010).** "Novel staining pattern of p53 in Barrett's dysplasia—the absent pattern", Histopathology, 57, pp. 933–935.
7. **Krothapalli, M., Kini, J. R., Kini, H., Sahu, K. K., Shenoy, S., Krishna, S. G., & Tantry, B. V. (2018).** "Evaluation of p53 protein expression in Barrett esophagus". Indian Journal of Pathology and Microbiology, 61(2), pp. 170-175.
8. **Murnyák, B., Hortobágyi, T. (2016).** "Immunohistochemical correlates of TP53 somatic mutations in cancer". Oncotarget, 7(40), pp. 64910-64920.
9. **Murray, L., Sedo, A., Scott, M., et al (2006).** "TP53 and progression from Barrett's metaplasia to oesophageal adenocarcinoma in a UK population cohort", Gut, 55, pp. 1390–1397.
10. **Shaheen, N. J., Falk, G. W., Iyer, P. G., Gerson, L.B., American College of Gastroenterology (2016).** "ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus", Am J Gastroenterol, 111, pp. 30–50.
11. **Spechler, S. J., Sharma, P., Souza, R. F., Inadomi, J. M., & Shaheen, N. J. (2011).** "American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus". Gastroenterology, 140(3), pp. 1084-1091.
12. **Toon, C., Allanson, B., Leslie, C., Acott, N., Mirzai, B., Raftopoulos, S., & Kumarasinghe, M. P. (2019).** "Patterns of p53 immunoreactivity in non-neoplastic and neoplastic Barrett's mucosa of the oesophagus: in-depth evaluation in endoscopic mucosal resections". Pathology, 51(3), pp. 253-260.

BIỂU HIỆN CỦA LMP1 TRÊN MẪU MÔ SINH THIẾT UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM HẦU

Trần Nguyễn Kim Thủy*, Nguyễn Văn Thành*, Nguyễn Vũ Thiện**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vi rút Epstein-Barr (EBV) từ lâu đã được xem là tác nhân có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô vòm hầu (NPC), tuy nhiên tác động của vi rút EBV đối với bệnh như thế nào vẫn còn chưa được hiểu rõ, đặc biệt trên dân số Việt Nam. Do đó dựa theo khuyến cáo của NCCN, chúng tôi tiến hành khảo sát biểu hiện của vi rút EBV thông qua prôtêin màng 1 của vi rút EBV (LMP1) bằng phương pháp hóa mô miễn dịch qua đó giúp hiểu hơn về vai trò của vi rút EBV đối với NPC ở Việt Nam cũng như cung cấp nguồn thông tin có giá trị trong tương lai nhằm hỗ trợ cho các nghiên cứu chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.

Mục tiêu: Khảo sát sự biểu hiện của vi rút EBV thông qua LMP1 đối với NPC và tương quan của LMP1 với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học NPC.

Phương pháp: Khảo sát biểu hiện LMP1 trên 72 mẫu sinh thiết nội soi mô bướu vòm hầu tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/06/2018 đến 31/12/2019 bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và đánh giá mối tương quan biểu hiện LMP1 với các đặc điểm tuổi, giới, giai đoạn TNM theo AJCC 8th, mô bệnh học NPC theo WHO 2017.

Kết quả: Sau khi đánh giá 72 trường hợp có 26 trường hợp LMP1 (+) (36,11%) và 46 trường hợp LMP1(–) (63,89%). Tỷ lệ biểu hiện LMP1 (+) ở nam (85,19%) nhiều hơn gấp 5 lần so với nữ (14,81%) (p=0,03). Tỷ lệ biểu hiện LMP1 (+) ở loại carcinôm tế bào gai không sừng hóa (loại biệt hóa) DNKSCC (66,67%) nhiều hơn so với carcinôm tế bào gai không sừng hóa (loại không biệt hóa) UNKSCC (33,33%) (p=0,01). Tỷ lệ LMP1 biểu hiện (+) ở nhóm có di căn hạch sau hầu (57,69%) nhiều hơn so với nhóm không di căn hạch sau hầu (42,31%) (p=0,024).

Kết luận: Ảnh hưởng của vi rút EBV đối với bệnh nhân NPC ở Việt Nam được đặt ra sau nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn có cơ sở vì các kết quả chúng tôi thu được đều được lấy mẫu ở bệnh nhân Việt Nam, đặc biệt là vai trò tác động của vi rút EBV thông qua LMP1 đến tình trạng di căn của NPC.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vòm hầu, vi rút EBV, LMP1, KSCC, NKSCC, DNKSCC, UNKSCC

SUMMARY

THE EXPRESSION OF LATENT MEMBRANE PROTEIN 1 (LMP1) ON NASOPHARYNGEAL CARCINOMA BIOPSIES

Background: Epstein-Barr Virus (EBV) has long been considered as the causative agent of the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC), however the effect of EBV on the NPC is still not well understood, especially on the Vietnamese population. Therefore, we based on the recommendation of the NCCN, we conducted

**Bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh*
***Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Nguyễn Kim Thủy
Email: Ipad261214@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 22.10.2020
Ngày duyệt bài: 1.11.2020

a study on the expression of EBV through LMP1 (Latent Membrane Protein 1 of EBV) by the immunohistochemistry, thereby helping to better understand the role of EBV for NPC in Viet Nam and providing valuable future information to support diagnostic, therapeutic and prognostic studies of disease.

Objectives: Investigation of the expression of EBV through LMP1 of the NPC and correlation of LMP1 with the clinical and histopathological features of the NPC.

Methods: Survey of LMP1 expression on 72 biopsies of NPC at Ho Chi Minh Oncology Hospital from 01/06/2018 to 31/12/2019 by the immunohistochemistry and correlation between the expression of LMP1 with characteristics of age, sex, stage of TNM AJCC 8th, histopathology of the NPC (WHO 2017).

Results: After assessing 72 cases, there were 26 cases of LMP1 (+) (36.11%) and 46 cases of LMP1 (–) (63.89%). The prevalence of LMP1 (+) expression in men (84.6%) was 5 times higher than that of women (15.4%) (p = 0.036). The rate of LMP1 (+) of Differentiated non keratinizing squamous cell Carcinoma (DNKSCC) (65.38%) is much higher than that of Undifferentiated non keratinizing squamous cell Carcinoma (UNKSCC) (34.62%) (p = 0.02). The rate of LMP1 (+) with retropharyngeal node metastasis (57.69%) was higher than the rate of LMP1 (+) without retropharyngeal node metastasis (42.31%) (p = 0.024).

Conclusions: The impact of EBV on NPC patients in Vietnam which is considered after our study is completely reasonable because the results we obtained above are all sampled in Vietnamese patients, especially the role of EBV through LMP1 on metastasis of NPC.

Keywords: NPC, EBV, HPV, LMP1, KSCC, NKSCC, DNKSCC, UNKSCC

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô vòm hầu (NPC) từ lâu đã là mối quan tâm của nhiều quốc gia trên thế giới đặc biệt là ở những nước Châu Á vì nơi đây có tần suất mắc bệnh cao hơn so với những khu vực còn lại. Theo dữ liệu năm 2018, hơn 70% ca mắc mới được ghi nhận ở khu vực phía Đông Á và Đông Nam Á, trong đó ở Việt Nam có tần suất mắc bệnh cao đứng hàng thứ 3 (4,9%) sau Trung Quốc và Indonesia [4].

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đề cập đến vai trò của vi rút Epstein-Barr (EBV) trong cơ chế bệnh sinh của NPC. Vi rút EBV được biết là mục tiêu nghiên cứu cho hướng điều trị bằng liệu pháp miễn dịch [14] và chế tạo vắc xin nhằm hạn chế phát triển bướu và phòng ngừa di căn [10] đối với bệnh nhân có bệnh tiến triển và tái phát.

Ở Việt Nam, vai trò của vi rút EBV đối với NPC chưa được nghiên cứu nhiều để làm rõ. Do đó chúng tôi đặt ra câu hỏi rằng vi rút EBV có thật sự ảnh hưởng và có mối liên hệ đối với bệnh nhân NPC ở Việt Nam hay không ? Dựa theo khuyến cáo NCCN, chúng tôi tiến hành đánh giá biểu hiện EBV thông qua việc đánh giá biểu hiện prôtêin màng 1 của vi rút EBV (LMP1) trên mẫu mô bướu ở vòm hầu. Chúng tôi hy vọng dựa trên kết quả nghiên cứu này có thể làm rõ hơn vai trò của vi rút EBV đối với NPC.

Mục Tiêu Nghiên Cứu

Khảo sát sự biểu hiện của vi rút EBV thông qua LMP1 đối với NPC và mối tương quan với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học NPC (WHO 2017).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Dân số chọn mẫu

Những trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô vòm hầu bằng mẫu sinh thiết nội

soi từ tháng 01/06/2018 đến tháng 31/12/2019 tại khoa Xạ 3 bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM).

Tiêu chí chọn mẫu. Bệnh được chẩn đoán ung thư biểu mô vòm hầu tại khoa Xạ 3 bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. Thu thập đủ thông tin bệnh án: tuổi, giới, đại thể bướu, chẩn đoán lâm sàng, thông tin giai đoạn TNM, chẩn đoán giải phẫu bệnh.

Bệnh nhân được chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng mẫu sinh thiết nội soi vòm hầu tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. Tiêu bản bướu Hematoxylin – Eosin (HE) và khối nến mô bướu đủ mẫu để nhuộm HE và hóa mô miễn dịch vi rút EBV. Mô bướu đủ mẫu được xác định bởi 1 bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm ở bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Tiêu chí loại trừ. Không thu thập đủ thông tin bệnh án: tuổi, giới, đại thể bướu, chẩn đoán lâm sàng, thông tin giai đoạn TNM, chẩn đoán giải phẫu bệnh. Bệnh tái phát, bệnh bỏ trị không đủ các thông tin bệnh án. Khối nến mô bướu không đủ mẫu để thực hiện nhuộm HE hay hóa mô miễn dịch.

Mẫu nghiên cứu n=72

Phương pháp nghiên cứu Mô tả cắt ngang

Các yếu tố đánh giá. Nhóm tuổi chia thành 2 nhóm >40 tuổi và ≤40 tuổi vì theo WHO 2017 nhóm > 40 tuổi có tiên lượng xấu hơn nhóm ≤40 tuổi. Giới tính gồm nam và nữ. Phân giai đoạn TNM được dựa vào hệ thống phân loại AJCC 8th. Chúng tôi phân bướu (T) thành 2 nhóm, bướu giai đoạn sớm (T1+T2) và bướu giai đoạn bướu tiến xa (T3+T4) [8]. Khi đánh giá di căn hạch chia thành nhóm có di căn hạch (N1-3) và không di căn hạch (N0), bên cạnh đó đánh giá mối tương quan LMP1 với di căn hạch sau hầu. Chúng tôi chia di căn xa thành 2 nhóm có (M1) và không có di căn xa (M0). Biểu hiện LMP1 (+) khi có > 10% tế bào bướu bắt màu [19].

Cách bước tiến hành. Thu thập thông tin tuổi, giới tính, phân loại TNM, chẩn đoán giải phẫu bệnh dựa vào hồ sơ bệnh án. Thu thập khối nến và thực hiện kỹ thuật xử lý chuỗi mô (TMAs) cho các mẫu bướu nghiên cứu và nhuộm hóa mô miễn dịch LMP1. Khối nến được cắt mỏng với độ dầy 3 – 4µm bằng máy cắt mỏng Microm HM340E. Sau đó mẫu cắt mỏng được để khô qua đêm ở nhiệt độ 58^{0}C. Các mẫu nghiên cứu được nhuộm hóa mô miễn dịch LMP1 (CS1–4) của Roche bằng máy nhuộm tự động BenchMark ULTRA của Ventana. Tiêu bản HE và hóa mô miễn dịch được đánh giá lại bởi 1 bác sĩ giải phẫu bệnh ở bệnh viện Ung Bướu TP.HCM. LMP1 có biểu hiện dương màng kiểu chấm và/hay dương bào tương, LMP1 biểu hiện (+) khi > 10% tế bào bướu bắt màu.

Xử lý số liệu. Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm STADA/IC 13.0.2. Khảo sát mối tương quan giữa các biến số bằng phép kiểm $\chi 2$, phép kiểm $\chi 2$ có hiệu chỉnh Fisher, Mann–Whitney. Tương quan có ý nghĩa thống kê khi phép kiểm có p < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Biểu hiện LMP1:

Kết quả thống kê trong bảng 1 cho thấy LMP1 (+) chiếm 36,11%, LMP1(–) chiếm 63,89%.

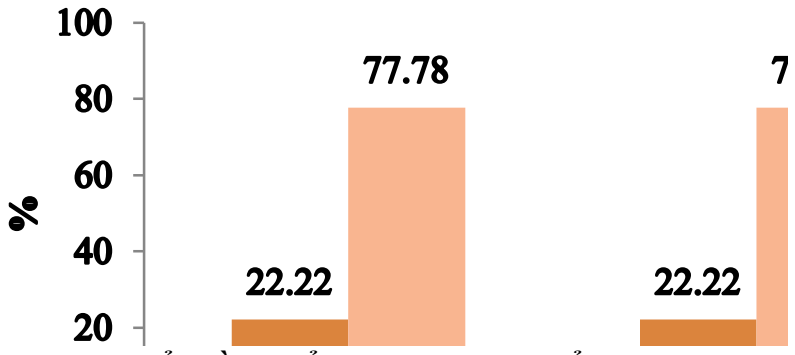
***Bảng 1**: Biểu hiện LMP1*

LMP1	Số lượng	Tỷ lệ%
(+)	26	36,11
(–)	46	63,89
Tổng số	**72**	**100**

2. Mối tương quan của biểu hiện LMP1 và các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học NPC:

2.1 Nhóm tuổi

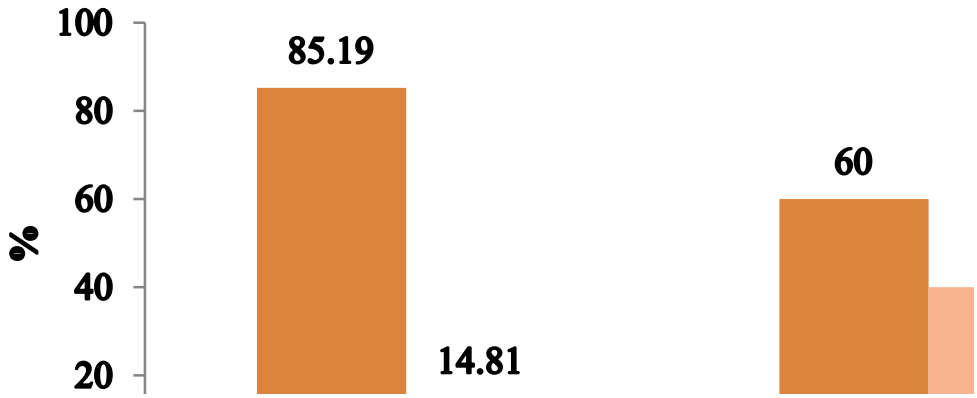
Tỷ lệ LMP1 (+) ở nhóm > 40 tuổi (77,78%) cao gấp 3 lần so với nhóm ≤40 tuổi (22,22%) và tỷ lệ LMP1 (–) ở nhóm > 40 tuổi (77,78%) cao gấp 3 lần so với nhóm ≤40 tuổi (22,22%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p=1,000).



Biểu đồ 1: Biểu hiện LMP1 và tuổi

2.2 Giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ LMP1 (+) ở nam (85,19%) cao hơn 5 lần so với nữ (14,81%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,03).



Biểu đồ 2: Biểu hiện LMP1 và giới tính

2.3 Mô bệnh học NPC (WHO 2017)

Dựa theo kết quả bảng 2 cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá được biểu hiện LMP1 trên 2 loại kiểu hình phụ của nhóm mô bệnh học không sừng hóa, biểu hiện LMP1 (+) ở loại mô bệnh học carcinôm tế bào gai không sừng hóa (loại biệt hóa) (DNKSCC) (66,67%) có tỷ lệ cao hơn so với biểu hiện LMP1 (+) ở loại mô học carcinôm tế bào gai không sừng hóa (loại không biệt hóa) (UNKSCC) (33,33%) (p=0,01).

Bảng 2: Biểu hiện LMP1 theo mô bệnh học NPC

Mô học	**LMP1 (+)**		**LMP1 (–)**		**Tổng số**
	n	%	n	%	n
DNKSCC	18	66,67	16	35,56	34
UNKSCC	9	33,33	29	64,44	35
Phép kiểm/**χ2 p=0,01**					

DNKSCC: Differentiated non keratinizing squamous cell Carcinoma, UNKSCC: Undifferentiated non keratinizing squamous cell Carcinoma

2.4 Giai đoạn TNM

Bảng 3: *Biểu hiện LMP1 và các giai đoạn TNM*

Bướu (T)	**LMP1 (+)**		**LMP1 (–)**		**Tổng số**		
	n	%	n	%	n		
T1+T2	13	30,23	30	66,67	43		
T3+T4	14	44,83	15	33,33	19		
Phép kiểm/ χ2 p=0,12							
Di căn hạch (N)	LMP1 (+)		LMP1 (–)		Tổng số		
	n	%	n	%	n		
N0	4	50	4	50	8		
N1–3	23	37,50	41	62,50	64		
Phép kiểm/ χ2 p=0,44							
Hạch sau hầu	LMP1 (+)		LMP1 (–)		Tổng số		
	n	%	n	%	n		%
(+)	15	55,56	14	31,11	29		100
(–)	12	44,44	31	68,89	43		100
Phép kiểm/χ2 p=0,04							
Di căn xa (M)	LMP1 (+)		LMP1 (–)		Tổng số		
	n	%	n	%	n		%
M0	27	39,13	42	60,87	69		100
M1	0	0	3	100	3		100
Phép kiểm/Fisher p=0,24							

Dựa vào kết quả bảng 3 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa biểu hiện LMP1 (+) với bướu (T), di căn hạch (N), di căn xa (M).

IV. BÀN LUẬN

Dựa theo kết quả của những nghiên cứu trên thế giới ghi nhận tỷ lệ LMP1 (+) dao động trong khoảng 20 – 60% [18]. Bên cạnh chỉ có một nghiên cứu của tác giả Parikhit B ghi nhận được 90% LMP1 (+) [13]. Sự khác biệt về biểu hiện LMP1 giữa các nghiên cứu

nêu trên có thể do việc sử dụng kháng thể khác nhau giữa các nghiên cứu như nghiên cứu của tác giả Jeon Y K [7], Sarp S [16] và Shao J Y [17] đều sử dụng kháng thể CS1-4 (hãng Dako), tác giả Hu L F sử dụng kháng thể S12 [6], tác giả Parikhit B sử dụng kháng thể CS1-4 (hãng Abcam) [13]. Từ kết quả của các nghiên cứu nêu trên chúng tôi đặt ra vai trò của vi rút EBV có liên quan đến bệnh sinh NPC ở Việt Nam. Tuy nhiên vì nghiên cứu của chúng tôi không khảo sát vi rút Human Papilloma (HPV) nên chúng tôi cũng đặt ra vấn đề rằng liệu vi rút HPV có ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu hay không vì WHO 2017 ghi nhận rằng vi rút HPV có liên quan đến bệnh sinh của NPC.

Nghiên cứu của tác giả Lin Z trên 86 trường hợp người Trung Quốc và 108 trường hợp người Mỹ kết luận rằng không có mối liên hệ giữa vi rút EBV hiện diện cùng với vi rút HPV đối với dân số trong nghiên cứu cũng như không có mối liên hệ giữa sự hiện diện vi rút EBV cùng với vi rút HPV ngay ở những vùng dịch tễ của bệnh NPC [11]. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Christopher H R sử dụng phản ứng chuỗi polymerase (PCR) trên 17 bệnh nhân nhằm đánh giá vai trò của vi rút EBV và HPV kết luận rằng vi rút EBV và vi rút HPV cùng hiện diện là yếu tố bệnh sinh NPC cũng như điều hòa sự tăng sinh và biệt hóa tế bào [15]. Kết quả nêu trên cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi đối với những trường hợp không biểu hiện LMP1 có thể do ảnh hưởng của kỹ thuật, kháng thể và có thể do những trường hợp này có liên quan đến biểu hiện của vi rút HPV. Đây cũng là nhược điểm trong nghiên cứu của chúng tôi.

Mặc dù dựa theo WHO 2017 ghi nhận nhóm bệnh nhân NPC >40 tuổi có tiên lượng xấu hơn so với nhóm ≤40 tuổi nhưng chúng tôi không ghi nhận được sự khác biệt (biểu đồ 1) trong khi đó một số nghiên cứu nêu trên cho thấy LMP1 (+) ưu thế ở nhóm > 45 tuổi [13]. Do đó chúng tôi nghĩ rằng sự khác biệt này là do mốc tuổi khác nhau giữa các nghiên cứu. Đặc biệt nghiên cứu của tác giả Abdelmajid K lại chứng minh LMP1 có ảnh hưởng đến nhóm tuổi vị thành niên (< 30 tuổi), kết quả của tác giả phù hợp tương ứng với các nghiên cứu miễn dịch khi chứng minh rằng kháng thể IgA và IgG kháng vi rút EBV thấp hơn hẳn ở lứa tuổi vị thành niên (<30 tuổi) so với nhóm bệnh nhân lớn hơn (≥ 30 tuổi), từ đó đưa ra giả thiết về chiến lược điều trị miễn dịch kháng LMP1 cho lứa tuổi vị thành niên [2].

Khi so sánh kết quả biểu đồ 2 chúng tôi thấy đa số các nghiên cứu trên thế giới đều ủng hộ rằng không có vai trò của giới tính trong biểu hiện LMP1 [2], [5], [6]. Riêng nghiên cứu của tác giả Parikhit B ở Ấn Độ ghi nhận tỷ lệ LMP1 (+) nam nhiều hơn so với giới nữ (p=0,003) [13]. Do đó để có kết luận chính xác cần thêm nhiều bằng chứng nghiên cứu.

Dựa vào kết quả nghiên cứu của bệnh viện Chợ Rẫy sau khi khảo sát gen EBNA-1 của EBV bằng PCR trên mẫu mô sinh thiết vòm hầu lại cho thấy vi rút EBV liên quan nhiều đến carcinôm tế bào gai sừng hóa (KSCC), với tỷ lệ EBV ở các loại mô bệnh học NPC lần lượt là KSCC (100%), DNKSCC (78,57%) và UNKSCC (93,33%) [1]. Mối liên quan giữa LMP1 và KSCC được tác giả Ou S H lý giải rằng ở những

vùng không phải dịch tễ của NPC, KSCC có liên quan đến hút thuốc lá và nghiện rượu nặng, nhưng khi so sánh ở những vùng bệnh NPC khác nhau thì mối liên hệ của KSCC và vi rút EBV có tỷ lệ dương tính cao nhất ở vùng dịch tễ của NPC [12]. Dựa vào những kết quả trên cho thấy vi rút EBV không chỉ liên quan với loại mô bệnh học carcinôm tế bào gai không sừng (NKSCC) mà có thể có liên quan với KSCC. Nhưng trong nghiên cứu của tác giả Beena U ghi nhận vi rút EBV có mối liên hệ chặt chẽ với hóa NKSCC hơn so với KSCC, chính sự không hằng định trong mối liên quan của vi rút EBV với KSCC này giúp đưa ra giả thiết ngoài vi rút EBV có thể còn một cơ chế sinh ung thư khác đối với KSCC [3].

Khi so sánh những kết quả ghi nhận đối với loại mô bệnh học NKSCC, các nghiên cứu cho thấy sự khác biệt không đồng nhất. Nghiên cứu của tác giả Parikhit B ghi nhận biểu hiện LMP1 (+) nhiều nhất đối với loại mô học Carcinôm không biệt hóa (UC) (17 trường hợp), kế đến carcinôm không sừng hóa (NKC) (11 trường hợp) và thấp nhất là carcinôm tế bào gai (SCC) (8 trường hợp), sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê (p=0,005) [13]. Nghiên cứu của tác giả Hu L F và Sarp S cho thấy tỷ lệ cao LMP1 (+) ở loại mô bệnh học UC (66% và 73,2%) [6], [16].

Nghiên cứu của các tác giả Abdelmajid K [2], Horikawa T [5], Jeon Y K [7] không ghi nhận được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện LMP1 và mô bệnh học NPC.

Mặc dù vẫn chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu nhưng nhìn chung các kết quả gợi ý đến mối liên hệ giữa vi rút EBV và loại mô bệnh học NKSCC, đặc biệt là UNKSCC. Qua kết quả này giúp phát triển phương thức vắc xin phòng ngừa hiệu quả ở nhóm NPC có mô bệnh học NKSCC, đặc biệt là UNKSCC.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chưa có bằng chứng rõ ràng chứng minh về vai trò của LMP1 trong việc thúc đẩy tiến triển của bướu (T). Mặc dù có nghiên cứu trước đây chứng minh có mối liên hệ giữa LMP1 và tiến triển của bướu (T) [6].

Khi chúng tôi đánh giá biểu hiện của LMP1 đối với di căn hạch sau hầu (bảng 3) ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,04). Phối hợp kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu của Horikawa T [5], Hu L F [6] cho thấy ủng hộ giả thiết LMP1 có vai trò trong thúc đẩy di căn hạch, yếu tố có ảnh hưởng đáng kể đến tiên lượng sống còn bệnh nhân NPC, mặc dù có vài nghiên cứu không ủng hộ cho giả thiết này [2], [7]. Tuy nhiên với giả thiết này sẽ cung cấp một cái nhìn sâu sắc để giúp phát triển liệu pháp nhắm trúng đích chống lại LMP1 mang lại lợi ích điều trị cho nhóm bệnh nhân này [3]. Các nghiên cứu của tác giả Abdelmajid K [2], Horikawa [5], Jeon Y K [7] và nghiên cứu của chúng tôi chưa làm rõ được vai trò của LMP1 đối với tình trạng di căn xa của NPC. Mặc dù trong báo cáo tổng kết của tác giả Zhao Y ghi nhận những trường hợp NPC có biểu hiện LMP1 (+) có nguy cơ di căn (di căn hạch vùng và di căn xa) cao gấp 1,98 đến 2,27 lần so với những trường hợp biểu hiện LMP1 (–) [19]. Những nghiên cứu trong phòng thí nghiệm đều cho thấy LMP1 có liên quan đến tình trạng xâm nhiễm và di căn qua việc tham gia bộc lộ

những gen liên quan đến điều hòa sự di căn của bướu E-cadherin, MMP, c-Met, VEGF, EGFR và COX-2 bằng các con đường tín hiệu NF– κB, PI3K/Akt, JAK/STAT [9]. Bên cạnh đó những thử nghiệm lâm sàng đều tìm thấy được LMP1 ở cả mẫu bướu di căn xa và hạch cổ [9].

V. KẾT LUẬN

Ảnh hưởng của vi rút EBV đối với bệnh nhân NPC ở Việt Nam được đặt ra sau nghiên cứu của chúng tôi là hoàn toàn có cơ sở vì các kết quả chúng tôi thu được nêu trên đều được lấy mẫu ở bệnh nhân Việt Nam. Tuy nhiên, để chứng minh được rõ hơn về vai trò của vi rút EBV đối với bệnh nhân NPC ở Việt Nam vẫn còn nhiều khó khăn do nhiều yếu tố nguy cơ khác của NPC mà trong nghiên cứu này chúng tôi chưa thể khảo sát như hút thuốc lá, nghiện rượu, vi rút HPV. Do đó cần có những nghiên cứu theo dõi trên diện rộng trong tương lai để có được cái nhìn tổng quát và sâu sắc hơn, qua đó phát triển và hoàn thiện phương thức điều trị cho bệnh nhân NPC, đặc biệt là nhóm bệnh có liên quan với vi rút EBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trọng Minh, (2017),** "Khảo sát sự hiện diện của Epstein-Barr Virus trên mẫu sinh thiết bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tại khoa tai mũi họng bệnh viện Chợ Rẫy", TẠP CHÍ Y HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, Tập 21, Số 1.
2. **Abdelmajid K, et al., (2005),** "EBV latent membrane protein 1 abundance correlates with patient age but not with metastatic behavior in north African nasopharyngeal carcinomas", Virology journal, 2 (1), 39.
3. **Beena U et al. (2014),** "Nasopharyngeal carcinoma, an analysis of histological subtypes and their association with EBV, a study of 100 cases of Pakistani population", Asian Journal of Medical Sciences, 5 (4), 16-20.
4. **Chen Y P, et al., (2019),** "Nasopharyngeal carcinoma", The Lancet, 394 (10192), 64-80.
5. **Horikawa T, et al., (2001),** "Induction of c-Met proto-oncogene by Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 and the correlation with cervical lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma", The American journal of pathology, 159 (1), 27-33.
6. **Hu L F, et al., (1995),** "Differences in the growth pattern and clinical course of EBV-LMP1 expressing and non-expressing nasopharyngeal carcinomas", European Journal of Cancer, 31 (5), 658-660.
7. **Jeon Y K, et al., (2004),** "Molecular characterization of epstein-barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal carcinoma in Korea", Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 26 (7), 573-583.
8. **Li S, et al., (2018),** "Dosimetric comparisons of volumetric modulated arc therapy and tomotherapy for early T-stage nasopharyngeal carcinoma", BioMed research international, 2018.
9. **Li X, et al., (2006),** "Recombinant adeno-associated virus mediated RNA interference inhibits metastasis of nasopharyngeal cancer cells in vivo and in vitro by suppression of Epstein-Barr virus encoded LMP-1", International journal of oncology, 29 (3), 595-603.
10. **Lin M C, et al., (2017),** "Therapeutic vaccine targeting Epstein-Barr virus latent protein, LMP1, suppresses LMP1-expressing

tumor growth and metastasis in vivo", BMC cancer, 17 (1), 18.

11. **Lin Z, et al., (2014),** "Human papillomavirus 16 detected in nasopharyngeal carcinomas in white Americans but not in endemic Southern Chinese patients", Head & neck, 36 (5), 709-714.
12. **Ou S H, et al., (2006),** "Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma in the United States: improved survival of Chinese patients within the keratinizing squamous cell carcinoma histology", Annals of oncology, 18 (1), 29-35.
13. **Parikhit B, et al., (2016),** "Expression of Epstein Barr Virus encoded EBNA1 and LMP1 oncoproteins in nasopharyngeal carcinomas from Northeast India", Asian Pac J Cancer Prev, 17 (7), 3411-3416.
14. **Queenie F, et al., (2018),** "Role of epstein–Barr virus in the Pathogenesis of Head and Neck Cancers and its Potential as an immunotherapeutic Target", Frontiers in Oncology, 8.
15. **Rassekh C H, et al., (1998),** "Combined Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in nasopharyngeal carcinoma", The Laryngoscope, 108 (3), 362-367.
16. **Sarp S, et al., (2001),** "Bcl-2 and LMP1 expression in nasopharyngeal carcinomas", American journal of otolaryngology, 22 (6), 377-382.
17. **Shao J Y, et al., (2004),** "Epstein-Barr virus LMP1 status in relation to apoptosis, p53 expression and leucocyte infiltration in nasopharyngeal carcinoma", Anticancer research, 24 (4), 2309-2318.
18. **Tsao S W, et al., (2002**), "The significance of LMP1 expression in nasopharyngeal carcinoma", Elsevier, 12, 473-487.
19. **Zhao Y, et al., (2012),** "LMP1 expression is positively associated with metastasis of nasopharyngeal carcinoma: evidence from a meta-analysis", Journal of clinical pathology, 65 (1), 41-45.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ BIỂU MÔ NGUYÊN PHÁT CỦA ỐNG DẪN TRỨNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Lê Thị Ái Nhân*, Lê Ngọc Quỳnh Thơ*, Nguyễn Thị Mỹ Phượng, Hứa Thị Ngọc Hà***

TÓM TẮT

Tổng quan. Ung thư biểu mô nguyên phát của ống dẫn trứng (CNPÔDT) là một loại u hiếm gặp của hệ sinh dục nữ. U khó được chẩn đoán chính xác do xuất độ thấp, triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học không đặc hiệu. Chúng tôi báo cáo một trường hợp CNPÔDT phát hiện nhờ khảo sát giải phẫu bệnh trên bệnh nhân có chẩn đoán sau mổ là áp-xe ống dẫn trứng hai bên.

Báo cáo trường hợp. BN nữ, 60 tuổi, nhập viện vì đau hạ vị. CT-scan bụng chậu cho thấy khối dạng nang ở buồng trứng trái. CA-125 huyết thanh 1527 U/mL. Chẩn đoán trước mổ là nghi ngờ u nang buồng trứng trái, carcinomatosis ổ bụng. BN được phẫu thuật cắt phần phụ hai bên, ghi nhận có áp-xe tai vòi hai bên, không thấy u trên đại thể. Chẩn đoán sau phẫu thuật là áp xe phần phụ hai bên. Khảo sát giải phẫu bệnh phát hiện Ung thư biểu mô dịch trong độ cao nguyên phát của ống dẫn trứng.

Kết luận. CNPÔDT là một thách thức trong chẩn đoán do hiếm gặp và biểu hiện không đặc hiệu. CNPÔDT nên được xem xét ở những BN hậu mãn kinh có đau hạ vị, ra dịch âm đạo, CA125 tăng kèm bất thường phần phụ trên hình ảnh học. Bệnh phẩm ống dẫn trứng nên được cắt lọc đại thể theo đúng quy trình để không bỏ sót bệnh lý ác tính.

Từ khoá: Ung thư biểu mô nguyên phát của ống dẫn trứng, CA-125, p53, quy trình lấy mẫu khảo sát toàn bộ phễu ống dẫn trứng.

SUMMARY

PRIMARY FALLOPIAN TUBE CARCINOMA: A CASE REPORT AND MINI-REVIEW OF LITERATURE

Introduction. Primary fallopian tube carcinoma (PFTC) is a rare tumor of female genital tract. Because of its infrequency as well as non-specific clinical and radiological features, it is very difficult to make an accurately preoperative diagnosis. Herein, we report a case of primary fallopian tube carcinoma in a 60-year-old woman which was postoperatively diagnosed as a bilateral fallopian tube abscesses.

Case report. A 60-year-old woman, presented with dull lower abdominal pain unassociated with vaginal discharge. Computed tomography scan (CT-scan) of the abdomen and pelvis revealed a left ovarian cystic lesion. Serum CA 125 value increased up to 1527 U/mL. The preoperational diagnosis was suspicious for left ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis. A bilateral salpingo-oophorectomy was conducted. The operative report informed a chronic pelvic inflammation with bilateral tubo-ovarian abscesses. There was not any gross tumor observed throughout abdomen and pelvis. Postoperative diagnosis was bilateral fallopian tube abscesses. Pathological

**Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.*
***Bộ môn Ngoại, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Ái Nhân
Email: ainhan1004@gmail.com
Ngày nhận bài: 12.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020
Ngày duyệt bài: 5.11.2020

examination of specimens discovered a PFTC.

Conclusion. Primary fallopian tube carcinoma is a diagnostic challenge for both clinicians and pathologists because of its rarity as well as overlapping symptomatology and radiology features. Generally, the diagnosis of PFTC should be considered in postmenopausal patients presented with chronic lower abdominal pain, abnormal vaginal discharge associated with tubo-ovarian abnormality on radiological examination. Salpingo-oophorectomy specimens should be thoroughly examined and submitted by standardized protocol not to overlook malignant or precursor lesions.

Key word: Primary fallopian tube carcinoma, CA-125, p53, Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end-SEE FIM protocol.

TỔNG QUAN

Ung thư biểu mô nguyên phát của ống dẫn trứng (CNPÔDT) là loại u hiếm gặp, chỉ chiếm 0,14- 1,8% các ung thư thuộc hệ sinh dục nữ[7], lần đầu tiên được mô tả bởi Renaud từ năm 1897[3]. Đến nay đã có khoảng 2000 trường hợp được ghi nhận trong y văn. Phần lớn u xảy ra ở tuổi sau mãn kinh, trong khoảng 50-80 tuổi, độ tuổi trung bình 56-64 tuổi[6]. Các yếu tố bệnh sinh của loại u này vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ; các yếu tố có thể liên quan bao gồm viêm ống dẫn trứng mạn, vô sinh, viêm lao ống dẫn trứng và lạc nội mạc tử cung ở ống dẫn trứng[6]. Tương tự ung thư biểu mô buồng trứng, đột biến gen BRCA và TP53 có liên quan đến ung thư biểu mô ống dẫn trứng[1]. Triệu chứng lâm sàng của ung thư biểu mô nguyên phát ở ống dẫn trứng thường không đặc hiệu gồm đau vùng hạ vị, ra dịch âm đạo bất thường, khối vùng hạ vị. Do triệu chứng âm thầm không đặc hiệu và xuất độ thấp nên tỷ lệ chẩn đoán đúng trước mổ chỉ khoảng 0-10% và phần lớn các trường hợp được phát hiện tình cờ trong phẫu thuật do chẩn đoán khác hoặc qua khảo sát vi thể bệnh phẩm sau mổ[9]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô dịch trong độ cao nguyên phát của ống dẫn trứng, phát hiện nhờ khảo sát mô học bệnh phẩm sau mổ trên BN có chẩn đoán lâm sàng sau mổ là áp-xe ống dẫn trứng hai bên.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

BN nữ, 60 tuổi, đã mãn kinh 6 năm, bệnh sử kéo dài 1 tháng với đau bụng âm ỉ vùng hạ vị, liên tục, không kèm các triệu chứng rối loạn tiêu hoá, không có ra dịch hoặc ra máu âm đạo bất thường. Thăm khám lâm sàng thấy bụng mềm, ấn đau vùng dưới rốn, khám tử cung âm đạo không phát hiện bất thường. Siêu âm tử cung buồng trứng qua ngả âm đạo phát hiện ổ tụ dịch cạnh tử cung hai bên, tụ ít dịch hố chậu. Chụp cắt lớp vi tính vùng bụng chậu ghi nhận có khối choán chỗ buồng trứng trái dạng nang có kích thước 4x3x2,5cm, tụ dịch tự do ổ bụng lượng ít, thâm nhiễm mỡ mạc nối lớn. Xét nghiệm định lượng CA-125 huyết thanh cho thấy mức tăng cao đến 1527 U/mL. Các xét nghiệm khác không ghi nhận bất thường. Chẩn đoán trước mổ được đưa ra là nghi ngờ nghi ngờ u nang buồng trứng trái và carcinomatosis ổ bụng.

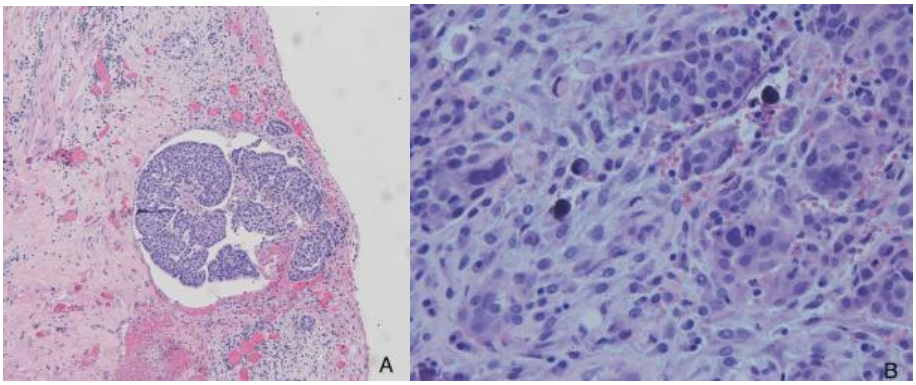
BN được phẫu thuật nội soi cắt phần phụ hai bên, tường trình phẫu thuật ghi nhận phần phụ hai bên dính chặt thành một khối, dính chặt vào mặt sau tử cung và quai đại tràng sigma, tụ dịch tai vòi hai bên tạo áp xe chứa dịch nâu đục, buồng trứng hai bên teo nhỏ, ổ bụng có khoảng 50 ml dịch mủ đục, không quan sát thấy u trên đại thể. Chẩn đoán sau phẫu thuật là áp xe phần phụ hai bên.

Bệnh phẩm là tai vòi và buồng trứng hai bên được cố định formalin đệm trung tính 10% và đựng trong cùng vật chứa mà không được đánh dấu để phân biệt bên phải hay bên trái [Hình 1].



Hình 17. Bệnh phẩm là tai vòi và buồng trứng hai bên được cố định formalin trung tính và đựng trong cùng vật chứa mà không được đánh dấu để phân biệt bên phải hay bên trái (ảnh chụp đại thể bệnh phẩm sau lần cắt lọc đầu tiên)

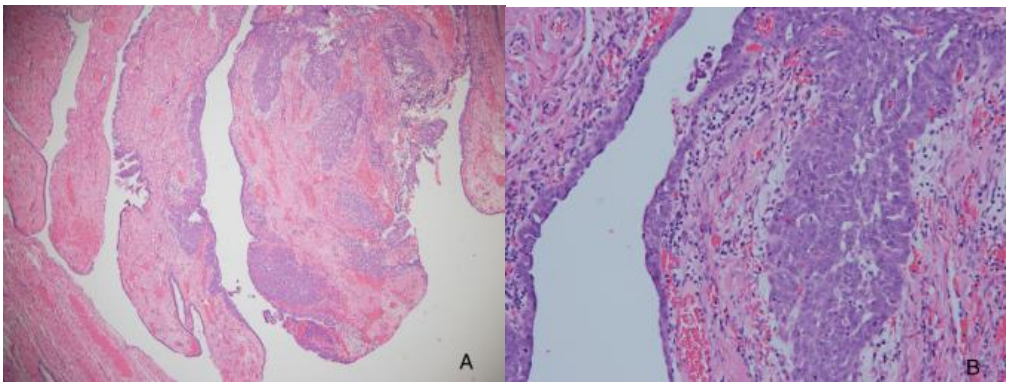
Khảo sát đại thể (lần đầu) ghi nhận bệnh phẩm gồm 2 mô rời, mỗi phần gồm tai vòi và buồng trứng không phân biệt được bên phải hay bên trái. Phần phụ lớn kích thước 4x3x1,5cm, phần phụ nhỏ kích thước 4x2x1cm. Vì không phát hiện u trên đại thể nên 4 lát cắt được lấy ngẫu nhiên từ phễu ống dẫn trứng và buồng trứng mỗi bên. Khảo sát vi thể các lát cắt này phát hiện có các đám nhỏ tế bào ác tính bám trên bề mặt và vùi vào vỏ buồng trứng hai bên; ở tua vòi một bên có nhiều đám mô u xâm nhập mô đệm [Hình 2A]. Mô u có hình thái của một ung thư biểu mô với các đặc điểm độ ác cao, các tế bào u kết dính thành đám đặc với nhân lớn, đa kích thước, hình tròn/bầu dục, màng nhân dày, nhân tăng sắc, nhiễm sắc chất thô, hạt nhân lớn, đỏ nằm giữa nhân, bào tương nhiều, dạng hạt ưa kiềm nhẹ, nhiều phân bào và phân bào bất thường, vi vôi hoá rải rác [Hình 2B].



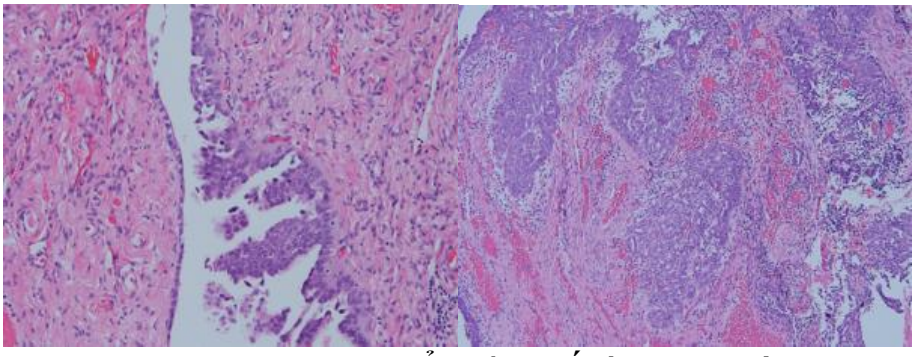
Hình 18. A- Đám tế bào u xâm nhập mô đệm ống dẫn trứng. B- Các tế bào u kết dính thành đám đặc với nhân lớn, đa kích thước, hình tròn/bầu dục, màng nhân dày, nhân tăng sắc, nhiễm sắc chất thô, hạch nhân lớn đỏ nằm giữa nhân, bào tương nhiều, dạng hạt ưa kiềm nhẹ, có phân bào bất thường, vi vôi hoá rải rác

Toàn bộ bệnh phẩm được lấy mẫu để tiếp tục khảo sát vi thể. Trên lam nhuộm H&E, hiện diện vùng ung thư trong biểu mô và các tế bào ung thư xâm nhập trên cùng một lát cắt từ tua vòi [Hình 3A-B]. Vùng ung thư trong biểu mô chứa các tế bào biểu mô nhân to, tăng sắc, dị dạng, tăng sinh nhiều hàng sắp xếp lộn xộn mất định hướng [Hình 3B],

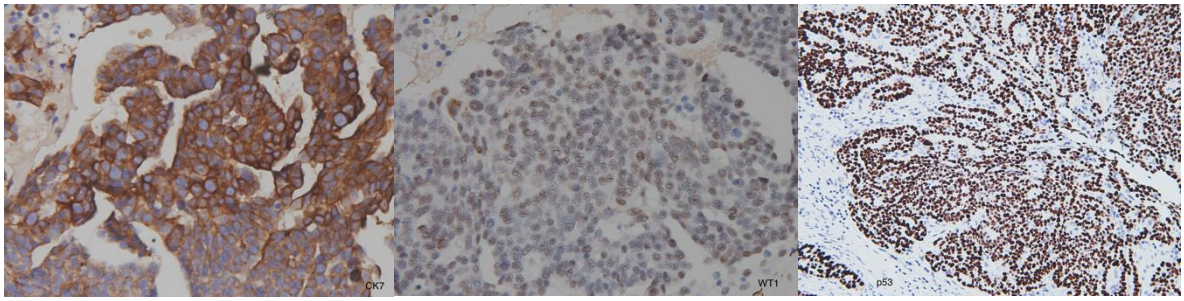
có nơi tạo dạng nhú nhỏ không có trục liên kết mạch máu, không xâm nhập mô đệm [Hình 4]. Vùng xâm nhập mô đệm gồm các tế bào u tụ thành đám đặc hoặc tạo cấu trúc tuyến, có phản ứng mô đệm với tăng sinh nhiều nguyên bào sợi và thấm nhập lymphô bào [Hình 5]. Các tế bào u ở vùng ung thư biểu mô tại chỗ và các đám tế bào xâm nhập mô đệm đều có hình thái mô học giống nhau và giống với các tế bào ác tính trong lần khảo sát vi thể đầu tiên. Nhiều phân bào bất thường và tế bào chết phân bố khắp mô u. Có vài đám tế bào ác tính với cùng tính chất như trên bám trên bề mặt vỏ buồng trứng hoặc vùi vào phần ngoại vi vỏ buồng trứng mà không gây phản ứng mô đệm. Kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính mạnh với CK7, WT1, p53 [Hình 6] và âm với CK20. Vùng ung thư trong biểu mô có p53 (+) rõ cùng với Ki-67 (+) cao [Hình 7A,B]. Hiện diện các vùng "dấu ấn p53" (p53 signature) với một hàng tế bào biểu mô không có đặc điểm không điển hình nhưng p53 dương tính mạnh liên tục trên >12 tế bào liên tiếp và biểu hiện Ki-67 thấp [Hình 8A,B]. Chẩn đoán được đưa ra là ung thư biểu mô dịch trong nguyên phát của ống dẫn trứng, xâm nhập buồng trứng hai bên.



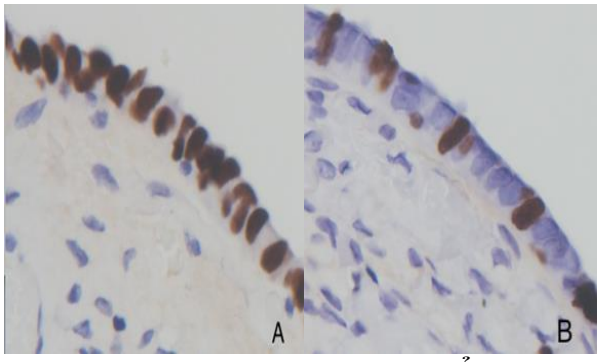
Hình 19. A- Hiện diện vùng ung thư trong biểu mô và tế bào u xâm nhập trên cùng một lát cắt từ tua vòi. B- Vùng ung thư trong biểu mô ở bề mặt- chứa các tế bào biểu mô nhân to, tăng sắc, dị dạng, tăng sinh nhiều hàng sắp xếp lộn xộn mất định hướngTrong mô đệm có đám tế bào u xâm nhập.



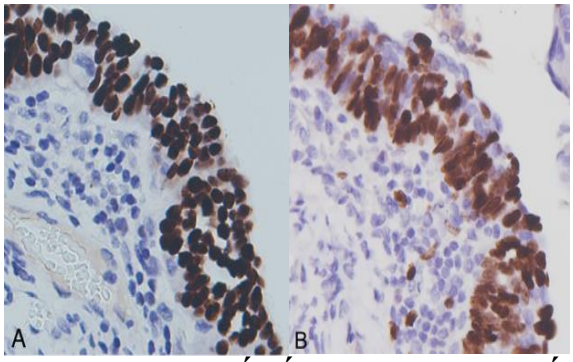
Hình 4. Ung thư trong biểu mô với tế bào u tạo nhú nhỏ không có trục liên kết mạch máu.



Hình 5. Vùng u xâm nhập mô đệm tạo các đám đặc hoặc cấu trúc tuyến, có phản ứng mô đệm, thấm nhập lympho bào xung quanh.
Hình 6. Các tế bào dương tính đồng nhất với CK7, WT1 và p53 (từ trái sang phải).



Hình 7. Vùng carcinôm trong biểu mô có p53 (+) rõ (A) cùng với Ki-67 (+) cao(B)



Hình 8. vùng "dấu ấn p53": một hàng tế bào biểu mô không có đặc điểm không điển hình có p53 dương tính mạnh liên tục trên >12 tế bào liên tiếp (A) và Ki-67 thấp (B)

IV. BÀN LUẬN

CNPÔDT lần đầu tiên được mô tả đầy đủ bởi Renand (1897). Trước đó, loại u này từng được Rokitansky mô tả vi thể vào năm 1861 và được Orthman báo cáo một ca vào năm 1888[4]. CNPÔDT khó chẩn đoán trước mổ do xuất độ hiếm và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng không đặc hiệu. U thường xảy ra ở tuổi sau mãn kinh, đỉnh tuổi là từ 60-64 tuổi[1]. Về đặc điểm lâm sàng, u thường diễn tiến tắc nghẽn ống dẫn trứng gây tụ dịch tai vòi dẫn đến xuất hiện khối vùng hạ vị, chảy dịch âm đạo bất thường và đau hạ vị. Hiếm khi BN có triệu chứng điển hình với tam chứng Latzko's bao gồm cả 3 dấu hiệu trên diễn biến tuần tự: xuất hiện khối ở bụng kèm đau bụng tăng dần theo sau bởi ra dịch âm đạo; thoát dịch qua ngả âm đạo làm giảm kích thước khối tụ dịch, giảm áp lực trong ống dẫn trứng, các triệu chứng dần mất đi đến khi thiết lập khối tụ dịch mới với đợt triệu chứng tiếp theo[9]. U thường bị chẩn đoán lầm do các triệu chứng này cũng thường gặp trong viêm nhiễm vùng chậu hoặc tắc nghẽn ống dẫn trứng do bất kỳ nguyên nhân nào. Đặc biệt, nếu trên khám lâm sàng và các xét nghiệm hình ảnh học không phát hiện u thì chẩn đoán phổ biến thường được đưa ra là viêm tắc ống dẫn trứng hay áp xe ống dẫn trứng. Có đến 50%

trường hợp CNPÔDT bị chẩn đoán lầm trước mổ[3]. Trường hợp của chúng tôi, BN 60 tuổi, không ghi nhận tiền căn viêm vùng chậu mạn, lạc nội mạc tử cung; bệnh sử kéo dài 1 tháng với triệu chứng nghèo nàn, chỉ có đau hạ vị, không kèm ra dịch âm đạo bất thường. Khám lâm sàng không phát hiện khối u ở bụng. Nhưng các xét nghiệm hình ảnh học đã ghi nhận khối choán chỗ dạng nang có phần đặc cạnh tử cung nghi là u nang, tụ dịch ổ bụng, thâm nhiễm mô mỡ mạc nối lớn. Một điểm đáng chú ý là xét nghiệm định lượng CA-125 của BN tăng cao lên đến 1527 U/mL. CA-125 là một xét nghiệm khá hữu ích, hỗ trợ cho chẩn đoán, đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi tái phát đối với ung thư biểu mô dịch trong nguyên phát ống dẫn trứng[7]. 80% trường hợp CNPÔDT có CA-125 huyết thanh tăng cao trước mổ[7]. Hei-Yu Lau và cộng sự trong báo cáo 16 trường hợp CNPÔDT cũng đưa ra khuyến cáo nên cân nhắc đến chẩn đoán loại u này nếu BN có các triệu chứng trong tam chứng Latzko's kèm CA-125 huyết thanh tăng cao[7]. Tuy nhiên, sự hiện diện của khối choán chỗ nghi ngờ u nang cạnh tử cung kết hợp với CA-125 huyết thanh tăng cao là các dấu hiệu rất thường thấy trong các ung thư biểu mô buồng trứng-vốn là loại u có xuất độ cao hơn nhiều so với CNPÔDT. Do đó, chẩn đoán trước mổ nghi ngờ ung thư biểu mô buồng trứng đã được đưa ra đối với BN này.

Ung thư biểu mô nguyên phát từ buồng trứng và CNPÔDT đều có phương thức điều trị cơ bản tương tự nhau. Phương pháp phẫu thuật thường được thực hiện là cắt tử cung toàn phần cùng hai phần phụ, mạc nối lớn, nạo hạch cạnh động mạch chủ bụng và hạch chậu chọn lọc[6]. Loại phẫu thuật này được áp dụng cho mọi giai đoạn của ung thư biểu mô buồng trứng hoặc ống dẫn trứng[6]. Trường hợp của chúng tôi, trong phẫu thuật chỉ ghi nhận tình trạng viêm dính vùng chậu với tụ dịch áp xe hoá ống dẫn trứng hai bên, không phát hiện u trên đại thể nên chỉ thực hiện cắt phần phụ hai bên, không cắt tử cung và mạc nối lớn, không nạo hạch chậu.

Về cắt lọc đại thể, đối với bệnh phẩm là ống dẫn trứng trong các phẫu thuật liên quan đến bệnh lý ác tính hoặc cắt phần phụ dự phòng ở BN có nguy cơ ung thư cao (ví dụ như có đột biến BRCA1 hoặc BCRA2), cắt lọc lấy mẫu khảo sát vi thể nên thực hiện theo quy trình chuẩn- lấy mẫu và khảo sát toàn bộ phễu ống dẫn trứng (Sectioning ang Extensively Examining the FIMbriated end-SEE FIM protocol)[5], theo đó, đầu cuối dài khoảng 2cm của ống dẫn trứng (phễu ống dẫn trứng-gồm loa vòi và tua vòi) được cắt rời sau đó cắt theo chiều dọc thành các lát mỏng 3mm (để tối đa hoá bề mặt niêm mạc được khảo sát), toàn bộ các lát này được lấy mẫu và áp theo mặt cắt, phần còn lại của ống dẫn trứng được lấy mẫu toàn bộ bởi các lát cắt theo chiều ngang[5]. Quy trình SEE- FIM được xây dựng dựa trên nhận định của Cass và cộng sự (2005) rằng phần lớn CNPÔDT xuất phát từ đầu xa hay đầu tua vòi[2]. Năm 2005, bệnh viện phụ sản Brigham đã thiết lập quy trình SEE-FIM protocol để khảo sát bệnh phẩm cắt buồng trứng- tai vòi dự phòng ở BN có yếu tố nguy cơ cao với ung thư biểu mô dịch trong và chứng thực nhận định của Cass[5]. Kindelberger và cộng sự áp dụng quy trình SEE-FIM để khảo sát ống dẫn trứng của các BN có ung thư biểu mô dịch trong độ

cao phát hiện 45% các trường hợp này có ung thư biểu mô trong biểu mô ống dẫn trứng[5]. Trong ca bệnh của chúng tôi, bệnh phẩm sau mổ được cố định trong cùng vật chứa và không đánh dấu cũng như ghi chú gì thêm. Khảo sát bệnh phẩm về đại thể không quan sát thấy u, chỉ ghi nhận về kích thước hai phần phụ với chênh lệch không đáng kể: phần phụ lớn kích thước 4x3x1,5cm, phần phụ nhỏ kích thước 4x2x1cm. Mỗi buồng trứng và phễu ống dẫn trứng chỉ được lấy mẫu ngẫu nhiên 1 lát cắt. May mắn là khảo sát vi thể đã phát hiện mô u trên các lát cắt ngẫu nhiên này, nhờ đó bệnh phẩm mới được lấy mẫu toàn bộ để tiếp tục khảo sát.

Về mô bệnh học, tiêu chuẩn chẩn đoán CNPÔDT đã được thiết lập bởi Hu và cộng sự, sau đó được bổ sung bởi Sedlis[4],[10]. Theo đó, CNPÔDT được chẩn đoán khi thoả mãn các tiêu chuẩn sau: (1) Về đại thể, khối u chính định vị ở ống dẫn trứng, (2) Kiểu hình thái mô học giống biểu mô ống dẫn trứng, (3) có vùng chuyển tiếp giữa biểu mô bình thường và biểu mô tấn sinh ác tính; (4) buồng trứng và nội mạc tử cung bình thường hoặc có ít mô u hơn nhiều so với ở ống dẫn trứng. Trường hợp ca bệnh của chúng tôi, u không thấy được trên đại thể nhưng đặc điểm vi thể của u đều thoả mãn các tiêu chí trên. Đặc biệt ở tua vòi có sự chuyển tiếp giữa biểu mô bình thường và tân sinh ác tính với sự hiện diện của các tổn thương tiền ung điển hình của ung thư biểu mô dịch trong nguyên phát ống dẫn trứng bao gồm p53 signature, và vùng ung thư biểu mô dịch trong tại chỗ của ống dẫn trứng (serous tubal in-situ carcinoma- STIC). Các tổn thương này được xác định bởi hình thái mô học trên lam H&E kết hợp với biểu hiện p53 và Ki-67 (đại diện cho chỉ số tăng sinh). Lee, Crum và các cộng sự (2007) đã mô tả và định nghĩa các tổn thương tiền ung của ung thư biểu mô dịch trong nguyên phát ống dẫn trứng như sau[8]:

(1) Dấu ấn p53 (p53 signature) là tổn thương đặc trưng bởi chỉ số tăng sinh thấp và không có tế bào không điển hình, nhưng có biểu hiện p53 trên nhân của ít nhất 12 tế bào biểu mô chế tiết liên tiếp.

(2) Tổn thương chuyển tiếp trong biểu mô ống dẫn trứng (TILT- tubal intraepithelial lesion in transition) là tổn thương trung gian giữa p53 signature và STIC, biểu hiện chỉ số tăng sinh thấp / vừa và p53 dương tính nhưng không có không điển hình tế bào hoặc không điển hình tối thiểu.

(3) STIC là tổn thương chứa các tế bào chế tiết biểu hiện biến đổi cấu trúc và không điển hình tế bào đáng kể, mức độ tăng sinh cao và dương tính mạnh với p53.

Trong đó TILT là tổn thương ít có sự đồng thuận về chẩn đoán giữa các nhà giải phẫu bệnh do tiêu chuẩn còn mơ hồ và mang tính chất chủ quan[6]. Các tổn thương tiền ung kể trên hầu hết xảy ra ở tua vòi, chiếm tỷ lệ 94% các trường hợp hiện diện ở BN có ung thư biểu mô dịch trong nguyên phát ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nguyên phát màng bụng và ung thư biểu mô dịch trong buồng trứng độ cao- gợi ý rằng tế bào chế tiết ở tua vòi là nguồn gốc của các ung thư biểu mô dịch trong độ cao[8]. Đó cũng là cơ sở của quy trình SEE- FIM trong cắt lọc bệnh phẩm buồng trứng. Trong ca bệnh của chúng tôi, cả ba loại tổn thương trên đều hiện rõ trong cùng một lát cắt từ đầu tua vòi của ống dẫn trứng. Thêm vào đó, các đám tế bào

ác tính có cùng tính chất ở mô buồng trứng chỉ hiện diện số lượng ít, chủ yếu bám vào mặt ngoài hoặc vùi vào phần nông của vỏ buồng trứng mà không gây phản ứng mô đệm đáng kể. Kết hợp các dấu hiệu này chứng tỏ rằng ung thư biểu mô dịch trong độ ác cao phát hiện trên ống dẫn trứng của BN này là nguyên phát tại ống dẫn trứng.

V. KẾT LUẬN

CNPÔDT là một thách thức trong chẩn đoán do sự hiếm gặp và các biểu hiện không đặc hiệu của nó. Trong nhiều trường hợp, u khó xác định được trên đại thể nên gây lầm lẫn và bỏ sót đối với phẫu thuật viên và cả các bác sĩ giải phẫu bệnh. Chẩn đoán CNPÔDT nên được xem xét ở những BN tuổi sau mãn kinh có đau hạ vị, ra dịch âm đạo bất thường, có khối tụ dịch tai vòi hoặc khối cạnh buồng trứng trên hình ảnh học; chỉ số CA-125 tăng cao cũng là một dấu hiệu gợi ý. Để không bỏ sót các tổn thương tiền ung và/ hoặc ung thư, bệnh phẩm ống dẫn trứng nên được cắt lọc đại thể theo quy trình SEE- FIM, khảo sát kỹ lưỡng toàn bộ đầu tua vòi trong các trường hợp có liên quan bệnh lý ác tính- đặc biệt là trong các trường hợp có gợi ý tổn thương ác tính trên bệnh sử, tiền căn, hình ảnh học và chỉ dấu huyết thanh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bosman FT, Jaffe ES,** Lakhani SR, Ohgaki H (2014), WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, IARC Lyon, France, pp.107-108.
2. **Cass I, Holschneider C, Datta N, Barbuto D, Walts AE, et al. (2005),** BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype?. Obstet Gynecol, 106(6), pp.1327-34.
3. **Henderson SR, Harper RC, Salazar OM, Rudolph JH (1977),** Primary carcinoma of the fallopian tube: Difficulties of diagnosis and treatment. Gynecologic Oncology, 5(2), pp.168-179.
4. **Hu CY, Taymor ML, Hertig AT (1950),** Primary carcinoma of the fallopian tube. Am J Obstet Gynecol, 59(1), pp.58-67.
5. **Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, et al. (2007)**, Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol, 31(2), pp.161-9.
6. **Kurman RL, Ronnett B (2019),** Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Springer, NewYork, pp.529-578.
7. **Lau HY, Chen YJ, Yen MS, Chen RF, Yeh SO, et al. (2013),** Primary fallopian tube carcinoma: a clinicopathologic analysis and literature review. J Chin Med Assoc, 76(10), pp.583-7.
8. **Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, et al. (2007),** A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. J Pathol, 211(1), pp.26-35.
9. **Meng ML, Gao G, Sun S, Chou BQ, Jung Z (1985),** Diagnosis of primary adenocarcinoma of the fallopian tube. J Cancer Resea & Clin Onco, 110(2), pp.136-140.
10. **Sedlis A et al. (1978)**, Carcinoma of the fallopian tube, Surg Clin North Am., pp.121-129.

SARCÔM SỢI - NHẦY NGUYÊN PHÁT Ở TIM: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thảo Quyên*, Dương Thị Thúy Vy, Đoàn Thị Phương Thảo***

TÓM TẮT

Sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim là bệnh lý ác tính cực kỳ hiếm gặp. Vị trí thường gặp nhất là nhĩ trái, có thể gây tắc nghẽn và các triệu chứng của hẹp van hai lá. Chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp trên một bệnh nhân nam 66 tuổi nhập viện vì khó thở, siêu âm qua thành ngực và CT ngực phát hiện một khối u lớn trong nhĩ trái và dính vào thành sau nhĩ. Mô bệnh học mẫu mô u sau phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u cho thấy những tế bào hình thoi hoặc tròn trên nền dạng niêm, có những vùng mật độ tế bào ít xen kẽ với vùng mật độ giàu tế bào. Nhiều phân bào và hiện diện phân bào bất thường. Hóa mô miễn dịch tế bào u dương tính lan tỏa với Vimentin, dương yếu với SMA và âm tính với CK, CD31, Desmin, Myogenin. Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim.

Từ khóa: Sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim

SUMMARY

PRIMARY CARDIAC MYXOFIBROSARCOMA: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Primary cardiac myxofibrosarcoma is an extremely rare cardiac malignancy. The most common location for cardiac myxofibrosarcoma is the left atrium, causing obstruction and symptoms of mitral stenosis. Herein, we report a rare case of a 66-year-old male with dyspnea underwent transthoracic echocardiography and thoracic CT showed a large mass in the left atrium that was attached to posterior wall. Histopathological examination of the completed resection specimen revealed spindle-shaped and round-shaped tumor cells with a predominant myxoid background. The tumor had showed alternating zones of hypocellularity and hypercellularity. Mitotic figures were numerous with atypical mitoses. Tumor cells were diffusely positive for Vimentin and weak positive for SMA, negative for CK, CD31, Desmin, Myogenin immunohistochemical stains. The postoperative pathological diagnosis was primary cardiac myxofibrosarcoma.

Keywords: Primary cardiac myxofibrosarcoma

GIỚI THIỆU

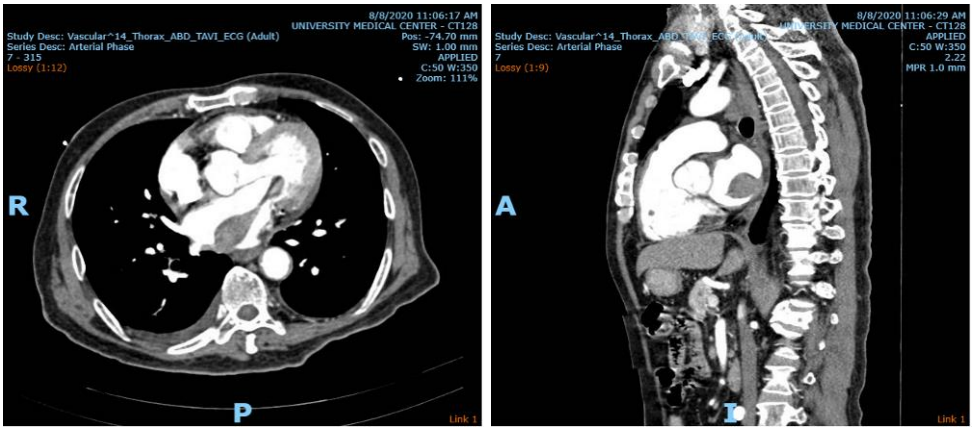
Phần lớn các khối u ở tim là lành tính và khoảng một nửa trong số đó là u nhầy [20]. Sarcôm nguyên phát ở tim là loại u nguyên phát ác tính hiếm gặp, chiếm khoảng 20% các loại u nguyên phát ở tim [15]. Sarcôm sợi-nhầy là một trong những dạng hiếm nhất của sarcôm tim [20], chỉ được trình bày trong các báo cáo ca riêng lẻ [23] [14] [8]. Trong phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới về u tim, sarcôm sợi-nhầy được định nghĩa là ung

**Đại học Y Dược TP.HCM*
***Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Phương Thảo
Email: thaodtp.dhyd@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 20.10.2020
Ngày duyệt bài: 1.11.2020

thư trung mô tim độ thấp, gồm các tế bào hình thoi trong chất nền dạng niêm [22]. Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào vị trí của khối u và thay đổi từ các triệu chứng của suy tim sung huyết đến tắc mạch do huyết khối và rối loạn nhịp tim [5] [16]. Sarcôm sợi-nhầy ở tim có tiên lượng xấu và phụ thuộc nhiều vào khả năng phẫu thuật [10].

BÁO CÁO CA

Chúng tôi báo cáo một trường hợp sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim tại bệnh viện Đại học Y Dược, TP Hồ Chí Minh, như sau:



Hình 1. CT ngực với tổn thương choán chỗ trong buồng nhĩ trái, có chân bám vào thành nhĩ trái, sa qua van hai lá xuống thất trái, nghĩ u nhầy nhĩ.

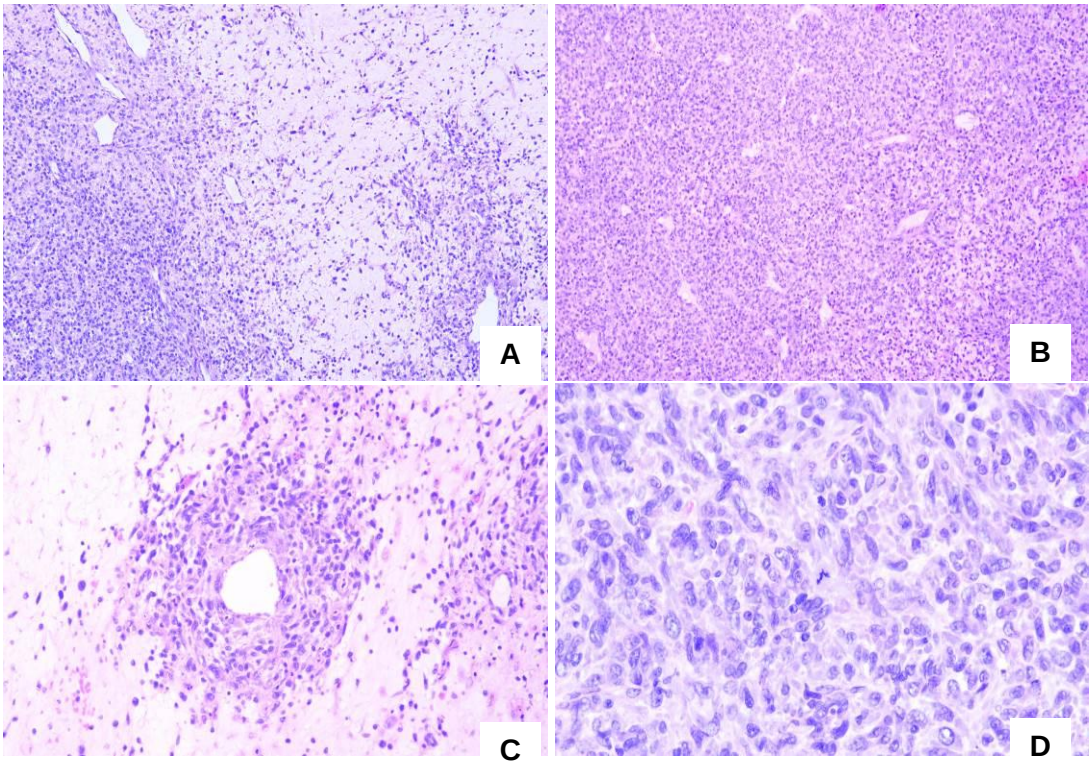
Bệnh nhân nam, 66 tuổi, nhập viện vì khó thở. Siêu âm tim qua thành ngực ghi nhận tràn dịch màng ngoài tim lượng ít, giãn nhĩ trái và có khối cản âm trong buồng nhĩ trái với đậm độ khó phân biệt là u nhầy nhĩ trái hoặc khối thâm nhiễm. Tim co bóp tốt, EF (Simpson, Bi – plane) = 59%. Kết quả chụp cắt lớp cho thấy tổn thương choán chỗ trong buồng nhĩ trái, có chân bám vào thành nhĩ trái, sa qua van hai lá xuống thất trái, nghĩ u nhầy nhĩ (Hình 1).



Hình 2. Hình ảnh đại thể khối u với mặt cắt không đồng nhất, có phần đặc mặt cắt màu trắng xám và phần hóa nang với vách nang sùi nhẹ

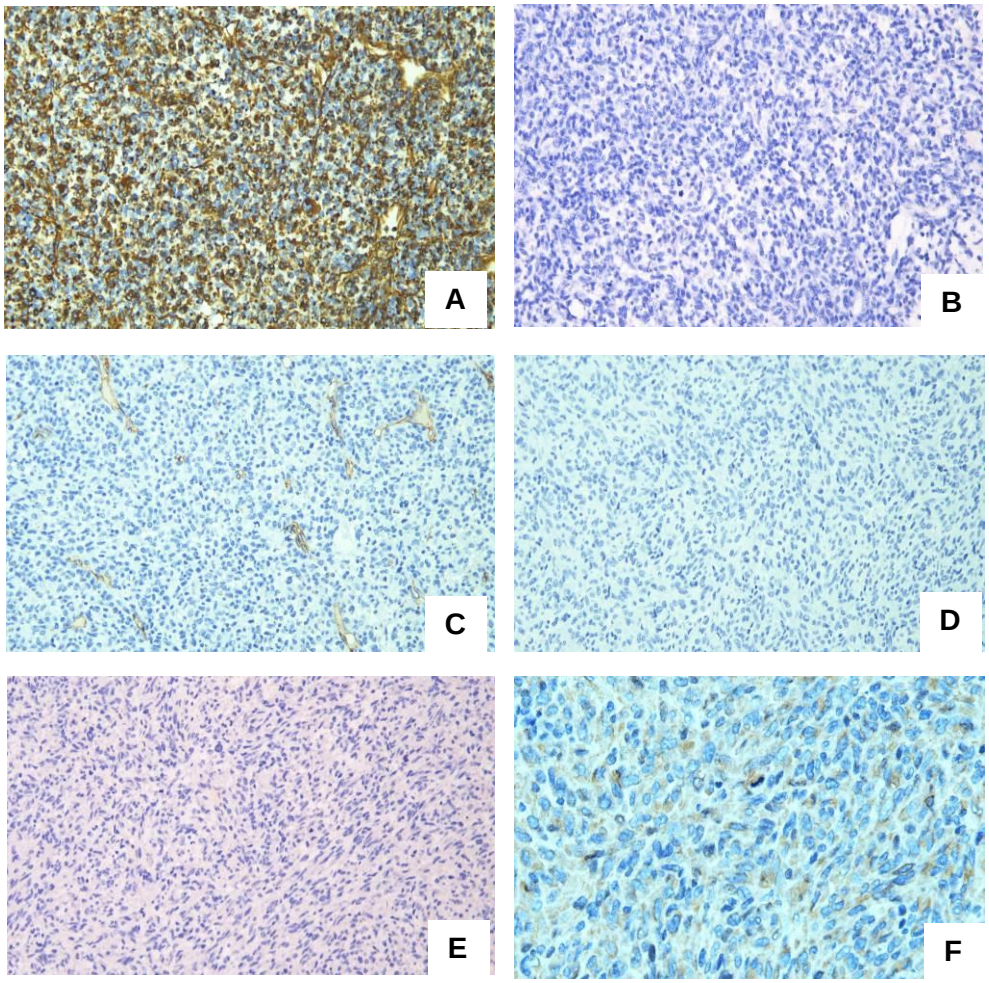
Bệnh nhân được phẫu thuật mở nhĩ trái, u trong nhĩ trái kích thước 7x4 cm, có cuống lớn bám ở thành sau nhĩ trái, giữa 4 tĩnh mạch phổi. Đốt điện cắt cuống u, lấy trọn u. Hình ảnh đại thể cho thấy u có phần đặc mặt cắt trắng xám, có phần hóa nang với vách nang sùi nhẹ (Hình 2)

Hình ảnh vi thể của u có những vùng mật độ tế bào thấp xen kẽ với những vùng giàu tế bào trên nền mô đệm dạng niêm (Hình 3A), hiện diện nhiều mạch máu thành mỏng dạng khe trong u (Hình 3B), một số nơi tế bào u vây quanh mạch máu (Hình 3C). Các tế bào nhân hình thoi hoặc tròn tương đối đa hình, chất nhiễm sắc bọng, một số nhân lớn tăng sắc, viền bào tương giới hạn không rõ, nhiều phân bào, hiện diện phân bào bất thường (Hình 3D). Mô học của u gợi ý sarcôm sợi-nhầy, tuy nhiên cần phân biệt với các sarcôm khác ở tim như sarcôm mạch máu, sarcôm cơ trơn, sarcôm cơ vân.



Hình 3. A: Vùng mật độ tế bào thưa thớt xen kẽ với những vùng giàu tế bào trên nền mô đệm dạng niêm (H&E x40).
B: Hiện diện nhiều mạch máu thành mỏng dạng khe trong u (H&E x40).
C: Một số nơi tế bào u vây quanh mạch máu (H&E x100).
D: Các tế bào nhân hình thoi hoặc tròn tương đối đa hình, chất nhiễm sắc bọng, một số nhân lớn tăng sắc, viền bào tương giới hạn không rõ. Nhiều phân bào, hiện diện phân bào bất thường (H&E x400).

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch khẳng định u có nguồn gốc trung mô: tế bào u dương tính mạnh với dấu ấn trung mô là vimentin (Hình 4A) và âm tính với dấu ấn của biểu mô là CK (Hình 4B). Tế bào u âm tính với: CD31 (dấu ấn của mạch máu, Hình 4C), desmin (dấu ấn của tế bào cơ, Hình 4D), myogenin (dấu ấn của cơ vân, Hình 4E). Dương tính yếu với actin (dấu ấn của tế bào cơ trơn, cơ biểu mô và nguyên bào sợi cơ, Hình 4F). Do đó, u được chẩn đoán xác định là sarcôm sợi-nhầy và loại trừ các sarcôm khác.



Hình 4: Hóa mô miễn dịch: Dương tính mạnh với vimentin (A), âm tính với CK (B), CD31 (C), desmin (D), myogenin (E). Dương tính yếu với actin (F).

IV. BÀN LUẬN

Khối u nguyên phát ở tim hiếm gặp [20]. Tỷ lệ mắc phải đã được báo cáo khoảng từ 0,002% đến 0,03% trong các thống kê trên tử thiết [20]. Khoảng 75% khối u tim nguyên phát là lành tính và gần một nửa trong số này

là u nhầy, 25% còn lại là ác tính và chỉ 20% tân sinh ở tim là sarcôm tim nguyên phát [11]. Sarcôm của tim thường gặp trong thập niên thứ 3 hoặc thứ 5, với tần suất ngang nhau ở nam và nữ [18]. Sarcôm sợi-nhầy chiếm khoảng 10% các sarcôm ở tim, xếp sau sarcôm mạch máu, sarcôm đa dạng không biệt hóa và sarcôm xương [4]. Sarcôm sợi-nhầy là một khối u có nguồn gốc từ trung mô và có thể xuất hiện ở vị trí bất kỳ tại tim. Vị trí thường gặp nhất là ở nhĩ trái [12], sau đó đến nhĩ phải, thất phải, vách liên thất [22].

Các khối u tim có biểu hiện lâm sàng khác nhau bao gồm tắc nghẽn mạch máu, huyết khối và xâm lấn cục bộ, dẫn đến tràn dịch màng ngoài tim, loạn nhịp tim hoặc các triệu chứng toàn thân [5]. Sarcôm tim nằm trong nhĩ trái có thể gây tắc nghẽn và gây ra các triệu chứng của hẹp van hai lá như khó thở, ho, ho ra máu, đã được báo cáo trước đây [16].

Siêu âm tim qua thành ngực hoặc qua thực quản được khuyến cáo là xét nghiệm nên thực hiện đầu tiên, có thể dễ dàng phát hiện sự hiện diện của khối u trong tim với độ nhạy cao [17], đồng thời phản ánh tốt vị trí và đường kính khối u. Kích thước khối u trung bình là 43 mm [21]. Bệnh nhân của chúng tôi có kích thước khối u khá lớn (70x40 mm) và có cuống lớn dính vào thành sau nhĩ trái. Những bệnh nhân có khối u lớn (≥ 40 mm) có nhiều nguy cơ tiên lượng xấu hơn những bệnh nhân có khối u nhỏ (< 40 mm) [21]. Sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim có thể dính vào vách liên nhĩ, thành nhĩ, lối vào của tĩnh mạch phổi, thành tâm thất, vách liên thất, van hai lá và van ba lá [10],[19]. Do thành phần chất nền dạng niêm và nguyên bào sợi, sarcôm sợi-nhầy ở tim thường có màu trắng, hơi vàng hoặc hơi xám [7].

Đặc điểm vi thể của sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim là các tế bào hình thoi hoặc tròn, nhân tăng sắc, không đa hình rõ rệt, thường có phân bào; trên nền chất nền dạng niêm và thành phần mô đệm loại nguyên bào sợi. Mô u thường được phân cách bởi những mạch máu thành mỏng dạng cong [21], tuy nhiên sarcôm sợi-nhầy ở tim có xu hướng không biểu hiện các đặc điểm điển hình của sarcôm sợi-nhầy mô mềm, cụ thể là các mạch máu phát triển, tạo thành dạng đường cong [3]. Một số khối u có vùng khu trú ít tế bào, xen kẽ với vùng mật độ tế bào trung bình hoặc cao. Số ít khối u có thể gồm vài tế bào nhân quái hoặc có hoại tử khu trú [21]. Một số đặc điểm vi thể của sarcôm sợi-nhầy có sự tương đồng với sarcôm đa hình không biệt hóa, tuy nhiên sarcôm sợi-nhầy không có cấu trúc kiểu lốc xoáy hay sự đa hình rõ rệt giữa các tế bào hoặc hoại tử u nhiều [22]. U nhầy có thể nhầm lẫn với sarcôm sợi-nhầy bởi chất nền giàu proteoglycan, nhưng một số đặc điểm như đại thực bào ăn hemosiderin, thể Gamna-Gandy hay các tế bào sắp xếp dạng vòng nhẫn quanh mạch máu của u nhầy không hiện diện ở sarcôm sợi-nhầy [22].

Nhuộm hóa mô miễn dịch có tầm quan trọng cốt yếu trong việc loại trừ những loại u khác [22]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra tế bào nguồn gốc của sarcôm sợi-nhầy là nguyên bào sợi cơ [13] [9]. Vimentin, SMA và CD34 là các dấu chỉ điểm của nguyên bào sợi cơ đã được chứng minh là dương tính

trong phần lớn các mẫu bệnh phẩm sarcôm sợi-nhầy [6].

Vì sarcôm sợi-nhầy nguyên phát có khả năng xâm lấn tại chỗ hoặc di căn xa, tiên lượng của bệnh nhân được báo cáo là rất xấu mặc dù đã phẫu thuật cắt bỏ, xạ trị và hóa trị [12]. Yếu tố quan trọng nhất dự đoán tiên lượng tốt hơn là khả năng phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u giúp tăng kỳ vọng sống gấp hai lần [16]. Nghiên cứu của tác giả Abu Saleh và cộng sự [1] cho thấy thời gian sống trung bình của bệnh nhân cắt bỏ được hoàn toàn khối u là 53,5 tháng so với 9,5 tháng khi không thể cắt bỏ hoàn toàn được khối u. Do đó, phẫu thuật là phương pháp điều trị chính cho loại u này. Cho đến nay, lợi ích của hóa trị và xạ trị hỗ trợ vẫn còn đang tranh cãi. Tác giả Burke và cộng sự [2] báo cáo 75 trường hợp sarcôm tim nguyên phát được hóa trị và xạ trị có tỷ lệ bệnh nhân sống sót cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Sarcôm sợi-nhầy nguyên phát ở tim là u ác tính rất hiếm gặp với tiên lượng xấu. Các đặc điểm lâm sàng phụ thuộc vào vị trí của khối u, có thể gây triệu chứng của hẹp van hai lá. U có thể có kích thước lớn và dính vào thành tim. Chẩn đoán xác định cần dựa vào đánh giá giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch để loại trừ những loại sarcôm thường gặp hơn ở tim. Những bệnh nhân có khả năng cắt bỏ hoàn toàn khối u có tiên lượng tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abu SWK, Ramlawi B, Shapira OM, et al. (2017).** Improved outcomes with the evolution of a neoadjuvant chemotherapy approach to right heart sarcoma. Ann Thorac Surg; 104(1):90–6.
2. **Burke A, Cowan D, Virmani R. (1992).** Primary sarcomas of the heart. Cancer. 1992; 69(2):387–95.
3. **Burke A, Tavora F. (2016).** The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. Journal of Thoracic Oncology, 11(4), pp.441-452.
4. **Burke A. (2008).** Primary malignant cardiac tumors. Semin Diagn Pathol; 25(1):39-46.
5. **Centofanti P, et al. (1999).** Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. Ann Thorac Surg; 68(4):1236–41.
6. **Fisher C. (2011).** Immunohistochemistry in diagnosis of soft tissue tumours. Histopathology; 58(7):1001–12.
7. **Graadt van Roggen JF, Hogendoorn PC, Fletcher CD. (1999).** Myxoid tumours of soft tissue. Histopathology; 35(4):291–312.
8. **Hagiwara Y, Nakamura K, Taguchi M, et al. (2016).** Myxofibrosarcoma of the heart: a case report with positive pleural effusion cytology. Diagn Cytopathol; 44(12):1112–6.
9. **Huang HY, Lal P, Qin J, et al. (2004).** Low grade myxofibrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 49 cases treated at a single institution with simultaneous assessment of the efficacy of 3-tier and 4-tier grading systems. Hum Pathol; 35:612-621.
10. **Iglesias D, Refoyo E, Ruiz-Cantador J, et al. (2013).** Left atrial myxofibrosarcoma: diagnostic approach through imaging techniques. J Cardiol Cases; 7(6):e164–7.
11. **Kodali D, Seetharaman K. (2006).** Primary cardiac angiosarcoma. Sarcoma; 2006:39130.
12. **Lazaros GA, et al. (2008).** Primary myxofibrosarcoma of the left atrium: case report and review of the literature. Angiology; 59(5):632–5.

13. M**entzel T, Calonje E, Wadden C, et al. (1996).** Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. Am J Surg Pathol; 20:391-405.
14. **Noguchi M, Yamada Y, Sakakura K, et al. (2016).** Coronary thrombus aspiration revealed tumorous embolism of myxofibrosarcoma from the left atrium. Cardiovasc Interv Ther; 31(1):75–8.
15. **Orlandi A, et al. (2010).** Cardiac sarcomas: an update. J Thorac Oncol;5(9):1483–9.
16. **Pathak R, et al. (2014).** Primary cardiac sarcoma presenting as acute left-sided heart failure. J Community Hosp Intern Med Perspect;4(3).
17. **Ragland MM, Tak T. (2006).** The role of echocardiography in diagnosing space-occupying lesions of the heart. Clin Med Res;4(1):22–32.
18. **Shapiro LM. (2001).** Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart; 85(2):218–22.
19. **Shiga** Y, Miura S, Nishikawa H, et al. (2014). Very rare case of large obstructive myxofibrosarcoma of the right ventricle assessed with multi-diagnostic imaging techniques. Intern Med;53(7):739–42.
20. **Silverman NA. (1980).** Primary cardiac tumors. Ann Surg;191(2):127-138.
21. **Sun D, Wu Y, Liu Y, Yang J. (2018).** Primary cardiac myxofibrosarcoma: case report, literature review and pooled analysis. BMC Cancer;18(1):512.
22. **Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, 2015.** WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura. Thymus and Heart, 4.
23. **Ujihira K, Yamada A, Nishioka N, et al. (2016**). A case report of primary cardiac myxofibrosarcoma presenting with severe congestive heart failure. J Cardiothorac Surg;11(1):95.

NGHIÊN CỨU PHÂN NHÓM LYMPHÔM TẾ BÀO B LỚN CD20(+) BẰNG HÓA MÔ MIỄN DỊCH THEO HƯỚNG DẪN CỦA NCCN NĂM 2019

Lý Lệ Uyên*, Nguyễn Phan Hoàng Đăng, Thái Anh Tú*, Nguyễn Văn Thành*, Phan Đặng Anh Thư*****

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiên lượng bệnh lymphôm tế bào B lớn (LBCL) liên quan đến nhiều yếu tố, trong đó quan trọng nhất là nguồn gốc của tế bào u. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch trở thành phương pháp thay thế kĩ thuật gen (GEP) - tiêu chuẩn vàng để xác định nguồn gốc tế bào. Theo hướng dẫn của NCCN năm 2019, LBCL có thể chia ra thành các phân nhóm sau dựa vào hoá mô miễn dịch: (1) lymphôm lan tỏa tế bào B lớn, không đặc hiệu, CD5 (+) (DLBCL, NOS, CD5 (+)); (2) lymphôm tế bào áo nang (MCL) biến thể đa dạng; (3) LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4; (4) lymphôm lan tỏa tế bào B lớn, không đặc hiệu, trung tâm mầm (DLBCL, NOS, GCB); (5) lymphôm lan tỏa tế bào B lớn, không trung tâm mầm (DLBCL, Non-GCB) và (6) lymphôm lan tỏa tế bào B lớn, hậu trung tâm mầm (DLBCL, Post-GCB).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 140 trường hợp lymphôm không Hodgkin có kiểu hình lan tỏa và tế bào u có kích thước lớn, CD20(+) ở hạch. Phân nhóm lymphôm dựa trên biểu hiện các dấu ấn CD5, CYCLIN D1, CD10, BCL6, MUM1 theo hướng dẫn của NCCN năm 2019.

Kết quả: Qua khảo sát 140 trường hợp LBCL, CD20 (+) ở hạch ghi nhận tỉ lệ biểu hiện dấu ấn CD5, CD10, BCL6 và MUM1 lần lượt là 6,43%; 18,57%; 61,43% và 40%. Không có trường hợp nào biểu hiện dấu ấn CYCLIN D1. Phân nhóm DLBCL, Non-GCB chiếm đa số (43,57%), tiếp theo là các phân nhóm DLBCL, NOS, GCB (35,71%); DLBCL, Post-GCB (12,14%) và DLBCL, NOS, CD5 (+) (6,43%). Phân nhóm LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4 chiếm tỉ lệ thấp nhất (2,15%). Không ghi nhận trường hợp nào là MCL biến thể đa dạng.

Kết luận: Hướng dẫn của NCCN năm 2019 trong việc phân nhóm LBCL, CD20 (+) có giá trị thực hành cao vì hướng dẫn tiếp cận theo từng bước, giúp tránh bỏ sót chẩn đoán. Ngoài ra, cần đánh giá sự tái sắp xếp gen IRF4 bằng FISH hoặc nhiễm sắc thể đồ để phân nhóm chính xác các trường hợp LBCL có tái sắp xếp gen IRF4.

Từ khóa: lymphôm tế bào B lớn; lymphôm lan tỏa tế bào B lớn; lymphôm tế bào áo nang biến thể đa dạng; LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4; DLBCL, NOS, CD5 (+); DLBCL, NOS, GCB; DLBCL, Non-GCB; DLBCL, Post-GCB.

**Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung bướu TPHCM*

***Bộ môn Giải phẫu bệnh, trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*

****Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.*

Chịu trách nhiệm chính: Phan Đặng Anh Thư

Email: phandanganhthu@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020

Ngày duyệt bài: 5.11.2020

SUMMARY

A STUDY OF CD20(+) LARGE B CELL LYMPHOMA SUBGROUPS CLASSIFIED BY 2019 NCCN GUIDELINES

Introduction: Among various complements associated with lymphoma's prognosis, tumor

cell origin is the most important factor. IHC is one of the commonly used methods for cellular origin dertermination. According to 2019 NCCN guidelines, lymphoma with morphology of large cell can be divided into six subgroups based on immunophenotyping: (1) DLBCL, NOS, CD5 (+); (2) pleomorphic MCL; (3) LBCL with IRF4 rearrangements; (4) DLBCL, NOS, GCB; (5) DLBCL, Non-GCB and (6) DLBCL, Post-GCB.

Subjects and Methods: A cross-sectional study of 140 NHLs of lymph nodes with the morphology of diffuse pattern, CD20 (+) large B cell was investigated. Lymphoma subgrouping was determined by the expression of CD5, CYCLIN D1, CD10, BCL6, MUM1, followed 2019 NCCN guidelines.

Results: Of 140 cases, the rates of CD5, CD10, BCL6 and MUM1 expression were 6.43%; 18.57%; 61.43% and 40%, respectively. CYCLIN D1 was negative in all cases; therefore, no case was classified as pleomorphic MCL. DLBCL Non-GCB was found with the highest proportion (43.57%), followed by DLBCL, NOS, GCB (35.71%); DLBCL, Post-GCB (12.14%) and DLBCL, NOS, CD5 (+) (6.43%). The lowest percentage of LBCL with possible IRF4 rearrangement (2,15%) was identified.

Conclusions: The 2019 NCCN guideline for lymphoma is highly practical because of its step-by-step guidance in immunophenotyping lymphoma classification. IRF4 arrangement should be confirmed by karyotype or FISH in cases of LBCL with possible IRF4 rearrangement identified by immunohistochemistry.

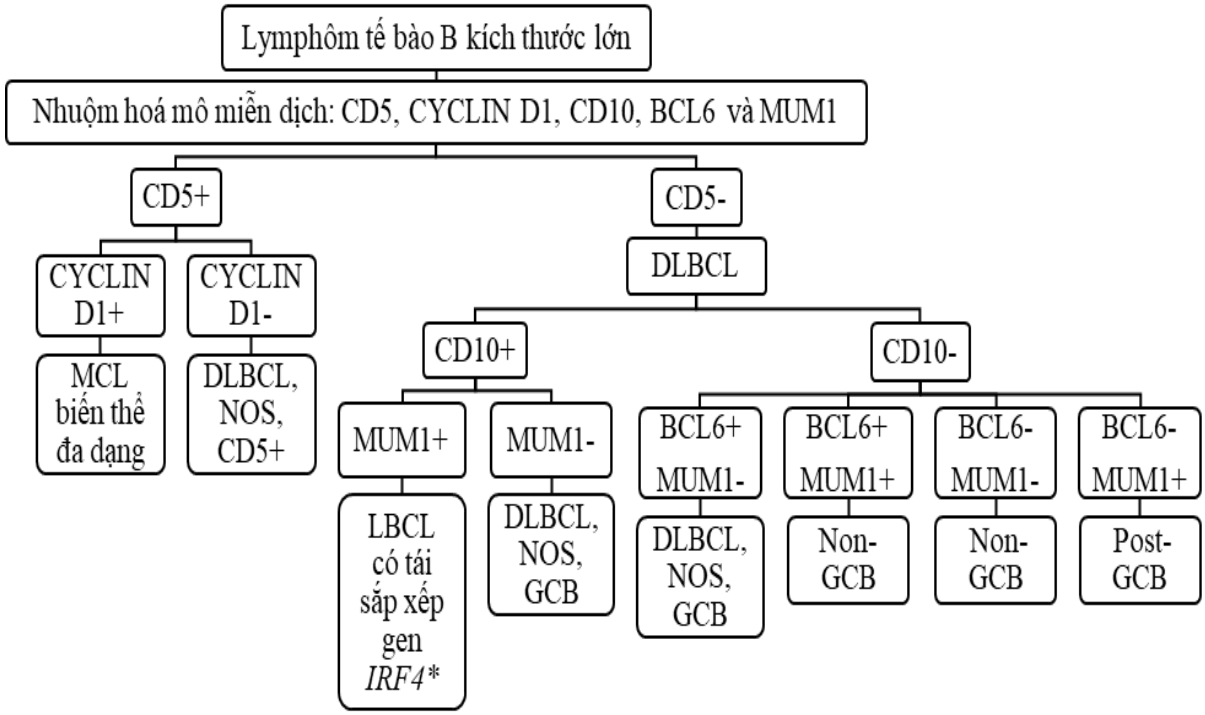
Keywords: large B cell lymphoma (LBCL); diffuse large B cell lymphoma (DLBCL); pleomorphic mantle cell lymphoma (MCL); LBCL with IRF4 rearrangements; DLBCL, NOS, CD5 (+); DLBCL, NOS, GCB; DLBCL, Non-GCB; DLBCL, Post-GCB.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiên lượng bệnh LBCL liên quan đến nhiều yếu tố, bao gồm IPI, các biến số nội tại khối u như tế bào gốc và một số bất thường di truyền, trong đó nổi bật nhất là nguồn gốc tế bào u. GEP là tiêu chuẩn vàng để thực hiện điều này, cho thấy có thể chia DLBCL thành hai nhóm: nhóm GCB và nhóm Non-GCB với tiên lượng của nhóm GCB tốt hơn nhóm còn lại. Tuy nhiên, xét nghiệm này cần thực hiện trên mẫu RNA tách chiết từ các mô tươi đông lạnh, do đó, xét nghiệm hóa mô miễn dịch trở thành phương pháp được thực hiện thường quy, mang lại kết quả phù hợp với GEP khoảng 80% [2].

Trong thực hành giải phẫu bệnh, hướng dẫn của NCCN có giá trị thực hành cao, hướng dẫn tiếp cận theo từng bước, tránh bỏ sót chẩn đoán và hạn chế lãng phí do chỉ định các dấu ấn không cần thiết, dựa trên các nguyên tắc: (1) đặc điểm lâm sàng và hình thái học là nền tảng của việc chọn lựa và diễn giải ý nghĩa của các dấu ấn hoá mô miễn dịch, (2) ban đầu, chỉ chỉ định những dấu ấn tổng quát phù hợp với chẩn đoán hình thái học, (3) bổ sung các dấu ấn khác dựa trên kết quả ban đầu, (4) thực hiện các xét nghiệm sinh học phân tử nếu cần thiết. Theo hướng dẫn này, DLBCL có thể chia ra thành các phân nhóm dựa vào hoá mô miễn dịch, bao gồm: (1) DLBCL, NOS, CD5 (+); (2) DLBCL, NOS, GCB; (3) DLBCL, Non-GCB; (4) DLBCL, Post-GCB; ngoài ra giúp tránh bỏ sót chẩn đoán (1) lymphôm tế bào áo nang (MCL) biến thể đa dạng và (2) LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4, hai thực thể này đều có đặc điểm hình thái học tương đối giống DLBCL (Hình 1).

Với bối cảnh cá thể hóa điều trị như hiện nay, hướng đến việc điều trị riêng biệt và phù hợp với các đặc tính sinh học đặc trưng của từng người bệnh, việc phân nhóm LBCL rất quan trọng. Tại Việt Nam hiện chỉ có một số nghiên cứu nhỏ lẻ nghiên cứu về việc phân nhóm lymphôm dòng tế bào B với số liệu chưa mang tính đại diện cho một cộng đồng lớn, đồng thời chưa có nghiên cứu nào áp dụng bảng phân loại của hướng dẫn của NCCN năm 2019. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích khảo sát sự biểu hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch của LBCL, CD20 (+) và xác định tỉ lệ các phân nhóm LBCL, CD20 (+) bằng hoá mô miễn dịch theo hướng dẫn của NCCN năm 2019.



Hình 20. Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán LBCL theo hướng dẫn của NCCN năm 2019
(Nguồn: National Comprehensive Cancer Network (2019) [10])
****xác nhận bằng nhiễm sắc thể đồ hoặc FISH***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang với 140 bệnh nhân trên 16 tuổi đã được chẩn đoán lymphôm không Hodgkin có kiểu hình lan tỏa và tế bào u có kích thước lớn, CD20 (+) ở hạch, đồng thời đã được nhuộm hoá mô miễn dịch các dấu ấn CD5, CYCLIN D1, CD10, BCL6, MUM1 tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019. Các bệnh nhân có bất kì một trong các vấn đề sau sẽ được loại trừ khỏi nghiên cứu của chúng tôi: có ung thư nguyên phát thứ hai đi kèm, tiền sử có bệnh lý huyết học ác tính trước đó đã điều trị.

Các kháng thể được sử dụng trong nghiên cứu là CD5, CYCLIN D1, CD10, BCL6, MUM1 và được xác định theo ngưỡng dương tính trong các khuyến cáo và nghiên cứu trước đây (Bảng 1). Các xét nghiệm hoá mô miễn đều được thực hiện trên máy nhuộm hoá mô miễn dịch tự động Dako Omnis.

Chúng tôi khảo sát các tiêu bản H&E và hoá mô miễn dịch của từng trường hợp, sau đó xác định các phân nhóm LBCL, CD20(+) theo hướng dẫn của NCCN năm 2019 (Hình 1). Đồng thời ghi nhận các thông tin về kiểu hình tế bào u, hình ảnh bầu trời sao và hoại tử u của từng trường hợp.

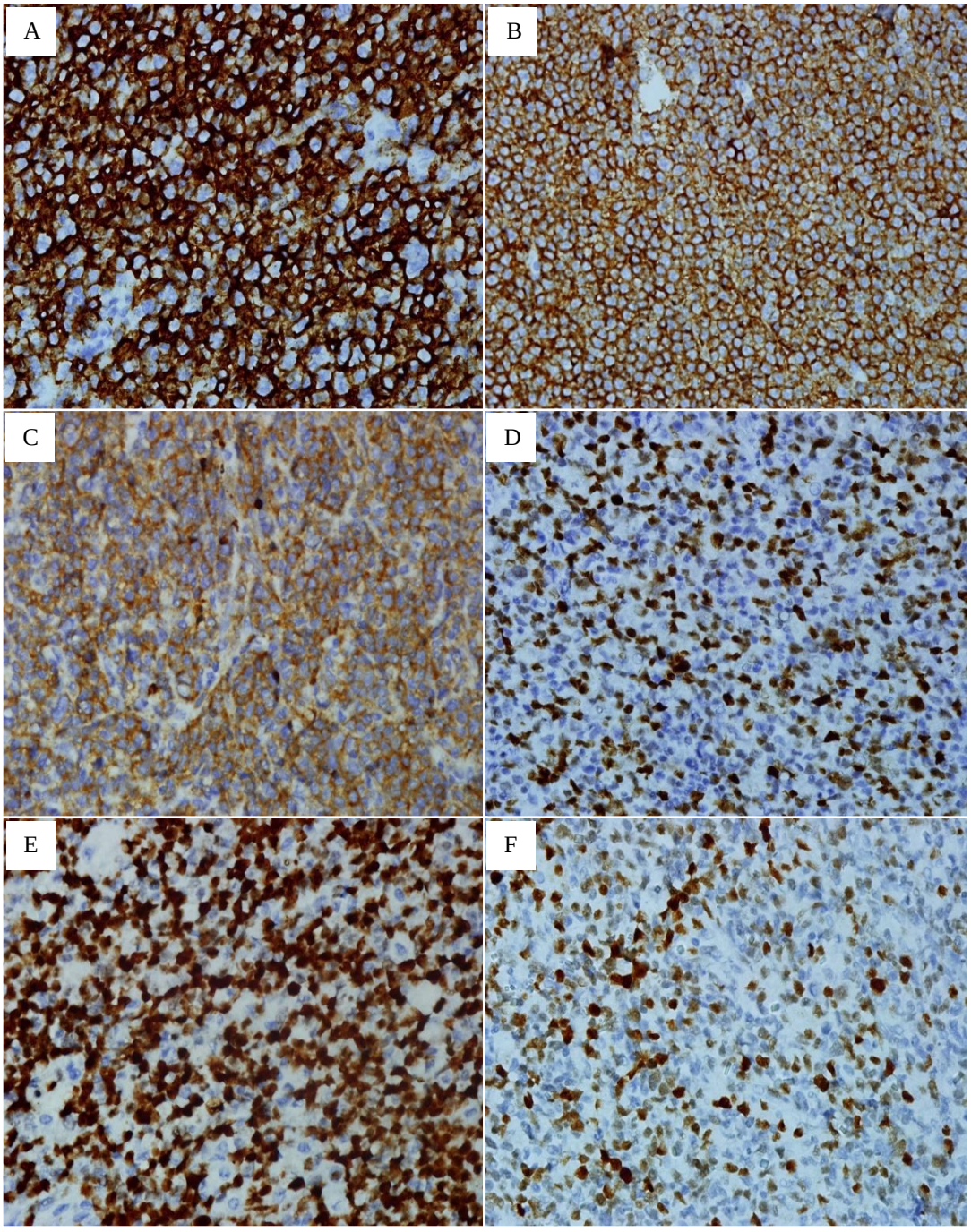
Các số liệu được nhập vào bảng số liệu dưới nền tảng Excel và tiến hành phân tích bằng phần mềm R phiên bản 3.5.1 dành cho hệ điều hành Windows. Các kiểm định được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

Bảng 5. Giá trị ngưỡng dương tính và biểu hiện của các dấu ấn (Nguồn: Chuang WY, Histopath, 2017[3]; Hans CP, Blood, 2004 [7])

Dấu ấn	Tỉ lệ tế bào u bắt màu (Ngưỡng dương tính)	Biểu hiện dương tính
CD5	≥ 50%	Màng tế bào
CYCLIN D1	≥ 50%	Nhân tế bào
CD10	≥ 30%	Màng tế bào
BCL6	≥ 30%	Nhân tế bào
MUM1	≥ 30%	Nhân tế bào

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 140 trường hợp LBCL, CD20 (+) ở hạch, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào biểu hiện dấu ấn CYCLIN D1, do đó không có trường hợp nào được chẩn đoán là MCL biến thể đa dạng. Tỉ lệ biểu hiện dấu ấn CD5 tương đối thấp, chiếm 6,43% mẫu nghiên cứu. Tất cả 9 trường hợp biểu hiện CD5 đều được phân loại vào nhóm DLBCL, NOS, CD5 (+). Tỉ lệ biểu hiện của các dấu ấn CD10, BCL6 và MUM1 lần lượt được trình bày trong Bảng 2. Dựa vào hướng dẫn của NCCN năm 2019, chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4; 50 trường hợp DLBCL, NOS, GCB; 61 trường hợp DLBCL, Non-GCB và 17 trường hợp DLBCL, Post-GCB. Như vậy, phân nhóm DLBCL, Non-GCB chiếm đa số mẫu nghiên cứu (43,57%), tiếp theo là các phân nhóm DLBCL, NOS, GCB (35,71%); DLBCL, Post-GCB (12,14%) và DLBCL, NOS, CD5 (+) (6,43%). Phân nhóm LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4 chiếm tỉ lệ thấp nhất (2,15%).



Hình 2. Đặc điểm biểu hiện các dấu ấn hoá mô miễn dịch của LBCL, CD20 (+).
A. tế bào u dương tính màng bào tương với CD20;
B. Dương tính màng bào tương với CD5;
C. Dương tính màng bào tương với CD10;
D. Dương tính nhân tế bào với BCL6;
E. Dương tính nhân tế bào với MUM1;
F. Một trường hợp có chỉ số Ki67 40%.

Bảng 2. Đặc điểm biểu hiện của các dấu ấn CD10, BCL6 và MUM1

		Chung	**DLBCL, NOS, CD5 (+)**	**LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4**	**DLBCL, NOS, GCB**	**DLBCL, Non-GCB**	**DLBCL, Post-GCB**
CD10	Âm tính	114 (81,43%)	8 (88,89%)	0 (0%)	28 (56%)	61 (100%)	17 (100%)
	Dương tính	26 (18,57%)	1 (11,11%)	3 (100%)	22 (44%)	0 (0%)	0 (0%)
BCL6	Âm tính	54 (38,57%)	3 (33,33%)	0 (0%)	5 (10%)	29 (47,54%)	17 (100%)
	Dương tính	86 (61,43%)	6 (66,67%)	3 (100%)	45 (90%)	32 (52,46%)	0 (0%)
MUM1	Âm tính	84 (60%)	6 (66,67%)	0 (0%)	50 (100%)	28 (45,9%)	0 (0%)
	Dương tính	56 (40%)	3 (33,33%)	3 (100%)	0 (0%)	33 (54,1%)	17 (100%)

Đặc điểm chung và đặc điểm mô bệnh học của các phân nhóm LBCL, CD20 (+) được trình bày trong Bảng 3. Không có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm này giữa các phân nhóm LBCL, CD20 (+).

Bảng 3. Đặc điểm chung và đặc điểm mô bệnh học của các phân nhóm LBCL, CD20 (+)

		Chung	**DLBCL, NOS, CD5 (+)**	**LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4**	**DLBCL, NOS, GCB**	**DLBCL, Non-GCB**	**DLBCL, Post-GCB**	p
Giới tính	Nam	77 (55%)	3 (33,33%)	0 (0%)	32 (64%)	33 (54,1%)	9 (52,94%)	0,14 *
	Nữ	63 (45%)	6 (66,67%)	3 (100%)	18 (36%)	28 (45,9%)	8 (47,06%)	
Tuổi (TB ± ĐLC)		53,86 ± 12,37	59,67 ± 15,05	44,33 ± 2,52	53,14 ± 12,93	54,84 ± 12,1	51,06 ± 10,26	0,27 **
Kiểu hình tế bào u								
Nguyên tâm bào, đa dạng		91 (65%)	5 (55,56%)	1 (33,33%)	34 (68%)	41 (67,21%)	10 (58,82%)	0,51 *
Nguyên tâm bào, đơn dạng		7 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6%)	3 (6%)	1 (5,88%)	
Nguyên bào miễn dịch		5 (3,57%)	1 (11,11%)	1 (33,33%)	1 (2%)	1 (1,64%)	1 (5,88%)	
Thoái sản		37	3	1	12	16	5	

		(26,43%)	(33,33%)	(33,33%)	(24%)	(26,23%)	(29,42%)	
Bầu trời sao	Có	5 (3,57%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (1,67%)	2 (11,76%)	0,29 *
	Không	135 (96,43%)	9 (100%)	3 (100%)	48 (96%)	60 (98,33%)	15 (88,24%)	
Hoại tử u	Có	20 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (10%)	11 (18,03%)	4 (23,53%)	0,39 *
	Không	120 (85,71%)	9 (100%)	3 (100%)	45 (90%)	50 (81,97%)	13 (76,47%)	

*Phép kiểm Fisher; **Phép kiểm ANOVA

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự chênh lệch ít về giới tính với số bệnh nhân nam cao hơn số bệnh nhân nữ, tỉ số giới tính là 1,2:1. Trong phân nhóm DLBCL, NOS, CD5 (+), số bệnh nhân nữ chiếm ưu thế với 66,67%. Trong phân nhóm LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4, tất cả bệnh nhân đều là nữ, tuy nhiên y văn trên thế giới ghi nhận rằng thực thể phân bố đồng đều về mặt giới tính [15]. Trong ba phân nhóm còn lại, tỉ lệ nam giới chiếm ưu thế, tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,86 ± 12,37 với khoảng tuổi trải rộng từ 18 tuổi đến 82 tuổi. Phân nhóm DLBCL, NOS, CD5 (+) có tuổi trung bình là 59,67 ± 15,05 tuổi, cao hơn tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu. Ngược lại, phân nhóm LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4 có tuổi trung bình là 44,33 ± 2,52 tuổi, thấp hơn tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên vẫn cao hơn tuổi trung bình của thực thể này được ghi nhận trong y văn thế giới (12-14 tuổi) [11],[12]. Sự khác biệt có thể do đây là một thực thể gặp nhiều nhất trên đối tượng trẻ em và người trẻ, trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện trên đối tượng từ 16 tuổi trở lên. Ba phân nhóm còn lại có tuổi trung bình khá tương đồng với tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu, tuy nhiên đều thấp hơn số liệu được ghi nhận trong y văn thế giới khoảng mười tuổi.

Trong phân nhóm LBCL có tái sắp xếp gen IRF4, ba kiểu hình tế bào u gồm nguyên tâm bào, đa dạng; nguyên bào miễn dịch và thoái sản có tỉ lệ bằng nhau, không có trường hợp nào tế bào u có kiểu hình nguyên tâm bào, đơn dạng. Theo phân loại WHO năm 2016, tổn thương này có thể có kiểu hình nang, hỗn hợp nang và lan tỏa hoặc lan tỏa toàn bộ, trong trường hợp lan tỏa toàn bộ thường dễ nhầm lẫn với DLBCL. Trong bốn phân nhóm DLBCL còn lại, tế bào u có kiểu hình nguyên tâm bào, đa dạng chiếm ưu thế, tiếp theo là kiểu hình thoái sản và kiểu hình nguyên tâm bào, đơn dạng; kiểu hình nguyên bào miễn dịch chiếm tỉ lệ thấp nhất. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm về đặc điểm kiểu hình tế bào u, tương đồng với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, một số kiểu hình tế bào u có mối liên quan đến các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị. DLBCL có kiểu hình nguyên bào miễn dịch thường gặp ở bệnh nhân nam, có chỉ số KPS thấp, giai đoạn bệnh tiến triển, nồng độ LDH huyết thanh cao cũng như có tỉ lệ xâm nhập da và xương cao hơn nhưng lại có tỉ lệ xâm nhập tủy

xương thấp hơn khi so sánh với phân nhóm DLBCL có kiểu hình nguyên tâm bào. Ngoại trừ xu hướng thường gặp ở nam giới, DLBCL có kiểu hình thoái sản cũng có mối liên quan với các đặc điểm vừa kể trên tương tự phân nhóm kiểu hình nguyên bào miễn dịch dù không nổi bật bằng [6].

Trong hai phân nhóm DLBCL, NOS, CD5 (+) và LBCL có tái sắp xếp gen IRF4 đều không ghi nhận Hình ảnh bầu trời sao và hoại tử u. Trong ba phân nhóm DLBCL còn lại, đa số các trường hợp cũng không hiện diện các hình ảnh này. Hình ảnh bầu trời sao trước giờ vẫn được xem là hình ảnh khá đặc trưng cho BL và thường có mối liên quan với chỉ số Ki67 cao của tế bào u, tuy nhiên đặc điểm này có thể gặp trong các trường hợp lành và ác tính khác. 5-15% các trường hợp LBCL với hình ảnh bầu trời sao đã được ghi nhận có kèm sự chuyển đoạn gen MYC, một yếu tố tiên lượng bất lợi của LBCL [5]. Ngoài ra, một số nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo rằng các yếu tố lâm sàng bất lợi (chỉ số ECOG ≥ 2, tỉ lệ LDH > 1 cao, giai đoạn lâm sàng tiến triển,…) phổ biến ở phân nhóm bệnh nhân có hoại tử u hơn so với phân nhóm còn lại và đây là một yếu tố tiên lượng độc lập cho PFS và OS ở bệnh nhân DLBCL [14]. Dù kết luận này hiện nay vẫn còn nhiều tranh cãi nhưng hoại tử u vẫn là một đặc điểm cần chú ý vì nó có thể phản ánh các đặc điểm lâm sàng bất lợi và tiên lượng xấu.

CYCLIN D1 là một dấu ấn khá đặc hiệu và hữu ích trong việc chẩn đoán MCL, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào biểu hiện CYCLIN D1, do đó không có trường hợp nào được chẩn đoán MCL biến thể đa dạng. Tỉ lệ biểu hiện dấu ấn CD5 với giá trị ngưỡng dương tính 50% trong mẫu nghiên cứu tương đối thấp, chiếm 6,43%. Tất cả 9 trường hợp biểu hiện CD5 đều được phân loại vào nhóm DLBCL, NOS, CD5 (+). CD10 được biểu hiện bởi các tế bào B biệt hóa trung tâm mầm. Dấu ấn CD10 trong nghiên cứu của chúng tôi biểu hiện trong ba phân nhóm: 1/9 trường hợp DLBCL, NOS, CD5 (+); 3/3 trường hợp LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4 và 22/50 trường hợp DLBCL, NOS, GCB. Cùng với sự biểu hiện CD10, BCL6 là một dấu ấn đáng tin cậy giúp xác định nguồn gốc tế bào u xuất phát từ trung tâm mầm với độ nhạy lên đến 100%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dấu ấn BCL6 biểu hiện trong tất cả các phân nhóm ngoại trừ phân nhóm DLBCL, Post-GCB. Đa số các tế bào B trung tâm mầm có BCL6 (+) và MUM1 (-). Trong nghiên cứu của chúng tôi, dấu ấn MUM1 biểu hiện trong tất cả các phân nhóm ngoại trừ phân nhóm DLBCL, NOS, GCB.

Hướng dẫn của NCCN năm 2019 chủ yếu dựa vào thuật toán Hans [7] với các dấu ấn CD10, BCL6 và MUM1 nhằm xác định các phân nhóm LBCL. Nếu thuật toán Hans chỉ đơn thuần chia DLBCL thành hai phân nhóm DLBCL, GCB và DLBCL, Non-GCB thì hướng dẫn của NCCN năm 2019 phân chia cụ thể phân nhóm DLBCL, Non-GCB trong thuật toán Hans thành hai phân nhóm là DLBCL, Non-GCB và DLBCL, Post-GCB dựa vào đặc điểm biểu hiện của BCL6 và MUM1. Các trường hợp CD10 (-), BCL6 (-), MUM1 (+) sẽ được phân nhóm DLBCL, Post-GCB. Các trường hợp CD10 (-) còn lại có BCL6 và MUM1 cùng dương tính hoặc âm tính sẽ được xếp loại DLBCL, Non-GCB. Ngoài ra, một ưu điểm nổi bật khác của hướng dẫn của NCCN năm 2019 là giúp nhận diện hai thực thể dễ bị chẩn đoán nhầm với DLBCL là MCL biến thể đa dạng và các trường hợp LBCL có tái sắp xếp gen IRF4.

Hướng dẫn của NCCN năm 2019 còn giúp chẩn đoán các trường hợp DLBCL, NOS, CD5 (+) có tiên lượng xấu hơn so với DLBCL, NOS, CD5 (-). So với cách tiếp cận của các tác giả khác chỉ tập trung phân loại các phân nhóm DLBCL, hướng dẫn của NCCN năm 2019 mang tính phổ quát và toàn diện hơn, vừa giúp phân loại các phân nhóm DLBCL vừa giúp nhận diện hai thực thể hiếm gặp khác là MCL biến thể đa dạng và LBCL có tái sắp xếp gen IRF4.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phân nhóm DLBCL, NOS, CD5 (+) là 6,43%, phù hợp với y văn thế giới. Toàn bộ 9 trường hợp này đều có CD5 (+) và CYCLIN D1 (-). Tuy nhiên do không thực hiện nhuộm dấu ấn SOX11, chúng tôi có thể bỏ sót các trường hợp MCL biến thể đa dạng có CYCLIN D1 (-) mặc dù tỉ lệ CYCLIN D1 âm tính trong MCL rất ít, chỉ 5% và tỉ lệ biến thể đa dạng cũng chiếm rất ít, chưa đến 10% MCL.

MCL biến thể đa dạng là một trong hai biến thể xấu của MCL cùng với biến thể dạng tế bào non. Đây là một biến thể hiếm, đồng thời nghiên cứu của chúng tôi với cỡ mẫu còn hạn chế, chỉ khảo sát các trường hợp tổn thương ở hạch, điều này có thể lí giải cho kết quả về tỉ lệ của phân nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, việc không sử dụng dấu ấn SOX11 có thể gây bỏ sót phân nhóm MCL biến thể đa dạng có CD5 (+), CYCLIN D1 (-) như đã trình bày phía trên, đồng thời không thể phân biệt hai thực thể MCL biến thể đa dạng có CD5(-), CYCLIN D1 (+), SOX11 (+) và DLBCL có CD5 (-), CYCLIN D1 (+), SOX11 (-).

LBCL có tái sắp xếp gen IRF4 là một phân nhóm hiếm gặp của LBCL, đặc trưng bởi sự tái sắp xếp gen IRF4 cùng sự biểu hiện mạnh và lan tỏa của dấu ấn MUM1 trên hoá mô miễn dịch. Tỉ lệ LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4 trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,15% LBCL, cao hơn tỉ lệ ghi nhận trong y văn thế giới là 0,05% LBCL. Chúng tôi sử dụng danh pháp "LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4" có sự khác biệt với danh pháp chính thức "LBCL có tái sắp xếp gen IRF4" trong bảng phân loại của WHO vì đây là một thực thể cần được chẩn đoán xác định bằng nhiễm sắc thể đồ hoặc FISH mà trong khuôn khổ nghiên cứu của chúng tôi chưa thực hiện được. Đây cũng chính là lí do gây ra sự khác biệt về kết quả tỉ lệ của chúng tôi và y văn thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 3 trường hợp LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4 đều biểu hiện đồng thời hai dấu ấn CD10 và MUM1 theo hướng dẫn của NCCN, đồng thời biểu hiện cả dấu ấn BCL6. Hướng dẫn của NCCN chỉ dựa vào sự đồng biểu hiện của CD10 và MUM1 để nhận diện các trường hợp LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4, trong khi đó tác giả Itziar Salaverria và cs (2011) ghi nhận tỉ lệ biểu hiện CD10 trong LBCL có tái sắp xếp gen IRF4 chỉ có 66%, ngược lại, BCL6 dương tính trong 94% trường hợp [12]. Một hạn chế khác của hướng dẫn của NCCN là tất cả các trường hợp CD5 (+), CYCLIN D1 (-) đều được xác định là DLBCL, NOS, CD5 (+). Điều này không những bỏ sót chẩn đoán MCL biến thể đa dạng, CYCLIN D1 (-) như đã trình bày mà còn bỏ sót cả phân nhóm LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4. Tỉ lệ CD5 dương tính trong LBCL có tái sắp xếp gen IRF4 được tác giả Itziar Salaverria (2011) ghi nhận là 30%, bao gồm cả những trường hợp CD10 âm tính [12]. Do đó, chúng tôi nghĩ rằng ba đặc điểm sau đây sẽ rất hữu ích đối với các bác sĩ GPB trong việc nhận diện các trường hợp LBCL có thể có tái sắp xếp gen IRF4: (1) bệnh nhân là trẻ em hoặc

người trẻ, (2) tổn thương ở hạch vùng đầu cổ hoặc vòng Walderyer, (3) kiểu hình hoá mô miễn dịch đặc trưng với sự đồng biểu hiện của các dấu ấn trung tâm mầm (CD10, BCL6) và không trung tầm (MUM1) với MUM1 dương tính mạnh, lan tỏa và chỉ số Ki67 cao.

Hướng dẫn của NCCN năm 2019 chủ yếu dựa vào thuật toán Hans với các dấu ấn CD10, BCL6 và MUM1 nhằm xác định các phân nhóm: DLBCL, NOS, GCB; DLBCL, Non-GCB và DLBCL, Post-GCB. Trong đó, hai phân nhóm cuối tương ứng với phân nhóm DLBCL, Non-GCB trong nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ DLBCL, NOS, GCB là 35,71% LBCL. Phân nhóm DLBCL, Non-GCB và DLBCL, Post-GCB có tỉ lệ lần lượt là 43,57% và 12,14%. Tỉ lệ biểu hiện CD10 thấp (18,57%) và tỉ lệ MUM1 dương tính cao (40%) khiến tỉ lệ DLBCL, NOS, GCB của chúng tôi thấp. Tại các quốc gia phương Tây, phân nhóm DLBCL, NOS, GCB có tỉ lệ khoảng 50% [2], [4], [9], trong khi đó tại các quốc gia Đông Á, tỉ lệ này thấp hơn hẳn so với 27,5% của S.Tsung-Chang [1] ở Đài Loan, 30,6% của S.O.Yoon [16] ở Hàn Quốc và 33% của Ting Li [8] ở Trung Quốc. Mặc dù tỉ lệ DLBCL, NOS, GCB ở khu vực Đông Á thay đổi tùy nghiên cứu nhưng đều có tỉ lệ dưới 40%. Điều này cho thấy có vẻ như có sự khác biệt về mặt địa lý, chủng tộc trong sự phân bố của phân nhóm DLBCL, NOS, GCB. Nghiên cứu của tác giả Eisuke Shiozawa (2007) cũng kết luận rằng DLBCL, NOS, GCB ở các quốc gia châu Á ít gặp hơn so với các quốc gia phương Tây, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [13].

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ các phân nhóm LBCL, CD20 (+) trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với y văn thế giới. Hướng dẫn của NCCN năm 2019 trong việc phân nhóm LBCL, CD20 (+) có giá trị thực hành cao vì hướng dẫn tiếp cận theo từng bước, giúp tránh bỏ sót chẩn đoán. Ngoài ra, cần đánh giá sự tái sắp xếp gen IRF4 bằng FISH hoặc nhiễm sắc thể đồ để phân nhóm chính xác các trường hợp LBCL có tái sắp xếp gen IRF4. Không ghi nhận mối liên hệ có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm chung và đặc điểm mô bệnh học giữa các phân nhóm LBCL, CD20 (+).

THUẬT NGỮ VIỆT-ANH VÀ CHỮ VIẾT TẮT:

kĩ thuật gen - gene expression profiling (GEP);

lymphôm lan tỏa tế bào B lớn - diffuse large B cell lymphoma (DLBCL);

lymphôm tế bào áo nang - mantle cell lymphoma (MCL);

lymphôm tế bào B lớn - large B cell lymphoma (LBCL);

tế bào B hậu trung tâm mầm - post-germinal center B-cell like (Non-GCB).

tế bào B không trung tâm mầm - non-germinal center B-cell like (Non-GCB);

tế bào B trung tâm mầm - germinal center B-cell like (GCB);

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chang S.-T., Chen S.-W., Ho C.-H. et al. (2016).** Immunophenotypic and genetic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in Taiwan. J Formos Med Assoc, 115(11), 961–967.
2. **Choi W.W.L., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. (2009).** A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell

Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. Clin Cancer Res, 15(17), 5494–5502.

3. **Chuang W.-Y., Chang H., Chang G.-J. et al. (2017).** Pleomorphic mantle cell lymphoma morphologically mimicking diffuse large B cell lymphoma: common cyclin D1 negativity and a simple immunohistochemical algorithm to avoid the diagnostic pitfall. Histopathology, 70(6), 986–999.
4. **Costa L.J., Feldman A.L., Micallef I.N. et al. (2008).** Germinal center B (GCB) and non-GCB cell-like diffuse large B cell lymphomas have similar outcomes following autologous haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol, 142(3), 404–412.
5. **Dy-Ledesma J.L., Khoury J.D., Agbay R.L.M.C. et al. (2016).** Starry Sky Pattern in Hematopoietic Neoplasms. Adv Anat Pathol, 23(6), 343–355.
6. **Engelhard M., Brittmger G., Huhn D. et al. (1997).** Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: Distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. Blood, 89(7), 2291–2297.
7. **Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C. et al. (2004).** Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood, 103(1), 275–82.
8. **Li T., Medeiros L.J., Lin P. et al. (2010).** Immunohistochemical profile and fluorescence in situ hybridization analysis of diffuse large B-cell lymphoma in Northern China. Arch Pathol Lab Med, 134(5), 759–765.
9. **Muris J., Meijer C., Vos W. et al. (2006).** Immunohistochemical profiling based on Bcl-2, CD10 and MUM1 expression improves risk stratification in patients with primary nodal diffuse large B cell lymphoma. J Pathol, 208(5), 714–723.
10. **National Comprehensive Cancer Network (2019).** NCCN Guidelines Version 4.2019: B-Cell Lymphomas.
11. **Ramis-Zaldivar J.E., Gonzalez-Farré B., Balagué O. et al. (2020).** Distinct molecular profile of IRF4-rearranged large B-cell lymphoma. Blood, 135(4), 274–286.
12. **Salaverria I., Philipp C., Oschlies I. et al. (2011).** Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. Blood, 118(1), 139–147.
13. **Shiozawa E., Yamochi-Onizuka T., Takimoto M. et al. (2007).** The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. Leuk Res, 31(11), 1579–1583.
14. **Song M.-K., Chung J.-S., Shin D.-Y. et al. (2017).** Tumor necrosis could reflect advanced disease status in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP therapy. Ann Hematol, 96(1), 17–23.
15. **Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. (2017),** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Lyon.
16. **Yoon S.O., Jeon Y.K., Paik J.H. et al. (2008).** MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type. Histopathology, 53(2), 205–217.

KHẢO SÁT SỰ TƯƠNG HỢP GIỮA KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH CỦA MẪU SINH THIẾT LÕI KIM VÀ BỆNH PHẨM PHẪU THUẬT TRONG CHẨN ĐOÁN BƯỚU VÚ

Trần Vũ Thuận*, Âu Nguyệt Diệu, Đoàn Thị Phương Thảo***, Thái Anh Tú*, Nguyễn Văn Thành***

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sinh thiết lõi kim (STLK) cùng với lâm sàng và hình ảnh học là bộ ba có vai trò quan trọng trong chẩn đoán trước phẫu thuật các tổn thương vú. Tuy nhiên, trong STLK cũng có nhiều tổn thương vùng xám gây thách thức cho nhà giải phẫu bệnh (GPB). Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá sự tương hợp giữa kết quả giải phẫu bệnh của mẫu STLK và bệnh phẩm phẫu thuật (BPPT) trong chẩn đoán bướu vú, tìm hiểu các trường hợp bất tương hợp, nhằm đưa ra các biện pháp nâng cao chất lượng chẩn đoán.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi khảo sát 490 bệnh nhân (BN) có tổn thương bướu vú được thực hiện STLK để chẩn đoán (không được điều trị tân hỗ trợ trước mổ) và sau đó được phẫu thuật lấy bướu trong giai đoạn từ tháng 01/2019 - 12/2019 tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Ung bướu Tp. Hồ Chí Minh.

