

VINH DANH NHÀ GIẢI PHẪU BỆNH VIỆT NAM

THẦY THUỐC ƯU TÚ - BS ĐẶNG THẾ CĂN MỘT NGƯỜI THẦY, MỘT NHÀ GIẢI PHẪU BỆNH MẪU MỰC



Bác sĩ Đặng Thế Căn sinh ngày 01/9/1949 tại xóm Chí Thiện, xã Xuân Hồng, huyện Xuân Trường, tỉnh Nam Định.

Là một Bác sĩ Giải phẫu bệnh đã hơn 30 năm kinh nghiệm, gắn bó với chuyên ngành. Sau khi tốt nghiệp Đại học Y, chuyên khoa Giải phẫu bệnh ở Cuba, Bác sĩ Đặng Thế Căn được điều công tác tại Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào Bệnh viện K từ tháng 7/1975. Phó Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào từ tháng 12/1987. Phó Giám đốc Bệnh viện K liên tục 22 năm, từ tháng 6/1988 đến tháng 4/2010, kiêm Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào từ tháng 6/1998. Từ tháng 9/2008 đến tháng 7/2009 là Phó Giám đốc điều hành Bệnh viện. Liên tục 25 năm lãnh đạo công tác Đảng của Bệnh viện, là Bí thư Chi bộ Bệnh viện từ tháng 5/1985 và Bí thư Đảng ủy Bệnh viện từ tháng 11/1997 đến tháng 4/2010. Sau khi được nghỉ hưu, Bác sĩ Đặng Thế Căn tiếp tục là Ủy viên Thường vụ Ban Chấp hành của cả Hội Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học Việt Nam và Hội Ung thư Việt Nam cho đến nay.



**BS Đặng Thế Căn (ngồi phía bên phải)
cùng Ban Giám đốc Bệnh viện K**



**BS Đặng Thế Căn (thứ 3 bên phải) tại lễ cắt
nóc cải tạo, nâng cấp Bệnh viện K Cơ sở I, II**

Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào là một trong những Đơn vị có bề dày truyền thống nhất của Bệnh viện K. Khoa ra đời cùng với sự thành lập của Bệnh viện, đã không ngừng phát triển và trưởng thành, giữ vai trò ngày càng quan trọng trong việc chẩn đoán ung thư cũng như trong nghiên cứu khoa học và đào tạo cán bộ. Những năm gần đây, cùng với sự phát triển và mở rộng của Bệnh viện, Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào đã trở thành Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, là một trong số ít những cơ sở chuyên ngành ở Việt Nam có khối lượng công việc chuyên môn lớn nhất và có đội ngũ cán bộ chuyên khoa đông đảo nhất hiện nay. Cùng với đồng nghiệp ở đây, với trách nhiệm chuyên môn, Thầy Đặng Thế Căn đã góp phần tích cực trong việc xây dựng Khoa thành một tập thể vững mạnh, đoàn kết với đội ngũ bác sĩ, kỹ thuật viên, công nhân viên có trình độ chuyên môn cao và sâu, đáp ứng được nhu cầu ngày càng tăng của Bệnh viện về chuyên ngành.

Về nghiên cứu khoa học, Bác sĩ Đặng Thế Căn đã thực hiện được hơn 30 đề tài nghiên cứu và các bài báo khoa học được đăng trên các tạp chí chuyên ngành có uy tín cao, trong đó có một số đề tài tham gia với sự hợp tác quốc tế. Thầy đã tham dự rất nhiều các hội nghị về Giải phẫu bệnh và Ung thư Quốc tế tại Hoa Kỳ, Pháp, Nhật Bản, Hồng Kông, Singapore...; chủ biên hoặc tham gia viết nhiều sách chuyên ngành Giải phẫu bệnh và Ung thư. Thầy là người tích cực trong việc hoàn thiện kỹ thuật sinh thiết cắt lạnh, trực tiếp tham gia chuẩn hóa quy trình kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch để kỹ thuật này trở thành thường quy, xây dựng đề án triển khai Labo Sinh học phân tử nhằm nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử phát triển mạnh mẽ như ngày hôm nay là nhờ công lao rất lớn của Thầy.



***BS Đặng Thế Căn dự họp Ban Chấp hành
Hội Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học Việt Nam***



BS Đặng Thế Căn dự Hội thảo Khoa học Giải phẫu bệnh và Hội nghị Phòng chống ung thư

Về đào tạo cán bộ, bằng kinh nghiệm chuyên môn của mình, Thầy Đặng Thế Căn luôn tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ cán bộ trẻ tích cực tham gia công tác giảng dạy thực hành Giải phẫu bệnh, thường xuyên tham gia đào tạo về chuyên ngành cho cán bộ tuyến cơ sở. Thầy luôn thúc dục, động viên các bác sĩ, kỹ thuật viên trẻ đi học, cả trong và ngoài nước để nâng cao trình độ chuyên môn.

Trong công việc chuyên môn hàng ngày, Thầy thường xuyên trao đổi, truyền đạt những kiến thức, kinh nghiệm của mình cho bạn bè, đồng nghiệp, học sinh, sinh viên qua các buổi giảng bài, giao ban, hội chẩn trong và ngoài Bệnh viện. Thầy cũng là tấm gương về phẩm chất đạo đức: luôn khiêm tốn, giản dị, chân tình giúp đỡ người bệnh, bạn bè, đồng nghiệp, được mọi người tin tưởng, quý mến.

Với những cống hiến không mệt mỏi vì sức khỏe nhân dân, Thầy đã nhận được nhiều bằng khen của Chính phủ, Bộ Y tế, Tổng hội Y học Việt Nam như: Bằng khen của Thủ tướng Chính phủ (2009), Bộ Y tế (2002, 2007, 2014), Hội Giải phẫu bệnh - Y pháp học Việt Nam (2002), Huy chương vì SKND (1999), Thầy thuốc Ưu tú (2003), Tổng Hội Y học Việt Nam (2015), Huân chương Lao động hạng II (2016),...

Bác sĩ Đặng Thế Căn là một Thầy thuốc mẫu mực, là một tấm gương cho thế hệ trẻ noi theo về tinh thần học tập không mệt mỏi, tận tụy trong công việc, luôn giúp đỡ đồng nghiệp, có tầm nhìn chiến lược để phát triển Bệnh viện cũng như phát triển chuyên ngành Giải phẫu bệnh. Hiện nay, Thầy đã nghỉ hưu nhưng vẫn giành sức lực và trí tuệ đóng góp nhiều ý kiến quý báu cho Hội Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học Việt Nam và Hội Ung thư Việt Nam.

PGS.TS Tạ Văn Tờ

Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội
Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K

BÁC SĨ ĐẶNG THẾ CHÂN - MỘT NGƯỜI TÂM HUYẾT VÀ TẬN TUY VỚI CHUYÊN NGÀNH GIẢI PHẪU BỆNH



Bác sĩ Chuyên khoa II Đặng Thế Chân sinh ngày 14/06/1939 trong một gia đình trí thức tại thôn Tân Ước, xã Ước Lễ, huyện Thanh Oai, Hà Nội, và hiện ở số nhà 21 ngách 26 ngõ 203 đường Trường Chinh, quận Đống Đa, TP. Hà Nội; Ông được kết nạp vào Đảng Cộng sản Việt Nam từ năm 1967 tại chi bộ Đông Y - Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai.

Sau khi tốt nghiệp bậc phổ thông, Ông trúng tuyển và trở thành sinh viên của Trường Đại học Y Hà Nội. Sau 6 năm miệt mài học tập, tới năm 1969, Bác sĩ Chân tốt nghiệp và nhận bằng Bác sĩ, được phân về công tác tại Khoa Giải phẫu bệnh của Bệnh viện Bạch Mai, do GS. Vũ Công Hòe là Chủ nhiệm.

Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai được hình thành từ năm 1937 và GS. Vũ Công Hòe là người khai sinh ra chuyên ngành. Trải qua quá trình phát triển, từ Khoa Cơ thể bệnh, sau đổi tên thành Khoa giải phẫu bệnh, rồi Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học, và từ năm 2005 trở thành Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học của Bệnh viện Bạch Mai. Đây là cơ sở Giải phẫu bệnh đầu ngành Quốc gia, nơi gắn liền với Bộ môn Giải phẫu bệnh của Trường Đại học Y Hà Nội và là cái nôi đã đào tạo ra hàng trăm bác sĩ và kỹ thuật viên Giải phẫu bệnh cho cả nước.



BS Đặng Thế Chân (áo trắng bên trái và áo xanh bên trái) cùng Tập thể Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai và các Giáo sư, Giảng viên Bộ môn Giải phẫu bệnh - Đại học Y Hà Nội

Vào thời điểm Bác sĩ Đặng Thế Chân về công tác tại Khoa cũng là thời kỳ Bệnh viện và cả chuyên ngành Giải phẫu bệnh cả nước còn rất nhiều khó khăn. Bệnh viện Bạch Mai trong suốt thời kỳ chống Mỹ cứu nước chịu nhiều tổn thất khi bị tàn phá về cả cơ sở vật chất lẫn con người. Những năm đầu sau khi hòa bình lập lại, mọi thứ trên con đường tái thiết nên Giải phẫu bệnh thời điểm đó là một chuyên ngành rất nhiều người ái ngại, khó lôi cuốn được các bác sĩ trẻ theo nghề. Bấy giờ, với tinh thần “Thanh niên Ba sẵn sàng” lại là cán bộ trẻ, Ông đã xác định được tư tưởng là phải chấp hành tuyệt đối sự phân công của Tổ chức. Đồng thời, với lòng ham học lại được gần gũi các thầy cô cũng như anh chị đi trước, Ông đã nhận được sự hướng dẫn tận tình của những thầy nổi tiếng trong chuyên ngành như GS. Vũ Công Hòe, GS. Vi Huyền Trác...



BS Đặng Thế Chân cùng các thế hệ cán bộ nhân viên Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai tại một buổi gặp mặt đầu Xuân

Trong thời gian công tác tại Bệnh viện Bạch Mai, với tinh thần ham học hỏi, lòng say mê yêu nghề, ông không ngừng học hỏi và hoàn thiện bản thân. Bác sĩ Đặng Thế Chân đã hoàn thành các chương trình đào tạo Bác sĩ Chuyên khoa cấp I, rồi Bác sĩ Chuyên khoa cấp II tại Đại học Y Hà Nội và được cử đi đào tạo tại Cuba từ năm 1972 đến năm 1974 rồi tại Pháp năm 1982 - 1983. Trong công tác nghiên cứu khoa học, ông cùng với các đồng nghiệp trong Khoa tham gia nhiều đề tài nghiên cứu, cải tiến kỹ thuật trong chuyên môn như: “Đánh giá tình trạng tắc mạch ối khi chuyển dạ”, “Nghiên cứu đặc điểm ấu trùng sán lợn xâm nhập cơ thể” hay “Cải tiến kỹ thuật trong chẩn đoán nhanh tình trạng nhiễm kén sán lợn”...

Từ năm 1977, Bác sĩ Đặng Thế Chân được bổ nhiệm là Phó Chủ nhiệm Khoa Giải phẫu bệnh, đến năm 2000 Ông được bổ nhiệm làm Chủ nhiệm Khoa cho tới lúc nghỉ hưu theo chế độ. Là một Bác sĩ Giải phẫu bệnh giàu kinh nghiệm, gắn bó nhiều năm với chuyên ngành, nhưng đối với đồng nghiệp, Ông luôn giữ quan niệm: mình cần học hỏi nhiều từ những đồng nghiệp đi trước và chia sẻ chuyên môn, nghiệp vụ cho các đồng nghiệp trẻ mới vào ngành...

TS.BS. Phạm Văn Tuyền

Giám đốc Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai

THẦY THUỐC ƯU TÚ - BS CAO CẤP - BSCK 2 TRẦN MINH THÔNG



Bác sĩ (BS) Trần Minh Thông tốt nghiệp Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh năm 1980, Chuyên khoa Giải Phẫu Bệnh (GPB), là một trong những học trò xuất sắc của BS Phan Trinh. Sau khi tốt nghiệp, anh về công tác tại Khoa Giải Phẫu Bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 1981. 12 năm sau, anh bắt đầu quản lý Khoa GPB với vai trò là Phó Khoa, đến năm 2015 anh nhận nhiệm vụ Trưởng khoa GPB - Bệnh viện Chợ Rẫy. Cũng năm đó, anh kiêm nhiệm Trưởng Phân môn Pháp Y của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Năm 2011 anh kiêm nhiệm thêm Trưởng Module Pháp Y thuộc Khoa Y Đại học Quốc Gia TP. Hồ Chí Minh. Ngoài ra, anh còn tham gia giảng dạy Giải phẫu bệnh và Pháp y tại các trường Đại học Y Cần Thơ, Đại học Luật TP. Hồ Chí Minh, Đại học Luật Cần Thơ, Đại học Hùng Vương, Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng. Làm BS tham vấn GPB cho Bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh và Bệnh viện FV. Từ năm 2012, anh trở thành Cố vấn Chuyên môn cho Ban Giám đốc Bệnh viện Chợ Rẫy. Anh cũng rất tích cực tham gia công tác Hội, là Ủy viên Ban Chấp hành và Ủy viên Thường vụ Hội Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học Việt Nam các nhiệm kỳ 1, 2 và là Phó Chủ tịch Hội Giải phẫu bệnh TP. Hồ Chí Minh nhiệm kỳ 1.

Để hoàn thành tốt từng ấy nhiệm vụ, anh đã không ngừng học tập nâng cao trình độ chuyên môn GPB, đạt trình độ BS CK2 và đã thi nâng ngạch lên BS Cao Cấp. Ngoài chuyên ngành GPB, để làm tốt nhiệm vụ của mình anh cũng đã học thêm các bằng đại học khác có liên quan đến chuyên ngành chính và đã tốt nghiệp đại học bằng thứ hai (Cử nhân Luật - luật gia), bằng thứ ba (Cử nhân Quản trị kinh doanh), bằng thứ tư (Cử nhân Quốc tế học và Thạc sĩ Quản trị học).

Anh đã được cử đi tu nghiệp tại nhiều nước như: Nhật (Medical and Dental University, Tokyo và Nippon Medical University Tokyo), Hoa Kỳ (Medical University - South Carolina), Hàn Quốc (ASAN Medical Center - Seoul), tạo được mối quan hệ hợp tác quốc tế rất tốt với các trường Đại học trên để gửi các BS trẻ sang đào tạo, đồng thời thiết lập được hệ thống hội chẩn từ xa với các trường đại học trên để giải quyết chẩn đoán các trường hợp khó.

Tiếc thay, do sức khỏe không cho phép, anh buộc phải ngưng toàn bộ công việc chuyên môn của mình ở tuổi 64. Với những đóng góp tích cực trong ngành y, trong việc phục vụ bệnh nhân và giảng dạy tại các trường đại học, anh được Nhà nước đánh giá cao và đã trao tặng anh nhiều danh hiệu cao quý như: Thầy thuốc Ưu tú, Bằng khen của Thủ tướng (năm 2012), Bằng khen của Bộ trưởng Bộ Y tế (các năm 2010, 2011, 2015, 2016), Chiến sĩ thi đua Bộ Y tế (các năm 2010, 2013, 2016), Huân chương Lao động hạng 3 (năm 2017)...



BS Trần Minh Thông đang kết nối với các BS tại Nhật Bản để hội chẩn các ca bệnh khó qua hệ thống kỹ thuật mới



BS Trần Minh Thông (đứng giữa) và các học trò thân yêu: BS. Phạm Quang Thông (trái), tiếp theo là BS Vương Gia Huy và các sinh viên Y5



BS Trần Minh Thông phát bằng tốt nghiệp cho các BS Y Đa Khoa khóa 2004 - 2010



BS Trần Minh Thông tại Hội thảo Khoa học Giải phẫu bệnh - Tế bào bệnh học toàn Quốc lần thứ 4

ĐÔI NÉT CHÂN DUNG NGƯỜI THẦY ĐÁNG KÍNH TRẦN MINH THÔNG

Mặc dù chỉ chiếm thời lượng rất khiêm tốn trong chương trình Y khoa tại Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Pháp y luôn được xem là một trong những môn học đem đến sự thu hút cao nhất. Các thế hệ giảng viên Pháp y đều có một phong cách và nội dung giảng dạy riêng. Trong đó, thầy Trần Minh Thông được xem là người nổi bật nhất và được nhiều thế hệ sinh viên - nhân viên y tế yêu quý và kính trọng nhất. Mỗi khi nhắc về Thầy, những ký ức về một thời đi học lại hiện lên thật sống động. Hãy hồi tưởng lại và cùng tôi thử giải thích điều gì đã làm nên một hình tượng người Thầy đáng mến đến vậy.

1. Một phong cách giảng dạy độc đáo

Nếu ai đó cho rằng cách giảng truyền thống với thầy giáo và tấm bảng đen không thể hiệu quả bằng những phương pháp mới dựa vào việc tận dụng tối đa các thiết bị máy móc... thì tôi sẽ nói ngay đó là vì họ chưa biết đến những người thầy giống như Thầy Trần Minh Thông. Khi Thầy xuất hiện, giảng đường đại học tự nhiên hiện lên giống như một sân khấu nơi mà Thầy có vai trò như một “idol” (thần tượng). Sinh viên ngồi bên dưới thì “mắt chữ a, mồm chữ o” khi liên tục được cuốn theo những câu chuyện pháp y vừa hấp dẫn, vừa rùng rợn của thầy. Đôi khi sinh viên “cười té ghế” trước những cú “twist” quá bất ngờ và hài hước. Giọng giảng bài của Thầy lúc trầm, lúc bổng, lúc chậm rãi, ngân nga. Thầy cũng là bậc thầy về cách thể hiện ngôn ngữ cơ thể. Tôi nhớ có lần, để mô tả về màng trinh, không có hình minh họa, thầy nghĩ ra cách là diễn tả những hình dạng đó bằng... miệng. Và tôi tin rằng không có một đứa sinh viên nào không bị ám ảnh sau bữa học ngày hôm đó (!)... Ở Thầy, tôi cảm nhận phong cách giảng dạy có một nét gì đó khá giống với hài độc thoại (stand-up comedy). Và với học trò, tôi cảm nhận họ có thể tiếp nhận kiến thức tự nhiên và hiệu quả thông qua chính cảm xúc của mình.

Nếu ai đó cho rằng bố cục phải thật chặt chẽ, thật chuẩn thì bài giảng mới có thể mang lại hiệu quả... thì có lẽ họ chưa biết đến Thầy Thông. Nội dung bài giảng của Thầy hết sức linh động, không rập khuôn câu chữ. Thầy là một người có kiến thức khá rộng về nhiều lĩnh vực, từ đó có thể luân chuyển các nội dung tùy theo cảm hứng một cách dễ dàng. Tôi nhớ có lần khi bắt đầu giúp Thầy hướng dẫn sinh viên Y 5, Thầy dặn: “Con nhớ đừng nên giảng như kiểu học thuộc lòng mà giọng điệu phải thật tự nhiên”. Thế là ngay hôm sau, khi tôi đang giảng nửa chừng, Thầy bước ra thị phạm cho tôi. Trên máy chiếu lúc đó là hình một bộ xương với nội dung miêu tả trong sách chỉ đơn giản là phân tích “xác chết này đã chết khoảng 1 năm”. Thầy xăm soi tấm hình một chút, rồi bắt đầu giảng về “làm thế nào để nhận dạng xác này” bằng các đặc điểm răng, xương và ADN... Sau đó lại đề cập sang vài câu chuyện ly kỳ mà nạn nhân bị giấu xác khi phẫu thuật thẩm mỹ, sau đó Thầy lại quay sang chủ đề về một ca sĩ nổi tiếng đi phẫu thuật ung thư vú... Thầy thao thao bất tuyệt gần 30 phút với tấm hình tôi dự định nói trong 30 giây... cho đến khi có người báo Thầy có việc khác phải giải quyết và Thầy mới chào từ biệt mọi người. Có cảm giác như với những giảng viên linh hoạt như Thầy, một tấm hình, một câu nói, thậm chí một từ ngữ bất kì cũng có thể sáng tạo ngay thành một bài giảng cực kỳ súc tích.

Để đạt được những hiệu quả đó đòi hỏi người giảng viên phải thật sự “máu lửa”. Và Thầy lúc nào cũng tràn đầy năng lượng khi giảng dạy. Thầy giảng dạy khắp các trường, không chỉ các trường Y mà còn các trường kinh tế, không chỉ ở Sài Gòn mà còn các tỉnh miền Tây. Có lúc, tôi tự hỏi tại sao Thầy lại đam mê giảng dạy đến thế, khi mà thù lao là rất thấp nếu đem so với những khoản thu nhập khác của Thầy. Và câu trả lời cũng thật nhanh. Nguyên nhân chính có lẽ là nhờ những tiếng cười của sinh viên. Ai đã từng đứng trên bục giảng sẽ cảm nhận được sự ê chề thế nào khi nhìn thấy sinh viên ngồi dưới ngáp, ngủ và làm việc

riêng. Và họ cũng đã từng giảng không biết mệt khi học viên ngồi dưới chăm chú dõi theo những điều mình tâm đắc truyền đạt. Chính phản ứng của học viên tạo nên động lực cho giảng viên. Nghề giáo đôi khi có những nét tương đồng với làm nghệ thuật, và Thầy có thể xem là một nghệ sĩ tài năng và tâm huyết.

2. Một người thầy nhiệt tình thật sự

Ngoài sự nhiệt huyết trên bục giảng, Thầy cũng rất nhiệt tình với học viên khi họ cần Thầy. Tôi nhớ trong một năm, sinh viên Y5 đến xin Thầy làm đề tài rất nhiều, hình như khoảng 8-9 người. Thầy dành nhiều ngày để tham khảo các bảng phân loại trên máy tính để cố nghĩ ra đề tài cho sinh viên làm. Khi mà Thầy biết mình không còn đủ khả năng để hướng dẫn thêm nữa (và cũng do Trường cũng không cho phép Thầy hướng dẫn nhiều người như vậy), Thầy lại dắt sinh viên đến những người đồng nghiệp, trưởng khoa khác để giới thiệu. Tôi nghĩ có thể Thầy không nhận được lợi ích vật chất gì đáng kể từ những người sinh viên Y5 kia đâu, và tất cả họ cũng không có ý định làm việc tại khoa của Thầy sau này, còn số lượng đề tài của khoa thì ngày càng cạn kiệt trong khi sinh viên thì cứ kháo nhau rằng nếu không biết tìm kiếm đề tài ở đâu thì cứ tìm Thầy Thông... Thế nhưng Thầy không quan tâm về những điều tôi băn khoăn đó. Vì Thầy là Thầy, người chẳng biết từ chối sinh viên bao giờ!

Sự nhiệt tình của Thầy cũng thể hiện rất rõ mỗi khi gặp gỡ người nước ngoài. Mỗi khi có giáo sư nước ngoài đến thăm, Thầy luôn nhiệt tình tiếp đón và giới thiệu khoa và nhân viên. Thầy cũng tìm và tranh thủ mỗi cơ hội đi nước ngoài để tìm gặp càng nhiều giáo sư và lãnh đạo tại các đại học và bệnh viện càng tốt. Và có một nội dung Thầy luôn luôn đề cập đến trong buổi nói chuyện chính là “xin vài suất học bổng đi học cho học trò”. Và thật may mắn là lúc nào đối tác cũng đánh giá cao sự nhiệt tình của Thầy. Nhờ những nỗ lực chấp cánh ban đầu đó của Thầy, nhiều bác sĩ Việt Nam đã có cơ hội tiếp cận với nền y khoa tại các nước phát triển. Nhiều người trong số họ khá thành công, và nhiều người sau đó còn tiếp tục phấn đấu để làm việc tại những quốc gia này...

Lời kết

Thời gian trôi qua thật mau. Vậy là đã 4 năm kể từ ngày Thầy không còn có thể đứng trên bục giảng. Hình ảnh còn lại về Thầy Trần Minh Thông trong mỗi chúng ta có thể là nhiều phiên bản khác nhau, có những nét đẹp lẫn những nét chưa đẹp. Những đặc điểm vừa nêu chỉ là vài nhận định chủ quan của tôi, một người học trò từng được học Thầy. Sẽ còn nhiều điều đáng suy nghĩ về Thầy mà tôi chưa được biết. Thế nhưng chung quy lại, theo tôi, Thầy đã có một sự nghiệp thực sự đáng ngưỡng mộ. Tôi cũng tin rằng hình ảnh tốt đẹp về Thầy vẫn luôn còn đọng mãi trong trái tim của biết bao thế hệ nhân viên y tế. Xin gửi đến Thầy lời chúc tốt đẹp nhất và xin tri ân Thầy, một người Thầy đáng kính!

Tháng 10/2022

ThS. BS. Phạm Quang Thông

Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy

THẦY THÔNG CỦA TÔI

Tôi tốt nghiệp Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh vào năm 2010 và rất hào hứng với kỳ thi Nội trú. Nhưng tôi đã không đậu kỳ thi Nội trú năm đó. Sau đó, tôi quyết định nộp đơn xin việc vào Bệnh viện Chợ Rẫy. Ngay sau khi phỏng vấn với các BS của các khoa đang tuyển BS, BS Trần Minh Thông đã gọi điện thoại cho tôi để thuyết phục tôi về khoa Giải phẫu bệnh (GPB) làm việc. Tôi hầu như biết rất ít về ngành Bệnh học hay còn gọi là GPB khi đó, nhưng sự nhiệt tình và tận tâm của Thầy đã thuyết phục tôi. Ngày tôi bắt đầu về làm việc, Thầy đã nói với tôi rằng muốn thành công trong ngành GPB thì phải thật sự yêu thích nó, siêng năng, và luôn nhớ cải thiện tiếng Anh để có thể tự đọc sách chuyên ngành. Nhờ sự dìu dắt của Thầy mà các kiến thức cơ bản của tôi về GPB đã cải thiện rất nhiều và đam mê với một ngành mới mẻ này tăng lên trong tôi mỗi ngày. Nhờ các mối quan hệ của Thầy mà khoa GPB có rất nhiều hợp tác quốc tế, nên các BS trẻ như tôi có rất nhiều cơ hội để cải thiện khả năng tiếng Anh. Thầy đã nhấn mạnh nhiều lần là Thầy sẽ luôn tạo cơ hội cho các BS trong khoa có cơ hội đi học và tu nghiệp ở nước ngoài. Khi bệnh viện Chợ Rẫy muốn cử BS đi học để về hỗ trợ cho dự án ghép gan, Thầy đã giới thiệu và cho phép tôi đi học 3 tháng ở Hàn Quốc. Đây là cơ hội rất lớn cho BS trẻ như tôi có điều kiện tiếp cận với kiến thức GPB ở các nước phát triển và giúp tôi nhận ra những hạn chế mình đang mắc phải và cần làm gì để tiếp tục phát triển bản thân và giúp khoa phát triển. Thầy cũng là người nhấn mạnh tầm quan trọng của nghiên cứu khoa học và tạo điều kiện để sinh viên và các BS trẻ đi báo cáo ở các hội nghị GPB toàn quốc. Thầy là người đã kết nối và tạo điều kiện để tôi có cơ hội đi học Tiến sĩ ở Nhật Bản. Chính những hạt giống về nghiên cứu khoa học mà Thầy đã gieo đã giúp tôi rất nhiều trong quá trình học Tiến sĩ và giúp tôi xuất bản được nhiều bài báo khoa học chất lượng. Điều đó đã giúp tôi được giữ lại ở Nhật để làm Phó giáo sư và tiếp tục phát triển đam mê của mình với GPB. Thầy từng nói với tôi rằng: “Nếu có cơ hội, Thầy mong sẽ có ngày thấy con bay thật xa để có thể làm những việc Thầy chưa làm được”. Nếu không có cuộc gọi điện thoại của Thầy vào hôm đó và sự tận tâm chỉ dạy của Thầy trong thời gian tôi làm việc 4 năm ở khoa GPB - Bệnh viện Chợ Rẫy với Thầy cho đến khi Thầy về hưu thì chắc chắn sẽ không có tôi ngày hôm nay. Tôi nghĩ may mắn lớn nhất của một đời người là được gặp người Thầy hướng dẫn mình đi được con đường đúng đắn để có thể phát triển hết những tiềm năng của mình.

Iowa, USA, 10/29/2022

Huy G. Vuong, MD, PhD

Resident Physician, Department of Pathology,
University of Iowa Hospitals and Clinics

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO LỚN BẤT THỰC SẢN TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2022

Trương Thị Hoàng Lan¹, Chu Thị Trang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản theo phân loại của tổ chức y tế thế giới 2016 và tỉ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD.

Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi hồi cứu được 22 bệnh nhân được chẩn đoán là u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản được chẩn đoán tại bệnh viện K Tân Triều từ tháng 01/2019 đến tháng 1/2022. Chúng tôi mô tả tuổi giới, hình thái mô bệnh học và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD.

Kết quả: Trong 22 trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản đa số gặp ở người trẻ <30 tuổi (chiếm 68,2%), tổn thương tại hạch (chiếm 59,1%), tỉ lệ ALK dương tính 68,3%.

Kết luận: U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản thường gặp ở người trẻ, tại hạch, bên cạnh đó có thể có tổn thương ở dưới da, vú.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản, ALCL, ALK, CD30

SUMMARY

STUDY ON HISTOPATHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY ON ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA IN NATIONAL CANCER HOSPITAL IN 2022

Aim: Describe histopathological characteristics of aplastic large cell non-Hodgkin lymphoma according to the 2016 World Health Organization classification and the expression rate of immunohistochemical markers.

Materials and Method: We retrospectively recorded 22 patients diagnosed with anaplastic large cell lymphoma diagnosed at Vietnam nation cancer Hospital from January 2019 to January 2022. We describe age, sex, histopathological morphology and the expression of immunohistochemical markers.

Results: In 22 cases of anaplastic large cell non-Hodgkin lymphoma, most of them were in young people <30 years old (accounting for 68,2%), lymph node involvement (accounting for 59,1%), rate of ALK positive is 68,3%.

Conclusion: Anaplastic large cell non-Hodgkin lymphoma is common in young people, in the lymph nodes, rarely in subcutaneous and breast.

Keywords: Anaplastic large cell non-Hodgkin lymphoma, ALCL, ALK, CD30

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào lớn bất thực sản (ALCL-Anaplastic large Cell lymphoma) được mô tả lần đầu tiên năm 1985 với đặc

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

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thị Hoàng Lan
Email: hoanglan.vk80@gmail.com

Ngày nhận bài: 08.11.2022

Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

điểm hình thái gồm các tế bào lớn bất thực sản có bộc lộ dấu ấn CD30. ALCL bao gồm nhóm không đồng nhất các u lympho không Hodgkin tế bào T có CD30 dương tính, chiếm khoảng 16% các u lympho không Hodgkin tế bào T và thường có chung các đặc điểm hình thái, kiểu hình.¹ Năm 1994 các nghiên cứu đã nhận thấy có một số trường hợp ALCL có bộc lộ ALK (Anaplastic lymphoma kinase) do đó tổ chức y tế thế giới đã chia ALCL thành 2 nhóm: ALCL có ALK dương tính và ALCL có ALK âm tính. Bệnh nhân ALCL có ALK dương tính thường được điều trị với anthracycline, như CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine và prednisolone) hoặc CHOEP (CHOP kết hợp với Etoposide) kết hợp với kháng thể kháng ALK như: crizotinib, alectinib và ceritinib, thường có tiên lượng tốt hơn nhóm ALCL có ALK âm tính. Kháng thể kháng CD30 gồm: Brentuximab vedotin cũng được chỉ định trong điều trị ALCL. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO 2016) phân nhóm này gồm 4 típ: U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản nguyên phát ở da, u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản có ALK dương tính, U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản có ALK âm tính và một phân típ mới (phân típ tạm thời) u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản liên quan đến đặt túi ngực ở vú (Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma).² Mặc dù giữa các típ trong nhóm u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản có một số đặc điểm về hình thái học tương đồng nhau nhưng giữa các típ này lại có sự khác nhau về mặt lâm sàng, phác đồ điều trị, tiên lượng cũng như có sự khác nhau về di truyền học. Do vậy nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, hình thái mô bệnh học, kiểu hình miễn

dịch, di truyền, sinh học của các u lympho tế bào lớn bất thực sản có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị u lympho.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 22 bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản (phân loại theo WHO 2016) được chẩn đoán tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 1/2019 đến tháng 1/2022. Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm GPB-SHPT bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

+ Cỡ mẫu: Lấy mẫu toàn bộ, mẫu có chủ đích.

+ Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Có chẩn đoán GPB, HMMD là u lympho ác tính không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản (Theo phân loại theo WHO 2016).
- Mẫu bệnh phẩm có đủ tiêu chuẩn để xếp loại MBH.

Các trường hợp này đều có các tiêu bản mô học và còn khối paraffin lưu trữ tại TT Giải phẫu bệnh- SHPT bệnh viện K.

+ Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không có đủ các tiêu chuẩn trên.
- Chẩn đoán GPB và HMMD không phải là u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản.
- Mẫu bệnh phẩm không đủ để chẩn đoán GPB và HMMD.

Phân tích và xử lý số liệu

- Thông tin được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, xử lý bệnh phẩm, ghi chép theo mẫu bệnh án.

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.00

- Sử dụng thống kê y học, các số liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, tính tần số.

- Sử dụng test χ^2 đánh giá sự khác biệt các tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%). Đối với những trường hợp giá trị kỳ vọng của ô nhỏ hơn 5 sẽ sử dụng cách tính theo Fisher exact.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Phân bố tuổi và giới của bệnh nhân

Bảng 11: Phân bố tuổi và giới của bệnh nhân							
Nhóm tuổi \ Giới	Nam		Nữ		Σ		p
	n	%	n	%	n	%	0,04
<30	10	45,5	5	22,7	15	68,2	
30-39	0	0	2	9,1	2	9,1	
40-49	0	0	2	9,1	2	9,1	
50-59	1	4,5	0	0	1	4,5	
60-69	0	0	1	4,5	1	4,5	
≥ 70	1	4,5	0	0	1	4,5	
Σ	12	54,5	10	45,5	22	100,0	
Kiểm định Fisher's Exact test							7,5

Nhận xét: Độ tuổi hay gặp nhất ở cả nam và nữ là <30 tuổi (chiếm tỉ lệ lần lượt là 45,5% và 22,7%). Tỉ lệ mắc ở nam: nữ là 1,2:1. Sự khác biệt về giới giữa các nhóm tuổi là khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2: Phân bố về vị trí u

Vị trí u	Số lượng	Tỷ lệ %
Hạch	13	59,1
Da và phần mềm	2	9,1
Xương	2	9,1
Sau phúc mạc	2	9,1
Trung thất	1	4,5
Vị trí khác	2	9,1
Tổng số	22	100,0

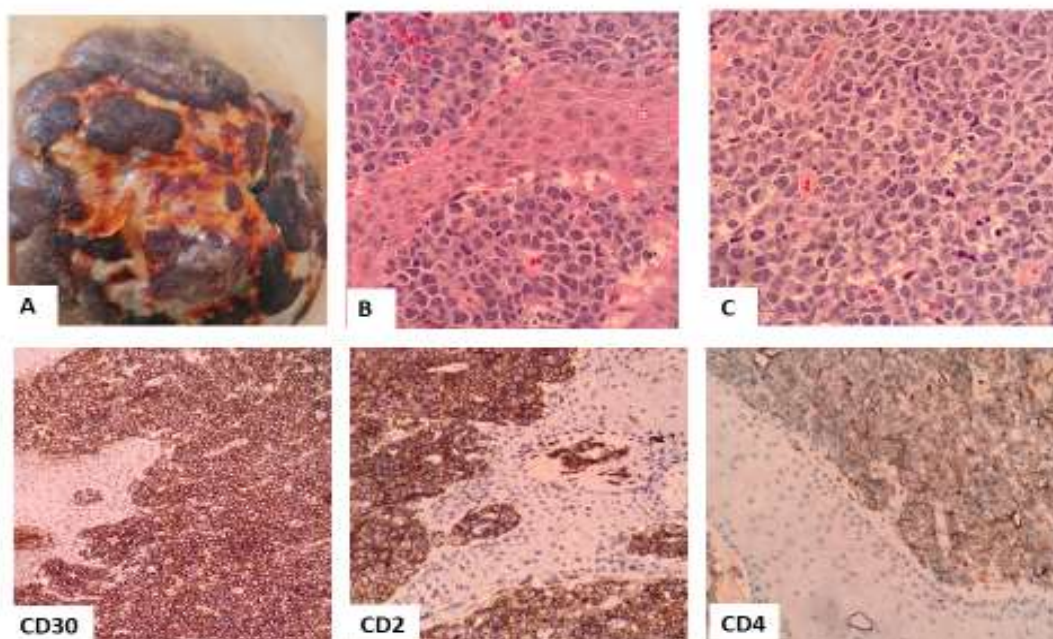
Nhận xét: Trong 22 bệnh nhân nghiên cứu, tổn thương tại hạch chiếm tỉ lệ cao nhất là 59,1%. Các vị trí ngoài hạch như da, phần mềm, xương, sau phúc mạc chiếm 9,1%.

Bảng 3: Đặc điểm bộc lộ hóa mô miễn dịch

DẤU ẤN HMMD	KẾT QUẢ HMMD	
	Âm tính	Dương tính
	n (%)	
CD20	22 (100,0)	0 (0,0)
CD3	12 (54,5)	6 (27,3)
CD30	0 (0,0)	22 (100,0)
EMA	11 (50,0)	11 (50,0)

ALK	7 (31,8)	15 (68,2)
CD7	1 (16,7)	5 (83,3)

Nhận xét: Trong 22 bệnh nhân nghiên cứu, 100% bệnh nhân âm tính với dấu ấn dòng B như CD20, 100% dương tính với CD30. Tỷ lệ dương tính với CD3 là 27,3%. 68,2% trường hợp dương tính với ALK. Trong đó, có 6 trường hợp có nhuộm dấu ấn CD7, có 5 trường hợp dương tính với CD7.



Hình 1. U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản tế bào T, nguyên phát dưới da

A: tổn thương ở vai. B: HE x200; C: HE x400. Tế bào u dương tính mạnh lan tỏa với CD30, các dấu ấn dòng T như CD2, CD4, âm tính với dấu ấn CD3, ALK.

Bảng 4: Phân bố ALK theo nhóm tuổi

Bảng 4. Phân bố ALK theo nhóm tuổi								
ALK		ALK dương tính		ALK âm tính		Tổng		p
Nhóm tuổi		n	%	n	%	n	%	0,00
<30		14	63,8	1	4,5	15	68,3	
30-39		0	0,0	2	9,1	2	9,1	
40-49		0	0,0	2	9,1	2	9,1	
50-59		1	4,5	0	0,0	1	4,5	
60-69		0	0,0	1	4,5	1	4,5	
≥ 70		0	0,0	1	4,5	1	4,5	
Σ		15	68,3	7	31,7	22	100	
Kiểm định Fisher's Exact test								16,125

Nhận xét: Tỷ lệ ALK dương tính cao nhất ở nhóm tuổi <30 (chiếm 63,8%), các nhóm tuổi lớn hơn, hay gặp ALK âm tính. Sự khác biệt ALK theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,00<0,01$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Theo nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ tuổi hay gặp là <30 tuổi, chiếm 50%, tuổi càng tăng thì tỉ lệ gặp càng thấp, thường gặp ở nam giới hơn. Độ tuổi ở các nghiên cứu cũng thường chỉ ra tỉ lệ thường gặp ở 30 năm đầu tiên. Kết quả nghiên cứu tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới hay gặp ở nam giới nhiều hơn.

Vị trí tổn thương đa dạng có thể ở hạch hoặc ngoài hạch, trong đó tổn thương ở hạch là hay gặp nhất. Theo nghiên cứu của Guru và cộng sự (2017) có khoảng 81,9% bệnh nhân có biểu hiện ở hạch³. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng về tổn thương ưu thế ở hạch. Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận tổn thương ở vị trí khác như mô mềm, xương, trung thất và tổn thương ở vú với tỉ lệ nhỏ. Nghiên cứu năm 2017 trên 1604 bệnh nhân cũng cho tỉ lệ gặp ở ngoài hạch như trung thất (2,3%), xương (1,4%), vú (1,4%), mô mềm (3%).

4.2. Đặc điểm mô bệnh học

U lympho tế bào lớn bất thực sản chiếm 3% u lympho không Hodgkin ở người lớn, 10-20% ở trẻ em. Thường gặp ở 30 năm đầu, nam/nữ: 1.5/1. Vị trí: tại hạch và ngoài hạch (da, xương, phần mềm, phổi, gan) ở trung thất thì ít gặp hơn so với CHL. Đa số trường hợp phát hiện ở giai đoạn III-IV với hạch ngoại vi và hoặc hạch ổ bụng và bao gồm cả tủy xương, 75% BN có hội chứng B đặc biệt là sốt cao. Một số trường hợp có thể sau khi bị côn trùng đốt.

U lympho tế bào lớn bất thực sản nguyên phát dưới da thuộc nhóm các tổn thương rối loạn tăng sinh lympho nguyên phát dưới da

có CD30(+). Nhóm u này thường chỉ giới hạn tổn thương trong da, được định nghĩa khi có trên 75% các tế bào lớn có CD30 dương tính ở những bệnh nhân không có bằng chứng hoặc tiền sử u lympho tế bào T biểu bì. Hay gặp ở thân mình hoặc chân tay, hiếm khi có liên quan đến hạch bạch huyết vùng nhưng ngay cả có thể liên quan đến các hạch bạch huyết vùng thì cũng không ảnh hưởng đến tiên lượng. Bệnh tiên lượng rất tốt, tỷ lệ sống sau 5 năm trên 90% ngay cả thậm chí có lan tràn đến hạch vùng,¹ tổn thương ở da thường thoái triển hoàn toàn hoặc một phần như trong nốt dạng lympho. Hầu hết các trường hợp biểu hiện kiểu hình miễn dịch lympho T có CD4 dương tính và thường mất bộc lộ dấu ấn CD2, CD3 hoặc CD5, CD15 có thể biểu hiện trong gần nửa các trường hợp. Do vậy hình thái mô bệnh học của u lympho tế bào lớn bất thực sản nguyên phát ở dưới da không thể phân biệt với u lympho tế bào lớn bất thực sản hệ thống có tổn thương dưới da, nên vai trò của bác sĩ lâm sàng quan trọng trong trường hợp này. Khoảng 30% các trường hợp u lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản nguyên phát dưới da có thể hiện một số đặc điểm di truyền tế bào với sự sắp xếp lại gen *DUSP223*. Hầu hết các trường hợp có kiểu hình gồm các tế bào nhân lớn, nhân tròn hoặc oval, có hạt nhân lớn ưa toan, bào tương rộng. Hiếm hơn, các tế bào có kiểu hình đa hình hoặc nguyên bào miễn dịch. Mô đệm thường là các tế bào lympho T phản ứng, mô bào, bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính.

Ngược lại, típ U lympho tế bào lớn bất thực sản có ALK dương tính và ALK âm tính lại là bệnh toàn thân. Hai típ này có hình thái

mô bệnh học giống nhau, chỉ được phân biệt với nhau dựa trên sự biểu hiện bất thường của protein *ALK* do sự tái tổ hợp của gen *ALK* nằm trên nhiễm sắc thể số 2.

Đặc điểm mô bệnh học đặc trưng bởi các tế bào “hallmark” với nhân hình móng ngựa hoặc hình thận, đa nhân, có hạt nhân ưa toan, bào tương rộng. Các tế bào u thường kết dính, có xu hướng phát triển trong xoang gợi hình ảnh giống ung thư di căn. Đây là hình ảnh mô bệnh học quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt với các nhóm u lympho tế bào lớn có CD30 dương tính. Dựa trên đặc điểm tế bào học, u lympho tế bào lớn bất thực sản, *ALK* dương tính chia thành nhiều nhóm bao gồm: dạng thông thường (chiếm 60-70%) gồm hình thái đặc trưng bởi các tế bào Hallmark; dạng lympho mô bào với các tế bào mô bào xen lẫn các tế bào u thường nhỏ hơn, hay tập trung quanh mạch máu, dương tính với CD30 và hoặc *ALK*; dạng tế bào nhỏ với các tế bào nhân nhỏ, có hạt nhân, các tế bào có thể có dạng nhẵn; dạng giống Hodgkin tít xơ nốt. Tuy nhiên các tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa (>75% tế bào u dương tính) với CD30, giúp chẩn đoán phân biệt. Một số trường hợp hiếm gặp có thể có kiểu hình tế bào hình thoi, giống sarcoma.

ALCL có *ALK* dương tính chủ yếu xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi, hay gặp ở nam giới, có thể xảy ra ở hạch hoặc ngoài hạch. Trong đó một phần của gen *ALK* đã hợp nhất với một vị trí khác trên cùng hoặc khác nhiễm sắc thể để tạo thành gen thể khảm bao gồm một phần của vị trí mới và một phần của gen *ALK* mã hóa cho hoạt động của protein *ALK*. Trong số các dung hợp gen *ALK* trong *ALCL* thì dung hợp *NPM1 / ALK* là phổ biến

nhất, bên cạnh đó có thể gặp sự dung hợp gen *ALK* với các gen đối tác khác là *TPM3* (1q25), *ATIC* (2q35), *TFG* (3q21), *TPM4* (19p13.1), *MYH9* (22q11.2), *RNF213* (17q25), *TRAF1*(9q33.2), *CLTC* (17q23) và *MSN* (*Xq11*).⁴ Chính vì trong *ALCL* gen *ALK* có thể dung hợp với nhiều gen đối tác khác nhau nên dẫn đến sự khác nhau trong cách bộc lộ HMMD với dấu ấn *ALK*. có thể bộc lộ ở nhân, màng nhân hoặc bào tương. Tuy vậy, việc xác định chính xác gen đối tác dung hợp với gen *AL* cho đến nay có rất ít tác động đến chiến lược điều trị bệnh nhân và nhuộm miễn dịch *ALK* là đủ để chẩn đoán.¹ *ALK* là một protein kinase đặc hiệu serine / threonine hoạt động PI3K / AKT / mTOR, các ERK được kích hoạt Ras, các protein STAT kích hoạt Janus kinase và các con đường truyền tín hiệu tế bào khác cũng như sự biểu hiện của các gen khác nhau theo cơ chế bệnh sinh. Việc kích hoạt các con đường tín hiệu và gen này có thể kích thích tế bào phát triển, tăng sinh, tồn tại và / hoặc làm tế bào u phát triển.

Típ *ALCL* có *ALK* âm tính thường gặp ở người già 40-65 tuổi, do thiếu sự sắp xếp lại gen *ALK* và típ này có đặc điểm di truyền và lâm sàng thay đổi nhiều hơn. Tuy nhiên có một tỷ lệ phần trăm các ca trong típ này lại có sự chuyển vị hoặc đột biến của các gen khác. Trong một số trường hợp chẩn đoán u lympho tế bào lớn bất thực sản có *ALK* âm tính nhưng có sự sắp xếp lại gen *DUSP22* và hoặc *TP63*. Nếu *ALCL* có *ALK* âm tính nhưng có sắp xếp lại gen *DUSP22* thì tiên lượng tốt tương tự như u lympho tế bào lớn bất thực sản có dương tính với *ALK*. Ngược lại nếu có sự sắp xếp gen *TP63* thì tiên lượng

xấu hơn. Nếu không có sự tái sắp xếp gen *ALK*, *DUSP22* hoặc *TP63* thì được xếp vào nhóm *ALCL* “Triple negative” với tỷ lệ sống sau 5 năm 42%.¹ Sắp xếp lại gen *DUSP22* cũng được thấy trong một số các trường hợp u lympho tế bào lớn bất thực sản nguyên phát ở da.⁴

U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản liên quan đến đặt túi ngực ở vú (BIA-ALCL: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma) là bệnh hiếm, là một phân nhóm hoàn toàn mới trong phân loại WHO 2016. Nó thường xảy ra sau 8-10 năm sau khi bệnh nhân được đặt túi ngực. Nguyên nhân thường do nhiễm trùng màng sinh học do vi khuẩn của mô cấy ghép liên quan đến việc kích thích các tổn thương viêm mạn tính xảy ra trong thời gian dài là nguyên nhân gây bệnh. Có 35 triệu bệnh nhân được cấy ghép trên thế giới và hiện tại, 573 trường hợp BIA-ALCL đã được báo cáo. Nguy cơ phát triển BIA-ALCL ở Úc thay đổi từ 1: 2832 đến 1: 86,029.⁵ NCCN đã thiết lập các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị, và chẩn đoán sớm là chìa khóa để chữa bệnh. Ở giai đoạn đầu và đối với đại đa số bệnh nhân, việc điều trị bao gồm cắt bỏ bao da và loại bỏ mô cấy. Tuy nhiên, ở giai đoạn II đến IV, điều trị toàn thân được đảm bảo, bao gồm hóa trị, xạ trị (bệnh còn sót lại) và brentuximab vedotin. Phần lớn bệnh nhân có thể được chữa khỏi, và việc loại bỏ hoàn toàn là yếu tố quan trọng nhất. Cho đến nay, 33 bệnh nhân đã tử vong do BIA-ALCL trên toàn thế giới, với các trường hợp tử vong liên quan đến sự chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị.

4.3. Đặc điểm các dấu ấn hóa mô miễn dịch

CD30 dương tính với lympho T, B hoạt hóa. Sự biểu hiện CD30 cũng được gây ra bởi sự kích thích tế bào như phytohemagglutinin (PHA) và Epstein-Barr virus. CD30: dương tính với màng tế bào và vùng Golgi dương tính mạnh với các tế bào lớn. Các tế bào nhỏ hơn thường dương tính yếu, thậm chí còn âm tính. Kiểu hình lympho mô bào hoặc tế bào nhỏ: CD30 chỉ dương tính với các tế bào lớn bao quanh mạch máu. *ALK* thường âm tính trong các tế bào sau sinh bình thường trừ một số tế bào hiếm trong não. Đa số trường hợp *ALK* có đột biến t(2;5) (*NPM1*—*ALK*), dẫn tới sự bộc lộ hóa mô miễn dịch của *ALK* dương tính bào tương và nhân. Biểu thể tế bào nhỏ: *ALK* dương tính với nhân. Trường hợp chuyển đoạn với gen khác *NPM1* thì thường dương tính bào tương, ít dương tính màng.

EMA (Epithelial membrane antigen-MUC1): EMA có xu hướng dương tính trong trường hợp u lympho tế bào lớn bất thực sản, *ALK* dương tính, và có tỷ lệ nhỏ dương tính trong nhóm u lympho tế bào lớn bất thực sản, *ALK* dương tính. Tuy nhiên, EMA không có giá trị trong chẩn đoán phân biệt các nhóm u lympho tế bào lớn, CD30 dương tính, *ALK* âm tính.^{5(p1)}

U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản có sự bộc lộ với các kháng nguyên dòng B là khá hiếm. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào có biểu hiện dương tính với CD20. Kết quả này là phù hợp với ý kiến.

V. KẾT LUẬN

U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản thường gặp ở người trẻ trong 30 năm đầu, nổi trội hơn ở nam giới. Lâm sàng tổn thương hay gặp ở hạch, ngoài ra có thể gặp ở các vị trí khác như dưới da, xương, trung thất, vú, sau phúc mạc. Tùy theo vị trí, tình trạng bộc lộ ALK bệnh có tiên lượng khác biệt. U lympho không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản thuộc nhóm có CD30 dương tính, với kiểu hình kinh điển giúp đưa ra chẩn đoán phân biệt với các u lympho khác dương tính với CD30.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Merlio JP, Kadin ME.** Cytokines, Genetic Lesions and Signaling Pathways in Anaplastic Large Cell Lymphomas. *Cancers*. 2021;13(17):4256. doi:10.3390/cancers13174256
2. **Kaseb H, Mukkamalla SKR, Rajasurya V.** Anaplastic Large Cell Lymphoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537150/>. Accessed November 8, 2022.
3. **Guru Murthy GS, Hamadani M, Bhatt VR, Dhakal I, Mehta P.** Systemic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Population-based Analysis of Incidence and Survival. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(4):201-206. doi:10.1016/j.clml.2017.02.003
4. **Clemens MW, Jacobsen ED, Horwitz SM.** 2019 NCCN Consensus Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL). *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl_1):S3-S13. doi:10.1093/asj/sjy331
5. **ten Berge RL, Snijdwint FG, von Mensdorff-Pouilly S, et al.** MUC1 (EMA) is preferentially expressed by ALK positive anaplastic large cell lymphoma, in the normally glycosylated or only partly hypoglycosylated form. *J Clin Pathol*. 2001;54(12):933-939. doi:10.1136/jcp.54.12.933

U HẮC TỔ DI CĂN HẠCH TRÊN BỆNH NHÂN NỐT RUỒI HẮC TỔ BẨM SINH LỚN: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG VÀ ĐIỂM QUA Y VĂN

Đỗ Dương Quân¹, Giàng Thị Nhung¹,
Trần Văn Chương², Nguyễn Viết Trung²

TÓM TẮT

U hắc tố ác tính là một loại u ít gặp, chiếm 1,6% các loại ung thư¹, có thể gặp tại da và ngoài da. Tỷ lệ mắc u hắc tố ác tính thay đổi theo giới, tuổi, dân tộc và tít mô bệnh học. Nốt ruồi hắc tố bẩm sinh là một tổn thương bẩm sinh hiếm gặp, khoảng 1% số trẻ sinh ra. Đây được xem như là một tổn thương tiền căn của u hắc tố. Trên thế giới đặc biệt ở Việt Nam có ít báo cáo về u hắc tố ác tính trên bệnh nhân nốt ruồi hắc tố bẩm sinh. Nhân đây chúng tôi xin báo cáo 1 trường hợp u hắc tố ác tính trên bệnh nhân có nốt ruồi hắc tố bẩm sinh với triệu chứng ban đầu là nổi to hạch nách.

Từ khóa: U hắc tố, nốt ruồi hắc tố bẩm sinh.

SUMMARY

MELANOMA LYMPH NODE METASTASIS IN A GIANT CONGENITAL MELANOCYTIC NEAVUS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Melanoma is a rare disease, accounts for 1.6% all cancers, may involve skin or non-skin. The incidence of melanoma varies from sex, age,

ethnic and histology type. Congenital melanocytic naevus is a rare congenital disease with incidence about 1% of all newborns. It also considers a precursor of melanoma. In the world especially in Vietnam, there are few reports about melanoma in patient with congenital melanocytic naevus so we present a 33 years old patient with congenital melanocytic naevus with initial symptoms as enlarge axillary lymph node.