Kết quả: Kết quả STLK được sắp xếp lại vào 5 nhóm chẩn đoán B1-5. Nhóm B1 chiếm 3,1%, có 100% trường hợp nâng độ chẩn đoán trên BPPT; Nhóm B2 chiếm 10,8%, gồm các bướu sợi tuyến, có 24,5% nâng độ chẩn đoán thành bướu diệp thể; nhóm B3 chiếm 12,1%, gồm các chẩn đoán thuộc các nhóm ADH, bướu sợi – biểu mô giàu tế bào, tổn thương nhú. Có 79,7% nâng độ chẩn đoán và 20,3% giảm độ chẩn đoán (ADH: 92,9% nâng độ thành DCIS hoặc carcinôm xâm nhiễm; Bướu sợi – biểu mô: 88,5% nâng độ thành bướu diệp thể lành, giáp biên, ác; Tổn thương nhú: 57,9% nâng độ thành bướu nhú không điển hình (KĐH); DCIS nhú và DCIS nhú + carcinôm xâm nhiễm); nhóm B4 chiếm 3,7%, có 94,4% nâng độ chẩn đoán thành DCIS hoặc carcinôm xâm nhiễm và 5,6% giảm độ chẩn đoán (1 trường hợp tổn thương bọc nhầy); nhóm B5 chiếm 70,3%, có 80,8% các DCIS nâng độ thành carcinôm xâm nhiễm.

Kết luận: Tương hợp chẩn đoán chung là 74,3%; B2 tương hợp 75,5%; B5 tương hợp 100%. Bất tương hợp chủ yếu là do các nhóm B1, B3 và B4. Cần giảm tỷ lệ các nhóm B1, B3 và B4 để nâng cao tương hợp chẩn đoán.

Từ khóa: Sinh thiết lõi kim, bệnh phẩm phẫu thuật, bướu vú, tương hợp.

**Khoa Giải phẫu bệnh, BV Ung bướu TP.HCM*
***Bộ môn Giải phẫu bệnh – Pháp Y, trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
****Bộ môn Mô – Phôi - Giải phẫu bệnh, trường Đại học Y dược TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Vũ Thuận
Email: vuthuan2003@gmail.com
Ngày nhận bài: 10.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 1.11.2020
Ngày duyệt bài: 3.11.2020

SUMMARY

CORRELATION OF CORE NEEDLE BIOPSY AND SURGICAL SPECIMENS RESULTS IN THE DIAGNOSIS OF BREAST TUMORS

Introduction: The roles of core needle biopsy have become well established as an important preoperative diagnostic method for breast lesions. Core needle biopsy has been the usual approach in cases of large lesions clearly malignant at mammogram or clinical. However, many cases are challenging for the pathologist. Therefore, we decided to conduct this study with the desire to find out the correlation between the pathological results of a needle core biopsy and surgical specimens in the diagnosis of a breast tumor and investigating factors. It helps to find ways to improve diagnostic quality on needle core biopsy.

Materials and Methods: We examined 490 patients with breast tumor without neoadjuvant chemotherapy who underwent CNB and surgical resection from January 2019 and December 2019 at the Pathology department of Oncology hospital Ho Chi Minh city.

Results : B1 group accounts for 3.1%, with 100% of cases upgrade on surgical results ; Group B2 accounts for 10.8%, 24.5% upgrade; B3 group accounts for 12.1%, 79.7% upgrade and 20.3% downgrade ; Group B4 accounts for 3.7%, with 94.4% upgrade and 5.6% downgrade; group B5 accounts for 70.3%, 80.8% of DCIS upgrade to invasion carcinoma in surgical biopsy.

Conclusions: The highest correlation rates between needle core biopsy and surgical specimens in our study belonged to group B2 and group B5.Group B1 has a very high ratio upgrade with 100%. Group B3 and B4 do not have any cases which have the result of surgical specimens correlation with the core needle biopsy samples.

Key word: core needle biopsy, surgical specimens, breast tumor, correlation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tuyến vú rất đa dạng và phong phú, từ các tổn thương không phải bướu cho đến các tổn thương bướu, từ tổn thương lành tính cho đến tổn thương ác tính. Trong bộ ba chẩn đoán, xét nghiệm hình thái dựa trên chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) và/hoặc sinh thiết lõi kim (STLK). Trên thế giới, phương pháp STLK dưới hướng dẫn siêu âm được áp dụng từ những năm 1990 và đã có nhiều công trình nghiên cứu tổng kết cho thấy chẩn đoán trên STLK có độ chính xác cao trên 90% [8],[14],[19],[22],[23]. STLK dễ áp dụng trong thực hành lâm sàng, nhưng đối với bác sĩ giải phẫu bệnh, chẩn đoán mẫu mô STLK không phải lúc nào cũng dễ dàng. Không ít các trường hợp STLK là thách thức đối với bác sĩ giải phẫu bệnh. Sự đa dạng về các thực thể giải phẫu bệnh của các tổn thương ở vú cũng đủ gây khó khăn cho chẩn đoán ngay cả khi phân tích trên bệnh phẩm phẫu thuật (BPPT) với đầy đủ bệnh phẩm và mang đủ tính đại diện [4]; do đó, khó khăn sẽ càng tăng thêm khi chẩn đoán trên mẫu STLK có kích thước nhỏ, bị vỡ vụn, lượng mô bướu ít, không đủ đại diện. Nhìn chung, STLK là một công cụ hữu ích nhưng cũng là một thách thức.

Chính vì vậy, chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu này với mong muốn khảo sát sự tương hợp (TH) giữa kết quả giải phẫu bệnh của mẫu STLK và BPPT trong chẩn đoán bướu vú và tìm hiểu về các trường hợp bất tương hợp (BTH) chẩn đoán nhằm tìm ra các biện pháp nâng cao chất lượng chẩn đoán trên STLK.

Mục tiêu :

1. Khảo sát sự tương hợp/bất tương hợp trong chẩn đoán giải phẫu bệnh của các tổn thương bướu vú giữa mẫu sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm phẫu thuật.

2. Đề xuất các biện pháp nâng cao chất lượng chẩn đoán sinh thiết lõi kim.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các trường hợp bướu vú được thực hiện STLK có BPPT với kết quả chẩn đoán GPB sau mổ tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Chúng tôi chọn tất cả trường hợp trên sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm phẫu thuật có chẩn đoán nằm trong 3 nhóm tổn thương tương ứng trên và loại đi các trường hợp đã được hóa - xạ trị bổ trợ trước mổ.

Các bước tiến hành

Chọn mẫu từ kết quả lưu tại Khoa Giải phẫu bệnh; thu thập tất cả các tiêu bản STLK và tiêu bản BPPT, ghi nhận lại các loại chẩn đoán GPB.

Chúng tôi sắp xếp lại các chẩn đoán trên STLK vào các nhóm chẩn đoán B1-5 theo tài liệu Hướng dẫn chẩn đoán trên bệnh phẩm không phẫu thuật và báo cáo kết quả trong tầm soát ung thư ở vú của Ủy ban Quốc gia về bệnh lý của Vương Quốc Anh (NHSBSP) năm 2017 [7]. Khảo sát sự TH chẩn đoán giữa STLK và BPPT.

Số liệu trong nghiên cứu được thu thập, mã hóa biến số và phân tích bằng SPSS 22.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Phân bố các nhóm tổn thương tuyến vú và tuổi trung bình của các nhóm

Đa số các trường hợp STLK thuộc nhóm carcinôm xâm nhiễm và các tổn thương tiền thân, chiếm 79,4%. Nhóm bướu sợi – biểu mô ít hơn, chỉ có 16,5%. Nhóm tổn thương nhú ít gặp nhất, chiếm 4,1%. Nhóm carcinôm xâm nhiễm và các tổn thương tiền thân có tuổi trung bình là 50,2 tuổi; nhóm tổn thương nhú cũng thường gặp ở người lớn tuổi, tuổi trung bình là 51 tuổi; nhóm bướu sợi tuyến có tuổi trung bình thấp nhất là 38,3 tuổi, nhỏ hơn khoảng 10 tuổi so với tuổi trung bình của bướu diệp thể. (Bảng 1)

Bảng 1: Phân bố các nhóm tổn thương tuyến vú và tuổi trung bình của các nhóm

Nhóm tổn thương	n (%)	Tuổi trung bình
Carcinôm xâm nhiễm và các tổn thương tiền thân	389 (79,4%)	50,2 ± 11,5 (Từ 23 đến 83 tuổi)
Bướu sợi biểu mô	81 (16,5%)	43,2 ± 12,0 (Từ 17 đến 73 tuổi)
- Bướu sợi tuyến	44 (9%)	38,3 ± 11,5 (Từ 17 đến 56 tuổi)
- Bướu diệp thể	37 (7,5%)	49,2 ± 9,9 (Từ 31 đến 73 tuổi)
Tổn thương nhú	20 (4,1%)	51 ± 14,4 (Từ 27 đến 81 tuổi)
Tổng cộng	490 (100%)	-

Phân bố các nhóm chẩn đoán trên STLK và tỷ lệ tương hợp chẩn đoán trong các nhóm

Chúng tôi xếp lại những chẩn đoán hiện có của STLK tại khoa vào các nhóm B1-B5. Với nhóm B1- nhóm các chẩn đoán với mô vú bình thường, STLK chỉ có mô mỡ hoặc mô đệm tuyến vú. Nhóm B2 – nhóm các chẩn đoán lành tính, có thể không cần phải phẫu thuật thêm; trong nhóm này, những

trường hợp được xem là "nâng độ" khi chẩn đoán trên BPPT là những bướu bắt buộc phải phẫu thuật. Với nhóm B3 và B4, "nâng độ" nghĩa là chẩn đoán trên BPPT là những bướu bắt buộc phải phẫu thuật; "giảm độ" nghĩa là chẩn đoán trên BPPT là tổn thương lành tính, có thể không cần phải phẫu thuật. Với nhóm B5, "giảm độ" có nghĩa là chẩn đoán trên BPPT là tổn thương lành tính có thể không cần phải phẫu thuật.

Chúng tôi có tỷ lệ các nhóm B1-5 và tỷ lệ tương hợp chẩn đoán trong các nhóm được trình bày trong bảng 2. Nhóm B1 chiếm 3,1% các STLK, tất cả đều có bướu trên BPPT. Nhóm B2 chiếm 12,1%; có 13/53 trường hợp (24,5%) thay đổi chẩn đoán thành bướu diệp thể trên BPPT. Nhóm B3 chiếm 12,1%; trong đó, chẩn đoán tăng sản không điển hình ống tuyến vú (ADH) có tỷ lệ thay đổi chẩn đoán theo hướng nâng độ là cao nhất (92,9%); tiếp theo là nhóm bướu sợi – biểu mô giàu tế bào (88,5%); tổn thương nhú có tỷ lệ nâng độ thấp nhất (57,9%). Nhóm B4 chiếm 3,7%, hầu hết các trường hợp (94,4%) được chẩn đoán là carcinôm tại chỗ hoặc xâm nhiễm trên BPPT. Nhóm B5 chiếm 70,3%, không có giảm độ, nhưng có 80,8% carcinôm tuyến vú tại chỗ (DCIS) nâng độ trên BPPT. Như vậy có 25,7% trường hợp STLK có thay đổi chẩn đoán khi so sánh với BPPT, thuộc tất cả các nhóm B1-5. Tỷ lệ tương hợp chẩn đoán chung giữa STLK và BPPT của mẫu nghiên cứu là 74,3%.

Bảng 2: Phân bố các nhóm chẩn đoán trên STLK và tỷ lệ tương hợp chẩn đoán của các nhóm

Nhóm chẩn đoán trên STLK	**n (%)**	**Tương hợp chẩn đoán với BPPT, n (%)**		
		Không thay đổi	Nâng độ	Giảm độ
B1	15 (3,1%)		15 (100%)	
B2 Bướu sợi tuyến	53 (10,8%)	40 (75,5%)	13 (24,5%)	
B3 ADH Bướu sợi – biểu mô giàu tế bào Tổn thương nhú	59 (12,1%) 14 26 19		47 (79,7%) 13 (92,9%) 23 (88,5%) 11 (57,9%)	12 (20,3%) 1 (7,1%) 3 (11,5%) 8 (42,1%)
B4 Nghi ngờ DCIS Nghi ngờ carcinôm xâm nhiễm	18 (3,7%) 2 16		17 (94,4%) 2 (100%) 15 (93,8%)	1 (5,6%) 1 (6,2%)
B5 DCIS Carcinôm xâm nhiễm	345 (70,3%) 26 319	324 (93,9%) 5 (19,2%) 319 (100%)	21 (6,1%) 21 (80,8%) 0	
Tổng cộng	490 (100%)	364 (74,2%)	113 (23,1%)	13 (2,6%)

Các chẩn đoán gặp trong các nhóm

Nhóm B1

Có 15 trường hợp xếp vào nhóm B1, thuộc cả 3 nhóm tổn thương. Tất cả đều có bướu trên BPPT. Các thực thể bướu đa dạng, không có loại nào đặc biệt thường gặp hơn những loại còn lại. (Bảng 3). Trong nhóm B1, có chỉ định sinh thiết lại hoặc sinh thiết mở là do bất tương hợp lâm sàng – hình ảnh học – giải phẫu bệnh.

Bảng 3: Các thực thể trong nhóm B1

Nhóm B1 / STLK ở từng phân nhóm tương ứng	Số trường hợp	Chẩn đoán sau mổ (n)
Carcinôm xâm nhiễm và các tổn thương tiền thân	12	DCIS (3)
		Carcinôm xâm nhiễm (9)
Sợi – biểu mô	2	Bướu sợi tuyến (1)
		Bướu diệp thể lành (1)
Tổn thương nhú	1	DCIS nhú (1)

Nhóm B2

Chúng tôi không chọn vào nghiên cứu các trường hợp viêm hoặc thay đổi sợi bọc; do đó, nhóm B2 của chúng tôi chỉ bao gồm các bướu sợi tuyến lành tính được khẳng định trên STLK. Trên BPPT, có 40/53 (75,5%) trường hợp tương hợp với chẩn đoán bướu sợi tuyến; 13/53 trường hợp đã bị nâng độ thành bướu diệp thể lành và giáp biên. (Bảng 4)

Bảng 4: Các thực thể trong nhóm B2

Nhóm tổn thương / STLK	Số trường hợp	Chẩn đoán sau mổ (n)
Bướu sợi tuyến	53	Bướu sợi tuyến (40)
		Bướu diệp thể lành (11)
		Bướu diệp thể giáp biên (2)

Nhóm B3

Nhóm B3 bao gồm các tổn thương vùng xám, chúng tôi có 3 thực thể được xếp vào nhóm này, đó là 14 trường hợp ADH, 26 trường hợp bướu sợi – biểu mô giàu tế bào và 19 trường hợp tổn thương nhú. Tất cả các trường hợp thuộc nhóm B3 đều thay đổi chẩn đoán trên BPPT. Tổn thương ADH có 92,9% nâng độ thành DCIS hoặc carcinôm xâm nhiễm. Các bướu sợi – biểu mô giàu tế bào có 23/26 trường hợp (88,5%) được xác định là bướu diệp thể (lành, giáp biên và ác) trên BPPT. Tất cả các tổn thương nhú của nghiên cứu đều được xếp vào nhóm B3; trên BPPT, tổn thương nhú bao gồm các thực thể trải từ lành đến ác tính, với tỷ lệ lành – ác xấp xỉ như nhau. Có 11/19 (57,9%) trường hợp tổn thương nhú có kết quả từ không điển hình đến ác tính trên BPPT (Bảng 5). Nhóm B3 có giá trị tiên đoán dương (tỷ lệ các trường hợp bướu cần phải phẫu thuật) là 79,7%.

Bảng 5: Các thực thể trong nhóm B3

Nhóm tổn thương / STLK	Số trường hợp	Chẩn đoán sau mổ (n)
ADH	14	Carcinôm xâm nhiễm (8)
		DCIS (5)
		Thay đổi sợi bọc (1)
Bướu sợi – biểu mô giàu tế bào	26	Bướu diệp thể lành (16)
		Bướu diệp thể giáp biên (5)
		Bướu diệp thể ác (2)
		Bướu sợi tuyến (3)
Tổn thương nhú	19	Bướu nhú trong ống (8)
		Bướu nhú kèm tăng sản KĐH (2)
		DCIS nhú (6)
		Carcinôm xâm nhiễm kèm DCIS nhú (3)

Nhóm B4

Nhóm B4 đóng góp đáng kể vào tỷ lệ bất tương hợp chẩn đoán vì tất cả đều thay đổi chẩn đoán trên BPPT. Cả 2 trường hợp nghi ngờ DCIS đều là DCIS trên BPPT. Trong 16 trường hợp nghi ngờ carcinôm xâm nhiễm, có 14/16 (87,5%) trường hợp khẳng định carcinôm xâm nhiễm trên BPPT, có 1 trường hợp chỉ là DCIS trên BPPT và đặc biệt có 1 trường hợp là bọc nhầy có tế bào không điển hình trên BPPT (Bảng 6).

Bảng 6: Các thực thể trong nhóm B4

Nhóm tổn thương / STLK	Số trường hợp	Chẩn đoán sau mổ (n)
Nghi ngờ DCIS	2	DCIS (2)
Nghi ngờ carcinôm xâm nhiễm	16	Bọc nhầy KĐH (1)
		DCIS (1)
		Carcinôm xâm nhiễm (14)

Nhóm B5

Chúng tôi không có chẩn đoán dương tính giả trong nhóm B5. Tất cả các trường hợp chẩn đoán là carcinôm xâm nhiễm (B5b) đều được khẳng định trên BPPT. Với nhóm B5a (DCIS) có 21/26 (80,8%) trường hợp nâng độ thành carcinôm xâm nhiễm trên BPPT. Tương hợp chẩn đoán chung của nhóm B5 là 324/345 (93,9%) trường hợp. (Bảng 7). Giá trị tiên đoán dương của nhóm B4+B5 là 99,7%.

Bảng 7: Các thực thể trong nhóm B5

Nhóm tổn thương / STLK	Số trường hợp	Chẩn đoán sau mổ (n)
DCIS	26	DCIS (5)
		Carcinôm xâm nhiễm (21)
Carcinôm xâm nhiễm	319	Carcinôm xâm nhiễm (319)

IV. BÀN LUẬN

Đa số các trường hợp được thực hiện STLK trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm carcinôm tuyến vú và các tổn thương tiền thân, chiếm tỷ lệ 79,5%; các nhóm bướu sợi – biểu mô và tổn thương nhú ít hơn nhiều, có tỷ lệ lần lượt là 16,5% và 4,1%. Phân bố nhóm tổn thương khá tương đồng với các nghiên cứu khác. Schueller và cs. nghiên cứu trên 1061 tổn thương vú được STLK, chỉ có 15 trường hợp là tổn thương nhú (trong đó chỉ có 11/15 trường hợp được xác định chẩn đoán là tổn thương nhú trên BPPT), 12 trường hợp là bướu diệp thể và 169 trường hợp bướu sợi tuyến, 770 trường hợp thuộc nhóm carcinôm xâm nhiễm và các tổn thương tiền thân [15]. Nghiên cứu của Crystal và cs. trên 715 mẫu STLK các tổn thương tạo khối ở vú, cũng cho thấy tỷ lệ tổn thương biểu mô ác tính vẫn nhiều nhất, chiếm 43,4%; tổn thương nhú chỉ chiếm khoảng 3%, bướu sợi tuyến 28% [16].

Khi được sắp xếp lại các chẩn đoán trên STLK vào các nhóm chẩn đoán, chúng tôi có tỷ lệ các nhóm từ B1 đến B5 lần lượt là 3,1%, 10,8%, 12,1%, 3,7% và 70,3%. Trong một nghiên cứu lớn của Andreu [2] với 3054 trường hợp STLK, tỷ lệ các nhóm chẩn đoán từ B1 đến B5 lần lượt là 3,9%, 50,9%, 7,6%, 0,5% và 37,1%. Sự khác biệt trong tỷ lệ các nhóm B2 và B5 giữa nghiên cứu của Andreu và nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích là do tại Bệnh viện chúng tôi, FNA vẫn giữ vị trí quan trọng trong chẩn đoán trước mổ các tổn thương ở vú. Những trường hợp chẩn đoán lành tính và tương hợp lâm sàng – hình ảnh học không được làm STLK. Những trường hợp ung thư chưa khẳng định được trên FNA, hoặc những trường hợp đã được khẳng định, tuy nhiên cần có mẫu mô để làm thêm các xét nghiệm đánh giá bản chất sinh học sẽ được chỉ định làm STLK.

Tương hợp chẩn đoán chung là 74,3%; tỷ lệ này tay đổi tùy theo nhóm tổn thương và nhóm chẩn đoán. Nhóm B2 và B5 có tỷ lệ tương hợp lần lượt là 75,5% và 100%. Nhóm B1, B4 do định nghĩa của nhóm, tỷ lệ tương hợp là 0%. Nhóm B3 của chúng tôi cũng bất tương hợp 100%. Theo NHSBSP [7] độ nhạy của STLK rất cao (> 99%), độ đặc hiệu cao (> 85%), giá trị tiên đoán dương của nhóm B5 > 99,9%, tỷ lệ âm giả của nhóm B2 < 0,2%.

Nhóm B1: Với nhóm B1, do cách thức chọn mẫu của nghiên cứu, nên không khó giải thích vì sao tất cả các trường hợp đều thay đổi chẩn đoán, nghĩa là đều có bướu trên BPPT. Đối với FNA, tiêu chuẩn đạt yêu cầu chẩn đoán được đo lường cụ thể bằng số lượng cụm tế bào biểu mô hiện diện trên phết. Nhưng đối với mẫu STLK, tiêu chuẩn để xác định mẫu đạt yêu cầu chẩn đoán

không phải là số lượng tế bào hay cấu trúc có được trên mẫu mà là tương hợp/bất tương hợp (TH/BTH) giữa đặc điểm lâm sàng – hình ảnh học với các đặc điểm vi thể nhìn thấy trên mẫu STLK. Chỉ định lặp lại STLK hoặc sinh thiết mở được đề nghị do có sự BTH giữa chẩn đoán giải phẫu bệnh với lâm sàng và hình ảnh học. Nhóm B1 chỉ chiếm 3,1% trong nghiên cứu của chúng tôi, loại ra những trường hợp bướu sợi – biểu mô, tất cả 13 trường hợp còn lại đều là DCIS hoặc carcinôm xâm nhiễm trên BPPT. Nghiên cứu của Elsharkawy (Đức) với 2029 trường hợp STLK, có 73 trường hợp được sinh thiết lại, trong đó tất cả các trường hợp B1 đều thay đổi chẩn đoán [3]. Nghiên cứu của Andreu có 21/37 trường hợp của nhóm B1 là chẩn đoán trên BPPT là carcinôm [2].

Nhóm B2: Cũng do cách thức chọn mẫu, chỉ có những trường hợp STLK có BPPT mới đưa vào nghiên cứu, nên nhóm B2 của chúng tôi có tỷ lệ thấp. Chúng tôi cũng chỉ có các trường hợp chẩn đoán bướu sợi tuyến lành tính được xếp vào nhóm này. Trong các nghiên cứu trên thế giới, đa số các trường hợp nhóm B2 sẽ được theo dõi, đánh giá TH chẩn đoán khi tổn thương không thay đổi đặc điểm lâm sàng – hình ảnh học sau 1 khoảng thời gian dài. Trong nghiên cứu của Elsharkawy, nhóm B2 chiếm 42,2%; hầu hết các trường hợp có chỉ định sinh thiết lại do BTH giải phẫu bệnh – lâm sàng – hình ảnh học rơi vào nhóm này; sau khi sinh thiết lại 11/69 trường hợp B2 chuyển thành B5b (carcinôm xâm nhiễm) hoặc B5a (DCIS) [3]. Nghiên cứu của Andreu cho biết, tỷ lệ âm tính giả của nhóm này là 3,5% [2]. Chúng tôi có 24,5% nâng độ chẩn đoán nhưng không so sánh tỷ lệ âm giả này với các nghiên cứu khác được, do B2 của chúng tôi chỉ là các bướu sợi – biểu mô, còn B2 của họ liên quan với nhóm tổn thương carcinôm và tổn thương tiền thân.

Nhóm B3: Nhóm B3 của chúng tôi bao gồm 3 thực thể: ADH, bướu sợi – biểu mô giàu tế bào và tổn thương nhú. Tỷ lệ nhóm B3 là 12,1%. Nhóm B3 cũng là nguyên nhân đóng góp vào tỷ lệ bất tương hợp chẩn đoán. Theo khuyến cáo của NHSBSP, tỷ lệ B3 chỉ nên trong khoảng từ 4-9% [7]. Chúng tôi sẽ phân tích riêng từng thực thể để tìm biện pháp giảm tỷ lệ B3.

Tăng sản ống tuyến vú KĐH – ADH là tổn thương thuộc vùng xám. Phân biệt giữa tăng sản thông thường, ADH và DCIS độ thấp đôi khi rất khó khăn trên STLK do mẫu thường nhỏ. Nghiên cứu của chúng tôi có 92,8% trường hợp ADH/STLK nâng độ thành DCIS và carcinôm xâm nhiễm trên BPPT. Các nghiên cứu cho biết 11,5% đến 62% các ADH nâng độ thành DCIS hoặc carcinôm xâm nhiễm trên BPPT [12]. Nghiên cứu của Mooney có 249 trường hợp ADH, tỷ lệ nâng độ thành DCIS và carcinôm xâm nhiễm là 18% [11]; theo Elsharkawy, tỷ lệ này là 40% [3] Theo McGhan, trong 114 trường hợp ADH chẩn đoán trên STLK, có 18% nâng độ chẩn đoán; những BN này thường có tuổi trên 50, tổn thương nhũ ảnh dạng khối và độ dài lõi mô sinh thiết ngắn. Tuy nhiên một nhận định ngược lại đã được Mesurolle đưa ra trong một khảo sát trên 56 trường hợp ADH. Tác giả này đã làm một tổng kết từ 6325 trường hợp STLK, trong đó

chỉ có 0,9% là ADH, 56% trong số này đã có chẩn đoán nâng bậc thành ác tính trên BPPT [10]. Theo Palazzo, tuân thủ chặt chẽ các tiêu chuẩn chẩn đoán ADH để tránh chẩn đoán quá mức hoặc dưới mức của tổn thương; khi phân vân giữa ADH và UDH, nên hội chẩn thêm vì không có chỉ định phẫu thuật đối với UDH; theo kinh nghiệm chung, khi phân vân giữa ADH và DCIS, nên chọn chẩn đoán ADH. Đối với chẩn đoán ADH, vì tỷ lệ nâng bậc thành ác tính cao nên các tác giả đều khuyên phải mổ sinh thiết cho mọi trường hợp ADH [9],[10],[12],[13]. Một DCIS có thể bị chẩn đoán nhầm thành ADH do không thể đánh giá đầy đủ độ lan rộng của tổn thương trên STLK; mặt khác ADH cũng có thể đi kèm với các tổn thương nặng hơn. Đó là những lý do khách quan do bản chất tổn thương dẫn đến BTH chẩn đoán. Theo Walia tổng kết từ nhiều nghiên cứu khác, cho thấy tỷ lệ đồng thuận giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh khi chẩn đoán ADH và DCIS thường thấp, nếu tiêu chuẩn hóa chặt chẽ các chẩn đoán, tỷ lệ đồng thuận tăng lên [20]. Khi người đọc cố ý lựa chọn chẩn đoán ADH cho những trường hợp không chắc chắn cho chẩn đoán DCIS, xem ADH là một chẩn đoán "an toàn", vừa cảnh báo nhà lâm sàng về một tổn thương có nguy cơ, nhưng cũng ngăn nhà lâm sàng có những điều trị mạnh tay cho bệnh nhân, sẽ làm tăng tỷ lệ của nhóm B3. Nên tuân thủ tiêu chuẩn chẩn đoán, đối chiếu với hình ảnh học và lâm sàng, hội chẩn để chỉ đưa và B3 những trường hợp không thể có được chẩn đoán chắc chắn nào khác.

Bướu sợi – biểu mô giàu tế bào. Các bướu thuộc nhóm sợi – biểu mô là 1 phổ trải dài từ bướu sợi tuyến, bướu diệp thể lành, bướu diệp thể giáp biên và bướu diệp thể ác. Hai cực của phổ này dễ chẩn đoán, nhưng có sự chồng lấp về đặc điểm vi thể do bản chất của bướu ở đoạn giữa của phổ là nguyên nhân dẫn đến các khó khăn cho chẩn đoán chính xác nhóm bướu này. Đối với nhóm tổn thương này, chúng tôi xếp được vào nhóm B2 khoảng 2/3 số trường hợp, nhưng cũng đã có chẩn đoán âm giả trong nhóm này là 24,5%. Khoảng 1/3 số trường hợp còn lại được xếp vào nhóm B3 do không loại trừ được khả năng bướu diệp thể. Trên BPPT 23/26 trường hợp là bướu diệp thể, từ lành đến ác tính. Nghiên cứu của Zhou và cộng sự ghi nhận có 98/128 trường hợp bướu diệp thể được chẩn đoán trước mổ là bướu sợi tuyến hoặc tổn thương sợi biểu mô. Nghiên cứu của Foxcroft trong vòng 16 năm chỉ có 84 mẫu STLK bướu diệp thể, tỷ lệ chẩn đoán chính xác bướu diệp thể là 65% [4]. Theo Lazaro, trong 261 trường hợp tổn thương sợi - biểu mô, chẩn đoán xác định hoặc hướng tới BST là 60%; chẩn đoán xác định BDT là 2%; hướng tới BDT 4%; không thể loại trừ BDT 24%; tổn thương sợi – biểu mô 8% [5]. Theo Palazzo: chẩn đoán xác định BDT 9%; âm giả 39%; chẩn đoán BDT nhưng không xác định lành ác 52% [13]. Tác giả Tsang tham khảo y văn cho thấy chẩn đoán BDT có âm tính giả từ 8%-39%; dương tính giả từ 0 – 17%, STLK chẩn đoán xác định 57% BDT [17]. Trong thực hành chẩn đoán, cần thiết phải phân biệt bướu sợi tuyến và bướu diệp thể. Theo khuyến cáo của NHSBSP, trong

trường hợp không thể phân biệt được, các bướu sợi – biểu mô này được đưa vào nhóm B3, kèm theo chú giải "Không thể loại trừ bướu diệp thể"[7].

Tổn thương nhú. NHSBSP khuyến cáo các tổn thương nhú phải được đưa vào nhóm B3, chỉ trừ trường hợp xác định có ác tính (nhóm B4 hoặc B5) hoặc những bướu nhú trong ống có hình thái rõ ràng, kích thước nhỏ, đã lấy được hết trên STLK mới được xếp vào nhóm B2 [7]. Chẩn đoán tổn thương nhú có độ chính xác thay đổi nhiều trong các nghiên cứu. Dương tính giả (chẩn đoán ác tính/STLK, kết quả là lành tính/BPPT) và âm tính giả (chẩn đoán lành tính/STLK, nâng độ thành ác tính/BPPT) đều chiếm một tỷ lệ nhất định trong các nghiên cứu. Theo Tse, độ chính xác của chẩn đoán tổn thương nhú trên STLK là 79%, độ đặc hiệu cho chẩn đoán carcinôm là 100%, độ nhạy cảm cho chẩn đoán carcinôm là 62%, giá trị tiên đoán dương 100%, giá trị tiên đoán âm là 84%, âm tính giả 5%, dương tính giả 16% [18]. Theo Wiratkapun, tỷ lệ nâng bậc chẩn đoán từ lành lên KĐH là 33%, từ KĐH lên ác là 38% [21]. Wiratkapun cũng tổng kết y văn 18 nghiên cứu từ năm 1999 đến 2011, cho thấy tỷ lệ nâng bậc từ lành lên ác là 0-29%, từ KĐH lên ác là 6 - 71% [21]. Năm 2019 Allen cũng đã chỉ ra rằng tỷ lệ nâng bậc trong nhóm tổn thương nhú là 17,6% [1]. Nhuộm HMMD được khuyến cáo để chẩn đoán phân biệt tổn thương nhú khi cần thiết [6]. Có thể việc chẩn đoán phân tầng nguy cơ ác tính bao gồm bướu nhú không có KĐH và bướu nhú có kèm KĐH (được gọi tên là bướu nhú KĐH theo các nghiên cứu) sẽ mang lại thông tin hữu ích hơn cho lâm sàng.

Nhóm B4: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm B4 chiếm 3,7%. Đây là nhóm chắc chắn đóng góp 100% vào tỷ lệ BTH chẩn đoán. Giảm nhóm này xuống thấp nhất là cách thức để tăng TH chẩn đoán. Khuyến cáo của NHSBSP cho phép nhóm B4 chỉ chiếm tỷ lệ <1,5% [7]. Theo Elsharkawy, trong 2029 trường hợp, chỉ có 4 trường hợp là nhóm B4, nhưng sau đó đã được xác định chẩn đoán lại là B5a; do đó, nghiên cứu của ông không có nhóm B4 [3]. Các trường hợp thuộc nhóm B4 thường do mẫu sinh thiết có quá ít tổn thương. Trong trường hợp có nhiều chất liệu để chẩn đoán hơn, khi phân vân, nên hội chẩn hoặc đề nghị làm thêm HMMD để hỗ trợ chẩn đoán, không nên chọn lựa cách trả lời "an toàn" khiến tỷ lệ nhóm B4 này bị tăng lên. Một trường hợp đặc biệt trong nghiên cứu này là một tổn thương nhầy đã được chẩn đoán nghi ngờ carcinôm trên STLK và đã được xác định chẩn đoán là bọc nhầy trên BPPT. Đây là tổn thương vùng xám, thường gây khó khăn cho chẩn đoán, phẫu thuật được khuyến cáo cho những trường hợp chất nhầy tràn vào mô đệm, không thể loại trừ carcinôm dạng nhầy.

Nhóm B5: Chúng tôi không có trường hợp nào dương tính giả, TH là 100% đối với các carcinôm xâm nhiễm; nhưng trong trường hợp DCIS, có đến 80,8% nâng độ thành carcinôm xâm nhiễm. Tỷ lệ này theo nghiên cứu của Elsharkawy chỉ là 19,8% [3]. Phân tích các trường hợp này, chúng tôi nhận thấy có các yếu tố khách quan thuộc về bản chất của bướu như bướu có tỷ lệ thành phần DCIS cao, bướu có thành phần DCIS tách

biệt với thành phần xâm nhiễm, kim sinh thiết đi vào vùng DCIS khiến cho mẫu STLK chỉ có mang thành phần DCIS, không đại diện được cho bướu dẫn đến chẩn đoán sai lầm. Một ít trường hợp có hiện diện thành phần nghi ngờ xâm nhiễm trên mẫu STLK nhưng đã không được chỉ định làm thêm HMMD hỗ trợ chẩn đoán. Giá trị tiên đoán dương của nhóm B4+B5 của chúng tôi là 99,7%, nằm trong khoảng khuyến cáo của NHSBSP (>99,5%) [7].

V. KẾT LUẬN

Tương hợp chẩn đoán chung là 74,3%. Tương hợp nhóm B2 là 75,5%, B5 (chẩn đoán ác tính nói chung) là 100% (B5a là 19,2%; B5b là 100%). Bất tương hợp xảy ra trên tất cả các nhóm; Nhóm B1, B3, B4 có 100% thay đổi chẩn đoán. Giảm tỷ lệ các nhóm này là biện pháp để nâng cao tương hợp chẩn đoán, bao gồm hội chẩn, đối chiếu lâm sàng – hình ảnh học – giải phẫu bệnh, nhuộm HMMD hỗ trợ chẩn đoán, tuân thủ tiêu chuẩn chẩn đoán tránh lạm dụng các chẩn đoán "an toàn".

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Allen A., et al. (2019),** "Evaluating the frequency of upgrade to malignancy following surgical excision of high-risk breast lesions and ductal carcinoma in situ identified by core needle biopsy", The Breast Journal, 25(1), pp. 103-106.
2. **Andreu, F. J., et al. (2007).** Breast core biopsy reporting categories—an internal validation in a series of 3054 consecutive lesions. The Breast, 16(1),pp. 94-101.
3. **Elsharkawy M., et al. (2020),** "A ten-year, single-center experience: Concordance between breast core needle biopsy/vacuum-assisted biopsy and postoperative histopathology in B3 and B5a cases", Plos one, 15(5), p. e0233574.
4. **Foxcroft L. M., et al. (2007),** "Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: a study of 84 cases", The Breast, 16(1), pp. 27-37.
5. **Jara-Lazaro A. R., et al. (2010),** "Predictors of phyllodes tumours on core biopsy specimens of fibroepithelial neoplasms", Histopathology, 57(2), pp. 220-232.
6. **Koo J. , et al. (2013),** "Can additional immunohistochemistry staining replace the surgical excision for the diagnosis of papillary breast lesions classified as benign on 14-gage core needle biopsy?", Breast cancer research and treatment, 137(3), pp. 797-806.
7. **Lee A. , et al. (2016),** "Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening", London, UK.
8. **Makkun S., et al. (2011),** "The accuracy of ultrasound guided 14–gauge core needle breast biopsy: Correlation with surgical excision or long term follow–up", Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 1(3), pp. 222-226.
9. **McGhan L. J., et al. (2012),** "Atypical ductal hyperplasia on core biopsy: an automatic trigger for excisional biopsy?", Annals of surgical oncology, 19(10), pp. 3264-3269.
10. **Mesurolle B., et al. (2014),** "Atypical ductal hyperplasia diagnosed at sonographically guided core needle biopsy: frequency, final surgical outcome, and factors associated with underestimation", American Journal of Roentgenology, 202(6), pp. 1389-1394.
11. **Mooney K. L., et al. (2016),** "Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on

core needle biopsy: a single-institution experience and literature review", Modern Pathology, 29(12), pp. 1471-1484.

12. **Neal L., et al. (2014),** Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy, Mayo Clinic Proceedings, Elsevier, pp. 536-547.
13. **Palazzo J. P. (2011), Difficult** diagnoses in breast pathology, Demos Medical Publishing.
14. **Parker S. H., et al. (1993),** "US-guided automated large-core breast biopsy", Radiology, 187(2), pp. 507-511.
15. **Schueller G., et al. (2008),** "US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of a validation study in 1352 cases", Radiology, 248(2), pp. 406-413.
16. **Crystal P., et al. (2005),** "Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions", Journal of Clinical Ultrasound, 33(2), pp. 47-52.
17. **Tsang A. K. H., et al. (2011),** "Phyllodes tumours of the breast–differentiating features in core needle biopsy", Histopathology, 59(4), pp. 600-608.
18. **Tse G. M., et al. (2010),** "Papillary lesions of the breast—accuracy of core biopsy", Histopathology, 56(4), pp. 481-488.
19. **Verkooijen H. M., et al. (2000),** "Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis", British journal of cancer, 82(5), pp. 1017-1021.
20. **Walia S. , et al. (2017),** "Pathology and current management of borderline breast epithelial lesions", American Journal of Hematology/Oncology®, 13(8).
21. **White R. R., et al. (2001),** "Impact of core-needle breast biopsy on the surgical management of mammographic abnormalities", Annals of surgery, 233(6), p. 769.
22. **Wu Y. C., et al. (2006),** "Personal experience of ultrasound-guided 14-gauge core biopsy of breast tumor", European Journal of Surgical Oncology, 32(7), pp. 715-718.
23. **Youk J. H., et al. (2008),** "Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up", American journal of roentgenology, 190(1), pp. 202-207.

GIÁ TRỊ CỦA ĐỘT BIẾN GEN BRAF V600E TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC MỔ CÁC NHÂN GIÁP CÓ KẾT QUẢ TẾ BÀO HỌC KHÔNG XÁC ĐỊNH

Trần Thị Thanh Trúc*, Thái Anh Tú*, Nguyễn Sào Trung**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhân giáp không xác định được tính chất là những nhân giáp thuộc nhóm Bethesda III, IV và V; và khoảng 10-30% mẫu tế bào học sẽ rơi vào các nhóm này. Đặc điểm chung của nhóm nhân giáp này là có nguy cơ ác tính không rõ ràng dao động từ 10-75% gây khó khăn trong việc điều trị và xử trí. Hiện nay, nhiều khuyến cáo cho phép thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử nhằm chẩn đoán trước mổ các nhân giáp không xác định, trong đó đột biến gen BRAF V600E thường được sử dụng vì chiếm tỉ lệ cao trong các nhân giáp ác tính.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu tiền cứu mô tả hàng loạt 30 nhân giáp có kết quả tế bào học thuộc nhóm III, IV và V được làm xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E và được so sánh với kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

Kết quả: 22/30 nhân giáp có kết quả tế bào học không xác định có kết quả giải phẫu bệnh là ác tính. 19/22 ca ác tính có đột biến gen BRAF V600E và đều thuộc nhóm nghi ngờ ác tính, 8/11 ca âm tính với đột biến này có kết quả giải phẫu bệnh lành tính. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm lần lượt là 86%; 100%; 100%; 73%.

Kết luận: Đột biến gen BRAF V600E có độ nhạy và độ đặc hiệu đủ cao khi sử dụng trong chẩn đoán trước mổ các nhân giáp không xác định, nhất là khi thực hiện trong nhóm nghi ngờ ác tính sẽ giúp đưa ra chỉ định mổ chính xác mà không cần phải cắt lạnh.

Từ khoá: BRAF V600E, nhân giáp không xác định tính chất, độ nhạy, độ đặc hiêu, giá trị chẩn đoán dương, giá trị chẩn đoán âm.

SUMMARY

CLINICAL VALIDATION OF BRAF V600E MUTATION IN PRESURGICALLY DIAGNOSING OF INDETERMINATE CYTOLOGICALLY THYROID NODULES

Introduction: Indeterminate cytologically thyroid nodules are those that belong to Bethesda group III, IV and V; and approximately 10-30% of all cytologic smears fall into this category. These nodules have inconspicuous risk of malignancy ranging from 10-75% and result in uncertain management as well as treatment. At present, many guidelines have adopted molecular testing in order to better presurgically triaging thyroid nodules with indeterminate cytology. Of note, BRAF V600E mutation has showed up as a promising marker because of its high-prevalent in malignant thyroid nodules.

Subjects and methods: A prospective case series with 30 thyroid nodules with indeterminate cytology chosen to test for BRAF V600E mutation. Mutation status is then compared with follow-up permanent section.

**Khoa Giải phẫu bệnh BV Ung bướu TPHCM*
***Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Trúc
Email: trantruc4t@gmail.com
Ngày nhận bài: 21.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Results: 22/30 indeterminate cytologically thyroid nodules are malignant on histology. Of those, nineteen cases are positive with BRAF V600E mutation, which are also suspicious for malignancy on cytology and then proved to be malignant on histology. 8/11 cases with negative with BRAF V600E are histologically benign. As a results, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value are 86%; 100%; 100%; 73% respectively.

Conclusion: BRAF V600E mutation have high enough sensitivity and specificity in diagnosing indeterminate cytologically thyroid nodules, especially when used in association with Bethesda group V will yield accurate surgical indication without undergoing frozen section.

Key words: BRAF V600E, indeterminate cytologically thyroid nodules, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhân giáp là một triệu chứng phổ biến khiến bệnh nhân tìm đến hỗ trợ về y tế. Phần lớn các nhân giáp này là lành tính, tuy nhiên, có một tỉ lệ từ 5-14% [1] các nhân giáp này là ác tính.

Siêu âm và chọc hút bằng kim nhỏ (Fine Needle Aspiration – FNA) là những công cụ chẩn đoán đầu tay giúp xác định bản chất lành ác của một nhân giáp. Dựa trên các đặc điểm hình ảnh học trên siêu âm mà bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có thể đưa ra chỉ định chọc FNA và sau đó, các kết quả chọc hút bằng kim nhỏ sẽ được trả lời theo hệ thống 6 nhóm của Bethesda, từ đó giúp các nhà lâm sàng đưa ra hướng xử trí phù hợp cho từng bệnh nhân. Tuy nhiên kết quả FNA chỉ chính xác trong khoảng 70-80% trường hợp [3], số còn lại rơi vào vùng xám thuộc nhóm III, IV, V; gọi chung là nhóm không xác định. Nhóm không xác định có nguy cơ ác tính không rõ ràng và rất dao động 10-75% [3], dẫn đến việc xử trí các nhân giáp này còn nhiều khó khăn. Gần đây, các khuyến cáo của những hiệp hội lớn trên thế giới như NCCN và ATA có đề cập đến vai trò của xét nghiệm sinh học phân tử vào việc chẩn đoán trước mổ các nhân giáp không xác định. Nhìn chung các xét nghiệm này sẽ tiếp tục phân tầng các nhân giáp thành nhóm nguy cơ thấp, trung bình hoặc cao, dựa vào giá trị của từng loại đột biến gen. Bảy loại đột biến gen thường gặp nhất trong ung thư tuyến giáp là BRAF V600E, H/K/NRAS, RET/PTC1&3 và PAX8/PPARγ. Trong đó, gen BRAF V600E được cho là chiếm 40% các trường hợp carcinôm tuyến giáp dạng nhú (Papillary thyroid carcinoma – PTC) trong các báo cáo của phương Tây [8] và lên đến 80% trong các báo cáo từ Châu Á [6]. Vì có tần suất cao trong PTC cộng với việc PTC là loại mô học của ung thư tuyến giáp thường gặp nhất nên xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E được xem như là một phương pháp tầm soát tốt cho các nhân giáp không xác định.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích đánh giá hiệu quả của đột biến gen BRAF V600E trong chẩn đoán trước mổ các nhân giáp không xác định.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Ba mươi nhân giáp có nhóm Bethesda III, IV và V đã có chỉ định phẫu thuật và được chọn thuận tiện theo nhu cầu của bác sĩ lâm sàng. Sau khi giải thích và nhận được sự đồng ý từ bệnh nhân, các ca bệnh sẽ được chọc hút FNA lần 2 nhằm lấy mẫu phục vụ cho việc thực hiện tìm đột biến gen. Bác sĩ siêu âm sẽ khảo sát tuyến giáp và chọc đúng nhân giáp cần thực hiện sinh học phân tử

trong trường hợp bệnh nhân có nhiều nhân giáp. Mẫu tế bào được lấy bằng kim 23G, sau đó bơm trực tiếp lên 2 lam và cố định ngay bằng cồn tuyệt đối. Các lọ chứa lam được trữ ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó tiến hành tách chiết DNA bằng kit SaMag FFPE Tissue DNA Extraction với máy Samag 12. Mẫu DNA sau tách chiết được trữ ở nhiệt độ -20^{o}C qua đêm. Tiếp theo, mẫu DNA sẽ được dùng kit Thyroid Cancer Mutation Detection để tìm đột biến gen BRAF V600E bằng kĩ thuật real-time PCR.

Sau khi thực hiện đột biến gen, bệnh nhân sẽ được phẫu thuật và kết quả giải phẫu bệnh sẽ được nghiên cứu viên đánh giá và xếp loại lành tính hay ác tính nhằm tính được độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của đột biến gen BRAF V600E.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 39,5 (khoảng tuổi, 22-67) và bệnh nhân nữ có số lượng cao hơn bệnh nhân nam với tỉ lệ nam/nữ là 5/1. Số lượng nhân giáp đa ổ là 11 trường hợp (chiếm 37%), và 19 trường hợp còn lại chỉ có 1 nhân giáp (chiếm 63%). Tất cả các nhân giáp không xác định đều thuộc nhóm TIRADS 3, 4 và 5; và có số lượng lần lượt là 5, 13 và 12 ca. Ngoài ra, biến số kích thước nhân giáp có trung vị là 14,5 (khoảng tứ phân vị, 7-29), trong đó, số lượng nhân giáp <10 mm là 11 trường hợp (chiếm 37%) và trên 10 mm là 19 trường hợp (chiếm 63%). Tổng cộng 30 nhân giáp có tế bào học không xác định trong nghiên cứu này gồm có 1 ca nhóm III, 7 ca nhóm IV và 22 ca nhóm V và tỉ lệ ác tính trên giải phẫu bệnh sau mổ là 73% (22/30ca) (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu.

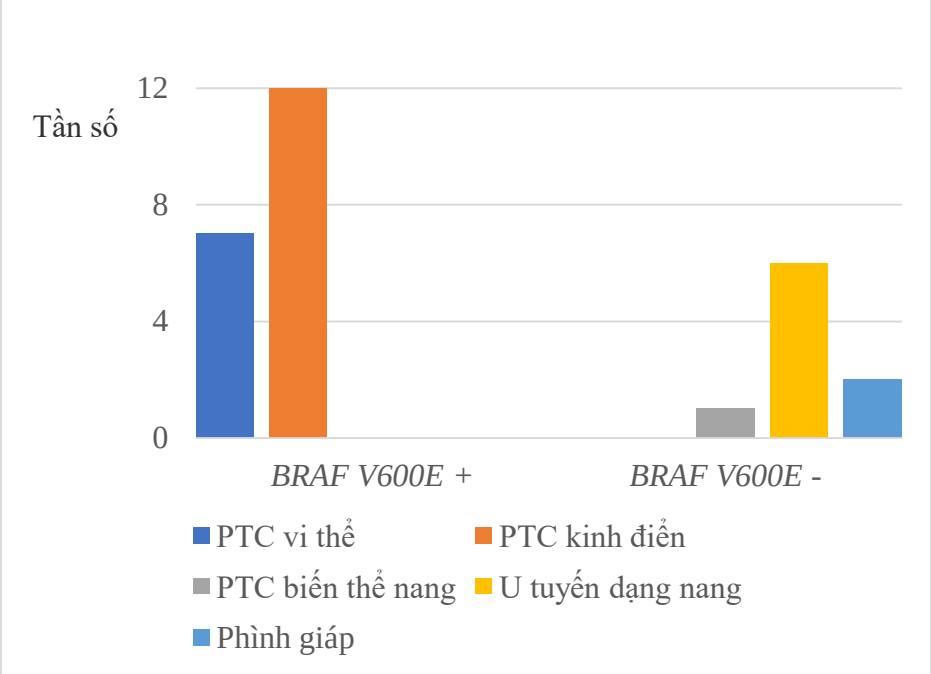
Đặc điểm		Số trường hợp	Tỉ lệ (%)
Giới tính	Nam	5	17
	Nữ	25	83
Tuổi	<55	28	93
	-55	2	7
	Trung bình	39,5 - 10,3 (22-67)	
Đa ổ/đơn ổ	Đa ổ	11	37%
	Đơn ổ	19	63%
TIRADS	TIRADS 3	5	17
	TIRADS 4	13	43
	TIRADS 5	12	40
Kích thước nhân giáp	<10	11	37
	-10	19	63
	Trung vị	14,5 (7-29) mm	
Nhóm Bethesda	Nhóm III	1	4
	Nhóm IV	7	23
	Nhóm V	22	73
Kết quả giải phẫu bệnh	Lành tính	8	27%
	Ác tính	22	73%

Trong số 30 ca được thực hiện xét nghiệm tìm đột biến gen, tỉ lệ có đột biến gen BRAF V600E là 63%, tương ứng với 19 trường hợp. Mặt khác, 11 trường hợp âm tính với đột biến BRAF V600E có 3 ca âm tính giả. Ngược lại, không có ca dương tính giả nào trong số 19 ca dương tính với đột biến, tức độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương của đột biến gen BRAF V600E lên đến 100%. Tuy nhiên, độ nhạy của đột biến chỉ đạt 86% (19/22) và giá trị tiên đoán âm là 73% (8/11) (**2**).

Bảng 2. Bảng 2x2 thể hiện giá trị của đột biến gen BRAF V600E trong chẩn đoán trước mổ các nhân giáp không xác định.

Chẩn đoán giải phẫu bệnh / Đột biến	Ác tính	Lành tính	Tổng
BRAF V600E +	19	0	19
BRAF V600E -	3	8	11
Tổng	22	8	30

Toàn bộ các ca dương tính với đột biến gen BRAF V600E đều cho kết quả mô học sau mổ là PTC vi thể và PTC thể kinh điển. Ngược lại, 3 ca âm tính giả gồm có 1 ca PTC biến thể nang, 1 ca PTC vi thể, và 1 ca PTC kinh điển. Tám nhân giáp âm tính thật phần lớn đều là phình giáp, bướu tuyến dạng nang (Biểu đồ).



Biểu đồ 1. Sự tương quan giữa kiểu gen BRAF V600E và kiểu hình trên giải phẫu bệnh.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ của đột biến gen BRAF V600E trong các nhân giáp không xác định là 63% (19/30 ca). Toàn bộ các nhân giáp dương tính với BRAF V600E đều nằm trong nhóm Bethesda V.

Bellevicine và cs. báo cáo tỉ lệ đột biến BRAF V600E trong nhóm III, IV và V lần lượt là 18%, 27%, và 80% [2]. Điều này cho thấy rằng đột biến gen BRAF V600E thường tập trung vào nhóm V hơn nhóm III và IV. Lý do là vì vì về bản chất, nguy cơ ác tính của nhóm Bethesda V khá cao (50-75%) và đột biến gen BRAF V600E là đột biến gen thường gặp nhất trong ung thư tuyến giáp. Mặt khác, do số lượng nhân giáp trong nhóm III và IV trong nghiên cứu này khá thấp nên chưa thể đánh giá được tỉ lệ đột biến BRAF V600E trong hai nhóm này.

Độ nhạy của đột biến gen BRAF V600E trong nghiên cứu này khá cao đạt 86% tuy nhiên chưa đủ để có thể giúp loại trừ chẩn đoán ác tính do giá trị tiên đoán âm chỉ đạt 73%. Nghiên cứu của Jara và cs. báo cáo độ nhạy và giá trị tiên đoán âm trên mẫu tế bào học nhóm V lần lượt là 45% và 43% [5]. Điều này cho thấy rằng, nếu một nhân giáp âm tính với đột biến BRAF V600E thì cũng không thể loại trừ được khả năng ác tính vì nhân giáp có thể có các đột biến khác mà nghiên cứu này không khảo sát được. Mặt khác, ba trên tổng số 22 ca PTC trong nghiên cứu này không phát hiện được đột biến gen BRAF V600E là do nhiều nguyên nhân. Trong đó có một ca có kích thước u quá nhỏ (chỉ có 3mm) nên không đủ số lượng tế bào u để có thể khuyếch đại số lượng DNA của gen đột biến. Ngoài ra, nguyên nhân âm tính giả có thể do các nhân giáp này có những loại đột biến gen khác không phải là BRAF V600E, cụ thể là có một ca có đột biến NRAS ứng với kết quả là PTC biến thể nang.

Khi bàn đến độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương của đột biến gen BRAF V600E thì nghiên cứu này cùng với các nghiên cứu khác đều cho tỉ lệ rất cao. 100% các nhân giáp có đột biến gen BRAF V600E đều có kết quả giải phẫu bệnh ác tính và 100% các nhân giáp âm tính với đột biến gen này cho kết quả lành tính sau mổ. Giá trị tiên đoán dương trong nghiên cứu tổng hợp từ 34 bài báo của Trimboli cho thấy tỉ lệ này đạt đến 99% (khoảng tin cây 95%, 97-99%) [7]. Điều này cho thấy, nếu có đột biến gen BRAF V600E thì nguy cơ ác tính của nhân giáp này là gần như 100%. Do vậy, Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) khuyến cáo sử dụng BRAF V600E như một bằng chứng tin cậy của PTC trong chẩn đoán trước mổ [4].

Hầu hết các nhân giáp mang đột biến gen BRAF V600E đều cho kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là PTC vi thể hoặc PTC thể kinh điển, điều này tương đồng với báo cáo của Bản đồ bộ gen ung thư của PTC năm 2014 khi ghi nhận có sự tương quan về kiểu gen và kiểu hình của PTC đối với đột biến gen BRAF V600E. Theo đó, đột biến gen BRAF V600E có biểu hiện kiểu hình là dạng nhú và kém nhạy với i-ốt phóng xạ. Nghiên cứu về Bản đồ bộ gen ung thư của PTC còn đề xuất, các đột biến gen khác mà có biểu hiện kiểu hình là nhú trên giải phẫu bệnh sẽ thuộc phân nhóm phân tử giống-BRAF (như RET/PTC1&3), ngược lại với kiểu hình nang sẽ thuộc phân nhóm phân tử giống-RAS. Do đó, xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E nói riêng và xét nghiệm sinh học phân tử nói chung trong các nhân giáp ngoài việc để chẩn đoán trước mổ còn giúp ích trong việc phân nhóm phân tử nhằm góp phần điều trị nhắm trúng đích, nhất là trong thời đại y học cá thể hoá.

V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm đột biến gen BRAF V600E có độ nhạy tương đối và độ đặc hiệu đủ cao để giúp chẩn đoán chính xác trước mổ các nhân giáp không xác định tính chất. Cụ thể hơn, giá trị của đột biến gen BRAF V600E sẽ được tăng cường khi kết hợp với tế bào học, nhất là trong nhóm Bethesda V, nhằm gia tăng độ nhạy và tối ưu hoá hiệu quả của xét nghiệm. Nếu kết quả dương tính với BRAF V600E thì giá trị chẩn đoán dương là 100% sẽ giúp phẫu thuật viên có được chẩn đoán xác định trước mổ mà không cần phải cắt lạnh, ngược lại, nếu kết quả là âm tính cũng không loại trừ được ác tính mà phải phối hợp với lâm sàng và các cận lâm sàng khác hoặc mở rộng xét nghiệm nhiều gen hơn để có được chẩn đoán trước mổ tin cậy hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Belfiore A., et al., (1989),** "High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age", Acta Endocrinol (Copenh), 121 (2), pp. 197-202.
2. **Bellevicine C., et al., (2020),** "Evaluation of BRAF, RAS, RET/PTC, and PAX8/PPARg alterations in different Bethesda diagnostic categories: A multicentric prospective study on the validity of the 7-gene panel test in 1172 thyroid FNAs deriving from different hospitals in South Italy", Cancer Cytopathol, 128 (2), pp. 107-118.
3. **Cibas E. S. and S. Z. Ali, (2017),** "The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology", Thyroid, 27 (11), pp. 1341-1346.
4. **Haugen B. R., et al., (2016),** "2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer", Thyroid, 26 (1), pp. 1-133.
5. **Jara S. M., et al., (2015),** "Utility of BRAF mutation detection in fine-needle aspiration biopsy samples read as "suspicious for papillary thyroid carcinoma"", Head Neck, 37 (12), pp. 1788-1793.
6. **Lee S. E., et al., (2017),** "Molecular Profiling of Papillary Thyroid Carcinoma in Korea with a High Prevalence of BRAF(V600E) Mutation", Thyroid, 27 (6), pp. 802-810.
7. **Trimboli P., et al., (2020),** "Testing for BRAF (V600E) Mutation in Thyroid Nodules with Fine-Needle Aspiration (FNA) Read as Suspicious for Malignancy (Bethesda V, Thy4, TIR4): a Systematic Review and Meta-analysis", Endocr Pathol, 31 (1), pp. 57-66.
8. **Xing M., (2005),** "BRAF mutation in thyroid cancer", Endocr Relat Cancer, 12 (2), pp. 245-262.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP U TUYẾN ỨC XƠ HÓA

Dương Huỳnh Trà My*, Lê Minh Huy*

TÓM TẮT

U tuyến ức xơ hóa là một thực thể rất hiếm gặp, chiếm tỉ lệ dưới 1% trong các loại u tuyến ức, được mô tả lần đầu tiên bởi Kuo vào năm 1994 và có khoảng 16 trường hợp được ghi nhận cho đến nay. U tuyến ức xơ hóa biểu hiện các đặc điểm chung quy ước của u tuyến ức, nhưng có nhiều mô đệm giàu collagen. Chúng tôi báo cáo một trường hợp u tuyến ức xơ hóa ở một bệnh nhân nam 28 tuổi.

Từ khóa: u tuyến ức xơ hóa

SUMMARY

A CASE REPORT OF SCLEROSING THYMOMA

Sclerosing thymoma is an extremely rare entity, account for < 1% of all thymomas, first reported by Kuo in 1994 and to date 16 cases have been reported. Sclerosing thymoma exhibits features of a conventional thymoma, but with numerous collagen-rich stroma. We report a case of sclerosing thymoma in a 28-year-old man.

Key words: sclerosing thymoma

GIỚI THIỆU

Một cách tổng quát, u tuyến ức là tân sinh ác tính hiếm gặp, có nguồn gốc từ tế bào biểu mô tuyến ức, nhưng là loại u trung thất thường gặp nhất ở người lớn. Tỉ lệ được ghi nhận trong dân số theo các nghiên cứu 2,2-2,6/ 1 triệu dân mỗi năm (so với 0,3-0,6/ 1 triệu dân mỗi năm của carcinôm tuyến ức) [4]. Theo phân loại của Tổ chức Y Tế Thế giới (WHO) năm 2015, ngoài các phân nhóm cơ bản như u tuyến ức týp A, AB, B1, B2, B3; còn có các biến thể khác hiếm gặp gồm u tuyến ức dạng nốt nhỏ với mô đệm lymphô (micronodular thymoma with lymphoid stroma), u tuyến ức chuyển sản (metaplastic thymoma), u tuyến ức vi thể (microscopic thymoma), u tuyến sợi mỡ (lipofibroadenoma), u tuyến ức xơ hóa (sclerosing thymoma) [4].

U tuyến ức xơ hóa lần đầu tiên được Kuo ghi nhận trong 2 trường hợp vào năm 1994. Vào năm 2004, Moran và cộng sự trình bày báo cáo thứ hai gồm 10 trường hợp [3] và cho đến nay có khoảng 16 trường hợp được ghi nhận [1]. Đây là một thực thể cực kì hiếm gặp, chiếm tỉ lệ dưới 1% trong các loại u tuyến ức. Bệnh nhân có độ tuổi dao động từ 18 đến 73, với đỉnh tuổi 35-40 tuổi. Tỉ lệ nam hơi cao hơn nữ [4]. Cơ chế bệnh sinh và hành vi sinh học chưa được biết một cách rõ ràng. Một khối u tuyến ức giới hạn rõ với xơ hóa và hyalin hóa lan rộng, rất ít mô u còn sót lại, được cho là những thay đổi do "lão hóa" hay thoái triển [1]. Có một số điểm đồng nhất trong các ca được mô tả. U tuyến ức xơ hóa xảy ra ở trung thất trước. Khoảng một nửa số bệnh nhân không có triệu chứng, phát hiện một cách tình cờ (như chụp phim

**Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
Email: lemhuy@gmail.com
Ngày nhận bài: 16.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 2.11.2020
Ngày duyệt bài: 4.11.2020

ngực); số còn lại có khó thở, đau ngực và/ hoặc bệnh nhược cơ [4].

Về đại thể, khối u giới hạn rõ, đường kính từ 2 đến 18cm (trung bình 8cm); mặt cắt đặc trưng màu nâu nhạt đồng nhất, đặc, cứng chắc do xơ hóa và canxi hóa lan rộng, không có bất kì ổ hoại tử, xuất huyết hay tạo bọc nào. Khi phẫu thuật, có thể thấy khối u dính vào động mạch chủ hay động mạch phổi và các dây thần kinh lớn. Trong báo cáo một trường hợp cho thấy dây thần kinh hoành trái đi vào khối u, do đó để lấy trọn khối u phải cắt dây thần kinh [1].

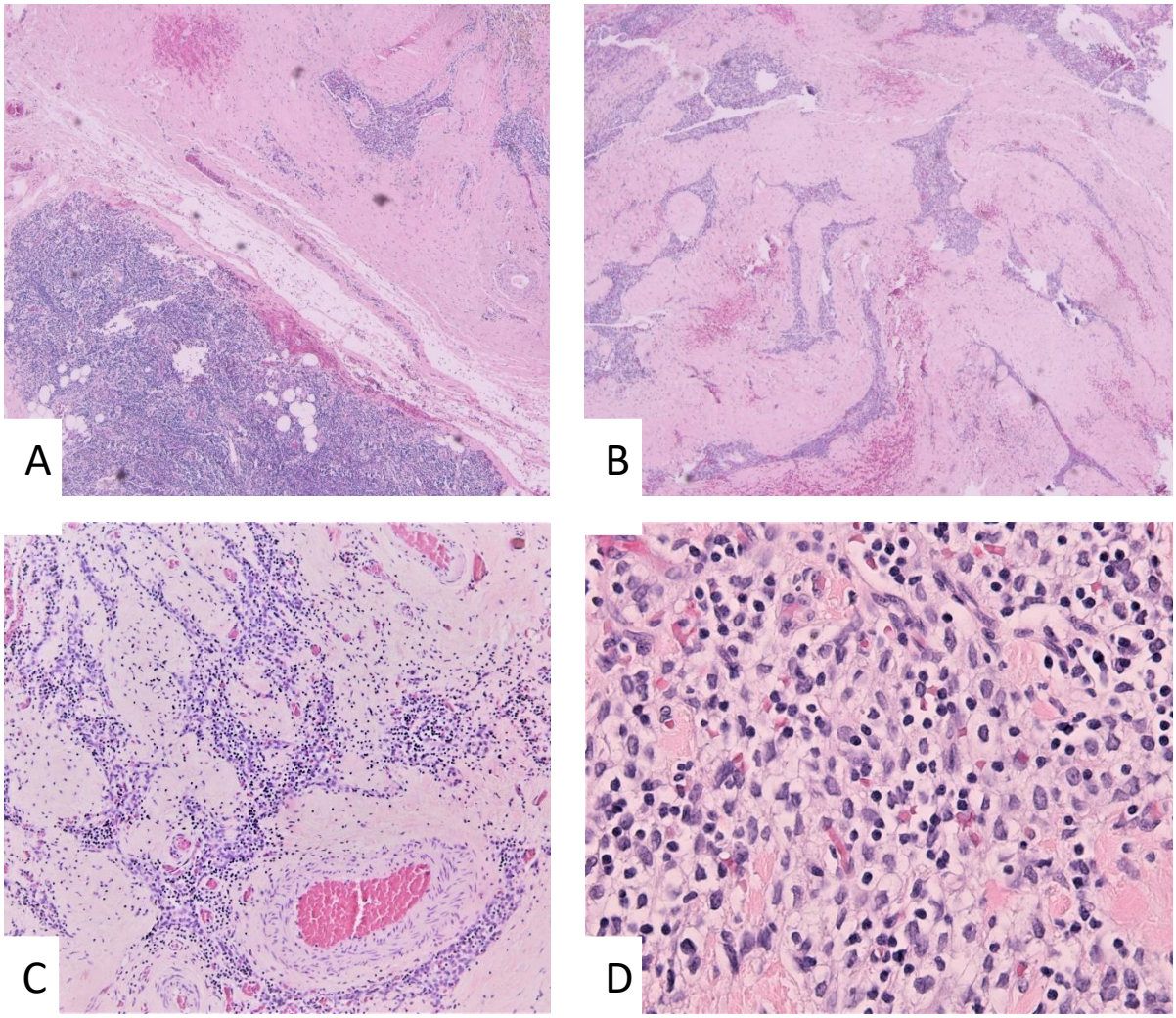
Đối với nhà Giải phẫu bệnh học, việc nhận biết thực thể hiếm gặp này là quan trọng khi chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt trong thực hành lâm sàng, bởi vì nếu không, sẽ có khả năng cao chẩn đoán nhầm với các tổn thương tân sinh cũng như không tân sinh khác ở trung thất trước.

Trong ca báo cáo này, chúng tôi thảo luận về trường hợp u tuyến ức xơ hóa ở một bệnh nhân nam 28 tuổi và tập trung chủ yếu về đặc điểm vi thể cũng như biểu hiện trên hóa mô miễn dịch trong trường hợp này.

BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 28 tuổi, có biểu hiện bệnh nhược cơ. Các xét nghiệm hóa sinh cũng như công thức máu của bệnh nhân bình thường. Kết quả MRI ngực ghi nhận hình ảnh mô tuyến ức bề dày khoảng 10mm, thoái hóa mỡ một phần với tín hiệu thấp hoàn toàn trên T2 HASTEIRM, phần mô tuyến ức còn lại có tín hiệu thấp hoàn toàn trên T1 opposed-phase; phần mô tuyến ức còn lại không ghi nhận tổn thương choán chỗ; không ghi nhận hình ảnh mô tuyến ức lạc chỗ, không thấy tổn thương mô mềm thành ngực và màng phổi. Chẩn đoán được đưa ra là u tuyến ức, nhược cơ, kháng thể kháng Acetylcholin (+). Bệnh nhân được phẫu thuật cắt u tuyến ức; trong lúc phẫu thuật ghi nhận tuyến ức nằm cạnh đỉnh phổi trái, kích thước 3x4cm, xơ hóa, dính vào màng tim; bóc tách lấy trọn khối gửi mẫu cho Giải phẫu bệnh. Cắt lọc đại thể cho thấy khối mô kích thước 7x4cm, xẻ nhiều lát bên trong có tổn thương 2x2cm, mặt cắt màu trắng, xơ hóa.

Hình ảnh vi thể mô u gồm chủ yếu mô đệm sợi xơ hóa, hyalin hóa, có chỗ canxi hóa, phát triển mở rộng đến vách u, các khoảng quanh mạch máu, vùng ngoại biên u. Các tế bào biểu mô tân sinh còn lại số lượng ít, có dạng hình thoi, đặc điểm hiền lành, không có không điển hình hay phân bào, sắp xếp thành từng cụm trộn lẫn cùng với lymphô bào. Có nhiều mạch máu lớn nhỏ khác nhau, thành dày, hyalin hóa. Bao xung quanh mô u là mô tuyến ức bình thường (Hình 1).



Hình 1. Hình ảnh vi thể u tuyến ức xơ hóa.

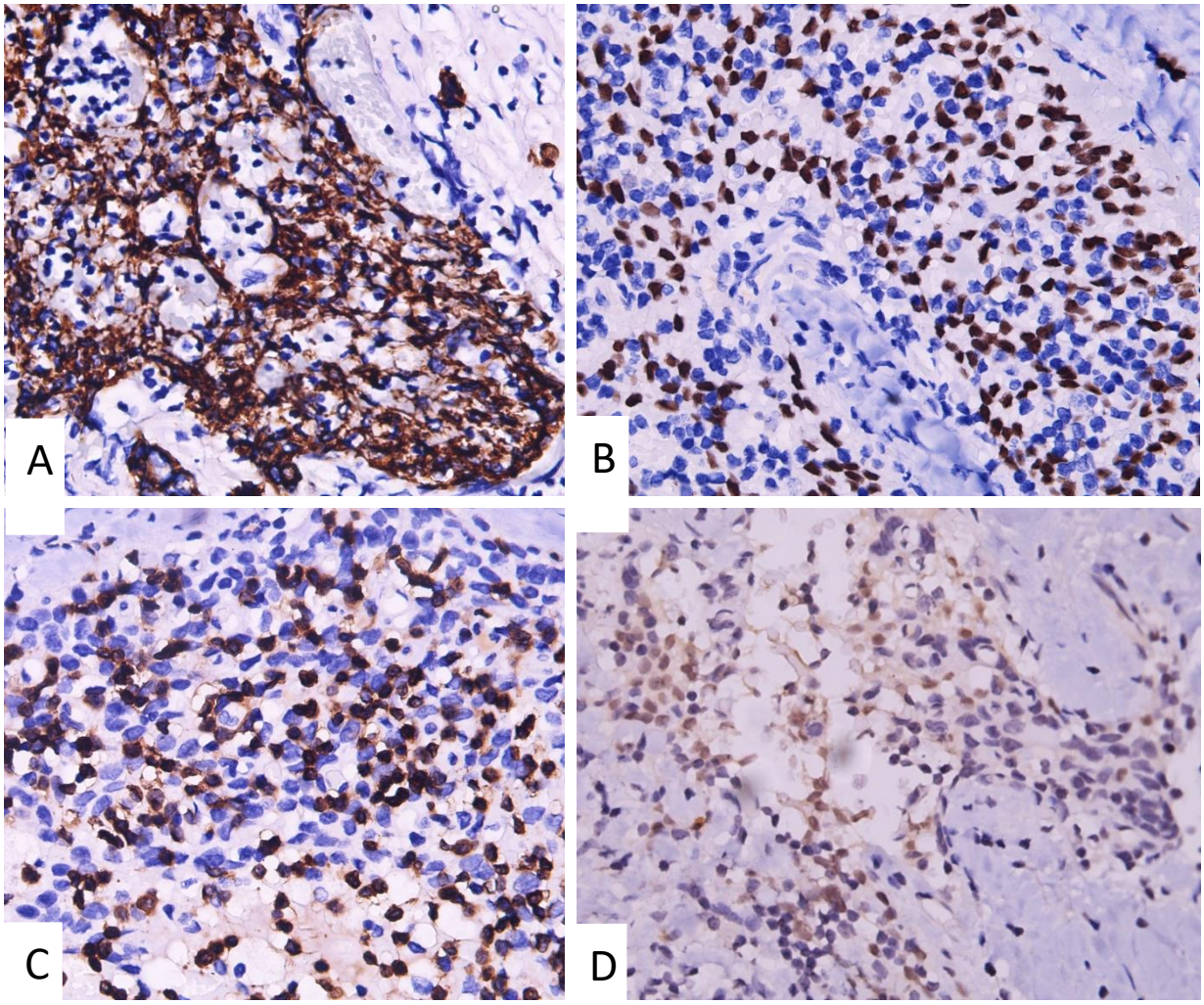
A. Mô u có giới hạn rõ (góc trên bên phải), mô tuyến ức bình thường còn lại bao xung quanh (góc dưới bên trái) (H&E x40).

B. Mô u chứa rất nhiều mô đệm sợi xơ hóa, hylain hóa; xen lẫn với ít đám tế bào u (H&E x40).

C. Mô u có nhiều mạch máu lớn, nhỏ, thành dày, hyalin hóa (H&E x100).

D. Tế bào u hình thoi, đặc điểm hiền lành, rải rác lymphô bào (H&E x400).

Nhuộm hóa mô miễn dịch, tế bào biểu mô hình thoi dương tính mạnh và lan tỏa với cytokeratin và p63; các lymphô bào xen lẫn dương tính với CD3, CD20, và biểu hiện TdT khu trú, rải rác hơn (Hình 2).



***Hình 2**. Nhuộm hóa mô miễn dịch, tế bào biểu mô tân sinh dương tính mạnh với CK (A) và p63 (B), biểu hiện biệt hóa hướng gai; các lymphô xen lẫn trong vùng mô u dương tính với CD3 (C), CD20 (không thể hiện trong hình) và dương tính rải rác hơn với TdT, chỉ dương tính khu khú vài vị trí (D) (H&E x400).*

Kết luận: u tuyến ức xơ hóa.

IV. BÀN LUẬN

U tuyến ức xơ hóa là một tân sinh hiếm gặp; khi so sánh với các týp cơ bản của u tuyến ức trong phân loại của Tổ chức Y Tế Thế giới [4], có thể xem u tuyến ức xơ hóa là một biến thể của u tuyến ức týp A; trong týp A thường có nhiều mạch máu nhỏ. Moran và cộng sự cho rằng sự xơ hóa lan rộng có thể phản ánh một sự thay đổi do lão hóa. Sự hiện diện hyalin hóa thành mạch được nghĩ rằng liên quan đến biến đổi do lão hóa của khối u (mạch máu hyalin hóa cũng thường gặp trong u vỏ bao thần kinh (schwannoma) loại cổ xưa). Các dải sợi collagen thường thấy

trong u tuyến ức được xem là tích tụ trong một thời gian dài, và sau đó lấn át vùng chứa mô u trước đó [3]. Sự biến đổi do lão hóa cũng có thể thấy trong u tuyến ức týp A và týp B.

Cần phân biệt u tuyến ức xơ hóa với một số thực thể tân sinh cũng như không tân sinh khác có thể cho hình ảnh vi thể tương tự, đặc biệt trên mẫu sinh thiết nhỏ hay mẫu sinh thiết lạnh trong phẫu thuật, như viêm vùng trung thất xơ hóa, u sợi đơn độc, lymphôm kèm xơ hóa [1][2][3]. Viêm vùng trung thất xơ hóa thường tạo thành một khối đặc, bờ không đều, gồm mô sợi xơ kèm thấm nhập tế bào viêm rải rác, còn sót lại rất ít biểu mô tuyến ức, không có tế bào hình thoi [4][2]. Các khối u khác ngoài vùng xơ hóa còn những vùng giàu tế bào hơn biểu hiện đặc điểm đặc trưng của u. U sợi đơn độc gồm các tế bào u hình thoi, sắp xếp tự do hoặc dạng lốc xoáy, không biểu hiện dương tính với CK, mô đệm collagen hóa. Lymphôm hay kèm theo xơ hóa gồm lymphôm Hodgkin cổ điển và lymphôm tế bào B lớn nguyên phát ở trung thất, tế bào u không dương tính với CK [1][4].

Do số lượng hạn chế, sự hiểu biết về hành vi sinh học của thực thể này vẫn chưa được biết một cách rõ ràng. Đến thời điểm hiện tại, phẫu thuật cắt hoàn toàn khối u dường như là phương pháp điều trị thích hợp nhất [1]. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân được cải thiện sau khi phẫu thuật. U có khả năng diễn tiến lành tính vì có những biến đổi lão hóa do đó các hoạt động sinh học giảm bớt [3]. Yang và cộng sự báo cáo một trường hợp u tuyến ức xơ hóa xâm lấn vào mô mỡ xung quanh và tĩnh mạch cánh tay đầu trái, trường hợp này được xem xét xạ trị bổ trợ sau mổ [5]. Đây là trường hợp có xâm lấn đầu tiên được báo cáo. Kết quả theo dõi trường hợp này và các trường hợp được chẩn đoán trước đây cho thấy không có bằng chứng về tái phát hay di căn được báo cáo cho đến nay [2][5]. Theo nhiều báo cáo, về tiên lượng, u tuyến ức xơ hóa cần được quan sát và theo dõi thêm để đánh giá tiềm năng ác tính và tối ưu hóa điều trị, quản lí thực thể này [1][3][5].

V. KẾT LUẬN

U tuyến ức xơ hóa là một tân sinh hiếm gặp. Hiện tượng xơ hóa, hyalin hóa có thể do quá trình biến đổi lão hóa và do đó tiên lượng được cho rằng tốt hơn. Điều trị thích hợp hiện tại là phẫu thuật. Cần chú ý, nhất là trên mẫu sinh thiết nhỏ hay mẫu sinh thiết lạnh, chẩn đoán phân biệt u tuyến ức xơ hóa với các thực thể tân sinh và không tân sinh khác ở vùng trung thất trước có thể biểu hiện xơ hóa lan rộng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Deyali C., Christie J. F. (2015).** Sclerosing Thymoma. Arch Pathol Lab Med, 139(8): 1068–1070. doi: https:// doi.org/10.5858/ arpa.2013-0695-RS.
2. **Li X., Wang M., Sun D. (2018**). Sclerosing thymoma: A rare case report and brief review of literature, Medicine, 97(16): e0520. doi: 10.1097/MD.0000000000010520.
3. **Tajima S., Kenji K. (2015).** A case report of sclerosing thymoma of the anterior mediastinum: an exceedingly rare morphology. International journal of clinical and experimental pathology, 8(4): 4233-4237.
4. **William D. T., Brambilla E., Allen P. B., Marx A., Andrew G. N. (Eds.) (2015).** WHO Classification of Tumours of Lung, Thymus and Heart (4th edition), IARC, Lyon, pp.187-210.
5. **Yang L., Zeng Q., Du X., Li W., Liu L., Wang X., Zhou Y., Ying J., Feng Q. (2020).** Sclerosing thymoma: a case report and literature review. Transl Cancer Res, 9(4): 3034-3039. doi: 10.21037/tcr.2020.02.40.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH CÁC TỔN THƯƠNG DẠNG SÀNG LÀNH TÍNH CỦA TUYẾN TIỀN LIỆT

Bùi Thị Thanh Tâm*, Ngô Quốc Đạt*, Hứa Thị Ngọc Hà*, Nguyễn Sào Trung*, Phan Thanh Hải**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh lý tuyến tiền liệt (TTL) có mô bệnh học đa dạng và phức tạp, trong đó, tổn thương dạng sàng (TTDS) là loại tổn thương thường gặp, có phổ mô học rộng trải dài từ cấu trúc bình thường ở vùng trung tâm đến các bệnh lý lành tính, tiền ung thư và ung thư. Tại Việt Nam, lĩnh vực giải phẫu bệnh chỉ có một số công trình nghiên cứu sâu về mô bệnh học TTL, nhưng chưa có nghiên cứu nào về tổn thương dạng sàng.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm giải phẫu bệnh tổn thương dạng sàng lành tính TTL.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu là tất cả các mẫu giải phẫu bệnh TTL được chẩn đoán là tăng sinh lành tính TTL tại Công ty TNHH Y Tế Hòa Hảo - Phòng khám đa khoa Medic trong thời gian từ 01/01/2013 đến 31/12/2015.

Kết quả: Độ tuổi trung bình 68,16 ± 10,67; 48,3% có nồng độ PSA huyết thanh <10 ng/ml; 91,2% các trường hợp đều được sinh thiết 6 lõi và 90,6% chỉ có 1-2 tuyến có tổn thương; Đa số là tăng sinh tế bào đáy dạng sàng (120 trường hợp); Toàn bộ đều có bờ tròn đều, giới hạn rõ, lòng ống không sắc nét, nhân tròn đều, hạt nhân không rõ, bào tương sáng hoặc ái toan; 64 trường hợp kèm chuyển sản gai hay chuyển sản niệu mạc.

Kết luận: Hình thái dạng sàng khu trú thành từng cụm với bờ tròn đều, lòng ống không sắc nét đi kèm với tế bào có bào tương sáng hoặc ái toan, nhân tròn đều, hạt nhân không rõ, chuyển sản gai hoặc niệu mạc là các yếu tố hữu ích giúp chẩn đoán phân biệt giữa TTDS lành tính và ác tính.

Từ khóa: Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, tổn thương dạng sàng, tăng sinh tế bào sáng, tăng sinh tế bào đáy, viêm tuyến tiền liệt.

SUMMARY

A STUDY OF PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BENIGN CRIBRIFORM PROSTATIC LESIONS

Background: Prostatic lesions are becoming increasingly complex and showing a wide variety of morphology, in which, the cribriform architecture is particularly common and represents a broad spectrum of entities, varying from normal structures within central zone or benign lesions to premalignant lesions and frank malignancies. In Vietnam, there were few studies of prostatic histopathological features, especially; no studies on cribriform lesions of prostate have been done.

Objectives: To study the pathological features of benign cribriform prostatic lesions.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study with all benign prostatic

**Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
***Công ty TNHH Y tế Hòa Hảo – Phòng khám Đa khoa Medic*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thanh Tâm
Email: buithithanhtamyds@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 16.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 1.11.2020
Ngày duyệt bài: 3.11.2020

hyperplasia cases diagnosed at Medic Medical Center from 01/01/2013 to12/31/2015.

Results: The mean age of patients was 68.16 ± 10.67; 48.3% cases had serum PSA<10 ng/ml; 91.2% cases had 6 cores biopsy with 1-2 cribriform glands; the majority was cribriform basal cell hyperplasia (120 cases); All cases had round borders, not well-defined open lumens, distinctive clear or eosinophilic cytoplasm, small nuclei with inconspicuous or small nucleoli; 64 cases had squamous or transitional metaplasia.

Conclusion: Cribriform glands arranged in a nodular fashion with variable intervening stroma and had round borders, not well-defined open lumens, distinctive clear or eosinophilic cytoplasm; small nuclei with inconspicuous or small nucleoli, squamous or transitional metaplasia are very useful clues for pathologists to diagnose benign cribriform prostatic lesions.

Key words: benign prostatic hyperplasia, cribriform lesions, clear cell hyperplasia, basal cell hyperplasia, prostatic inflammation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tuyến tiền liệt (TTL) là bệnh phổ biến ở người lớn tuổi, với xuất độ mắc và tỉ lệ tử vong cao. Theo Quỹ dân số Liên Hiệp Quốc, Việt Nam sắp bước qua thời kì "dân số vàng" và bước sang giai đoạn già hóa với tỷ trọng người cao tuổi ngày càng tăng [1]. Chỉ số già hóa tăng lên thể hiện sức khỏe và tuổi thọ của người Việt Nam đã được cải thiện, tuy nhiên, tình trạng này đi đôi với tần suất bệnh lý TTL ngày càng gia tăng, gây nên nhiều hệ lụy và gánh nặng y tế phải đối mặt trong hiện tại và tương lai.

Hiện nay, số lượng mẫu bệnh phẩm TTL được gửi đến các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh (GPB) ngày càng tăng và việc đánh giá đôi khi không hề dễ dàng, đặc biệt trên các mẫu sinh thiết nhỏ. Trước khi đưa ra chẩn đoán ung thư, các nhà GPB cần phải luôn luôn cân nhắc và loại trừ các tổn thương lành tính khác có thể chẩn đoán nhầm bệnh lý ác tính. Trong đó, phân loại tổn thương dạng sàng (TTDS) là một trong những "vùng xám" đầy thách thức cho các nhà GPB tổng quát và GPB niệu dục nói riêng vì đây là nhóm có phổ mô học rộng, với nhiều hình thái lành tính dễ chẩn đoán nhầm với tổn thương tiền ung thư và ung thư như tăng sinh tế bào sáng dạng sàng (CC), tăng sinh tế bào đáy dạng sàng (BCH), viêm…Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát những đặc điểm giải phẫu bệnh đặc trưng cho tổn thương dạng sàng lành tính tuyến tiền liệt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang các mẫu giải phẫu bệnh TTL được chẩn đoán là tăng sinh lành tính TTL tại Công ty TNHH Y Tế Hòa Hảo - Phòng khám đa khoa Medic trong thời gian từ 01/01/2013 đến 31/12/2015, thỏa tiêu chuẩn sau:

- Tất cả các mẫu nghiên cứu là mẫu sinh thiết với số mẫu sinh thiết ≥ 6 mẫu.
- Kết quả GPB là tăng sinh lành tính TTL.
- Vi thể phải có TTDS.

Tiến hành nghiên cứu dựa trên các đặc điểm chung của dân số nghiên cứu như tuổi, PSA huyết thanh, số lõi sinh thiết và số tuyến có TTDS; sau đó khảo sát các đặc điểm giải phẫu bệnh bao gồm phân nhóm mô bệnh học, cấu trúc và tế bào từng trường hợp.

Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 13.0, số liệu được trình bày dưới dạng bảng hay biểu đồ. Khảo sát mối tương quan bằng phép kiểm χ^2 và phép kiểm Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

NC này, độ tuổi trung bình của nhóm BN có TTDS lành tính là 68,16 ± 10,67, trong đó BN trẻ tuổi nhất là 37 tuổi, và lớn nhất là 93 tuổi.

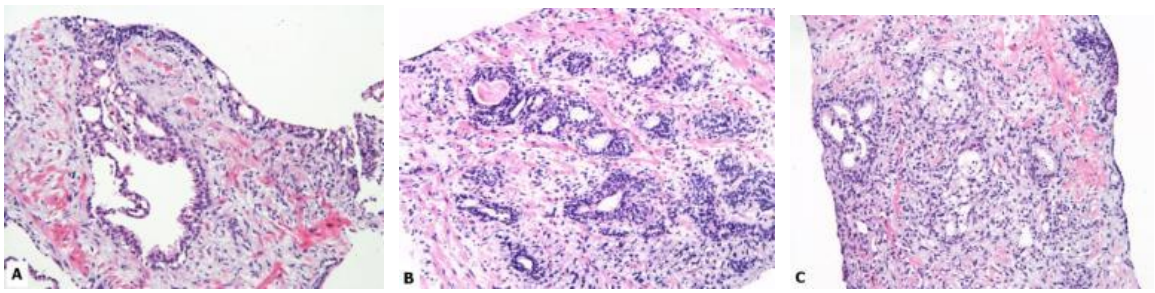
NC về đặc điểm PSA huyết thanh, chúng tôi ghi nhận đa số các TTDS lành tính có nồng độ PSA <10 ng/ml (98 trường hợp, chiếm 48,3%), nồng độ PSA trung vị ở nhóm BN lành tính là 11 ng/ml. Ngoài ra, NC này ghi nhận có 6 trường hợp TTDS nhóm lành tính có nồng độ PSA >100ng/ml.

NC này ghi nhận 91,2% các trường hợp đều được sinh thiết 6 lõi. Trung vị tỉ lệ % lõi sinh thiết có tổn thương của nhóm BN có TTDS lành tính là 16,7%. Đa số TTDS nhóm lành tính chỉ có 1-2 tuyến có tổn thương (184 trường hợp, chiếm 90,6%). Ngoài ra, NC này ghi nhận 1 trường hợp TTDS lành tính có số lượng tuyến ≥7.

Đặc điểm GPB TTDS lành tính của TTL

Phân nhóm TTDS lành tính theo hình thái mô bệnh học

Đa số TTDS lành tính trong NC này là tăng sinh tế bào đáy (BCH) dạng sàng (120 trường hợp), tiếp đến là TTDS do viêm (52 trường hợp) và ít gặp nhất là tăng sinh tế bào sáng dạng sàng (CC) (41 trường hợp).



Hình 1. Các nhóm mô bệnh học tổn thương dạng sàng trong nghiên cứu

A. Tăng sinh tế bào sáng dạng sàng (H&E, x200, MSGPB: H2014002241)

B. Tăng sinh tế bào đáy dạng sàng (H&E, x200, MSGPB: H20140002417)

C. Tổn thương dạng sàng do viêm (H&E, x200, MSGPB: H2014004560)

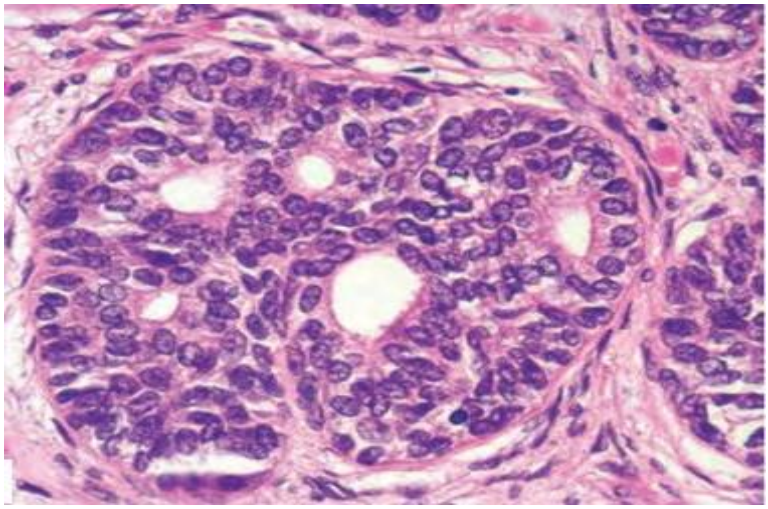
Cấu trúc tổn thương dạng sàng

Theo bảng 1, hình thái sàng đặc là đặc trưng ở TTDS nhóm BCH (15,0%), hình thái sàng thưa chiếm ưu thế ở tất cả TTDS, trừ nhóm BCH đa số có hình thái giả sàng (chiếm 50,8%) (Hình 2). Đặc biệt, hình thái sàng phối hợp xảy ra ở TTDS nhóm BCH (15,8%).

Bảng 1. Đặc điểm hình thái tổn thương dạng sàng lành tính của TTL

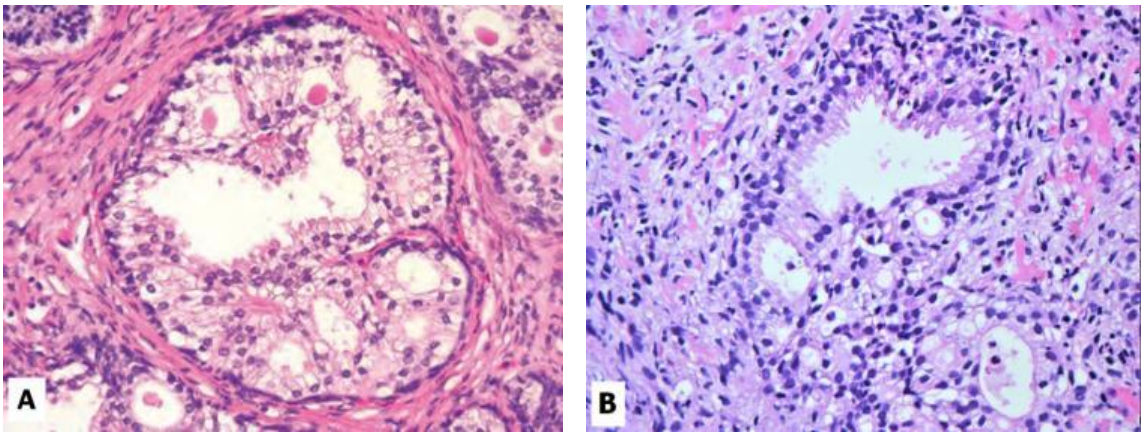
			Các nhóm TTDS		
			CC	**BCH**	**Viêm**
Hình thái	**Sàng thật**	**Đặc**	0	18	0
		Thưa	36	22	44

sàng	**Giả sàng**	5	61	8
	Phối hợp	0	19	0
Kích thước	**Lớn**	35	0	0
	Nhỏ	6	120	52



Hình 2. Tăng sinh tế bào đáy dạng sàng đa số có hình thái giả sàng (H&E, x200, MSGPB: H2014004573)

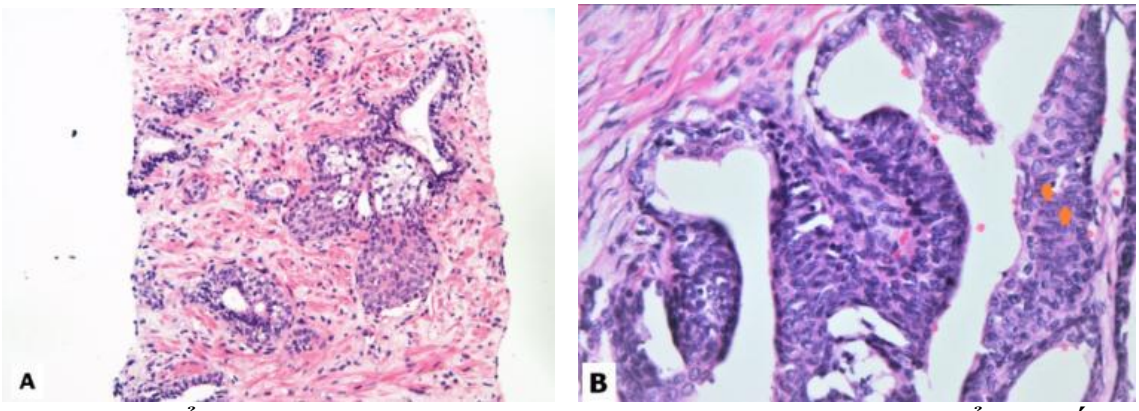
Ngoài ra, đa số TTDS nhóm CC có kích thước lớn (tỉ lệ 85,4%). Ngược lại, toàn bộ TTDS ở 2 nhóm còn lại đều có kích thước nhỏ. Toàn bộ các TTDS lành tính đều có bờ tròn đều, giới hạn rõ, lòng ống tròn, không sắc nét (Hình 3). Đặc điểm chuyển sản gai hay chuyển sản tế bào chuyển tiếp là đặc trưng của TTDS lành tính. NC này ghi nhận có 54 trường hợp BCH và 20 trường hợp viêm có đặc điểm này (tỉ lệ lần lượt là 45% và 38,5%) (Hình 4).



Hình 3. Hình thái lòng ống TTDS

A. Lòng ống không sắc nét ở TTDS nhóm CC (H&E, x200, MSGPB: H2014021078)

B. Lòng ống không sắc nét ở TTDS do viêm (H&E, x400, MSGPB: H2014004560)



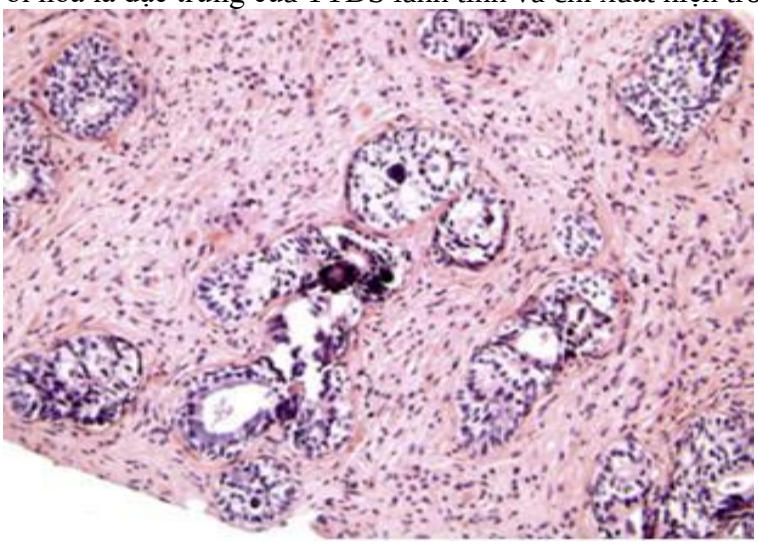
Hình 4. Chuyển sản gai (A) (H&E, x200, MSGPB: H2014002417); Chuyển sản tế bào chuyển tiếp với rãnh dọc nhân (mũi tên) (B) (H&E, x400, MSGPB: H2014021128)

Chất tiết trong lòng ống

Bảng 2. Phân bố các loại chất tiết trong lòng TTDS

	Các nhóm TTDS		
	CC	**BCH**	**Viêm**
Hồng vô định hình	0	2	1
Tinh thể	0	3	0
Vôi hóa	0	15	0

Theo bảng 2, vôi hóa là đặc trưng của TTDS lành tính và chỉ xuất hiện trong BCH.



Hình 5. Chất vôi hóa trong lòng tuyến BCH (H&E, x400, MSGPB: H2014021443)

Đặc điểm nhân và bào tương

NC của chúng tôi ghi nhận toàn bộ các TTDS lành tính đều có nhân thuộc nhóm 1**,** đa số có hạt nhân thuộc nhóm 4, bào tương sáng hoặc ái toan. Xét về số lượng bào tương, NC này ghi nhận toàn bộ TTDS nhóm BCH và viêm đều có số lượng bào tương ít, ngược lại, toàn bộ TTDS nhóm CC có số

lượng bào tương nhiều. Đặc biệt, NC của chúng tôi ghi nhận hạt hyaline và lipofuscin trong bào tương chỉ tìm thấy trong BCH dạng sàng, với tỉ lệ thấp (5% và 0,8%).

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình trong NC này khá tương đồng với NC trong nước và Nhật Bản, nhưng cao hơn so với các NC khác trên thế giới. Ngoài các nguyên nhân về dịch vụ y tế, ý thức cộng đồng, chế độ ăn, NC gần đây của của tác giả Takahashi trên dân số Nhật Bản và tác giả Xueying Mao trên dân số Trung Quốc đều ghi nhận các BN Châu Á nói chung có tỉ lệ đột biến TMRPSS2:ERG và bất hoạt PTEN thấp hơn so với các nước Châu Âu và Bắc Mỹ [14], [15]. Đột biến ERG có liên quan đến tuổi trẻ khi phát hiện bệnh lý TTL [11], [17].

NC này, đa số các TTDS lành tính có nồng độ PSA <10 ng/ml, phù hợp với NC của tác giả Shetty và cs [13] (Bảng 3). Nồng độ PSA trung vị trong NC này cao hơn so với các NC khác trên thế giới. Tuy nhiên NC của tác giả Takahashi cũng ghi nhận nồng độ PSA huyết thanh ở nhóm BN Châu Á cao hơn so với BN ở Châu Âu và Bắc Mỹ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (10,9 ng/ml so với 5,8 ng/ml, P<0,00001) [15]. Nguyên nhân có lẽ do: (1) BN chưa có ý thức tầm soát bệnh ở giai đoạn sớm, NC của tác giả Takahashi ghi nhận chỉ có 10-15% nam giới Nhật Bản trong độ tuổi 50-75 làm xét nghiệm PSA huyết thanh duy nhất 1 lần trong đời, trong khi đó tỉ lệ này ở nam giới Mỹ là 70-80% [15]; (2) Đột biến TMRPSS2:ERG có liên quan đến nồng độ PSA huyết thanh thấp, tuy nhiên tỉ lệ đột biến này ít gặp ở dân số Châu Á hơn so với Châu Âu và Bắc Mỹ [15]; (3) Dân số Châu Á có tỉ lệ u nằm ở vùng chuyển tiếp nhiều hơn so với dân số Mỹ [14]; (4) PSA tương quan với thể tích u và tăng lũy tiến dần theo độ tuổi.

Bảng 3. So sánh nồng độ PSA huyết thanh với NC khác.

PSA	NC này	Shetty và cs [13]
0 - 4	4,9%	40,0%
4 - <10	43,3%	45,4%
10 - <20	26,2%	7,3%
≥ 20	25,6%	7,3%

NC này ghi nhận có 6 trường hợp TTDS nhóm lành tính có nồng độ PSA trên 100ng/ml. Điều này cho thấy PSA huyết thanh không đặc hiệu cho UT TTL, do đó, không thể dùng nồng độ PSA đơn độc để chẩn đoán phân biệt các bệnh lý TTL lành và ác tính. NC của tác giả Schröder và cs, với điểm cắt PSA huyết thanh từ 4ng/ml trở lên, tỉ lệ chẩn đoán quá mức có thể lên đến 50% [12].

Xét về số tuyến có tổn thương, NC này, 90,6% TTDS nhóm lành tính chỉ có 1-2 tuyến có tổn thương. Điều này cho thấy TTDS lành tính của TTL thường đơn ổ, với

số lượng tuyến có TTDS ít, đôi khi chỉ ở một phần của tuyến, phù hợp NC của tác giả Jonathan [5]. Chẩn đoán bệnh lý TTL thường không cần đến tiêu chuẩn về số lượng tuyến. NC của tác giả Iczkowski và tác giả Van Der Kwast, khi mẫu sinh thiết có <6 tuyến không điển hình, chẩn đoán giữa nhà GPB tổng quát và nhà GPB tiết niệu thường không có sự đồng thuận [7]. Trong trường hợp đó, các tác giả khuyến cáo nên hội chẩn với các nhà GPB chuyên về tiết niệu thay vì nhuộm hàng loạt các dấu ấn HMMD.

NC của chúng tôi ghi nhận 3 nhóm tổn thương mô bệnh học TTL có hình thái dạng sàng lành tính. Kết quả này cho thấy TTDS của TTL có phổ mô học rộng trải dài từ các bệnh lý lành tính đến các tổn thương tiền UT và UT. NC của tác giả Jonathan trên bệnh lý TTL nói chung, cho thấy tăng sản lành tính vẫn là bệnh lý thường gặp nhất và ngược lại, carcinôm tuyến TTL và viêm là 2 bệnh lý ít gặp nhất [5]. NC này, CC là nhóm TTDS ít gặp nhất, chỉ 6,1%. NC của tác giả Frauenhoffer và cs, tần suất CC là 6% trên mẫu sinh thiết và 9% mẫu cắt đốt TTL [3]. Đây là một biến thể không thường gặp của TSLT, và đa số phát sinh tại vùng chuyển tiếp, do đó thường được phát hiện trên các mẫu bệnh phẩm cắt toàn bộ TTL và cắt đốt nội soi, hiếm gặp trên sinh thiết lõi kim. Theo NC của tác giả Bostwick và cs, TTDS nhóm CC có thể gây chẩn đoán nhầm với HGPIN và carcinôm Gleason độ 4, với tần suất lần lượt là 1,5% và 3% [2] (Bảng 4).

Bảng 4. Các tổn thương bị chẩn đoán nhầm với HGPIN [2]

Chẩn đoán nhầm với HGPIN	Số trường hợp (%)
BCH	12 (20)
Tăng sinh biểu mô lành tính	10 (17)
Thay đổi do phản ứng	10 (17)
PIN độ thấp	10 (17)
BCH không điển hình	7 (12)
Vùng trung tâm TTL	5 (8)
Biểu mô chuyển tiếp	2 (3)
Túi tinh	1 (1,5)
CC	1 (1,5)
Tăng sinh sau teo	1 (1,5)
Teo	1 (1,5)

Tần suất BCH thay đổi từ 10,2% đến 23% tùy theo NC, đặc biệt hình thái dạng sàng chiếm trung bình 52% các tổn thương BCH [9], [9]. Tổn thương này hầu hết phát sinh từ vùng chuyển tiếp, khu trú bên trong nốt TSLT TTL. Khi xảy ra ở vùng ngoại vi, tổn thương này thường kèm theo teo. NC của Bostwick và cs ghi nhận có đến 32% BCH, trong đó 12% BCH không điển hình bị chẩn đoán nhầm với HGPIN và 26% BCH bị chẩn

đoán nhầm với UT [2] (Bảng 4).

NC này ghi nhận tỉ lệ TTDS nhóm viêm là 7,7%. Tần suất viêm trong bệnh lý TTL thay đổi từ 30-78% tùy theo NC, tuy nhiên hiện chưa có NC nào ghi nhận về tần suất TTDS do viêm [13]. Hiện nay, y văn vẫn chưa giải thích được tại sao TTL lại có khuynh hướng dễ bị viêm mạn tính với 90% trường hợp không xác định được nguyên nhân, yếu tố gây bệnh [5]. Quá trình viêm xảy ra chủ yếu ở vùng ngoại vi hơn là vùng trung tâm, do các ống tuyến vùng ngoại vi đổ vào niệu đạo với góc nằm ngang có độ nghiêng nhỏ hơn vùng trung tâm và dễ bị trào ngược nước tiểu.

Đối với TTDS lành tính, NC này ghi nhận nhóm CC và viêm đa số là dạng sàng thật, đôi khi có cấu trúc sàng nhú phức tạp. Ngược lại, TTDS nhóm BCH thường có hình thái giả sàng chiếm ưu thế so với sàng thật. Hình thái sàng ở các nhóm tổn thương này được đề cập đến nhiều trong y văn như NC của Ming Zhou [9], Jonathan [5] và Joseph [6]. Đối với TTDS lành tính, nhóm CC thường có kích thước lớn và ngược lại, toàn bộ tổn thương nhóm viêm và BCH đều có kích thước nhỏ. Như vậy, cùng với hình thái giả sàng, kích thước sàng là đặc điểm quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt TTDS nhóm BCH với viêm và CC.

NC này, toàn bộ các TTDS lành tính đều có bờ tròn đều, lòng tròn uốn lượn tạo nhú nhô vào lòng ống, không đều, không sắc nét, kết quả này phù hợp NC của nhiều tác giả như Ming Zhou [9], Jonathan [5] và Joseph [6]. Do đó, lòng ống méo mó và sắc nét là đặc điểm quan trọng giúp phân biệt TTDS lành tính và ác tính. Đa số lòng ống các TTDS lành tính vẫn còn lớp tế bào biểu mô chế tiết trong lòng ống, đôi khi có kèm chuyển sản gai và chuyển sản tế bào chuyển tiếp. NC này ghi nhận 45% trường hợp BCH và 38,5% trường hợp viêm có đặc điểm chuyển sản, phù hợp NC của tác giả Phataraporn [9]. Đặc biệt, mô đệm quanh các tuyến BCH có kèm hiện tượng chuyển sản thường xơ hóa và thấm nhập tế bào viêm nhiều hơn so với mô đệm cách xa tổn thương [9].

NC của chúng tôi ghi nhận vẫn có tỷ lệ nhỏ các tuyến dạng sàng lành tính có chất tiết hồng vô định và tinh thể trong lòng ống. NC của Varma, 1% chất dạng tinh thể và 2% chất hồng vô định xuất hiện ở các bệnh lý lành tính [16]. Đồng thời, chất dạng tinh thể có thể xuất hiện ở mô TTL lành tính tiếp giáp với ung thư [16]. Do đó, tuy chất dạng tinh thể và hồng vô định thường gặp trong TTDS ác tính, nhưng khi gặp những tuyến không điển hình cần phải đánh giá hình thái một cách cẩn thận, tìm kiếm các vùng bất thường khác hoặc sinh thiết lại. NC của chúng tôi ghi nhận không có TTDS lành tính có chất tiết nhầy xanh. Điều này cho thấy chất tiết nhầy xanh có độ đặc hiệu cao hơn, trong NC của tác giả Varma, đặc điểm này có độ đặc hiệu đến 100% và độ nhạy 52% [16]. NC này, thể amylacea xuất hiện trong 5,6% các hình thái TTDS lành tính. Tuy các tổn thương lành tính thường có thể amylacea, tuy nhiên sự hiện diện của thể amylacea không cho phép loại trừ chẩn đoán UT [5]. Ngoài ra, thể amylacea còn hiện diện trong 75% tăng sản sau teo, 20% trong nhồi máu TTL, nhưng không xuất hiện trên mẫu sinh thiết UT TTL sau xạ trị. Đây có thể là đặc

điểm hữu ích giúp các nhà GPB hướng về chẩn đoán biến đổi do xạ trị trong những trường hợp tế bào biến đổi khó phân biệt giữa UT tái phát hay do xạ trị [9]. NC của chúng tôi ghi nhận thể vôi hóa chỉ hiện diện trong TTDS nhóm BCH với tỉ lệ là 12,5%. Đây là các thể amylacae hóa canxi có kích thước khác nhau từ nhỏ đến trung bình và là chất tiết đặc trưng trong lòng tuyến BCH [9].

NC này, tất cả TTDS lành tính đều có nhân tròn, đồng dạng và tăng kích thước <2 lần nhân lân cận, đa số đều không có hạt nhân, hoặc hạt nhân rất nhỏ khó tìm thấy. Đây là đặc trưng của các tổn thương TTL lành tính. NC của tác giả Aihara, TTDS lành tính thường có nhân vùng ngoại vi bằng hoặc hơi to hơn so với nhân trung tâm, khoảng 1,5-2 lần kích thước lymphô bào [5]. NC của tác giả Helpap, viêm và tổn thương lành tính của TTL chỉ có hạt nhân đồng tâm [4]. Do đó, đặc điểm tuyến có ≥2 hạt nhân hoặc 1 hạt nhân lệch tâm là dấu hiệu quan trọng giúp phân biệt TTDS lành tính và ác tính. NC này, đặc điểm bào tương trung tính không ghi nhận ở các trường hợp TTDS lành tính, do đó đây là dấu hiệu hữu ích giúp chẩn đoán phân biệt giữa nhóm tổn thương lành tính và ác tính. Hạt hyaline và lipofuscin là đặc trưng của TTDS nhóm BCH. NC của chúng tôi, hạt hyaline và lipofuscin trong bào tương chỉ tìm thấy trong BCH dạng sàng, với tỷ lệ thấp (5% và 0,8%). NC của tác giả Phataraporn và Milonas cũng ghi nhận hạt hyaline xuất hiện trong 11,6% trường hợp BCH, ngược lại, carcinôm tuyến hoàn toàn không có hạt lipofuscin như trong các tuyến lành tính [8], [9].

V. KẾT LUẬN

Hình thái dạng sàng có bờ tròn đều, lòng ống không sắc nét với tế bào có bào tương sáng hoặc ái toan, nhân tròn đều, hạt nhân không rõ đi kèm chuyển sản gai hoặc chuyển sản niệu mạc là các yếu tố hữu ích giúp chẩn đoán phân biệt giữa TTDS lành tính và ác tính. Ngoài ra, cần mở rộng nghiên cứu về nhuộm HMMD bộ đôi hoặc bộ ba giúp chẩn đoán phân biệt giữa TTDS lành tính và ác tính trên các mẫu sinh thiết TTL nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tổng cục Thống kê và Quỹ dân số Liên hợp quốc (2016).** Điều tra Dân số và nhà ở giữa kỳ 2014 – Cơ cấu tuổi, giới tính và một số vấn đề kinh tế - xã hội ở Việt Nam. Nhà xuất bản Thông tấn.
2. **Bostwick DG et al (2012),** "Precursors of prostate cancer", Histopathology; 60:4-27.
3. **Frauenhoffer E et al (2000),** "Clear cell cribriform hyperplasia of the prostate. Immunohistochemical and DNA flow cytometric study", Am J Clin Pathol, 95:446-53.
4. **Helbap B (2000),** "Observations on the number, size and localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease", Histopathology;13:203 -11
5. **Jonathan IE et al (2011),** Tumours of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Penis and Scrotum, AFIP Atlas of Tumour Pathology Series 4, pp.1-402.
6. **Joseph DK, Ali AS et al (2001),** "Atypical Cribriform Lesions on Prostate Biopsy", The American Journal of Surgical Pathology, 25(2): 147–155.
7. **Kenneth AI, Kathleen CT at el (2011),** "Digital Quantification of Five High-Grade Prostate Cancer Patterns, Including the

Cribriform Pattern, and Their Association With Adverse Outcome", Am J Clin Pathol; 136(1): 98–107.

8. **Milonas, Daimantas et al (2017).** "Long-Term Oncological Outcomes for Young Men Undergoing Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer." BioMed Research International: 9858923. PMC
9. **Phataraporn T, Paul ES et al (2003),** "Basal cell hyperplasia in the peripheral zone of the prostate", Mod Pathol;16(6):598–606.
10. **Rajal BS, Ming Z (2012),** Prostate Biopsy Interpretation: An Illustrated Guide 1st ed, pp. 1-179.
11. **Sakai I, Harada K, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, Miyake H (2006),** "Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zones", Int J Urol.;13(4):368-72.
12. **Schröder HF, Jonas H et al (2012),** "Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up", N Engl J Med;366:981-90.
13. **Shetty P, Singh BM, Shetty T, Bishnu A (2016),** "Correlation of prostate specific antigen level with histopathological findings in patients with prostatic disease", Trop J Path Micro; 2(3):152-158
14. **Xueying M, Yongwei Y et al (2010),** "Distinct genomic alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis", Cancer Research, 70(13), 5207–5212
15. **Takahashi H, Epstein JI, Wakui S et al (2014), "**Differences in prostate cancer grade, stage, and location in radical prostatectomy specimens from United States and Japan**"**. Prostate; 74: 321–25.
16. **Varma M, Lee MW et al (2002),** "Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice", Arch Pathol Lab Med.; 126(5):554-61.
17. **Yohei M, Takeshi S et al (2010),** "ETS family-associated gene fusions in Japanese prostate cancer: analysis of 194 radical prostatectomy samples", Modern Pathology, 23, 1492–1498.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ TRONG ỐNG CỦA TUYẾN TIỀN LIỆT

Bùi Thị Thanh Tâm*, Ngô Quốc Đạt*, Hứa Thị Ngọc Hà*, Nguyễn Sào Trung*, Phan Thanh Hải**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô trong ống của tuyến tiền liệt (IDC-P) là một thực thể mới được đề cập gần đây trong bảng phân loại ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2016. Đây là một tổn thương ác tính đặc trưng bởi các tế bào tăng sinh chiếm toàn bộ lòng ống hay nang tuyến TTL mà màng đáy vẫn còn được bảo tồn. IDC-P hầu như luôn luôn kèm ung thư biểu mô biệt hóa kém với tiên lượng xấu. Nhiều nghiên gần đây chứng minh IDC-P xuất hiện muộn trong tiến trình phát triển UT và dường như là sự gieo rắc trong ống của ung thư biểu mô tuyến TTL hơn là một tổn thương tiền UT.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô trong ống của tuyến tiền liệt.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu là tất cả các mẫu giải phẫu bệnh tuyến tiền liệt được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến tại Công ty TNHH Y Tế Hòa Hảo - Phòng khám đa khoa Medic trong thời gian từ 01/01/2013 đến 31/12/2015.

Kết quả: Độ tuổi trung bình 74,03 ± 8,79; 85,39% có nồng độ PSA huyết thanh ≥20 ng/ml; 100% ung thư biểu mô trong ống phối hợp với ung thư biểu mô tuyến, trong đó ung thư biểu mô tuyến Gleason 8-9 điểm thường phối hợp với ung thư biểu mô trong ống, ngược lại, ung thư biểu mô tuyến TTL Gleason 7 điểm có khuynh hướng kết hợp với HGPIN (χ^2, P<0,0001 và P=0,025); 76,0% dạng sàng thưa; 96,0% sàng có kích thước nhỏ; 61,61% có bờ phân nhánh; 34,0% có chất hoại tử bã khô; 58,0% nhân nhóm 2.

Kết luận: IDC-P hầu như luôn luôn kèm ung thư biểu mô biệt hóa kém với tiên lượng xấu. Do đó, bảng kết quả GPB cần đề cập đến ung thư biểu mô tuyến có hoặc không phối hợp với IDC-P. Ngoài ra, khi hiện diện IDC-P trên mẫu sinh thiết, BN cần được sinh thiết lại, hoặc điều trị ngay lập tức ngay cả khi không tìm thấy ung thư biểu mô tuyến TTL trên mẫu sinh thiết lần 2.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô trong ống, tổn thương dạng sàng.

SUMMARY

A STUDY OF PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INTRADUCTAL PROSTATIC CARCINOMA

Background: Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) was formalised as a biologically distinct entity in the 2016 edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Prostate Gland. This is a malignant, clonal proliferation of cells growing within the basement membrane-bound structures

**Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

***Công ty TNHH Y tế Hòa Hảo – Phòng khám Đa khoa Medic*

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thanh Tâm

Email: buithithanhtamyds@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 16.10.2020

Ngày phản biện khoa học: 1.11.2020

Ngày duyệt bài: 3.11.2020

of the prostate. IDC-P is usually associated with unfavorable clinicopathologic parameters. Majority of laboratory and patient data suggest that IDC-P represents intraductal spread of invasive carcinoma, rather than a precursor lesion.

Objectives: To study the pathological features of intraductal prostatic carcinoma.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study with all prostatic adenocarcinoma cases diagnosed at Medic Medical Center from 01/01/2013 to12/31/2015.

Results: The mean age of patients was 74,03 ± 8,79; 85,39% cases had serum PSA≥20 ng/ml; 100% intraductal carcinoma associated with adenocarcinoma, especially, there was a statistical significance between Gleason score 8-9 and intraductal carcinoma (χ^2, P<0,0001); between Gleason score 7 and HGPIN (χ^2, P=0,025); 76,0% cases had loose cribriform architecture; 96,0% cases had small cribriform; 61,61% cases had braching contour; 34,0% cases had intraluminal comedo-necrosis; 58,0 cases had group 2 nuclear.

Conclusion: IDC-P is usually associated with unfavorable clinicopathologic parameters. Therefore, pathological result need report prostatic adenocarcinoma associated with or without IDC-P. In addition, whenever IDC-P was present on the biopsy, the patient need treated immediately even if foci gland of adenocarcinoma was not found on re-biopsy specimen.

Key words: prostatic adenocarcinoma, intraductal carcinoma, cribriform lesion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tuyến tiền liệt (TTL) là bệnh phổ biến ở người lớn tuổi, với xuất độ mắc và tỉ lệ tử vong cao [1]. Theo GLOBOCAN 2012, tại Mỹ, ung thư TTL là loại ung thư (UT) thường gặp đứng hàng thứ hai ở nam giới sau UT phổi và gây tử vong hàng thứ năm (6,6% tử vong ở nam giới), ước tính rằng cứ 6 người sẽ có 1 người mắc UT TTL và nguy cơ tử vong do di căn là 1:30 [5].

Ung thư biểu mô trong ống của tuyến tiền liệt (IDC-P) là một thực thể mới được đề cập gần đây trong bảng phân loại ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2016. Đây là một tổn thương ác tính đặc trưng bởi các tế bào tăng sinh chiếm toàn bộ lòng ống hay nang tuyến TTL mà màng đáy vẫn còn được bảo tồn. Trên mẫu sinh thiết, IDC-P hầu như luôn luôn kèm ung thư biểu mô biệt hóa kém với tiên lượng xấu và có khuynh hướng xâm lấn túi tinh, bệnh tiến triển nhanh hơn so với ung thư biểu mô TTL không kèm IDC-P. Hiện nay, mặc dù nguồn gốc IDC-P chưa được hiểu rõ, tuy nhiên, các nghiên cứu về sinh học phân tử, hóa mô miễn dịch gần đây chứng minh IDC-P xuất hiện muộn trong tiến trình phát triển ung thư và dường như là sự gieo rắc trong ống của ung thư biểu mô tuyến TTL hơn là một tổn thương tiền UT [4], [5], [6]. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát đặc điểm giải phẫu bệnh tổn thương IDC-P trên mẫu sinh thiết tuyến tiền liệt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang các mẫu giải phẫu bệnh TTL được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến TTL tại Công ty TNHH Y Tế Hòa Hảo - Phòng khám đa khoa Medic trong thời gian từ 01/01/2013 đến 31/12/2015, thỏa tiêu chuẩn sau:

- Tất cả các mẫu nghiên cứu là mẫu sinh thiết với số mẫu sinh thiết ≥ 6 mẫu
- Có kết quả GPB là ung thư biểu mô tuyến TTL nguyên phát
- Có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

p63 (+) lớp tế bào đáy.

Tiến hành nghiên cứu dựa trên các đặc điểm chung của dân số nghiên cứu như tuổi, PSA huyết thanh, số lõi sinh thiết và số tuyến có TTDS; sau đó khảo sát các đặc điểm giải phẫu bệnh bao gồm phân nhóm mô bệnh học, cấu trúc, tế bào và mô đệm từng trường hợp.

Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 13.0, số liệu được trình bày dưới dạng bảng hay biểu đồ. Khảo sát mối tương quan bằng phép kiểm χ^2 và phép kiểm Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

Nghiên cứu này, BN có tuổi nhỏ nhất là 43 tuổi, lớn nhất là 95 tuổi, độ tuổi trung bình là 74,03 ± 8,79 tuổi, trung vị là 74 tuổi. NC về đặc điểm PSA huyết thanh, chúng tôi ghi nhận nồng độ PSA trung vị là 92 ng/ml, trong đó 85,39% BN có nồng độ PSA ≥20 ng/ml (Bảng 1). Trung vị tỉ lệ % lõi sinh thiết có tổn thương là 83,3%.

Bảng 1: *Đặc điểm mẫu nghiên cứu*

Tuổi (43 – 95 tuổi)	
Trung bình ± Độ lệch chuẩn	74,03 ± 8,79 tuổi
Trung vị	74 tuổi
Nồng độ PSA huyết thanh	**Tỉ lệ (%)**
<4 ng/ml	0,56%
4- <10 ng/ml	3,09%
10- <20 ng/ml	10,96%
≥ 20 ng/ml	85,39%

Đặc điểm GPB IDC-P

NC này, chúng tôi ghi nhận có 50 trường hợp IDC-P. Theo bảng 2, các TTDS nhóm HGPIN, IDC-P và ung thư biểu mô thường xuất hiện kết hợp nhau, với toàn bộ IDC-P và 93,5% HGPIN đều hiện diện cùng trên mẫu sinh thiết với UT TTL. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận có tỉ lệ nhỏ UT TTL kết hợp với TTDS nhóm lành tính, trong đó có 4 trường hợp là TTDS nhóm BCH.

Theo bảng 3, ung thư biểu mô tuyến TTL Gleason 8-9 điểm thường phối hợp với IDC-P nhiều hơn so với Gleason 7 điểm. Ngược lại, ung thư biểu mô tuyến TTL Gleason 7 điểm có khuynh hướng kết hợp với HGPIN nhiều hơn Gleason 8-9 điểm. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê (χ^2, P <0,0001 và P=0,025).

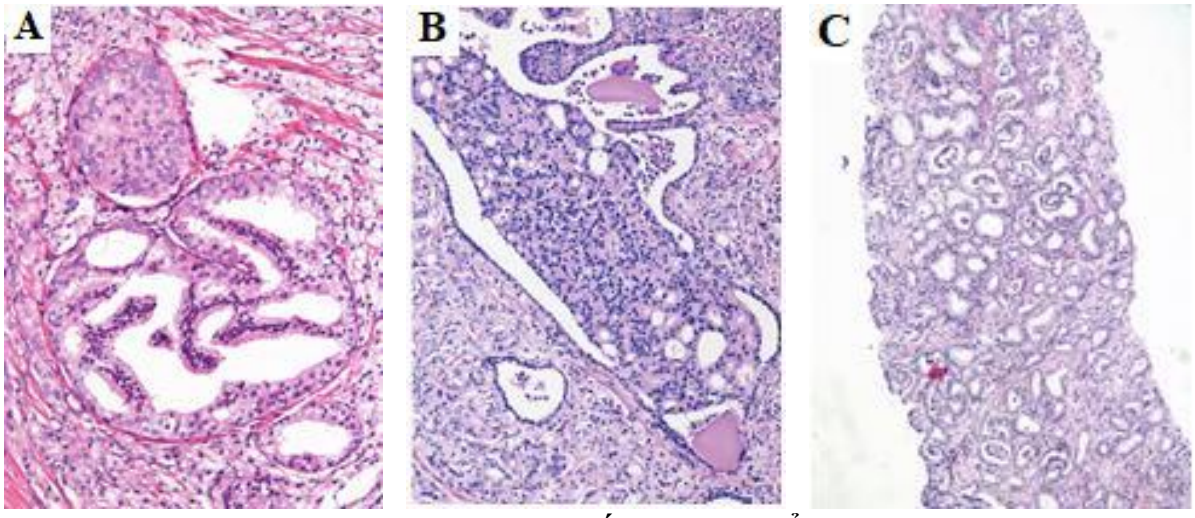
Bảng 2: Đặc điểm mô bệnh học phối hợp trong các TTDS

	Các nhóm tổn thương dạng sàng				
	CC	**BCH**	**HGPIN**	**IDC**	**Ung thư biểu mô**
CC		5			
BCH*	6	28	1		23
HGPIN**		1	13	13	83
IDC			9		50
Ung thư biểu mô ***		5	58	50	

(*BCH: bao gồm các hình thái BCH: dạng sàng, dạng đặc, dạng phẳng; **HGPIN: bao gồm các hình thái HGPIN: dạng sàng, dạng chùm, dạng phẳng, dạng vi nhú; ***Carcinôm: bao gồm các ung thư biểu mô tuyến TTL Gleason 6-10 điểm)

Bảng 3: Tương quan giữa điểm Gleason và các nhóm TTDS.

		Điểm Gleason		
		8-9 điểm	7 điểm	
HGPIN dạng sàng	Có	13	45	χ^2 P <0,0001
	Không	196	96	
IDC dạng sàng	Có	37	13	χ^2 P =0,025
	Không	171	128	



Hình 1. Các nhóm mô bệnh học phối hợp trong tổn thương dạng sàng

D. Tân sinh trong biểu mô độ cao (H&E, x200, MSGPB: H2014002230)

E. Ung thư biểu mô trong ống (H&E, x200, MSGPB: H2014002493)

F. Ung thư biểu mô tuyến TTL (H&E, x200, MSGPB: H2014021477)

Bảng 4: Mối liên quan giữa ung thư biểu mô kèm IDC-P với các đặc điểm xâm lấn

		Ung thư biểu mô kèm IDC		
		Có	Không	
Xâm lấn thần kinh	Có	23	74	χ^2 P=0,002
	Không	27	225	
Xâm lấn cơ	Có	13	27	χ^2 P <0,0001
	Không	37	272	

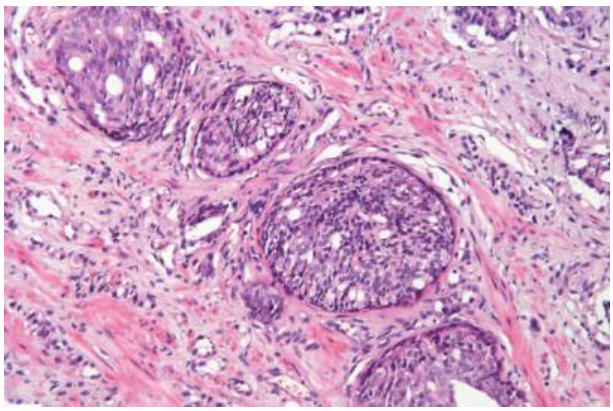
Xâm lấn mỡ	**Có**	18	36	χ^2 P <0,0001
	Không	32	263	
Xâm lấn mạch máu	**Có**	12	16	Fisher P <0,0001
	Không	38	283	

Theo bảng 4, khi ung thư biểu mô tuyến đi kèm IDC-Pcó khuynh hướng xâm lấn thần kinh, cơ, mỡ và mạch máu nhiều hơn so với ung thư biểu mô tuyến đơn độc. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê (χ^2, P=0,002, P <0,0001, và Fisher, P <0,0001).

Cấu trúc tổn thương dạng sàng

Bảng 5: Đặc điểm hình thái tổn thương dạng sàng ác tính của TTL

Tổn thương dạng sàng thật và tổn thương giả sàng	
Sàng thật	24%
Sàng đặc	76,0%
Sàng thưa	
Kích thước tổn thương giả sàng	
Lớn	4,0%
Nhỏ	96,0%
Bờ tổn thương giả sàng	
Tròn	16,04%
Lượn sóng	22,35%
Phân nhánh	61,61%



Hình 2. Ung thư biểu mô trong ống có hình thái sàng đặc với lớp tế bào đáy quan sát rõ ở ngoại vi (H&E, x200, MSGPB: H2014002493)

NC này, đa số TTDS nhóm IDC-P có hình thái sàng thưa (tỉ lệ 76%) và có kích thước nhỏ (tỉ lệ 96%). Sự khác biệt về hình thái và kích thước sàng giữa các nhóm HGPIN, IDC-P và ung thư biểu mô có ý nghĩa thống kê (χ^2; P <0,0001).

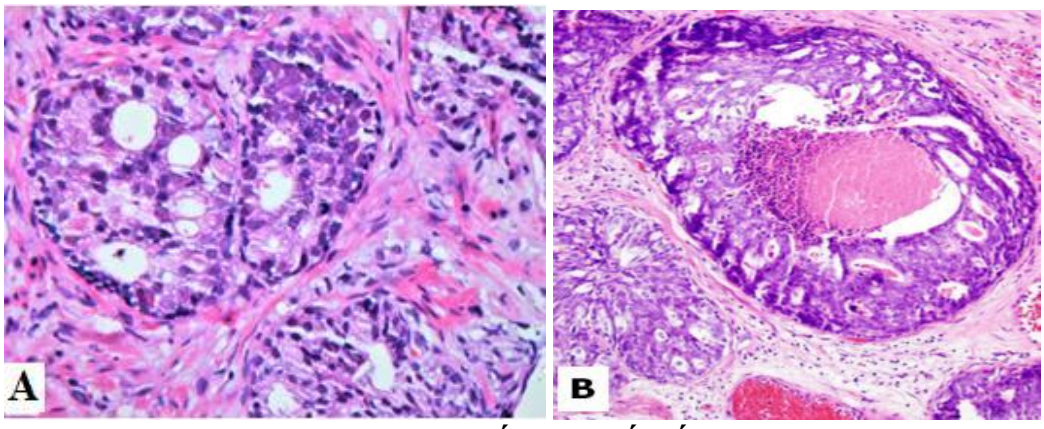
Bờ và lòng ống tổn thương dạng sàng

NC này, đa số các TTDS IDC-P có bờ phân nhánh (22 trường hợp) và lượn sóng (18 trường hợp). Khác với ung thư biểu mô

dạng sàng có lòng ống méo mó, TTDS IDC-P đa số có lòng ống tròn và sắc nét. Sự khác biệt về hình thái lòng ống này giữa các nhóm HGPIN, IDC-P và ung thư biểu mô có ý nghĩa thống kê (χ^2, P<0,0001).

Chất tiết trong lòng ống

NC này, hoại tử bã khô xuất hiện trong 17 trường hợp IDC-P, chiếm tỉ lệ 34,0%.



Hình 3. Hình thái lòng ống và chất tiết trong IDC-P

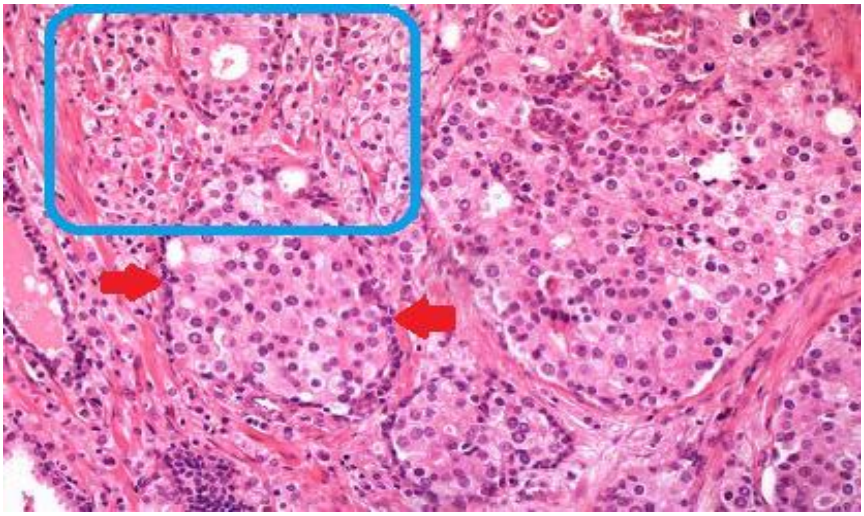
A. Lòng ống sắc nét ở TTDS nhóm IDC-P (H&E, x40, MSGPB: H2015016799)

B. Chất hoại tử bã khô trong TTDS nhóm IDC-P (H&E, x400, MSGPB: H201509147).

Hình thái tế bào IDC-P

Sự hiện diện lớp tế bào đáy

Số trường hợp IDC-P dạng sàng có lớp tế bào đáy không liên tục nhiều hơn so với HGPIN dạng sàng (44,0% so với 5,0%) và không có trường hợp nào mất lớp tế bào đáy hoàn toàn. Ngược lại, trong carcinôm, chúng tôi ghi nhận toàn bộ các trường hợp đều mất lớp tế bào đáy.



Hình 4. TTDS nhóm IDC-P với hình thái sàng đặc, lớp tế bào đáy còn quan sát rõ trên H&E (mũi tên đỏ), bao quanh bởi ung thư biểu mô tuyến Gleason độ 5 (hình chữ nhật màu xanh) (H&E, x200, MSGPB: H201306794).

Đặc điểm nhân

Bảng 6: Hình dạng và kích thước nhân phân bố trong 3 nhóm TTDS.

Hình dạng và kích thước nhân	Các nhóm TTDS		
	HGPIN	IDC	Carcinôm
Nhóm 1	60	0	313
Nhóm 2	2	29	22
Nhóm 3	0	21	14

Theo bảng 6, đa số các TTDS nhóm HGPIN và ung thư biểu mô đều có nhân thuộc nhóm 1, chỉ có nhóm IDC-P có nhân phân bố chủ yếu ở nhóm 2 và 3. Sự khác biệt về kích thước nhân giữa các nhóm HGPIN, IDC-P và ung thư biểu mô tuyến có ý nghĩa thống kê (Fisher, P<0,0001).

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình trong NC này khá tương đồng với NC trong nước và Nhật Bản, nhưng cao hơn so với các NC khác trên thế giới. Ngoài các nguyên nhân về dịch vụ y tế, ý thức cộng đồng, chế độ ăn, NC gần đây của của tác giả Takahashi trên dân số Nhật Bản và tác giả Xueying Mao trên dân số Trung Quốc đều ghi nhận các BN Châu Á nói chung có tỉ lệ đột biến TMRPSS2:ERG và bất hoạt PTEN thấp hơn so với các nước Châu Âu và Bắc Mỹ (Bảng 3) [14], [15]. Đột biến ERG có liên quan đến tuổi trẻ khi phát hiện UT TTL [17]. Đồng thời, NC của tác giả Takahashi và Sakai còn ghi nhận xuất độ UTTTL xảy ra ở vùng chuyển tiếp trên dân số Nhật Bản nhiều hơn so với dân số Mỹ và đa số u nằm ở cực trước vùng chuyển tiếp [11], [15]. Đây là vị trí khó phát hiện u khi khám lâm sàng, khó sinh thiết, do đó dẫn đến chẩn đoán trễ, làm u có kích thước to và giai đoạn bệnh tiến xa hơn.

NC về đặc điểm PSA huyết thanh, chúng tôi ghi nhận 85,39% BN có nồng độ PSA ≥20 ng/ml. Nồng độ PSA trung vị trong NC này là 92 ng/ml cao hơn so với các NC khác trên thế giới. Tuy nhiên NC của tác giả Takahashi cũng ghi nhận nồng độ PSA huyết thanh ở nhóm BN Châu Á cao hơn so với BN ở Châu Âu và Bắc Mỹ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (10,9 ng/ml so với 5,8 ng/ml, P<0,00001) [15].Nguyên nhân có lẽ do: (1) BN chưa có ý thức tầm soát bệnh ở giai đoạn sớm, NC của tác giả Takahashi ghi nhận chỉ có 10-15% nam giới Nhật Bản trong độ tuổi 50-75 làm xét nghiệm PSA huyết thanh duy nhất 1 lần trong đời, trong khi đó tỉ lệ này ở nam giới Mỹ là 70-80% [15]; (2) Đột biến TMRPSS2:ERG có liên quan đến nồng độ PSA huyết thanh thấp, tuy nhiên tỉ lệ đột biến này ít gặp ở dân số Châu Á hơn so với Châu Âu và Bắc Mỹ [15]; (3) Dân số Châu Á có tỉ lệ u nằm ở vùng chuyển tiếp nhiều hơn so với dân số Mỹ [14]; (4) PSA tương quan với thể tích u và tăng lũy tiến dần theo độ tuổi, NC của tác giả Jasani, mỗi gam mô UT TTL làm tăng nồng độ PSA huyết thanh trung bình 2,3ng/ml, gấp 10 lần so với mỗi gam mô TSLT TTL [8]; (5) Chương trình tầm soát UT TTL chưa được mở rộng và phổ biến.

Đặc trưng bệnh lý TTL là đa dạng và phức tạp với nhiều hình thái tổn thương cùng kết hợp trên một BN. NC của chúng tôi ghi

nhận 100% các trường hợp IDC-P đều đi kèm ung thư biểu mô tuyến TTL, kết quả này phù hợp NC của tác giả Watts và cs [19]. Đặc biệt, chúng tôi ghi nhận có mối tương quan giữa IDC-P và ung thư biểu mô tuyến Gleason độ cao. Kết quả này phù hợp NC của nhiều tác giả khác như Guo và Epstein [5], Robinson [14], Watts [19]. NC của tác giả Robinson, tất cả các trường hợp IDC-P đều đi kèm ung thư biểu mô tuyến TTL Gleason ≥7 điểm và gần 50% có kèm Gleason độ 5, đồng thời các khối u này đều có thể tích lớn (trung bình 2,85 cm^3), 38% có xâm lấn ngoài TTL (pT3a), 14% có xâm lấn túi tinh (pT3b), 5% di căn hạch vùng. Ngoài ra, IDC-P dạng sàng có mối tương quan với ung thư biểu mô tuyến dạng sàng, bất kể kích thước sàng lớn hay nhỏ [14]. Hiện nay, trong y văn chỉ có vài công trình nghiên cứu đề cập đến IDC-P đơn độc không kèm ung thư biểu mô tuyến TTL, chiếm tỉ lệ rất thấp, chỉ 0,03-0,26% trên mẫu sinh thiết TTL [14], [19]. Cả hai nghiên cứu của tác giả Guo và Robinson đều cho thấy IDC-P đơn độc không kèm ung thư biểu mô vẫn có tiên lượng kém, 8 trong số 66 BN bệnh vẫn tiếp tục tiến triển dù đã điều trị triệt để, với 4 BN di căn xa (trung bình 22 tháng sau chẩn đoán), 4 BN có PSA tăng cao trở lại (trung bình 8 tháng sau điều trị triệt để) [6], [14]. Mặc dù nguồn gốc IDC-P chưa được hiểu rõ, tuy nhiên, các nghiên cứu về sinh học phân tử, HMMD gần đây chứng minh IDC-P xuất hiện muộn trong tiến trình phát triển UT và dường như là sự gieo rắc trong ống của ung thư biểu mô tuyến TTL [3], [12]. NC gần đây của tác giả Lotan cho thấy 61-84% IDC-P có đột biến PTEN và không ghi nhận đột biến này ở HGPIN [12]. Đồng thời, mất tính dị hợp p53 hay gen Rb cũng xảy ra trên IDC-P (60% và 81%) nhiều hơn so với HGPIN (30% và 53%), 60% IDC-P mất tính dị hợp cao hơn nhiều so với ung thư biểu mô Gleason 4 điểm (29%), ung thư biểu mô Gleason 3 điểm (0%) và HGPIN (0%) [12]. Đặc biệt, 75% IDC-P có đột biến TMPRSS2:ERG, trong khi đó chỉ 50% ung thư biểu mô tuyến TTL và 0% HGPIN có đột biến này [12]. Do đó, khi hiện diện IDC-P trên mẫu sinh thiết, BN cần được sinh thiết lại, hoặc điều trị ngay lập tức.

NC này, toàn bộ IDC-P đều có hình thái sàng thật, với 76,0% là sàng thưa. Theo WHO, IDC-P được định nghĩa là tổn thương tuyến với các tế bào ác tính chiếm toàn bộ lòng ống hay nang tuyến TTL, màng đáy vẫn còn được bảo tồn, với hình thái dạng đặc hoặc sàng đặc (Dạng sàng đặc khi vùng đặc nhiều hơn vùng tạo lòng ống (tỉ số đặc : lòng ống >70%) hoặc vi nhú hoặc dạng sàng thưa kèm với: nhân bất thường (kích thước gấp ≥ 6 lần nhân bình thường, đa dạng) hoặc có hoại tử bã khô. NC của chúng tôi ghi nhận hình thái giả sàng không xuất hiện trong TTDS nhóm IDC-P, đây là đặc điểm hữu ích giúp chẩn đoán phân biệt IDC-P, HGPIN với ung thư biểu mô TTL.

NC của chúng tôi ghi nhận đa số TTDS nhóm IDC-P đều có kích thước nhỏ. Do đó, cùng với hình thái giả sàng, sàng có kích thước lớn là đặc điểm hữu ích giúp chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô với IDC-P và HGPIN. NC của tác giả Kenneth A. Iczkowski, ung thư biểu mô dạng sàng có kích thước lớn chiếm ưu thế so với sàng có kích thước nhỏ, với 55% sàng lớn và 45% sàng lớn kết hợp sàng nhỏ [7]. Ngoài ra, ung thư biểu mô dạng sàng có kích thước nhỏ thường đi kèm với thể tích u to hơn so với ung thư biểu mô dạng sàng có kích thước lớn (P=0,005) [7]. NC gần đây của tác giả Kenneth A. Iczkowski và cs, 61% BN UT

TTL dạng sàng bất kể kích thước lớn hay nhỏ, đều có tái phát sinh học, xuất độ cao gấp 5,89 lần so với các hình thái khác của ung thư biểu mô tuyến TTL, đặc biệt khi vùng dạng sàng có diện tích ≥25 mm^2 [7].

NC này, đa số các TTDS IDC-P có bờ lượn sóng và phân nhánh. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận đa số ung thư biểu mô dạng sàng có lòng ống méo mó, sắc nét. Kết quả này phù hợp với nhiều NC khác trên thế giới [6], [16]. Điều này cho thấy đặc điểm bờ méo mó, phân nhánh và lòng ống méo mó, sắc nét là yếu tố hữu ích giúp phân biệt TTDS ác tính và lành tính.

NC này, chất hoại tử bã khô xuất hiện trong 34% IDC, tương đồng với các NC khác trên thế giới (Bảng 7). NC của tác giả Shah RB, HGPIN dạng sàng không có dạng sàng đặc hay sàng có hoại tử bã khô, ngược lại IDC-P có 25% dạng sàng đặc và 33% có hoại tử bã khô [13]. Do đó, cùng với hình thái sàng đặc, hoại tử bã khô là đặc điểm hữu ích giúp phân biệt IDC-P và HGPIN dạng sàng.

Bảng 7: So sánh tỉ lệ hoại tử bã khô trong IDC-P với các NC khác

Nghiên cứu	Tỉ lệ %
NC này	34%
Shah RB và cs [13]	33%
Han Bo và cs [7]	30%

NC của chúng tôi ghi nhận số trường hợp IDC-P dạng sàng có lớp tế bào đáy không liên tục nhiều hơn so với HGPIN dạng sàng (44,0% so với 5%) và không có trường hợp nào mất lớp tế bào đáy hoàn toàn. NC của tác giả Bostwick, tỉ lệ HGPIN có lớp tế bào đáy ngắt quãng càng tăng khi HGPIN gần với các ổ ung thư biểu mô tuyến [2]. Đối với TTDS nhóm IDC, NC này ghi nhận có 28,0% nhân thuộc nhóm 3, khá tương đồng với các NC khác trên thế giới. Hình thái nhân nhóm 3 với nhân quái, kích thước ≥6 lần nhân lân cận chỉ xuất hiện trong IDC-P và ung thư biểu mô tuyến TTL, không xuất hiện trong TTDS nhóm HGPIN và tổn thương lành tính. NC của tác giả Joseph D. Kronz và cs trên 22 trường hợp TTDS cần chẩn đoán phân biệt giữa HGPIN và ung thư biểu mô tuyến, ghi nhận 2 trường hợp có nhân đa dạng, chiếm 9,1%, diễn tiến thành UT sau một thời gian theo dõi [6]. Do đó, hình thái nhân nhóm 3 là đặc điểm quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt TTDS nhóm carcinôm, IDC-P với TTDS nhóm HGPIN và tổn thương lành tính.

V. KẾT LUẬN

Trên mẫu sinh thiết, IDC-P hầu như luôn luôn kèm ung thư biểu mô biệt hóa kém với tiên lượng xấu, liên quan mật thiết đến xâm lấn ngoài TTL, bờ phẫu thuật dương tính, di căn xa, tái phát bệnh sớm và tử vong. Do đó, bảng kết quả GPB cần đề cập đến ung thư biểu mô tuyến có hoặc không phối hợp với IDC. Ngoài ra, khi hiện diện IDC-P trên mẫu sinh thiết, BN cần được sinh thiết lại, hoặc điều trị ngay lập tức ngay cả khi không tìm thấy ung thư biểu mô tuyến TTL trên mẫu sinh thiết lần 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tổng cục Thống kê và Quỹ dân số Liên hợp quốc (2016).** Điều tra Dân số và nhà ở giữa kỳ 2014 – Cơ cấu tuổi, giới tính và một số vấn đề kinh tế - xã hội ở Việt Nam. Nhà xuất bản Thông tấn.
2. **Bostwick DG et al (2012), "**Precursors of prostate cancer", Histopathology; 60:4-27.
3. **Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL (2005),** "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP)

Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma", Am J Surg Pathol, Sep; 29(9), pp.1228-42.

4. **Farshid S, Jenna S et al (2015),** "Not all Gleason pattern 4 prostate cancers are created equal: A study of latent prostatic carcinomas in a cystoprostatectomy and autopsy series". The Prostate, 75:1277-1284.
5. **GLOBOCAN (2012),** "Prostate cancer incidence and mortality worldwide in 2012".
6. **Guo CC, Epstein JI (2006),** "Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance", Mod Pathol.;19(12):1528–1535.
7. **Han B, Suleman K, Wang L et al (2010),** "ETS gene aberrations in atypical cribriform lesions of the prostate: implications for the distinction between intraductal carcinoma of the prostate and cribriform high-grade prostatic intraepithelial neoplasia", Am J Surg Pathol.;34:478–485
8. **Jasmin HJ (2012),** "Diagnostic utility of prostate specific antigen for detection of prostatic lesions", Int Journal of Biomedical and Advance Research, 03(04), 268-271.
9. **Jonathan IE et al (2011),** Tumours of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Penis and Scrotum, AFIP Atlas of Tumour Pathology Series 4, pp.1-402.
10. **Joseph DK, Ali AS et al (2001),** "Atypical Cribriform Lesions on Prostate Biopsy", The American Journal of Surgical Pathology, 25(2): 147–155.
11. **Kenneth AI, Kathleen CT at el (2011),** "Digital Quantification of Five High-Grade Prostate Cancer Patterns, Including the Cribriform Pattern, and Their Association With Adverse Outcome", Am J Clin Pathol; 136(1): 98–107.
12. **Lotan TL, Epstein JI (2009),** "Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy", Hum Pathol;40:471-7.
13. **Rajal BS, Ming Z, Magi G et al (2010),** "Atypical Cribriform Lesions of the Prostate: Relationship to Prostatic Carcinoma and Implication for Diagnosis in Prostate Biopsies", American Journal of Surgical Pathology, 34 (4): 470-477.
14. **Robinson BD, Epstein JI (2010),** "Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings", J Urol.;184:1328–1333.
15. **Sakai I, Harada K, Kurahashi T, Yamanaka K, Hara I, Miyake H (2006),** "Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zones", Int J Urol.;13(4):368-72.
16. **Stephen JF et al (2003),** "Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is a significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: Results from the SEARCH database", The Journal Of Urology, 169, 2136–2141.
17. **Xueying M, Yongwei Y et al (2010),** "Distinct genomic alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis", Cancer Research, 70(13), 5207–5212
18. **Takahashi H, Epstein JI, Wakui S et al (2014), "**Differences in prostate cancer grade, stage, and location in radical prostatectomy specimens from United States and Japan**"**. Prostate; 74: 321–25.
19. **Watts KE, Li J, Magi GC et al. (2012),** "Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma of the prostate detected in prostate biopsies: a prospective cohort study". Mod Pathol.;25:250A
20. **Yohei M, Takeshi S et al (2010),** "ETS family-associated gene fusions in Japanese prostate cancer: analysis of 194 radical prostatectomy samples", Modern Pathology, 23, 1492–1498.

THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT GIỮA U LYMPHO TẾ BÀO VÙNG RÌA (MZL) VÀ U LYMPHO LYMPHO BÀO – TƯƠNG BÀO (LPL)

Nguyễn Thuỵ Hoàng Anh*, Lê Phương Thảo*

TÓM TẮT

Theo phân loại của WHO về u mô tạo máu và lympho cập nhật năm 2016 mô tả "Vì sự phân biệt giữa u lympho lympho bào - tương bào (LPL) và một trong những loại u lympho khác có sự biệt hóa thành tương bào, đặc biệt là u lympho vùng rìa (MZL), không phải lúc nào cũng rõ ràng, nên một số trường hợp có thể được chẩn đoán là u lympho tế bào B nhỏ có sự biệt thành hoá tương bào và cần có chẩn đoán phân biệt". Về hình thái, cả LPL và MZL đều bao gồm các tế bào lympho B nhỏ, nhiều mức độ biệt hoá tương bào với kiểu hình xâm nhập tuỷ xương đa dạng. Mặc dù MZL thường ảnh hưởng tới hạch hoặc mô và LPL thường ảnh hưởng trên tủy, tuy nhiên SMZL thường ảnh hưởng đến tuỷ xương trong hầu hết các trường hợp và ngược lại LPL có thể ảnh hưởng đến các cơ quan ngoài tuỷ. Về kiểu hình miễn dịch, MZL và LPL cũng tương tự nhau khi đều biểu hiện dấu ấn dòng tế bào B là CD19, CD20 và CD22 và thường không biểu hiện CD5, CD10 và CD23. Về di truyền học, các bất thường về nhiễm sắc thể thường gặp trong lymphoma như del 6q, trisomy 3 hoặc t (11;18) có thể được tìm thấy trong cả 2 trường hợp LPL và MZL. Đột biến MYD88 L265P được tìm thấy ở 90% bệnh nhân LPL, tuy việc phát hiện ra đột biến này có thể làm tăng khả năng chẩn đoán LPL, nhưng không có nghĩa là chắc chắn vì đột biến này cũng được tìm thấy trong 8-10% bệnh nhân MZL. Việc chẩn đoán phân biệt giữa LPL và MZL tạo nên một thử thách vì những đặc điểm trùng lắp về mặt bệnh học, kiểu hình miễn dịch cũng như di truyền học phân tử đã nêu sơ lược ở trên, nên để có được chẩn đoán xác định, cần có sự kết hợp giữa nhiều yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau.

**Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thuỵ Hoàng Anh
Email: augustnguyen148@gmail.com
Ngày nhận bài: 6.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 26.10.2020
Ngày duyệt bài: 6.11.2020

SUMMARY

CHALLENGES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN MARGINAL ZONE LYMPHOMA (MZL) AND LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA (LPL)

According to the WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues updated 2016: "Because the distinction between LPL and some of the other small B—cell lymphoid neoplasms, especially some marginal zone lymphomas (MZLs), is not always clear-cut, some cases may need to be diagnosed as a small B-cell lym phoid neoplasm with plasmacytic differentiation and a differential diagnosis provided ". Morphologically, both LPL and MZL consist of small B-lymphocytes, with varified degrees of differentiation and bone marrow involvement. Although MZL usually affects the lymph nodes or tissues and LPL usually affects the bone marrow, SMZL also affects the bone marrow in most cases, and vice versa, LPL can affect organs outside the bone

marrow. In terms of immunophenotype, MZL and LPL were comperatively similar when both express B-cell markers CD19, CD20, and CD22, and usually do not express CD5, CD10, and CD23. Genetically, common chromosomal abnormalities in lymphoma such as del 6q, trisomy 3 or t (11; 18) can be found in both LPL and MZL cases. The MYD88 L265P mutation is found in 90% of LPL patients, and while detecting this mutation may increase the likelihood of the diagnose LPL, this mutation is also found in 8- 10% of patients with MZL. The differential diagnosis between LPL and MZL poses a real challenge because of the pathological, immunophenotype and cytogenetics overlaps. Therefore, a combination of different clinical and subclinical factors should be made for a definitive diagnosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho lympho bào – tương bào (Lymphoplasmacytic lymphoma - LPL) và u lympho vùng rìa (Marginal zone lymphoma - MZL) là các dưới nhóm u lympho tế bào B thuộc nhóm tế bào nhỏ, tiến triển chậm có nhiều đặc điểm giống nhau, đôi khi rất khó phân biệt.

SƠ LƯỢC VỀ U LYMPHO VÙNG RÌA VÀ U LYMPHO LYMPHO BÀO – TƯƠNG BÀO (Theo phân loại WHO – 2016):

U LYMPHO VÙNG RÌA (MZL):

Định nghĩa: MZL gồm một nhóm các u lympho được xếp cùng loại vì chúng dường như cùng phát sinh từ các tế bào sau trung tâm mầm và có chung kiểu hình miễn dịch, biểu hiện dấu ấn tế bào B như CD19, CD20, và CD22; âm tính với CD5, CD10 và CD23. Có 3 loại MZL bao gồm:

- U lympho vùng rìa ngoài hạch liên quan đến mô lympho niêm mạc (Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-assosiated lymphoid tissue - MALTL)
- U lympho rìa tại hạch (Nodal marginal zone lymphoma - NMZL)
- U lympho vùng rìa tại lách (Splenic marginal zone lymphoma - SMZL)

U lympho vùng rìa ngoài hạch liên quan đến mô lympho niêm mạc (MALTL):

Vi thể: Các tế bào B vùng rìa có kích thước từ nhỏ đến trung bình, hình dạng nhân hơi đa dạng với chất nhiễm sắc phân tán vừa phải và hạt nhân không rõ ràng, tương tự tâm bào, bào tương trung bình và nhạt màu. Tế bào u có thể giống tế bào mono được gọi là tê bào dạng mono, đặc biệt phổ biến ở MALTL tuyến nước bọt. Một số trường hợp khác, các tế bào vùng rìa có thể gần giống với các tế bào lympho nhỏ. Sự biệt hóa thành tương bào có trong khoảng một phần ba số trường hợp MALTL ở dạ dày, thường được tìm thấy trong các MALT lymphoma ở da, và là một đặc điểm thường xuyên và nổi bật ở các MALT lymphoma ở tuyến giáp. U tương bào ở da được chẩn đoán như là MALTL. Có thể thấy một vài trường hợp có tích tụ amyloid.

Các tế bào u lympho xâm nhập xung quanh các nang tế bào B bên ngoài đến vùng áo nang và có thể lan rộng hơn và thậm chí có thể thay thế toàn bộ nang hoặc làm thu hẹp trung tâm nang.

Tổn thương biểu mô lympho được định nghĩa là sự kết dính ít nhất 3 tế bào vùng rìa với sự xâm lấn hoặc phá hủy biểu mô, có thể thấy ở mô tuyến và kèm thoái hóa acid hóa biểu mô.

Trong hạch, MALTL xâm nhập vùng rìa, lan rộng ra vùng quanh nang. Có thể hiện diện rải rác các đám tế bào B dạng mono vùng quanh nang và quanh xoang. Có thể

thấy biệt hóa tương bào và tế bào u phân bố vào trong các nang.

MALTL được định nghĩa u lympho gồm chủ yếu tế bào nhỏ, tế bào chuyển dạng tâm bào và nguyên bào miễn dịch có thể hiện diện với số lượng khác nhau, tuy nhiên khi có sự tăng sinh đặc hoặc dạng tấm (sheet-like) của các tế bào biến dạng, u nên được chẩn đoán là lymphoma tế bào B lớn lan toả (DLBCL) đồng thời ghi nhận sự đi kèm của lymphoma MALT. Không nên dùng thuật ngữ "lymphoma MALT độ ác cao (high-grade MALT lymphoma)", và cũng không nên dùng thuật ngữ 'lymphoma MALT' đối với DLBCL ngay cả tổn thương khi xuất hiện tại vị trí MALT hay kết hợp với các tổn thương lympho biểu mô (lymphoepithelial lesions).

Kiểu hình miễn dịch: Tế bào ác tính trong MALT lymphoma có CD20 +, CD79a +, CD5–, CD10–, CD23–, CD43 +/–, và CD11c +/– (yếu). Các trường hợp không thường xuyên là CD5 + và rất hiếm trường hợp là CD10 + nhưng BCL6–. Các tế bào u lympho MALT thường biểu hiện chuỗi nặng IgM, và ít hơn là IgA hoặc IgG.

Sinh học phân tử: Chuyển vị nhiễm sắc thể liên quan MALTL bao gồm t (11; 18) (q21; q21), t (1; 14) (p22; q32), t (14; 18)(q32; q21) và t (3; 14) (p14.1; q32). Trisomy 3 hoặc 18 (hoặc ít phổ biến hơn ở các nhiễm sắc thể khác) là một phát hiện không đặc hiệu nhưng cũng khá thường xuyên trong u lympho MALT.

U lympho vùng rìa tại hạch (NMZL):

Vị trí: NMZL liên quan đến các hạch bạch huyết ngoại vi, nhưng cũng có thể ảnh hưởng đến tủy xương và đôi khi trong máu ngoại vi.

Vi thể: Hình ảnh tăng sinh tế bào lympho nhỏ xung quanh các nang phản ứng và lan rộng vào trong vùng giữa các nang. Sự tạo dòng tế bào ác tính xâm nhập nang có thể hiện diện. Ở những trường hợp với kiểu lan toả, những nang còn lại có thể được phát hiện bằng nhuộm hoá mô miễn dịch để làm nổi bật tế bào tua nang và những dấu ấn trung tâm mầm. Những tế bào tân sinh có số lượng khác nhau của vùng rìa (giống tâm bào và dạng mono bào), tương bào hiện diện trong một vài trường hợp, và rải rác các tế bào B chuyển dạng. Những trường hợp với quần thể tế bào B dạng mono bào chiếm đa số thì không phổ biến. Sự biệt hoá tương bào có thể rỏ ràng và việc chẩn đoán phân biệt với LPL hoặc u tương bào có thể khó. Sự hiện diện phần còn lại của mạng lưới tế bào tua nang nâng đỡ nang tạo dòng thiên về chẩn đoán NMZL. Có thể thấy hiện diện nhiều eosinophil. Một vài trường hợp có nhiều tế bào chuyển dạng (> 20%). Tuy nhiên, những tế bào này thường hỗn hợp với tế bào nhỏ và có thể phổ biến hơn trong những trung tâm mầm tạo dòng. Một vài trường hợp lẫn lộn với MZL thể lách, với tế bào ác tính là những lympho có kích thước nhỏ đến trung bình với bào tương nhạt và đôi khi thấy những tế bào chuyển dạng phát triển làm vùng áo nang thu hẹp và thường quanh các trung tâm mầm còn lại. Kết hợp của NMZL và u lympho Hodgkin đã được tường trình.

Kiểu hình miễn dịch: Hầu hết các NMZL đều biểu hiện dấu ấn tế bào B với CD43 đồng biểu hiện trong 20—75% trường hợp. CD23 thường âm tính, nhưng có thể được biểu hiện trong 29% trường hợp. Biểu hiện CD5 có thể được nhìn thấy trong 17% trường hợp. Cyclin D1 âm tính. Dấu ấn trung tâm mầm (CD10, BCL6, HGAL và LM02) hiếm khi được báo cáo. BCL2 dương tính

trong hầu hết các trường hợp. IgD thường âm tính.

Di truyền học phân tử: Các gen IG được tái sắp xếp lại với ưu thế là các đột biến IGHV3 và IGHV4, đặc biệt là IGHV4-34. Các trường hợp liên quan đến virus viêm gan C ưu tiên có IGHV1-69. Trisomy 3 và 18 và del 6q23-24 giống với MALT lymphoma và MZL lách.

U lympho vùng rìa tại lách (SMZL):

Vị trí: Khối u thường ở lách và các hạch bạch huyết tại lách, tuỷ xương và máu ngoại vi. Gan cũng có thể có liên quan. Các hạch bạch huyết ngoại vi thường không liên quan.

Vi thể: Ở vùng tuỷ trắng của lách, xung quanh vùng trung tâm thường chứa các tế bào lympho tròn nhỏ hoặc tế bào u thay thế các trung tâm mầm phản ứng kèm xóa mờ vùng áo nang. Khu vực trung tâm hòa vào vùng ngoại vi các tế bào có kích thước từ nhỏ đến trung bình với chất nhiễm sắc phân tán, giống với các tế bào vùng rìa, và các tế bào blast xen kẽ. Tủy đỏ luôn bị thâm nhiễm, với các cấu trúc dạng nốt nhỏ gồm các tế bào kích thước lớn và các đám tế bào lympho nhỏ, thường xâm nhập trong xoang. Đại thực bào có thể thấy trong các đám lympho kết tập. Một số trường hợp có thể ưu thế tế bào kích thước lớn dạng giống MZL. Biệt hóa tương bào cũng có thể gặp, một số trường hợp hiếm, tương bào có thể tụ đám dạng nốt ở trung tâm vùng tủy trắng. Ở vùng hạch lympho rốn lách, tế bào u thường nằm xung quanh hoặc thay thế hoàn toàn trung tâm mầm, với sự đan xen của các tế bào lympho nhỏ và các tế bào vùng rìa mà vùng rìa không được phân biệt rõ. Trong tủy xương, tế bào u xâm nhập dạng mô kẽ hoặc nốt với hình thái tế bào học như trong các hạch bạch huyết. Đôi khi, các tế bào tân sinh bao quanh các nang phản ứng. Tế bào ung thư xâm nhập dạng xoang, nổi bật hơn sau khi nhuộm CD20 là một đặc điểm nổi bật, tuy nhiên xâm nhập dạng xoang vẫn có thể gặp ở các trường hợp u lympho khác. Khi tế bào ung thư xuất hiện trong máu ngoại vi, chúng thường được đặc trưng bởi các nhung mao ngắn. Một số trường hợp có thể xuất hiện tế bào dạng plasma.

Máu ngoại biên: các tế bào lympho thường có vi nhung mao. Tăng lympho đơn độc kèm kiểu hình miễn dịch phù hợp MZL có thể thấy trong các trường hợp bệnh bạch cầu/ u lympho tế bào B thể lách không phân loại hoặc SMZL. Một số trường hợp đủ tiêu chuẩn cho tăng lympho đơn dòng tế bào B thể không phải bạch cầu mạn dòng lympho.

Tủy xương: Kiểu xâm nhập trong xoang là chủ yếu, có thể kèm theo xâm nhập dạng mô kẽ hoặc dạng nốt. Cấu trúc dạng nang thường không được ghi nhận.

Lách: Xâm nhập kiểu lan tỏa ở tủy đỏ lách, cả vùng xoang và vung dây lách.

Kiểu hình miễn dịch: Tế bào khối u biểu hiện IgM bề mặt và thường có IgD. Chúng dương tính với CD20 và CD79a và âm tính với CD5, CD10, CD23, CD43 và annexin A1. CD103 thường âm tính và không có cyclin D1.

Di truyền học phân tử: SMZL không có chuyển đoạn nhiễm sắc thể điển hình của các loại ung thư hạch khác, chẳng hạn như chuyển vị t (14; 18) (q32; q21) ảnh hưởng đến BCL2 trong u lympho nang; t (11; 14) (q13; q32) ảnh hưởng đến CCND1 trong u lympho tế bào vỏ; và chuyển vị t(11; 18) (q21; q21), t (14; 18) (q32; q21) và t (1; 14) (p22; q32). Sự vắng mặt của những bất thường này giúp phân biệt SMZL với một số lymphoma khác có thể giống nó. Khoảng 30% SMZL có del 7q, điều này hiếm khi được tìm thấy ở các phân nhóm ung thư hạch

khác. NOTCH2 là một trong những gen đột biến thường xuyên nhất trong SMZL, trong khoảng 10-25% trường hợp. KLF2 bị đột biến soma trong khoảng 10—40% SMZL.

U LYMPHO LYMPHO BÀO – TƯƠNG BÀO (LPL):

Định nghĩa: U lympho dạng tế bào plasma (LPL) là ung thư tế bào lympho B nhỏ, tế bào lympho và tế bào plasma, thường ảnh hưởng đến tủy xương, đôi khi bao gồm các hạch bạch huyết và lách, không đáp ứng tiêu chuẩn cho bất kỳ loại u lympho tế bào B nhỏ nào khác mà cũng có biệt hoá dạng tế bào plasma. Waldenstrom macroglobulinaemia (WM) được tìm thấy trong một nhóm nhỏ bệnh nhân LPL, nhưng không đồng nghĩa với nó; nó được định nghĩa là LPL xâm lấn tuỷ xương và bệnh lý gammoglobulin đơn dòng IgM ở bất kì nồng độ nào.

Vị trí: Hầu hết các bệnh tủy xương, và một số trường hợp ở hạch bạch huyết và các vị trí ngoài hạch khác. Khoảng 15—30% bệnh nhân mắc WM cũng có lách to, gan to và/hoặc bệnh hạch, với tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn. Máu ngoại vi cũng có thể biểu hiện bệnh.

Vi thể:

Hạch lympho: Có thể ảnh hưởng toàn bộ hoặc một phần với dạng lan tỏa. Một vài trường hợp chỉ ảnh hưởng vùng tủy, vùng vỏ vẫn còn cấu trúc. Có thể TB u lan ra khỏi vỏ hạch ra mô mỡ xung quanh. Các xoang thường thấy rõ. Các nang còn lại thường ở vùng dưới vỏ, hiếm khi tăng sản nang, cần loại trừ MZL. TB lympho nhỏ, có thể kèm biệt hóa dạng tương bào. Hiện diện rải rác TB mast. Có thể có tăng sinh mạch máu và các xoang tĩnh mạch dãn rộng. Mô bào dạng biểu mô có thể nhiều hoặc tạo đám rải rác. Có thể tích tụ amyloid hoặc hemosiderin.

Tủy xương: Dạng xâm nhập có thể lan tỏa, trong mô kẽ hoặc dạng nốt. Dạng cạnh bè xương không phổ biến, cần loại trừ MZL.

Có 3 loại nhỏ WM được ghi nhận:

– Dạng lympho-tương bào: TB lympho trưởng thành, nhỏ, đơn điệu với sự biệt hóa tương bào.

– TB lympho-tương bào: Những TB lympho nhỏ và tương bào, có thể có thể Dutcher.

– Đa hình dạng: TB lớn có khả tiến triển thành DLBCL.

Máu ngoại biên: hồng cầu hình chuỗi tiền, tăng bạch cầu.

WM và LPL có thể liên quan với bệnh mô bào tích trữ tinh thể.

Chuyển dạng của WM thành DLBCL xảy ra ở số lượng nhỏ BN.

Hiếm khi WM chuyển dạng thành CHL.

LPL liên quan đến mô mà không ảnh hưởng đến tủy xương hoặc paraprotein huyết thanh, hiếm gặp, <5% trường hợp LPL. Loại này, có hình thái chồng lắp với MZL, nếu vị trí ngoài hạch, ưu tiên chẩn đoán MZL hơn.

LPL liên quan với cả hai paraprotein IgA và IgM, ảnh hưởng đến hạch và tủy xương có thể gần giống với WM, dạng này hiếm, chiếm khoảng 1 – 2% trong tất cả các trường hợp, có hiện diện MYD88.

Kiểu hình miễn dịch: Hầu hết các tế bào biểu hiện immunoglobulin bề mặt, và tế bào plasma hạn chế chuỗi nhẹ biểu hiện globulin miễn dịch trong tế bào chất (thường là IgM, đôi khi là IgG, và hiếm khi là IgA). LPL thường có IgD âm tính; thể hiện kháng

nguyên liên kết với tế bào B (CD19, CD20, CD22 và CD79a); và thường âm tính đối với CD5, CD10, CD103 và CD23, với biểu hiện CD25 và CD38 thường xuyên. Các tế bào plasma có CD138 dương tính; không giống như trong đa u tuỷ, chúng cũng thường dương tính với CD19 và CD45.

Bảng 1: Đặc điểm dấu ấn miễn dịch của một số bệnh lý tăng sinh ác tính tế bào B trưởng thành; biểu tượng chỉ ra số % của các trường hợp dương tính. Hiểu chỉnh và cập nhật từ Swerdlow SH, và cộng sự. [22]

Tăng sinh	Slg. cIg	CD 5	CD1 0	CD2 3	CD4 3	CD10 3	BCL 6	IFR4/MU M1	Cycli n D1	AN XA1
CLL/SLL	+, -/+	+	-	+	+	-	-	+ (PCs)	-	-
LPL	**+/-, +**	**- c**	-	-	**-/+**	-	-	**+ a**	-	-
SMZL	**+, -/+**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCL	+, -	-	-	-	-	+	-	-	+/-	+
PCM	+	-	-/+	-	-/+	-	-	+	-/+	-
MALT lympho ma	**+,+/-**	**- c**	-	-	**-/+**	-	-	**+**	-	-
FL	+, -	- c	+/-	-/+	-	-	+	-/+	-	-
MCL	+, -	+	-	-	+	-	-	-	+	-
DLBCL	+/-, -/+	- c	-/+ d	n/a	-/+	n/a	+/- d	+/- e	-	-
BL	+, -	-	+	-	-/+	n/a	+	-/+	-	-

> 90% (+), > 50% (+/–), < 50% (–/+), or <10% (–)

ANXA1-annexin A1; BL-Burkitt lymphoma; clg, cytoplasmic immunoglobulin; CLL/SLL-chronic lymphocytic leukaemia/ small lymphocytic lymphoma; DLBCL-diffuse large B-cell lymphoma; FL-follicular lymphoma; HCL-hairy cell leukaemia; LPL-lymphoplasmacytic lymphoma; MCL-mantle cell lymphoma; n/a, not applicable; PC-proliferation centre; PCM-plasma cell myeloma; slg, surface immunoglobulin; SMZL-splenic marginal zone lymphoma.

a Thành phần tương bào của LPL và MALT lymphoma đều có IFR4 +.

b Một số độ 3A và 3B của lymphoma nang (FL) có IFR4 +.

c Một số u lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCLs) có CD5+. Một số tăng sinh ác tính tế bào B có thể có CD5+, bao gồm LPL, MALT, và FL.

d DLBCLs của trung tâm mầm tế bào B có CD10 và BCL6.

e DLBCLs của tế bào B hoạt hoá có IRF4+ điển hình.

Di truyền học phân tử: > 90% trường hợp có đột biến MYD88 L265P và khoảng 30% có đột biến cắt ngắn do CXCR4 (thường gặp nhất là đột biến CXCR4 S338X hoặc đột biến dịch khung). Đột biến RID1A đã được xác định ở 17% bệnh nhân và ít phổ biến hơn là các đột biến của TP53, CD79B, KMT2D (trước đây là MLL2) và MYBBP1A.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT GIỮA MZL VÀ LPL:

Hình thái tế bào và huyết thanh học:

Theo nghiên cứu của Assia Bassarova và cộng sự, LPL và MZL khác nhau về hình thái của các tế bào u lympho, đặc biệt là sự hiện diện của các tế bào lympho dạng tương bào là yếu tố đặc trưng của LPL. Các tế bào này được nhận biết bằng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch, qua đó, các globulin miễn dịch bắt màu nhuộm với cường độ mạnh thay đổi trong khi các tương bào cho thấy bắt màu nhuộm mạnh đồng đều hơn [4]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Pei lin và cộng sự, paraprotein IgM huyết thanh có thể được phát hiện trong các bệnh nhân mắc nhiều loại u lympho tế bào B khác nhau với tỉ lệ LPL/WM (58,9%) và CLL/SLL (20,2%) phổ biến nhất cho đến nay. Mặc dù nồng độ cao (> 3 g/dL) của IgM huyết thanh là bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ chẩn đoán LPL/WM, nhiều bệnh nhân LPL/WM có nồng độ IgM huyết thanh thấp hơn và ngưỡng giới hạn tối thiểu mức độ paraprotein IgM trong huyết thanh không phân biệt được một cách đáng tin cậy LPL/WM với các loại u lympho tế bào B khác. Sự hiện diện của thể vùi trong nhân Dutcher [22], số lượng tế bào mast tăng lên cũng là một đặc điểm khác biệt của LPL theo Swardlow và cộng sự, Shaheen và cộng sự [20],[22].

Kiểu hình xâm nhập tuỷ xương:

Cũng theo nghiên cứu của Assia Bassarova và cộng sự, khi phân tích thống kê về kiểu hình xâm nhập của 2 loại lymphoma trong tủy xương (loại trừ những trường hợp xâm lấn > 66 % tủy xương), LPL xâm nhập kiểu tập trung vào tủy xương, và không có trường hợp nào cho thấy xâm nhập lan tỏa trong khi cả hai kiểu xâm nhập khu trú và lan tỏa được tìm thấy trong MZL. Điều đáng quan tâm là xâm nhập cạnh bè xương là đặc điểm đặc biệt nhất của LPL, được thấy trong 95% các trường hợp LPL nhưng không có trường hợp nào trong số các trường hợp MZL. Tuy nhiên, đặc điểm này cho đến nay vẫn chưa được công nhận là một đặc điểm riêng biệt của LPL. Sự xâm lấn cạnh bè xương chỉ được tính nếu bề mặt tiếp xúc của phần xâm lấn lớn hơn đường kính lớn nhất của nó vuông góc với bè xương như được đánh giá trên các lam nhuộm HE và anti CD20. Thâm nhiễm dạng nốt cạnh bè xương có thể gặp trong 25% trường hợp MZL. Xâm nhập cạnh bè xương đơn lẻ được thấy ở 37% số bệnh nhân LPL, trong khi kết hợp với xâm nhập không cạnh bè xương trong 56% trường hợp. Phát hiện này nhấn mạnh rằng một kiểu hình thâm nhiễm cạnh bè xương đơn thuần cũng làm tăng khả năng LPL, bên cạnh u lympho nang – loại u thường thấy có xâm nhập tủy xương dạng cạnh bè xương [1],[21]. Hình thức xâm nhập trong xoang tuỷ không phải là đặc điểm khác biệt giữa LPL và MZL trái ngược với những nghiên cứu khác đã mô tả [21]. Tuy nhiên, tế LPL xâm nhập tủy thường có dạng xâm nhập hỗn hợp.

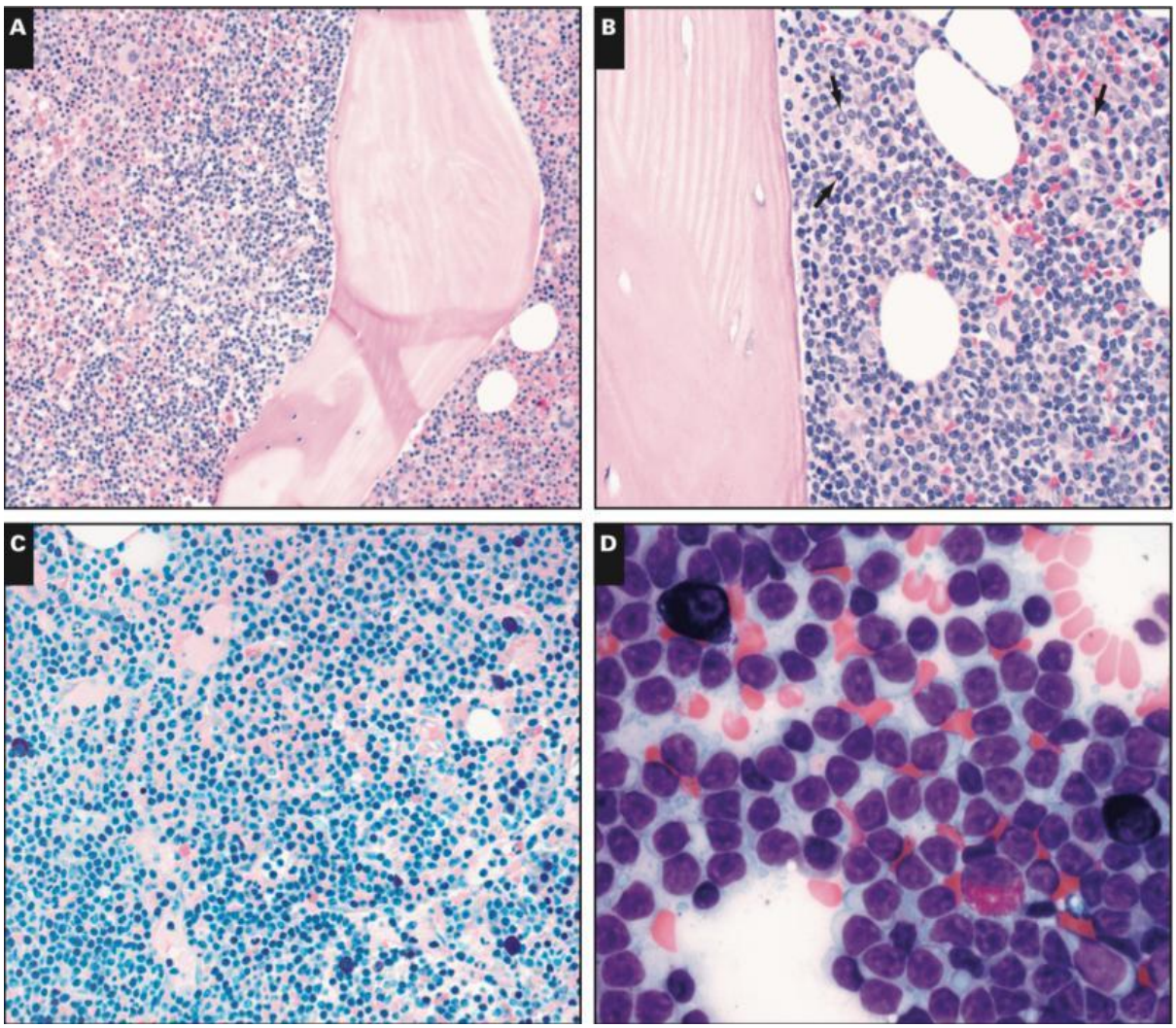
Sự hiện diện của trung tâm mầm:

Trong các ca trong nghiên cứu của Assia Bassarova và cộng sự, các tế bào tua nang đã được nhìn thấy trong mô đệm của u lympho

chỉ 20% trường hợp, được đánh dấu bằng cách nhuộm CD21 hoặc CD23. Tuy nhiên, các trung tâm mầm không được quan sát thấy. Kết quả sau trái ngược với nghiên cứu của Shaheen và cộng sự [20], 20 trường hợp được quan sát có trung tâm mầm nhỏ như một phần của LPL điển hình. Mạng tế bào tua phổ biến hơn trong các trường hợp MZL trong nghiên cứu của Assia Bassarova và cộng sự, cũng như được mô tả bởi những nghiên cứu khác [2].

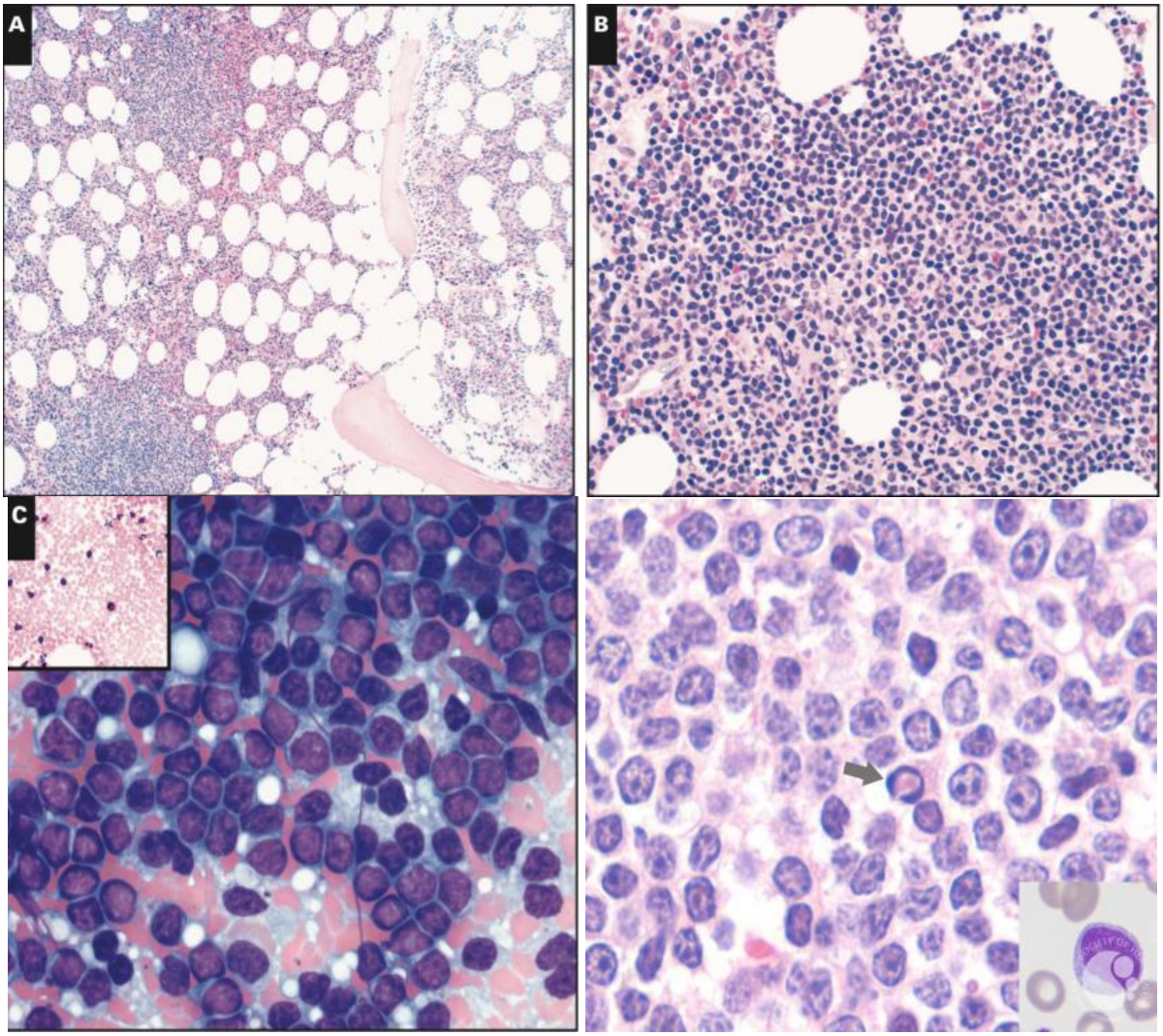
Ảnh hưởng đến các cơ quan ngoài tuỷ:

LPL là một chẩn đoán chỉ hiếm khi được đưa ra tại các vị trí ngoài tủy. Khi không có sự xâm lấn tuỷ, nên đặt ra câu hỏi liệu một số loại u lympho tế bào B khác có nhiều khả năng hơn LPL hay không, với chẩn đoán phân biệt chính thường là MZL có biệt hóa tương bào, hoặc u lympho tế bào B nhỏ có biệt hóa tương bào sẽ thích hợp hơn [14].



***A**, Tế bào LPL phân bố dọc theo bè xương (H&E, ×100). **B**, LPL gồm những tế bào lympho nhỏ, lympho dạng tương bào, lympho bào-tương bào, và tương bào. Tế bào có thể vùi Dutcher trong nhân được quan sát thấy (mũi tên) (H&E, ×400). **C**, Tế bào mast lẫn với tế*

bào lymphoma, đặc biệt ở vùng ngoại vi (Giemsa, ×100). ***D****, Lam tuỷ cho thấy những tế bào lympho nhỏ với nhân đa sắc, tế bào chất là một viền nhỏ. Những tế bào này trộn lẫn với những tế bào lympho dạng tương bào với tế bào chất nhiều hơn và nhân phân cực. Một số tương bào cũng như 2 tế bào mast được quan sát thấy. (Wright, ×600). [4]*



A*,* ***B****, Mẫu sinh thiết tuỷ xương cho thấy kiểu xâm nhập không cạnh bè mà ở dạng nốt lympho bao gồm những tế bào nhỏ với nhân tròn.(H&E;* ***A****, ×100;* ***B****, ×200).* ***C****, Lam tuỷ cho thấy tế bào lympho nhỏ với nhân bất thường nhẹ và tế bào chất rộng (Wright, ×400) [5].* ***D,*** *Thể Dutcher. (Nguồn: ASH image bank)*

Kiểu hình miễn dịch:

Nghiên cứu của Shi Hui Clarice Choong và các cộng sự về việc sử dụng Flow cytometry 8 màu phân tích panel B-LPD cung cấp thông tin chi tiết về các clone tăng sinh tế bào B trưởng thành, từ đó có khả năng phân biệt giữa MZL và LPL [7]. Kết quả cho thấy cả MZL và LPL đều biểu hiện

dấu ấn dòng lympho B trưởng thành với CD19, CD20, CD22 và CD24 dương tính. Mức độ biệt hoá tương bào thay đổi, CD200 và CD38 đều biểu hiện khác nhau trong cả 2 trường hợp LPL và MZL, không có sự khác biệt đáng kể về biểu hiện IgM bề mặt. Dương tính đối với CD31 và âm tính đối với CD39, CD95 và CD43 dường như là các đặc điểm của LPL. Ngược lại MZL cho thấy biểu hiện dương tính của CD39, CD95 và CD43 và âm tính với CD31. Sự biểu hiện của CD5 được thấy trong khoảng 20% trường hợp LPL, trong khi nó âm tính ở MZL [4]. Sự biểu hiện CD5 trong LPL cũng đã được báo cáo bởi các tác giả khác [10],[13],[16],[18],[19]. Nhiều trường hợp được báo cáo có biểu hiện CD5, từ 20% đến 43%, có thể phụ thuộc vào độ nhạy của các kỹ thuật được sử dụng. Tuy nhiên, CD5 cũng có thể được biểu hiện trong MZL, mặc dù chỉ một số ít trường hợp [3],[9],[11]. Sự biểu hiện của CD5 có thể được sử dụng như một khả năng tương đối cho LPL trong tủy xương kết hợp với các đặc điểm khác đặc hiệu hơn. CD23 được thể hiện một phần trong LPL và MZL lần lượt là 29% và 13% trường hợp. Kết quả tương tự như kết quả của San Miguel và cộng sự [19] nhưng thấp hơn so với báo cáo của Konoplev và cộng sự [13] và Morice và cộng sự [16]. Biểu hiện đồng thời CD5 và CD23 không được tìm thấy, phù hợp với nghiên cứu của Morice và cộng sự [16], nhưng đã được mô tả ở các nghiên cứu khác [19].

Di truyền học phân tử:

Vai trò của đột biến MYD88 L265P:

Phân tích phân tử cho đột biến MYD88 L265P trên mẫu sinh thiết trephine tủy xương xác nhận chiếm 96% trường hợp LPL trong nghiên cứu của Assia Bassarova và cộng sự, cho thấy rằng xét nghiệm này có thể được thực hiện một cách đáng tin cậy trên mẫu sinh thiết tuỷ xương cố định B cộng (nước, formaldehyde 37%, muối kẽm và dung dịch đệm). Một thử nghiệm tương tự đã được áp dụng thành công cho các mẫu sinh thiết tủy xương cố định bằng formalin [6],[17]. Tuy nhiên, đột biến này không đặc hiệu cho LPL và cũng được thấy trong 20% trường hợp MZL. Sự hiện diện của đột biến này trong MZL phù hợp với các loạt nghiên cứu đã được công bố trước đây [12],[17],[23],[24]. Do đó, khi đột biến MYD88 L265P dương tính, cần phải đặt trong mối tương quan với các đặc điểm bệnh lý khác mới có thể chẩn đoán chính xác LPL. Hai trường hợp với IgG LPL trong nghiên cứu của Assia Bassarova và cộng sự cũng dương tính với đột biến MYD88 L265P, phù hợp với phát hiện của Treon và cộng sự [23] nhưng trái ngược với một trường hợp được mô tả bởi Manasanch và cộng sự [15]. Do đó, có vẻ như hầu hết các LPL IgG đều đúng là LPL.

Các chuyển vị nhiễm sắc thể thường gặp trong lymphoma:

LPL không có các đột biến chuyển vị liên quan đến các u lympho tế bào B khác (ví dụ như những tế bào liên quan đến CCND1, MALT1 hoặc BCL10), ngoại lệ hiếm hoi có thể xảy ra là tái sắp xếp lại gen BCL2 [14],[22].

Các đột biến khác:

Trong nghiên cứu của Braggio và cộng sự dùng giải trình tự gen độ phân giải cao để xác định điểm chung và điểm khác biệt giữa

LPL và MZL [5], thêm đoạn nhiễm sắc thể (NST) 6p được tìm thấy ở 17% bệnh nhân và sự hiện diện của nó luôn liên quan đến sự mất đoạn NTST 6q. Qua đó cho thấy rằng mức thêm đoạn NST 6p sẽ được tạo ra như hệ quả thứ phát của mất đoạn NST 6q. Thêm đoạn NST 6p được báo cáo trong bệnh cảnh NMZL với tỷ lệ tương tự như trong WM, nhưng chưa ghi nhận mối liên quan của nó với việc mất 6q [8]. Cũng trong nghiên cứu này, Waldenström macroglobulinemia giống với tất cả các nhóm MZL toàn bộ hoặc một phần đột biến thêm nhiễm sắc thể 3 và 18, nhưng ngược lại với MZL và CLL, không có trisomy 12 nào được tìm thấy trong WM. Sự mất cân bằng bộ nhiễm sắc thể đặc hiệu của WM dường như là đột biến thêm đoạn NST 4q và 8q, được xác định lần lượt ở 12% và 10% trường hợp WM, nhưng chúng không có ở các u lympho tế bào B tiến triển chậm còn lại. Bên cạnh đó, TNFAIP3, một chất điều hòa âm tính của con đường NF-kB, được xác định là gen thường bị ảnh hưởng trong MALT, LPL và NMZL, làm nổi bật vai trò tiềm năng của nó trong cơ chế bệnh sinh.

KẾT LUẬN

Chẩn đoán phân biệt MZL và LPL là một thử thách thực sự khi giữa hai bệnh có nhiều điểm trùng lắp về nhiều phương diện, nên cần có sự phối hợp giữa các phương pháp khác nhau như mô học, kiểu hình xâm nhập tuỷ xương, kiểu hình miễn dịch, di truyền học phân tử. Đôi khi chẩn đoán u lympho tế bào B nhỏ có sự biệt hóa tương bào được đưa ra khi không đủ bằng chứng kết luận là MZL hay LPL. Tuy không đặc hiệu nhưng sự hiện diện phối hợp của nhiều yếu tố sau đây có thể giúp ích cho việc đưa ra chẩn đoán phân biệt: Về mô học, sự hiện diện của các tế bào lympho dạng tương bào đánh dấu bằng phương pháp nhuộm kháng thể globulin miễn dịch với nồng độ cao paraprotein huyết thanh >3g/dl, các tế bào có thể vùi Dutcher, tăng số lượng tế bao mast là những phát hiện khá đặc hiệu ủng hộ chẩn đoán LPL [4],[22]; hầu như tất cả các trường hợp tăng paraprotein IgG đều thực sự là LPL [4]. LPL cũng đặc trưng bởi kiểu hình xâm nhập dạng nốt, cạnh bè tuỷ xương đánh dấu bằng nhuộm anti CD20 [4]. LPL là một chẩn đoán chỉ hiếm khi được đưa ra tại các vị trí ngoài tủy nên khi không có sự xâm lấn tuỷ, cần đặt ra câu hỏi liệu một số loại u lympho tế bào B khác có nhiều khả năng hơn hay không [14] .Về kiểu hình miễn dịch, dương tính đối với CD31 và âm tính đối với CD39, CD95 và CD43 dường như là các đặc điểm của LPL [7]. Về di truyền học phân tử, đột biến thêm toàn bộ hoặc một phần của nhánh nhiễm sắc thể 4 và nhánh 8q, giúp phân biệt WM với các u lympho B tiến triển chậm khác [5]. Ngoài ra, phân tích đột biến MYD88 L265P được thực hiện trên các mẫu sinh thiết tủy xương cũng là một đặc điểm ủng hộ cho chẩn đoán LPL nhưng không đặc hiệu và cần kết hợp với các thông số khác [12],[17],[23],[24].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arber D, George TI (2005),** "Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types, patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens". The

American journal of surgical pathology, 29 (12), pp. 1549-1557.

2. **Arcaini L, Varettoni M, Boveri E, Orlandi E, Rattotti S, et al. (2011),** "Distinctive clinical and histological features of Waldenström's macroglobulinemia and splenic marginal zone lymphoma". Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 11 (1), pp. 103-105.
3. **Baseggio L, Traverse-Glehen A, Petinataud F, Callet-Bauchu E, Berger F, et al. (2010),** "CD5 expression identifies a subset of splenic marginal zone lymphomas with higher lymphocytosis: a clinico-pathological, cytogenetic and molecular study of 24 cases". haematologica, 95 (4), pp. 604-612.
4. **Bassarova A, Trøen G, Spetalen S, Micci F, Tierens A, et al. (2015),** "Lymphoplasmacytic lymphoma and marginal zone lymphoma in the bone marrow: paratrabecular involvement as an important distinguishing feature". American journal of clinical pathology, 143 (6), pp. 797-806.
5. **Braggio E, Keats JJ, Leleu X, Van Wier S, Jimenez-Zepeda V H, et al. (2009),** "High-resolution genomic analysis in Waldenström's macroglobulinemia identifies disease-specific and common abnormalities with marginal zone lymphomas". Clinical Lymphoma and Myeloma, 9 (1), pp. 39-42.
6. Capaldi IB, May AM, Schmitt-Graeff A, Follo M, Aumann K, et al. (2014), "Detection of MYD88 L265P mutations in formalin-fixed and decalcified BM biopsies from patients with lymphoplasmacytic lymphoma". Experimental and molecular pathology, 97 (1), pp. 57-65.
7. **Choong SHC, et al.**, Flow Cytometric Immunophenotyping Distinguishes Lymphoplasmacytic Lymphoma from Marginal Zone Lymphoma, 2019, American Society of Hematology Washington, DC.
8. **Ferreira BI, García JF, Suela J, Mollejo M, Camacho FI, et al. (2008),** "Comparative genome profiling across subtypes of low-grade B-cell lymphoma identifies type-specific and common aberrations that target genes with a role in B-cell neoplasia". Haematologica, 93 (5), pp. 670-679.
9. **Ferry JA, Yang WI, Zukerberg LR, Wotherspoon AC, Arnold A, et al. (1996),** "CD5+ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma: a low grade neoplasm with a propensity for bone marrow involvement and relapse". American journal of clinical pathology, 105 (1), pp. 31-37.
10. **Fonseca R, Hayman S (2007),** "Waldenström macroglobulinaemia". British journal of haematology, 138 (6), pp. 700-720.
11. **Jaso JM, Yin CC, Wang SA, Miranda RN, Jabcuga CE, et al. (2013),** "Clinicopathologic features of CD5-positive nodal marginal zone lymphoma". American journal of clinical pathology, 140 (5), pp. 693-700.
12. **Jimenez C, Sebastián E, Chillón MC, Giraldo P, Hernández J Mariano, et al. (2013),** "MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia". Leukemia, 27 (8), pp. 1722-1728.
13. **Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P (2005),** "Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia". American journal of clinical pathology, 124 (3), pp. 414-420.
14. **Lin P., Molina TJ., Cook JR., Swerdlow SH. (2011),** "Lymphoplasmacytic lymphoma and other non-marginal zone lymphomas with

plasmacytic differentiation". Am J Clin Pathol, 136 (2), pp. 195-210

15. **Manasanch EE, Braylan R, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Gounden V, et al. (2014),** "Lack of MYD88 L265P in non-immunoglobulin M lymphoplasmacytic lymphoma". Leukemia & lymphoma, 55 (6), pp. 1402-1403.
16. **Morice WG, Chen D, Kurtin PJ, Hanson CA, McPhail ED (2009),** "Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia". Modern Pathology, 22 (6), pp. 807-816.
17. **Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, Durkin L, Cook JR, et al. (2013),** "MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow involvement by B-cell lymphoproliferative disorders". American journal of clinical pathology, 140 (3), pp. 387-394.
18. **Remstein ED, Hanson CA, Kyle RA, Hodnefield JM, Kurtin PJ. (2003)** Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenstrom's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. in Seminars in oncology. Elsevier.
19. **San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, Mateo G, Sanchez-Guijo F, et al. (2003)** Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. in Seminars in oncology. Elsevier.
20. **Shaheen SP, Talwalkar SS, Lin P, Medeiros LJ (2012),** "Waldenström macroglobulinemia: a review of the entity and its differential diagnosis". Advances in anatomic pathology, 19 (1), pp. 11-27.
21. **Sovani V, Harvey C, Haynes AP, McMillan AK, Clark DM, et al. (2014),** "Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings". Journal of clinical pathology, 67 (5), pp. 389-395.
22. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, et al. (2016)**, "The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms". Blood, 127 (20), pp. 2375-2390.
23. **Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. (2012),** "MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia". New England Journal of Medicine, 367 (9), pp. 826-833.
24. **Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, et al. (2013),** "MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction". Blood, 121 (11), pp. 2051-2058.

NGHIÊN CỨU HÌNH ẢNH NỘI SOI VÀ MÔ BỆNH HỌC MẢNH SINH THIẾT CÁC TỔN THƯƠNG ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thu Thủy*, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Đức Thắng**, Hoàng Quốc Huy****

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Xác định tỷ lệ các tổn thương mô bệnh học trên bệnh phẩm sinh thiết đại trực tràng. 2. Xác định mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học với hình ảnh nội soi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 120 bệnh nhân được nội soi sinh thiết đại - trực tràng, thực hiện tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên thời gian từ 5/2019 đến 5/2020.

Kết quả: Kết quả mô bệnh học ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất là 45,8%, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa rõ chiếm chủ yếu là 49,1%. Nhóm tuổi trên 60 tuổi có tỷ lệ ung thư cao nhất chiếm 51%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam/nữ là 1,1/1. Tỷ lệ tổn thương ở trực tràng và đại tràng sigma chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 40% và 35%. Tổn thương trên nội soi có đặc điểm sùi loét có tỷ lệ ung thư cao nhất là 33 trường hợp chiếm tỷ lệ 89,2%. Kết quả nội soi và kết quả giải phẫu bệnh ở nhóm ung thư có tỷ lệ phù hợp cao nhất là 82,8%.

Kết luận: Ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số trong ung thư đại - trực tràng và trong đó ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao chiếm số lượng nhiều nhất. Vị trí tổn thương chủ yếu là ở trực tràng và đại tràng sigma. Tỷ lệ phù hợp giữa chẩn đoán đại thể (qua nội soi) và chẩn đoán giải phẫu bệnh cao nhất là ung thư.

Từ khóa: Nội soi đại - trực tràng, polyp đại - trực tràng, viêm loét đại - trực tràng, ung thư đại - trực tràng, mô bệnh học

SUMMARY

STUDY ENDOSCOPIC IMAGE AND HISTOPATHOLOGICAL BIOPSIES SPECIMEN OF COLORECTAL LESIONS AT THAI NGUYEN CENTRAL HOSPITAL

Objectives: 1. To determine the rate of histopathological lesions on the colorectal biopsy specimen. 2. Determine the relationship between histopathological results with endoscopic images.

Subjects and research methods: Cross-sectional descriptive study on 120 patients undergoing colonoscopy for colorectal biopsy, performed at Thai Nguyen Central Hospital from May 2019 to May 2020.

Results: The results of histopathology of cancer accounted for the highest rate of 45.8%, and predominantly differentiated adenocarcinoma was 49.1%. The age group over 60 has the highest rate of cancer, accounting for 51%. The rate of infection between men/women is 1.1 / 1. The rates of lesions in the rectum and sigma colon accounted for the highest rates of 40% and 35% respectively. Endoscopic lesions with ulcerative characteristics have the highest

**Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên*
***Giảng viên bộ môn giải phẫu bệnh, bộ môn Phụ sản, trường Đại học Y Dược Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Thủy
Email: ngthuy8288@gmail.com
Ngày nhận bài: 10.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 12.11.2020
Ngày duyệt bài: 15.11.2020

cancer rate of 33 cases, accounting for 89.2%. Results of endoscopy and disease anatomy in the cancer group had the highest match rate of 82.8%.

Conclusion: Adenocarcinoma accounts for the majority of colorectal cancers and high-differentiated adenocarcinoma accounts for the largest number. Lesion sites are mainly in the rectum and the sigma colon. The highest matching ratio between a diagnosis of general (through endoscopy) and a diagnosis of the disease is cancer.

Keywords: Endoscopy of colorectal, colorectal polyps, ulcerative colorectal, colorectal cancer, histopathology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại – trực tràng là nơi có tỷ lệ gặp u cao nhất của đường tiêu hóa. Theo Globocan 2018, ung thư đại - trực tràng là nguyên nhân gây tử vong phổ biến thứ hai trong tất cả các loại ung thư ở cả hai giới (sau ung thư phổi). Trong năm 2018, ước tính có khoảng 2,1 triệu bệnh nhân trên toàn thế giới được chẩn đoán ung thư đại – trực tràng và có khoảng 880 792 trường hợp tử vong (chiếm tỷ lệ 9,2%). Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng là nguyên nhân gây tử vong phổ biến đứng hàng thứ tư (sau ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư gan) chiếm tỷ lệ 8,4%. Năm 2018, số trường hợp mắc mới là 972 629 chiếm tỷ lệ 10,9%. Số bệnh nhân sống trên 5 năm là 2 389 871 trường hợp [1–3].

Trong các loại u lành tính của đại - trực tràng, polyp có nguồn gốc từ biểu mô là loại được lưu ý nhiều nhất bởi vì đây là loại u thường gặp nhất và có thể trở thành ung thư.

Triệu chứng lâm sàng của bệnh đại - trực tràng thường kín đáo, không điển hình và không đặc hiệu, do vậy việc phát hiện và chẩn đoán các bệnh lý đại - trực tràng thường khó khăn. Trong những năm gần đây, nhờ kỹ thuật nội soi ống mềm đã giúp ích rất nhiều trong chẩn đoán các bệnh lý đường tiêu hóa. Chính vì vậy, số lượng người bệnh có tổn thương đại - trực tràng được chẩn đoán ngày càng nhiều [4,5].

Chính vì vậy, để tìm hiểu tình trạng tổn thương đại - trực tràng tại thành phố Thái Nguyên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ở bệnh nhân có tổn thương đại - trực tràng tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên nhằm hai mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ các tổn thương mô bệnh học trên bệnh phẩm sinh thiết đại - trực tràng

2. Xác định mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học với hình ảnh nội soi

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 120 bệnh nhân được nội soi sinh thiết đại - trực tràng, thực hiện tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên thời gian từ 5/2019 đến 5/2020.

❖ **Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu**

- Bệnh nhân có bệnh phẩm mô bệnh học mảnh sinh thiết đại - trực tràng.
- Còn hồ sơ bệnh án với đầy đủ các thông tin về tuổi, giới và kết quả nội soi đại - trực tràng.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Loại trừ các trường hợp đã điều trị ung thư đại trực tràng trước đây.

2. Phương pháp nghiên cứu

❖ **Thiết kế nghiên cứu**

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

❖ **Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích, lấy tất cả các bệnh nhân trong giai đoạn từ 5/2019 đến 5/2020.

❖ **Các bước tiến hành nghiên cứu**

Những bệnh nhân có bệnh phẩm mô bệnh học đại - trực tràng được thu thập trong hồ sơ bệnh án các dữ kiện về như sau:

- Tuổi:

≤19 tuổi

20 đến 29 tuổi

30 đến 39 tuổi

40 đến 49 tuổi

50 đến 59 tuổi

≥ 60 tuổi

- Giới:

Nam - Nữ

- Kết quả nội soi đại - trực tràng:

+ Vị trí tổn thương

+ Bề mặt tổn thương

+ Kết quả chẩn đoán nội soi: Viêm, polyp, theo dõi ung thư

- Kết quả giải phẫu bệnh: Mỗi mảnh sinh thiết đều được cắt mỏng thành nhiều mảnh cắt, trải trên tiêu bản nhuộm HE, quan sát dưới kính hiển vi mô tả và chẩn đoán vi thể. Chúng tôi xếp loại thành bốn nhóm bệnh lý chính là:

Viêm: đặc hiệu và không đặc hiệu

Polyp: giả u, hoàn toàn lành tính, không chuyển thành ác tính

U: loạn sản răng cưa độ thấp, loạn sản răng cưa độ cao, u tuyến loạn sản độ thấp, u tuyến loạn sản độ cao, tân sản nội biểu mô độ thấp, tân sản nội biểu mô độ cao

Ung thư: Ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào tuyến vảy, ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô với thành phần dạng sarcoma, u thần kinh nội tiết, u hỗn hợp, u trung mô, u lympho.

(Với u hoặc ung thư đọc theo phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019)

❖ **Phương pháp xử lý số liệu**

- Theo thuật toán thống kê, phần mềm SPSS 20.0

❖ **Đạo đức nghiên cứu**

- Đề cương nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng chấm đề cương của Khoa Y học cơ sở trường Đại học Y Dược Thái Nguyên trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Nghiên cứu được sự cho phép của Ban lãnh đạo bệnh viện, Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Tất cả các biến số, chỉ số nghiên cứu sẽ được thu thập một cách trung thực và khoa học.

- Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân sẽ được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả mô bệnh học

- Viêm có 15 trường hợp chiếm tỷ lệ 2,5%. Polyp có 25 trường hợp chiếm tỷ lệ là 20,8%. Có 9 trường hợp là u tuyến loạn sản độ thấp chiếm tỷ lệ 7,5%; U tuyến loạn sản độ cao có 16 trường hợp chiếm 13,3%. Ung thư có số lượng nhiều nhất 55 trường hợp chiếm tỷ lệ 45,8%.

- Trong nhóm ung thư thì tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến biệt hóa tốt chiếm nhiều nhất là 27 trường hợp chiếm tỷ lệ 49,1%. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa là 15 trường hợp chiếm tỷ lệ 27,3% và ung thư biểu mô tuyến biệt hóa kém là 13 trường hợp chiếm tỷ lệ 23,6%.

2. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và nhóm tuổi

Bảng 1. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Kết quả mô bệnh học				Tổng
	Viêm	Polyp	U	Ung thư	
1-19	2	8	0	0	10
	20,0%	80,0%	0,0%	0,0%	100,0%
20-29	2	0	0	1	3
	66,7%	0,0%	0,0%	33,3%	100,0%
30-39	1	2	0	0	3
	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	100,0%
40-49	1	9	4	8	22
	4,5%	40,9%	18,2%	36,4%	100,0%
50-59	5	2	4	20	31
	16,1%	6,5%	12,9%	64,5%	100,0%
>60	4	4	17	26	51
	7,8%	7,8%	13,7%	51%	100,0%
Tổng	**15**	**25**	25	**55**	**120**
	12,5%	**20,8%**	**20,8%**	**45,8%**	**100,0%**

Nhận xét:

- Tuổi trung bình là 52,25±5,12; Tuổi cao nhất là 92; tuổi thấp nhất là 4
- Nhóm tuổi hay gặp nhất là ≥60 là 51 trường hợp chiếm tỷ lệ 42,6%
- Nhóm tuổi dưới 19 thường gặp polyp chiếm tỷ lệ 80%
- Nhóm tuổi trên 60 có tỷ lệ ung thư cao nhất chiếm 51%

3. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và giới

Bảng 2. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và giới

Giới	Kết quả mô bệnh học				Tổng
	Viêm	Polyp	U	Ung thư	
Nam	9	14	12	28	63
	14,3%	22,2%	19,4%	44,4%	100,0%
nữ	6	11	13	27	57
	10,5%	19,3%	22,8%	47,4%	100,0%
Tổng	**15**	**25**	**25**	**55**	**120**
	12,5%	**20,8%**	**20,8%**	**45,8%**	**100,0%**

Nhận xét:

- Trong số 120 bệnh nhân nghiên cứu tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1. Tỷ lệ nam giới bị ung thư là 44,4% và tỷ lệ nữ giới bị ung thư là 47,4%.

4. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và vị trí tổn thương

Bảng 3. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và vị trí tổn thương

Vị trí	Kết quả giải phẫu bệnh				Tổng
	Viêm	Polyp	U	Ung thư	
Manh tràng	2	3	1	2	**8**
	25,0%	37,5%	12,5%	25,0%	**100,0%**
Đại tràng lên	1	2	3	4	**10**
	10,0%	20,0%	30%	40,0%	**100,0%**
Đại tràng ngang	2	2	5	7	**16**
	12,5%	12,5%	31,3%	43,8%	**100,0%**
Đại tràng xuống	2	2	0	6	**10**
	20,0%	20,0%	0,0%	60,0%	**100,0%**
Đại tràng sigma	2	7	6	20	**35**
	5,7%	20,0%	17,1%	57,1%	**100,0%**
Trực tràng	5	9	10	16	**40**
	12,5%	22,5%	25%	40,0%	**100,0%**
Nhiều vị trí	1	0	0	0	**1**
	100,0%	0,0%	0%	0,0%	**100,0%**
Tổng	**15**	**25**	**25**	**55**	**120**
	12,5%	**20,8%**	**20,8%**	**45,8%**	**100,0%**

Nhận xét: - Tổn thương ở trực tràng và đại - trực tràng sigma chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 40% và 35%.

- Ung thư thường gặp ở vị trí đại tràng sigma và trực tràng với tỷ lệ lần lượt là 57,1% và 40%.

5. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và hình thái tổn thương trên nội soi

Bảng 4. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và hình thái tổn thương trên nội soi

Bề mặt	Kết quả giải phẫu bệnh				Tổng
	Viêm	Polyp	U	Ung thư	
Nhẵn	3	15	3	0	**21**
	14,3%	71,4%	14,3%	0,0%	**100,0%**
Sần sùi	3	10	18	22	**53**
	5,7%	18,9%	17,0%	41,5%	**100,0%**
Loét	9	0	0	0	**9**
	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	**100,0%**
Sần sùi và loét	0	0	4	33	**37**
	0,0%	0,0%	10,8%	89,2%	**100,0%**
Tổng	**15**	**25**	**25**	**55**	**120**
	12,5%	**20,8%**	**20,8%**	**45,8%**	**100,0%**

Nhận xét:

- Trên hình ảnh nội soi tỷ lệ đại - trực tràng sần sùi là 53 trường hợp chiếm tỷ lệ 44,2%
- Tổn thương có đặc điểm sùi loét có tỷ lệ ung thư cao nhất là 33 trường hợp chiếm tỷ lệ 89,2%

6. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và kết quả nội soi

Bảng 5. Mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và kết quả nội soi

Kết quả nội soi	Kết quả giải phẫu bệnh				Tổng
	Viêm	Polyp	U	Ung thư	
Viêm	5	4	2	0	**11**
	45,5%	36,4%	18,1%	0%	**100%**
Polyp	7	18	19	7	**51**
	13,7%	35,3%	37,3%	13,7%	**100%**
Theo dõi ung thư	3	3	4	48	**58**
	5,2%	1,7%	10,3%	82,8%	**100%**
Tổng	**15**	**25**	**25**	**55**	**120**
	12,5%	**20,8%**	**20,8%**	**45,8%**	**100%**

Nhận xét: Kết quả nội soi và kết quả giải phẫu bệnh ở nhóm ung thư có tỷ lệ phù hợp cao nhất là 82,8%.

IV. BÀN LUẬN

Trong 120 bệnh nhân nghiên cứu có 55 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất là 45,8%. Nguyên nhân là do có sự chọn lọc của các bác sĩ nội soi, chỉ định sinh thiết các trường hợp có nghi ngờ ung thư hoặc có hướng chẩn đoán là ung thư. Số liệu này sẽ có ý nghĩa hơn nếu biết được số ca nội soi có sinh thiết lẫn số ca nội soi không sinh thiết nhằm có những nhận định liên quan đến chỉ định sinh thiết. Nhằm phát hiện sớm và không bỏ sót, có nên sinh thiết trong tất cả các ca nội soi đại-trực tràng và có phát hiện được bất kỳ tổn thương nào qua nội soi hay không? Trong ung thư đại – trực tràng, loại chiếm đa số là ung thư biểu mô tuyến, trong đó loại biệt hóa rõ chiếm chủ yếu là 49,1%. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Nguyễn Sào Trung (2005) tỷ lệ ung thư trong 480 ca nội soi sinh thiết là 48% trong đó loại ung thư biểu mô tuyến chiếm nhiều nhất là 96%. Nhóm ung thư biểu mô tuyến biệt hóa rõ là 60% [6].

Về mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và nhóm tuổi. Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng trong ung thư đại - trực tràng. Tuổi càng cao nguy cơ mắc bệnh càng cao. Theo nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi trên 60 tuổi có tỷ lệ ung thư cao nhất chiếm 51%. Tương tự nghiên cứu của Bùi Ánh Tuyết (2013) cho thấy nhóm tuổi hay gặp ung thư đại - trực tràng là từ 50-69 tuổi chiếm tỷ lệ 70,8%. Nhóm tuổi dưới 19 đặc biệt dưới 4 tuổi có tỷ lệ polyp chiếm 80%. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Trần Trọng Kiểm (2019) trẻ em gặp chủ yếu là polyp chiếm tỷ lệ 82,5% [7]. Các tác giả nước ngoài cũng có kết quả

tương tự. Theo Mayer R,J (2007), ung thư đại - trực tràng hay xảy ra ở tuổi trên 50[8]. Trong các nhóm bệnh lý khác (viêm, u, polyp) không có sự khác biệt về tỷ lệ gặp theo lứa tuổi.Từ các kết quả trên cũng như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có thể khẳng định tuổi là yếu tố quan trọng trong đánh giá nguy cơ mắc ung thư đại - trực tràng. Đây là một thông tin làm cơ sở góp phần xây dựng chiến lược sàng lọc ung thư đại - trực tràng ở nước ta chủ yếu tập trung vào nhóm đối tượng từ 50 – 69 tuổi.

Về mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và giới. Trừ các loại ung thư đặc thù theo giới, nhìn chung số lượng mắc nhiều loại ung thư ở nam cao hơn nữ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ nam giới mắc bệnh cao hơn. Tương tự kết quả nghiên cứu Bùi Ánh Tuyết tỷ lệ mắc của nam/nữ là 1,12 (38/340)[9]. Tuy nhiên, lưu ý rằng số liệu tổng kết này chưa phải là số liệu thống kê trong cộng đồng, cần có các thống kê đầy đủ hơn để khẳng định có hay không sự khác biệt vê tỷ lệ ung thư đại-trực tràng ở hai giới, trên người Việt Nam.

Về mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và vị trí tổn thương. Hầu hết các tác giả đều cho rằng vị trí "ưu tiên" của ung thư đại-trực tràng là trực tràng và đại tràng sigma. Trong đó trực tràng là đoạn chiếm đa số. Điều này rất có lợi cho chẩn đoán vì có thể phát hiện tổn thương qua thăm khám trực tràng. Qua nghiên cứu chúng tôi thấy tỷ lệ tổn thương ở trực tràng và đại tràng sigma chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 40% và 35%. Ung thư cũng thường gặp ở vị trí đại tràng sigma và trực tràng với tỷ lệ lần lượt là 57,1% và 40%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số tác giả như sau: Theo tác giả Nguyễn Sào Trung (2005) tỷ lệ gặp ở trực tràng là 65%, đại tràng sigma là 75% và đại tràng trái là 86% [6].

Về mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và hình dạng tổn thương. Qua nghiên cứu chúng tôi thấy tỷ lệ đại - trực tràng sần sùi là 53 trường hợp chiếm tỷ lệ 44,2%. Tổn thương có đặc điểm sùi loét có tỷ lệ ung thư cao nhất là 33 trường hợp chiếm tỷ lệ 89,2%. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như nghiên cứu của Trần Thắng (2012) tỷ lệ thể sùi chiếm cao nhất là 49,6%[10]. Việc mô tả hình dạng tổn thương tỉ mỉ sẽ giúp xác định các liên hệ giữa tổn thương đại – trực tràng và ung thư.

Về mối liên quan giữa kết quả mô bệnh học và kết quả chẩn đoán nội soi. Qua nghiên cứu chúng tôi thấy rằng kết quả nội soi và kết quả giải phẫu bệnh ở nhóm ung thư có tỷ lệ phù hợp cao nhất là 82,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với một số nghiên cứu như sau: Theo tác giả Nguyễn Sào Trung tỷ lệ phù hợp cao nhất là nhóm polyp 95,5% tiếp đến là nhóm ung thư với tỷ lệ là 70,5%. Nhóm viêm trên nội soi được chẩn đoán là polyp trên kết quả giải phẫu bệnh là 36,4% và nhóm polyp trên nội soi được chẩn đoán trên kết quả giải phẫu bệnh là u chiếm tỷ lệ 37,3%. Hai tỷ lệ này còn khá cao có lẽ do mẫu sinh thiết quá nhỏ không có tế bào u hoặc do số lượng mẫu sinh thiết ít (dưới 2 mẫu/ lần sinh thiết)[6].

V. KẾT LUẬN

Dù chưa phải là thống kê cộng đồng rộng lớn nhưng qua phân tích 120 trường hợp bệnh nhân có nội soi sinh thiết đại - trực

tràng chúng tôi nhận định:

- Tuổi mắc bệnh cao nhất trên 60 tuổi và tổn thương ác tính cao nhất cũng trong độ tuổi này.

- Vị trí tổn thương chủ yếu là ở trực tràng và đại tràng sigma.

- Loại ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số trong ung thư đại - trực tràng và trong đó ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao chiếm số lượng nhiều nhất.

- Tỷ lệ phù hợp giữa chẩn đoán đại thể (qua nội soi) và chẩn đoán giải phẫu bệnh cao nhất là ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan (2018).** Estimate Cancer Incidence, Mortlality and Prevalence Wordwide in 2012, Colorectal Cancer. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis pie?v=2018. Accessed August 4, 2020.
2. **Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, Varassi G, di Orio F.** Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. Prev Med. 2014;62:132-141. doi:10.1016/j.ypmed.2014.02.010
3. **Adorno M, Sikandar S, Mitra SS, et al.** Usp16 contributes to somatic stem-cell defects in Down's syndrome. Nature. 2013;501(7467):380-384. doi:10.1038/nature12530
4. **Nguyễn Sào Trung.** Bệnh của đại tràng. In: Bệnh Học Tạng và Hệ Thống. Nhà xuất bản Y học; 2004:177-194.
5. **Damjanov I., James L.** Tumors of large intestine and anus. In: Anderson' Pathology. Vol 12. 1st ed. Mosby Comp; 2001:1767-1770.
6. **Nguyễn Sào Trung.** Đối chiếu đặc điểm Giải phẫu bệnh với đặc điểm nội soi của các tổn thương đại - trực tràng. Tạp chí y học Việt Nam. 2005;1(382):147-150.
7. **Trần Trọng Khiêm.** Đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học và kết quả cắt polyp đại tràng trực tràng ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Thái Bình. Tạp chí nghiên cứu và thực hành Nhi khoa. 2019;3(1):82-86.
8. **M.R.J. Gastrointestinal Tract Cancet**. Harrison's Principles of internal medicine; 2007.
9. **Bùi Ánh Tuyết.** Ứng dụng nội soi NBI (Narrow band imaging) trong chẩn đoán polyp và ung thư đại trực tràng tại bệnh viện K. Tạp chí y học Việt Nam. 2013;1(380):47-51.
10. **Trần Thắng.** Nghiên cứu áp dụng hóa trị bổ trợ phác đồ FUFA trong điều trị ung thư biểu mô tuyến đại tràng. Luận án tiến sĩ y học. Đại học y Hà Nội.

SARCOMA PHÔI KHÔNG BIỆT HÓA CỦA GAN: NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hồ Đức Thưởng*, Đỗ Thị Yến, Nông Bích Hồng*, Nguyễn Sỹ Lánh*, Trịnh Hồng Sơn***

TÓM TẮT

Sarcoma phôi không biệt hóa của gan là khối u trung mô ác tính, chủ yếu gặp ở trẻ em, hiếm gặp ở người lớn.

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của hai trường hợp chẩn đoán sarcoma phôi không biệt hóa của gan và đối chiếu y văn.

Đối tượng: Hai trường hợp chẩn đoán sarcoma phôi không biệt hóa của gan, một trường hợp trẻ trai 9 tuổi và một trường hợp nam giới 66 tuổi.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh.

Kết quả: Triệu chứng lâm sàng không rõ ràng, chẩn đoán hình ảnh dễ nhầm lẫn với các tổn thương dạng nang. U gồm thành phần đặc và nang chảy máu hoại tử, thành phần đặc gồm tế bào thoi, đa hình, khổng lồ trên nền mô đệm dạng nhày. Hóa mô miễn dịch thường dương tính với vimentin, antitrypsin, đôi khi với desmin.

Kết luận: Sarcoma phôi không biệt hóa của gan là khối u ác tính hiếm gặp, chẩn đoán sớm là yếu tố làm tăng thời gian sống thêm. Đặc điểm giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh, hóa mô miễn dịch là không đặc hiệu và chỉ có vai trò hỗ trợ.

Từ khóa: sarcoma phôi không biệt hóa của gan, u gan ác tính

**Khoa Giải phẫu bệnh- Khoa Ung bướu- Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*

***Bộ môn Giải phẫu bệnh-Trường Đại học Y Hà Nội, học viên bác sĩ nội trú*

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Đức Thưởng

Email: hoducthuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2020

Ngày duyệt bài: 12.11.2020

SUMMARY

UNDIFFERENTIATED EMBRYONAL SARCOMA OF THE LIVER: TWO CASES REPORT AND REVIEW OF THE LITERRATURE

Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver is an aggressive mesenchymal tumor that occurs predominantly in children.

Objective: To describe clinical and pathological characteristics of two cases of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver and review of the literature.

Material: two cases of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, a 9-year-old male and a 66-year-old male.

Method: Case serie report**.**

Results: The clinical symptoms were unspecific and the radiographic features could be misinterpreted as a cystic lesion. The tumor consisted of solid and hemorrhagic necrosis cystic components. The solid part was made up of large, pleomorphic spindle cells on a myxoid stroma. The immunohistochemical profile was positive with vimentin, antitrypsin, and occasionally desmin.

Conclusion: Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver is a rare malignant tumor. Early diagnosis is a factor to prolong survival time. Pathology is the gold standard in diagnosis of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, immunohistochemistry is nonspecific and only to support a diagnosis.

Keywords: undifferentiated embryonal sarcoma of the liver, malignant liver tumor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma phôi không biệt hóa của gan (undifferentiated embryonal sarcoma of the liver-UESL) là khối u mô đệm ác tính được báo cáo đầu tiên bởi Stocker và cộng sự vào năm 1978, gồm các tế bào trung mô không biệt hóa [1]. Ở trẻ em, tỷ lệ mắc UESL đứng thứ 3 trong các khối u ác tính nguyên phát tại gan, sau u nguyên bào gan và ung thư biểu mô tế bào gan. UESL thường xảy ra ở trẻ 6-10 tuổi, tỷ lệ nam tương đương nữ, hiếm ở người lớn. Biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh không đặc hiệu. Đặc điểm giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UESL, hóa mô miễn dịch là không đặc hiệu, chỉ có vai trò hỗ trợ. UESL có tiên lượng xấu, ước tính thời gian sống thêm sau chẩn đoán dưới 1 năm với phẫu thuật đơn thuần. Hiếm trường hợp UESL được báo cáo tại Việt Nam, chủ yếu là lẻ tẻ ở trẻ em, vì vậy chúng tôi thông báo hai trường hợp UESL được chẩn đoán tại Bệnh viện Việt Đức, trong đó có một ca ở người lớn với mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của sarcoma phôi không biệt hóa của gan và đối chiếu y văn.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Trường hợp 1

Lâm sàng: Bệnh nhân nam 9 tuổi, biểu hiện bệnh khoảng 1 tháng với triệu chứng đau bụng từng cơn vùng hạ sườn phải, sốt nhẹ về chiều. Các xét nghiệm máu có tăng nhẹ số lượng bạch cầu và protein phản ứng C. Siêu âm có khối tổn thương dạng nang ở gan. Chọc hút tế bào học tại bệnh viện Bạch Mai thấy trên phiến đồ nhiều hồng cầu và bạch cầu, chủ yếu gặp bạch cầu đa nhân trung tính, có ít lympho và bạch cầu mono, hướng đến áp xe gan. Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị áp xe gan tại nhiều bệnh viện. Sau điều trị 1 tháng, triệu chứng không giảm, hội chẩn lại chẩn đoán hình ảnh theo dõi u gan, và chuyển bệnh viện Việt Đức. Chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang và cộng hưởng từ: Gan phải có khối tín hiệu hỗn hợp kích thước 112x88mm, gồm chủ yếu là nang dịch, dịch không đồng nhất có phần chảy máu bên trong, có vách không đều, sau tiêm thành và vách ngấm thuốc (Hình 2.1). Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u, gửi giải phẫu bệnh. Mã số giải phẫu bệnh: VD19-24079.

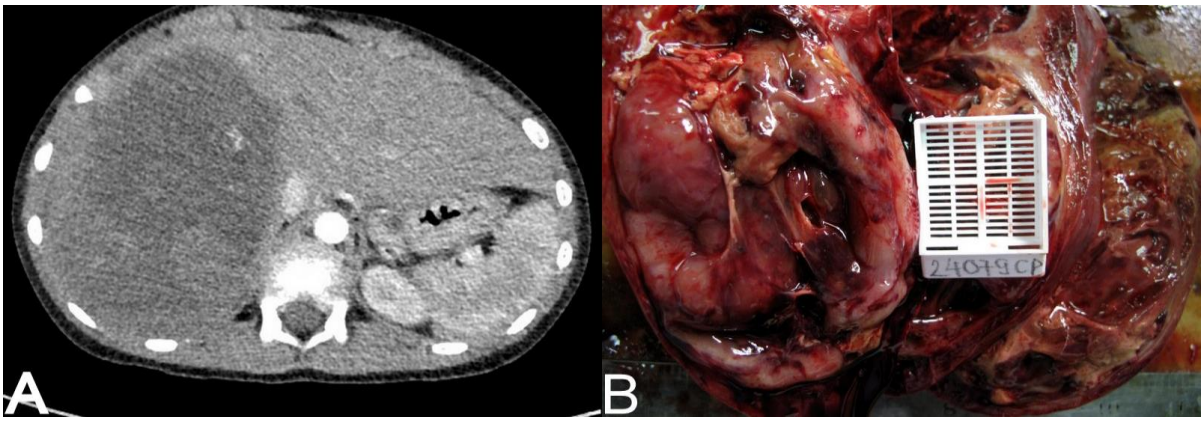
Giải phẫu bệnh:

+ **Đại thể:** Thùy gan kích thước 23x13x5cm, cách diện cắt gan 0,7cm có u kích thước 14x12x5cm, hoại tử rộng. Có vùng trắng bóng xen lẫn các vùng tạo nang, nhu mô còn lại đỏ mềm thuần nhất (hình 2.1).

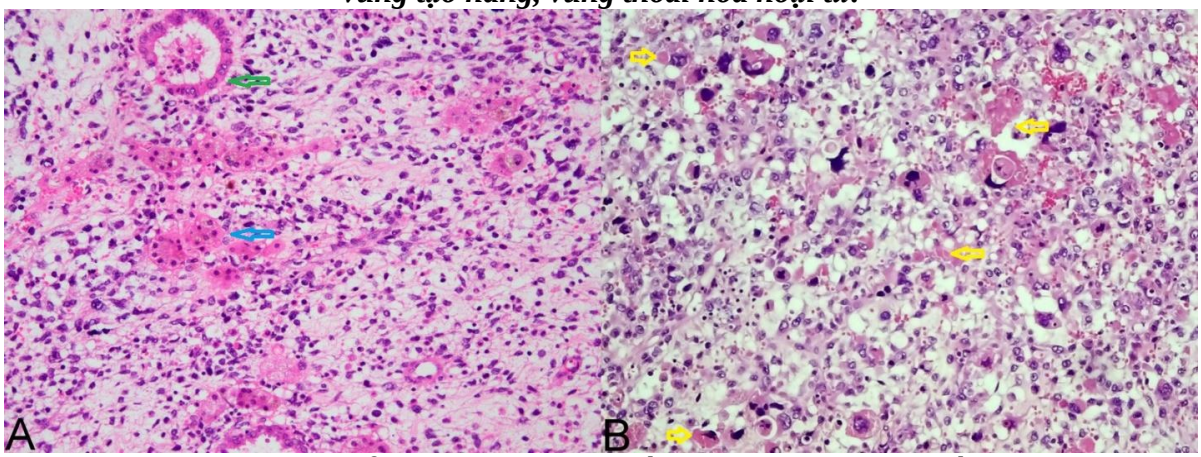
+ **Vi thể:** Trên nhiều mảnh cắt vi thể nhuộm hematoxylin-eosin (HE) thấy tổ chức u chảy máu hoại tử rộng. Tế bào u đa hình thái, các tế bào thoi nhân lớn, kiềm tính xen lẫn các tế bào nhiều nhân, nhân quái, đứng rời rạc trên nền mô đệm dạng nhày. Trong bào tương và ngoài tế bào u đặc biệt là trong bào tương các tế bào lớn đa hình các thể cầu hyalin nhiều kích thước. Rải rác có một số bè tế bào gan và đường mật xen kẽ trong u. Mô gan lành xung quanh u viêm mạn tính khoảng cửa. Diện cắt gan không còn u. Nhuộm Periodic Acid Schiff dương tính với thể cầu hyalin.

+ **Hóa mô miễn dịch (HMMD):** Nhuộm HMMD dương tính với antitrypsin và âm tính với các dấu ấn khác gồm: cytokeratin AE1/AE3, αFP, Hepatocyte, βHCG, SALL4, Plap, Glypican-3, Myogenin.

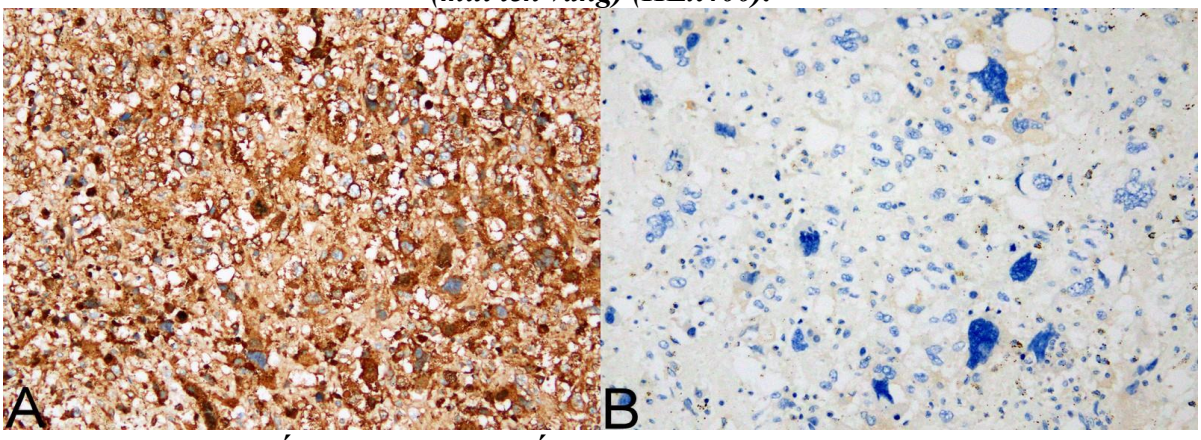
+ **Kết luận chẩn đoán:** Hình ảnh mô bệnh học HMMD phù hợp với sarcoma phôi không biệt hóa của gan.



Hình 2.1. A: Khối giảm tỷ trọng, dạng nang, ngấm thuốc vách (chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang, thì động mạch). B. Đại thể: mặt cắt u có vùng trắng hồng bóng xen lẫn vùng tạo nang, vùng thoái hóa hoại tử.



Hình 2.2. Hình ảnh vi thể (VD19-24079). A: tế bào u hình thoi trên nền mô đệm dạng nhày xen kẽ các bè tế bào gan (mũi tên xanh dương) và đường mật (mũi tên xanh lá (HEx200). B: tế bào đa hình thái, thể cầu hyalin trong bào tương và bên ngoài tế bào u (mũi tên vàng) (HEx400).



Hình 2.3. HMMD số VD19-24079. A: tế bào u dương tính với antitrypsin (HMMDx200). B: tế bào u âm tính với Glypican-3 (HMMDx200).

Trường hợp 2

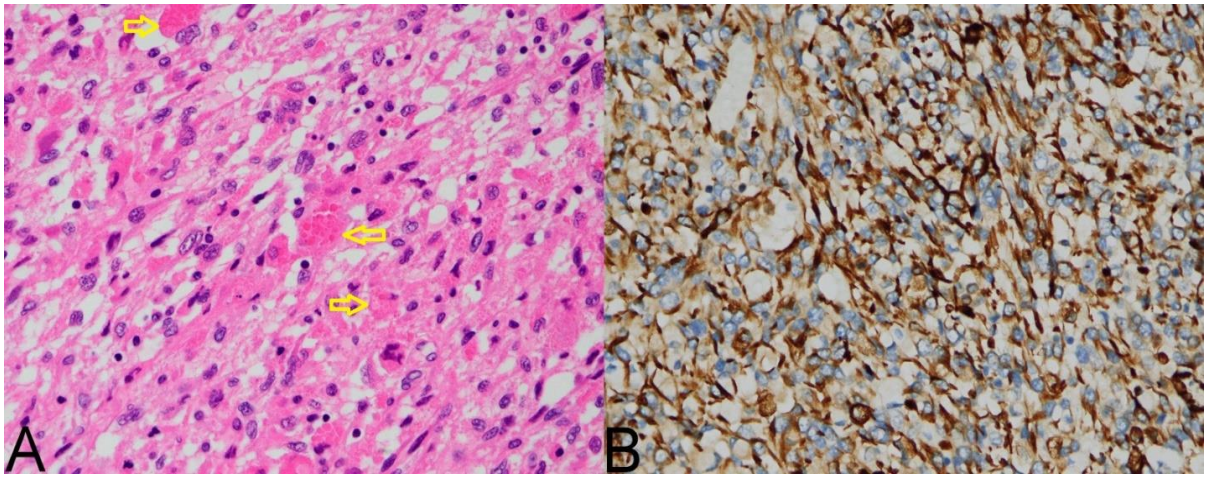
Lâm sàng: Bệnh nhân nam, 66 tuổi, đau bụng hạ sườn phải, chẩn đoán hình ảnh thấy nang thùy gan phải, kích thước khoảng 15 cm, chia vách, có chảy máu trong nang. Lần đầu mổ cấp cứu do nang vỡ chảy máu, chỉ lấy ít bệnh phẩm là tổ chức vách nang và máu cục; trên vi thể chỉ thấy hình ảnh vách nang xơ viêm và hoại tử tơ huyết, không thấy tế bào ác tính, do đó không thể chẩn đoán xác định tổn thương. Sau khi thể trạng ổn định, bệnh nhân nhập viện và được phẫu thuật cắt bỏ thùy gan và tổn thương rộng hơn làm giải phẫu bệnh. Mã số giải phẫu bệnh: VD19-10445.

Giải phẫu bệnh:

+ **Đại thể:** Bệnh phẩm là các mảnh tổ chức gan kích thước từ 5 đến 15cm, có tổn thương dạng nang kích thước lớn nhất khoảng 15 cm, chia vách, chứa máu cục đỏ sẫm. Sau khi cố định formon, cắt qua thấy các ổ đặc màu trắng xám xen lẫn máu cục ở vùng tiếp giáp với mô gan lành. nhuộm Periodic Acid Schiff dương tính.

+ **Vi thể:** Trên tiêu bản nhuộm HE thấy tổ chức gan chảy máu rộng và nang hóa. Vùng giáp ranh với mô gan lành thấy tăng sinh các tế bào hình thoi và đa hình với nhân lớn ưa kiềm, nhiều nhân quái - nhân chia xen kẽ với các cấu trúc vi mạch. Nhiều vùng thấy các mạch máu giãn rộng, chảy máu; hoại tử rộng và nang hóa. Trong bào tương tế bào u đặc biệt là trong bào tương các tế bào lớn đa hình các thể cầu hyaline.

+ **HMMD:** Nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính với Vimentin và Ki67 bộc lộ 20–40 %, âm tính với các dấu ấn Cytokeratin AE1/AE3, Glypican-3, Myogenin, DOG-1, S100, SMA, ERG, CD31, CD34, D2-40.



Hình 2.4. VD19-10445. A: Tế bào u hình thoi, cầu hyalin trong bào tương và bên ngoài tế bào (mũi tên vàng) (HEx400). B: Tế bào u dương tính với vimentin (HMMDx400).

+ **Kết luận chẩn đoán:** Trường hợp 2 là bệnh nhân tuổi cao, đặc điểm mô bệnh học và HMMD không đặc hiệu cho chẩn đoán sarcoma khác. Chúng tôi đã gửi khối nến của bệnh nhân để hội chẩn với giáo sư Christopher D.M Flecher (Mỹ) và đã được nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính với desmin nhưng SMA, myf4 và MYOD1 đều âm tính. Kết luận mô bệnh học và HMMD phù hợp với UESL.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm lâm sàng.

Lâm sàng: USEL chủ yếu gặp ở trẻ em, 90% ở nhóm 6 đến 10 tuổi, không có sự khác biệt về giới. UESL đứng hàng thứ 3 về tỷ lệ mắc trong các khối u nguyên phát ác tính tại gan ở trẻ em, sau u nguyên bào gan và ung thư biểu mô tế bào gan [1], [2]. USEL hiếm gặp ở người lớn với nữ chiếm ưu thế, chỉ khoảng 46 ca được báo cáo từ năm 1977 đến năm 2015 [3], [4]. Tại Việt Nam chủ yếu là báo cáo các trường hợp USEL đơn lẻ ở trẻ em [5]. Triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu, các triệu chứng bao gồm bụng to, đau, sốt, sút cân, chảy máu trong ổ bụng nếu khối u vỡ, hội chứng cận u trong một số trường hợp. Chẩn đoán hình ảnh thường thấy khối u có vùng đặc và nang, có vùng hoại tử, chảy máu, có thể là nang thực sự. Dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác, đôi khi nhầm lẫn với bệnh ký sinh trùng.

Trường hợp 1 của chúng tôi, độ tuổi bệnh nhân và chẩn đoán hình ảnh phù hợp, tuy nhiên do hiếm gặp và thiếu kinh nghiệm trong chẩn đoán hình ảnh dẫn đến chẩn đoán và điều trị theo hướng áp xe gan. Trường hợp 2 là bệnh nhân lớn tuổi rất hiếm gặp UESL, do đó cần loại trừ các chẩn đoán khác trước. Một số báo cáo UESL ở người lớn cho thấy độ tuổi trung bình là 58,8 năm (từ 42-86 tuổi), ưu thế ở nữ và thùy gan phải [3].

Điều trị và tiên lượng: Phương pháp điều trị chính chủ yếu là phẫu thuật, hóa xạ trị bổ trợ. Tiên lượng UESL xấu, đánh giá dựa trên xâm lấn và di căn, với ước tính thời gian sống thêm sau chẩn đoán dưới 1 năm với phẫu thuật đơn thuần. Chẩn đoán sớm là yếu tố tiên lượng tốt, để hạn chế bỏ sót chẩn đoán, hội chẩn chuyên gia với các trường hợp bất thường là cần thiết. Điều trị phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị bổ trợ giúp cải thiện tiên lượng so với phẫu thuật đơn thuần, đặc biệt trong trường hợp không đảm bảo được diện cắt không còn u [6], [7].

4.2 Đặc điểm giải phẫu bệnh

Đại thể: UESL có thể gặp ở cả hai thùy, thường gặp ở thùy phải, kích thước thay đổi từ 10 đến 20 cm đường kính. Trường hợp điển hình u có ranh giới rõ nhưng không có vỏ. Mặt cắt loang lổ với mô u lấp lánh, đặc, xám trắng xen kẽ với vùng giàu chất lỏng và vùng gelatin, hoại tử, chảy máu [1], [6]. Cả hai trường hợp của chúng tôi tổn thương đều dạng nang, ranh giới khá rõ, u trắng hồng mềm với vùng chảy máu và hoại tử rộng. Trường hợp 2 trong lần mổ đầu tiên phẫu thuật chỉ lấy được vách nang và tổ chức máu cục nên không thể chẩn đoán được.

Vi thể: Ranh giới mô u không rõ, có thể có giả vỏ. Tế bào u nhiều hình thái (thoi, bất thục sản), chất nhiễm sắc dạng hạt, không rõ hạt nhân, nhiều nhân chia. Một số ca có thể thấy cấu trúc xoáy lốc hoặc dạng quanh mạch. Có thể thấy biệt hóa cơ trơn bán phần, dạng xương [1], [3]. Mô đệm dạng nhày, mạch máu thành mỏng. Đôi chỗ thấy tạo máu ngoài tủy, và các tế bào gan lành hoặc ống mật mắc kẹt lại khi khối u phát triển. Thường thấy các thể cầu hyaline, nhuộm PAS dương tính, đây là tiêu chuẩn quan trọng trong chẩn đoán phân biệt.

HMMD: HMMD là cần thiết cho chẩn đoán, nhưng không có dấu ấn đặc hiệu, cần kết hợp nhiều dấu ấn chọn lọc dựa trên định hướng lâm sàng và mô bệnh học. Vimentin dương tính trong phần lớn trường hợp,

nhưng không đặc hiệu và không có giá trị chẩn đoán phân biệt với khối u khác của gan. Một số trường hợp dương tính với BCL-2, α1-antitrypsin và α1- antichymotrysin, CD10, calponin, dương tính dạng chấm quanh nhân với cytokeratin. Glypican-3 dương tính trong khoảng 58% UESL. Một số UESL cho thấy dương tính với desmin, SMA và CD68, biệt hóa theo hướng cơ thường gặp ở người lớn hơn so với trẻ em. Các dấu ấn hepatocyte, myogenin, CD34, caldesmon, C-kit (CD117), ALK-1, S100 thường âm tính [6], [8], [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trường hợp 1 bộc lộ dương tính với antitrypsin và trường hợp 2 bộc lộ với vimentin và desmin, các dấu ấn khác âm tính. Như vậy đại thể, vi thể và HMMD của hai trường hợp trong nghiên cứu này khá điển hình cho USEL.

Sinh học phân tử: Hiểu biết về sinh học phân tử của UESL còn chưa đầy đủ, UESL được chấp nhận rằng có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô. Phân tích di truyền học tế bào của một số ca UESL thứ phát sau u mô thừa trung mô cho thấy sự chuyển vị gen tại nhánh dài nhiễm sắc thể 19 (19q13.4) [10].

4.3 Chẩn đoán phân biệt.

Chẩn đoán phân biệt tùy trường hợp cụ thể, tuổi bệnh nhân là yếu tố quan trọng định hướng chẩn đoán. Ở bệnh nhân người lớn, sarcoma nguyên phát tại gan là rất hiếm do đó di căn sarcoma đến gan và carcinôm dạng sarcoma cần được đặt ra và loại trừ đầu tiên.

+ U nguyên bào gan: Thường gặp ở trẻ dưới 3 tuổi, mô bệnh học giống với các giai đoạn phát triển của gan, nhuộm dương tính tỷ lệ khác nhau với β-catenin, AFP, HepPar-1.

+ Sarcoma cơ vân thể phôi: Chủ yếu ở trẻ dưới 6 tuổi, lâm sàng có sốt và vàng da. Vi thể có thể thấy nguyên bào cơ vân biệt hóa các giai đoạn khác nhau, nhuộm dương tính với myogenin, MyoD1, Desmin.

+ U mô thừa trung mô: Thường ở trẻ dưới 1 tuổi, ưu thế ở trẻ trai, gồm các thành phần: biểu mô (là tế bào gan), ống mật và mô đệm (gồm các tế bào thoi, hình sao, trên nền dạng nhày).

+ Biến thể của ung thư biểu mô tế bào gan (típ xơ hóa, dạng sarcoma): đôi khi khó phân biệt. Dấu hiệu gợi ý ung thư biểu mô tế bào gan là chế mật nội bào, ổ tế bào đa diện, thể Mallory. HMMD nhuộm dương tính với HepPar-1, Arginase-1. Glypican-3 không có giá trị chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tế bào gan với u mô thừa trung mô và UESL.

+ U mô đệm đường tiêu hóa (GIST): tế bào u hình thoi, có thể có dạng biểu mô, hóa mô miễn dịch CD34, DOG1, CD117 (dương tính với bào tương, phân biệt với nhuộm nhân cho UESL).

+ U cơ mỡ mạch dương tính với HMB45 và các dấu ấn khác của tế bào hắc tố như S100, MelanA [1], [5], [10].

Các trường hợp sarcoma độ cao, kết hợp lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và hóa mô miễn dịch là quan trọng cho chẩn đoán.

V. KẾT LUẬN

USEL là khối u mô đệm ác tính hiếm gặp của gan, chủ yếu ở trẻ 6-10 tuổi, tuy nhiên có thể gặp ở người lớn với tỷ lệ thấp và cần chẩn đoán loại trừ các bệnh lý ác tính khác. Chẩn đoán bệnh cần kết hợp giữa lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. U gồm phần nang chảy máu hoại tử và phần tế bào u

hình thoi, đa hình trên nền mô đệm dạng nhày. Tế bào u thường dương tính với vimentin, antitrypsin, một số với desmin, tuy nhiên không có dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc hiệu do đó nên sử dụng nhiều hơn 2 dấu ấn thường dương tính trong UESL kết hợp các dấu ấn âm tính để chẩn đoán loại trừ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Stocker J.T. and Ishak K.G. (1978).** Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver.Report of 31 cases. Cancer, 42(1), 336–348.
2. **Kamrani K., Patel A., Guerrieri C. et al. (2019).** Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver mimicking venolymphatic malformation. Radiol Case Rep, 14(7), 795–799.
3. **Nishio J., Iwasaki H., Sakashita N. et al. (2003).** Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver in middle-aged adults: smooth muscle differentiation determined by immunohistochemistry and electron microscopy. Hum Pathol, 34(3), 246–252.
4. **Lee K.H., Maratovich M.N., Lee K.-B. (2016).** Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in an adult patient. Clin Mol Hepatol, 22(2), 292–295.
5. **Nguyễn Hà Mỹ, Hoàng Ngọc Thạch, và Phó Hồng Điệp (2018).** Sarcoma phôi không biệt hóa của gan - Nhân một trường hợp. Tạp Chí Nhi Khoa, 11(5), tr48–52.
6. **Leuschner I., Schmidt D., Harms D. (1990).** Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: Morphology, flow cytometry, and literature review. Hum Pathol, 21(1), 68–76.
7. **May L.T., Wang M., Albano E. et al. (2012).** Undifferentiated Sarcoma of the Liver: A Single Institution Experience Using a Uniform Treatment Approach. J Pediatr Hematol Oncol, 34(3), e114–e116.
8. **Kiani B., Ferrell L.D., Qualman S. et al. (2006).** Immunohistochemical Analysis of Embryonal Sarcoma of the Liver. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 14(2), 193–197.
9. **Levy M., Trivedi A., Zhang J. et al. (2012).** Expression of glypican-3 in undifferentiated embryonal sarcoma and mesenchymal hamartoma of the liver. Hum Pathol, 43(5), 695–701.
10. **Putra J. and Ornvold K. (2015).** Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver: A Concise Review. Arch Pathol Lab Med, 139(2), 269–273.

SARCÔM ĐA HÌNH KHÔNG BIỆT HÓA TẠI TRỰC TRÀNG: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hồ Đức Thưởng*, Đoàn Thu Hiền **, Phạm Thị Thanh Huyền*, Nguyễn Quốc Đạt*, Trần Duy Thanh*, Nguyễn Thị Huyền*, Nguyễn Sỹ Lánh*, Trịnh Hồng Sơn****.**

TÓM TẮT

Sarcôm đa hình không biệt hóa (Undifferentiated pleomorphic sarcoma - UPS), trước đây gọi là u mô bào xơ ác tính, là một u ác tính hay gặp ở người lớn tuổi. Vị trí thường gặp là chi trên, chi dưới, sau phúc mạc và trong ổ bụng, rất ít trường hợp ở ống tiêu hóa. Ca bệnh: Bệnh nhân nữ, 69 tuổi, vào viện vì đi ngoài ra máu. Chẩn đoán hình ảnh: khối u kích thước 7,5cm ở thành trực tràng cao, phát triển đẩy lồi niêm mạc, chẩn đoán trước mổ hướng đến GIST. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn đại – trực tràng và mạc treo trọn khối. Mô bệnh học: các tế bào u đa hình và hình thoi trên nền mô đệm giàu tế bào viêm. Hóa mô miễn dịch (HMMD): tế bào u dương tính với Vimentin và Alpha-1 antychymotrypsin, âm tính với các dấu ấn CK, DOG1, CD117, S100, SMA, CD31, CD34, ERG, Desmin, CD23, CD21, HMB45, CDX2, CDK4. Chẩn đoán giải phẫu bệnh: UPS nguyên phát của trực tràng. Kết luận: UPS nguyên phát ở đại-trực tràng là một khối u ác tính cao hiếm gặp. Về mô bệnh học, u đặc trưng bởi các tế bào hình thoi và tế bào đa hình sắp xếp thành cấu trúc bó, xoáy, hỗn độn. Chẩn đoán UPS là một chẩn đoán loại trừ.

Từ khóa: Sarcôm đa hình không biệt hóa, u mô bào xơ ác tính, trực tràng

SUMMARY

UNDIFFERENTIATED PLEOMORPHIC SARCOMA OF RECTUM: A CASE REPORT AT VIET DUC HOSPITAL AND REVIEW OF THE LITERATURE

Undifferentiated pleomorphic sarcoma, previously known as malignant fibrous histiocytoma, is the most common soft tissue sarcoma of adults. It occurs most commonly in the extremities and the trunk, retroperitoneum and presents rarely in the gastrointestinal tract. Case study: a 69-year-old woman went to hospital because of rectal bleeding. Computed tomography showed a 7,5cm tumor in the rectal wall, a diagnosis of GIST was made. The patient underwent complete surgical removal of the tumor. The histopathological report revealed a highly pleomorphic neoplasm as well as spindle cells, mixed with inflammatory cells. Immunohistochemical staining showed positive reaction of tumor cells with α_1 antitrypsin, Vimentin and negative reaction with CK, DOG1, CD117, S100, SMA, CD31, CD34, ERG,

**Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh Viện Hữu Nghị Việt Đức*

***Khoa Giải phẫu bệnh-Tế bào Bệnh viện Ung bướu Hà Nội*

****Trung tâm hậu môn trực tràng - Bệnh Viện Hữu Nghị Việt Đức*

****Trung tâm Ung bướu - Bệnh Viện Hữu Nghị Việt Đức*

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Đức Thưởng

Email: hoducthuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2020

Ngày duyệt bài: 12.11.2020

Desmin, CD23, CD21, HMB45, CDX2, CDK4. The pathologic result was a primary UPS of the rectum. Conclusions: Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the rectum is an extremely rare neoplasm with an aggressive biological behavior. Pathologically, UPS is characterized by a haphazard and storiform arrangement of highly pleomorphic, spindle-shaped cells with bizarre cytology and pleomorphic nuclear atypia. Diagnosing UPS requires the exclusion of other tumors that have specific lines of differentiation.

Keyword: Undifferentiated pleomorphic sarcoma, Malignant fibrous histiocytoma, rectum

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm đa hình không biệt hóa (Undifferentiated pleomorphic sarcoma - UPS), trước đây được gọi là u mô bào xơ ác tính (Malignant fibrous histyocytoma – MFH), được mô tả lần đầu tiên vào năm 1963 bởi Ozello và cộng sự như là u mô bào ác tính và u xơ hạt vàng (fibrous xanthoma) [1], [2]. Năm 1964, nguồn gốc của MFH được xác định là nguyên bào xơ và mô bào [3]. Từ đó, nguồn gốc của MFH còn gây tranh cãi cho tới nay. Năm 1978, MFH được chia thành 4 dưới type mô bệnh học chính là nhầy (myxoid), xoáy-đa hình (storiform-pleomorphic), tế bào khổng lồ (giant-cell), viêm (inflammatory) [4]. Năm 2002, tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) đã phân loại lại 4 dưới type của u mô bào xơ ác tính, theo đó, thuật ngữ "storiform-pleomorphic MFH" được thay thế bởi "UPS", thuật ngữ "giant-cell" thành "UPS with giant-cells", "inflammatory" thành "UPS with prominent inflammatory". "Myxoid MFH" được đổi tên thành sarcom xơ nhầy (Myxofibrosarcoma) và được phân loại trong nhóm u nguyên bào xơ cơ. Phân loại mới nhất về các khối u mô mềm của TCYTTG năm 2013, đã xóa bỏ thuật ngữ MFH, thay bằng UPS và xếp vào nhóm sarcôm không không biệt hóa/không xếp loại (mã ICD: 8802/3) [5]. UPS hay gặp ở người lớn tuổi, nam nhiều hơn nữ, vị trí thường gặp là chi trên, chi dưới, sau phúc mạc và trong ổ bụng. Một số vị trí khác đã được báo cáo là phổi, gan, thận, bàng quang, bìu, ống dẫn tinh, tim, động mạch chủ, ổ mắt, hệ thần kinh trung ương, khoang mũi, hầu họng, mô mềm của cổ, tuy nhiên rất ít trường hợp xảy ra ở ống tiêu hóa [2]. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp UPS nguyên phát tại trực tràng ở bệnh nhân nữ, 69 tuổi, với **mục tiêu:** nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của UPS và hồi cứu y văn.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh cảnh lâm sàng: Bệnh nhân nữ, 69 tuổi, tiền sử tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim, vào Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức ngày 31/03/2020 vì lý do đi ngoài ra máu. Bệnh diễn biến gần 1 tháng, bệnh nhân không đau bụng, không sốt, không gầy sút cân. Khám lâm sàng thấy bệnh nhân có thể trạng trung bình, huyết áp 130/80mmHg, mạch 80 lần/phút, sờ nắn bụng không rõ khối. Công thức máu toàn phần: có hình ảnh thiếu máu nhẹ (Số lượng hồng cầu 4.13 (3.9-5.4) T/l; huyết sắc tố 117 (125-145) g/L; hematocrit: 0.342). Xét nghiệm chất chỉ điểm ung thư trong giới hạn bình thường (CEA: 1.19 (<5) ng/ml; CA 19-9: 13.02 (<37) U/ml; AFP 0.912 (<15) ng/ml).

Chẩn Đoán hình ảnh:

+ Siêu âm: Trực tràng cao (gần đại tràng sigma) có đoạn dày quanh chu vi trên đoạn dài 47 mm, chỗ dày nhất 21mm gây hẹp lòng, kèm vài hạch lân cận kích thước 10x6 mm, có hạch cạnh bó mạch chậu trái kích thước 12x8 mm.

+ Chụp cắt lớp vi tính (CT): Trực tràng cao (gần đại tràng sigma) có khối kích thước 75x52x58 mm, bờ không đều, phát triển lồi vào lòng ruột và một phần phát triển ra ngoài, ngấm thuốc không đều sau tiêm, có phần hoại tử trung tâm, thâm nhiễm mỡ xung quanh và vài hạch lân cận, hạch lớn đường kính 12 mm. Khung đại tràng và các quai ruột non còn lại không giãn.

+ Nội soi: Cách rìa hậu môn 15cm có tổn thương thâm nhiễm đẩy lồi vào lòng trực tràng, kích thước khoảng 20-25 cm gây hẹp tương đối lòng trực tràng. Sinh thiết bề mặt tổ chức mủn.