Keywords: Melanoma, Congenital melanocytic naevus.

I. ĐẠI CƯƠNG

U hắc tố ác tính là một ung thư hiếm gặp, chiếm 1,6% các loại ung thư, với tỷ lệ ngày càng tăng trong quần thể người da trắng ở các nước công nghiệp². Tỷ lệ mắc bệnh thay đổi nhiều theo vị trí địa lý với tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là ở Úc, theo sau lần lượt là Bắc Mỹ, Châu Âu, Châu Phi³... Khu vực Đông nam Á nói chung và châu Á nói riêng có tỷ lệ u hắc tố ác tính khá thấp. Ngoài vị trí địa lý tỷ lệ mắc u hắc tố ác tính còn thay đổi theo tuổi, giới, chủng tộc. Tại Mỹ, nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 65-74 (chiếm 23.5 % số ca phát hiện mới) và nhóm tuổi có tỷ lệ tử vong cao nhất là từ 75-84 tuổi². Nhìn chung tỷ lệ u hắc tố ác tính dần tăng trên thế giới, tuy nhiên tỷ lệ tử vong có xu hướng không thay đổi có lẽ do càng ngày bệnh được phát hiện và can thiệp sớm. Tại Mỹ, 84% bệnh nhân có biểu hiện bệnh tại chỗ, 9% có biểu hiện di căn hạch ngay lúc phát hiện và một tỷ lệ nhỏ 7%

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Lào Cai

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Chương

Email: vanchuong206@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 02.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

có di căn xa mà không rõ nguyên phát². Tỷ lệ sống sau 5 năm là khoảng 98,4% ở giai đoạn bệnh tại chỗ và 22,5 % ở giai đoạn bệnh tiến triển².

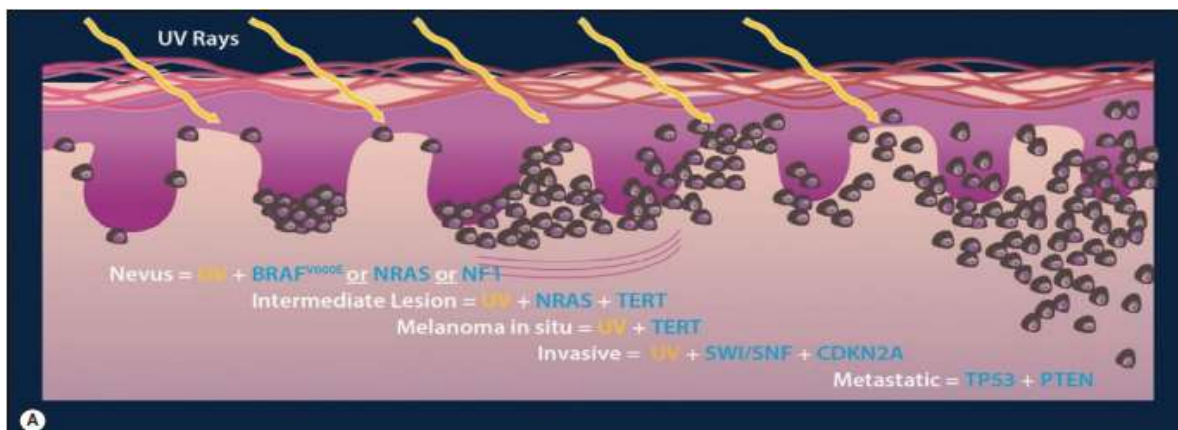
Triệu chứng lâm sàng kinh điển của u hắc tố ác tính tại da tuân theo quy tắc ABCD(E) bao gồm bất đối xứng (Asymmetry), ranh giới không rõ (Border irregularity), thay đổi màu sắc (Color variegation), đường kính lớn hơn 6mm (Diameter), thay đổi kích thước (Enlarging). Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng xấu trong u hắc tố, và có đến 1/7 bệnh nhân phát hiện u hắc tố ác tính đã có di căn hạch². Yếu tố nguy cơ cũng như cơ chế bệnh sinh của u hắc tố ác tính khá phức tạp.

Bên cạnh đó, u hắc tố ác tính không chỉ gặp ở da mà còn có thể gặp ở niêm mạc và vùng mắt. Trái ngược với sự tăng tỉ lệ mắc u hắc tố ác tính ở da, u hắc tố ác tính ngoài da có tỉ lệ khá ổn định⁴. U hắc tố ác tính ngoài da cũng gặp nhiều hơn ở quần thể người da trắng. U hắc tố ác tính ở mắt thì vị trí hay gặp nhất là màng mạch. U hắc tố ác tính nguyên phát ở niêm mạc thì vị trí hay gặp nhất là khoang miệng, mũi xoang...

Yếu tố nguy cơ chính của u hắc tố ác tính đó là yếu tố môi trường và gen. Yếu tố môi

trường quan trọng nhất là sự tiếp xúc với tia tử ngoại (cả tự nhiên và nhân tạo). Ngoài ra còn tiền sử chiếu xạ, cấy ghép cơ quan, tình trạng béo phì đường như có liên quan tới tỉ lệ mắc u hắc tố. Tuy nhiên ngoài yếu tố môi trường, yếu tố di truyền của người bệnh đóng một vai trò quan trọng. U hắc tố ác tính đường như hay gặp hơn ở bệnh nhân da nhạt, tóc đỏ, tầng nang và dễ bị cháy nắng. Sự xuất hiện của nốt ruồi cũng là một yếu tố nguy cơ của u hắc tố. Nốt ruồi loạn sản hoặc nốt ruồi bẩm sinh lớn cũng được coi là tổn thương tiền căn dẫn đến u hắc tố. Nguyên nhân có lẽ do nốt ruồi bẩm sinh lớn thường có bất thường đột biến NRAS, là một trong những đột biến khởi đầu phát sinh u hắc tố ác tính⁵.

Gần đây với sự phát triển của các phương pháp giải trình tự gen, một mô hình phát triển khối u của u hắc tố ác tính đã được đề xuất, giúp mô tả quá trình hình thành u hắc tố ác tính từ các tế bào hắc tố thông qua sự tích tụ của các đột biến soma, có liên quan tới tia tử ngoại. Mô hình này mô tả trình tự tổn thương từ: Các tế bào sắc tố -> nốt ruồi -> nốt ruồi loạn sản -> u hắc tố ác tính tại chỗ -> u hắc tố ác tính xâm nhập -> u hắc tố ác tính di căn.



Mô hình tiến triển của u hắc tố

II. CA BỆNH

Tóm tắt bệnh án:

Bệnh nhân H.T.N, nữ 33 tuổi vào viện vì tự sờ thấy hạch nách trái. Bệnh diễn biến 1 tháng, bệnh nhân sờ thấy khối cứng vùng hố nách trái kèm mệt mỏi nhiều. Bệnh nhân có tiền sử rối loạn sắc tố da bẩm sinh, từ nhỏ có các đợt loét, chảy dịch. Khám lâm sàng bệnh

nhân có hạch hố nách 2 bên kích thước 2x3cm, cứng chắc, di động kém. Bệnh nhân có tổn thương mảng sắc tố da đen, sậm ở vùng vai, lưng kèm những đám sắc tố đen sậm.

Chẩn đoán sơ bộ: Hạch to chưa rõ nguyên nhân/Nốt ruồi hắc tố bẩm sinh lớn.



Hình ảnh tổn thương da của bệnh nhân

Xét nghiệm cận lâm sàng:

- Chẩn đoán hình ảnh

+ Siêu âm tuyến vú và hạch nách: nhu mô vú trái có nhân giảm âm 13x5mm, hạch nách 2 bên nhiều hạch kích thước lớn nhất 34x25mm.

+ Xquang ngực: nhiều đám mờ rải rác hai bên phổi

+ Cắt lớp vi tính ngực: Nhiều khối tổ chức, khối lớn nhất 25mm, nhiều hạch trung thất và rốn phổi 2 bên.



Hình ảnh cắt lớp vi tính của bệnh nhân

- Giải phẫu bệnh

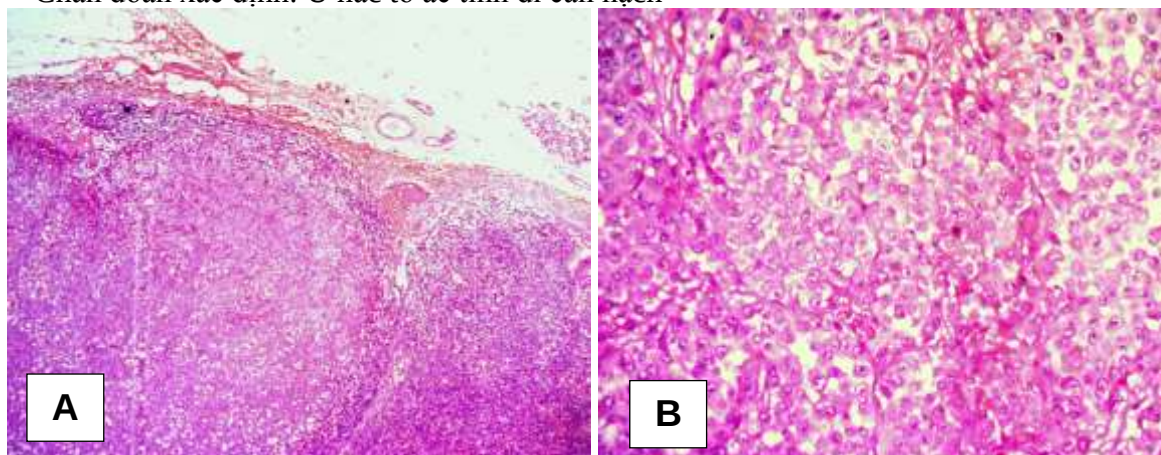
+ Xét nghiệm tế bào vú trái: U xơ vú trái.

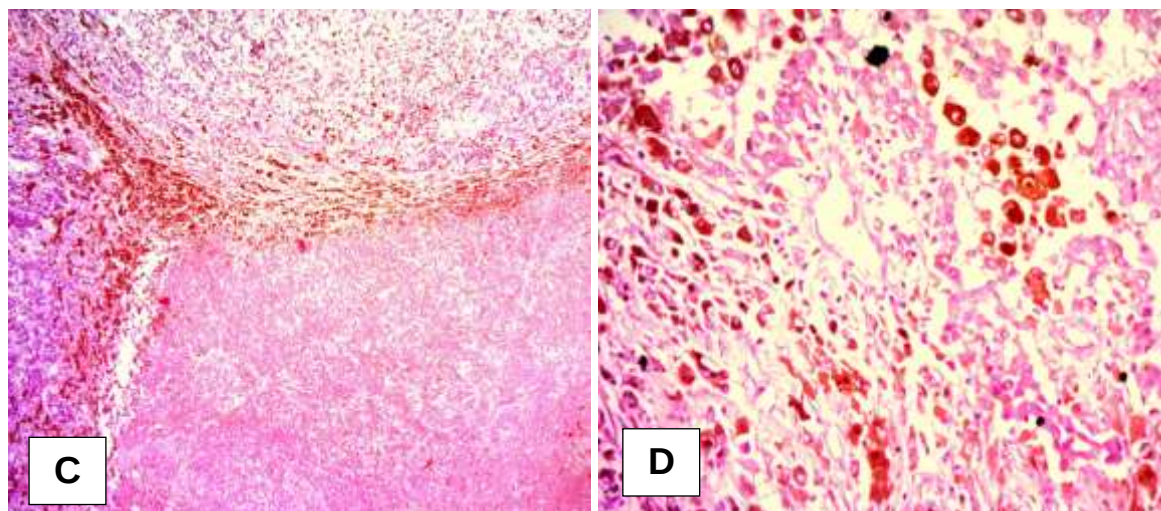
+ Xét nghiệm mô bệnh học hạch nách:

Cấu trúc hạch bị xóa, xâm nhập bởi các tế bào u nhân lớn, hạt nhân to, rõ, nằm lệch tâm, bào tương rải rác có các hạt chế tiết xen lẫn những vùng hoại tử rộng.

Nhuộm hóa mô miễn dịch: Mô u âm tính CK và dương tính S100, HMB45 và Ki67(40%).

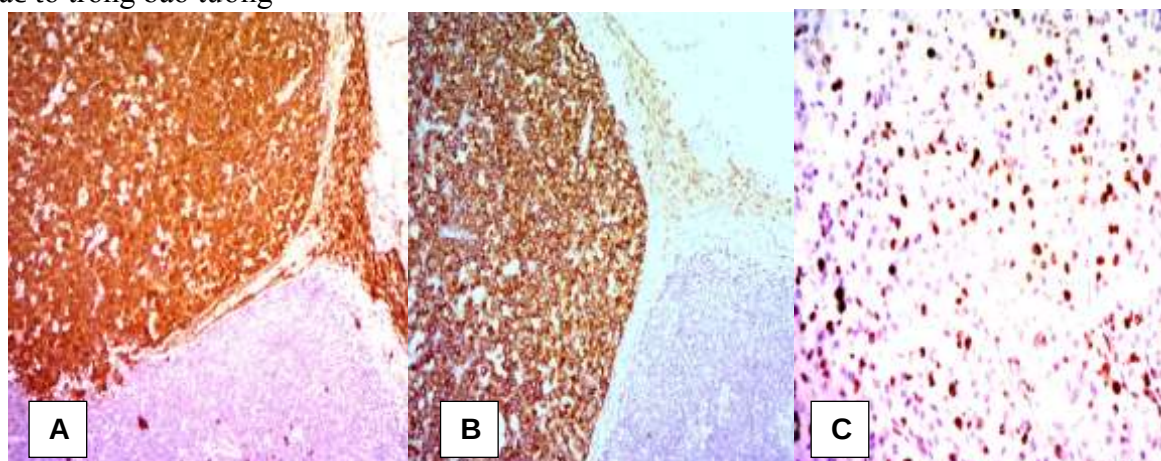
Chẩn đoán xác định: U hắc tố ác tính di căn hạch





Hình A (HE x 50)

Cấu trúc hạch bị phá hủy, xâm nhập bởi một số đám tế bào u. Hình B (HE x 200). Tế bào u đứng rời rạc, liên kết rời rạc, hạt nhân đỏ rõ, nằm lệch tâm. Hình C (HE x 100). Mô u hoại tử rộng, xen lẫn những vùng tế bào u chế tiết sắc tố. D (HE x 200) Các tế bào u chế tiết hạt sắc tố trong bào tương



Mô u dương tính với S100 (A), HMB45(B) và Ki67(40%)

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định: U hắc tố ác tính di căn hạch / Nốt ruồi hắc tố bẩm sinh lớn.

III. BÀN LUẬN

U hắc tố ác tính là một loại ung thư phát triển từ các tế bào hắc tố. Các yếu tố nguy cơ của u hắc tố ác tính đó là sự tiếp xúc với tia tử ngoại, cơ địa và sự có mặt của các tổn thương tiền ung thư như nốt ruồi hắc tố bẩm

sinh... Bệnh nhân của chúng tôi có bệnh cảnh lâm sàng biểu hiện u hắc tố ác tính di căn hạch tuy nhiên tổn thương u hắc tố ác tính nguyên phát chưa được xác định. Bệnh nhân không được cắt tổn thương da làm mô bệnh học để tìm vị trí u hắc tố nguyên phát.

Nốt ruồi hắc tố bẩm sinh có tỉ lệ 1% trên các trẻ sinh ra⁵. Dựa vào kích thước tổn thương nốt ruồi hắc tố bẩm sinh được chia thành nốt nhỏ (<1.5cm), nốt trung bình (1.5-20cm) và lớn (>20cm)⁵. Vị trí thường gặp của nốt ruồi hắc tố bẩm sinh là ở thân mình, nốt ruồi ở vị trí này còn có tên gọi khác là nốt ruồi Garment, ngoài ra có thể gặp ở đầu hoặc vai. Nốt ruồi hắc tố bẩm sinh có nằm trong hội chứng tăng sinh tế bào hắc tố ở da và thần kinh (Neurocutaneous Melanosis) đặc trưng bởi sự tăng sinh nhiều nốt ruồi bẩm sinh ở da kèm theo nhóm u chế tiết hắc tố ở màng não⁷. Các bệnh nhân này thường có dấu hiệu về thần kinh trung ương sớm trong đời (thường <2 tuổi). Triệu chứng thần kinh trung ương thường đa dạng phụ thuộc nhiều vào vị trí, nhưng thường gặp nhất là tình trạng não úng thủy do bệnh nhân bị dày màng mềm gây giảm tái hấp thu dịch não tủy. Các bệnh nhân này thường có tiên lượng rất tồi⁸. Nốt ruồi bẩm sinh đã được coi như một tổn thương tiền căn của u hắc tố. Tỉ lệ u hắc tố ác tính trên nền u hắc tố ác tính bẩm sinh lớn là từ 2-5%⁵ và phần lớn xuất hiện trước 5 tuổi. Nốt ruồi Garment có tỉ lệ mắc u hắc tố ác tính cao hơn từ 10-15%⁵. Đột biến thường gặp trong nốt ruồi hắc tố bẩm sinh là đột biến NRAS p.Q61, ngoài ra có thể gặp đột biến BRAF⁵. Tuy nhiên cần phải phân biệt tổn thương mới xuất hiện là nốt tăng sinh hay u hắc tố ác tính xuất hiện trên nốt ruồi hắc tố bẩm sinh. Chẩn đoán phân biệt hai tổn thương kể trên dựa vào các đặc điểm mô bệnh học như hình thái phát triển mở

rộng, sự bất thường về tế bào (nhân chia, đa hình, tăng sắc...)⁵.

Điều trị nốt ruồi hắc tố bẩm sinh nguyên phát hiện vẫn còn nhiều ý kiến. Với các nốt ruồi bẩm sinh kích thước nhỏ và trung bình thường theo dõi hơn là phẫu thuật do nguy cơ tiến triển thành ác tính thường thấp. Đối với nốt ruồi hắc tố bẩm sinh lớn phương pháp điều trị chủ yếu vẫn là phẫu thuật, ngoài ra có thể dùng liệu pháp laser⁹. Mặc dù phẫu thuật không thể làm giảm tỉ lệ xuất hiện u hắc tố ác tính ngoài da nhưng có thể làm giảm tỉ lệ xuất hiện u hắc tố ác tính từ nốt ruồi hắc tố bẩm sinh¹⁰.

IV. KẾT LUẬN

- Nốt ruồi bẩm sinh lớn đặc biệt là nốt ruồi Garment, là một tổn thương tiền căn của u hắc tố ác tính, và có thể nằm trong hội chứng tăng sinh tế bào hắc tố ở da thần kinh (Neurocutaneous Melanosis).

- Bệnh nhân cần được theo dõi để phát hiện tình trạng chuyển dạng thành u hắc tố ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J F, I S, M E, et al.** GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. Accessed September 25, 2022. <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
2. **Melanoma of the Skin — Cancer Stat Facts.** Accessed September 25, 2022.

- https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html
3. **The global burden of melanoma:** results from the Global Burden of Disease Study 2015 - PubMed. Accessed September 25, 2022.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28369739/
4. **McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW.** Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* 2005;103(5):1000-1007. doi:10.1002/cncr.20866
5. **WHO** Classification of Skin Tumours 4th. 4th Edition.
6. **WEEDON'S SKIN PATHOLOGY.** Vol 5th.
7. **Kadonaga JN, Frieden IJ.** Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):747-755. doi:10.1016/0190-9622(91)70115-i
8. **Di Rocco F, Sabatino G, Koutzoglou M, Battaglia D, Caldarelli M, Tamburrini G.** Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2004;20(1):23-28. doi:10.1007/s00381-003-0835-9
9. **Congenital Nevi Treatment & Management:** Medical Care, Surgical Care, Consultations. Published online November 8, 2021. Accessed November 8, 2022. https://emedicine.medscape.com/article/1118659-treatment?icd=ssl_login_gg_221107&isSocialFTC=true#d6
10. **Mutti L de A, Mascarenhas MRM, Paiva JMG de, Golcman R, Enokihara MY, Golcman B.** Giant congenital melanocytic nevi: 40 years of experience with the serial excision technique*. *An Bras Dermatol.* 2017;92:256-259. doi:10.1590/abd1806-4841.20174885

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ TỦY ĐỒ TRONG ĐÁNH GIÁ U LYMPHO TẾ BÀO B TRƯỞNG THÀNH XÂM NHẬP TỦY XƯƠNG

Tiêu Ngọc Kim Ngân¹, Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹, Phan Đặng Anh Thu²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sinh thiết tủy xương được thực hiện thường quy và là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy xương. Tủy đồ là một xét nghiệm hỗ trợ sinh thiết tủy xương trong đánh giá hình thái tế bào. Mục đích nghiên cứu giúp đánh giá độ chính xác tủy đồ so với sinh thiết tủy xương trong đánh giá u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương.

Mục tiêu: Đánh giá vai trò tủy đồ trong u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp u lympho tế bào B mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2020.

Kết quả: Tỷ lệ u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương là 64,8%. U lympho tế bào B độ ác thấp có tỷ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao (80% và 40%). 78,2% trường hợp tương hợp giữa tủy đồ và sinh thiết tủy xương. Tủy đồ có độ nhạy là 81,0% và độ đặc hiệu 73,3%. Ở nhóm u lympho tế bào B độ ác thấp, độ nhạy là 86,4% và độ đặc hiệu 73,3%; ở nhóm u lympho tế bào B độ ác cao, tỷ lệ này lần lượt là 65,0% và 73,3%.

Kết luận: Tủy đồ với độ nhạy và độ đặc hiệu không cao nên không thể thay thế sinh thiết tủy

xương trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy. Tủy đồ có vai trò đánh giá hình thái tế bào u cũng như khảo sát tình trạng loạn sinh kèm theo.

Từ khóa: tủy đồ, sinh thiết tủy xương, xâm nhập tủy xương, u lympho tế bào B.

Từ viết tắt: LPL/WM: U lympho tương bào lympho bào/ Bệnh đại phân tử globulin Waldenstrom, FL: U lympho nang, CLL/SLL: Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho /U lympho tế bào lympho nhỏ, MCL: U lympho tế bào áo nang, MZL: U lympho vùng rìa, DLBCL: U lympho tế bào B lớn lan tỏa, HGBL: U lympho tế bào B độ ác cao, BL: U lympho Burkitt; BVTMHH: Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

SUMMARY

THE VALUE OF BONE MARROW ASPIRATION IN BONE MARROW INVOLVEMENT BY MATURE B CELL LYMPHOMA

Introduction: Bone marrow biopsies are routinely performed for staging patients with B-cell lymphoma. Bone marrow aspirate is complementary to bone marrow biopsy to evaluate cytology. This study evaluated the accuracy of bone marrow aspiration in detecting bone marrow involvement by B-cell lymphoma.

Objective: To evaluate the value of bone marrow aspirates in assessing bone marrow involvement by B cell lymphoma.

Subjects and Methods: Cross-section description of B-cell lymphoma from January 2019 to December 2020 at Blood Transfusion Hematology Hospital.

¹Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

²Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân

Email: kimnganbth1994@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.08.2022

Ngày phản biện khoa học: 10.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

Results: The incidence of bone marrow involvement was 64,8%. Bone marrow involvement was present in 80,0% of low-grade B-cell lymphomas and 40,0% of high-grade variants. The agreement level of bone marrow biopsy and bone marrow aspirate was 78,2%, and the overall sensitivity and specificity were 81,0% and 73,3%, respectively. When considering only the indolent B-cell lymphoma, the sensitivity of bone marrow aspiration was 86,4%, and the specificity was 73,3%. In contrast, the sensitivity and specificity were 65,0% and 73,3%, respectively, in the aggressive B-cell lymphoma.

Conclusion: Bone marrow aspirate with low sensitivity and specificity, cannot replace bone marrow biopsy in the evaluation of bone marrow involvement by lymphoma. Bone marrow aspirate plays a role in evaluating lymphoma morphology as well as associated myelodysplasia.

Keywords: Bone marrow aspirates, bone marrow trephine biopsies, bone marrow involvement, B cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong chẩn đoán bệnh lý hệ tạo máu, xét nghiệm chọc hút tủy xương và sinh thiết tủy xương có vai trò quan trọng đánh giá tình trạng tủy. Chọc hút tủy xương giúp thực hiện xét nghiệm tủy đồ đánh giá hình thái tế bào, đồng thời có thể hút mẫu tủy để thực hiện các kỹ thuật xét nghiệm khác như đếm tế bào dòng chảy, di truyền học phân tử. Trên phương diện khảo sát hình thái học, thủ thuật sinh thiết tủy xương xâm lấn hơn chọc hút, chi phí cao hơn và thời gian trả kết quả dài hơn; tuy nhiên cho phép hình dung cấu trúc tủy xương và mối tương quan giữa các tế bào với nhau. Tủy đồ ít xâm lấn, chi phí thấp, thời gian trả kết quả nhanh nên thường là phương tiện đầu tay trong đánh giá hình thái

tế bào tạo máu cũng như tầm soát ban đầu bệnh lý hệ tạo máu. Trong bệnh lý u lympho, đánh giá chính xác tình trạng tủy xương giúp chẩn đoán thể bệnh, phân chia giai đoạn, tiên lượng và quyết định điều trị. Sinh thiết tủy xương được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy. Sinh thiết tủy xương đơn độc hay sinh thiết tủy xương kết hợp tủy đồ trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy hiện còn nhiều tranh cãi. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH), chúng tôi thực hiện đồng thời tủy đồ và sinh thiết tủy xương trên tất cả các bệnh nhân u lympho. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá độ chính xác của tủy đồ so với sinh thiết tủy xương trong đánh giá u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu các trường hợp u lympho tế bào B mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian 24 tháng, từ 01/2019 đến 12/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: trên 18 tuổi, u lympho tế bào B mới chẩn đoán có thực hiện xét nghiệm sinh thiết tủy xương và tủy đồ. Lấy mẫu tại vị trí gai chậu sau trên, sinh thiết tủy xương và tủy đồ được thực hiện ở hai vị trí khác nhau để tránh tủy hút pha loãng máu. Sinh thiết tủy xương: độ dài mẫu mô trên 1,5 cm; cố định trong dung dịch formalin buffer 10% từ 8 đến 72 giờ; nhuộm Hematoxylin và eosin (H&E) kèm hóa mô miễn dịch xác định phân nhóm u lympho (CD3, CD20, CD5, CD23, CyclinD1, CD10, BCL6, BCL2, MUM1). Tủy đồ: ≥ 3 hạt tủy, cố định trong dung dịch cồn tuyệt đối 5 phút, nhuộm Wright-Giemsa, hiện diện trên 200 tế bào.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh đã được điều trị đặc hiệu trước khi làm xét nghiệm chẩn

đoán hoặc u lympho tế bào B nguyên phát tại tủy xương.

Định nghĩa biến số: Tại BVTMHH chúng tôi ghi nhận 8 phân nhóm thường gặp. Phân độ mô học chia thành thành 2 nhóm: (1) LPL/WM, FL, CLL/SLL, MCL, MZL; (2) U lympho tế bào B độ ác cao: DLBCL, HGBL, BL, MCL biến thể tế bào non. Sinh thiết tủy xương gồm 2 giá trị: (1) BMB+: hiện diện tế bào u lympho thay thế các thành phần tế bào tạo máu bình thường, xác định bằng sự kết hợp hình thái mô học trên lam nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch; (2) BMB-: không có bằng chứng sự hiện diện tế bào u lympho trên mẫu sinh thiết. Tủy đồ gồm 2 giá trị: (1) BMA+: tỉ lệ lympho $\geq 30\%$ hoặc tỉ lệ lympho $< 30\%$ nhưng hiện diện lympho không điển hình; (2) BMA-: tỉ lệ lympho $< 30\%$ và không có lympho không điển hình [3-4].

Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel.

Thống kê độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị

tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của tủy đồ. Sinh thiết tủy xương là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy.

Y đức: Đề tài nghiên cứu đã xét duyệt và thông qua theo quyết định số 500/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 26/10/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian 24 tháng, từ 01/2019 đến 12/2020 ghi nhận 124 trường hợp u lympho tế bào B mới chẩn đoán, gồm 124 mẫu sinh thiết tủy xương và 124 mẫu chọc hút tủy xương thực hiện xét nghiệm tủy đồ tương ứng. Tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 54,7 tuổi (18 – 83 tuổi). Tỉ lệ nam/ nữ 1,5 (73/47).

Nghiên cứu ghi nhận 40,3% (50/124) trường hợp u lympho B tế bào trung bình - lớn và 59,7% (74/124) trường hợp u lympho B tế bào nhỏ. Có 79/124 trường hợp u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương chiếm tỉ lệ 64,8%. U lympho tế bào B độ ác thấp có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao (80% và 40%) (Bảng 1)

Bảng 1: Tỉ lệ u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương

	Số ca (N)	Tỉ lệ (%)	Tỉ lệ xâm nhập tủy xương (%)
U lympho B	124	100%	64,8%
Độ ác thấp	74	59,7%	80%
Độ ác cao	50	40,3%	40%

Bảng 2: So sánh tỉ lệ xâm nhập tủy xương các phân nhóm u lympho tế bào B trên sinh thiết tủy xương (BMB) và tủy đồ (BMA)

Phân nhóm	BMB+	BMB+ /BMA+	BMB+ /BMA-	BMB- /BMA+	BMB- /BMA-
U lympho tế bào B độ ác cao					
HGBL (N=5)	4	2	2	1	0
BL (N=6)	6	6	0	0	0
DLBCL N=39)	10	5	5	7	22
U lympho tế bào B độ ác thấp					
LPL (N=8)	8	7	1	0	0
CLL/SLL (N=11)	10	10	0	1	0

FL (N=15)	8	3	5	2	5
MCL (N=19)	15	14	1	1	3
MZL (N=21)	18	17	1	0	3
Tổng (N=124)	79	64	15	12	33
Tỉ lệ	64,8%	51,6%	12,1%	9,7%	26,6%

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 78,2% (97/124) trường hợp tương hợp giữa tủy đồ và sinh thiết tủy xương, tỉ lệ cùng dương tính đạt 51,6% (64/124), cùng âm tính đạt 26,6% (33/124); 21,8% (27/124) trường hợp không tương hợp: 9,7% (12/124) trường hợp không quan sát thấy sự hiện diện tế bào u trên sinh thiết tủy xương nhưng ghi nhận trên tủy đồ,

gồm HGBL (N=1), DLBCL (N=7), CLL/SLL (N=1), FL (N=2), MCL (N=1); và 12,1% (15/124) trường hợp chỉ phát hiện trên sinh thiết tủy xương nhưng không ghi nhận trên tủy đồ, gồm HGBL (N=2), DLBCL (N=5), LPL (N=1), FL (N=5), MCL (N=1), MZL (N=1) (Bảng 2)

Bảng 3: Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của tủy đồ giữa nhóm u lympho chung, u lympho B độ ác thấp và u lympho độ ác cao

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
U lympho B	81,0%	73,3%	84,8%	68,8%
Độ ác thấp	86,4%	73,3%	92,7%	57,9%
Độ ác cao	65,0%	73,3%	61,9%	75,9%

So với sinh thiết tủy xương, tủy đồ có độ nhạy là 81,0%, độ đặc hiệu 73,3%. Độ nhạy ở nhóm u lympho tế bào B độ ác cao thấp hơn nhóm u lympho tế bào B độ ác thấp, lần lượt 65,0% và 86,4% (Bảng 3).

Bảng 4: Tương quan giữa tình trạng xâm nhập tủy xương (BMB+) và giảm các dòng tế bào máu ngoại biên

	Xâm nhập tủy xương	Không xâm nhập	Tổng
Giảm các dòng	43 (54,4%)	8 (17,7%)	51
Không giảm	36 (45,6%)	37 (82,3%)	73
Tổng	79	45	124

Tỉ lệ giảm một hoặc nhiều dòng tế bào máu ngoại biên có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không xâm nhập tủy xương ($p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Theo nghiên cứu của chúng tôi, có 79/124 trường hợp u lympho tế bào B xâm nhập tủy xương chiếm tỉ lệ 64,8%, trong đó u lympho tế bào B độ ác thấp có tỉ lệ xâm nhập tủy xương cao hơn u lympho tế bào B độ ác cao (80% và 40%). Đặc điểm này phù hợp

với nghiên cứu của tác giả Bain^[1]. Bình thường khi gặp kháng nguyên, tại các hạch lympho xảy ra sự biệt hóa của tế bào lympho B thành tế bào tiết kháng thể (ASC), phản ứng này có thể xảy ra trong trung tâm mầm hoặc bên ngoài trung tâm mầm. Các tế bào tiết kháng thể này sau đó ra khỏi hạch bạch

huyết và tuần hoàn trong máu ngoại vi được hướng dẫn bởi sự biểu hiện của thụ thể S1P1 của chúng. Sau đó cùng với sự thay đổi của các dấu ấn globulin miễn dịch bề mặt tế bào trong tuần hoàn, phần lớn ASC sẽ trải qua quá trình chết tế bào theo chương trình, nhưng một phần ASC chuyên biệt sẽ tiếp tục trưởng thành thành các tương bào sống lâu dài nhờ điều chỉnh sự biểu hiện của các thụ thể chemokine giúp chúng di chuyển đến các mô, như CCR9 đến ruột non, CCR10 đến kết tràng, phổi, khí quản, tuyến vú và quan trọng là CXCR4 đến tủy xương là nơi giàu CXCL12. Ở người, hầu hết các tương bào này lưu trú trong tủy xương^[5]. Do đó nhóm bệnh lý u lympho tế bào B không Hodgkin tiến triển chậm như FL, CLL/SLL, LPL, MCL, MZL có sự biệt hóa tương bào với sự biểu hiện dấu ấn globulin miễn dịch bề mặt của tế bào u sẽ có khuynh hướng tự nhiên ảnh hưởng máu ngoại vi và tủy xương ngay tại thời điểm chẩn đoán trong quá trình tiến triển bệnh. Vì vậy, tại thời điểm chẩn đoán các phân nhóm u lympho tế bào B độ ác thấp sẽ có tỉ lệ xâm nhập tủy cao hơn nhóm u lympho tế bào B độ ác cao.

Sinh thiết tủy xương được xem là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy. Sinh thiết tủy xương có tỉ lệ thành công cao hơn tủy đồ, đặc biệt trong các trường hợp xâm nhập dạng nốt, dạng mô kẽ hoặc xơ tủy kèm theo. Theo nghiên cứu của chúng tôi có 78,2% (97/124) trường hợp tương hợp giữa sinh thiết tủy xương và tủy đồ. Tỉ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Musolino với 80%^[4].

Chúng tôi ghi nhận 12,1% (15/124) trường hợp chỉ phát hiện trên sinh thiết tủy

xương nhưng không ghi nhận trên tủy đồ gồm HGBL (N=2), DLBCL (N=5), LPL (N=1), FL (N=5), MCL (N=1), MZL (N=1); trong đó 53,3% (8/15) trường hợp tế bào u xâm nhập dạng mô kẽ, 26,7% (4/15) trường hợp xâm nhập dạng cạnh bề xương và 20,0% (3/15) trường hợp nhập dạng nốt. 100% (15/15) trường hợp mật độ tế bào u thấp, dao động 10 – 30%. Không ghi nhận trường hợp nào kèm theo xơ tủy. Xơ tủy và dạng xâm nhập tế bào u khu trú như dạng nốt, cạnh bề xương và mô kẽ là những nguyên nhân làm giảm tỉ lệ thành công của tủy đồ trong đánh giá xâm nhập tế bào u^[4]. Do đó, những trường hợp xâm nhập tủy này mẫu tủy hút thường không hút được tế bào u để khảo sát. Một số trường hợp tế bào u lympho xâm nhập tủy dạng tế bào lớn và số lượng ít sẽ dễ nhầm lẫn với tế bào máu đầu dòng hiện diện bình thường trong tủy như nguyên bào hồng cầu hoặc tế bào tủy non. Mặt khác nếu tế bào u dạng tế bào nhỏ sẽ dễ bị sót do nhận diện giống với tế bào lympho kích thước nhỏ bình thường trong tủy xương. Vì vậy trong những trường hợp này khi khảo sát tủy đồ đơn thuần sẽ dễ bị bỏ sót do không nhận diện ra tế bào u lympho về mặt hình thái, cần phải có sự kết hợp với những kỹ thuật xét nghiệm sâu hơn như đếm tế bào dòng chảy, hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử.

Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận 9,7% (12/124) trường hợp không quan sát thấy sự hiện diện tế bào u trên sinh thiết tủy xương nhưng ghi nhận trên tủy đồ, gồm HGBL (N=1), DLBCL (N=7), CLL/SLL (N=1), FL (N=2), MCL (N=1). 100% (12/12) trường hợp tỉ lệ tế bào lympho thấp hơn 30%, hiện diện một số lympho không điển hình với tỉ lệ

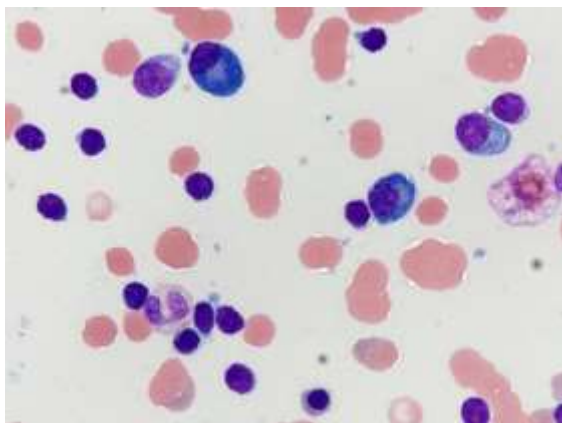
dao động 4 – 12%. Tuy nhiên hình thái mô học trên lam nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch không có bằng chứng u lympho xâm nhập tủy xương. Theo nghiên cứu của tác giả Krober, các trường hợp tỉ lệ lympho trong tủy xương dưới 30% và không kèm các tế bào lympho không điển hình thường là lympho phản ứng; các trường hợp tỉ lệ lympho trên 30% thường là tế bào u [3]. Các tế bào lympho không điển hình có thể là lympho phản ứng hoặc tế bào u. Tế bào lympho phản ứng đôi khi mang nhiều đặc điểm ác tính như tăng kích thước nhân và hạt nhân, bất thường màng nhân... Tuy nhiên, một quần thể các tế bào lympho phản ứng thường không đồng nhất với các biến thể hình thái liên quan đến các trạng thái trưởng thành và hoạt hóa khác nhau. Ngược lại, các tế bào ác tính thường đồng nhất hơn. Các lympho phản ứng có thể gây nhầm lẫn với lympho ác tính, làm tăng tỉ lệ dương tính giả trên xét nghiệm tủy đồ [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy so với sinh thiết tủy xương, tủy đồ có độ nhạy là 81,0%, độ đặc hiệu 73,3%, giá trị tiên đoán dương 84,8% và giá trị tiên đoán âm 68,8%. Tỉ lệ theo các nghiên cứu khác dao động lần lượt 69 – 82%; 80 – 90%; 61 – 76% và 82 – 87% [2, 6, 8]. Độ nhạy của tủy đồ trong đánh giá u lympho tế bào B độ ác thấp là 86,4% cao hơn so với u lympho tế bào B độ ác cao với 65%. Tỉ lệ này phù hợp nghiên cứu của tác giả Musolino, lần lượt 82% và 40% [4].

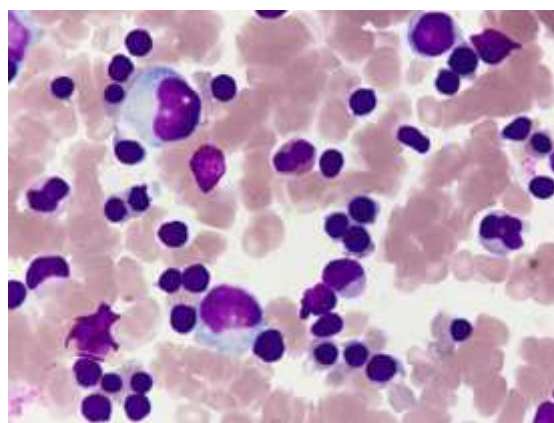
Chúng tôi ghi nhận 17,7% (8/45) trường hợp tế bào u không xâm nhập tủy xương nhưng gây giảm các dòng tế bào máu ngoại biên. Giảm 3 dòng trong những trường hợp này có thể do nhiều nguyên nhân như tình

trạng tế bào u ức chế tủy, loạn sinh tủy đi kèm, thiếu máu tán huyết, thiếu dinh dưỡng như thiếu sắt, folate, vitamin B12, tự miễn... Ngoài ra, một số trường hợp u lympho có thể chỉ đơn thuần biểu hiện tình trạng giảm 3 dòng tế bào máu không giải thích được hoặc sốt kéo dài, bằng chứng ác tính ở cơ quan lympho không rõ. Tủy đồ giúp đánh giá hình thái tế bào u tốt hơn, kết hợp hình thái mô học và hóa mô miễn dịch sẽ giúp phân nhóm u lympho. Hơn nữa, tủy đồ hỗ trợ khảo sát tình trạng loạn sinh kèm theo để giải thích các trường hợp u lympho không xâm nhập tủy nhưng gây giảm 3 dòng tế bào máu ngoại biên. Tại BVTMHH, tủy đồ là phương tiện đầu tay giúp định hướng chẩn đoán các trường hợp có sự thay đổi các dòng tế bào máu hoặc có triệu chứng như sốt, gan lách hạch to liên quan đến bệnh lý huyết học. Trong giới hạn nghiên cứu này chúng tôi không khảo sát các nguyên nhân gây giảm các dòng tế bào máu không do tế bào u xâm lấn tủy xương.

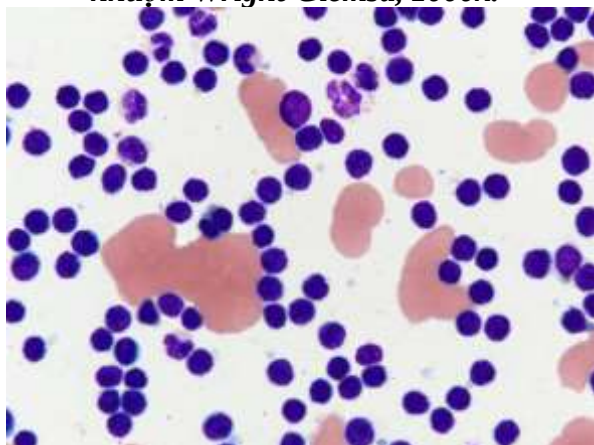
Thủ thuật chọc hút tủy xương không chỉ giúp thực hiện xét nghiệm tủy đồ đánh giá hình thái tế bào mà còn thực hiện đếm tế bào dòng chảy đánh giá kiểu hình miễn dịch cũng như di truyền học phân tử đánh giá các đột biến đi kèm. Mặc dù sinh thiết tủy xương đơn độc hay sinh thiết tủy xương kết hợp tủy đồ trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy hiện còn nhiều tranh cãi, tại BVTMHH chúng tôi thực hiện đồng thời tủy đồ và sinh thiết tủy xương trên tất cả các bệnh nhân u lympho để đánh giá tổng thể cấu trúc mô học, tế bào học, kiểu hình miễn dịch cũng như đột biến đi kèm.



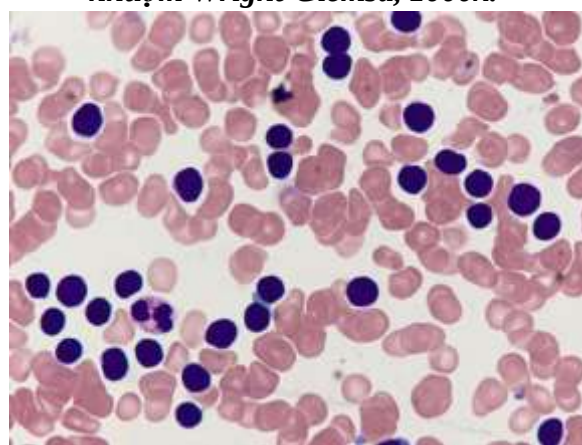
Hình 2: Tế bào LPL trên lam tủy đồ, nhuộm Wright-Giemsa, 1000x.



Hình 3: Tế bào MCL trên lam tủy đồ, nhuộm Wright-Giemsa, 1000x.



Hình 4: Tế bào MZL trên lam tủy đồ, nhuộm Wright-Giemsa, 1000x.



Hình 5: Tế bào CLL trên lam tủy đồ, nhuộm Wright-Giemsa, 1000x.

V. KẾT LUẬN

Tủy đồ với độ nhạy và độ đặc hiệu không cao nên không thể thay thế vai trò sinh thiết tủy xương trong đánh giá u lympho xâm nhập tủy. Tuy nhiên, tủy đồ được thực hiện bằng kỹ thuật chọc hút tủy xương, là một xét nghiệm đơn giản, chi phí thấp, thời gian trả kết quả nhanh trong đánh giá tình trạng bệnh lý tại tủy, hỗ trợ đánh giá hình thái tế bào u lympho đồng thời khảo sát tình trạng loạn sinh kèm theo trên những trường hợp u

lympho có giảm các dòng tế bào máu nhưng không xâm nhập tủy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bain, B.J., D.M. Clark, and B.S. Wilkins,** Lymphoproliferative disorders, in Bone Marrow Pathology. 2010. p. 300-420.
2. **Barekman, C.L., K.P. Fair, and J.D. Cotelingam,** Comparative utility of diagnostic bone-marrow components: a 10-year study. American journal of hematology, 1997. 56(1): p. 37-41.

3. **Kröber, S.M., et al.,** Reactive and neoplastic lymphocytes in human bone marrow: morphological, immunohistological, and molecular biological investigations on biopsy specimens. *Journal of clinical pathology*, 1999. 52(7): p. 521-526.
4. **Musolino, A., et al.,** Accuracy and relative value of bone marrow aspiration in the detection of lymphoid infiltration in non-Hodgkin lymphoma. *Tumori Journal*, 2010. 96(1): p. 24-27.
5. **Nguyen, D.C., et al.,** Factors affecting early antibody secreting cell maturation into long-lived plasma cells. *Frontiers in immunology*, 2019. 10: p. 2138.
6. **Pasquale, D. and G. Chikkappa,** Comparative evaluation of bone marrow aspirate particle smears, biopsy imprints, and biopsy sections. *American journal of hematology*, 1986. 22(4): p. 381-389.
7. **Pereira, I., T.I. George, and D.A. Arber,** *Atlas of peripheral blood: the primary diagnostic tool*. 2011: Lippincott Williams & Wilkins.
8. **Sah, S., et al.,** A comparison of flow cytometry, bone marrow biopsy, and bone marrow aspirates in the detection of lymphoid infiltration in B cell disorders. *Journal of clinical pathology*, 2003. 56(2): p. 129-132.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA LYMPHÔM TẾ BÀO T NGUYÊN PHÁT Ở DA

Trần Hương Giang¹, Phạm Văn Hùng²,
Lưu Thị Thu Thảo¹, Nguyễn Thanh Tú¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lymphôm da nguyên phát là bệnh lý hiếm gặp, khó chẩn đoán. Ngược lại với lymphôm không Hodgkin ở hạch, lymphôm tế bào T chiếm ưu thế trong lymphôm da nguyên phát. Các đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của lymphôm tế bào T nguyên phát ở da vẫn chưa được nghiên cứu cụ thể ở dân số Việt Nam.

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của lymphôm tế bào T và rối loạn tăng sinh lymphô T nguyên phát ở da theo bảng phân loại cập nhật của Tổ chức Y tế thế giới và Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu về lymphôm da nguyên phát.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca. Đối tượng nghiên cứu gồm 39 trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh lymphôm tế bào T và rối loạn tăng sinh lymphô T nguyên phát ở da tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2018 đến tháng 02/2022.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận 39 trường hợp, được chia thành 7 phân nhóm. Lymphôm tế bào

T giống viêm mô mỡ dưới da thường gặp nhất, chiếm 35,8%. Các đặc điểm quan trọng của lymphôm tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da gồm các tế bào u viên quanh mô mỡ dương với CD8 và chỉ số Ki-67 cao. U sùi dạng nấm là phân nhóm thường gặp thứ hai (28,6%) có các tế bào u hướng thượng bì dương với CD3. Kiểu hình CD4+/CD8- chiếm ưu thế với 8/11 trường hợp. Vi áp xe Pautrier có trong 8/11 trường hợp và là đặc điểm mô học quan trọng nhất trong chẩn đoán. Lymphôm tế bào lớn thoái sản nguyên phát ở da chiếm 15,4% với các tế bào u lớn dương với CD30 và âm với ALK. Lymphôm tế bào NK/tế bào T ngoài hạch, kiểu mũi với tỉ lệ cao hơn y văn, đặc trưng bởi các tế bào u hướng mạch và hủy mạch, dương với CD3, CD56 và EBER-ISH. Tiên lượng của phân nhóm này rất xấu, khác với các phân nhóm thường gặp.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy các đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đặc trưng của từng phân nhóm của lymphôm tế bào T nguyên phát ở da ở Việt Nam, đồng thời khi kết hợp với biểu hiện sang thương da có thể giúp phân biệt các phân nhóm này với nhau.

Từ khóa: lymphôm tế bào T nguyên phát ở da, Việt Nam, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PRIMARY CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA

Background: Primary cutaneous lymphoma is a rare and difficult-to-diagnose disease. As

¹Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, cơ sở 1

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Tú

Email: tunguyenyds@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

opposed to nodal non-Hodgkin lymphoma, T-cell lymphoma predominates in primary cutaneous lymphoma. Primary cutaneous T-cell lymphoma histopathological and immunohistochemical features have not been studied in the Vietnamese population.

Objective: to determine some histopathological and immunohistochemical features of primary cutaneous T-cell lymphoma and primary cutaneous T-cell lymphoproliferative disorder according to the 2018 update of the World Health Organization and the European Organization for Research and Treatment of Cancer for primary cutaneous lymphoma.

Methods: a case series study with 39 cases of primary cutaneous T-cell lymphoma and primary cutaneous T-cell lymphoproliferative disorder in the University Medical Center at Ho Chi Minh City from 01/2018 to 02/2022.

Results: we recorded 39 cases, which were divided into seven subgroups. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma is the most common, accounting for 35.8% of all cases. CD8-positive tumor cells rimming adipose tissues and a high Ki-67 index are important features of this subtype. Mycosis fungoides is the second most common subtype (28.6%) with CD3-positive epidermotropic tumor cells. The predominant phenotype was CD4+/CD8- (8/11 cases). The most common histological feature in mycosis fungoides is Pautrier's microabscess, which accounts for 8/11 cases. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma accounted for 15.4% of the cases with CD30-positive and ALK-negative large tumor cells. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type had a higher incidence than the literature and was characterized by tumor cells with angiocentricity and angiodestruction that were positive with CD3, CD56, and EBER-ISH. Unlike other

common subtypes, this group had an extremely poor prognosis.

Conclusion: The study showed that the distinctive histopathological and immunohistochemical features of each subtype of primary cutaneous T-cell lymphoma in Vietnam, when combined with data of skin lesions, could aid in the differentiation of these subtypes.

Keywords: primary cutaneous T-cell lymphoma, Vietnam, histopathology, immunohistochemistry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm da nguyên phát là lymphôm không Hodgkin thường gặp thứ hai ngoài hạch, sau lymphôm nguyên phát ở ống tiêu hóa. Ngược lại với lymphôm không Hodgkin ở hạch, lymphôm tế bào T nguyên phát (LTBTNP) ở da là nhóm thường gặp nhất, chiếm khoảng 75%¹. Việc chẩn đoán chính xác các phân nhóm này cũng như loại trừ được các lymphôm thứ phát biểu hiện ở da rất quan trọng, liên quan đến diễn tiến lâm sàng, tiên lượng và điều trị. Chưa có nghiên cứu nào về đặc điểm giải phẫu bệnh của lymphôm tế bào T nguyên phát ở da tại Việt Nam do đây là bệnh hiếm, khó chẩn đoán, đòi hỏi phải có sự phối hợp giữa nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để có được cái nhìn tổng quát về nhóm bệnh hiếm LTBTNP ở da, áp dụng bảng phân loại cập nhật mới nhất năm 2018 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) và Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC) về lymphôm da nguyên phát⁸. Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả các đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trong LTBTNP ở da.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp được chẩn đoán lymphôm tế bào T hoặc các rối loạn tăng sinh lymphô T nguyên phát ở da theo bảng phân loại cập nhật năm 2018 của WHO-EORTC về lymphôm da nguyên phát⁸ tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 01/2018 đến 02/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Các trường hợp được chẩn đoán trên mô bệnh học lymphôm tế bào T hoặc rối loạn tăng sinh lymphô T nguyên phát ở da dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch với tiêu chí tế bào u dương với một trong các dấu ấn tế bào T (CD3, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8) và âm với dấu ấn tế bào B (CD20).

Tiêu chuẩn loại trừ: Lymphôm thứ phát ở da; Có lymphôm ở các vị trí khác ngoại trừ hạch vùng; Mẫu vụn nát, không được cố định và xử lý đúng; Không có hồ sơ lưu trữ ghi các thông tin cần thiết cho việc nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Đánh giá kết quả: Các biến số:

1. Đặc điểm mô bệnh học gồm vị trí xâm nhập của tế bào u (lớp thượng bì, lớp bì, mô dưới da), kiểu sắp xếp của tế bào u (dạng băng, lan tỏa, hủy mạch, quanh tế bào mỡ), kích thước tế bào u (nhỏ-trung bình, lớn-dị dạng), tính hướng thượng bì, vi áp xe Pautrier, hoại tử và thâm nhập bạch cầu ái toan.

2. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch gồm CD3, CD20, Ki-67, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, CD56, CD30. Các trường hợp được chẩn đoán là lymphôm tế bào lớn thoái sản nguyên phát ở da (pcALCL) sẽ được nhuộm thêm ALK, và các trường hợp được chẩn đoán là lymphôm tế bào NK/tế bào T ngoài hạch, kiểu mũi (ENKTCL,NT) sẽ được lai tại

chỗ cho ARN thông tin mã hóa vi rút Epstein-Barr (EBER ISH).

Dữ liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel. Dữ liệu sau khi được mã hóa được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.