Chẩn đoán lâm sàng trước mổ: Hướng đến GIST của trực tràng cao

Giải phẫu bệnh:

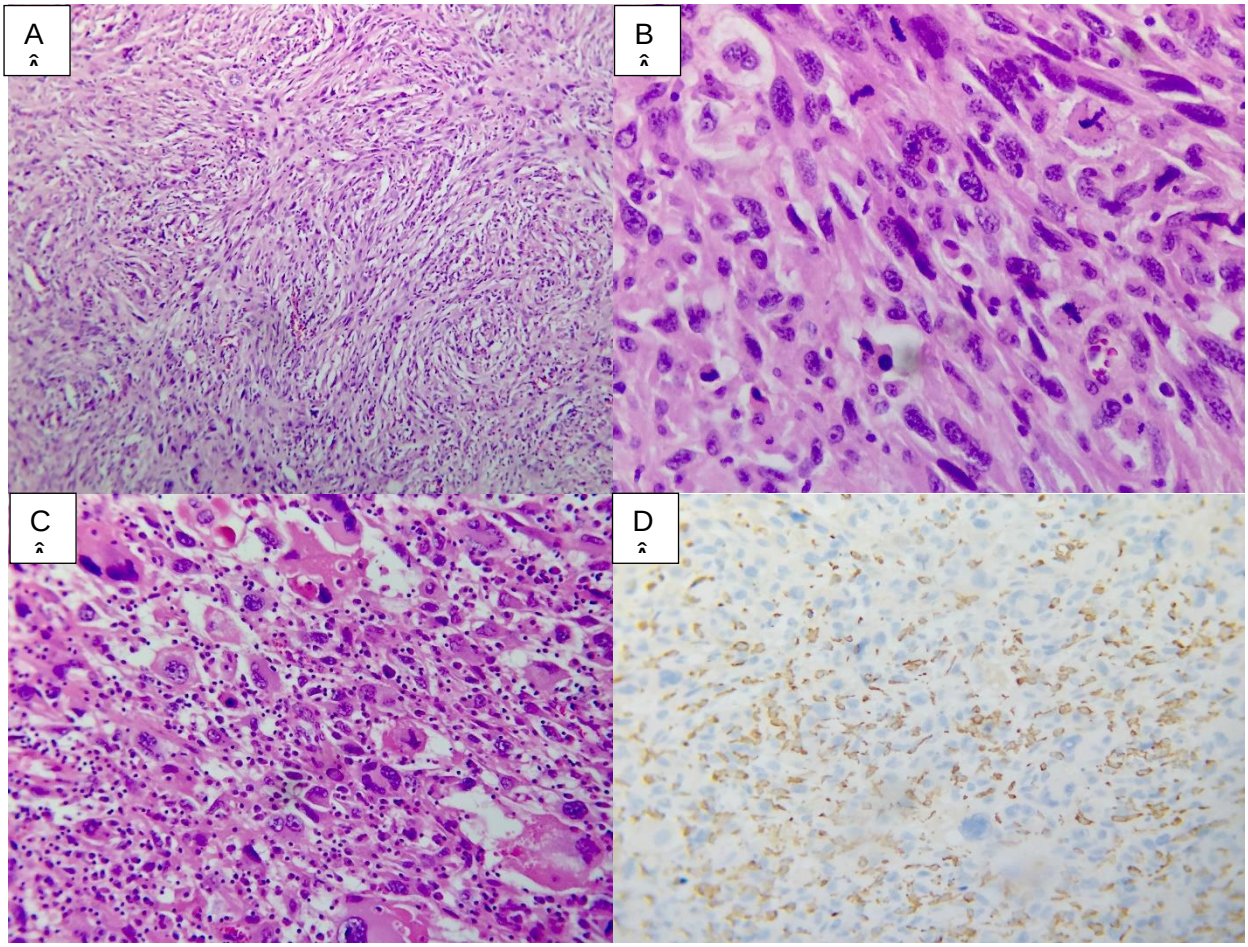
Đại thể: Đoạn đại - trực tràng dài 15cm, cách 1 đầu diện cắt 5cm có u nằm ở phía mạc treo và thành trực tràng kích thước 7,5x6x6cm, đẩy lồi niêm mạc, có loét bề mặt. Diện cắt qua u trắng hồng đặc có vùng hoại tử trung tâm. Tổ chức xung quanh mạc treo trực tràng mềm mại.

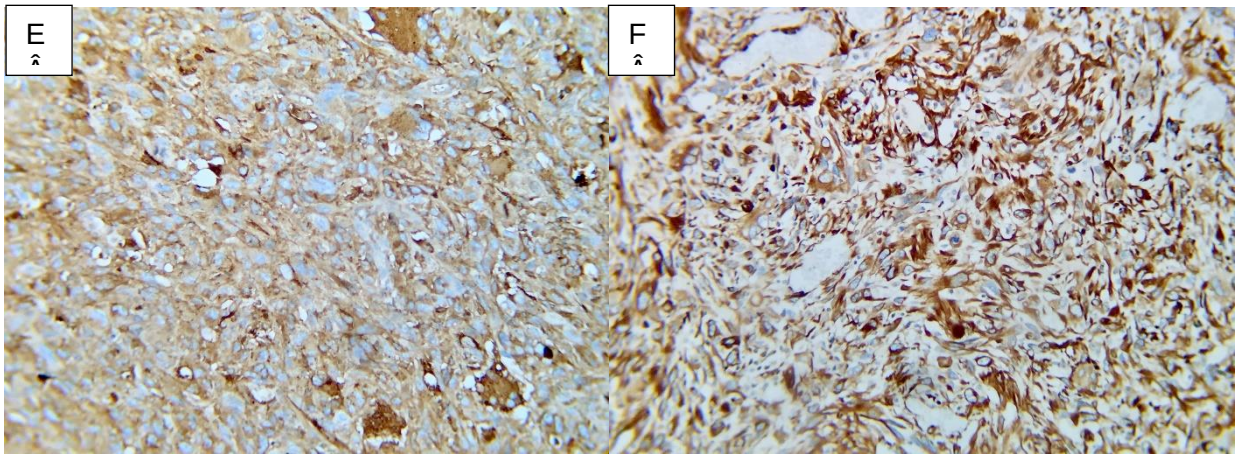


Hình 2.1: A.Hình ảnh CT ổ bụng: khối u ở thành trực tràng cao kích thước khoảng 75x52x58mm (vùng đánh dấu); B.Hình ảnh đại thể: khối u ở mạc treo và thành trực tràng (mũi tên), đẩy lồi niêm mạc, màu trắng hồng (giống GIST).

Vi thể: Trên các tiêu bản thấy tổ chức u ở thành trực tràng và mạc treo, có tăng sinh các tế bào u hình thoi hoặc đa hình, với nhân lớn ưa kiềm, nhiều dị nhân và nhân chia (25 nhân chia/10 vi trường ở độ phóng đại lớn), rải rác có hợp bào (tế bào khổng lồ). Các tế bào u sắp xếp thành dải, bó hoặc cuộn xoáy (storiform) xen kẽ mạch máu và giàu tế bào viêm (lympho bào, đại thực bào). U xâm nhập niêm mạc trực tràng và có loét rộng bề mặt; xâm lấn ra tổ chức xơ mỡ mạc treo trực tràng nhưng còn cách diện cắt vòng quanh > 2mm. U hoại tử 20% ở trung tâm. Không thấy xâm nhập mạch máu – thần kinh. Các hạch mạc treo viêm mạn tính, không có ung thư di căn.

Hóa mô miễn dịch (HMMD): Các tế bào u dương tính lan tỏa ở bào tương với dấu ấn Vimentin và Alpha-1 antichymotrypsin; dương tính nhân rải rác với SATB2; Các tế bào u phản ứng dương tính với CD163 trong khi các tế bào u đa hình thực sự lại âm tính; Các tế bào u âm tính với dấu ấn của dòng biểu mô (CKAE1/AE3); âm tính với các dấu ấn của GIST (DOG1, CD117) và các loại sarcôm khác như: S100, SMA, CD31, CD34, ERG, Desmin, CD23, CD21, HMB45, CDX2, CDK4.





Hình 2.2. Hình ảnh vi thể. A (HE; x100): Các tế bào u hình thoi và đa hình sắp xếp tạo cấu trúc bó và cuội xoáy (storiform); B (HE; x400): các tế bào u hình thoi mật độ cao với nhiều nhân chia không điển hình; C (HE; x400): các tế bào u đa hình và hợp bào trên nền mô đệm giàu tế bào viêm; D-E-F (HMMD; x200): CD163 dương tính với các mô bào phản ứng trong khi âm tính với tế bào u đa hình (D), tế bào u dương tính ở bào tương với Alpha-1 antychymotrypsin (E) và Vimentin (F).

Kết luận chẩn đoán mô bệnh học sau mổ: Sarcôm đa hình không biệt hóa (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma - UPS) hay U mô bào xơ ác tính (Malignant Fibrous Histiocytoma - MFH), độ ác tính cao (độ 3 theo phân loại u mô mềm của Pháp). Diện cắt hai đầu và diện cắt vòng quanh mạc treo trực tràng không có u (R0). Các hạch mạc treo không có ung thư di căn.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm lâm sàng

UPS thường gặp ở bệnh nhân lớn tuổi (60-70 tuổi), nam nhiều hơn nữ. Vị trí chủ yếu là chi dưới (49%), chi trên (19%), sau phúc mạc (16%), khoang phúc mạc (5-10%) [1], [2]. Cơ quan nội tạng và ống tiêu hóa rất ít gặp, chỉ được báo cáo dưới dạng ca lâm sàng như nghiên cứu của Rasoul Azizi và cộng sự ở trực tràng trên bệnh nhân nam 80 tuổi với triệu chứng đi ngoài ra máu [7]; Okubo H và cộng sự báo cáo trường hợp chẩn đoán U mô bào xơ ác tính ở đại tràng lên trên bệnh nhân nam, 66 tuổi có triệu chứng đau thượng vị [2]… Khi xuất hiện tại đường tiêu hóa, bệnh nhân có thể có các dấu hiệu đi ngoài ra máu, đau bụng, sốt, gầy sút cân, tuy nhiên các triệu chứng này thường không đặc hiệu, có thể gặp ở các bệnh lý đại trực - tràng khác. Trường hợp của chúng tôi là bệnh nhân nữ, tuổi cao (69 tuổi), vào viện với triệu chứng đi ngoài ra máu, bệnh diễn biến gần 1 tháng, không có các triệu chứng gầy, sốt, không đau bụng, xét nghiệm công thức máu toàn phần có thiếu máu nhẹ, phù hợp với một số nghiên cứu trên.Trên chẩn đoán hình ảnh và lâm sàng, thường khối u ở thành đại – trực tràng hoặc mạc treo, đẩy lồi niêm mạc nên dễ nhầm với với GIST. Trường hợp của chúng tôi cũng có chẩn đoán trước mổ hướng đến GIST trực tràng cao.

4.2 Đặc điểm GPB:

Đại thể: UPS nói chung thường có kích thước lớn, ranh giới rõ hoặc không, các tổn

thương dưới da thường ≥ 5cm, khối u ở sau phúc mạc có thể lên đến 20cm. Diện cắt xơ hóa hoặc dạng thịt cá, với các ổ chảy máu, hoại tử hay biến đổi nhầy. Với bệnh nhân nam 80 tuổi trong thông báo của Rasoul Azizi [7], khối u ở trực tràng có kích thước 5x4x2.5cm. Bệnh nhân nam, 66 tuổi được Okubo H và cộng sự mô tả khối u ở đại tràng lên có kích thước là 14.5x8x4.5cm, diện cắt màu hơi vàng [2]. Bệnh nhân của chúng tôi có khối u nằm ở phía mạc treo và thành trực tràng kích thước 7,5x6x6cm, cắt qua u đặc, trắng hồng, có vùng hoại tử trung tâm.

Vi thể:

+ **Mô bệnh học:** Chẩn đoán UPS là một chẩn đoán loại trừ. Theo định nghĩa, đây là một khối u có độ ác tính cao, các tế bào có sự đa hình rõ và không thể hiện biệt hóa theo bất cứ dòng nào. Trên mô bệnh học, các tế bào u có hình thoi hoặc đa hình, không điển hình rõ, sắp xếp thành cấu trúc bó, xoáy, hỗn độn, nhiều nhân chia điển hình và không điển hình; hoại tử và xuất huyết thường gặp [6], [8]. Trong trường hợp của chúng tôi, các tế bào u chủ yếu có hình thoi hoặc đa hình, có nhân lớn ưa kiềm, nhiều dị nhân và nhân chia, rải rác có hợp bào. Các tế bào u sắp xếp thành dải xen kẽ mạch máu và giàu tế bào viêm.

+ **Hóa mô miễn dịch:** Các tế bào u thường dương tính với Vimentin, Alpha-1 antichymotrypsin trong khi hầu hết các dấu ấn HMMD đặc biệt cho phép chẩn đoán cụ thể hơn đều âm tính [8], [9]. Trong trường hợp của chúng tôi, các tế bào u dương tính lan tỏa ở bào tương với Vimentin và Alpha 1-antichymotrypsin. CD163 dương tính rải rác với các tế bào phản ứng. Đặc điểm HMMD này tương đồng với các báo cáo lâm sàng khác [2], [7].

Các chẩn đoán phân biệt: Chẩn đoán UPS được đặt ra sau khi đã chẩn đoán loại trừ các khối u khác có tế bào đa hình hoặc giàu tế bào viêm.

- Các ung thư biểu mô kém biệt hóa dạng sarcôm (sarcomatoid carcinoma) có tế bào đa hình nguyên phát tại trực tràng hoặc di căn đến trực tràng. Các khối u này dương tính với dấu ấn biểu mô (CKAE1/AE3), dương tính với CDX2 nếu nguồn gốc đại trực tràng, dương tính với TTF1 nếu từ phổi di căn…Ca bệnh của chúng tôi âm tính hoàn toàn với CK và CDX2.
- GIST: tế bào u thường hình thoi, có thể dạng biểu mô hoặc hỗn hợp tế bào thoi-biểu mô, ít khi có tế bào viêm, CD117 và DOG1 dương tính [9].
- Sarcôm mô bào: Tế bào u thường đơn dạng, dương tính với CD163 và S100. Trong trường hợp của chúng tôi, CD163 chỉ dương tính với các tế bào phản ứng trong khi âm tính với các tế bào u đa hình [9].
- Các sarcôm khác có tế bào đa hình như: sarcôm tế bào có chân, sarcôm xơ nhầy, sarcôm cơ trơn, u vỏ bao thần kinh ngoại vi ác tính, sarcôm mỡ mất biệt hóa. Trường hợp trong thông báo này không có các dấu hiệu gợi ý trên mô bệnh học, đồng thời các dấu ấn miễn dịch cho các khối u này đều âm tính nên cho phép chẩn đoán loại trừ [9].
- U hắc tố: nghèo tế bào viêm, S100 dương tính, HMB45 dương tính [9].

4.3 Điều trị:

Phương pháp điều trị UPS ở đại – trực tràng cũng như các sarcôm khác chủ yếu là phẫu thuật cắt u rộng rãi với diện cắt âm tính

trên vi thể (R0). So với các khối u ở chi, việc xạ trị trong ổ bụng còn gây tranh cãi và không được sử dụng rộng rãi, mặc dù xạ trị trước mổ làm khối u nhỏ lại để phẫu thuật triệt để hơn [7].

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi thông báo một trường UPS nguyên phát ở đại - trực tràng là bệnh nhân nữ giới, 69 tuổi, có chẩn đoán lâm sàng trước mổ nghĩ đến GIST, hình ảnh mô bệnh học nổi bật tế bào đa hình trên nền mô đệm giàu lympho bào – đại thực bào, nhuộm HMMD dương tính với Vimentin và Alpha-1 antichymotrypsin trong khi âm tính với các dấu ấn HMMD đặc hiệu khác. Đây là một khối u ác tính cao, hiếm gặp ở đường tiêu hóa, triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu, có thể nhầm với các bệnh lý đại trực tràng khác, tế bào u đa hình hoặc hình thoi với cấu trúc bó – cuộn xoáy trên nền mô đệm giàu tế bào viêm, không có dấu ấn HMMD đặc hiệu. Chẩn đoán UPS là một chẩn đoán loại trừ. Phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật cắt u rộng rãi với diện cắt âm tính trên vi thể (R0).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **A. Agarwal, C. Garg, and M. Agarwal,** "Pleomorphic Undifferentiated Sarcoma of The Mesentery Presenting as Intestinal Obstruction: A Case Report," vol. 1, no. 2, p. 4.
2. **H. Okubo, K. Ozeki, T. Tanaka, T. Matsuo, and N. Mochinaga,** "Primary malignant fibrous histiocytoma of the ascending colon: report of a case," Surg. Today, vol. 35, no. 4, pp. 323–327, 2005.
3. **F. M. Enzinger,** "Malignant fibrous histiocytoma 20 years after Stout," Am. J. Surg. Pathol., vol. 10 Suppl 1, pp. 43–53, 1986.
4. **S. W. Weiss and F. M. Enzinger,** "Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases," Cancer, vol. 41, no. 6, pp. 2250–2266, Jun. 1978.
5. **Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J (2013)**, WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, IARC Press, Lyon, France.
6. **I. Matushansky, E. Charytonowicz, J. Mills, S. Siddiqi, T. Hricik, and C. Cordon-Cardo, "**MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century," Expert Rev. Anticancer Ther., vol. 9, no. 8, pp. 1135–1144, Aug. 2009.
7. **R. Azizi, B. Mahjoubi, N. Shayanfar, F. Anaraki, and L. Zahedi-Shoolami,** "Malignant fibrous histiocytoma of rectum: Report of a case," Int. J. Surg. Case Rep., vol. 2, no. 6, pp. 111–113, Apr. 2011.
8. **L. Ozzello, A. P. Stout, and M. R. Murray,** "Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas," Cancer, vol. 16, pp. 331–344, Mar. 1963.
9. **Wei S., Henderson-Jackson E., Qian X., et al. (2017).** Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update: Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. Arch Pathol Lab Med, 141(8), 1072–1091.

CHẨN ĐOÁN U NGUYÊN BÀO VÕNG MẠC KHÔNG ĐIỂN HÌNH BẰNG XÉT NGHIỆM TẾ BÀO HỌC BỆNH PHẨM CẮT DỊCH KÍNH: NHÂN BA TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hoàng Anh Tuấn*, Vũ Thị Bích Thủy*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả chẩn đoán của phương pháp xét nghiệm tế bào học bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt dịch kính ở các u nguyên bào võng mạc không điển hình.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu 3 trường hợp u nguyên bào võng mạc không điển hình đã được chẩn đoán bằng xét nghiệm tế bào học bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt dịch kính.

Kết quả: Trên tiêu bản tế bào học thấy nhiều đám tế bào không điển hình với bào tương hẹp hoặc không rõ, tỷ lệ nhân/bào tương cao, chất nhân dạng "muối tiêu" trên nền chứa nhiều chất hoại tử. Nhân tế bào u kiềm tính, không đều nhau và thường to gấp khoảng 2-3 lần nhân của các lymphô bào trưởng thành. Các tế bào u dương tính với các dấu ấn miễn dịch NSE, Synaptophysin, CD56, Ki-67 và âm tính với dấu ấn LCA. Sau khi được chẩn đoán bằng xét nghiệm tế bào học, các bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu và kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh đã khẳng định là u nguyên bào võng mạc.

Kết luận: Qua xét nghiệm tế bào học và hóa mô miễn dịch bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt dịch kính, có thể chẩn đoán được các trường hợp u nguyên bào võng mạc không điển hình mà các trường hợp này khó phát hiện được qua thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm thông thường.

Từ khóa: U nguyên bào võng mạc, phẫu thuật cắt dịch kính, tế bào học, chẩn đoán phân biệt.

** Bệnh viện Mắt Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Tuấn
Email: anhtuanbvm@gmail.com
Ngày nhận bài: 2.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 10.11.2020
Ngày duyệt bài: 12.11.2020

SUMMARY

CYTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF ATYPICAL RETINOBLASTOMA IN A VITRECTOMY SPECIMEN: THREE CASES REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURES

Objective: To evaluate the effect of cytology on vitrectomy specimen as a diagnostic modality in cases of retinoblastoma with atypical presentation.

Materials and Methods: Retrospective study of 3 cases of retinoblastoma with atypical features who presented to our hospital and underwent vitrectomy procedure to confirm the diagnosis.

Results: Cytological examination of the vitreous fluid showed clusters of loosely cohesive atypical cells with ill-defined scant cytoplasm, high nuclear to cytoplasmic ratio, and "salt and pepper" chromatin pattern in a necrotic background. The nuclei of tumor cells were 2-3 times larger than mature lymphocytes and varied in shape, from round to oval or triangular. The cells were positive for NSE, Synaptophysin, CD56, Ki-67 markers and negative for LCA marker. After a cytological diagnosis of retinoblastoma, three cases were subjected to enucleation and a histological confirmation was obtained.

Conclusion: Cytological and immunohistochemical examination of vitrectomy specimen was useful for diagnosis of atypical retinoblastomas in which clinical and noninvasive investigations have failed to establish the diagnosis.

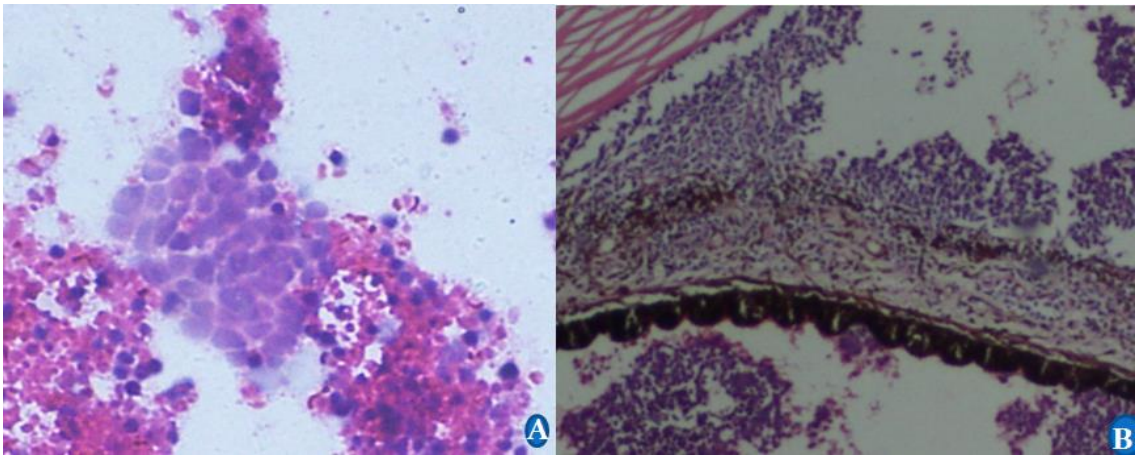
Key Words: retinoblastoma, vitrectomy, cytology, differential diagnosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào võng mạc (UNBVM) thường biểu hiện với các triệu chứng điển hình như ánh đồng tử trắng, lác,…[4]. Tuy nhiên, vẫn có khoảng 1-2% các trường hợp UNBVM không điển hình với các biểu hiện như mảng võng mạc dày lên, lan tỏa, ranh giới không rõ và phát triển reo rắc vào buồng dịch kính. Đối với các trường hợp UNBVM không điển hình như vậy thì đôi khi rất khó chẩn đoán trên lâm sàng, cần phải chẩn đoán phân biệt với các bệnh như viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn, xuất huyết dịch kính, bệnh Coat's,…

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Trường hợp lâm sàng 1: Bệnh nhân Vũ Quang H, nam, 5 tuổi, vào viện vì có ánh trắng diện đồng tử ở mắt trái, mờ mắt, không nhức mắt. Khám lâm sàng cho thấy: thị lực: sáng tối (±), nhãn áp: 30mmHg, kết mạc không cương tụ, giác mạc phù, tiền phòng sâu sạch, thể thủy tinh đục vỏ, dịch kính vẩn đục nên không soi được đáy mắt. Kết quả siêu âm cho thấy dịch kính có đám màng tổ chức liên kết ở ½ sau, xơ hóa rộng. Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là glocom bẩm sinh, đục thể thủy tinh, tổ chức hóa dịch kính, chưa loại trừ bệnh Coat's tăng nhãn áp và được phẫu thuật mổ cắt bè, cắt thể thủy tinh, cắt dịch kính trước. Sau 3 tháng, bệnh nhân đến khám lại với dấu hiệu ánh trắng diện đồng tử. Khám thấy mủ tiền phòng cao 3mm (giả mủ tiền phòng). Bệnh nhân được chỉ định cắt dịch kính và kết quả xét nghiệm tế bào học (TBH) là: Hình ảnh TBH của UNBVM. Sau đó, bệnh nhân được chỉ định chụp CT scanner và kết quả cho thấy nội nhãn có nốt vôi hóa. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu và kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh là UNBVM xâm lấn tiền phòng. Sau phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu, bệnh nhân được điều trị bằng 6 đợt hóa chất qua đường toàn thân.

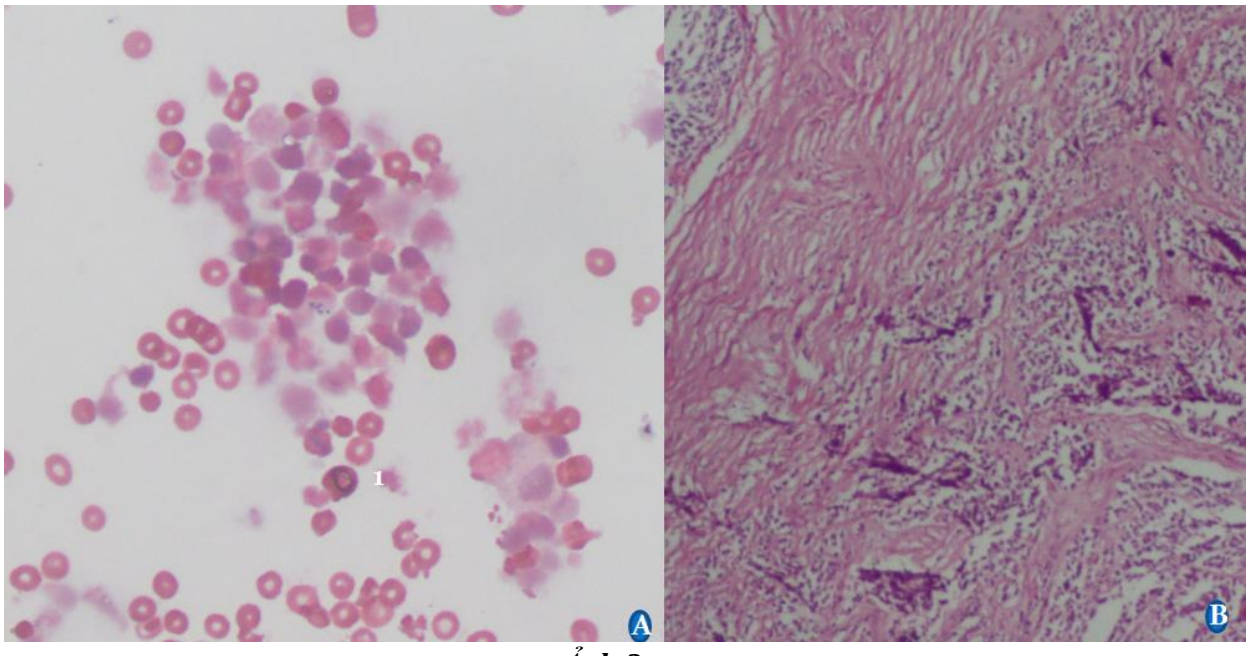


Ảnh 1:

A. Tiêu bản TBH, nhuộm HE x400 (Bệnh nhân Vũ Quang H): Trên nền chất hoại tử có

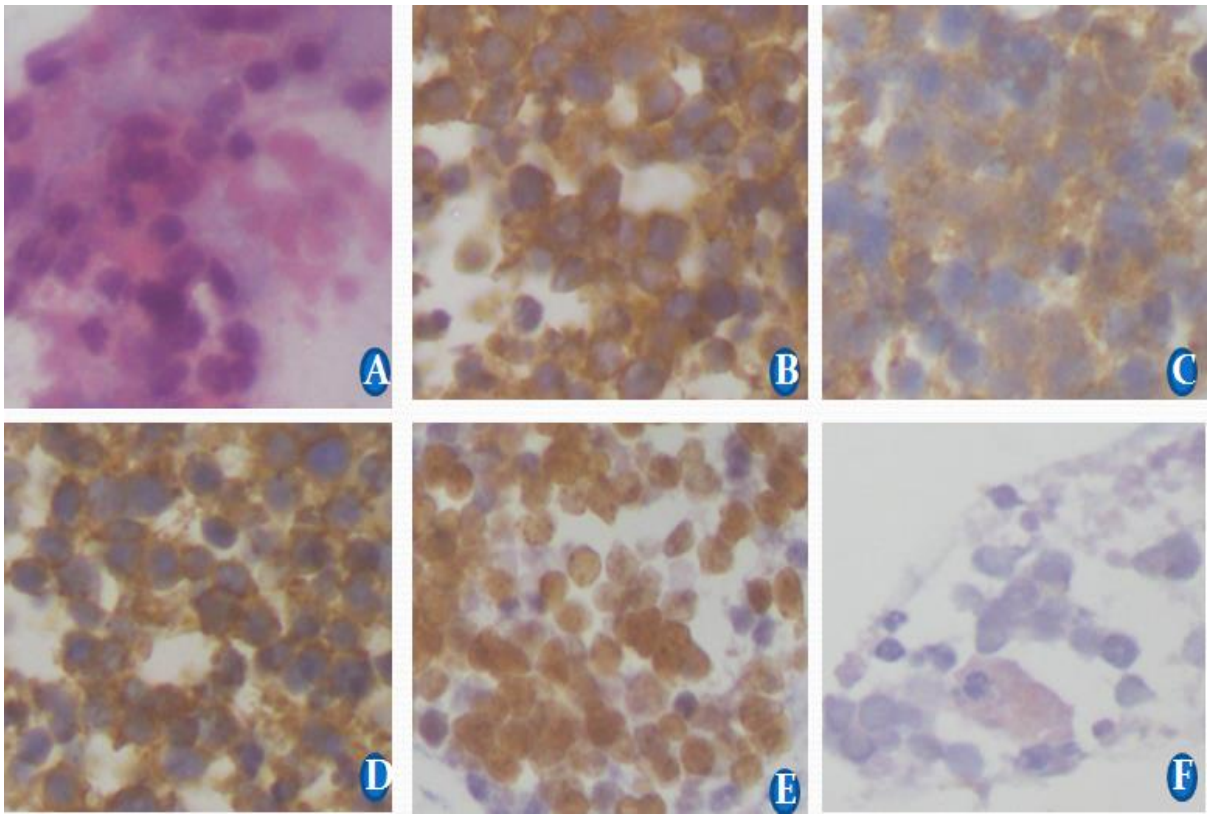
nhiều tế bào không đều nhau với bào tương hẹp, nhân kiềm tính to gấp 2-3 lần lymphô bào, chất nhân dạng "muối tiêu" và không có hạt nhân.
B. Tiêu bản mô bệnh học (MBH), nhuộm HEx40 (Bệnh nhân Vũ Quang H): Các tế bào UNBVM xâm lấn tiền phòng.

Trường hợp lâm sàng 2: Bệnh nhân Nguyễn Quang D, nam, 3 tuổi, vào viện vì đỏ mắt phải, chảy nước mắt và nhìn mờ 3 tháng. Khám lâm sàng không đánh giá được thị lực vì trẻ không phối hợp, kết mạc cương tụ rìa, tiền phòng sâu sạch, thể thủy tinh trong, dịch kính vẩn đục nên không soi được đáy mắt. Siêu âm cho thấy dịch kính vẩn đục nhiều, có đám tổ chức tăng sinh xơ dày ở vùng hậu cực. Chẩn đoán lâm sàng là viêm màng bồ đào toàn bộ, khối bất thường vùng hậu cực. Bệnh nhân được chỉ định cắt dịch kính, xét nghiệm TBH và nuôi cấy vi khuẩn. Kết quả xét nghiệm TBH có hình ảnh UNBVM. Chụp CT scanner cho thấy nội nhãn có nốt vôi hóa, dịch kính tăng tỷ trọng. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu và kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh là UNBVM xâm lấn thị thần kinh sau lá sàng 2mm, diện cắt thị thần kinh không có tổ chức u. Sau phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu, bệnh nhân được điều trị 6 đợt hóa chất qua đường toàn thân.



Ảnh 2:
A. Tiêu bản TBH, nhuộm HE x400 (Bệnh nhân Nguyễn Quang D): Các tế bào UNBVM có bào tương hẹp, nhân kiềm tính to gấp 2-3 lần lymphô bào lẫn với một số tế bào u hoại tử dở dang và nhiều hồng cầu.
B. Tiêu bản mô MBH, nhuộm HEx40 (Bệnh nhân Nguyễn Quang D): Các tế bào u đã xâm lấn thị thần kinh sau lá sàng 2mm.

Trường hợp lâm sàng 3: Bệnh nhân Cao Huyền Tr, nữ, 3 tuổi, vào viện vì mắt trái có đốm trắng diện đồng tử trong thời gian 2 tuần. Khám lâm sàng cho thấy mắt trái thị lực: 20/200, kết mạc không cương tụ, tiền phòng sâu sạch, thể thủy tinh trong, dịch kính có khối ở góc trên trong đường kính khoảng 10 đường kính gai, dạng bông, reo rắc vào buồng dịch kính. Siêu âm và chụp cộng hưởng từ cho thấy dịch kính vẩn đục và có khối tổ chức đặc kèm canxi hóa. Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng là theo dõi bệnh UNBVM, chưa loại trừ viêm giả u. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt dịch kính và xét nghiệm TBH. Kết quả xét nghiệm TBH là: hình ảnh TBH bệnh UNBVM. Bệnh nhân được điều trị bằng 6 đợt hóa chất qua đường toàn thân tại Bệnh viện K và sau đó được phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu tại Bệnh viện Mắt Trung ương với kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh là UNBVM chưa xâm lấn bán phần trước, hắc mạc và thị thần kinh.



Ảnh 3:

A. Tiêu bản TBH, nhuộm HE x400 (Bệnh nhân Cao Huyền Tr): Các tế bào UNBVM có bào tương hẹp, nhân kiềm tính trên nền chất hoại tử.

B,C,D,E. Các tế bào UNBVM dương tính tương ứng với các dấu ấn miễn dịch: Synaptophysin, NSE, CD56 và Ki-67 (Bệnh nhân Cao Huyền Tr, Nhuộm hóa mô miễn dịch x400). F. Các tế bào UNBVM âm tính với dấu ấn miễn dịch LCA (Bệnh nhân Cao Huyền Tr, Nhuộm hóa mô miễn dịch với LCAx400).

Trên các tiêu bản TBH bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt dịch kính của cả 3 trường hợp đều thấy trên nền chất hoại tử dở dang có các đám tế bào với bào tương hẹp, nhân to gấp 2-3 lần lymphô bào với chất nhân dạng "muối tiêu" nhưng không có hạt nhân. Đối với bệnh nhân Cao Huyền Tr, vì lấy được nhiều bệnh phẩm nên chúng tôi làm thêm kỹ thuật khối tế bào và nhuộm hóa mô miễn dịch. Các bệnh nhân được theo dõi đều đặn sau khi được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu và hóa chất qua đường toàn thân. Sau thời gian theo dõi trung bình 78 tháng (64-86 tháng) thì tất cả ba bệnh nhân đều không có dấu hiệu của tái phát tại chỗ hoặc di căn xa.

IV. BÀN LUẬN

UNBVM thường có một trong bốn đặc điểm phát triển như: hướng nội, hướng ngoại, hỗn hợp và lan tỏa [4]. UNBVM thể lan tỏa là loại rất hiếm gặp và rất khó chẩn đoán trên lâm sàng với các phương pháp chẩn đoán không xâm lấn do các tế bào u không tập trung thành đám mà chúng phát triển lan tỏa trên bề mặt võng mạc, reo rắc tế bào vào buồng dịch kính và có nguy cơ phát tán tế bào u ra tiền phòng gây triệu chứng giả mủ tiền phòng [6].

Trên tiêu bản TBH bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt dịch kính cũng như chọc hút kim nhỏ (FNAB) dịch tiền phòng, dịch kính, dịch não tuỷ hay tuỷ xương ở bệnh nhân UNBVM thường cho thấy trên nền hoại tử dở dang có xen lẫn các đám tế bào với bào tương hẹp, nhân to gấp 2-3 lần lymphô bào với chất nhân dạng "muối tiêu" nhưng không có hạt nhân và hiếm khi thấy hình ảnh hoa hồng [2],[3],[4],[6],[7],[8]. Khi bệnh phẩm có đủ để làm kỹ thuật khối tế bào và nhuộm hóa mô miễn dịch thường cho thấy các tế bào u dương tính với các dấu ấn miễn dịch Synaptophysin, NSE, CD56, Ki-67 và âm tính với các dấu ấn miễn dịch: LCA, CD45, CD45RO, S100, HMB-45, Desmin, TTF-1 [2],[3],[7]. Với các đặc điểm về hình thái tế bào như vậy và với sự hỗ trợ của kỹ thuật hoá mô miễn dịch có thể chẩn đoán phân biệt UNBVM với các bệnh khác như viêm màng bồ đào, xuất huyết dịch kính, bệnh Coat's, bệnh viêm hắc võng mạc do Toxoplasma, u lymphô, u hắc tố ác tính, di căn ung thư biểu mô phế quản phổi tế bào nhỏ,…Theo Decaussin, trên tiêu bản TBH, bệnh Coat's gồm nhiều đại thực bào với bào tương sáng, đôi khi chứa các hạt sắc tố; bệnh viêm hắc võng mạc do Toxoplasma gồm nhiều bạch cầu đa nhân ái toan và bệnh xuất huyết dịch kính thì chỉ có hồng cầu, không có tế bào bất thường [3].

Shield nghiên cứu hồi cứu 900 trường hợp UNBVM cho thấy có 11 trường hợp (1%) trước đó đã trải qua phẫu thuật cắt dịch kính với các chẩn đoán lâm sàng là xuất huyết dịch kính (7 trường hợp), bệnh Toxocariasis (2 trường hợp), bệnh viêm hắc võng mạc do Toxoplasma (1 trường hợp), viêm nội nhãn (1 trường hợp) [9]. Các trường hợp này, sau khi được chẩn đoán TBH là UNBVM thì tất cả đều được cắt bỏ nhãn cầu ngay và có 10/11 trường hợp được điều trị bổ xung bằng hóa chất và xạ trị; 1 bệnh nhân bị tử vong mặc dù cũng đã được điều trị bổ xung hóa chất kết hợp với xạ trị. Theo Shields, mặc dù

qua phẫu thuật cắt dịch kính sẽ thu thập được nhiều tế bào hơn là qua FNAB nhưng sẽ để lại lỗ thủng to hơn ở trên củng mạc nên có nguy cơ cao hơn reo rắc tế bào u ra bên ngoài nhãn cầu, vì vậy cần phải tránh cắt dịch kính cho đến khi không nghĩ đến bệnh UNBVM. Nếu đã cắt dịch kính trên các bệnh nhân UNBVM mà trước đó trên lâm sàng không nghĩ đến UNBVM thì bệnh nhân cần phải được cắt bỏ nhãn cầu càng sớm càng tốt và phối hợp điều trị bổ trợ bằng hóa chất hoặc xạ trị hoặc tốt nhất là kết hợp cả hai để phòng ngừa tái phát và di căn xa [9].

Trước đây, vai trò của FNAB trong chẩn đoán UNBVM vẫn còn chưa được thống nhất cũng do lo ngại nguy cơ reo rắc tế bào u ra bên ngoài nhãn cầu do mô u lỏng lẻo [1],[5],[10]. Đặc biệt, qua nghiên cứu của Karcioglu cho thấy mặc dù dùng kim khá nhỏ (25G) nhưng vẫn có tới 6/11 trường hợp được phát hiện thấy có các tế bào u ở các vết chọc kim trên củng mạc [5]. Một số tác giả đã đưa ra các phương pháp FNAB cải tiến khi chọc vào buồng dịch kính để giảm thiểu nguy cơ reo rắc tế bào ra ngoài nhãn cầu. Theo Shield, trong một số trường hợp nếu tổn thương nội nhãn vẫn bị nghi ngờ là UNBVM thì có thể tiến hành kỹ thuật FNAB với mũi kim được đặt tại vùng giác mạc chu biên và đưa kim qua giác mạc theo hướng song song với trục thị giác, qua tiền phòng, mống mắt chu biên, vùng dây Zin (tránh thể thủy tinh) để vào vùng tổn thương nghi ngờ [10]. Với cách thực hiện như vậy sẽ có vùng đệm nội nhãn, giảm thiểu tối đa nguy cơ reo rắc các tế bào u ra bên ngoài nhãn cầu. Sen và cộng sự dùng phương pháp chọc mũi kim ở vùng pars plana đối diện và xa vùng tổn thương [8]. Chawla và CS đã tiến hành FNAB với 4 trường hợp nghi ngờ UNBVM trên lâm sàng. Tác giả dùng bơm tiêm 5ml với kim 26G chọc qua kết mạc và củng mạc vào vùng tổn thương. Sau khi hút để lấy bệnh phẩm và rút kim ra thì lạnh đông 3 lần trên củng mạc tại vị trí chọc. Khi được chẩn đoán là UNBVM trên tiêu bản TBH thì bệnh nhân được cắt bỏ nhãn cầu trong vòng 2 đến 5 ngày. Trên tiêu bản MBH, không có trường hợp nào có các yếu tố nguy cơ và các bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trung bình 38,6 tháng (từ 24-60 tháng) thì không bệnh nhân nào bị tái phát tại chỗ hoặc di căn. Chawla cho rằng: FNAB hữu ích trong việc hỗ trợ chẩn đoán xác định trong các trường hợp UNBVM khó chẩn đoán, an toàn nếu thực hiện đúng phương pháp và đã đến lúc cần xem lại vai trò của FNAB trong việc chẩn đoán UNBVM vì trong một số nghiên cứu gần đây đều cho thấy nguy cơ tái phát tại chỗ hoặc di căn xa không tăng lên ở những bệnh nhân UNBVM đã được làm FNAB trước khi cắt bỏ nhãn cầu [2],[3],[6],[8].

V. KẾT LUẬN

Một số trường hợp ở trẻ em có biểu hiện của viêm nội nhãn, viêm màng bồ đào toàn bộ, tổ chức hoá dịch kính,…cần phải chẩn đoán phân biệt với UNBVM. Có thể xét nghiệm TBH bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt dịch kính để chẩn đoán UNBVM, nhất là khi có sự hỗ trợ của kỹ thuật khối tế bào và nhuộm hóa mô miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali M.J., Honavar S.G., Vemuganti G.K et all (2012**), "Fine needle aspiration biopsy of retinal tumors", Monogr Clin Cytol, Basel, Kager, 21:72-81.
2. **Chawla B., Tomar A., Sen S et all (2016),** "Intraocular fine needle aspiration cytology as a diagnostic modality for retinoblastoma" Int J Ophthalmol, 9(8): 1233-1235.
3. **Decaussin M., Boran M.D-S., Salle M et al (1998),** "Cytological Aspiration of Intracular Retinoblastoma in an 11-Year-Old Boy", Diagnostic Cytopathology, 19(3): 190-193.
4. **Font R.L., Croxatto J.O., Rao N.A (2006),** Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, 85-131.
5. **Karcioglu Z.A., Gordon R.A., Karcioglu G.L (1985),** "Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy, Ophthalmology, 92:1763-1767.
6. **Lim C.W., Ratnalingam V., Ibrahim M (2012),** "The diagnostic challenge of diffuse infiltrating retinoblastoma", Int Eye Sci, 12(9): 1626-1628.
7. **Orellana M.E., Brimo F., Auger M et al (2009),** "Cytopathological Diagnosis of Adult Retinoblastoma in a Vitrectomy Specimen", Diagnostic Cytopathology, 38(1), pp 59-64.
8. **Sen S., Singha U., Kumar H et al (1999),** "Diagnostic Intraocular Fine-Needle Aspiration Biosy-An Experience in Three Cases of Retinoblastoma", Diagnostic Cytopathology, 21: 331-334.
9. **Shields C.L., Honavar S., Shields J.A et al (2000),** "Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma", Ophthalmology, 107(12): 2250-2255.
10. **Shields J.A., Shields C.L., Ehya H et al (1993),** "Fine- needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors: the 1992 Urwick lecture", Ophthalmology, 100: 1677-1684.

U LYMPHO TẾ BÀO LỚN GIẢM BIỆT HOÁ ÂM TÍNH ALK NGUYÊN PHÁT Ở ĐẠI TRÀNG: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Ngô Thị Minh Hạnh*, Vũ Thu Thuỷ,**
Phạm Thị Tuyết Nhung*, Đinh Hữu Tâm***

TÓM TẮT

U lympho tế bào lớn giảm biệt hoá âm tính ALK ở đại tràng hiếm gặp và những thông tin lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh về bệnh ít được đề cập. Trong bài này, chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ 37 tuổi vào viện vì sốt, đau bụng, gầy sút cân đã được khám ở phòng khám tư theo dõi viêm lao (có làm sinh thiết đại tràng) được điều trị thuốc kháng lao 1 tháng. Bệnh không thuyên giảm, gầy sút cân nên nhập viện TWQĐ 108. Hình ảnh CT dày thành đại tràng, nghi ngờ viêm nhiễm ký sinh trùng, ít nghĩ tới u. Bệnh nhân có biến chứng viêm phúc mạc được mổ cấp cứu và cắt đại tràng làm giải phẫu bệnh. Kết quả là U lympho tế bào lớn giảm biệt hoá âm tính ALK ở đại tràng. Cơ thể bệnh nhân suy kiệt, từ chối điều trị và tử vong 2 tuần sau ra viện. Chúng tôi báo cáo trường hợp, lưu ý những đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh và chẩn đoán phân biệt với thể u lympho này.

Từ khoá: U lympho giảm biệt hoá tế bào T, U lympho ở đại tràng

SUMMARY

PRIMARY RARE ALK-NEGATIVE ANAPLASTIC CELL LYMPHOMA IN COLON: CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

ALK-negative anaplastic large cell lymphoma in colon is rare and little information is available about clinical, radiological and histopathologic features. In this context, we report a case 37 years - female was admitted into 108 Military Central Hospital because of fever, abdominal pain, weight loss. The patient was examined and performed colon biopsy in a private clinic. The diagnosis is follow-up colon tuberculosis. The patient then received tuberculosis treatment for 1 month but her disease get worse with weight loss. On CT image, a thick wall of colon was suggested inflammatory caused by parasite. The patient was operated to remove a sigma segment by complication of peritoneum inflammatory. Histopathology report is ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. The patient got emaciating. She refused chemotherapy treatment and died after leaving 108 Military Central Hospital 2 weeks. We reported this case and reviewed some of clincopathological charateristics and differential diagnosis.

Key word: Anaplastic large cell lymphoma, Colon lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào lớn giảm biệt hoá (Anaplastic large cell lymphoma - ALCL) lần đầu tiên được mô tả vào năm 1985 với

**Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
***Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
****Viện Ung thư - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Minh Hạnh
Email: ngominhhanh108@gmail.com
Ngày nhận bài: 19.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

đặc điểm tế bào giảm biệt hoá, thường phát triển ở các xoang mạch và biểu hiện dương tính mạnh với Ki-1 [1]. Sau đó, Ki-1 được xác định là kháng nguyên hoạt hoá (được gọi là CD30) và là thành viên của gia đình thụ thể yếu tố hoại tử u. U thuộc u lympho T ngoại vi có đặc điểm các tế bào u kích thước lớn với bào tương rộng và nhân hình thận hoặc hình móng ngựa lệch tâm. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới lần thứ 4 chia ALCL gồm 2 loại là ALCL với ALK dương tính và ALCL với ALK âm tính [2]. Năm 1994, Steve Moris và cộng sự đã tìm thấy liên quan thụ thể tyrosine kinase gọi là anaplastic lympho kinase (ALK) nằm trên nhiễm sắc thể 1p23 và tính đa hình của nhân trên NST 5q35. Bình thường ALK không biểu hiện ở các mô lympho, kháng thể kháng ALK có thể được sử dụng để phát hiện gián tiếp sự có mặt của nó. Bệnh ALCL gặp ở hạch ổ bụng, hạch ngoại vi và hạch trung thất, chiếm 5 - 40%; bệnh gặp ngoài hạch chiếm 40 - 50%, hay gặp tổn thương ở da, mô mềm, xương, phổi và gan [3]. Những trường hợp ALCL ở đại tràng là rất hiếm. Do đó, chi tiết các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh thường ít được đề cập. Vì vậy, chúng tôi báo cáo trường hợp ALCL với ALK âm tính ở đại tràng thông qua mô tả đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh và đưa ra các chẩn đoán phân biệt của bệnh.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

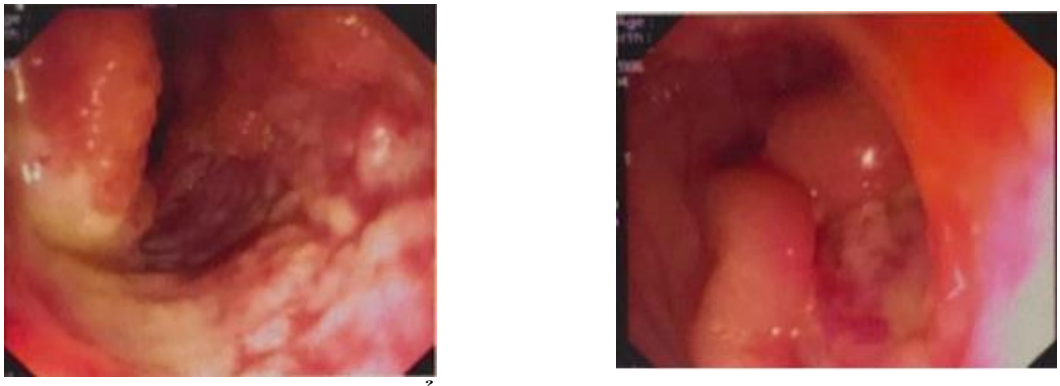
Bệnh nhân (BN) nữ 37 tuổi có đau bụng âm ỉ vùng quanh rốn khoảng 2 tháng trước ngày vào viện, khôn nôn và buồn nôn, không rối loạn tiêu hoá (không tiêu chảy hay đi phân máu) kèm theo sốt âm ỉ, dai dẳng. BN đi khám ở phòng khám tư với chẩn đoán ban đầu theo dõi viêm lao (cũng được soi đại tràng và sinh thiết). BN đã được chỉ định điều trị thuốc kháng lao trong vòng 1 tháng nhưng bệnh không thuyên giảm, gầy sút cân nên vào viện TƯQĐ 108 khám và điều trị.

- ***Khám lâm sàng:*** thể trạng gầy yếu, suy kiệt, không thấy hạch ngoại vi.

- ***Xét nghiệm công thức máu lúc vào viện:*** HC 3,49. Hb: 86 BC: 6,87, Neu 91,1%. HCT: 0,278, MCV: 79,6, MCHC: 311, TC: 355

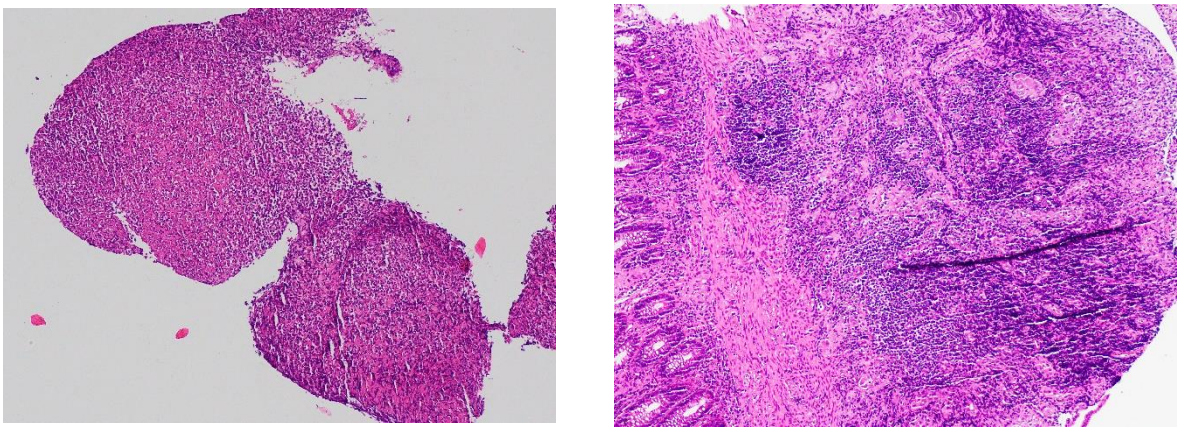
- Sinh hoá máu: Glucose: 6,53 mmol/l, AST (GOT) 118 U/I, ALT (GPT) 105 U/I, Bilirubin toàn phần 15,4 μmol/l Albumin: 26,8 g/l,

- ***Soi đại trực tràng:*** đại tràng có nhiều nước phân lẫn máu đỏ đục. Đưa ống soi vào tới manh tràng qua van Bauhin vào hồi tràng thấy toàn bộ manh tràng và đoạn cuối hồi tràng là các ổ loét có đáy sâu lớn, đáy có giả mạc trắng đục, bờ gồ ghề và phù nề. Trực tràng cách hậu môn 15 -18 cm có ổ loét lớn chiếm toàn bộ chu vi, đáy sau có giả mạc mạc, có vài điểm đỏ nghi mạch máu cháy mới cầm. Chẩn đoán nội soi: xuất huyết tiêu hoá thấp, loét lớn hồi manh tràng và trực tràng. Theo dõi bệnh Chron, chưa loại trừ lao. BN được tiến hành sinh thiết xét nghiệm Giải phẫu bệnh.



Hình 1: Hình ảnh ổ loét đại tràng, đáy sâu, có giả mạc

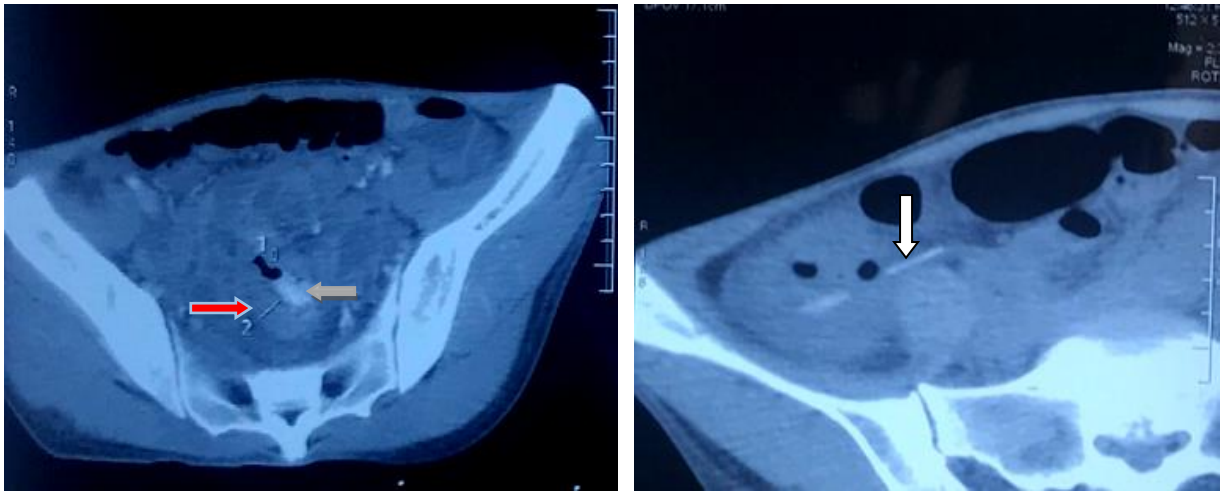
- Xét nghiệm mô bệnh học: trên các mảnh sinh thiết nhỏ niêm mạc đại tràng thấy biểu mô phủ có vùng long chóc; mô đệm liên kết thâm nhiễm nhiều tế bào viêm lympho, bạch cầu đa nhân trung tính, không thấy hình ảnh viêm hạt và ác tính. Chẩn đoán: Hình ảnh viêm loét niêm mạc đại tràng không đặc hiệu.



Hình 2: Hình ảnh sinh thiết niêm mạc đại tràng. A: các đám tế bào viêm thoái hoá lẫn hoại tử tơ huyết (HE x 50). B: Các tuyến niêm mạc đại tràng bình thường, mô liên kết thâm nhiễm các lympho bào tập trung thành đám (HE x 200).

- Chụp CT: Hình ảnh dày thành không đều manh tràng và đoạn cuối hồi tràng, chỗ dày nhất 26 mm, niêm mạc ngấm thuốc mạnh không đồng nhất gây hẹp lòng manh tràng, đoạn thành trong manh tràng nghi có hình ảnh dị vật cản quang hình giống que tăm xung quanh thâm nhiễm mỡ, có ít dịch. Đoạn đại tràng sigma dày không đều (5-8 cm), phù nề, còn thấy hình ngấm thuốc niêm mạc. Có hình thoát thuốc cản quang vào trong lòng đại tràng tổn thương thì động mạch, có xu hướng chảy nhiều hơn tĩnh mạch, xung quanh thâm nhiễm mỡ có ít dịch.

Kết luận: hình ảnh tổn thương đoạn hồi manh tràng hướng tới do viêm, nghi ngờ có dị vật xuyên thành manh tràng. Tổn thương đoạn đại tràng Sigma đang chảy máu, nghĩ tới do viêm. Các tổn thương hướng tới viêm do lao hay vi khuẩn không đặc hiệu, ký sinh trùng, ít nghĩ tới u.



Hình 3: Hình dày thành đại tràng Sigma (mũi tên trắng). Máu mới trong lòng đại tràng (mũi tên đỏ) (A). Dị vật hình que xuyên thành manh tràng (mũi tên trắng) (B)

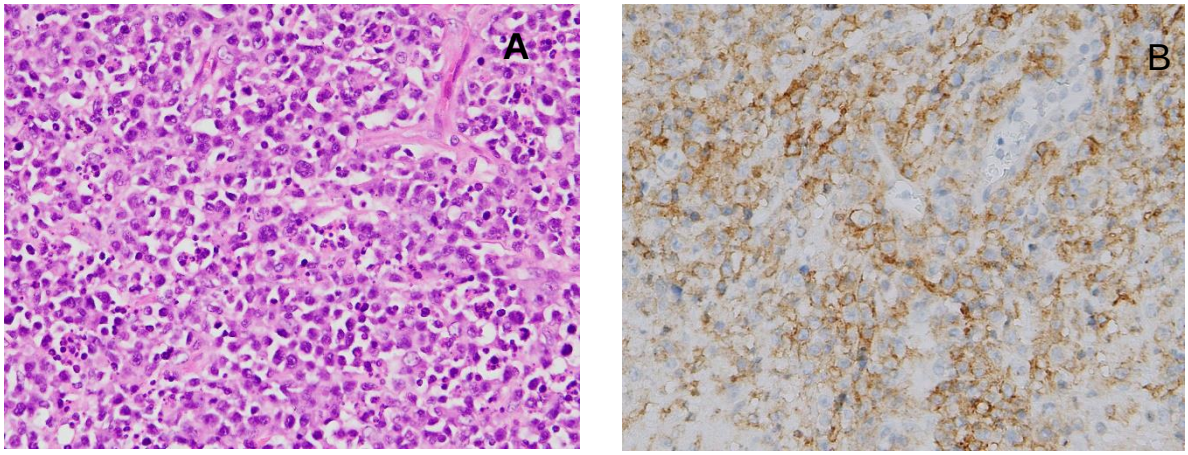
Sau đó BN có dấu hiệu viêm phúc mạc và được mổ cấp cứu.

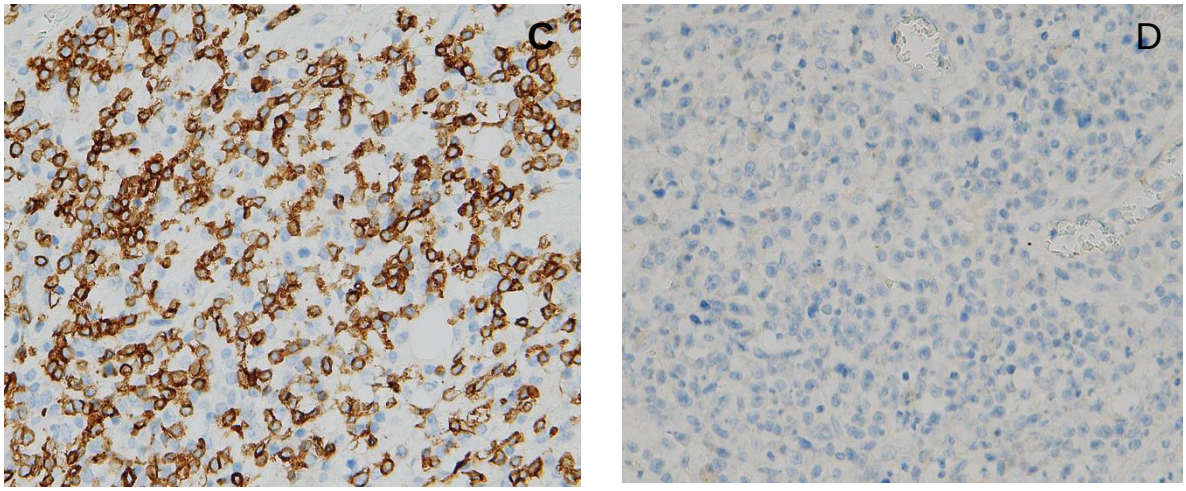
- Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật:

Đại thể: Một đoạn đại tràng Sigma dài 15 cm. Cách 1 đầu diện cắt 4 cm có một vùng viêm loét trên diện rộng 4 x 2 cm., thành đại tràng dày 1 - 2 cm, phần niêm mạc phần còn lại mềm mại, nhẵn, lòng ruột sạch.

Vi thể: Biểu mô phủ niêm mạc đại tràng viêm loét, đáy hoại tử lẫn nhiều tế bào viêm thoái hoá. Các lớp thành đại tràng phần dưới ổ loét bị xâm nhập lan toả các tế bào bào có kích thước lớn và trung bình, nhân tăng sắc và hạt nhân chiếm ưu thế có đặc điểm của nguyên bào miễn dịch. Các tế bào có nhân đa hình thái một số có hình móng ngựa lệch một phía so với bào tương, vùng bào tương ưa toan dễ nhận thấy, rải rác có tế bào giống Hogdkin.

Trên hình ảnh nhuộm HE hướng tới U lympho và được xét nghiệm hoá mô miễn dịch để xác chẩn. Các tế bào u dương tính với CD30, EMA, CD3, CD5, CD43, âm tính với CD20, PAX5, CD79a, CD10, Bcl6, CKAE1/AE3, HBM45, EBV.





Hình 4: Các tế bào u xâm lấn toàn bộ thành đại tràng với nhân đa hình thái thành với kích thước trung bình và lớn, nhân tăng sắc và hạt nhân rõ. Một số tế bào u tương tự như tế bào Hogdkin (A, HE x 400); Các tế bào u dương tính với CD30 (B) và CD3 (C), âm tính với CD20 (D).

Dựa trên những dấu hiện trên, khối u được chẩn đoán là U lympho giảm biệt hoá tế bào lớn giảm biệt hoá, ALK âm tính. Sinh thiết tuỷ xương không được thực hiện.

IV. BÀN LUẬN

U lympho nguyên phát ở đường tiêu hoá chiếm từ 5 - 20% các u lympho ngoài hạch và hiếm gặp ở đại tràng chỉ 0,2 - 0,6% u ở đại tràng [4]. Mặc dù u lympho có thể xuất hiện bất cứ vùng nào của đường tiêu hoá nhưng hay gặp hơn ở dạ dày, ruột non và đại tràng. Đặc điểm dòng tế bào u lympho của khối u đường tiêu hoá hầu hết (90%) là tế bào B và một số ít lympho T và Hogdkin. U lympho ở đại tràng phần lớn dòng B giống như U lympho dạ dày, xuất phát từ u MALT [5]. ALCL được chứng minh có nguồn gốc tế bào T hoạt hoá. Không giống như các nước Phương Tây, đặc điểm u lympho tế bào T thường gặp hơn ở các nước Phương Đông khoảng 20 - 40% [6], [7].

Nội soi đại tràng có giá trị trong chẩn đoán u lympho nguyên phát trong tình trạng bệnh không cấp cứu nhưng không thể khẳng định được thể bệnh do mẫu sinh thiết không đầy đủ và cũng cần phải nhuộm hoá mô miễn dịch. Sinh thiết bề mặt nông chỉ lấy được vùng viêm loét không đặc hiệu và một phần niêm mạc có biểu mô phủ. Bệnh nhân đã được tiến hành nội soi đại tràng 2 lần và bấm sinh thiết nhưng kết quả mô bệnh học đều có hình ảnh viêm loét không đặc hiệu (Hình 1). Hình ảnh nội soi cho thấy u lympho có hình thái khác nhau, thông thường u giống polyp nhưng loét bề mặt [4].

Về chẩn đoán hình ảnh trên chụp CT, u lympho ở đại tràng có thể biểu hiện tại chỗ hoặc lan toả. Những trường hợp u lympho không Hodgkin biểu hiện tại chỗ có đặc điểm thâm nhiễm lan rộng dưới lớp cơ niêm, kết quả là dày thành đại tràng thường kèm theo phản ứng xơ hoá. Đôi khi u lympho có dạng hình vòng nhẫn giống dạng ung thư biểu mô. Thông thường u lympho biểu hiện trên CT kèm theo hạch ổ bụng hay hạch hố chậu có kích thước lớn [8]. Nhưng đặc điểm nổi bật trong hình ảnh CT u lympho T ở đại tràng là rất khác nhau và thường chồng lấp

với những tổn thương giữa lành tính và ác tính. U lympho T ngoại vi biểu hiện lan toả hoặc từng đoạn với loét mở rộng vùng cơ niêm tương tự như trong bệnh viêm hạt như lao hoặc Crohn [8]. Trong trường hợp này, CT ổ bụng cho thấy những đặc điểm dày thành không đều ở đại tràng, niêm mạc ngấm thuốc mạnh không đồng nhất gây hẹp lòng manh tràng, đoạn thành trong manh tràng. Các tổn thương hướng tới viêm do lao hay vi khuẩn không đặc hiệu, ký sinh trùng, ít nghĩ tới u. Dấu hiệu này đã làm lu mờ đặc điểm khối u để có chỉ định phẫu thuật. Chỉ đến khi bệnh nhân có dấu hiệu viêm phúc mạc mới được phẫu thuật cấp cứu.

Về đặc điểm Giải phẫu bệnh: Trong số các u lympho T đường tiêu hoá, u lympho T ngoại vi và u lympho NK/T là những dưới typ hay gặp. Theo phân loại của WHO năm 2004, u lympho T gồm ALCL dương tính, ALK và ALCL âm tính ALK âm tnh và ALCL nguyên phát ở da [2]. Mặc dù có những đặc điểm riêng nhưng phân loại 3 thể u này cũng khó khăn. Chẩn đoán ALCL đại tràng nên được chẩn đoán loại trừ u lympho khác có đặc điểm tương tự và hoặc với nhuộm ALK dương tính. Chẩn đoán phân biệt với u lympho lan toả tế bào B. U cũng có những những đặc điểm hình thái giống như nguyên bào lympho và nguyên tương bào với nhân lớn trung tâm, di căn ung thư biểu mô, u hắc tố, u mô bào ác tính. Phân biệt với u lympho lan toả, tế bào B lớn, đặc biệt là tế bào B lớn lan toả có ALK dương tính thì tế bào u không dương tính với CD30 nhưng dương tính mạnh với CD38 và CD138 biệt hoá dạng tương bào, biểu hiện biệt hoá có nguồn gốc dòng B [9].

U lympho nguyên tương bào cũng cần được chẩn đoán phân biệt bởi hình thái của tế bào u tương tự như các tế bào nguyên bào miễn dịch, nguyên tâm bào. Các tế bào u trong loại u này biểu hiện dương tính với CD38, CD138 và vs38c cũng như chuỗi nhẹ của kappa và lamda nhưng âm tính với dòng T. Mặc dù các tế bào u thường dương tính với EMA và CD30, chúng không dương tính với ALK và lai tại chỗ EBV u nguyên bào lympho dương tính 60 - 70% [10].

ALCL cũng cần phân biệt với u lympho T ngoại vi, không phải loại đặc biệt, bao gồm tất cả các tế bào T trưởng thành không có những đặc điểm đặc biệt để phân loại bất kì dưới typ nào. Trong một số trường hợp, các tế bào u lympho T ngoại vi thâm nhiễm vào xoang mạch và ưu thế các tế bào T dương tính với CD30 và rất khó khăn để phân biệt với ALCL âm tính ALK. Tuy nhiên, tiêu chuẩn chẩn đoán ALCL âm tính ALK với u lympho T ngoại vi không phải loại đặc biệt vẫn là dấu ấn CD30 dương tính [2]. Trong ALCL âm tính ALK, CD30 dương tính chủ yếu với màng tế bào và ở vùng Golgi. Đặc biệt CD30 dương tính mạnh và mật độ đồng đều ở tất cả các tế bào u [3].

Vì các tế bào u lớn trong ALCL tương tự như các tế bào Reed-Sternberg được coi là "tế bào tiêu chuẩn" trong chẩn đoán u lympho Hodgkin nên cũng cần được chẩn đoán phân biệt u lympho Hodgkin. Rất dễ dàng phân biệt với trường hợp ALCL dương tính ALK nhưng rất khó khăn với ALCL âm tính ALK. Trong trường hợp này EMA và CD56 có thể giúp phân biệt vì được xem như âm tính trong u lymph Hodgkin [11]. Jaffe đã đề nghị rằng ALCL âm tính ALK giống Hodgkin nên được chẩn đoán chỉ khi hình thái tương tự như Hodgkin nhưng biểu hiện hoá mô miễn dịch đặc trưng của ALCL (dương tính với CD30 EMA và CD3 và âm tính với EBV và tế bào B) [12].

Ngoài ra ALCL cũng cần phân biệt với u

nguyên bào xơ cơ viêm, sarcom cơ vân thể bào thai, ung thư biểu mô, u hắc tố. Một số dấu ấn có thể giúp phân biệt như MyoD1, Myogenin, CKAE1/AE3, TTF1, HMB45...

Nhìn chung, chúng tôi báo cáo ca bệnh hiếm gặp u lympho tế bào lớn giảm biệt hoá dòng T có diễn biến lâm sàng và chẩn đoán cận lâm sàng không đặc hiệu, cần chỉ định phẫu thuật chẩn đoán mô bệnh học xác định chính xác thể bệnh và điều trị kịp thời cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

U lympho tế bào lớn giảm biệt hoá hiếm gặp ở đại tràng và chẩn đoán cuối cùng nên được kết hợp lâm sàng, hình ảnh giải phẫu bệnh và đặc điểm hoá mô miễn dịch. Kết luận trường hợp này được chẩn đoán là U lympho tế bào lớn giảm biệt hoá ALK âm tính, giai đoạn 4. Các dấu hiệu không điển hình, khó khăn về mặt chẩn đoán lâm sàng và xét nghiệm không đặc hiệu, bệnh nhân nên được phẫu thuật để chẩn đoán mô bệnh học và hoá mô miễn dịch xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Stein H, Mason DY, Gerdes J et al (1985)** The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 66(4):848-858.
2. **Swerdlow HS, Campo E, Harris LN (2008)** Who classification of tumor of Haematopoietic and lymphoid Tissues, International Agency for Research on Cancer, 4th Edition, Lyon: 317-330
3. **Kinney CM, Higgins AR, Medina AE (2011)** Anaplastic Large Cell Lymphoma, Arch Pathol Lab Med 135:19-43.
4. **Stanojevic ZG, Nestorovic DM, Brankovic RB et al (2011)** Primary Colorectal Lymphomas: An overview. World J Gastrointest Oncol 3(1): 14 -18.
5. **Mendelson RM, Fermoyle S (2006)** Primary gastrointestinal lymphomas: a radiological-pathological review. Part 2: Small intestine. Australas Radiol 50: 102-113.
6. **Kim YH, Lee JH, Yang SK et al (2005)** Primary colon lymphoma in Korea: a KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Study. Dig Dis Sci. 50: 2243-2247.
7. **Wang MH, Wong JM, Lien HC et al (2001)** Colonoscopic manifestations of primary colorectal lymphoma. Endoscopy, 33: 605-609
8. **Lee HJ, Han KJ, Han KJ et al (2002),** Primary Colorectal Lymphoma: Spectrum of Imaging Findings With Pathologic Correlation. Eur Radiol, Sep, 12(9):2242-9.
9. **Beltran B, Castillo J, Salas R et al (2009)** ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature. J Hematol Oncol 2:11.
10. **Elyamany G, Alzahrani AM (2015)** Plasmablastic Lymphoma: A Review of Current Knowledge and Future Directions. Adv Hemato l5:315289.
11. **Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA et al (2013)** Anaplastic large cell lymphoma. ALK-negative. Crit Rev Oncol Hematol:85.
12. **Krenacs L, Wellmann A, Sorbara L et al (1997)** Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphomas of T- and null-cell type and Hodgkin's disease: evidence for distinct cellular origin. Blood 89(3):980-9.

TỔN THƯƠNG XƯƠNG ĐA Ổ Ở HÀM NHƯ MỘT DẤU HIỆU CHẨN ĐOÁN KHỐI U NÂU CỦA CƯỜNG CẬN GIÁP: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP Ở BỆNH NHÂN NỮ TRẺ TUỔI VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Khắc Tuyến*, Lê Duy Chí**

TÓM TẮT

U nâu là khối tổn thương xương đơn hoặc đa ổ biểu hiện giai đoạn muộn của bệnh lý xương phụ thuộc cường chức năng cận giáp (HPT-Hyperparathyroidism). Nó được công nhận là một thành phần của bệnh xương chuyển hóa, hay còn được gọi là viêm xơ nang xương hoặc bệnh Von Recklinghausen của xương. HPT lần đầu tiên được mô tả bởi Von Recklinghausen vào năm 1891. Chẩn đoán khối u nâu ngày nay ít gặp hơn vì phát hiện sớm HPT qua kiểm tra sức khỏe định kỳ ở người lớn không có triệu chứng hoặc trong quá trình đánh giá loãng xương. Về mặt mô học, nó có thể giống với bất kỳ tổn thương tế bào khổng lồ nào khác của hàm gây thách thức chẩn đoán và chậm trễ trong điều trị. Chúng tôi báo cáo trường hợp của một bệnh nhân nữ trẻ tuổi (20 tuổi) đến khám tại bệnh viện Quân Y 103 có tổn thương xương đa ổ với mô bệnh học khối xương hàm dưới mô tả là tổn thương tế bào khổng lồ ở xương. Các cuộc kiểm tra sinh hóa sâu hơn và những thay đổi xương trên Xquang đã làm dấy lên nghi ngờ về HPT nguyên phát và được xác nhận trên siêu âm, xạ hình tuyến cận giáp, MRI và PET/CT cho thấy u tuyến cận giáp. Phẫu thuật cắt bỏ khối tuyến cận giáp làm giải phẫu bệnh được thực hiện và chẩn đoán xác định là cường chức năng tuyến cận giáp nguyên phát do u tuyến tuyến cận giáp và tổn thương tế bào khổng lồ xương ở hàm dưới là u nâu liên quan đến cường chức năng tuyến cận giáp nguyên phát (PHPT). Mục đích chính của báo cáo trường hợp này là củng cố vai trò của kiểm tra hàm miệng trong chẩn đoán các bệnh toàn thân và đề xuất phương pháp / thuật toán chẩn đoán khi có tổn thương tế bào khổng lồ trong mẫu sinh thiết. Xem xét các tài liệu cho thấy khối u nâu của hàm miệng liên quan đến PHPT được thảo luận.

Keywords: U nâu, tổn thương tế bào khổng lồ xương, u tuyến tuyến cận giáp, cường chức năng cận giáp nguyên phát.

SUMMARY

MULTIFOCAL OSTEOLYTIC LESIONS OF JAW AS A ROAD MAP TO DIAGNOSIS OF BROWN TUMOR OF HYPERPARATHYROIDISM: A RARE CASE REPORT WITH REVIEW OF LITERATURE

Brown tumor is unifocal or multifocal bone disease which represents terminal stage of hyperparathyroidism (HPT)-dependent bone pathology. It is recognized as a component of metabolic bone disease called osteitis fibrosa cystica generalisata or Von Recklinghausen disease of bone. HPT was first described by Von Recklinghausen in 1891. Brown tumor diagnosis nowadays is less frequently encountered because of early stage detection of HPT. This early

**Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, pháp y, Bệnh viện Quân y 103*

***Bộ môn - Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân y 103*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Tuyến

Email: khactuyenqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.9.2020

Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020

Ngày duyệt bài: 16.11.2020

detection is possible due to routine blood screening in asymptomatic adults or during evaluation of osteoporosis. Histologically, it may resemble any other giant cell lesion of the jaw that imposes diagnostic challenge and delay in treatment. We are introducing a case report of a 20-year-old female patient in 103 Military Hospital presented with multifocal osteolytic lesions in mandible with histopathology depictive of giant cell granuloma. Further biochemical investigations and X-ray skeletal changes raised the suspicion of primary HPT which was confirmed by ultrasound, parathyroid scintigraphy revealing parathyroid adenoma. The main purpose of this case report is to reinforce the role of oral examination in diagnosis of systemic diseases and to propose a diagnostic layout/algorithm when giant cells are present in biopsy specimen. Review of literature showing brown tumor of oral cavity associated with primary HPT is discussed.

Keywords: Brown tumor, giant cell lesion, parathyroid adenoma, parathyroid scintigraphy, primary hyperparathyroidism

I. TỔNG QUAN

Cường chức năng cận giáp là một bệnh trong đó có thể có sự phức tạp, gồm các bất thường về sinh hóa, giải phẫu và lâm sàng [1]. Cường cận giáp (HPT) là do hormone tuyến cận giáp (PTH) tăng cao và được phân loại thành các loại nguyên phát, thứ phát và ít phổ biến hơn là loại thứ ba liên quan đến di truyền [2]. Đó là một tình trạng di truyền gen trội trên nhiễm sắc thể 1q21-q31, vị trí của gen u nội tiết HRPT2 [3]. [4] Trong PHPT, có sự sản xuất quá mức PTH, thường là do u tuyến cận giáp (90%), tăng sản tuyến cận giáp (3%), hoặc ít phổ biến hơn là ung thư biểu mô tuyến của tuyến cận giáp (3%) và hiếm khi liên quan đến hội chứng típ Noonan, MEN típ 1 và 2A [3]. HPT thứ phát liên quan đến tăng tiết bù PTH để đáp ứng với tình trạng hạ calci huyết kéo dài thường thấy ở bệnh nhân suy thận. HPT nguyên nhân thứ 3 là do tăng tiết PTH dai dẳng và nó xuất hiện ở những bệnh nhân có HPT thứ phát lâu dài dẫn đến hoạt động tự chủ của tuyến cận giáp [2]. Loại thứ tư là một biến thể lạc chỗ gặp ở những bệnh nhân có khối u ác tính khác [5] [6].

Hình ảnh lâm sàng trong PHPT thay đổi từ các trường hợp không có triệu chứng đến nặng với biểu hiện tiền hôn mê và hôn mê. Bệnh nặng được mô tả cổ điển như sỏi thận phản ánh tình trạng tích tụ canxi ở thận, bệnh lý xương, loét tá tràng và các triệu chứng giống như sa sút trí tuệ [7]. Những thay đổi chụp X quang ở hàm ít thường xuyên hơn bao gồm sự xuất hiện loãng xương của hàm trên hiếm khi ở hàm dưới (xuất hiện muối và hạt tiêu), lung lay răng, mỏng toàn bộ mảng vỏ não và mất một phần màng cứng [7]. U nâu đa ổ là biến chứng hiếm gặp của HPT với tỷ lệ 0,1% ở xương hàm [8]. Những tổn thương xương này là biểu hiện xương cổ điển của HPT, thường thấy ở các thể nặng với tiêu xương dưới sụn [9]. Các khối u nâu có thể ảnh hưởng đến xương dài, xương đòn, xương bả vai, xương sườn, xương chậu, xương hàm dưới, các xương sọ khác và xương cột sống [10]. Về mặt mô bệnh học, nó giống với u hạt tế bào khổng lồ trung tâm (CGCG), và tên gọi này có nguồn gốc từ màu sắc của mẫu mô thường có màu nâu đỏ sẫm do xuất huyết nhiều và lắng đọng hemosiderin trong khối u. Tuy nhiên, từ "khối u" là một cách viết chưa phù hợp vì nó không phải là một khối u thực sự. Chẩn đoán PHPT dựa trên hình ảnh tế bào khổng lồ trong mô bệnh học cổ điển, nồng độ PTH trong huyết thanh tăng, tăng calci huyết,

giảm phosphat máu và nồng độ phosphatase kiềm bình thường hoặc tăng cao (trong tổn thương xương lan rộng) [11].

Chúng tôi báo cáo một trường hợp của một phụ nữ 20 tuổi đến khám tại bệnh viện Quân y 103 với những tổn thương xương đa ổ với sinh thiết xương hàm dưới là u nâu. Các cuộc điều tra cho thấy đó là khối u nâu liên quan đến PHPT và siêu âm, xạ hình tuyến cận giáp cho thấy u tuyến cận giáp là nguyên nhân của PHPT. Phẫu thuật cắt bỏ được thực hiện và được chẩn đoán xác định u tuyến cận giáp trên mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Bài báo này trình bày những thách thức chẩn đoán liên quan đến tổn thương tiêu xương trên X quang và chẩn đoán phân biệt tổn thương tế bào khổng lồ về mặt mô bệnh học đồng thời đề xuất thuật toán chẩn đoán. Tổng quan tài liệu cho thấy khối u nâu của khoang miệng liên quan đến PHPT được thảo luận ở phần sau đây [Bảng 1].

Bảng 1: Hồi cứu y văn 10 năm về khối u nâu ở hàm kết hợp với cường cận giáp nguyên phát cho đến năm 2018.

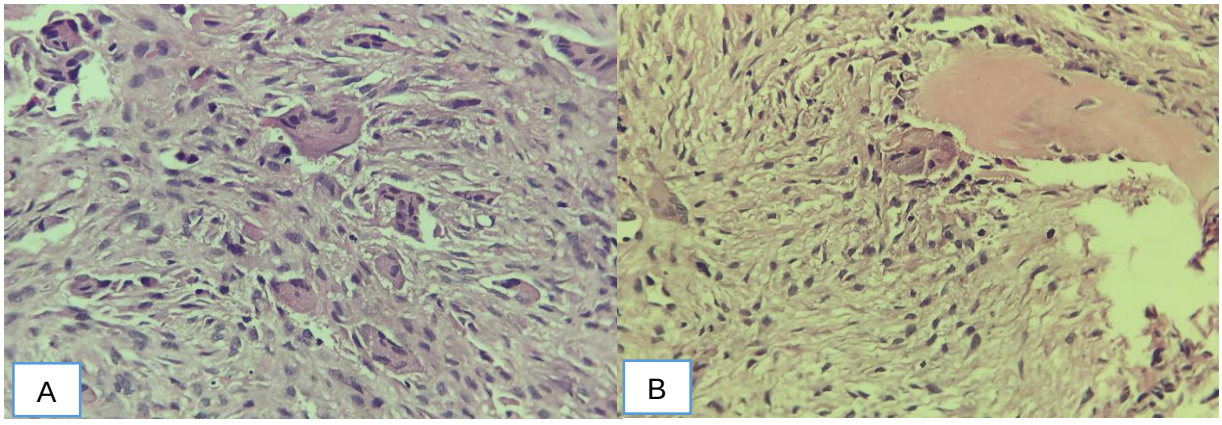
STT	Năm và tác giả	Tuổi/ giới	Nồng độ Calci máu	Nồng độ Phospho máu	Nồng độ PTH	Nguyên nhân	Điều trị
1	Proimos E 2009	42/ Nữ	13,2 mg/dl (tăng)	1,9 mg/dl (giảm)	920 pg/ml (tăng cao)	U tuyến tuyến cận giáp	Nội khoa
2	B. Chami et al. 2011	43/ nữ	148 mg/l (tăng)	17 mg/l (giảm	8608 pg/ml (tăng rất cao)	U tuyến tuyến cận giáp	Phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp
3	Soundarya 2011	60/ nam	7,7 mg/dl (bình thường)	2,9 mg/dl (bình thường)	121 pg/ml (tăng nhẹ)	-	Phẫu thuật cắt u hoàn toàn
4	Elbuken G 2014	50/nam	10,6 mg/dl (bình thường)	1,9 mg/dl (giảm)	355 pg/ml (tăng cao)	U tuyến tuyến cận giáp	Phẫu thuật cắt u tuyến cận giáp
5	Shetty AD 2014	22/nữ	12,5 mg/dl (tăng)	-	452,5 pg/ml (tăng)	Tăng sản tuyến cận giáp	Phẫu thuật cắt bỏ khối tại tuyến cận giáp và nạo tổn thương xương
6	Abhishek 2014	34/nam	12 mg/dl (tăng)	6,7 mg/dl (tăng)	314 pg/ml (tăng)	U tuyến tuyến cận giáp	-
7	Rao 2016	55/nữ	11,3 mg/dl (tăng)	-	210 pg/ml (tăng)	U tuyến tuyến cận giáp	Cắt bỏ tuyến cận giáp một phần
8	B. Gogolewski	27/nữ	1,8 mmol/L (bình	-	653 pg/ml (tăng)	U tuyến tuyến cận	Cắt bỏ tuyến cận giáp dưới

	2017		thường: 0,98-1,21mmol/L)			giáp	phải
9	Kalapala L. 2016	42/nữ	13,1 mg/dl (tăng)	10 mg/dl (tăng)	711 pg/ml (tăng)	U tuyến tuyến cận giáp	-
10	Marcelo P 2017	35/nam	-	-	502,8 pg/ml (tăng)	-	Nạo khoét tổn thương
11	Manoharan 2017	46/nữ	12,9 mg/dl (tăng)	2,1 mg/dl (giảm)	1900 pg/ml (tăng cao)	U tuyến tuyến cận giáp	Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương
12	Ojha SS 2018	62/nữ	3,16 mmol/L (tăng)	-	516 pg/ml (tăng)	U tuyến tuyến cận giáp	Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 20 tuổi đến khám tại Bệnh viện Quân y 103 với lý do đau xương cánh tay, xương hàm, xương đùi sau ngã được tiến hành chụp X quang phát hiện tổn thương xương đa ổ ở xương hàm, cánh tay, cẳng tay, xương đùi, cột sống, cánh chậu hai bên.... trong đó tổn thương rõ hơn ở xương hàm. Chẩn đoán phân biệt giữa CGCG, HPT, đa u tủy và ung thư biểu mô di căn đã được xem xét.

Sinh thiết khối tổn thương ở xương hàm dưới được tiến hành, với hình ảnh vi thể là tổn thương với nhiều tế bào khổng lồ đa nhân (tế bào chất ưa toan nhẹ và 8-10 nhân nằm ở trung tâm) phân bố lan tỏa. Hình ảnh mô bệnh học gợi ý tổn thương tế bào khổng lồ xương và chẩn đoán phân biệt về mô bệnh học được đưa ra gồm CGCG, HPT, u tế bào khổng lồ xương, loạn sản xơ xương hàm và nang xương phình mạch được đưa ra. Cần kiểm tra thêm bệnh nhân lâm sàng và cận lâm sàng để xác định bản chất.

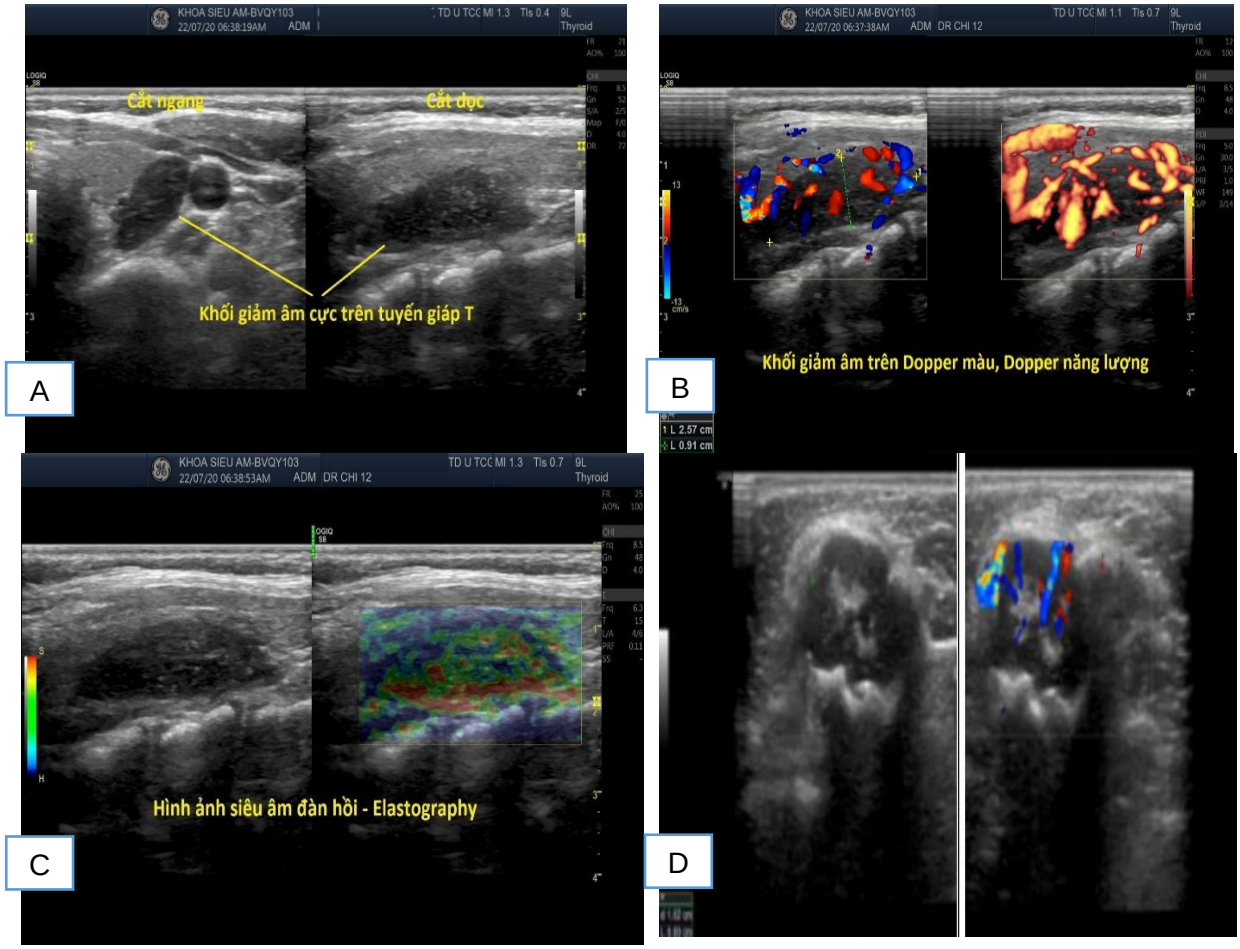


Hình 1: Hình ảnh mô bệnh học tổn thương xương hàm dưới cho thấy tổn thương nhiều tế bào khổng lồ đa nhân ở xương trên nền các tế bào hình thoi và sợi xơ (A và B).

Bệnh nhân được tiến hành làm các xét nghiệm như siêu âm tuyến cận giáp, xét nghiệm máu, xạ hình tuyến cận giáp, chụp MRI, PET/CT.

Xét nghiệm máu: Ca TP: 3,13 mmol/L, PTH: 1800 pg/ ml

Siêu âm: Siêu âm gần cực trên thuỳ trái tuyến giáp có khối giảm âm ranh giới rõ nằm sát bao tuyến giáp và động mạch cảnh chung trái kích thước 9 x 26mm, có mạch máu nuôi. Siêu âm đàn hồi mô mềm, mẫu màu ES 2.



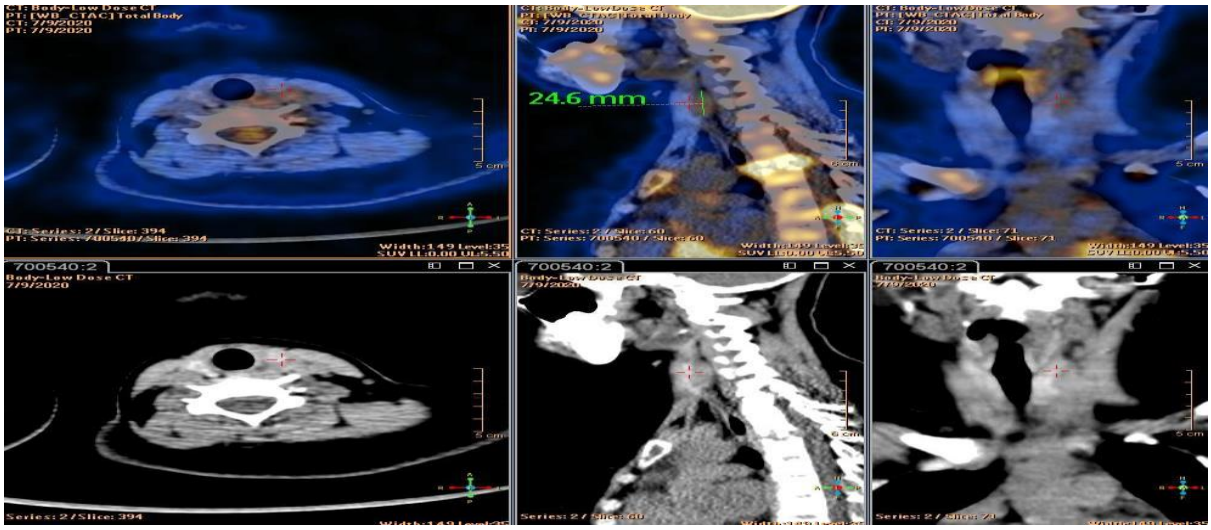
Hình 2: Siêu âm tuyến giáp, cận giáp (A,B,C) và xương hàm dưới (D)
A, Siêu âm tuyến giáp, cận giáp với đầu dò Linear tần số 7-15Mhz thấy hình ảnh khối giảm âm gần cực trên thùy trái tuyến giáp.
B, Khối giảm âm tăng tín hiệu mạch trên Doppler màu, Doppler năng lượng, kích thước khối 9 *26mm.
C, Hình ảnh siêu âm đàn hồi mô bán định lượng (Strain Elastography) mẫu màu ES2 mô mềm
D, Hình ảnh xương hàm dưới: bờ nham nhở mất liên tục

Xạ hình tuyến cận giáp: cho thấy u tuyến cận giáp ở đường giữa trước cổ thấp hơn tuyến giáp.

MRI: Vị trí tuyến cận giáp bên trái có cấu trúc khối KT 17x 19mm, tăng tín hiệu sau tiêm thuốc cản từ

PET/CT: Tăng hấp thu 18-FDG ở nhiều vị trí xương và tăng hấp thu nhẹ FDG tương ứng vị trí tuyến cận giáp.

Dựa trên các tổn thương tiêu xương đa ổ, tổn thương tế bào khổng lồ xương trên sinh thiết xương hàm, tăng calci huyết và PTH tăng cao, kết luận hội chẩn là u nâu của PHPT đã được đưa ra.



Hình 3: Hình ảnh PET/CT

Tăng hấp thu 18-FDG ở nhiều vị trí xương và tăng hấp thu nhẹ FDG tương ứng vị trí tuyến cận giáp.

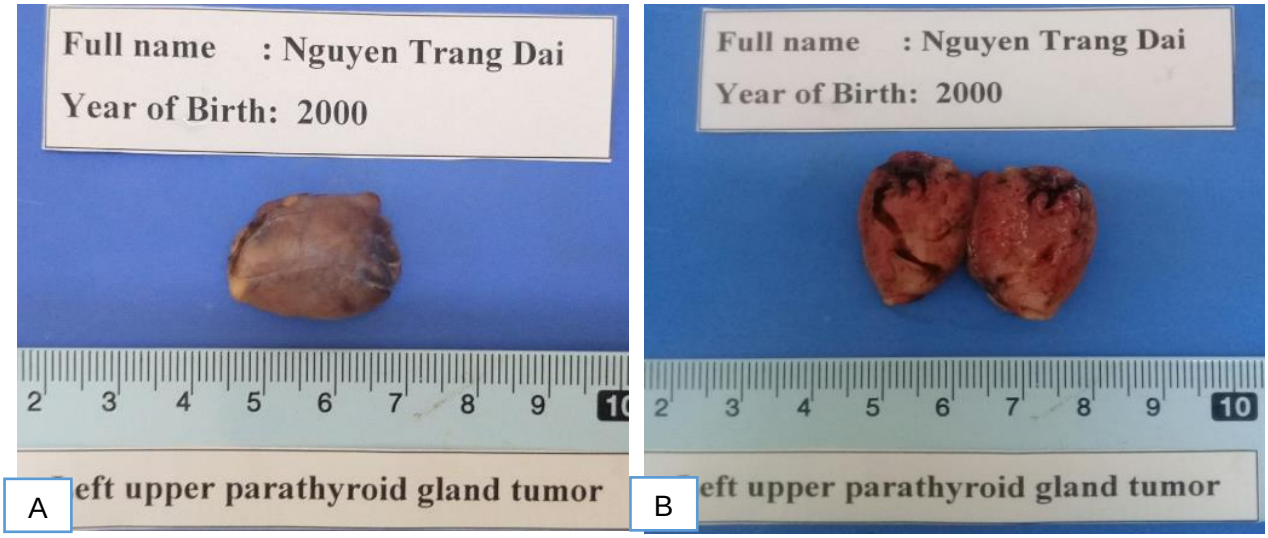
Hướng xử trí: Tại khoa phẫu thuật Lồng ngực, Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt khối u tuyến cận giáp trái. Tại trung tâm chấn thương chỉnh hình, bệnh nhân được ghép xương đồng loại – xương cánh tay trái, điều trị giảm đau.

Giải phẫu bệnh:

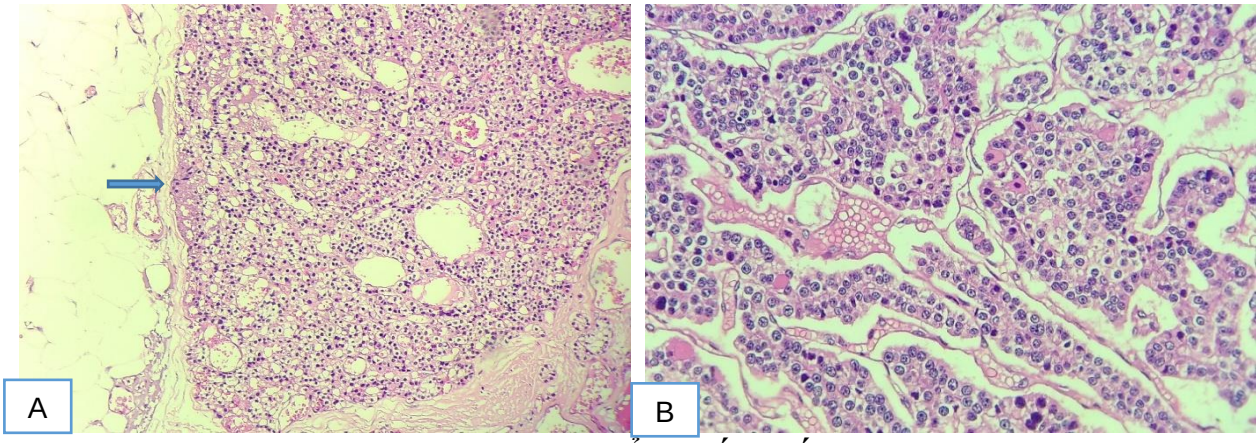
+ **Đại thể:** khối u hình bầu dục, kích thước 26 *15mm, mặt cắt thuần nhất màu nâu xám

+ **Vi thể:** U có vỏ xơ bao bọc rõ. Cấu trúc u gồm các tế bào biểu mô tăng sinh, sắp xếp giống tuyến, có nơi thành đám, có nơi gợi cấu trúc nhú. Giữa các đám, các dải có nhiều mao mạch máu. Nhân tế bào khá đều, một số có nhân lớn. Nhân chia hiếm.

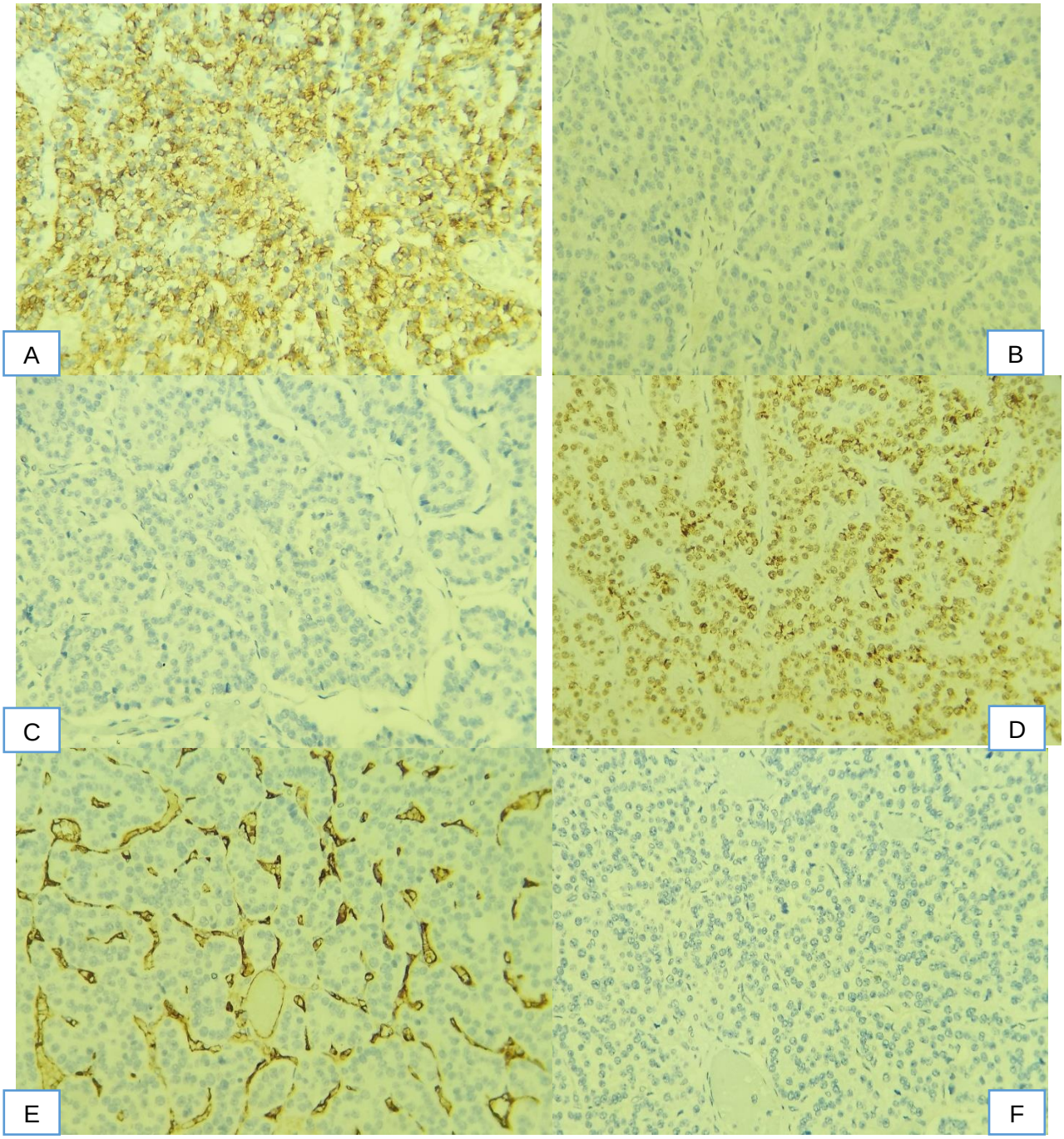
Hóa mô miễn dịch: Các tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa với Chromogranin A và GATA 3, âm tính với Synaptophysin, TTF1, Thyroglobulin Calcitonin. Ki67 dương tính với tỷ lệ thấp (<1%). CD34 làm nổi bật rõ mạch máu trong u cho thấy đây là khối u rất giàu mạch máu.

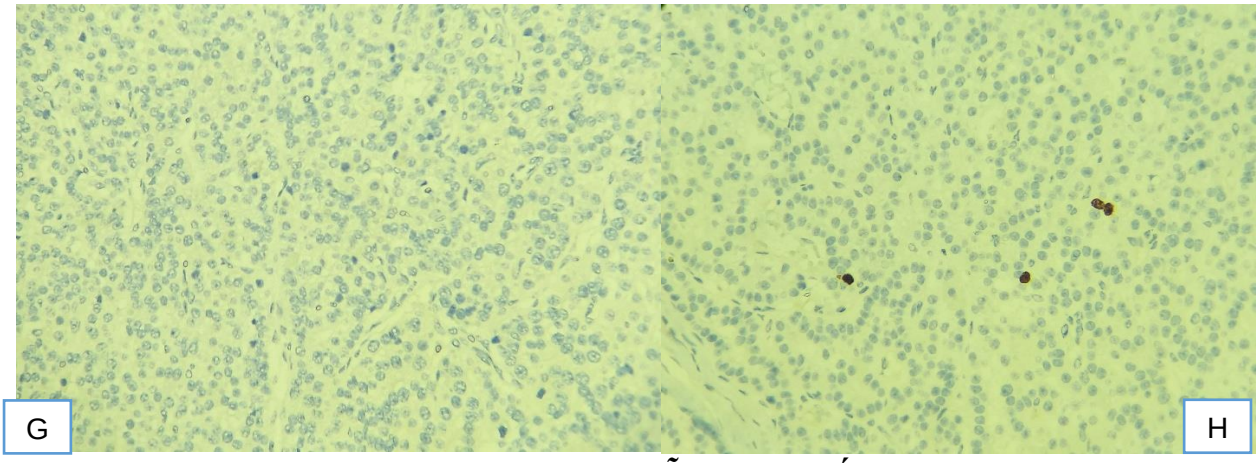


Hình 4: Hình ảnh đại thể u tuyến cận giáp
A, U có hình bầu dục được bao bọc bởi vỏ xơ mảnh
B, Mặt cắt u màu nâu xám, có vùng xuất huyết



Hình 5: Hình ảnh vi thể u tuyến tuyến cận giáp
A, U được bao bọc bởi vỏ xơ mảnh (mũi tên xanh)
B, Cấu trúc u chủ yếu là tế bào chính tăng sản sắp xếp giống tuyến, có nơi thành đám, có nơi gợi cấu trúc nhú, xen kẽ có rải rác tế bào ưa acid. Nhân tế bào nhỏ đều.
U giàu mạch máu.


A
B
C
D
E
F



Hình 6: Hình ảnh hóa mô miễn dịch u tuyến cận giáp
A, Chromogranin A dương tính mạnh lan tỏa
B, Synaptophysin âm tính
C, TTF1 âm tính
D, GATA3 dương tính mạnh, lan tỏa
E, CD34 âm tính với tế bào u, dương tính với mạch máu trong u cho thấy đây là khối u rất giàu mạch máu.
F, Thyroglobulin âm tính
G, Calcitonin âm tính
H, Ki67 dương tính với tỷ lệ thấp

Cuối cùng, chẩn đoán xác định được đưa ra là bệnh nhân có khối u tuyến tuyến cận giáp nguyên phát ở giai đoạn muộn gây nên tình trạng tổn thương xương đa ổ, trong đó ở xương hàm dưới có tổn thương là u nâu.

Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi thường xuyên sau khi ra viện.

IV. BÀN LUẬN

Recklinghausen (1891) ghi nhận ca lâm sàng đầu tiên về những thay đổi xương liên quan đến HPT và được gọi là viêm xơ nang xương [12]. Sự liên quan đến xương là biểu hiện muộn của HPT. Tỷ lệ tổn thương xương đã giảm từ 80% trước đây xuống còn 15% hiện nay. Điều này có thể là do theo dõi sinh hóa nồng độ canxi huyết thanh [8]. Tuy nhiên, Kar và cộng sự đã báo cáo 40 trường hợp liên quan đến xương nói chung [13]. Tổn thương xương cổ điển là tiêu xương, nang xương, u nâu, loãng xương toàn thân gặp ở <5% trường hợp [5]. Khối u nâu chiếm 10% tổng số tổn thương xương với tỷ lệ 0,1% ở hàm [8]. Các khối u nâu là các tổn thương không u do chuyển hóa xương bất thường trong HPT. Thuật ngữ "u nâu" cho các tổn thương xương trong HPT lần đầu tiên được đặt ra bởi Jaffe [14]. Chúng đã được mô tả ở cả HPT nguyên phát (4,5%) và thứ phát (1,5% –1,7%) do sự mất cân bằng của hoạt động tạo xương và hủy xương với sự tiêu xương vượt quá quá trình tạo xương [15].

Có khối u nâu gặp ở nữ giới nhiều hơn so với nam giới. Tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi với hầu hết các trường hợp được báo cáo trong hơn 50 năm và cao hơn ở phụ nữ sau mãn kinh [7]. Điều này có thể là do sự mất

cân bằng nội tiết tố có thể phổ biến hơn ở nữ giới hơn nam giới [8]. Trường hợp hiện tại là một phụ nữ tương đối trẻ tuổi (20 tuổi).

Các triệu chứng lâm sàng của khối u nâu có thể là một khối sưng không có triệu chứng hoặc một khối ngoại tiết gây đau đớn với các triệu chứng liên quan của tăng calci huyết ("đau xương / gãy xương, sỏi thận"). Trường hợp của chúng tôi chỉ biểu hiện đau xương như một triệu chứng của tăng calci huyết có thể là do nồng độ calci huyết thanh tăng nhẹ trên mức bình thường 3,13 mmol / L trong trường hợp hiện tại). Khối u nâu ở xương hàm hiếm gặp ở hàm dưới (4,5%), phổ biến hơn hàm trên [11], [16]. Ca lâm sàng của chúng tôi gặp tổn thương u nâu ở hàm dưới. Trên X quang, khối u nâu không biểu hiện bất kỳ đặc điểm đặc trưng nào như biểu hiện của tổn thương xương. Trường hợp hiện tại cũng cho thấy các tổn thương tiêu xương đa ổ ở xương hàm, cánh tay, cẳng tay, xương đùi, cột sống, cánh chậu hai bên. Những tổn thương xương này được giải thích trên cơ sở tăng nồng độ PTH trong máu dẫn đến tăng tiêu xương chủ yếu ở vỏ xương. Điều này có thể giải thích tại sao ưu thế đối với hàm trên hơn hàm dưới [17].

Các chẩn đoán phân biệt có khả năng xảy ra nhất là u và nang răng, các bệnh lý truyền nhiễm (áp xe xương và viêm tủy xương), bệnh xương chuyển hóa (HPT), di căn từ u không rõ nguyên phát, đa u tủy, u xương nguyên phát và nang (nang xương đơn thuần, u hạt bạch cầu ái toan, bệnh mô bào Langerhans và các tổn thương tế bào khổng lồ) [16]. Trường hợp hiện tại có biểu hiện đau xương và tổn thương xương đa ổ dẫn đến chẩn đoán phân biệt trên X quang với HPT, đa u tủy và ung thư biểu mô di căn từ u không rõ nguyên phát. Hình ảnh mô bệnh học tương tự như các tổn thương tế bào khổng lồ khác của hàm [Bảng 2] do đó loại trừ đa u tủy và ung thư biểu mô di căn từ u không rõ nguyên phát. Nó nên được phân biệt với các khối u tế bào khổng lồ thực sự khác của xương, và nó đại diện cho u hạt hơn là một ung thư thực sự [18].

Bảng 2: Chẩn đoán phân biệt các tổn thương tế bào khổng lồ ở xương

STT	Các tổn thương tế bào khổng lồ	Tuổi	Giới	Vị trí	Nồng độ Calci máu	Nồng độ Phospho máu
1	U hạt tế bào khổng lồ trung tâm (Tổn thương không u)	<30 tuổi	Nữ>nam	Dành riêng cho xương hàm. Chủ yếu ở xương hàm trước trên vượt qua đường giữa	Bình thường	Bình thường
2	U tế bào khổng lồ xương lành tính	30-40 tuổi	Nam>nữ	Hiếm khi ở hộp sọ	Bình thường	Bình thường
3	Cường chức năng tuyến cận giáp nguyên phát **(Ca lâm sàng của chúng tôi)**	Tuổi già	Nữ>nam	Xương dài, xương đòn, xương bả vai, xương sườn, xương chậu, xương hàm dưới, các xương sọ khác và xương cột	Tăng	Giảm

				sống		
4	Cường chức năng tuyến cận giáp thứ phát	Tuổi già	Nữ>nam	Giống PHPT	Giảm	Tăng
5	Nang xương phình mạch	< 20 tuổi	Nam=nữ	Gần như mọi bộ phận của bộ xương, xương dài, cột số -phổ biến. Xương hàm trên> xương hàm dưới	-	-
6	Cherubism	2-4 tuổi	Nữ>nam	Xương hàm trên với xương hàm dưới	Bình thường	Bình thường

Có một dạng gần giống HPT liên quan đến khối u hàm, trong đó mô học của khối u hàm cho thấy một u xơ tạo xương (liên quan đến đột biến gen HRPT2). Điều này có thể dễ dàng phân biệt với các khối u nâu trên mô học ở trường hợp u nâu điển hình [19]. Ca bệnh của chúng tôi là ở bệnh nhân trẻ tuổi, tổn thương trên mô bệnh chủ yếu là tế bào khổng lồ đa nhân trên nền các tế bào hình thoi nhưng không có hiện tượng chảy máu cũ điều này làm cho các nhà giải phẫu bệnh không rõ định hướng đến một tổn thương đặc hiệu nào trên mẫu sinh thiết ở xương hàm. Chính vì vậy chẩn đoán phân biệt được đưa ra, loại trừ các chẩn đoán phân biệt khác, chẩn đoán PHPT được thực hiện dựa trên kiểm tra lâm sàng, X quang và sinh hóa [5]. Trên xét nghiệm máu nồng độ PTH tăng cao (1800pg/ml) cho thấy có cường chức năng tuyến cận giáp. Vấn đề đặt ra là cần xác định cường chức năng tuyến giáp nguyên phát hay thứ phát. Các kỹ thuật siêu âm, chụp CT, MRI hoặc xạ hình tuyến cận giáp cũng có thể được sử dụng để phát hiện bệnh lý nguyên phát tại tuyến cận giáp [8]. Ở bệnh nhân này, siêu âm vùng cổ cho thấy gần cực trên thuỳ trái tuyến giáp có khối giảm âm ranh giới rõ nằm sát bao tuyến giáp và động mạch cảnh chung trái kích thước 9 x 26mm, có mạch máu nuôi. Siêu âm đàn hồi mô mềm, mẫu màu ES 2. Xạ hình tuyến cận giáp là một trong những phương thức hình ảnh ưa thích nhất để xác định vị trí các tuyến cận giáp bị bệnh trước khi phẫu thuật [18]. Trong trường hợp hiện tại, xạ hình tuyến cận giáp cho thấy u tuyến cận giáp ở đường giữa trước cổ thấp hơn tuyến giáp. Vị trí hay gặp u tuyến cận giáp là ở thùy dưới, ở ca bệnh này chúng tôi gặp khối tổn thương ở thùy trên.Trên hình ảnh MRI thấy vị trí tuyến cận giáp bên trái có cấu trúc khối KT 17x 19mm, tăng tín hiệu sau tiêm thuốc cản từ. Trên PET/CT thấy tăng hấp thu 18-FDG ở nhiều vị trí xương.

Dựa trên các tổn thương tiêu xương đa ổ, tổn thương tế bào khổng lồ xương trên sinh thiết xương hàm, tăng calci huyết và PTH tăng cao, và chẩn đoán hình ảnh như đã nêu trên, kết luận hội chẩn là u nâu của PHPT đã được đưa ra.

Việc điều trị HPT là bước đầu tiên trong việc quản lý khối u nâu. Có sự thống nhất về việc lựa chọn điều trị PHPT là phẫu thuật cắt tuyến cận giáp; tuy nhiên, các ý kiến được phân chia về việc điều trị các tổn thương xương. Các tác giả như Scott et al. tin rằng các tổn thương xương biến mất tự nhiên sau khi cắt bỏ tuyến cận giáp bị bệnh; [20] Martínez-Gavidia và cộng sự khuyến cáo

điều trị ban đầu bằng corticosteroid toàn thân để giảm kích thước khối u, sau đó là phẫu thuật cắt bỏ tổn thương còn sót lại [21]. Trong trường hợp nang bị phá hủy lớn, hoặc trong trường hợp tổn thương tiếp tục kéo dài hơn 6 tháng, hoặc có sự gián đoạn chức năng của cơ quan bị ảnh hưởng, hoặc tiến triển mặc dù đã kiểm soát chuyển hóa đầy đủ, Yamazaki và cộng sự đề nghị nạo và tạo mô khối tổn thương [22]. Trong trường hợp của chúng tôi, phẫu thuật cắt bỏ khối u tuyến cận giáp được thực hiện. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của khối u cho thấy đó là một khối u tuyến tuyến cận giáp. Hình ảnh đại thể cho thấy đó là khối u hình bầu dục, kích thước 26 *15mm, mặt cắt thuần nhất màu nâu xám. Hình ảnh vi thể cho thấy u có vỏ xơ bao bọc rõ, cấu trúc u gồm các tế bào biểu mô tăng sinh, sắp xếp giống tuyến, có nơi thành đám, có nơi gợi cấu trúc nhú, giữa các đám, các dải có nhiều mao mạch máu, rải rác tế bào ưa acid, nhân tế bào khá đều, một số có nhân lớn, nhân chia hiếm. Hình ảnh hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa với Chromogranin A và GATA 3, âm tính với Synaptophysin, TTF1, Thyroglobulin, Calcitonin. Ki67 dương tính với tỷ lệ thấp (<1%). CD34 làm nổi bật rõ mạch máu trong u cho thấy đây là khối u rất giàu mạch máu. Với TTF1 và Thyroglobulin âm tính cho thấy đây không phải là khối u có nguồn gốc của tế bào nang của tuyến giáp. Calcitonin âm tính cho phép loại trừ ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy. Trên hình ảnh mô bệnh học cho thấy các tế bào có nhân nhỏ đều, sắp xếp tạo giả tuyến và thành đám, có nơi gợi nhú, không thấy hình ảnh xâm nhập mạch máu, vỏ xơ, nhân chia hiếm kết hợp trên hóa mô miễn dịch với Ki67 dương tính với tỷ lệ thấp phù hợp với tổn thương lành tính. Kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch như trên cho thấy sự phù hợp với u tuyến tuyến cận giáp.

V. KẾT LUẬN

Mặc dù với thời đại ngày càng phát triển, việc chẩn đoán HPT thường được thực hiện ở người lớn không có triệu chứng trên cơ sở các xét nghiệm sinh hóa thường quy, tuy nhiên, trong một số trường hợp hiếm hoi, HPT có thể biểu hiện dưới dạng tổn thương xương do tiêu xương ở giai đoạn muộn của cường chức năng cận giáp. Vì vậy, HPT nên được quan tâm trong chẩn đoán phân biệt với các tổn thương tiêu xương, đặc biệt là tiêu xương đa ổ. Hơn nữa, các tổn thương tế bào khổng lồ trong báo cáo sinh thiết phải được đối chiếu với kết quả khám lâm sàng, xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh. Nếu không, lỗi chẩn đoán hoặc sự chậm trễ trong chẩn đoán có thể xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Marcelo P, Gustavo B, Roberto S, Fábio R, Jonathan P, Hugo M, et al.** Brown tumour revealed: A literature review with a case study. Biomed J Sci Tech Res 2017;1:1933-7.
2. **Maitra M.** The endocrine system. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.
3. **Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C.** Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. Front Horm Res 2019;51:40-51.
4. **Pawlak W, Bohdanowicz-Pawlak A, Bolanowski M, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Luczak K.** Primary hyperparathyroidism presenting as a giant cell tumor of the jaws. Neuro Endocrinol Lett 2013;34:107-10.
5. **Guimarães AL, Marques-Silva L, Gomes CC, Castro WH, Mesquita RA, Gomez RS.**

Peripheral brown tumour of hyperparathyroidism in the oral cavity. Oral Oncol Extra 2006;42:91-3.

6. **Crenshaw TD, Rortvedt LA, Hassen Z.** Triennial growth symposium: A novel pathway for Vitamin D-mediated phosphate homeostasis: Implications for skeleton growth and mineralization. J Anim Sci 2011;89:1957-64.
7. **Regezi JA, Sciubba J, Jordan RC. Oral Pathology:** Clinical Pathologic Correlations. Missouri: Elsevier Health Sciences; 2016.
8. **Kalapala L, Keerthi Sai S, Babburi S, Venigalla A,** Pinisetti S, Kotti AB, et al. An endocrine jaw lesion: Dentist perspective in diagnosis. Case Rep Dent 2016;2016:1-5.
9. **Scarano A, Sinjari B, Artese L, Fanali S, Carinci F.** Mandible brown tumor caused by primary hyperparathyroidism. Eur J Inflamm 2011;1 Suppl 1:101-4.
10. **Gogolewski B, Jedrusik-Pawlowska M,** Drozdzowska B. Multifocal brown tumor of the maxilla and mandible in primary hyperparathyroidism-diagnostic challenges and literature review. Dent Med Probl 2017;54:429-34.
11. **Marx RE, Stern D.** Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment. Hanover Park, IL: Quintessence Publication. Co.; 2012.
12. **Rao KI, Priya NS, Rao K, Ashwin DP.** Brown tumor of mandible in association with primary hyperparathyroidism. Indian J Oral Sci 2016;7:54.
13. **Kar DK, Gupta SK, Agarwal A,** Mishra SK. Brown tumor of the palate and mandible in association with primary hyperparathyroidism. J Oral Maxillofac Surg 2001;59:1352-4.
14. **Nair PP, Gharote HP, Thomas S, Guruprasad R, Singh N.** Brown tumour of the jaw. BMJ Case Rep 2011;2011. pii: bcr0720114465.
15. **Chami B, Benrachadi L, El Omri N, El Qatni M, El Wady W, El** Mohtarim B. Brown tumor of the palate as first manifestation of primary hyperparathyroidism: A case report. Méd Buccale Chir Buccale 2011;17:287-91.
16. **Proimos E, Chimona TS, Tamiolakis D, Tzanakakis MG, Papadakis CE.** Brown tumor of the maxillary sinus in a patient with primary hyperparathyroidism: A case report. J Med Case Rep 2009;3:7495.
17. **Indumati Rao KR, Priya NS, Rao K,** Ashwin DP. Brown tumor of mandible in association with primary hyperparathyroidism. Indian J Oral Sci 2016;7:54-8.
18. **Shetty AD, Namitha J, James L.** Brown tumor of mandible in association with primary hyperparathyroidism: A case report. J Int Oral Health 2015;7:50-2.
19. **Soundarya N, Sharada P, Prakash N, Pradeep G.** Bilateral maxillary brown tumors in a patient with primary hyperparathyroidism: Report of a rare entity and review of literature. J Oral Maxillofac Pathol 2011;15:56-9.
20. **Scott SN, Graham SM, Sato Y, Robinson RA**. Brown tumor of the palate in a patient with primary hyperparathyroidism. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:91-4.
21. **Martínez-Gavidia EM, Bagán JV, Milián-Masanet MA,** Lloria de Miguel E, Pérez-Vallés A. Highly aggressive brown tumour of the maxilla as first manifestation of primary hyperparathyroidism. Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29:447-9.
22. **Yamazaki H, Ota Y, Aoki T, Karakida K.** Brown tumor of the maxilla and mandible: progressive mandibular brown tumor after removal of parathyroid adenoma. J Oral Maxillofac Surg 2003;6:719-22. doi: 10.1053/joms.2003.50142

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ NANG DI CĂN GAN ĐƠN ĐỘC BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Khắc Tuyến*, Trần Đức Chiến**

TÓM TẮT

Ung thư tuyến giáp biệt hóa cao (WDTC) thường không có triệu chứng trên lâm sàng, tiên lượng tốt và thời gian sống lâu dài. Tuy nhiên, di căn xa của WDTC thường là một biến cố nghiêm trọng và là nguyên nhân gây ra hầu hết các trường hợp tử vong đặc hiệu của bệnh. Các vị trí chủ yếu của di căn xa là phổi và xương, hiếm gặp ở não, vú, gan, thận, cơ và da. Tuy nhiên, phát hiện ra di căn hiếm gặp từ WDTC có tác động đáng kể đến việc ra quyết định lâm sàng và tiên lượng của bệnh nhân. Các trường hợp di căn ở nội tạng thường gặp khi bệnh tiến triển di căn nhiều vị trí. Chúng tôi xin trình bày ca lâm sàng một bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang di căn gan đơn độc. Trường hợp này làm nổi bật tầm quan trọng của việc duy trì giám sát thận trọng bệnh nhân WDTC và minh họa khả năng di căn duy nhất tại các vị trí không mong muốn. Cần có các nghiên cứu sâu hơn để hiểu tính chất sinh học của một số WDTC dẫn đến phát triển di căn xa và để dự đoán tốt hơn về sự tiến triển của bệnh.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang, Di căn gan.

SUMMARY

SOLITARY LIVER METASTASIS FROM FOLLICULAR THYROID CARCINOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Well-differentiated thyroid cancer (WDTC) is usually asymptomatic with a good prognosis and a long lifespan. However, distant metastasis of WDTC is often a serious event and the cause of most of the disease-specific deaths. The principal sites of distal metastasis are the lungs and bones, rare in the brain, breast, liver, kidneys, muscles, and skin. However, the discovery of rare metastases from WDTC has a significant impact on the patient's clinical decision-making and prognosis. Visceral metastases are common when the disease has progressed to multiple site metastases. Here, we report a case of primary follicular carcinoma of the thyroid with isolated liver metastasis at presentation. This case highlights the importance of maintaining vigilant surveillance of patients with WDTC, and illustrates the possibility of unique metastasis at unexpected sites. Further studies are needed to understand the organ tropism of some WDTC leading to distant metastases development and to better prediction of an aggressive course.

Keyword: Follicular thyroid carcinoma, Liver metastasis.

I. GIỚI THIỆU

Ung thư biểu mô thể nhú và thể nang của tuyến giáp thường được gọi chung là ung thư tuyến giáp biệt hóa, được đặc trưng bởi một quá trình tiến triển chậm, và tỷ lệ sống sót

**Bộ môn - Khoa giải phẫu bệnh lý, pháp y, Bệnh viện Quân y 103*

***Bộ môn - Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Quân y 103*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Tuyến

Email: khactuyenqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.9.2020

Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020

Ngày duyệt bài: 16.11.2020

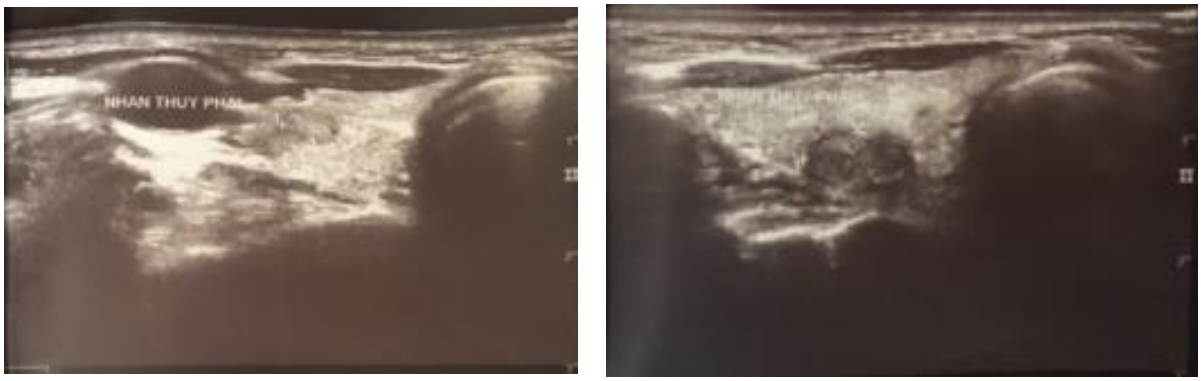
sau 10 năm cao tới 80–95%. Di căn xa được thấy với tỷ lệ xuất hiện được báo cáo nằm trong khoảng từ 4 đến 15%. WDTC hiếm khi biểu hiện di căn xa ngay từ đầu. Vị trí di căn xa phổ biến nhất là phổi, tiếp theo là xương. Các vị trí di căn xa khác là tương đối hiếm như di căn não,vú, gan, thận, cơ và da. Sự hiện diện của di căn xa là yếu tố tiên lượng xấu với chỉ 50% bệnh nhân di căn sống sót sau 10 năm. Trong một cuộc khảo sát trong khoảng thời gian từ năm 1988 đến năm 2009, nghiên cứu cơ sở dữ liệu về dịch tễ học và kết quả cuối cùng (SEER), tổng cộng 1291 bệnh nhân DTC di căn khi được chẩn đoán là được xác định, chiếm tỷ lệ là 2,2% [1]. Di căn đường tiêu hóa của ung thư tuyến giáp rất không phổ biến và chiếm 0,5 đến 1% tất cả các trường hợp di căn xa [2]. Trong hệ thống tiêu hóa, gan là vị trí phổ biến nhất của sự lây lan thứ phát và chiếm khoảng 0,5% tổng số các trường hợp di căn xa có nguồn gốc từ WDTC [3]. Di căn gan là thường phát hiện muộn liên quan đến triệu chứng nghiêm trọng và tiến triển nhanh đến tử vong [4]. Gan di căn thường xảy ra trong bối cảnh lâm sàng với di căn rộng rãi. Rất ít trường hợp (bốn trường hợp theo chúng tôi tìm kiếm cơ sở dữ liệu y tế) của WDTC với di căn gan đơn độc đã được báo cáo cho đến nay [5], [6], [7]. Ở đây chúng tôi báo cáo một trường hợp mới được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang di căn gan đơn độc gây ra với bối cảnh lâm sàng là bệnh nhân xuất hiện nang gan kích thước lớn, điều trị hút dịch không đỡ và cần phẫu thuật cắt bỏ khối nang gan.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 57 tuổi vào viện vì lý do đau hạ sườn phải. Đi khám phát hiện nang gan phải đã được dẫn lưu dịch nang gan phải 2 lần nhưng không đỡ. Các nhà phẫu thuật viên tiến hành cắt khối nang gan làm giải phẫu bệnh lý. Bệnh phẩm sau đó được làm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch với các dấu ấn TTF1, Thyroglobulin và chẩn đoán là di căn ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang vào gan, cần kiểm tra lâm sàng để chẩn đoán xác định và loại trừ tuyến giáp lạc chỗ. Sau đó chúng tôi tiến hành làm các xét nghiệm siêu âm tuyến giáp, xét nghiệm Hormon tuyến giáp, xạ hình toàn thân. Tiến hành FNA làm xét nghiệm tế bào học tuyến giáp kết quả là u tân sản thể nang (nhóm IV theo Bethesda 2018). Cuối cùng chúng tôi tiến hành hội chẩn và đưa ra phương pháp điều trị là cắt tuyến giáp hoàn toàn làm giải phẫu bệnh lý. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang được xác định. Kết hợp kết quả các chuyên ngành chúng tôi đưa ra chẩn đoán cuối cùng là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang di căn gan. Hướng xử lý tiếp theo là điều trị I-131.

- Siêu âm tuyến giáp:

Thùy phải tuyến giáp kích thước 1,44 x 1,66 x 4,69 cm, đậm độ echo đều, tại mặt sau 1/3 giữa có 1 nhân đặc, rải rác calci hóa thô, kích thước 0,93 x 0,59 x 0,92 cm (TI-RADS 4) và 1/3 dưới có 1 nhân đặc đồng âm, không có vôi hóa, kích thước 0,52 x 0,38 x 0,51 cm (TI-RADS 3). Thùy trái tuyến giáp kích thước 1,26 x 0,97 x 4,13 cm, đậm độ echo đều, không giảm âm, không có hình ảnh nhân.



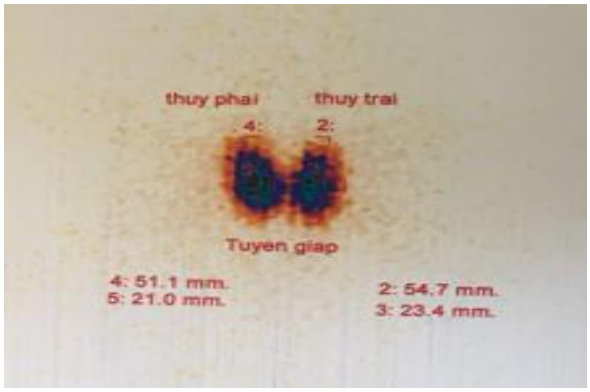
A ***B***

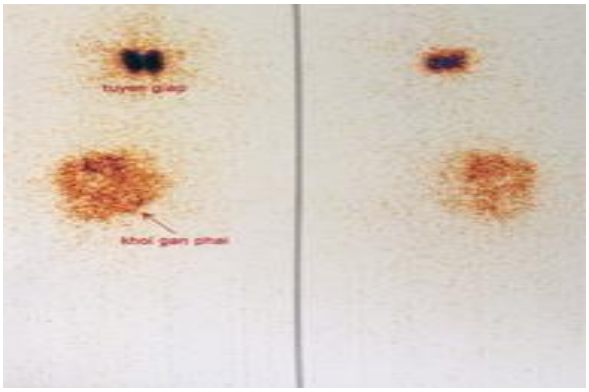
Hình 1: Hình ảnh siêu âm tuyến giáp

- Xét nghiệm hormone tuyến giáp: FT3: 5,49 pmol/l; FT4: 3,1 pmol/l; TSH 1,21 uU/ml; Anti-Tg: 29,1 U/ml; Tg: 500 ng/ml; TRAb 0,72 IU/l

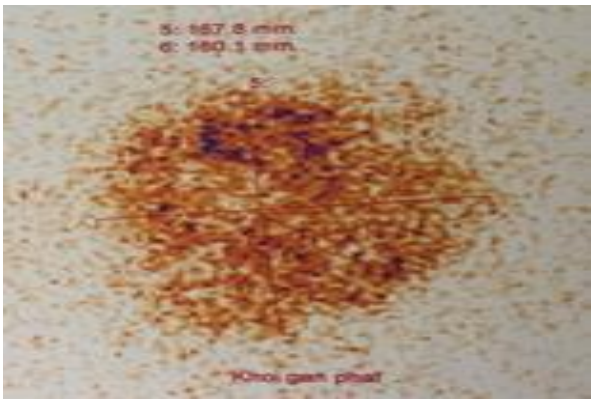
- Xạ hình toàn thân với I-131:

Tuyến giáp có vị trí, kích thước bình thường, nhu mô tập trung hoạt độ phóng xạ đồng đều. Độ tập trung I-131 tại tuyến giáp sau 2 giờ: 6,51%, sau 24h: 18,32%. Hình ảnh khối u gan phải kích thước 16,7 x 16,6 cm, tăng hấp thu I-131 bất thường (hướng tới tổn thương thứ phát có nguồn gốc từ tuyến giáp)





A B

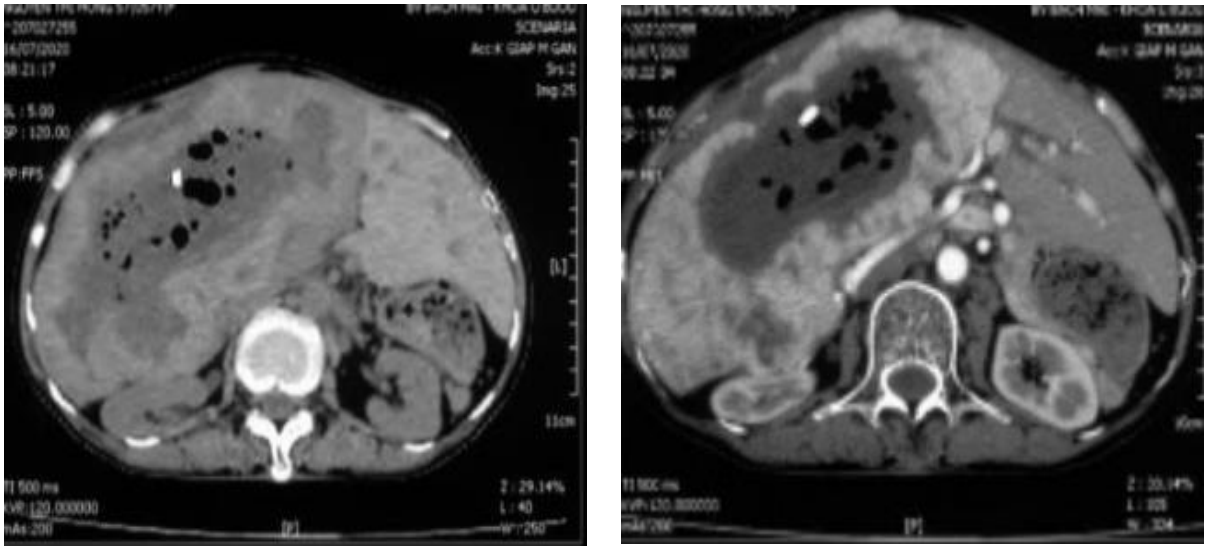


C

Hình 2: Hình ảnh xạ hình toàn thân

- Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng:

Nhu mô gan P có khối kích thước 212 x 191 x 96 mm, bờ không đều, ranh giới rõ, sau tiêm ngấm thuốc mạnh, trung tâm khối hoại tử kèm khí tự do, gây đè đẩy hoàn toàn các mạch máu và các cấu trúc lân cận. Ổ tụ dịch dưới bao gan.

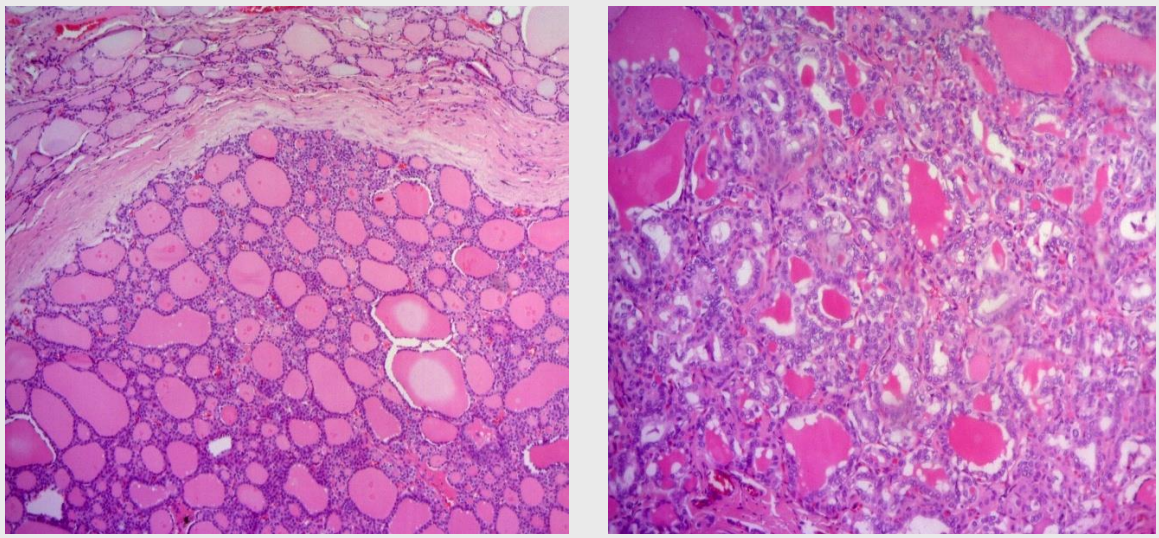


A ***B***

Hình 3: Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ổ bụng

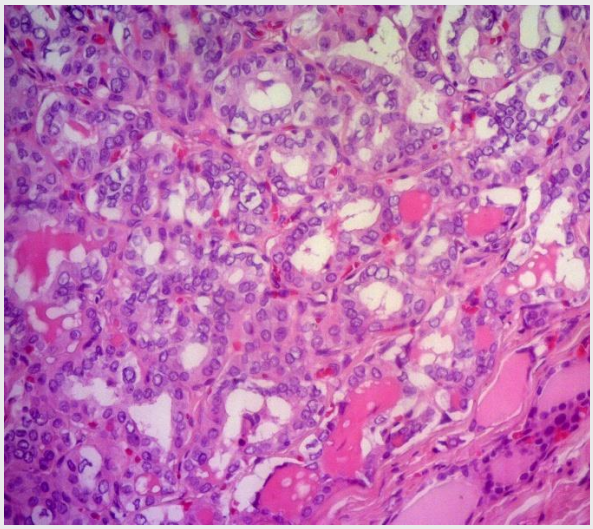
- Xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch:

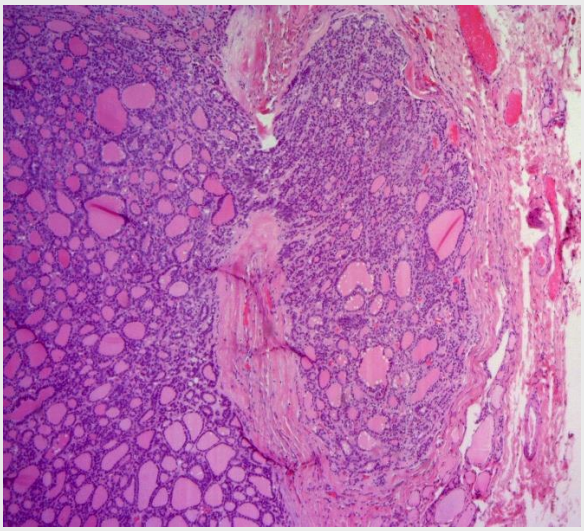
Xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tại tuyến giáp và tại khối nang gan: ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang di căn gan.



A
U được bao bọc bởi vỏ xơ dày

B
Các tế bào u sắp xếp tạo cấu trúc nang





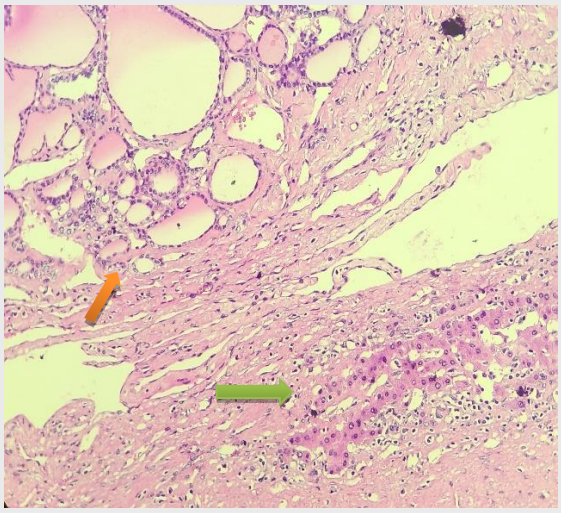
C

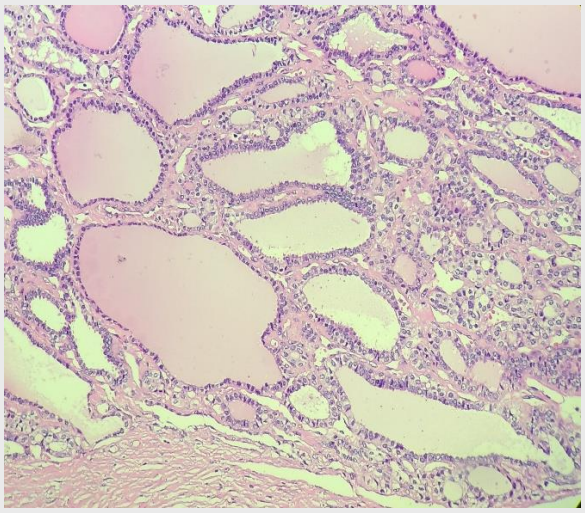
Một số có đặc điểm nhân sáng giống đặc điểm nhân của nhú nhưng không có cấu trúc nhú

D

Các tế bào u xâm nhập vỏ xơ

Hình 1: Hình ảnh mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang xâm lấn vỏ xơ (mã số: AB3626)



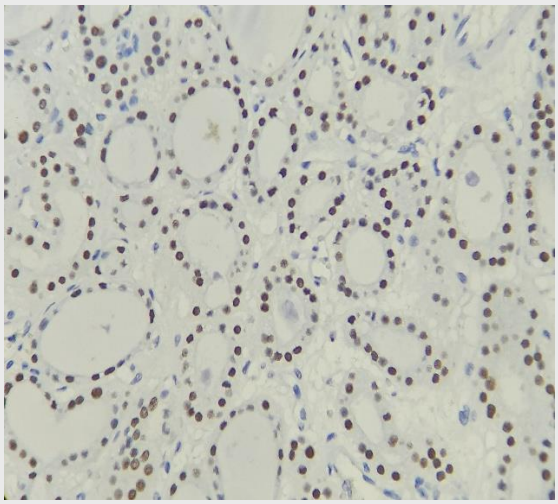


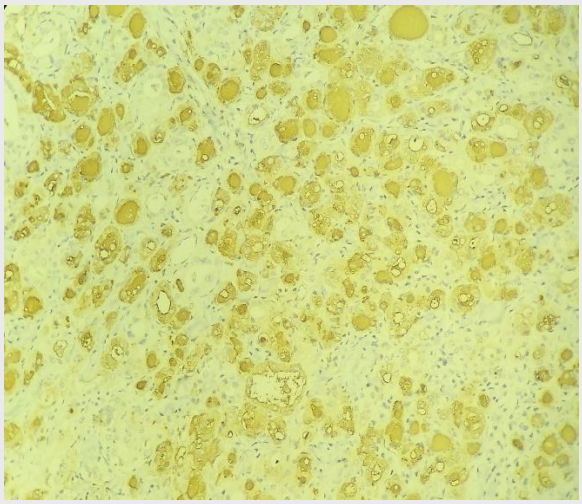
A

Các tế bào biểu mô tuyến giáp di căn gan sắp xếp tạo cấu trúc nang (mũi tên cam) Cạnh đó là mô gan bình thường (Mũi tên xanh)

B

Các tế bào biểu mô tuyến giáp di căn gan sắp xếp tạo cấu trúc nang





C ***D***

Các tế bào u dương tính với TTF1 ***Các tế bào u dương tính với Thyroglobulin***

Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học khối tổn thương di căn gan (mã số: U5558)

III. BÀN LUẬN

Di căn gan do ung thư tuyến giáp biệt hóa cao là khá hiếm, với tần suất được báo cáo là 0,5% [8], [9]. Nghiên cứu hồi cứu của một trung tâm đánh giá bệnh nhân WDTC di căn xa từ 1970 đến 2014, chỉ tìm thấy di căn gan ở 5 trong số 138 bệnh nhân. Bốn trong số những bệnh nhân này cũng bị di căn phổi, hai người cũng đã bị di căn xương, và một người cũng bị di căn não. Những kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng di căn gan trong WDTC thường được tìm thấy với bằng chứng các vị trí di căn xa khác và gần như là đa ổ, đa vị trí. Mặc dù vậy, trong điều trị di căn gan nói chung, gần đây tỷ lệ lợi ích - nguy cơ đã được cải thiện đáng kể theo hướng giảm nguy cơ đối với bệnh nhân di căn gan khi được điều trị bằng phương pháp điều trị xâm lấn tối thiểu hướng vào vùng gan. Mặc dù các thực thể bệnh ung thư tuyến giáp khác nhau (ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, thể nang, thể tuỷ và tế bào Hürthle) có các đặc điểm sinh học khác nhau, ung thư tuyến giáp di căn gan ngày càng có thể được xem xét để chữa trị hoặc điều trị giảm nhẹ. Không nghi ngờ gì nữa, trong thập kỷ tiếp theo, sự phát triển không ngừng của các liệu pháp điều trị hướng đến gan sẽ có lợi cho kết quả của bệnh nhân di căn gan từ bất kỳ cơ quan nào và do đó cho bệnh nhân di căn gan trong ung thư biểu mô tuyến giáp cũng không ngoại lệ.

Bệnh nhân được trình bày ở bài báo của chúng tôi, phù hợp với các mô tả dịch tễ học điển hình của các trường hợp được báo cáo trước đây: bệnh nhân của chúng tôi là nữ, 57 tuổi và bị ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang. Như đã ghi nhận trong một nghiên cứu gần đây vào năm 2011 của Hong-Jun Song et al. "…Chỉ có mười trường hợp được ghi lại

trong tài liệu; 3 người là nam và 7 người là nữ, với độ tuổi trung bình khoảng 63 tuổi (từ 32 đến 85 tuổi). Về mặt mô học, khối u nguyên phát được xác định là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú ở 4 bệnh nhân, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang ở 5 bệnh nhân và ung thư tuyến giáp tế bào Hürthle ở một bệnh nhân". Cần giám sát sau phẫu thuật bởi bác sỹ gia đình, bác sĩ nội tiết hoặc bác sĩ phẫu thuật đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp và bao gồm các phương thức hình ảnh thích hợp khi nghi ngờ có di căn. PET, CT và siêu âm vẫn là những lựa chọn hình ảnh tiêu chuẩn. Sau khi xác định di căn gan đơn độc từ ung thư biểu mô tuyến giáp nguyên phát, phẫu thuật cắt bỏ nên được xem xét trong tình huống lâm sàng thích hợp. Ngoài ra, cần nghiên cứu và đánh giá sự thành công của phẫu thuật cắt bỏ, tiên lượng, tỷ lệ sống và kích thước tổn thương di căn được báo cáo về di căn nội tạng đơn độc do ung thư biểu mô tuyến giáp. Việc thu thập thêm dữ liệu để thiết lập các thuật toán điều trị các bệnh ung thư hiếm gặp như vậy có thể giúp các bác sĩ sử dụng tốt hơn các xét nghiệm chẩn đoán, giám sát và cuối cùng là cung cấp dịch vụ chăm sóc tốt hơn cho những người mắc các bệnh hiếm gặp.

Ở ca lâm sàng này, sau khi điều trị chọc hút khối tổn thương dạng nang ở gan không có hiệu quả, các nhà phẫu thuật tiêu hóa đã tiến hành phẫu thuật khối tổn thương, làm giải phẫu bệnh phát hiện tổn thương di căn ung thư tuyến giáp vào gan. Chúng tôi đã tiến hành phân tích hóa mô miễn dịch ở tổn thương di căn gan này. Khác với các trường hợp được báo cáo bởi Kondo và cộng sự không có trường hợp nào trong số ba trường hợp được báo cáo hóa mô miễn dịch trên các tổn thương di căn [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hóa mô miễn dịch với các dấu ấn TTF-1, Thyroglobulin được thực hiện. Cả hai dấu ấn TTF1 và Thyroglobulin đều dương tính mạnh mẽ. Như các tài liệu nghiên cứu đến hiện này, dấu ấn TTF-1 chỉ đặc hiệu cho tuyến giáp và mô phổi. Bệnh nhân không có tổn thương phổi trên lâm sàng cũng như chẩn đoán hình ảnh, chính vì vậy sau khi kết hợp lâm sàng với giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang di căn gan đơn độc được đưa ra. Bệnh nhân được khảo sát lại tuyến giáp và phát hiện khối u, được tiến hành cắt tuyến giáp toàn bộ chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang trên mẫu bệnh phẩm mổ tuyến giáp và dự kiến điều trị I-131 sau mổ. Mặc dù I-131 hiện đang được điều trị lựa chọn cho các bệnh nhân bị di căn mà nhạy với I-131, phẫu thuật cắt bỏ vẫn được đưa ra, đó là phương pháp điều trị triệt để hơn và cần được xem xét kỹ lưỡng, đặc biệt là đối với di căn đơn độc.

Hướng xử lý tiếp theo ở bệnh nhân này của chúng tôi là điều trị I-131, và khảo sát lại gan sau điều trị I-131.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh nhân WDTC có tiên lượng với tuổi thọ không có sự khác biệt đáng kể so với tuổi thọ của dân số chung sau khi điều trị. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang di căn gan rất hiếm và được phát hiện tình cờ khi khảo

sát khối tổn thương dạng nang ở gan. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tiên tiến cũng như xét nghiệm hóa mô miễn dịch có ý nghĩa quan trọng trong xác định khối tổn thương nguyên phát. Bài báo này nhằm báo cáo ca lâm sàng hiếm đồng thời giúp các nhà lâm sàng và bệnh học có nhận thức hơn về một tình trạng di căn hiếm gặp của ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa cao trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Goffredo P, Sosa JA, Roman SA.** Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades. World J Surg.2013;37(7):1599–605.
2. **Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID**. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during five decades. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(7): 2041–5.
3. **Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Summaria V, Fadda G, Troncone L.** Solitary liver metastasis from Hurthle cell thyroid cancer: a case report and review of the literature. J Endocrinol Invest. 2004;27(1):52–6.
4. **Shah DH, Samuel AM.** Metastasis to the liver in well differentiated carcinoma of the thyroid. Thyroid. 1996;6(6):607–11.
5. **Graves MW, Zukerberg B, Walace K, Duncan D, Scheff A.** Isolated liver metastases from follicular thyroid cancer. Clin Nucl Med. 1996;21(2):147–8.
6. **Kondo T, Katoh R, Omata K, Oyama T, Yagawa A, Kawaoi A**. Incidentally detected liver metastasis of well-differentiated follicular carcinoma of the thyroid, mimicking ectopic thyroid. Pathol Int. 2000;50(6):509–13.
7. **Kouso H, Ikegami T, Ezaki T, Ishida T, Aimitsu S, Fujihara M, Mori M.** Liver metastasis from thyroid carcinoma 32 years after resection of the primary tumor: report of a case. Surg Today. 2005;35(6):480–2.
8. **Song H.J., Xue Y.L., Qiu Z.L.** Uncommon metastases from differentiated thyroid carcinoma. Hell. J. Nucl. Med. 2012;15(3):233–240.
9. **Salvatori M., Perotti G., Rufini V.** Solitary liver metastasis from Hürthle cell thyroid cancer: a case report and review of the literature. J. Endocrinol. Invest. 2004;27(January (1)):52–56.
10. **Kondo T, Katoh R, Omata K, Oyama T, Yagawa A, Kawaoi A.** Incidentally cdetected liver metastasis of well-differentiated follicular carcinoma of the thyroid, mimicking ectopic thyroid. Pathol Int. 2000;50(6):509–13.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẠO RĂNG TẾ BÀO SÁNG: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Khắc Tuyến*, Nguyễn Thị Như An, Nguyễn Thùy Linh*, Nghiêm Thị Minh Châu****

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng (CCOC) là một khối u ác tính hiếm gặp, điển hình là biểu hiện khối bất thường ở vùng trước của xương hàm dưới. CCOC đã được phân loại theo WHO năm 2005 là một khối u ác tính có nguồn gốc men răng vì nó thường tiến triển, tái phát tại chỗ và xu hướng di căn xa. Về mặt mô học, CCOC được đặc trưng bởi các dải và các đảo của các tế bào có hốc/ tế bào sáng. Vì các tế bào sáng có mặt trong một số ít các khối u tạo men răng, u tuyến nước bọt và các khối u di căn đến hàm; sự hiện diện của các tế bào sáng trong một tổn thương của vùng đầu và cổ đặt ra một thách thức chẩn đoán. Kiến thức về tiến triển lâm sàng, kiểu hình mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của CCOC hỗ trợ trong việc phân biệt khối u này với các khối u tế bào sáng khác. Nhằm cung cấp các dữ liệu và hướng chẩn đoán, cũng như bàn thêm về bệnh học, khả năng điều trị và tiên lượng của bệnh, chúng tôi trình bày một trường hợp CCOC ở xương hàm trên của bệnh nhân nam 15 tuổi, nhấn mạnh vào chẩn đoán phân biệt với các tổn thương tế bào sáng khác của hàm, đồng thời cung cấp thêm các thông tin hữu ích về căn bệnh này.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng, hóa mô miễn dịch

SUMMARY

CLEAR CELL ODONTOGENIC CARCINOMA: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Clear cell odontogenic carcinoma (CCOC) is a rare odontogenic malignancy with a female predilection, typically presenting as swelling in anterior region of mandible. CCOC was classified as a malignant neoplasm of odontogenic origin by the WHO in 2005 as it exhibits an aggressive growth pattern, local recurrence, and tendency of distant metastasis. Histologically, CCOC is characterized by sheets and islands of vacuolated/clear cells. Since clear cells are present in few odontogenic tumors, salivary gland neoplasms, and metastatic tumors to the jaws; presence of clear cells in a lesion of head and neck area poses a diagnostic challenge. Knowledge about the clinical course, histopathologic pattern, and immunoprofile of CCOC aids in differentiating it from other clear cell tumors. Herein, we present a case of CCOC in mandible region of 15-year-old male patient with an emphasis on its differential diagnosis from other clear cell lesions of the jaws.

Keyword: Clear cell odontogenic carcinoma, immunohistochemistry.

**Bộ môn - Khoa giải phẫu bệnh lý, pháp y, Bệnh viện Quân y 103*

***Bộ môn - Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Quân y 103*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Tuyến

Email: khactuyenqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.9.2020

Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020

Ngày duyệt bài: 16.11.2020

I. GIỚI THIỆU

Ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng (CCOC) là một loại ung thư biểu mô tạo răng độ thấp cho thấy các tế bào có bào tương sáng được sắp xếp thành dải và đảo [1], [2]. Hồi cứu y văn chi tiết cho thấy chỉ 96 trường hợp CCOC được báo cáo cho đến nay [3], [4], [5], trong đó chủ yếu là tổn thương ở xương hàm dưới, rất ít xảy ra ở xương hàm trên. Vì thế, bệnh học, chẩn đoán, điều trị và tiên lượng căn bệnh này cũng chưa được nghiên cứu sâu. Nhân một trường hợp hiếm gặp này trên lâm sàng, chúng tôi báo cáo để thảo luận về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của CCOC và làm sáng tỏ chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt của nó với các tổn thương tế bào sáng khác, đồng thời cung cấp thêm các thông tin hữu ích về căn bệnh này.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân T.Q.P, nam,15 tuổi.

Lý do vào viện: sưng phồng vùng xương hàm trên bên trái

Bệnh sử: Bệnh biểu hiện vào tháng 3/2019, bệnh nhân thấy sưng phồng vùng ngách tiền đình hàm trên bên trái, khối phát triển to dần gây sưng nề má trái, không đau, không chảy dịch, há ngậm miệng bình thường, không tê bì, không mất cảm giác da, không sốt, không gầy sút cân, chưa điều trị gì. Ngày 11/03/2019, vào khoa phẫu thuật hàm mặt - viện 103 điều trị.

Tiền sử:

- Bản thân: Khỏe mạnh
- Gia đình: Không ai mắc bệnh lý ác tính

Khám bệnh:

- Toàn thân:

+ Tỉnh, tiếp xúc tốt

+ Da, niêm mạc bình thường. Thế trạng trung bình (cao: 1.65, nặng 60kg, BMI: 22.04)

+ Hạch ngoại vi không sờ thấy. Tuyến giáp không sờ thấy.

+ Không phù, không sốt (nhiệt độ 36.5 độ C)

- Tuần hoàn: Nhịp tim đều 75 lần/ phút. T1, T2 rõ; không có tiếng tim bệnh lý. Huyết áp 120/70mmHg

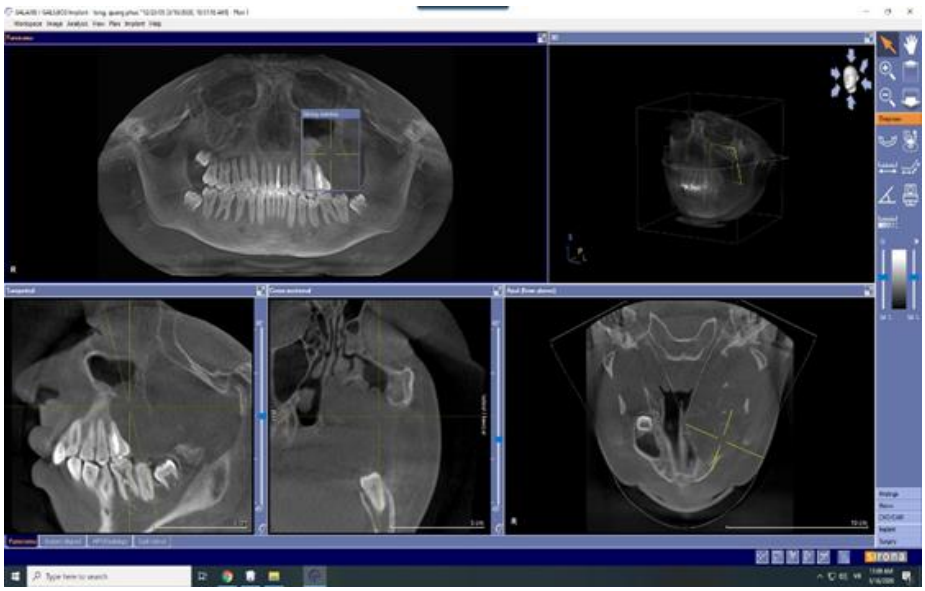
- Hô hấp: Lồng ngực 2 bên cân đối, tham gia nhịp thở tốt. Rì rào phế nang êm dịu 2 phế trường, không rale.

- Tại chỗ: Sưng nề má trái, đầy ngách tiền đình hàm trên và vòm khẩu cái trái, răng 27 đang nhú ra ở vị trí ngách tiền đình, ngay phía trên vị trí răng 26. Sờ thấy khối phồng cứng, kích thước 3x3 cm, ranh giới rõ, bề mặt căng, mật độ mềm, không di động, ấn đau nhẹ.

- Các cơ quan khác: Chưa phát hiện dấu hiệu bệnh lý

Cận lâm sàng:

- Sinh hoá máu: Chức năng gan, thận bình thường.
- Huyết học: bình thường.
- Đông máu: bình thường.
- Các xét nghiệm thăm dò khác: điện tâm đồ, chụp XQ ngực thẳng, siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch cổ không phát hiện bất thường.

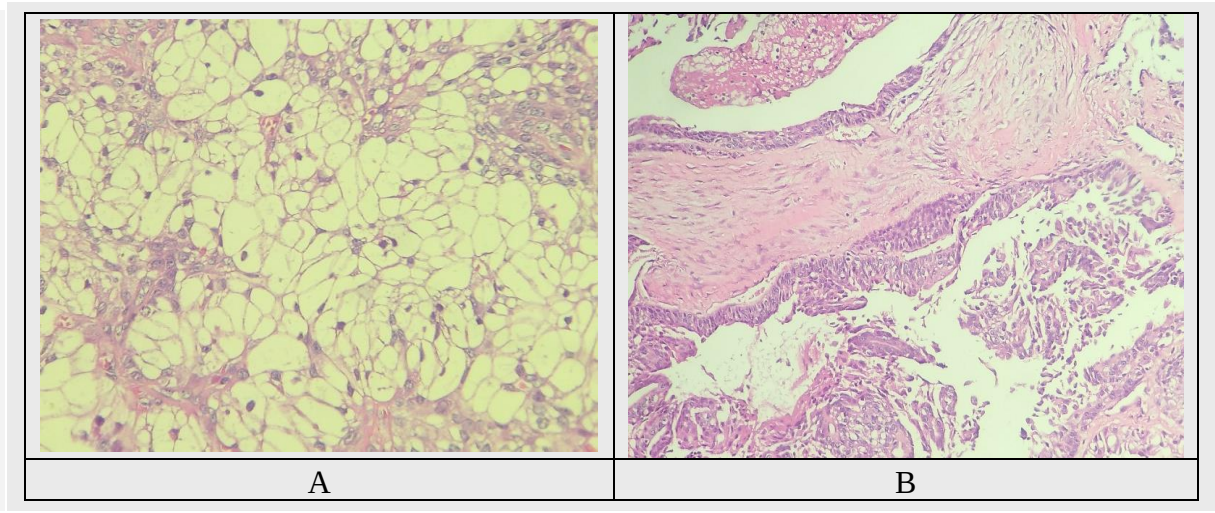


Hình 1: Hình ảnh Xquang của bệnh nhân

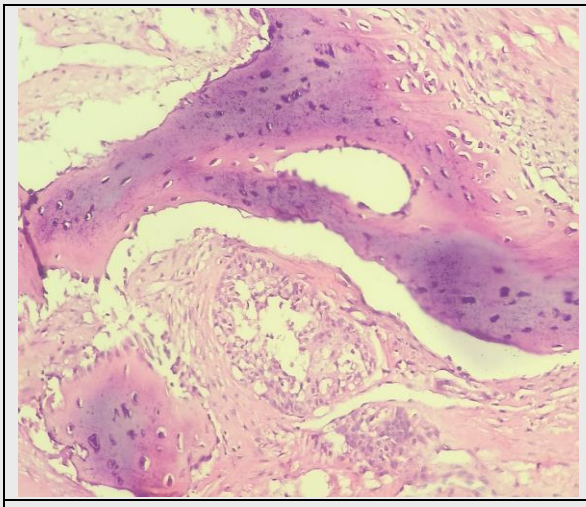
- Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tổn thương làm giải phẫu bệnh.

Giải phẫu bệnh

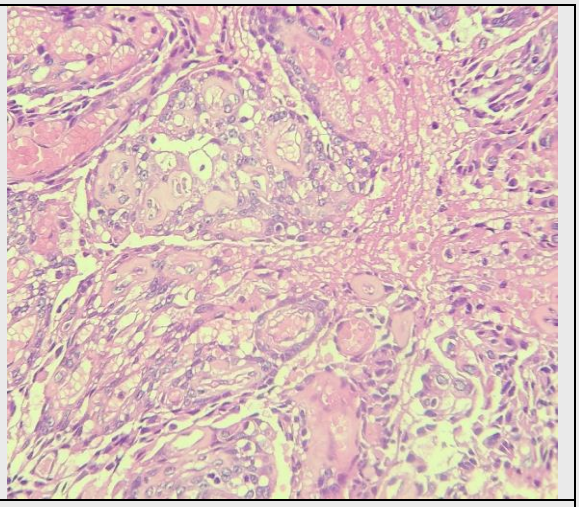
Đánh giá trên mô bệnh học cho thấy một khối u biểu mô tạo răng với ranh giới không rõ. Các tế bào khối u được sắp xếp dưới dạng các đảo với 02 kiểu hình mô học [Hình 2]. Một quần thể tế bào bao gồm các tế bào sáng có bào tương sáng đến ưa toan nhẹ [Hình 2A]. Quần thể tế bào khác bao gồm các tế bào dạng đáy ở ngoại vi với bào tương hẹp, ưa kiềm [Hình 1B]. Chúng tôi không ghi nhận các tế bào giống như nguyên bào men răng trên mẫu bệnh phẩm này. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u bắt màu mạnh với CK7, EMA, CK19 và âm tính với S100, SMA. Chỉ số tăng sinh Ki 67 là 30% [Hình 3]. Với các đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch như trên cùng với lâm sàng loại trừ các khối u di căn khác, chẩn đoán CCOC đã được đưa ra.



A B



C



D

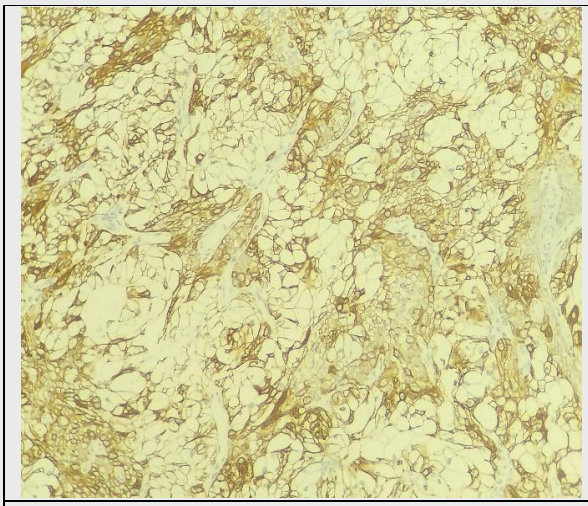
Hình 2 : Mô bệnh học ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng (mã số: 201624)

A, Các tế bào u với nhân nhỏ ưa kiềm ở trung tâm, màng tế bào rõ và bào tương sáng (H và E, × 40)

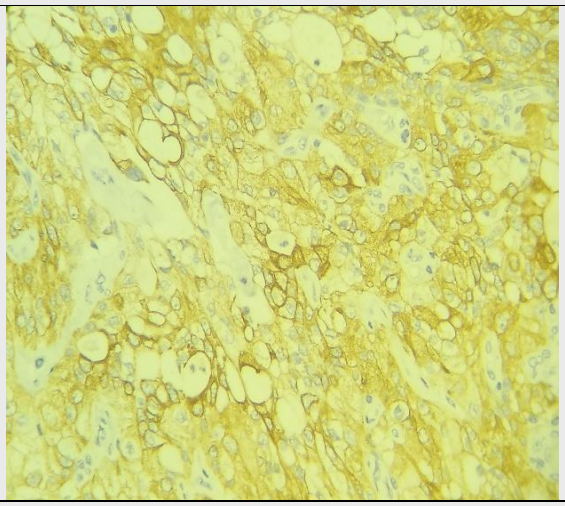
B, Khối u cho thấy các tế bào dạng đáy ở ngoại vi (H và E , × 20),

C, Các tế bào u xâm nhập mô xương (H và E, × 20),

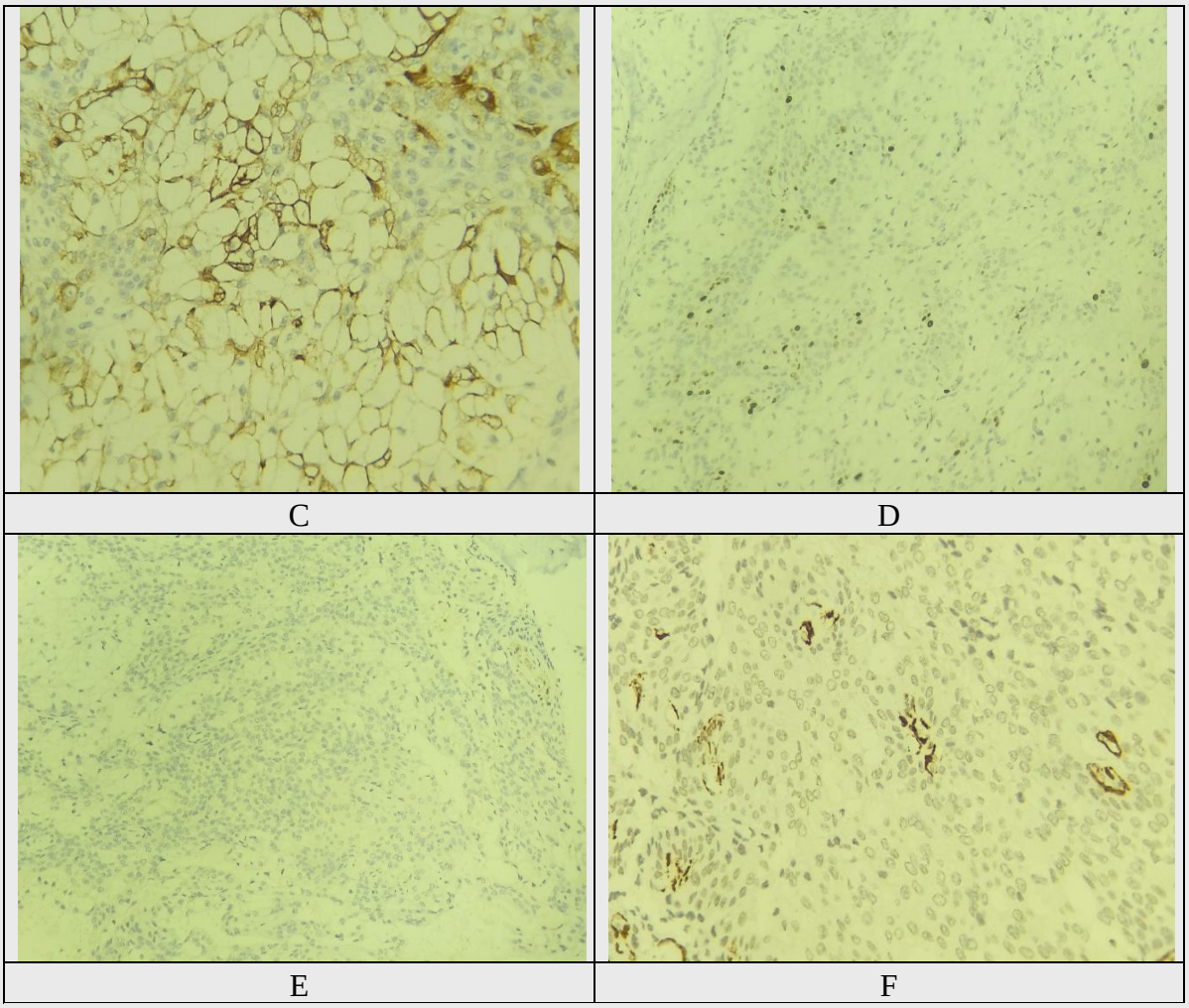
D, Các tế bào khối u được sắp xếp dưới dạng các đảo trong mô liên kết bị hyalin hóa (H và E, × 20).



A



B



Hình 3: Hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng (mã số: 201624)

A, CK7 dương tính mạnh, lan tỏa với tế bào u
B, CK19 dương tính mạnh, lan tỏa với tế bào u
C, EMA dương tính mạnh, lan tỏa với tế bào u
D, Ki67 dương tính 30% với tế bào u
E, S100 âm tính với tế bào u
F, SMA âm tính với tế bào u

Chẩn đoán xác định: Ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng xương hàm trên bên trái

Điều trị: Bệnh nhân được hội chẩn hội đồng chuyên môn đưa ra quyết định điều trị như sau:

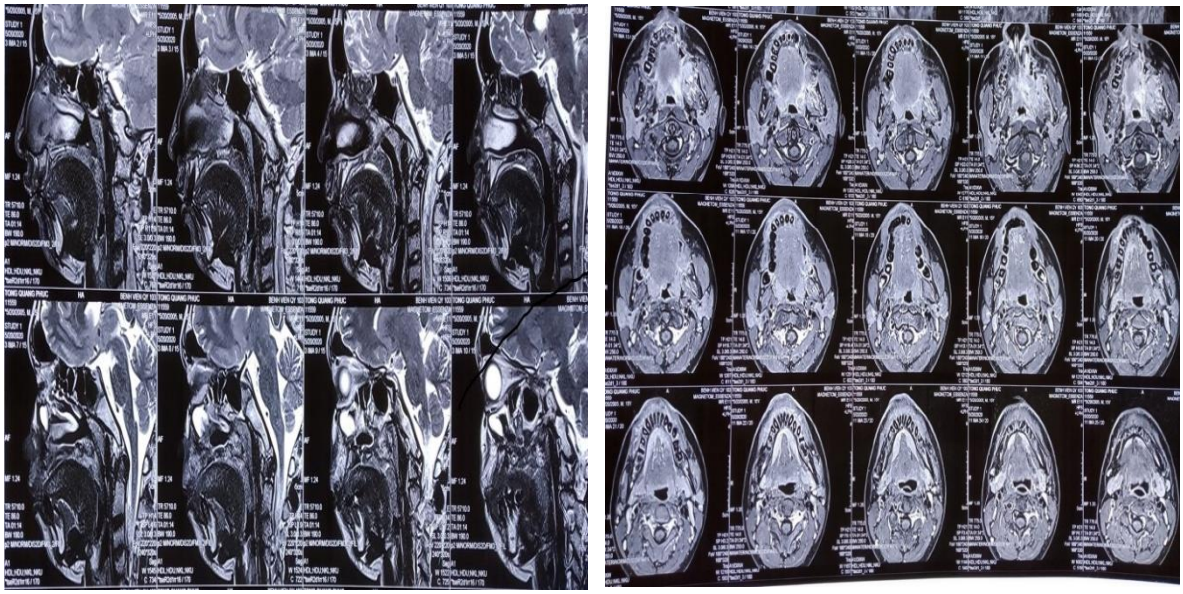
- Phẫu thuật cắt gần hoàn toàn xương hàm trên bên trái

- Sau phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh diện cắt (niêm mạc vòm miệng chính giữa phía sau, niêm mạc vòm miệng chính giữa chính giữa phía trước, niêm mạc vòm miệng bên trái, niêm mạc vòm miệng mềm bên trái,

niêm mạc vòm miệng bên phải, niêm mạc vòm gần đường giữa) đều âm tính, bệnh nhân được quyết định theo dõi định kỳ 3 tháng/ lần

Đánh giá sau phẫu thuật và theo dõi 1 năm

- Lâm sàng: Bệnh nhân ổn định, tại chỗ xương hàm trên đã cắt, liền sẹo tốt
- CLS: MRI vùng mặt cổ: Viêm xoang hàm trên bên trái



Hình 4: MRI vùng mặt cổ sau 1 tháng phẫu thuật

Đánh giá kết quả điều trị: Sau phẫu thuật, bệnh ổn định, lâm sàng không có bất thường. Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi định kì.

III. BÀN LUẬN

Thuật ngữ khối u tạo răng tế bào sáng được nêu ra lần đầu bởi Hansen và cộng sự vào năm 1985 khi họ mô tả một khối u biểu mô tạo răng với đặc điểm chủ yếu là tế bào sáng. Họ cho rằng tổn thương có nguồn gốc từ men răng vì tất cả các trường hợp của họ đều nằm ở trong hàm. CCOC ban đầu được gọi là khối u tạo răng tế bào sáng hoặc u nguyên bào men răng tế bào sáng. Các phân loại trước đây của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về các khối u tạo răng đã không bao gồm thực thể này trong số các khối tân sản tạo răng ác tính, nhưng xu hướng tái phát và di căn của nó hiện đã được ghi nhận rõ ràng. Do đó, thuật ngữ ung thư biểu mô tạo răng tế bào sáng là phù hợp hơn, và là thuật ngữ được Reichart và Philipsen áp dụng trong phân loại mới nhất về khối u tạo răng được WHO chấp thuận.

CCOC là một khối u tạo răng hiếm gặp. Mô bệnh học của CCOC theo các tài liệu là không rõ ràng cho thấy rằng các tế bào sáng trong tổn thương hàm có nguồn gốc từ niêm mạc răng hoặc phần tế bào còn lại của Malassez [2]. Có ý kiến cho rằng sự hiện diện của các tế bào sáng là sự hình thành lại nguyên bào men với sự tích lũy glycogen [6]. Hồi cứu y văn cho thấy CCOC thường xảy ra trong thập kỷ thứ sáu của cuộc đời (khoảng 17 - 89 tuổi) [8]. CCOC đặc trưng có ưu thế nữ với tỷ lệ nam/ nữ là 1/ 1.8 thường ở

xương hàm dưới hơn ở xương hàm trên [5].

Về mặt mô bệnh học, CCOC cho thấy ba kiểu hình riêng biệt là hai pha, đơn pha và dạng u nguyên bào men răng. Loại hai pha là kiểu hình mô học phổ biến nhất cho thấy hai quần thể tế bào là tế bào sáng và tế bào dạng đáy. Các tế bào sáng cho thấy bào tương sáng đến ái toan nhạt, màng tế bào riêng biệt, nhân đồng dạng nằm trung tâm hoặc lệch bên, thiếu sự đa hình và hoạt động nhân chia [1], [3], [8]. Loại tế bào khác là tế bào dạng đáy tối màu với bào tương ít, ưa kiềm. Kiểu hình đơn pha bao gồm hoàn toàn các tế bào sáng. Kiểu hình dạng u nguyên bào tạo răng ít phổ biến nhất với sự hiện diện của các tế bào sáng ở trung tâm và ngoại vi là các tế bào dạng nguyên bào men xếp hàng rào [3], [4], [5], [6], [7]. Hiếm khi gặp sự kết hợp của các kiểu hình mô học khác nhau. Trong trường hợp chúng tôi, chủ yếu là kiểu hình hai pha.

Các tế bào sáng là dấu hiệu đặc trưng nhưng không phải là đặc điểm nhận dạng của CCOC. Chúng được ghi nhận trong các khối u tạo men răng, u tuyến nước bọt, u hắc tố, u thận, u tuyến giáp và u tuyến tiền liệt. Do đó, chẩn đoán phân biệt của CCOC khá rộng với các khối u phát sinh đa dạng về bệnh học và di truyền. Chẩn đoán các khối u này gây bối rối cho nhà giải phẫu bệnh vì sự chồng chéo đáng kể trong các đặc điểm mô học của chúng, do đó đặt ra một thách thức chẩn đoán [10], [11]. Các chẩn đoán phân biệt với CCOC bao gồm u tạo răng biểu mô canxi hóa biến thể tế bào sáng (CCCEOT), ung thư dạng biểu bì nhầy tế bào sáng trong xương (CCMEC), ung thư biểu mô tế bào sáng hyaline hóa (CCC), biến thể trong xương của khối u hắc tố ác tính, khối u di căn từ thận, tuyến giáp và tuyến tiền liệt [Bảng 1] [4], [5], [7], [8], [9].

Sự vắng mặt của vôi hóa, amyloid trong ca bệnh này đã phủ nhận khả năng CCCEOT. Thiếu chất nhầy và nhuộm âm tính đối với S100, SMA đã loại trừ CCMEC [5]. Vị trí trong xương với sự phá hủy xương trung tâm, sự hiện diện của các tế bào ngoại vi xếp hàng rào giúp phân biệt ca bệnh này với CCC [6]. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho kết quả âm tính với S100 giúp loại trừ khối u hắc tố ác tính. Sự vắng mặt của mạch máu hình sin, xuất huyết cùng với các xét nghiệm khác như siêu âm ổ bụng và X quang phổi loại trừ khả năng di căn ung thư biểu mô tế bào sáng của thận… [12]. CK7, CK19, EMA dương tính mạnh lan tỏa giúp khẳng định về chẩn đoán. Người ta nhận thấy rằng cho đến nay, chỉ có một báo cáo đã đánh giá chỉ số tăng sinh của CCOC là 35,2 tế bào trên vi trường độ phóng đại cao (HPF), trong ca lâm sàng này, chỉ số tăng sinh là 30 tế bào trên mỗi HPF [3].

Một nghiên cứu tài liệu gần đây cho thấy CCOC có khả năng tái phát nhiều lần (41%), di căn (31%), do đó đòi hỏi một phương pháp điều trị tích cực và theo dõi sát lâu dài. Các trường hợp đã báo cáo đã chỉ ra rằng, phẫu thuật triệt để là phương pháp điều trị được lựa chọn hàng đầu cho CCOC. Các trường hợp được điều trị ban đầu bằng phẫu thuật bảo tồn cho thấy tỷ lệ tái phát cao hơn so với những trường hợp được điều trị bằng phẫu thuật triệt để (86,7% so với 29%) [9]. Nguyên tắc phẫu thuật bao gồm cắt bỏ khối u triệt để với diện cắt rộng rãi, kết hợp với nạo vét hạch nếu có tình trạng di căn hạch. Hóa trị bổ trợ hoặc xạ trị bổ trợ có thể được xem xét cho những trường hợp có diện cắt dương tính, di căn hạch, hoặc xâm lấn vào mạch máu, thần kinh, mô mềm xung quanh. Hóa trị đơn thuần có thể xem xét để điều trị giảm nhẹ cho những trường hợp di căn xa vì thiếu

bằng chứng để đánh giá kết quả của hóa chất. Trong trường hợp này, bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn với diện cắt rộng. Giải phẫu bệnh các diện cắt đều cho kết quả âm tính. Vì thế, sau phẫu thuật, bệnh nhân không điều trị bổ trợ bằng hóa trị hay xạ trị. Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi sát hàng 3 tháng, đánh giá cho thấy không có sự tái phát hay di căn trong vòng 1 năm.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào sáng là loại ung thư hiếm gặp. Chính vì vậy, các dữ liệu về chẩn đoán, bệnh học, phương pháp điều trị và tiên lượng của bệnh cũng còn hạn chế. Chúng tôi hi vọng rằng báo cáo về trường hợp trên có thể góp phần bổ sung thông tin hữu ích về căn bệnh này. Trong đó, việc phân biệt CCOC với các khối u tế bào sáng khác ở đầu và cổ là rất quan trọng, từ đó góp phần cho chẩn đoán chính xác. CCOC nên theo dõi chặt chẽ và lâu dài vì nó có khả năng tiến triển, tái phát, và di căn cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bang G, Koppang H.** Clear cell odontogenic carcinoma. In Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press, 2005. p. 292.
2. **Walia C, Chatterjee RP, Kundu S, Roy S.** Clinical enigma: A rare case of clear cell odontogenic carcinoma. Contemp Clin Dent 2015; 6:559-63.
3. **Loyola AM, Cardoso SV, de Faria PR, Servato JP,** Barbosa de Paulo LF, Eisenberg AL, et al. Clear cell odontogenic carcinoma: Report of 7 new cases and systematic review of the current knowledge. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015; 120:483-96
4. **Ganvir SM, Gajbhiye NY.** An unusual presentation of clear cell odontogenic carcinoma in mandibular anterior region. J Oral Maxillofac Pathol 2014; 18:442-8.
5. **Swain N, Dhariwal R, Ray JG.** Clear cell odontogenic carcinoma of maxilla: A case report and mini review. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17:89-94.
6. **Bilodeau EA, Hoschar AP, Barnes EL, Hunt JL, Seethala RR.** Clear cell carcinoma and clear cell odontogenic carcinoma: A comparative clinicopathologic and immunohistochemical study. Head Neck Pathol 2011; 5:101-7.
7. **Avninder S, Rakheja D,** Bhatnagar A. Clear cell odontogenic carcinoma: A diagnostic and therapeutic dilemma. World J Surg Oncol 2006;4:91.
8. **Slater LJ. Odontogenic malignancies.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2004; 16:409-24.
9. **Kalsi AS, Williams SP, Shah KA, Fasanmade A**. Clear cell odontogenic carcinoma: A rare neoplasm of the maxillary bone. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72:935-8.
10. **Premalatha BR, Rao RS, Patil S, Neethi H.** Clear cell tumours of the head and neck. An overview. World J Dent 2012; 3:344-9.
11. **Said-Al-Naief N, Klein MJ.** Clear cell entities of the head and neck: A selective review of clear cell tumors of the salivary glands. Head Neck Pathol 2008; 2:111-5.
12. **Will TA, Agarwal N, Petruzzelli GJ**. Oral cavity metastasis of renal cell carcinoma: A case report. J Med Case Rep 2008; 2:313.

HỆ THỐNG BÁO CÁO TẾ BÀO HỌC CHỌC HÚT KIM NHỎ TUYẾN VÚ YOKOHAMA CỦA HỌC VIỆN TẾ BÀO HỌC QUỐC TẾ

Nguyễn Thị Hằng*

TÓM TẮT

Kỹ thuật và chẩn đoán chọc hút kim nhỏ tế bào học tuyến vú (FNA) có lịch sử phát triển hơn 60 năm, trở thành một xét nghiệm vô cùng hữu ích, chính xác, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, hiệu quả kinh tế đối với những chẩn đoán tổn thương vú lành tính và ác tính. FNA đã được bệnh nhân và các bác sĩ lâm sàng chấp nhận như là một công cụ chẩn đoán và quản lý có giá trị, xâm nhập tối thiểu và kinh tế (1)

FNA tuyến vú có thể đạt được độ nhạy 90-99%, giá trị dự đoán dương tính (PPV) các tổn thương ác tính đạt gần 100% và có độ chính xác cao, lên đến 96.2% (2) (3). Ở các nước đang phát triển có nguồn lực y khoa yếu, nơi đại diện cho hơn 80% dân số sinh sống, vú là một trong những vị trí chọc hút FNA hay gặp nhất, và xét nghiệm FNA tuyến vú là xét nghiệm phù hợp nhất cho tất cả những tổn thương có thể sờ thấy được khi sàng lọc bằng hình ảnh trước phẫu thuật, sinh thiết lõi (CNB) và mô bệnh học không phải là một lựa chọn luôn có thể thực hiện được và đắt đỏ (1)

Hệ thống báo cáo tế bào học chọc hút kim nhỏ tuyến vú của Học viện Tế bào học Quốc tế (IAC) đã phát triển và thiết lập phân loại gồm 5 nhóm, mỗi nhóm có một định nghĩa và mô tả rõ ràng, và nguy cơ ác tính cụ thể (ROM). Những nguy cơ ác tính này sẽ liên kết với những khuyến cáo quản lý, bao gồm một vài lựa chọn bởi vì có một thực tế được nhận ra rằng các lựa chọn quản lý thực hiện được ở các nước phát triển thường khác so với những nước thu nhập trung bình và thấp, hầu hết là sự khác biệt ở chẩn đoán hình ảnh và CNB. Hệ thống này cũng đặc biệt nhấn mạnh đến kết quả FNA tuyến vú phụ thuộc vào độ chuyên sâu của người thực hiện thủ thuật, làm phiến đồ và phiên giải các vật liệu mẫu trên tiêu bản, và những yêu cầu này đòi hỏi cơ sở ban đầu cùng những khóa đào tạo liên tục cũng như những kênh giao tiếp rõ ràng với các bác sĩ lâm sàng trong việc quản lý bệnh nhân đối với những tổn thương vú. Hệ thống phân loại 5 nhóm này gồm: nhóm 1- không đủ mẫu; nhóm 2- lành tính; nhóm 3- không điển hình; nhóm 4- nghi ngờ ác tính; và nhóm 5- ác tính (4) (1). Cơ sở lý luận của sự phát triển hệ thống báo cáo quốc tế này là có hệ thống báo cáo tiêu chuẩn, sẽ giúp cải thiện sự thực hiện, phiên giải và báo cáo tế bào học FNA vú, góp phần tạo ra một kênh giao tiếp rõ ràng giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ lâm sàng bởi liên kết giữa hệ thống kết nối với những lựa chọn quản lý được khuyến cáo. Cuối cùng, hệ thống sẽ có lợi cho việc chăm sóc bệnh nhân và thúc đẩy nghiên cứu và sự sử dụng tế bào học FNA tuyến vú. Hệ thống và những thuật toán khuyến cáo quản lý được thiết kế để có thể áp dụng được trong mọi loại hệ tầng cơ sở vật chất y khoa (5) (6) (7)

**Đơn nguyên Giải phẫu bệnh, Khoa Xét Nghiệm, Bệnh viện Đa khoa Quốc Tế Vinmec Time City*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hằng
Email: hangnguyen.patho@gmail.com
Ngày nhận bài: 21.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 12.11.2020
Ngày duyệt bài: 13.11.2020

SUMMARY

THE INTERNATIONAL ACADEMY OF CYTOLOGY YOKOHAMA SYSTEM

FOR REPORTING BREAST FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY CYTOPATHOLOGY

The technique and diagnostic interpretation of fine needle aspiration (FNA) cytology of breast has developed over the past 60 years, into an extremely useful, accurate, highly specific and sensitive, and cost-effective test for the diagnosis of benign and malignant breast lesions. FNA has been readily accepted by patients and clinicians and minimally invasive, cost-effective and valuable tool for diagnosis and management (1)

Breast FNA can attain a sensitivity of 90-99%, a positive predictive value (PPV) of malignancy approaching 100% and a high degree of accuracy that is up to 96.2%. (2) (3) In a developing countries with under-resouced and weak infrastructure, which present more than 80% of the world's population, breast is one of the most common FNA sites and FNA breast is the most appropriate test for all palpable breast lesions when preoperative imaging, core needle biopsy (CNB) and histopathology are not readily available and expensive options (1)

The IAC Yokohama Breast FNAB Reporting System has been developed and established a classification of five categories, each group has its clarify description and definition and specific risk of malignancy (ROM). These ROM has linked to their suggested specific management which includes several options because it is recognized that the selected management in developed countries is usually different from low to medium income countries, mostly the differences is in imaging and CNB. The IAC also expressed that the results of breast FNA cytology report depends on the expertise of sample operator, slide smear making and interpretive skills the material on the slide, and these require the initial setting and ongoing training course as well as clear defined communication with clinicians management patients with breast lesions. The System has five categories: category 1- Insufficient/Inadequte, Category 2- Benign, category 3- Atypical, category 4- Suspicious of malignancy, category 5- malignancy (4) (1). The rationale for the development of this international reporting system is to have a standardized reporting system, which will improve the performance, interpretation and reporting of breast FNA cytology and clarify communication between cytopathologists and clinicians by linking the reporting system with suggested management options. Finally, the system will benefit patient care and facilitate research and the ongoing utilization of FNA breast cytology. The system have been designed to be applicable in all medical infrastructure settings. (5) (6) (7)

I. NHÓM VÚ IAC ĐƯỢC THÀNH LẬP NHƯ THẾ NÀO?

Nhóm vú bao gồm các bác sĩ tế bào học, giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, ngoại khoa và ung bướu, chia thành các nhóm nhỏ. Từng nhóm nhỏ sẽ xem xét các vấn đề trước phân tích, phân tích và sau phân tích. Các y văn lý thuyết sẽ được chuẩn bị để tham khảo. Bản đánh giá nháp sẽ được các cá nhân của từng nhóm nhỏ này soạn thảo, cùng các khuyến cáo và bình luận, được phân phối cho toàn bộ nhóm. Sau đó sẽ có những buổi thảo luận diễn ra trong nhóm với các thành viên chuyên gia, và cùng xây dựng một bản thảo về sự đồng thuận. Bản thảo này sau đó sẽ được công bố trên trang internet của IAC, và mời các bác sĩ giải phẫu bệnh và lâm sàng khác vào bình luận. Những bình luận này sau đó sẽ tiếp tục được thảo luận, và hợp thành những nội dung thích hợp vào trong một văn bản đồng thuận.

Bản thảo nháp của những phần khác nhau trong cấu trúc của hệ thống báo cáo sẽ được trình bày tại Hội nghị Quốc tế Tế bào học tại Yokohama vào tháng 5 năm 2016, và phần sau sẽ được trình bày tại Hội nghị Tế bào học Châu Âu tại Liverpool, vào tháng 10 năm 2016, và cuộc họp của Hiệp hội Tế bào học Hoa Kỳ vào tháng 11 năm 2016. Những bài trình bày này sẽ bao gồm những lĩnh vực còn đang tranh cãi, và mời các nhà khoa học cùng thảo luận. Sau đó có những buổi thảo luận với các cơ quan khác, đại diện cho bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào và kỹ thuật viên tế bào, để đạt được sự đồng thuận quốc tế. Những khuyến cáo cuối cùng được công bố vào giữa năm 2017, với sản phẩm là một cuốn atlas vào cuối năm 2017 dựa trên nguyên vật liệu được nhóm tạo ra (8)

II. MỘT BÁO CÁO CÓ CẤU TRÚC GỒM NHỮNG GÌ?

Một báo cáo có cấu trúc là một báo cáo theo định dạng có sử dụng tiêu đề, định nghĩa, thuật ngữ đã được chuẩn hóa và bao gồm những thông tin bắt buộc (1) (8) (9). Mục đích là những báo cáo này hoàn chỉnh, có khả năng tái lập và có thể được hiểu trên quy mô quốc tế bởi các bác sĩ giải phẫu bệnh và quan trọng là các bác sĩ lâm sàng và những hướng dẫn quản lý đi kèm.

Trong tế bào học FNA tuyến vú, bản báo cáo cấu trúc yêu cầu một "nhóm dữ liệu tối thiểu", bao gồm:

- Chỉ ra tình trạng tổn thương có lành tính hoàn toàn hay không, ví dụ như "không thấy tế bào ác tính'.
- Chỉ ra mật độ tế bào, phần nào là thước đo về tính đầy đủ của mẫu.
- Mô tả tế bào học bao gồm bất kỳ những tiêu chuẩn hoặc đặc điểm chẩn đoán và những cthảo luận ngắn gọn về các đặc điểm hỗ trợ cho những chẩn đoán phân biệt có thể xảy ra.
- Một kết luận hoặc tóm tắt với chẩn đoán mô tả chuẩn hóa của tổn thương, nên chỉ ra chẩn đoán đặc hiệu nếu có thể, hoặc những chẩn đoán phân biệt trọng lượng.
- Một mã code/nhóm có thể được đặt trong phần thân hoặc phần kết luận. (8)

III. PHÂN NHÓM CHO CÁC BÁO CÁO FNA TUYẾN VÚ (9)

Phân nhóm được sử dụng trong hệ thống báo cáo IAC và chi tiết trong cuốn Alas The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology phân tầng nguy cơ ác tính bao gồm:

- Không đủ mẫu (Insufficient/inadequate)
- Lành tính (Benign)
- Không điển hình (Atypical)
- Nghi ngờ ác tính (Suspicious of malignancy)
- Ác tính (Malignant)

Nhóm "không đủ mẫu" không được sử dụng cho những tổn thương mà TBH không giải thích được những chẩn đoán kỳ vọng trên chẩn đoán hình ảnh và lâm sàng (1) (9). Trong những tình huống này, báo cáo TBH FNA vú nên dựa vào những phát hiện trên tiêu bản, và sau đó đối chiếu với bộ ba (triple test).

Nhóm "không điển hình" cho phép giá trị dự đoán âm tính cao (high negative predictive value) đối với những chẩn đoán "lành tính", trong khi nhóm "nghi ngờ ác tính" sẽ có giá trị dự đoán dương tính cao (high positive predictive value) đối với những chẩn đoán ác tính. Việc phân nhóm này cho phép phần tầng yếu tố nguy cơ ác tính (Risk of malignancy – ROM) và những khuyến cáo quản lý (1)

IV. NGUY CƠ ÁC TÍNH VÀ HƯỚNG DẪN QUẢN LÝ BỆNH NHÂN

Bảng 1.1. tóm tắt các phân nhóm, phân tầng nguy cơ ác tính (ROM), những hướng dẫn quản lý được khuyến cáo liên kết với mỗi trong 5 phân nhóm. Các lựa chọn quản lý đã tính đến sự khác biệt đáng kể trong thực hành lâm sàng giữa các nước có nguồn lực tốt và các nước có ít nguồn lực hơn với những hạn chế về khả năng thực hiện chẩn đoán hình ảnh, CNB, giải phẫu bệnh phẫu thuật và những lựa chọn điều trị và phẫu thuật khác nhau (1) (2) (3).

Bảng 1.1. Phân nhóm, nguy cơ ác tính và tóm tắt những khuyến cáo quản lý

Phân nhóm	ROM[a,b]	Quản lý[c]	LMICMX[d]	Bàn luận
Không đủ mẫu	2.6-4.8%	Đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh; Nếu chẩn đoán hình ảnh không xác định (indeterminate) hoặc nghi ngờ (suspicious), lặp lại FNA hoặc tiến hành CNB; nếu chẩn đoán hình ảnh lành tính thì cân nhắc lặp lại FNA.	Đánh giá lâm sàng; nếu không xác định hoặc nghi ngờ thì lặp lại FNA	Tại ROSE (chẩn đoán nhanh tại chỗ), nếu không đủ mẫu do vấn đề kỹ thuật hoặc mẫu không thể giải thích được những phát hiện về mặt lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh, lặp lại FNA lên tổng số 3 lần, lý tưởng sử dụng siêu âm hướng dẫn. Nếu FNA vẫn không đủ mẫu, tiến hành làm CNB
Lành tính	1.4-2.3%	Đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh; nếu "triple test" lành tính, không bắt buộc phải sinh thiết và việc đánh giá phụ thuộc vào bản chất tự nhiên của tổn thương; nếu lâm sàng và/hoặc chẩn đoán hình ảnh không xác định hoặc nghi ngờ, lặp lại FNA hoặc tiến hành CNB	Đánh giá lâm sàng; nếu lành tính không cần làm gì thêm; nếu nghi ngờ lặp lại FNA	Tại ROSE, nếu mẫu tế bào không giải thích được những phát hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, lặp lại FNA, lên đến tổng số 3 lần, sử dụng siêu âm hướng dẫn. Theo dõi phụ thuộc vào bản chất tự nhiên của tổn thương, ví dụ, áp xe, 2 tuần sau điều trị kháng sinh, u xơ tuyến, 12 tháng. Một vài trung tâm có chính sách yêu cầu đánh giá cùng các xét nghiệm trong chương trình sàng lọc.
Không điển	13-15.7%	Đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh:	Đánh giá lâm sàng và lặp lại	Tại ROSE, nếu không điển hình được đánh giá

hình		lặp lại FNA nếu vấn đề không điển hình được đánh giá nhiều khả năng do kỹ thuật. Nếu chất liệu mẫu tốt mà vẫn có không điển hình, lặp lại FNA hoặc tiến hành CNB được ưa dùng hơn	FNA; quản lý dựa trên phân nhóm FNA. Nếu FNA sau đó vẫn không điển hình, xem xét việc sinh thiết phẫu thuật.	là do vấn đề kỹ thuật, lặp lại FNA; nếu chất liệu mẫu đủ tế bào mà vẫn không điển hình, tiến hành CNB
Nghi ngờ	84.6-97.1%	Đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh: CNB là bắt buộc. [f]	Nếu không thực hiện được CNB, sinh thiết phẫu thuật	Tại ROSE, tiến hình CNB
Ác tính	99.0-100%	Đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh: tiến hành CNB nếu có bất kỳ sự khác biệt nào. Nếu 'Triple Test" là tương đồng và ác tính, tiến hành phẫu thuật triệt căn	Nếu không thực hiện được CNB, sinh thiết phẫu thuật	Tại ROSE có thể tiến hành CNB.

ROM risk of malignancy, FNA fine needle aspiration, CNB core needle biosy, ROSE rapid on-site evaluation

[a]Montezuma et al. (3)[b] Wong et al. (2)[c] Khuyến cáo thực hành tốt nhất ở nơi có thể thực hiện được chẩn đoán hình ảnh và CNB. [d]Khuyến cáo thực hành tốt nhất tại nơi không thể thực hiện được chẩn đoàn hình ảnh và/hoặc CNB tại chương trình Quản lý các nước thu nhập trung bình thấp. [e]Những trường hợp không điển hình với chất liệu mẫu tốt và những đặc điểm không điển hình nên có những đánh giá lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh: có một sự đa dạng đáng kể trong quy trình quản lý tại điểm này, bao gồm CNB ngay lập tức nếu chẩn đoán hình ảnh không điển hình hoặc không xác định và đánh giá chẩn đoán hình ảnh lại từ 3 đến 6 tháng nếu chẩn đoán hình ảnh là lành tính.[f] Nếu FNA là "nghi ngờ" hoặc "ác tính", khi đó bất kể những phát hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh như thế nào, quản lý dựa trên FNA.[g] Tương đồng "triple test" là bắt buộc trước khi phẫu thuật, và các dấu ấn tiên lượng có thể được thực hiện trên khối tế bào, nhưng ở một vài Học viện yêu cầu bắt buộc CNB trước khi hóa trị tân bổ trợ hoặc phẫu thuật triệt căn, trong khi một vài Học viện khác, bệnh nhân sẽ được tiến hành phẫu thuật triệt căn và xét nghiệm các dấu ấn tiên lượngtrên bệnh phẩm phẫu thuật. [h]FNA có hoặc không có CNB được khuyến cáo cho những tổn thường sờ thấy được hoặc nghi ngờ trên siêu âm có hạch nách giúp hỗ trợ đánh giá giai đoạn tổn thương.

V. CÁC PHÂN NHÓM CỤ THỂ

1. Không đủ mẫu (Insufficient/ Inadequate)

1.1. Định nghĩa. Các phiến đồ có mật độ tế bào quá ít hoặc dàn hoặc cố định tiêu bản quá tồi dẫn đến không cho phép chẩn đoán được hình thái tế bào học

1.2. Bàn luận. Vai trò của bác sĩ giải phẫu bệnh là đánh giá chất liệu mẫu tế bào học và xác định nhóm không đủ mẫu dựa trên sự đánh giá tế bào. Chất liệu mẫu được phân nhóm, và sau đó đánh giá cùng bộ ba "triple test" bởi nhóm phối hợp đa chuyên ngành.

Luôn phải chỉ ra các đặc điểm cụ thể của mẫu bệnh phẩm tế bào học "không đủ mẫu" . Nếu có bất kỳ đặc điểm không điển hình nào, chẳng hạn như tế bào biểu mô rời rạc hoặc đơn lẻ, có nhân không điển hình rõ hoặc hoại tử, được tìm thấy trên các phiến đồ thì các phiến đồ này không được xếp vào nhóm "không đủ mẫu" mà nên được xếp vào "không điển hình"

Trong những trường hợp mà tổn thương dạng khối đặc sờ thấy hoặc không sờ thấy mà phát hiện bằng chẩn đoán hình ảnh, yêu cầu có khoảng 6-7 mảnh tế bào biểu mô, mỗi mảnh bao gồm ít nhất 10-20 tế bào là hướng dẫn để đánh giá tính đủ mẫu (1) (10).

Trong một số bối cảnh lâm sàng, xác định tính đủ mẫu của phiến đồ có thể không sử dụng định nghĩa ở trên, mặc dù số lượng tế bào biểu mô là tối thiểu nhưng những phát hiện TBH phù hợp với phát hiện về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh (1) (10):

- Áp xe (abcess)- chỉ hiện diện các tế bào viêm và mảnh vụn (mủ)
- Thành phần nang hoặc dịch (cyst content or fluid)- phiến đồ thấy nền protein có/không có đại thực bào. Báo cáo nên chỉ ra có/không có tế bào apocrine hoặc tế bào biểu mô khác. Nang sờ thấy được biến mất hoặc không còn khối còn lại sau khi chọc hút FNA, hoặc nang nhìn thấy trên siêu âm được hút hoàn toàn không còn tổn thương sau khi chọc hút FNA.
- U mỡ/nốt mỡ (lipoma/fatty nodule)- thường được chẩn đoán trên siêu âm, phiến đồ thấy số lượng đáng kể các mảnh mô xơ mỡ. Báo cáo TBH nên chỉ ra tình trạng không có tế bào biểu mô.
- Tổn thương tế bào hình thoi (Spindle cell lesions)- nguyên bào xơ, tế bào hình thoi hoặc các mảnh mô đệm nhưng không có tế bào biểu mô.
- Sẹo (scar)- các tế bào mô đệm hoặc mảnh mô xơ có thể thấy được trên FNA mà không có tế bào biểu mô và có thể kết hợp với hoại tử mỡ.
- Hoại tử mỡ (fat necrosis)- các mẫu vật liệu tế bào thoái hóa, mô bào, tế bào khổng lồ nhiều nhân và các mảnh mô mỡ hoại tử được phát hiện trên nền phiến đồ có những vụn hạt (granular debris) mà không có tế bào biểu mô.
- U xơ tuyến hyalin hóa/xơ hóa (hyalinized/sclerotic fibroadenomas)- những tổn thương này có thể chỉ có một số mảnh mô đệm tối thiểu hoặc chỉ có nhân trần hai cực (bare bipolar nuclei). Nếu chẩn đoán hình ảnh có đặc điểm trên, thì phiến đồ có thể được coi là đủ mẫu.

Trong tất cả những tình huống này, những khuyến cáo lặp lại FNA hoặc CNB nếu lâm

sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh không tương xứng là dễ hiểu.

Nếu như không có thông tin về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh để các bác sĩ giải phẫu bệnh trả lời báo cáo, ví dụ, "dịch nang được hút hoàn toàn", thì các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào nên nỗ lực liên hệ với bác sĩ lâm sàng để được thông tin chẩn đoán hình ảnh trước khi chẩn đoán là "không đủ mẫu". Khi không thể có được những thông tin này, một báo cáo có thể chỉ ra những phát hiện tế bào học là gì, và thêm chú thích "mẫu có thể không đại diện cho tổn thương và cần đối chiếu với lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh".

1.3. Tỷ lệ FNA không đủ mẫu. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tỷ lệ không đủ mẫu:

1.3.1. Bản chất tự nhiên của tổn thương

- Cả hai tổn thương lành tính và ác tính nhỏ, xơ hóa và khó cố định đều có tỷ lệ không đủ mẫu cao hơn [17, IAC]. Tỷ lệ không đủ mẫu là 9.5% trong pT1, 5% trong pT2 và 0% trong pT3 khi nghiên cứu ở 1472 trường hợp với tổng tỷ lệ không đủ mẫu là 16.2% (1).
- Các tổn thương không sờ thấy có tỷ lệ không đủ mẫu cao hơn tổn thương sờ thấy, các tổn thương vi canxi phát hiện trên chụp XQuang vú mà không sờ thấy khối có tỷ lệ không đủ mẫu cao hơn.
- Các tổn thương hoại tử hoặc nhồi máu.

1.3.2. Chất lượng của người thực hiện FNA

- Kinh nghiệm của người lấy mẫu FNA.
- Số lượng các lần chọc kim làm tăng tỷ lệ lấy đủ mẫu cao hơn so với mũi kim chọc lần đầu.
- ROSE làm giảm tỷ lệ không đủ mẫu

1.3.3. Chất lượng của người làm phiến đồ

Thường liên quan đến kinh nghiệm của người làm phiến đồ. Các yếu tố sau ảnh hưởng đến chất lượng phiến đồ kém và tiềm ẩn tỷ lệ không đủ mẫu:

- Chậm trễ trong việc dàn mẫu trên phiến đồ
- Thất bại trong việc cố định phiến đồ trong dung dịch cồn ngay lập tức cho nhuộm Papanicolaou và thất bại trong việc làm phiến đồ để khô tự nhiên nhanh cho nhuộm Giemsa.
- Kỹ thuật dàn phiến đồ quá thô bạo, dẫn đến việc biến đổi giả tạo do dập nát
- Phiến đồ quá dày hoặc phiến đồ quá nhiều máu
- Gel siêu âm, không được làm sạch trên da và đầu dò, gây che lấp tế bào.
- Nhuộm nhanh Giemsa kém tại ROSE hoặc nhuộm kém trong phòng xét nghiệm.
- Biến đổi giả tạo do bay hơi formalin trong quá trình vận chuyển tiêu bản trong cùng một hợp chứa lọ đựng mẫu sinh thiết.

Trong những tình huống như vậy, cần ghi chú lại các yếu tố góp phần làm cho tình trạng không đủ mẫu FNA.

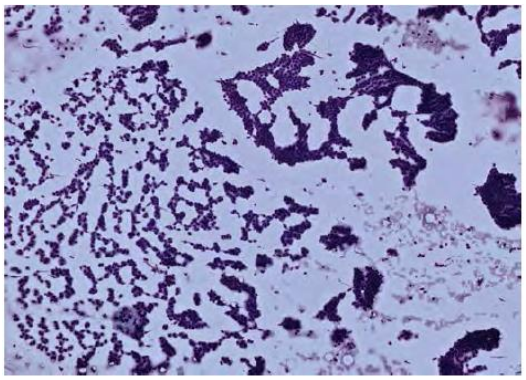
Các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào và người lấy mẫu FNA kinh nghiệm nên đặt mục tiêu tỷ lệ lấy mẫu ít hơn 5%, và, nếu có dịch vụ ROSE, tỷ lệ này thậm chí còn nên thấp hơn (1). Nếu tỷ lệ từ 5-20%, các tình huống này nên được đánh giá lại và có thể phản ánh tình trạng thực hành FNA và quần thể dân số mà cơ sở y tế phục vụ, hoặc nó phản ánh một nhóm người vận hành ít kinh nghiệm. Nếu tỷ lệ không đủ mẫu >20% gợi ý nên dùng kỹ thuật thế thế khác.

Ví dụ 1 báo cáo TBH, trường hợp không đủ mẫu

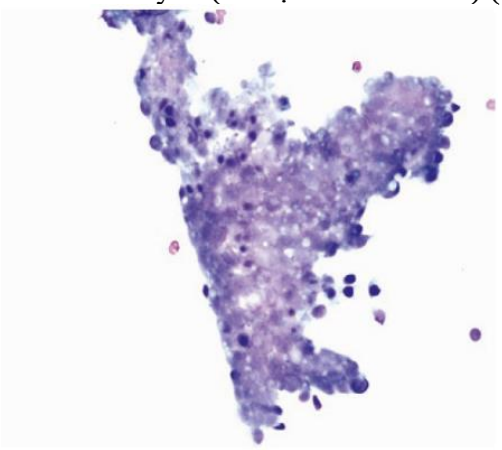
Một nhân đặc sờ thấy được hoặc hiện diện trên chẩn đoán hình ảnh nhưng chỉ có một vài tế bào biểu mô hoặc mảnh mô trên phiến đồ.

Không đủ mẫu

Các phiến đồ không đủ mẫu để chẩn đoán do không đủ số lượng tế bào. Cần đối chiếu với lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh và lặp lại FNA hoặc sinh thiết lõi nếu lâm sàng có chỉ định.



Hình 1.1. Biến đổi giả tạo ở phía đuổi tiêu bản trên tiêu bản u xơ tuyến (Nhuộm Giemsa x 4) (11)



Hình 1.2. Ảnh hương của bay hơi formalin gấy biến dạng nhân, cản trở sự đánh giá (Nhuộm Giemsa x 20) (1)

2. Lành tính (Benign)

2.1. Định nghĩa

Chẩn đoán FNA tuyến vú lành tính được thành lập trong những trường hợp có những đặc điểm lành tính rõ ràng, có thể/không thể chẩn đoán được tổn thương lành tính cụ thể. (1)

2.2 Bàn luận

Những đặc điểm tế bào liên quan đến các tổn thương lành tính bao gồm:

- Kiểu hình các mảnh mô lớn, đám tế bào hàng đơn liên kết chặt chẽ của các tế bào biểu mô ống đơn dạng hoặc mảnh biểu mô 3D liên kết chặt chẽ cho thấy dòng chảy các tế bào biểu mô xung quanh các hốc không đều (lòng ống thứ phát), có thể hỗn hợp các mảnh mô lớn và nhỏ nhưng mật độ các tế bào đơn không nổi trội
- Các tế bào cơ biểu mô đại diện bởi nhân hình oval hoàn hảo với chất nhiễm mịn và không có hạt nhân.
- Các nhân trần cơ biểu mô hoặc "nhân trần hai cực" trên nền phiến đồ.

Các thực thể tổn thương có thể rơi vào nhóm lành tính

- Viêm vú cấp tính và áp xe vú (acute mastitis and breast abcess)

- Viêm vú dạng viêm hạt (granulomatous mastitis)
- Hoại tử mỡ (fat necrosis)
- Nang (cyst): dịch hút nang cho thấy có số lượng các đám tế bào biểu mô apocrine khác nhau, các tế bào apocrine đơn lẻ và mô bào trên nền protein.
- Biến đổi xơ nang (fibrocystic change)
- Mô vú bình thường (normal breast tissue)
- Quá sản tế bào biểu mô (epithelial hyperplasia)
- U xơ tuyến (fibroadenoma)
- U nhú nội ống (intraductal papilloma)
- Biến đổi tiết sữa (lactational change)
- Bệnh tuyến và bệnh xơ tuyến (adenosis and sclerosing adenosis)
- Vú to nam giới (gynaecomastia)
- Hạch lympho trong vú (intrammary lympho nodes)

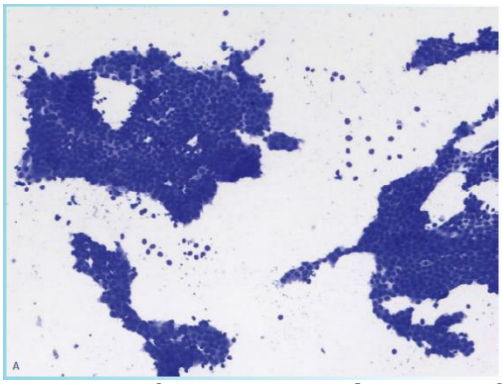
Ví dụ báo cáo TBH nhóm lành tính

Kiểu hình mật độ tế bào thấp với mảnh mô lớn và nhỏ liên kết chặt chẽ với nhân cơ biểu mô và một lượng nhỏ các tế bào trụ rời rạc và nhân trần hai cực trên nền phiến đồ.

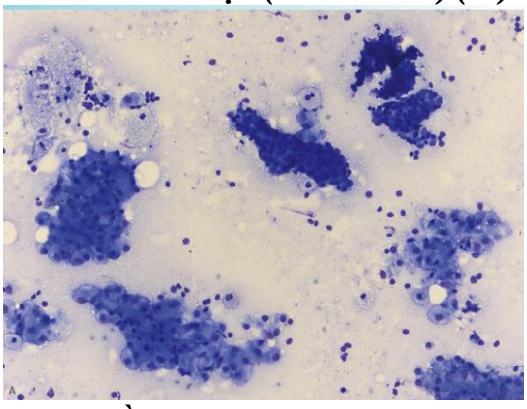
Lành tính

Các phiến đồ có mật độ tế bào thấp cho thấy có các mảnh mô lớn và nhỏ, có trật tự sắp xếp với nhân tròn và nhân cơ biểu mô, và một lượng nhỏ các tế bào trụ rời rạc với nhân nhạt màu và nhân trần hai cực trên nền phiến đồ.

Bàn luận: đặc điểm trên là đặc điểm của quá sản biểu mô.



Hình 2.1. Mảnh biểu mô lớn với tế bào cơ biểu mô và nhân trần hai cực (Giemsa x 10) (11)



Hình 2.2. Mảnh apocrine, đại thực bào trên nền protein (Giemsa x 10) (1)

3. Không điển hình (Atypical)

3.1. Định nghĩa

Thuật ngữ không điển hình trong tế bào học FNA tuyến vú được xác định là sự hiện diện của những đặc điểm tế bào phần lớn được thấy trong các quá trình hoặc tổn thương lành tính, nhưng có một vài đặc điểm không thường gặp trong các tổn thương lành tính và có thể gặp trọn các tổn thương ác tính. (1)

3.2. Bàn luận

Nguyên nhân của chẩn đoán "không điển hình" bao gồm các vấn đề kỹ thuật, đặc điểm tự nhiên của tổn thương, hoặc sự kết hợp của

những yếu tố này ảnh hưởng bởi sự chuyên sâu của các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào học.

3.2.1. Những hạn chế của chất lượng mẫu bệnh phẩm đóng một vai trò rõ rệt trong tỷ lệ các trường hợp rơi vào cả hai nhóm không điển hình và nghi ngờ ác tính bởi nhiều lý do đa dạng:

- Biến đổi giả tạo do kỹ thuật làm tiêu bản và cố định gây hạn chế cho việc phiên giải, cả hai đều dẫn đến đặc điểm không điển hình, trong một số trường hợp nghi ngờ ác tính hoặc dương tính – giả.

- Cố định không đúng cho từng phương pháp nhuộm Papanicolaou và Giemsa dẫn đến biến dạng nhân, gây ảnh hưởng đến khả năng đánh giá đặc điểm của nhân quan trọng để phân biệt giữa tế bào lành tính và ác tính.

- Máu và gel siêu âm và cục máu đông trong kim chọc có thể gây che lấp tế bào.

3.2.2. Bản chất tự nhiên của quá trình hoặc tổn thương vú gây nên các vấn đề phiên giải thậm chí là đối với giải phẫu bệnh tế bào học.

Các tổn thương tăng sinh lành tính và không điển hình và ung thư biểu mô ống độ thấp tại chỗ (DCIS) cho thấy mức độ chồng chéo và có thường xuyên thay đổi giữa các thành viên quan sát. Các tổn thương có thể khác nhau từ khối này đến khối khác hoặc mức độ này đến mức độ khác. (1) (11). Những tổn thương vú sau đây gây ra những khó khăn trong việc phiên giải chẩn đoán:

- U xơ tuyến (Fibroadenoma): là nguyên nhân hay gặp nhất của những chẩn đoán FNA không điển hình và là nguyên nhân hay gặp nhất của chẩn đoán nghi ngờ ác tính hoặc dương tính – giả (11) (1). Một số u xơ tuyến có thể biểu hiện mật độ tế bào cao và xuất hiện hạt nhân, và tất cả các đặc điểm riêng có thể gặp trong ung thư biểu mô.

- U nhú nội ống và biến đổi xơ nang với quá sản biểu mô, bao gồm sẹo sao (intraductal papilloma and fibrocystic change with epithelial hyperplasia, including radial scars), có thể gây ra mật độ tế bào cao, làm tăng khả năng nghi ngờ ác tính (1) (11).

- Quá sản biểu mô (ống) thông thường và bệnh xơ tuyến (Usual epithelial (ductal) hyperplasia and sclerosing adenosis), có thể dẫn đến phiến đồ có mật độ tế bào cao với mức độ tăng rõ rệt của các tế bào rời và nhân tăng kích thước và không điển hình trong các mảnh mô, dẫn đến lo ngại một tổn thương DCIS độ thấp hoặc ung thư biểu mô xâm nhập (11) (1) (12)

- Tế bào apocrine không điển hình (atypical apocrine cells) cho thấy mức độ thoái hóa và tăng sinh đa dạng có thể gặp trong tổn thương nang.

- U tân sản tiểu thùy là chẩn đoán phân biệt trong hầu hết các trường hợp mật độ tế bào thấp với rải rác có các tế bào biểu mô đơn lẻ, đặc biệt nếu các tế bào có bào tương lệch tâm có hoặc không có hốc trong bào tương bao gồm bào tương chế nhày. Những đặc điểm này thường là không điển hình (11) (1)

- Ung thư biểu mô ống tại chỗ (low- grade ductal carcinoma insitu) (11) (1)

- Ung thư biểu mô xâm nhập độ thấp típ không đặc hiệu (low-grade invasive carcinomas of no special type) (11) (1)

- U cơ biểu mô tuyến

- Tổn thương các tế bào hình thoi

3.2.3. Kinh nghiệm và đào tạo của các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào học ảnh hưởng đến tỷ lệ của các chẩn đoán không điển hình trong báo cáo tế bào học FNA tuyến vú, nhưng sự chuyên sâu về chẩn đoán đóng một vai trò nhỏ hơn so với chất lượng và số lượng vật liệu mẫu (1) (6).

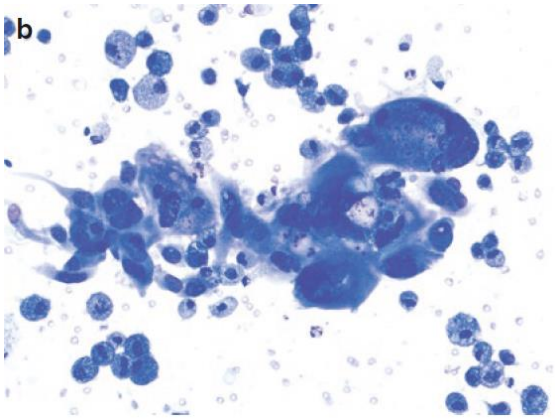
Ví dụ báo cáo TBH nhóm không điển hình

Kiểu hình nhiều mảnh mô lớn cho thấy tăng số lượng các tế bào chồng chất với mức độ tăng kích thước nhân hoặc đa hình nhẹ và/hoặc nhiều kiểu hình cấu trúc phức tạp gợi ý cấu trúc dạng mắt sàng hoặc vi nhú.

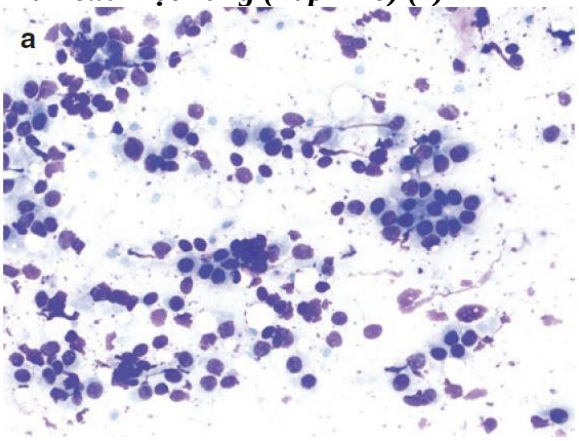
Không điển hình

Phiến đồ mật độ tế bào cao cho thấy kiểu hình các mảnh biểu mô kích thước lớn với đặc điểm gợi ý cấu trúc dạng mắt sàng, cũng như đông đúc, nhân tăng kích thước và không điển hình mức độ nhẹ và không điển hình, một vài tế bào cơ biểu mô và nhân trần hai cực.

Bàn luận: đặc điểm trên làm tăng khả năng cần chẩn đoán phân biệt giữa quá sản biểu mô và khả năng của ung thư biểu mô ống độ tại chỗ đỗ thấp. Cần sinh thiết lõi để chẩn đoán.



Hình 3.1. Tế bào apocrine không điển hình cho thấy nhân đa hình, tăng sắc và nhiều nhân của một nang (Pap x 20) (1)



Hình 3.2. Các tế bào biểu mô không điển hình cho thấy nhân tăng kích thước và đa hình nhẹ bên cạnh những nhân trần hai cực và là bằng chứng của biến đổi giả tạo do dàn tiêu bản, nếu đánh giá độc lập sơ với phần con lại phiến đồ có thể xếp vào không điển hình (Giemsa x 20) (1)

4. Nghi ngờ ác tính (Suspicious of Malignancy)

4.1. Định nghĩa

Thuật ngữ nghi ngờ ác tính trong FNA tuyến vú được định nghia là sự hiện diện của một vài đặc điểm tế bào học thường được phát hiện trong tổn thương ác tính, nhưng không đủ các đặc điểm của ác tính, về cả mặt số lượng và chất lượng, để chẩn đoán xác định được là ác tính. Nên chỉ ra típ ác tính nghi ngờ bất cứ khi nào có thể.

4.2. Bàn luận

Chẩn đoán nghi ngờ ác tính sẽ có khả năng chẩn đoán nội bộ khác nhau lớn và phụ thuộc vào kinh nghiệm của các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào học, nhưng sẽ bị ảnh hưởng

rõ rệt bởi chất lượng vật liệu mẫu cung cấp bởi người lấy mẫu, chất lượng của việc dàn tiêu bản và khả năng cung cấp cũng như chất lượng của chẩn đoán hình ảnh và báo cáo.

4.2.1. Những hạn chế của chất lượng mẫu bao gồm:

- Kỹ thuật lấy mẫu
- Chất lượng dàn phiến đồ
- Cố định mẫu không đúng phương pháp

4.2.2. Bản chất tự nhiên của tổn thương vú, những tổn thương có thể rơi vào nhóm nghi ngờ ác tính:

- U xơ tuyến, u nhú và sẹo sao (1) (11) (5)
- DCIS độ thấp, độ cao (11) (1)
- Hoại tử (1) (11)
- Ung thư biểu mô xâm nhập
- U lympho ác tính độ thấp và một số tổn thương khác (1) (11)

4.2.3. Sự chuyên sâu của các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào học đóng một vai trò nhỏ hơn nhưng vẫn rõ ràng trong việc xác định liệu một trường hợp có được báo cáo là nghi ngờ ác tính hơn là không điển hình hoặc ác tính hay không.

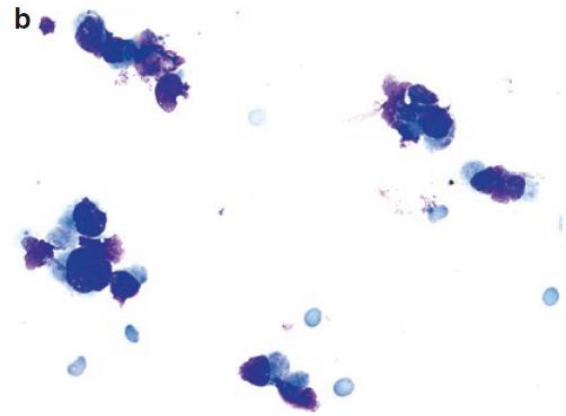
Ví dụ báo cáo TBH nhóm nghi ngờ ác tính

Mật độ tế bào cao với kiểu hình mảnh biểu mô nhỏ với nhân tăng kích thước và đa hình từ nhẹ đến trung bình, ít tế bào cơ biểu mô và nhân trần hai cực, và tăng mật độ các tế bào rời rạc.

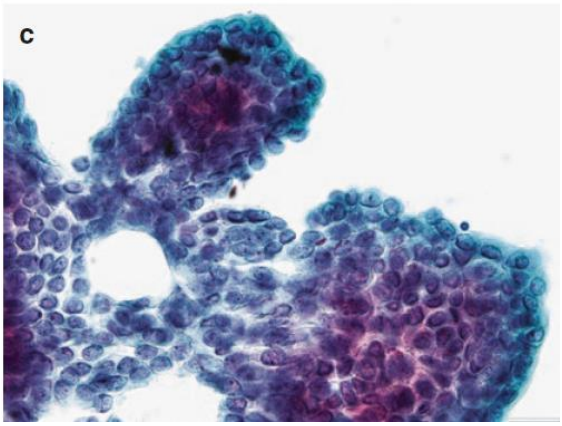
Nghi ngờ ác tính

Phiến đồ với mật độ tế bào cao này cho thấy nhiều tế bào rời rạc và những mảnh biểu mô kích thước nhỏ bao gồm các tế bào giống nhau, với rất ít tế bào cơ biểu mô hoặc nhân trần hai cực.

Bàn luận: đặc điểm nghi ngờ ung thư biểu mô độ thấp. Cần sinh thiết để chẩn đoán (1)



Hình 4.1. Độ phóng đại cao hơn cho thấy đặc điểm nghi ngờ ung thư biểu mô tiêu thùy với một số lượng nhỏ các tế bào có bào tương lệch tâm và nhân không điển hình từ nhẹ đến trung bình Giemsa x 40) (1)



Hình 4.2. DCIS vi nhú độ thấp có nhân chồng chất và không có cơ biểu mô (Pap x 40) (1)

5. ÁC TÍNH (MALIGNANT)

5.1. Định nghĩa

Chẩn đoán tế bào học ác tính là tình trạng các vật liệu mẫu là ác tính rất rõ ràng, và có thể chỉ ra típ ác tính bất cứ khi nào có thể. (1)

5.2. Bàn luận

Phần lớn các bác sĩ giải phẫu bệnh tế bào học báo cáo ung thư biểu mô FNA tuyến vú có xu hướng xếp phân nhóm vào ung thư biểu mô típ không đặc hiệu (NST) (trước kia gọi là "ống"), ung thư biểu mô tiểu thùy và ung thư biểu mô nhày và, ít phổ biến hơn là vi nhú, ống, thể tủy, apocrine, dị sản, thần kinh nội tiết và ung thư biểu mô nang dạng tuyến. Một số ít các trường hợp của ung thư biểu mô típ chế tiết, dạng mô bào, giàu glycogen và ung thư biểu mô tế bào sáng cũng được báo cáo. U lympho ác tính và sarcoma cũng đồng thời được ghi nhận. Tuy nhiên một vài trường hợp ung thư biểu mô, chẳng hạn như ung thư biểu mô tiểu thùy đa hình, cần phân biệt với ung thư biểu mô độ cao NST. Mức độ nhân không điển hình có thể đa dạng trong nhóm NST từ độ thấp đến độ cao. (13)

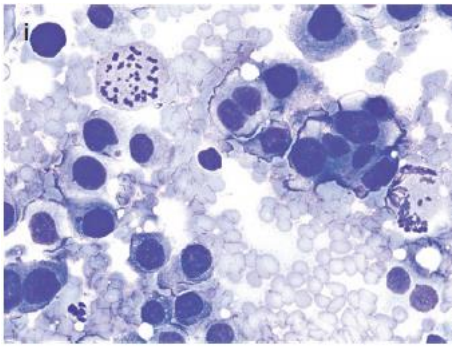
Ví dụ báo cáo TBH nhóm ác tính

Phiến độ mật độ tế bào cao với kiểu hình dạng mảnh biểu mô nhỏ bao gồm các tế bào lớn và tế bào rời rạc tương tự nha trên nên phiến đồ, cho thấy có đặc điểm của nhân đa hình với chất nhiễm sắc thô và nhân không đều kích thước lớn.

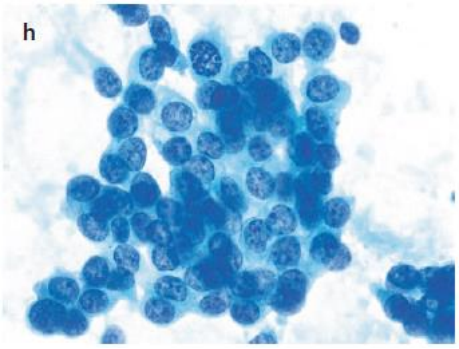
Ác tính

Phiến đồ mật độ tế bào cao cho thấy giàu tế bào rời rạc và mảnh biểu mô kích thước nhỏ bao gồm các tế bào tương tự nhau, với nhân tăng sắc đa hình kích thước lớn.

Bàn luận: những đặc điểm trên là đặc điểm của ung thư biểu mô của vú.



Hình 5.1. UTBM tiểu thùy xâm nhập có tỷ lệ nhân/bào tương từ trung bình đến cao, nhân đa hình và 2 nhân chia không điển hình (Giemsa x 40) (1)



Hình 5.2.Ung thư biểu mô xâm nhập độ thấp cho thấy các mảnh mô liên kết kém chặt chẽ, các tế bào có nhân tròn đa hình nhẹ, có/không có hạt nhân. (Pap x 40) (1)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Filed AS, et al. IAC.** The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. 2017.
2. **Wong S, Rickard M, Earls P, Arnold L, Bako B, Field AS.** The IAC Yokohama system for reporting breast FNAB cytology: a single institutional retrospective study of the application of the system and the impact of ROSE. Acta Cytol. 2019;63:280–91.
3. **Montezuma D, Malheiros D, Schmitt F.** Breast FNAB cytology using the newly proposed IAC Yokohama system for reporting breast cytopathology: the experience of a single institution. Acta Cytol. 2019; 63:274–9.
4. **Poornima V Kamatar1, Vidisha S Athanikar2, US Dinesh.** Breast Fine needle Aspi ration Biopsy Cytology Reporting using International Academy of Cytology Yokohama System-Two Year Retrospective Study in Tertiary Care Centre in Southern India National Journal of Laboratory Medicine. 2019 Oct, Vol-8(3): PO01-PO03.
5. **Arul P, Masilamani S, Akshatha C.** FNA cytology of atypical (C3) and suspicious (4) categories in the breast and its histopatholgical correlation. J Cytol. 2016; 33- 76-9.
6. **Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N.** Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute- supported recomendations on the uniform aprroach to breast FNA. Cancer 1999;87(1):19-24.
7. **Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P, Confortini M, Bonardi R.** Fine needle aspiration cytology of the breast: review of 9533 consecutive cases. Breast; 1993; 2: 87-90.
8. **Field AS, Vielh P, Schmitt F.** IAC standardized reporting of breast FNA biopsy cytology. Acta Cytol.2017;61:3-6.
9. **Field AS, Raymond W, Rickard M, et al.** The International Academy of Cytology Yokohama system for reporting breast fine needle aspiration biopsy cytology. Acta Cytol. 2019;63:257–73.
10. **Nguansangiam S, Jesdapatarakul S, Tangjitgamol S.** Accuracy of fine needle aspiration cytology from breast masses in Thailand. Asian Pac J Cancer Pre. 2009; 10(4):623-6.
11. **Field AS. Chapter 5 Breast. In: Field AS, Zarka MR, editors.** Practical Cytopathology: Pattern Recognition Diagnostic Approach. Saint Louis: Elsevier; 2016.
12. **Wang M, He X, Chang Y, Sun G, Thabane L.** A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2017;31:157–66.
13. **Field AS, Mak A.** A prospective study of the diagnostic accuracy of cytological criteria in the FNAB.

U TỬ CUNG GIỐNG U DÂY SINH DỤC BUỒNG TRỨNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thu Yến[1], Đào Thị Luận[1,2]

TÓM TẮT

U tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng (uterin tumor resembling ovarian sex cord tumor) là loại u hiếm gặp, chiếm dưới 0.5% trong tổng số u ác tính của tử cung, có hình ảnh mô bệnh học giống các u dây sinh dục của buồng trứng mà không kèm thành phần mô đệm nội mạc tử cung. Hầu hết u này có tiến triển lâm sàng lành tính, mặc dù vẫn có một vài trường hợp ghi nhận u di căn hạch và xâm lấn ra ngoài tử cung.Trong trường hợp chúng tôi báo cáo sau đây, bệnh nhân nữ 61 tuổi, vào viện vì ra máu âm đạo bất thường sau khi đã mãn kinh 16 năm, siêu âm buồng tử cung có khối giảm âm không đồng nhất kích thước 30x40mm, tăng sinh mạch trên Doppler, xâm lấn một phần vào cơ tử cung. Chẩn đoán lâm sàng trước phẫu thuật là ung thư nội mạc tử cung FIGO 1B, kết quả giải phẫu bệnh sau cắt tử cung toàn bộ kèm phần phụ hai bên đã xác định chẩn đoán "u tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng".

***Từ khóa*:** u tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng, dây sinh dục buồng trứng

SUMMARY

UTERINE TUMOR RESEMBLING OVARIAN SEX CORD TUMOR: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Abstract: Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) is a rare type of neoplasm that is almost thoroughly differentiated towards ovarian sex cord elements, without a component of recognizable endometrial stromal, accounts for less than 0.5% of all uterine malignancies. Most UTROSCTs have benign clinical behaviors, although some cases described lymph nodes metastasis and extra-uterine invasion. We report a case of a 61-year-old woman, who has been postmenopausal for 16 years, admitted to our hospital because of abnormal uterine bleeding. Transvaginal ultrasonography revealed a hypoechoic intrauterine mass with irregular density, vascular proliferation and partially myometrial invasion. Preoperative diagnosis was endometriod carcinoma staged FIGO 1B, however, postoperative pathological result was consistent with a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor.

Keyword: uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor, ovarian sex cord

I. GIỚI THIỆU

U tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng (UTCGUDSDBT) là khối u hiếm gặp, được mô tả lần đầu năm 1945 bởi Morehead và Bowman, báo cáo một trường hợp u tử cung giống u tế bào hạt[1]. Năm 1976, Clement và Scully đã chia khái niệm u tử cung có biệt hóa dây sinh dục thành hai nhóm: Nhóm I là các u mô đệm nội mạc tử

[1]*Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Yến
Email: nguyenyen.path.hmu@gmail.com
Ngày nhận bài: 15.4.2020
Ngày phản biện khoa học: 10.11.2020
Ngày duyệt bài: 12.11.2020

cung với các ổ biệt hóa dây sinh dục chiếm dưới 50% mô u, có liên quan đến nguy cơ cao di căn và tái phát sau điều trị; Nhóm II bao gồm các u có thành phần dạng dây sinh dục chiếm ưu thế (từ 50%-100% mô u), sau này tiếp tục được phân loại thành UTCGUDSDBT[2]. Sự phân loại về hình thái này là quan trọng trên lâm sàng vì UTCGUDSDBT thường tiến triển lành tính mặc dù được xếp vào nhóm có tiềm năng ác tính thấp[3], u ít tái phát với tỉ lệ sống không bệnh sau điều trị 1, 2 và 5 năm lần lượt là 97%, 93% và 69.5%[4]. U chủ yếu xuất hiện ở các bệnh nhân tiền mãn kinh hoặc mãn kinh, tuổi trung bình mắc bệnh là 50 tuổi, với triệu chứng ra máu âm đạo bất thường, đau bụng vùng chậu, sờ thấy khối hạ vị hoặc phát hiện tình cờ trên siêu âm. U thường là khối trong thành tử cung, ranh giới rõ hoặc xâm lấn cơ tử cung, diện cắt qua vàng nâu, mềm. Chẩn đoán UTCGUDSDBT dựa vào hình ảnh mô bệnh học trên nhuộm Hematoxylin/Eosin thấy cấu trúc dạng dây sinh dục (mảng, ổ, bè, dải, ống) gồm các tế bào dạng biểu mô bào tương hẹp hoặc rộng ưa toan, hoặc rộng sáng, và nhân tròn, đơn dạng, ít nhân chia, kết hợp với nhuộm một số dấu ấn HMMD để xác chẩn (dương tính với ít nhất 2 trong số các dấu ấn dây sinh dục sau: calretinin, inhibin, CD99, MelanA, CD56, WT1)[3]. Do hiếm gặp, trong tất cả các trường hợp đã báo cáo y văn, chẩn đoán UTCGUDSDBT chỉ được xác định khi phân tích giải phẫu bệnh sau phẫu thuật, các chẩn đoán phân biệt đặt ra với các u lành và ác tính khác rất quan trọng, quyết định phương thức điều trị tiếp theo. Điều trị chủ yếu là phẫu thuật bóc u, cắt tử cung, hoặc cắt tử cung toàn bộ kèm phần phụ hai bên, phụ thuộc vào tuổi và nhu cầu sinh con của bệnh nhân.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 61 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, PARA 2052, vào bệnh viện đại học Y Hà Nội vì ra máu âm đạo bất thường sau mãn kinh 16 năm. Bệnh nhân được thăm khám và làm các xét nghiệm sau:

- **Kết quả siêu âm tử cung buồng trứng qua đường âm đạo**: vị trí buồng tử cung có khối giảm âm không đồng nhất kích thước 30x34mm, trong có các hốc dịch, tăng sinh mạch trên Doppler, xâm lấn 1 phần vào trong cơ tử cung. Buồng trứng hai bên không thấy khối bất thường.

- **Kết quả chụp cộng hưởng từ tiểu khung**: Khối u nội mạc tử cung kích thước 42x47x53mm, thành phần chủ yếu là tổ chức đặc bắt thuốc mạnh, khối u khu trú trong buồng tử cung. Cổ tử cung kích thước bình thường, tín hiệu bình thường, không thấy khối. Ranh giới tử cung rõ, không thâm nhiễm mỡ lân cận. Buồng trứng hai bên teo nhỏ, không thấy khối.

- **Xét nghiệm máu**: Glucose 5.3mmol/L; ALT 16 U/L ; AST 17 U/L; Creatinin 65 µmol/L; Ure 4.9 mmol/L; Calci ion hóa 1.18 mmol/L; Fibrinogen 3.1g/L; huyết sắc tố 122g/L; tiểu cầu 189 g/L

Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.

Chẩn đoán trước phẫu thuật của bệnh nhân: ung thư nội mạc tử cung FIGO IB, bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn, phần phụ hai bên và vét hạch chậu hai bên.

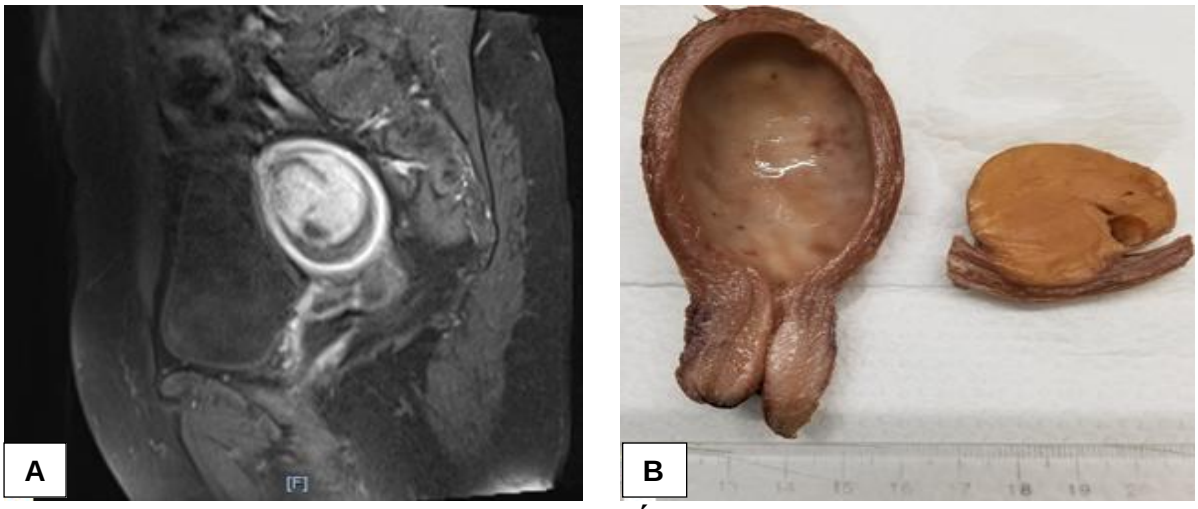
➢ **Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật:**

Đại thể: Bệnh phẩm gồm tử cung toàn bộ kèm phần phụ và hạch chậu bịt hai bên. Tử cung kích thước 8x6x5cm, buồng tử cung có u dạng polyp kích thước 4x3.5x3.5cm, ranh giới rõ, xâm lấn quá ½ chiều dày tử cung, diện cắt qua u vàng nâu, mềm, hơi bóng, có vùng giãn tạo nang. Nội mạc tử cung nhẵn, niêm mạc cổ tử cung nhẵn. Buồng trứng và vòi tử cung hai bên không thấy khối.

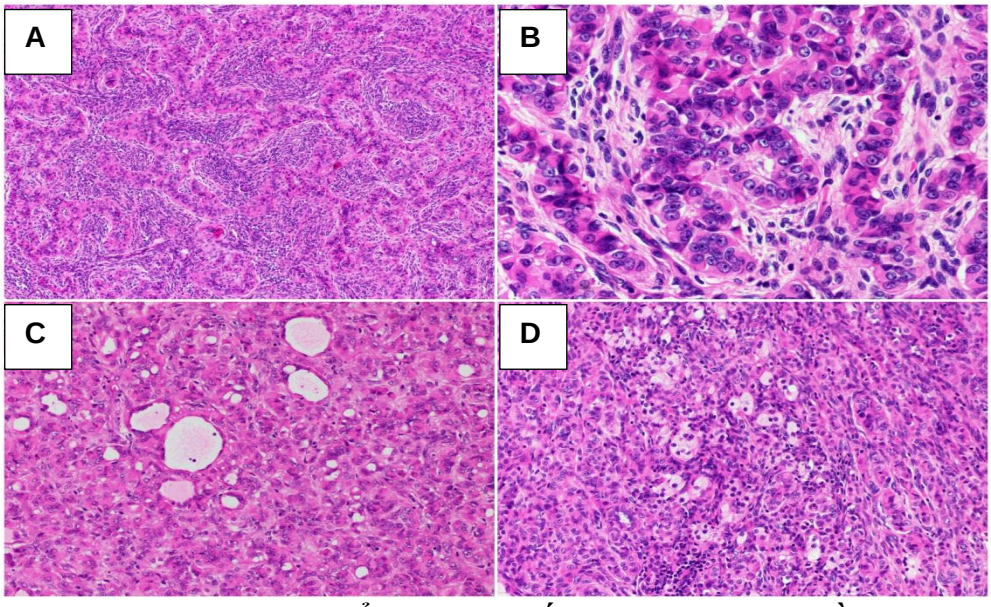
Vi thể: Các mảnh cắt lấy vào mô u ranh giới khá rõ, đẩy lồi nội mạc tử cung lành tính, 1 số vùng thấy u đan xen vào giữa các bó cơ trơn tử cung. Mô u gồm chủ yếu là tế bào u (>70%) sắp xếp dạng ổ, dạng dải nối nhau, dạng ống, trên nền mô đệm(<30%) giàu nguyên bào sợi, có vùng phù nhẹ, xâm nhập rải rác tế bào lympho và các ổ đại thực bào bọt. Tế bào u dạng biểu mô với nhân sáng, tròn hoặc oval, khá đều, hạt nhân nhỏ, bào tương hồng, rộng, ít nhân chia. Không thấy hoại tử, xâm nhập mạch. Buồng trứng và vòi trứng hai bên không có u. Hạch chậu bịt hai bên: các hạch viêm mạn tính, không có u.

Hóa mô miễn dịch: Calretinin dương tính mạnh lan tỏa cả nhân và bào tương tế bào u, WT1 dương tính lan tỏa, Melan A và CD99 dương tính ổ, ER dương tính, EMA âm tính, Ki67 dương tính 5%.

Kết luận giải phẫu bệnh: hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp u tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng.

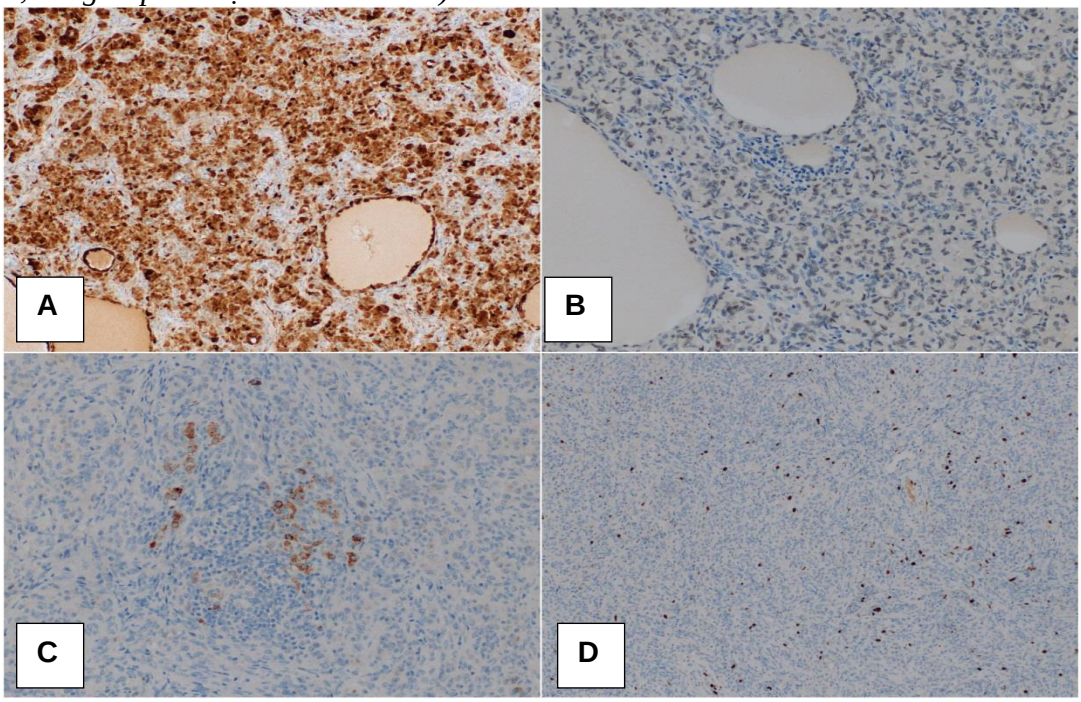


Hình 2.1: Hình ảnh khối u thành tử cung:
Hình (A) phim cộng hưởng từ xung T1W xóa mỡ, coronal sau tiêm thuốc đối quang từ, khối u có thành phần chủ yếu là tổ chức đặc bắt thuốc mạnh,đẩy lồi vào buồng tử cung;
Hình (B) Trên đại thể, khối u có ranh giới rõ, tạo cấu trúc polyp lồi vào và chèn ép buồng tử cung, u xâm lấn >1/2 bề dày lớp cơ, diện cắt qua u đặc, vàng nâu, mềm, có vùng tạo nang nhỏ.



Hình 2.2: Hình ảnh vi thể u tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng.

A.*Mô u có cấu trúc bè nối nhau (HE,100x).* ***B.*** *Các tế bào u dạng biểu mô, nhân tròn, sáng màu, đơn dạng, hạt nhân nhỏ, bào tương rộng ưa toan, trên nền mô đệm giàu nguyên bào sợi (HE,400x).* ***C.*** *Vùng mô u có cấu trúc ống tuyến và ổ nhỏ, trên nền nghèo mô đệm(HE, 100x).* ***D.*** *Mô đệm u rải rác đám đại thực bào bọt, lympho bào (HE, 100x). (Bệnh nhân Nguyễn Thị Thu H, mã giải phẫu bệnh: BV3892-20).*



Hình 2.3: *Tế bào u dương tính mạnh lan tỏa nhân và bào tương với Calretinin (****hình A****,100x), dương tính nhân với WT1(****hình B****, 100x), dương tính ổ với Melan A(****hình C****, 100x), Ki67 thấp, khoảng 5% (****hình D****, 100x).*

III. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng: UTCGUDSDBT là loại u rất hiếm gặp, kể từ khi Clement và Scully nghiên cứu lần đầu năm 1976, cho tới nay, không quá 80 trường hợp được báo cáo trong y văn[5]. U gặp ở phụ nữ tiền mãn kinh hoặc mãn kinh, tuổi trung bình 50 tuổi, với triệu chứng ra máu âm đạo bất thường, rối loạn kinh nguyệt, đau bụng hạ vị, sờ thấy khối, hoặc tình cờ phát hiện qua siêu âm[4]. Với các dấu hiệu lâm sàng tương tự ung thư biểu mô dạng nội mạc - loại u ác tính hay gặp nhất của thân tử cung, và không có đặc điểm đặc trưng trên chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán trước phẫu thuật của các trường hợp UTCGUDSDBT thường bị nhầm với các khối u độ ác tính cao hay gặp, ví dụ như trong ca bệnh của chúng tôi, được chẩn đoán trước phẫu thuật là ung thư nội mạc tử cung FIGO IB. Chính điều này sẽ dẫn đến điều trị quá mức cần thiết trong một số trường hợp.

Đại thể: u nằm trong thành tử cung, có thể đẩy lồi nội mạc tạo dạng polyp lồi vào buồng tử cung. Khối có ranh giới khá rõ, với viền đè đẩy hoặc xâm lấn cơ tử cung. Đường kính u thay đổi từ 2 đến 15cm (trung bình 6cm). Diện cắt qua u đặc, vàng nâu, mềm, có thể có nang nhỏ, ít gặp hoại tử hay chảy máu trong u[3].

Vi thể: UTCGUDSDBT thường có các hình thái mô học đa dạng, bao gồm các thành phần gợi lại hình dáng các u dây sinh dục buồng trứng, với nhiều kiểu cấu trúc như: dạng dải nối nhau, với bề rộng từ 1 đến 2 hàng tế bào u; dạng bè lớn; dạng ổ nhỏ; dạng ống tuyến; dạng cầu thận; dạng lưới hoặc dạng đám lan tỏa giống u tế bào hạt. Tế bào u thường có nhân tròn, oval, sáng màu, đơn dạng, hạt nhân nhỏ hoặc không rõ, nhân không điển hình ở mức độ tối thiểu, bào tương mảnh hoặc rộng ưa toan. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng, u có nguồn gốc từ tế bào trung mô giàu tiềm năng, biệt hóa thực sự theo hướng dây sinh dục buồng trứng [2-6], và có thể có ổ biệt hóa theo hướng biểu mô[7] hoặc hướng cơ trơn[8]. Mô đệm u thường hyaline hóa, phù hoặc giàu nguyên bào xơ, xâm nhập rải rác các lympho bào và các ổ đại thực bào bọt, tế bào khổng lồ, tinh thể cholesterol. Một số trường hợp có thể thấy các tế bào giống tế bào đệm của nội mạc tử cung, hoặc tế bào cơ trơn lành tính trong mô đệm u. Hiếm gặp nhân chia, u xâm nhập mạch hay hoại tử[3].

Hóa mô miễn dịch: UTCGUDSDBT bộc lộ hóa mô miễn dịch rất đa dạng, dương tính với các dấu ấn dòng dây sinh dục buồng trứng, dòng biểu mô và dòng cơ trơn, tùy thuộc vào mức độ biệt hóa của u trong từng ca bệnh. Irving và cộng sự đưa ra kết luận tất cả các UTCGUDSDBT đều bộc lộ ít nhất hai trong số các dấu ấn dây sinh dục buồng trứng: Calretinin(90.5%), WT1(83.3%), inhibin(67.9%), CD99(92.9%), melanA(85%), CD56(90%)[4-9]. Đồng thời, tế bào u cũng dương tính với pancytokeratin(50%), EMA(34%), CD10, vimentin, SMA(40.8%), desmin (25.3%), ER, PR[10]. Trong đó, bộc lộ với calretinin và ít nhất 1 trong 5 dấu ấn còn lại của dây sinh dục buồng trứng gợi ý chẩn đoán UTCGUDSDBT.

Sinh học phân tử: Các khối u mô đệm nội mạc tử cung và các biến thể, có đột biến chuyển đoạn t(7;17)(p15;q21), tương ứng với sự hợp nhất 2 gen mới JAZF1 và JJAZ1. Tuy

nhiên, một số nghiên cứu sinh học phân tử gần đây cho thấy, không có loại đột biến gen này ở các UTCGUDSDBT. Do đó, UTCGUDSDBT (vốn được Clement và Scully xếp vào nhóm II trong phân loại của u tử cung có biệt hóa dây sinh dục) không hề có liên quan với các u mô đệm nội mạc tử cung (nhóm I) của phân loại trên[11]. Cho đến nay, bệnh học sinh học phân tử của UTCGUDSDBT vẫn chưa được sáng tỏ, chỉ mới phát hiện có đột biến gen ESR1-NCOA3 trên một số trường hợp riêng lẻ[12].

Chẩn đoán phân biệt: Mặc dù UTCGUDSDBT có hình ảnh mô bệnh học khá đặc trưng, tuy nhiên vẫn có sự trùng lặp một phần về hình thái mô học dạng dây sinh dục buồng trứng với một số u lành tính và ác tính, cần đặt ra chẩn đoán phân biệt do có sự khác biệt về điều trị và tiên lượng.

- **U mô đệm nội mạc tử cung với thành phần dạng dây sinh dục**: có các ổ biệt hóa dây sinh dục buồng trứng nhưng không vượt quá 50% mô u, chủ yếu là thành phần sarcom mô đệm nội mạc. Tế bào u chỉ bộc lộ 1 dấu ấn dây sinh dục, thường là calretinin, có đột biến gen JAZF1-JJAZZ1.

- **U cơ trơn dạng biểu mô:** Khối ranh giới rõ, ở thành tử cung, gồm các tế bào u đa diện, dạng biểu mô, bào tương rộng, ưa toan hoặc sáng màu. Tuy nhiên, loại u này chỉ dương tính với các dấu ấn biểu mô và cơ trơn trong khi âm tính hoàn toàn với các dấu ấn dây sinh dục buồng trứng.

- **U mô đệm dây sinh dục buồng trứng di căn tới thân tử cung**: phát hiện u khác ở buồng trứng (tiền sử, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh).

- **Ung thư biểu mô dạng nội mạc có đặc điểm dạng dây sinh dục**: là biến thể hiếm gặp, tế bào u không điển hình mức độ nặng, ngoài vùng biệt hóa dây sinh dục, còn có vùng UTBM dạng nội mạc điển hình; nhuộm HMMD dương tính lan tỏa với EMA và ER, trong khi Calretinin và WT1 âm tính.

Trường hợp chúng tôi báo cáo có đặc điểm đại thể, vi thể và hóa mô miễn dịch phù hợp với các tiêu chuẩn của u tử cung giống u dây sinh dục buồng trứng. Chẩn đoán phân biệt ở trường hợp này cần đặt ra với các u lành tính và u có độ ác tính cao đã nêu trên, đặc biệt là u mô đệm nội mạc tử cung với thành phần dạng dây sinh dục và ung thư biểu mô dạng nội mạc có đặc điểm dạng dây sinh dục. Tuy nhiên, ở bệnh nhân này, mô u có >70% là các ổ biệt hóa dây sinh dục buồng trứng, không có thành phần sarcom mô đệm nội mạc, không có vùng UTBM dạng nội mạc điển hình. Nhuộm HMMD tế bào u dương tính với 4 dấu ấn dây sinh dục buồng trứng (calretininm WT1, melanA, CD99), âm tính với EMA. Bệnh nhân không có tiền sử khối u khác, chỉ có một khối u duy nhất ở tử cung ở thời điểm chẩn đoán, giải phẫu bệnh buồng trứng hai bên không có u. Do đó chẩn đoán UTCGUDSDBT là hoàn toàn phù hợp.