Y đức

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh xét duyệt và thông qua số 172/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 21/02/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 39 trường hợp LTBTNP ở da, chúng tôi ghi nhận 39 trường hợp, được chia thành 7 phân nhóm. Lymphôm tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da (SPTCL) là loại LTBTNP ở da thường gặp nhất, chiếm 35,8%. Tiếp theo sau đó là U sùi dạng nấm (MF) (28,6%) và pcALCL (15,4%). Các nhóm khác ít gặp hơn có thể kể ra gồm lymphôm tế bào T ngoại vi không đặc hiệu (PTCL,NOS) (7,7%), ENKTCL,NT (7,7%), lymphôm tế bào T độc CD8⁺ hướng thượng bì tiến triển nhanh nguyên phát ở da (pcAECD8⁺ cTCL) (2,6%) và rối loạn tăng sinh lymphô tế bào T nhỏ/trung bình CD4⁺ nguyên phát ở da (pcCD4⁺ smTCLPD) (2,6%).

3.1. Đặc điểm mô bệnh học

11 trường hợp MF đều có tế bào u kích thước nhỏ-trung bình, luôn xâm nhập lớp bì, trong đó 7 trường hợp xếp dạng băng và 4 trường hợp lan tỏa. 6 trường hợp sinh thiết đến mô dưới da ghi nhận có 1 trường hợp tế bào u xâm nhập. 5/11 trường hợp có kèm tế bào lớn-dị dạng. Tế bào u xâm nhập lớp bì và có tính hướng thượng bì trong 10 trường hợp. Vi áp xe Pautrier và thâm nhập bạch cầu ái toan trong 8 trường hợp.

6 trường hợp pcALCL đều có tế bào u kích thước lớn dị dạng xâm nhập lớp bì, trong đó 3 trường hợp có kèm tế bào nhỏ-trung bình. 2 trường hợp tế bào u xâm nhập lớp thượng bì, tương ứng với 2 trường hợp có tính hướng thượng bì và 1 trường hợp tạo thành vi áp xe trong lớp thượng bì. Các tế bào u xâm nhập kiểu lan tỏa trong tất cả 6 trường hợp. Chúng tôi ghi nhận 1/5 trường hợp sinh thiết đến mô dưới da có các tế bào u vây quanh tế bào mỡ. Bạch cầu ái toan hiện diện trong 2 trường hợp.

14 trường hợp SPTCL ghi nhận tế bào u có kích thước nhỏ-trung bình đều nằm ở mô dưới da và viền quanh tế bào mỡ, không có ở lớp bì và thượng bì. Không ghi nhận có tế bào lớn-dị dạng. 10/14 trường hợp có hoại tử tế bào u quanh mô mỡ.

3 trường hợp ENKTCL,NT đều có tế bào u có kích thước nhỏ-trung bình ở lớp bì và có

hủy mạch, trong đó 1 trường hợp tế bào u xâm nhập lớp thượng bì. Chỉ 2 trường hợp sinh thiết đến mô dưới da và đều có hiện diện tế bào u ở lớp này. 2 trường hợp tế bào u xếp lan tỏa. Tính hướng thượng bì và hoại tử có trong 1/3 trường hợp.

1 trường hợp pcAECD8⁺ cTCL có tế bào u kích thước nhỏ-trung bình ở các lớp thượng bì, lớp bì, và mô dưới da; xếp dạng băng, có nơi quanh tuyến mô hôi. Các tế bào u có tính hướng thượng bì và tạo thành ổ vi áp xe trong lớp thượng bì.

1 trường hợp pcCD4⁺ smTCLPD có mẫu sinh thiết chỉ giới hạn ở lớp bì. Các tế bào u có kích thước nhỏ-trung bình, lan tỏa ở lớp bì.

3 trường hợp PTCL,NOS đều có tế bào u kích thước nhỏ-trung bình xâm nhập lan tỏa, hiện diện trong lớp bì. Tế bào u xâm nhập mô dưới da trong 2/2 trường hợp.

Bảng 1. Đặc điểm mô bệnh học của lymphôm tế bào T nguyên phát ở da

Đặc điểm mô bệnh học	MF (N=11)	pcALCL (N=6)	SPTCL (N=14)	ENKTCL, NT (N=3)	pcCD4 ⁺ smTCLPD (N=1)	pcAECD8 ⁺ cTCL (N=1)	PTCL,NOS (N=3)
Vị trí xâm nhập của tế bào u							
Lớp thượng bì	10	2	0	1	0	1	0
Lớp bì	11	6	0	3	1	1	3
Mô dưới da	1/6	1/5	14	2/2	-	1	2/2
Kiểu sắp xếp							
Dạng băng	7	0	0	0	0	1	0
Lan tỏa	4	6	0	2		0	3
Hủy mạch	0	0	0	3	0	0	0
Quanh tế bào mỡ	0/6	1/5	14	0	-	0	0/2
Kích thước tế bào							
Tế bào nhỏ-trung bình	11	3	14	3	1	1	
Tế bào lớn-dị dạng	5	6	0	0	0	0	0

Tính hướng thượng bì	10	2	0	1	0	1	0
Vi áp xe Pautrier	8	1	0	0	0	1	0
Hoại tử	0	0	10	1	0	0	0
Bạch cầu ái toan	8	2	0	0	0	0	0

MF: U sùi dạng nấm; pcALCL: lymphôm tế bào lớn thoái sản nguyên phát ở da; SPTCL: lymphôm tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da; ENKTCL,NT: lymphôm tế bào NK/tế bào T ngoài hạch, kiểu mũi; pcCD4⁺ smTCPLD: rối loạn tăng sinh lymphô tế bào T nhỏ/trung bình CD4⁺ nguyên phát ở da; pcAECD8⁺ cTCL: lymphôm tế bào T độc

CD8⁺ hướng thượng bì tiến triển nhanh nguyên phát ở da; PTCL,NOS: lymphôm tế bào T ngoại vi không đặc hiệu

3.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Bảng 2 ghi nhận số trường hợp trong từng phân nhóm có biểu hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch.

Bảng 2. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong lymphôm tế bào T nguyên phát ở da

Dấu ấn Hóa mô miễn dịch	MF (N=11)	pcALCL (N=6)	SPTCL (N=14)	ENKTCL,NT (N=3)	pcCD4 ⁺ smTCPLD (N=1)	pcAECD8 ⁺ cTCL (N=1)	PTCL,NOS (N=3)
CD3	11	3	14	3	1	1	1
CD20	1	0	0	0	0	0	0
% Ki67 trung bình	40,9%	66,7%	59,6%	81,7%	10%	80%	73,3%
CD2	8/10	3	13	0/2	1	0	2
CD5	8	2	3	0/2	1	0	1
CD7	2	3	13	2/2	1	1	0
CD56	0	0	0	3	0	0	0
CD30	5	6	0	2	1	0	0
ALK	-	0	-	-	-	-	-
EBER-ISH	-	-	-	3	-	-	-
CD4 ⁺ /CD8 ⁻	8	4	0	0	1	0	3
CD4 ⁻ /CD8 ⁺	1	1	14	0	0	1	0
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2	0	0	0	0	0	0
CD4 ⁻ /CD8 ⁻	0	1	0	3	0	0	0

MF: U sùi dạng nấm; pcALCL: lymphôm tế bào lớn thoái sản nguyên phát ở da; SPTCL: lymphôm tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da; ENKTCL,NT: lymphôm tế bào NK/tế bào T ngoài hạch, kiểu mũi; pcCD4⁺

smTCPLD: rối loạn tăng sinh lymphô tế bào T nhỏ/trung bình CD4⁺ nguyên phát ở da; pcAECD8⁺ cTCL: lymphôm tế bào T độc CD8⁺ hướng thượng bì tiến triển nhanh nguyên phát ở da; PTCL, NOS: lymphôm tế

bào T ngoại vi không đặc hiệu

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 10/11 trường hợp MF có hướng thượng bì, tương đồng với nghiên cứu của Kelati A³. Tuy nhiên, vi áp xe Pautrier trong nghiên cứu của Kelati A³ chỉ chiếm 29,8%, trong khi tỉ lệ ở nghiên cứu của chúng tôi là 72,7% (8 trường hợp). Tỉ lệ này trong các y văn cũng không cao (dao động từ 4% đến 37,5%)². Giải thích cho điều này có thể là do sự chọn mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu. Các nghiên cứu thường ghi nhận nhiều trường hợp ở giai đoạn dát. Nghiên cứu của chúng tôi hầu hết là các trường hợp giai đoạn mảng và u. Về các dấu ấn miễn dịch, Khader A⁴ cho thấy kiểu hình biểu hiện nhiều nhất là CD3+/CD4+/CD8- với 65%, tiếp theo là CD3+/CD4+/CD8+ và CD3+/CD4-/CD8+ với tỉ lệ lần lượt là 20% và 10% phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Các trường hợp CD4+/CD8+ có thể gây nhầm lẫn với bệnh viêm da cơ địa, đòi hỏi phải phối hợp nhiều yếu tố như biểu hiện sang thương da, mô bệnh học nhất là tế bào u hướng thượng bì, vi áp xe Pautrier và hóa mô miễn dịch với sự mất biểu hiện dấu ấn dòng T và chỉ số Ki-67.

Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp MF chuyển dạng tế bào lớn có CD20 dương trên 30% các lymphô bào nhỏ và lớn, phần trăm tế bào lớn dương với CD20 là 10%. Jullié ML⁵ nghiên cứu trên các trường hợp MF chuyển dạng tế bào lớn cho thấy %CD20 trên các lymphô bào từ 10-49% có sống còn trung vị là 6,7 năm.

SPTCL có 100% các tế bào u có kích thước nhỏ-trung bình và viền quanh tế bào mỡ. Đây cũng là một đặc điểm chẩn đoán hữu ích. Tuy nhiên, viền quanh tế bào mỡ có thể gặp trong các lymphôm khác có xâm nhập mô mỡ như MF, ENKTCL, NT, lymphôm tế bào T nguyên phát ở da hay viêm mô mỡ tiểu thùy do lupus. Hoại tử trong SPTCL thường rõ và có thể che lấp đi các đặc điểm mô bệnh học đặc trưng. Trong những trường hợp này, các đám nhỏ tế bào u trong những vùng hoại tử và các “tế bào ma” là chìa khóa để chẩn đoán. Tính hướng mạch hoặc phá hủy mạch không thường gặp¹. CD56 âm tính trong SPTCL rất quan trọng, nhằm phân biệt với các LTBTNP ở da khác có xâm nhập mô mỡ. Biểu hiện Ki-67 trong SPTCL cao, đặc biệt ở các tế bào u viền quanh mô mỡ. Ki-67 có thể coi là một tham số đặc hiệu cho việc chẩn đoán SPTCL, giúp loại trừ viêm mô mỡ do lupus, và cũng được đề cập trong nghiên cứu LeBlanc RE⁶.

3 trường hợp pcALCL có tế bào u kích thước nhỏ-trung bình. Tuy nhiên, tế bào lớn-dị dạng chiếm đa số ở tất cả các trường hợp, do đó không trường hợp nào được xếp vào biến thể tế bào nhỏ của pcALCL. Tính hướng thượng bì thường hiện diện, có thể nổi bật với các lymphô bào nhỏ hơn so với các tế bào u trong lớp bì nhưng cả 2 dân số đều dương với CD30¹. Dù các đặc điểm mô học đồng nhất, các khác biệt về hóa mô miễn dịch có thể được ghi nhận giữa pcALCL và ALCL ở hạch. CD30 dương tính và ALK âm tính trong toàn bộ các trường hợp, phù hợp với y văn¹. ALK âm tính thường gặp trong

pcALCL, trái ngược với ALCL ở hạch thường biểu hiện ALK¹.

Hầu hết các ENKTCL,NT có tiên lượng xấu. 3 trường hợp được chẩn đoán là ENKTCL,NT và tử vong không quá 6 tháng điều trị. Thời gian sống còn trung vị trong nghiên cứu của Mraz-Gernhard S⁷ là 15 tháng. Con số này ở nhóm bệnh nhân có biểu hiện ngoài da là 7,6 tháng, ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân không có xâm lấn ngoài da (44,9 tháng). Tế bào u hướng thượng bì hiện diện trong 1 trường hợp, phù hợp với nghiên cứu của Mraz-Gernhard S⁷, cho thấy tính hướng thượng bì thường không gặp trong ENKTCL. 2 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi có tế bào u lan tỏa, và cả 3 trường hợp tế bào u có tính hướng mạch và hủy mạch. Y văn cũng ghi nhận kết quả tương tự với các tế bào u lan tỏa trong lớp bì hoặc quanh mạch máu, quanh phần phụ da, đôi khi xâm nhập mô mỡ dưới da². Nghiên cứu của Mraz-Gernhard S⁷ ghi nhận tỉ lệ tế bào u hướng mạch là 100%, tỉ lệ biểu hiện CD3, CD56 lần lượt là 60% và 100%, phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, Mraz-Gernhard S⁷ cũng cho thấy chỉ 7/27 trường hợp biểu hiện với EBER-ISH, 4 trong số này là người châu Á hoặc Mexico/Trung Mỹ, các bệnh nhân ngoài khu vực này hiếm khi biểu hiện EBER-ISH trên tế bào u. Từ đó, có thể rút ra nhận xét các bệnh nhân ở châu Á và Trung Mỹ thường có biểu hiện EBER-ISH trên tế bào u, trái ngược với các bệnh nhân ở Hoa Kỳ.

Vì pcCD4+ smTCLPD có tiên lượng tốt nên việc chẩn đoán cần phải tuân thủ nghiêm

ngặt các tiêu chuẩn sau: không có các tổn thương hoặc bệnh sử của MF; tổn thương đơn độc; xâm lấn dạng nốt hoặc lan tỏa các lymphô bào T đa dạng kích thước nhỏ/trung bình kèm các tế bào viêm, với các tế bào lớn không quá 30%; không có tính hướng thượng bì; tỉ lệ tăng sinh thấp (Ki-67 không quá 20%); kiểu hình CD4+; CD30 không biểu hiện hoặc chỉ rải rác, không tạo thành đám¹. Các trường hợp đặc trưng bởi tổn thương nhiều nơi, lớn nhanh hoặc tỉ lệ tăng sinh cao, hoặc nhiều tế bào lớn (>30%) nên được phân loại là PTCL,NOS⁸. Trường hợp pcCD4+ smLPD trong nghiên cứu của chúng tôi thỏa các tiêu chuẩn trên.

Cũng như ENKTCL,NT có tiên lượng xấu, việc phân biệt giữa nguyên phát và thứ phát trong pcAECD8⁺ cTCL ít quan trọng hơn những thực thể lymphôm da khác. Nhìn chung, những trường hợp này thường có biểu hiện ngoài da trong khoảng thời gian ngắn và tiên lượng thường rất xấu, bất kể giai đoạn. Trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với y văn¹.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này ghi nhận SPTCL là phân nhóm thường gặp nhất, sau đó là MF và pcALCL. ENKTCL,NT có tỉ lệ thường gặp cao hơn y văn có thể là do Việt Nam là vùng dịch tễ. Các đặc điểm mô bệnh học kèm hóa mô miễn dịch khác nhau theo từng phân nhóm, tuy nhiên cũng có vài đặc điểm bị chồng lấp. Việc phân biệt các phân nhóm đòi hỏi phải có sự kết hợp của cả hai yếu tố trên, đồng thời cần phối hợp biểu hiện của sang

thương da cũng như các xét nghiệm sinh học phân tử như lai Southern blot, phản ứng chuỗi polymerase và đếm tế bào dòng chảy để phát hiện tăng sinh tế bào T ác tính và tái sắp xếp gen thụ thể tế bào T. LTBTNP ở da là một nhóm bệnh hiếm gặp, khó chẩn đoán, cần có những nghiên cứu sâu hơn về các phân nhóm này.

LỜI CẢM ƠN:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 09/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/4/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cerroni L.** "Skin Lymphoma: the Illustrated Guide". Wiley Blackwell UK. 2020. 23-252.
2. **Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al.** "WHO Classification of Skin Tumours". International Agency for Research on Cancer France. 2018; 223-290.
3. **Kelati A, Gallouj S, Tahiri L, et al.** "Defining the mimics and clinico-histological diagnosis criteria for mycosis fungoides to minimize misdiagnosis". Int J Womens Dermatol. 2017; 3(2), 100-106.
4. **Khader A, Manakkad SP, Shaan M, et al.** "A Clinicopathological Analysis of Primary Cutaneous Lymphomas: A 6-year Observational Study at a Tertiary Care Center of South India". Indian J Dermatol. 2016; 61(6), 608-617.
5. **Jullié ML, Carlotti M., Vivot AJr, et al.** "CD20 antigen may be expressed by reactive or lymphomatous cells of transformed mycosis fungoides: diagnostic and prognostic impact". Am J Surg Pathol. 2013; 37(12), 1845-54.
6. **LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, et al.** "Useful Parameters for Distinguishing Subcutaneous Panniculitis-like T-Cell Lymphoma From Lupus Erythematosus Panniculitis". Am J Surg Pathol. 2016; 40(6), 745-54.
7. **Mraz-Gernhard S, Natkunam Y, Hoppe RT, et al.** "Natural killer/natural killer-like T-cell lymphoma, CD56+, presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course". J Clin Oncol. 2001; 19(8), 2179-88.
8. **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al.** "The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas". Blood. 2019; 133(16), 1703-1714.

U CƠ TRƠN LÀNH DI CĂN PHỔI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phan Thế Anh¹, Lưu Đức Tùng¹, Nguyễn Minh Tấn²,
Đoàn Thị Phương Thảo^{1,2}, Võ Thị Ngọc Diễm¹

TÓM TẮT

U cơ trơn lành di căn phổi là một bệnh lý hiếm gặp, xuất hiện ở phụ nữ có tiền căn phẫu thuật liên quan đến u cơ trơn tử cung lành tính (thường gọi là u xơ tử cung). Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ, 42 tuổi, có tiền căn phẫu thuật cắt bán phần tử cung hơn 10 năm, đến khám vì đau ngực. Trên CT-scan ngực, hai phế trường xuất hiện nhiều nốt phổi giới hạn rõ, dạng thả bóng bay nghi ngờ ung thư di căn, bên trong có nhiều vị trí dẫn rộng. Tuy nhiên, nội soi phế quản không ghi nhận bất thường, xét nghiệm dịch rửa phế quản âm tính với lao, các dấu ấn sinh học nằm trong giới hạn bình thường. Về vi thể, hai mẫu sinh thiết hiện diện các bó tế bào hình thoi tăng sản xếp đan xen vào nhau, không có bất điển hình về nhân và phân bào, không có hoại tử u, rải rác bên trong có biểu mô tuyến vùi vào và hóa nang. Biểu hiện dấu ấn miễn dịch và chức năng cho thấy các tế bào u dương tính với desmin, ER, PR; âm tính với PAX-8, không có đột biến p53 và chỉ số Ki-67 1%; TTF-1 dương tính với biểu mô tuyến của phổi vùi trong u và vách nang. Chẩn đoán giải phẫu bệnh phù hợp với u cơ trơn lành di căn phổi.

Từ khóa: u cơ trơn lành di căn, di căn phổi, sinh thiết phổi

SUMMARY

PULMONARY BENIGN METASTASIZING LEIOMYOMA: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Pulmonary benign metastasizing leiomyoma is a rare condition, which occurs to women with a history of myomectomy or hysterectomy for leiomyoma (often called uterine fibroids). We report a 42-year-old woman having an over-10-year history of partial hysterectomy for uterine fibroids, visited our clinics with a chief complaint of chest pain. CT scan of the chest showed that both lung fields presented multiple well-circumscribed nodules resembling cannonballs often seen in metastatic malignant tumors. Additionally, many cystic changes within these lesions were observed. However, the broncho-endoscopic findings were unremarkable, bronchoalveolar lavage was negative for tuberculosis, and serum tumor markers were within normal limits. Microscopically, the two biopsies represented intersecting fascicles of spindle cells with indistinct borders, no cytological and mitotic atypia or tumor necrosis was found. Also, there were glandular epithelia with cystic change entrapped within the tumor. Immunohistochemical expression manifested that spindle cells were diffusely positive for desmin, ER, and PR; were negative for PAX-8 and had wild-type p53 and low Ki-67 index (1%); TTF-1 was positive only in the glandular epithelia entrapped within the tumor and cystic walls, which corresponds to lung origin. The

¹Bộ môn Mô phổi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thế Anh

Email: ptanh.ntgpb21@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 07.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 7.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

histopathological diagnosis was compatible with pulmonary benign metastasizing leiomyoma.

Keywords: benign metastasizing leiomyoma, lung metastases, lung biopsy

I. GIỚI THIỆU

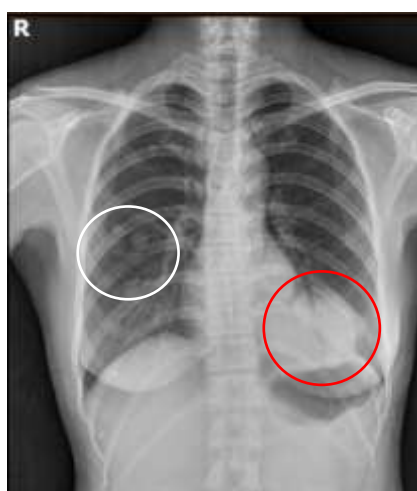
U cơ trơn lành di căn là một bệnh cảnh hiếm gặp, xuất hiện ở phụ nữ có tiền căn liên quan tới các thủ thuật điều trị u xơ tử cung như cắt tử cung hoặc bóc u xơ tử cung từ vài tháng cho đến vài thập niên². U có thể di căn đến nhiều vị trí như ổ bụng, sau phúc mạc, hạch lymphô, xương, trong đó phổi là cơ quan di căn thường gặp nhất (79,5%)^{1,8}. Kể từ khi ca bệnh đầu tiên được phát hiện và báo cáo bởi Steiner vào năm 1939 cho đến nay, chỉ có hơn 100 trường hợp u cơ trơn lành di căn phổi được ghi nhận. Tổn thương ở phổi thường nhỏ và đa ổ, do đó có thể được chẩn đoán nhầm với ung thư phổi di căn, lao phổi, viêm phổi nếu chỉ dựa vào thăm khám lâm sàng và hình ảnh học đơn thuần⁶. Chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp: bệnh nhân nữ, 42 tuổi, có tổn thương phổi dạng thả bóng bay, giới hạn rõ, kèm nhiều vị trí tạo nang bên trong trên CT-scan ngực, được chẩn đoán u cơ trơn lành di căn phổi tại Bệnh

viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Y đức: Bài báo cáo đã được sự đồng ý của bệnh nhân và mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân đều được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục đích báo cáo ca.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ, 42 tuổi, đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh vì cảm thấy đau ngực khởi phát 1 tuần nay, đau khi hít thở sâu, lan ra sau bả vai trái. Bệnh nhân không hút thuốc lá, không ho, không khó thở, không sốt, ăn uống được, không sụt cân. Bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật cắt bán phần tử cung do u xơ tử cung hơn 10 năm, không ghi nhận tiền căn lao phổi, bệnh lý tim mạch, tiền căn ung thư ở các cơ quan khác, và tiền căn gia đình. Bệnh nhân không sử dụng biện pháp tránh thai có nội tiết tố. Thăm khám lâm sàng không ghi nhận bất thường. X quang ngực ghi nhận có vài nốt mờ rải rác ở phổi phải kèm hình ảnh bóng mờ ở 1/2 dưới phổi trái, chồng ảnh bóng tim trái (Hình 1).



Hình 1. X quang ngực cho thấy vài nốt mờ rải rác phổi phải (khoanh tròn trắng) và bóng mờ ở 1/2 dưới phổi trái, chồng ảnh bóng tim trái (khoanh tròn đỏ).



Hình 2. CT-scan ngực có cản quang cho thấy hai phế trường có nhiều tổn thương kích thước khác nhau (đầu mũi tên) với tổn thương lớn nhất ở thùy dưới phổi trái có đường kính 8,4cm. Các tổn thương này giới hạn rõ, có đậm độ mô, không có vôi hóa hay bắt thuốc tương phản sau tiêm, bên trong có vị trí dẫn nghi tạo nang (mũi tên).

Sau đó, bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) vùng ngực với kết quả ghi nhận như Hình 2. Chẩn đoán lâm sàng ban



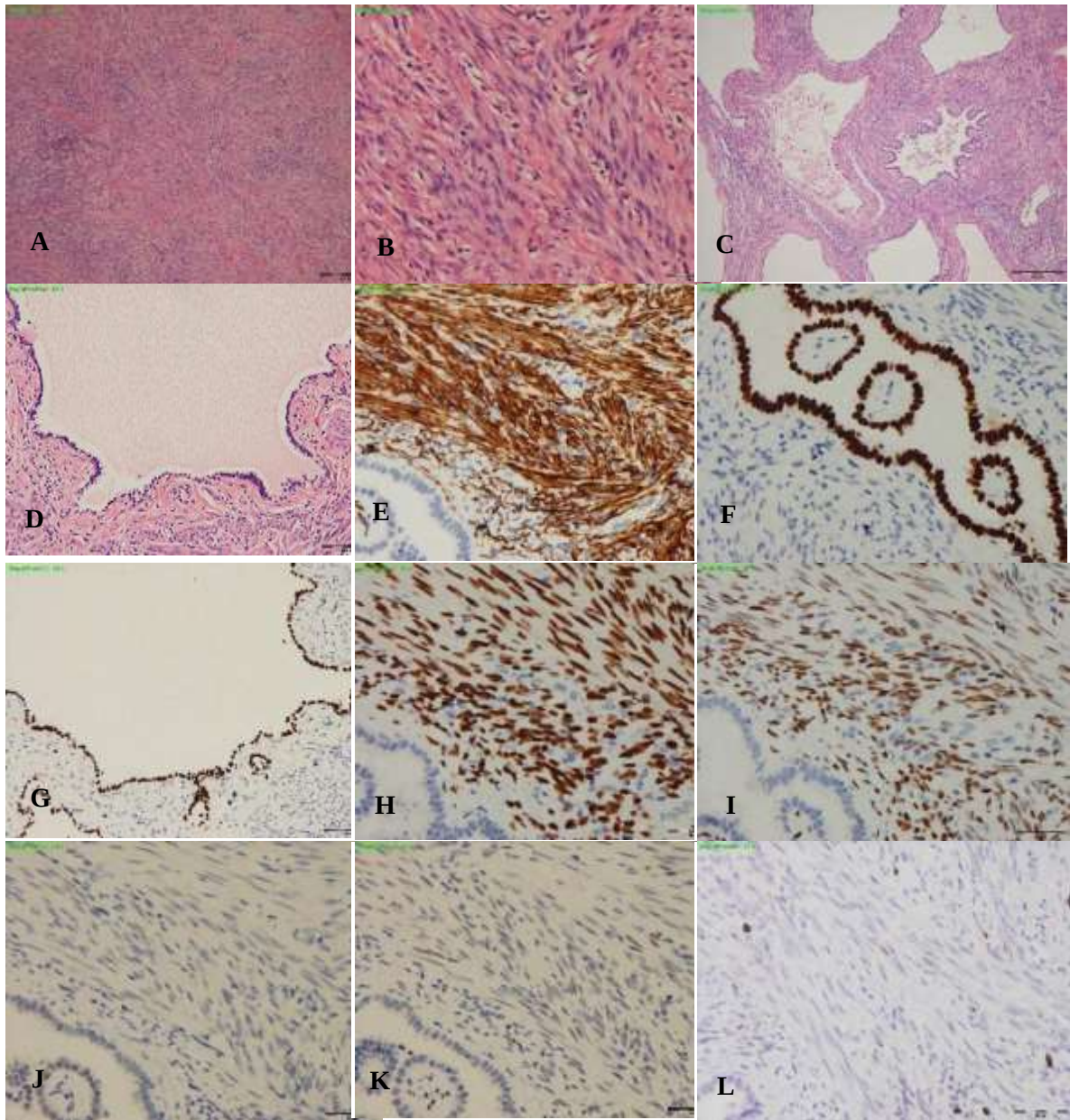
đầu là u phổi nguyên phát di căn hai phổi, chẩn đoán phân biệt với u ngoài phổi chưa rõ bản chất di căn phổi. Khi khảo sát cây phế quản bằng nội soi ống mềm, chúng tôi không ghi nhận bất thường nào ở niêm mạc phế quản hai bên. Xét nghiệm dịch rửa phế quản âm tính với vi khuẩn lao. Các dấu ấn sinh học như AFP, CEA, CA125, β -hCG, Cyfra 21-1 đều nằm trong giới hạn bình thường (Bảng 1).

Bảng 1. Xét nghiệm các dấu ấn sinh học

	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
Alpha Fetoprotein (AFP)	1,1	< 5,8	IU/mL
CEA	< 0,5	< 5	ng/mL
CA125	12,7	< 35	U/mL
β -hCG	< 2,3	Không mang thai: < 5	mIU/mL
Cyfra 21-1	2,8	< 3,3	ng/mL

Bệnh nhân được tiến hành nội soi lồng ngực sinh thiết hai mẫu u để khảo sát mô bệnh học. Đại thể ghi nhận hai mẫu sinh thiết có kích thước 1-2,5 cm, bề mặt trơn láng, mặt cắt màu trắng, mật độ chắc, có vị trí tạo nang. Trên vi thể, hai mẫu sinh thiết hiện diện hai thành phần gồm đám tế bào hình thoi sắp xếp thành các bó đan xen vào nhau theo nhiều hướng, không có bất điển hình về nhân hay phân bào, không có hoại tử u (Hình 3.A-B). Thành phần thứ hai là biểu mô tuyến vùi vào bên trong mô u, có vị trí dẫn rộng tạo

nang. Các tuyến và nang được lót bởi tế bào vuông đơn, không có hình ảnh loạn sản (Hình 3.C-D). Các tế bào u dương tính lan tỏa với desmin, thụ thể estrogen (ER) và progesterone (PR), yếu tố phiên mã tuyến giáp 1 (TTF-1) chỉ dương tính ở biểu mô tuyến của phổi vùi trong mô u và vách nang, PAX-8 âm tính, không có đột biến p53 (p53 type hoang dã) và chỉ số Ki-67 1% (Hình 3.E-L). Dựa vào lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh, chẩn đoán mô học phù hợp với u cơ trơn lành di căn phổi.



Hình 3. Hình ảnh vi thể của mẫu sinh thiết phổi

(A) Mô u hai thành phần gồm những tế bào hình thoi sắp xếp thành từng bó, đan xen vào nhau theo nhiều hướng (H&E x100). (B) Tế bào u có bào tương ưa acid, nhân hình điều xì gà, màng nhân đều, nhiễm sắc chất mịn, hạt nhân không rõ, ít phân bào, không có bất điển hình về nhân hay phân bào, phân bào thấp, không có hoại tử u (H&E x400).

Thành phần thứ hai là biểu mô tuyến vùi vào trong mô u, có vị trí tạo nang (C) (H&E x40). Tuyến và vách nang được lót bởi biểu mô vuông đơn, không có hình ảnh loạn sản (D) (H&E x 400). Tế bào hình thoi dương tính với desmin (E), TTF-1 chỉ dương tính với biểu mô tuyến vùi trong mô u (F) và vách nang (G). PR (H) và ER (I) dương tính lan

tỏa trong tế bào u. Mô u âm tính với PAX-8 (J), không có đột biến p53 (K), chỉ số Ki-67 1% (L) (E-L, x400)

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp u cơ trơn lạnh di căn phổi trên bệnh nhân nữ, 42 tuổi, có tiền căn phẫu thuật cắt bán phần tử cung vì u cơ trơn tử cung lạnh tính hơn 10 năm, nay đến khám vì đau ngực. U cơ trơn lạnh di căn phổi là một bệnh cảnh lâm sàng hiếm gặp. Cơ chế di căn phổi của u cơ trơn lạnh vẫn chưa rõ ràng. Giả thuyết được nhiều tác giả ủng hộ nhất là các tế bào cơ trơn xâm nhập mạch máu hoặc mạch lymphô trong quá trình phẫu thuật bóc u cơ trơn hoặc cắt tử cung và di căn đến phổi⁴. Độ tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 47 tuổi và thời gian trung vị sau phẫu thuật liên quan đến u cơ trơn tử cung là 9 năm². Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng nhưng bệnh nhân của chúng tôi đến khám với triệu chứng đau ngực. Một số báo cáo ghi nhận các triệu chứng như đau ngực, khó thở, ho ra máu và tràn khí màng phổi có thể xuất hiện khi khối u lớn. Thậm chí, đã ghi nhận có trường hợp bệnh nhân tử vong vì suy hô hấp⁶. Trên X quang ngực, hai phế trường của bệnh nhân chúng tôi có hình ảnh thả bóng bay rất phù hợp với một tình trạng ung thư di căn phổi trên lâm sàng. Tuy nhiên, bệnh nhân chúng tôi không có ghi nhận tiền căn ung thư trước đó hay tiền căn gia đình, không có biểu hiện chán ăn, sụt cân. Khi tiến hành chụp CT-scan ngực, các nốt phổi ở hai phế trường có giới hạn khá rõ, không có vôi hóa, hoại tử hay bất thuốc cản quang. Điều này không phù hợp với hình ảnh của ung thư di căn phổi. Hình

ảnh điển hình của u cơ trơn di căn phổi là những tổn thương dạng nốt, có đậm độ mô, giới hạn rõ, với kích thước từ vài mm đến vài cm, xuất hiện ở một hoặc hai bên phổi nhưng không có hiện tượng vôi hóa hoặc bất thuốc cản quang³. So với tổn thương dạng đặc điển hình kể trên, các nốt phổi trên bệnh nhân chúng tôi có nhiều vị trí dẫn rộng tạo nang bên trong. Trước một tổn thương dạng nang ở phổi được phát hiện trên hình ảnh học, bác sĩ lâm sàng cần khảo sát kỹ lưỡng những nguyên nhân như ung thư hoại tử, lao phổi, nhiễm trùng, thuyên tắc phổi,... trước một bệnh lý hiếm gặp là u cơ trơn lạnh di căn phổi³. Bệnh nhân của chúng tôi không có tiền căn bệnh lý tim mạch, không có dấu hiệu nhiễm trùng, xét nghiệm dịch rửa phế quản âm tính với vi khuẩn lao và các dấu ấn sinh học nằm trong giới hạn bình thường nhưng do u có kích thước lớn (đường kính lớn nhất trên CT-scan ngực là 8,4cm) kèm hình ảnh tạo nang nên không thể loại trừ hoàn toàn ung thư di căn.

Trên H&E, mẫu sinh thiết phổi của bệnh nhân chúng tôi hiện diện hai thành phần gồm các bó tế bào hình thoi đan xen vào nhau theo nhiều hướng, với nhiều biểu mô tuyến vùi vào bên trong. Các tế bào này không có bất điển hình về nhân và phân bào, ít phân bào, không có hoại tử u. Đặc biệt, ca bệnh của chúng tôi có nhiều vị trí có cấu trúc dạng nang khá phù hợp với hình ảnh trên CT-scan ngực. Dựa vào các dữ kiện hình ảnh và vi thể, chúng tôi hướng đến các chẩn đoán là u tế bào hình thoi nghi từ đường sinh dục nữ di căn phổi, chẩn đoán phân biệt với u tế bào hình thoi nguyên phát tại phổi. Mặc dù mô u

trên tiêu bản H&E không có bất điển hình về nhân và phân bào, mức độ phân bào thấp nhưng do kích thước khối u lớn, bệnh nhân có tiền căn phẫu thuật liên quan đến u xơ tử cung nhưng không có kết quả giải phẫu bệnh cũ để đối chứng, chúng tôi không loại trừ hoàn toàn u ác tính trong trường hợp này. Một số báo cáo cho thấy sự biểu hiện các dấu ấn miễn dịch của u cơ trơn lạnh di căn phổi tương đồng với u cơ trơn tử cung lạnh tính (dương tính với SMA, desmin, ER, và PR)^{6,8}. Biểu hiện quá mức của p16, đột biến p53, và chỉ số Ki-67 cao thường được quan sát trong sarcôm cơ trơn nhưng không hiện diện trong u cơ trơn lạnh tính hoặc cơ trơn tử cung bình thường. Hơn nữa, trong những trường hợp u di căn, sự hiện diện của mô phổi lạnh tính vùi trong mô u cũng được ghi nhận và cả hai thành phần đều âm tính với PAX-8^{5,7}. Biểu hiện các dấu ấn miễn dịch và chức năng trên mẫu sinh thiết của bệnh nhân chúng tôi cho thấy các tế bào hình thoi dương tính với desmin, ER và PR. Điều này chứng tỏ các nốt phổi có bản chất là u cơ trơn từ đường sinh dục nữ, loại trừ u cơ trơn nguyên phát ở phổi. Các tế bào u không có biểu hiện đột biến p53 (p53 type hoang dã), chỉ số Ki-67 thấp (1%), PAX-8 âm tính phù hợp với u lạnh tính, loại trừ sarcôm cơ trơn và sarcôm mô đệm từ đường sinh dục nữ di căn. TTF-1 chỉ dương tính ở biểu mô tuyến và vách nang vùi trong mô u cho thấy các thành phần này phù hợp với biểu mô của phổi. Dựa vào lâm sàng, hình ảnh học, và kết quả giải phẫu bệnh, chẩn đoán sau cùng là u cơ trơn lạnh di căn phổi.

Hiện nay, chưa có một phác đồ thống nhất để điều trị u cơ trơn lạnh di căn phổi. Phẫu thuật cắt bỏ những nốt phổi phổi hợp điều trị nội tiết với mục đích giảm nồng độ estrogen máu được xem là điều trị lý tưởng. U có thể tự thoái triển khi cắt buồng trứng hoặc mãn kinh. Việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống và những liệu pháp thay thế hormone có thể làm nặng thêm triệu chứng hô hấp và tăng kích thước của u cơ trơn. Chụp X quang ngực phổi hợp với CT-scan hoặc MRI theo dõi trên những ca u cơ trơn lạnh di căn phổi được khuyến cáo để phát hiện sớm u tái phát hoặc di căn xa đến các cơ quan khác⁷.

IV. KẾT LUẬN

U cơ trơn lạnh di căn phổi là một bệnh cảnh hiếm gặp. Lâm sàng không đặc hiệu và thường được chẩn đoán nhầm với ung thư di căn, lao phổi, viêm phổi nếu chỉ đơn thuần dựa vào hình ảnh học, đặc biệt khi có hình ảnh hóa nang bên trong. Trên vi thể, u gồm hai thành phần là tế bào hình thoi và các cấu trúc tuyến dẫn rộng tạo nang. Với những bệnh nhân nữ hiện diện các đặc điểm hình ảnh học và vi thể như trên, cần thiết phải khai thác thông tin về tiền căn u xơ tử cung để không bỏ sót chẩn đoán u cơ trơn lạnh di căn phổi. Chẩn đoán cần được xác định bằng giải phẫu bệnh phổi hợp hóa mô miễn dịch và phải loại trừ bệnh lý ác tính tại phổi cũng như di căn đến phổi. Việc báo cáo trường hợp này góp phần giúp chẩn đoán sớm và chính xác hơn, từ đó bác sĩ lâm sàng có thể lựa chọn mô thức điều trị cho bệnh nhân một cách hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **André D, Gouveia F, Luís H, et al.** Benign metastasizing leiomyoma—a case of benign metastasis. *JRSM Open*. 2021;12(12):20542704211064482. doi:10.1177/20542704211064482
2. **Barnaś E, Książek M, Raś R, et al.** Benign metastasizing leiomyoma: a review of current literature in respect to the time and type of previous gynecological surgery. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175875. doi:10.1371/journal.pone.0175875
3. **Choe YH, Jeon SY, Lee YC, et al.** Benign metastasizing leiomyoma presenting as multiple cystic pulmonary nodules: a case report. *BMC Women's Health*. 2017;17(1):1-5. doi:10.1186/s12905-017-0435-6
4. **Dai HY, Guo SL, Shen J, et al.** Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: A case report and review of the literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2020;8(14):3082. doi:10.12998/wjcc.v8.i14.3082
5. **Fadel S, Villeneuve PJ, Gupta A, et al.** Benign Metastasizing Leiomyoma in the Lung Presenting in a Phyllodes-Like Pattern Mimicking a Biphasic Tumor: A Case Report. *International Journal of Surgical Pathology*. 2022;30(2):221-226. doi:10.1177/10668969211035059
6. **Jiang H, Ma L, Qi XW, et al.** Pulmonary benign metastasizing leiomyoma: a case report and literature review. *Annals of Palliative Medicine* 2021. 2020;10(5):5831-5838. doi: 10.21037/apm-20-878
7. **Martin N, Escobar A, Varela A, et al.** Uterine Leiomyoma with Lung Metastases Stump Tumour. *Obstet Gynecol Cases Rev*. 2019;6:145. doi:10.23937/2377-9004/1410145
8. **Padhi P, Topalovski M.** Benign Metastasizing Leiomyoma of the Uterus with Pulmonary and Bone Metastases. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2021;2021(1):1-5. doi:10.1155/2021/5536675

HỘI CHỨNG LOEFFLER Ở PHỔI: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Phạm Nguyên Cường¹, Đặng Công Thuận², Nguyễn Hữu Sơn³,
Phan Mạnh Tường¹, Trần Thị Ngọc Phương⁴

TÓM TẮT

Giới thiệu: Hội chứng Loeffler là một bệnh viêm phổi tăng bạch cầu ái toan hiếm gặp và lành tính, thường thoáng qua và tự thoái triển. Tuy nhiên chẩn đoán ban đầu bệnh này rất hay nhầm với một tổn thương lao hoặc một thương ác tính. Chúng tôi đưa ra báo cáo trường hợp này để cảnh giác và cân nhắc trong chẩn đoán xác định.

Báo cáo trường hợp: Chúng tôi báo cáo một bệnh nhân nam 12 tuổi bị ho khan, ho ra máu hai lần, đau ngực và không sốt trong một tuần. Khám sức khỏe cho thấy hơi thở giảm dần ở phổi phải. X quang phổi cho thấy thâm nhiễm phổi ở thùy giữa bên phải. Kết quả chụp CT đầu tiên cho thấy một tổn thương ở rìa trên của phổi phải, kích thước 22x31x28mm. Sau đó, kết quả chụp CT lần hai cho thấy một tổn thương lớn hơn ở thùy trên bên phải của phổi, kích thước 40 x 46 x 38mm, tràn dịch màng phổi bên phải. Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm của bệnh nhân cho thấy mức CRP tăng cao và số lượng bạch cầu

ái toan là 13,7%. Sinh thiết lõi ở phổi làm giải phẫu bệnh cho thấy số lượng lớn các tế bào viêm; trong số này, 60% là bạch cầu ái toan và 40% là bạch cầu trung tính. Hội chứng Loeffler được chẩn đoán sau khi loại trừ chẩn đoán phân biệt. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân được cải thiện đáng kể với liệu pháp kháng sinh và hiện đang được hồi phục nhanh chóng.

Kết luận: Hội chứng Loeffler là một bệnh tự thoái triển, không cần điều trị đặc hiệu. Các biện pháp điều trị chủ yếu là điều trị triệu chứng, chăm sóc và theo dõi.

SUMMARY

LOEFFLER'S SYNDROME IN THE LUNG : PATHOLOGY CASE REPORT AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Introduction: Loeffler's syndrome is a rare and benign eosinophilic pneumonia which is common transient and self-limiting.

Case: We report a 12-year-old boy who presented with dry cough, hemoptysis two times, chest pain and without fever for one week. Physical examination revealed diminished breath sounds on the right lung. Chest radiograph demonstrated pulmonary infiltrations at the right middle lobe. The first CT scan showed one lesion at the upper edge of the right lung hilum measuring 22x31x28mm. Then, the second CT scan revealed a larger lesion in the right upper lobe of the lung, measuring 40 x 46 x 38mm, with right pleural effusion. His laboratory tests showed elevated C-reactive protein levels, and an eosinophil count of 13.7%. Lung biopsy showed

¹Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Trung ương Huế

²Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Trường Đại học Y dược Huế

³Trung Tâm Nhi - Bệnh viện Trung ương Huế

⁴Khoa Phẫu thuật – Gây mê Hồi sức - Bệnh viện Quốc tế Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Nguyên Cường
Email: bscuonggpb@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.10.2022

Ngày phản biện: 05.11.2022

Ngày duyệt bài 11.11.2022

large numbers of inflammatory cells; of these, 60% were eosinophils and 40% were neutrophils. Loeffler's syndrome was diagnosed after excluding differential diagnosis. His clinical condition is improving significantly with antibiotic therapy and is now followed up closely.

Conclusion: Loeffler's syndrome is a self-limited disease that does not require specific treatment. Treatment measures are mainly symptomatic treatment, care and controlling. We took this report to note this case for more careful in pathology diagnosis in the future.

I. TỔNG QUAN

Hội chứng Loeffler, một bệnh hô hấp thoáng qua liên quan đến tăng bạch cầu ái toan trong máu và bóng mờ trên ảnh chụp X-quang, được xác định bởi Wilhelm Loeffler vào năm 1932 [1-3]. Năm 1952, Crofton đưa hội chứng Loeffler vào một trong 5 loại điều kiện gây thâm nhiễm phổi với tăng bạch cầu ái toan [3]. Mô tả ban đầu của hội chứng Loeffler liệt kê nhiễm ký sinh trùng với *Ascaris lumbricoides* là nguyên nhân phổ biến nhất của nó; tuy nhiên, các bệnh nhiễm ký sinh trùng khác và phản ứng quá mẫn cấp tính với thuốc được coi là nguyên nhân gây



Hình 1. Ảnh mẫu bệnh ho ra máu do cha mẹ bệnh nhân chụp

tăng bạch cầu ái toan đơn thuần ở phổi. Hội chứng Loeffler được coi là một bệnh lành tính, tự thoái triển mà không có tỷ lệ mắc bệnh đáng kể [4, 5]. Các triệu chứng thường giảm dần trong vòng 3-4 tuần hoặc một thời gian ngắn sau khi ngừng sử dụng thuốc [6].

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

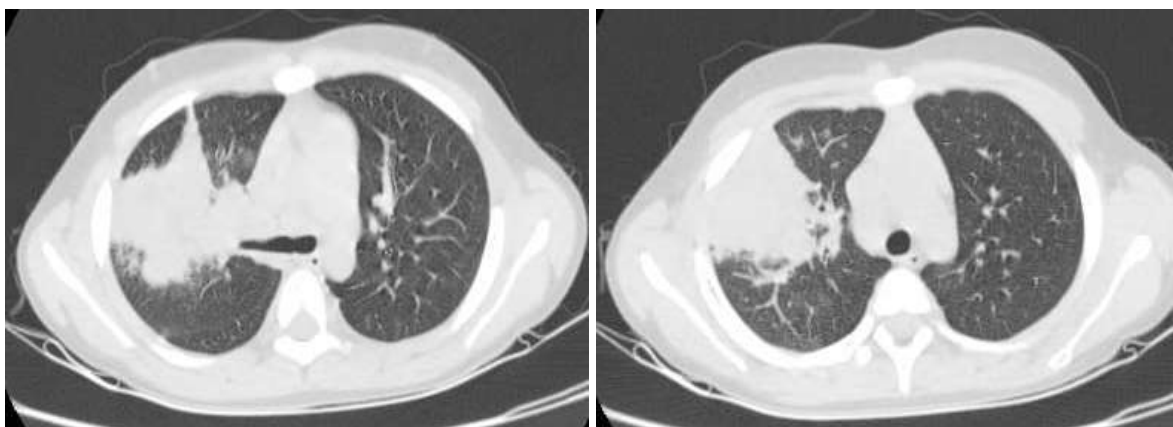
Một bệnh nhân nam 12 tuổi, quê Quảng Bình, Việt Nam được đưa vào Bệnh viện Trung ương Huế cơ sở 2 (HCH2) sau khi bị ho khan, ho ra máu 2 lần tại nhà (Hình 1), đau tức ngực. Tiền sử gia đình và bản thân bệnh nhân không có bất kỳ bệnh tật đặc biệt nào và tiền sử dị ứng thuốc. Khi nhập viện HCH2, bệnh nhân vẫn khỏe, ho khan, không sốt, không suy hô hấp và có giảm tiếng thở bên phổi phải. Chẩn đoán ban đầu là viêm phổi. Chụp X-quang ngực ban đầu đã được thực hiện và cho thấy có sự mờ đục ở vùng phổi giữa bên phải (Hình 2). Chụp CT ngực cho thấy hình ảnh hợp nhất có kích thước 22 x 31 x 28mm với độ mờ kính nền xung quanh ở mép trên của phổi phải và tràn dịch màng phổi bên phải (Hình 3). Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi, phân biệt với u phổi, sau đó được chuyển đến Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế.



Hình 2. X quang phổi ban đầu cho thấy độ mờ ở vùng phổi giữa bên phải

Tại Trung tâm Nhi, bệnh nhân vẫn có các triệu chứng tương tự như được báo cáo ở HCH2, và không có bất kỳ hạch bạch huyết ngoại vi nào. Sau đó làm công thức máu đầy đủ, tổng IgE huyết thanh, CRP, LDH, acid uric, điện giải đồ huyết thanh, xét nghiệm huyết thanh ký sinh trùng. Kết quả cho thấy số lượng bạch cầu tăng cao ($14.500 / \text{mm}^3$),

tỷ lệ bạch cầu ái toan là 13,7%, CRP tăng nhẹ, xét nghiệm huyết thanh ký sinh trùng âm tính; và các xét nghiệm khác đều bình thường. Sinh thiết vùng tổn thương phổi bằng kim lớn được thực hiện, sau đó bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh (ceftazidime và vancomycin) trong khi chờ kết quả mô bệnh học.



Hình 3. Chụp CT ngực ban đầu cho thấy hình ảnh hợp nhất có kích thước 22 x 31 x 28mm với độ mờ kính nền xung quanh ở mép trên của phổi phải và tràn dịch màng phổi phải

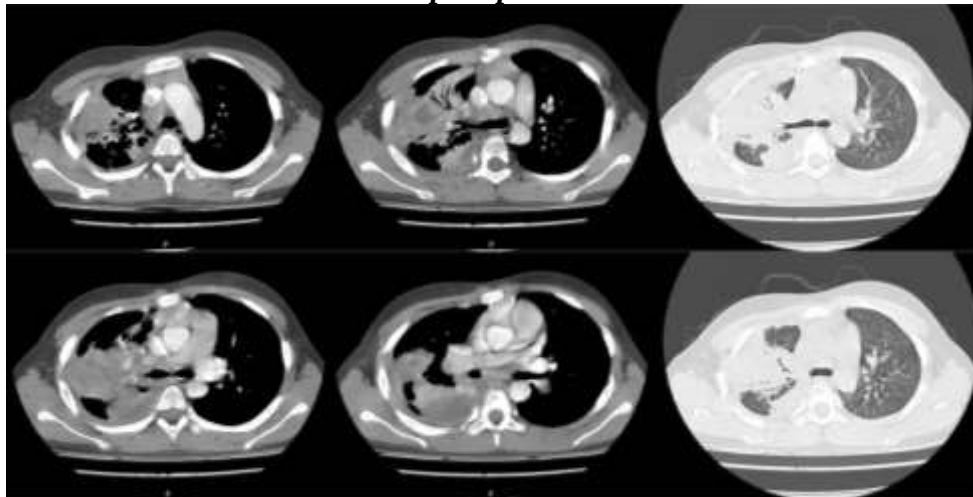
Sau khi làm sinh thiết phổi và chờ kết quả mô bệnh học thì xuất hiện sốt cao. Do đó, bệnh nhân được làm các xét nghiệm cận lâm sàng, chụp X-quang phổi và CT. Các xét nghiệm cho thấy số lượng bạch cầu tăng cao ($20.000 / \text{mm}^3$) và mức CRP rất cao (201 mg / l). X quang phổi cho thấy có độ mờ lớn hơn ở 2/3 dưới của phổi phải với tràn dịch màng phổi bên phải bên cạnh (Hình 4). CT scan ngực của bệnh nhân cho thấy sự hợp nhất với ranh giới khá rõ ràng có kích thước 40 x 46 x 38mm, với hình ảnh chụp phế quản bên trong tổn thương ở thùy trên và giữa bên phải; kèm theo tràn dịch màng phổi chảy tự do bên phải đo 46mm (Hình 5). Chọc dò lồng ngực dưới hướng dẫn của siêu âm và nghiên cứu dịch

màng phổi cho thấy: protein toàn phần 64 g / L, lactate 13,5 mmol / L, glucose 0,3 mmol / L, LDH 3563 UI / L; hồng cầu 145.200 / mm³; bạch cầu 950 / mm³ (80% bạch cầu trung tính, 15% tế bào lympho); không có tế bào ác tính; và vết gram âm. Kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết phổi cho thấy số lượng lớn các tế bào viêm; trong số này, bạch cầu ái toan và bạch cầu trung tính lần lượt là 60% và 40% (Hình 6).

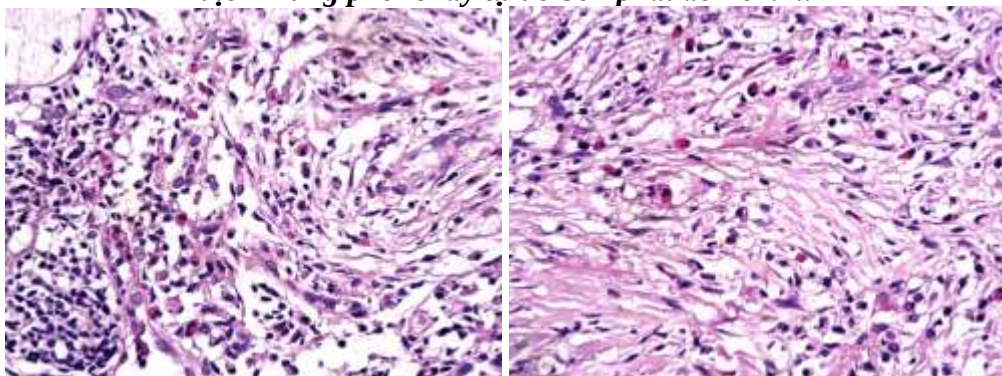
Sau khi hội chẩn liên chuyên khoa, bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Loeffler với biến chứng viêm phổi do vi khuẩn thứ phát; và liệu pháp kháng sinh đã được chuyển sang meropenem và linezolid.