Điều trị và tiên lượng:

UTCGUDSDBT là u có tiềm năng ác tính thấp, mặc dù hầu hết các trường hợp có tiến triển lâm sàng lành tính. Dù chưa thống nhất rộng rãi, phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ đạo: chỉ bóc khối u để bảo tồn khả năng sinh sản, cắt tử cung hay cắt tử cung toàn bộ kèm phần phụ hai bên, phụ thuộc vào tuổi và nhu cầu sinh con của bệnh nhân. Từ năm

1945 cho đến nay, 5 trường hợp mang thai thành công sau điều trị bóc u đơn thuần được báo cáo[4-13-14]. Tuy nhiên, năm 2017, Schraage và cộng sự báo cáo 2 ca tái phát UTCGUDSDBT, do bóc u không triệt để trong lần phẫu thuật đầu tiên[15]. Hầu hết các trường hợp còn lại, để đảm bảo lấy bỏ hoàn toàn mô u, đều áp dụng phẫu thuật cắt tử cung hoặc cắt tử cung kèm phần phụ hai bên, cho thấy khối u được kiểm soát tốt, với tỉ lệ sống không bệnh sau phẫu thuật lên tới 97% và không có sự khác biệt về tỉ lệ sống không bệnh giữa hai phương pháp phẫu thuật này[4].

Mặc dù ít gặp, đã có 3 trường hợp ghi nhận u tái phát sau phẫu thuật cắt tử cung, có di căn tới buồng trứng, phúc mạc, hạch, ruột thừa[5]. Đau bụng vùng chậu tại thời điểm phát hiện bệnh, đường kính u ≥10cm, u xâm lấn phá vỡ thanh mạc tử cung, u xâm nhập bạch mạch được cho là yếu tố dự đoán nguy cơ tái phát. Với 4 ca bệnh ghi nhận bệnh nhân đã hoặc đang dùng tamoxifen, tiền sử sử dụng tamoxifen (một tác nhân đã được nghiên cứu làm tăng nguy cơ gây ung thư trên nội mạc tử cung) cũng được Blake và cộng sự đặt ra. Tuy nhiên, tamoxifen liệu có liên quan tới phát sinh UTCGUDSDBT hay không còn chưa rõ do số lượng ca bệnh còn hạn chế [4]

IV. KẾT LUẬN

UTCGUDSDBT là loại u hiếm gặp ở tử cung, biểu hiện hình thái mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đa dạng, thường đồng bộc lộ các dấu ấn dây sinh dục, biểu mô và cơ trơn. Do hiếm gặp và không có dấu hiệu đặc trưng trên triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán trước phẫu thuật thường không nghĩ tới UTCGUDSDBT, chẩn đoán tức thì trong phẫu thuật cũng có giá trị hạn chế vì nhiều u lành và ác cũng có thể có các vùng hình thái mô học dạng dây sinh dục buồng trứng. U có tiềm năng ác tính thấp, hầu hết có tiến triển lâm sàng lành tính. Điều quan trọng là nhà giải phẫu bệnh biết về loại u hiếm gặp này và đặt ra chẩn đoán phân biệt với các khối u khác, đặc biệt là các u ác tính như sarcom mô đệm nội mạc và UTBM dạng nội mạc có đặc điểm dạng dây sinh dục, thông qua pha đại thể cẩn thận, tỉ mỉ, sử dụng hợp lí dấu ấn hóa mô miễn dịch và đánh giá toàn diện bệnh cảnh lâm sàng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp điển hình về UTCGUDSDBT nhằm góp phần làm phong phú thêm tổng số trường hợp UTCGUDSDBT trong nước và trên thế giới, đồng thời cung cấp thêm các dữ liệu về lâm sàng và mô bệnh học cho thể bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bowman MC, Morehead RP (1945).** Heterologous mesodermal tumors of the uterus: report of a neoplasm resembling a granulosa cell tumor. Am J pathol, 21(1), 53-61.
2. **Scully RE, Clement PB(1976).** Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. Am J Clin Pathol, 66 (512), 25.
3. **Carcangiu ML Kurman RJ, Herrington CS, Young RH (2014).** WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC, 145.
4. **Erin A, Blake, et al(2014).** Clinical characteristics and outcomes of uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors: a systematic review of literature. European

Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 181, 163 - 170.

5. **X. Zhang, Zou, S., Gao, et al (2019).** Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of two cases and a literature review. Journal of International Medical Research, 47 (3), 1339–1347.
6. **Leval L, Gupta M, Selig M, et al.(2010).** Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an ultrastructural analysis of 13 cases.Ultrastruct Pathol 2010, 34,16-24.
7. **Vellios F, Patterson BD, Fekete PS (1985).** Uterine tumor resembling an ovarian sexcord tumor: report of a case of an endometrial stromal tumor with foam cells and ultrastructural evidence of epithelial differentiation.Int J Gynecol Pathol, 4, 378-387.
8. **Shah V, McCluggage WG, Walsh MY, et al. (1993).** Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour: evidence for smooth muscle differentiation. Histopathology, 23, 83-85.
9. **Carinelli S, Irving JA, Prat J. (2006).** Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with sex cord differentiation. Mod Pathol., 19 (1), 17-24.
10. **Lim GS Leval L, Waltregny D, Oliva E (2010).** Diverse phenotypic profile of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an immunohistochemical study of 12 cases. . Am J Surg Pathol., 34 (12), 1749-1761.
11. **Mohanty SK, Pradhan D (2013).** Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. Arch Pathol Lab Med, 137, 1832-1836.
12. **Childs TJ. Dickson BC et al (2019).** Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor: A Distinct Entity Characterized by Recurrent NCOA2/3 Gene Fusions. Am J Surg Pathol, 43, 178-186.
13. **Lee HN, Jeong KH, Kim MK, et al. (2015).** Successful delivery after conservative resectoscopic surgery in a patient with a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor with myometrial invasion. . Obstet Gynecol Sci, 58, 418-422.
14. **Grauso F, De Franciscis P, Ambrosio D, et al. (2016).** Conservative resectoscopic surgery, successful delivery, and 60 months of follow-up in a patient with endometrial stromal tumor with sex-cord-like differentiation. Case Rep Obstet Gynecol Sci.
15. **Schraag SM, Dedes KJ, et al. (2017).** Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors - treatment, recurrence, pregnancy and brief review. Gynecol Oncol Rep, 19, 53-56.

PHÂN LOẠI VÀ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CỦA VIÊM PHỔI KẼ VÔ CĂN

Trương Quốc Thanh*

TÓM TẮT

Viêm phổi kẽ vô căn (VPKVC) là một nhóm đa dạng các bệnh viêm phổi lan tỏa không rõ nguyên nhân, cấp tính hoặc mạn tính, đặc trưng bởi quá trình viêm theo nhiều mức độ và xơ hóa mô kẽ. Thuật ngữ sử dụng và hệ thống phân loại cho bệnh viêm phổi kẽ có sự khác biệt giữa các bác sĩ lâm sàng và các nhà bệnh học. Phân loại của Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ và Hiệp hội Hô hấp châu Âu (ATS/ERS) đã chia VPKVC thành 4 nhóm chính: VPK xơ hóa mạn tính; VPK liên quan với thuốc lá; VPK cấp/ bán cấp và VPK hiếm gặp. Chẩn đoán VPKVC còn gặp nhiều thách thức, yêu cầu sự phối hợp chặt chẽ giữa nhiều chuyên khoa, bao gồm các bác sĩ lâm sàng, bác sĩ điện quang và các nhà bệnh học. Trong đó mô bệnh học và cắt lớp vi tính độ phân giải cao đóng vai trò then chốt.

SUMMARY

CLASSIFICATION AND PATHOLOGY OF IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA

Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) is a heterogenous group of acute or chronic diffuse pneumonias of unknown etiology, characterized by varying degrees of inflammation and fibrosis. Different classification systems and terminology have been used by clinicians and pathologists for these diseases. The classification of the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ ERS) has been divided into four main groups: chronic fibrosing interstitial pneumonia; smoking-related interstitial pneumonia (SR-IP); acute/subacute interstitial pneumonia and rare interstitial pneumonia. The diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias is challenging, requiring close coordination between specialties, including clinicians, radiologists, and pathologists. High-resolution computed tomography (HRCT) and pathology plays a key role.

I. TỔNG QUAN VỀ PHÂN LOẠI VIÊM PHỔI KẼ

Thuật ngữ sử dụng và hệ thống phân loại cho bệnh viêm phổi kẽ (VPK) có sự khác biệt giữa các bác sĩ lâm sàng và các nhà bệnh học. Trong y văn lâm sàng học, VPKVC thường được xếp thành nhóm xơ phổi vô căn (idiopathic pulmonary fibrosis) hoặc viêm phế nang xơ hóa vô căn (cryptogenic fibrosing alveolitis), trong khi đó các nhà bệnh học phân loại chi tiết thành nhiều dưới nhóm khác nhau (1).

Phân loại đầu tiên được đề xuất bởi Liebow, VPK được phân thành 5 nhóm, bao gồm: VPK thông thường {usual interstitial pneumonia (UIP)}, viêm tiểu phế quản liên quan với VPK {bronchiolitis with interstitial pneumonia (BIP)}, VPK tróc vảy {desquamative interstitial pneumonia (DIP)}, VPK giàu lympho bào {lymphoid interstitial pneumonia(LIP)} và VPK tế bào khổng lồ {giant-cell interstitial pneumonia(GIP)}(2).

**Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Trương Quốc Thanh
Email: Thanh282hmu@gmail.com
Ngày nhận bài: 28.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 20.11.2020
Ngày duyệt bài: 21.11.2020

Năm 1990, Kitachi đề xuất tổn thương phế nang lan tỏa {diffuse alveolar damage (DAD)} là một thể bệnh riêng biệt, thay thế thuật ngữ BIP bằng bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP) hoặc DAD, và loại bỏ thuật ngữ GIP vì GIP chỉ gặp ở công nhân tiếp xúc với Cobalt, dưới dạng kim loại cứng. Phân loại này có thêm mục VPK không phân loại (unclassified interstitial pneumonia) (3).

Phân loại được đề xuất bởi Katzenstein và Myers năm 1998 đã loại bỏ LIP, được cân nhắc là một bệnh tăng sinh lympho bào, và loại bỏ BOOP bởi vì tổn thương về mặt bệnh học nổi bật ở trong lòng phế quản - phế nang hơn là ở mô kẽ, và thêm VPK cấp tính và VPK không đặc hiệu(4).

Năm 2002, Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ và Hiệp hội hô hấp châu Âu (ATS/ERS), công bố một bảng phân loại đồng thuận đa trung tâm về VPKVC. Phân loại này đã thiết lập một cách tiếp cận nhất quán về VPKVC, cung cấp các thuật ngữ chuẩn hóa và các tiêu chuẩn chẩn đoán cho VPKVC. Phân loại này gồm: xơ phổi vô căn (IPF) - hay gặp nhất trong các bệnh VPKVC, viêm phổi kẽ không đặc hiệu vô căn (NSIP) - được xem là một chẩn đoán tạm thời khi chưa loại trừ được các nguyên nhân khác, viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP) - trước đây được gọi bằng thuật ngữ BOOP, VPK cấp tính (acute interstitial pneumonia), respiratory bronchiolitis - associated interstitial pneumonia, DIP, và LIP(1).

Năm 2013, ATS/ERS đã cập nhật một số thay đổi quan trọng dựa trên phân loại năm 2002. Lần này, VPKVC được phân thành 4 nhóm chính (được liệt kê chi tiết trong bảng 1.1): VPK xơ hóa mạn tính (chronic fibrosing IP); VPK liên quan với thuốc lá (SR-IP); VPK cấp/ bán cấp và VPK hiếm gặp(5). VPK xơ hóa mạn tính bao gồm xơ phổi vô căn (IPF) và VPK không đặc hiệu vô căn (NSIP), trong đó IPF là bệnh hay gặp nhất trong nhóm VPK nói chung và được nghiên cứu nhiều nhất trên lâm sàng. Nhóm bệnh VPK liên quan với thuốc lá hay gặp nhất là DIP và RB-ILD, là các bệnh có mối liên quan về mặt dịch tễ học mạnh mẽ với hút thuốc lá, mặc dù thuốc lá cũng là yếu tố nguy cơ đối với các bệnh phổi kẽ khác như IPF, viêm phổi giàu bạch cầu ái toan cấp tính, bệnh phổi kẽ liên quan với viêm khớp dạng thấp. SR-IP là nhóm bệnh phổi kẽ hiếm gặp, trước đây ít được nghiên cứu, do đó tỷ lệ mắc thường không được xác định chính xác, chẩn đoán và điều trị không được chú trọng. Với sự tiến bộ của y học, nhóm bệnh này đã có các lựa chọn điều trị cụ thể cho các thể bệnh khác nhau. Do đó việc phân loại chi tiết các thể bệnh trong nhóm này cũng rất cần thiết. Nhóm VPK cấp/bán cấp bao gồm VPK cấp tính (AIP), viêm phổi tổ chức hóa (COP), VPK vô căn nguy kịch cấp tính (acute exacerbation of IIP). Việc chẩn đoán và phân loại chi tiết các thể bệnh trong nhóm này còn gặp rất nhiều khó khăn, do các thể bệnh này khá hiếm gặp và thiếu sự đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán. Trong phân loại này và những cập nhập về sau, ATS/ERS luôn nhấn mạnh chẩn đoán VPKVC còn gặp nhiều thách thức, yêu cầu sự phối hợp chặt chẽ giữa nhiều chuyên khoa, bao gồm các bác sĩ lâm sàng, bác sĩ điện quang và các nhà bệnh học. Các bệnh VPKVC có thể cho thấy hình thái tổn thương trên phim chụp, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm bệnh học có phần giống nhau và giống với nhiều bệnh phổi đã rõ nguyên nhân khác, đặc biệt các bệnh có tổn thương ở mô kẽ, gây khó khăn trong chẩn đoán xác định. Với sự ra đời của chụp cắt lớp vi tính độ phân giải

cao (HRCT) đã góp phần rất lớn giúp chẩn đoán xác định các bệnh VPKVC. Nhiều bệnh có thể được chẩn đoán xác định khi có hình thái tổn thương điển hình trên HRCT mà không cần phải sinh thiết phổi mở. Mặc dù mô bệnh học không phải là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán VPK, việc phối hợp giữa hình thái tổn thương mô bệnh học, hình ảnh học trên HRCT là việc hết sức cần thiết để đưa ra hướng dẫn chẩn đoán và theo dõi các bệnh nhân nghi ngờ VPKVC (5).

Bảng 1.1 phân loại VPK theo ATS/ERS 2013

Phân nhóm	Chẩn đoán lâng sàng/điện quang/bệnh học	Kiểu hình mô bệnh học
VPK xơ hóa mạn tính	Xơ phổi vô căn (IPF)	VPK thông thường (UIP)
	VPK không đặc hiệu vô căn (NSIP)	VPK không đặc hiệu (NSIP)
VPK liên quan với thuốc lá	Viêm tiểu phế quản - Bệnh phổi kẽ (RB-ILD)	Viêm tiểu phế quản (RB)
	VPK desquamative (DIP)	VPK desquamative (DIP)
VPK cấp/ bán cấp	Viêm phổi tổ chức hóa (COP)	Viêm phổi tổ chức hóa (OP)
	VPK cấp tính	Tổn thương phế nang lan tỏa (DAD)
VPK hiếm gặp	VPK giàu lympho bào (LIP)	VPK giàu lympho bào (LIP)
	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

II. MÔ BỆNH HỌC VIÊM PHỔI KẼ THEO PHÂN LOẠI 2013 CỦA ATS/ERS

2.1 Viêm phổi kẽ xơ hóa mạn tính (chronic fibrosing IP)

Xơ phổi vô căn (Idiopathic pulmonary fibrosis)

Bệnh nhân thường lớn hơn 60 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá, ho khan và khó thở tiến triển. Nhìn chung, tiên lượng bệnh xấu, với thời gian sống thêm không quá 5 năm kể từ khi được chẩn đoán, hầu hết có chỉ định ghép phổi (5,8).

Năm 2018, AST/ đã cập nhật hướng dẫn chẩn đoán và quản lí bệnh nhân IPF, trong đó vai trò của HRCT được khẳng định chủ chốt. Kiểu hình tổn thương trên HRCT và mô bệnh học được phân thành các cấp độ từ chẩn đoán loại trừ, nghi ngờ đến chắc chắn. Khi có triệu chứng lâm sàng và kiểu hình tổn thương trên HRCT điển hình thì cho phép chẩn đoán IPF mà không cần sinh thiết (7).

Đặc điểm mô bệnh học và tiêu chuẩn chẩn đoán chính của UIP gồm:

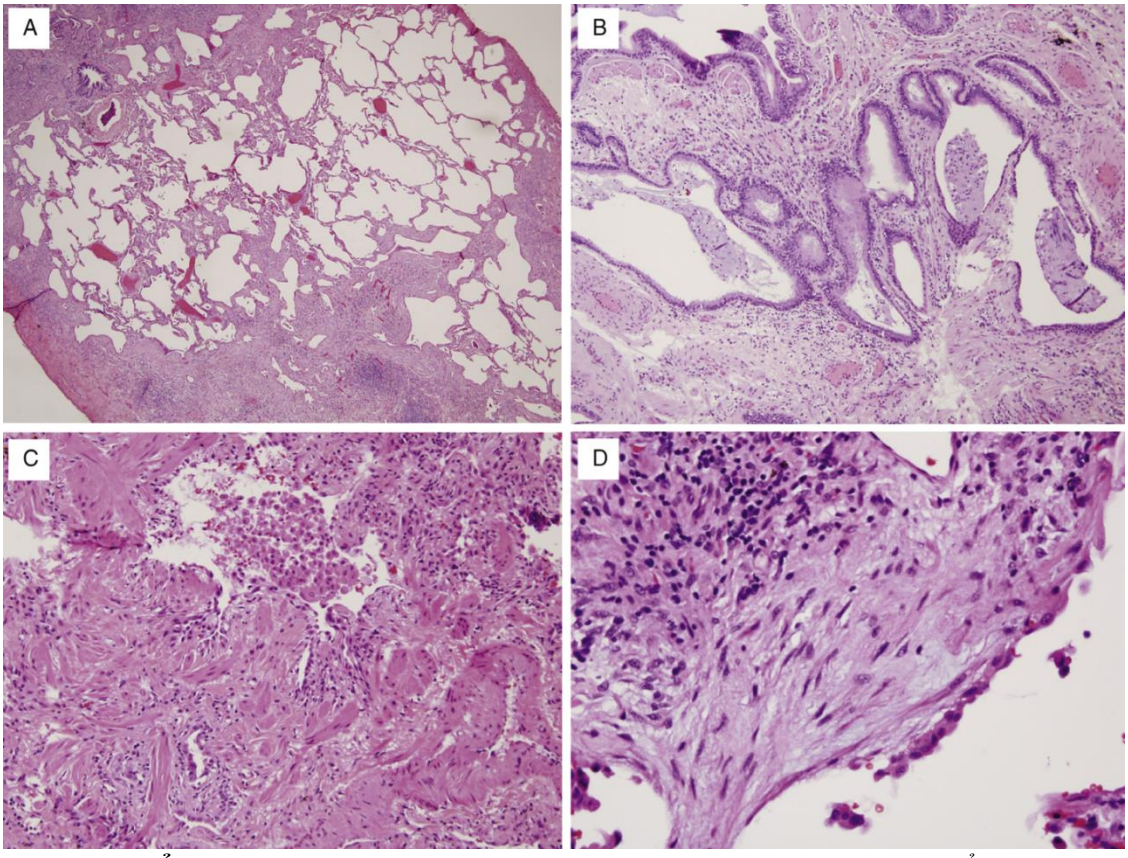
– Tổn thương xuất hiện không đồng nhất khi quan sát ở độ phóng đại thấp. Vùng tổn thương xen kẽ với các vùng nhu mô phổi còn nguyên vẹn. Tổn thương chủ yếu phân bố gần màng phổi, ngoại vi các tiểu thùy.

– Xơ hóa đặc (Dense fibrosis): gồm chủ yếu các sợi collagen hyalin hóa, gây biến đổi cấu trúc phổi. Phản ứng viêm thường nhẹ, bao gồm xâm nhập thành ổ ở mô kẽ các lympho bào, tương bào và thường liên quan với tăng sản phế bào típ II.

– Hình tổ ong (Honeycomb): các nang có thành xơ hóa và được lót bởi biểu mô trụ

có lông chuyển.

– Ổ nguyên bào xơ (Fibroblastic foci): gồm các nguyên bào xơ trong mô đệm xơ nhầy, nằm cạnh vùng xơ hóa đặc, được bao phủ bởi biểu mô phế quản teo đét hoặc dị sản vảy. Đặc điểm này có thể gặp trong NSIP thể xơ (5,6).



Hình 2.1 Kiểu hình mô bệnh học UIP trong IPF. *(A) UIP đặc trưng bởi tổn thương đa dạng, xơ hóa xe kẽ với mô phổi lành. (B) Hình ảnh tổ ong (C) Các ổ dị sản cơ trơn trong vùng xơ hóa. (D) ổ nguyên bào xơ, thường được tìm thấy tại ranh giới giữa vùng xơ hóa đặc và mô phổi lành.*

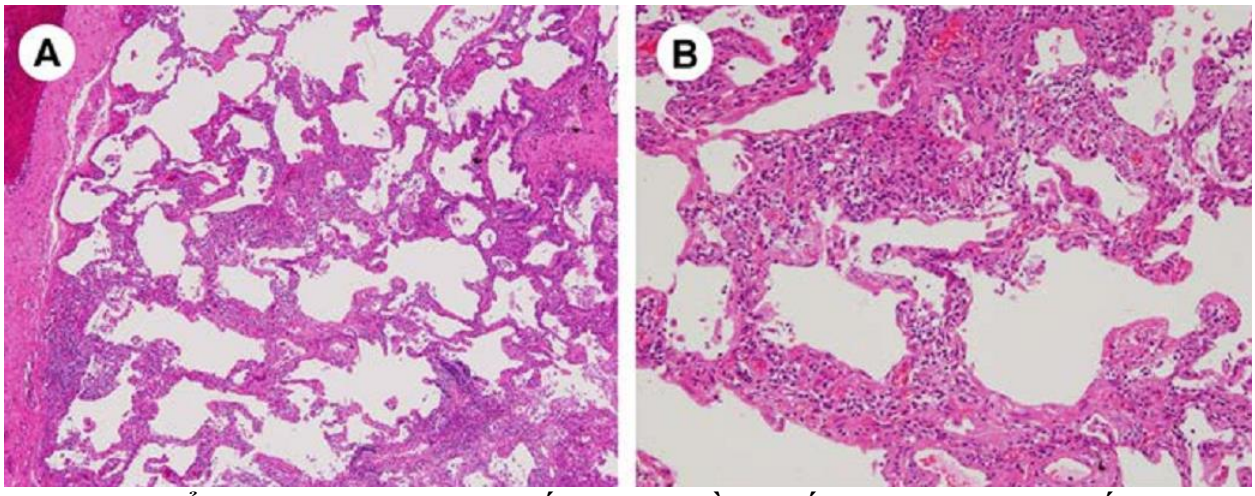
2.2 Viêm phổi kẽ không đặc hiệu vô căn (Nonspecific interstitial pneumonia)

NSIP vô căn hiếm gặp hơn, nhưng tiên lượng tốt hơn IPF, hầu hết là biểu hiện sớm của bệnh mô kẽ không phân loại. Tuổi khởi phát trung bình là 50, nổi bật ở nữ, không liên quan rõ ràng với thuốc lá. Điều trị bệnh nền, kết hợp corticosteroids hệ thống và các thuốc gây độc tế bào có hiệu quả trong hầu hết trường hợp (5,8).

Thuật ngữ NSIP là tên kiểu hình mô bệnh học. Khi không tìm thấy bất kì nguyên nhân đặc hiệu nào, thì chẩn đoán NSIP vô căn được quyết định. Kiểu hình mô bệnh học NSIP có thể gặp trong các bệnh mô liên kết (connective tissue diseases), viêm phổi tăng cảm, viêm phổi do nhiễm khuẩn hoặc do thuốc…

Hình thái mô bệnh học của NSIP bao gồm tổn thương xơ viêm đơn dạng và lan tỏa

(đồng nhất về mặt thời gian) ở vách phế nang, thành tiểu phế quản và màng phổi. Thường không có vùng nhu mô phổi nguyên vẹn trong các tiểu thùy bị ảnh hưởng. Các tổn thương thường không làm biến đổi cấu trúc phổi. Tùy vào mức độ xâm nhập viêm hoặc xơ, NSIP được chia thành kiểu hình giàu tế bào khi xâm nhập nhiều tế bào viêm gồm lympho, tương bào hoặc kiểu hình xơ (tiên lượng xấu hơn) hoặc kiểu hình hỗn hợp. Tuy nhiên trong phân loại 2013 NSIP vô căn được xếp vào nhóm VPK xơ hóa mạn tính nên NSIP thể giàu tế bào viêm được loại trừ khỏi chẩn đoán(5,6).



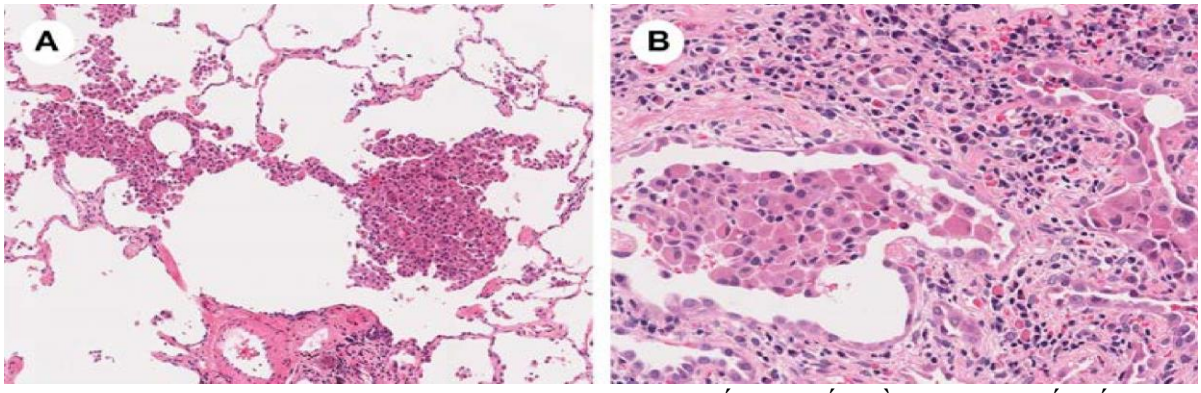
Hình 2.2 Kiểu hình NSIP: (A) vách phế nang dày đồng nhất lan tỏa; (B) vách phế nang dày do xâm nhập viêm và xơ hóa mô kẽ mức độ nhẹ.

2.3 Viêm phổi kẽ liên quan với thuốc lá (Smoking-Related IIP)

Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease

Respiratory Bronchiolitis (RB) là tổn thương mô học cực kỳ phổ biến ở những người hút thuốc lá, kể cả không có triệu chứng lâm sàng. Trái ngược với RB, Respiratory Bronchiolitis-Interstitial Lung Disease (RB-ILD) là một rối loạn không phổ biến với một tỷ lệ rất nhỏ được tìm thấy ở người hút thuốc lá. RB-ILD đặc trưng bởi sự kết hợp của bệnh phổi kẽ có các bằng chứng rõ trên lâm sàng và tổn thương mô bệnh học với kiểu hình RB. Các bệnh nhân thường là nam giới từ 30 đến 50 tuổi có triệu chứng mơ hồ hoặc không, với tiền sử hút thuốc lá ít nhất 30 bao- năm tại thời điểm chất đoán. Hiện nay, RB-ILD có thể được chẩn đoán khi có hình ảnh điển hình trên HRCT và dịch rửa phế quản cho thấy nhiều đại thực bào sắc tố và nghèo lympho bào ở những người hút thuốc mà không cần sinh thiết phổi (5).

Đặc điểm mô bệnh học điển hình là tổn thương nổi bật ở trung tâm tiểu thùy. Các đại thực bào phế nang ăn sắc tố tập trung dày đặc trong và xung quanh các tiểu phế quản và các phế nang lân cận. Xâm nhập viêm ở mức độ nhẹ chủ yếu là lympho bào và/hoặc xơ hóa tối thiểu ở các tiểu phế quản, có thể gặp ở các vách phế nang kế cận (5,9).

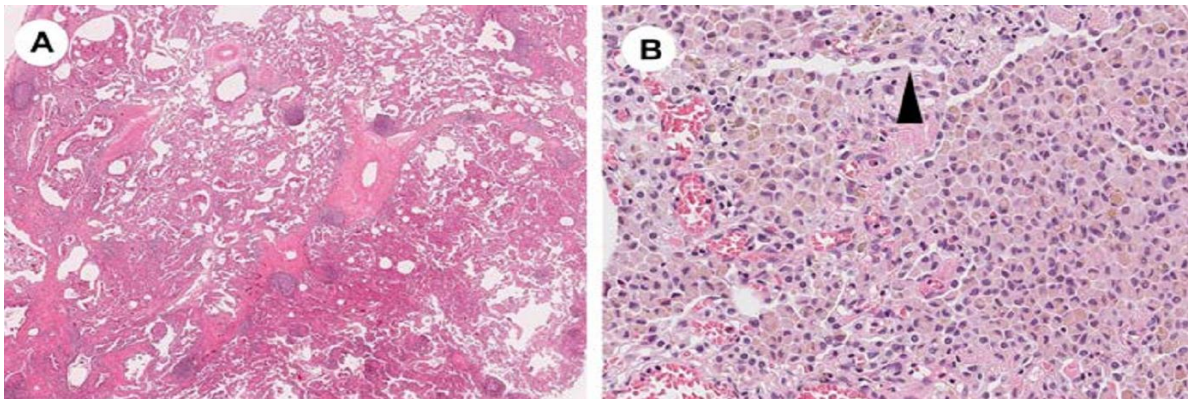


Hình 2.3 Mô bệnh học của RB-IBD: *(A) các phế nang lấp đầy bởi ĐTB sắc tố. (B) Vách phế nang xâm nhập viêm và xơ hóa, cùng với quá sản phế bào II.*

Desquamative interstitial pneumonia.

Cũng giống như RB-IBD, DIP là một bệnh hiếm gặp, liên quan chặt chẽ với hút thuốc lá. Tỷ lệ mắc của hai thể bệnh này trong nhóm viêm phổi kẽ nói chung chiếm từ 10-17%. Về mặt dịch tễ học và bệnh học của RB-IBD và DIP khá giống nhau (5,9).

Đặc điểm mô bệnh học trong DIP giống với RB-ILD tuy nhiên tổn thương thường đồng nhất và phân bố lan tỏa hơn, vách phế nang xơ hóa lan tỏa từ ngoại vi vào trung tâm phổi. Ở giai đoạn muộn, có thể thấy hình tổ ong, xơ đặc giống trong IPF. Trên thực tế khác biệt mô bệnh học giữa DIP và RB-ILD không đáng kể, chủ yếu chỉ khác biệt về sự phân bố và mức độ của các tổn thương. Tổn thương trong RB-ILD giới hạn ở khu vực quanh tiểu phế quản, còn trong DIP thường tổn thương lan tỏa. Một số tác giả đã đề xuất rằng RB-ILD và DIP có thể là các hình thái khác nhau của cùng một bệnh, đại diện cho các mức độ nghiêm trọng khác nhau của cùng một quá trình gây ra bởi hút thuốc mãn tính, mặc dù điều này vẫn còn gây tranh cãi. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu cho thấy tiên lượng của hai thể bệnh này khác nhau nên vẫn tách biệt RB-ILD với DIP. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân mắc bệnh DIP lên đến 30%, trong khi chỉ hiếm khi bệnh nhân mắc RB-ILD được báo cáo là chết vì bệnh (6).



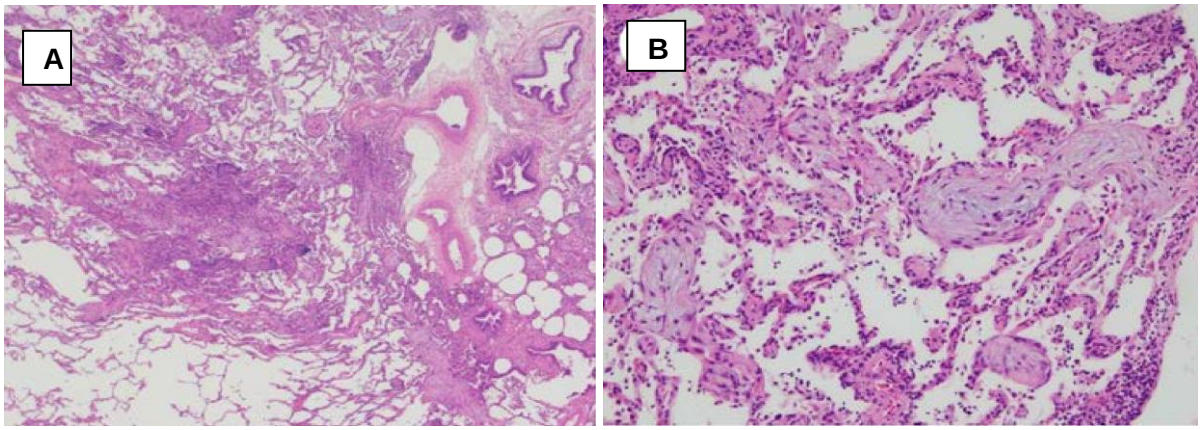
Hình 2.4 Mô bệnh học của DIP. (A) các phế nang bị tổn thương lan tỏa chứa đầy ĐTB, một số nang lympho phân bố rải rác cũng là đặc điểm hay gặp trong DIP. (B) các ĐTB sắc tố lấp đầy phế nang, phản ứng phế bào II (đầu mũi tên).

2.4 Viêm phổi kẽ cấp/ bán cấp

Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (Cryptogenic organizing pneumonia)

Thuật ngữ "organizing pneumonia (OP)" là kiểu hình tổn thương mô bệnh học có thể gặp trong nhiều bệnh cảnh khác nhau: viêm phổi do vi khuẩn, vi rút, quá mẫn, do thuốc…Nếu không tìm thấy bất kì nguyên nhân nào khác thì được gọi là COP. Bệnh chủ yếu gặp ở lứa tuổi 50 đến 70, không khác biệt về giới tính (2).

OP được đặc trưng bởi sự tăng sinh các ổ nguyên bào xơ lồi vào trong lòng phế nang , tiểu phế quản tạo hình ảnh giả polyp, kèm theo thâm nhiễm viêm mạn tính ở khoảng kẽ. OP là phản ứng thường gặp, có thể gặp trong nhiều típ VPK. Theo Hashisako thuật ngữ COP cần phải cân nhắc cẩn thận và sử dung chặt chẽ, chỉ dùng cho VPK đa ổ (multifocal IIPs). COP phân bố loang lổ và liên quan đến một số tiểu thùy; ranh giới vùng tổn thương và vùng lành khá rõ ràng(6).



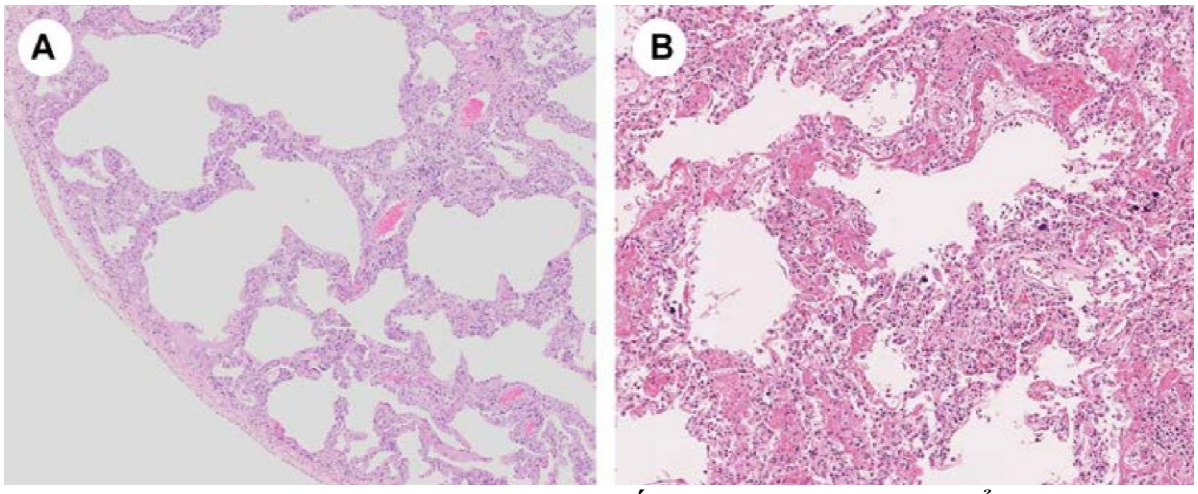
Hình 2.5 Mô bệnh học của COP. (A) Tổn thương phân bố rời rạc, ranh giới giữa vùng tổn thương và vùng phổi lành khá rõ. Cấu trúc của phổi cơ bản vẫn được duy trì. (B) các ổ nguyên bào xơ tạo hình ảnh giả polyp lồi vào lòng phế nang.

2.5 Viêm phổi kẽ cấp tính (Acute interstitial pneumonia)

Viêm phổi kẽ cấp tính là một bệnh phổi kẽ cấp tính vô căn rất nghiêm trọng, đặc trưng bệnh học là tổn thương phế nang lan tỏa. Bệnh nhân thường ở độ tuổi từ 50 đến 60, có tiền sử khỏe mạnh, khó thở đột ngột nghiêm trọng (xảy ra trong ba tuần đầu tiên) cần phải thở máy. Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học giống như các hội chứng suy hô hấp cấp tính (5,8).

Mô bệnh học của AIP là sự phân bố đồng nhất tổn thương phế nang lan tỏa (DAD), phụ thuộc thời gian khởi phát bệnh, AIP được phân thành pha xuất tiết, tổ chức hóa và xơ hóa. Trong pha xuất tiết, cấu trúc phổi cơ bản còn được bảo tồn. Thay đổi thường gặp là phù viêm, hoại tử biểu mô, giãn phế nang với màng hyaline bao phủ. Pha tổ chức hóa, tăng sinh nguyên bào xơ trong các vách phế nang, tăng sinh phế bào II và nội mô mạch máu, có hoặc không có huyết khối. Tăng sinh nguyên bào xơ có thể tạo hình ảnh viêm phổi tổ chức hóa (OP) nổi bật. Pha xơ

hóa, xơ đặc có thể kèm theo biến đổi hình tổ ong do giãn phế nang. Dị sản vảy bao phủ khu vực biến đổi tổ ong là hình ảnh đặc trưng. Trong pha này phân biệt giữa DAD xơ hóa và UIP rất khó, do đó chẩn đoán phối hợp đa chuyên nghành là bắt buộc.



Hình 2.6 Mô bệnh học của AIP.(A) các túi phế nang giãn rộng là đặc điểm thường gặp trong AIP. (B) màng hyaline ở bề mặt các túi phế nang, một số phế nang bị phá hủy.

2.6 VPK hiếm gặp (Rare IIPs)

Idiopathic Lymphoid Interstitial Pneumonia

Ở đại đa số bệnh nhân, Idiopathic LIP có liên quan đến bệnh tự miễn hoặc suy giảm miễn dịch, bao gồm các bệnh mô liên kết (chủ yếu là hội chứng Sjögren, viêm tuyến giáptự miễn, và xơ gan mật tiên phát). Nó chủ yếu ảnh hưởng đến phụ nữ từ 50 đến 70 tuổi, với các triệu chứng không đặc hiệu của ho mãn tính và khó thở (thường là trong hơn ba năm). Idiopathic LIP đặc trưng bởi sự xâm nhập dày đặc, lan tỏa đồng nhất ở mô đệm các tế bào lympho trưởng thành, tương bào, đại thực bào. Các nang lympho với tâm mầm rõ khá thường gặp. Bên cạnh đó có thể thấy lòng các phế nang tích đầy dịch protein là các immunoglobulin (nhuộm HMMD để phát hiện), khi giãn rộng tạo hình ảnh giống khí phế thủng.

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

Idiopathic PPFE là bệnh rất hiếm gặp ảnh hưởng đến màng phổi và phổi, mới chỉ có hơn 40 trường hợp được mô tả trong y văn. Bệnh có liên quan đến nhiễm trùng, ghép tủy, bệnh tự miễn và di truyền. Các triệu chứng của bệnh không đặc hiệu (ho khan và khó thở), tiến triển chậm (trong suốt 10 - 20 năm).

Mô bệnh học của Idiopathic PPFE được đặc trưng bởi xơ hóa từ dưới màng phổi đồng nhất lan vào nhu mô phổi, thành phế nang tăng sinh sợi elastic, với xâm nhập viêm thay đổi.Tổn thương xuất hiện nổi bật ở phần trên của phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Thoracic Society, European Respiratory Society(2002)** International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165: 277–304.
2. **Liebow A (1975).** Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. Prog Respir Res 8:1-33.
3. **Kitaichi M(1990).** Pathologic features and the classification of interstitial pneumonia of unknown etiology. Bull Chest Dis Res Inst Kyoto Univ 23:1-18
4. **Katzenstein A-LA, Myers JL (1998).** Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification: state of the art. Am J Respir Crit Care Med 157:1301-1315
5. **Travis, William D et al (2013).** "An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias." American journal of respiratory and critical care medicine 188(6): 733-48.
6. **Hashisako, M., & Fukuoka, J (2016).** Pathology of Idiopathic Interstitial Pneumonias. Clinical medicine insights. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine 9(1): 123–133.
7. **Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al(2018).** Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 198(5):44-68.
8. **Oliveira, Daniel Simões et al (2018).** Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Radiologia brasileira 51(5): 321-327.
9. **Antonella Caminati, Alberto Cavazza, Nicola Sverzellati at al(2012).** An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases European Respiratory Review 2012 21: 207-217;

CHẨN ĐOÁN ĐỘT BIẾN *EGFR* TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ VỚI CÁC MẪU BỆNH PHẨM DỊCH KHOANG CƠ THỂ

Nguyễn Sơn Lam*

TÓM TẮT

1. Phần mở đầu: Dựa vào tính chất các mẫu dịch khoang cơ thể có hiện diện các mảnh DNA lơ lửng giúp thực hiện chẩn đoán đột biến *EGFR*. Từ nguyên lý này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau:

a) Khảo sát tỉ lệ dương tính đột biến *EGFR* trong các mẫu dịch khoang cơ thể.

b) So sánh với kết quả trên cùng một bệnh nhân được chẩn đoán đột biến *EGFR* trong mẫu bệnh phẩm mô học đúc khối paraffine.

c) Phần nào khảo sát giá trị chẩn đoán đột biến EGFR trong các mẫu dịch khoang cơ thể.

2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Các trường hợp UTPKTBN được chẩn đoán đột biến *EGFR* bằng mẫu bệnh phẩm đúc khối paraffine với Test EGFR Version 1 và mẫu bệnh phẩm dịch các khoang cơ thể (Dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy) với Test EGFR Version 2.

3. Kết quả: Có 117 ca bệnh trong nghiên cứu:

Kết quả chẩn đoán đột biến gen EGFR trên mẫu mô học đúc khối paraffine: (+) 49 ca # 41,88%, tương đương với các thống kê ở trong nước và thế giới (Châu Á). Đa số vẫn là hai loại đột biến nhạy thuốc TKIs Exon 19 Deletion và Exon 21 L858R (53% và 23%).

Kết quả chẩn đoán đột biến *EGFR* trên các mẫu dịch khoang cơ thể: Đa số mẫu dịch khoang cơ thể thực hiện chẩn đoán đột biến *EGFR* là dịch màng phổi (91 ca # 77,77%). Tỉ lệ phát hiện đột biến trong mẫu dịch màng phổi và dịch não tủy cao nhất (29,67% & 83,33%). So sánh tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trên mẫu dịch khoang cơ thể (35 /117 ca # 29,91%) với tỉ lệ phát hiện trên mẫu mô học thấp hơn có ý nghĩa thống kê (29,91% ↔ 41,88% với P = 0,0125). So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy đa số các nghiên cứu cho kết quả cao hơn so với nghiên cứu tại BV.Phạm Ngọc Thạch.

4. Kết luận: Khảo sát chẩn đoán đột biến EGFR trong dịch các khoang cơ thể, kết quả dương tính 29,91% cho thấy đây là một bước ứng dụng mới giúp chẩn đoán đột biến *EGFR* ở các trường hợp khó lấy được mẫu bệnh phẩm mô học. Đặc biệt trong các ca bệnh UTPKTBN tiến triển di căn. Khả năng phát hiện đột biến *EGFR* cao nhất ở dịch màng phổi (29,67%) và dịch não tủy (83,33%). Cần nâng cao kỹ thuật thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR trong mẫu dịch khoang cơ thể với các phương pháp có độ nhạy cao hơn: PCR kỹ thuật số, giải trình tự gen thế hệ mới…

**Khoa Giải Phẫu Bệnh – BV.Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam
Email: drnsl1963@gmail.com
Ngày nhận bài: 15.8.2020
Ngày phản biện khoa học: 20.11.2020
Ngày duyệt bài: 21.11.2020

SUMMARY

DIAGNOSTIC *EGFR* MUTATIONS IN NON SMALL CELL LUNG CANCER WITH SPECIMENS OF BODY CAVITY FLUIDS

1. The Introduction: Based on the nature of the body fluid samples, there are the presence of suspended DNA fragments that help to make an

EGFR mutation diagnosis. From this principle, we conduct research with the following objectives:

a) Investigate the positive rate of EGFR mutations in body fluid samples.

b) Comparison with the same patient result diagnosed with EGFR mutation in paraffine block histological specimens.

c) Partially surveying the diagnostic value of EGFR mutations in body fluid samples.

2. Methods: Retrospective, descriptive statistics cross-section. Cases of NSCLC are diagnosed with EGFR mutations by paraffine block histological specimens with Test EGFR Version 1 and body fluid samples (pleural fluid, pericardial fluid, peritoneal fluid, cerebrospinal fluid) with Test EGFR Version 2.

3. Result: There are 117 cases in the research:

Results of EGFR mutation diagnosis on paraffine block histology: (+) 49 cases # 41.88%, equivalent to statistics in the Vietnam and the World (Asia). The majority are still two types of drug-sensitive mutants TKIs: Exon 19 Deletion and Exon 21 L858R (53% and 23%).

Results of diagnosis of EGFR mutation in samples of body cavity fluids: Most samples of body cavity performing diagnosis of EGFR mutation were pleural fluid (91 cases # 77.77%). The highest rate of detection of mutations in pleural and cerebrospinal fluid samples (29.67% & 83.33%). Comparing the rate of detection of EGFR mutation in body fluid samples (35/117 cases # 29.91%) with the statistically lower rate of detection in histological samples (29.91% ↔ 41, 88% with P = 0.0125). Compared with other studies in the world, the majority of studies have higher results than those at Pham Ngoc Thach Hospital.

4. Kết luận: Investigation of EGFR mutations in body cavity fluids, a positive result of 29.91% shows that this is a new application step to help diagnose EGFR mutations in cases where histological specimens are difficult to obtain. Especially in cases of NSCLC progresses. The ability to detect EGFR mutations was highest in pleural fluid (29.67%) and cerebrospinal fluid (83.33%). It is necessary to improve the technique of performing EGFR mutant diagnosis in body cavity samples with the more sensitive methods: Droplet Digital PCR, Next Generation Sequencing ect.

Từ khóa (Key Words): mẫu mô học đúc khối paraffine (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue), dịch các khoang cơ thể (Body cavity fluids), DNA tự do (Cell Free DNA), DNA trong tế bào (Cellular DNA).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ năm 2013 đến nay, Khoa Giải Phẫu Bệnh, BV.Phạm Ngọc Thạch đã thực hiện được kỹ thật chẩn đoán đột biến EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) bằng hệ thống cobas z 480 của Roche Ventana. Hằng năm, khoa thực hiện trên 1000 ca chẩn đoán đột biến EGFR với đủ các loại bệnh phẩm của phổi: mẫu mô học đúc khối paraffine (bệnh phẩm phẫu thuật, bệnh phẩm sinh thiết: sinh thiết qua soi phế quản, sinh thiết phổi dưới hướng dẫn CT-Scan, sinh thiết màng phổi…), mẫu tế bào học (dịch phế quản, dịch rửa phế quản-phế nang, dịch màng phổi, dịch FNA, đàm…) và mẫu huyết tương (sinh thiết lỏng: Liquid Biopsy). Tuy nhiên, đối với mẫu dịch các khoang cơ thể (Body Fluid: dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy) đôi khi số lượng tế bào ác tính quá ít < 100 tế bào. Điều này đưa đến tình huống không tách chiết được đủ lượng DNA để chạy phản ứng ReatTime (Hệ thống sẽ báo lỗi "Invalid") [1,

2, 4, 7, 8, 9, 13, 18].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã sử dụng mẫu dịch khoang cơ thể không có tế bào ác tính nhưng có các mảnh DNA lơ lửng trong các mẫu dịch để tách chiết và thực hiện phản ứng chẩn đoán đột biến EGFR. Từ nguyên lý này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau:

a. Khảo sát tỉ lệ dương tính đột biến EGFR trong các mẫu dịch khoang cơ thể.

b. So sánh với kết quả trên cùng một bệnh nhân được chẩn đoán đột biến EGFR trong mẫu bệnh phẩm mô học đúc khối paraffine.

c. Phần nào khảo sát giá trị chẩn đoán đột biến EGFR trong các mẫu dịch khoang cơ thể.

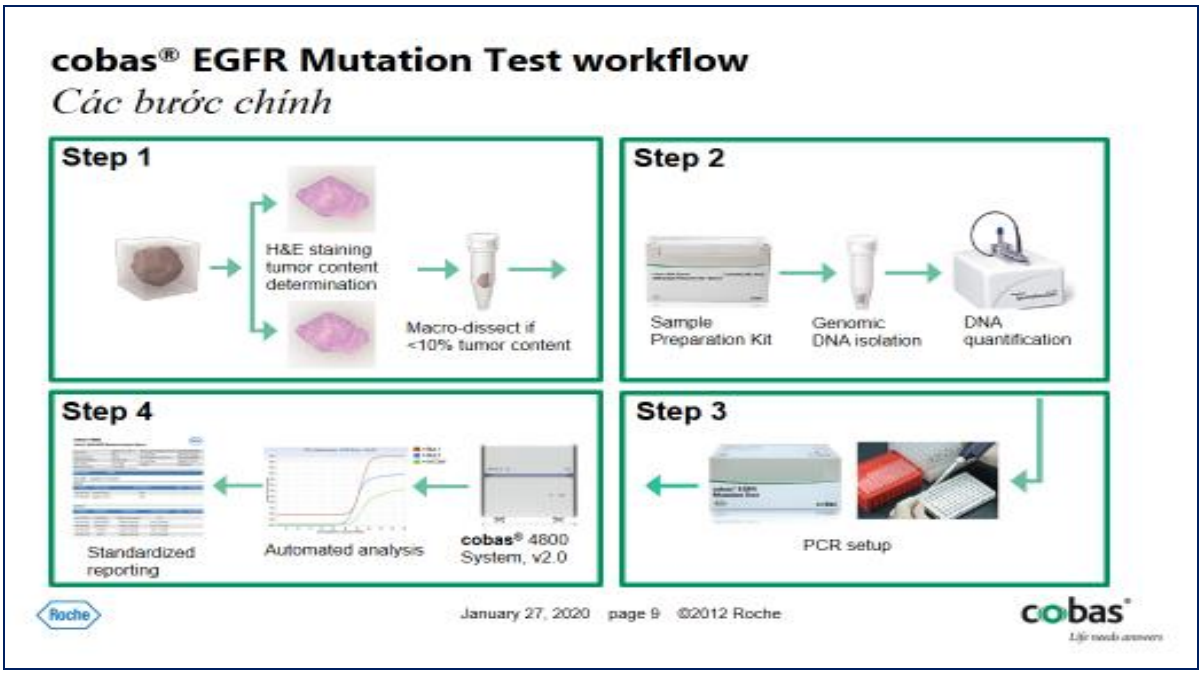
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1.Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, thống kê mô tả cắt ngang.

2.2.Đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp UTPKTBN có chẩn đoán đột biến EGFR bằng mẫu bệnh phẩm đúc khối paraffine và có mẫu bệnh phẩm dịch các khoang cơ thể (Dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy) trong năm 2019.

2.3.Kỹ thuật thực hiện chẩn đoán trong nghiên cứu:

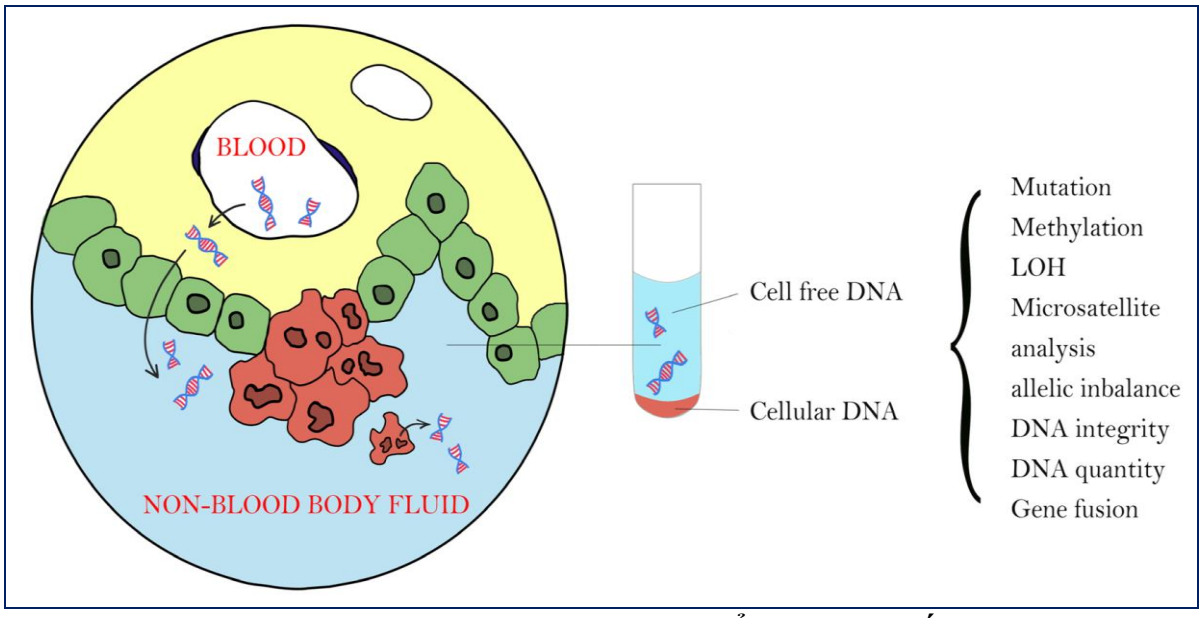
- Chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu bệnh phẩm mô học đúc khối paraffine: dùng kỹ thuật RealTime PCR trên hệ thống cobas z 480 Roche Ventana với Test Kit chẩn đoán Version 1 [5, 6, 17].



Hình 1: Qui trình chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu mô học bằng hệ thống cobas z 480

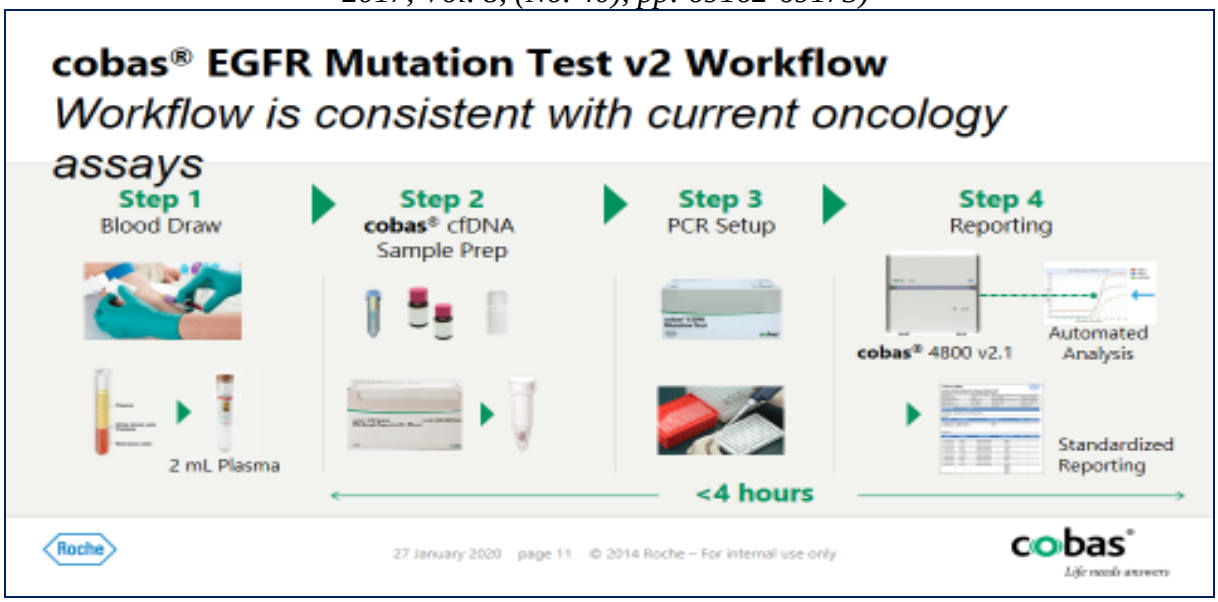
- Chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu dịch các khoang cơ thể: dùng kỹ thuật RealTime PCR trên hệ thống cobas z 480 Roche Ventana với Test Kit chẩn đoán Version 2. Dựa trên nguyên lý các DNA tự do sẽ lơ lửng trong các mẫu dịch khoang cơ

thể. Từ những mảnh DNA tự do này sẽ được thu nhặt lại để chạy phản ứng RealTime PCR chẩn đoán đột biến EGFR (Hình 2). Mẫu dịch sẽ được lấy khoảng 10 ml, quay ly tâm để loại bỏ hết tế bào và lấy lại 5ml dịch trong để tách chiết DNA. Trên mẫu dịch trong này sẽ thực hiện qui trình chẩn đoán giống như thực hiện với mẫu huyết tương (Hình 3) [1, 3, 4, 6, 7, 8, 13, 14, 20].



Hình 2: Nguyên lý ứng dụng trong việc chẩn đoán đột biến EGFR trong mẫu dịch khoang cơ thể

(Muyun Peng et.al.; Non-blood circulating tumor DNA detection in cancer; Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 40), pp: 69162-69173)

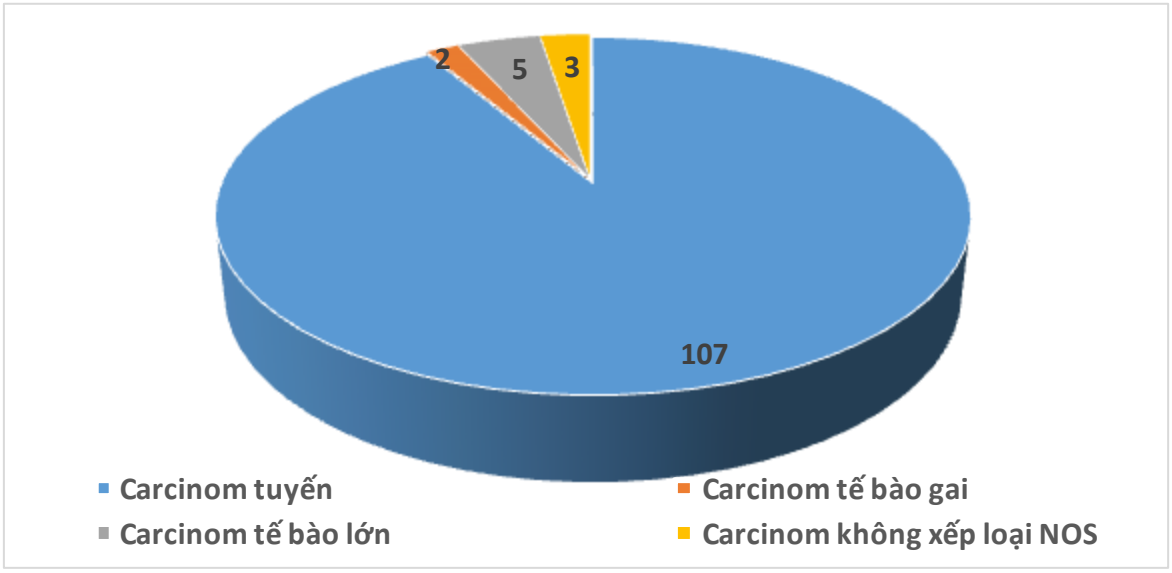


Hình 3: Qui trình chẩn đoán đột biến EGFR trên hệ thống cobas z 480 Version 2

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1.Các số liệu chung

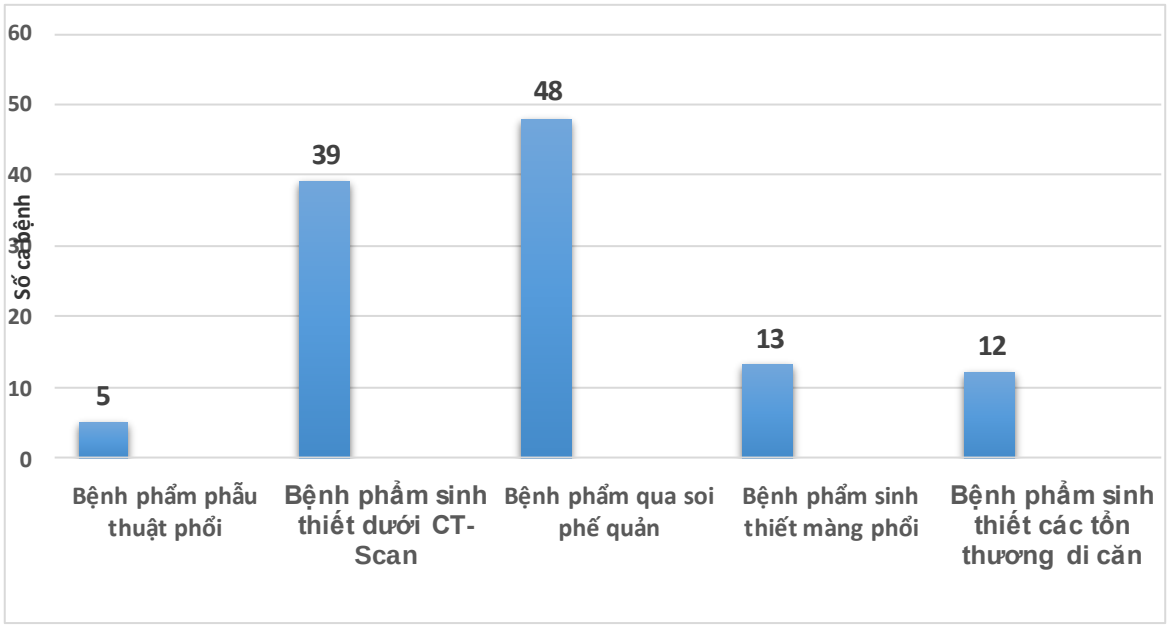
- Tổng số ca thu nhận vào nghiên cứu: 117 ca trong năm 2019.
- Giới tính: Nam 47 ca # 40,17% - Nữ 70 ca # 59,83%
- Tuổi trung bình: 59,8 ± 8,43 tuổi
- Phân phối loại mô học:



Biểu đồ 1: Phân phối các loại mô học UTPKTBN trong nghiên cứu

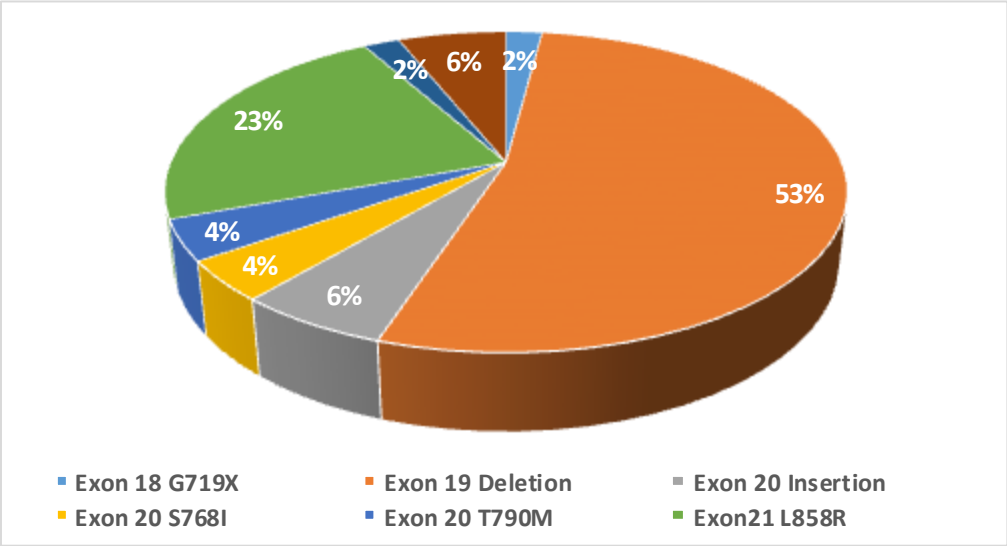
3.2.Chẩn đoán đột biến gen EGFR trên mẫu bệnh phẩm mô học:

- Các loại bệnh phẩm dùng trong chẩn đoán:



***Biểu đồ 2**: Phân phối các loại bệnh phẩm mô học chẩn đoán đột biến EGFR*

Kết quả chẩn đoán đột biến gen EGFR trên mẫu bệnh phẩm mô học:



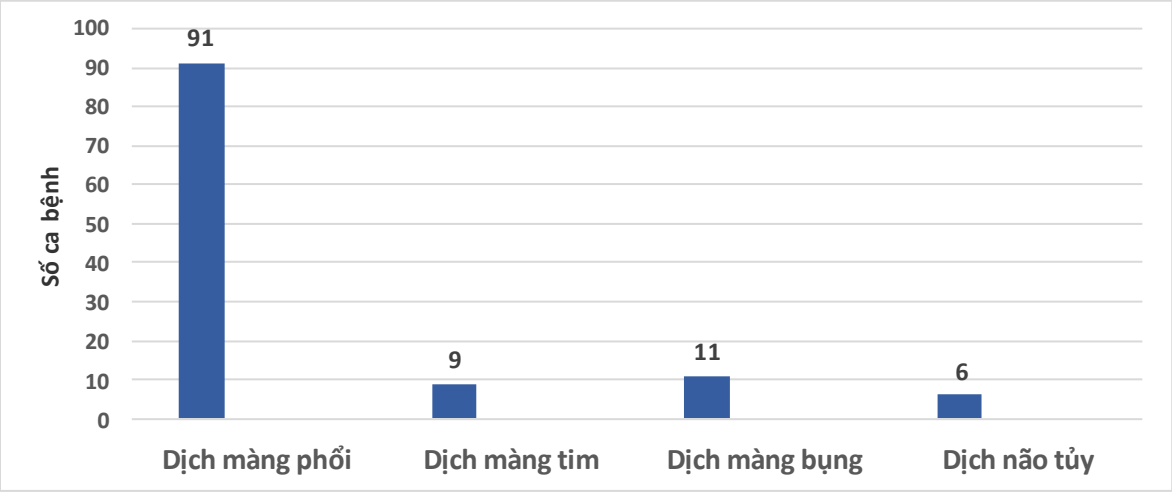
Biểu đồ 3: Phân phối các loại đột biến EGFR được chẩn đoán bằng mẫu bệnh phẩm mô học

Nhận xét: Đa số các loại bệnh phẩm mô học chẩn đoán đột biến EGFR là qua soi phế quản (48 ca # 41,03%). và sinh thiết phổi dưới hướng dẫn CT-Scan (39 ca # 33,33%). Điều này cũng phù hợp với thực tế lâm sàng, đa số các ca bệnh trong nghiên cứu là UTPKTBN giai đoạn tiến triển.

Kết quả đột biến gen EGFR (+) 49 ca # 41,88%, tương đương với các thống kê ở trong nước và thế giới (Châu Á) khoảng 40 - 45% [7, 8, 9, 10, 14, 16, 18, 19]. Đa số vẫn là hai loại đột biến nhạy thuốc TKIs Exon 19 Deletion và Exon 21 L858R (53% và 23%) [9, 16, 18, 19].

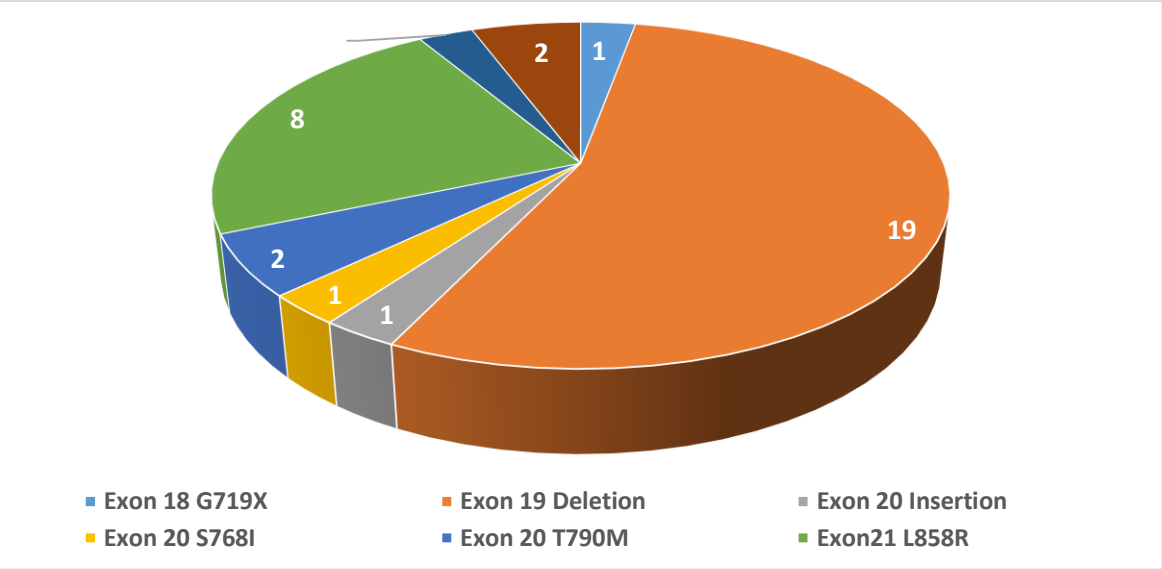
3.3.Chẩn đoán đột biến EGFR với các mẫu dịch khoang cơ thể:

- Các loại dịch khoang cơ thể sử dụng để chẩn đoán:



Biểu đồ 4: Phân phối các loại dịch khoang cơ thể chẩn đoán đột biến EGFR

- Kết quả chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu dịch khoang cơ thể:



Biểu đồ 5: Phân phối các loại đột biến EGFR chẩn đoán trên các mẫu dịch khoang cơ thể

- Tỉ lệ phát hiện được đột biến EGFR trên các mẫu dịch:

Bảng 1: Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR tùy theo loại mẫu dịch khoang cơ thể

	Dịch màng phổi	**Dịch màng tim**	**Dịch màng bụng**	**Dịch não tủy**
Số ca & tỉ lệ % EGFR (+)	27/35 ca # 77,14%	2/35 ca # 5,71%	1/35 ca # 2,86%	5/35 ca # 14,29%
Tỉ lệ phát hiện	27/91 ca # 29,67%	2/9 ca # 22,22%	1/11 # 9,09%	5/6 ca # 83,33%

***Bảng 2**: So sánh kết quả các nghiên cứu khác trên thế giới*

Nghiên cứu & Kỹ thuật	**Loại dịch**	**Kết quả**	**Trị số P-Value**
Kiyoaki Nomoto (7/2006) ARMs	Dịch màng phổi	11%	0,00137 < 0,05 (Thấp hơn NC tại BVPNT)
Junichi Soh (2006) PNA-LNA PCR	Dịch màng phổi	47,54%	0,00159 < 0,05 (Cao hơn NC tại BVPNT)
H Kimura (2006) ddPCR	Dịch màng phổi	25,58%	0,0683 > 0,05 (# NC tại BVPNT)
Fiamma Buttitta (10/2012) NGS	Các loại dịch khoang cơ thể	42%	0,0251 < 0,05 (Cao hơn NC tại BVPNT)
Fang Wei (2013) EFIRM	Các loại dịch khoang cơ thể	14,2%	0,0264 < 0,05 (Thấp hơn NC tại

			BVPNT)
Geoffrey R. Oxnard (1/2014) ddPCR	Các loại dịch khoang cơ thể	33,7%	0,059 > 0,05 (# NC tại BVPNT)
Haihong Yang (9/2014) NGS	Dịch não tủy	43,33%	0,0059 < 0,05 (Cao hơn NC tại BVPNT)
Muyun Peng (2017) NGS	Dịch màng phổi	58,5%	0,00248 < 0,05 (Cao hơn NC tại BVPNT)
Jiang Rong (2016) NGS	Dịch não tủy	60%	0,00173 < 0,05 (Cao hơn NC tại BVPNT)
Ping Zhang và cs. (8/2019) NGS	Các loại dịch khoang cơ thể	# 40% (# kết quả trên mẫu mô)	0,0157 < 0,05 (Cao hơn NC tại BVPNT)
NC tại BV.PNT (2019) ReatTime PCR	Các loại dịch khoang cơ thể	29,91%	

Nhận xét: Đa số mẫu dịch khoang cơ thể thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR là dịch màng phổi (91 ca # 77,77%). Điều này cũng phù hợp với thực tế lâm sàng, màng phổi là nơi các UTPKTBN di căn tới sớm nhất. Bảng 1 cũng cho thấy tỉ lệ phát hiện đột biến trong mẫu dịch màng phổi và dịch não tủy cao nhất (29,67% & 83,33%) [3, 13, 15, 16, 18, 19, 20].

So sánh tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trên mẫu dịch khoang cơ thể (35 /117 ca # 29,91%) với tỉ lệ phát hiện trên mẫu mô học thấp hơn có ý nghĩa thống kê (29,91% ↔ 41,88% với P = 0,0125). So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới ở bảng 2, cho thấy đa số các nghiên cứu cho kết quả cao hơn so với nghiên cứu tại BV.Phạm Ngọc Thạch. Điều này có thể lý giải, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện với kỹ thuật RealTime PCR có độ nhạy thấp hơn các kỹ thuật khác: ddPCR (PCR kỹ thuật số), NGS (Giải trình tự gen thế hệ mới), PNA-LNA PCR (Kỹ thuật phát hiện chuỗi acid nucleic bằng gắn kết protein: Peptide nucleic acid–locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection). Và có sự khác biệt của loại bệnh phẩm dịch các khoang cơ thể: có các nghiên cứu chỉ khảo sát trên dịch màng phổi hoặc chỉ khảo sát trên dịch não tủy [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20].

IV. KẾT LUẬN

Khảo sát chẩn đoán đột biến EGFR trong dịch các khoang cơ thể, đặc biệt trong các mẫu dịch có quá ít tế bào ác tính, kết quả dương tính 29,91% cho thấy đây là một bước ứng dụng mới giúp chẩn đoán đột biến EGFR ở các trường hợp khó lấy được mẫu bệnh phẩm mô học. Đặc biệt trong các ca bệnh UTPKTBN tiến triển di căn. Khả năng phát hiện đột biến EGFR cao nhất ở dịch

màng phổi (29,67%) và dịch não tủy (83,33%). Cần nâng cao kỹ thuật thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR trong mẫu dịch khoang cơ thể với các phương pháp có độ nhạy cao hơn: PCR kỹ thuật số, giải trình tự gen thế hệ mới…

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Clayton J. Shamblin, Nichole T. Tanner, Rolando Sanchez Sanchez, Julie A. Woolworth, Gerard A. Silvestri**; EGFR mutations in malignant pleural effusions from lung cancer; Curr Respir Care Rep (2013) 2:79-87.
2. **Deepali Jain, Sinchita Roy-Chowdhuri**; Molecular Pathology of Lung Cancer Cytology Specimens; Arch Pathol Lab Med—Vol 142, September 2018, 1127-1133.
3. **Fang Wei1, Chien Chung Lin, Szu Chun Yang, Aron Joon, Ziding Feng, Gabriel Troche, Maruja E.Lira, David Chia, Mao Mao, Chung Liang Ho, Wu Chou Su, and David T.W.Wong**; Electric Field Induced Release and Measurement (EFIRM) can detect EGFR mutations directly from body fluids of lung cancer patients; California University, 2017.
4. **Fiamma Buttitta, Lara Felicioni, Maela Del Grammastro, Giampaolo Filice, Alessia Di Lorito, Sara Malatesta, Patrizia Viola, Irene Centi, Tommaso D'Antuono, Roberta Zappacosta, Sandra Rosini, Franco Cuccurullo, and Antonio Marchetti**; Effective Assessment of egfr Mutation Status inBronchoalveolar Lavage and Pleural Fluids by Next-Generation Sequencing; October 16, 2019. © 2013 American Association for Cancer Research, 691-699.
5. **Gillian Ellison, Guanshan Zhu, Alexandros Moulis, Simon Dearden, Georgina Speake, Rose McCormack**; EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples; J Clin Pathol 2013;66:79–89.
6. **Giulia Siravegna, Silvia Marsoni, Salvatore Siena and Alberto Bardelli**; Integrating liquid biopsies into the management of cancer; NATURE REVIEWS, CLINICAL ONCOLOGY, ADVANCE ONLINE PUBLICATION, March 2017, 1-11.
7. **Haihong Yang, Linbo Cai, Yalei Zhang, Hongyu Tan, Qiuhua Deng, Meiling Zhao, and Xin Xu**; Sensitive Detection of EGFR Mutations in Cerebrospinal Fluid from Lung Adenocarcinoma Patients with Brain Metastases; The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 16, No. 5, September 2014.
8. **H Kimura, Y Fujiwara, T Sone, H Kunitoh, T Tamura, K Kasahara and K Nishio**; EGFR mutation status in tumour-derived DNA from pleural effusion fluid is a practical basis for predicting the response to gefitinib; British Journal of Cancer (2006) 95, 1390 - 1395.
9. **Jiang Rong, Ma Chunhua, Lv Yuan, Mu Ning, Li Jinduo, Wang Bin, Sun Liwei**; Detected EGFR mutation in cerebrospinal fluid of lung adenocarcinoma patients with meningeal metastasis; Open Med. 2016; 11:93-96.
10. **Jiyoul Yang, Ok-Jun Lee, Seung-Myoung Son, Chang Gok Woo, Yusook Jeong, Yaewon Yang, Jihyun Kwon, Ki Hyeong Lee, Hye Sook Han**; EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma-Associated Malignant Pleural Effusion and Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors; Cancer Res Treat. 2018;50(3):908-916.
11. **Kiyoaki Nomoto, Koji Tsuta, Toshimi Takano, Tomoya Fukui, Karin Yokozawa, Hiromi Sakamoto, Teruhiko Yoshida,**

Akiko Miyagi Maeshima, Tatsuhiro Shibata, Koh Furuta, Yuichiro Ohe, and Yoshihiro Matsuno; Detection of EGFR Mutations in Archived Cytologic Specimens of Non–Small Cell Lung Cancer Using High-Resolution Melting Analysis; Am J Clin Pathol 2006;126:608-615.

12. **Maria Moksnes Bjaanæs, Ann Rita Halvorsen, Steinar Solberg, Lars Jrgensen, Tommaso A. Dragani, Antonella Galvan, Francesca Colombo, Marco Anderlini, Ugo Pastorino, Elin Kure, Anne-Lise Brresen-Dale, Odd Terje Brustugun and Aslaug Helland**; Unique microRNA-profiles in EGFR-mutated lung adenocarcinomas; Int. J. Cancer: 135, 1812–1821 (2014).
13. **Miguel A. Molina-Vila, Jordi Bertran-Alamillo, Noemí Reguart, Miquel Taron, Eva Castella, Mariona Llatjos, Carlota Costa, Clara Mayo, Anna Pradas, Cristina Queralt, Monica Botia, María Pe´rez-Cano, Esther Carrasco, Mireia Tomas, Jose Luis Mate, Teresa Moran, and Rafael Rosell**; A Sensitive Method for Detecting EGFR Mutations in Non-small Cell Lung Cancer Samples with Few Tumor Cells; J Thorac Oncol. 2008;3: 1224–1235.
14. **Muyun Peng, Chen Chen, Alicia Hulbert, Malcolm V. Brock and Fenglei Yu**; Non-blood circulating tumor DNA detection in cancer; Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 40), pp: 69162-69173.
15. **Olivier Calvayrac, Anne Pradines, Elvire Pons, Julien Mazières and Nicolas Guibert**; Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma; Eur Respir J 2017; 49: 1601734.
16. **Ping Zhang, Xiaonan Wu, Min Tang, Xin Nie & Lin Li**; Detection of EGFR gene mutation status from pleural effusions and other body fluid specimens in patients with lung adenocarcinoma; Thoracic Cancer (2019), 1-11.
17. **Roshni Ann Mathai, Ryali Valli Sri Vidya, B. Shrikar Reddy, Levin Thomas, Karthik Udupa, Jill Kolesar and Mahadev Rao**; Potential Utility of Liquid Biopsy as a Diagnostic and Prognostic Tool for the Assessment of Solid Tumors: Implications in the Precision Oncology; J. Clin. Med. 2019, 8, 373.
18. **Shuanzeng Wei, David Lieberman, Jennifer J. D. Morrissette, Zubair W. Baloch, David B. Roth, and Cindy McGrath**; Using "Residual" FNA Rinse and Body Fluid Specimens for Next-Generation Sequencing: An Institutional Experience; Cancer Cytopathology, May 2016, 234-241.
19. **Yi Liu, Bing Liu, Xiao-Yan Li, Jian-Jie Li, Hai-Feng Qin, Chuan-Hao Tang, Wan-Feng Guo, Hai-Xu Hu, Sha Li, Cui-Jing Chen, Bing Liu, Hong-Jun Gao and Xiao-Qing Liu**; A comparison of ARMS and direct sequencing for EGFR mutation analysis and Tyrosine Kinase Inhibitors treatment prediction in body fluid samples of Non-Small-Cell Lung Cancer patients; Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2011, 30:111.
20. **World Health Organization Model List of Essential In Vitro Diagnostics**; First edition (November 2018), 19-21.

BIỂU HIỆN CÁC DẤU ẤN SINH HỌC U TRUNG MẠC ÁC TÍNH MÀNG PHỔI TRONG 5 NĂM TỪ 2015-2019 TẠI BỆNH VIỆN PHẠM NGỌC THẠCH

Nguyễn Sơn Lam*

TÓM TẮT

1.Phần mở đầu: Việc khảo sát các dấu ấn sinh học của UTMATMP nhằm phần nào xây dựng được việc chuẩn hóa trong chẩn đoán và đón đầu các xu hướng điều trị sắp tới cho loại bệnh lý ung thư này. Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào sâu rộng về các dấu ấn sinh học của UTMATMP với số lượng lớn. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát các dấu ấn sinh học UTMATMP nhằm các mục tiêu sau:

1) Khảo sát các dấu ấn dịch tễ học chẩn đoán và các dấu ấn sinh học trong hóa mô miễn dịch chẩn đoán.

2) Khảo sát các biểu hiện đột biến gen và biểu hiện PD-L1 trong UTMATMP.

3) Ứng dụng trong đánh giá chẩn đoán và các xu hướng điều trị trong tương lai cho UTMATMP.

2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Khảo sát các biểu hiện: dịch tễ học, hóa mô miễn dịch chẩn đoán, biểu hiện biến đổi gen và biểu hiện PD-L1 trong UTMATMP.

3. Kết quả nghiên cứu:

- Có bằng chứng hiện diện của thể amiăng (16,93%) và SV-40 (7,26%)
- Các dấu ấn hóa mô miễn dịch Calretinin, Glut-1, Xiap và WT-1 [Tỉ lệ dương tính lần lượt là: 105 (84,68%), 102 (82,26%), 103 (83,06%) và 116 (93,54%)] có biểu hiện cao nhất trong các trường hợp UTMATMP và có giá trị tốt nhất trong chẩn đoán UTMATMP.
- Các biểu hiện biến đổi gen quan trọng nhất là p16 Deletion và BAP1 (Tỉ lệ dương tính: 8 ca (6,45%) và 15 ca (12,09%). Điều này giúp ứng dụng trong điều trị nhắm trúng đích.
- Có một tỉ lệ PD-L1 dương tính với hai dấu ấn 22C3 và SP263 (Tỉ lệ dương tính: 17 ca (13,71%) và 25 ca (20,16%) . Điều này cũng đưa đến khả năng ứng dụng điều trị miễn dịch cho loại bệnh lý UTMATMP này.

4.Kết luận: Qua việc khảo sát các dấu ấn sinh học trong 124 trường hợp UTMATMP tại BV.Phạm Ngọc Thạch từ 2015-2019 đưa đến các nhận định sau:

Về mặt chẩn đoán: Có bằng chứng hiện diện của thể amiăng và SV-40 và các dấu ấn hóa mô miễn dịch Calretinin, Glut-1 và WT-1 có biểu hiện cao nhất trong các trường hợp UTMATMP và có giá trị tốt nhất trong chẩn đoán dịch tễ học và chẩn đoán dương tính UTMATMP.

Về mặt điều trị: Các biểu hiện biến đổi gen quan trọng nhất là p16 Deletion và BAP1 và một tỉ lệ PD-L1 dương tính với hai dấu ấn 22C3 và SP263. Điều này cũng đưa đến khả năng ứng dụng điều trị nhắm trúng đích và điều trị miễn dịch cho loại bệnh lý UTMATMP này.

**Khoa Giải Phẫu Bệnh – BV.Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam
Email: drnsl1963@gmail.com
Ngày nhận bài: 15.8.2020
Ngày phản biện khoa học: 20.11.2020
Ngày duyệt bài: 21.11.2020

SUMMARY

EXPRESSIONS OF BIOMARKERS OF MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA IN 5 YEARS FROM

2015 TO 2019 AT PHAM NGOC THACH HOSPITAL

1.The Opening: The survey of the biomarkers of MPM partly aims to build a standard in diagnosis and anticipate upcoming treatment trends for this malignant tumors. In Vietnam, currently there are no extensive studies on the biomarkers of MPM in large quantities. We carry out research on MPM biomarkers for the following objectives:

1) Investigation of diagnostic epidemiological markers and diagnostic immunochemistry biomarkers in diagnostic MPM.

2) Investigation of gene mutation expressions and PD-L1 expressions in MPM.

3) Application in diagnostic evaluation and future treatment trends for MPM.

2. Research Methods: Retrospective, descriptive statistics with cross-section. Investigation of manifestations: epidemiology, diagnostic immunohistochemistry, gene expressions, and PD-L1 expressions in MPM.

3. Results:

- There is evidence of presentative asbestos bodies (16.93%) and SV-40 (7.26%).
- Calretinin, Glut-1, XiAP and WT-1 immunohistochemistry markers [Positive ratios: 105 cases (84.68%), 102 cases (82.26%), 103 cases (83,06%) and 116 cases (93.54%)] have been the highest expressions in the cases of MPM and has the best value in diagnosing MPM.
- The most important gene expression have been recognized: p16 Deletion and BAP1 [Positive rates: 8 cases (6.45%) and 15 cases (12.09%)]. There is possibility of application in targeted treatment.
- There is a positive PD-L1 ratio with two markers 22C3 and SP263 [Positive rate: 17 cases (13.71%) and 25 cases (20.16%)]. This also leads to applicability for immunotherapy for MPM.

4.Conclusions: Through a survey of biomarkers in 124 cases MPM at Pham Ngoc Thach Hospital from 2015-2019 we have brought the following statements:

For diagnosis: There is evidence of presence of asbestos body and SV-40 and the IHC markers of Calretinin, Glut-1 and WT-1 have been the highest expressions in the cases of MPM and have been the best values in epidemiological diagnosis and positive diagnosis of MPM.

For treatment: The most important gene expressions have been p16 Deletion and BAP1 and a positive PD-L1 ratio with two markers: 22C3 and SP263. This also leads to the possibility of targeted application and immunotherapy for MPM.

Từ khóa (Key Word): UTMATMP dạng biểu mô (Epitheliod MPM, UTMATMP dạng sarcom (Sarcomatoid MPM, UTMATMP dạng hỗn hợp (Biphasic MPM), UTMATMP biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated Papillary MPM).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù 50 năm đã trôi qua kể từ khi phát hiện ra những ca mắc bệnh u trung mạc ác tính màng phổi (UTMATMP) đầu tiên, cho đến ngày nay điều trị của loại bướu tân sinh này vẫn tiếp tục là một thách thức lớn. Chẩn đoán bệnh nhân mắc UTMATMP vẫn cực kỳ khó khăn mặc dù có nhiều tiến bộ trong chiến lược và kỹ thuật. UTMATMP là một khối u nguên phát của màng phổi liên quan đến phơi nhiễm amiăng. Bên cạnh phơi nhiễm amiăng, phóng xạ, virus simian 40 và khuynh hướng di truyền đến tiếp xúc với sợi khoáng chất cũng được coi là tác nhân gây bệnh. Tỷ lệ mắc UTMATMP dự kiến sẽ đạt đỉnh trên toàn cầu, đặc biệt là ở châu Âu và các nước đang phát triển khác. Ở Tây Âu nhiều hơn 5.000 trường hợp mới được chẩn đoán hàng năm và một dự kiến sẽ có hơn bốn

triệu người chết trong 40 năm tới. Tại Nhật Bản, tỷ lệ tử vong cao nhất do UTMATMP được dự kiến vào năm 2025. Ở Úc, tỷ lệ mắc UTMATMP cao nhất đã được báo cáo và tỷ lệ mắc bệnh tiếp tục tăng với đỉnh dự kiến vào năm 2021. Ở Ấn Độ, Trung Quốc, Indonesia và Việt Nam tỉ lệ mắc UTMATMP dự kiến cũng khá cao khi việc sử dụng các vật liệu chứa amiăng vẫn còn rất phổ biến. Và dự đoán rằng gánh nặng toàn cầu do UTMATMP sẽ cũng rất cao trong những thập kỷ tới [2, 3, 6, 8, 21].

Tại BV.Phạm Ngọc Thạch, TP.Hồ Chí Minh, tỉ lệ bình quân UTMATMP so với u ác tính trong lồng ngực chiếm khoảng ≥ 1% (Khoảng 15 – 30 ca bệnh/năm). Việc điều trị chủ yếu dựa vào kỹ thuật bóc vỏ màng phổi hay làm dầy dính màng phổi và hóa trị liệu theo các công thức của các hiệp hội ung thư trên thế giới như: NCCN, ASCO, ESMO, IASLC…Hiện chưa có các kỹ thuật điều trị mới như: điều trị đích, thuốc chống tăng sinh mạch, điều trị kháng thể đơn dòng, điều trị miễn dịch…

Việc khảo sát các dấu ấn sinh học của UTMATMP nhằm phần nào xây dựng được việc chuẩn hóa trong chẩn đoán và đón đầu các xu hướng điều trị sắp tới cho loại bệnh lý ung thư này. Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào sâu rộng về các dấu ấn sinh học của UTMATMP với số lượng lớn. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu khảo sát các dấu ấn sinh học UTMATMP nhằm các mục tiêu sau:

1) Khảo sát các dấu ấn dịch tễ học chẩn đoán và các dấu ấn sinh học trong hóa mô miễn dịch chẩn đoán.

2) Khảo sát các biểu hiện đột biến gen và biểu hiện PD-L1 trong UTMATMP.

3) Ứng dụng trong đánh giá chẩn đoán và các xu hướng điều trị trong tương lai cho UTMATMP.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1.Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu, thống kê mô tả cắt ngang.

2.2.Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các trường hợp UTMATMP nhập viện điều trị tại BV.Phạm Ngọc Thạch từ 01/01/2015 đến 31/12/2019.

2.3.Các kỹ thuật sử dụng để khảo sát những biểu hiện dấu ấn sinh học:

2.3.1.Khảo sát dịch tễ học:

- Tìm thể amiăng trong các loại bệnh phẩm: dịch rửa phế quản-phế nang, dịch rửa phế quản, đàm.
- Chẩn đoán virus SV-40 bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể đặc hiệu kháng với SV40 Large T antigen (SV-40 Tag). Thực hiện tại Khoa Giải Phẫu Bệnh BV.Phạm Ngọc Thạch.

2.3.2.Khảo sát hóa mô miễn dịch chẩn đoán: với các dấu ấn (Markers): Vimentin, Desmin, CK 5/6, HBME-1, Mesothelin, Calretinin, Glut-1, WT-1. Thực hiện tại Khoa Giải Phẫu Bệnh BV.Phạm Ngọc Thạch.

2.3.3.Khảo sát các biến đổi gen UTMATMP: Sử dụng hệ thống giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequensing) của Illumina NextSeq 550 Series – Khoa Giải Phẫu Bệnh & Sinh Học Phân Tử Đại Học Hiroshima, Nhật Bản (Molecular Biology & Pathology, Hiroshima University, Japan). Với các mẫu mô sinh thiết màng phổi và sinh thiết phổi được đúc khối paraffine.

2.3.4.Khảo sát biểu hiện PD-L1: Sử dụng kỹ thuật hóa mô miễn dịch với hai dấu ấn 22C3 (Dako) và SP263 (Ventana) trên hai hệ thống máy hóa mô miễn dịch:

Doublestaining System for Autostainer Link 48 Dako, ROCHE Ventana BenchMark XT 750-700 Automated IHC/ISH Slide Stainer. Thực hiện tại Khoa Giải Phẫu Bệnh & Sinh Học Phân Tử Đại Học Hiroshima, Nhật Bản (Molecular Biology & Pathology, Hiroshima University, Japan). Với các mẫu mô sinh thiết màng phổi và sinh thiết phổi được đúc khối paraffine.

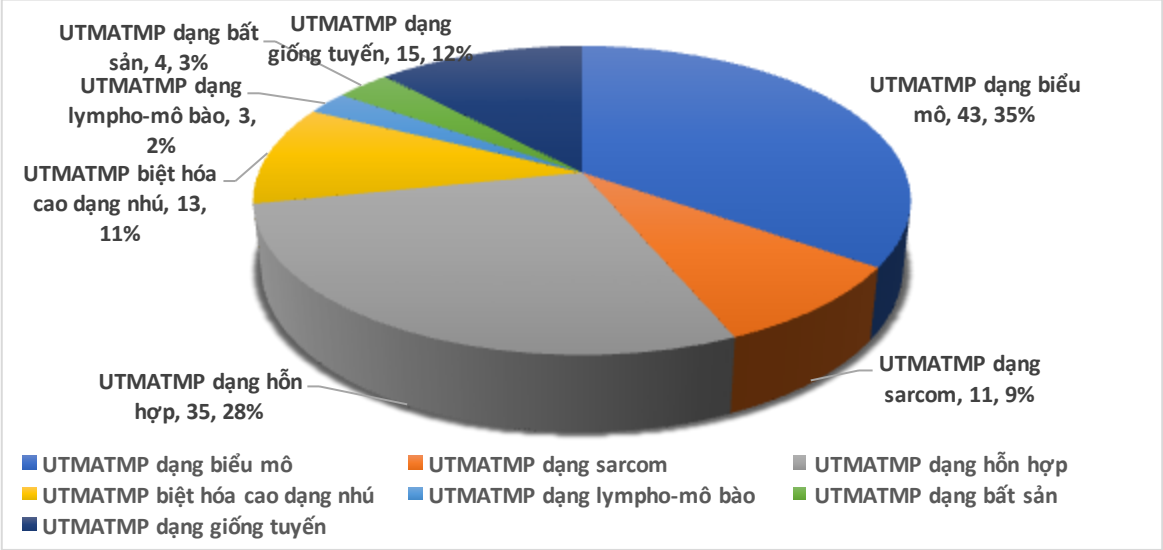
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1.Số liệu tổng quát:

- Tổng số ca UTMACMP thu nhận được trong 5 năm (2015-2019) tại BV.Phạm Ngọc Thạch: 124 ca.
- Giới tính: Nam 71 ca (57,26%) – Nữ 53 ca (42,74%)
- Tuổi trung bình: 59,7 ± 8,75 tuổi
- Có tiền sử tiếp xúc amiăng: 69 ca (55,65%)
- Phân phối loại mô học:

Phân phối loại mô học UTMATMP trong 124 ca bệnh tại BV.Phạm Ngọc Thạch cho thấy kết quả: chiếm tỉ lệ cao nhất là các loại UTMATMP dạng biểu mô (43 ca # 35%) và UTMATMP dạng hỗn hợp (35 ca # 28%). Kết quả này cũng tương tự như kết quả của các tác giả: Fabien Gueugnon và cs. (P = 0,063 – 0,077); Greta Ali và cs. (P = 0,059 – 0,063); Kei Kushitani & Kouki Inai (P = 0,62 – 0,083); Sergio Pina Oviedo & Philip T.Cagle (P = 0,060 – 0,071) [3, 7, 9, 11, 21].

Các loại mô học khác chiếm tỉ lệ < 20%. Tuy nhiên có hai loại mô học UTMATMP khi chẩn đoán cần chú ý phân biệt với carcinom tuyến biệt hóa cao: UTMATMP biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated Papillary MPM: 13 ca # 11%) và UTMATMP dạng giống tuyến (Adenomatoid MPM: 15 ca # 12%). Điều này càng khẳng định vai trò quan trọng của hóa mô miễn dịch (HMMD) trong chẩn đoán UTMATMP: luôn luôn phải thực hiện nhuộm HMMD khi chẩn đoán xác định và chẩn đoán loại mô học UTMATMP [1, 2, 4, 5, 7, 8, 11, 14, 15, 18, 21, 23, 24].



***Biểu đồ 1**: Phân phối loại mô học u trung mạc ác tính màng phổi*

3.2.Biểu hiện về dịch tễ học:

3.3.1.Chẩn đoán sự hiện diện của thể amiăng:

- Các bệnh phẩm chẩn đoán thể amiăng: dịch rửa phế quản phế nang (91 ca # 73,79%), dịch rửa phế quản (13 ca # 10,48%), đàm (20 ca # 15,73%).
- Tỉ lệ tìm được thể amiăng trong các mẫu bệnh phẩm:

***Bảng 1**: Tỉ lệ tìm thấy thể amiăng trong các loại bệnh phẩm*

Loại bệnh phẩm	Dịch rửa PQ-PN	Dịch rửa PQ	Đàm	Tổng cộng
Số ca tìm thấy thể amiăng	15 ca (16,48%)	1 ca (7,69%)	3 ca (15,00%)	**21 ca (16,93%)**

Nhận xét: Đa số các trường hợp tìm được thể amiăng có trong dịch rửa phế quản-phế nang (15 ca), điều này cũng phù hợp với những nhận định từ các nghiên cứu khác trên thế giới. Tổng số ca tìm thấy thể amiăng 21 ca chiếm tỉ lệ 16,93% các ca nghiên cứu. Tuy nhiên, so với kết quả khảo sát dịch tễ học có tiếp xúc amiăng (69 ca) tỉ lệ phát hiện này còn thấp (21/69 # 30,43%). Điều này cho thấy cần chú ý tầm soát yếu tố hiện diện của thể amiăng trong bệnh lý UTMATMP, đặc biệt trong bệnh phẩm dịch rửa phế quản phế nang [1, 2, 4, 6, 12, 15, 18, 22, 24].

3.3.2.Chẩn đoán sự hiện diện của virus SV-40:

Tổng số ca có phát hiện SV-40 bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với SV40 large T antigen: 9 ca, chiếm tỉ lệ 7,26%. So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy tỉ lệ này cao hơn (1,24 - 5,05%) (Với P = 0,025 – 0,039) [2, 4, 6, 20, 24].

3.3.Biểu hiện của các dấu ấn hóa mô miễn dịch chẩn đoán:

Phân phối tỉ lệ dương tính trong nhuộm hóa mô miễn dịch UTMATMP được thể hiện qua bảng sau:

***Bảng 2**: Phân phối số ca và tỉ lệ dương tính của các dấu ấn hóa mô miễn dịch chẩn đoán UTMATMP*

	UTMATMP dạng biểu mô (Số ca)	UTMATMP dạng sarcom (Số ca)	UTMATMP dạng hỗn hợp (Số ca)	UTMATMP biệt hóa cao dạng nhú (Số ca)	UTMATMP các loại mô học khác (Số ca)	Tổng cộng (Số ca & %)
Vimentin	7	5	23	3	9	47 (37,90%)
Desmin	5	8	27	4	6	50 (40,32%)
CK 5/6	33	1	19	5	7	65 (52,42%)
HBME-1	29	3	21	7	11	71 (57,26%)
Mesothelin	31	2	24	11	4	72 (58,06%)
Calretinin	38	8	33	9	17	105(84,68%)
Glut-1	38	7	32	9	16	102(82,26%)
XiAP	39	8	33	8	15	103(83,06%)
WT-1	43	9	34	11	19	116(93,54%)

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy 4 dấu ấn Calretinin, Glut-1, XiAP và WT-1 có tỉ lệ dương tính cao nhất, cho thấy đây là 4 dấu ấn giúp chẩn đoán UTMATMP tốt nhất. Ngoài ra, các dấu ấn khác CK 5/6, HBME-1, Mesothelin cũng có tỉ lệ dương tính cao đặc biệt ở các loại mô học: UTMATMP dạng biểu mô, dạng hỗn hợp và biệt hóa cao dạng nhú. Hai dấu ấn có nguồn gốc trung mô Vimentin và Desmin có tỉ lệ dương tính thấp hơn, tỉ lệ dương tính cao ở các loại mô học: UTMATMP dạng sarcom (5/11 ca # 45,45%), UTMATMP dạng hỗn hợp (23/35 ca # 65,71%) và UTMATMP các loại mô học khác (9/20 ca # 45%). Kết quả này cũng phú hợp với các nghiên cứu của các tác giả: Fabien Gueugnon và cs., Greta Ali và cs., Kei Kushitani & Kouki Inai, Sergio Pina Oviedo & Philip T.Cagle [7, 9, 11, 18, 21].

3.4. Biểu hiện biến đổi gen:

Các biểu hiện biến đổi gen của 124 ca UTMATMP được phân phối như sau:

***Bảng 3**: Phân phối các biểu hiện biến đổi gen của UTMATMP*

	UTMATMP dạng biểu mô (Số ca)	**UTMATMP dạng sarcom (Số ca)**	**UTMATMP dạng hỗn hợp (Số ca)**	**UTMATMP biệt hóa cao dạng nhú (Số ca)**	**UTMATMP các loại mô học khác (Số ca)**	**Tổng cộng (Số ca & %)**
EGFR	1	0	0	1	0	2 (1,61%)
VEGF	1	0	2	0	0	3 (2,42%)
PDGF	3	0	0	0	1	4 (3,23%)
HGF/c-Met	0	1	3	0	0	4 (3,23%)
mTOR	0	0	1	0	0	1 (0,81%)
hTNF-α	2	1	0	0	1	4 (3,23%)
Deletion p16	3	0	4	1	2	8 (6,45%)
BAP1	6	1	5	0	3	15(12,09%)

(EGFR: Epidermal growth factor receptor, VEGF: Vascular endothelial growth factor, Platelet-derived growth factor, HGF/c-Met: Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met Pathway, mTOR: PI3K/Akt/mTOR pathway with NF2 mutations, hTNF-α: Human Tumor Necrosis Factor Alpha, Deletion p16: p16 deletion, BAP1: BRCA1 associated protein-1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase)

Biểu hiện của biến đổi gen trong UTMATMP tại BV.Phạm Ngọc Thạch với biểu hiện cao nhất là đột biến mất đoạn Deletion p16 và BAP1. Kết quả này cũng phù hợp với những kết quả khác trên thế giới như: Aaron Mansfield (P = 0,061), Fabien Gueugnon và cs. (P = 0,058), Gerta Ali và cs. (P = 0,093), Haining Yang (P = 0,071), Marjorrie G.Zauderer (P = 0,064), Maxwell Smith va cs. (P = 0,121), Michele Carbone

(P = 0,113), Najmunnisa Nasreen (P = 0,082), Praad S.Adusumilli (P = 0,153), Steven Kao (P = 0,78). Đây cũng là tiền đề cho các thử nghiệm lâm sàng với các thuốc nhắm trúng đích đối với hai loại biến đổi gen này (Nintedanib, Imatinib, Soratininb…) [1, 7, 9, 10, 13, 15, 16, 17, 19, 24].

3.5.Biểu hiện PD-L1:

Biểu hiện điểm kiểm soát miễn dịch PD-L1 với hai dấu ấn phổ biến 22C3 và SP263:

***Bảng 4**: Biểu hiện điểm kiểm soát miễn dịch PD-L1 của UTMATMP*

	UTMATMP dạng biểu mô (Số ca)	**UTMATMP dạng sarcom (Số ca)**	**UTMATMP dạng hỗn hợp (Số ca)**	**UTMATMP biệt hóa cao dạng nhú (Số ca)**	**UTMATMP các loại mô học khác (Số ca)**	**Tổng cộng (Số ca & %)**
22C3 Dako [TC(+) ≥ 50%]	11	1	3	1	1	**17 (13,71%)**
SP263 Ventana [TC(+) ≥ 25%]	14	1	7	1	2	**25 (20,16%)**

Biểu hiện nhuộm hóa mô miễn dịch PD-L1 hai dấu ấn 22C3 và SP263 có kết quả dương tính: 13,71% và 20,16%. Tỉ lệ dương tính của SP263 cao hơn 22C3 có ý nghĩa thống kê (P = 0,031). Loại mô học UTMATMP dạng biểu mô có biểu hiện cao nhất (11 + 14 ca = 25 ca # 20,16%). So sánh tỉ lệ dương tính này với các nghiên cứu khác trên thế giới cũng tương đương. Việc này đưa đến triển vọng điều trị miễn dịch trong UTMATMP: Pembrolizumab, Nivolumad, Avelumab, Duvarlumab, Atezolumab…(P = 0,059 - 0,167) [1, 2, 3, 4, 6, 9, 19, 20, 22, 23, 24].

IV. KẾT LUẬN

Các biểu hiện dấu ấn sinh học ở 124 trường hợp UTMATMP tại BV.Phạm Ngọc Thạch từ 2015-2019 đưa đến các nhận định sau:

Có bằng chứng hiện diện của thể amiăng và SV-40

Các dấu ấn hóa mô miễn dịch Calretinin, Glut-1, XiAP và WT-1 có biểu hiện cao nhất trong các trường hợp UTMATMP và có giá trị tốt nhất trong chẩn đoán UTMATMP.

Các biểu hiện biến đổi gen quan trọng nhất là p16 Deletion và BAP1. Có khả năng ứng dụng trong điều trị nhắm trúng đích.

Có một tỉ lệ PD-L1 dương tính với hai dấu ấn 22C3 và SP263. Điều này cũng đưa đến khả năng ứng dụng điều trị miễn dịch cho loại bệnh lý UTMATMP này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aaron Mansfield**; An Overview of Present and Future Immunotherapy Trials in Mesothelioma: Progress and Problems; IASLC WCLC 2018 Mesothelioma Workshop 23 September 2018.

2. **Andrew G. Nicholson, Jennifer L. Sauter, Anna K. Nowak, Hedy L. Kindler, Ritu R. Gill, Martine Remy-Jardin, Samuel G. Armato III, Lynnette Fernandez-Cuesta, Raphael Bueno, Nicolas Alcala, Matthieu Foll, Harvey Pass, Richard Attanoos, Paul Baas, Mary Beth Beasley, Luka Brcic, Kelly J. Butnor, Lucian R. Chirieac, Andrew Churg, Pierre Courtiol, Sanja Dacic, Marc De Perrot, Thomas Frauenfelder, Allen Gibbs, Fred R. Hirsch, Kenzo Hiroshima, Aliya Husain, Sonja Klebe, Sylvie Lantuejou Andre Moreira, Isabelle Opitz, MauricePerol, Anja Roden, Victor Roggli, Arnaud Scherpereel, Frank Tirode, Henry Tazelaar, William D. Travis, Ming-Sound Tsao, Paul van Schil, Jean Michel Vignaud, Birgit Weynand, Loic Lang-Lazdunski, Ian Cree, Valerie W. Rusch, Nicolas Girard, Francoise Galateau-Salle**; EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach; Journal of Thoracic Oncology Vol. 15 No. 1: 29-49.
3. **Anne S. Tsao**; IASLC Mesothelioma Workshop 2018: Early stage I/O trials in Mesothelioma; IASLC 19th World Conference on Lung Cancer, September 23-26, 2018, Toronto, Canada.
4. **Arnaud Scherpereel**; Malignant Pleural Mesothelioma: Immunotherapy: clinical results; ELCC 2018, April 2018 Geneva, Switzerland.
5. **Aurelien de Reyni, Marie-Claude Jaurand, Annie Renier, Gabrielle Couchy, Ilir Hysi, Nabila Elarouci, Francoise Galateau-Sall¸ Marie-Christine Copin, Paul Hofman, Aurelie Cazes, Pascal Andujar, Sandrine Imbeaud, Fabien Petel, Jean-Claude Pairon1, Francoise Le Pimpec-Barthes, Jessica Zucman-Rossi, and Didier Jean**; Molecular Classification of Malignant Pleural Mesothelioma: Identification of a Poor Prognosis Subgroup Linked to the Epithelial-to-Mesenchymal Transition; 2014 American Association for Cancer Research, 10.1158/1078-0432.CCR-13-2429.
6. **Cornedine Jannette de Gooijer, Maria Disselhorst, and Paul Baas**; What Can We Offer a Patient with a Malignant Mesothelioma; V4 / N3 / JUNE 2019, Journal of Thoracic Oncology For Thoracic Specialist.
7. **Fabien Gueugnon, Sabrina Lecler, Christophe Blanquart, Christine Sagan, Laurent Cellerin, Martine Padieu, Christian Perigaud, Arnaud Scherpereel, and Marc Gregoire**; Identification of Novel Markers for the Diagnosis of Malignant Pleural Mesothelioma; AJP March 2011, Vol. 178, No. 3, 1034-1042.
8. **Francisco Rodríguez Panadero**; Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma; Arch Bronconeumol. 2015;51(4):177-184.
9. **Greta Alì, Rossella Bruno, Gabriella Fontanini**; The pathological and molecular diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a literature review; J Thorac Dis 2018;10(Suppl 2):S276-S284.
10. **Haining Yang**; A subset of mesotheliomas with improved survival occurring in carriers of BAP1 and other germline mutations; WCLC 2019, Mesothelioma Workshop, September 2019, Barcelona, Spain.
11. **Kei Kushitani, Yukio Takeshima, Vishwa Jeet Amatya, Osamu Furonaka, Akio Sakatani and Kouki Inai**; Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid

mesothelioma and lung adenocarcinoma; Pathology International 2007; 57: 190-199.

12. **Laurent Greillier**; Epidemiology and asbestos ban: European picture; European Lung Cancer Congress Geneva, April 2019.
13. **Marjorie G. Zauderer**; Novel approaches for targeting BAP1; IASLC 19th World onference on Lung Cancer, September 23-26, 2018, Toronto, Canada.
14. **Massimo C. P. Barberis, Maurizio Faleri, Silvio Veronese, Chiara Casadio, and Giuseppe Viale**; Calretinin: A Selective Marker of Normal and Neoplastic Mesothelial Cells in Serous Effusions; The International Academy of Cytology Acta Cytologica, 2017, 121-129.
15. **Maxwell Smith, Thomas Colby**; The Diagnosis of Thoracic Malignant Mesothelioma:Practical Considerations and Recent Developments; Turk Patoloji Derg 2014, 30:1-10.
16. **Michele Carbone**; BAP1 Mutations: Mechanisms and Significance; IASLC Toronto Sept 23 2018.
17. **Najmunnisa Nasreen**, Nazli Khodayari, Kamal A Mohammed; Advances in malignant pleural mesothelioma therapy: Targeting EphA2 a novel approach; Am J Cancer Res 2012;2(2):222-234.
18. **Nico van Zandwijk, Christopher Clarke, Douglas Henderson, A. William Musk, Kwun Fong, Anna Nowak, Robert Loneragan, Brian McCaughan, Michael Boyer, Malcolm Feigen, David Currow, Penelope Schofield, Beth Ivimey, Nick Pavlakis, Jocelyn McLean, Henry Marshall, Steven Leong, Victoria Keena, Andrew Penman**; Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma; J Thorac Dis 2013;5(6):E254-E307.
19. **Prasad S. Adusumilli**; The microenvironment and mesothelioma; The 19th IASLC World Conference on Lung Cancer, Toronto.
20. **Sanjay Popat**; Immunotherapy for mesothelioma: what's new?; ESMO Immuno-Oncology Congress 2019, 11-14 December Geneva.
21. **Sergio Pina Oviedo, Philip T. Cagle**; Diffuse Malignant Mesothelioma; Arch Pathol Lab Med. 2012;136:882-888.
22. **Shivani C Patel, Jonathan E Dowell**; Modern management of malignant pleural mesothelioma; Lung Cancer: Targets and Therapy 2016:7 63–72.
23. **Stefano Thellung, Roberto Würth, Roberto E. Favoni, Mario Nizzari, Alessandra Pattarozzi, Antonio Daga, Tullio Florio and Federica Barbieri**; Molecular Pharmacology of Malignant Pleural Mesothelioma: Challenges and Perspectives from Preclinical and Clinical Studies; University of Genova, Viale Benedetto XV, 2.
24. **Steven Kao et.al**.; Malignant Pleural Mesothelioma; ESMO Preceptorship on Lung Cancer Manchester March 2019.

KẾT HỢP GIỮA CHUYÊN KHOA GIẢI PHẪU BỆNH VÀ UNG BƯỚU Ở BỆNH VIỆN TUYẾN TỈNH

Đoàn Văn Khương*, Nguyễn Duy Hưng**

TÓM TẮT

Bệnh viện C Thái Nguyên là bệnh viện tuyến tỉnh, không có khoa giải phẫu bệnh riêng mà chỉ là một đơn nguyên trong khoa ung bướu.

Mục tiêu: Phân tích sự kết hợp giữa chuyên khoa giải phẫu bệnh và chuyên khoa ung bướu.

Phương pháp: Mô tả cắt ngang.

Kết quả: Trong 6 bác sĩ có chứng chỉ hành nghề tại khoa ung bướu có 2 bác sĩ có chứng chỉ hành nghề chuyên khoa giải phẫu bệnh.

Kết luận: Sự kết hợp giữa chuyên khoa giải phẫu bệnh và chuyên khoa ung bướu ở bệnh viện tuyến tỉnh hiện tại là giải pháp hợp lý.

Từ khóa: kết hợp giữa giải phẫu bệnh và ung bướu

SUMMARY

THE COMBINATION BETWEEN PATHOLOGY AND ONCOLOGY IN PROVINCE HOSPITAL

Thai Nguyen C Hospital is a provincial hospital. It does not have its own pathology department, but only a section in the oncology department.

Objective: To analyze the combination of pathologists and oncologists.

Methods: Describe cross section.

Results: Among 6 doctors with practice certificates in the oncology department, there were 2 doctors with a practice certificate in pathology department.

Conclusion: The combination of a pathologist and a oncologist at the provincial hospital is currently a reasonable solution.

Keyword: Combination pathology and oncology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo quy chế bệnh viện: Khoa giải phẫu bệnh là cở sở làm xét nghiệm sinh thiết, tế bào học, khám nghiệm tử thi và siêu cấu trúc; Khoa ung bướu là khoa lâm sàng có chức năng nhiệm vụ: khám, điều trị bệnh ung thư và các bướu lành, điều trị, tư vấn về giảm đau và chăm sóc triệu chứng cho người bệnh ung thư giai đoạn cuối, chỉ đạo và tham gia các hoạt động phòng chống ung thư trong khu vực được giám đốc bệnh viện phân công [1], [2]. Với quy chế quy định như thế cho thấy, khoa ung bướu là khoa lâm sàng, khoa giải phẫu bệnh là khoa cận lâm sàng. Khoa giải phẫu bệnh sẽ thực hiện các sinh thiết, tế bào học, siêu cấu trúc khi khoa ung bướu gửi yêu cầu. Mối liên hệ này ngày càng mật thiết khi các bệnh về ung bướu có xu hướng gia tăng, đặc biệt là các bệnh ung thư. Các bác sĩ chuyên khoa ung bướu muốn chẩn đoán xác định và điều trị bệnh ung thư phải có xét nghiệm mô bệnh học, đây là quy định bắt buộc [3]. Ngược lại, các bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh phải luôn nâng cao kiến thức để chẩn đoán chính xác và kịp thời theo yêu cầu của các bác sĩ chuyên khoa ung bướu. Tại Bệnh viện C Thái Nguyên, không có khoa giải phẫu bệnh giêng mà chỉ là 1 đơn vị

**Khoa Ung bướu - Bệnh Viện C Thái Nguyên*
**Giám đốc Bệnh Viện C Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Văn Khương
Email: khuongsongcong@gmail.com
Ngày nhận bài: 13.3.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

giải phẫu bệnh nằm trong khoa ung bướu do điều kiện thực tế về nhân lực. Hai chuyên ngành này kết hợp với nhau tương đối hài hòa trong cùng một khoa. Chính mối quan hệ khăng khít đó, chúng tôi viết bài này với mục tiêu chia xẻ với các thầy thuốc chuyên khoa ung bướu và chuyên khoa giải phẫu bệnh các thực tế đang diễn ra tại một bệnh viện tuyến tỉnh như Bệnh viện C Thái Nguyên để cho các cán bộ trẻ có nghuyện vọng về công tác tại tuyến tỉnh có thêm định hướng nghề nghiệp.

II. SỰ KẾT HỢP GIỮA CHUYÊN KHOA GIẢI PHẪU BỆNH VÀ CHUYÊN KHOA UNG BƯỚU TẠI BỆNH VIỆN C THÁI NGUYÊN

Bệnh viện C Thái Nguyên là bệnh viện hạng I, là một bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh với quy mô 700 giường bệnh và 603 cán bộ nhân viên (thời điểm 1/1/2020), nằm phía nam của tỉnh cách thủ đô Hà Nội 60 km về phía bắc. Tỉnh Thái Nguyên với quy mô dân số 1,3 triệu dân song có đến 3 bệnh viện đa khoa tuyến tính. Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên được thành lập ngày 15/08/2008, theo quyết định của Sở Y tế Thái Nguyên, khi mới thành lập, cán bộ lấy từ các chuyên khoa khác sang, đặc biệt là 4 bác sĩ: 1 từ giải phẫu bệnh, 1 từ khoa sản, 2 từ khoa nội. Các bác sĩ này đều phải đi đào tạo chuyên ngành ung thư 9 tháng để về đủ tiêu chuẩn cấp chứng chỉ thứ hai được hành nghề tại khoa ung bướu. Sau khi đào tạo và cấp chứng chỉ hành nghề chuyên khoa ung bướu các bác sĩ này có hai chứng chỉ hành nghề. Đặc biệt bác sĩ chuyên ngành giải phẫu bệnh có thêm chứng chỉ hành nghề chuyên khoa ung bướu. Hiện tại (1/9/2020), Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên có quy mô 55 giường bệnh với 31 cán bộ nhân viên trong đó có 6 bác sĩ đều đã có chứng chỉ hành nghề chuyên khoa ung bướu. Chuẩn theo quy chế, khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên gồm các đơn vị: Phẫu thuật, hóa chất, chăm sóc giảm nhẹ, xạ trị và phòng khám bệnh. Tuy nhiên, tại khoa lại có thêm đơn vị giải phẫu bệnh. Trên thực tế, một số bệnh viện tỉnh không có khoa ung bướu hoặc không có khoa giải phẫu bệnh hoặc không có cả 2, các đơn vị giải phẫu bệnh này thường ghép với khoa xét nghiệm, các khoa ung bướu thường ghép với khoa lâm sàng, thông thường là khoa ngoại. Không giống như các bệnh viện lớn ở tuyến trung ương, có các khoa giải phẫu bệnh tương đối lớn và có nhiều việc làm. Tại Đơn vị Giải phẫu bệnh Bệnh viện C Thái Nguyên mỗi ngày trung bình chỉ có 3 ca mô bệnh học và cũng chừng đó ca tế bào học và không có khám nghiệm tử thi hay xét nghiệm siêu cấu trúc [4]. Nếu với một bác sĩ giải phẫu bệnh cũng có thể đảm nhiệm được, thậm chí có thể nói là rất nhàn, mặt khác, với một bác sĩ giải phẫu bệnh một khoa rất khó sử lý khi vắng, đi đào tạo, ốm…vì vậy nên có 2 bác sĩ một chuyên khoa. Nếu 2 bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh ở một khoa bệnh viện tuyến tỉnh như vậy thì hầu như rất ít việc, có thể phải công tác thêm trên phòng, ban hoặc làm ở khoa xét nghiệm, theo mô hình một số bệnh viện. Tại Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên đã sử dụng các bác sĩ này công tác tại khoa ung bướu với điều kiện phải có chứng chỉ hành nghề chuyên khoa ung bướu. Hiện tại Khoa có 6 bác sĩ thì có 2 bác sĩ có đủ hai chứng chỉ hành nghề ở khoa ung bướu và giải phẫu bệnh. Các bác sĩ giải phẫu bệnh ngoài việc chọc hút tế bào học, chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học còn phải trực tiếp điều trị bệnh nhân ung bướu. Các hướng mà 2 bác sĩ này lựa chọn là mảng chăm sóc giảm nhẹ (Tức là điều trị triệu chứng) là một mảng

rất lớn ở Khoa ung bướu bệnh viện tuyến tỉnh [5], việc đào tạo thời gian cũng ngắn (9 tháng) và về có thể công tác ngay được. Tuy nhiên, cũng có thể đi phụ mổ hoặc phẫu thuật viên và truyền hóa chất như các bác sĩ ung bướu khác nếu có đam mê. Với các bác sĩ làm chuyên ngành giải phẫu bệnh đi học chuyên ngành ung bướu cũng khá thuận lợi do việc chẩn đoán mô bệnh học và tế bào học đã quen. Như vậy có thể vừa chẩn đoán và vừa điều trị luôn và tuân theo quy chế bắt buộc khi điều trị cho bệnh nhân ung thư phải có hội chẩn [3], gồm một nhóm xạ trị, hóa chất, phẫu thuật, giải phẫu bệnh…. Các bác sĩ giải phẫu bệnh cũng có thêm nhiều việc làm, trải qua thực tế lâm sàng và đối chiếu với chẩn đoán giải phẫu bệnh làm cho việc chẩn đoán và điều trị thêm chính xác và chặt chẽ hơn. Ngoài ra, Khoa còn quy định về việc viết giấy yêu cầu xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học phải đầy đủ, chi tiết đúng quy định, các bác sĩ phẫu thuật phải tự tay phẫu tích một số trường hợp trước khi bàn giao cho giải phẫu bệnh để làm xét nghiệm do đó việc chẩn đoán mô bệnh học thêm chính xác và chi tiết. Các phẫu thuật viên và bác sĩ giải phẫu bệnh sẽ trao đổi, bàn bạc một số vấn đề còn khúc mắc trong quá trình chẩn đoán, đặc biệt là chẩn đoán P TMN. Khoa còn mở lớp tập huấn và hội thảo về xét nghiệm tế bào học cho các bác sĩ lâm sàng trong đó có các bác sĩ ung bướu và tạo điều kiện cho bác sĩ ung bướu đi đào tạo giải phẫu bệnh nếu bác sĩ đó có nhu cầu. Trước tình hình thực tế của một số bệnh viện công thiếu bác sĩ, bác sĩ giải phẫu bệnh ở bệnh viện tuyến tỉnh ít việc để làm, như Bệnh viện C Thái Nguyên thì việc kết hợp 2 việc cho các bác sĩ như đã phân tích ở trên là hợp lý, hiệu quả và thực tế Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái nguyên đã trải qua hơn 12 năm cho kết quả tương đối khả quả. Các bác sĩ yên tâm công tác và được hưởng chế độ phụ cấp của bác sĩ giải phẫu bệnh.

III. KẾT LUẬN

Kết hợp chặt chẽ giữa các bác sĩ chuyên khoa ung bướu và chuyên khoa giải phẫu bệnh ở bệnh viện tuyến tỉnh với điều liện hiện tại là cần thiết và rất khả thi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2003)**, Quyết định về việc ban hành quy chế công tác khoa ung bướu, Số 3981/2003/QĐ-BYT, ngày 27/07/2003.
2. **Bộ Y tế (1997), "**Quy chế khoa giải phẫu bệnh", Quyết định về việc ban hành quy chế bệnh viện, Số 1895/1997/QĐ-BY, ngày 19/09/1997.
3. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn** (2008), "Nguyên tắc điều trị hệ thống bệnh ung thư", Chẩn đoán và điều trị ung thư, Nhà Xuất bản Y học, tr.39-42.
4. **Đoàn Văn Khương, Nguyễn Hữu Trang (2018)**, "Thực trạng xét nghiệm mô bệnh học tại một bệnh viện tuyến tỉnh". Tạp chí Y Học Việt Nam, Tập 471, tháng 10, số chuyên đề – 2018. Tr. 157-161.
5. **Đoàn Văn Khương, Trần Thị Hạnh Hiền** (2019), **"**Mô hình bệnh tật khoa ung bướu bệnh viện tuyến tỉnh", Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh, 23 (5), Tr. 10 – 13.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ MỘT SỐ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH UNG THƯ BIỂU MÔ NHÚ ĐƯỜNG NIỆU TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Lê Thị Thanh Xuân*, Trịnh Tuấn Dũng**
Ngô Thị Minh Hạnh*, Nguyễn Văn Phú Thắng*,
Lê Thị Trang*, Đào Anh Tuấn*,
Lê Minh Sơn*, Vũ Quang Đức*,

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học, sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch CK20, P53, Ki67 và phân tích mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô nhú đường niệu theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2016 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 51 bệnh nhân được phẫu thuật và chẩn đoán ung thư biểu mô nhú đường niệu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 01/2018 đến 06/2020. Các bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch với 3 maker CK20, P53, Ki67. Kết quả và bàn luận: Tuổi trung bình ung thư biểu mô nhú đường niệu là 62,73 ± 11,16; 90,2% nam giới. Độ mô học thấp chiếm ưu thế (64,7%). Tỷ lệ bộc lộ dương tính ổ và dương tính lan tỏa với CK20 lần lượt là: 51%, 31,4%. Các trường hợp dương tính mạnh, yếu với P53 có tỷ lệ lần lượt là 45,1%, 33,3%. Các trường hợp bộc lộ thấp với Ki67 là 70,6%. Nhóm độ mô học cao có tỷ lệ bộc lộ dương tính cao với các maker và ngược lại nhóm độ mô học thấp có tỷ lệ âm tính với 3 maker chiếm ưu thế.

Từ khóa: Ung thư biểu mô nhú đường niệu, hóa mô miễn dịch, CK20, P53, Ki67

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PAPILLARY UROTHELIAL CARCINOMA AT THE 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL

Objective: To evulate the histopathological characteristics, to determine expression of immunohistochemical markers CK20, P53, Ki67 and analysis of the relationship between histopathological characterization and the expression of immunohistochemistry markers in papillary urothelial carcinoma by the World Health Organization Classification 2016 at 108 Military Central Hospital. Subject and method: A descriptive study on 51 operated patients with papillary urothelial carcinoma diagnosed at 108 Military Central Hospital from January 2018 to June 2020. All samples were immunohistochemically stained with 3 makers CK20, P53, Ki67. Result and conclussion: The mean age of papillary urothelial carcinoma was 62.73 ± 11.16; 90.2% male. The low grade tumor was 64.7%. The rates of local positive and diffuse positive with CK20 were 51%, 31.4%, respectively. The strong and weak positive cases

**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
***Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thanh Xuân
Email: thanhxuan108@gmail.com
Ngày nhận bài: 25.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 14.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

of P53 were 45.1%, 33.3%, respectively. The low expression cases with Ki67 were 70.6%. The high grade group had a high rate of positive expression for 3 makers. In contrast, most of cases in low grade group was negative with 3 makers.

Keywords: papillary urothelial carcinoma, immunohistochemistry, CK20, P53, Ki67

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô nhú đường niệu (UTBMNĐN) là loại u ác tính của đường tiết niệu do tăng sinh tế bào biểu mô dạng nhú, không xâm nhập ngoài màng đáy.[1] Tuy UTBMNĐN ở giai đoạn sớm, nhưng tỷ lệ tái phát và tiến triển khá cao. Chẩn đoán mô bệnh học (MBH) không chỉ là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định bệnh, mà còn xác định yếu tố tiên lượng quan trọng trong chẩn đoán độ mô học của u. Cho tới nay hệ thống phân độ của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) năm 2016 được áp dụng rộng rãi vì tính ưu việt trong thực hành.[1] Bên cạnh đó, hóa mô miễn dịch (HMMD) có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng tái phát, tiến triển xa và dự báo đáp ứng điều trị của UTBMĐN.[2] đặc biệt các dấu ấn CK20, P53, Ki67 được cho là rất hữu ích và nhiều tiềm năng. Tại Việt Nam, một vài nghiên cứu về mô bệnh học, rất ít nghiên cứu áp dụng phân loại của TCYTTG năm 2016 [3-5], các nghiên cứu về đặc điểm HMMD của UTBMNĐN khá hiếm.[4] Từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch CK20, P53, Ki67 trong ung thư biểu mô nhú đường niệu theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2016 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Phân tích mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của các dấu ấn CK20, P53, Ki67 ở những bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng: 51 bệnh nhân (BN) có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là UTBMNĐN theo phân loại TCYTTG năm 2016 trên những mảnh sinh thiết nội soi hoặc bệnh phẩm phẫu thuật tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108 từ

01/ 2018 đến 06/ 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán mô bệnh học là UTBMNĐN trên toàn bộ đường niệu (từ đài bể thận đến niệu đạo) theo phân loại TCYTTG năm 2016 trên bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi hoặc bệnh phẩm sau phẫu thuật.
- Mẫu bệnh phẩm phải đủ đánh giá trên tiêu bản MBH và nhuộm HMMD.
- Có hồ sơ, tiêu bản và khối nến được lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp ung thư nguyên phát tại đường tiết niệu nhưng không phải là UTBMNĐN hoặc di căn từ cơ quan khác vào đường niệu
- Sinh thiết quá nhỏ không đủ đánh giá MBH, chất lượng tiêu bản kém, mất khối nến.
- Bệnh nhân UTBMĐN đã điều trị ở nơi khác chuyển đến.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:Mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu

Cách chọn mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu không xác suất, loại mẫu có chủ đích với cỡ mẫu 51 BN.

Cách tiến hành nghiên cứu:

- Thu thập thông tin trong hồ sơ bệnh án: tuổi, giới.
- Thu thập các tiêu bản và khối nến để phân tích về mô bệnh học. Những trường hợp tiêu bản kém chất lượng mà vẫn còn khối nến thì có thể cắt nhuộm lại để đánh giá đặc điểm mô bệnh học.
- Xử lý mẫu bệnh phẩm: Bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi chuyển cả. Bệnh phẩm sau phẫu thuật được phẫu tích u, đo kích thước và cắt thành các mảnh có kích thước 2x1x0,3cm; cố định trong formalin trung tính và chuyển đúc trong parafin.
- Cắt nhuộm và đọc tiêu bản: tất cả các khối nến được cắt mảnh có độ dày 3-5 µm và tiến hành nhuộm theo phương pháp HE (Hematoxylin-Eosin).
- Nhuộm HMMD: Các tiêu bản cắt nhuộm HMMD từ chính khối nến đã được cắt nhuộm HE trước đó trên máy BenchMark ULTRA của Ventana (Hoa Kỳ) với các dấu ấn CK20, P53, Ki67.

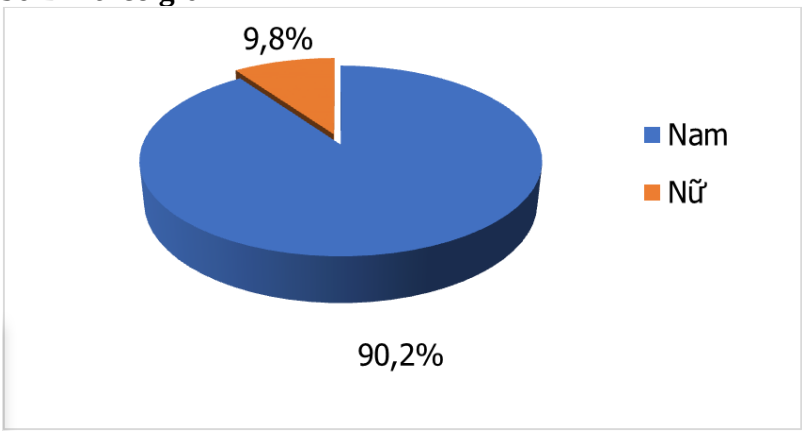
Biến số nghiên cứu

- Giới, tuổi.
- Độ mô học: gồm hai giá trị là độ thấp, độ cao, đánh giá theo tiêu chuẩn TCYTTG 2016
- **CK20**: âm tính, dương tính ổ, dương tính lan tỏa (Âm tính: CK20 chỉ bộc lộ lớp tế bào bề mặt hoặc < 3 tế bào trung gian của biểu mô đường niệu; Dương tính: CK20 bộc lộ >3 tế bào lớp trung gian hoặc lan tỏa trong biểu mô đường niệu, với ngưỡng cắt là 10%)
- **P53**: âm tính, dương tính yếu, dương tính mạnh; Sự bộc lộ: tỉ lệ nhân dương tính/500 tế bào u ở vùng bắt màu nhiều nhất, ngưỡng cắt 5-10%.
- **Ki67:** bộc lộ thấp và bộc lộ cao với ngưỡng 15%, được tính bằng tỉ lệ nhân dương tính/ 500 tế bào đếm được ở vùng bắt màu nhiều nhất.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung

3.1.1. Phân bố BN theo giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố BN theo giới

Nhận xét: 51 BN có 90.2% nam, tỉ lệ nam/nữ là 9,2.

3.1.2. Phân bố BN theo nhóm tuổi

Bảng 3.1. Phân bố BN theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	N	%
< 50	6	11,8
50- 59	13	25,5
60-69	22	43,1
70-79	7	13,7
≥80	3	5,9
Tổng	**51**	**100,0**

Nhận xét: BN nhóm tuổi 60-69 chiếm tỉ lệ cao nhất (43,1%); Độ tuổi trung bình: 62,73 ± 11,16, thay đổi từ 34 đến 87 tuổi.

3.2. Phân độ mô học của UTBMNĐN

Bảng 3.2. Bảng phân độ mô học của UTBMNĐN

Độ mô học U	N	%
Độ thấp	33	64,7
Độ cao	18	35,3
Tổng	**51**	**100,0**

Nhận xét: Trong 51 BN có 64,7% trường hợp u độ mô học thấp.

3.3. Sự bộc lộ một số dấu ấn HMMD và liên quan với độ mô học của u

3.3.1. Dấu ấn CK20

Bảng 3.3. Liên quan giữa sự bộc lộ CK20 và độ mô học

Mức độ bộc lộ / Độ Mô học			CK20			Tổng số	p
			Âm tính	Dương tính ổ	Dương tính lan tỏa		
Độ mô học	Cao	**N**	**2**	**9**	**7**	**18**	**<0,001**
		%	11,1	50,0	38,9	100,0	
	Thấp	**N**	**24**	**7**	**2**	**33**	
		%	72,7	21,2	6,1	100,0	
Tổng		**N**	**26**	**16**	**9**	**51**	
		%	51,0	31,4	17,6	100,0	

Nhận xét: 51% trường hợp không bộc lộ CK20. Trong nhóm u độ cao, trường hợp dương tính ổ và lan tỏa với CK20 chiếm tỷ 50,0% và 38,9%. Nhóm u độ mô học thấp có xu hướng ngược lại: 72,7% trường hợp âm tính với CK20.

3.3.2. Dấu ấn P53

Bảng 3.4. Liên quan giữa sự bộc lộ P53 và độ mô học

Độ Mô học \ Mức độ Bộc lộ			P53			Tổng số	p
			Âm tính <5%	Dương tính yếu 5%-10%	Dương tính mạnh >10%		
Độ mô học	Cao	N	**1**	**8**	**9**	**18**	**<0,001**
		%	5,6	44,4	50,0	100,0	
	Thấp	N	**22**	**9**	**2**	**33**	
		%	66,7	27,3	18,2	100,0	
Tổng		N	**23**	**17**	**11**	**51**	
		%	45,1	33,3	21,6	100,0	

Nhận xét: 45,1% âm tính với maker P53. Trong nhóm u có độ mô học cao, 50% trường hợp dương tính mạnh với P53. Nhóm u độ mô học thấp có 66,7% trường hợp âm tính với P53.

3.3.3. Dấu Ki67

Bảng 3.5. Liên quan giữa sự bộc lộ Ki67 và độ mô học

Độ mô học \ Mức độ bộc lộ			Ki67		Tổng	p
			<15%	≥15%		
Độ mô học	Cao	N	**7**	**11**	**18**	**<0,001**
		%	38,9	61,1	100,0	
	Thấp	N	**29**	**4**	**33**	
		%	87,9	12,1	100,0	
Tổng		N	**36**	**15**	**51**	
		%	70,6	29,4	100,0	

Nhận xét: 70,6% trường hợp u bộc lộ thấp với Ki67. Nhóm u độ cao có 61,1% trường hợp bộc lộ cao với Ki67. Nhóm u độ thấp có 87,9% trường hợp bộc lộ thấp với Ki67.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Một số đặc điểm chung

Tuổi trung bình là 62,73 ± 11,16, từ 34 đến 87 tuổi, với 90,2% nam giới. BN trong nhóm tuổi 60-69 chiếm tỉ lệ cao nhất (43,1%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Trịnh Tiên Phong[3]: tỷ lệ nam/ nữ = 4,3/1; tuổi trung bình: 62,7, nhóm tuổi hay gặp nhất là 61-70 (30,5%).

4.2 Đặc điểm mô bệnh học của u theo TCYTTG năm 2016

U có độ mô học thấp chiếm ưu thế với tỷ lệ 64,7%. Kết quả này phù hợp với kết quả của Koyuncuer và cs[6] có 68% u độ thấp và 32% u độ cao. Một số tác giả khác ghi nhận tỷ lệ khá chênh lệch như Trịnh Tiên Phong[3] có 48,2% u độ thấp và 41,3% các u độ cao. Sự không đồng nhất trong phân độ là đặc trưng của UTBMNĐN. Sự kết hợp của các thành phần mô học có thể xuất hiện trong 3% - 43% các tổn thương biểu mô đường niệu dạng nhú. Chúng tôi đã áp dụng ngưỡng 10%

để phân độ mô học thấp và cao đối với những trường hợp u có nhiều thành phần độ mô học.

4.3 Đặc điểm bộc lộ các dấu ấn HMMD và sự liên quan với ĐMH

4.3.1 Dấu ấn CK20

51% trường hợp không bộc lộ CK20. Kết quả này phù hợp với tác giả Desai và cs[7], phần lớn trường hợp âm tính với CK20 (46,6%). Trong nhóm u độ cao, trường hợp dương tính ổ và dương tính lan tỏa với CK20 chiếm ưu thế (50,0% và 38,9%). Nhóm u độ mô học thấp đa số âm tính với CK20 (72,7%). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu khác. Theo Phạm Thuần Mạnh[4] nhóm u độ cao, tỉ lệ bộc lộ bình thường và bất thường chiếm 11,1% và 83,3%. Theo Mumtaz và cs,[8] nhóm u độ cao có tỉ lệ bộc lộ dương tính lan tỏa với CK20 là 68,8%, tỉ lệ dương tính ổ là 22,9% và âm tính là 8,3%. Như vậy những u có độ mô học cao hơn thường có tỷ lệ dương tính với CK20 cao hơn.

4.3.2 Dấu ấn P53

45,1% trường hợp bộc lộ âm tính với P53. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng trong UTBMNĐN thì các trường hợp bộc lộ âm tính với P53 chiếm tỷ lệ cao hơn so với các trường hợp bộc lộ dương tính với P53. Nhận định này phù hợp với kết quả của Şentürk và cs[9] tỷ lệ dương tính P53 được chia làm 2 mức độ thấp và cao chiếm tỷ lệ lần lượt là 52,4% và 47,6%. So sánh độ mô học của u với mức độ bộc lộ P53 chúng tôi thu được kết quả: Trong nhóm u có độ mô học cao, trường hợp bộc lộ dương tính mạnh với P53 chiếm tỷ lệ cao nhất (50,0%). Đối với nhóm u độ mô học thấp, các mức độ bộc lộ âm tính chiếm tỷ lệ cao nhất là 66,7%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Mumtaz và cs[8] P53 dương tính mạnh và yếu phần lớn ở các trường hợp u có độ mô học cao với tỷ lệ 72,9% và 20,8%; trong khi các trường hợp u độ mô học cao nhưng âm tính với P53 chỉ chiếm tỷ lệ 6,3%.[8] Như vậy, kết quả của các nghiên cứu đều cho thấy u có độ mô học càng cao thì tỷ lệ dương tính P53 càng lớn.

4.3.3. Dấu ấn Ki67

70,6% trường hợp u có kiểu hình bộc lộ thấp khi nhuộm maker Ki67. Nhóm u độ mô học cao có 61,1% bộc lộ cao với Ki67, nhóm u độ mô học thấp có 87,9% trường hợp bộc lộ thấp với Ki67. Bertz và cs[10] ghi nhận tỉ lệ bộc lộ Ki67 cao chiếm 54,3%. Tuy nghiên cứu của chúng tôi chỉ khu trú UTBMNĐN ở giai đoạn Ta nhưng kết quả cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác và đều có chung nhận định rằng tỷ lệ bộc lộ Ki67 cao ở nhóm u có độ mô học cao hơn và ngược lại, tỷ lệ bộc lộ Ki67 thấp thường gặp ở nhóm u có độ mô học thấp hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua 51 trường hợp ung thư biểu mô nhú đường niệu, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 01/06/2020, chúng tôi đi đến những kết luận sau:

- Đặc điểm mô bệnh học: phần lớn u độ mô học thấp chiếm 64,7%.

- Sự bộc lộ các dấu ấn CK20, P53 và Ki67: tỷ lệ dương tính ổ, dương tính lan tỏa và âm tính với CK20 lần lượt là 51%, 31,4% và 17,6%. Các trường hợp dương tính mạnh, yếu và âm tính với P53 có tỷ lệ lần lượt là

45,1%, 33,3% và 21,6%. Các trường hợp bộc lộ cao và thấp với Ki67 là 29,4% và 70,6%.

- Liên quan sự bộc lộ các dấu ấn HMMD với độ mô học của u: u độ cao có đa số trường hợp (+) hoặc bộc lộ mức độ cao; ngược lại nhóm u độ thấp tỉ lệ (-) hoặc bộc lộ thấp chiếm ưu thế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Moch H, Humphrey PA,** Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. vol 8. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016.
2. **Raheem SA, Saied AN, Al Shaer R, Mustafa O, Ali AH**. The role of CK20, P53 and P63 in differentiation of some urothelial lesions of urinary bladder, immunohistochemical study. Open journal of pathology. 2014;4(04):181.
3. **Trịnh Tiên Phong, Nguyễn Vượng.** Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh u biểu mô đường niệu của bàng quang; 2010.
4. **Phạm Thuần Mạnh, Lê Trung Thọ**. Nghiên cứu đặc nội soi, mô bệnh học và sự bộc lộ dấu ấn CK20, Ki67 của ung thư biểu mô đường niệu nguyên phát ở bàng quang. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
5. **Nguyễn Văn Hưng, Nguyễn Thị Hồng Điệp.** Nghiên cứu mô bệnh học, một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư biểu mô tiết niệu. Tạp chí Y học thực hành. 2010; 4:714.
6. **Koyuncuer A.** Histopathologic Evolution of Urothelial Carcinoma Recurrence in Transurethral Resection of the Urinary Bladder: 35 Consecutive Cases And Literature Review. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2017;18(2):459.
7. **Desai S, Lim SD, Jimenez RE, et al.** Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia. Modern Pathology. 2000;13(12):1315-1323.
8. **Mumtaz S, Hashmi AA, Hasan SH, Edhi MM, Khan M.** Diagnostic utility of p53 and CK20 immunohistochemical expression grading urothelial malignancies. International archives of medicine. 2014;7(1):36.
9. **Şentürk N, Aybek Z,** Düzcan E. Ki-67, p53, Bcl-2 and bax expression in urothelial carcinomas of urinary bladder. Turkish Journal of Pathology. 2010;26(1):025-030.
10. **Bertz S, Otto W, Denzinger S, et al.** Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. European urology. 2014;65(1):218-226.

PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC SARCOM XƯƠNG NGUYÊN PHÁT THEO PHÂN LOẠI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2013 VÀ ĐÁNH GIÁ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

Phạm Thị Hân*, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Thị Như Quỳnh*****

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Phân loại mô bệnh học sarcom xương nguyên phát theo phân loại của Tổ chức y tế Thế giới (WHO) năm 2013; 2. Đối chiếu các kết quả trên chẩn đoán hình ảnh với kết quả chẩn đoán mô bệnh học

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 89 bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu là sarcom xương tại Bệnh viện K từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018. Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu. Vi thể u phân loại theo WHO 2013. Các tổn thương xương trên XQ, CT và MRI được đánh giá kết hợp. Số liệu được phân tích bằng ngôn ngữ thống kê R phiên bản 4.0.2.

Kết quả: Trong 89 bệnh nhân nghiên cứu thấy: Tuổi trung bình: 22,4 ± 13,3 tuổi. Tuổi nhỏ nhất: 6 tuổi; Tuổi lớn nhất: 68 tuổi. Thời gian trung bình biểu hiện triệu chứng là 6 tháng. Vị trí chủ yếu ở xương chi dưới (85,4%) và hành xương là điểm hay gặp nhất trên xương (58.4%). nhóm sarcom xương hay gặp nhất là nhóm sarcom xương típ thông thường, độ cao và các biến thể của nó (97,8%). Có sự tương ứng cao giữa chẩn đoán mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh (99%)

Kết luận: Sarcom xương hay gặp nhất là sarcom xương típ thông thường, độ cao và các biến thể. Chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh có mối tương quan chặt chẽ.

Từ khóa: Sarcom xương, sarcom xương típ nguyên bào xương, sarcom xương độ cao, tương quan chẩn đoán hình ảnh

SUMMARY

CLASSIFICATION OF PRIMARY OSTEOSARCOMAS ACCORDING TO THE WHO'S CLASSIFICATION (2013) AND EVALUATING RELATIONSHIPS WITH RADIOGRAPHIC FINDINGS

Aims: (1). Classifying primary osteosarcoma according to Wold Health Organisation (WHO) classification of bone tumours in 2013. (2) Comparing the diagnosis of osteosarcoma on pathology and radiology.

Objects and method: 89 patients were first diagnosed as osteosarcoma in Vietnam National Cancer Hospital from Jan. 2015 to Dec. 2018. Studying method was cross-section, retrospective and prospective study. Tumours were pathological classifying according to the WHO classification of bone tumours in 2013. Features of the tumours on X-ray, CT-scanner and MRI were also evaluated. Statistical analyses were performed using the R statistical language version 4.0.2.

Result: In 89 observed patients: Mean age: 22.4 ± 13,3 years old, youngest: 6 years olds, oldest: 68 years old. Meantime of presentation: 6 months. Major bones were in low extremities (85.4%) and metaphysis was the most prominent site (58.4%). Most common histo-types were

**Khoa GPB – TB Quán Sứ, Bệnh viện K*
***Trung tâm GPB – SHPT, Bệnh viện K,*
****Bộ môn Y học cơ sở, Khoa Y, Trường Đại học Kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Hân
Email: phamthihan.bvk@gmail.com
Ngày nhận bài: 1.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.10.2020
Ngày duyệt bài: 18.10.2020

conventional osteosarcoma and its variants (97.8%). There was a high agreement between pathology and radiology diagnosis.

Conclusion: The most common type was conventional osteosarcoma and its variants. The association between radio and pathology diagnosis were closed.

Keywords: Osteosarcoma, osteoblastic osteosarcoma, high-grade osteosarcoma, radiograph association.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hiện đang là một vấn đề thời sự, không chỉ ở Việt Nam mà trên toàn thế giới. Theo ghi nhận ung thư toàn cầu, số ca ung thư mới mắc hiện đang tăng nhanh ở cả hai giới. Tần suất mới mắc trung bình ở nữ năm 2018 là 182,6/100 000 dân, cao hơn năm 2012 là hơn 35% (so với 134,9/100 000 dân) và cao hơn gầng đôi so vớiso lượng thống kê năm 2000 (101,6/100 000 dân). Ở nam giới, tình trạng bệnh cũng tương tự. Số lượng mới mắc thống kê được năm 2018 là 218.6/100 000 dân so với năm 2012 là 181,3/100 000 và so với 141,6/100 000 trong năm 2000. Trong số này, các sarcom xương không phải là những ung thư hay gặp, chỉ chiếm 0,2% số trường hợp ung thư [1].

Tại Việt Nam, tình hình mắc bệnh ung thư cũng đang là vấn đề thời sự. Nguyên nhân về ô nhiễm môi trường, thực phẩm được quan tâm nhiều và con số mắc bệnh ung thư làm nhiều người phải lo lắng. Năm 2000, tần suất mới mắc bệnh là 68810 ca (với tỉ lệ nam/nữ ≈ 1,1/1). Năm 2010, số trường hợp mới mắc tăng lên gần gấp đôi với 126307 ca (tỉ lệ nam/nữ ≈ 1,3/1). Dự kiến đến năm 2020, số trường hợp mới mắc tăng gấp 3 lần so với con số năm 2000 với 189344 trường hợp (tỉ lệ nam/nữ ≈ 1,3/1) [2]. Mặc dù sarcom xương không nằm trong số những ung thư phổ biến trong mô hình bệnh ung thư ở Việt Nam nhưng cũng đang ngày càng gia tăng theo xu hướng chung. Theo số liệu tại bệnh viện K, năm 2014, số ca sarcoma xương được phẫu thuật là 40 trường hợp, thì trong năm 2015, số trường hợp được phẫu thuật là 76 ca [3].

Mặc dù là một loại u hiếm gặp nhưng vấn đề chẩn đoán chính xác lại vô cùng nan giải. Nguyên nhân là do hình thái tổn thương đôi khi không điển hình, đặc biệt trên những sinh thiết xương nhỏ, mà hiện nay tỉ lệ sinh thiết xương ngày càng tăng do hiệu quả của hóa trị tiền phẫu nên bệnh nhân có xu hướng được bảo tồn chi. Một nguyên nhân nữa là việc chẩn đoán mô bệnh học các u xương phải kết hợp với chẩn đoán hình ảnh, trong khi việc phối hợp chẩn đoán giữa hai chuyên ngành (ngay tại Bệnh viện K) vẫn chưa được tiến hành đồng bộ. Thêm vào đó, các xét nghiệm chẩn đoán sâu hơn như hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử mới được đưa vào phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO) về các u mô mềm và xương năm 2013 chỉ phát huy tác dụng trong một số trường hợp.

Chính vì những lý do trên, tôi muốn tiến hành đề tài nghiên cứu: *"Nghiên cứu mô bệnh học sarcom xương nguyên phát theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2013"* với hai mục tiêu. Đó là: (1) Phân loại mô bệnh học các sarcom nguyên phát của xương; (2) Đối chiếu các kết quả trên chẩn đoán hình ảnh với kết quả chẩn đoán mô bệnh học

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

89 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là ung thư xương nguyên phát tại bệnh viện K từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiến cứu; Khai

thác hồ sơ, bệnh án; đọc và phân loại các bệnh phẩm theo phân loại của WHO năm 2013; Phân loại giai đoạn theo Ennecking 1983. Những ca cần phân biệt với tổn thương lành tính của xương thì xét nghiệm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn MDM2 và CDK4 bằng máy Bench Mark XT của Ventana. Tất cả các ca bệnh trong nghiên cứu đều lấy lại phim để đọc. Trước tiên là phim XQ, kết hợp thêm phim CT và MRI. Những ca không tìm thấy phim XQ sẽ dùng hình ảnh của CT và MRI kết hợp. Trên chẩn đoán hình ảnh (CĐHA) chúng tôi đánh giá kích thước u, tính chất xâm lấn khớp, phần mềm; một số đặc tính của tổn thương xương như hủy xương, tạo xương, góc Codman, đám cỏ cháy, phồng vỏ xương.

Tiếp đến, chúng tôi đánh giá mối tương quan về chẩn đoán mô bệnh học với chẩn đoán hình ảnh, độ mô học trên mô bệnh học với tính chất ác tính trên chẩn đoán hình ảnh và mối tương quan giữa một số đặc điểm trên lâm sàng với CĐHA.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng ngôn ngữ thống kê R phiên bản 4.0.2.

- Thống kê tần số, tần suất
- Các phương pháp kiểm định bao gồm : so sánh một hoặc nhiều tỷ lệ, Fisher exact, t-test với mức ý nghĩa thống kê 0.05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

89 bệnh nhân sarcom xương trong nghiên cứu có những đặc điểm chung sau:

Bảng 1: Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Giá trị	Đặc điểm	Số trường hợp	p	P overall
Tuổi trung bình: 22,4 ± 13,3 tuổi. Tuổi nhỏ nhất: 6 tuổi; Tuổi lớn nhất: 68 tuổi				
Giới	Nam	49 (55, 1%)		p= 0,39
	Nữ	40 (44,9%)		
T/gian biểu hiện t/chứng: 6,00 ± 24 tháng Min: 1 tháng; Max: 224 tháng				
Vị trí u	Chi trên	11 (12,4%)	0,0085	P<0.0001 (p-value < 2,2e-16)
	Chi dưới	76 (85,4%)	<0,0001	
	Cột sống	1 (1,1%)	3,784e-07 (0,0035)	
	Xương sọ	1 (1,1%)	3,784e-07 (0,0035)	
Vị trí u trên xương	Đầu xương	1 (1,2%)	0,0002	P<0.0001 (p-value < 2,2e-16)
	Hành xương	10 (11,6%)	0,2642	
	Thân xương	3 (3,5%)	0,0017	
	Đầu xương và hành xương	7 (8,1%)	0,0473	
	Hành xương và thân xương	20 (23,3%)	0,1374	
	Đầu, hành, thân xương	45 (52,3%)	<0,0001	

Nhận xét: 89 bệnh nhân nghiên cứu thấy: Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 22,4 ± 13,3 tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 6 tuổi, tuổi lớn nhất là 68 tuổi. Tỉ lệ nam/nữ mắc bệnh là 49/40 (55,1/44,9%). Sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh theo giới không có ý nghĩa thống kê (p= 0,39). Vị trí hay gặp nhất là chi dưới với 76/89 trường hợp. Sự khác biệt trong phân bố u ở các vị trí có ý nghĩa thống kê (p<0.05). Số lượng u tổn thương rộng (cả đầu xương, hành xương và thân xương) chiếm 45/89 (52,3%) trường hợp (p<0,05). Sự khác biệt về vị trí phân bố u trên xương có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

3.2 Một số đặc điểm về mô bệnh học

Bảng 2: Một số đặc điểm về mô bệnh học

	Đặc điểm	Số trường hợp	p	p-overall
Hình thái tế bào	Hình tròn	12	0,00014	1,365e-12 (P<0,0001)
	Hinh thoi	21	0,07604	
	Hỗn hợp	56	3,851e-09 (p<0.0001)	
Hình thái tạo xương	Dạng ren	68 (76,4%)	P<0,0001 (p-value < 2.2e-16)	P<0,0001 (p-value =2,2e-16)
	Dạng bè	7 (7,9%)	0,00031	
	Dạng lưới	12 (13,5%)	0,017	
	Hỗn hợp	2 (2,2%)	<0,0001 p-value =1,333e-06	
Típ mô bệnh học	Nguyên bào xương	48 (53.9%)	p-value = 3,533e-15 (p<0,0001)	P<0.0001 (p-value < 2.2e-16)
	Nguyên bào sụn	7 (7,9%)	0,0063	
	Nguyên bào xơ	14 (15,7%)	0,3818	
	Các típ mô học độ cao khác	18(20,2%)	1	
	Các típ mô học độ thấp	2(2,3%)	p-value=5,024e-05 (p< 0,0001)	
	Nhân chia: Trung bình: 22,6 ± 17,7 Min: 2 Max: 105			

Nhận xét: Trong số các típ mô học được nghiên cứu thì típ nguyên bào xương chiếm 48/89 trường hợp (53,9%) (p<0,05). Tiếp đến là các típ độ cao khác. Típ độ thấp chiếm ít nhất với 2/89 trường hợp (2,3%) (p<0,05). Về tổng thể, sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Về hình thái tạo xương, tạo xương dạng ren chiếm tỉ lệ cao nhất 68/89 ca (76,4%, p<0,05). Nhân chia trung bình là 22,6 ± 17,7, với số nhân chia thấp nhất là 2, lớn nhất là 105.

3.3. Một số mối liên quan giữa lâm sàng – chẩn đoán hình ảnh – mô bệnh học

3.3.1. Mối liên quan giữa lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh:

Bảng 3: Mối liên quan giữa lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh

		Lâm sàng	CĐHA	p (Fisher exact test)
Tổn thương khớp	Có	71	32	0.2713
	Không	18	57	
Tổn thương mô mềm	Có	85	88	1
	Không	4	1	
Tổng		**89**	**89**	

Nhận xét: Theo bảng 3, số trường hợp có biểu hiện tổn thương khớp trên lâm sàng là 71/89 so với thực tế trên CĐHA là 32/89 (p>0,05). Tổn thương mô mềm trên lâm sàng là 85/89 so với trên CĐHA là 88/89 (p>0,05). Như vậy, sự khác biệt về tổn thương khớp và mô mềm trên lâm sàng và CĐHA là tương đồng nhau (không có sự khác biệt).

3.3.2. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học với các đặc điểm trên CĐHA:

Bảng 4: Mối liên quan giữa típ mô bệnh học với đặc điểm trên CĐHA

	Hủy xương	Tạo xương	Góc Codman	Đám cỏ chảy	Phồng vỏ xương	Tổng
Sx. típ nguyên bào xương	45	36	38	38	0	48
Sx. típ nguyên bào sụn	7	6	7	5	0	7
Sx. típ nguyên bào xơ	14	11	7	8	1	14
Sx. típ mô học độ cao khác	18	16	15	14	0	18
Sx. típ mô học độ thấp	1	2	1	1	1	2
Tổng	**85**	**71**	**68**	**66**	**2**	**89**
P (Fisher exact test)	0,1487	0,815	0,0580	0,3977	0,01634	

Nhận xét: Theo bảng 4, Về sự khác biệt trong các hình ảnh trên CĐHA gợi ý sarcom xương, tỉ lệ phồng vỏ xương trong các sarcom xương độ thấp là 1/2 trường hợp, trong các sarcom xương độ cao là 2/87 trường hợp (p<0,05). Các đặc điểm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,005).

3.3.3. Mối liên quan giữa hình thái tạo xương với các đặc điểm trên CĐHA:

Bảng 5: Mối liên quan giữa hình thái tạo xương với đặc điểm trên CĐHA

	Hủy xương	Tạo xương	Góc Codman	Đám cỏ chảy	Phồng vỏ xương	Tổng
Dạng ren	66	51	50	51	0	68
Dạng bè	7	7	6	4	0	7
Dạng lưới	10	12	11	10	1	12
Hỗn hợp	2	1	1	1	1	2

Nhận xét: Bảng 5 cho thấy tính chất phồng vỏ xương gặp trong 1/12 trường hợp tạo xương dạng lưới và 1/2 trường hợp tạo xương dạng hỗn hợp. Các hình thái tạo xương dạng ren, dạng bè không có hình thái này (p<0,05). Những đặc điểm khác trên CĐHA không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các hình thái tạo xương trên mô học (p>0,05).

IV. BÀN LUẬN

Sarcom xương là u ác tính nguyên phát hay gặp nhất của xương. U đặc trưng bởi mô dạng xương (xương chưa trưởng thành) tạo thành từ các tế bào ác tính. Sarcom xương hiếm gặp hơn so với ung thư biểu mô, với khoảng 900 ca mỗi năm tại Mỹ [4]. Phần lớn những bệnh nhân này là trẻ nhỏ và vị thành niên. Trong lứa tuổi từ 15 - 29 tuổi, các u xương chiếm khoảng 3% tất cả các loại u và sarcom xương chiếm 1/2 trong số đó. Trong số này, khoảng 400 ca xuất hiện ở trẻ em và thiếu niên dưới 20 tuổi[4, 5]. Mặc dù hiếm gặp nhưng sarcom xương lại là u ác tính nguyên phát tại xương phổ biến nhất ở trẻ em và thiếu niên và đứng thứ 5 trong số các u ác tính ở lứa tuổi từ 15 đến 19 tuổi[6, 7].

Về giới mắc bệnh, trong nghiên cứu này, tỉ lệ nam/nữ là 49/40 bệnh nhân (≈1,23/1, p>0.05). Tỉ lệ này cũng tương tự như trong y văn với nam/nữ ≈ 1.35/1[8].

Thời gian biểu hiện triệu chứng trong nghiên cứu này trung bình là 6 tháng nhưng biên độ rất rộng (1 - 224 tháng). Trường hợp diễn biến 224 tháng là một bệnh nhân nữ, 37 tuổi. Cách thời điểm vào viện 12 năm đã mổ cắt u đầu dưới xương đùi phải với chẩn đoán là u lành tính. 8 năm nay u to dần, mất vận động chân trái nên nhập viện K lần 2. Kết quả sinh thiết lần này là sarcom xương típ nguyên bào xương. Như vậy, theo y văn, những trường hợp ung thư xương ở người lớn thường có nguyên nhân bệnh sinh là thứ phát (có thể phát triển từ u lành sang u ác hoặc từ một u độ thấp lên u độ cao)[7,8]. Trường hợp này là một minh chứng. Do chúng tôi không có dữ liệu về mô bệnh học của bệnh nhân 12 năm trước nên không khẳng định được khả năng u trước kia là u lành hay sarcom xương độ thấp (mô học thường quy rất dễ nhầm với u lành) nhưng cũng là lời cảnh báo để các bác sĩ lưu ý trong khi xử lý bệnh phẩm xương. Bệnh nhân có điều trị hóa chất nhưng không phẫu thuật và xạ trị. Bệnh nhân tử vong sau 10 tháng kể từ thời điểm xuất viện.

Vị trí u hay gặp là chi dưới. 76/89 bệnh nhân (85,6%, p<0,05) các bệnh nhân có biểu hiện u ở chi dưới. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các thống kê trên y văn [5, 6]. Theo Rosenberg.A.E và cộng sự [8], các sarcom xương nguyên phát có thể phát triển ở bất cứ xương nào nhưng phần lớn xuất phát từ các xương dài ở các chi, đặc biệt là đầu xa xương đùi (30%), đầu gần xương chày (15%) và đầu gần xương cánh tay (15%). Tại các xương dài, 90% u xuất hiện tại hành xương là vùng có đĩa phát triển. Trong nghiên cứu này, 85/89 (95,6%, p<0,05) trường hợp có tổn thương hành xương.

Về đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương, 87/89 trường hợp (97,8%) là sarcom xương thông thường và các biến thể của nó. Trong đó, 48 ca (53,9%) là sarcom xương típ nguyên bào xương, chỉ 2/89 trường hợp (2,2%) là sarcom độ thấp. Thống kê này cũng giống như trong y văn, khoảng 1% các sarcom xương là độ thấp[8,9]. Phù hợp với típ mô bệnh học, tỉ lệ tế bào u hình tròn và hỗn hợp (hay gặp trong sarcom xương nguyên bào xương) chiếm tỉ lệ cao nhất (68/87 ca, 78,2%) [Hình 1]. Tạo xương dạng ren (đặc trưng của sarcom xương độ cao) chiếm ưu thế với 68/87 ca (76,4%) [Hình 2].

Về mối quan hệ giữa lâm sàng, CĐHA và mô bệnh học, theo bảng 3, tổn thương khớp trên chẩn đoán lâm sàng là 71/89 so với thực tế trên CĐHA là 32/89 (p>0,05). Tổn thương mô mềm trên lâm sàng là 85/89 so với trên CĐHA là 88/89 (p=1>0,05). Như vậy, biểu hiện các tổn thương khớp và mô mềm là tương đồng nhau, đặc biệt là tổn thương mô mềm. Đôi khi trên lâm sàng, sưng đau phần mềm sẽ khiến bệnh nhân hạn chế vận động, làm nhầm tưởng có tổn thương khớp. Tuy nhiên, hình ảnh của CĐHA sẽ làm rõ mức độ tổn thương của u trên thực thể. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng đánh giá mức độ tương đồng về xâm nhập vỏ xương, mô mềm, thần kinh và mạch máu trên mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, bệnh phẩm giải phẫu bệnh chủ yếu là sinh thiết mở nên các thông tin trên rất hạn chế và không thể đánh giá được.

Về mối liên quan giữa các típ mô bệnh học với các đặc điểm chỉ điểm ung thư xương trên CĐHA, chúng tôi nhận thấy chỉ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong hình ảnh phồng vỏ xương gây ra bởi các típ mô học độ thấp so với các típ mô học độ cao khác (p<0,05). Trong đó, 1/2 trường hợp sarcom độ thấp có hình ảnh phồng vỏ xương, trong khi chỉ 1/87 trường hợp (01 trường hợp sarcom xương típ nguyên bào xơ) có hình ảnh này. Theo Andresen và cs[10], đặc điểm phổ biến nhất của các sarcom xương độ thấp trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh là hình ảnh tiêu xương làm phồng vỏ xương với các bè xương dày hoặc mỏng không hoàn chỉnh (61% trường hợp). Những hình ảnh khác có thể gặp là xơ hóa đặc (<30% số ca). Phá vỡ vỏ xương và xâm lấn mô mềm cũng hay gặp nhưng chỉ thấy trên CT và MRI, không thấy trên XQ thường quy[10,11].

Hình thái tạo xương liên quan trực tiếp với độ mô học và những đặc điểm hình thái trên CĐHA [10]. Ở mức độ vi thể, các sarcom xương độ cao thường có tính chất phá hủy xương mạnh, nền tạo xương nhỏ với hình thái chủ yếu là dạng ren, đôi khi dạng bè [8]. Do đó, trên CĐHA thường thấy hình ảnh phá hủy xương mạnh kèm tạo xương, hình ảnh đám cỏ cháy và khối trong mô mềm[10]. Trong khi đó, sarcom xương trung tâm độ thấp có chất nền dạng xương là các bè xương đan xen nhau trên nền xơ. Nó giống như trong loạn sản xơ hay u xơ sinh xương [Hình 3]. Nó tạo ra hình ảnh phồng vỏ xương [Hình 4]. Tuy nhiên, tính chất xâm lấn dạng mối gặm là đặc điểm để phân biệt tổn thương ác tính với tổn thương lành. Tổn thương rộng gây phá vỡ vỏ ở mức độ nhỏ, thường chỉ thấy rõ trên CT và MRI, không thấy trên XQ thường quy[10,11]. Trong nghiên cứu này, tạo xương dạng lưới và hỗn hợp mới có hình ảnh phồng vỏ xương. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05). Những đặc điểm trên XQ khác không khác biệt khi tính mối tương quan với tính chất tạo xương trong u xương.

V. KẾT LUẬN

Qua số liệu của 89 bệnh nhân thu thập được trong đề tài chúng tôi thấy:

1. Típ mô bệnh học chủ yếu là sarcom xương thông thường (độ cao) và các biến thể của nó (87/89 trường hợp, chiếm 97,8%).

2. Có mối tương quan chặt chẽ giữa hình ảnh mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh. Trong các đặc điểm chỉ điểm ung thư của CĐHA, phân bố về đặc điểm phồng vỏ

xương giữa các típ độ thấp và độ cao, hình thái tạo xương có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê (p<0,05). Những hình ảnh khác không thấy sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê.

KIẾN NGHỊ

Phải kết hợp chặt chẽ giữa chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh khi chẩn đoán một bệnh phẩm sarcom xương. Đặc biệt, các bác sĩ Giải phẫu bệnh cần có hiểu biết về chẩn đoán hình ảnh của u xương và phải hội chẩn chuyên gia về CĐHA trong những trường hợp u khó phân biệt giữa lành tính và ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **https://gco.iarc.fr/today/data/**factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf; 2018.
2. **Nguyễn Bá Đức (2010),** "Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008 - 2010", tạp chí ung thư học Việt Nam, 1/2010, 24-25.
3. **Phòng KHTH - Bệnh viện K, (2015),** "Báo cáo hoạt động ngoại khoa hàng năm" - Số liệu nội bộ.
4. **Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M**. Malignant bone tumors. In: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 (Pub #99-4649), Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (Eds), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999. p.99.
5. **Data from the American Cancer Society** http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp (Accessed on June 01, 2011).
6. **Smith MA, Gurney JG, Ries LA.** Cancer in adolescents 15 to 19 years old. In: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 (Pub #99-4649), Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (Eds), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
7. **Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E.** Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer, 2006; 42:2124.
8. **Rosenburg AE, Cleton-Jansen A-M, de Pinieux G, et al.** Conventional osteosarcoma. In: WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds), IARC, Lyon 2013. p.282.
9. **Lisa L Wang, MDMark C Gebhardt,** MDNino Rainusso. Osteosarcoma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and histology. https://www.uptodate.com/contents/osteosarcoma-epidemiology-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-histology, 2017.
10. **Andresen KJ, Sundaram M, Unni KK, Sim FH.** Im-aging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. Skeletal Radiol, 2004; 33 (7):373–379
11. **Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ.** Low-grade intraosseous steosarcoma. Cancer, 1990; 65(6):1418–1428.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH UNG THƯ PHỔI TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Đoàn Phước Thi*, Phạm Mai Thủy Tiên, Trần Đình Hưng*, Võ Thị Phượng Hòa***

TÓM TẮT

Chẩn đoán và phân loại mô học ung thư phổi (UTP) trên những mẫu sinh thiết nhỏ gặp rất nhiều khó khăn. Do đó, cần phải có sự nghiên cứu sâu hơn về hóa mô miễn dịch và đột biến gene từ đó xác định chính xác các typ mô bệnh học, phản ánh được tiên lượng và chỉ định điều trị ung thư phổi.

Mục tiêu: Đánh giá phân loại mô bệnh học ung thư phổi. Áp dung sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch để phân loại ung thư phổi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu là 124 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ung thư phổi tại Bệnh viện TW Huế từ tháng 6/2016- 6/2019. Nghiên cứu mô tả cắt ngang , tiến cứu.

Kết quả: Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ: 2,45/1. Tuổi mắc bệnh trung bình là 54,16 ± 12; nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 69 tuổi (58,07%), ít gặp ở tuổi dưới 40. UTBM không tế bào nhỏ chiếm 85,7%, trong đó, hai týp mô học thường gặp nhất là: UT biểu mô tuyến (46,77%), UT biểu mô gai (30,65%). UTBM tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ rất thấp (5,65%). Về sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong UTBM tuyến: CK7 (+): 98,28%; TTF1(+): 96,55%; CK5/6(-): 100%. Trong UTBM gai là: CK5/6(+): 92,11%. P63(+): 52,63%, TTF1(-): 100%;

Kết luận: Sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch như CK7, TTF1, CK5/6, P63 đế phân biệt tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay gai và các dấu ấn TTF1, NSE, Synaptophysin, Chromogranin để xác định UTBM tế bào nhỏ của phổi là rất hữu ích trong chẩn đoán, phân loại và điều trị ung thư phổi.

Từ khóa: UTP, typ mô học và hóa mô miễn dịch.

SUMMARY

RESEARCH OF HISTOPATHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY CHARACTERISTICS OF THE LUNG CANCER AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Diagnosis and classification of lung cancer histology on small biopsies faces many difficulties. Therefore, there is a need for further research on immunohistochemistry and gene mutation, thus determining the exact types of histopathology, reflecting prognosis and indications for treatment of lung cancer.

Objective: Evaluation characteristics histological of lung cancer. Applying the revealing of immunohistochemistry to classify lung cancer.

Matherial and Method: Through a study on 124 patients were diagnosed as lung cancer at Hue Central Hospital from June, 2016 to June, 2019. Prospective, descriptive, cross- sectional study.

**Bệnh viện Trung ương Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Phước Thi
Email: doanphuocthi@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài: 2.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Results: - Ratio Male: Female: 2,45 / 1. The average age is disease 54,16 ± 12, the lowest age: 17, maximum: 77. The highest group is 50-69 years old (58,07%). The two most common types of histology are adenocarcinoma (46.77%), sqaumous cell carcinoma (30.65%), Small cell mesothelioma accounts for a very low rate (5.65%).

- On the expression of immunological imprints in adenocarcinoma: CK7 (+): 98.28%; TTF1 (+): 96.55%; CK5 / 6 (-): 100%. In sqaumous cell carcinoma: CK5 / 6 (+): 92.11%. P63 (+): 52.63%, TTF1 (-): 100%.

Conclusion: Expression of immunological markers such as CK7, TTF1, CK 5/6, P63 distinguishes differentiated cells the gland or sqaumous and immune markers such as TTF1, NSE, Synaptophysin, Chromogranin to identify small cell carcinoma of the lung are very useful in diagnosing, classifying and treating lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư thường gặp, gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư. Theo ghi nhận của tổ chức nghiên cứu ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2018, IARC). Trên thế giới có khoảng 2,1 triệu ca mới mắc, với ước tính 1,8 triệu ca tử vong; nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi chuẩn theo tuổi là 35,4/100.000 dân, ở nữ giới tỷ lệ là 11,1/100.000 dân. Bệnh đứng thứ 1 trong các loại ung thư ở cả hai giới- 11,6%; ở nam có 14,5%- xếp thứ nhất; ở nữ có 8,4%- xếp thứ 3 sau ung thư vú và ung thư đại- trực tràng [8].

Ở Việt Nam, theo GLOBOCAN 2018- có 23.667- 14,4%, thứ 2 sau ung thư gan, ở nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi 16.722- 18,4%, sau ung thư gan, ở nữ giới 6.945- 9,4%, sau ung thư vú và đại- trực tràng. [1], [4], [10].

Trong những năm gần đây, nhờ hiểu biết về hóa mô miễn dịch, sinh học tế bào và sinh học phân tử đã giúp cho việc chẩn đoán, phân loại và điều trị ung thư phổi có những bước cải thiện đáng kể. Nổi bật hơn cả là phương pháp điều trị nhắm trúng đích thông qua việc phát hiện sự đột biến của gen EGFR. Vì vậy, việc nghiên cứu và xác định sự đột biến của gen EGFR là vô cùng quan trọng trong việc chẩn đoán và điều trị bệnh. [4].

Mục đích tìm hiểu và ứng dụng kỹ thuật mới trong chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư phổi tại Bệnh viện TW Huế, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu sau:

1. Đánh giá, phân loại mô bệnh học của ung thư phổi

2. Áp dụng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch để phân loại ung thư phổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 124 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ung thư phổi tại Bệnh viện TW Huế từ tháng 06/2016- 6/2019.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư tại phổi và ngoài phổi (hạch lympho), có đầy đủ các thông tin khám lâm sàng và cận lâm sàng, không mắc bệnh ung thư khác kèm theo.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư phổi tái phát hoặc đã điều trị trước đó (hóa trị, xạ trị).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Chọn đối tượng nghiên cứu.

- Ghi nhận các dữ kiện hành chính, bệnh sử và dấu hiệu lâm sàng.
- Ghi nhận các đặc điểm đại thể, vi thể và phân loại mô bệnh học theo WHO 2015.
- Ghi nhận các xét nghiệm hóa mô với các dấu ấn miễn dịch: CKEA1/3, CEA, CK7, CK5/6, P63, TTF1, Ki67...
- Phân tích số liệu.

2.2.3. Các kỹ thuật nghiên cứu:

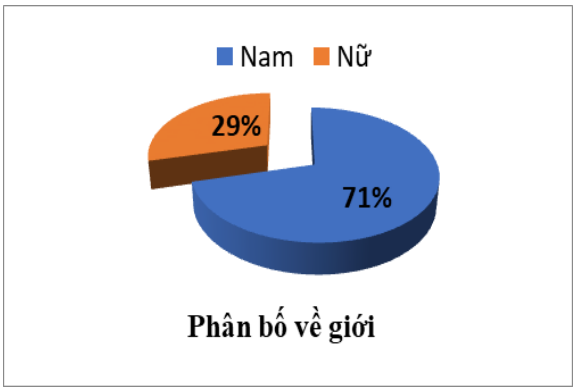
- Kỹ thuật nhuộm Hematoxylin- Eosin (H-E) thường quy.
- Kỹ thuật hóa mô miễn dịch: Kháng thể sử dụng: CKEA1/3, CEA, CK7, CK5/6 , TTF1, P63, Synaptophysin, Chromog.ranin, Ki67, Vimentin, LCA...

2.2.4. Xử lý số liệu: Các số liệu được mã hóa, lưu trữ trên phần mềm SPSS 22.0. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0 và Microsoft Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Giới



Biểu đồ 3.1. Giới tính

Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam / nữ là 2,45/ 1.

3.1.2. Tuổi mắc bệnh

Bảng 3.1. Phân bố bệnh theo nhóm tuổi

Tuổi	Số cas (n)	Tỷ lệ %
< 40	14	11.29
40-49	26	20.97
50-59	34	**27.42**
60-69	48	**30.65**
≥ 70	12	9.68
Tổng	**124**	**100.00**

- Tuổi bệnh nhân mắc bệnh trẻ nhất là 17, tuổi lớn nhất là 77. Tuổi mắc bệnh trung bình là 54,16 ± 12. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 69 tuổi (58,07%).
- Sự khác biệt về phân bố bệnh theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

3.1.3. Phân bố theo mẫu bệnh

Bảng 3.2. Phân bố theo mẫu bệnh

Mẫu sinh thiết	Số cas (n)	Tỷ lệ %
Cắt u- hạch	46	37.10
NS- ST lõi	70	56.45
Cell block	8	6.45
Tổng	**124**	**100.00**

- Trong quá trình thu thập bệnh phẩm sinh thiết, chúng tôi gặp đa số là bệnh phẩm nội soi và sinh thiết lõi, chiếm tỷ lệ 56,45%; Cắt u và hạch chiếm 37,10%. Có 8 trường hợp cell block (6,45%).

3.2. Phân loại mô học

3.2.1. Phân loại mô học

Bảng 3.3. Phân loại bệnh theo WHO 2015

STT	Loại mô học	Số cas (n)	Tỷ lệ %
1	UT biểu mô tuyến	58	46.77
2	UT biểu mô gai	38	30.65
3	UT biểu mô tuyến-gai	4	3.23

4	UTBM tế bào nhỏ	7	5,65
5	Lymphoma	6	4.84
6	UTBM TKNT tế bào lớn	4	3.23
7	UTBM tế bào sáng	2	1,61
8	U hắc bào ác tính	2	1,61
9	Khác	3	2,42
	Tổng	**124**	**100.00**

- Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến chiếm chiếm tỷ lệ cao nhất: 46,77%. Tiếp đến ung thư biểu mô gai chiến tỷ lệ: 30,65%. Các thể bệnh khác chiếm tỷ lệ thấp.

3.3. Kết quả bộc lộ hóa mô miễn dịch

3.3.1. Sự bộc lộ CK7 trong các týp mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Bảng 3.4. Bộc lộ CK7 trong các typ mô học UTBMKTBN

Loại mô học	Tổng số cas	Số cas (+)	Tỷ lệ %
UT biểu mô tuyến	58	57	98,28
UT biểu mô gai	38	14	36,84
UT biểu mô tuyến-gai	4	4	100,00
UTBM thần kinh nội tiết	4	3	75,00
Khác	5	3	60,00
Tổng	**109**	**81**	**74,31**

- Qua nghiên cứu 109 trường hợp UTBMKTBN, chúng tôi nhận thấy có 74,31% trường hợp có sự bộc lô CK7.
- Sự bộc lô CK7 ở UTBM tuyến là 98,28%, UTBM gai 100%, UTBM tuyến-gai 36,84%. Các týp khác cũng chiếm tỷ lệ khá cao.

3.3.2. Sự bộc lộ CK5/6 trong các týp mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Bảng 3.5. Bộc lộ CK5/6 trong các typ mô học UTBMKTBN

Loại mô học	Tổng số cas	Số cas (+)	Tỷ lệ %
UT biểu mô tuyến	58	1	1,72
UT biểu mô gai	38	35	92,11
UT biểu mô tuyến-gai	4	1	25,00
UTBM thần kinh nội tiết	4	0	0,00
Khác	5	1	20,00
Tổng	**109**	**38**	**34,86**

- Sự bộc lộ CK5/6 trong UTBMKTBN chỉ xảy ra ở týp UTBM gai 92,11% và tuyến-gai 25%.
- Các týp ít khác hầu như không bộc lô kháng thể này.

3.3.3. Sự bộc lộ P63 trong các týp mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Bảng 3.6. Bộc lộ P63 trong các typ mô học UTBMKTBN

Loại mô học	Tổng số cas	Số cas (+)	Tỷ lệ %
UT biểu mô tuyến	58	2	3,45
UT biểu mô gai	38	20	52,63
UT biểu mô tuyến-gai	4	3	75,00
UTBM thần kinh nội tiết	4	1	25,00
Khác	5	1	16,67
Tổng	**109**	**27**	**24,77**

- Sự bộc lộ P63 trong UTBMKTBN chiếm 24,77%, chỉ xảy ra ở UTBM gai: 52,63% và tuyến-gai: 75%.

3.3.4. Sự bộc lộ TTF1 trong các týp mô học Ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ.

Bảng 3.7. Bộc lộ TTF1 trong các typ mô học UTBMKTBN

Loại mô học	Tổng số cas	Số cas (+)	Tỷ lệ %
UT biểu mô tuyến	58	56	96,55
UT biểu mô gai	38	0	0,00
UT biểu mô tuyến-gai	4	4	100,00
UTBM thần kinh nội tiết	4	4	100,00
Khác	5	2	33,33
Tổng	**109**	**66**	**60,55**

- Có 60,55% trường hợp UTBMKTBN có sự bộc lộ TTF1; trong đó UTBM tuyến có 96,55%, tuyến-gai 75%.
- Ung thư biểu mô gai hoàn toàn không bộc lô kháng thể này.

3.3.5. Sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ.

Bảng 3.6. Bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong UTPTBN

Các dấu ấn MD	Tổng số cas	Số cas (+)	Tỷ lệ %
TTF1	7	7	100,00
Synaptophysin	7	7	100,00
Chromogranin	7	6	85,71
NSE	7	5	71,42

- Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy hầu hết các trường hợp UTPTBN đều bộc lộ các dấu ấn MD như: TTF1, Synaptophysin, Chromogranin.

3.4 Kết quả phân tích đột biến gen EGFR

Bảng 3.7: Tỷ lệ đột biến EGFR

	Tổng số cas	Tỷ lệ %	
Đột biến EGFR	39	38.24	
Không đột biến EGFR	63	61.76	
Tổng	**102**	**100.00**	**P=0,001**

- Trong nghiên cứu này chúng tôi, 102 bệnh nhân được làm đột biến EGFR, có 39 trường hợp có đột biến, chiếm tỷ lệ 38,3%.

Bảng 3.8: Tỷ lệ các loại đột biến EGFR

Vị trí đột biến	Loại đột biến	Số cas	Tỷ lệ (%)
Exon 19	LREA 19del	20	51.28
Exon 21	L858R	16	41.03
Các vị trí khác		3	7.69
Tổng		**39**	**100.00**

- Đa số đột biến gen EGFR là: đột biến mất đoạn ở exon 19 (51,28%) và đột biến thay thế L858R ở exon 21 (41,03%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

- Về giới: Qua nghiên cứu 124 trường hợp UTP chúng tôi thấy tỷ lệ Nam/ Nữ là 2,45/1. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Hồng Long BV Đà Nẵng (2013), Vũ Văn Vũ BV UB Hồ Chí Minh (2001), Nguyễn Văn Bằng (2016); thấp hơn Trần Văn Chương BV Bạch Mai (2015): 3,63/1, Phạm Nguyên Cường (2015): 3,2/1, Nguyễn Mạnh Hùng BV 103 (2016). [1], [2], [3] [4].

- Về tuổi: Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 124 trường hợp ung thư phổi. Tuổi trẻ nhất là 17 , tuổi lớn nhất là 77. Tuổi mắc bệnh trung bình là 54,16 ± 12. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 69 tuổi (58,07%). Phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Nguyễn Hồng Long BV Đà Nẵng (2013), Phạm Nguyên Cường (2015); thấp hơn các nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hùng (2016) là 64,4 tuổi. [2], [4].

4.2. Phân bố týp mô bệnh học UTP

- Phần lớn các mẫu sinh thiết phổi và khối tế bào khó phân biệt týp mô bệnh học UTP trên tiêu bản H-E. Thường được định hướng theo hai nhóm chính: UTBMKTBN và UTBMTBN; Trong UTBMKTBN, để xác định tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay gai thì cần phải nhuộm HMMD với các dấu ấn: CKEA1/EA3, CK7, TTF1, CK5/6 và / hoặc P63.

Qua nghiên cứu và phân loại mô học theo WHO 2015, chúng tôi gặp đa số UTBMKTBN chiếm tỷ lệ: 87,9%; trong đó UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất: 46,77%, UTBM gai chiếm 30,65%, UTBM tuyến-gai chiếm 3,23%. Theo nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước như Nguyễn Mạnh Hùng (2016): UTBM phổi KTBN chiếm 87,5% trong đó UTBM tuyến 64,3% và UTBM gai 28,6%, tuyến-gai 7,1%. Tác giả Trần Văn Chương (2015): UTBMKTBN chiếm 85,7% trong đó UTBM tuyến 73,8% và UTBM gai 16,7%, tuyến-gai 2,6%. Theo Wiliam Sterlacci (2012) nghiên cứu 371 trường hợp UTBMKTBN, tỷ lệ UTBM tuyến là 58%, UTBM gai là 33,1% và tuyến-gai là 2,1%. [2] [4] [10].

- Về sự bộc lộ các dấu ấn HMMD trong UTBM phổi KTBN qua 109 trường hợp. Chúng tôi nhận thấy rằng:

- Đối với UTBM tuyến, có 58 trường hợp với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là CK7 (+): 98,28%; TTF1(+): 96,55%; P63(+):

3,45% và CK5/6(-): 100%.

- UTBM gai, có 38 trường hợp với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là CK5/6(+): 92,11%. P63(+): 52,63% và CK7 (+): 36,84%; TTF1(-): 100%;

- UTBM tuyến-gai, có 4 trường hợp với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là CK7 và TTF1 (+): 100%; P63(+): 75% và CK5/6(+): 25%.

- Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mạnh Hùng (2016), UTBN tuyến với sự bộc lộ các dấu ấn HMMD là: CK7 (+) 100%; TTF1(+) 88,9%; P63(+) 10% và CK5/6(-) 100%. UTBM gai với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch là: CK5/6(+) 87,5%. P63(+) 50%, CK7 và TTF1(-): 100%.

- Đối với UTBM phổi týp tế bào nhỏ, chúng tôi gặp 7 trường hợp chiếm 5,65%, với sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch: TTF1 và Synaptophysin (+) 100%, Chromogranin (+) 85,71% và NSE (+) 71,42%.

- Về đặc điểm mô học của các trường hợp làm xét nghiệm đột biến gen EGFR, 96% là ung thư biểu mô tuyến; 4% còn lại bao gồm ung thư biểu mô vảy và tế bào lớn. Các nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại UTPKTBN [6], [11].

Đột biến gen EGFR được phát hiện ở 39 trường hợp chiếm tỷ lệ 38,24%, so với một số báo cáo khác tại Việt Nam thì gần tương đương với nghiên cứu của Hoàng Anh Vũ năm 2011(42%; n=71) [6], nghiên cứu của Mai Trọng Khoa năm 2016 (40,5%; n=479) [5], cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Quang năm 2014 (30,3%; n=380) và Nguyễn Quang Trung năm 2018 (35,09% ; n=109). Tuy nhiên những kết quả nghiên cứu này đều thấp hơn nghiên cứu PIONEER khi tỷ lệ đột biến gen chung ở 7 nước Châu Á là 51,3% (n=1450) [10], sự khác nhau chủ yếu do nghiên cứu PIONEER có tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân đặc biệt trong khi các nghiên cứu trong nước được thống kê trên toàn bộ số bệnh nhân xét nghiệm.

Trong số các bệnh nhân có đột biến EGFR thì đột biến mất đoạn ở exon 19 LREA và đột biến thay thế L858R ở exon 21 là 2 đột biến xuất hiện với tỷ lệ cao nhất lần lượt là 51,28% và 40,03% và đây cũng chính là những đột biến nhạy thuốc TKIs; kết quả này tương đương với nghiên cứu Mai Trọng Khoa (2016) khi tỷ lệ đột biến gen EGFR ở exon 19 (53,3%) ,ở exon 21 (40,8%) [5]; đồng thời cũng tương đương với một số nghiên cứu khác trên thế giới về tỷ lệ giữa đột biến mất đoạn ở exon 19 và L858R ở exon [11].

V. KẾT LUẬN

Nhuộm Hóa mô miễn dịch lả cần thiết để giúp chẩn đoán týp mô bệnh học ung thư phổi khi trên tiêu bản nhuộm H-E các mẫu sinh thiết phế quản phổi hay khối tế bào (Cell block) không rỏ hình thái cấu trúc u.

Cần phải sử dung các dấu ấn miễn dịch CK7, TTF1, CK5/6, P63 đế phân biệt tế bào u biệt hóa theo hướng tuyến hay gai; sử dung dấu ấn TTF1 và các dấu ấn thần kinh nội tiết như NSE, Synaptophysin, Chromogranin để xác định týp UTBM tế bào nhỏ của phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Bằng (2016).** "Mô bệnh học ung thư phổi không tế bào nhỏ ở bệnh viện

TW Huế". Tạp chí ung thư học Việt Nam- Số 3 (2017), tr. 101-105.

2. **Trần Văn Chương (2015).** Nghiên cứu mô bệnh học ung thư phổi có ứng dụng phân loại IASLA/ATS/ERS 2011 cho các mảnh sinh thiết phổi. Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. **Phạm Nguyên Cường (2015).** Nghiên cứu phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLA/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch. Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
4. **Nguyễn Mạnh Hùng (2016).** "Nghiên cứu phân týp mô bệnh học và đột biến gene EGFR trên sinh thiết chẩn đoán ung thư phổi tại bệnh viện Quân y 103". Tạp chý y học lâm sàng, Bệnh viện TW Huế, 37, tr.68- 74.
5. **Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà và CS (2016).** "Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Bạch Mai". Tạp chí ung thư học Việt Nam, Số 4 (2016), trang 274-277.
6. **Hoàng Anh Vũ, Ngô Thị Tuyết Hạnh (2014).** "Đặc điểm đột biến gen trên 332 bệnh nhân UTPKTBN ". Tạp chí Y dược học lâm sàng 108, 4, trang 58-64.
7. **Barletta JA, Perner S, Iafrate AJ, Yeap BY, et al (2009).** "Clinical significance of TTF-1 protein and TTF-1 gen amplication in lung adenocarcinoma". J Cell Mol Med. 13(8), 1977-1986.
8. **GLOBOCAN, IARC** (International Agency for Research on Cancer) (2018). Estimates of worldwide cancer 2018.
9. Kargi A, Gurel D, Tuna B (2007). "The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas". Appl Immunohistochem Mol Morphol. Dec, 15(4), 415-20.
10. **Savic S., Sterlacci W., Schmid T. et al (2012),** "tissue sraring application of the newwly proposed IASLA/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact", Am J Clin Pathol, 137(6), pp.946-956.
11. **Shi Y,Joseph Siu-Kie A,Sumitra T. et al,** "A prospective,molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian Patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)", J. Thor. Oncol., 9(2), 2014,pp. 154-162.
12. **William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Andrew G. Nicholson, MD,Yasushi Yatabe, MD, et al. (2015).** "The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors". State of the Art: Concise Reviw, pp. 1243-1260.

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỆT ĐỘ BUỒNG LẠNH TỚI CHẤT LƯỢNG TIÊU BẢN CẮT LẠNH TRONG SINH THIẾT TỨC THÌ

Tạ Hồng Hải Đăng*, Nguyễn Thúy Hương*

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả ảnh hưởng của nhiệt độ buồng lạnh tới chất lượng tiêu bản trong sinh thiết tức thì tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kết quả nghiên cứu trên 250 mẫu mô sinh thiết tức thì cho thấy: Nhiệt độ khác nhau của buồng lạnh cho chất lượng tiêu bản khác nhau, có ý nghĩa thống kê. Mỗi loại mô có tính nhất khác nhau sẽ có nhiệt độ cắt tối ưu để giảm thiểu tối đa các lỗi cắt mảnh. Sự ảnh hưởng đến các mô mềm, có thành phần nước nhiều như mô não, mô hạch là rõ rệt nhất khi giảm nhiệt độ cắt xuống dưới nhiệt độ tối ưu (khoảng -15^{o}C tới -18^{o}C). Mô mỡ yêu cầu nhiệt độ cắt lạnh dưới 25^{0}C để giúp việc cắt tiêu bản mô mỡ trở nên dễ dàng hơn.

Từ khóa: nhiệt độ, cắt lạnh.

SUMMARY

THE EFFECTS OF TEMPERATURE TO THE QUALITY OF SLIDES ON THE FROZEN SECTION TECHNIQUE

The study describes the effect of temperature to the quality of slides on the frozen section technique at the Department of Pathology - Hanoi Medical University Hospital. The results base on 250 tissue specimens showed that: Cutting at different temperatures gave different slide quality with statistical significance. Each of the most unique tissue types has an optimal cutting temperature to minimize fragmentation errors. The influence on soft, watery tissues such as brain and lymphoid tissue is most pronounced when cutting below the optimal temperature (about -15^{o}C to -18^{o}C). Adipose tissue requires a cold cutting temperature below 25^{0}C to make it easier to cut adipose tissue.

Keywords: temperature, frozen section

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bên cạnh kỹ thuật hiển vi thông thường bằng mảnh cắt paraffine sử dụng với mô bệnh học thường quy, Kỹ thuật cắt lạnh là công cụ giá trị được sử dụng để xử lý mô nhanh chóng, tức thì, làm ra tiêu bản mảnh cắt mô phục vụ chẩn đoán. Kỹ thuật cắt lạnh được sử dụng ở vô số các cơ sở y tế và nghiên cứu. Trong bệnh lý ngoại khoa, các mảnh cắt đông lạnh được thực hiện tức thì trong mổ thường được sử dụng để chẩn đoán nhanh, cung cấp hướng dẫn cho bác sĩ phẫu thuật [1]. Trong phẫu thuật hiển vi Mohs, các bác sĩ phẫu thuật phụ thuộc hoàn toàn vào kết quả kỹ thuật mảnh cắt đông lạnh để xác định mức độ cắt bỏ cần thiết nhằm loại bỏ khối ung thư da [1]. Rất nhiều nghiên cứu được thực hiện nhằm nỗ lực tiến hành các kỹ thuật cao và phức tạp về hình thái học, hoá mô miễn dịch và sinh học học phân tử,… dựa trên các mảnh cắt đông lạnh.

Dù được sử dụng để tham khảo trong lúc mổ hoặc trong nghiên cứu, kết quả sẽ phụ thuộc chất lượng tiêu bản được tạo ra. Do đó, đảm bảo chất lượng cho tiêu bản cắt lạnh là

**Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Tạ Hồng Hải Đăng
Email: tahaidang@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 30.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

yếu tố vô cùng quan trọng. Thực hiện kỹ thuật mảnh cắt đông lạnh để tạo các tiêu bản lát cắt đông lạnh là một quy trình kỹ thuật phức tạp đòi hỏi phải phát triển các kỹ năng kỹ thuật tinh tế, cũng như sự hiểu biết về mô học, vi phẫu và bệnh lý của các mô được kiểm tra [2],[3].

Khác với kỹ thuật hiển vi thông thường, kỹ thuật cắt lạnh do yêu cầu về mặt thời gian, đặc tính kỹ thuật cũng như mô bệnh, chịu ảnh hưởng lớn từ rất nhiều các yếu tố nổi trội như là tốc độ làm đông lạnh mô, nhiệt độ duy trì mô và buồng cắt, kích thước và định hướng mô, kỹ thuật cá nhân kỹ thuật viên, cố định mảnh cắt trên lam kính tức thì,… [2],[3]. Những yếu tố này tuy nhiên lại phụ thuộc vào điều kiện riêng biệt từng labo Giải phẫu bệnh. Cho đến nay các cơ sở thực hành, nghiên cứu, đặc biệt ở các labo Giải phẫu bệnh tại Bệnh viện ở Việt Nam chưa đưa ra quy trình hướng dẫn cụ thể hay các phân tích đánh giá về các yếu tố ảnh hưởng, dẫn đến sự thiếu thống nhất trong thực hiện và đảm bảo chất lượng cho kỹ thuật cắt lạnh.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội để trả lời cho các câu hỏi trên với đề tài: *"Ảnh hưởng của nhiệt độ buồng lạnh tới chất lượng tiêu bản cắt lạnh trong sinh thiết tức thì"*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Bệnh phẩm được chỉ định sinh thiết tức thì đối với các vị trí sinh thiết: Mô tuyến giáp, mô não, mô hạch bạch huyết, diện cắt ống tiêu hoá và tổ chức xơ mỡ; Có mô tả chi tiết vị trí sinh thiết, chẩn đoán lâm sàng; Có thông tin hành chính đầy đủ; Bệnh phẩm được chuyển lên Khoa Giải phẫu bệnh ngay sau khi lấy; Bệnh phẩm gửi là bệnh phẩm tươi, không sử dụng bất cứ dung dịch cố định nào; Bệnh phẩm không bị dập nát, không bị tác động nào trước đó gây ảnh hưởng đến hình ảnh đại thể; Còn tiêu bản lưu trữ, đảm bảo chất lượng để chẩn đoán.

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội từ tháng 5 năm 2018 đến thắng 5 năm 2019.

2.3 Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh đối chiếu, tiến cứu.

2.4 Cỡ mẫu và chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện có chủ đích 250 mẫu: 50 diện cắt ống tiêu hoá, 50 tuyến giáp, 50 hạch bạch huyết, 50 tổ chức mỡ, 50 mô não.

2.5 Các chỉ số/biến số nghiên cứu: Các tiêu bản được đánh giá ở một số tiêu chí chịu ảnh hưởng trong quá trình cắt mảnh tiêu bản, là các lỗi thường gặp trong cắt lạnh. Các tiêu chí được đánh giá có hay không có các lỗi: Mảnh cắt bị nhăn, gấp; Mảnh cắt bị rách, kéo căng và mất mô; Mảnh cắt bị vỡ, vụn.

2.6 Đạo đức nghiên cứu: Đề cương nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng chấm đề cương của trường Đại học Y Hà Nội trước khi tiến hành nghiên cứu. Nghiên cứu cần sự cho phép của Lãnh đạo Khoa Giải phẫu bệnh – BV Đại học Y Hà Nội trước khi tiến hành thực hiện. Tất cả các biến số, chỉ số nghiên cứu sẽ được thu thập một cách trung thực và khoa học. Mọi thông tin thông tin cá nhân của BN sẽ được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 250 mẫu. Kết quả nghiên cứu cho thấy:

Bảng 3.1. Tỷ lệ các lỗi xuất hiện trên các mô cắt ở nhiệt độ kiến nghị và nhiệt độ thường quy tại Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

Tiêu chí	Mô	Số lượng							
		-15^{0}C		**-18^{0}C**		**-22^{0}C**		**-25^{0}C**	
Gấp, nhăn	Não (n = 50)	3	6%			2	4%		
	Hạch (n = 50)	4	8%			12	24%		
	Diện cắt tiêu hóa (n = 50)			8	16%	18	36%		
	Tuyến giáp (n = 50)			8	16%	11	22%		
	Mỡ (n = 50)					48	96%	41	82%
Rách, mất mô	Não (n = 50)	3	6%			9	18%		
	Hạch (n = 50)	6	12%			15	30%		
	Diện cắt tiêu hóa (n = 50)			6	12%	20	40%		
	Tuyến giáp (n = 50)			6	12%	9	18%		
	Mỡ (n = 50)					46	92%	41	82%
Vỡ mô	Não (n = 50)	3	6%			13	26%		
	Hạch (n = 50)	6	12%			8	16%		
	Diện cắt tiêu hóa (n = 50)			1	2%	3	6%		
	Tuyến giáp (n = 50)			11	22%	12	24%		
	Mỡ (n = 50)					1	2%	0	0%

Bảng 3.2: Ảnh hưởng của nhiệt độ tới tiêu bản cắt lạnh theo tiêu chí gấp, nhăn

Mô	Nhiệt độ (^{0}C) (đơn vị %)				p-value
	-15	-18	-25	-22	
Não	6			4	0.47
Hạch	8			24	0.008
Diện cắt tiêu hóa		16		36	0.03
Tuyến giáp		16		22	0.305
Mỡ			82	96	0.0001

Bảng 1 cho thấy:

- Ở mô não nhiệt độ -18^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 6% và 8% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.47, không có ý nghĩa thống kê.

- Ở mô hạch nhiệt độ -15^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 8% và 24% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.008, có ý nghĩa thống kê

- Ở mô diện cắt tiêu hóa nhiệt độ -18^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 16% và 36% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch

có p=0.03, có ý nghĩa thống kê

- Ở mô tuyến giáp nhiệt độ -18^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 16% và 22% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.305, không có ý nghĩa thống kê

- Ở mô mỡ nhiệt độ -25^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 82% và 96% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.0001, có ý nghĩa thống kê

Bảng 3.3: Ảnh hưởng của nhiệt độ tới tiêu bản cắt lạnh theo tiêu chí rách, mất mô

Mô	Nhiệt độ (^{0}C) (đơn vị %)				p-value
	-15	-18	-25	-22	
Não	6			18	0.027
Hạch	12			30	0.005
Diện cắt tiêu hóa		12		40	0.44
Tuyến giáp		12		18	0.0001
Mỡ			82	92	0.009

Bảng 2 cho thấy:

- Ở mô não nhiệt độ -15^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 6% và 18% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.027, có ý nghĩa thống kê.

- Ở mô hạch nhiệt độ -15^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 12% và 30% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.005, có ý nghĩa thống kê

- Ở mô diện cắt tiêu hóa nhiệt độ -15^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 12% và 16% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.44, không có ý nghĩa thống kê

- Ở mô tuyến giáp nhiệt độ -18^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 12% và 40% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.0001, có ý nghĩa thống kê

- Ở mô mỡ nhiệt độ -25^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 12% và 18% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.009, có ý nghĩa thống kê

Bảng 3.4: Ảnh hưởng của nhiệt độ tới tiêu bản cắt lạnh theo tiêu chí vỡ mô

Mô	Nhiệt độ (^{0}C) (đơn vị %)				p-value
	-15	-18	-25	-22	
Não	6			26	0.001
Hạch	12			16	0.044
Diện cắt tiêu hóa		2		6	0.233
Tuyến giáp	22			24	0.741
Mỡ			0	2	0.312

Bảng 3 cho thấy:

- Ở mô não nhiệt độ -15^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 6% và 26% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.001, có ý nghĩa thống kê.

- Ở mô hạch nhiệt độ -15^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 12% và 16% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có

p=0.044, có ý nghĩa thống kê

- Ở mô diện cắt tiêu hóa nhiệt độ -18^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 2% và 6% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.233, không có ý nghĩa thống kê

- Ở mô tuyến giáp nhiệt độ -18^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 22% và 24% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.741, không có ý nghĩa thống kê

- Ở mô mỡ nhiệt độ -25^{0}C và -22^{0}C có sự chênh lệch 0% và 2% khi thực hiện ở 2 nhiệt độ khác nhau, sự chênh lệch có p=0.312, không có ý nghĩa thống kê

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sự xuất hiện lỗi nhăn, gấp mô trên tiêu bản mô cắt lạnh.

- Mô não:Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi theo cho thấy ở nhiệt độ kiến nghị của mô não là -15^{0}C và nhiệt độ thường sử dụng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là -22^{0}C, tình trạng mảnh cắt mô não có xuất hiện lỗi nhăn, gấp lần lượt là 3 trường hợp (6%) và 4 trường hợp (8%). Sự xuất hiện lỗi này là không nhiều. Y văn cũng xác nhân lỗi này bởi bản chất mô não là mô "ướt" (tỉ lệ nước trong mô cao), tính chất mô khá mềm, liên kết trong mô không quá chặt chẽ, ở nhiệt độ kiến nghị và cao hơn, mô bệnh phẩm đạt đủ độ lạnh cần thiết, các lát cắt sau khi được cắt rời khỏi mặt phẳng mô được tách biệt khỏi mô bệnh theo mặt phẳng nghiêng của dao.

- Mô hạch: Tình trạng mảnh cắt mô hạch có xuất hiện lỗi nhăn, gấp lần lượt là 4/50 trường hợp (8%) và 11/50 trường hợp (8%). Sự xuất hiện các lỗi này trong nghiên cứu của chúng tôi có sự chênh lệch rõ ràng, có ý nghĩa thống kê. Tình trạng mô gấp nhăn xuất hiện rõ rệt khi nhiệt độ cắt mô hạch giảm xuống so với nhiệt độ kiến nghị. Ở nhiệt độ quá thấp như -22^{0}C trong nghiên cứu, mật độ tế bào và tính đồng nhất của mô hạch ảnh hưởng đến mảnh cắt. Sự liên kết ở vùng vỏ và vùng tâm hạch gây ra sự co kéo khi bề mặt dao tiếp xúc với đồng thời hai vùng có độ dai khác nhau này (hình 3.1). Nhiệt độ tối ưu được đề cấp tới trong nghiên cứu của chúng tôi là -15^{0}C, giống như nhiều thử nghiệm và kinh nghiệm của các kỹ thuật viên giàu kinh nghiệm, nhiệt độ này giảm thiểu nhiều nhất sự chênh lệch giữa các vùng mô hạch. Điều này đặc biệt cần quan tâm trong các trường hợp mô hạch nghi ngờ di căn ung thư, chỉ một phần rìa hạch bị bỏ xót có thể thay đổi chẩn đoán.

- Diện cắt tiêu hóa:Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.2 cho thấy nhiệt độ kiến nghị của mô diện cắt đường tiêu hóa là -18^{0}C do bản chất mô này là sự kết hợp gồm các lớp tuyến, tế bào biểu mô và lớp cơ niêm, mô kiên kết dưới niêm. So sánh với nhiệt độ thường sử dụng tại bệnh viện đại học y là -22^{0}C, tình trạng mảnh cắt mô diện cắt tiêu hóa có xuất hiện lỗi nhăn, gấp lần lượt là 8 trường hợp (16%) và 18 trường hợp (36%). Sự xuất hiện có sự chênh lệch rõ ràng, có ý nghĩa thống kê với p=0.03. Kết quả trong nghiên cứu này phù hợp với các y văn về hướng dẫn kỹ thuật cắt lạnh.

Tình trạng mô gấp nhăn xuất hiện nhiều hơn khi nhiệt độ cắt mô giảm xuống so với nhiệt độ kiến nghị cũng xuất phát từ sự có mặt nhiều lớp mô ở diện cắt. Ở nhiệt độ chênh lệch chỉ 4^{0}C, tính đồng nhất của mô diện cắt đã thể hiện rõ rệt ảnh hưởng khi tỷ lệ

các mô xuất hiện lỗi nhăn tăng đáng kể. Sự liên kết giữa các vùng mô không đồng nhất vốn đã lỏng lẻo, có xu hướng tách biệt hẳn khi nhiệt độ hạ xuống, các thành phần mô riêng biệt có xu hướng tách nhau ra, tách biệt trong mảnh cắt. Khi lưỡi dao tiếp xúc với phần còn lại, độ cứng khác nhau ở phần tiếp xúc với lưỡi dao và mô khiến lỗi nhăn mô xuất hiện nhiều hơn.

- Tuyến giáp: Tình trạng mô gấp nhăn không bị ảnh hưởng rõ rệt đối với các mô có tính chất mô tương đối đồng nhất (mô não và mô tuyến giáp). Sự liên kết giữa các vùng mô không đồng nhất chỉ xuất hiện nhiều ở các nang keo tuyến giáp, không gây ra các lỗi nhăn, gấp. Phần mô ung thư tuyến giáp có ranh giới không rõ ràng với nhu mô còn lại, mảnh cắt khá phẳng. Tương tự thì các lỗi gấp xuất hiện phần lớn ở vùng rìa và các mô liên kết xơ mỡ xung quanh.

- Mô mỡ:Mô mỡ thực sự là một thách thức đối với kỹ thuật viên cắt lạnh do đặc thù không dễ đông lạnh của mô. Tính chất khó đông của mỡ gây khó khăn cho việc tạo thành mảnh cắt, hơn thế nữa, mô mỡ có xu hướng dính vào dao cắt, dính vào các mảnh cắt tiếp theo. Yêu cầu bắt buộc là phải giảm nhiệt độ cắt xuống sâu hơn để tăng độ cứng của mô mỡ, có như thế mới có thể cắt mảnh. Tuy nhiên lại tạo ra sự khác biệt rất lớn giữa thành phần mô mỡ không ngấm nước và các mô ”ướt”, và thực tế trong phần lớn các trường hợp, thành phần này được quan tâm nhiều hơn. Lỗi gấp mô được chấp nhận để đánh đổi lấy việc bảo toàn các thành phần cần được quan tâm hơn (các hạch, hay u nghi ngờ di căn chẳng hạn).

4.1.2. Sự xuất hiện lỗi rách, mất mô trên tiêu bản mô cắt lạnh.

- Mô não:Đối với mô ”ướt” như mô não, việc cứ giảm nhiệt độ xuống dưới thấp hơn nhiệt độ đóng băng của nước luôn gây ảnh hưởng đến chất lượng tiêu bản cắt lạnh. Ở đây ta nhận thấy mô não có xu hướng bị rách ra khi nhiệt độ quá lạnh, các liên kết trong mô bị kéo căng và ngay khi rời khỏi mô bệnh, sự co giãn của mô hoàn trả lại lực kéo ban đầu và làm mô bị xé rách (hình 3.3).

- Mô hạch:Mô hạch là mô có thể thấy rõ rệt nhất sự ảnh hưởng của nhiệt độ đối với tiêu bản cắt lạnh, biểu hiện ở hình ảnh bề mặt mô bị xé rách, mất mô. Ngoài yếu tố độ dai của mô như vừa phân tích ở trên, chúng tôi thấy rằng vỏ hạch chính là một yếu tố đáng kể. Sự giãn nở không tương đồng khiến vỏ hạch kéo căng mô hạch bên trong giống như hình ảnh cây cung bị kéo hết cỡ, nhưng cánh cung không đủ đàn hồi và gẫy. Nhiệt độ cắt phải ở mức độ thấp vừa phải như nghiên cứu của chúng tôi là -150C, đôi khi các kỹ thuật viên giàu kinh nghiệm sẽ sử dụng ngón tay cái, áp vào bề mặt mô để giảm nhiệt độ trước khi cắt, cách này khá hiệu quả tuy nhiên chất lượng tiêu bản vẫn không đồng đều bởi nhiệt độ này là không nhất quán.

- Diện cắt tiêu hóa:Trong trường hợp này, nhiệt độ không có ảnh hưởng rõ rệt trong mô diện cắt tiêu hóa, trình trạng rách mô sau khi loại trừ các nguyên nhân khác như chỉ khâu, dao xước,.. Chúng tôi cho rằng các từng thành phần mô trong mô diện cắt là đồng nhất nhau, việc này giúp giảm thiểu sự co kéo gây rách ở các mô riêng biệt (hình 3.5), điều này chưa được đề cập nhiều ở y văn, chưa có nghiên cứu cụ thể nào để chứng minh.

- Mô tuyến giáp: Mô tuyến giáp có đặc điểm mô học đặc trưng bởi các nang keo, tạo bởi các khoang lòng chứa đầy chất keo. Trên mô bệnh học thường quy và cắt lạnh đều thể hiện chất keo này tách biệt so với nhu mô còn lại của tuyến giáp, tạo thành nhiều khoảng trống giữa thành nang và chất keo, nguyên nhân vẫn là do sự giãn nở không đều do nhiệt độ. Ở mảnh cắt lạnh, các thành phần này có xu hướng bị đánh bật ra khỏi mảnh cắt, hoặc là co kéo tạo thành các vết rách nứt lớn, đặc biệt ở nhiệt độ quá lạnh. Tương tự như trường hợp mô hạch, kỹ thuật áp ngón tay cái vào mô, sử dụng nhiệt độ cơ thể làm ấm hơn mô bệnh sẽ giúp ích khá nhiều, tiêu bản cắt ra giảm đáng kể lỗi rách mô này.

- Mô mỡ:Tỷ lệ biểu hiện lỗi rách và mất mô trên mô mỡ trong nghiên cứu của chúng tôi trên 50 mẫu mô mỡ. Rất tương tự đối với lỗi nhăn mô, dù ở nhiệt độ đông lạnh kiến nghị là -25^{0}C và nhiệt độ thường sử dụng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là -22^{0}C, phần lớn các tiêu bản đều không tránh khỏi các lỗi rách và mất mô, chúng tôi ghi nhận 41/50 trường hợp (82%) có biểu hiện lỗi ở nhiệt độ kiến nghị (-25^{0}C) và 46/50 trường hợp (92%) được ghi nhận biểu hiện lỗi ở nhiệt độ thường dùng (-22^{0}C), có ý nghĩa thống kê. Một số y văn đưa ra hướng dẫn về kỹ thuật cắt lạnh cũng đề cập đến việc mô nhăn, gấp keo theo tình trạng bị mất một mảng mô mỡ hay một mảng mô ”ướt” dính kèm bị kéo phăng đi, tất cả đều là do mỡ không thể đông được. Luôn luôn lưu ý đối với các trường hợp mà phần mô dính kèm mô mỡ mới có giá trị quyết định trong chẩn đoán cắt lạnh. Hình 3.6 cho thấy sự khác biệt trên mảnh cắt mô bệnh học thường quy và trên tiêu bản cắt lạnh, bên cạnh đó cũng thể hiện thành phần ngoài mô mỡ cần phải được đặc biệt chú ý trong một số trường hợp.

4.1.3. Sự xuất hiện lỗi vỡ mô trên tiêu bản mô cắt lạnh.

Đúng theo các tài liệu hướng dẫn kỹ thuật cắt lạnh trong y văn và thực tế lâm sáng, các mô có thành phần nhiều nước như mô não, hay các thành phần rời rạc và cấu tạo từ nhiều tế bào lympho riêng rẽ như mô hạch thể hiện sự chênh lệch rõ ràng khi so sánh trong các điều kiện nhiệt độ khác nhau. Đối với mô hạch và mô não tỷ lệ xuất hiện lỗi vỡ mô trên cả mô não và mô hạch hai đều có ý nghĩa thống kê khi so sánh khi thực hiện ở 2 nhiệt độ, nhiệt độ kiến nghị (-15^{0}C) và nhiệt độ thường dùng (-22^{0}C).Một số y văn có đề cập tới các mô hoại tử hay các mô có tính liên kết lỏng lẻo (mạch máu, khối hồng cầu) có nguy cơ bị vỡ vụn và không thể cắt thành mảnh được, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào chứng minh điều này và trong nghiên cứu này chúng tôi chưa tiếp cận với các mô trên. Mô tuyến giáp và mô diện cắt đường tiêu hóa cũng ghi nhận các trường hợp tiêu bản không đạt do biểu hiện lỗi vỡ mất mô, kết quả này không có ý nghĩa thống kê và cũng chưa được đề cập đến trong các y văn. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp tiêu bản mô mỡ không đạt ở nhiệt độ -22^{0}C (6%) và chỉ 1 trường hợp không đạt ở nhiệt độ -25^{0}C. Kết quả này phù hợp với tính chất khó đông lạnh của mô mỡ, tuy nhiên cũng chưa có nghiên cứu nào của các tác giả trong cũng như ngoài nước về vấn đề này.

V. KẾT LUẬN

- Nhiệt độ cắt lạnh ở các nhiệt độ khác

nhau có ảnh hưởng đến chất lượng tiêu bản cắt lạnh, nhiệt độ tối ứu cho phép giảm thiểu các lỗi.

- Mô não được cắt ở nhiệt độ tối ưu là -15^{0}C cho tỷ lệ tiêu bản không đạt do xuất hiện lỗi thấp hơn khi ở thực hiện ở nhiệt độ -22^{0}C, tỷ lệ trường hợp giảm từ 6% xuống 4% với lỗi gấp mô; 18% xuống 6% với lỗi rách và mất mô; 26% xuống 6% với lỗi vỡ mô.

- Mô hạch được cắt ở nhiệt độ tối ưu là -15^{0}C cho tỷ lệ tiêu bản không đạt do xuất hiện lỗi thấp hơn khi ở thực hiện ở nhiệt độ -22^{0}C, tỷ lệ trường hợp giảm từ 24% xuống 8% với lỗi gấp mô; 30% xuống 12% với lỗi rách và mất mô; 16% xuống 12% với lỗi vỡ mô.

- Mô diện cắt tiêu hóa được cắt ở nhiệt độ tối ưu là -18^{0}C cho tỷ lệ tiêu bản không đạt do xuất hiện lỗi thấp hơn khi ở thực hiện ở nhiệt độ -22^{0}C, tỷ lệ trường hợp giảm từ 36% xuống 16% với lỗi gấp mô; 40% xuống 12% với lỗi rách và mất mô; 6% xuống 2% với lỗi vỡ mô.

- Mô tuyến giáp được cắt ở nhiệt độ tối ưu là -18^{0}C cho tỷ lệ tiêu bản không đạt do xuất hiện lỗi thấp hơn khi ở thực hiện ở nhiệt độ -22^{0}C, tỷ lệ trường hợp giảm từ 22% xuống 16% với lỗi gấp mô; 18% xuống 12% với lỗi rách và mất mô; 24% xuống 22% với lỗi vỡ mô.

- Mô mỡ được cắt ở nhiệt độ tối ưu là -25^{0}C cho tỷ lệ tiêu bản không đạt do xuất hiện lỗi thấp hơn khi ở thực hiện ở nhiệt độ -22^{0}C, tỷ lệ trường hợp giảm từ 96% xuống 82% với lỗi gấp mô; 92% xuống 82% với lỗi rách và mất mô; 1% xuống 0% với lỗi vỡ mô.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Hưng (2013),** Giải phẫu bệnh vi thể lâm sàng, trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Stephen R. Peters (2010),** A Practical Guide to Frozen Section Technique, Springer New York Dordrecht Heidelberg London.
3. **Bancroft, J.D. and Stevens A. (1982),** Theory and practice of histological techniques, Ed.2. Churchill Livingstone, Edinburgh & London, UK
4. **43 Rebecca D. Folkerth.** Smears and Frozen sec ons in the intraopera ve diagnosis of central nervous system lesions. Neuropathol 1994:5; 1-18.
5. **44 Gephardt GN, Zarbo RJ.** Interna onal comparison of Frozen section consulta on. A college of American Pathologists Q-probe study of 90,538 cases in 461.
6. **Hatami H, Mohsenifar Z, Alavi SN.** The diagnostic accuracy of frozen section compared to permanent section: a single center study in Iran. Iran J Pathol. 2015;10(4):295–9.

NGHIÊN CỨU CÁC ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI PHÂN LOẠI TIRADS TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP

Đặng Công Thuận*, Lê Trọng Lân*, Nguyễn Trần Bảo Song*, Trần Nam Đông*, Lê Thị Thu Thảo*, Ngô Cao Sách*, Trần Thị Hoàng Liên*, Triệu Thị Hoàng Lâm*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm giải phẫu bệnh và mối liên quan giữa hệ thống phân loại TIRADS với phân loại mô bệnh học các ung thư biểu mô tuyến giáp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 53 bệnh nhân đến khám và điều trị ung thư tuyến giáp được tiến hành siêu âm tuyến giáp tại khoa chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm mô bệnh học tại khoa giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 3/2017 đến tháng 4/2018.

Kết quả: Trong 53 bệnh nhân ung thư tuyến giáp, phân loại TIRADS 2, 3, 4A, 4B và 5 là 1,9%, 9,4%, 17,0%, 49,1%, 22,6%. Ung thư típ nhú chiếm đa số (91,0%), típ nang (5,7%), típ tủy (3,3%). Giai đoạn bệnh trong ung thư tuyến giáp chủ yếu giai đoạn I (94,3%) và <55 tuổi (88,7%). Ung thư tuyến giáp típ nhú chủ yếu là TIRADS 4B và TIRADS 5, ung thư tuyến giáp típ tủy đa số xếp ở TIRADS 3.

Kết luận: Ung thư tuyến giáp thường có phân loại TIRADS 4B và 5. Đa số ung thư tuyến giáp là típ nhú và ở giai đoạn I. Trên siêu âm, cần chú ý phát hiện ung thư tuyến giáp típ tủy vì thường chỉ có các đặc điểm của TIRADS 3.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp, hệ thống TIRADS, siêu âm tuyến giáp

SUMMARY

STUDY ON PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND ASSOCIATION WITH TIRADS CLASSIFICATION IN THYROID CARCINOMA

Objective: Investigate pathological features and relationship between TIRADS classification system and histopathological classification of thyroid carcinoma.

Patients and methods: 53 patients presenting for thyroid cancer examination and treatment conducted thyroid ultrasound test at the Department of Diagnostic Imaging and histopathology test at the Department of Pathology, Hue University Hospital of Medicine and Pharmacy from March 2017 to April 2018.

Results: Of 53 thyroid cancer patients, the TIRADS 2, 3, 4A, 4B and 5 classifications were 1.9%, 9.4%, 17.0%, 49.1% and 22.6% respectively. Papillary thyroid carcinoma accounted for the highest percentage (91.5%) followed by the prevalence of follicular carcinoma, medullary carcinoma was 5.7%, 3.3% respectively. The stages of thyroid cancer were mainly the stage I (94.3%) and under age 55 (88.7%). Papillary thyroid carcinoma mainly had TIRADS 4B and 5 categories while medullary carcinoma was mostly classified with TIRADS 3.

**Trường Đại học Y Dược Huế*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Công Thuận
Email: dcthuan@huemed-univ.edu.vn
Ngày nhận bài: 18.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 14.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

Conclusion: Thyroid cancer mostly observed with the TIRADS 4B, 5A categories. Most thyroid cancers are papillary carcinoma and in stage I. The need to pay attention to detect medullary thyroid carcinoma on ultrasound as it usually has only characteristics of TIRADS 3.

Keywords: thyroid cancer, TIRADS system, thyroid ultrasound.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp chiếm 1% tất cả các loại ung thư và chiếm 90% các ung thư tuyến nội tiết, tỉ lệ này tăng cao hơn ở các nước có bệnh bướu cổ lưu hành địa phương. Tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam giới là 3/100000 dân/năm, còn ở nữ cao hơn từ 2 đến 3 lần, Nguyễn Đình Tùng (2008) cho thấy tần suất mắc ung thư tuyến giáp là 2,06/100.000 dân.

Ung thư tuyến giáp thường biểu hiện triệu chứng lâm sàng muộn, ít triệu chứng và ít đặc hiệu, điều đó dẫn đến bỏ sót một tỉ lệ không nhỏ các tổn thương ác tính. Chẩn đoán sớm ung thư tuyến giáp vẫn là một thách thức đối với thầy thuốc

Việc kết hợp giữa đặc điểm hình ảnh siêu âm và hệ thống TIRADS với đặc điểm hình ảnh giải phẫu bệnh giúp chẩn đoán chính xác hơn, hỗ trợ điều trị kịp thời và giúp cải thiện tiên lượng bệnh. Tuy nhiên ở Việt Nam nói chung, ở Miền Trung-Tây Nguyên nói riêng, các nghiên cứu áp dụng hệ thống TIRADS trong ung thư tuyến giáp và đánh giá mối liên quan giữa phân loại này và các đặc điểm giải phẫu bệnh còn ít. Do đó chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm2 mục tiêu sau:

1/ Xác định các đặc điểm giải phẫu bệnh và hình ảnh siêu âm theo hệ thống TIRADS của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp

2/ Khảo sát mối liên quan giữa phân loại TIRADS với các đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến giáp

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

53 bệnh nhân đến khám và điều trị ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ tháng 3/2017 đến tháng 4/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Có kết quả mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô tuyến giáp
- Được tiến hành siêu âm tuyến giáp trước mổ

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã phẫu thuật, xạ trị bệnh tuyến giáp trước đó

2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Chúng tôi chọn cách lấy mẫu thuận tiện, trong thời gian nghiên cứu.

3. Các biến số nghiên cứu

Đặc điểm chung:

- Tuổi: <20 tuổi, 20-29 tuổi, 30-39 tuổi, 40-49 tuổi, 50-59 tuổi, ≥ 60 tuổi
- Giới tính: Nam, nữ, tính tỉ lệ nữ/ nam.

Đặc điểm siêu âm: Các hình đặc điểm hình ảnh thu thập trên siêu âm dựa vào phân loại TIRADS của bảng phân loại của G. Russ 2013

- Vị trí tổn thương: bên phải, bên trái và hai bên
- Độ hồi âm:

+ Giảm âm: độ hồi âm giảm so với mô tuyến giáp

+ Giảm âm nhiều: độ hồi âm giảm hơn so với mô cơ vùng cổ

+ Hỗn hợp: độ hồi âm gồm tăng âm, giảm âm, đồng âm và rỗng âm trong khối.

- Hình dạng nhân ung thư: chiều cao > chiều rộng, chiều rộng lớn hơn chiều cao

- Bờ viền: đều, không đều

- Vôi hóa:

+ Không vôi hóa

+ Vi vôi hóa ít: là những chấm tăng âm nhỏ trong mô giáp đặc không có đuôi sao chổi, số lượng vài chấm tăng âm nhỏ

+ Vi vôi hóa nhiều: là những chấm tăng âm nhỏ trong mô giáp đặc không có đuôi sao chổi, nhiều rải rác nhân đặc tuyến giáp, có thể nằm từng đám.

+ Vôi hóa lớn: là những nốt tăng âm lớn có bóng lung cản âm, có thể một hoặc vài viên.

- Tăng sinh mạch trong khối: có hoặc không

- Hạch di căn trên siêu âm: có hoặc không

- Đặc điểm hạch di căn trên siêu âm: mất cấu trúc xoang, Trục dài/ngắn <2, Vi vôi hóa, Hoại tử nang

- Kích thước tổn thương: <20mm, 20-30mm, >30mm

- Có hoặc không xâm nhập vỏ u

- Được phân loại TIRADS từ 2 đến 5 theo phân loại TIRADS của G. Russ 2013

Chẩn đoán mô bệnh học tổn thương tuyến giáp

- Bệnh phẩm tuyến giáp sau phẫu thuật được gửi đến khoa giải phẫu bệnh và trải qua các công đoạn:

+ Cắt lọc

+ Chuyển (xử lý mô)

+ Đúc nến

+ Cắt mảnh mô

+ Nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin - Eosin

- Tổn thương mô bệnh học ung thư tuyến giáp được đánh giá và phân loại theo WHO 2017

- Phân loại giai đoạn bệnh: I, II, III, IVA, IVB theo hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế phiên bản 8 năm 2017

Phân tích, xử lý số liệu

- Số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

- Biển số định lượng: tỷ lệ phần trăm, tính trung bình và độ lệch chuẩn.

- Phân tích đa biến: Kiểm định mối liên quan giữa hai biến định tính Chi - square test với giá trị p.

$p < 0,05$: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

$p > 0,05$: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân bố theo giới tính và nhóm tuổi các ung thư tuyến giáp

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 44 trường hợp là nữ (83%), 09 trường hợp là nam (17%), tỷ lệ mắc bệnh nữ/nam là 4,9/1.

Về nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40 - 49 tuổi chiếm 36%, tuổi thấp nhất là 21 tuổi và lớn nhất là 73 tuổi, tuổi trung bình là 41,45 ± 12,19.

3.3. Đặc điểm hình ảnh siêu âm của ung thư tuyến giáp theo phân loại TIRADS

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại TIRADS 2, 3, 4A, 4B và 5 có tỷ lệ lần lượt là 1,9%, 9,4%, 17,0%, 49,1%, 22,6%.

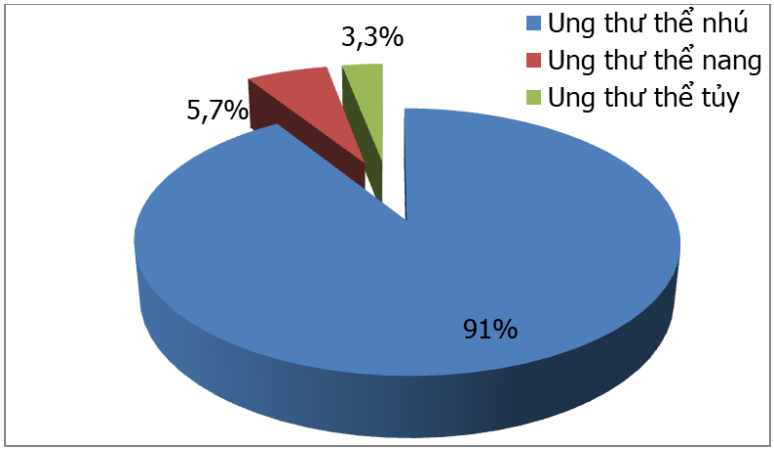
Bảng 1. Đặc điểm hình ảnh siêu âm của ung thư tuyến giáp theo phân loại TIRADS

Độ hồi âm	TIRADS 2		TIRADS 3		TIRADS 4A		TIRADS 4B		TIRADS 5		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm âm	0	0,0	2	3,8	6	11,3	19	35,8	4	7,5	31	58,5
Giảm âm nhiều	0	0,0	0	0,0	1	1,9	1	1,9	7	13,2	9	17,0
Hỗn hợp	1	1,9	3	5,7	2	3,8	6	11,3	1	1,9	13	24,5
X2=25,36; p=0,001 (fisher's X2=19,85; p=0,002)												
Đường kính lớn nhất (mm)												
<20	1	1,9	2	3,8	8	15,1	19	35,7	4	7,5	34	64,2
20-30	0	0,0	2	3,8	0	0,0	6	11,3	6	11,3	14	26,4
>30	0	0,0	1	1,9	1	1,9	1	1,9	2	3,8	5	9,4
X^2=11,48; p=0,176 (fisher's X^2=13,27; p=0,05)												
Hình dạng												
Cao > rộng	0	0,0	0	0,0	1	1,9	3	5,6	9	17,0	13	24,5
Rộng > cao	1	1,9	5	9,4	8	15,1	23	43,4	3	5,6	40	75,5
X^2=21,708; p<0,001 (fisher's X^2 = 17,825; p<0,001)												
Bờ viền												
Đều	1	1,9	5	9.4	6	11,3	11	20,7	0	0.0	23	43,4
Không đều	0	0,0	0	0,0	3	5,7	15	28,3	12	22,6	30	56,6
X^2=19,023; p=0,001 (fisher's X^2=19,27; p=0,001)												
Vôi hóa												
Không vôi hóa	1	1,9	5	9,4	8	15,1	4	7,5	1	1,9	19	35,8
Vôi hóa ít	0	0,0	0	0,0	0	0,0	14	26,4	4	7,5	18	34,0
Vôi hóa nhiều	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	13,2	7	13,2	14	26,4
Vôi hóa lớn	0	0,0	0	0,0	1	1,9	1	1,9	0	0,0	2	3,8
X^2=38,201; p=0,001 (fisher's X^2=35,79; p=0,001)												

Nhân ung thư tuyến giáp thường giảm âm và giảm âm nhiều (75,5%), kích thước tổn thương <20 mm (64,2%). Đặc biệt, hình dạng nhân ung thư có chiều cao > chiều rộng chiếm 24,5%, bờ viền không đều (56,6%) và vôi hóa (64,2%) chủ yếu ở TIRADS 4B và 5.

Kích thước trung bình của tổn thương nghiên cứu 17.51 ± 9.66, trong đó kích thước nhỏ nhất 4 mm và lớn nhất 45 mm.

3.3. Phân loại mô bệnh học và giai đoạn bệnh của ung thư tuyến giáp



Biểu đồ 1. Phân loại mô bệnh học của ung thư tuyến giáp

Ung thư tuyến giáp típ nhú chiếm chủ yếu (91%), típ nang (5,7%), típ tủy (3,3%).

Bảng 2. Phân giai đoạn bệnh trong ung thư tuyến giáp theo UICC 2017

Giai đoạn bệnh	< 55 tuổi		≥55 tuổi		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Giai đoạn I	45	84,9	5	9,4	50	94,3
Giai đoạn II	2	3,8	1	1,9	3	5,7
Tổng	47	88,7	6	11,3	53	100

Giai đoạn bệnh trong ung thư tuyến giáp chủ yếu giai đoạn I (94,3%) và <55 tuổi (88,7%).

3.4. Mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh siêu âm và phân loại TIRADS với phân loại mô bệnh học ung thư tuyến giáp

Bảng 3. Mối liên quan giữa phân loại mô bệnh học và phân loại TIRADS

Phân loại TIRADS	Phân loại mô bệnh học		
	Típ nhú	Típ nang	Típ tủy
TIRADS 2	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
TIRADS 3	2 (3,8%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)
TIRADS 4A	8 (15, 1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
TIRADS 4B	25 (47,2%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
TIRADS 5	12 (22,6%)	0 (0,0%)	0 (0.0%)
Tổng	**48 (90.6%)**	**3 (5.7%)**	**2 (3.8%)**

X^2=24.008; p=0.002; (fisher's X^2=15.761; p=0.013)

Ung thư tuyến giáp típ nhú chủ yếu TIRADS 4B và TIRADS 5, ung thư tuyến giáp típ tủy chiếm ưu thế ở TIRADS 3 (p<0,01).

Bảng 4. Mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh siêu âm theo phân loại TIRADS với phân loại mô bệnh học ung thư tuyến giáp

Đặc điểm tổn thương	Típ nhú		Típ nang		Típ tủy		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Độ hồi âm									
Giảm âm	38	95,0	1	2,5	1	2,5	40	100,0	0,369
Hỗn hợp	10	76,9	2	15,4	1	7,7	13	100,0	
Bờ viền									
Bờ đều	19	82,6	2	8,7	2	8,7	23	100,0	0,169
Bờ không đều	29	96,7	1	3,3	0	0,0	30	100,0	
Vôi hóa									
Không vôi hóa	14	73,7	3	15,8	2	10,5	19	100,0	0,130
Vôi hóa	34	100,0	0	0,0	0	0,0	34	100,0	
Hình dạng									
Chiều cao > chiều rộng	12	92,3	1	7,7	0	0,0	13	100,0	0,677
Chiều rộng > chiều cao	36	90,0	2	5,0	2	5,0	40	100,0	
Tăng sinh mạch									
Có tăng sinh mạch	11	91,7	1	8,3	0	0,0	12	100	0,676
Không tăng sinh mạch	37	90,2	2	4,9	2	4,9	41	100	
Xâm nhập vỏ bao									
Có âm nhập vỏ bao	9	17,0	0	0,0	0	0,0	9	17,0	0,245
Không xâm nhập vỏ bao	39	73,6	3	5,7	2	3,7	44	83,0	
Giai đoạn bệnh									
Giai đoạn I	47	88,7	3	5,7	0	0,0	50	94,3	0,001
Giai đoạn II	1	1,9	0	0,0	2	3,8	3	5,7	

Ung thư biểu mô tuyến giáp típ nhú thường giảm âm, bờ không đều, vôi hóa, chiều rộng>chiều cao, không tăng sinh mạch, không xâm nhập vỏ bao và ở giai đoạn I. Típ nang thường có hồi âm hỗn hợp, bờ đều, không vôi hóa, chiều rộng>chiều cao, không tăng sinh mạch, không xâm nhập vỏ bao và ở giai đoạn I. Típ tủy thường có hồi âm hỗn hợp hoặc giảm âm, bờ đều, không vôi hóa, chiều rộng>chiều cao, không tăng sinh mạch, không xâm nhập vỏ bao và ở giai đoạn II. Mối liên quan giữa các típ mô bệnh học với giai đoạn bệnh có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Phân bố bệnh nhân ung thư tuyến giáp theo giới tính và nhóm tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ung

thư tuyến giáp nữ/nam là 4,9/1. Tỷ lệ này phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác với tỷ lệ nữ/nam từ 4/1 đến 7,5/1.

Về nhóm tuổi, chiếm tỷ lệ cao nhất là 40-49 tuổi chiếm 36%, tuổi trung bình là 41,45 ± 12,19. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước với nhận định chung rằng ung thư tuyến giáp đang có xu hướng trẻ hóa, trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc ung thư tuyến giáp trẻ nhất là 21 tuổi.

Chính sự khác biệt trong cấu tạo cơ thể về mặt giải phẫu cũng như các nhiệm vụ sinh lý của nữ giới so với nam giới là nguyên nhân chủ yếu khiến tỉ lệ mắc bệnh tuyến giáp ở nữ giới cao hơn. Bởi lẽ, trong suốt vòng đời của mình, cơ thể nữ giới phải trải qua nhiều cột mốc biến động về nội tiết tố hơn nam giới. Estrogen sẽ làm gia tăng việc gắn protein trong huyết thanh của các hormon tuyến giáp (T3 và T4). Các giai đoạn biến động estrogen có thể kể ra là quá trình dậy thì, trong chu kỳ kinh nguyệt, khi mang thai, cho con bú và thời kỳ tiền mãn kinh và mãn kinh.

4.2. Các đặc điểm siêu âm và mối liên quan với phân loại TIRADS các ung thư tuyến giáp

Trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả phân loại TIRADS lần lượt là TIRADS 2, 3, 4A, 4B và 5 là 1,9%, 9,4%, 17,0%, 49,1%, 22,6%.

So sánh kết quả với một số tác giả khác như Jin Young Kwak (2011) tiến hành nghiên cứu về phân loại TIRADS trên 3674 nhân tuyến giáp, phân loại này bao gồm TIRADS 1, 2, 3, 4A, 4B, 4C, 5 và TIRADS 6 nguy cơ ác tính cũng tăng dần theo phân loại TIRADS này [4].

Năm 2013, G.Russ nghiên cứu phân loại TIRADS đơn giản hơn, dễ áp dụng hơn vào thực hành, nghiên cứu của tác giả tiến hành trên 4550 nhân tuyến giáp, phân loại TIRADS bao gồm TIRADS 1, 2, 3, 4A, 4B và TIRADS 5 dựa trên sự hiện diện của các đặc điểm cơ bản: Nhân đặc giảm âm, giảm âm nhiều, chiều cao > chiều rộng, bờ viền không đều và vi vôi hóa, nguy cơ ác tính cũng tăng dần theo phân loại TIRADS đặc biệt là từ TIRADS 4B [7].

Chúng tôi nhận thấy nhân ung thư tuyến giáp có độ hồi âm giảm âm, kích thước tổn thương <20mm, hình dạng nhân chiều cao>chiều rộng, bờ viền không đều và vôi hóa chủ yếu ở TIRADS 4B và 5, chiếm ưu thế ở típ nhú, độ hồi âm giảm âm chiếm ưu thế (58,5%). Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác Nguyễn Hữu Thịnh nhóm u tuyến giáp ác tính, tỉ lệ hồi âm giảm chiếm 60% [8] và các tác giả Won Jin Moon [6], Trịnh Thị Thu Hồng [2] đều có kết quả độ hồi âm giảm âm chiếm tỷ lệ cao nhất (76,1%),

Bờ không đều trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận được chủ yếu ở TIRADS 4B, 5 (56,6%) và chiếm ưu thế ở típ nhú. So sánh kết quả với một số tác giả như Trần Văn Tuấn bờ không đều chiếm 85,71% [10]. Theo AACE/ AME thì có tới 83-85% ung thư tuyến giáp có đường bờ không đều [3], tác giả Moon. W.J [6] và tác giả Trịnh Thị Thu Hồng [2] đều cho rằng tổn thương

đường bờ không đều có liên quan đến ác tính, là một trong những yếu tố gợi ý cao đến bản chất ác tính.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhân có vi vôi hóa chiếm 60,4%, và chỉ thấy ở típ nhú và không thấy ở hai típ còn lại, đối chiếu kết quả với một số tác giả cho thấy kết quả của chúng tôi tương đồng với tác giả Alper Ozel với vi vôi hóa chiếm 62,5% [1], Châu Thị Hiền Trang là 66,7% [9] cao hơn của tác giả Trịnh Thị Thu Hồng với 47,2% [2]. Dấu hiệu vi vôi hóa hay vôi hóa nhỏ của tổn thương tuyến giáp là dấu hiệu chẩn đoán cao đối với ung thư tuyến giáp đã được nhiều nghiên cứu đề cập đến. Đa số các nghiên cứu đều chỉ ra rằng vi vôi hóa gợi ý cao cho độ ác tính của ung thư. Nhưng một số báo cáo gần đây của các tác giả khác cho rằng vôi hóa lớn cũng quan trọng trong đánh giá ung thư tuyến giáp. Won Jin Moon cho rằng vôi hóa lớn cũng có liên quan đến tỉ lệ ác tính có liên quan đến ung thư dạng nhú và nói chung có 27% tổn thương ác tính có vôi hóa lớn [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 02 ca ung thư tuyến giáp có vôi hóa lớn chiếm 3,8% nhưng do cỡ mẫu nhỏ nên trong nghiên cứu chúng tôi cũng chưa thể đánh giá chính xác điều này.

Tăng sinh mạch trong khối u chiếm 22,6%, đối với các tổn thương ung thư thì tính chất mạch máu là quan trọng, sự tăng sinh mạch thể hiện tình trạng tăng sinh mạnh mẽ của các tế bào ung thư. Các tác giả như Trần Văn Tuấn [10], Trịnh Thị Thu Hồng [2] đều coi tăng sinh mạch là một trong những dấu hiệu gợi ý ác tính cao. Tuy nhiên cũng có khuyến cáo cho rằng có một số ít trường hợp có giảm sản mạch, gặp trong ung thư dạng vi nhú, bởi vì thành phần chủ yếu của chúng là xơ sợi, do đó ở ACR 2017 các tác giả đã bỏ đặc điểm tăng sinh mạch trong các đặc điểm nguy cơ ác tính cao.

4.3. Phân loại mô bệnh học, giai đoạn bệnh và mối liên quan với phân loại TIRADS và các đặc điểm hình ảnh siêu âm các ung thư tuyến giáp

Chúng tôi ghi nhận ung thư tuyến giáp típ nhú chiếm đa số (91,0%), típ nang (5,7%) và típ tủy (3,3%). Không có trường hợp nào típ không biệt hóa. Giai đoạn bệnh trong ung thư tuyến giáp chủ yếu giai đoạn I (94,3%) và <55 tuổi (88,7%). Các kết quả nghiên cứu trong nước và nước ngoài khác cũng cho kết quả tương tự [6],[8],[9],[10].

Ung thư tuyến giáp típ nhú là típ thường gặp nhất trong các nghiên cứu trong nước và quốc tế. Chúng tôi không gặp típ không biệt hóa có lẽ là do thời gian nghiên cứu ngắn nên số lượng đối tượng nghiên cứu của chúng tôi còn ít.

Ung thư tuyến giáp thường gặp típ nhú và ở người trẻ tuổi, đây cũng là típ có tiên lượng tốt nhất trong ung thư tuyến giáp nên đa số trường hợp ở giai đoạn I và thường ở nhóm tuổi dưới 55 trong nghiên cứu này cũng như các nghiên cứu khác.

Tìm hiểu mối liên quan giữa phân loại mô bệnh học và phân loại TIRADS cho thấy: ung thư tuyến giáp típ nhú chủ yếu gặp ở nhóm TIRADS 4B và TIRADS 5 trên siêu âm, tuy nhiên cả 2 trường hợp ung thư tuyến giáp típ tủy lại chỉ gặp ở TIRADS 3. Điều

này sẽ được giải thích rõ hơn, kỹ hơn khi chúng ta phân tích mối liên quan giữa phân loại mô bệnh học với các đặc điểm hình ảnh siêu âm theo phân loại TIRADS.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 4 cho thấy: Ung thư biểu mô tuyến giáp típ nhú thường có các đặc điểm giảm âm, bờ không đều, vôi hóa, chiều rộng>chiều cao, không tăng sinh mạch, không xâm nhập vỏ bao và ở giai đoạn I. Ung thư biểu mô tuyến giáp típ nang thường có hồi âm hỗn hợp, bờ đều, không vôi hóa, chiều rộng>chiều cao, không tăng sinh mạch, không xâm nhập vỏ bao và ở giai đoạn I. Trong khi đó, ung thư biểu mô tuyến giáp típ tủy thường có hồi âm hỗn hợp hoặc giảm âm, bờ đều, không vôi hóa, chiều rộng>chiều cao, không tăng sinh mạch, không xâm nhập vỏ bao và ở giai đoạn II. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học và giai đoạn bệnh có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$).

Như vậy, do ở típ nhú thường gặp các đặc điểm bờ không đều, vôi hóa nên thường được xếp TIRADS 4,5 trong khi đó típ tủy lại có đặc điểm bờ đều, không vôi hóa nên thường chỉ được xếp TIRADS 3. Đây là điểm nhấn của nghiên cứu này, nhằm khuyến cáo các bác sĩ siêu âm cần cảnh giác đối với các tổn thương nhân giáp có đặc điểm hướng đến lành tính (TIRADS 3) để tránh bỏ sót ung thư tuyến giáp típ tủy.

Theo tác giả Kwak J.Y, chỉ định FNA được khuyên thực hiện ở nhóm TIRADS 4 và TIRADS 5 trong khi TIRADS 2 và 3 thì nên theo dõi [5], ở nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp khuyến cáo trên tuy nhiên cần kết hợp với đặc điểm kích thước của nhân và cần khảo sát kỹ các đặc điểm gợi ý khác trên siêu âm để tránh bỏ sót các trường hợp ung thư tuyến giáp típ tủy thường được xếp ở TIRADS 3.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 53 bệnh nhân ung thư tuyến giáp được siêu âm và được đối chiếu với mô bệnh học chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Ung thư tuyến giáp thường có phân loại TIRADS 4B và 5, lần lượt là 49,1%, 22,6%. Ung thư típ nhú chiếm đa số (91,0%). 94,3% ung thư tuyến giáp ở giai đoạn I; 100% ung thư típ tủy thuộc giai đoạn II của bệnh. Trên siêu âm, ung thư típ nhú chủ yếu gặp ở nhóm TIRADS 4B và TIRADS 5, trong khi típ tủy lại chỉ có các đặc điểm của TIRADS 3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alper Ozel Sukru Mehmet Erturk (2012),** "The diagnostic efficiency of ultrasound in characterization for thyroid nodules: how many criteria are required to predict malignancy?", Medical Ultrasonography, 14(1), pp. 24-28.
2. **Trịnh Thị Thu Hồng, Vương Thừa Đức (2010),** Hình ảnh siêu âm trong dự đoán ung thư bướu giáp đa nhân, Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 14(1), tr.55 - 59.
3. **Hossein Gharib (2016),** "American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and associazione medicin endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update appendix", AACE/ACE/AME Guidelines, 22(1), pp.1 - 60.

4. **Kwak Jin Young, Han Kyung Hwa (2011),** "Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratifi cation of Cancer Risk", Thyroid Imaging Reporting and Data System, 260(3), pp. 892 - 899.
5. **Kwak Jin Young, Jung Inkyung (2013),** "Image Reporting and Characterization System for Ultrasound Features of Thyroid Nodules: Multicentric Korean etrospective Study", Korean Journal of Radiology, 14(1), pp. 110-117.
6. **Moon Won-Jin, Jung So L. (2008),** "Benign and Malignant Thyroid Nodules: US Differentiation-Multicenter Retrospective Study", Radiology, 247(3), pp. 762 - 770.
7. **Russ G, Royer B (2013),** "Prospective evaluation of thyroid imaging re porting and data system on 4550 nodules with and without elastography", European Journal of Endocrinology, 168, pp. 649–655.
8. **Nguyễn Hữu Thịnh (2012),** Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh siêu âm đàn hồi mô ở bệnh nhân u tuyến giáp, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.1- 83.
9. **Châu Thị Hiền Trang (2014),** Giá trị của hệ thống TIRADS trên siêu âm bênh lý tuyến giáp dạng nốt, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 1 - 84.
10. **Trần Văn Tuấn, Nguyễn Đình Tùng (2012),** Khảo sát hình ảnh siêu âm và chọc hút tế bào kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm các khối bất thường tuyến giáp tại bệnh viện trung ương Huế, Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 14(4), tr 518 - 521.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP MÔ GAN LẠC CHỖ Ở DẠ DÀY

Lê Ngọc Diệu Thảo*, Phạm Quang Thông*, Phạm Duy Quang*, Hoàng Văn Thịnh*

TÓM TẮT

Mô gan lạc chỗ có thể được ghi nhận ở bàng quang, tụy, thành ngực…, rất hiếm gặp ở dạ dày. Bệnh nhân thường không có hoặc có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, do đó cần được xem xét cẩn thận để loại trừ khả năng phát triển thành ung thư biểu mô gan. Chúng tôi báo cáo một trường hợp mô gan lạc chỗ ở dạ dày với đầy đủ đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học, nội soi và giải phẫu bệnh.

Từ khóa: Mô gan lạc chỗ, thành dạ dày

SUMMARY

ECTOPIC LIVER TISSUE OF THE STOMACH: A CASE REPORT

Ectopic liver tissue is a rare entity which is reported to occur in several organs such as the gallbladder, pancreas, thorax. Rare case reports within the literature have documented cases of ectopic liver within the pylorus of the stomach. Incidental ectopic livers rarely existing and do not have clinical importance. During histopathological examination, we should be carefull to rule out pathological changes since development of hepatocellular carcinoma is a possible issue. The most commonly occurs on the gallbladder wall. In this article, we present a case of a patient with ectopic liver tissue occurring in the gastric wall.

**Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Diệu Thảo
Email: thaolengocdieu@gmail.com
Ngày nhận bài: 18.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 3.11.2020
Ngày duyệt bài: 6.11.2020

Key word: Ectopic liver tissue, gastric wall

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

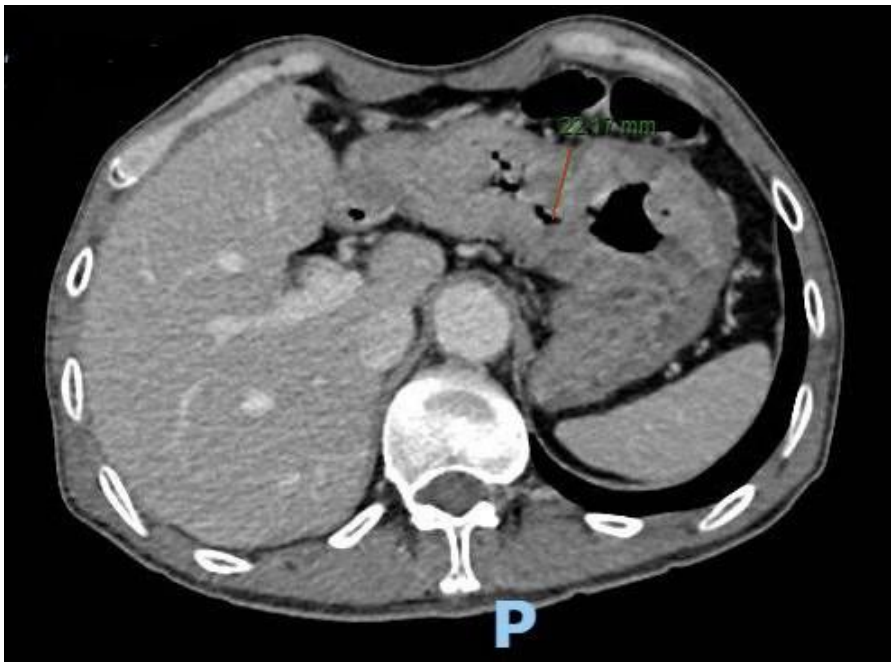
Mô gan lạc chỗ là sự phát triển của mô học gan bên ngoài vị trí giải phẫu của gan với hình thái học giống mô gan bình thường và không có liên kết với chủ mô gan [1,8,15]. Nếu có liên kết với chủ mô gan, tổn thương được gọi là thùy phụ gan [3]. Theo y văn, tỉ lệ mô gan lạc chỗ tình cờ phát hiện trong tử thiết là 0,05% [16]. Tỉ lệ phát hiện tình cờ qua nội soi và được sinh thiết là 0,7% [13]. Vị trí mô gan lạc chỗ thường gặp nhất là ở thành bàng quang [9,14]. Các vị trí khác cũng được báo cáo như phổi, tụy, tuyến thượng thận, tĩnh mạch chủ trên trong bệnh cảnh đa dị tật thành bụng bẩm sinh [3,5,10]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh có mô gan lạc chỗ ở thành thân vị dạ dày.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh sử

Bệnh nhân nam 55 tuổi, tiền căn đau thượng vị mơ hồ và nhập viện vì xuất huyết tiêu hóa trên. Bệnh nhân ghi nhận có thiếu máu mạn. Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa khác chưa ghi nhận bất thường.

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính tầng trên ổ bụng cho thấy: gan không lớn, không thấy bất thường đậm độ nhu mô gan; dày thành dạ dày vùng hang vị, mất cấu trúc lớp, nghĩ u (hình 1).



Hình 1: Dạ dày có tổn thương dày thành kích thước 22x17 mm, nghi u.

Nội soi dạ dày: thân vị có tổn thương u sùi (hình 2). Bác sĩ nội soi nghi ngờ tổn thương là ung thư và sinh thiết. Kết quả giải phẫu bệnh mẫu sinh thiết này: viêm dạ dày mạn tính hoạt động, Helicobacter pylori dương tính.

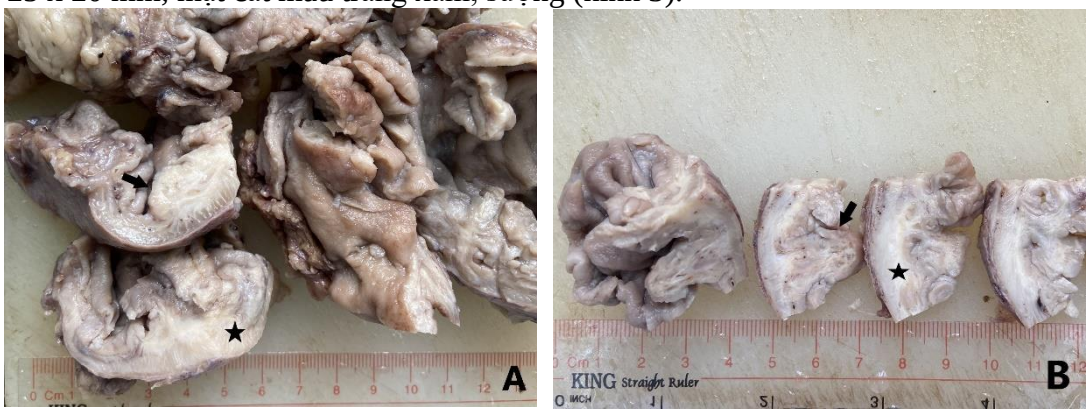


Hình 2: Thân vị có tổn thương dạng u sùi (*)

Sau khi có kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết niêm mạc dạ dày, bệnh nhân được theo dõi và thực hiện phẫu thuật cắt bán phần dạ dày. Mẫu mô sau phẫu thuật được thực hiện theo quy trình giải phẫu bệnh thường quy.

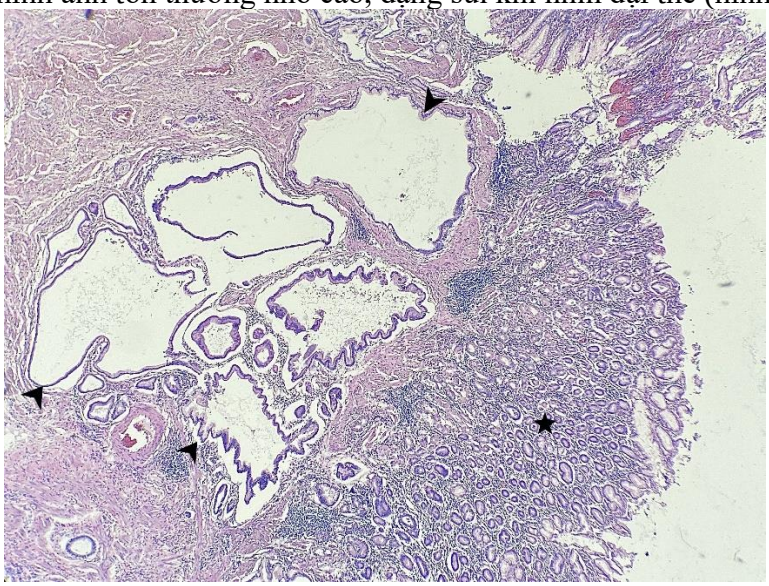
Kết quả Giải phẫu bệnh

Đại thể: Tổn thương ở thân vị, vùng dưới niêm cho đến thanh mạc, dạng sùi, kích thước 30 x 25 x 20 mm, mặt cắt màu trắng xám, sượng (hình 3).