Hình 4. X quang phổi cho thấy độ mờ lớn hơn ở 2/3 dưới phổi phải với tràn dịch màng phổi phải



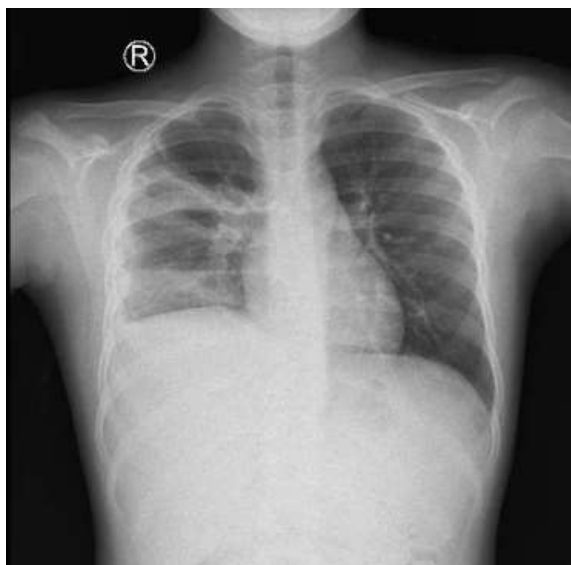
Hình 5. Chụp CT ngực cho thấy hình ảnh hợp nhất có kích thước 40 x 46 x 38mm, với hình ảnh chụp phế quản bên trong tổn thương ở thùy trên và giữa bên phải; kèm theo tràn dịch màng phổi chảy tự do bên phải đo 46mm.



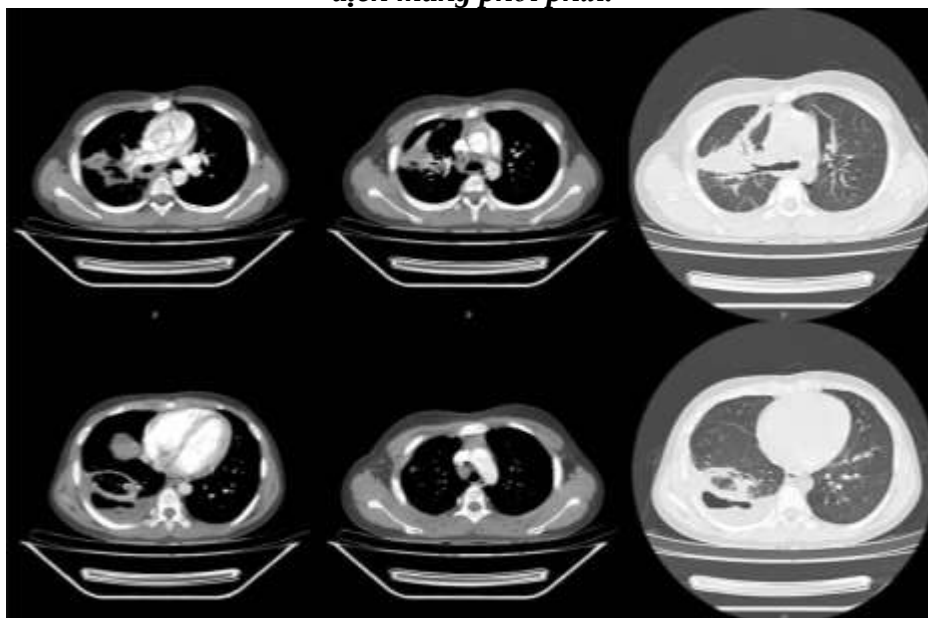
Hình 6. Sinh thiết mô tổn thương phổi dưới độ phóng đại 400x cho thấy số lượng lớn tế bào viêm; trong số này, bạch cầu ái toan và bạch cầu trung tính lần lượt là 60% và 40%.

Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị. Nhiệt độ của bệnh nhân bình thường trở lại sau 3 ngày điều trị bằng meropenem cộng với linezolid. Tiếng thở ở phổi phải được cải thiện, công thức máu hoàn chỉnh và CRP trở về mức bình thường. X quang phổi theo dõi thu được 14 ngày sau khi hình ảnh trước đó

cho thấy giảm độ mờ ở thùy trên và giữa bên phải và giảm tràn dịch màng phổi bên phải (Hình 7). Chụp CT ngực theo dõi cho thấy sự thu hẹp đáng kể của hợp nhất bên phải, và gần như giảm hoàn toàn tràn dịch màng phổi bên phải (Hình 8).



Hình 7. X quang phổi theo dõi sau điều trị cho thấy cải thiện độ mờ đục phổi phải và tràn dịch màng phổi phải.



Hình 8. Chụp CT ngực theo dõi cho thấy sự thu hẹp đáng kể của hợp nhất bên phải và gần như giảm hoàn toàn tràn dịch màng phổi bên phải

III. BÀN LUẬN

Như được mô tả lần đầu tiên vào năm 1932 bởi Wilhelm Loeffler, hội chứng Loeffler thường biểu hiện như một bộ ba triệu chứng hô hấp, hình ảnh X quang ngực bất thường (với chòm sao phù du và thâm nhiễm phổi di cư), và tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi [7]. Hội chứng Loeffler là một bệnh trên phổ các bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan bao gồm viêm phổi tăng bạch cầu ái toan cấp tính, viêm phổi mạn tính tăng bạch cầu ái toan, hội chứng Churg - Strauss và hội chứng tăng bạch cầu ái toan [7, 8].

Nguyên nhân của hội chứng Loeffler không được Loeffler biết trong mô tả ban đầu của ông, nhưng bằng chứng tình huống cho thấy nó có thể do ký sinh trùng, nấm, nhiễm trùng do vi khuẩn và các tác nhân trong thuốc hoặc căn nguyên không xác định [9]. Trong số tất cả các nguyên nhân có thể, *Ascaris lumbricoides* là nguyên nhân phổ biến nhất [3, 6, 8, 10, 11]. Vòng đời của Giun đũa trong cơ thể người rất phức tạp, bắt đầu bằng việc ăn phải trứng Giun đũa đã bị nhiễm, ấu trùng. Sau khi ăn phải trứng giun đũa, ấu trùng nở ra trong ruột, manh tràng hoặc đại tràng trên, sau đó chúng đi vào máu và di chuyển đến gan. Sau đó, chúng được đưa đến giao diện mao mạch - phế nang của phổi, sau đó di chuyển qua nhu mô và đường thở, nơi cả hai đều gây tổn thương mô cơ học và kích thích phản ứng miễn dịch rõ rệt [3, 8, 12]. Do đó, sự tích tụ của các phản ứng viêm qua trung gian bạch cầu ái toan xảy ra trong đường thở và nhu mô phổi. Số lượng bạch cầu ái toan có thể tăng cao trong đờm, máu ngoại vi, tổn thương phế quản phế nang hoặc phổi.

Ở vật chủ có khả năng miễn dịch, các triệu chứng của hội chứng Loeffler thường nhẹ hoặc không có và có thể cải thiện một

cách tự nhiên. Các triệu chứng cổ điển là ho khan khó chịu, thở khò khè và / hoặc ran rít, khó thở chủ quan và dấu hiệu hiếm gặp là ho ra máu. Trong trường hợp của chúng tôi, các dấu hiệu và triệu chứng cổ điển này bao gồm ho khan, ho ra máu hai lần tại nhà, đau ngực và không sốt trong một tuần, tiếng thở giảm dần ở phổi phải. Bệnh nhân chỉ xuất hiện sốt sau khi làm sinh thiết bằng kim của tổn thương phổi. Số lượng bạch cầu tăng cao (20.000 / mm³) và mức CRP rất cao có thể chứng tỏ nhiễm vi khuẩn sau thủ thuật xâm lấn.

Trong trường hợp của chúng tôi, X quang ngực bất thường là dấu hiệu nổi bật nhất. Thời điểm ban đầu, chụp X-quang phổi cho thấy hình ảnh mờ ở vùng giữa phổi phải. Chụp CT ngực cho thấy hình ảnh hợp nhất có kích thước 22 x 31 x 28mm với độ mờ kính nền xung quanh ở mép trên của phổi phải và tràn dịch màng phổi bên phải. Với một tổn thương lớn ở phổi, bệnh nhân được làm sinh thiết bằng kim để phân biệt với các bệnh khác trong đó có khối u phổi. Sau đó, tổn thương phổi tiến triển. X quang phổi cho thấy có độ mờ lớn hơn ở 2/3 dưới phổi phải kèm theo tràn dịch màng phổi phải bên cạnh. CT scan ngực của bệnh nhân cho thấy sự hợp nhất với ranh giới khá rõ ràng có kích thước 40 x 46 x 38mm, với hình ảnh chụp phế quản bên trong tổn thương ở thùy trên và giữa bên phải; kèm theo tràn dịch màng phổi chảy tự do bên phải đo 46mm.

Với kết quả sinh thiết phổi cho thấy số lượng lớn tế bào viêm với bạch cầu ái toan chiếm 60%; cùng với không tìm thấy tế bào ác tính trong mẫu mô phổi cũng như các nghiên cứu dịch màng phổi, kết hợp với tăng bạch cầu ái toan ngoại vi là 13,7% và các dấu hiệu lâm sàng; bệnh nhân được chẩn đoán là

hội chứng Loeffler với biến chứng viêm phổi do vi khuẩn thứ phát. [7-9, 13]. Tuy nhiên, với xét nghiệm huyết thanh ký sinh trùng và cấy máu âm tính, đồng thời bệnh nhân không có tiền sử sử dụng thuốc nên rất khó tìm ra căn nguyên.

Về mặt cổ điển, hội chứng Loeffler được coi là một bệnh lành tính, tự thoái triển [8, 13]. Đáng chú ý, bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng tốt với liệu pháp kháng sinh. Nhiệt độ của bệnh nhân bình thường trở lại sau 3 ngày điều trị bằng meropenem cộng với linezolid. Tiếng thở ở phổi phải được cải thiện, công thức máu hoàn chỉnh và CRP trở về mức bình thường. X quang phổi theo dõi thu được 14 ngày sau khi hình ảnh trước đó cho thấy giảm độ mờ ở thùy trên và giữa bên phải và giảm tràn dịch màng phổi bên phải; và chụp CT ngực theo dõi cho thấy sự thu hẹp đáng kể của hợp nhất bên phải, và gần như giảm hoàn toàn tràn dịch màng phổi bên phải.

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng Loeffler là một bệnh hiếm gặp và tự thoái triển. Các triệu chứng phổi, X quang ngực bất thường và tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi là những tiêu chuẩn để chẩn đoán. Nó cần được chẩn đoán sau khi xem xét cẩn thận để loại trừ chẩn đoán ác tính và phân biệt với các bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan khác. Theo dõi đáp ứng với điều trị cũng là một tiêu chí để củng cố chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Meta-Jevtovic I, Tomovic MS, Mojsilovic S, et al.** "Simple non-allergic eosinophilic pneumonia - Loeffler syndrome - a case report". Med Pregl 2008; 61: 643-646. 2009/04/17. DOI: 10.2298 / mpns0812643m.
2. **Te Booij M, de Jong E và Bovenschen HJ.** "Loeffler syndrome due to large-scale percutaneous larval migration: a case report and literature review". Dermatol Online J 2010; 16: 2. 2010/11/11.
3. **Savani DM và Sharma OP.** "Eosinophilic lung disease in the tropics". Clin Chest Med năm 2002; 23: 377-396, ix. 2002/07/03. DOI: 10.1016 / s0272-5231 (01) 00012-0.
4. **"Fine J. Loeffler Syndrome". Arch Dermatol** năm 1979; 115: 677-678. Ngày 06 tháng 01 năm 1979.
5. **Tocker AM.** "Transient pulmonary infiltrates (Loeffler syndrome) with case reports". J Dị ứng năm 1949; 20: 211-221. Ngày 01 tháng 05 năm 1949. DOI: 10.1016 / 0021-8707 (49) 90098-2.
6. **Celandroni A, Cinquanta L, Lagrasta UE, et al.** "Loeffler syndrome and Mycoplasma pneumonia. A case report". Minerva Pediatr năm 2002; 54: 243-247. Tháng 6 năm 2002.
7. **Rose DM và Hrcir DE.** "Primary eosinophilic lung diseases". Allergies Asthma, 2013; 34: 19-25. 2013/02/15. DOI: 10.2500 / aap.2013.34.3628.
8. **Gipson K, Avery R, Shah H.** "Loeffler syndrome on a pig farm in Louisiana. Case Representative", Respir Med 2016; 19: 128-131. 2016/10/07. DOI: 10.1016 / j.rmcr.2016.09.003.

KHẢO SÁT NGUYÊN NHÂN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI ÁC TÍNH ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN BẰNG KỸ THUẬT KHỐI TẾ BÀO TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Nguyễn Duy Hoàng¹, Trịnh Tuấn Dũng², Ngô Thị Minh Hạnh¹,
Nguyễn Thị Ngọc Anh¹, Nguyễn Quang Thi¹, Vũ Quang Đức¹,
Nguyễn Văn Diên¹, Nguyễn Văn Phú Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nguyên nhân tràn dịch màng phổi ác tính được chẩn đoán bằng kỹ thuật khối tế bào tại Bệnh viện trung ương Quân đội 108.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 146 bệnh nhân được chọc hút dịch khoang màng phổi, thực hiện kỹ thuật khối tế bào, kết quả chẩn đoán tràn dịch màng phổi ác tính tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 01/2017 đến 09/2021.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân $66,5 \pm 12,3$ tuổi; tỉ lệ nam/nữ là 2/1. Màu sắc dịch chủ yếu là màu đỏ và màu hồng (51,4%); lượng dịch nhỏ hơn hoặc bằng 250 ml chiếm chủ yếu (73,9%). Kết quả tế bào học cho thấy hầu hết các trường hợp là ung thư biểu mô tuyến (90,4%), sau đó là ung thư biểu mô vảy (2,7%). Nguồn gốc tế bào ác tính trong dịch màng phổi phần lớn là từ phổi (86,3%), tiếp theo là từ ống tiêu hóa (6,2%).

Kết luận: Tràn dịch màng phổi ác tính gặp nhiều hơn ở nam giới, trên 60 tuổi, nguyên nhân thường gặp là ung thư tuyến của phổi.

Từ khóa: Kỹ thuật khối tế bào, nguyên nhân, tràn dịch màng phổi, ác tính

SUMMARY

TO INVESTIGATE THE CAUSES OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSION DIAGNOSED BY CELL BLOCK TECHNIQUE AT THE 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL

Objective: To investigate the causes of malignant pleural effusion diagnosed by cell block technique at the 108 Military Central Hospital. **Subjects and methods:** A descriptive study on 146 patients who underwent pleural aspiration, performed the cell block technique, and received the diagnosis of malignant pleural effusion at the 108 Military Central Hospital from January 2017 to September 2021. **Results:** The mean age of the patients was 66.5 ± 12.3 years; the ratio of men: women was 2:1. Red and pink fluid accounted for the majority (51.4%); the volume of fluid less than or equal to 250 ml accounted for the highest percentage (73.9%). The cytodiagnosis showed that most cases were adenocarcinoma (90.4%), followed by squamous carcinoma (2.7%). The origin of malignant cells in the pleural fluid was mostly from the lungs (86.3%), followed by the gastrointestinal tract (6.2%). **Conclusions:** Malignant pleural effusion is more common in men, over 60 years old, mainly due to adenocarcinoma of the lung.

Keywords: Cell block technique, causes, pleural effusion, malignancy

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Hoàng
Email: nguyenduyhoang091991@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 05.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tràn dịch màng phổi là biến chứng thường gặp của cả bệnh lý lành tính và ác tính. Ở những bệnh nhân có khối u nguyên phát không phải u trung biểu mô, tràn dịch màng phổi ác tính là một yếu tố tiên lượng xấu với tỷ lệ tử vong lên đến 50% trong vòng 6 tháng sau khi xuất hiện. Hơn nữa, tràn dịch màng phổi ác tính cũng là biểu hiện đầu tiên của bệnh ác tính ở khoảng 13% số bệnh nhân mới được chẩn đoán ung thư. Việc xác định nhanh chóng và chính xác nguyên nhân tràn dịch màng phổi ở những bệnh nhân này là cần thiết để có biện pháp điều trị kịp thời [7].

Xét nghiệm tế bào học dịch màng phổi bằng kỹ thuật khối tế bào là một xét nghiệm quan trọng trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi. Nguyên lý của kỹ thuật khối tế bào là ly tâm dịch nhằm tập trung các tế bào đơn lẻ, rải rác trong dịch thành một khối, có thể đưa vào chuyển, đúc, cắt nhuộm giống quy trình mô học thường qui [1]. Ưu điểm của kỹ thuật khối tế bào là tập trung được nhiều tế bào hơn trên những vi trường nhỏ hơn so với dàn lam, theo đó có thể cắt được nhiều tế bào hơn trên một mặt phẳng, có trường hợp thu được cả những mảnh mô nhỏ; quan sát được nhiều mảnh cắt khác nhau của cùng một mẫu tế bào, đồng thời có thể nhuộm được nhiều phương pháp khác nhau, kể cả nhuộm hoá mô miễn dịch với nhiều dấu ấn khác nhau khi cần. Vì vậy, phương pháp khối tế bào giúp chẩn đoán tốt hơn trong nhiều trường hợp khó chẩn đoán bằng phiên đồ tế bào phết lam [2].

Nhiều nghiên cứu đã khảo sát độ chính xác của tế bào học tràn dịch để chẩn đoán bệnh ác tính màng phổi. Ước tính độ nhạy của xét nghiệm tế bào học tràn dịch màng phổi nằm trong khoảng từ 40% đến 87%, cao hơn so với sinh thiết màng phổi [7]. Nghiên

cứ của Nguyễn Thị Hằng và CS. (2012) cho thấy, trong 3 phương pháp chẩn đoán tràn dịch màng phổi ác tính, phương pháp khối tế bào có độ nhạy cao nhất (86,7%), tiếp đến là sinh thiết màng phổi mù (66,7%), thấp nhất là phiên đồ phết lam (57,6%); độ đặc hiệu của cả 3 phương pháp chẩn đoán đều rất cao, đạt tới 100% [2].

Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, kỹ thuật khối tế bào đã được triển khai thực hiện thường quy từ năm 2016 và mang lại những kết quả tích cực. Trong một nghiên cứu gần đây, chúng tôi đã khảo sát 1402 bệnh nhân với 1786 lần thực hiện kỹ thuật khối tế bào, kết quả cho thấy khối tế bào có hiệu quả cao trong chẩn đoán tế bào học tràn dịch các khoang cơ thể với tỷ lệ thành công 98,2%; kết quả tế bào học cho thấy số trường hợp lành tính chiếm tỷ lệ cao (70,5%), tỷ lệ ác tính và nghi ngờ ác tính chiếm 27,7% [3].

Hiểu biết được các nguyên nhân gây tràn dịch màng phổi ác tính thường gặp giúp cho các bác sỹ lâm sàng có định hướng điều trị ban đầu, đặc biệt trong các trường hợp bệnh nhân sức khỏe yếu, khó thực hiện các kỹ thuật can thiệp. Chúng tôi tiếp tục thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát nguyên nhân tràn dịch màng phổi ác tính được chẩn đoán bằng kỹ thuật khối tế bào tại Bệnh viện trung ương Quân đội 108.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng. 146 bệnh nhân được chọc hút dịch khoang màng phổi, thực hiện kỹ thuật khối tế bào, kết quả chẩn đoán tràn dịch màng phổi ác tính tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 09 năm 2021.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chọc hút dịch khoang màng phổi, có gửi dịch thực hiện xét nghiệm

khối tế bào tại khoa Giải phẫu bệnh; kết quả chẩn đoán tế bào học có tế bào ác tính; sau đó được xác định loại mô học và nguồn gốc tế bào u dựa trên sự phối hợp giữa lâm sàng, tiền sử bệnh ác tính và tất cả các trường hợp đều được nhuộm hóa mô miễn dịch.

Có hồ sơ, khối nén và tiêu bản được lưu trữ đầy đủ.

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

Các trường hợp tràn dịch màng phổi có kết quả tế bào học lành tính.

Các trường hợp không đủ thông tin: số lượng dịch, màu sắc dịch.

Các trường hợp vị trí chọc hút dịch khác (dịch ổ bụng, dịch màng ngoài tim,...).

2.2. Phương pháp

*** Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

*** Cỡ mẫu nghiên cứu:** Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đều được chọn vào nghiên cứu.

*** Cách tiến hành nghiên cứu:**

Ghi nhận thông tin: Tuổi, giới, số lượng và màu sắc dịch, kết quả chẩn đoán qua hồ sơ bệnh án.

Xử lý các mẫu bệnh phẩm: Các mẫu bệnh phẩm dịch gửi đến khoa Giải phẫu bệnh được thực hiện kỹ thuật khối tế bào theo quy trình của Bộ Y tế [1]. Khối tế bào thu được sẽ được xử lý, chuyển, đúc, cắt, nhuộm bằng

phương pháp Hematoxylin- Eosin (HE) theo quy trình thường quy của Giải phẫu bệnh. Các trường hợp nghi ngờ ác tính, các bác sỹ sẽ chỉ định nhuộm Hóa mô miễn dịch với các dấu ấn cụ thể cho từng trường hợp.

*** Biến số nghiên cứu:** Tuổi: chia thành 5 nhóm tuổi (≤ 40 tuổi, 41 - 50 tuổi, 51 - 60 tuổi, 61 - 70 tuổi, >70 tuổi).

Giới: nam, nữ.

Số lượng dịch: chia thành 4 nhóm (<50 ml, 50 - 250 ml, >250 - 500 ml, > 500 ml).

Màu sắc dịch: màu đỏ, màu hồng, màu vàng và các màu khác.

Thể mô bệnh học trên khối tế bào: tuyến, vảy, tế bào nhỏ thần kinh nội tiết, u trung biểu mô ác tính,...

Nguồn gốc tế bào ung thư trong dịch màng phổi: phổi, ống tiêu hóa, buồng trứng, vú, màng phổi...

*** Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý bằng chương trình phần mềm SPSS Version 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01 năm 2017 đến tháng 09 năm 2021, chúng tôi ghi nhận 1097 bệnh nhân với 1340 lần thực hiện kỹ thuật khối tế bào dịch màng phổi tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, trong đó có 146 bệnh nhân có kết quả tràn dịch màng phổi ác tính (chiếm 13,3%).

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính

Giới \ Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
≤ 40	1	1	0	0	1	0,7
41 – 50	12	12,2	3	6,3	15	10,3
51 – 60	19	19,4	12	25	31	21,2
61 – 70	28	28,6	14	29,2	42	28,8
> 70	38	38,8	19	39,5	57	39,0
Tổng	98	100	48	100	146	100
Giá trị p	$> 0,05$					

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trên 60 tuổi (67,8%), tuổi trung bình là $66,5 \pm 12,3$ tuổi; thấp nhất 33 tuổi, cao nhất 98 tuổi. Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ (2/1). Sự khác biệt giữa nam và nữ giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo màu sắc và số lượng dịch

Màu sắc, số lượng dịch		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Màu sắc dịch	Màu đỏ, màu hồng	75	51,4
	Màu vàng	64	43,8
	Màu khác	7	4,8
Số lượng dịch (ml)	< 50	38	26,0
	50 - 250	70	47,9
	> 250 - 500	22	15,1
	> 500	16	11,0
Tổng		146	100

Nhận xét: Dịch màu đỏ và màu hồng chiếm tỷ lệ cao nhất (51,4%). Phần lớn các trường hợp có số lượng dịch ≤ 250 ml (73,9%), trong đó có 26% các trường hợp số lượng dịch dưới 50 ml, số ca có lượng dịch trên 500 ml chiếm tỷ lệ thấp nhất (11%).

Bảng 3. Phân loại các thể mô bệnh học trên khối tế bào

Típ MBH	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
UTBM tuyến	132	90,4
UTBM vảy	4	2,7
UTBM tế bào nhỏ	2	1,4
UTBM dạng sarcoma	1	0,7
UTBM tế bào lớn	1	0,7
UTBM khác	4	2,7
UTBM chưa rõ type	2	1,4
Tổng	146	100

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp có phân loại thể mô bệnh học trên khối tế bào là ung thư biểu mô tuyến (90,4%), sau đó là ung thư biểu mô vảy (2,7%), hiếm gặp các thể ung thư biểu mô khác.

Bảng 4. Nguồn gốc ung thư trong dịch màng phổi

Nguồn gốc ung thư	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phổi	126	86,3
Ống tiêu hóa	9	6,2
Buồng trứng	3	2,0
Gan, mật, tụy	3	2,0
Vú	1	0,7
Tuyến ức	1	0,7
Cổ tử cung	1	0,7

Thận	1	0,7
Chưa rõ u nguyên phát	1	0,7
Màng phổi	0	0,0
Tổng số	146	100

Nhận xét: Nguyên nhân tràn dịch màng phổi ác tính do ung thư phổi chiếm tỉ lệ cao nhất (86,3%), sau đó là ung thư từ ống tiêu hóa (6,2%), không có trường hợp nào có nguồn gốc từ màng phổi.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $66,5 \pm 12,3$ tuổi; thấp nhất 33 tuổi, cao nhất 98 tuổi; tỉ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 67,8%. Tỉ lệ nam nhiều hơn nữ (2/1). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước. Theo Nguyễn Thị Hằng và CS. (2012), tuổi trung bình của bệnh nhân là $59,4 \pm 15,34$ tuổi, tỉ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi là 46,2%; nam gặp nhiều hơn nữ (1,1/1) [2]. Rooper LM và CS. (2014) nghiên cứu trên 1943 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân là 58,46 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,1/1 [7]. Các bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính thường có tuổi trung bình cao, đối tượng có nhiều nguy cơ mắc các bệnh tật, đặc biệt các bệnh lý ác tính.

Màu sắc và số lượng dịch

Số liệu bảng 2 cho thấy đa số các trường hợp có dịch màu đỏ và màu hồng (51,4%), sau đó là dịch màu vàng (43,8%). Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hằng (2012), màu sắc dịch chủ yếu là màu hồng hoặc dịch máu (82,1%) [2]. Một số nghiên cứu trên bệnh nhân tràn dịch màng phổi không có tiền sử bị bệnh ung thư đã phát hiện ra mối tương quan giữa tràn dịch màng phổi có máu và bệnh ác tính. Tuy nhiên, theo Ozcarar và CS. (2010), khi nghiên cứu trên 390 bệnh nhân

có tiền sử ung thư, bị tràn dịch màng phổi đã đi đến kết luận, với các trường hợp tràn dịch màng phổi có tiền sử ung thư thì dịch máu lại không có ý nghĩa trong dự đoán căn nguyên tràn dịch ác tính; tế bào ác tính gặp ở 82,5% trường hợp tràn dịch không có máu và ở 82,4% trường hợp tràn dịch có máu [4].

Phần lớn lượng dịch được gửi từ các khoa lâm sàng đến khoa Giải phẫu bệnh có thể tích ≤ 250 ml (73,9%), trong đó có 26% các trường hợp số lượng dịch < 50 ml, số ca có lượng dịch > 500 ml chiếm tỉ lệ thấp nhất (11%). Có nhiều quan điểm khác nhau về lượng dịch màng phổi cần thiết đủ để có một chẩn đoán khối tế bào tốt nhất. Bộ Y tế khuyến cáo số lượng dịch nên lấy từ 50 - 250 ml để có được nhiều tế bào [1]. Theo Thomas SC và CS. (2011), nghiên cứu trên 2155 mẫu dịch màng phổi trong thời gian 6 năm cho thấy thể tích dịch màng phổi tối thiểu cần lấy là 25 ml; thể tích dịch trên 50 ml không làm tăng độ nhạy của xét nghiệm tế bào học [8]. Trong khi Rooper và CS. (2014) qua nghiên cứu trên 2540 mẫu dịch màng phổi lại đưa ra khuyến cáo cần lấy tối thiểu 75 ml dịch để phát hiện tế bào ác tính [7]. Trong thực tế, chúng tôi tiếp nhận tất cả các trường hợp tràn dịch màng phổi, có gửi dịch đến làm xét nghiệm khối tế bào, số lượng dịch dao động từ 10 - 2000 ml. Trong quá trình thực hiện kỹ thuật, các tác giả cũng như chúng tôi đều nhận thấy, lượng dịch

càng nhiều thì lượng cận tế bào thu được càng nhiều [2], [3].

Phân loại các type mô bệnh học trên khối tế bào

Theo số liệu trình bày ở bảng 3, ung thư biểu mô tuyến là thể mô bệnh học thường gặp nhất (90,4%), sau đó là ung thư biểu mô vảy (2,7%), hiếm gặp các thể ung thư biểu mô khác: ung thư biểu mô tế bào nhỏ, ung thư biểu mô dạng sarcoma, ung thư biểu mô tế bào lớn. Trong quá trình chẩn đoán, chúng tôi cũng như nhiều tác giả khác thường gặp khó khăn trong chẩn đoán phân biệt giữa u trung biểu mô ác tính với ung thư biểu mô tuyến, đặc biệt ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa. Bằng kỹ thuật khối tế bào, chúng tôi thu được một lượng lớn tế bào không những đủ nhuộm HE thường quy mà còn có thể nhuộm thêm các phương pháp khác như hóa mô miễn dịch để hỗ trợ chẩn đoán. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hằng cũng cho thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (94,9%) [2]. Phân tích 126 ca có nguồn gốc từ phổi, chúng tôi ghi nhận 119 ca ung thư biểu mô tuyến (94,4%), 2 ca ung thư biểu mô tế bào vảy (1,6%), 2 ca ung thư biểu mô tế bào nhỏ (1,6%), 1 ca ung thư biểu mô tế bào lớn (0,8%) và 2 ca chưa định được type (1,6%). Porcel JM và CS. (2017) nghiên cứu 401 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính thấy có 156 trường hợp là ung thư phổi di căn, trong đó ung thư biểu mô tuyến chiếm 76,3%, ung thư biểu mô vảy 10,3%, ung thư biểu mô tế bào nhỏ chiếm 8,3%, không rõ type 0,5% [5]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác đều cho thấy, ung thư biểu mô tuyến là loại thường gặp nhất trong các thể mô bệnh học của ung thư gây tràn dịch màng phổi.

Nguồn gốc ung thư trong dịch màng phổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tràn dịch màng phổi ác tính do ung thư phổi chiếm tỉ lệ cao nhất (86,3%), sau đó là ung thư từ ống tiêu hóa (6,2%), buồng trứng (2%), các vị trí khác ít gặp hơn (ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư thận, ung thư tuyến ức với 1 trường hợp mỗi loại), không có trường hợp nào có nguồn gốc từ màng phổi. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hằng, nguyên nhân gây tràn dịch màng phổi ác tính do ung thư phổi chiếm tỷ lệ cao nhất gồm 32 trường hợp (82%), tiếp đến là ung thư buồng trứng (7,7%), ung thư vú (2,6%), ung thư không rõ nguồn gốc (7,7%) [2]. Roberts ME và CS. tổng hợp 2040 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính từ 5 nghiên cứu khác nhau cho thấy khối u nguyên phát hay gặp nhất từ phổi (37,5%), sau đó là ung thư vú (16,8%), u lympho (11,5%), đường tiêu hóa (6,9%), có 10,7% số ca chưa rõ u nguyên phát [6]. Một nghiên cứu ở Mỹ của Rooper LM và CS. trên 2540 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính cũng cho kết quả tương tự với nguyên nhân gây tràn dịch hay gặp nhất là từ phổi (16,5%), tiếp đến là vú (11,2%) và u lympho (9,8%) [7]. Nghiên cứu của Porcel JM và CS. (2017) trên 401 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính cho thấy u nguyên phát từ phổi chiếm 38,9%, vú 15,7%, u từ đường tiêu hóa 9,7% [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác đều chỉ ra nguyên nhân tràn dịch màng phổi ác tính hay gặp nhất là ung thư phổi. Mặt khác, bệnh viện của chúng tôi là bệnh viện phục vụ chính cho đối tượng quân đội, các bệnh lý phụ khoa, đặc biệt về ung thư phần phụ hiếm gặp hơn do đó chúng tôi ít gặp nguyên nhân tràn dịch màng phổi do ung thư từ phần phụ. Thêm nữa, nguyên nhân gây tràn dịch màng phổi ít gặp do các u màng phổi cũng phản ánh mức độ

hiếm gặp của bệnh lý gây tổn thương trực tiếp từ màng phổi.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 146 bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính được chẩn đoán bằng kỹ thuật khối tế bào, chúng tôi thu được kết quả sau:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $66,5 \pm 12,3$ tuổi; nam gặp nhiều hơn nữ (2/1).

Dịch màu đỏ và màu hồng chiếm 51,4%; lượng dịch nhỏ hơn hoặc bằng 250 ml chiếm tỉ lệ cao nhất (73,9%).

Thể mô bệnh học trên khối tế bào hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến (90,4%), sau đó đến ung thư biểu mô vảy (2,7%).

Vị trí u nguyên phát chủ yếu là ở phổi (86,3%), tiếp đến là ống tiêu hóa (6,2%).

Dựa trên các kết quả thu được, chúng tôi nhận thấy tràn dịch màng phổi ác tính gặp nhiều hơn ở nam giới, trên 60 tuổi, nguyên nhân chủ yếu là do ung thư tuyến của phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Giải phẫu bệnh, tế bào học. Nhà xuất bản Y học, 2016, tr.455-456.
2. **Hằng Nguyễn Thị**, Chẩn đoán ung thư phổi và màng phổi bằng kỹ thuật khối tế bào dịch màng phổi. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
3. **Thi Nguyễn Quang và CS.**, Hiệu quả của kỹ thuật khối tế bào trong chẩn đoán tế bào học tràn dịch một số khoang cơ thể tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, 2022, tập , số, trang
4. **Ozcakar B, Martinez CH, Morice RC, et al.** (2010) Does pleural fluid appearance really matter? The relationship between fluid appearance and cytology, cell counts, and chemical laboratory measurements in pleural effusions of patients with cancer. J Cardiothorac Surg. 2010;5:63.
5. **Porcel JM, Solé C, Salud A, Bielsa S.** Prognosis of Cancer with Synchronous or Metachronous Malignant Pleural Effusion. Lung. 2017 Dec;195(6):775-779.
6. **Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al**, Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 Thorax 2010;65:ii32-ii40.
7. **Rooper LM, Ali SZ, Olson MT.** A minimum fluid volume of 75 mL is needed to ensure adequacy in a pleural effusion: a retrospective analysis of 2540 cases. Cancer Cytopathol. 2014 Sep;122(9):657-65.
8. **Thomas SC, Davidson LR, McKean ME.** An investigation of adequate volume for the diagnosis of malignancy in pleural fluids. Cytopathology. 2011 Jun;22(3):179-83.

PHÂN TÍCH TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN *EGFR* Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VỎY NGUYÊN PHÁT CỦA PHỔI TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phạm Cẩm Phương¹, Mai Trọng Khoa¹, Nguyễn Thuận Lợi¹,
Võ Thị Thuý Quỳnh¹, Nguyễn Tiến Lực²,
Vũ Thị Thu Hiền¹, Phạm Văn Thái¹

TÓM TẮT⁸

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm xác định được tỷ lệ và phân tích một số yếu tố liên quan đến đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy nguyên phát của phổi (UTBMV). Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: phát hiện đột biến *EGFR* bằng kỹ thuật Strip Assay từ mẫu mô của 104 bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2021. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 14,4%, bao gồm: đột biến mất đoạn exon 19 (47,1%), đột biến điểm trên exon 21 (35,3%), đột biến kháng thuốc T790M trên exon 20 (17,6%) và không phát hiện đột biến điểm trên exon 18. Tỷ lệ đột biến ở nữ (46,2%) cao hơn ở nam (9,9%). Kết luận: tỷ lệ đột biến *EGFR* ở bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi tương đối thấp, trong đó vị trí hay đột biến nhất là exon 19 và 21. Đột biến thường hay gặp ở nữ giới.

SUMMARY

ANALYSIS OF *EGFR* MUTATION STATUS IN PATIENTS WITH LUNG SQUAMOUS CELL CARCINOMA AT BACH MAI HOSPITAL

Objective: to describe *EGFR* mutations detected in tissue samples and analyse some related factors in lung SCC patients. **Methodology:** detecting *EGFR* mutations by Strip Assay Kit from 104 tissue samples of Lung SCC patients at Bach Mai Hospital 2019-2021. **Results:** *EGFR* mutation rate was 14.4%, including exon 19 deletion mutation (53.3%), exon 21 point mutation (26.7%), T790M resistant mutation on exon 20 (6.7%) and not found any mutations on exon 18. The mutant rate in females (46.2%) is higher than in males (9.9%). **Conclusions:** the *EGFR* mutation rate in lung SCC patients is relatively low, the frequent mutant sites are exon 19 and 21. Mutations are more common in female.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến nhất và gặp rất nhiều khó khăn trong điều trị, có tỷ lệ tử vong cao trên toàn thế giới cũng như ở Việt Nam [8].

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì *EGFR* mang hoạt tính tyrosine kinase có vai trò quan trọng trong việc điều hòa các quá trình sinh trưởng, phát triển, trao đổi chất và sinh

¹Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thuận Lợi

Email: nguyenthuanloi@gmail.com

Ngày nhận bài: 02.08.2022

Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

lý của tế bào. Khi *EGFR* hoạt hóa quá mức do đột biến gen có thể dẫn đến tăng sinh bất thường cũng như sự chuyển dạng tế bào gây ra bệnh lý ác tính [4]. Đột biến *EGFR* chủ yếu gặp ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) nguyên phát của phổi với tỷ lệ 40-60% tùy từng nghiên cứu [6]. Việc sử dụng các thuốc ức chế *EGFR* tyrosine kinase (TKIs) đã mở ra một kỷ nguyên mới trong điều trị ung thư phổi.

Hiệu quả và lợi ích của liệu pháp nhắm trúng đích sử dụng *EGFR* TKIs đã được chứng minh và làm cải thiện đáng kể tiên lượng ở những bệnh nhân UTBMT có đột biến *EGFR* [5]. Ý nghĩa của việc phân tích tình trạng đột biến gen *EGFR* đang được tập trung nghiên cứu, tuy nhiên ở Việt Nam có rất ít dữ liệu về tình trạng đột biến gen *EGFR* trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy (UTBMV) nguyên phát của phổi.

Xác định tình trạng đột biến gen *EGFR* là cần thiết để bác sĩ lâm sàng có thể tiên lượng, lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTN). Do đó nghiên cứu “Phân tích tình trạng đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy nguyên phát của phổi tại Bệnh viện Bạch Mai” được thực hiện với mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi.*

2. *Phân tích một số yếu tố liên quan của đột biến gen EGFR với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

104 trường hợp ung thư biểu mô vảy nguyên phát của phổi có chỉ định xét nghiệm đột biến gen *EGFR* tại Trung tâm Y học hạt

nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019- 2021 đáp ứng các tiêu chuẩn chọn lựa và tiêu chuẩn loại trừ:

Tiêu chuẩn chọn lựa:

Mô ung thư biểu mô vảy nguyên phát của phổi: 5 lát cắt đã kiểm tra khoanh vùng tế bào u.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Những trường hợp không xác định được đột biến gen do chất lượng mẫu bệnh phẩm không đủ tế bào.

- Bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác ngoài phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang.

Mẫu nghiên cứu: được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Các biến số, chỉ số trong nghiên cứu: thông tin chung của đối tượng nghiên cứu (tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc lá, vị trí và phương pháp lấy mẫu, giai đoạn bệnh); kết quả xét nghiệm đột biến gen *EGFR* mẫu mô (có hay không có đột biến, loại đột biến, vị trí đột biến); xác định mối liên quan giữa đột biến gen với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Phát hiện, phân tích kết quả đột biến *EGFR* mẫu mô: đầu tiên khuếch đại đoạn gen quan tâm bằng phản ứng PCR sử dụng bộ kit *EGFR* XL StripAssay® (ViennaLab - Áo). Sau đó, lai sản phẩm khuếch đại với đầu dò đặc hiệu sử dụng bộ kit *EGFR* XL StripAssay® (ViennaLab - Áo). Sau quá trình lai, các test strip được so sánh với thang chuẩn để đánh giá kết quả thông qua phần mềm StripAssay Evaluator® được cung cấp bởi ViennaLab.

Phân tích thống kê: số liệu được thu thập, nhập và mã hóa bằng phần mềm Excel 2016. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 22 với các test thống kê y học, các yếu tố liên quan đến đột biến gen *EGFR* có ý nghĩa khi giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân nam trong nghiên cứu cao gấp 7 lần nữ. Phần lớn có hút thuốc lá

(chiếm 65%). Độ tuổi trung bình khi phát hiện ung thư phổi là $63 \pm 9,5$, chủ yếu là nhóm trên 60 tuổi, bệnh gặp nhiều ở nam hơn nữ (gấp 7 lần) và bệnh nhân hút thuốc lá chiếm tỷ lệ 56,7%.

Phần lớn bệnh nhân vào viện vì các triệu chứng của cơ quan hô hấp như ho khan, ho máu, khó thở, đau ngực và khi đi khám sức khỏe với các triệu chứng không điển hình như mệt mỏi, gầy sút với các tỷ lệ lần lượt là 61,5% và 19,2%.

Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Tổng số	
		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	≥ 60	69	66,3
	< 60	35	33,7
Giới tính	Nam	91	87,5
	Nữ	13	12,5
Tiền sử hút thuốc	Không	45	43,3
	Đã hoặc đang hút	59	56,7
Lý do vào viện	Triệu chứng hô hấp	64	61,5
	Triệu chứng di căn	16	15,5
	Triệu chứng toàn thân	4	3,8
	Khám sức khỏe	20	19,2
Vị trí lấy mẫu	U phổi	90	86,5
	Tổ chức di căn hạch	10	9,6
	Tổ chức di căn xa	4	3,9
Phương pháp lấy mẫu	Sinh thiết	95	91,3
	Phẫu thuật	9	8,7

Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm phần lớn được lấy từ khối u phổi (86,5%). Phương pháp thường sử dụng nhất là sinh thiết (91,3%).

Tỷ lệ đột biến gen *EGFR*

Trong tổng số 104 đối tượng nghiên cứu, có 15 trường hợp phát hiện đột biến gen (chiếm 14,4%), trong đó 2 bệnh nhân mang 2

đột biến, các trường hợp còn lại chỉ có 1 đột biến. Trong 17 đột biến được phát hiện, đột biến mất đoạn exon 19 chiếm đa số với 47,1% số đột biến, đột biến điểm trên exon 21 chiếm 35,3%, đột biến ở exon 20 ít gặp hơn với tỷ lệ là 17,6%. Không gặp đột biến trên exon 18 (Bảng 2).

Bảng 2. Tỷ lệ phát hiện đột biến gen EGFR

Tình trạng đột biến EGFR	Tổng số	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Exon 21	6	35,3
Exon 20	3	17,6
Exon 19	8	47,1
Exon 18	0	0

Phân tích một số yếu tố liên quan

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến đột biến gen EGFR

Đặc điểm		Số bệnh nhân nghiên cứu	Phát hiện đột biến		p
			Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Nhóm tuổi	≥60	69	8	11,6	0,255
	<60	35	7	20	
Giới tính	Nam	91	9	9,9	0,003
	Nữ	13	6	46,2	
Tiền sử hút thuốc lá	Không	45	6	13,3	0,782
	Đã hoặc đang hút	59	9	15,3	
Vị trí lấy mẫu	U phổi	76	14	18,4	0,318
	Tổ chức di căn hạch	10	0	0	
	Tổ chức di căn xa	3	1	3,3	
Phương pháp lấy mẫu	Sinh thiết	82	13	15,9	0,614
	Phẫu thuật	7	2	28,6	

Kết quả phân tích ở bảng 3 cho thấy, tỷ lệ đột biến gen có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính, nam giới có tỷ lệ đột biến gen EGFR thấp hơn nữ giới (lần lượt là 9,9% có đột biến và 46,2% có đột biến), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$ ($p<0,05$).

Tỷ lệ đột biến gen EGFR xuất hiện nhiều hơn ở nhóm các mẫu bệnh phẩm lấy từ các tổ chức di căn với 33,3%, 18,4% là các mẫu lấy từ khối u phổi và không phát hiện đột biến gen trên tổ chức di căn hạch. Các mẫu bệnh phẩm được lấy bằng phương pháp phẫu thuật có tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn nhóm được lấy bằng phương pháp sinh thiết với tỷ lệ lần lượt là 28,9% và 15,9%. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ đột

biến gen giữa các vị trí hay phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong 104 đối tượng nghiên cứu, độ tuổi trung bình là $63,0 \pm 9,5$. Trong đó, độ tuổi trên 60 chiếm 68,5%. Đây là lứa tuổi nguy cơ tiếp xúc và thời gian tích lũy với các yếu tố bệnh sinh kéo dài hơn so với nhóm tuổi thấp hơn. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh (2017) là $63,8 \pm 10,6$ [1].

Kết quả khác cho thấy bệnh nhân có tỷ lệ hút thuốc lá tương đối cao là 56,7%. Điều này cũng phù hợp với khẳng định thuốc lá là một yếu tố bệnh sinh trong bệnh ung thư phổi và nam giới có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao hơn nữ.

Bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi vào viện với các triệu chứng lâm sàng đa dạng, chủ yếu là các triệu chứng của cơ quan hô hấp như ho khan hoặc ho ra máu, khó thở, đau tức ngực chiếm 61,5%. Kết quả trên tương đồng so với nghiên cứu trên 152 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của tác giả Nguyễn Thị Lan Anh năm 2017, các triệu chứng hô hấp là thường gặp nhất chiếm 65,0% [1].

Các mẫu sinh thiết tại phổi (u nguyên phát) chiếm tỷ lệ cao 86,5%, mẫu sinh thiết tại các vị trí di căn (u thứ phát) ít hơn với tỷ lệ 13,5%. Vị trí sinh thiết phụ thuộc vào thời điểm, giai đoạn chẩn đoán và vị trí của khối u. Ở giai đoạn sớm các mẫu sinh thiết được lấy từ khối u nguyên phát tại phổi. Giai đoạn muộn hơn có thể lấy tại vị trí di căn nếu vị trí di căn dễ tiếp cận hơn. Bởi phổi có đặc điểm khác các cơ quan khác đó là luôn di động theo nhịp thở nên việc sinh thiết không phải luôn dễ dàng. Mẫu bệnh phẩm xét nghiệm gen *EGFR* có thể được lấy từ khối u trong quá trình phẫu thuật hoặc sinh thiết chẩn đoán. Mặc dù phẫu thuật cho phép lấy được mẫu mô u với số lượng và chất lượng tốt nhưng chỉ 20-25% bệnh nhân ung thư phổi còn có chỉ định phẫu thuật và liệu pháp TKI chỉ được chỉ định khi bệnh ở giai đoạn tiền triển. Do đó, hầu hết các trường hợp, chẩn đoán dựa vào phân tích một mẫu mô sinh thiết nhỏ hoặc mẫu tế bào học.

Kết quả phân tích đột biến gen *EGFR*

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 15/104 (chiếm 14,4%) trường hợp phát hiện đột biến gen *EGFR* thấp hơn so với tỉ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi theo nghiên cứu của Dương Thanh Hiền (2020) là 18,2% (N=11) [2], kết quả này cũng thấp hơn so với tỷ lệ đột biến gen *EGFR* ở bệnh nhân UTBMT nguyên phát của phổi theo nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2016) trên 479 bệnh nhân ung thư phổi tại bệnh viện Bạch Mai, tỉ lệ đột biến là

41,6% [3]. Kết quả này phù hợp với nhận định rằng UTBMV có tỷ lệ đột biến *EGFR* thấp hơn so với UTBMT.

Kết quả này cao hơn nhiều nghiên cứu khác tại khu vực châu Á, tỷ lệ đột biến *EGFR* ở bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi dao động từ 4,5-6,9% [5,7]. Sự khác biệt này có thể được giải thích là do tiêu chuẩn chọn lựa bệnh nhân trong các nghiên cứu trên và nghiên cứu của chúng tôi không đồng nhất nhưng cũng có thể do sự khác biệt về hệ gen giữa các quần thể dân số khác nhau. Ngoài ra, phương pháp xét nghiệm đột biến gen khác nhau (giải trình tự gen, Real time PCR, PCR kết hợp lai đầu dò, ...) cũng có thể sẽ ảnh hưởng đến kết quả phân tích.

Kết quả của chúng tôi tại bảng 2 cho thấy, trong 17 đột biến phát hiện được ở 15 bệnh nhân (2 bệnh nhân mang 2 đột biến), đột biến mất đoạn exon 19 chiếm đa số với 47,1% (E746_A750 del, E746_T751 delins VA, ...), tiếp đến là các đột biến điểm trên exon 21 (L858R) chiếm 35,3% các đột biến trên exon 20 (T790M) liên quan đến kháng TKI ít gặp hơn với tỷ lệ 17,6% và không gặp đột biến trên exon 18 (Bảng 2). Kết quả này phù hợp với đa số các nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt Nam [5,7] với đột biến mất đoạn trên exon 19 và đột biến điểm (L858R) trên exon 21 là hai loại đột biến hay gặp nhất.

Một số yếu tố liên quan đến đột biến gen *EGFR*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có độ tuổi từ 30 đến 81, trong số 15 bệnh nhân có đột biến, có 7 bệnh nhân dưới 60 tuổi (46,7%) gần tương đương với nhóm trên 60 (53,3%) kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Ying Sun (2018) cho thấy trong số nhóm có đột biến gen *EGFR*, tỷ lệ ở nhóm dưới 60 tuổi và trên 60 tuổi lần lượt là 48,9% và 51,1% [7].

Kết quả cũng cho thấy tình trạng đột biến gen *EGFR* có khác biệt có ý nghĩa thống kê

($p=0,03$) về giới tính, tỷ lệ đột biến ở nữ cao hơn ở nam (46,2% so với 9,9%). Kết quả này tương tự so với các nhận định về mối liên quan giữa giới tính và tình trạng đột biến gen ở bệnh nhân UTPKTBN nói chung. Tác giả Dương Thanh Hiền khi nghiên cứu trên 351 bệnh nhân UTPKTBN trên 60 tuổi cho thấy tỷ lệ đột biến gen *EGFR* là 38,2%, gấp nhiều hơn ở nữ giới ($p < 0,001$) [2].

Không có sự khác biệt về vị trí hay phương pháp lấy mẫu bệnh phẩm xét nghiệm giữa nhóm có đột biến và không đột biến. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Anh (2017) [1].

Xét về mối liên quan giữa đột biến với tiền sử hút thuốc lá, không có sự khác biệt về tỷ lệ đột biến *EGFR* với tiền sử hút thuốc lá. Kết quả này khác biệt so với các nghiên cứu khác tại Việt Nam [1-2].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu phát hiện đột biến *EGFR* bằng kỹ thuật Strip Assay từ mẫu mô của 104 bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2021, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỷ lệ đột biến gen *EGFR* chiếm 14,4% số bệnh nhân UTBMV nguyên phát của phổi.
- Trong số những đột biến, đột biến xóa đoạn exon 19 chiếm 47,1%; đột biến điểm trên exon 21 chiếm 35,3% và đột biến kháng thuốc T790M trên exon 20 chiếm 17,6%.; không phát hiện đột biến trên exon 18.
- Tỷ lệ đột biến ở nữ (46,2%) cao hơn ở nam (9,9%).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi và tiền sử hút thuốc giữa nhóm có đột biến *EGFR* và nhóm không có đột biến ($p>0,05$).

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện dưới sự giúp đỡ của các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật

viên tại Đơn vị Gen - Tế bào gốc, Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Lan Anh** (2017), “Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen *EGFR* và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến” Luận án tiến sĩ. Học viên Quân y.
2. **Dương Thanh Hiền, Phạm Cẩm Phương, Lê Thị Luyến, Nguyễn Thuận Lợi** (2020), "Phân tích đột biến *EGFR* trong mẫu mô phủ paraffin và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trên 60 tuổi", Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 62 (7).
3. **Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và cộng sự** (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, 3 (2016), tr. 271-277.
4. **Ciardiello F, Tortora G** (2008), "EGFR antagonists in cancer treatment", N Engl J Med, 358 (11), pp. 1160-1174.
5. **Joshi A, Zanwar S, Noronha V, Patil V M, et al** (2017), "EGFR mutation in squamous cell carcinoma of the lung: does it carry the same connotation as in adenocarcinomas?", Onco Targets Ther, 10 pp. 1859-1863.
6. **Shi Y, Au J S, Thongprasert S, Srinivasan S, et al** (2014), "A prospective, molecular epidemiology study of *EGFR* mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)", J Thorac Oncol, 9 (2), pp. 154-162.
7. **Sun Y, Yin X, Wen M M, Zhang J, et al** (2018), "EGFR mutations subset in Chinese lung squamous cell carcinoma patients", Molecular Medicine Reports, 17 pp.
8. **Sung H, Ferlay J, Siegel R L** (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", 71 (3), pp. 209-249

SARCOM XƯƠNG THỂ CẬN VỎ MẮT BIỆT HÓA CỦA XƯƠNG CÁNH TAY: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Văn Khánh¹, Bùi Thị Mỹ Hạnh², Hà Thị Thu Hiền¹,
Vũ Thị Phương¹, Nguyễn Trọng Chăm¹, Giang Bảo Hoàn¹,
Lê Thị Phụng¹, Nguyễn Hữu Thiện¹, Phan Thị Thảo My¹

TÓM TẮT

Sarcom xương thể cận vỏ thông thường là một u tạo xương có độ ác tính thấp, bắt nguồn từ bề mặt của vỏ xương [1]. Khoảng 15-43% các trường hợp sarcom xương thể cận vỏ có kèm thành phần sarcom độ cao, còn được gọi là thành phần mất biệt hóa, được phát hiện tại thời điểm chẩn đoán ban đầu hoặc tại thời điểm tái phát bệnh [2], [3], [4]. Thành phần độ cao có thể là sarcom xương hoặc sarcom tế bào hình thoi mất biệt hóa [5], [6] hoặc có tỷ lệ hiếm gặp là sarcom cơ vân [7]. Phát hiện thành phần mất biệt hóa trong sarcom xương thể cận vỏ thông thường là rất quan trọng bởi vì điều trị giữa hai thực thể này là rất khác nhau. Gần đây, chúng tôi gặp một trường hợp sarcom xương thể cận vỏ có thành phần mất biệt hóa ở xương cánh tay. Theo sự hiểu biết tốt nhất của chúng tôi, thì đây là trường hợp sarcom xương thể cận vỏ có thành phần mất biệt hóa được báo cáo đầu tiên tại Việt Nam.

SUMMARY

DEDIFFERENTIATED PAROSTEAL OSTEOSARCOMA OF THE

¹Bệnh viện Vinmec Times City

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Khánh

Email: khanhnguyendok@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.10.2022

Ngày phản biện: 29.10.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

HUMERUS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Conventional Parosteal osteosarcoma is a low-grade malignant bone-forming neoplasm that arises on the cortical surface of bone [1]. Progression to high-grade sarcoma, which can also be referred to as dedifferentiation, occurs in 15-43% of cases, either at presentation or (more often) at the time of recurrence [2], [3], [4]. The high-grade component can be osteosarcoma or undifferentiated spindle cell sarcoma [5], [6], or very rarely rhabdomyosarcoma [7]. Detecting the dedifferentiation component in conventional parosteal osteosarcoma is very important because of the different treatment. Recently, we noticed a case with dedifferentiated parosteal osteosarcoma in the humerus. To the best of our knowledge, this is the first case of dedifferentiated parosteal osteosarcoma of the humerus reported in Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcom xương thể cận vỏ là một u ác tính hiếm gặp có tiên lượng tốt. Tuy nhiên, nếu có thêm thành phần mất biệt hóa thì bệnh có tiên lượng xấu. Chẩn đoán giải phẫu bệnh có vai trò rất quan trọng trong việc phát hiện các thành phần mất biệt hóa. Chúng tôi báo cáo một trường hợp sarcom xương thể cận vỏ có thêm thành phần mất biệt hóa. Theo sự hiểu biết tốt nhất của chúng tôi thì đây là ca bệnh đầu tiên được báo cáo ở Việt Nam.

II. TÓM TẮT CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 31 tuổi biểu hiện với triệu chứng đau ở đầu trên xương cánh tay trái từ tháng 10 năm 2021. Đến tháng 2/2022 Bệnh nhân được phẫu thuật nạo u tại một bệnh viện khác. Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau phẫu thuật nạo u là sarcom xương thể cận vỏ thông thường. Bệnh nhân không được điều trị gì thêm sau nạo u. Đến tháng 10/2022 bệnh nhân đến bệnh viện Vinmec để khám và điều trị tiếp với triệu chứng sưng, đau và hạn chế vận động khớp cánh tay trái. Chụp Xquang thấy có một khối u đặc xương ở phần thành sau trên xương cánh tay trái (hình 1). Hình ảnh cắt lớp vi tính xương chi trên cho thấy có một khối u kích thước khoảng 51 x 61 x 86 cm nằm ở hành xương và một phần thân xương, trung tâm u nằm ở vỏ xương, có biến đổi tỷ trọng tủy xương, phá vỡ vỏ xương xâm lấn phần mềm mặt trong, mặt trước và mặt sau của xương cánh tay trái (hình 2). Các xét nghiệm máu trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân được hội chẩn đa chuyên khoa và có chỉ định phẫu thuật cắt u rộng rãi phần trên xương cánh tay trái kèm tái tạo khớp vai đảo ngược loại megaprothesis. Diện cắt phẫu thuật được làm sinh thiết tức thì trong mổ cho kết quả âm tính. Giải phẫu bệnh nhận được bệnh phẩm chính sau mổ là một bệnh phẩm tươi gồm đầu trên xương cánh tay trái kèm phần mềm xung quanh. Tiến hành cưa xương theo chiều từ ngoài vào trong thấy có một khối u kích thước 10 x 6 x 5,5 cm, trung tâm u nằm ở vỏ xương, xâm lấn vào nội tủy vùng hành và thân xương, xâm lấn mô mềm xung quanh nhưng chưa xâm lấn vào chỏm xương, mặt cắt qua u màu trắng bóng, đặc. Chuyển toàn bộ các mảnh mô trên một thiết diện lớn nhất làm xét nghiệm mô bệnh học. Trên vi thể thấy phần lớn u gồm các tế bào hình thoi với

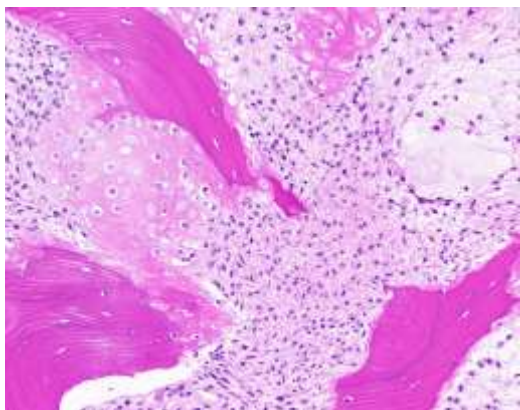
nhân nhỏ, đều xen lẫn các bè xương. Ngoài ra, u còn kèm một ổ sarcom xương thể thông thường độ cao với các tế bào có nhân lớn, tăng sắc, tăng hoạt động nhân chia, tạo chất căn bản xương. Chẩn đoán giải phẫu bệnh cuối cùng là sarcoma xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa, độ cao. Hội chẩn với các chuyên gia Hàn Quốc cũng đồng thuận với chẩn đoán của chúng tôi. Hiện tại bệnh nhân ổn định, khớp giả vận động tốt. Hội đồng đa chuyên khoa quyết định kế hoạch điều trị hóa chất tiếp cho bệnh nhân.



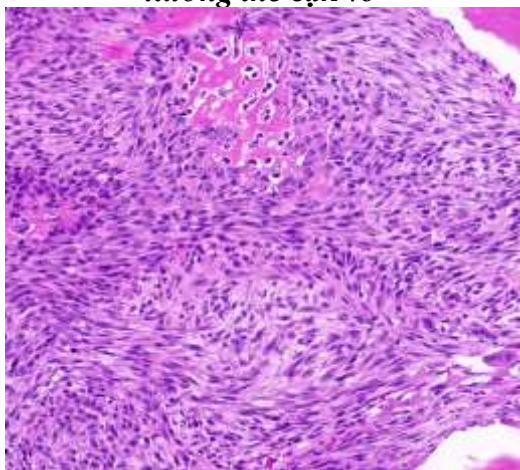
Hình 1: khối u đặc xương ở thành sau trên xương cánh tay trái



Hình 2: Cắt lớp vi tính



Hình 3: Thành phần độ thấp trong sarcom xương thể cận vỏ



Hình 4: Thành phần mất biệt hóa trong sarcom xương thể cận vỏ

III. BÀN LUẬN

Sarcom xương là các u ác tính tạo xương. Phân loại mô bệnh học của TCYTTG 2020 phân loại các sarcom xương theo vị trí phát sinh của u. Sarcom xương bề mặt để chỉ các sarcom xương phát sinh từ bề mặt của xương.

Sarcom xương bề mặt chỉ chiếm khoảng 4% đến 10% các trường hợp sarcom xương nhưng có tới 75% sarcom xương bề mặt là sarcom xương thể cận vỏ [8]. Tỷ lệ mất biệt hóa trong các sarcom xương thể cận vỏ từ 16% đến 20% theo Mayo Clinic [2]

Sarcom xương thể cận vỏ có thành phần mất biệt hóa hay gặp ở những bệnh nhân độ tuổi 30 đến 40 [5], [7]. Nghiên cứu của Bertoni và cs cho thấy bệnh nhân sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa có độ tuổi trung bình (36 tuổi) cao hơn những bệnh nhân sarcom xương thể cận vỏ thông thường (28 tuổi) [5]. Mặc dù một số nghiên cứu cho rằng sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa hay gặp ở nữ giới hơn nam giới [5], nhưng một số nghiên cứu khác lại cho rằng có sự cân bằng giữa hai giới [3]. Hầu hết các sarcom xương thể cận vỏ, cả thông thường và kèm thành phần mất biệt hóa, bắt nguồn từ phần hành xương của các xương dài [3], [5]. Vị trí hay gặp nhất là đầu dưới xương đùi, đầu trên xương cánh tay và đầu trên xương chày [2], [3], [5], [8]. Bệnh nhân của chúng tôi là một trường hợp u ở đầu trên xương cánh tay.

Về lâm sàng, sarcom xương thể cận vỏ biểu hiện là một khối tiến triển chậm, kèm đau hoặc không [3], [5], [12], [16]. Sheth nhận thấy thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng là 15 tháng đối với sarcom xương thể cận vỏ thông thường và 7 tháng đối với sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa [3]. Trong nghiên cứu của Bertoni và cs thì tất cả các trường hợp sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa đều ở giai đoạn IIB.

Về đại thể, sarcom xương thể cận vỏ là một khối cứng, chia thùy, canxi hóa, gắn với vỏ xương bởi một đáy rộng điển hình thường bao bọc quanh các xương dài [5]. Mặt cắt điển hình của sarcom xương thể cận vỏ thông thường là “hình ảnh trắng ngà, mật độ cứng đồng nhất” [5]. Trong khi đối với sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa là “hình ảnh không đồng nhất, đan xen giữa những vùng cứng và mềm, đôi khi phá

hủy vỏ xương và xâm nhập vào khoang tủy” [5].

Về vi thể, sarcom xương thể cận vỏ thông thường là một u độ thấp (Broders độ 1-2), gồm các bè xương được bao quanh bởi các tế bào hình thoi với nhân không điển hình tối thiểu, có ít hoặc không có sự đa hình thái [3], [5]. Trong các trường hợp sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa, thì ngoài thành phần u độ thấp còn có thành phần u độ cao với tỷ lệ nhân chia cao và bất thực sản nội trội [2], [5], [7]. Thành phần mất biệt hóa độ cao trong hầu hết các trường hợp là sarcom tạo xương độ cao, sarcom sợi [7]. Tuy nhiên, cũng có những nghiên cứu báo cáo thành phần mất biệt hóa này là các trường hợp sarcom xương giàu tế bào khổng lồ mất biệt hóa, sarcom xương thể nguyên bào sụn, sarcom mỡ và sarcom cơ vân [5], [11]. Trường hợp ca bệnh của chúng tôi, thành phần mất biệt hóa là một sarcom xương thể thông thường.

Về hình ảnh Xquang, sarcom xương thể cận vỏ thông thường là một tổn thương khoáng hóa đậm đều, tiểu thùy, lệch tâm, gắn trên vỏ xương bằng một đáy rộng. Điển hình, tổn thương này được gắn với vỏ xương theo kiểu không cuống và mặt phẳng phân cắt có thể tách khỏi u còn lại khối xương bên dưới. Câu hỏi được đặt ra là liệu những vùng thưa xương bên trong sarcom xương thể cận vỏ có phải là các vùng mất biệt hóa hay không? [7]. Sheth và cs nhận thấy rằng, trong khi tất cả những bệnh nhân có thành phần mất biệt hóa thì đều có các vùng thưa xương tương ứng với u độ cao; thì cũng có tới 77% những bệnh nhân sarcom xương thể cận vỏ thông thường cũng có các vùng thưa xương này [3]. Gần đây, Bertoni và cs ghi nhận rằng chỉ có 62% các trường hợp sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa trong

nghiên cứu của họ là có các vùng thưa xương. Cả Sheth và Bertoni đều kết luận rằng, mặc dù các vùng thưa xương này không phải là dấu hiệu đặc hiệu cho thành phần mất biệt hóa, nhưng chúng cũng là dấu hiệu nghi ngờ cho thành phần mất biệt hóa và khi sinh thiết thì nên lấy vào những vùng này. Ngoài ra, sự vắng mặt của các đặc điểm thưa xương này cũng không loại trừ được thành phần mất biệt hóa [3], [5]. Trong ca bệnh báo cáo của chúng tôi thì XQ cho thấy có tổn thương bong màng xương và có vùng thưa xương.

Mặc dù có thể có tái phát tại chỗ và phẫu thuật không lấy hết được tổn thương có thể dẫn đến tỷ lệ tái phát cao, nhưng sarcom xương thể cận vỏ thông thường là một sarcom độ thấp với tiềm năng di căn thấp và có tiên lượng tốt sau phẫu thuật. Tỷ lệ sống thêm khoảng 90%, với 35% tái phát tại chỗ và chỉ khoảng 5% có di căn xa [2], [3]. Nhưng thật không may mắn, đối với các sarcom xương thể cận vỏ có thêm thành phần mất biệt hóa thì có tiên lượng xấu và bệnh nhân có tỷ lệ cao bị di căn [2], [3], [5]. Hầu hết các trường hợp là di căn tới phổi [3], [5], [7]. Wold và cs cho rằng tiên lượng của sarcom xương thể cận vỏ có thành phần mất biệt hóa thì tương tự với tiên lượng của các bệnh nhân sarcom xương nội tủy thông thường [11]. Bertoni và cs cho rằng tiên lượng của những bệnh nhân này thì tốt hơn tiên lượng của những bệnh nhân sarcom xương bề mặt độ cao [5]. Okada và Sheth nhận thấy rằng u này có tỷ lệ tử vong gần 50% [8]. Tuy nhiên, gần đây Bertoni ghi nhận rằng tỷ lệ tử vong của các trường hợp sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa là khoảng 28% và kết luận rằng không có sự khác biệt về tiên lượng giữa dạng nguyên phát và thứ phát của u này [5].

IV. KẾT LUẬN

Sarcom xương thể cận vỏ kèm thành phần mất biệt hóa là một tổn thương rất hiếm gặp. Phát hiện ra thành phần mất biệt hóa là rất quan trọng vì tiên lượng và điều trị của hai nhóm bệnh nhân này là rất khác nhau. Trong khi sarcom xương thể cận vỏ thông thường có tiên lượng tốt với tỷ lệ sống thêm cao, tỷ lệ di căn thấp và sau phẫu thuật với diện cắt âm tính thì chỉ cần theo dõi [3], [5]. Còn đối với các trường hợp có thêm thành phần mất biệt hóa thì có tiên lượng xấu với tỷ lệ tái phát và di căn xa cao, điều trị cũng cần thêm hóa trị sau phẫu thuật [3], [5]. Để không bỏ sót thành phần mất biệt hóa trên mô bệnh học ngoài đòi hỏi các bác sĩ giải phẫu bệnh cần phải có kinh nghiệm thì việc xử lý đại thể mẫu bệnh phẩm xương cần phải tốt. Tất cả các mẫu bệnh phẩm xương cần phải được cưa thành các lát mỏng và lấy toàn bộ các mảnh cắt trên một hoặc nhiều thiết diện để có thể đánh giá vi thể một cách toàn diện và không bỏ sót tổn thương mất biệt hóa. Việc đối chiếu với hình ảnh XQuang cũng rất quan trọng, nếu có thêm dấu hiệu thưa xương trên XQuang thì là một dấu hiệu nghi ngờ có thành phần mất biệt hóa trên vi thể. Tóm lại, đứng trước một trường hợp sarcom xương thể cận vỏ thì bác sĩ Giải phẫu bệnh phải luôn đặt ra câu hỏi là liệu có thêm thành phần mất biệt hóa ở những bệnh nhân này không để có thể tìm kỹ và không bỏ sót.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO** (2020) classification of bone and soft tissue tumor 5th.
2. **Okada K, Frassica FJ, Sim FH, et al.** Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am.* 1994 Mar;76(3):366-78. PMID:8126042.
3. **Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al.** Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer.* 1996 Nov 15;78(10):2136-45. PMID:8918422.
4. **Wold LE, Unni KK, Beabout JW, et al.** Dedifferentiated parosteal osteosarcoma, *J Bone Joint Surg Am.* 1984 Jan;66(1) * 53-9 PMID:6581170.
5. **Bertoni F, Bacchini P, Staals EL, et al.** Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: the experience of the Rizzoli Institute. *Cancer.* 2005 Jun 1;103(11):2373-82. PMID:15852358.
6. **Azura M, Vanel D, Alberghini M, et al.** Parosteal osteosarcoma dedifferentiating into telangiectatic osteosarcoma: importance of lytic changes and fluid cavities at imaging. *Skeletal Radiol.* 2009 Jul;38(7):685-90. PMID:19271217.
7. **Reith JD, Donahue FI, Hornicek FJ.** Dedifferentiated parosteal osteosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation. *Skeletal Radiol.* 1999 Sep;28(9):527-31. PMID:10525797.
8. **Murphey MD, Robbin MR, McRae GA, Flemming DJ, Temple HT, Kransdorf MJ.** The many faces of osteosarcoma. *Radiographics.* 1997;17(5):1205- 1

UNG THƯ BIỂU MÔ NHÀY NGUYÊN PHÁT TẠI DA: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Hoàng Thị Ngọc Mai¹, Đoàn Minh Khuy²,
Nguyễn Văn Hưng¹, Trần Ngọc Minh¹, Kiều Thị Thúy¹

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da là một u hiếm gặp, tiến triển chậm, xuất phát từ tuyến mồ hôi. Hiện có khoảng 150 trường hợp đã được báo cáo trong y văn. Bởi vì không có đặc điểm đặc trưng, trên lâm sàng u này thường bị chẩn đoán nhầm với một số nốt lành tính như nang dạng biểu bì, u mầm lông hoặc chấp/leo. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 62 tuổi đến khám vì sờ thấy khối thành ngực. Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da dựa trên sự phân tích kết hợp giữa hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Kết quả nghiên cứu sẽ đóng góp cho thực tiễn lâm sàng ca bệnh ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da.

Từ khóa: ung thư biểu mô, nhày, da.

SUMMARY

PRIMARY CUTANEOUS MUCINOUS CARCINOMA: A RARE CASE REPORT

Primary cutaneous mucinous carcinoma is a rare slowly growing neoplasm that arises from sweat glands. About 150 cases have been

reported in the literature. Because of the lack of typical characteristics, it is often misdiagnosed as an epidermoid cyst, pilomatrixoma, or chalazion. We present a case of a 62-year-old man with an asymptomatic raised lesion in front of the chest. The patient was diagnosed as primary cutaneous carcinoma based on a combined analysis of histopathology and immunohistochemistry. The result of the study will contribute to the clinical practice of primary mucinous carcinoma of the skin.

Keywords: carcinoma, mucinous, cutaneous

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da được mô tả lần đầu tiên bởi Lennox vào năm 1952 và được chính thức xác nhận bởi Mendonza và Helwig vào năm 1971¹. Đây là một u hiếm gặp, có độ ác tính thấp, tiến triển chậm, nguồn gốc từ tuyến mồ hôi. Chủ yếu gặp ở vị trí da vùng đầu, cổ, tuy nhiên cũng có thể gặp tại các vị trí khác như nách, ngực, bụng, bẹn, bàn tay, bàn chân và âm hộ². Quan trọng nhất là chẩn đoán phân biệt giữa u nguyên phát tại chỗ và ung thư nhày từ cơ quan khác di căn tới. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da xuất hiện trên thành ngực của bệnh nhân nam 62 tuổi.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 62 tuổi, đến khám vì tự sờ thấy khối thành ngực, không đau, không sưng đỏ. Khối xuất hiện khoảng 1 năm nay.

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Giải phẫu bệnh-Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Mai

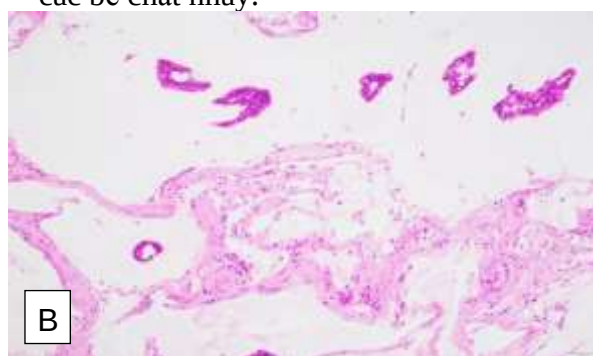
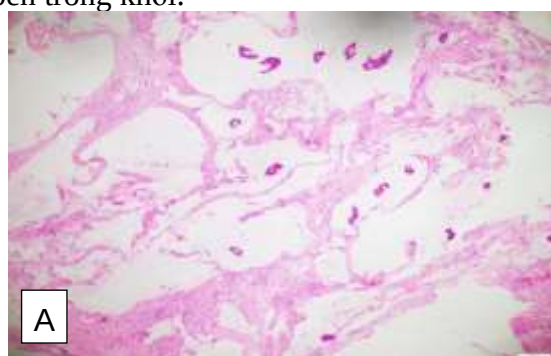
Email: hoangmaihmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.09.2022

Ngày phản biện: 05.11.2022

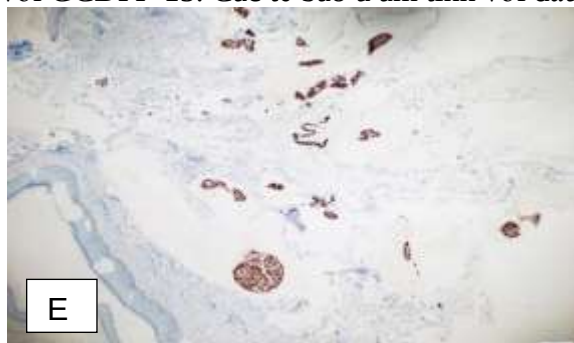
Ngày duyệt bài: 11.11.2022

Bệnh nhân không có tiền sử chấn thương hay xạ trị vào vùng đó. Khám thực thể cho thấy một khối có ranh giới rõ, di động, mật độ chắc. Siêu âm thấy khối giảm âm dưới da thành ngực, kích thước 40x20 mm. Trên phim chụp cắt lớp vi tính CT scanner lồng ngực thấy khối phần mềm thành ngực trước kích thước 45x20 mm, bờ thùy múi, không xâm lấn vào cơ và xương phía dưới, sau tiêm ngấm thuốc kém, không thấy tăng sinh mạch bên trong khối.



Hình 1: Nhuộm HE (Ax40, Bx200): tế bào u có nhân đều, sắp xếp thành tuyến, đám, trôi nổi trong bề chất nhày

Nhuộm hóa mô miễn dịch: các tế bào u dương tính với dấu ấn: CK7, ER, PR, dương tính ở với GCDFP-15. Các tế bào u âm tính với dấu ấn: CK20, TTF1, CDX2.



Hình 2: Hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với dấu ấn ER và CK7

Bệnh nhân cũng được chụp các phim cắt lớp vi tính ổ bụng, lồng ngực, nội soi dạ dày-đại tràng đều không thấy khối bất thường.

Kết luận chẩn đoán: Ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da.

Hiện tại sau mổ 4 tháng, không thấy u tái phát tại chỗ.

III. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô nhày là một loại ung thư nguyên phát hiếm gặp của da có nguồn

gốc từ tuyến mồ hôi, với tương đối ít các trường hợp đã được mô tả trong y văn. Do tính hiếm của u nên không thể khẳng định

chẩn đoán nếu không loại trừ các trường hợp ung thư biểu mô nhày từ cơ quan khác di căn đến da, có thể xuất phát từ vú, ống tiêu hóa, phổi, thận, buồng trứng, tụy và tuyến tiền liệt. Các tổn thương ung thư di căn từ vú hoặc đại tràng có hình thái rất giống với ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da².

Hầu hết ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da gặp ở những người trung niên, trung bình là 61 tuổi (dao động từ 8 đến 84 tuổi). Có sự gia tăng khuynh hướng mắc bệnh ở nam giới với 62% là người da trắng, 34% là người da đen. Phần lớn khối u gặp ở vùng đầu, cổ mặc dù u có thể gặp ở mọi vị trí trên cơ thể³.

Về mặt lâm sàng, bệnh nhân thường có biểu hiện là các sẩn hoặc nốt nhỏ, đơn độc, đã có từ nhiều năm. Không có đặc điểm lâm sàng nào đặc hiệu cho ung thư nhày của da, các biểu hiện này khác nhau ở mỗi bệnh nhân. Đánh giá lâm sàng ban đầu thường đưa ra chẩn đoán phân biệt bao gồm: nang dạng biểu bì, u nang tuyến lệ, u hạt sinh mụn, u hắc tố, ung thư biểu mô tế bào đáy dạng nang, ung thư biểu mô tế bào vảy, u thần kinh, u mỡ. U hiếm khi di căn nhưng tỷ lệ tái phát tại chỗ cao. Di căn vùng 5-15%, di căn xa 2-7%⁴. Các bệnh nhân được mô tả hầu hết có một tổn thương trong nhiều năm nhưng không điều trị, không có triệu chứng hoặc bằng chứng di căn. Đôi khi có thể thấy u xâm lấn cấu trúc mô lân cận. Có giả thuyết cho rằng u phát triển chậm là có liên quan tới việc sản xuất chất nhày và tương quan với mức độ biệt hóa tế bào. Thêm vào đó, sự hiện diện của lượng lớn chất nhày là rào cản vật lý để hạn chế lây lan, hạn chế sự phát triển của u, ức chế tổng hợp ADN, do đó làm giảm tốc độ hình thành mạch⁴.

Mặc dù biểu hiện lâm sàng của ung thư biểu mô nhày không đặc hiệu nhưng hình

thái mô bệnh học rất đặc trưng. U có giới hạn khá rõ với các đảo nhỏ hoặc các ống tế bào biểu mô trôi nổi trong các bể chất nhày. Chất nhày được ngăn cách bởi các vách xơ collagen và dương tính trên nhuộm PAS, mucicarmine, blue alcian pH 2.5 và colloidal iron. Tế bào u nhỏ, hình khối, bào tương ưa toan. Hiếm thấy nhân chia và nhân không điển hình².

Người ta cho rằng ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da có thể xuất phát từ sự phát triển bất thường từ các ống dẫn eccrine hoặc ống chế tiết apocrine, tương tự như sự hình thành của ung thư biểu mô nhày tuyến vú. Đôi khi sự hình thành ung thư ống tại chỗ có thể bắt nguồn từ tăng sinh ống bất thường. Rosai cho rằng sự tăng sinh ống dẫn vẫn tiếp tục đến khi sản xuất qua mức chất nhày làm cho các đảo tế bào u bị phá vỡ và trôi nổi trong bể nhày. Dưới kính hiển vi điện tử, các tế bào ung thư biểu mô nhày của da có đặc tính giống với “dark cells” của tuyến eccrine bình thường. Một vài thông báo cũng cho thấy tế bào u biệt hóa các đặc tính apocrine như có các thể dày đặc điện tử và không bào⁵.

Chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da và ung thư biểu mô di căn nguồn gốc từ ống tiêu hóa và vú là khó. Khám lâm sàng, nội soi tiêu hóa và các phim chụp điện quang có vai trò quan trọng tìm u nguyên phát. CK20, CDX2 âm tính trên nhuộm hóa mô miễn dịch có thể loại trừ ung thư biểu mô nhày đại trực tràng di căn. Chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô di căn nguyên phát tại vú khó khăn hơn. Tuy nhiên, ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại vú di căn da (ít gặp ở da mặt, da mắt) thấp. Nghiên cứu của Rasmusen cho thấy chỉ có 2 trong 95 trường hợp ung thư biểu mô nhày của vú di căn hạch bạch huyết, có hình thái

học giống hệt u nguyên phát. Các trường hợp ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da có ER, PR, và GCDFP dương tính. Qureshi và cộng sự cho rằng việc tìm thấy thành phần tại chỗ của u bằng cách nhuộm tế bào cơ biểu mô (dương tính với dấu ấn p63, CK5/6) có thể loại trừ ung thư biểu mô nhày của vú di căn⁶.

Điều trị ung thư biểu mô nhày bằng cách cắt bỏ khối u. Vì u có tỷ lệ tái phát cao nên khuyến cáo cần cắt rộng (ít nhất 1cm). Một số báo cáo điều trị thành công bằng phương pháp vi phẫu. Phương pháp điều trị khác như hóa trị và xạ trị thường không được sử dụng trong điều trị những khối u này. Thuốc kháng estrogen như Tamoxifen có thể được sử dụng nếu thụ thể nội tiết dương tính. Bệnh nhân cần được tư vấn về tầm quan trọng của việc theo dõi thường xuyên, đánh giá u tái phát hoặc u phát triển di căn hạch vùng².

Bệnh nhân mà chúng tôi mô tả là một trong số ít trường hợp ung thư biểu mô nguyên phát tại da. Bệnh nhân chưa được điều trị gì trong vòng 1 năm, được chẩn đoán trước mổ là theo dõi nang dạng biểu bì. Sau phẫu thuật và được nhuộm hóa mô miễn dịch bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô nguyên phát tại da. Bệnh nhân được đánh giá toàn thân về các u ác tính khác nhưng kết quả đều âm tính. Hiện sau phẫu thuật 4 tháng bệnh nhân khỏe mạnh.

IV. KẾT LUẬN

Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô nhày nguyên phát tại da cần dựa vào phân tích chi tiết các đặc điểm lâm sàng, tiền sử, đặc điểm mô bệnh học với sự trợ giúp của

hóa mô miễn dịch. Phân biệt với ung thư nhày di căn từ các cơ quan khác là quan trọng, giúp lựa chọn biện pháp quản lý và tiên lượng bệnh một cách tối ưu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Maerki J, Ahmed S, Lee E.** Primary Mucinous Carcinoma of the Skin. *Eplasty*. 2013;13:ic47.
2. **Roopa KN, Jadhav MN, Kittur SK, Pise GA.** Primary cutaneous mucinous carcinoma: A rare case report. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol*. 2020;7(2):78. doi:10.4103/ijdpdd.ijdpdd_9_20
3. **Abiola OO, Ano-Edward GH, Oluwumi OA, Lasisi ME.** Primary cutaneous mucinous carcinoma of the scrotum: A rare tumor at a rare site - A case report and review of literature. *Urol Ann*. 2020;12(1):83-86. doi:10.4103/UA.UA_126_18
4. **Kelly BC, Koay J, Driscoll MS, Raimer SS, Colome-Grimmer MI.** Report of a case: primary mucinous carcinoma of the skin. *Dermatol Online J*. 2008;14(6):4.
5. **Kim JB, Choi JH, Kim JH, et al.** A case of primary cutaneous mucinous carcinoma with neuroendocrine differentiation. *Ann Dermatol*. 2010;22(4):472-477. doi:10.5021/ad.2010.22.4.472
6. **Lee SH, Seo JH, Kwon M, Kim JP, Park JJ.** Primary Mucinous Carcinoma of the Facial Skin: A Case Report and Literature Review. *J Clin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;28(1):110-115. doi:10.35420/jcohns.2017.28.1.110

U TẾ BÀO TRÒN NHỎ SINH XƠ: CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Đình Thạch¹, Tạ Văn Tờ¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: U tế bào tròn nhỏ sinh xơ là một loại u trung mô ác tính hiếm gặp bao gồm các tế bào tròn nhỏ với mô đệm xơ nổi bật. U thường thấy ở nam giới trẻ tuổi; hầu hết vị trí trong ổ bụng. Sự bộc lộ hóa mô miễn dịch của u tế bào tròn nhỏ sinh xơ rất đặc biệt, các tế bào bộc lộ với các dấu ấn của biểu mô, cơ và thần kinh.

Ca lâm sàng: Trường hợp nam giới 29 tuổi nhập viện vì đau bụng âm ỉ nhiều ngày. Chẩn đoán hình ảnh cho thấy khối u sau phúc mạc kích thước 150x90mm. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt khối u. Đặc điểm vi thể của khối u bao gồm các tế bào xanh tròn nhỏ với rất ít mô đệm xơ. Hóa mô miễn dịch, các tế bào khối u dương tính với CK, EMA, Desmin, WT1, Chromogranin và CD56, âm tính với Synaptophysin, Myogenin, MyoD1. Chẩn đoán cuối cùng là u tế bào tròn nhỏ sinh xơ.

Kết luận: U tế bào tròn nhỏ sinh xơ là một bệnh lý ác tính mô mềm hiếm gặp và chủ yếu xảy ra ở nam giới trẻ tuổi. Đa số các khối u, đặc biệt là trong sinh thiết lõi kim và sinh thiết nhỏ, cần hóa mô miễn dịch để chẩn đoán. Các tế bào u đồng bộc lộ với các dấu ấn hóa mô miễn dịch của biểu mô, thần kinh và cơ.

Từ khóa: U tế bào tròn nhỏ sinh xơ, chẩn đoán.

SUMMARY

DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Background: Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare malignant mesenchymal neoplasm composed of small round cells associated with prominent stromal desmoplasia. The tumors commonly found in young men; most occurs in the abdominal cavity. Immunohistochemistry of DSRCT shows a distinctive and complex pattern, expressing with epithelial, muscular, and neural markers.

Case presentation: A 29-year-old male was admitted hospital because of mild chronic abdominal pain. MRI showed a retroperitoneal tumor measuring 150x90mm. The patient was underwent tumor resection. Microscopically, the tumor compose of small round cells with unremarkable desmoplastic stromal. The tumor cells possitive for CK, EMA, Desmin, WT1, Chromogranin and CD56, negative for Synaptophysin, Myogenin, MyoD1. The final diagnosis was DSRCT.

Conclusion: DSRCT refers to a rare and aggressive soft tissue malignancy that predominantly occurs in a young male population. Vast of majority tumors, especially in needle core biopsy and small biopsy, need immunohistochemischy to diagnose. Tumor cells co-expressed with immunohistochemical markers of epithelium, neural, and muscle.

Keywords: Desmoplastic small round cell tumor; diagnosis.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Thạch

Email: dinhthach.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 02.10.2022

Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

I. GIỚI THIỆU

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ là một loại ung thư trung mô ác tính hiếm gặp bao gồm các tế bào tròn nhỏ với mô đệm xơ nổi bật. Khối u có đặc điểm hình thái rất đa dạng, đồng thời rất dễ nhầm với các khối u có hình thái tương tự như u lympho, sarcoma cơ vân, u nguyên bào thần kinh... Một trong những đặc điểm nổi bật và có thể dùng để phân biệt với các khối u khác là mô đệm xơ. Tuy nhiên, không phải trường hợp nào đặc điểm này cũng dễ thấy. Trong những trường hợp mô đệm xơ ít hoặc khó quan sát việc chẩn đoán gặp thử thách rất lớn, cần sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch để đưa ra chẩn đoán xác định. Nhân một trường hợp lâm sàng u tế bào tròn nhỏ sinh xơ có rất ít mô đệm xơ, chúng tôi đã ghi nhận và hồi cứu y văn các đặc điểm của khối u này.

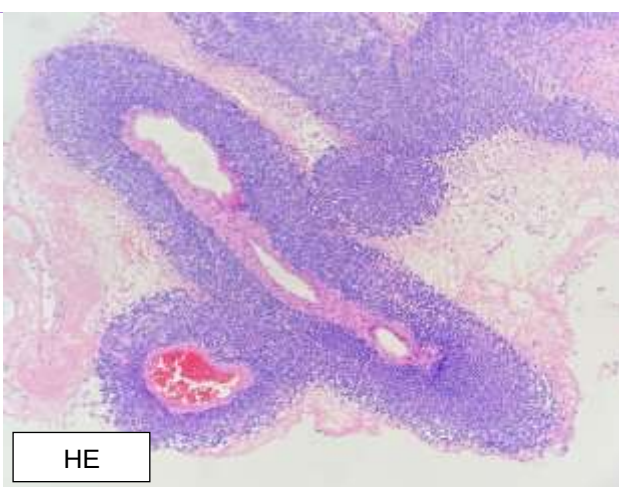
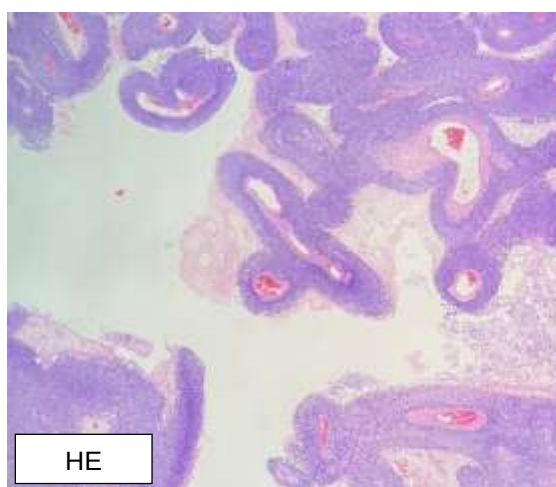
II. CA LÂM SÀNG

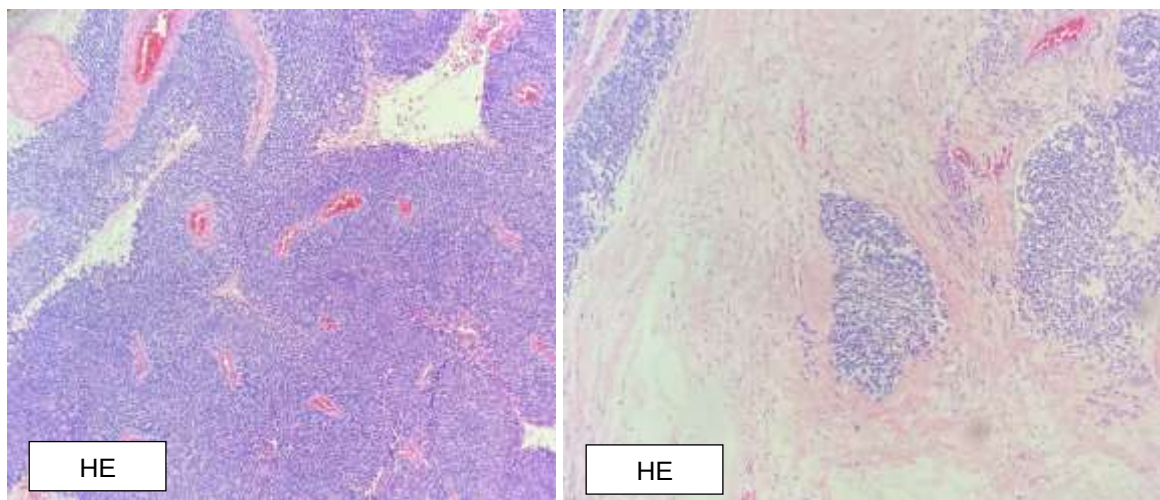
Bệnh nhân nam 29 tuổi, tiền sử không có gì đặc biệt, vào viện vì đau bụng âm ỉ. Bệnh nhân được siêu âm và chụp cộng hưởng từ phát hiện khối u sau phúc mạc vùng tiểu khung kích thước 71x90x150mm. Khối u có ranh giới rõ, bờ thùy múi, tăng tín hiệu trên T2W, đồng tín hiệu trên T1W, hạn chế khuếch tán trên DWI, ngấm thuốc mạnh sau

tiêm đối quang từ, nghi ngờ u mô đệm dạ dày ruột. Khám toàn thân bệnh nhân không có hạch ngoại vi, không phát hiện khối u ở các cơ quan khác. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ u. Đại thể khối u kích thước 150x90mm bờ thùy múi, ranh giới rõ diện cắt qua trắng đục mềm xen lẫn vùng hoại tử.

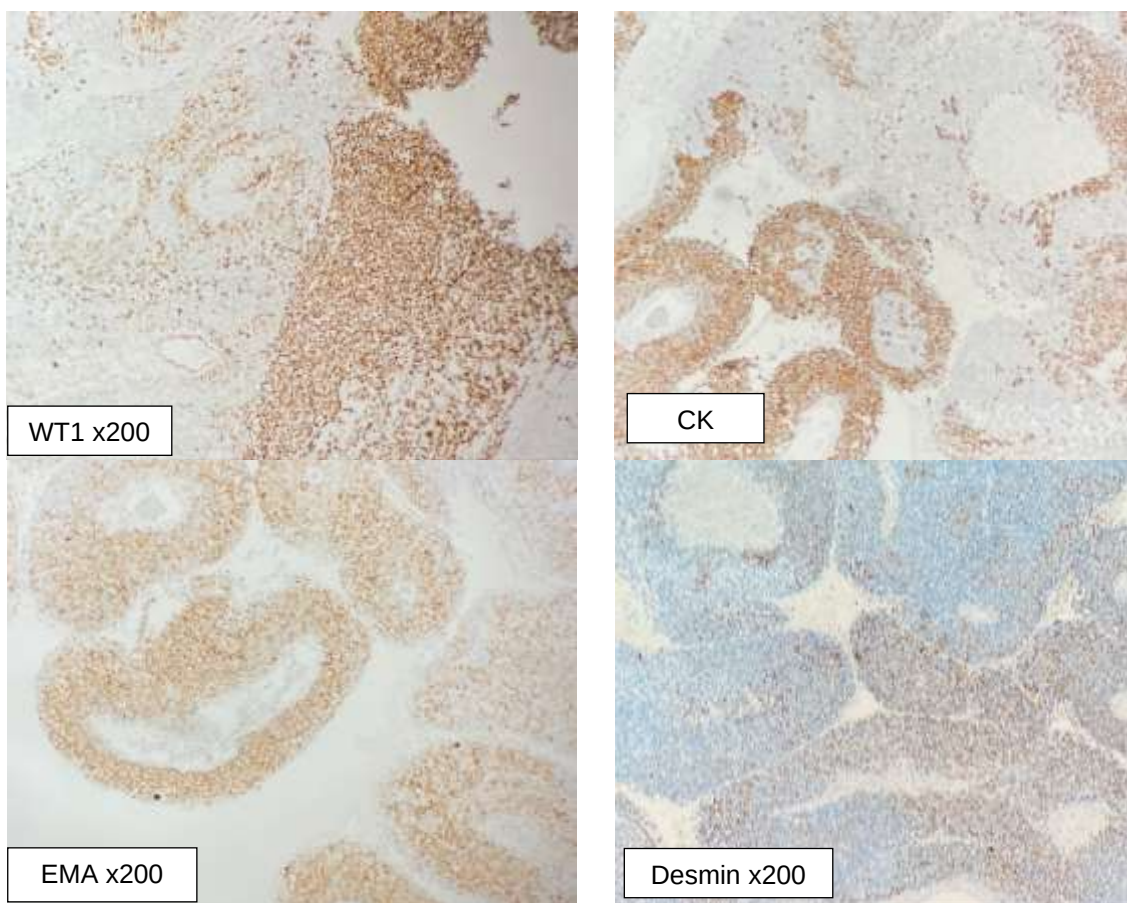
Đặc điểm vi thể: mô u có mật độ tế bào cao, sắp xếp đứng thành đám sắp xếp quanh mạch máu hoặc rải rác. Các tế bào u xen lẫn rất ít mô đệm xơ, tế bào u có nhân lớn tăng sắc, màng nhân méo mó, hạt nhân nhỏ, một số nhân có khía, mật độ nhân chia cao, có hoại tử u.

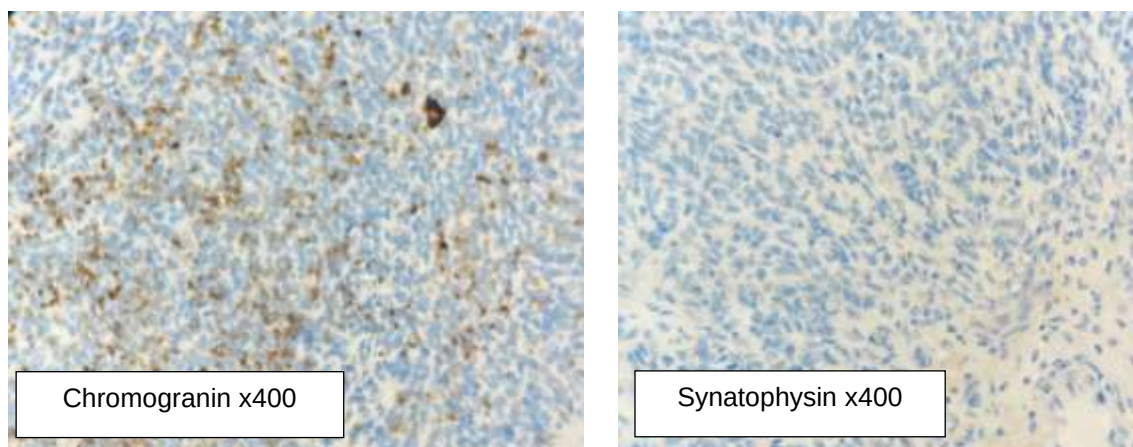
Chẩn đoán mô bệnh học thường quy: U ác tính nhóm tế bào xanh tròn nhỏ, cần nhuộm hóa mô miễn dịch để định loại. Kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính với các dấu ấn CK, EMA, Desmin, WT1, Chromogranin, CD56, âm tính với các dấu ấn Synaptophysin, Myogenin, MyoD1. Đặc điểm mô bệnh học thường quy và hóa mô miễn dịch phù hợp với chẩn đoán u tế bào tròn nhỏ sinh xơ. Bệnh nhân sau khi được điều trị hóa chất và xạ trị liều 20G. Hiện tại, sau 7 tháng sau điều trị tình trạng bệnh nhân ổn định, không có dấu hiệu của bệnh tái phát.





Ảnh 1: Hình ảnh vi thể: Mô u gồm các tế bào tròn nhỏ, đứng sát nhau trên nền rất ít mô đệm xơ





Ảnh 2: Khối u dương tính với dấu ấn CK, WT1, EMA, Desmin, Chromogranin và âm tính với synaptophysin

III. BÀN LUẬN

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ lần đầu tiên được mô tả Gerald và Rosai năm 1989, tới năm 1991 mới được đặt tên chính thức trong một nghiên cứu tổng kết 19 bệnh nhân^{1,2}. Đây là loại u gồm các tế bào có đặc điểm tròn nhỏ và có màu xanh (màu của nhân tế bào) có độ ác tính cao phát triển trên nền mô đệm xơ. Khối u có đột biến kết hợp gen EWSR1-WT1.

Hầu hết các bệnh nhân biểu hiện khối u ở trong ổ bụng (thường ở sau phúc mạc, hố chậu, mạc nối, mạc treo). Những bệnh nhân biểu hiện ngoài ổ bụng rất hiếm gặp, thường thấy ở khoang ngực và khoang cạnh tinh hoàn, và cực kỳ hiếm gặp biểu hiện ở não, chi, thận và đầu cổ³. Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc và vị trí và kích thước của khối u. Một số biểu hiện hay gặp là đau bụng âm ỉ, chướng bụng, sờ thấy khối trong ổ bụng.

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ thường gặp ở độ tuổi trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi, độ tuổi trung bình là 27, khoảng tuổi từ 16-

45 tuổi, hay gặp giới nam với tỷ lệ nam/ nữ là 4/1^{4,5}.

Chẩn đoán u tế bào tròn nhỏ sinh xơ có thể chẩn đoán trên sinh thiết kim hoặc sinh thiết qua đường phẫu thuật nội soi. Đại thể khối u thường có nhiều nốt, bờ thùy múi, diện cắt qua đặc, xám trắng với các ổ nhỏ hoại tử chảy máu. Đặc điểm vi thể khối u gồm các ổ các tế bào u nhân nhỏ, tròn, bào tương hẹp ranh giới không rõ, phát triển trên nền mô đệm xơ. Một số đặc điểm khác có thể gặp: tế bào đa hình kích thước lớn có thể xuất hiện ổ nhỏ, một số vùng tế bào u kéo dài hình thoi hoặc dạng cơ vân với bào tương lệch ưa toan, một số vùng có biệt hóa tuyến. Đặc điểm mô đệm xơ đôi khi không nổi bật, gây khó khăn nhiều trong việc chẩn đoán. Đặc điểm về tính chất tế bào rất giống với các loại u ác tính khác như sarcoma cơ vân, sarcoma Ewing, u trung biểu mô tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào thận, và lymphoma... Do những đặc điểm giống nhau trên mô bệnh học thường quy nên trong đa số các trường

hợp cần phối hợp thêm với hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định đặc biệt trên mảnh sinh thiết kim. Hóa mô miễn dịch trên khối u có đồng bộc lộ với dấu ấn của biểu mô, cơ và biệt hóa thần kinh. Hầu hết các trường hợp dương tính với CK và WT1, dương tính dạng chấm (Dot-like) với Desmin. Một số dương tính với NSE, Synaptophysin, GFAP. Các tế bào u âm tính với Myogenin, MyoD1, SMA, Chromogranin, SMA, S100. Không có một dấu ấn hóa mô miễn dịch nào đặc hiệu để chẩn đoán, cần kết hợp chặt chẽ giữa đặc điểm lâm sàng, đặc điểm mô bệnh học

thường quy và các bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch để chẩn đoán.

Hiện tại chưa có phân loại giai đoạn chính thức dành cho khối u tế bào tròn nhỏ sinh xơ. Năm 2010, Andrea Hayes-Jordan và cộng sự đưa ra phân loại giai đoạn dựa vào gánh nặng khối u (Tumor burden), tình trạng di căn gan, và di căn ngoài ổ bụng chia thành 4 giai đoạn như bảng 1⁷. Gánh nặng khối u (Tumor burden) được tính bằng chỉ số ung thư phúc mạc (Peritoneal Cancer Index PCI)⁶.

Bảng 1: Giai đoạn của u tế bào tròn nhỏ sinh xơ⁷

Giai đoạn	Chỉ số ung thư phúc mạc (Peritoneal Cancer Index PCI)	Di căn gan	Di căn ngoài ổ bụng
I	<12	Không	Không
II	≥12	Không	Không
III	Bất kỳ	Có	Không
IV	Bất kỳ	Có hoặc không	Có

Trong việc điều trị, phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u đóng vai trò quan trọng trong những bệnh nhân khối u còn khu trú, tuy nhiên việc cắt triệt căn cực kỳ khó do tính chất cấy ghép của khối u. Hóa chất và xạ trị cũng được sử dụng trong những khối u giai đoạn muộn và hỗ trợ sau khi phẫu thuật u. Cùng với những phương pháp đó, một số thuốc điều trị đích cũng đang được thử nghiệm. Tiên lượng của bệnh nhân tương đối xấu, tỷ lệ sống thêm 3 và 5 năm lần lượt là 44% và 15-25%⁸.

IV. KẾT LUẬN

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ là một bệnh lý

ác tính mô mềm hiếm gặp và chủ yếu xảy ra ở nam giới trẻ tuổi. Khối u có cách bộc lộ với các dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc biệt, đồng bộc lộ với các dấu ấn của biểu mô, thần kinh và cơ. Đa số các khối u, đặc biệt là trong sinh thiết lõi kim và sinh thiết nhỏ, cần hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gerald WL, Rosai J.** Case 2. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol.* 1989;9(2):177-183. doi:10.3109/15513818909022347
2. **Gerald WL, Miller HK, Battifora H,**

- Miettinen M, Silva EG, Rosai J.** Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(6):499-513.
3. **Frontiers** | Intra-Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Current Treatment Options and Perspectives. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.705760/full>
 4. **Wong HH, Hatcher HM, Benson C, et al.** Desmoplastic small round cell tumour: characteristics and prognostic factors of 41 patients and review of the literature. *Clin Sarcoma Res.* 2013;3(1):14. doi:10.1186/2045-3329-3-14
 5. **Livaditi E, Mavridis G, Soutis M, et al.** Diffuse intraabdominal desmoplastic small round cell tumor: a ten-year experience. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 2006;16(6):423-427. doi:10.1055/s-2006-924736
 6. **Harmon RL, Sugarbaker PH.** Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol ISSO.* 2005;2(1):3. doi:10.1186/1477-7800-2-3
 7. **Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, Xiao L, Anderson P.** Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):1000-1006. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034
 8. **Abdominal desmoplastic small round cell tumor:** multimodal treatment combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy is the best option - PubMed. Accessed October 2, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25300608/>

BIỂU HIỆN CỦA P53 Ở CÁC GIAI ĐOẠN PHÁT TRIỂN KHÁC NHAU TRONG DIỄN TIẾN TỪ U TUYẾN QUY ƯỚC ĐẾN UNG THƯ TUYẾN ĐẠI-TRỰC TRÀNG

Lê Minh Huy¹, Trần Thị Bảo Thu²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U tuyến quy ước đại-trực tràng là tiền thân quan trọng đối với phần lớn ung thư biểu mô đại-trực tràng. Có bằng chứng mạnh về lâm sàng và mô bệnh học cho rằng khoảng 80% ung thư biểu mô đại-trực tràng (CRC) phát sinh từ các u tuyến quy ước (CCA) trước đó. Trong vài trường hợp khó xác định tình trạng giả xâm nhập thật sự hay giả xâm nhập của u tuyến trên lam HE. Vì vậy việc khảo sát sự biểu hiện của p53 trên CCA bằng phương pháp HMMD trên mẫu vùi nên có thể hỗ trợ việc xác định tình trạng xâm nhập hay giả xâm nhập trên u tuyến quy ước đại - trực tràng mà mô bệnh học khó xác định.

Mục tiêu: Đánh giá trên tiêu bản hematoxylin và eosin và hóa mô miễn dịch, so sánh biểu hiện của p53 trên u tuyến quy ước giữa các trường hợp xâm nhập và các trường hợp giả xâm nhập.

Phương pháp: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu trên các trường hợp được chẩn đoán là carcinôm xâm nhập trên nền u tuyến và giả xâm nhập tại khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2018

đến 11/2020. Sau đó khảo sát lại về mô học và tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch đánh giá biểu hiện của p53 (sử dụng kháng thể Monoclonal Mouse Anti-human p53 protein Clone DO - 7 của Ventana). Đối chiếu biểu hiện của p53 trên các hình thái mô bệnh học ở 14 trường hợp carcinôm xâm nhập và 3 trường hợp giả xâm nhập

Kết quả: Trong 94 trường hợp được khảo sát, có 26 trường hợp ung thư biểu mô trên nền u tuyến loạn sản mức độ cao với biểu hiện p53, 9 trường hợp mất biểu hiện hoàn toàn, 13 trường hợp biểu hiện quá mức p53 và 4 trường hợp biểu hiện trung bình, không có trường hợp nào biểu hiện yếu. Trong 40 trường hợp loạn sản cấp độ cao, có 9 trường hợp biểu hiện yếu, 27 trường hợp biểu hiện trung bình, 4 trường hợp biểu hiện quá mức. Trong 28 trường hợp loạn sản mức độ thấp, 22 trường hợp có biểu hiện yếu kiểu hoang dã và 6 trường hợp có mức độ nghiêm trọng trung bình. Cả 3 trường hợp giả xâm nhập đều có biểu hiện mức độ từ yếu đến trung bình tại các ổ giả xâm nhập.

Kết luận: Có sự khác biệt rõ trong biểu hiện p53 giữa các trường hợp nghịch sản độ thấp, nghịch sản độ cao, carcinôm trong niêm mạc và carcinôm xâm nhập. Những trường hợp carcinôm xâm nhập chủ yếu biểu hiện quá mức hoặc mất biểu hiện, giữa nghịch sản độ thấp và độ cao có sự khác biệt rõ qua HMMD nhuộm p53. Độ nghịch sản càng cao thì sự biểu hiện của p53 càng mạnh mẽ hoặc mất biểu hiện hoàn toàn.