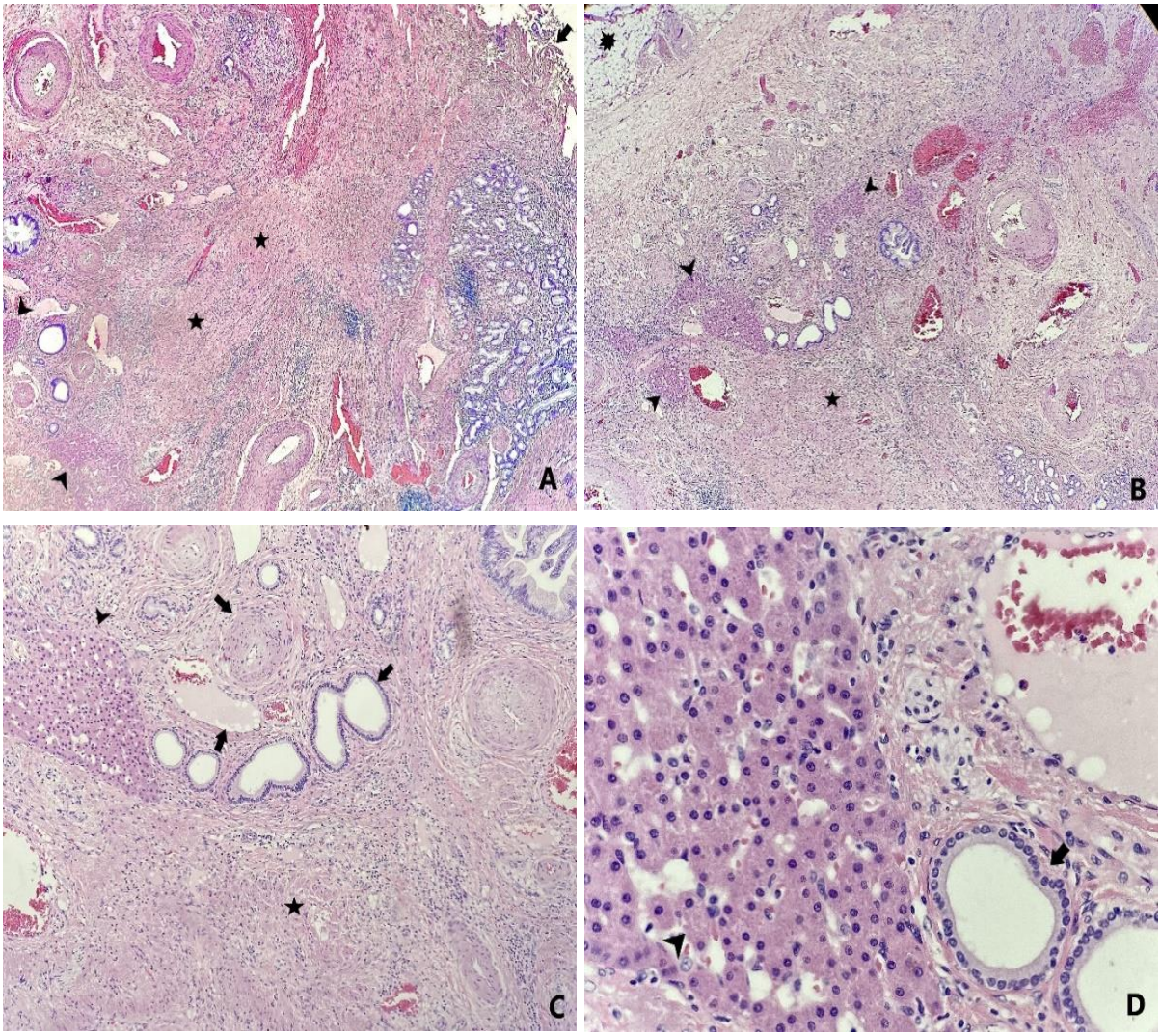


Hình 3: (A) Niêm mạc dạ dày bề mặt trơn láng (mũi tên). Mặt cắt tổn thương màu trắng xám, chắc(*). (B) Tổn thương nhô cao dạng sùi (mũi tên).

Vi thể. Hình ảnh vi thể cho thấy niêm mạc dạ dày vùng thân vị thấm nhập tế bào viêm, có vị trí niêm mạc loét. Phía lớp cơ và thanh mạc dạ dày bên dưới vị trí loét có hình ảnh mô học gan với các bè gan một đến hai lớp, có bộ ba động tĩnh mạch gan và ống mật (hình 5). Bên dưới vùng niêm mạc dạ dày bình thường kế bên ổ loét, các ống tuyến giãn rộng đội lớp niêm mạc lên trên tạo hình ảnh tổn thương nhô cao, dạng sùi khi nhìn đại thể (hình 5).

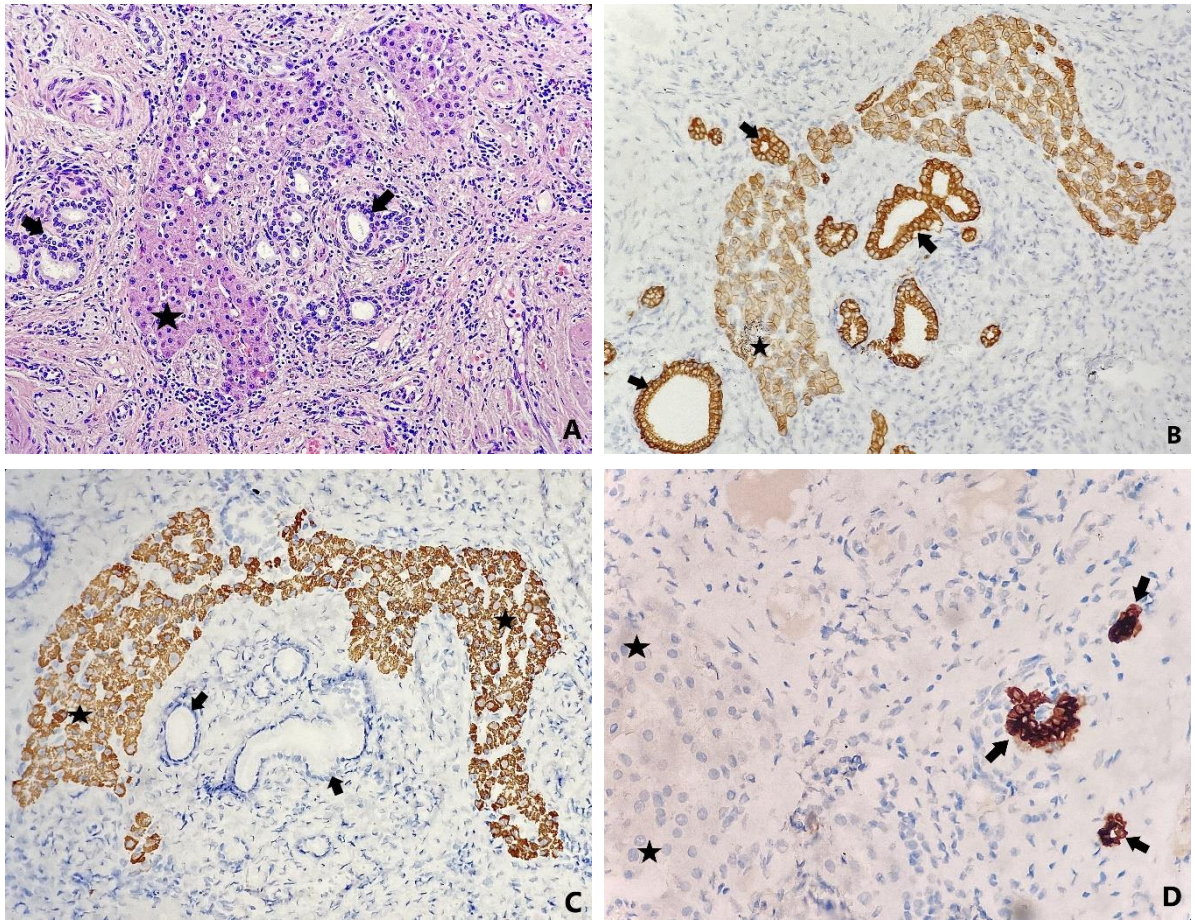


Hình 4: Niêm mạc dạ dày bình thường (*).
Các tuyến bên dưới giãn rộng (đầu mũi tên) (H&E, 40x).



Hình 5: A.*Niêm mạc dạ dày loét (mũi tên). Mô học gan trong lớp cơ hướng về thanh mạc dạ dày (đầu mũi tên). Mô cơ trơn thành dạ dày (*) (H&E, 40x)* ***B****. Mô gan bình thường (đầu mũi tên). Mô mỡ sợi ở thanh mạc dạ dày (*) (H&E, 40x)* ***C.*** *Mô học gan bình thường (đầu mũi tên). Bộ ba khoảng cửa: động tĩnh mạch gan và ống mật (mũi tên). Lớp cơ trơn thành dạ dày (*) (H&E, 100x);* ***D****. Tế bào gan đa diện xếp dạng bè, mao mạch xoang (mũi tên) (H&E, 400x).*

Sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn đặc hiệu của tế bào gan, kết quả cho thấy các tế bào đa diện xếp thành bè một đến hai lớp biểu hiện dương màng tế bào và bào tương với dấu ấn CK8/18 (hình 6, B), dương bào tương với dấu ấn Hepatocyte Specific Antigen (hình 6, C) và không biểu hiện dấu ấn CK7 (hình 6, D). Phù hợp với đặc điểm biểu hiện hóa mô miễn dịch của mô học gan bình thường. Các tế bào tuyến có nhân sát màng đáy biểu hiện dương màng tế bào với dấu ấn CK7 (hình 6, D), phù hợp với ống mật trong bộ ba khoảng cửa.



Hình 6: A. *Tế bào gan xếp dạng bè một, hai lớp (*). Tế bào ống mật hình trụ (mũi tên) (H&E, 200x).* ***B.*** *CK8/18 biểu hiện ở bào tương và màng tế bào của tế bào gan (*). Tế bào ống mật biểu hiện CK8/18 ở bào tương và màng tế bào (mũi tên) (200x).* ***C.*** *Hepatocyte Specific Antigen biểu hiện ở bào tương tế bào gan (*). Tế bào đường mật không biểu hiện với Hepatocyte Specific Antigen (mũi tên) (200x).* ***D.*** *Tế bào gan không biểu hiện với dấu ấn CK7 (*). Tế bào tuyến ống mật biểu hiện dương màng tế bào với dấu ấn CK7 (mũi tên) (200x).*

IV. BÀN LUẬN

Phần lớn mô gan lạc chỗ có kích thước nhỏ. Đặc điểm hình ảnh học không đặc hiệu, khó phân biệt với các tổn thương khác. Triệu chứng lâm sàng mơ hồ nên thường được chẩn đoán sau khi phẫu thuật hoặc tử thiết [1,16,17]. Đôi khi, bệnh nhân có triệu chứng đau bụng do mô gan lạc chỗ chèn ép, tăng áp lực lên cơ quan lân cận, xuất huyết nội trong ổ bụngấn nuốt nghẹn…

Có nhiều giả thiết được đặt ra về sự phát triển của mô gan lạc chỗ, dựa trên quá trình tạo chủ mô gan trong thời kỳ tạo phôi. Giả thiết thứ nhất, đây là thùy phụ của gan nhưng mất kết nối với chủ mô gan[16]. Giả thiết thứ hai cho rằng nguyên nhân hình thành là do sự di cư nhầm chỗ của mầm gan [13]. Giả thiết thứ ba, khi mầm gan tiến vào mạc treo trước (phần mạc treo giữa gan và dạ dày), có vài đám tế bào gan bị mắc kẹt lại đoạn ruột trước. Còn chủ mô gan được bao bọc bởi mô mạc treo trong suốt [9].

Y văn ghi nhận ba trường hợp mô gan lạc chỗ ở thành dạ dày. Trường hợp đầu tiên, tác giả Arakawa ghi nhận ở bệnh nhân nam 64 tuổi. Bệnh nhân khám sức khỏe định kỳ và phát hiện tổn thương dưới niêm dạ dày ở vùng thân vị. Các chỉ số sinh hóa đều bình thường, ngoại trừ nồng độ alpha fetoprotein huyết thanh cao 4900 ng/ml. Kết quả nội soi sinh thiết nghi ngờ ác tính. Chẩn đoán trước mổ là ung thư biểu mô tiết a-fetoprotein và loét ác tính ở dạ dày. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày, nối thực quản-hỗng tràng. Khối u ở dưới thanh mạc dạ dày, kích thước 45x20x20 mm. Đặc điểm vi thể cho thấy thành phần ung thư biểu mô gan với cấu trúc dạng bè, dạng giả tuyến và mô học gan lành tính [1].

Ca bệnh thứ hai ghi nhận ở bệnh nhân nữ 44 tuổi, có triệu chứng đau bụng âm ỉ. Hình ảnh học và nội soi ghi nhận có tổn thương dưới niêm mạc vùng đáy vị nghi ngờ ác tính. Bệnh nhân được mổ nội soi cắt u, bảo tồn dạ dày. Đại thể, khối tổn thương 3 x 2 x 1 mm, mềm, giới hạn rõ. Về vi thể, khối tổn thương có đặc điểm mô học giống mô gan bình thường [8].

Ca bệnh thứ ba ghi nhận ở bệnh nhân nữ 73 tuổi. Tiền căn đa u tủy, xơ cứng khớp, thiếu máu thiếu sắt mạn tính. Tổn thương ở thành dạ dày và nang tụy tình cờ phát hiện sau khi siêu âm bụng. Bệnh nhân được chỉ định nội soi dưới hướng dẫn của siêu âm và sinh thiết lõi tổn thương 12x12 mm nằm sâu trong thành dạ dày. Hình ảnh vi thể mẫu sinh thiết cho thấy lớp biểu mô dạ dày bao phủ bên trên bình thường, kèm theo đám tế bào đa diện, bào tương ái toan chứa nhiều hạt chế tiết. Đám tế bào đa diện chỉ biểu hiện dấu ấn Hepar1 (dấu ấn nguồn gốc tế bào gan), không biểu hiện CK7 (dấu ấn ung thư tế bào gan), p63 (dấu ấn biểu mô), S100 (dấu ấn của u hắc bào), CD163 (dấu ấn đại thực bào). Bệnh nhân được theo dõi định kỳ bằng nội soi dưới hướng dẫn siêu âm với chẩn đoán mô gan lạc chỗ [16].

Một số trường hợp ung thư tế bào gan nguyên phát ở vị trí mô gan lạc chỗ cũng được ghi nhận, mặc dù chủ mô gan bình thường [1,13,15,17]. Giả thiết đặt ra là mô gan lạc chỗ không có hệ thống tuần hoàn cửa - chủ và ống mật hoàn chỉnh giống chủ mô gan bình thường. Chức năng gan khiếm khuyết có thể dẫn đến viêm gan mạn tính hoặc xơ hóa, đó là một trong các yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư tế bào gan. Tuy nhiên, các trường hợp ung thư tế bào gan xuất hiện trên mô gan lạc chỗ sau khi cắt trọn u cho thấy tiên lượng tốt và ít tái phát so với ung thư tế bào gan tại chủ mô gan [8,15].

V. KẾT LUẬN

Mô gan lạc chỗ khá hiếm gặp ở dạ dày. Vị trí thường gặp ở thân vị, trong lớp cơ và có xu hướng nằm gần về thanh mạc. Hình ảnh của mô gan lạc chỗ dưới góc nhìn của nhà hình ảnh học, bác sĩ nội soi và hình ảnh đại thể có thể trùng lắp với tổn thương ác tính. Do đó, đối với tổn thương dày thành dạ dày kèm niêm mạc bề mặt trơn láng, chẩn đoán mô gan lạc chỗ có thể được đặt ra. Đối với tổn thương sâu trong cơ, các kĩ thuật sinh thiết lõi giúp cho chẩn đoán chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arakawa, M., Kimura, Y., Sakata, K., Kubo, Y., Fukushima, T., & Okuda, K. (1999).** Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: case reports and a review of the literature. Hepatology, 29(1), 57-61.
2. **Asselah, T., Condat, B., Cazals-Hatem, D., Hassani, Z., Bernuau, J., Groussard, O., ... &**

Valla, D. (2001). Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the left chest wall: a long-term follow-up. European journal of gastroenterology & hepatology, 13(7), 873-875.

3. **Bal, A., Yilmaz, S., Yavas, B. D., Ozdemir, C., Ozsoy, M., Akici, M., ... & Arikan, Y. (2015).** A rare condition: ectopic liver tissue with its unique blood supply encountered during laparoscopic cholecystectomy. International Journal of Surgery Case Reports, 9, 47-50.
4. **Barazza, G., Adler, D. G., & Factor, R. E. (2016).** An unexpected diagnosis of ectopic liver diagnosed by fine needle aspiration. Cytojournal, 13.
5. **Collan Y, Hakkiluoto A, Hastbacka J. Ectopic liver**. Ann Chir Gynaecol 1978; 67: 27-29.
6. **Hamdani, S. D., & Baron, R. L. (1994).** Ectopic liver simulating a mass in the gallbladder wall: imaging findings. AJR. American journal of roentgenology, 162(3), 647-648.
7. **Huang, W., Xu, X., Li, T., Zhang, H., Chen, Y., & Li, S. (2015).** Ectopic liver tissue in stomach paries: a case report. International journal of clinical and experimental pathology, 8(9), 11704.
8. **Leone, N., De Paolis, P., Carrera, M., Carucci, P., Musso, A., David, E., ... & Rizzetto, M. (2004).** Ectopic liver and hepatocarcinogenesis: report of three cases with four years' follow-up. European journal of gastroenterology & hepatology, 16(8), 731-735.
9. **Mani, V. R., Farooq, M. S., Soni, U., Kalabin, A., Rajabalan, A. S., & Ahmed, L. (2016).** Case report of ectopic liver on gallbladder serosa with a brief review of the literature. Case reports in surgery, 2016.
10. **Park, W. H., Choi, S. O., Lee, S. S., & Randolph, J. G. (1991).** Ectopic umbilical liver in conjunction with biliary atresia: uncommon association. Journal of pediatric surgery, 26(2), 219-222.
11. **Seo, U. H., Lee, H. J., Ryu, W. S., Kwak, J. M., Shin, B. K., Kim, W. B., ... & Choi, S. Y. (2008).** Laparoscopic resection of a hepatocellular carcinoma arising from an ectopic liver. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 18(5), 508-510.
12. **Takayasu, K., Itabashi, M., & Moriyama, N. (1994).** Case report: ectopic hepatocellular carcinoma arising from the left diaphragm. Clinical radiology, 49(8), 579-581.
13. **Tejada, E., & Danielson, C. (1989).** Ectopic or heterotopic liver (choristoma) associated with the gallbladder. Archives of pathology & laboratory medicine, 113(8), 950.
14. **Topcu, R., Erkent, M., Kendirci, M., & Sahiner, I. T. (2018).** Ectopic liver tissue on the gallbladder wall: A case report and literature review. Indian Journal of Research, 7(2), 582-583.
15. **Tsujimoto, S., Yanagida, M., Jamatani, S., Mitsuda, A., Hasegawa, C., Miura, M., & Ohtani, C. (1997).** Ectopic primary hepatocellular carcinoma originating in the retroperitoneum. J Jpn Soc Pathol, 86, 315A.
16. **Vormittag-Nocito, E., & Emmadi, R. (2018).** Journal of Modern Human Pathology Volume 3, Issue 5, October 2018, Pages 15–17. Journal of Modern Human Pathology, 3(5), 15-17.
17. **Watanabe, M., Matsura, T., Takatori, Y., Ueki, K., Kobatake, T., Hidaka, M., ... & Shimada, Y.** (1989). Five cases of ectopic liver and a case of accessory lobe of the liver. Endoscopy, 21(01), 39-42.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP: U TẾ BÀO MẦM HỖN HỢP CÓ THÀNH PHẦN SARCOMA CƠ VÂN THỂ PHÔI Ở TINH HOÀN

Thiều Mạnh Cường*, Bùi Thị Mỹ Hạnh*

TÓM TẮT

U tế bào mầm (UTbM) tinh hoàn là một nhóm u ít gặp, hình thái đa dạng, trong đó UTbM hỗn hợp là những UTbM có nhiều hơn một típ mô học. Trong UTbM tinh hoàn, hiếm gặp thành phần ác tính típ sinh dưỡng, thành phần này nếu có thường phát hiện ở vị trí di căn, đặc biệt ở bệnh nhân sau hóa trị, hơn là ở tinh hoàn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp ở một bệnh nhân nam 30 tuổi, vào viện vì có khối ở tinh hoàn với chẩn đoán mô bệnh học là UTbM hỗn hợp có thành phần sarcoma cơ vân thể phôi.

Từ khóa: U tế bào mầm hỗn hợp, tinh hoàn, sarcoma cơ vân thể phôi

SUMMARY

TESTICULAR MIXED GERM CELL TUMOR CONSISTING OF EMBRYONAL RHABDOMYOSARCOMA: A RARE CASE REPORT

Testicular germ cell tumors (GCT) are a unusual group of neoplasms, with varying histomorphology. Mixed germ cell tumors express more than one germ cell component. Somatic-type malignancy occurring in testicular GCT is rare. Most often these components present as metastasis, particularly following chemotherapy, rather than primarily involving the testis. We describe a rare case of a 30-year-old male who presented with testicular mass which on histology revealed a non-seminomatous mixed germ cell tumor with additional somatic-type malignancy component of a embryonal rhabdomyosarcoma.

Keyword: Mixed germ cell tumor, testis, embryonal rhabdomyosarcoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tinh hoàn khá hiếm gặp, chỉ chiếm 1% ung thư ở nam giới nhưng là loại u đặc ác tính thường gặp nhất ở nam độ tuổi 20 – 35 [1]. Tỉ suất mới mắc của bệnh đã tăng nhanh trong vài thập kỉ qua [2]. UTbM tinh hoàn chiếm 95% các loại u tinh hoàn, là một nhóm u phức tạp được phân loại theo nhiều cách. Các nhà lâm sàng phân loại UTbM tinh hoàn thành seminoma, thường được xạ trị sau mổ và non-seminoma, thường được hóa trị sau mổ. UTbM ở người lớn phát sinh từ tân sản tế bào mầm tại chỗ (GCNIS), kèm theo nhiều biến đổi ở mức độ tế bào và phân tử, đặc trưng là nhiễm sắc thể (NST) đều I (12p) gặp trong 80% UTbM [3]. Chẩn đoán UTbM tinh hoàn cần sự kết hợp giữa lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm chất chỉ thị u trong huyết thanh và giải phẫu bệnh. Phương pháp điều trị là cắt bỏ tinh hoàn, có thể kết hợp thêm hóa trị, xạ trị và bóc tách hạch sau phúc mạc tùy giai đoạn bệnh [4].

Ở UTbM tinh hoàn, thành phần ác tính típ sinh dưỡng khá hiếm gặp, chỉ có ở khoảng 3 – 6% UTbM. Thành phần này chủ yếu là ung

**Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Thiều Mạnh Cường
Email: dr.tmcuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 30.9.2020
Ngày phản biện khoa học: 15.11.2020
Ngày duyệt bài: 16.11.2020

thư biểu mô, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy và một số sarcoma. UTbM có thành phần này có tiên lượng xấu, hay gặp ở bệnh nhân sau điều trị hóa chất, thường đã di căn và có tỉ lệ tái phát cao hơn so với UTbM thông thường [1].

Ở đây, chúng tôi báo cáo một trường hợp UTbM hỗn hợp ở tinh hoàn có thành phần sarcoma cơ vân thể phôi gặp ở bệnh nhân nam, 30 tuổi, không điều trị hóa chất trước mổ, u còn khu trú tại tinh hoàn. Đây là một bệnh cảnh hiếm gặp, y văn mới chỉ ghi nhận một số trường hợp lẻ tẻ.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 30 tuổi, đến khám và nhập viện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội vì sờ thấy khối ở bìu trái. Bệnh diễn biến trong 13 tháng, bệnh nhân thấy bìu trái to dần, đau tức nhẹ, không nóng đỏ. Tiền sử bản thân và gia đình không ghi nhận bất thường, bệnh nhân đã có 01 con. Khám lâm sàng phát hiện bìu trái bệnh nhân to gấp khoảng 10 lần bìu phải, sờ có khối nghi tinh hoàn, mật độ chắc. Các dấu hiệu sinh tồn trong giới hạn bình thường.

Kết quả siêu âm tinh hoàn kết hợp siêu âm Doppler: Tinh hoàn trái kích thước 52x61x72mm, bên trong là khối tăng âm không đồng nhất, bên trong các hốc dịch. Tinh hoàn phải bình thường. Không có hình ảnh thoát vị bẹn hai bên khi làm nghiệm pháp Valsava.

Kết quả chụp cộng hưởng từ tiểu khung có tiêm gadolinium: có một khối kích thước 62x63x74mm chiếm toàn bộ tinh hoàn trái, tín hiệu không đều, gồm phần tín hiệu dạng dịch và phần tín hiệu tổ chức, hạn chế khuếch tán trên DWI, ngấm thuốc mạnh sau tiêm, khối có bờ và ranh giới rõ. Tinh hoàn phải không thấy khối hay tín hiệu bất thường. Không thấy hạch to tiểu khung.



Hình 1: Cộng hưởng từ. Khối u kích thước 62x63x74mm chiếm toàn bộ tinh hoàn trái

Xét nghiệm máu: AFP tăng (1210 ng/mL), HCG tăng (110 mIU/mL). Không định lượng LDH. Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.

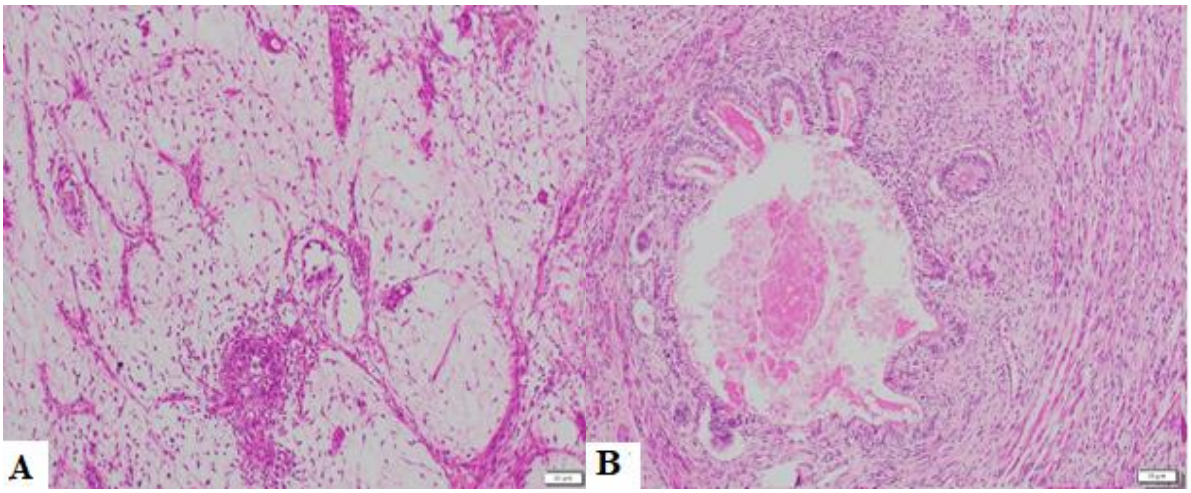
Chẩn đoán lâm sàng là u tinh hoàn trái nghi seminoma giai đoạn I, bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ tinh hoàn trái, gửi giải phẫu bệnh.

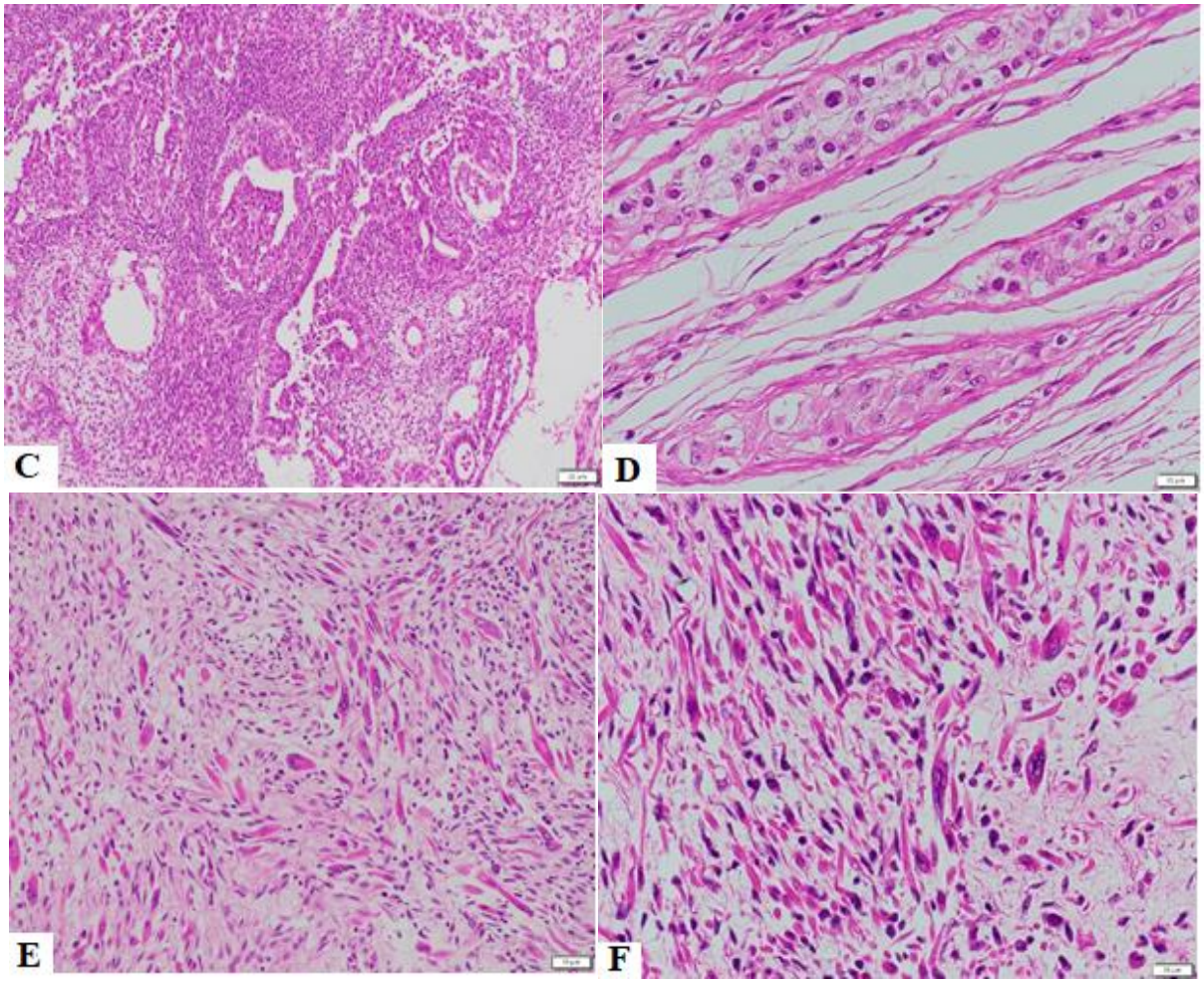
Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

Đại thể: Bệnh phẩm tinh hoàn kích thước 7,5 x 6 x 6cm, kèm đoạn thừng tinh dài 10cm. U chiếm gần toàn bộ tinh hoàn, ép dẹt mô tinh hoàn thành dải mỏng. U ranh giới rõ, mật độ chắc, diện cắt hỗn hợp gồm nhiều vùng trắng xám chắc, có vùng trắng vàng mềm dạng nhầy, có những nang nhỏ xen lẫn vài ổ hoại tử nhỏ (Hình). Đoạn thừng tinh không thấy u xâm lấn. Không tìm thấy hạch trong bệnh phẩm gửi đến.

Vi thể: U gồm hỗn hợp nhiều thành phần gồm u quái chưa trưởng thành (40%), u túi noãn hoàng (30%), sarcoma cơ vân thể phôi (25%) và ung thư biểu mô phôi (5%). U quái gồm các mô có nguồn gốc từ cả ba lá phôi, trong đó có thành phần chưa trưởng thành là ống thần kinh nguyên thủy. Vùng u túi noãn hoàng thấy có sự đa dạng cấu trúc, gồm cấu trúc lưới-vi nang, nhầy, tuyến. Vùng ung thư biểu mô phôi thấy các tế bào sắp xếp tạo đám đặc, nhân rất đa hình thái, nhiều nhân chia, có thấy nhân chia không điển hình. Thành phần sarcoma cơ vân thể phôi phân bố rải rác trên nhiều vi trường, với các tế bào nhân nằm lệch về một phía của bào tương, nhân tăng sắc, đa hình thái, bào tương ái toan đậm, kéo dài như hình nòng nọc, có vùng thấy vân ngang. Hoại tử chiếm 10% thể tích u. Mô tinh hoàn còn lại bị ép dẹt thành viền mỏng quanh u, các ống sinh tinh không còn thấy sự tạo tinh, có tân sản tế bào mầm tại chỗ (GCNIS). U chưa xâm lấn áo bọc tinh hoàn, không thấy u xâm nhập mạch, không thấy u xâm nhập lưới tinh, thừng tinh.

Kết luận chẩn đoán: U tế bào mầm tinh hoàn hỗn hợp gồm u quái chưa trưởng thành (40%), u túi noãn hoàng (30%), sarcoma cơ vân thể phôi (25%) và ung thư biểu mô phôi (5%).





Hình 2. Mô bệnh học (Hematoxylin-Eosin). ***A****. Thành phần u túi noãn hoãng có cấu trúc nhầy (x40).* ***B****. Thành phần u quái biệt hóa biểu mô ruột, xung quanh là sarcoma cơ vân (x100).* ***C****. Thành phần ung thư biểu mô phôi (x100).* ***D****: Tân sản tế bào mầm tại chỗ tại ống sinh tinh lân cận u (x400).* ***E*** *(x200) và* ***F*** *(x400): Sarcoma cơ vân thể phôi, các tế bào nhân nằm lệch về một phía của bào tương, nhân tăng sắc, đa hình thái, bào tương ái toan đậm, thuôn dài như hình nòng nọc. (Bệnh nhân: Ngô Văn B., mã giải phẫu bệnh 617-19).*

III. BÀN LUẬN

UTbM tinh hoàn ở người lớn có các típ mô học chính gồm: seminoma, ung thư biểu mô phôi, u túi noãn hoàng, u nguyên bào nuôi và u quái. UTbM hỗn hợp, chiếm 32 – 54% UTbM ở tinh hoàn, là những u có nhiều hơn một típ mô học, được xếp vào nhóm non-seminoma, bất kể trong u có thành phần seminoma hay không [1]. Phải liệt kê đầy đủ các típ mô học có trong UTbM hỗn hợp, kèm theo tỉ lệ của chúng, do tiên lượng của bệnh nhân có liên quan đến típ mô học ưu thế [1],[5]. Ngoại trừ seminoma, các típ mô học khác đều hay gặp ở thể hỗn hợp hơn là ở thể đơn thuần [1]. Vì vậy, khi gặp một típ mô học khác seminoma, nhà giải phẫu bệnh trước tiên phải nghĩ đến UTbM hỗn hợp. Các

thành phần thường gặp trong UTbM hỗn hợp là ung thư biểu mô phôi, u quái và u túi noãn hoàng, lần lượt thấy trong 84,4%, 69,7% và 60,1% số trường hợp [6]. Đến nay, chưa có nghiên cứu nào về tỉ lệ gặp các UTbM hỗn hợp có nhiều hơn 2 típ mô học như trường hợp của chúng tôi.

UTbM có thành phần ác tính típ sinh dưỡng như trường hợp của chúng tôi là loại u hiếm gặp, chỉ thấy trong 3 – 6% UTbM tinh hoàn, được xếp vào nhóm non-seminoma [1]. Đây là các UTbM, ngoài các típ mô học kể trên, có thêm thành phần biểu mô hoặc mô liên kết ác tính chiếm ít nhất 1 vi trường độ phóng đại nhỏ (vật kính 4x) [7].

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTbM có thành phần ác tính típ sinh dưỡng là 31 tuổi [8]. 74% UTbM có thành phần này được chẩn đoán khi đã di căn (giai đoạn lâm sàng II, III), trong khi tỉ lệ này ở non-seminoma là 40% [1],[8]. Thành phần ác tính típ sinh dưỡng thường thấy ở vị trí di căn hơn là tinh hoàn, và tỉ lệ gặp lên đến 20% ở bệnh nhân tái phát sau hóa trị [1]. Bệnh nhân của chúng tôi là một trường hợp UTbM có thành phần sarcoma cơ vân thể phôi ở tinh hoàn, có độ tuổi phù hợp với các báo cáo trước đó, tuy nhiên u chưa di căn, chưa được điều trị hóa chất, là một bệnh cảnh hiếm gặp trong y văn.

Để chứng minh nguồn gốc của thành phần ác tính típ sinh dưỡng, Motzer và cộng sự đã nghiên cứu di truyền học tế bào của 12 trường hợp UTbM có thành phần ác tính típ sinh dưỡng, phát hiện thấy có NST đều i(12p) ở 10 trường hợp và mất đoạn NST 12p ở 1 trường hợp [9]. Đối chiếu với UTbM tinh hoàn nói chung, 80% có đột biến ở cánh ngắn NST 12 [3], nghiên cứu trên cho rằng thành phần ác tính típ sinh dưỡng có nguồn gốc từ các tế bào dòng mầm [8],[9], tuy cơ chế phát sinh còn chưa được biết rõ. Nghiên cứu năm 2009 của Guo và cộng sự chỉ ra rằng 100% UTbM có thành phần ác tính típ sinh dưỡng cũng có thành phần u quái, phù hợp với giả thuyết về sự chuyển dạng ác tính từ u quái sẵn có [8]. Tuy nhiên, y văn đã ghi nhận nhiều trường hợp thành phần ác tính típ sinh dưỡng gặp ở UTbM không có u quái, như các báo cáo về 5 trường hợp u tinh bào có thành phần sarcoma [10], hay seminoma có thành phần sarcoma cơ vân [11]. Từ đó người ta đặt ra thêm giả thuyết về sự hình thành thành phần ác tính típ sinh dưỡng, chẳng hạn như sự biệt hóa từ tế bào gốc đa tiềm năng [8],[12],[13].

Thành phần ác tính típ sinh dưỡng hay gặp nhất là ung thư biểu mô (đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến), xếp sau là u ngoại bì thần kinh nguyên thủy và một số sarcoma [7]. Guo và cộng sự năm 2009 thống kê 33 trường hợp UTbM tinh hoàn có thành phần sarcoma, theo đó các sarcoma đã gặp trong UTbM tinh hoàn là sarcoma cơ vân thể phôi, sarcoma mỡ, sarcoma sụn, sarcoma cơ trơn, sarcoma mạch, và sarcoma mỡ nhầy độ thấp [8]. Nghiên cứu này ghi nhận 04 trường hợp UTbM ở tinh hoàn có thành phần mô học giống trường hợp của chúng tôi, gồm ung thư biểu mô phôi, u túi noãn hoàng, u quái không trưởng thành và sarcoma cơ vân thể phôi, tuy nhiên tỉ lệ của từng thành phần không được nêu rõ và chỉ có duy nhất một

trường hợp u còn khu trú ở tinh hoàn [8]. Trường hợp của chúng tôi, việc chẩn đoán thành phần sarcoma cơ vân không gặp khó khăn, do hình thái biệt hóa sarcoma cơ vân rõ, chiếm tỉ lệ lớn trong u (25%), gặp trên nhiều vi trường, xen lẫn với các thành phần UTbM khác. Trên thực tế, tỉ lệ thành phần sarcoma trong u nguyên phát rất thay đổi, có thể dẫn đến chẩn đoán thành sarcoma cơ vân nguyên phát tại tinh hoàn, hoặc bỏ sót thành phần sarcoma trong chẩn đoán UTbM. Vì vậy, cần chú ý tìm thành phần ác tính típ sinh dưỡng trong UTbM, nhất là trong những trường hợp UTbM có thành phần u quái [7].

Về điều trị và tiên lượng, phương pháp điều trị UTbM tinh hoàn có thành phần ác tính típ sinh dưỡng là cắt bỏ tinh hoàn, nạo vét hạch chậu, hạch sau phúc mạc và hóa trị sau mổ. UTbM đáp ứng tốt với phác đồ hóa trị dựa vào cisplastin, trong khi thành phần sarcoma thường không đáp ứng phác đồ này [14]. Hơn nữa, hóa chất được lựa chọn cũng phụ thuộc vào từng loại u. Chẳng hạn, thành phần sarcoma cơ vân đáp ứng tốt với phác đồ có doxorubicin, trong khi UTbM có thành phần ung thư biểu mô tuyến đáp ứng tốt với 5-fluorouracil [8]. Vì vậy, nhà giải phẫu bệnh phải ghi rõ thành phần ác tính típ sinh dưỡng nếu có trong UTbM, để các nhà lâm sàng có căn cứ thay đổi phác đồ hóa trị phù hợp. Ở bệnh nhân của chúng tôi, sarcoma cơ vân còn khu trú ở tinh hoàn, theo y văn thì giai đoạn này thành phần sarcoma cơ vân chưa ảnh hưởng đến tiên lượng. Ngược lại, nếu thành phần sarcoma này đã di căn tiên lượng rất xấu, nguy cơ tử vong tăng cao [1],[8].

IV. KẾT LUẬN

UTbM hỗn hợp ở tinh hoàn có thành phần sarcoma cơ vân thể phôi là một u ác tính hiếm gặp, trong y văn chỉ có một vài trường hợp ghi nhận đơn lẻ. Việc phát hiện ra và định loại thành phần ác tính típ sinh dưỡng trong UTbM là cực kì quan trọng, ảnh hưởng đến việc lựa chọn hóa chất điều trị và tiên lượng của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ulbright T.M, Amin M.B and Balzer B (2016).** WHO classification of tumours of the urinary system & male genital organs, IARC, Lyon.
2. **Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R et al (2019).** Testicular Cancer. Journal of the national comprehensive cancer network, 17(12), 1529.
3. **Dabbs DJ (2010)**. Diagnostic Immunohistochemistry, Elsevier, Philadelphia.
4. **Albers P, Albrecht W, Algaba F et al (2015).** Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol, 68(6), 1054-1068.
5. **Nogales FF và Jimenez RE (2017).** Pathology and Biology of Human Germ Cell Tumors, Springer, Berlin.
6. **Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich B.C et al (2004).** Histology in mixed germ cell tumors. Is there a favorite pairing? J Urol, 171(4), 1471-1473.
7. **Kothiya M, Bhandare S and Khubchandani S (2020).** Non seminomatous mixed germ cell tumor of the testis with predominant component of somatic type malignancy (Rhabdomyosarcoma) - A rare

occurrence. Indian J Pathol microbiol, 63(1), 125-127.

8. **Guo CC, Punar M, Contreras AL et al (2009).** Testicular germ cell tumors with sarcomatous components: an analysis of 33 cases. Am J Surg Pathol, 33(8), 1173-1178.
9. **Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al (1998).** Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. J Urol, 159(1), 133-138.
10. **True LD, Otis CN, Delprado W et al (1988).** Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases. Am J Surg Pathol, 12(2), 75-82.
11. **Malagon HD, Valdez AM, Moran CA et al (2007)**. Germ cell tumors with sarcomatous components: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 46 cases. Am J Surg Pathol, 31(9), 1356-1362.
12. **Ulbright TM (2005).** Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. Mod Pathol, **18 Suppl 2**, S61-79.
13. **Stamatiou K, Papadopoulos P, Perlepes G et al (2009).** Mixed germ cell tumor of the testicle with ravdomuosarcomatous component: a case report. Cases journal, **2**, 9299-9299.
14. **Ulbright TM, Loehrer PJ, Roth LM et al (1984)**. The development of non-germ cell malignancies within germ cell tumors. A clinicopathologic study of 11 cases. Cancer, 54(9), 1824-1833.

TỔN THƯƠNG VIÊM PHẢN ỨNG GIẢ SARCÔM: NHÂN BA TRƯỜNG HỢP VIÊM CÂN THỂ CỤC VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hồ Đức Thưởng*, Chu Thị Trang, Nguyễn Sỹ Lánh*, Nguyễn Thành Khiêm*, Trịnh Hồng Sơn***

TÓM TẮT

Tổn thương viêm phản ứng giả sarcôm là một nhóm tổn thương lành tính, đặc trưng bởi tăng sinh nguyên bào xơ cơ. Trong đó, viêm cân thể cục là tổn thương hay gặp nhất, thường ở vị trí nông dưới da vùng đầu mặt cổ, kích thước nhỏ dưới 5cm, ranh giới khá rõ, tiến triển nhanh, có thể có tiền sử chấn thương. Hình thái mô bệnh học dễ nhầm với sarcôm tế bào thoi, đặc điểm hóa mô miễn dịch thể hiện tính chất của nguyên bào xơ cơ, dương tính với SMA nhưng thường âm tính với Desmin. 03 trường hợp viêm cân thể cục được hồi cứu trong báo cáo của chúng tôi đều gặp ở người trẻ, vị trí nông vùng đầu mặt cổ, trong đó có 01 trường hợp bệnh nhân nữ, 27 tuổi, trong thời kỳ có thai, khối u sau gáy tiến triển nhanh, kích thước lớn (6,7cm), có chẩn đoán ban đầu nhầm với tổn thương ác tính.

Từ khóa: Tổn thương giả sarcôm, viêm cân thể cục, SMA.

SUMMARY

PSEUDOSARCOMATOUS LESIONS OF THE SOFT TISSUES: NODULAR FASCIIITIS, THREE CASES REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Pseudosarcomatous lesions of the soft tissues involved nodular fasciitis (NF), are benign lesions characterized by myofibroblastic proliferation. Although NF is rare, NF is the most common lesion of pseudosarcomatous in soft tissue. NF typically grows rapidly, measures always <5cm, well-circumscribed, occasionally related to previous trauma. Histopathological morphology is easily confused with the spindle cell sarcoma. Immunohistochemistry suggests a myofibroblastic differentiation (positive staining with SMA and often negative staining with Desmin). In this report, we describe the clinical and histological features of 3 cases in young adults, located in subcutaneous of head and neck; include 27-year old pregnant women with a tumor sized 6,7 cm in subcutaneous and grew rapidly, that underdiagnosed as a malignant lesion at the first time.

Key words: Pseudosarcomatous lesions, nodular fasciitis, SMA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương viêm phản ứng giả sarcôm là một nhóm tổn thương lành tính, đặc trưng bởi tăng sinh nguyên bào xơ cơ, trong đó viêm cân thể cục (Nodular fasciitis) là tổn thương hay gặp nhất. Viêm cân thể cục lần đầu tiên được mô tả vào năm 1955 bởi Konwaller và cộng sự, ban đầu các tác giả đặt tên là u xơ giả sarcôm dưới da (subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis), do các đặc điểm trên lâm sàng, hình thái mô bệnh học dễ chẩn đoán nhầm

**Bệnh Viện Hữu nghị Việt Đức*
***BSNT GPB khóa 43 ĐHY Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Hồ Đức Thưởng
Email: hoducthuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 20.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 5.11.2020
Ngày duyệt bài: 10.11.2020

với sarcôm [1]. Tổn thương này thường là khối ranh giới rõ, di động, kích thước thường dưới 2cm, tỉ lệ mắc giữa hai giới như nhau, trong độ tuổi từ 20-40, vị trí thường gặp ở các chi, đặc biệt mặt trước cánh tay, khoảng 10-20% ở vùng đầu và cổ [2], [3]. Tổn thương thường ở nông dưới da, cân, trong cơ, hoặc các vị trí ít gặp như nội mạch, sọ não, xương, trong da (intradermal). Hầu hết các trường hợp ở dưới da bắt gặp ở vị trí đầu và cổ [4].Ngoài viêm cân thể cục còn có một số tổn thương giả sarcôm khác như: viêm cân/viêm cơ tăng sinh, viêm cơ sinh xương, viêm cân thiếu máu, nốt tăng sinh tế bào thoi sau phẫu thuật…Ở đây, chúng tôi báo cáo 03 trường hợp viêm cân thể cục với **mục tiêu**: mô tả một số đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh của viêm cân thể cục và hồi cứu y văn các tổn thương viêm phản ứng giả sarcôm.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu nhóm ca bệnh và hồi cứu y văn.

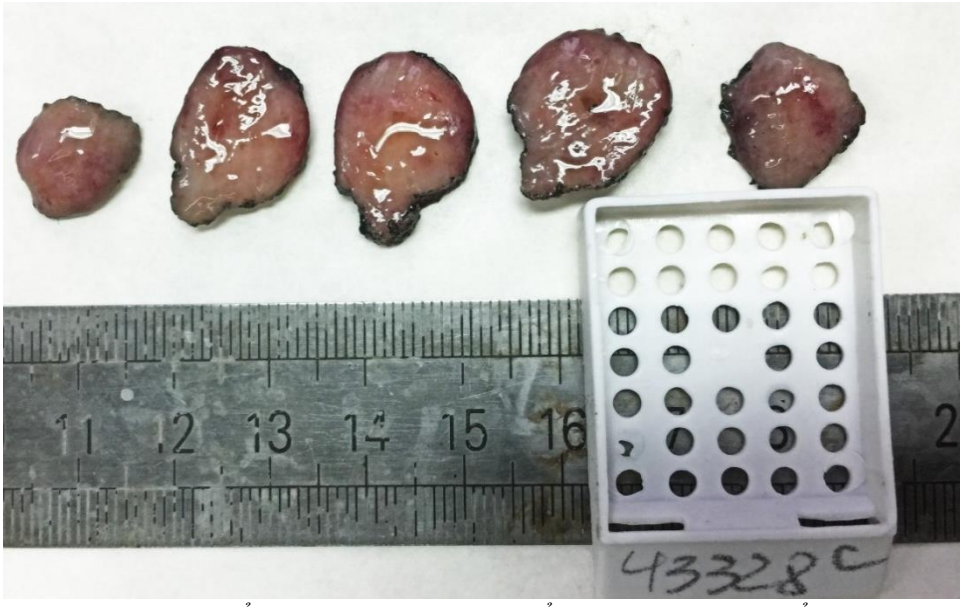
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Một số đặc điểm về lâm sàng và tổn thương

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và tổn thương

Đặc điểm	VD17-43009	VD17-43328	VD19-41645
Tuổi	27	8	31
Giới	Nữ	Nam	Nam
Vị trí	Chẩm gáy	Má	Sau gáy
Kích thước (mm)	67	20	17
Tiến triển	Nhanh	Nhanh	Nhanh
Tiền sử	Đang mang thai	Không	Không
Chẩn đoán ban đầu	Sarcôm cơ trơn	U mô bào xơ	Viêm cân thể cục
Hội chẩn Mỹ	Viêm cân thể cục	Viêm cân thể cục	

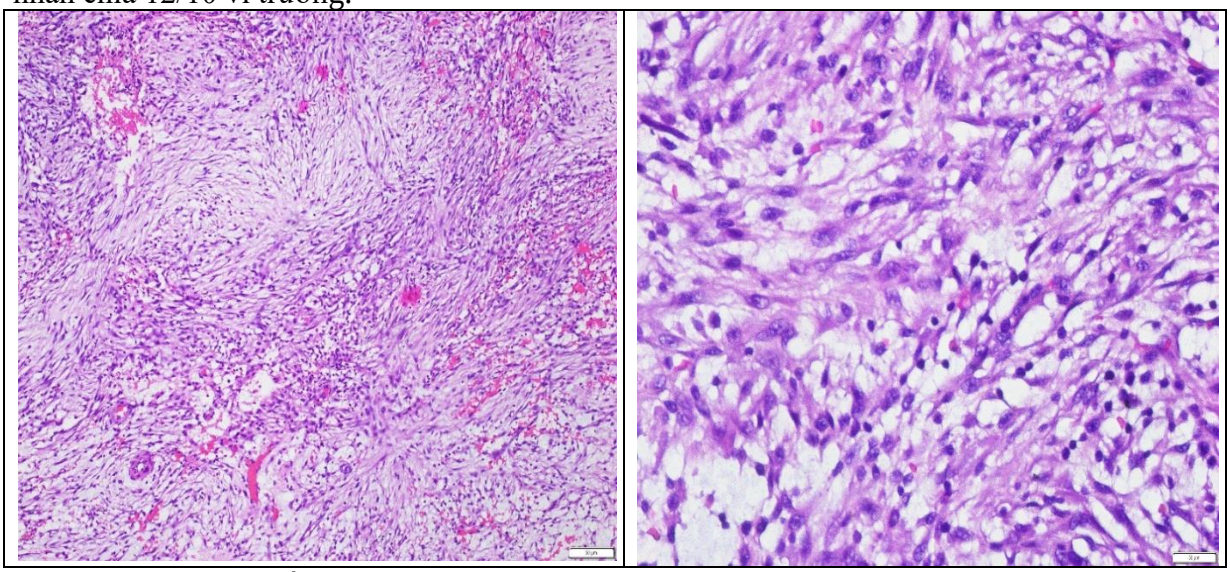
Nhận xét: Trong 3 trường hợp trên, đều gặp ở tuổi trẻ (từ 8 đến 31 tuổi), 02 trường hợp ở nam giới (chiếm 66,67%), đều gặp ở các vị trí nông vùng đầu mặt cổ, ranh giới khá rõ, kích thước thay đổi từ 17 đến 67 mm, mặt cắt qua mật độ mềm, bóng nhầy (Hình 3.1), đều có biểu hiện tiến triển nhanh trong vòng vài tuần. Bệnh nhân không rõ tiền sử chấn thương trước đó. Trong đó có 1 trường hợp, bệnh nhân có thai, kích thước tổn thương tăng nhanh (67 mm) trong thời gian mang thai.



Hình 3.1. *Hình ảnh đại thể bệnh nhân nam, 08 tuổi (VD17-43328): Tổn thương ở má, kích thước 20 mm, ranh giới khá rõ, không có vỏ, hồng mềm, hơi bóng nhầy.*

3.2 Đặc điểm vi thể

Cả 3 trường hợp đều có hình ảnh vi thể khá tương đồng, gồm các bó tế bào hình thoi tăng sinh dạng nguyên bào xơ cơ với nhân khá lớn, rải rác nhân không điển hình trên nền mô đệm dạng nhầy và các lympho bào, tương bào, bạch cầu đa nhân trung tính. Không thấy hoại tử u. Với trường hợp bệnh nhân mang thai, tế bào kích thước lớn, bào tương rộng, ưa toan, tỉ lệ nhân chia 12/10 vi trường.



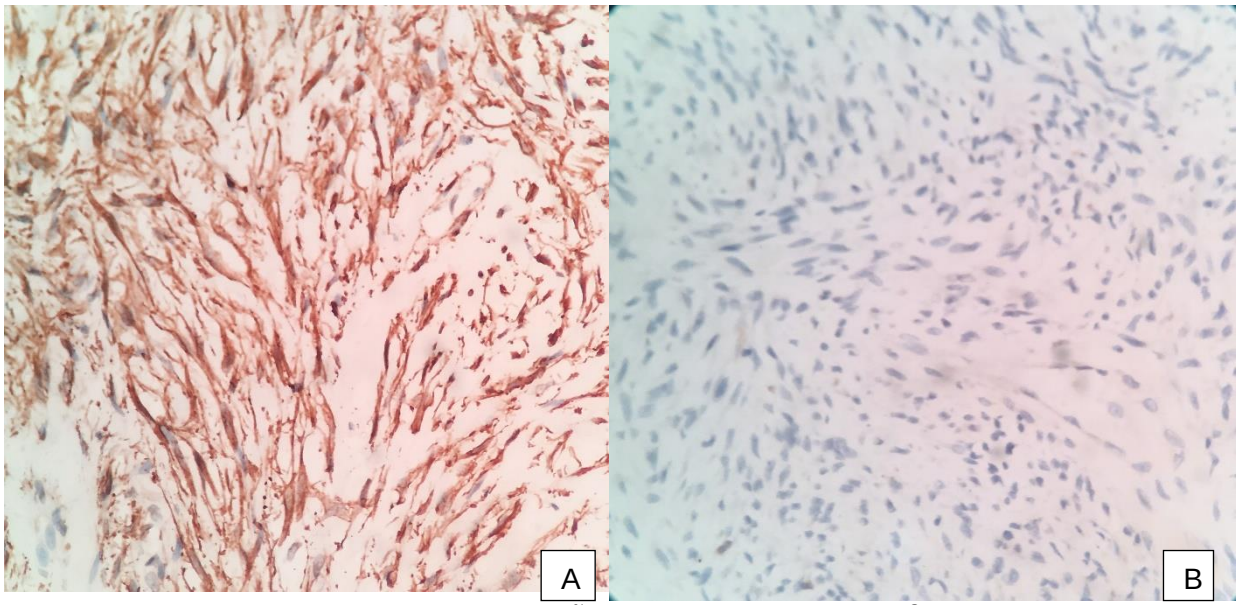
Hình 3.2. *Các bó tế bào hình thoi dạng nguyên bào xơ cơ, nhân khá lớn, hạt nhân rõ, bào tương ưa toan trên nền mô đệm dạng nhầy với các hồng cầu ngoại mạch, xâm nhập nhiều tế bào viêm mạn tính (tiêu bản HE, Mã số VD19-41645)*

3.3 Đặc điểm hóa mô miễn dịch (HMMD)

Bảng 3.2. Đặc điểm bộc lộ HMMD của tổn thương

	SMA	Desmin	HMGA2	ER/PR	S100	Ki67
VD17-43009	+	-	+	-	-	20%
VD17-43228	+	-	+		-	10%
VD19-41645	+	-	+		-	

Nhận xét: Cả 3 trường hợp đều thể hiện tính chất tăng sinh nguyên bào xơ cơ, biểu hiện giống cơ trơn với SMA dương tính nhưng Desmin âm tính. Các trường hợp đều bộc lộ HMGA2 và âm tính với S100. Ki67 bộc lộ tỷ lệ khá cao từ 10% đến 20%. Trường hợp bệnh nhân có thai (VD17-43009) được nhuộm ER/PR (-).



Hình 3.3. Nhuộm hóa mô miễn dịch trong viêm cân thể cục (A). Tế bào tổn thương dương tính với SMA; (B). âm tính với Desmin.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Một số đặc điểm chung

Viêm cân thể cục là tổn thương dạng đặc, không tái phát, di động dễ dàng, phát triển nhanh dưới da từ 1-12 tuần, kích thước từ 1-5cm. Trên đại thể, tổn thương thường dạng nốt tròn hoặc oval không có vỏ với ranh giới rõ ràng hoặc xâm nhập. Mặt cắt qua đa dạng từ dạng nhầy, xơ, đôi khi có nang hóa trung tâm. Viêm cân trong mạch đôi khi dạng nốt hoặc lốc xoáy (plexiform). Viêm cân vùng sọ mặt đặc trưng với ranh giới rõ, cắt qua xơ dai đến cứng chắc có vùng xen lẫn dạng nhầy, nang hóa ở giữa [5]. 03 trường hợp trong báo cáo của chúng tôi, đều gặp ở bệnh nhân trẻ, ở vị trí nông vùng đầu mặt cổ với ranh giới khá rõ, trường hợp bệnh nhân mang thai khối u tiến triển nhanh với kích thước lớn 6,7cm.

4.2 Đặc điểm vi thể

Theo mô tả trong định nghĩa về hình thái mô bệnh học của tổ chức y tế thế giới (WHO) cho thấy tổn thương viêm cân thể cục có mật độ tế bào cao, đặc trưng bởi các tế bào hình thoi dạng nguyên bào xơ cơ hoặc nguyên bào xơ chưa trưởng thành sắp xếp thành bó trong mô đệm dạng nhầy. Đôi khi có thể thấy các tế bào dạng hủy cốt bào, hồng cầu, lympho bào ngoại bào. Tỷ lệ nhân chia nhiều, có tài liệu ghi nhận 10 nhân chia/10 vi trường phóng đại lớn, nhưng không có nhân chia không điển hình. Cả 3 trường hợp trong báo cáo này đều có hình ảnh tổn thương tăng sinh nguyên bào xơ cơ với các tế bào hình thoi, nhân lớn, hạt nhân rõ, bào tương ưa toan, trường hợp bệnh nhân mang thai có tỷ lệ nhân chia cao (12 nhân chia/10 vi trường). Ngoài ra, những trường viêm cân trong mạch, vùng sọ mặt có hình thái tương tự như viêm cân thể cục, nhưng thường có nhiều tế bào dạng hủy cốt bào. Viêm cân trong mạch với hình thái đa dạng từ nổi trội thành phần ngoài mạch đến nổi trội thành phần nội mạch. Dị sản xương có thể gặp trong viêm cân thể cục, viêm cân xương hóa và viêm cân vùng sọ mặt [5].

4.3 Hóa mô miễn dịch

Nhuộm SMA và Actin thường dương tính mạnh và lan tỏa, Desmin ít khi dương tính. CD68 (+) với tế bào giống hủy cốt bào, đôi khi là tế bào hình thoi. Keratin và S100 thường âm tính. SMA thường dương tính mạnh và lan tỏa với tổn thương ở đầu - cổ, ở vị trí khác dương tính ổ, mảng [5]. Trường hợp bệnh nhân có thai do khối u kích thước lớn, tỷ lệ nhân chia cao, SMA dương tính lan tỏa nên lúc đầu chúng tôi chẩn đoán nhầm là sarcôm cơ trơn; tại thời điểm chẩn đoán ban đầu chúng tôi đã hết hóa chất Desmin và H-caldesmon, do đó chúng tôi đã gửi hội chẩn ở Mỹ và cho kết quả là viêm cân thể cục, thời gian sau chúng tôi đã cho nhuộm lại dấu ấn Desmin cho kết quả âm tính. Cũng trên trường hợp bệnh nhân có thai nàychúng tôi nhuộm ER/PR âm tính nhưng có một số trường hợp được báo cáo về viêm cân thể cục ở phụ nữ mang thai cũng cho thấy sự ảnh hưởng của hormon góp phần làm tăng nhanh kích thước của u, cụ thể hormon Estrogen tác động lên kích thước nguyên bào xơ, tế bào cơ trơn tăng sinh nhanh hơn [6].

4.4 Sinh học phân tử (Gen)

Do hình thái mô bệnh học, HMMD không đặc hiệu với tổn thương viêm cân thể cục nên Erickson-Johnson và cộng sự (2011) ghi nhận sự bộc lộ mạnh gen USP6 ở tổn thương viêm cân thể cục [7]. Gen USP6 ban đầu được nghiên cứu ở những tổn thương nang xương phình mạch, và trên thực tế hai tổn thương này đều được cho rằng tổn thương phản ứng hơn là tổn thương tân sản u. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang đánh giá sự bộc lộc của USP6 trong những trường hợp hình thái học khó giúp chẩn đoán chính xác hơn, với độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 100% [8].

4.5 Điều trị

Có 2 cách thức điều trị viêm cân thể cục là điều trị nội khoa không phẫu thuật và điều trị phẫu thuật. Phẫu thuật lấy bỏ hết tổn thương và theo dõi lâm sàng sau điều trị chặt chẽ được khuyến cáo ở tất cả các trường

hợp.Tuy nhiên ở vị trí mặt, phải đảm bảo lấy hết tổn thương và để lại sẹo tối thiểu thì điều trị ngoại khoa là thách thức. Do vậy với tổn thương ở mặt thì điều trị không phẫu thuật khi loại trừ hoàn toàn tổn thương ác tính được khuyến cáo hơn. Cách điều trị là tiêm Triamcinolone vào trong tổn thương (TA ILI) với tần suất 2-3 lần mỗi 4 tuần. Trong trường hợp tổn thương viêm cân thể cục sớm với tăng sinh nguyên bào xơ, mô đệm dạng nhầy, điều trị bằng laser làm giảm kích thước của tổn thương. Laser CO2 tạo ra các lỗ kim trên bề mặt tổn thương kết hợp với TA ILI làm co rút mô, giảm kích thước và tái tạo collagen ở da. Trong nghiên cứu hồi cứu chỉ ra rằng kết quả thẩm mỹ vượt trội của phương pháp, giúp tăng sự hài lòng của bệnh nhân sau điều trị [9].

4.6 Chẩn đoán phân biệt

- **Bệnh u xơ cứng (Desmoid fibromatosis):** tổn thương kích thước lớn, xâm nhập. Trên vi thể là các bó nguyên bào xơ cơ hoặc nguyên bào xơ kéo dài, mô đệm nổi trội mạch máu giãn rộng, đôi khi có vùng dạng nhầy giả viêm cân thể cục. Nhuộm HMMD nhân tế bào u dương tính β-catenin trong 70% các trường hợp.

- **U nguyên bào xơ cơ viêm (Inflammatory myofibroblastic tumor):** Là tổn thương viêm mạn tính nên có thành phần tương bào, kích thước u thường lớn hơn viêm cân thể cục, HMMD với ALK dương tính 50% số trường hợp.

- **Sarcôm cơ trơn:** Tế bào u nhân đa hình, tăng sắc, sắp xếp thành các bó đan xen lẫn nhau, HMMD dương tính SMA, Desmin, H-Caldesmon

- **Ngoài ra cần chẩn đoán phân biệt với một số tổn thương viêm giả sarcôm khác.**

4.7 Một số tổn thương giả sarcôm khác

- **Viêm cơ tăng sinh (Proliferative fasciitis/ Myositis):** Vị trí gặp tổn thương thường ở chi trên, đặc biệt cánh tay, sau đó chi dưới, thân. Theo định nghĩa là tổn thương dưới da, viêm cơ tăng sinh trong cơ vân. U thường tiến triển nhanh trong 2 tháng, kích thước u dưới 3cm. Viêm cân cơ tăng sinh đều gồm các nguyên bào xơ cơ, nhưng có thể gặp các tế bào dạng hạch thần kinh với tế bào lớn nhân tròn, hạt nhân rõ, bào tương rộng trung tính hoặc ưa kiềm, nhiều nhân chia nhưng không có nhân chia bất thường trên nền mô đệm dạng nhầy hoặc collagen hóa, ranh giới u thường xâm lấn, không rõ. Ngoài ra có thể hoại tử điểm, phản ứng viêm cấp hoặc dị sản xương chuyển thành viêm cơ xương hóa. HMMD tương đồng với viêm cân thể cục: dương tính với SMA, Actin, âm tính với desmin.

- **Viêm cơ xương hóa (Myositis Ossificans - MO):** Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh thay đổi theo giai đoạn tiến triển của tổn thương. Ở giai đoạn sớm từ 1-2 tuần, tổn thương thường sưng và đau, tương tự như viêm cân thể cục, Xquang và CT của MO thường căng tròn, phù nề, trong khi MRI cho thấy tín hiệu không đồng nhất hoặc tăng tín hiêu ở thì T2, sau 2-6 tuần sẽ có hình ảnh lắng đọng canxi rõ ràng ở vùng ngoại vi. Ở viêm cân thể cục, sự lắng đọng

canxi thường phân bố ngẫu nhiên, nhưng sau thời gian dài thì tổn thương thường cứng, có ranh giới rõ, giống với MO. Đại thể MO là khối hình trứng, ranh giới rõ, cắt qua có hình ảnh xuất huyết nâu bóng ở trung tâm và xám trắng chắc ở ngoại vi. Kích thước tổn thương thường từ 2-12cm, trung bình thường 5cm. Trên vi thể, MO đặc trưng bởi viền tăng sinh nguyên bào xơ và các thành phần tạo xương. Ở giai đoạn sớm, MO thường giàu tế bào hình thoi dạng nguyên bào xơ, phân bố ngẫu nhiên hoặc thành các bó ngắn giống viêm cân thể cục, nhiều nhân chia. Mô đệm dạng nhầy giàu mạch máu, chứa nhiều sợi tơ huyết, hồng cầu ngoại mạch, tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào, và các tế bào cơ tổn thương. Ở ngoại vi, bao quanh tổn thương là thành phần nguyên bào xơ, hợp nhất với các bè hoặc các dải xương chưa trưởng thành. Trong viêm cân thể cục, thành phần xương thường phân bố ngẫu nhiên khắp tổn thương. HMMD, MO dương tính với Desmin, Actin, SMA.

- **Viêm cân thiếu máu (Ischemic Fasciitis):** Vị trí thường ở gốc chi, vùng xương cùng hoặc vùng mấu chuyển lớn, tuy nhiên có thể gặp ở thành ngực hoặc lưng. Tổn thương thường phát triển ở hạ bì, xâm lấn trung bì, mô gân hoặc cơ vân. Trên lâm sàng thường dạng khối, không đau, kích thước trung bình khoảng 4,7cm, diện cắt qua xơ trắng hoặc vàng nâu với vùng trung tâm hoại tử hoặc dạng nang. Trên vi thể, trung tâm của tổn thương thường nghèo tế bào, hoại tử hoặc thoái hóa dạng tơ huyết, có thể kèm tạo nang và thường được bao quanh bởi một mô dạng mô hạt với sự tăng sinh mạch máu, nguyên bào xơ/xơ cơ, rải rác một vài tế bào giống hạch thần kinh tương tự như viêm cơ tăng sinh. Mô đệm có thể xơ, kính hóa hoặc dạng nhầy, có thể gặp các mạch máu thành kính hóa hoặc lòng chứa máu đông. HMMD: SMA, Desmin có thể dương tính, gợi ý nguồn gốc nguyên bào xơ/xơ cơ.

- **Tăng sinh tế bào thoi sau phẫu thuật:** Tổn thương thường quan sát ở vùng dưới niêm mạc của bàng quang, âm đạo, tiền liệt tuyến, nội mạc tử cung, thanh quản và khoang miệng, có thể tự khởi phát hoặc sau can thiệp phẫu thuật. Trên vi thể quan sát thấy tế bào nguyên bào sợi hình thoi xếp thành các bó, bào tương trung tính, nhân không đều có hạt nhân. Nhân chia có thể có nhiều, nhưng không thấy nhân chia không điển hình. Mô đệm tăng sinh nhiều mao mạch, có vùng dạng nhầy, phù nề. Các tế bào dương tính với Vimentin, Actin, đôi khi có cả Desmin, Cytokeratin. ALK1 thường dương tính trong 50% trường hợp. Chẩn đoán phân biệt đưa ra thường là ung thư biểu mô tế bào hình thoi, sarcôm cơ trơn, sarcôm cơ vân. Tuy nhiên, các đặc điểm như tế bào sắp xếp như ruy băng, mô đệm dạng nhầy, xâm nhập nhiều tế bào viêm, và không tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn có thể gợi ý tổn thương tăng sinh nguyên bào xơ cơ giả sarcôm.

V. KẾT LUẬN

Các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của viêm cân thể cục nói riêng và tổn thương viêm phản ứng giả sarcôm nói chung đôi khi

có thể biểu hiện giả một sarcôm phần mềm, dẫn đến chẩn đoán sai lệch và điều trị quá mức cho bệnh nhân. Mặc dù là tổn thương hiếm gặp nhưng với những trường hợp có tổn thương ở vùng đầu mặt cổ, ngay dưới da, lâm sàng tiến triển nhanh, kích thước nhỏ, có thể liên quan đến tiền sử chấn thương trước đó, biểu hiện vi thể tăng sinh nguyên bào xơ cơ, thì nên nghĩ tới tổn thương viêm cân thể cục hơn là tổn thương ác tính mô mềm. Đặc biệt, cần lưu ý với những trường hợp có thai, kích thước khối u có thể rất lớn và rất dễ nhầm với sarcôm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Konwaler B.E., Keasbey L., và Kaplan L. (1955).** Subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis (fasciitis). Am J Clin Pathol, **25**(**3**), 241–252.
2. **Tay Y.K. và Tan S.H. (2000).** A subcutaneous nodule on the face. Pediatr Dermatol, **17**(**6**), 487–489.
3. **Kang S.-K., Kim H.-H., Ahn S.-J. và cộng sự. (2002).** Intradermal nodular fasciitis of the face. J Dermatol, **29**(**5**), 310–314.
4. **Lai F.M. và Lam W.Y. (1993).** Nodular fasciitis of the dermis. J Cutan Pathol, **20**(**1**), 66–69.
5. **Jo V.Y. và Fletcher C.D.M. (2014).** WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. Pathology (Phila), **46**(**2**), 95–104.
6. **Anand A., Tsapakis E.M., Narvani A.A. và cộng sự. (2007).** "Pseudosarcoma" in a pregnant woman. World J Surg Oncol, **5**, 7.
7. **Erickson-Johnson M.R., Chou M.M., Evers B.R. và cộng sự. (2011).** Nodular fasciitis: a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. Lab Investig J Tech Methods Pathol, **91**(**10**), 1427–1433.
8. **Shin C., Low I., Ng D. và cộng sự. (2016).** USP6 gene rearrangement in nodular fasciitis and histological mimics. Histopathology, **69**(**5**), 784–791.
9. **Oh B.H., Kim J., Zheng Z. và cộng sự. (2015).** Treatment of Nodular Fasciitis Occurring on the Face. Ann Dermatol, **27**(**6**), 694–701.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC, SỰ BỘC LỘ DẤU ẤN STAT6 VÀ CD34 TRÊN 62 TRƯỜNG HỢP U XƠ ĐƠN ĐỘC TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Hồ Đức Thưởng*, Nguyễn Thị Luân, Nguyễn Sỹ Lánh*, Lê Đình Roanh*****

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân loại typ mô bệnh học, mô tả đặc điểm hóa mô miễn dịch với dấu ấn STAT6 và CD34 của u xơ đơn độc

Phương pháp nghiên cứu: khảo sát hồi cứu trên số lượng 62 bệnh nhân có chẩn đoán u xơ đơn độc tại bệnh viện Việt Đức.

Kết quả: U xơ đơn độc ác tính chiếm tỷ lệ 24,4% và thường gặp ở vị trí màng não (36,4%) với p<0,05. STAT6 có độ nhạy rất cao với u xơ đơn độc chiếm 96,8%, với cường độ bộc lộ từ vừa đến mạnh và tỷ lệ tế bào bộc lộ chủ yếu dưới 25%, không có sự khác biệt giữa typ ác tính và typ thông thường. CD34 dương tính 85,5% các trường hợp, tỷ lệ dương tính giảm dần ở nhóm ác tính với p < 0,05.

Kết luận: Chẩn đoán u xơ đơn độc dễ dàng hơn bởi sự biểu hiện gần như tuyệt đối của dấu ấn STAT6 và giúp phân loại nhóm u này. U xơ đơn độc ác tính (chỉ số nhân chia > 4 nhân chia/10 vi trường ở độ phóng đại lớn) thường gặp ở vị trí màng não và giảm tỷ lệ dương tính với CD34.

**Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh Viện Hữu nghị Việt Đức*

***Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng*

****Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư*

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Đức Thưởng

Email: hoducthuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.9.2020

Ngày phản biện khoa học: 14.11.2020

Ngày duyệt bài: 15.11.2020

SUMMARY

PATHOHISTOLOGICAL, STAT6 AND CD34 IMMUNOSTAIN OF SOLITARY FIBROUS TUMOURS ON 62 CAS FROM VIET DUC HOSPITAL

Purpose: Decribes characteristies of pathohistology, immunohistochemistry (STAT6 and CD34) of solitary fibrous tumours

Study methods: Retrospective study on 62 cases of solitary fibrous tumours from Viet Duc hospital.

Results: Malignant solitary fibrous tumors accounts for 24.4% and is more common in the meninges (36.4%) (p < 0.05). STAT6 has a very high sensitivity (96.8%), with moderate to severe exposure and a predominantly 25% cell exposure, no difference between malignant and non-malignant types (p < 0,05). CD34 positive in 85.5% of cases, the positive rate decreased in the malignant group (p < 0.05).

Conclusion: The diagnosis of solitary fibrous tumour is facilitated by the almost constant immuno-expression of STAT6, and this justifies their common classification. Malignant solitary fibrous tumours (a mitotic index > 4/10 high power fields) are more common in the meninges and decrease the rate of positive for CD34.

Từ khóa: u xơ đơn độc, STAT6, CD34, solitary fibrous tumours.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U xơ đơn độc (UXĐĐ) là loại u trung mô hếm gặp có nguồn gốc từ nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ với đặc trưng về hình

thái học bao gồm các cấu trúc mạch máu thành mỏng, chia nhánh, giống cấu trúc u tế bào quanh mạch (UTBQM) [1]. UXĐĐ được phát hiện lần đầu tiên ở màng phổi. Tuy nhiên, qua thời gian nhận thấy ngoài màng phổi thì có thể gặp UXĐĐ ở hầu hết các vị trí giải phẫu trong cơ thể. Trong thực hành lâm sàng UXĐĐ được chia thành 3 thể lâm sàng kinh điển đó là: UXĐĐ màng phổi, UTBQM/UXĐĐ màng não, UXĐĐ mô mềm ngoài màng phổi [2]. Trước đây có những hạn chế trong chẩn đoán và phân loại UXĐĐ do việc đánh giá chủ yếu dựa vào đặc điểm mô bệnh học. Tuy nhiên, một đặc tính gen hợp nhất NAB2-STAT6 của khối u dạng UXĐĐ đã được xác định vào năm 2013 [1-3]. Sự hợp nhất gen này cũng thấy ở các trường hợp UTBQM, vì thế trong phân loại của tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) năm 2013 về các u mô mềm, TCYTTG 2015 về u màng phổi, TCYTTG 2016 về u hệ thần kinh trung ương đã hợp nhất UXĐĐ và UTBQM thành một nhóm thống nhất [1-4-5]. Chẩn đoán xác định UXĐĐ thông qua việc đánh giá sự hợp nhất gen NAB2-STAT6. Đánh giá này có thể được đơn giản hóa bằng cách nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) với dấu ấn STAT6 [6]. Do tính hiếm gặp của UXĐĐ và vai trò quan trọng của STAT6, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: 1. Phân loại typ mô bệnh học u xơ đơn độc; 2. Xác định tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn miễn dịch STAT6, CD34 ở u xơ đơn độc và đối chiếu với typ mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 62 trường hợp được chẩn đoán là UXĐĐ hoặc UTBQM tại Bệnh viện Việt Đức trong thời gian từ tháng 1/2016 đến hết tháng 6/2018, còn khối nến và đủ bệnh phẩm để nhuộm HMMD.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu

Cỡ mẫu: Lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

Quy trình nghiên cứu: Nhuộm HE thường quy, đánh giá các đặc điểm theo tiêu chuẩn u mô mềm của TCYTTG năm 2013; u hệ thần kinh trung ương của TCYTTG 2016; u tim phổi tuyến ức của TCYTTG 2015. Phân typ MBH thành hai nhóm chính là UXĐĐ ác tính và UXĐĐ typ thông thường. Nhuộm HMMD với STAT6 và CD34 trong tất cả các trường hợp bệnh. Đánh giá bộc lộ dấu ấn STAT6: Mức độ bộc lộ dấu ấn STAT6 được phân độ theo số lượng nhân tế bào dương tính: 0 = dưới 5%; 1+ = 5 đến 25%; 2+ =26 đến 50%; 3+ =51 đến 75%, 4+ = 76 đến 100% [7]. Cường độ bắt màu dấu ấn STAT6 được phân thành 3 mức độ: yếu, vừa, mạnh [7]. CD 34 dương tính với bào tương tế bào u. Với những trường hợp khó chẩn đoán có thể nhuộm HMMD với các dấu ấn phù hợp tùy vị trí u để chẩn đoán phân biệt. Gửi hội chẩn một số trường hợp khó ở trung tâm giải phẫu bệnh nước ngoài (Mỹ).

Phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu và kết quả thu thập trong nghiên cứu được nhập và xử lý trên máy tính bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0 với các thuật toán thống kê: tính tần suất, tỷ lệ %, trung bình, so sánh trung bình, so sánh tỷ lệ %.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Một số đặc điểm chung

Giới: Trong tổng số 62 trường hợp UXĐĐ nghiên cứu, có 45,2% là nam, 54,8% là nữ giới, tỷ lệ nam/nữ =1/1,1; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p = 0,513.

Tuổi: Tuổi trung bình của nam là 44,2 ± 14,3 và nữ là 46,76 ± 13,5 tuổi. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là trên 55 tuổi chiếm 30,6%, nhóm tuổi gặp ít nhất là nhỏ hơn 20 tuổi (chiếm tỷ lệ 4,8%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,537.

Đặc điểm về vị trí u: UXĐĐ ở màng não chiếm tỷ lệ lớn nhất 33/62 ca chiếm 53,2%, tiếp đến là UXĐĐ mô mềm ngoài màng phổi 24/62 ca chiếm 38,7%, UXĐĐ ở màng phổi có tỷ lệ thấp nhất chiếm 8,1% (5/62).

Kích thước u: Kích thước trung bình các khối u là 5,2 ± 4,4cm (0,8 - 27cm). Nhóm u có kích thước dưới 5cm có tỷ lệ 67,7% lớn hơn so với các khối u có kích thước ≥ 5cm có tỷ lệ 32,3%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,01.

3.2 Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm chung: u được cấu tạo bởi các tế hình thoi trên nền mô đệm giàu collagen và mạch máu chia nhánh (typ thông thường) hoặc các tế bào có nhân tròn – bầu dục bao quanh mạch với mô đệm nghèo collagen gợi hình ảnh UTBQM (typ giàu tế bào – ác tính - gặp nhiều ở vị trí màng não). Các đặc điểm nhân chia, hoại tử, tăng mật độ tế bào, nhân không điển hình thường gặp ở các trường hợp ác tính.

Phân nhóm typ MBH: Phân nhóm UXĐĐ typ thông thường (lành tính) và ác tính dựa vào số lượng nhân chia đếm trên 10 vi trường ở độ phóng đại lớn.

Bảng 3.1. Phân nhóm MBH typ thông thường và ác tính dựa vào tỷ lệ nhân chia:

Nhóm MBH	n	Tỷ lệ (%)
Thông thường (≤ 4 nhân chia)	45	72,6
Ác tính (> 4 nhân chia)	17	27,4
Tổng	62	100

Nhận xét: trong nghiên cứu có 72,6% UXĐĐ typ thông thường lớn hơn tỷ lệ UXĐĐ ác tính 27,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Phân bố nhóm typ MBH theo vị trí u:

Bảng 3.2: Phân bố nhóm typ MBH theo vị trí u:

Nhóm MBH	Thông thường	Ác tính
UXĐĐ màng phổi	4	1
UXĐĐ mô mềm	20	4
UXĐĐ /UTBQM màng não	21	12
Tổng	45	17

Nhận xét: UXĐĐ màng não có tỷ lệ ác tính rất cao 36,4% (12/33); lớn hơn rất nhiều tỷ lệ ác tính ở nhóm UXĐĐ màng phổi và UXĐĐ mô mềm. 17 trường hợp UXĐĐ ác tính trong nghiên cứu có tới 12 trường hợp gặp ở màng não (chiếm tới 70,6%), còn lại gặp ở các vị trí khác như màng phổi, mô mềm ngoài màng phổi (thận, chi, gan, sau phúc mạc…), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.3 Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Dấu ấn STAT6: Tất cả các trường hợp đều bộc lộ cường độ nhuộm màu nhân dấu ấn STAT6 từ vừa đến mạnh, trong đó tới

91,9% các trường hợp bộc lộ cường độ mạnh.

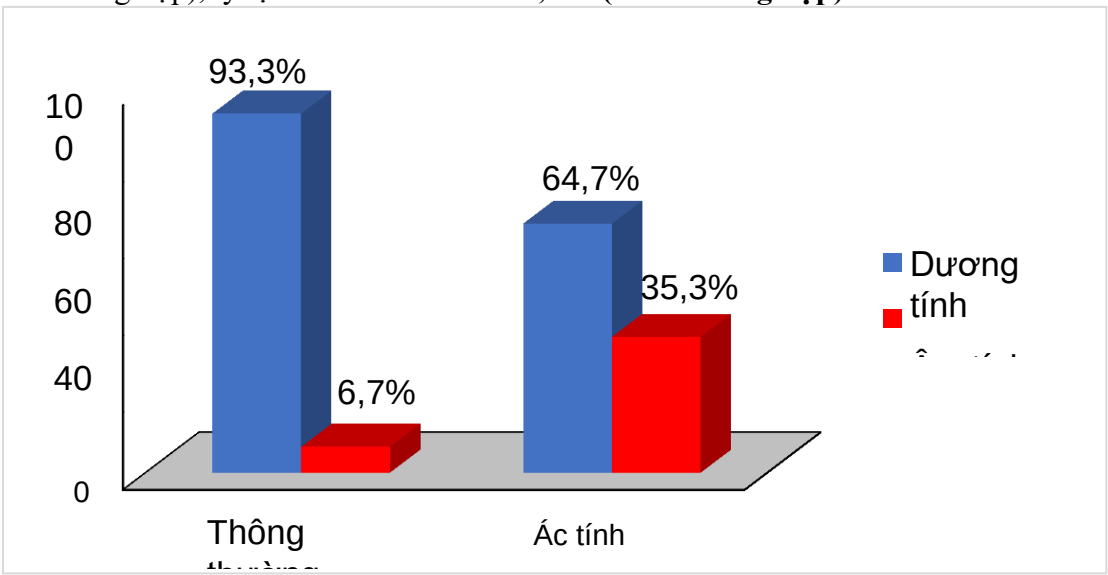
Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn STAT6: Các khối u trong nghiên cứu có tỷ lệ dương tính với dấu ấn STAT6 rất cao (96,8%). Mức bộc lộ 1+ chiếm tỷ lệ cao nhất 66,1%; mức độ 2+ chiếm 19,4%; mức độ 3+ chiếm 11,3%; không có trường hợp nào 4+; 2 trường hợp âm tính chiếm 3,2%. Nhóm u có STAT6 dương tính ≤ 50% chiếm tỷ lệ 88,7%; nhóm STAT6 > 50% chiếm tỷ lệ 11,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Bảng 3.3. Mức độ bộc lộ STAT6 giữa hai nhóm typ MBH thông thường và ác tính:

Mức độ bộc lộ	Nhóm thông thường	Nhóm ác tính
0	1 (2,2%)	1 (5,9%)
1+	33 (73,3%)	8 (47,0%)
2+	9 (20,0%)	3 (17,6%)
3+	2 (4,5%)	5 (29,5%)
Tổng	**45 (100%)**	**17 (100%)**

Nhận xét: Tỷ lệ âm tính với dấu ấn STAT6 ở nhóm UXĐĐ ác tính là 5,9% cao hơn tỷ lệ âm tính ở nhóm typ thông thường (2,2%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Cả hai nhóm UXĐĐ typ thông thường và ác tính đều có mức độ bộc lộ dấu ấn STAT6 ở mức 1+ là cao nhất, lần lượt là 73,3% và 47,0%. Nhóm UXĐĐ ác tính có mức độ bộc lộ dấu ấn STAT6 ở mức 3+ là 29,5%, lớn hơn tỷ lệ ở nhóm thông thường (4,5%).

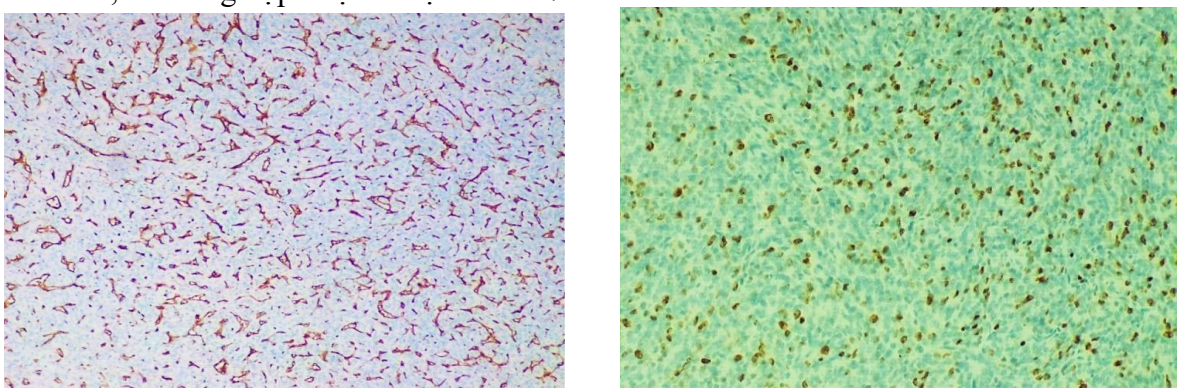
Dấu ấn CD34: Dấu ấn CD34 có độ nhạy cao với UXĐĐ, tỷ lệ u dương tính chiếm 85,5% (53/62 trường hợp), tỷ lệ u **âm tính chiếm 14,5% (9/62 trường hợp).**



Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ bộc lộ CD34 trong 2 nhóm typ MBH thông thường và ác tính.

Nhận xét: Tỷ lệ nhóm UXĐĐ typ thông thường dương tính với dấu ấn CD34 là 93,3% (42/45 trường hợp) lớn hơn tỷ lệ dương tính với dấu ấn CD34 của nhóm UXĐĐ ác tính (64,4%; 11/17 trường hợp); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Các dấu ấn khác: Trong nghiên cứu còn sử dụng một số dấu ấn HMMD khác để chẩn đoán phân biệt: 30 trường hợp được nhuộm dấu ấn SMA; 2 trường hợp được nhuộm dấu ấn calretinin; 2 trường hợp được nhuộm CD117. Tất cả đều âm tính.



Hình 3.1. Trái: VD18-02029, CD34 X 100, các tế bào u âm tính, chỉ tế bào nội mô mạch máu dương tính; Phải:VD17-42815, STAT6 X 200, 30% tế bào u dương tính nhân với cường độ mạnh.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Một số đặc điểm chung

Đặc điểm về giới: Khảo sát về sự phân bố giới tính của bệnh nhân UXĐĐ trong nghiên cứu của chúng tôi thấy u xuất hiện ở cả hai giới tính là như nhau (nam/nữ là 1/1,1). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác. Tác giả Demicco và cộng sự nghiên cứu 103 trường hợp UXĐĐ thì có 51 bệnh nhân nam (chiếm tỷ lệ 49,5%) [8].

Đặc điểm về tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi, UXĐĐ có độ tuổi mắc bệnh rất rộng, nhỏ nhất là 14 tuổi, lớn nhất là 69 tuổi, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 45,6 ± 13,8 tuổi. Kết quả này cho thấy độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tuổi trung bình trong các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo tác giả Demicco và cộng sự, nhóm người bệnh UXĐĐ trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 56,4 tuổi (từ 31 đến 78 tuổi) [8]. Sự khác biệt này có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 32 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 51,6%) gặp ở màng não. Đây là vị trí gây nên các triệu chứng lâm sàng khiến bệnh nhân đến cơ sở y tế khám bệnh sớm hơn ở các cơ quan khác.

Đặc điểm vị trí: Trong 3 nhóm UXĐĐ (phân theo lâm sàng) thì vị trí màng não có tỷ lệ cao nhất 53,2% (33/62 trường hợp), tiếp đến là mô mềm 38,7% (24/62 trường hợp), UXĐĐ màng phổi chiếm tỷ lệ ít nhất 8,1% (5/62 trường hợp). Kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu về UXĐĐ ở đa cơ quan khác trên thế giới. DeVito và cộng sự nghiên cứu 82 UXĐĐ thấy có 28 trường hợp ở màng phổi/phổi (chiếm tỷ lệ 34%); 23 trường hợp ở ổ bụng/khung chậu (chiếm 28%); chỉ có 13 trường hợp (chiếm tỷ lệ 16%) u ở da và mô mềm; không ghi nhận trường hợp nào UXĐĐ/UTBQM ở màng não [9]. Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về thời gian, nơi tiến hành nghiên cứu. Bệnh viện Việt Đức là nơi tiến hành nhiều ca mổ về u não – màng não.

Kích thước u: Kích thước trung bình của các khối u trong nhóm nghiên cứu của chúng

tôi là 5,2 ± 4,4 cm (0,8 – 27 cm), thấp hơn so với các tác giải khác. Tác giả Demicco và cộng sự nghiên cứu ghi nhận các khối u có kích thước từ 1 đến 40 cm (trung bình là 10,3 cm) [8]. Sự khác biệt này do nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân u ở vị trí màng não, u gây biểu hiện lâm sàng sớm khi kích thước dưới 5 cm.

4.2 Đặc điểm mô bệnh học

Việc phân loại UXĐĐ thành hai nhóm là UXĐĐ thông thường và UXĐĐ ác tính trên MBH rất có giá trị. Nó giúp các nhà lâm sàng đưa ra phương pháp điều trị hiệu quả nhất cũng như giúp tiên lượng sự tiến triển của khối u. Theo phân loại các u thuộc hệ thần kinh trung ương của TCYTTG năm 2016, UXĐĐ/UTBQM độ I được coi là tổn thương lành tính hoàn toàn và chỉ cần phẫu thuật cắt bỏ u trong khi đó các khối UXĐĐ/UTBQM độ II và III được xếp vào nhóm ác tính và được điều trị xạ trị hay hóa chất bổ sung sau khi phẫu thuật cắt bỏ u [5]. Các tiêu chuẩn ác tính trên MBH bao gồm: tăng chỉ số nhân chia (>4 nhân chia trên 10HPFs), mật độ tế bào cao, nhân tế bào không điển hình, hoại tử u. Đã có nhiều nghiên cứu ở nước ngoài áp dụng các tiêu chuẩn khác nhau để phân nhóm ác tính của UXĐĐ. Tác giả England và cộng sự nghiên cứu UXĐĐ vào năm 1989 đã phân loại ác tính dựa trên sự xuất hiện ít nhất một trong số 4 đặc điểm nêu trên nhận thấy trong 223 trường hợp UXĐĐ có 82 trường hợp ác tính [10]. Trong 169 trường hợp (tất cả đều được điều trị ban đầu bằng phẫu thuật cắt bỏ u) được theo dõi dọc nhận thấy 96/98 UXĐĐ thông thường được điều trị triệt để; trong khi đó 39/71 (55%) u ác tính có xâm nhập, tái phát hoặc di căn [10]. Theo phân loại của TCYTTG các u hệ thần kinh trung ương thì tiêu chuẩn tăng chỉ số nhân chia là tiêu chuẩn quan trọng nhất, UXĐĐ/UTBQM được xếp vào nhóm ác tính khi và chỉ khi có > 4 nhân chia/10HPFs [5]. Những đặc điểm MBH khác được xem như yếu tố phụ h ỗ trợ chẩn đoán ác tính. Phương pháp phân loại này đã chia quần thể nghiên cứu thành hai nhóm UXĐĐ thông thường và ác tính với thời gian sống thêm tương ứng là 284 tháng và 55 tháng với tỉ lệ sống thêm 5 năm tương ứng là 89% và 55% [11]. Chúng tôi cũng sử dụng tiêu chuẩn tăng chỉ số nhân chia (>4 nhân chia/10HPFs) để phân nhóm nghiên cứu thành hai nhóm MBH thông thường và ác tính.

Trong 62 trường hợp UXĐĐ có 45 trường hợp UXĐĐ thông thường (chiếm 72,6%), 17 trường hợp ác tính (27,4%). Tỷ lệ ác tính trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả khác ở nước ngoài. Đa phần UXĐĐ là các khối u typ thông thường, chỉ khoảng 10% là các khối u ác tính [8]. UXĐĐ màng não có tỷ lệ ác tính rất cao 12/33 trường hợp (chiếm tỷ lệ 36,4%), lớn hơn tỷ lệ ác tính ở nhóm UXĐĐ màng phổi (20%) và UXĐĐ mô mềm (16,7%). 17 trường hợp ác tính của chúng tôi gặp ở các nhóm vị trí, trong đó có 12 trường hợp UXĐĐ ác tính ở màng não (chiếm 70,6%), lớn hơn tỷ lệ UXĐĐ ác tính các vị trí khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả này cũng tương đồng với nhiều tài liệu khác, UXĐĐ ở màng não có tỷ lệ ác tính cao [5-9].

4.3 Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Dấu ấn STAT6: Tất cả các trường hợp đều có cường độ bắt màu STAT6 từ vừa đến

mạnh, trong đó tới 91,9% các trường hợp bộc lộ mức độ mạnh. Chỉ có 5 trường hợp bộc lộ cường độ vừa. Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Volgels và cộng sự [12]. STAT6 không chỉ là một dấu ấn có độ đặc hiệu cao với UXĐĐ (thể hiện có hòa nhập gen NAB2-STAT6) mà còn là một dấu ấn có độ nhạy rất cao. Trong nghiên cứu chúng tôi thấy 60/62 (chiếm 96,8%) trường hợp UXĐĐ dương tính nhân với dấu ấn STAT6. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước kia của các tác giả nước ngoài khác như nghiên cứu về u UXĐĐ của tác giả Yoshida và cộng sự thấy 100% UXĐĐ dương tính nhân với dấu ấn STAT6 [6]. Tác giả Han Y và cộng sự thấy tỷ lệ dương tính STAT6 của nhóm UXĐĐ là 96,2% (51/53 trường hợp) [7]. UXĐĐ có mức độ dương tính với dấu ấn STAT6 từ 1+ đến 3+; trong đó nhóm u dương tính mức 1+ chiếm tỷ lệ lớn nhất 66,1% (41/62 trường hợp), 19,4% (12/62 trường hợp) các trường hợp dương tính 2+, chỉ có 7 trường hợp (chiếm tỷ lệ 11,3%) có tỷ lệ nhân tế bào u dương tính 3+, không có trường hợp nào dương tính 4+. Tỷ lệ này khá tương đồng với kết quả của tác giả Volgels [6]. Trong khi đó nghiên cứu của tác giả Han Y và cộng sự lại ngược lại, tỷ lệ giữa các nhóm mức bộc lộ dấu ấn STAT6 ở nhân tế bào u không có sự khác biệt, 27,5% dương tính mức 4+; 25,5% dương tính mức 3+; 17,6% dương tính mức 2+ và 29,1% dương tính mức 1+ [7]. Kết quả cho thấy mức độ bộc độ dấu ấn STAT 6 rất đa dạng. Tỷ lệ âm tính với dấu ấn STAT6 ở nhóm UXĐĐ ác tính là 5,9% cao hơn tỷ lệ âm tính nhóm typ thông thường, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Cả hai nhóm UXĐĐ typ thông thường và ác tính đều có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn STAT6 ở mức 1+ là cao nhất, lần lượt là 73,3% và 47,0%. Nhóm UXĐĐ ác tính có tỷ lệ bộc lộ dấu ấn STAT6 ở mức 3+ là 29,5%, lớn hơn tỷ lệ ở nhóm typ thông thường (4,5%).

Dấu ấn CD34: CD34 là một dấu ấn có độ nhạy rất cao với UXĐĐ, chính vì vậy mà CD34 trở thành một dấu ấn quan trọng trong chẩn đoán UXĐĐ. Theo tác giả Chan , CD34 dương tính là một tiêu chuẩn cơ bản trong chẩn đoán UXĐĐ ngoài phổi [13]. Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ dương tính CD34 là 85,5% (53/62 trường hợp). Các tác giả nước ngoài cũng ghi nhận tỷ lệ dương tính của UXĐĐ với dấu ấn CD34 rất cao trên 80 % [7-12-13]. Trong nhóm UXĐĐ thông thường có 93,3% dương tính (42/45 trường hợp) với CD34 chỉ có 3 trường hợp (chiếm tỷ lệ 6,7%) âm tính với dấu ấn này. Tỷ lệ CD34 âm tính trong nhóm ác tính là 35,3%, lớn hơn tỷ lệ CD34 âm tính nhóm UXĐĐ lành tính, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với P<0,05. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nhiều nghiên cứu khác đã báo cáo về sự mất sự bộc lộ CD34 thường xuất hiện ở nhóm UXĐĐ ác tính [7-12-13]. Tất cả 9 trường hợp âm tính CD34 thì đều dương tính với dấu ấn STAT6. Điều này càng cho thấy STAT6 có độ nhạy cao hơn và vai trò rất lớn trong chẩn đoán UXĐĐ, đặc biệt ở những trường hợp ác tính mà CD34 âm tính.

V. KẾT LUẬN

UXĐĐ ác tính chiếm tỷ lệ 24,4% và thường gặp ở vị trí màng não (36,4%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. CD34 dương

tính 85,5% các trường hợp, tỷ lệ dương tính giảm dần ở nhóm ác tính với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. STAT6 có độ nhạy với UXĐĐ rất cao 96,8%, với cường độ bộc lộ từ vừa đến mạnh và tỷ lệ tế bào bộc lộ chủ yếu dưới 25%, không có sự khác biệt giữa typ ác tính và typ thông thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ghadah Al Saanna, Judith Bovée, et al (2013).** WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.
2. **Vincent Y., et al (2017),** Solitary Fibrous Tumor: Background, Pathophysiology and Etiology, Epidemiology.
3. **Mohajeri A., Tayebwa J., Collin A., et al. (2013).** Comprehensive genetic analysis identifies a pathognomonic NAB2/STAT6 fusion gene, nonrandom secondary genomic imbalances, and a characteristic gene expression profile in solitary fibrous tumor. Genes Chromosomes Cancer, **52**(**10**), 873–886.
4. **William D. Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P.Burke, et al (2015),** WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart,412.
5. **David N.Louis, Arie Perry, Guido Reifenberger, et al (2016),** Who Classification of Tumours of the Central Nervous System .
6. **Yoshida A., Tsuta K., Ohno M., et al. (2014).** STAT6 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of solitary fibrous tumors. Am J Surg Pathol, **38**(**4**), 552–559.
7. **Han Y., Zhang Q., Yu X., et al. (2015).** Immunohistochemical detection of STAT6, CD34, CD99 and BCL-2 for diagnosing solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas. Int J Clin Exp Pathol, **8**(**10**), 13166–13175.
8. **Demicco E.G., Park M.S., Araujo D.M., et al. (2012).** Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. Mod Pathol, **25**(**9**), 1298–1306.
9. **DeVito N., Henderson E., Han G., et al. (2015).** Clinical Characteristics and Outcomes for Solitary Fibrous Tumor (SFT): A Single Center Experience. PLoS ONE, **10**(**10**).
10. **England D.M., Hochholzer L., and McCarthy M.J. (1989).** Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. Am J Surg Pathol, **13**(**8**), 640–658.
11. **Harrison-Phipps K.M., Nichols F.C., Schleck C.D., et al. (2009).** Solitary fibrous tumors of the pleura: results of surgical treatment and long-term prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg, **138**(**1**), 19–25.
12. **Vogels R.J., Vlenterie M., Versleijen-Jonkers Y.M., et al. (2014).** Solitary fibrous tumor – clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 28 cases. Diagn Pathol, **9**, 224.
13. **Chan J.K. (1997).** Solitary fibrous tumour--everywhere, and a diagnosis in vogue. Histopathology, **31**(**6**), 568–576.

PHÂN LOẠI TYP MÔ BỆNH HỌC, SỰ BỘC LỘ DẤU ẤN MDM2/CDK4 VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ CÓ Ý NGHĨA TIÊN LƯỢNG CỦA SARCÔM MỠ TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Hồ Đức Thưởng*, Lê Đình Roanh**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân loại typ mô bệnh học theo tổ chức y tế thế giới 2013, xác định tỷ lệ bộc lộ MDM2/CDK4 và nhận xét một số yếu tố tiên lượng của sarcôm mỡ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 72 trường hợp được chẩn đoán sarcôm mỡ tại bệnh viện Việt Đức từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2019.

Kết quả: Sarcôm mỡ mất biệt hóa gặp nhiều nhất chiếm 55,6%, sarcôm mỡ biệt hóa cao đứng thứ 2 chiếm 33,3%, sarcôm mỡ dạng nhầy chiếm 11,1%, không gặp trường hợp nào sarcôm mỡ đa hình. MDM2/CDK4 dương tính 100% với sarcôm mỡ biệt hóa cao và mất biệt hóa, âm tính hoàn toàn với sarcôm mỡ dạng nhầy. Sarcôm mỡ thường gặp ở độ tuổi cao (trung bình 57,8 tuổi) và vị trí sau phúc mạc, u kích thước lớn (68,1% trên 15 cm). Độ mô học I chiếm 43,1%; độ II chiếm 36,1%, độ III chiếm 20,8%. 48,6% ở giai đoạn IIIB và 44,4% ở giai đoạn IB; 66,6% có diện cắt phẫu thuật còn u; 26,39% có tái phát; 2,78% có di căn.

Kết luận: Sarcôm mỡ mất biệt hóa và biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao và dương tính 100% với dấu ấn MDM2/CDK4. Ngoài typ mô bệnh học và độ mô học, các yếu tố khác như tuổi, vị trí u, kích thước, giai đoạn bệnh, diện cắt phẫu thuật, tái phát – di căn đều có ý nghĩa liên quan đến tiên lượng bệnh.

Từ khóa: Sarcôm mỡ, MDM2/CDK4, yếu tố tiên lượng

**Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*
***Trung tâm nghiên cứu chẩn đoán sớm ung thư*
Chịu trách nhiệm chính: Hồ Đức Thưởng
Email: hoducthuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 19.10.2020
Ngày phản biện khoa học: 14.11.2020
Ngày duyệt bài: 15.11.2020

SUMMARY

HISTOLOGICAL, MDM2/CDK4 IMMUNOSTAIN, AND SOME PROGNOTIC FACTORS OF LIPOSARCOMA IN VIET DUC HOSPITAL

Objectives: to classify histologic types according to the World Health Organization 2013, determine the expression rate of MDM2/CDK4 and to evaluate some prognostic factors of liposarcomas.

Subjects and research method: cross-sectional descriptive study on 72 cases of diagnosed with liposarcoma at Viet Duc hospital from January 2016 to September 2019.

Results: undifferentiated liposarcoma accounting for 55.6%was the most common histologic type, followed by well-differentiated liposarcoma and myxoid liposarcoma constituting 33,3% and 11,1%, respectively. There wereno cases of pleomorphic liposarcoma. MDM2/CDK4 was 100% positive for well-differentiated and undifferentiated liposarcoma, completely negative for myxoid liposarcoma. Liposarcomas were common seen in elder patients (average of 57.8 years old) and in retroperitoneal area with large size (68.1% of tumors had size over 15 cm). Grade I, II, III

accounted for 43.1%, 36.1%, and 20.8%, respectively. The percentage of patients with stage IIIB and IB were 48.6% and 44.4%, respectively. The rate of positive margins was 66.6%. The proportion of patients with reccurance were 26.39% and 2.78%, respectively.

Conclusion: Undifferentiated and well-differentiated liposarcomas accounted for a high rate and expressed 100% positive with MDM2/CDK4. In addition to histologic type and grade, other factors such as age, tumor location, size, stage of the tumor, surgical margin, and recurrence - metastasis and were significant prognostic factors.

Key words: Liposarcoma, MDM2/CDK4, prognostic factors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm mỡ (SM) là một trong những sarcôm mô mềm (SMM) phổ biến ở tuổi trưởng thành, thường gặp ở độ tuổi từ 50 đến 70, chiếm khoảng 20% SMM nói chung [1]. SM phát triển dưới dạng các tế bào mỡ chưa trưởng thành được gọi là nguyên bào mỡ (NBM) hoặc thường gặp hơn từ các tế bào trung mô nguyên thủy [2]. Mặc dù chúng thường phát sinh ở các mô mềm sâu như đùi và sau phúc mạc nhưng chúng có thể gặp ở các vị trí khác của cơ thể như thân mình và vùng đầu mặt cổ [2]. Chẩn đoán typ mô bệnh học (MBH) của SM chủ yếu dựa vào nhuộm Hematoxylin Eosin (HE) thông qua đánh giá hình thái của tế bào, cấu trúc của mô u cũng như mô đệm u. Trong một số trường hợp khó, không biệt hóa, cần kết hợp với các kỹ thuật như hóa mô miễn dịch (HMMD) và sinh học phân tử (SHPT). Phân loại mới nhất của SM được đề cập trong phân loại các khối u mô mềm của tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) năm 2013 với nhiều thay đổi so với các phân loại trước đó do phát hiện ra các kiểu gen mới [3]. Ngoài typ MBH, tiên lượng của SM còn phụ thuộc vào các yếu tố khác như độ mô học (ĐMH), vị trí u, kích thước u, diện cắt phẫu thuật, giai đoạn bệnh, xâm lấn tạng lân cận, tái phát – di căn.

Mục tiêu:

1. Phân loại typ MBH của sarcôm mỡ theo TCYTTG 2013 và xác định tỷ lệ bộc lộ dấu ấn MDM2/CDK4.

2. Nhận xét một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng của sarcôm mỡ về tuổi, vị trí, kích thước, diện cắt phẫu thuật, ĐMH, giai đoạn bệnh và tái phát – di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 72 trường hợp (TH) được chẩn đoán là SM tại Bệnh viện hữu nghị Việt Đức trong thời gian từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Còn tiêu bản và khối lưu trữ, đảm bảo chất lượng để chẩn đoán.
- Có đặc điểm vi thể điển hình của SM
- Hoặc có HMMD giúp chẩn đoán xác định và loại trừ
- Hoặc được hội chẩn ở Mỹ và được chẩn đoán SM

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không còn tiêu bản, khối nến hoặc tiêu bản, khối nến không đảm bảo chất lượng hoặc bệnh phẩm không đủ để cắt nhuộm lại HE và HMMD.
- Kết quả xét nghiệm HMMD hoặc hội chẩn không phải SM

2.2 Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

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

2.4 Quy trình nghiên cứu

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Đặc điểm MBH, HMMD, SHPT. Các yếu tố tiên lượng như: tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, giai đoạn bệnh, diện cắt phẫu thuật, ĐMH, xâm lấn cơ quan lân cận, tái phát-di căn.

Quy trình nghiên cứu: Ghi nhận các thông tin về lâm sàng: tuổi, giới, vị trí u, đặc điểm tiến triển tổn thương, tái phát, chẩn đoán hình ảnh, kích thước, di căn. Làm đại thể: đánh giá kích thước u, số lượng u, chu vi khối u, xâm lấn tạng lân cận, phần trăm hoại tử, mặt cắt và màu sắc khối u. Đánh dấu mực tàu (màu đen) diện cắt vòng quanh khối u, pha bệnh phẩm nhiều vị trí u khác nhau với tiêu chuẩn 1cm/1bloc u. Nhuộm H.E thường quy để đánh giá: hình thái tế bào u, NBM, cấu trúc u, mô đệm u, mạch máu, các đặc điểm hoại tử, nhân chia, xâm nhập mạch, thần kinh và xâm lấn tạng lân cận. Xác định ĐMH theo phân độ u mô mềm của Pháp (FNCLCC - Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer). Đánh giá diện cắt phẫu thuật (R0: không còn u trên vi thể, R1: còn u trên vi thể, R2: còn u trên đại thể). Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo TNM8. Nhuộm HMMD tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức với các dấu ấn khác nhau để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt như: S100, MDM2/CDK4, HMGA2, Desmin, SMA, EMA, CK, Synaptophysin, Vimentin, Ki67, P53, CD117, DOG1. Dấu ấn MDM2/CDK4 dương tính (DT) với nhân tế bào u, âm tính (ÂT) với nhân tế bào mỡ lành hoặc u mỡ lành. Gửi hội chẩn ở Mỹ các trường hợp khó.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trên tổng số 72 bệnh nhân SM trong nghiên cứu này, có 30 TH được hội chẩn ở Mỹ, 44 TH có nhuộm HMMD (trong đó có 42 bệnh nhân được nhuộm dấu ấn MDM2 hoặc CDK4), 28 TH chẩn đoán bằng HE đơn thuần. 02 trường hợp trong quá trình hội chẩn ở Mỹ được làm SHPT bằng kỹ thuật FISH. Nghiên cứu trên 72 bệnh nhân này, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

3.1 Về đặc điểm MBH và HMMD

- Phân loại typ MBH

Bảng 3.1. Phân loại typ MBH các sarcôm mỡ theo TCYTTG 2013

Typ MBH	n	Tỷ lệ (%)
SM biệt hóa cao	24	33,3
SM mất biệt hóa	40	55,6
SM dạng nhầy	8	11,1
SM đa hình	0	0
Tổng	**72**	**100**

Nhận xét: trong tổng số 72 trường hợp SM, thì SM mất biệt hóa gặp nhiều nhất với 40 TH chiếm 55,6%, SM biệt hóa cao đứng thứ 2 với 24 TH chiếm 33,3%, 11,1% SM nhầy, không gặp TH nào SM đa hình. Trong 24 trường hợp SM biệt hóa cao, có 19 TH thể tế bào mỡ, 2 TH thể xơ hóa, 2 TH thể viêm và 01 TH thể tế bào thoi có sinh cơ.

- **Sự bộc lộ dấu ấn MDM2/CDK4:**

Trên 42 trường hợp được nhuộm HMMD

với dấu ấn MDM2/CDK4, có 39 TH dương tính chiếm 92,9%, (trong đó 11/11 trường hợp SM biệt hóa cao và 28/28 trường hợp SM mất biệt hóa); 3 TH âm tính chiếm 7,1% (đều là SM dạng nhầy).

2.3 Một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng trong sarcôm mỡ

Tuổi: Tuổi thấp nhất 27 tuổi, tuổi cao nhất là 81 tuổi, tuổi trung bình 57,08 tuổi, thường gặp ở độ tuổi > 50 (51/72 trường hợp chiếm 70,9%).

Vị trí: Vị trí gặp nhiều nhất là sau phúc mạc – trong ổ bụng với 63/72 TH chiếm 87,5%; ở đùi có 6 TH chiếm 8,3%; các vị trí chi trên, thân mình và thân mình đều gặp 1 TH chiếm 1,4 %; không gặp trường hợp nào ở vị trí đầu mặt cổ.

Kích thước: Khối u có kích thước nhỏ nhất là 5,5 cm, lớn nhất 80 cm, trung bình 18 cm, nhóm kích thước > 15 cm có 49 trường hợp chiếm 68,1%.

Diện cắt phẫu thuật: 24 tường hợp có diện cắt R0 (diện cắt phẫu thuật không còn u trên vi thể) chiếm 33,33%, 43 trường hợp R1 (có u trên vi thể) chiếm 59,72%, 5 trường hợp R2 (có u trên đại thể chiếm) 6,95%.

Độ mô học: Có 31 trường hợp ĐMH I chiếm 43,1%; 26 trường hợp ĐMH II chiếm 36,1%, 15trường hợp ĐMH III chiếm 20,8%. 24 trường hợp SM biệt hóa cao đều có độ mô học thấp (100%). Trong SM mất biệt hóa có 7 trường hợp ĐMH I chiếm 17,5%, 23 TH độ mô học II, 10 trường hợp ĐMH 3. SM dạng nhầy chỉ có ĐMH II và III, không có trường hợp nào ĐMH I. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P < 0,05$.

Giai đoạn bệnh: 32 TH ở giai đoạn IB (44,4%), 3 TH ở giai đoạn IIIA, 35 TH ở giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ cao nhất với 48,6%, 2 TH ở giai đoạn IV chiếm 2% (có di căn), không có TH nào ở giai đoạn IA và giai đoan II.

Tái phát và di căn: 19/72 TH có tái phát. 02 TH có di căn trong đó 01 trường hợp SM mất biệt hóa ở sau phúc mạc có di căn nhiều nhân phúc mạc, 01 trường hợp SM dạng nhầy ở đùi tái phát nhiều lần trong ổ bụng và di căn tuyến thượng thận.

IV. BÀN LUẬN

2.4 Phân loại typ mô bệnh học và sự bộc lộ MDM2/CDK4

Phân loại mới nhất về SM được đề cập đến trong phân loại khối u mô mềm của TCYTTG 2013, ra đời sau hơn 10 năm so với phân loại trước đó (2002) với nhiều cập nhật về SHPT và HMMD [3]. Sự thay đổi đáng chú ý nhất về SM theo phân loại này là đã xóa bỏ thuật ngữ SM tế bào tròn, và xếp loại u này nằm trong nhóm SM dạng nhầy độ cao. SM dạng nhầy được chia thành 3 độ: độ thấp, trung gian và độ cao, dựa vào tỷ lệ mật độ tế bào. Trong một khối u có thể có nhiều vùng mô học khác nhau, có các vùng chuyển tiếp từ thấp, trung gian đến cao. SM dạng nhầy độ cao thường thấy các tế bào hình thoi nhưng có thể biểu hiện bởi tế bào tròn chiếm ưu thế, vì thế chẩn đoán SM tế bào tròn. Nhưng khi làm xét nghiệm SHPT thì chúng có cùng một kiểu gen, FUS-DDIT3, hay ít gặp hơn, gen EWSR1-DDIT3 có mặt trong cả hai loại mô học [4]. Bất kể hình thái tế bào u tròn hay thoi, SM dạng nhầy độ cao có tiên lượng như nhau, với một tần số lớn của di căn và sự sống còn tồi tệ hơn so với các khối u ở mức độ thấp [4]. Nghiên cứu này có 8 trường hợp SM dạng nhầy, trong đó có 5 TH độ cao (với thành phần tế bào tròn > 5%), 3 TH còn lại độ trung bình. 5 TH ở vị trí ngoại vi (đùi và cánh tay), 3 TH ở sau phúc mạc-trong ổ bụng. Một TH sarcôm mỡ dạng nhầy độ cao với ưu thế tế bào tròn (>80%) nguyên phát ở đùi, có tái phát nhiều

lần và di căn tuyến thượng thận. SM typ hỗn hợp đã được loại bỏ trong phân loại SMM năm 2013. Thể loại này trước đây là typ mà có hình thái mô học hỗn hợp gồm các cấu trúc nhầy và/ hoặc biệt hóa cao/ mất biệt hóa và/ hoặc SM đa hình. Tuy nhiên, trong phân loại này đã có sự đồng thuận cho rằng những u có cấu trúc hỗn hợp như vậy được xếp vào typ SM mất biệt hóa [3]. Định nghĩa SM mất biệt hóa có thay đổi một chút so với định nghĩa trước đó. Trước đây SM mất biệt hoá được xem như là sarcôm không sinh mỡ, phát sinh từ SM biệt hóa cao hay các u mỡ không điển hình. Tuy nhiên trên thực tế chúng ta vẫn nhận thấy sự biệt hóa các NBM như là một thành phần của SM mất biệt hóa. Điều này cho thấy SM mất biệt hóa có biệt hóa thành phần SM hay có các đặc điểm giống sarcôm mỡ đa hình [3]. Đây cũng là lý do giải thích trong nghiên cứu này tỷ lệ SM mỡ mất biệt hóa rất cao (55,6%) và không có trường hợp nào SM đa hình.

Trong nghiên cứu này, trước khi nhuộm HMMD và hội chẩn ở Mỹ, có 07 TH được chẩn đoán là SM mỡ đa hình, nhưng sau khi được nhuộm HMMD các tế bào u có DT nhân với MDM2/CDK4 nên được xếp vào SM mất biệt hóa. Tính chất tế bào đa hình là một đặc điểm tổn thương của SM mất biệt hóa. Tỷ lệ SM mất biệt hóa rất cao chiếm 55,6%, trong đó 39 TH ở sau phúc mạc – trong ổ bụng, 01 TH ở thân mình (vùng bẹn bìu) lúc đầu được chẩn đoán sarcôm tế bào thoi, sau khi hội chẩn ở Mỹ thấy tế bào u DT rải rác với MDM2/CDK4 và được xét nghiệm SHPT bằng kỹ thuật FISH có gen MDM2 dương tính cho phép chẩn đoán SM mất biệt hóa.

Nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010) trên 21 trường hợp SM ở ngoại vi theo phân loại TCYTTG 2002 có 3 trường hợp SM biệt hóa cao (14,3%), 14 trường hợp SM dạng nhầy (66,6%), 3 trường hợp SM đa hình (14,3%), SM typ hỗn hợp 01 trường hợp (chiếm 4,8%) không có trường hợp nào là SM mất biệt hóa [5]. Kết quả này khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi do nghiên cứu này sử dụng phân loại cũ (2002) và đối tượng nghiên cứu là các khối u ở ngoại vi. SM mỡ biệt hóa cao và SM mất biệt hóa có đặc trưng về kiểu nhân bởi sự hiện diện của các nhiễm sắc thể (NST) hình nhẫn phát sinh từ nhánh dài của NST 12. NST đánh dấu này chứa vô số các bản sao của các gen MDM2, CDK4. Kết quả là sự bộc lộ quá mức của protein MDM2/CDK4, được xem như dấu ấn HMMD có giá trị phân tử trong chẩn đoán SM biệt hóa cao và không biệt hóa [6]. Sự bộ lộ MDM2/CDK4 bằng phương pháp HMMD trong nghiên cứu của chúng tôi có 39/42 trường hợp DT, các TH này đều là SM mất biệt hóa và biệt hóa cao chiếm 100%. 3 trường hợp ÂT đều là SM dạng nhầy, do typ này không có khuếch đại gẹn MDM2 [3].

2.5 Một số yếu tố có ý nghĩa tiên lượng trong sarcôm mỡ:

So với các ung thư khác, tiên lượng chung của SM tốt hơn, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị 50-75%. Tuy nhiên, SM lại hay tái phát, tỷ lệ tái phát sau điều trị ban đầu 18-50% tùy theo từng tác giả. Chủ yếu các tái phát xảy ra trong 2 năm đầu. Đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá tiên lượng bệnh để tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, di căn và thời gian sống thêm của các bệnh nhân SMM. Nhìn chung, tiên lượng của bệnh nhân còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố và các yếu tố có sự liên quan với nhau [5], [7].

Tuổi: Tuổi bệnh nhân khi được chẩn đoán có ảnh hưởng lớn đến tiên lượng. Tuổi già khi được chẩn đoán là một yếu tố tiên

lượng xấu. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy lứa tuổi trên 50 là một yếu tố tiên lượng xấu và được coi là yếu tố tiên lượng độc lập xấu cho cả tái phát tại chỗ và sống thêm [7], [8]. Nghiên cứu này có độ tuổi độ tuổi chủ yếu > 50 (chiếm 70,9%) là yếu tố tiên lượng xấu.

Vị trí u: Những khối u ở vị trí sâu, u sau phúc mạc thường có tiên lượng xấu hơn vì gây khó khăn cho phẫu thuật cắt bỏ rộng và xạ trị sau mổ thường khó thực hiện, hơn nữa khi phát hiện được thường ở giai đoạn muộn, theo dõi sau điều trị khó khăn hơn [7]. Các TH trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở vị trí sâu trong ổ bụng – sau phúc mạc nên dễ xâm lấn cơ quan nội tạng (27,8%) như dạ dày – ruột, tụy – lách, thận – niệu quản – tuyến thượng thận, hoặc bàng quang sinh dục. Đây là yếu tố tiên lượng xấu. Các TH ở chi thể đều ở vị trí sâu trong cơ vùng đùi – cánh tay nên dễ xâm lấn cân cơ. 01 TH ở vị trí nông dưới da vùng bẹn nhưng khối u phát triển mạnh, xâm lấn da bẹn bìu và tinh hoàn.

Kích thước u: U càng lớn phẫu thuật bảo tồn càng khó thực hiện và thường đã có di căn xa khi được chẩn đoán lần đầu [7], [8]. Vì vậy có nguy cơ cao tái phát và tử vong. Nghiên cứu này có 68,1% các TH khối u có kích thước > 15 cm. Kích thước khối u lớn sẽ gây khó khăn cho việc phẫu thuật và ảnh hưởng đến diện cắt phẫu thuật.

Diện cắt phẫu thuật: Để tránh tái phát tại chỗ và di căn xa, vùng rìa phải đảm bảo không có tế bào ung thư và cách mô ung thư ít nhất 2-3 cm. Vùng rìa âm tính sau mổ có tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp (9%) mặc dù không được xạ trị bổ trợ [8]. Vùng rìa phẫu thuật không thỏa đáng là yếu tố tiên lượng xấu cho cả tái phát và sống thêm. Trong nghiên cứu này, do khối u có kích thước lớn, chủ yếu ở vị trí sâu trong ổ bụng – sau phúc mạc, u xâm lấn cơ quan lân cận nên tỷ lệ diện cắt phẫu thuật còn u khá cao, trong đó 59,7% R1 (có u trên vi thể), 6,9% R2 (có u trên đại thể).

Độ mô học: Người ta thấy rằng những SMM độ thấp, tỷ lệ sống thêm sau 5-10 năm rất cao (>90%) và tỷ lệ tái phát sau mổ rất thấp, trong khi những SMM độ cao, tỉ lệ tái phát sau phẫu thuật rất cao và thời gian sống thêm thường ngắn. Bởi vậy những SMM có ĐMH cao thường được điều trị bổ trợ xạ trị sau mổ để giảm tái phát và hoặc hóa trị bổ trợ giảm di căn xa. Xếp ĐMH các SM theo hệ thống 3 độ của Pháp (FNCLCC) dựa trên sự hoại tử, chỉ số phân bào và mức độ biệt hoá của u (đánh giá trên kính hiển vi quang học) [9]. Trong nghiên cứu này, các TH độ mô học cao (II và III) đều gặp ở các typ mất biệt hóa hoặc dạng nhầy, không gặp TH nào ở SM biệt hóa cao với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (P < 0,05).

Giai đoạn bệnh: Giai đoạn của SMM phụ thuộc vào các thông tin mô học và lâm sàng. Hệ thống giai đoạn chủ yếu được sử dụng cho SMM được phát triển từ Liên hiệp Quốc tế chống Ung thư (UICC) và ủy ban Phối hợp Mỹ về Ung thư (AJCC). Giai đoạn bệnh chứng tỏ có giá trị tiên lượng và có ích về lâm sàng. Phân loại giai đoạn của SM mới nhất được đề cập đến trong TNM8 của AJCC. Nó được liên kết ĐMH (theo FNCLCC) cũng như kích thước, liên quan đến hạch vùng và di căn xa tùy theo từng nhóm vị trí cụ thể (sau phúc mạc, thân mình và chi thể, đầu mặt cổ, các cơ quan trong ổ bụng và lồng ngực). Nhiều nghiên cứu đã khẳng định giai đoạn lâm sàng có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm và là yếu tố tiên lượng độc lập [10]. Trong nghiên cứu này, SM biệt hóa cao có kích thước rất lớn (hầu hết >15 cm) nhưng ĐMH thấp (grade I)

nên chỉ ở giai đoạn IB; các trường hợp SM mất biệt hóa hoặc dạng nhầy có kích thước lớn (>10 cm) và ĐMH cao (grade II – III) được xếp ở giai đoạn IIIB (chiếm 48,6%).

Tái phát và di căn: Các nghiên cứu phân tích các yếu tố tiên lượng của SMM ở sâu và sau phúc mạc cho thấy yếu tố tiên lượng có ý nghĩa cho sống thêm không di căn là kiểm soát bệnh tại chỗ. Sống thêm 5 năm không di căn là 73% với SMM kiểm soát bệnh tại chỗ trong khi tỷ lệ này là 19% ở các SMM tái phát tại chỗ trong 5 năm (p=0,0013) [11]. Các SM tái phát và di căn gây khó khăn cho điều trị phẫu thuật tiếp theo và là yếu tố tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu này có 02 TH di căn xa được xếp vào giai đoạn IV theo TNM8.

V. KẾT LUẬN

- SM mất biệt hóa gặp nhiều nhất với 40 TH chiếm 55,6%, SM biệt hóa cao đứng thứ 2 chiếm 33,3%, SM dạng nhầy chiếm 11,1%, không gặp TH nào SM đa hình.
- HMMD có vai trò quan trọng trong chẩn đoán SM biệt hóa cao và mất biệt hóa, với sự bộc lộ dấu ấn MDM2/CDK4 là 100%.
- SM thường gặp ở tuổi cao (>50 tuổi), thường gặp ở vị trí sau phúc mạc – trong ổ bụng; kích thước u thường lớn với 68,1% lớn hơn 15cm; 31 trường hợp ĐMH I chiếm 43,1%, 26 trường hợp ĐMH II chiếm 36,1%, 15 trường hợp ĐMH III chiếm 20,8%; 66,6% các TH có diện cắt phẫu thuật còn u; 26,39% có tái phát, 2 TH có di căn chiếm 2,78%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. (2008).** Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin, 58(2), 71–96.
2. **Lindberg et al. - 2016 -** Diagnostic pathology soft tissue tumors get full.pdf. .
3. **Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J (2013),** WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, IARC Press, Lyon, France.
4. **Moreau L.-C., Turcotte R., Ferguson P., et al. (2012).** Myxoid\round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. Ann Surg Oncol, 19(4), 1081–1088.
5. **Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010)**, Nghiên cứu mô bệnh học, độ mô học và tỷ lệ tái phát, sống thêm của các sacôm mô mềm ngoại tại bệnh viện K, luận văn tiến sỹ y học.
6. **Schaefer and Hornick - 2018** - Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue.
7. **Gustafson P. (1994).** Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. Acta Orthop Scand Suppl, 259, 1–31.
8. **Van Geel A.N., Eggermont A.M.M., Hanssens P.E.J., et al. (2003)**. Factors Influencing Prognosis After Initial Inadequate Excision (IIE) for Soft Tissue Sarcoma. Sarcoma, 7(3–4), 159–165.
9. **Deyrup A.T. and Weiss S.W. (2006).** Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. Histopathology,48(1), 42–50.
10. **Tanaka K. and Ozaki T. (2019).** New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. Jpn J Clin Oncol, 49(2), 103–107.
11. **Eilber F.C., Brennan M.F., Riedel E., et al. (2005)**. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. Ann Surg Oncol, 12(3), 228–236.