Từ khóa: u tuyến quy ước đại - trực tràng, carcinôm xâm nhập, giả xâm nhập, p53

¹Bộ môn Mô Phôi-Giải Phẫu Bệnh-Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

²Bệnh Viện Đa Khoa Long An

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy

Email: leminhhuy@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 03.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

SUMMARY**EXPRESSION OF P53 AT DIFFERENT STAGES OF DEVELOPMENT DURING COLORECTAL ADENOMA - ADENOCARCINOMA**

Background: Conventional colorectal adenomas are an important precursor to most colorectal carcinomas. There is strong clinical and histopathological evidence that approximately 80% of colorectal carcinoma (CRC) arise from prior conventional adenomas (CCAs). In some cases it is difficult to determine the invasion or pseudo-invasion of the superior adenoma on the HE lame. Therefore, surveying the expression of p53 on CCA by IHC method on paraffin blocks can support diagnosis of associated invasive conditions that are difficult to identify histopathologically.

Objectives: Evaluation on Hematoxyline and eosin and IHC slides, comparing the expression of p53 in conventional adenomas with and without infiltrative status.

Methods: Describe a series of cases retrospective description of cases diagnosed as conventional adenomas with invasive carcinomas and pseudo-invasive on the background of adenomas at the adenomas at Department of Pathology, university medical center, HCM city, from January 2018 until 11/2020. After that, histological examination and immunohistochemical staining were performed to assess the expression of p53 (using Ventana's Monoclonal Mouse Anti-human p53 protein Clone DO - 7 antibody). Compare the expression of p53 with the images histopathology in 14 cases of invasive carcinoma and 3 cases cases of pseudo-invasion.

Results: In 94 cases surveyed, there were 26 cases of high-grade dysplastic adenocarcinoma with p53 expression, 9 cases of complete loss of expression, 13 cases of p53 overexpression and 4

cases of p53 overexpression. There were no cases of weak expression in 26 cases of high-grade dysplastic adenocarcinoma. In 40 cases of high-grade dysplasia, there were 9 cases of weak expression, 27 cases of moderate expression, 4 cases of overexpression. Of the 28 cases of low-grade dysplasia, 22 had wild-type weakness and 6 had moderate severity. All 3 cases of pseudo-invasion showed mild to moderate severity in the foci of pseudo-invasion.

Conclusions: There is a clear difference in p53 expression between cases of low-grade dysplasia, high-grade dysplasia, intramucosal carcinoma and infiltrative carcinoma. Invasive carcinoma cases are mainly overexpressed or lost, there is a clear difference between low-grade and high-grade dysplasia by p53-stained HMMD. The higher the degree of dysplasia, the stronger the expression of p53 or complete loss of expression.

Keywords: colorectal adenoma, invasion carcinoma, pseudo-invasion, p53.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tổng hợp số liệu của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế GLOBOCAN 2018, tính ở cả 2 giới thì tỷ lệ mới mắc của ung thư đại- trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 3 trên thế giới sau ung thư phổi và ung thư vú, tỷ lệ tử vong do ung thư đại- trực tràng đứng thứ 2 chỉ sau ung thư phổi⁽¹⁾. UTĐTT có thể phòng ngừa được thông qua các chương trình tầm soát phát hiện sớm các tiền ung thư, điều này đòi hỏi một mô tả toàn diện hơn các tổn thương tiền ung thư bao gồm cả các tổn thương dạng răng cưa và các u tuyến quy ước (Conventional colorectal adenoma - CCA). U tuyến quy ước đại-trực tràng được công nhận là tổn thương tiền ung thư quan trọng đối với phần lớn ung thư biểu mô đại-trực tràng (Colorectal adenocarcinoma - CRC)⁽⁵⁾. Sinh học phân tử đã giải thích khá rõ

về cơ chế sinh ung ở đại-trực tràng: là một chuỗi các đột biến gen, trong đó đột biến cuối cùng được tìm thấy trong UTĐTT là đột biến gen đè nén u TP53 ở nhánh ngăn nhiễm sắc thể số 17^(6,7). Các nghiên cứu tại Mỹ cho thấy khả năng định hướng, phát hiện và dự báo sớm CRC thông qua việc xét nghiệm các biểu hiện p53. Những nghiên cứu trước đây về CCA đã nêu ra rằng, các gen đột biến TP53 được phát hiện và đó được xem là một sự kiện trước khi hình thành CRC.

TP53 dòng hoang dại có thời gian bán hủy ngắn, dạng đột biến có thời gian bán hủy dài hơn, tích tụ nhiều trong nhân tế bào và không biểu hiện tính trạng trội đối với thể hoang dại. Vì vậy hiện tượng tích lũy đột biến gen TP53 biểu hiện quá mức qua phương pháp hóa mô miễn dịch (IHC) được ứng dụng rộng rãi để phát hiện bất thường của TP53 trên tổn thương u. Sự biểu hiện quá mức TP53 trên u tuyến quy ước rất thường gặp trên tổn thương nghịch sản độ cao và ác tính. Vì vậy việc khảo sát sự biểu hiện của TP53 trên các u tuyến nghịch sản độ cao bằng phương pháp HMMD trên mẫu vùi nén, hỗ trợ sớm cho việc xác định tình trạng xâm lấn đi kèm mà mô bệnh học khó xác định, từ đó hỗ trợ tiên lượng và điều trị. Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với các mục tiêu sau: khảo sát biểu hiện của p53 trên u tuyến quy ước nguy cơ cao đại- trực tràng và so sánh biểu hiện của p53 trên u tuyến quy ước có và không có tình trạng xâm nhập^(4,6,7).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Hồi cứu trên 94 trường trong đó 26 trường hợp được chẩn đoán là carcinôm xâm nhập (niêm mạc, quá niêm mạc) trên nền u tuyến nghịch sản độ cao, 40 trường hợp là u tuyến nghịch sản độ cao tại khoa Giải Phẫu Bệnh- Bệnh Viện Đại Học Y Dược Tp. HCM từ tháng 1/2018-11/2020.

Những trường hợp được sinh thiết trọn polyp và được chẩn đoán u tuyến nghịch sản độ cao hoặc carcinôm tuyến trên nền u tuyến nghịch sản độ cao, có đầy đủ tiêu bản hematoxylin và eosin và khối nén. Bệnh nhân không có các bệnh lý ung thư khác đi kèm.

Phương pháp nghiên cứu:

Đánh giá và phân loại mô bệnh học trên tiêu bản hematoxylin và eosin, sau đó tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch p53.

Thiết kế nghiên cứu:

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

Phương pháp chọn mẫu:

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

Đánh giá biểu hiện của p53:

Sử dụng kháng thể đơn dòng Monoclonal Mouse Anti-human p53 protein Clone DO-7 trên máy nhuộm tiêu bản tự động BenchMark của Ventana. Đánh giá biểu hiện p53^(18, 19)

Biểu hiện p53	Kí hiệu
- Mất biểu hiện (CA) (-): 0 % nhân TB u bào bắt màu, nhưng các tế bào bên trong như nguyên bào sợi và tế bào lympho dương tính rải rác	1
- Bắt màu khu trú, bắt màu yếu (wild-type) (1+): >0 % đến <10% nhân TB bắt màu với kháng thể p53	2
- Nhân TB bắt màu trung bình (2+): từ 10% đến 50% nhân TB bắt màu kháng thể p53	3

- Biểu hiện quá mức (OE) hay bắt màu lan tỏa (3+), bắt màu mạnh: phần lớn các tế bào khối u (>50% nhân dương tính lan tỏa và mạnh)	4

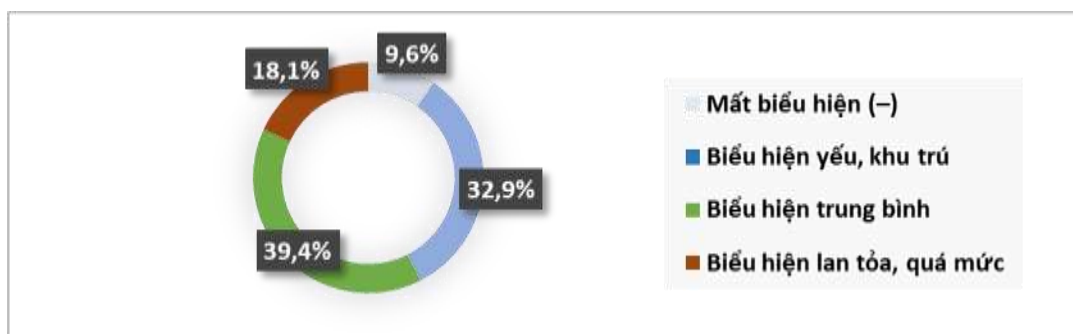
Y đức:

Đề tài đã được Hội Đồng Y Đức của Đại Học Y Dược TP. HCM thông qua, quyết định số 765/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24 tháng 10 năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Các kiểu hình miễn dịch của p53 trên mẫu nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát kiểu hình miễn dịch của p53 trên u tuyến đại- trực tràng theo các dạng biểu hiện là tỷ lệ % tế bào dương tính, dạng phân bố và đậm độ bắt màu. Tương ứng với các kiểu hình: (1) mất biểu hiện, (2) biểu hiện yếu, (3) biểu hiện trung bình, (4) biểu hiện quá mức, lan tỏa.

Qua nghiên cứu, trong tổng số 94 trường hợp ghi nhận được 9 trường hợp mất biểu hiện, 31 trường hợp biểu hiện yếu, 37 trường hợp biểu hiện mức trung bình và 17 trường hợp biểu hiện quá mức. Tỷ lệ giữa các kiểu hình được thể hiện qua biểu đồ 1. Với phương pháp đánh giá biểu hiện của p53 trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa trên kết quả của các nghiên cứu: Số lượng tế bào phản ứng miễn dịch được đánh giá bán định lượng trong 10 quang trường đại diện của một khối u (được chọn ngẫu nhiên) ở độ phóng đại cao (x 400) bởi 2 nhà nghiên cứu. Tỷ lệ số TB dương tính và số tế bào âm tính trong tổng số 100 tế bào trên mỗi quang trường



Biểu đồ 1: Tỷ lệ các kiểu hình p53 trên mẫu nghiên cứu

3.2. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch p53 và loại mô học, độ nghịch sản

Bảng 1. Mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch p53 và loại mô học, độ nghịch sản

Đặc điểm		Kiểu hình của p53								P
		Mất biểu hiện		Yếu		Trung bình		Quá mức (mạnh, lan tỏa)		
		Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ (%)	Số ca	Tỷ lệ *%)	
Độ nghịch sản*	LG	0	0	22	75,9	6	24,1	0	0	<0,001
	HG	0	0	9	22,5	27	67,5	4	10	
	IMC (Carcinôm xâm nhập mô	1	9,1	0	0	3	18,2	8	72,7	

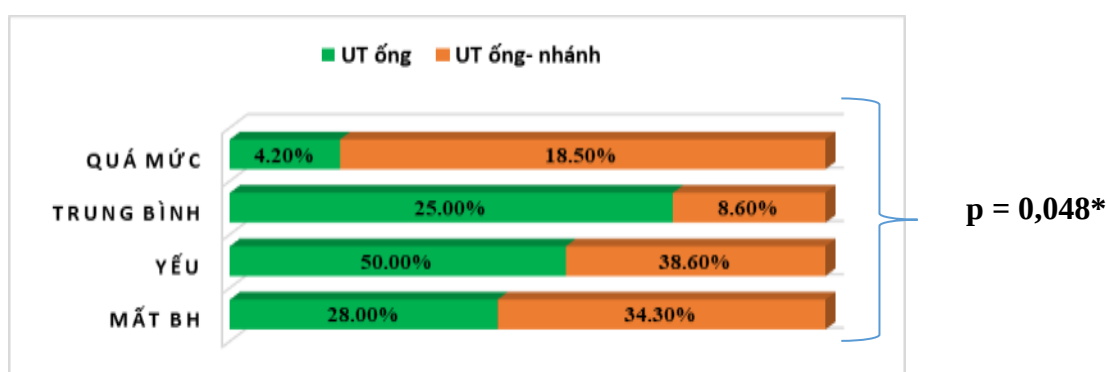
	đệm niêm mạc)									
	Carcinôm xâm nhập	8	57,2	0	0	1	7,1	5	35,7	
Đặc điểm	U tuyến ống	1	4,2	7	29,1	10	41,7	6	25	0,048
	U tuyến ống – nhánh	8	11,4	24	34,3	27	38,6	11	15,7	

p53 có kiểu hình biểu hiện yếu (bắt màu khu trú, bắt màu yếu - wild-type) chủ yếu thấy ở u tuyến có nghịch sản độ thấp. Ngược lại, biểu hiện kiểu hình p53 trung bình hay bất thường (biểu hiện quá mức hay mất biểu hiện hoàn toàn) chiếm ưu thế ở u tuyến có nghịch sản độ cao hay ung thư trên nền u tuyến. Mỗi liên quan giữa biểu hiện kiểu hình p53 và mức độ nghịch sản hay ung thư có ý nghĩa thống kê với phép kiểm χ^2 , $p < 0,001$, được thể hiện qua bảng 1. Điều này cho thấy biểu hiện của p53 thay đổi từ biểu hiện wild-type đến bất thường theo độ mô

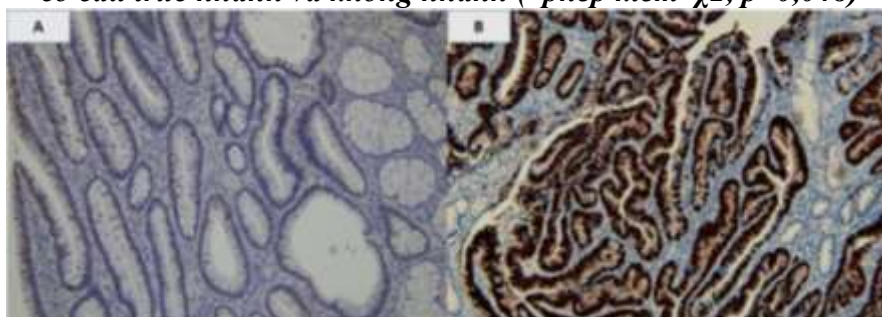
học của polyp theo một quá trình biến đổi từ u tuyến sang ung thư – từ u tuyến nghịch sản độ thấp đến nghịch sản độ cao rồi ung thư.

Trên 3 trường hợp giả xâm nhập (gặp trong u tuyến nghịch sản độ cao và carcinôm), khi nhuộm HMMD p53 hầu như biểu hiện mức độ yếu đến trung bình trên những vùng nghi ngờ (**hình 1.4**).

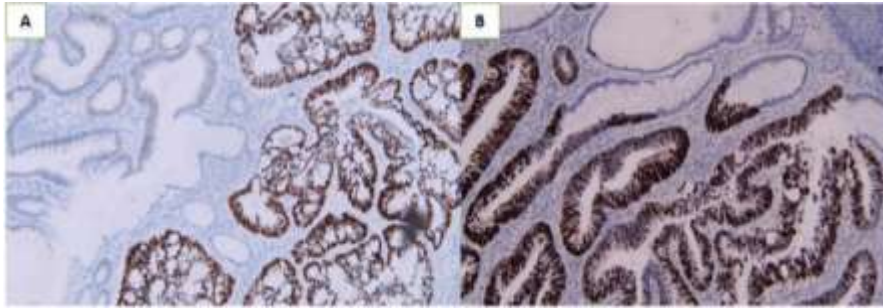
Mỗi liên quan giữa biểu hiện kiểu hình p53 và đặc điểm mô bệnh học có thành phần nhánh và không thành phần nhánh có ý nghĩa thống kê với phép kiểm χ^2 , $p < 0,05$, được thể hiện qua biểu đồ 2.



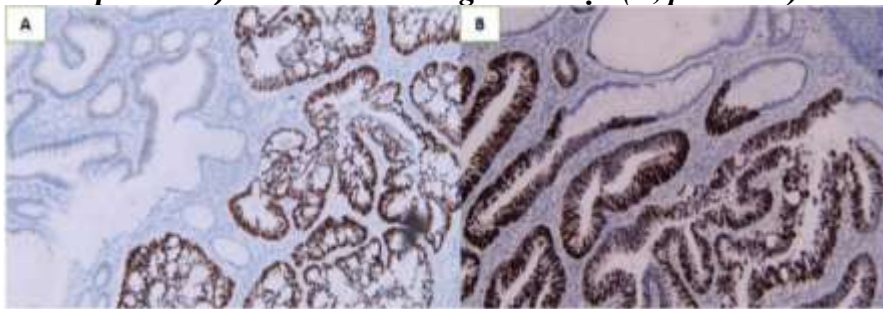
Biểu đồ 2. Mối tương quan tỷ lệ giữa kiểu hình p53 với đặc điểm mô học có cấu trúc nhánh và không nhánh (*phép kiểm χ^2 , $p=0,048$)



Hình 1.1 Biểu hiện của p53 trên u tuyến nghịch sản độ thấp (A, p53 x100) và carcinôm trong niêm mạc (B, p53 x100)



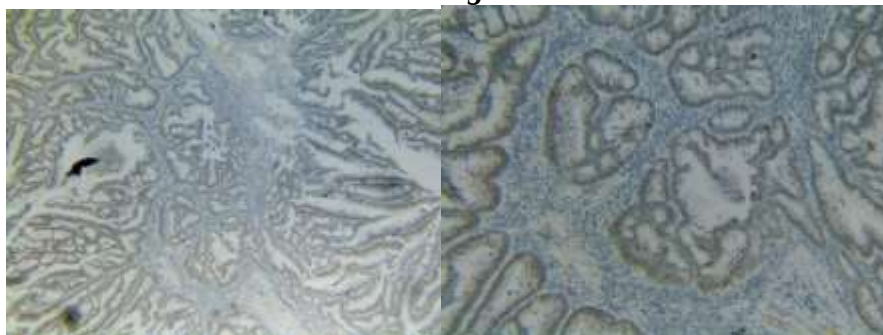
Hình 1.1 Biểu hiện của p53 trên u tuyến nghịch sản độ thấp (A, p53 x100) và carcinôm trong niêm mạc (B, p53 x100)



Hình 1.2. Điểm cắt rõ giữa vùng carcinôm trong niêm mạc có biểu hiện quá mức p53 và vùng nghịch sản độ thấp, độ cao và cả những tuyến bình thường (A, B, p53 x100)



Hình 1.3: (A, p53 x200) Biểu hiện quá mức p53, (B, p53 x100) mất biểu hiện hoàn toàn p53 trên carcinôm tuyến xâm nhập ở đại-trực tràng



Hình 1.4. p53 biểu hiện mức độ trung bình trên trường hợp giả xâm nhập (p53, x40, p53 x100)

IV. BÀN LUẬN

Với độ nghịch sản càng cao sự biểu hiện của p53 càng mạnh mẽ (nếu là đột biến điểm), hoặc mất hoàn toàn phù hợp với các trường hợp biểu hiện do đột biến gây dịch khung hay thêm đoạn, mất đoạn. Cụ thể trong tất cả các trường hợp nghịch sản độ thấp và độ cao, không trường hợp nào ghi nhận kiểu hình miễn dịch mất biểu hiện p53. Ở nghịch sản độ thấp trên 75% là biểu hiện yếu hay wild- type và một số ít trường hợp có biểu hiện ở mức trung bình, không trường hợp nào có biểu hiện quá mức p53. Trong 14 trường hợp carcinôm xâm nhập có đến 8 trường hợp, chiếm tỷ lệ 57,2%, có kiểu hình miễn dịch p53 mất biểu hiện hoàn toàn. Đa số các trường hợp carcinôm trong niêm mạc (trên 70%) có biểu hiện quá mức p53, 9,1% mất biểu hiện hoàn toàn p53. Tuy nhiên các đột biến vô nghĩa và đột biến dịch khung lại thường không tạo ra các protein được tích lũy trong nhân. Vì thế, các kháng thể đánh dấu không thể gắn vào epitop của các protein đột biến, nên có tới 9,1% mất biểu hiện hoàn toàn do đột biến TP53 vô nghĩa. Nên trong các trường hợp mất hoàn toàn biểu hiện của p53 không đồng nghĩa với không đột biến gen TP53. Từ đó cho thấy mức độ nghịch sản càng cao thì biểu hiện kiểu hình của p53 càng mạnh mẽ hoặc mất biểu hiện hoàn toàn. Kết quả này phù hợp với rất nhiều nghiên cứu trước đây về biểu hiện của p53 trên HMMD trên u tuyến ở đại- trực tràng ^(2,3,4). (Hình 1.1, 1.2, 1.3)

Ở u tuyến có phân loại mô bệnh học là u tuyến ống- nhánh, kiểu hình miễn dịch p53

chủ yếu là biểu hiện vừa đến quá mức và mất biểu hiện chiếm ưu thế. Mối liên quan giữa phân loại mô bệnh học và các kiểu hình miễn dịch của p53 có ý nghĩa về mặt thống kê (phép kiểm χ^2 , độ tin cậy 95%, $p=0,048$). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với y văn và các nghiên cứu của nhiều tác giả ^(2,3,4,6,7).

V. KẾT LUẬN

Sự biểu hiện của p53 có liên quan đến phân loại mô bệnh học có thành phần nhánh. Ngoài ra, u tuyến có độ nghịch sản càng cao sự biểu hiện của p53 càng mạnh mẽ hoặc mất biểu hiện.

Có sự khác biệt rõ trong biểu hiện của p53 giữa nghịch sản độ thấp, độ cao và các trường hợp carcinôm trong niêm, carcinôm xâm nhập. Do đó có thể cân nhắc sử dụng thêm biểu hiện p53 trong các trường hợp:

1. Khó xác định u tuyến nghịch sản độ thấp hay độ cao trên mô học.
2. Những trường hợp giả xâm nhập trên nền u tuyến nghịch sản độ cao, không xác định được chân u, khó phân biệt với những trường hợp ác tính xâm nhập trên mô bệnh học, ngoài cắt mỏng thêm, hội chẩn cùng các chuyên gia khác, xem xét sử dụng HMMD p53.
3. Những trường hợp xâm nhập trong niêm mạc, cần được ghi chú báo cáo trong kết quả giải phẫu bệnh

LỜI CẢM ƠN:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học

Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 136/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/10/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, 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), pp. 394-424.
2. **Broll R, et al.** (2001), "p53 autoantibodies in sera of patients with a colorectal cancer and their association to p53 protein concentration and p53 immunohistochemistry in tumor tissue", *Int J Colorectal Dis.* 16(1), pp. 22-7.
3. **Bunz Fred** (2016), *TP53 Inactivation: A Frequent Event in Tumorigenesis*, 2 ed, *Principles of Cancer Genetics*, Vol. 3.
4. **Carneiro F. P, et al.** (2006), "Immunohistochemical expression of p16, p53, and p63 in colorectal adenomas and adenocarcinomas", *Dis Colon Rectum.* 49(5), pp. 588-94
5. **Hamilton SR, Aaltonen LA, et al** (2019), "Pathology and Genetics of Tumours of Van den Berg FM, Tigges AJ, Scipper MEI, Den Hartog – Jager FCA, Kroes WGM, Walboomers the Digestive System", *World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon, France: IARC Press, p. 314.
6. **Oh H. J, et al.** (2019), "p53 expression status is associated with cancer-specific survival in stage III and high-risk stage II colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy", *Br J Cancer.* 120(8), pp. 797-805.
7. **Nussrat F. L, et al.** (2011), "Immunohistochemical Expression of ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study", *Oman Med J.* 26(4), pp. 229-34.

BỆNH U CƠ TRƠN NỘI MẠCH CỦA TỬ CUNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thị Sen¹, Kiều Thị Quỳnh Châu¹, Phan Ngọc Trà My¹,
La Hồng Châu², Tran Mai Thy³, Phạm Huy Hòa¹, Hứa Thị Ngọc Hà⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh u cơ trơn nội mạch của tử cung là một loại u đặc biệt hiếm gặp của các khối u cơ trơn tử cung đặc trưng bởi sự hình thành các tế bào cơ trơn lạnh tính trong thành mạch máu. Có ít hơn 150 trường hợp được báo cáo trong y văn [2]. Mặc dù mô học là lạnh tính nhưng các trường hợp di căn có thể dẫn đến các bệnh lý nghiêm trọng thậm chí tử vong [6]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp u cơ trơn nội mạch ở tử cung ở giai đoạn sớm và chưa có di căn đến các cơ quan khác.

Báo cáo trường hợp: Bệnh nhân nữ 40 tuổi nhập viện vì đau bụng và rong huyết. Các khối u cơ trơn tử cung được tìm thấy trên hình ảnh học. Chẩn đoán trên siêu âm và MRI là u cơ trơn tử cung thoái hoá chưa loại trừ sarcôm. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tử cung và 2 ống dẫn trứng. Trên lam Hematoxylin and Eosin (H&E), rải rác là các khối mô lạnh tính trong lòng các mạch máu. Nhuộm hoá mô miễn dịch ghi nhận CD34 dương tính ở tế bào nội mô mạch máu và viền

khối u, SMA và Desmin dương tính mạnh ở tế bào u, ki67<5%. Bệnh nhân được kiểm tra lại trên MRI, siêu âm tim, X-quang ngực không tìm thấy khối u ở mạch máu ngoài tử cung, tim, phổi. Chẩn đoán trên giải phẫu bệnh cuối cùng là bệnh u cơ trơn nội mạch của tử cung. Sau 6 tháng theo dõi, bệnh nhân ổn định và chưa ghi nhận tái phát.

Kết luận: Bệnh u cơ trơn nội mạch là một trường hợp hiếm trong các khối u cơ trơn của tử cung. Khối u lạnh tính về mặt mô học nhưng bệnh nhân cần được tầm soát các vị trí khác để loại trừ di căn và theo dõi sát trên lâm sàng để phòng ngừa tái phát.

Từ khóa: Bệnh u cơ trơn nội mạch, u cơ trơn, tử cung.

SUMMARY

INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS OF THE UTERINE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Overview: Intravenous leiomyomatosis is an uncommon subtype of uterine smooth muscle tumors characterized by the formation of benign smooth muscle cells in the walls of blood vessels. There are less than 150 cases reported in the literature to date [2]. Although histology is benign, metastases can lead to serious morbidity and even death. We report a case of intravenous leiomyomatosis at an early stage with no metastases to other locations.

Case report: A 40-year-old female patient was admitted to the hospital because of abdominal pain and uterine bleeding. The ultrasound revealed uterine fibroids. On MRI, the mass suggested a degenerative uterine

¹Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Từ Dũ

²Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Từ Dũ

³University of Florida, Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine

⁴Bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Sen

Email: nguyenthisen2403@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

leiomyoma without excluding a sarcoma. The patient underwent a total hysterectomy and bilateral salpingectomy. Microscopically, tumors have benign histology, scattered with benign tissue masses in the lumen of blood vessels. Immunohistochemical staining showed positive CD34 in vascular endothelial cells and tumor margins. The tumor cells were positive for SMA and desmin, and low ki67 (<5%). There were no tumors in extrauterine blood vessels, heart, or lungs on MRI, echocardiography, and chest x-ray. The final histopathological diagnosis was intravenous leiomyomatosis. There was no recurrence or metastasis after 6 months of follow-up.

Conclusion: Intravenous leiomyomatosis (IVL) is a rare occurrence of uterine smooth muscle tumors. Preoperative IVL were usually misdiagnosed as uterine fibroids. The tumor is histologically benign but the recurrent rate is high with aggressive invading blood vessels. Therefore, the patient should be screened for other sites to rule out metastases and long-term follow-up to prevent a recurrence.

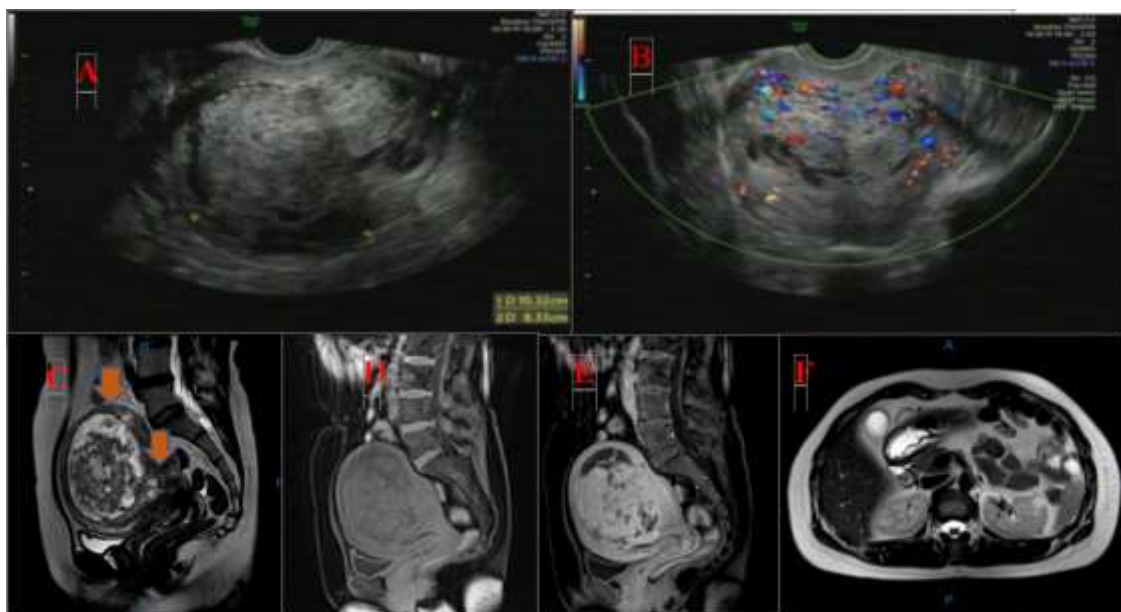
Keywords: Intravenous leiomyomatosis, leiomyoma, uterus.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U cơ trơn tử cung gặp ở 20-30% phụ nữ lớn hơn 35 tuổi. Một số thực thể hiếm gặp ngoài tử cung như: U cơ trơn di căn hoá (metastasizing leiomyoma), u cơ trơn lan toả phúc mạc (disseminated peritoneal leiomyomatosis), bệnh u cơ trơn nội mạch (intravenous leiomyomatosis), u cơ trơn kí sinh (parasitic leiomyoma) thường gây nhiều khó khăn trong chẩn đoán và điều trị [3]. Bệnh u cơ trơn nội mạch tử cung là tình trạng tăng sinh tế bào cơ trơn trong thành mạch máu có thể lan rộng ra tĩnh mạch chủ dưới, thậm chí tim. Tuy mô học lành tính nhưng các khối u này lại có biểu hiện ác tính khi di căn và có khả năng tái phát [6]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh cơ trơn nội mạch của tử cung hiếm gặp ở giai đoạn sớm chưa di căn đến các vị trí khác được nghĩ nhiều là khối sarcôm cơ trơn trên hình ảnh học.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân đã được thông báo và đồng thuận để công bố trường hợp này

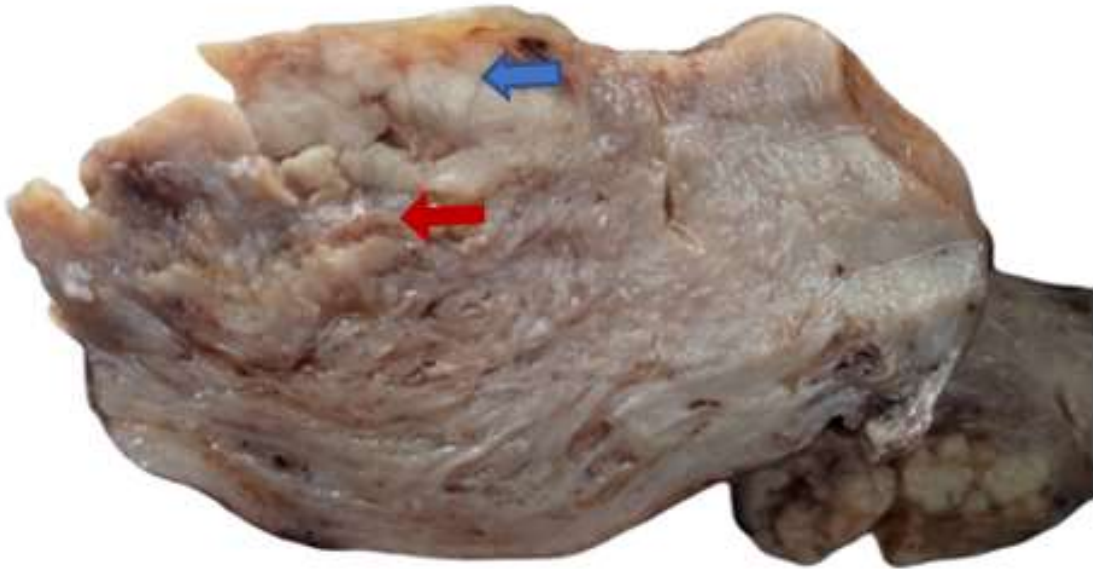


Hình 1

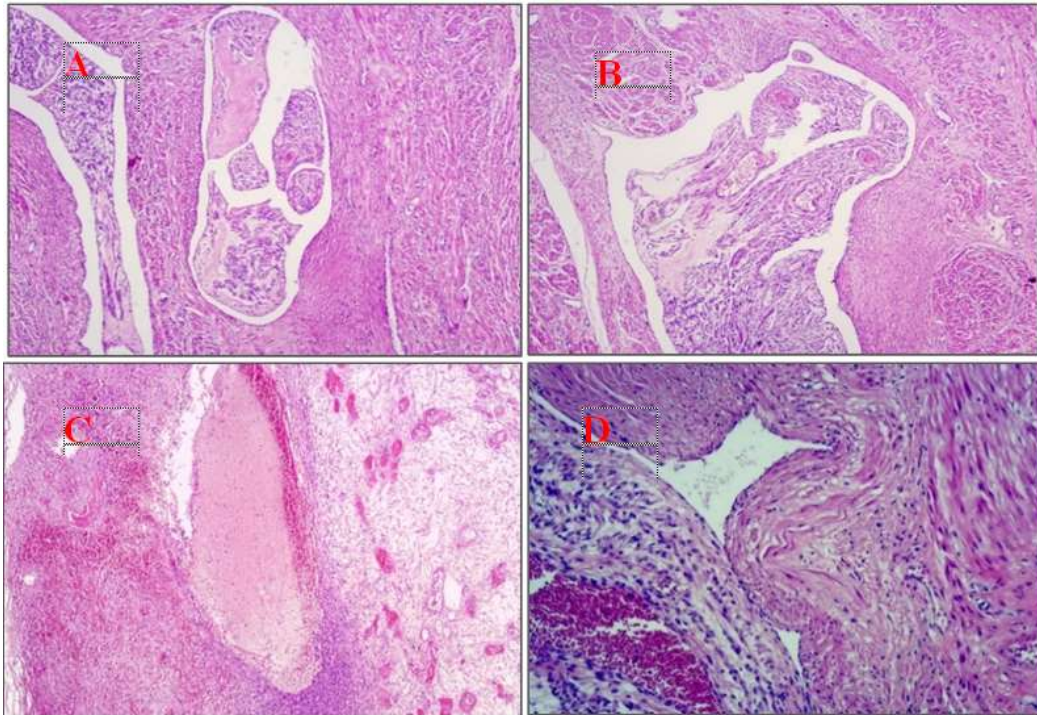
(A), (B) U cơ trơn nội mạch của tử cung trên siêu âm là khối phản âm hỗn hợp ở thành sau tử cung, tăng sinh mạch máu nhiều. (C), (D), (E) Trên MRI, khối choán chỗ thành trước tử cung, có tín hiệu thấp trên T2W, trung gian trên T1FS, và bắt thuốc tương phản mạnh, tại vài vị trí vỏ bao mất liên tục và mô u xâm lấn vào mô xung quanh (mũi tên). (F) Hiện không thấy hình ảnh các nốt tín hiệu bất thường mạch máu và tim.

Bệnh nhân nữ 40 tuổi, nhập viện vì đau bụng và rong huyết. Bệnh nhân đau bụng âm ỉ 1 tháng, khám phát hiện tử cung to. Siêu âm cho thấy ở thành sau tử cung niêm mạc đến thanh mạc có khối phản âm hỗn hợp kích thước 93x88x82 mm, không có hình ảnh sọc bóng lưng, tăng sinh mạch máu nhiều. MRI ghi nhận khối choán chỗ thành trước tử cung, khối u có bờ không rõ, mất liên tục vỏ bao và xâm lấn vào nơi xung quanh. Bệnh nhân

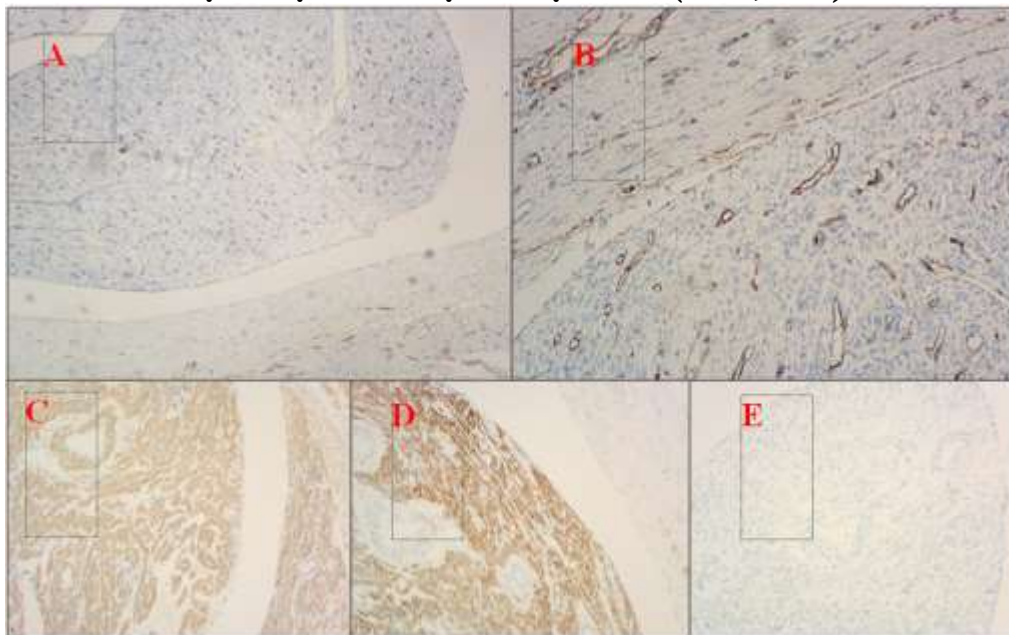
được phẫu thuật cắt tử cung và hai vòi trứng. Sau mổ bệnh phẩm được gửi đến khoa giải phẫu bệnh. Trên đại thể, cơ tử cung, niêm mạc và hai vòi trứng bình thường. Vách cơ tử cung có khối u kích thước # 120 mm, trắng đặc mềm, có giới hạn không rõ, có nhiều vùng xâm nhập vào vách cơ quanh khối u. Trên vi thể là u cơ trơn tăng sản lành tính và các u cơ trơn rải rác trong lòng mạch máu. Các tế bào u đồng dạng, không có phân bào, không có hoại tử. Khối u được nhuộm hoá mô miễn dịch với các dấu ấn Desmin, SMA, Ki67, CD34 ghi nhận CD34 dương tính ở thành tĩnh mạch và viền khối u, SMA và Desmin dương tính mạnh ở tế bào u, Ki67<5%. Chẩn đoán cuối cùng là bệnh u cơ trơn nội mạch của tử cung. Bệnh nhân tái khám và theo dõi trong vòng 6 tháng mà chưa ghi nhận tái phát.



Hình 2: U cơ trơn lạnh của tử cung (mũi tên xanh) và hình ảnh u cơ trơn nội mạch (mũi tên đỏ) với tăng sinh dạng nốt, có vùng hyaline hoá



Hình 3: (A), (B) U cơ trơn lành tính trong lòng mạch máu (H&E, x40). (C) Khối u có vài nơi xuất huyết, thoái hoá (H&E, x40). (D) Khối u tăng sinh mạch máu nằm trong lòng mạch được lót bởi nội mô mạch máu (H&E, x100)



Hình 4: Nhuộm hoá mô CD34, mạch máu và viền khối u dương tính với CD34 gợi ý nguồn gốc khối u có thể từ cơ trơn thành mạch (A) x40, (B)x100. (C) Tế bào u và tế bào cơ trơn dương tính mạnh với SMA. (D) Tế bào u dương tính với Desmin và thành mạch máu âm tính với Desmin. (E) Ki67 < 5%.

III. BÀN LUẬN

Bệnh u cơ trơn nội mạch tử cung là một hình thái khá hiếm gặp của u cơ trơn tử cung đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào cơ trơn lành tính bên trong thành mạch máu. Những khối này thường gặp ở phụ nữ trên 45 tuổi, một số ít trường hợp trẻ hơn 40 tuổi. Nguồn gốc của khối u chưa rõ. Có hai giả thiết được đưa ra. Một là khối u cơ trơn tử cung trước đó xâm lấn vào mạch máu. Giả thiết khác là các khối u này xuất phát từ thành mạch máu hệ tĩnh mạch [3],[5]. Khối u được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1896. Du và cộng sự ước tính khối u này chiếm xấp xỉ 0,097 % các khối u cơ trơn của đường sinh dục. Đa số các trường hợp được báo cáo thường ở giai đoạn muộn khi khối u đã lan đến tĩnh mạch và nhĩ phải. Một số trường hợp được báo cáo sau khi bệnh nhân đã cắt tử cung hoặc cắt u cơ trơn tử cung[7].

Triệu chứng lâm sàng thường là xuất huyết âm đạo bất thường hoặc đau vùng chậu, hầu hết bệnh nhân có khối u vùng chậu. Trong trường hợp này triệu chứng lâm sàng và siêu âm có thể chẩn đoán là một u cơ trơn lành của tử cung thoái hoá hoặc sarcôm cơ trơn. Khối u có thể lan theo tĩnh mạch tử cung hoặc tĩnh mạch buồng trứng đến tĩnh mạch chủ dưới trong 10% số trường hợp. Tắc nghẽn mạch máu thường không hoàn toàn. Tùy thuộc vào vị trí khối u, bệnh nhân có thể có các triệu chứng không đặc hiệu. Khi các khối u lan đến khoang nhĩ phải, bệnh nhân có thể đau ngực, khó thở hoặc các triệu chứng của suy tim thậm chí tử vong do sự tắc nghẽn cơ học[6].

Chẩn đoán và theo dõi dựa trên hình ảnh học là MRI, CT scan và siêu âm tim. MRI có ích khi khối u lan tràn ra tĩnh mạch chủ dưới và tim. Đối với các khối u nằm trong tĩnh mạch của tử cung như trong trường hợp này

chẩn đoán bằng MRI thật sự khó khăn. Trên hình ảnh học khối u được phân thành 4 giai đoạn. Khối u lan vào tĩnh mạch tử cung nhưng khu trú ở vùng chậu là giai đoạn 1. Khối u giai đoạn 2 khi lan ra khoang bụng nhưng không xâm lấn tĩnh mạch thận và chủ dưới. Khối u lan đến tĩnh mạch thận, tĩnh mạch chủ dưới hay nhĩ phải được xếp vào giai đoạn 3. Khối u ở giai đoạn 4 khi lan ra đến động mạch phổi hoặc di căn đến phổi [7]. Trường hợp của chúng tôi, khối u ở giai đoạn một vì chỉ phát hiện trong mạch máu của vách cơ tử cung.

Về mặt đại thể, bệnh u cơ trơn nội mạch là một sự tăng sinh dạng nốt hoặc dạng ngoằn ngoèo phức tạp bên trong lớp cơ trơn tử cung với sự lan rộng dạng xoắn vặn vào các tĩnh mạch của tử cung. Các khối u này có thể mềm, xốp hoặc chắc dai, màu trắng hồng hoặc xám. Ở mức vi thể, bệnh u cơ trơn nội mạch được tìm thấy trong các mạch máu lót bởi tế bào nội mô. Mô học của u cơ trơn nội mạch khá đa dạng, thậm chí trong cùng một khối các vùng có thể khác nhau. Một vài chỗ các tế bào tương tự như u cơ trơn lành tính, nhưng đa phần còn lại là vùng mô sợi hoặc hyaline hoá, thỉnh thoảng che lấp các tế bào cơ trơn. Các tế bào cơ trơn trong u cơ trơn nội mạch có thể biến đổi đa dạng như các u cơ trơn tử cung khác. Các khối u này cũng có khá nhiều mạch máu, nhiều khối u có nhiều mạch máu nhỏ và lớn tương tự như các u mạch máu. U cơ trơn giàu tế bào, không điển hình, dạng biểu mô đều được mô tả trong y văn, với độ ác tính và tiên lượng giống nhau. Nhuộm hoá mô miễn dịch, khối u thường dương tính với ER, PR, Desmin, âm tính hoặc dương tính khu trú với CD10, Ki67 < 5% [3].

Chẩn đoán phân biệt của bệnh u cơ trơn nội mạch tử cung gồm u cơ trơn tử cung

lành, sarcôm mô đệm độ thấp, sarcôm cơ trơn tử cung. Trong trường hợp này khối u hiện diện trong thành mạch máu, với các tế bào cơ trơn hình thoi đồng dạng xếp theo dạng bó, tế bào không dị dạng, không có phân bào, không hoại tử. Thành mạch máu và viên khối u dương tính với CD34, tế bào u dương tính với SMA và Desmin, Ki67 < 5% giúp xác định chẩn đoán.

Điều trị bệnh u cơ trơn nội mạc vẫn còn nhiều tranh cãi. Các khuyến cáo cho các giai đoạn đều cắt tử cung hoàn toàn và các vùng xâm nhập ra ngoài tử cung, một số trường hợp có thể bảo tồn khả năng sinh sản đối với phụ nữ trẻ. Phẫu thuật nội soi hay mổ hở có ý nghĩa như nhau. Một vài nghiên cứu đề nghị thêm xạ trị và liệu pháp hoóc-môn nhưng không có bằng chứng hiệu quả. Các phần còn lại của khối u có thể ổn định nhưng cũng có thể tái phát đặc biệt khi phụ nữ cắt tử cung không hoàn toàn [4]. Khi các khối u lan ra các mạch máu và tim, điều trị trở nên khó khăn. Biến chứng thường gặp là tử vong, xuất huyết do tăng sinh mạch máu quanh u, nhiễm trùng hoặc thuyên tắc.

IV. KẾT LUẬN

Chẩn đoán bệnh u cơ trơn nội mạc của tử cung ở giai đoạn sớm là cực kỳ khó khăn khi các triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu. Cần kết hợp giữa các bác sĩ phẫu thuật, chẩn đoán hình ảnh và bác sĩ giải phẫu bệnh để tối ưu hoá chẩn đoán cũng như điều trị theo dõi khối u này. Một khi các khối u ngoài tử cung nghi ngờ trên hình ảnh học, các bác sĩ phẫu thuật cần thăm sát và loại bỏ nhiều nhất có thể các tổn thương. Các bác sĩ giải phẫu bệnh cần khảo sát kỹ về đại thể và vi thể. Việc điều trị được cá thể hoá cho từng bệnh nhân phụ thuộc vào tuổi, vị trí và kích cỡ của khối

u. Sau phẫu thuật bệnh nhân cần được theo dõi sát để phát hiện di căn và tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Boavida FJ, Cabrera R, Santos F et al.** (2022). Benign Metastasizing Leiomyomatosis to the Skin and Lungs, Intravenous Leiomyomatosis, and Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata: A Series of Five Cases, The oncologist, 27(1),89-98. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyab019>
2. **Corbett GA, O'Gorman C, Kamran W** (2020). Intravenous leiomyomatosis: the first reported case of intraoperative intracaval embolisation of tumour to the right atrium, BMJ case reports, 13(3), e233341. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-233341>.
3. **Kurman RJ, Ellenson LH, Ronneet BM** (2019). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Springer, 7th ed, 557-558.
4. **Low HY, Zhao Y, Huang KS et al.** (2017). Intravenous leiomyomatosis of the uterus: A clinicopathological analysis of nine cases and literature review, Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, 56(3), 362–365. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.04.017>
5. **Mathey MP, Duc C, Huber D** (2021). Intravenous leiomyomatosis: Case series and review of the literature, International journal of surgery case reports, 85, 106-257. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106257>
6. **Yano M, Katoh T, Nakajima Y et al** (2020). Uterine intravenous leiomyomatosis with an isolated large metastasis to the right atrium: a case report, Diagn Pathol,15, 4. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0913-2>.
7. **Yu X, Fu J, Cao T, Huang L et al.** (2021). Clinicopathologic features and clinical outcomes of intravenous leiomyomatosis of the uterus: A case series. Medicine, 100(1), e24228. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002428>

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM VI THỂ UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG THEO PHÂN LOẠI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2020

Nguyễn Sào Trung¹, Phan Ngọc Trà My², Nguyễn Thị Sen²,
Phạm Huy Hòa², Nguyễn Hồng Thạnh², Hứa Thị Ngọc Hà¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô (UTBM) buồng trứng là một nhóm gồm nhiều loại tổn thương các đặc điểm tương đối khác nhau về nguồn gốc, diễn tiến, biểu hiện mô bệnh học, phân tử, tổn thương tiền ung, đáp ứng với hóa trị, và tiên lượng. Ở Việt Nam, không có nhiều báo cáo về các đặc điểm giải phẫu bệnh của nhóm bệnh này, nhất là hầu như chưa có báo cáo nào dựa trên bảng phân loại u mới nhất vào năm 2020 của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (ấn bản lần thứ 5).

Mục tiêu: xác định tỉ lệ và đặc điểm vi thể ung thư biểu mô buồng trứng theo phân loại khối u của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2020.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường ung thư biểu mô buồng trứng tại Bệnh viện Từ Dũ từ 1/4 đến 8/10/2020.

Kết quả: UTBM dịch trong độ cao thường có cấu trúc đặc, mức độ đa dạng nhân nhiều, mức độ phân bào cao và độ mô học cao; UTBM dịch trong độ thấp thường có cấu trúc nhú, mức độ đa dạng nhân ít, mức độ phân bào thấp và độ mô học phân bố đều ở mức thấp và trung gian;

UTBM dạng nội mạc tử cung thường có cấu trúc tuyến, hơn 1/2 trường hợp tế bào đa dạng mức độ trung bình, mức độ phân bào cao. UTBM tế bào sáng thường có cấu trúc đặc, nhân đa dạng nhiều, hoạt động phân bào mức thấp. UTBM dịch nhầy thường có cấu trúc nhú, thường xâm nhập dạng sang bên, nhân đa dạng mức độ trung bình đến nhiều, phân bào cao.

Kết luận: Ba loại ung thư biểu mô buồng trứng thường gặp nhất là UTBM tế bào sáng, UTBM dạng nội mạc tử cung và UTBM dịch trong độ cao. Các đặc điểm vi thể chính như cấu trúc mô bệnh học, đặc điểm nhân tế bào u, mức độ phân bào phân bố khác nhau giữa các phân nhóm UTBM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: Phân loại theo tổ chức y tế thế giới năm 2020, ấn bản thứ 5, vi thể, ung thư biểu mô buồng trứng

SUMMARY

HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF OVARIAN EPITHELIAL CARCINOMA SUBTYPE ACCORDING TO THE CLASSIFICATION OF WHO 2020

Background: Ovarian carcinoma is a group epithelial cancer with differences in origin, behavior, histopathological features, molecular characteristics, precancerous lesions, response to chemotherapy, and prognosis. In Vietnam, there are not many reports on the pathological features of this carcinoma, especially the report based on the latest tumor classification (in 2020, 5th edition) of the World Health Organization.

¹Bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh – ĐHY Dược TP. Hồ Chí Minh

²Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Từ Dũ Tp Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngọc Trà My

Email: pntramy1603@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

Objectives: To confirm the histopathologic features in ovarian epithelial carcinoma subtype

Materials and Methods: Cross - sectional descriptive study of ovarian carcinoma cases in Tu Du hospital from 1/4 to 8/10/2020.

Results: High grade serous carcinoma usually has solid pattern, marked nuclear pleomorphism, high mitotic rate; low grade serous carcinoma usually has papillary pattern, slight nuclear pleomorphism, high mitotic rate. Endometrial carcinoma usually has glandular pattern, high mitotic rate, half of cases has moderate nuclear pleomorphism. Clear cell carcinoma usually has solid pattern, marked nuclear pleomorphism, low mitotic rate, mucinous carcinoma usually has papillary pattern and expansile invasive pattern, moderate nuclear pleomorphism, high mitotic rate.

Conclusion: Three commonest subtypes of ovarian carcinoma are clear cell carcinoma, endometrial carcinoma and high grade serous carcinoma. The main histological features as predominant architectural pattern, cytological atypia, mitosis have statistically significant difference between subtypes of ovarian carcinoma.

Keywords: WHO classification 2020, 5th edition, histopathologic features, ovarian carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cấu trúc mô học của buồng trứng rất phức tạp, gồm nhiều thành phần, do đó, các bệnh lý ở buồng trứng cũng rất đa dạng về bản chất và nguồn gốc. Phân loại các khối u buồng trứng của Tổ chức Y tế Thế giới dựa trên cơ sở mô và phôi học của các tân sinh chia ra 4 nhóm lớn thường gặp nhất: u biểu mô, u tế bào mầm và u dây giới – mô đệm và u trung mô không đặc hiệu khác[5]. Trong đó, ung thư biểu mô buồng trứng thường gặp

và có tỷ lệ tử vong cao nhất [1,5]. Về mặt lâm sàng, ung thư biểu mô buồng trứng thường được xem là một loại bệnh nhưng trên phương diện bệnh học, đây là một nhóm gồm nhiều loại tổn thương ác tính của biểu mô với nguồn gốc, diễn tiến, biểu hiện mô bệnh học, phân tử, tổn thương tiền ung, đáp ứng với hóa trị, và tiên lượng riêng biệt. Theo phân loại các loại u buồng trứng của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2020, Ung thư biểu mô (UTBM) buồng trứng có 5 phân nhóm thường gặp nhất là: UTBM dịch trong độ cao, UTBM dịch trong độ thấp, UTBM dạng nội mạc tử cung, UTBM tế bào sáng và UTBM dịch nhầy. Phân loại này được dựa trên các tiêu chí mô bệnh học và bổ sung thêm các đặc điểm hóa mô miễn dịch nhưng không bắt buộc [5]. Ở Việt Nam, không có nhiều báo cáo về các đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô buồng trứng và nhất là báo cáo dựa trên phân loại khối u mới nhất của Tổ Chức Y Tế Thế Giới ở ấn bản thứ 5 năm 2020. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: “Khảo sát tỉ lệ và đặc điểm vi thể ung thư biểu mô buồng trứng theo phân loại khối u của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2020”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chí chọn mẫu

- Tất cả các trường hợp có đặc điểm mô bệnh học trên tiêu bản thường quy phù hợp với ung thư biểu mô buồng trứng trong thời gian nghiên cứu

- Đã có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch xác định ung thư biểu mô buồng trứng và loại ung thư biểu mô buồng trứng.

2.1.2. Tiêu chí loại trừ

• Thiếu thông tin lâm sàng (tuổi, giai đoạn bệnh).

• Kèm theo một loại ung thư khác ngoài buồng trứng hoặc nghi ngờ u thứ phát đến BT.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hàng loạt trường hợp.

2.3. Cỡ mẫu

Có 66 mẫu bệnh phẩm UTBM buồng trứng được nhập viện và điều trị tại Bệnh viện Từ Dũ từ 1/4 đến 8/10/2020. Dựa vào tiêu chuẩn loại trừ, có 9 trường hợp kèm theo một loại ung thư khác ngoài buồng trứng hoặc nghi ngờ ung thư di căn đến buồng trứng được loại khỏi nghiên cứu. 57 trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng được chọn vào nghiên cứu.

2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Các thông tin bao gồm năm sinh, chẩn đoán lâm sàng, chất bệnh phẩm được ghi nhận từ phiếu gửi bệnh phẩm.

- Các đặc điểm vi thể được ghi nhận khi quan sát các tiêu bản nhuộm H&E bằng kính hiển vi quang học (Olympus CX21 – quang trường thị kính FN = 18). Các đặc điểm vi thể chính gồm:

• Cấu trúc mô bệnh học chính là kiểu hình thái cấu trúc mô bệnh học phổ biến nhất trong khối u

○ Cấu trúc tuyến: kích thước đa dạng, đơn tầng hoặc đa tầng, lòng tuyến có thể chứa chất ái toan vô định hình, bọt bào, hồng cầu, có thể có vi nhú nhô vào lòng tuyến, có thể có hình tròn, hình bầu dục hoặc gấp góc, có thể hòa nhập, thông nối nhau, lưng đối lưng tạo thành cấu trúc tuyến phức tạp, dạng mê đạo, dạng sàng.

○ Cấu trúc nhú: tăng sinh tế bào u cùng với lõi sợi mạch máu, có thể không có lõi sợi mạch tạo hình ảnh vi nhú, có thể đơn giản hoặc phân nhánh phức tạp với độ dài, ngắn khác nhau

○ Cấu trúc đặc: các đám, mảng tế bào hoặc nhiều ổ tế bào

• Mức độ đa dạng nhân: Được phân loại dựa trên sự đa dạng về kích thước và hình dạng, phân bố chất nhiễm sắc, hạt nhân khi quan sát vùng u có mức độ không điển hình tế bào nặng nhất chiếm trên $\frac{1}{2}$ quang trường nhỏ (4x)

○ Ít: tế bào u có nhân bong, kích thước biến thiên ít, $<2:1$, tỉ số nhân:bào tương thấp, nhân không vón cục, hạt nhân không rõ

○ Trung bình: kích thước nhân đa dạng hơn, thay đổi từ $2:1$ đến $<4:1$, hình dạng nhân biến đổi trung bình, hạt nhân nhỏ, một vài nhân có chất nhiễm sắc co cụm, không có tế bào quái dị

○ Nhiều: kích thước nhân có độ biến thiên lớn $>4:1$, hình dạng nhân cũng đa dạng nhiều, tỉ số nhân:bào tương cao, hạt nhân to, rõ, ái toan, chất nhiễm sắc vón cục, màng nhân dày, nhân quái dị thường gặp

• Mức độ phân bào: Được phân loại dựa trên số lượng phân bào trên 10 quang trường lớn (QTL) (đường kính thị kính 18)

○ Thấp: 0-4 phân bào/10QTL

○ Vừa: 5-11 phân bào/10QTL

○ Cao: ≥ 12 phân bào/10QTL

• Độ mô học: Được phân loại theo hệ thống phân độ mô học của Shimizu – Silverberg[8] (Bảng 1). Riêng UTBM dịch nhầy được phân độ theo dạng xâm nhập (Bảng 2). Có 2 dạng xâm nhập: (1) Xâm nhập sang bên (expansile invasion): gồm cấu trúc tuyến có lưng đối lưng, chen chúc nhau và hầu như không có mô đệm, tạo ra một cấu trúc mê cung hoặc dạng sàng lớn; (2) Xâm nhập thâm nhập (infiltrative invasion) gồm cấu trúc tuyến không đều, các cụm tế bào hoặc các tế bào rời xâm nhập > 5 mm trong mô đệm kèm phản ứng mô đệm[4].

Bảng 1: Hệ thống phân độ mô học Shimizu-Silverberg cho ung thư biểu mô buồng trứng. “Nguồn: Silverberg SG, 2000” [8]

Điểm	Kiểu cấu trúc ưu thế	Độ đa dạng nhân	Số phân bào/10QTL
1	Tuyến	Ít	Thấp
2	Nhú	Trung bình	Vừa
3	Đặc	Nhiều	Cao

Tổng điểm: 9 điểm

○ Độ 1: 3-5 điểm.

○ Độ 2: 6-7 điểm.

○ Độ 3: 8-9 điểm.

Bảng 2: Hệ thống phân độ mô học dành cho UTBM dịch nhầy dựa trên dạng xâm nhập[4]

Độ mô học	Độ 1	Độ 2
Mô tả	Xâm nhập sang bên hoặc xâm nhập dạng thâm nhập $\leq 10\%$	Xâm nhập dạng thâm nhập $>10\%$

Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại khối u của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2020 dựa trên tiêu bản Hematoxyline Eosine (H&E) và kết quả hóa mô miễn dịch [2]; xếp loại giai đoạn theo FIGO 2014 (Bảng 3).

Bảng 3: Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2020

Loại mô bệnh học	Tiêu chuẩn chính	Tiêu chuẩn thêm vào (trong một số trường hợp)
UTBM dịch trong độ cao	U dịch trong có cấu trúc đặc, nhú, tuyến hoặc dạng sàng; nhân lớn, đa dạng (nhân biến đổi gấp > 3 lần); hoạt động phân bào cao	Biểu hiện hóa mô miễn dịch WT1, biểu hiện đột biến p53
UTBM dịch trong độ thấp	U dịch trong xâm nhập với các ổ nhỏ, tuyến, nhú hoặc vi nhú, nhú ngược; tế bào học không điển hình mức độ thấp (nhân biến đổi < 3 lần); hoạt động phân bào thấp	-
UTBM dịch nhầy	U dịch nhầy với tế bào học không điển hình và xâm nhập dạng sang bên (expansile) và/hoặc dạng thâm nhập, đường kính lớn nhất tối thiểu 5mm*.	
UTBM tế bào sáng	Cấu trúc kết hợp (dạng ống-tuyến, nhú và đặc) với tế bào dẹt hoặc hình lập phương bào tương sáng, ái toan, đầu đỉnh; nhân thường đồng dạng, phân bào thấp	Liên quan đến u sợi tuyến tế bào sáng; biểu hiện HNF1 β và Napsin A; WT1 và PR âm tính
UTBM dạng nội mạc tử cung	Cấu trúc xâm lấn dạng hòa nhập hoặc phá hủy, tuyến dạng nội mạc tử cung vài nơi có cấu trúc đặc	Biệt hóa gai, liên quan lạc nội mạc tử cung hoặc thành phần u tuyến nội mạc tử cung

- Số liệu nghiên cứu trong phiếu thu thập số liệu được nhập vào bảng tính để quản lý dữ liệu thô bằng EpiData 3.1. Sau đó dữ liệu thô được mã hóa thành các biến số để quản lý và phân tích bằng phần mềm thống kê Stata 13.0 và Excel cho Microsoft 365.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y Đức của Đại Học Y Dược TP. HCM, quyết định số 703/HĐĐĐ-ĐHYD ký ngày 12/10/2020.

Bảng 4: Đặc điểm mẫu nghiên cứu theo phân nhóm ung thư biểu mô buồng trứng [9]

Loại mô bệnh học	N (%)	Tuổi trung bình	FIGO I/II n (%)	Lan các cơ quan trong chậu n (%)	Lan các cơ quan ngoài chậu n (%)
UTBM dịch trong độ cao	13 (22,8%)	52	10 (76,9)	5 (38,5)	3 (23,1)
UTBM dịch trong độ thấp	4 (7)	37	4 (100)	0	0
UTBM dịch nhầy	8 (14)	35	8 (100)	0	0
UTBM tế bào sáng	17 (29,8)	51	15 (88,2)	1 (5,9)	2 (11,8)
UTBM dạng nội mạc tử cung	15 (26,3)	50	15 (100)	3 (20)	0
Tổng cộng	57	47,73	52 (91,2)	9 (15,8)	5 (8,8)
		P = 0,03*	0,260**	0,100**	0,260**

Tuổi nhỏ nhất của mẫu nghiên cứu là 18 tuổi và lớn nhất là 69 tuổi. Độ tuổi trung bình là $47,73 \pm 24,24$ tuổi, tuổi trung vị là 50 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 50-59 tuổi, chiếm 33,33% (19/57). Phân bố tuổi theo phân nhóm ung thư biểu mô buồng trứng được ghi nhận ở Bảng 4. Tuổi trung bình và phân nhóm mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ theo kiểm định Kruskal-Wallis.

Gần 70% các trường hợp có chẩn đoán trước mổ là ung thư buồng trứng, các trường hợp còn lại u nang buồng trứng hoặc nang

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu trên 57 trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng, phân bố tỉ lệ của chẩn đoán mô bệnh học dựa trên đánh giá tiêu bản H&E kết hợp với kết quả HMMD được ghi nhận ở Bảng 4. UTBM tế bào sáng thường gặp nhất, sau đó đến UTBM dạng nội mạc tử cung và UTBM dịch trong độ cao.

* kiểm định Kruskal-Wallis ** Fisher's exact
lạc nội mạc tử cung, hầu hết các trường hợp này đều được sinh thiết tức thì.

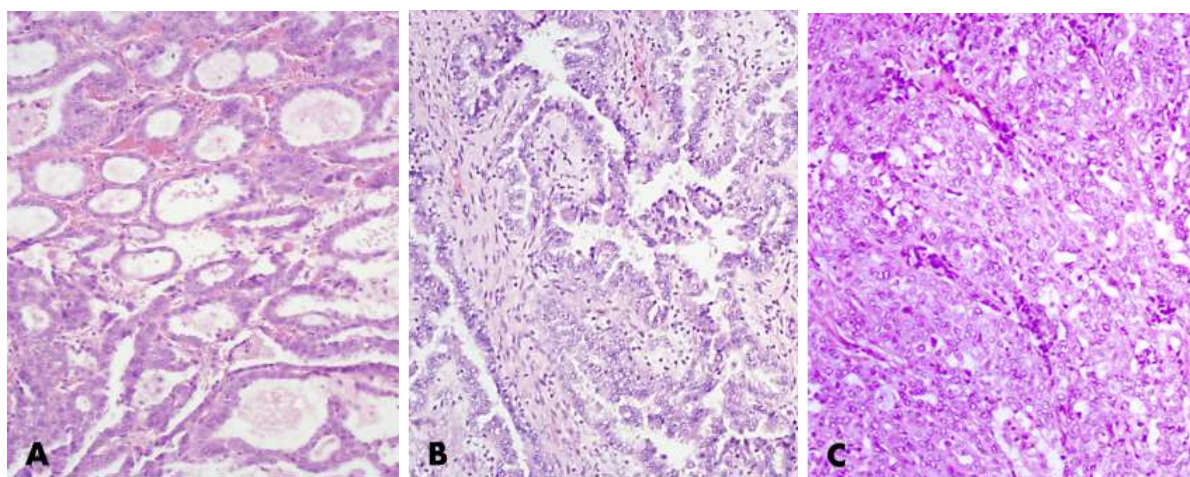
Không ghi nhận trường hợp di căn xa nào tại thời điểm chẩn đoán, hầu hết đều ở giai đoạn sớm (FIGO I/II), có 9 trường hợp lan đến các cơ quan trong chậu và 5 trường hợp lan đến các cơ quan ngoài chậu. Chi tiết về phân bố tỉ lệ giai đoạn FIGO 2014 và mức độ lan tràn u theo phân nhóm mô bệnh học được ghi nhận ở Bảng 1. Phân nhóm UTBM buồng trứng và giai đoạn theo FIGO 2014 khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) theo kiểm định Fisher's exact.

3.2. Đặc điểm vi thể

3.2.1. Cấu trúc mô bệnh học chính

Cấu trúc mô bệnh học chính là cấu trúc mô bệnh học được ghi nhận phổ biến nhất trong toàn bộ tiêu bản của khối u. Có 3 loại cấu trúc mô bệnh học chính gồm: cấu trúc tuyến, cấu trúc nhú và cấu trúc đặc (Hình 3). Cấu trúc tuyến thường gặp nhất trong UTBM

dạng nội mạc tử cung. Cấu trúc nhú thường gặp nhất trong UTBM dịch trong độ thấp. Cấu trúc đặc thường gặp trong UTBM dịch trong độ cao (Bảng 5). Kiểm định Fisher's exact với giá trị $<0,001$ cho thấy cấu trúc mô bệnh học chính và phân nhóm mô bệnh học khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Hình 3: Các dạng cấu trúc mô bệnh học của ung thư biểu mô buồng trứng

(A) cấu trúc tuyến (H&E, 10x, 20.18046 – Nguyễn Thị H.). (B) cấu trúc nhú (H&E, 10x, 20.16592 Đỗ Thị Cẩm V.). (C) Cấu trúc đặc: tế bào u sắp xếp thành dạng mảng, thâm nhập nhiều tế bào viêm và các “lỗ” nhỏ do thoái hóa tế bào (H&E, 10x, 20.15195 Hồ Thị N.).

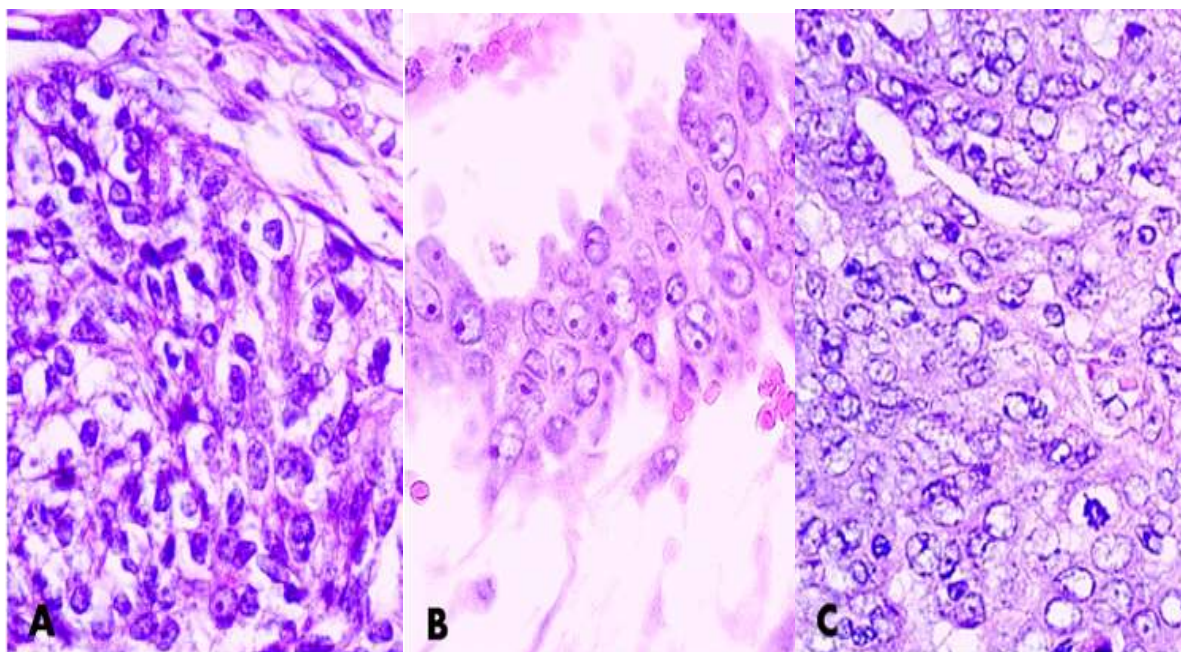
Bảng 5: Phân bố tỉ lệ các loại cấu trúc mô bệnh học chính

Loại UTBM Cấu trúc mô bệnh học	Dịch trong độ cao	Dịch trong độ thấp	Dịch nhầy	Tế bào sáng	Dạng nội mạc tử cung	Tổng
N	13	4	8	17	15	57
Tuyến	0	0	2 (25)	6 (35,3)	9 (60)	17 (29,8)
Nhú	2 (15,4)	4 (100)	6 (75)	3 (17,7)	4 (26,7)	19 (33,4)
Đặc	11 (84,6)	0	0	8 (47,1)	2 (13,3)	21 (36,8)

Giá trị Fisher's exact: 0,000

3.2.2. Mức độ đa dạng nhân

Mức độ đa dạng nhân được phân theo 3 mức độ: ít, trung bình, nhiều (Hình 4). Đa dạng nhân mức độ nhiều thường gặp ở loại ung thư biểu mô độ cao và ung thư biểu mô tế bào sáng (Bảng 6). Kiểm định Fisher's exact với giá trị $<0,01$ cho thấy mức độ đa dạng nhân và phân nhóm mô bệnh học khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Hình 4: Các mức độ đa dạng nhân của ung thư biểu mô buồng trứng

(A) đa dạng nhân mức độ ít (H&E, 40x, 20.10469 Võ Thị N.). (B) đa dạng nhân mức độ trung bình (H&E, 40x, 20.4104 Nguyễn Thị Cẩm V.). (C) đa dạng nhân mức độ nhiều (H&E, 40x, 20.33938 Nguyễn Thị Thu H.).

Bảng 6: Phân bố tỉ lệ mức độ đa dạng nhân theo phân nhóm ung thư biểu mô buồng trứng

Loại UTBM Mức độ đa dạng nhân	Dịch trong độ cao	Dịch trong độ thấp	Dịch nhầy	Tế bào sáng	Dạng nội mạc tử cung	Tổng
N	13	4	8	17	15	57
Ít	1 (7,7%)	2 (50%)	0	2 (11,8%)	5 (33,3%)	10 (17,5%)
Trung bình	1 (7,7%)	1 (25%)	4 (50%)	3 (17,7%)	7 (46,7%)	16 (28,1%)
Nhiều	11 (84,6%)	1 (25%)	4 (50%)	12 (70,6%)	3 (20%)	31 (54,4%)

Giá trị Fisher's exact: 0,006

3.2.3. Mức độ phân bào

Mức độ phân bào cao phổ biến nhất, chiếm 45,6% và gặp ở phân nhóm UTBM dịch trong độ cao, UTBM dịch nhầy, UTBM dạng NTMTC. Toàn bộ UTBM dịch trong độ cao đều ghi nhận có mức độ phân bào cao

(Bảng 7). Mức độ phân bào trong UTBM dịch trong độ thấp và UTBM tế bào sáng phân bố đều ở mức thấp và trung bình. Kiểm định Fisher's exact với giá trị $<0,001$ cho thấy mức độ phân bào và phân nhóm mô bệnh học khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 7: Phân bố tỉ lệ mức độ phân bào theo phân nhóm ung thư biểu mô buồng trứng

Loại UTBM Mức độ phân bào	Dịch trong độ cao	Dịch trong độ thấp	Dịch nhầy	Tế bào sáng	Dạng nội mạc tử cung	Tổng
N	13	4	8	17	15	57
Thấp	0	2 (50%)	1 (12,5%)	9 (52,9%)	4 (26,7%)	16 (28,1%)
Trung bình	0	2 (50%)	2 (25%)	8 (47,1%)	3 (20%)	15 (26,3%)
Cao	13 (100%)	0	5 (62,5%)	0	8 (53,3%)	26 (45,6%)

Giá trị Fisher's exact: 0,000

3.2.4. Dạng xâm nhập của ung thư biểu mô dịch nhầy

Trong 8 trường hợp UTBM dịch nhầy, đa số đều xâm nhập sang bên nhưng có 3 trường hợp cho thấy có xâm nhập dạng thâm nhập. Các trường hợp xâm nhập dạng thâm nhập đều không có tiền căn hay đồng mắc u ở vị trí khác. Đồng thời, các trường hợp này đều được nhuộm HMMD với CK7, CK20 và cho kết quả phù hợp với u nguyên phát tại buồng trứng.

3.2.5. Các đặc điểm vi thể khác

Nhìn chung các đặc điểm vi thể khác không có đặc điểm nào đặc trưng cho một phân nhóm của ung thư biểu mô buồng trứng cụ thể nào. Lạc nội mạc tử cung, lắng đọng calci đều hiện diện trong tất cả các phân nhóm UTBM. Chuyển sản và ung thư biểu mô tại chỗ của ống dẫn trứng (STIC) không ghi nhận ở các phân nhóm UTBM dịch trong độ thấp và UTBM dịch nhầy (Bảng 8).

Bảng 8: Các đặc điểm vi thể khác

Loại mô bệnh học	n	Lạc NMTC	Chuyển sản	Lắng đọng Calci	STIC
UTBM dịch trong độ cao	13	2 (15,4)	1 (7,69)	1 (7,69)	7 (53,85)
UTBM dịch trong độ thấp	4	1 (25)	0	3 (75)	0
UTBM dịch nhầy	8	1 (12,5)	0	2 (25)	0
UTBM tế bào sáng	17	7 (41,2)	1 (5,88)	4 (23,53)	0
UTBM dạng NMTC	15	7 (46,7)	6 (40)	1 (6,67)	1 (6,67)
Tổng	57	18 (31,6)	8 (14,04)	11 (19,3)	8 (14,04)
Fisher's exact		0,281	0,039	0,038	0,000

IV. BÀN LUẬN**4.1. Tỉ lệ phân bố các phân nhóm UTBM buồng trứng**

Tỉ lệ phân bố các phân nhóm UTBM BT của nghiên cứu này tương đối khác biệt so với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Đa số các nghiên cứu cho thấy phân nhóm UTBM chiếm tỉ lệ cao nhất là UTBM dịch trong độ cao, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận được phân nhóm UTBM phổ biến

nhất có tỷ lệ cao nhất là UTBM tế bào sáng (29,8%) và UTBM dạng NMTC (26,3%) tiếp đến là UTBM dịch trong độ cao (22,8%). Sự khác biệt này có thể lý giải do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện với cỡ mẫu nhỏ, kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Kobel M. [37]. Ngoài ra, nghiên cứu này khác với các nghiên cứu khác ở điểm nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện phụ sản chứ không phải ở bệnh viện đa khoa và

thời gian lấy mẫu tương đối ngắn trong khi đa số các nghiên cứu đều chọn mẫu trong khoảng thời gian trên 1 năm. Trong nghiên cứu này, 2 loại phân nhóm chiếm tỉ lệ thấp nhất là UTBM dịch nhầy và UTBM dịch trong độ thấp (lần lượt là 14% và 7%), tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [5],[6],[7].

4.2. Đặc điểm cấu trúc mô bệnh học

Đặc điểm cấu trúc mô bệnh học ghi nhận được tương đối phù hợp với y văn. Theo Silverberg SG và cs [8], việc nhận định cấu trúc mô bệnh học hiện diện nhiều nhất trong khối u tương đối dễ dàng và có độ lặp lại cao; đặc điểm nhân có giá trị tiên lượng ở giai đoạn sớm và cả giai đoạn muộn. Theo Longrace AT và cs. [7], một trong các đặc điểm để phân biệt UTBM dịch trong độ cao và độ thấp là đặc điểm nhân. Nhân tế bào UTBM dịch trong độ thấp tương đối đồng dạng, hoặc có mức đa dạng nhân từ ít đến trung bình ($<3:1$), trong khi UTBM dịch trong độ cao có mức độ đa dạng nhân cao hơn với tỉ số $\geq 3:1$, chất nhuộm sắc không đều, tương đương với mức độ đa dạng nhân từ trung bình đến nhiều của hệ thống Shimizu – Silverberg [8].

Nghiên cứu này ghi nhận 2 nhóm mức độ phân bào: nhóm mức độ phân bào cao gồm UTBM dịch trong độ cao, UTBM dịch nhầy và UTBM dạng nội mạc tử cung; nhóm mức độ phân bào thấp-trung bình gồm UTBM dịch trong độ thấp và UTBM tế bào sáng. Kết quả này khá phù hợp với ghi nhận của nhiều y văn [6,7].

Mỗi phân nhóm UTBM buồng trứng có thể sử dụng hệ thống phân độ khác nhau. Hệ thống phân độ mô học của Shimizu – Silverberg [8] thường được sử dụng trong nhiều nghiên cứu cũng như cho thấy có tương quan với tỉ lệ sống còn 5 năm và tiên đoán di căn hạch [7,8]. Hệ thống phân loại

này được phát triển dựa trên hệ thống phân độ mô học Nottingham của UTBM tuyến vú và sử dụng ba thông số: kiểu cấu trúc chính, độ đa dạng nhân và mức độ phân bào, mỗi tham số được đánh giá trên thang điểm 1-3. Đối với phân nhóm UTBM dịch nhầy, chưa có sự thống nhất sử dụng hệ thống phân loại độ mô học nào, ngay cả TCYTTG [5] không đề cập đến bất kì hệ thống phân độ mô học nào đối với UTBM dịch nhầy. Tuy nhiên, hệ thống phân loại theo dạng xâm nhập của UTBM dịch nhầy có ý nghĩa về mặt tiên lượng và điều trị ở giai đoạn sớm [3]. Cấu trúc xâm nhập dạng thâm nhập cùng với cấu trúc phát triển dạng nốt là những đặc điểm nghi ngờ u thứ phát [7]. Các trường hợp xâm nhập dạng thâm nhập trong nghiên cứu này có nhiều đặc điểm phù hợp với u nguyên phát tại buồng trứng bao gồm cả kết quả HMMD với CK7, CK20. Tuy nhiên, do nhiều nguyên nhân, phòng xét nghiệm của chúng tôi không thể khảo sát biểu hiện của các dấu ấn như β -catenin, CDX2, SATB2, SMAD4 để có thêm bằng chứng mạnh hơn ủng hộ cho u nguyên phát tại buồng trứng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu các đặc điểm vi thể trên 57 trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng được phân loại theo hệ thống khối u của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2020, chúng tôi nhận thấy ba loại thường gặp nhất là UTBM tế bào sáng, UTBM dạng nội mạc tử cung và UTBM dịch trong độ cao. Các đặc điểm vi thể chính như cấu trúc mô bệnh học (gồm cấu trúc tuyến, cấu trúc nhú và cấu trúc đặc) đặc điểm nhân tế bào u, mức độ phân bào phân bố khác nhau giữa các phân nhóm UTBM, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đa số các trường hợp UTBM dịch nhầy đều có dạng xâm nhập sang bên.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí để thực hiện đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Hoàng Anh Thư, Âu Nguyệt Diệu, Hứa Thị Ngọc Hà, và cs** (2016), “Biểu hiện protein WILM'S tumor (WT-1) và thụ thể estrogen (ER) trong carcinôm buồng trứng”, Tạp chí Y Dược Học - Trường Đại học Y Dược Huế, Số đặc biệt, tr. 56-62.
2. **Trần Trung Toàn, Tạ Văn Tờ** (2017), “Đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô buồng trứng theo phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 2014”, Tạp chí Y Học TPHCM, 21(4), tr. 96-103.
3. **Babaier A, Ghatage P** (2020), “Mucinous Cancer of the Ovary: Overview and Current Status”, Diagnostics (Basel), 10(1), pp. 52.
4. **Busca A, Nofech-Mozes S, Olkhov-Mitsel E, et al** (2019), “Histological grading of ovarian mucinous carcinoma—an outcome-based analysis of traditional and novel systems”, Histopathology, 77(1), pp. 26-34.
5. **Cheung AN, Ellenson LH, Gilks CB, et al** (2020), “Tumours of the ovary”, Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4, pp. 31-167.
6. **Katzenberg J, Roma AA** (2019), “Ovarian Endometrioid and Clear-Cell tumors”, Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 2, Science Press & Springer Nature Singapore, Singapore, pp. 173-202.
7. **Longacre AT, Gilks BC** (2021), “Epithelial Neoplasms of the Ovary”, Gynecologic pathology a volume in the series Foundations in Diagnosis Pathology, 2e, Elsevier, Philadelphia, pp. 577-642.
8. **Silverberg SG** (2000), “Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal”, Int J Gynecol Pathol, 19, pp. 7–15.
9. **WHO Classification of Tumours Editorial Board** (2020), Female Genital Tumours, 5th Edition. Wordl Health Organization.

PHÂN LOẠI UNG THƯ CỔ TỬ CUNG THEO WHO 2020

Dương Thanh Tú¹, Thái Anh Tú², Trương Thị Ngọc Hân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm tuổi và mô bệnh học của ung thư cổ tử cung đồng thời phân loại mô bệnh học ung thư cổ tử cung theo Tổ chức Y tế Thế giới 2020.

Đối tượng, phương pháp: Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu gồm 107 trường hợp được chẩn đoán ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2021.

Kết quả: Tỷ lệ carcinôm tế bào gai là 69,2%, carcinôm tuyến 21,5%, carcinôm thần kinh nội tiết là 4,7%, carcinôm gai tuyến là 4,7%, loại khác 0%. 91,9% carcinôm tế bào gai liên quan HPV; 8,1% carcinôm tế bào gai không liên quan HPV. Tỷ lệ carcinôm tuyến liên quan HPV là 82,6 %, trong đó chủ yếu là carcinôm tuyến thông thường (73,9%). Carcinôm tuyến không liên quan HPV chiếm 17,4% gồm carcinôm tuyến dạng dạ dày, carcinôm tuyến tế bào sáng và carcinôm tuyến dạng nội mạc.

Kết luận: Ung thư cổ tử cung thường gặp là carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến ít phổ biến hơn. Tuy nhiên tỷ lệ carcinôm tuyến đang gia

tăng đáng kể, đặc biệt là carcinôm tuyến không liên quan HPV. p16 là dấu ấn HMMD có thể đại diện để phân loại ung thư cổ tử cung liên quan hay không liên quan HPV ở nhóm carcinôm tế bào gai và một số trường hợp cần thiết cho phân loại của carcinôm tuyến.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, phân loại WHO 2020

SUMMARY

CLASSIFICATION OF CERVICAL UTERUS CANCER ACCORDING TO WHO 2020

Objective: to analyze the age and histopathologic features of cervical cancer as well as to classify histopathologic cervical cancer according to WHO 2020.

Methods: a cross- sectional study with 107 cases of cervical cancer diagnosed at Pathology Department of Oncology Hospital at Ho Chi Minh city from 01/2021 to 12/2021

Results: The rate of squamous cell carcinoma is 69.2%, adenocarcinoma 21.5%, neuroendocrine carcinoma 4.7%, adenosquamous carcinoma 4.7%, 0% others. 91.9% squamous cell carcinoma is HPV-associated, 8.1% is HPV-independent. Adenocarcinoma has 82.6% HPV-associated, most is usual type. The rate of adenocarcinoma HPV-independent is 17.4% composed of adenocarcinoma, clear cell type, adenocarcinoma gastric type, adenocarcinoma endometriod type.

Conclusions: Cervical cancer is usually squamous cell carcinoma; less often, it is adenocarcinoma. However, it has become increasing adenocarcinoma, particularly independent HPV type. Almost cervical

¹Bộ môn Mô phôi-Giải Phẫu Bệnh, Trường Đại học Y Dược Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Thành phố HCM

³Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, Thành phố Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thị Ngọc Hân

Email: ngochanqnybhue@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.08.2022

Ngày phản biện khoa học: 18.09.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

squamous cell carcinomas are HPV-associated, HPV-independent SCCs are rare. p16 immunohistochemistry is an acceptable surrogate biomarker to classify HPV-associated and HPV-independent SCCs and several adenocarcinoma.

Keywords: Cervical cancer, WHO 2020 classification

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là bệnh lý chiếm hàng đầu trong các ung thư sinh dục nữ. Hiện nay nhờ các chương trình tiêm phòng vắc xin, sàng lọc ung thư, tỷ lệ ung thư cổ tử cung đã giảm đáng kể nhưng vẫn còn ở mức cao. Theo ước tính được công bố bởi GLOBOCAN, trên thế giới có khoảng 604.127 trường hợp ung thư cổ tử cung và 341.831 trường hợp tử vong do căn bệnh này trong năm 2020. Phân loại ung thư cổ tử cung của Tổ chức y tế thế giới năm 2020 khác các phiên bản trước (phiên bản năm 2014, 2003) là phân chia ung thư cổ tử cung trên cơ sở liên quan hoặc không liên quan với HPV [4], [5]. Sự thay đổi này cho phép đánh giá chính xác hơn vai trò của xét nghiệm HPV trong các chương trình sàng lọc cũng như vai trò của tiêm phòng HPV. Hầu hết các carcinôm tế bào gai ở cổ tử cung đều liên quan với HPV. Carcinôm tế bào gai liên quan đến HPV và không liên quan HPV không thể được phân biệt một cách đáng tin cậy dựa trên cơ sở hình thái học đơn thuần. Do đó, nhuộm miễn dịch p16 và / hoặc xét nghiệm HPV được coi là tiêu chí thiết yếu, bắt buộc để phân loại. Tuy nhiên không phải phòng xét nghiệm Giải Phẫu Bệnh nào cũng có đầy đủ các xét nghiệm này nên chẩn đoán carcinôm tế bào gai không đặc hiệu (not otherwise specified - NOS) được đặt ra như là một giải pháp thay thế có thể chấp nhận được khi các phương tiện cần thiết để phân

biệt liên quan hay độc lập HPV không có sẵn. Khác với carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến liên quan HPV và không liên quan HPV ở cổ tử cung phần lớn có thể được phân biệt dựa trên hình thái đơn thuần ở đa số các trường hợp. P16 và / hoặc xét nghiệm HPV chỉ cần được thực hiện khi các đặc điểm hình thái không cho phép phân biệt chính xác [2], [5]. Hệ thống phân loại ung thư cổ tử cung năm 2020 của Tổ chức y tế thế giới còn khá mới, tại Việt Nam chưa được áp dụng rộng rãi, chưa tìm thấy công trình nghiên cứu nào về phân loại ung thư cổ tử cung theo phân loại này. Vì lý do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm góp phần ứng dụng hệ thống phân loại này vào hỗ trợ chẩn đoán ung thư cổ tử cung, và định hướng phát triển điều trị theo đúng hướng sinh bệnh học của nó và kết hợp ứng dụng sinh học phân tử trong tương lai. Mục tiêu của nghiên cứu này gồm: (1) khảo sát đặc điểm tuổi và mô bệnh học của ung thư cổ tử cung; (2) phân loại mô bệnh học ung thư cổ tử cung theo Tổ chức Y tế Thế giới 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

107 trường hợp được chẩn đoán ung thư cổ tử cung tại bệnh viện Ung Bướu Hồ Chí Minh từ tháng 01/2021 đến 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- U nguyên phát ở cổ tử cung
- Chẩn đoán xác định là ung thư cổ tử cung trên giải phẫu bệnh
- Có bệnh phẩm, khối nén, tiêu bản đủ tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại mô bệnh học theo WHO năm 2020 và xếp độ mô học, khối vùi nén còn mô u đủ để thực hiện thêm hóa mô miễn dịch (HMMD)/khảo sát thêm tiêu bản mô bệnh học.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Ca bệnh bị thất lạc thông tin lâm sàng
- Bệnh nhân ung thư đa cơ quan

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

Các bước tiến hành:

Thu thập thông tin: Tuổi, vị trí tổn thương, kích thước tổn thương từ phiếu gửi mẫu xét nghiệm khoa Giải Phẫu Bệnh.

Chuẩn bị mẫu mô

Bệnh phẩm sinh thiết hoặc phẫu thuật được cố định trong formol 10% đệm trung tính, sau đó được xử lý mô, vùi nén, nhuộm H&E và đọc bằng kính hiển vi quang học.

Tất cả các mẫu nghiên cứu được nhuộm hóa mô miễn dịch p16 bằng máy nhuộm tự động BenchMark của Ventana.

Kháng thể được sử dụng

Kháng thể đơn dòng CIN tec® p16 Histology (clone E6H4 của Roche). Mô chứng dương: mẫu mô carcinôm tế bào gai cổ tử cung.

Đánh giá biểu hiện p16 của ung thư biểu mô cổ tử cung theo tiêu chuẩn LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) và Sano 1998: Tiêu chuẩn đánh giá dương tính liên

quan đến HPV là p16 phải bắt màu nhân, bào tương lan tỏa ở hơn 80% tế bào khối u với cường độ bắt màu mạnh [3], [7].

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel, phiên bản 16.52. Dữ liệu sau khi được mã hóa được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 26.

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Dược TP.HCM xét duyệt và thông qua số 69/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 19/01/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 107 trường hợp, trong đó 27 trường hợp là mẫu bấm sinh thiết cổ tử cung, 80 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật. Chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 24 tuổi, lớn nhất là 80 tuổi và tuổi trung bình là $51,3 \pm 11$ tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40-59 tuổi (59,8%). Kích thước u trung bình $2,9 \pm 1,1$ cm, nhỏ nhất là 0,5cm, lớn nhất là 7cm.

3.2. Phân loại mô bệnh học ung thư cổ tử cung

Bảng 1. Phân loại mô bệnh học ung thư cổ tử cung

Loại mô học	n	%
Carcinôm tế bào gai	74	69.2
Carcinôm tuyến	23	21.5
Carcinôm gai tuyến	5	4.7
Carcinôm TKNT	5	4.7
Khác	0	0
Tổng	107	100.0

Trong 107 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhóm carcinôm tế bào gai là cao nhất, chiếm 69,2%, tiếp đến là carcinôm tuyến chiếm 21,5%, carcinôm gai tuyến 4,7%, carcinôm thần kinh nội tiết chiếm 4,7%, loại khác 0%.

3.3. Phân loại ung thư cổ tử cung theo WHO 2020**Bảng 2. Phân loại carcinôm tế bào gai theo WHO 2020**

Loại mô học	Gai không sừng hóa (KSH)		Gai sừng hóa (SH)		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không liên quan HPV	4	5,4	2	2,7	6	8,1
Liên quan HPV	52	70,3	16	21,6	68	91,9
Tổng	56	75,7	18	24,3	74	100

Phép kiểm Fisher $p = 0,629 > 0,05$

Phân loại theo dấu ấn p16, nghiên cứu có 8,1% carcinôm tế bào gai không liên quan HPV, 91,9% carcinôm tế bào gai liên quan HPV. Trong nhóm carcinôm tế bào gai không sừng hóa tỷ lệ không liên quan HPV là 11,1%, trong nhóm carcinôm tế bào gai không sừng hóa tỷ lệ này là 7,1%. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm carcinôm tế bào gai sừng hóa và carcinôm tế bào gai không sừng hóa trong mối liên quan với HPV ($p = 0,629 > 0,05$).

Bảng 3. Phân loại carcinôm tuyến theo WHO 2020

Loại mô học	Tuyến thông thường	Tuyến dạng ruột	Tuyến chế nhầy đa tầng	Tuyến tế bào sáng	Tuyến dạng dạ dày	Tuyến dạng nội mạc	Tổng
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Không liên quan HPV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)
Liên quan HPV	17 (73,9%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	19 (82,6%)
Tổng	17 (73,9%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	23 (100%)

Phép kiểm Fisher $p = 0,001 < 0,05$

Phân loại carcinôm tuyến liên quan HPV hay không liên quan HPV chủ yếu dựa vào mô học, chỉ có 1 trường hợp carcinôm tuyến dạng dạ dày, 1 trường hợp carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung là cần sử dụng dấu ấn p16. Có 17,4% carcinôm tuyến không liên quan HPV; 82,6% carcinôm tuyến liên quan HPV. Nhóm carcinôm tuyến không liên quan HPV gồm carcinôm tuyến tế bào sáng, carcinôm tuyến dạng dạ dày và carcinôm tuyến dạng nội mạc. Nhóm liên quan HPV

chủ yếu là carcinôm tuyến thông thường (73,9%).

100% trường hợp carcinôm gai tuyến dương tính mạnh, lan tỏa với p16. Điều đó có nghĩa là 100% carcinôm gai tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi có liên quan HPV. Carcinôm thần kinh nội tiết không có khuyến cáo phân loại liên quan, không liên quan HPV.

3.4. Phân bố độ mô học ở nhóm carcinôm liên quan HPV và không liên quan HPV

Bảng 4. Phân bố độ mô học ở nhóm carcinôm liên quan HPV và không liên quan HPV

Độ mô học	Carcinôm không liên quan HPV	Carcinôm liên quan HPV	Tổng
1	0	8	8
2	6	57	63
3	4	27	31
Tổng	10	92	102

Phép kiểm Fisher $p = 0,769 > 0,05$

Độ mô học ở nhóm carcinôm không liên quan HPV chủ yếu là độ 2 và 3, ở nhóm liên quan HPV phân bố ở 3 nhóm độ 1,2,3. Độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở 2 nhóm (61,8%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ mô học ở 2 nhóm carcinôm liên quan và không liên quan HPV ($p = 0,769 > 0,05$).

3.5. Đặc điểm tuổi và loại mô học liên quan, không liên quan HPV

Bảng 5. Đặc điểm tuổi và loại mô học liên quan, không liên quan HPV

Loại mô học			Không liên quan HPV	Liên quan HPV	Tổng
Nhóm tuổi	20-29	n (%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
	30-39	n (%)	1 (1%)	14 (13,7%)	15 (14,7%)
	40-49	n (%)	2 (2%)	27 (26,5%)	29 (28,4%)
	50-59	n (%)	1 (1%)	31 (30,4%)	32 (31,4%)
	60-69	n (%)	4 (3,9%)	13 (12,7%)	17 (16,7%)
	≥70	n (%)	2 (2%)	6 (5,9%)	8 (7,8%)
Tổng			10 (9,8%)	92 (90,2%)	102 (100%)

Phép kiểm Fisher $p = 0,132 > 0,05$

Carcinôm không liên quan HPV phân bố chủ yếu ở nhóm tuổi 60-69 (25%). Carcinôm liên quan HPV phân bố chủ yếu ở nhóm tuổi 50-59 (33,7%). Tuy nhiên không có sự khác biệt về phân bố nhóm tuổi ở nhóm liên quan và không liên quan HPV.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $51,3 \pm 11$ tuổi, khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước về ung thư cổ tử cung của Huỳnh Giang Châu (2016) là $52 \pm 10,2$ tuổi, nghiên cứu của Đoàn Văn Khương (2015) là $50,4 \pm 8,9$ tuổi [0] và dịch tễ học tuổi theo phân loại WHO 2020 là 51 tuổi [5]. Các nghiên cứu nước ngoài về ung thư cổ tử cung như nghiên cứu của Hinda Sarwath và cộng sự (2017) tuổi trung bình là $54,2 \pm 13$ tuổi [8], nghiên cứu của Kalyani

(2020) là $54,3 \pm 12$ tuổi [6]. Nhóm tuổi thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên đều là 40-49 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, cao nhất là độ tuổi sắp mãn kinh, sau đó lại giảm ở nhóm tuổi sau mãn kinh.

Đặc điểm mô bệnh học

Tỷ lệ carcinôm tế bào gai trong nghiên cứu của chúng tôi (69,2%), thấp hơn trong nghiên cứu của Đoàn Văn Ngọc (77,1%) và thấp hơn trong phân loại của WHO 2020 (80-90%). Tỷ lệ carcinôm tuyến là 21,5%, cao hơn so với nghiên cứu của Đoàn Văn Ngọc

(15,6%) và không khác biệt so với phân loại WHO 2020 là khoảng từ 10-25%. Nghiên cứu của Amelie de Gregorio (2019), tỷ lệ carcinôm tế bào gai là 73,6%, carcinôm tuyến là 18,1%, các loại khác là 8,3% [4]. Theo WHO, nhờ vai trò của sàng lọc và phát hiện sớm được các tổn thương tiền ung thư của tế bào gai, nên tỷ lệ carcinôm tế bào gai có xu hướng giảm xuống, tỷ lệ carcinôm tuyến đang có xu hướng tăng. Các xét nghiệm sàng lọc ung thư cổ tử cung như Pap smear, Thin prep hiệu quả trên loại tổn thương tiền ung thư của carcinôm tế bào gai hơn là carcinôm tuyến [2], [8].

Phân loại mô học ung thư cổ tử cung theo WHO 2020

Hiện trong nước chưa có nghiên cứu nào phân loại ung thư cổ tử cung theo WHO 2020, các nghiên cứu nước ngoài cũng còn ít. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ carcinôm tế bào gai liên quan HPV chiếm tỷ lệ 91,9%. Theo phân loại WHO 2020 thì tỷ lệ này >90-95% [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ carcinôm tuyến không liên quan HPV chiếm 17,4%, gồm carcinôm tuyến tế bào sáng chiếm 8,7%, carcinôm tuyến dạng dạ dày 4,3%, carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung 4,3%. Theo WHO 2020, tỷ lệ carcinôm tuyến không liên quan HPV khoảng 15 đến 20%, carcinôm tuyến tế bào sáng, carcinôm tuyến dạng dạ dày, dạng nội mạc tỷ lệ lần lượt là 4%, 10%, 1% carcinôm tuyến [5]. Nghiên cứu của Đoàn Văn Khương phân loại theo WHO 2003 nên không có phân loại carcinôm tuyến dạng dạ dày, và vẫn còn carcinôm tuyến thanh dịch. Trong phân loại WHO 2020 carcinôm tuyến thanh dịch nguyên phát ở cổ tử cung không còn tồn tại. Carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung nguyên phát tại cổ tử cung rất hiếm và cần trọng trong chẩn đoán khi chỉ có sự hiện

diện mô học carcinôm tuyến cổ tử cung nghèo chất nhầy [5].

Việc phân loại carcinôm tuyến liên quan hay không liên quan HPV phần lớn dựa vào đặc điểm mô bệnh học, chỉ một phần nhỏ cần dùng dấu ấn 16. Carcinôm tế bào sáng không liên quan HPV, tuy nhiên vẫn có thể biểu hiện dương tính mạnh, lan tỏa với p16. Carcinôm tuyến dạng dạ dày, carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung, carcinôm tuyến dạng trung thận hầu hết âm tính hoặc dương tính yếu, khu trú với dấu ấn p16 [5].

Mối liên quan giữa đặc điểm tuổi và mô bệnh học ung thư cổ tử cung theo phân loại WHO 2020

Carcinôm tuyến không liên quan HPV phân bố ở nhóm tuổi từ 30-69 nhưng chủ yếu ở nhóm tuổi 60-69 (25%), là độ tuổi sau mãn kinh. Carcinôm tuyến liên quan HPV phân bố chủ yếu ở nhóm tuổi 40-59 (56,9%), là độ tuổi tiền mãn kinh. Tuy nhiên không có sự khác biệt về phân bố nhóm tuổi ở nhóm liên quan và không liên quan HPV. Các nghiên cứu của Sarwath và cộng sự cũng như nghiên cứu của Kalyani và cộng sự cũng không tìm thấy mối liên quan giữa đặc điểm tuổi và mối liên hệ với HPV [6], [8].

Mối liên quan giữa loại mô học ung thư cổ tử cung và độ mô học

Độ mô học ở nhóm không liên quan HPV chủ yếu là độ 2 và 3. Độ mô học ở nhóm liên quan HPV phân bố ở 3 nhóm độ 1,2,3. Độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở 2 nhóm (61,8%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ mô học ở 2 nhóm carcinôm liên quan và không liên quan HPV. Nghiên cứu của Đoàn Văn Khương về carcinôm tuyến cổ tử cung, độ mô học chiếm tỷ lệ cao nhất cũng là độ 2 với tỷ lệ 47,7% [1]. Trong nghiên cứu của Sarwath và cộng sự cũng như nghiên cứu của Kalyani và cộng sự cũng

không tìm thấy mối liên quan giữa độ mô học và loại mô học ung thư cổ tử cung liên quan hay không liên quan HPV [6], [8].

V. KẾT LUẬN

Ung thư cổ tử cung thường gặp là carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến ít phổ biến hơn. Tuy nhiên tỷ lệ carcinôm tuyến đang gia tăng đáng kể, đặc biệt là carcinôm tuyến không liên quan HPV. Phần lớn carcinôm tế bào gai là liên quan HPV, chỉ có 1 tỷ lệ nhỏ không liên quan HPV. p16 là dấu ấn HMMD có thể đại diện để phân loại ung thư cổ tử cung liên quan hay không liên quan HPV khi phòng xét nghiệm chưa đủ điều kiện làm các xét nghiệm như lai tại chỗ, PCR.

LỜI CẢM Ạ:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 06/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/4/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đoàn Văn Khương.** Nghiên cứu tuýp mô học, độ mô học và một số yếu tố tiên lượng carcinôm tuyến cổ tử cung. Luận án tiến sĩ y học. Đại học y Hà Nội, 2015:1-122.
2. **Bhatla N., Aoki D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan R.** Cancer of the cervix uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018, 143, 22–36.
3. **CAP-ASCCP Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Standardization Project.** Biomarkers in HPV-Associated Lower Anogenital Squamous Lesions, 2012.
4. **De Gregorio A., Widschwendter P., Ebner F., Friedl T. W. P., Huober J., Janni W., & de Gregorio, N.** Influence of the New FIGO Classification for Cervical Cancer on Patient Survival: A Retrospective Analysis of 265 Histologically Confirmed Cases with FIGO Stages IA to IIB. Oncology, 2019, 1–7
5. **Herrington S. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours.** International Agency for Research on Cancer, 2020: 335-389.
6. **Kalyani R., Raghuvver C.V., & Sheela S.R..** Expression of P16 biomarker in squamous cell carcinoma of uterine cervix and its association with clinico-pathological parameters: A cross-sectional study. Biomedical Research and Therapy, 2020; 7(9), 3954-3961
7. **Sano T., Oyama T., Kashiwabara K., Fukuda T., Nakajima T.** Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. Am J Pathol 1998, 153 (6): 8-1741.
8. **Sarwath H., Bansal D., Husain N.E. et al.** Introduction of p16^{INK4a} as a surrogate biomarker for HPV in women with invasive cervical cancer in Sudan. Infect Agents Cancer, 2017;12(50).

NGHIÊN CỨU BIỂU HIỆN P16 TRONG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Dương Thanh Tú¹, Thái Anh Tú², Trương Thị Ngọc Hân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự biểu hiện kiểu hình miễn dịch của dấu ấn p16 ở các tuýp mô bệnh học ung thư cổ tử cung và mối liên quan giữa mức độ biểu hiện p16 với các đặc điểm giải phẫu bệnh của loại ung thư này.

Đối tượng, phương pháp: Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu gồm 107 trường hợp được chẩn đoán ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2021.

Kết quả: Trong 107 trường hợp khảo sát, độ tuổi mắc bệnh từ 24 đến 80 tuổi, tuổi trung bình $51,3 \pm 11$ tuổi. Tỷ lệ carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến, carcinôm gai tuyến, carcinôm thần kinh nội tiết, loại khác lần lượt là 69,2%, 21,5%, 4,7%, 4,7%, 0%. Tỷ lệ carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến, carcinôm gai tuyến, carcinôm thần kinh nội tiết biểu hiện dương tính mạnh, lan tỏa với p16 lần lượt là 91,9%, 82,6%, 100%, 60%. Kiểu hình miễn dịch p16 không liên quan với độ tuổi, độ biệt hóa, tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết và di căn hạch.

Kết luận: p16 dương tính mạnh, lan tỏa chiếm tỷ lệ cao trong ung thư cổ tử cung. p16 nên được thực hiện ở tất cả các trường hợp carcinôm tế bào gai và các trường hợp cần thiết carcinôm tuyến cổ tử cung. Carcinôm cổ tử cung nên được phân loại liên quan HPV (p16 dương mạnh, lan tỏa) hay không liên quan HPV (p16 âm tính hoặc dương yếu, khu trú) theo WHO 2020.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, biểu hiện p16

SUMMARY

EXPRESSION OF P16 IN CERVICAL CANCER

Objective: determine the expression of p16 protein in cervical carcinoma by immunohistochemistry and to examine the correlation of p16 with clinicopathological features.

Methods: a cross-sectional study with 107 cases of cervical cancer diagnosed at Pathology Department of Oncology Hospital at Ho Chi Minh city from 01/2021 to 12/2021

Results: In 107 cases, the age range was 24 to 80 (mean 51.3 ± 11) years. Histological examination was revealed 69,2% squamous cell carcinoma, 21,5% adenocarcinoma, 4,7% adenosquamous cell carcinoma, 4,7% neuroendocrine carcinoma, 0% others. With p16, there were 91,9%, 82,6%, 100%, 60% squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamous cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma of overexpression. The immunophenotype of p16 was not related to the age range, differentiation and lymphovascular space invasion, metastasis to lympho node.

¹Bộ môn Mô phôi-Giải Phẫu Bệnh, Trường Đại học Y Dược Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM, Thành phố HCM

³Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, Thành phố Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Trương Thị Ngọc Hân
Email: ngochanqnybhue@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.08.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.09.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

Conclusions: p16 over expression is common in cervical cancer. Examination of p16 should be performed in all SCCs and selected cases adenocarcinoma of the cervix. Cervix carcinoma should be classified into HPV-positive (p16 block positive) and HPV-negative (p16 negative or ambiguity) according to WHO 2020.

Keywords: Cervical cancer, p16 expression

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính được công bố bởi GLOBOCAN, trên thế giới có khoảng 604.127 trường hợp ung thư cổ tử cung và 341.831 trường hợp tử vong do căn bệnh này trong năm 2020. Hiện nay nhờ các chương trình tiêm phòng vắc xin, sàng lọc ung thư, tỷ lệ ung thư cổ tử cung đã giảm đáng kể nhưng vẫn còn ở mức cao. Hầu hết các carcinôm tế bào gai ở cổ tử cung đều liên quan với HPV. Carcinôm tế bào gai liên quan đến HPV và không liên quan HPV không thể được phân biệt một cách đáng tin cậy dựa trên cơ sở hình thái học đơn thuần. Do đó, nhuộm miễn dịch p16 và / hoặc xét nghiệm HPV được coi là tiêu chí thiết yếu, bắt buộc để phân loại. Khác với carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến liên quan đến HPV và không phụ thuộc vào HPV ở cổ tử cung có thể được phân biệt dựa trên hình thái đơn thuần. P16 và / hoặc xét nghiệm HPV cần được thực hiện khi các đặc điểm hình thái không cho phép phân biệt chính xác. P16 không chỉ là dấu ấn đại diện của nhiễm HPV mà còn là một gen ức chế khối u, điều chỉnh chu kỳ tế bào bằng cách ức chế đặc biệt hoạt động của cyclin D/CDK4/6. Biểu hiện P16 cho thấy nhiễm HPV nguy cơ cao (HR-HPV) và tích hợp bộ gen của virus với bộ gen của vật chủ. Theo WHO đánh giá biểu hiện p16 được

xem là một xét nghiệm đáng tin cậy để chỉ điểm cũng như đưa ra chiến lược điều trị phù hợp cho carcinôm cổ tử cung trong tương lai. Carcinôm cổ tử cung liên quan HPV (có p16 dương tính mạnh, lan tỏa) tiên lượng tốt hơn carcinôm cổ tử cung không liên quan HPV (p16 âm hoặc dương tính yếu khu trú) [3]. Do đó chúng tôi chúng tôi tiến hành “Nghiên cứu biểu hiện của p16 trong ung thư cổ tử cung” trên một bộ phận dân số Việt Nam với mục tiêu: (1) Khảo sát sự biểu hiện kiểu hình miễn dịch của dấu ấn p16 ở các tuýp mô bệnh học ung thư cổ tử cung và (2) mối liên quan giữa mức độ biểu hiện p16 với các đặc điểm giải phẫu bệnh của loại ung thư này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

107 trường hợp được chẩn đoán ung thư cổ tử cung tại bệnh viện Ung Bướu Hồ Chí Minh từ tháng 01/2021 đến 12/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- U nguyên phát ở cổ tử cung
- Chẩn đoán xác định là ung thư cổ tử cung trên giải phẫu bệnh
- Có bệnh phẩm, khối nén, tiêu bản đủ tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại mô bệnh học theo WHO năm 2020 và xếp độ mô học, khối vùi nén còn mô u đủ để thực hiện thêm hóa mô miễn dịch (HMMD)/khảo sát thêm tiêu bản mô bệnh học.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Ca bệnh bị thất lạc thông tin lâm sàng
- Bệnh nhân ung thư đa cơ quan

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

Các bước tiến hành: Thu thập thông tin: Tuổi, vị trí tổn thương, kích thước tổn thương từ phiếu gửi mẫu xét nghiệm khoa Giải Phẫu Bệnh.

Chuẩn bị mẫu mô: Bệnh phẩm sinh thiết hoặc phẫu thuật được cố định trong formol 10% đậm trung tính, sau đó được xử lý mô, vùi nén, nhuộm H&E và đọc bằng kính hiển vi quang học. Tất cả các mẫu nghiên cứu được nhuộm hóa mô miễn dịch p16 bằng máy nhuộm tự động BenchMark của Ventana.

Kháng thể được sử dụng

Kháng thể CIN tec® p16 Histology (clone E6H4 của Roche). Mô chứng: mẫu mô carcinôm tế bào gai cổ tử cung.

Đánh giá biểu hiện p16 của ung thư biểu mô cổ tử cung theo tiêu chuẩn LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) và Sano 1998:

- + Âm tính (không biểu hiện)
- + Dương tính yếu, rải rác (<80% tế bào u dương tính)
- + Dương tính mạnh, lan tỏa ở nhân và bào tương (>80% tế bào u dương tính)

Tiêu chuẩn đánh giá dương tính liên quan đến HPV là p16 phải bắt màu nhân, bào tương lan tỏa ở hơn 80% tế bào khối u với cường độ bắt màu mạnh [1], [7].

2.3. Xử lý số liệu: Dữ liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel, phiên bản 16.52. Dữ liệu sau khi được mã hóa được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 26.

2.4. Vấn đề y đức: Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Dược TP.HCM xét duyệt và thông qua số 69/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 19/01/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

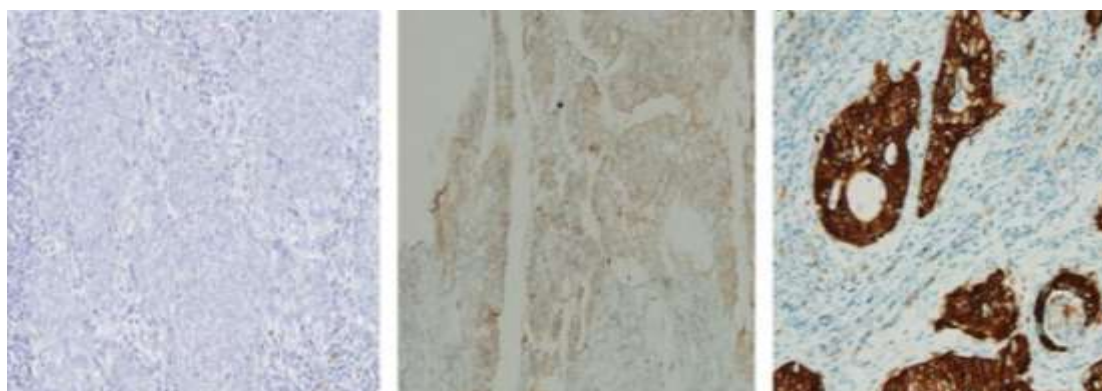
3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 107 trường hợp, trong đó 27 trường hợp là mẫu bẩm sinh thiết cổ tử cung, 80 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật. Chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 24 tuổi, lớn nhất là 80 tuổi và tuổi trung bình là $51,3 \pm 11$ tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 40-59 tuổi (59,8%). Kích thước u trung bình $2,9 \pm 1,1$ cm, nhỏ nhất là 0,5cm, lớn nhất là 7cm.

Trong 107 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhóm carcinôm tế bào gai là cao nhất, chiếm 69,2%, tiếp đến là carcinôm tuyến chiếm 21,5%, carcinôm gai tuyến 4,7%, carcinôm thần kinh nội tiết chiếm 4,7%, loại khác 0%. Mô bệnh học u có 8 trường hợp biệt hóa rõ, 63 trường hợp biệt hóa vừa và 31 trường hợp biệt hóa kém. Trong 80 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật có 10 trường hợp có di căn hạch, 70 trường hợp không có di căn hạch.

3.2. Biểu hiện p16 ở các nhóm mô học

Trong 107 trường hợp nghiên cứu, p16 âm tính trong 3 trường hợp; dương tính yếu, khu trú trong 8 trường hợp; dương tính mạnh lan tỏa trong 96 trường hợp



Hình 1. Các kiểu hình miễn dịch của p16 trong ung thư cổ tử cung

(từ trái qua phải: âm tính; đương tính yếu, khu trú; đương tính mạnh, lan tỏa)

Bảng 1. Biểu hiện p16 ở nhóm carcinôm tế bào gai

Loại mô học		Gai KSH		Gai SH		Tổng	
		n	%	n	%	n	%
p16	Âm Tính	0	0	1	1,4	1	1,4
	Đương yếu, khu trú	4	5,4	1	1,4	5	6,8
	Đương mạnh, lan tỏa	52	70,3	16	21,6	68	91,9
	Tổng	56	75,7	18	24,3	74	100

Phép kiểm Fisher $p = 0,313 > 0,05$

Trong nhóm carcinôm tế bào gai có 1 trường hợp (1,4%) carcinôm tế bào gai sừng hóa âm tính với p16; 4 trường hợp (5,4%) carcinôm tế bào gai không sừng hóa và 1 trường hợp (1,4%) carcinôm tế bào gai sừng hóa dương tính yếu, khu trú với p16. 68 trường hợp còn lại (91,9%) gồm carcinôm tế bào gai sừng hóa và tế bào gai không sừng

hóa dương tính mạnh, lan tỏa trên 80% với p16.

Tỷ lệ carcinôm tế bào gai không sừng hóa (75,7%) gấp hơn 3 lần tỷ lệ carcinôm tế bào gai sừng hóa (24,3%). Sự khác biệt trong biểu hiện p16 ở nhóm carcinôm không sừng hóa và sừng hóa là không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,313 > 0,05$)

Bảng 2. Biểu hiện p16 trong nhóm carcinôm tuyến

Loại mô học			Tuyến thông thường	Tuyến ruột	Tuyến chế nhầy đa tầng	Tuyến tế bào sáng	Tuyến dạng dạ dày	Tuyến dạng nội mạc	Tổng
p16	Âm Tính	n	0	0	0	1	0	0	1
	Đương yếu, khu trú	n	0	0	0	0	1	1	2
	Đương mạnh, lan tỏa	n	17	1	1	1	0	0	20
	Tổng	n	17	1	1	2	1	1	23

Phép kiểm Fisher $p = 0,011 < 0,05$

Có 4,3% carcinôm tuyến âm tính với p16; 8,7% dương tính yếu, khu trú; 87% dương tính mạnh, lan tỏa. Carcinôm tế bào

sáng có 1 trường hợp (4,3%) âm tính và 1 trường hợp (4,3%) dương tính mạnh, lan tỏa với p16. Các trường hợp carcinôm tuyến

dạng dạ dày (4,3%) và tuyến dạng nội mạc (4,3%) đều dương tính yếu, khu trú với p16. 100% carcinôm tuyến thông thường, carcinôm tuyến chế nhầy đa tầng, carcinôm tuyến dạng ruột dương tính mạnh, lan tỏa với p16. Biểu hiện p16 ở các phân nhóm mô học carcinôm tuyến khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,011 < 0,05$)

Biểu hiện p16 ở nhóm carcinôm gai tuyến

100% trường hợp carcinôm gai tuyến dương tính mạnh, lan tỏa với p16.

Biểu hiện p16 ở nhóm carcinôm thần kinh nội tiết

60% Carcinôm thần kinh nội tiết biểu hiện dương tính mạnh, lan tỏa với p16, 20% biểu hiện dương tính yếu, khu trú, 20% âm tính.

Bảng 3. Phân bố kiểu hình miễn dịch p16 và tuổi, độ biệt hóa, tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch lympho, di căn hạch

Đặc điểm		P16 biểu hiện mạnh, lan tỏa	P16 dương tính yếu, khu trú hoặc âm tính	Giá trị p*
Nhóm tuổi	21-40	17	3	0,267
	41-60	62	5	
	> 60	16	4	
Kích thước u	< 4 cm	90	9	0,044
	≥ 4 cm	5	3	
Độ mô học	1	8	0	0,369
	2	59	6	
	3	28	6	
Xâm nhập mạch máu, mạch lympho	Không	65	6	0,581
	<5 mạch	4	0	
	≥5 mạch	4	1	
Di căn hạch	Có	9	1	0,623
	Không	64	6	

Ghi chú: *Phép kiểm Fisher, độ tin cậy 95%, $p < 0,05$ có ý nghĩa

Biểu hiện kiểu hình miễn dịch p16 không có mối liên quan với tuổi mắc bệnh, mức độ biệt hóa, tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch lympho, di căn hạch, nhưng có liên quan với kích thước u.

IV. BÀN LUẬN

p16 là một protein được cho là nằm trong nhân tế bào. Sự hiện diện của p16 trong bào tương có thể là kết quả từ một thay đổi trong dịch mã hay đơn giản hơn là sự tạo sản phẩm protein quá mức nên nó buộc phải chuyển vào bào tương. P16 biểu hiện mạnh, lan tỏa trong cả nhân và bào tương của hầu hết HSIL (tổn thương trong biểu mô gai độ cao) và ung thư cổ tử cung xâm lấn cũng như vài tổn

thương của LSIL (tổn thương trong biểu mô gai độ thấp) và ngược lại thường không biểu hiện với tổn thương không u [4], [5]. Tuy nhiên cũng có một tỷ lệ nhỏ ung thư cổ tử cung không biểu hiện hoặc biểu hiện yếu khu trú với p16, những trường hợp này được cho là không liên quan HPV, mà có thể do các nguyên nhân khác, trong đó có hội chứng Peutz Jeghers. HMMD dấu ấn p16 là một xét nghiệm gián tiếp hiệu quả đối với nhiễm HR-

HPV. Khoảng 95% carcinôm tuyến liên quan HPV, 99% carcinôm tế bào gai liên quan HPV biểu hiện dương tính mạnh, lan tỏa với p16 (biểu hiện quá mức) do kết quả của sự điều hòa protein E7 của HPV với RB1. Các trường hợp âm tính p16 hiếm gặp, có thể phát sinh từ sự bất hoạt metyl hóa. p16 có thể không biểu hiện khi sử dụng các khối mô cũ hoặc được bảo quản kém. HR-HPV mRNA lai tại chỗ (mRNA), nhận biết 18 loại HR-HPV, độ nhạy xấp xỉ p16 nhưng đặc hiệu hơn; xét nghiệm này vẫn chưa được phổ biến rộng rãi [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 18 trường hợp carcinôm tế bào gai sừng hóa có 2 trường hợp âm tính hoặc dương tính yếu, khu trú với p16 (chiếm 11.1%), trong 56 trường hợp carcinôm tế bào gai không sừng hóa có 4 trường hợp dương tính yếu, khu trú với p16 (chiếm 7,1%). Tỷ lệ biểu hiện yếu, khu trú hoặc không biểu hiện dấu ấn p16 ở nhóm carcinôm tế bào gai sừng hóa cao hơn nhóm carcinôm tế bào gai không sừng hóa tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi ($p > 0,05$ theo kiểm định Fisher). Theo WHO 2020, carcinôm tế bào gai không sừng hóa và dạng đáy thường biểu hiện kiểu hình miễn dịch liên quan HPV, carcinôm tế bào gai không liên quan HPV thường là loại sừng hóa [3]. Tỷ lệ carcinôm tế bào gai âm tính với p16 trong nghiên cứu chúng tôi là 1,4%, dương tính yếu, khu trú với p16 là 6,8%, dương tính mạnh, lan tỏa là 91,9%. Theo nghiên cứu của Kalyani và cộng sự 89,3% carcinôm tế bào gai dương tính mạnh, lan tỏa với p16, 6,6% dương yếu, khu trú, 4% âm tính [6]. Tỷ lệ này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Sarwath và cộng sự. Trong nghiên cứu của Sarwath và cộng sự 90,1% carcinôm tế bào gai dương tính mạnh, lan tỏa với p16 [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm carcinôm tuyến, tỷ lệ dương tính mạnh, lan

tỏa với p16 là 87%, dương tính yếu, khu trú là 8,7% và âm tính là 4,3%. Trong nhóm dương tính mạnh lan tỏa, chủ yếu là carcinôm tuyến tuýp thông thường (73,9%), chỉ có 1 trường hợp carcinôm tuyến tuýp tế bào sáng dương tính mạnh, lan tỏa với p16 (chiếm 4,3%). Các trường hợp âm tính và dương tính yếu, khu trú với p16 gồm carcinôm tuyến dạng dạ dày, carcinôm tuyến tế bào sáng và carcinôm tuyến dạng nội mạc. Có sự khác biệt về biểu hiện dấu ấn p16 trong các nhóm carcinôm tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi ($p < 0,05$ theo kiểm định Fisher). Nghiên cứu của Sarwath và cộng sự 76,9% carcinôm tuyến biểu hiện mạnh p16; 23,1% biểu hiện yếu, khu trú; không biểu hiện p16 [8]. Tỷ lệ carcinôm tuyến biểu hiện mạnh, lan tỏa p16 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Sarwath và cộng sự. Carcinôm tế bào sáng thuộc nhóm không liên quan HPV theo WHO, tuy nhiên vẫn có thể biểu hiện dương tính mạnh, lan tỏa với p16. Các loại carcinôm tuyến khác trong nhóm không liên quan HPV theo phân loại WHO 2020 như carcinôm tuyến dạng dạ dày, carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung, carcinôm tuyến dạng trung thận hầu hết âm tính hoặc dương tính yếu, khu trú với dấu ấn p16 [3].

Về phân bố kiểu hình miễn dịch p16 và tuổi, độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch, trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là độ tuổi tiền mãn kinh, tỷ lệ mất biểu hiện hoặc biểu hiện yếu, khu trú với p16 cũng cao hơn các nhóm tuổi còn lại, tuy nhiên sự khác biệt về biểu hiện p16 giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê. Tương tự với độ biệt hóa và tình trạng xâm nhập mạch máu, mạch lympho, di căn hạch, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kiểu hình miễn dịch p16 ở các nhóm độ mô học và tình trạng có di căn hạch, điều này khá tương đồng với nghiên cứu của Kalyani R và cộng sự (2020), Fu HC và cộng sự (2018) [2], [6]. Trong nghiên cứu của chúng

tôi, tỷ lệ p16 mất biểu hiện, dương tính yếu, khu trú ở nhóm u có kích thước trên 4 cm cao hơn nhóm u có kích thước nhỏ hơn 4cm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$ theo phép kiểm Fisher), khác so với nghiên cứu của Kalyani R và cộng sự (2020), Fu HC và cộng sự (2018), Sarwath và cộng sự, điều này có thể do sự khác biệt về dịch tễ học.

Theo WHO 2020, các nghiên cứu của Kalyani R và cộng sự (2020), Fu HC và cộng sự (2018) thì ung thư cổ tử cung với p16 biểu hiện mạnh, lan tỏa thì tiên lượng sống còn và sống còn không bệnh tốt [2], [3], [6]. Nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế là nghiên cứu trong thời gian ngắn, chưa theo dõi tiên lượng bệnh, các yếu tố thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống còn không bệnh, mức độ đáp ứng điều trị,...

V. KẾT LUẬN

p16 là dấu ấn HMMD có độ nhạy, độ đặc hiệu cao, là phương pháp gián tiếp, có thể đại diện để phân loại ung thư cổ tử cung liên quan hay không liên quan HPV khi phòng xét nghiệm chưa đủ điều kiện làm các xét nghiệm như lai tại chỗ, PCR. p16 dương tính mạnh, lan tỏa chiếm tỷ lệ cao trong ung thư cổ tử cung. p16 nên được thực hiện ở tất cả các trường hợp carcinôm tế bào gai và các trường hợp cần thiết carcinôm tuyến cổ tử cung. Carcinôm cổ tử cung nên được phân loại liên quan HPV (p16 dương mạnh, lan tỏa) hay không liên quan HPV (p16 âm tính hoặc dương yếu, khu trú) theo WHO 2020.

LỜI CẢM ƠN:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 06/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/4/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **CAP-ASCCP Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Standardization Project**, Biomarkers in HPV-Associated Lower Anogenital Squamous Lesions, 2012.
2. **Fu HC, Chuang IC, Yang YC, Chuang PC, et al**, Low P16^{INK4A} Expression Associated with High Expression of Cancer Stem Cell Markers Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer after Radiotherapy. *Int J Mol Sci*, 2018 Aug 27;19(9):2541
3. **Herrington S**. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours, International Agency for Research on Cancer, 2020: 335-389.
4. **Ishikawa M., Nakayama K., Nakamura K. et al**. P16^{INK4A} expression might be associated with a favorable prognosis for cervical adenocarcinoma via dysregulation of the RB pathway, 2021 *Sci Rep* **11**, 18236.
5. **Jedpiyawongse A, Homcha-em P, Karalak A, et al**. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with cervical cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008 Oct-Dec;9(4):625-30. PMID: 19256750.
6. **Kalyani R, Raghuveer CV, & Sheela SR**. Expression of P16 biomarker in squamous cell carcinoma of uterine cervix and its association with clinico-pathological parameters: A cross-sectional study. *Biomedical Research and Therapy*, 2020; 7(9), 3954-3961
7. **Sano T., Oyama T., Kashiwabara K., Fukuda T., Nakajima T**. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998, 153 (6): 8-1741.
8. **Sarwath, H., Bansal, D., Husain, N.E. et al**. Introduction of p16^{INK4a} as a surrogate biomarker for HPV in women with invasive cervical cancer in Sudan. *Infect Agents Cancer*, 2017;12(50).

NHAU CÀI RĂNG LƯỢC DƯỚI GÓC ĐỘ GIẢI PHẪU BỆNH

Phan Ngọc Trà My¹, Phạm Huy Hòa¹, Hứa Thị Ngọc Hà²

TÓM TẮT¹⁷

NHAU CÀI RĂNG LƯỢC (NCRL) hay NHAU BÁM BẮT THƯỜNG – các gai nhau xuyên sâu vào lớp cơ tử cung (TC) có thể đến thanh mạc hoặc bàng quang. Đây là một trong những bệnh lý bánh nhau gây xuất huyết sau sinh, được chú ý nhiều nhất, tỉ lệ hiện mắc tăng dần, tỉ lệ thuận với tỉ lệ mổ lấy thai. Giải phẫu bệnh được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định, tuy nhiên có rất ít nghiên cứu có thông tin rõ ràng về các đặc điểm giải phẫu bệnh và cho thấy tương quan giữa giải phẫu bệnh, hình ảnh học tiền sản và lâm sàng. Điều này hạn chế khả năng nghiên cứu và hiểu rõ bệnh lý này một cách toàn diện. Chẩn đoán và phân loại nhau bám bất thường chỉ được thực hiện ở bệnh phẩm cắt TC hoặc một phần cơ TC. Đối với bệnh phẩm nhau đã sổ hoặc nạo sinh thiết lòng TC, hiện diện sợi cơ trơn ở lớp lá nền là hiệu hiện bất thường, có thể liên quan đến nhau bám chặt không phải là nhau cài răng lược.

Từ khóa: nhau bám bất thường, nhau cài răng lược, percreta, increta, nhau bám chặt, đại thể, vi thể

SUMMARY

PLACENTA ACCRETA SPECTRUM IN THE ASPECT OF PATHOLOGY

Placenta accreta spectrum (PAS) is one of the most attention abnormal placentation, the incidence rate increases, proportional to the caesarean section. The microscopic evidence is considered the gold standard for diagnostic criteria, however, there are very few studies that have clear information on pathological findings of the disease and show the correlation between the pathology, the prenatal ultrasound and the clinical features. This is the limitation the ability and understanding the disease comprehensively. Diagnosis and classification PAS are performed in the setting of hysterectomy or partial hysterectomy. Abnormal histologic findings in delivered placentas and curettage specimens are placed in a separate category from PAS, designated basal plate myometrial fibers.

Keywords: Placenta accreta, Placenta accreta spectrum, Placenta increta, placenta percreta, gross features, macroscopic features

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhau Cài Răng Lược (NCRL) hay Nhau Bám Bất Thường – các gai nhau xuyên sâu vào lớp cơ TC có thể đến thanh mạc hoặc bàng quang - là một trong những bất thường vị trí bánh nhau liên quan đến xuất huyết sản khoa được chú ý nhiều nhất. NCRL gây kết cục xấu cho cả mẹ và con do có thể gây xuất huyết nặng, nhiễm trùng cho mẹ và tử vong con do sinh non tháng. Theo nhiều nghiên cứu, tỉ lệ mắc của bệnh lý này ngày càng tăng gia tăng, tăng gấp 3 lần trong suốt 20 năm qua [2,6]. Chẩn đoán của giải phẫu bệnh lý là chẩn đoán hậu sản, đóng vai trò như là

¹Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Từ Dũ TP. Hồ Chí Minh

²Bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh – ĐHY Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngọc Trà

Email: pntramy1603@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2022

Ngày phản biện: 13.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

thông tin phản hồi cho chẩn đoán tiền sản trên siêu âm và chẩn đoán lâm sàng trong lúc mổ lấy thai hoặc chuyển dạ, giúp cải tiến chất lượng và đánh giá kết quả của các kế hoạch quản lý bệnh nhân [6]. Trên thực tế, một số lượng không nhỏ bệnh nhân được xử trí như là có NCRL nhưng lại không có bất kì bằng chứng giải phẫu bệnh nào kể cả ở mẫu cắt TC toàn phần. Bệnh lý này có thể không xa lạ với các bác sĩ giải phẫu bệnh ở các bệnh viện sản phụ khoa nhưng có thể gây lúng túng cho các bác sĩ giải phẫu bệnh ở các bệnh viện đa khoa có khoa sản. Bài viết này đề cập các lưu ý trong việc đánh giá đại thể cũng như vi thể của NCRL để từ đó giúp chẩn đoán và phân độ bệnh lý này trên phương diện mô bệnh học được chính xác hơn.

II. TỔNG QUAN

NCRL được định nghĩa là sự xâm lấn bất thường của nguyên bào nuôi vào vách cơ TC [8], khiến bánh nhau không sổ hoặc sổ không hoàn toàn ở giai đoạn 3 chuyển dạ. Chẩn đoán tiền sản NCRL giúp ích cho việc lên kế hoạch quản lý bệnh nhân và giảm thiểu rủi ro cho mẹ và bé và thường được xác định thông qua siêu âm đôi khi có cả MRI. Bên cạnh đó, các yếu tố nguy cơ cũng đóng vai trò quan trọng trong việc dự đoán khả năng có NCRL, quan trọng nhất là sẹo mổ lấy thai [8]. Các yếu tố khác gồm, sẹo bóc u xơ TC, tổn thương nội mạc TC do nạo sinh thiết lòng TC, ...

Một số trường hợp NCRL không được ghi nhận tiền sản mà được chẩn đoán trong lúc sinh hoặc mổ lấy thai. Chẩn đoán của giải phẫu bệnh lý là chẩn đoán hậu sản, đóng vai trò như là thông tin phản hồi cho chẩn đoán trên siêu âm và chẩn đoán lâm sàng, giúp cải tiến chất lượng và đánh giá kết quả của các

kế hoạch quản lý bệnh nhân [4,6]. Trên thực tế, một số lượng không nhỏ bệnh nhân được xử trí như là có NCRL nhưng lại không có bất kì bằng chứng giải phẫu bệnh nào.

Việc quản lý bệnh nhân cần phối hợp nhiều chuyên khoa bao gồm: hình ảnh học, sản khoa, tiết niệu, sơ sinh, gây mê hồi sức, huyết học và cả giải phẫu bệnh [6,8]. Nguyên tắc điều trị chính là phẫu thuật, có thể cắt TC toàn phần hoặc bảo toàn TC tùy từng trường hợp cụ thể [6,8].

III. PHÂN LOẠI NHAU BẮM BẤT THƯỜNG

Trong suốt nhiều thập kỷ, có rất nhiều tiêu chí khác nhau được đưa ra để phân loại nhau bám bất thường tuy nhiên vẫn không có tiêu chí rõ ràng để phân biệt giữa nhau bám chặt và nhau xâm lấn. Điều này dẫn đến sự khác biệt lớn về tỷ lệ hiện mắc được báo cáo trong 30 năm qua giữa các loại nhau bám chặt trong nhiều nghiên cứu. Năm 2019, FIGO đưa ra đồng thuận về phân loại mới của nhau bám bất thường trên lâm sàng, với kỳ vọng sẽ cải thiện sự hiểu biết và giảm sự lo lắng liên quan đến chẩn đoán và điều trị quá mức cho nhiều bệnh nhân [3] (Bảng 1).

Tiểu ban chu sinh của Hiệp hội Giải Phẫu Bệnh Nhi khoa gần đây đã khuyến nghị danh pháp đề xuất theo chẩn đoán chung của nhau bám bất thường thay thế thuật ngữ phân loại truyền thống (nhau bám chặt thể accreta thai, NCRL thể increta, percreta) bằng một hệ thống phân loại mới, được mô tả song song với các hướng dẫn của FIGO [2] (Bảng 1). Bảng phân loại này hoàn toàn dựa trên các đặc điểm giải phẫu bệnh và có liên quan đến kết cục của bệnh nhân như lượng máu cần truyền, tỉ lệ nhập viện và tổn thương bàng quang [7]. Tuy nhiên, trước khi áp dụng rộng rãi hệ thống phân loại mới này, cần nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan với kết quả lâm sàng hơn nữa.

Bảng 1: So sánh phân loại nhau bám bất thường theo FIGO 2019 và phân loại mới theo tiểu ban chu sinh của Hiệp hội Giải Phẫu Bệnh Nhi khoa (Nguồn: Jauniaux E, 2019 [3]; Hecht JL, 2020 [2])

	FIGO 2019 (tiêu chuẩn mô học)	Phân loại mới [3]
Độ 1	Nhau bám chặt bất thường (thể adherent hoặc creta): qua mẫu TC ở vị trí nhau bám, không có màng rụng giữa gai nhau và cơ TC, gai nhau trực tiếp bám chặt vào bề mặt cơ TC	Nhau không xâm lấn: Nhau bám chặt khi sờ nắn bằng tay, mặt cắt ngang cho thấy ranh giới cơ TC – nhau trơn láng, bề dày TC đều, không mỏng đi
Độ 2	Nhau xâm lấn bất thường, thể increta: Mẫu bệnh phẩm TC hoặc một phần cơ TC vùng nhau xâm lấn ghi nhận gai nhau xuyên các sợi cơ TC hoặc trong lòng các mạch máu ở cơ TC	Xâm lấn bề mặt: Mặt cắt ngang cho thấy ranh giới cơ TC – nhau không đều nhưng không lan đến lớp cơ ngoài, phần vách cơ không bị xâm lấn tối thiểu 25% bề dày vách cơ
Độ 3A	Nhau xâm lấn bất thường, thể percreta), giới hạn đến thanh mạc TC: Mẫu bệnh phẩm TC ghi nhận gai nhau xâm lấn đến/xuyên qua thanh mạc TC	Xâm lấn sâu: Mặt cắt ngang cho thấy ranh giới cơ TC – nhau không đều lan đến lớp cơ ngoài, phần vách cơ không bị xâm lấn ít hơn 25% bề dày vách cơ. Thanh mạc còn nguyên vẹn
Độ 3B	Nhau xâm lấn bất thường (thể percreta), Xâm lấn bàng quang: Bệnh phẩm TC có gai nhau xâm lấn/ xuyên qua thanh mạc TC và bàng quang hoặc niêm mạc bàng quang	-
Độ 3C	Nhau xâm lấn bất thường (thể percreta), giới hạn đến thanh mạc TC: Bệnh phẩm TC ghi nhận gai nhau xâm lấn/ xuyên thanh mạc TC và xâm lấn vùng chậu.	-
Độ 3D	-	Xâm lấn sâu làm vỡ lớp thanh mạc: Nhau xâm lấn sâu, làm vỡ thanh mạc TC
Độ 3E		Xâm lấn sâu dính các cấu trúc lân cận: nhau xâm lấn vào các cấu trúc lân cận (thường nhất là bàng quang) hoặc mô mỡ quanh TC (khẳng định qua vi thể)

IV. CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng khẳng định, nhưng hầu hết các nghiên cứu đoàn hệ về nhau bám bất thường không cung cấp thông tin đầy đủ và minh bạch về cả phát

hiện lâm sàng và mô bệnh học [5]. Chỉ 10% các nghiên cứu về chẩn đoán trước sinh của nhau bám bất thường và tình trạng nhau tiền đạo cung cấp dữ liệu mô bệnh học chi tiết về các phân loại khác nhau của nhau bám bất

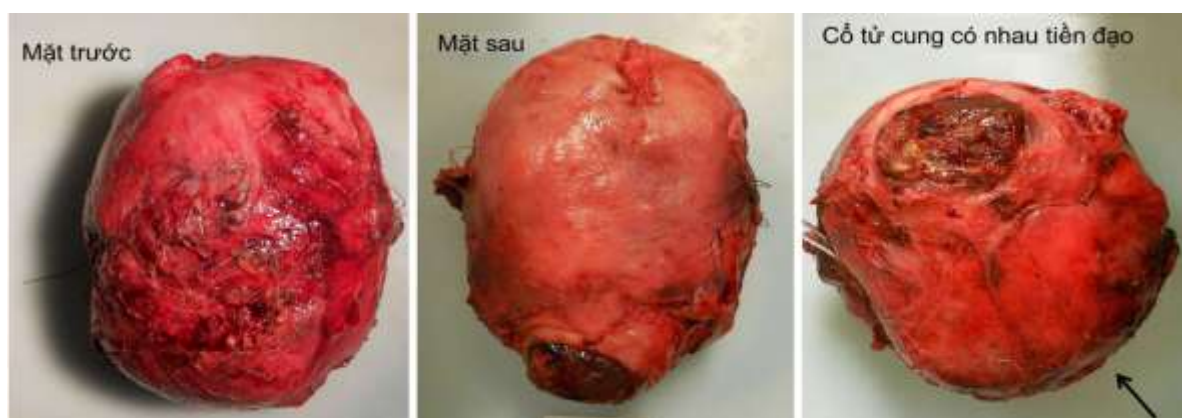
thường, và sự phân bố tương ứng. Chuẩn hóa đánh giá giải phẫu bệnh có thể cung cấp một khuôn mẫu để thảo luận sâu thêm về bệnh và sẽ giúp phân biệt mức độ nghiêm trọng của nhau thai bất thường.

Không có hướng dẫn hoặc mẫu đánh giá đại thể và vi thể được chấp nhận rộng rãi. Dannheim K [1] và Jauniaux E [4] đã đề xuất một số phương pháp luận tiếp cận về giải phẫu bệnh bệnh lý nhau bám bất thường. Chẩn đoán NCRL dựa trên khảo sát vi thể giường bánh nhau. Việc phân loại theo FIGO dựa vào các đặc điểm lâm sàng trong lúc sinh thường hoặc mổ lấy thai và khảo sát đại thể. Chẩn đoán giải phẫu bệnh NCRL nên được

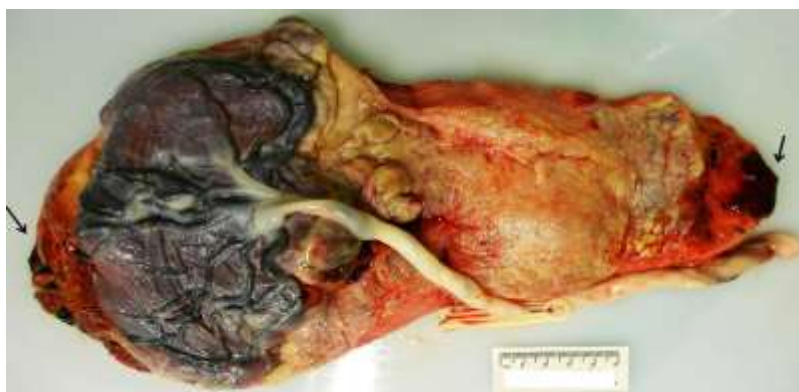
thực hiện trên mẫu cắt TC hoặc 1 phần cơ TC.

V. ĐÁNH GIÁ ĐẠI THỂ

Trong quá trình đánh giá đại thể, nên chụp hình mặt ngoài bệnh phẩm TC theo 3 hướng: mặt trước, mặt sau, mặt dưới - cổ TC (Hình 1), mặt trong (Hình 2) và các lát TC được cắt song song theo chiều dọc được sắp xếp tuần tự từ đáy đến đoạn dưới TC (Hình 3A). Các hình chụp này giúp ích cho việc đánh giá tương quan giữa các mô tả khi đánh giá đại thể giải phẫu bệnh, đánh giá của lâm sàng và đánh giá tiền sản của hình ảnh học.



Hình 1: Hình chụp từ 3 phía (phía trước, phía sau, phía cổ TC) mặt ngoài bệnh phẩm cắt TC có bánh nhau trong lòng (Nguồn: Dannheim K, 2016 [2])

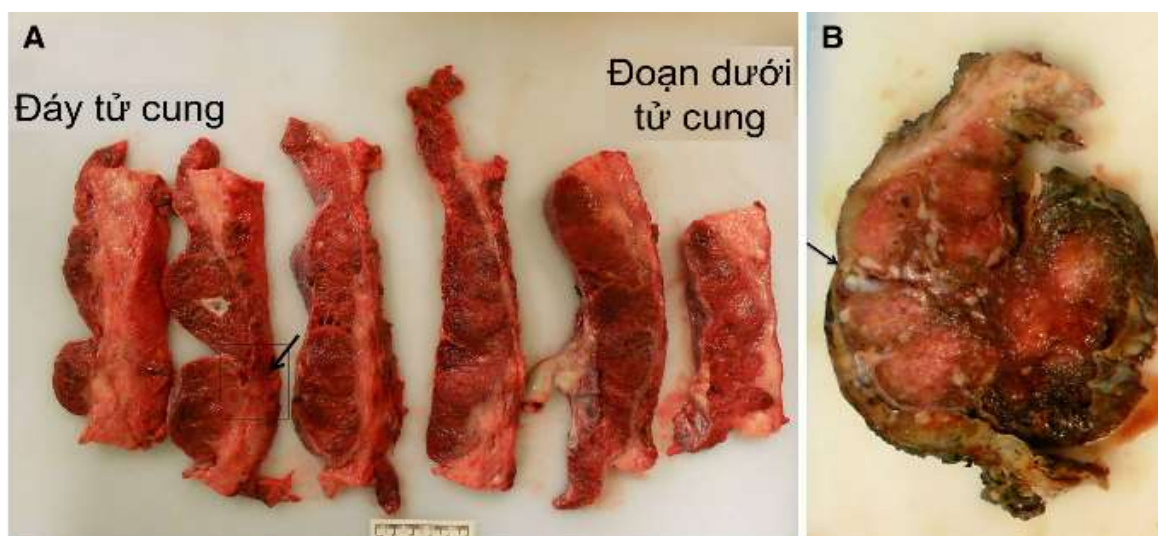


Hình 2: Hình chụp mặt trong bệnh phẩm TC sau khi đã mở theo mặt phẳng đứng bên, bánh nhau bám ở mặt trước TC (Nguồn: Dannheim K, 2016 [2])

Nhau bám chặt thường không có sự thay đổi về hình dạng và cấu trúc của TC. Đối với các trường hợp nhau xâm lấn, vùng nhau xâm lấn thường có đặc điểm khối phòng tím thẫm, tăng sinh mạch máu, mạch máu phồng to ở khối phòng và vùng quanh khối phòng. Lưu ý, cần phân biệt với cấu trúc “cửa sổ TC” gặp ở vùng sẹo ở đoạn dưới TC. Ở vùng sẹo, lớp cơ mỏng đi hoặc mất hoàn toàn và được thay thế bằng dải mô sợi mỏng, trong quá trình mang thai, TC to dần và dần ra, khiến cho vùng này lại càng mỏng hơn nữa tạo thành cấu trúc phòng lên, có thể gây lầm lẫn với khối phòng gây ra do nhau xâm lấn vách cơ, tuy nhiên cửa sổ TC không có hình ảnh tăng sinh và giãn mạch máu. Nhau bám ở vùng sẹo có thể bình thường hoặc thật sự xâm lấn vào lớp mô sợi của sẹo (Hình 3B).

Thông tin về thanh mạc có bị vô tình rách trong lúc phẫu thuật hay không rất quan trọng để xác định nhau xâm lấn đến thanh mạc hay không. Do vậy việc trao đổi thông tin với phẫu thuật viên và tường trình phẫu thuật rất cần thiết.

Nếu chỉ có bánh nhau bám trong TC thì không phải là minh chứng nhau bám bất thường. Cần xẻ vách cơ TC thành từng lát, đặc biệt là ở vị trí nhau bám, để đánh giá sự xâm lấn của nhau vào vách cơ. Hình ảnh nhau bám chặt ở bề mặt lớp cơ, cũng có thể nhau xâm lấn vào vách cơ hoặc xâm lấn đến lớp thanh mạc TC có thể cùng hiện diện trên một bệnh phẩm. Khảo sát tối thiểu 4 lát cắt ở ranh giới cơ TC – nhau.



Hình 3

A. Hình chụp các lát cắt ngang, song song của TC và được xếp tuần tự từ đáy đến đoạn dưới TC. Mũi tên chỉ vùng nhau xâm lấn dạng increta. Hình vuông thể hiện lát cắt được chọn để khảo sát vi thể, cho thấy vùng chuyển tiếp từ vách cơ bình thường sang vách cơ bị xâm lấn. B. Nhau xâm lấn dạng increta ở sẹo mổ lấy thai. Mũi tên chỉ sẹo

TC, được thể hiện ở chỗ lõm ở vành của đoạn dưới TC còn lại bao quanh nhau thai (Nguồn: Dannheim K, 2016 [1])

Cần phân biệt nhau xâm lấn vào vách cơ hay nhau bám bình thường ở vùng sẹo của TC. Vùng có sẹo mổ cũ có thể có vách cơ mỏng hơn nhưng không nên cho là nhau xâm lấn vách cơ. Nhau xâm lấn vách cơ có đại thể

tương tự hình ảnh của ung thư xâm lấn và sự chuyển đổi đột ngột từ bề dày bình thường của cơ TC sang nhu mô nhau. Việc đánh giá nhau xâm lấn vách cơ ở TC có sẹo cũ nên được thực hiện ở phần cơ TC lân cận vùng sẹo. Do vậy, nên chọn lát cắt cho thấy có sự thay đổi độ dày vách cơ hơn là vùng chỉ có vách cơ mỏng, vì vách cơ mỏng có thể do có sẹo cũ và vi thể cho thấy hình ảnh dải mô sợi và vẫn có thể còn lớp màng rụng.

Trong trường hợp không quan sát thấy nhau xâm lấn, ranh giới cơ TC – nhau tròn trịa trơn láng, vách cơ TC không mỏng đi, cần phân biệt nhau bám chặt và sót nhau. Thực hiện động tác kéo nhẹ bánh nhau để tách bánh nhau khỏi nội mạc TC nơi nhau bám, nếu là sót nhau, nhau sẽ dễ dàng tách ra khỏi lớp cơ TC nhưng nếu nhau bám chặt, nhau vẫn còn dính với TC.

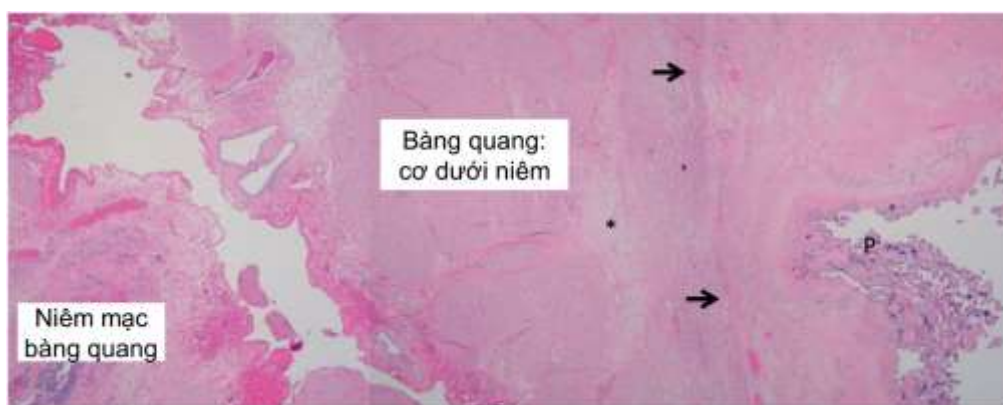
Quy trình tiếp cận của Dannheim K [1] rất chi tiết, tuy nhiên xác nhận chẩn đoán có thể rất khó khăn nếu phẫu thuật viên đã cố gắng loại bỏ nhau thai khỏi TC, hoặc không thể chẩn đoán trong các trường hợp xử trí bảo tồn TC mà nhau thai còn nguyên trong TC. Phương pháp luận mới được Jauniaux E [4] đưa ra, kết hợp các thông tin hình ảnh học từ siêu âm ngả bụng và ngả âm đạo trong vòng 24 tiếng trước mổ, chụp hình đánh giá TC trước khi mổ, bệnh phẩm được đo kích thước, chụp ảnh các mặt, và cắt thành từng lát dày 2-3 cm. Vùng nhau vẫn còn dính vào lớp cơ sau khi đã tách ra bằng tay được ghi nhận lại (khu trú hoặc lan tỏa). Các lát cắt được chọn để khảo sát vi thể gồm toàn bộ bề dày vách cơ và có ít nhất $\frac{1}{2}$ chiều dày bị nhau xâm lấn. Tất cả bệnh phẩm sau đó được cố định trong formalin đậm trung tính 10%. Sau đó sẽ được xử lý và nhuộm H&E.

Phương pháp này được tác giả cho rằng đơn giản, tiết kiệm chi phí, tăng chất lượng mẫu giải phẫu bệnh.

VI. ĐÁNH GIÁ VI THỂ

Nhiệm vụ chính của đánh giá vi thể là xác định có nhau xâm lấn ở vùng nghi ngờ được khảo sát trên đại thể hay không. Mô tả vi thể về nhau bám bất thường đầu tiên được đưa ra bởi Irving và Hertig vào năm 1937 là sự vắng mặt của màng rụng, lông nhau bám trực tiếp vào vách cơ, dẫn đến sự bám bất thường của bánh nhau trong quá trình chuyển dạ [2].

Chẩn đoán nhau bám bất thường chỉ được chẩn đoán trên bệnh phẩm cắt TC hoặc một phần cơ TC. Bề dày lớp màng rụng thay đổi giữa các vùng bánh nhau, do đó không nên chẩn đoán nhau bám chặt ở nơi có lớp màng rụng mỏng. Trên vi thể, có thể thấy hình ảnh lông nhau nằm trực tiếp trong lớp cơ TC, nhưng phần lớn trường hợp là hình ảnh lông nhau được bao xung quanh bởi lớp sợi và nguyên bào nuôi ngoài lông nhau nằm tiếp xúc trực tiếp lớp cơ TC. Tế bào màng rụng biểu hiện với CD10, trong khi đó, nguyên bào nuôi biểu hiện với CK và GATA-3. Tuy nhiên không khuyến khích nhuộm hóa mô miễn dịch để phân biệt mà có thể dựa trên đặc điểm vi thể. Tế bào màng rụng có bào tương hồng nhạt hoặc xám, thường tạo cấu trúc dạng mảng trong khi nguyên bào nuôi có bào tương lưỡng tính, đi riêng lẻ, dạng thâm nhập. Nguyên bào nuôi ngoài lông nhau bình thường có thể hiện diện ở lớp lá nền, màng rụng và lớp nông cơ TC nhưng ở các trường hợp nhau bám bất thường thì có thể được tìm thấy ở lớp sâu cơ TC.



Hình 4: Nhau xâm lấn dạng percreta (FIGO 3B hoặc độ 3E theo phân loại mới của Giải phẫu bệnh). Bàng quang dính vào thanh mạc TC, mũi tên chỉ ranh giới thanh mạc TC, dấu (*) chỉ vùng nhạt màu do nguyên bào nuôi xâm lấn vào thanh mạc bàng quang

(Nguồn: Hecht JL, 2020 [3])

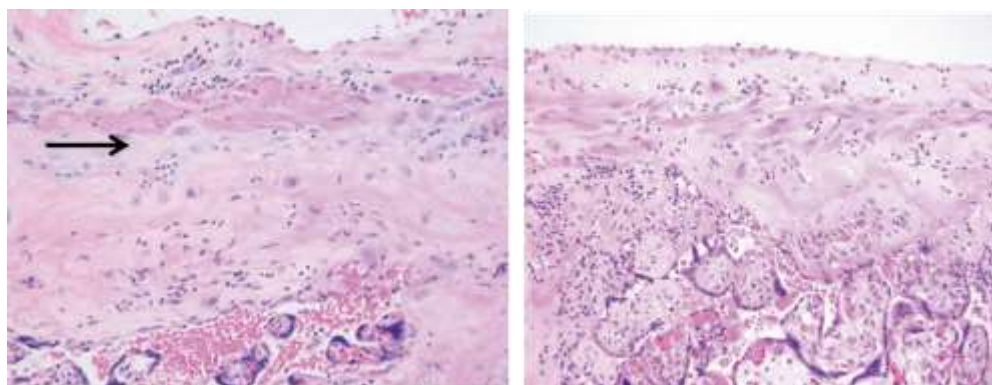
Đối với các trường hợp nhau xâm lấn dạng percreta, để xác định chẩn đoán, cần có hình ảnh vi thể cho thấy lông nhau hoặc tế bào nuôi ngoài lông nhau nằm trong mô mỡ của chu cung hoặc mô mỡ quanh bàng quang [2] (**Hình 4**). Một số nhà giải phẫu bệnh chấp nhận chẩn đoán percreta dựa trên hình ảnh lông nhau ở vết rách TC, lông nhau ở bờ đánh dấu mực hoặc đánh giá của phẫu thuật viên trong lúc phẫu thuật mà không cần bằng chứng lông nhau xâm lấn mô mỡ.

Ngoài ra, một số đặc điểm khác có thể gặp nhưng không phải là yếu tố chẩn đoán: tổn thương mô, sợi cơ bị thoái hóa hoặc co rút, phù mô kẽ và viêm mãn tính, tái cấu trúc mạch máu bên ngoài cơ TC. Mô nhau xâm nhập vào các mạch máu ở ranh giới cơ TC – bánh nhau rất phổ biến trong tất cả các loại nhau bám bất thường.

Ở vùng sẹo TC có nhau bám, hình ảnh vi thể là mô nhau ở trên lớp mô sợi, có thể có mạch máu dọc thanh mạc, hoặc có thể chỉ là máu đông và mô sợi, và không đủ để chẩn đoán nhau bám bất thường, có thể có hoặc không còn lớp màng rụng ở vùng sẹo.

Đối với mẫu bệnh phẩm là bánh nhau đã sổ hoặc nạo sinh thiết lòng TC, nếu có bất thường, nên chẩn đoán là sợi cơ trơn ở lớp lá nền. Tiêu chuẩn chẩn đoán tối thiểu là có các

sợi cơ trơn, dính vào lớp lá nền của bánh nhau. Giai đoạn 1 có lớp màng rụng, giai đoạn 2 thì không có lớp màng rụng (**Hình 5**). Bên cạnh đó, nếu thực hiện chẩn đoán này, cần ghi chú thêm: sợi cơ trơn ở lớp lá nền có thể chỉ là một phát hiện tình cờ nhưng cũng có thể là do nhau bám bất thường không xâm lấn, giai đoạn 1 phù hợp phát hiện tình cờ hơn, cần đối chiếu thêm với lâm sàng. Có sợi cơ trơn ở lớp lá nền là bất thường do bánh nhau bám bình thường vào TC sẽ dễ dàng bong ra cùng lớp màng rụng mà không có sợi cơ trơn. Chẩn đoán sợi cơ trơn ở lớp lá nền được một số người xem như là chẩn đoán cho nhau bám chặt và dự đoán nguy cơ nhau bám bất thường ở thai kỳ tiếp theo, tuy nhiên, nhiều trường hợp hiện diện sợi cơ trơn ở lớp lá nền nhưng không có bằng chứng nhau bám chặt. Sợi cơ trơn lát nền thường được phát hiện tình cờ trên nhau thai đã sổ dựa trên các lát cắt ngẫu nhiên (không liên quan đến các đặc điểm đại thể), do đó, việc định lượng dựa trên các đặc điểm đại thể là rất khó. Khảo sát ở ranh giới vùng bề mặt đã bị rách và lành lặn giúp tăng khả năng phát hiện. Ở mẫu nạo lòng do sót phần phụ thai hoặc nội mạc TC hậu sản, hầu như rất hiếm phát hiện sợi cơ trơn lớp lá nền.



Hình 5: Sợi cơ trơn lớp lá nền. Giai đoạn 1 (bên trái); giai đoạn 2 (bên phải)

(Nguồn: Hecht JL, 2020 [2])

VII. KẾT LUẬN

Việc sử dụng phân loại FIGO và phân loại giải phẫu bệnh chu sinh cùng với lấy mẫu có hướng dẫn sẽ làm tăng chất lượng lấy mẫu khảo sát mô học và cung cấp các tương quan lâm sàng-bệnh lý chính xác hơn với hình ảnh siêu âm tiền phẫu. Hình ảnh của vùng phẫu thuật nên được chụp trong mỗi trường hợp. Chẩn đoán và phân loại giải phẫu bệnh nhau bám bất thường chỉ nên thực hiện trên mẫu bệnh phẩm TC hoặc bệnh phẩm một phần cơ TC. Đối với bệnh phẩm nhau đã mổ, mô nạo lòng TC, hiện sợi cơ TC ở lớp lá nền là bất thường, và được cho là có liên quan đến nhau bám chặt, tuy nhiên đây vẫn là một phát hiện ngẫu nhiên, rất khó đánh giá trên đại thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dannheim K, Shainker SA, Hecht JL. (2016). Hysterectomy for placenta accreta; methods for gross and microscopic pathology examination. Archives of Gynecology and Obstetrics, 293(5), 951–958.
2. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM et al. (2020) Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. Mod Pathol 33, 2382–2396.
3. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Ross J, et al. (2019) FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Int J Gynaecol Obstet.;146:20–4.
4. Jauniaux E, Hussein AM, Zosmer N et al (2019). A new methodologic approach for clinico-pathologic correlations in invasive placenta previa accreta. American Journal of Obstetrics and Gynecology, S0002937819326171–.
5. Jauniaux E, Zheng W, Yan Jie (2021) Confirming the Diagnosis and Classifying Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorders: Minutes of 2020 Online International Workshop on PAS in Beijing. Maternal-Fetal Medicine: October - Volume 3 - Issue 4 - p 229-231
6. Jauniaux E; Kingdom J; Silver RM. (2020). A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, S1521693420300973.
7. Salmanian, Bahram et al. (2022). The new pathology classification for placenta accreta spectrum is well associated with clinical outcomes. American Journal of Obstetrics & Gynecology, Volume 226, Issue 1, S20
8. Society of Gynecologic Oncology, American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Cahill AG, Beigi R, Heine RP et al. (2018). Placenta Accreta Spectrum. American journal of obstetrics and gynecology, 219(6), B2–B16.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG TÂN SẢN NỘI BIỂU MÔ VÂY ĐỘ CAO TẠI CỔ TỬ CUNG BẰNG KỸ THUẬT LEEP SAU 5 NĂM TẠI BỆNH VIỆN K

Chu Hoàng Hạnh¹, Trần Trung Toàn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị sau 5 năm các tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao (HSIL) cổ tử cung bằng kỹ thuật LEEP

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 227 bệnh nhân có tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao được điều trị bằng kỹ thuật LEEP tại bệnh viện K từ 1/2006 đến 6/2017.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân khi điều trị là $39,9 \pm 6,2$ tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là 31-40 tuổi (chiếm 46,3%). Tỷ lệ âm tính HPV sau điều trị 5 năm đạt 98,2%. Tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 1,8%, sau 10 năm là 3,1%. Biến chứng xa thường gặp nhất là chít hẹp lỗ cổ tử cung (11,1%). Tỷ lệ có thai lại sau điều trị là 20,7%.

Kết luận: Khoét chóp bằng vòng cắt đốt điện (LEEP) trong điều trị các tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao có hiệu quả tốt, dễ thực hiện, có khả năng bảo tồn chức năng sinh sản ở các phụ nữ trẻ chưa đủ con.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, kỹ thuật LEEP, sau 5 năm.

SUMMARY

OUTCOME OF PATIENTS TREATED WITH LOOP ELECTROSURGICAL EXCISION PROCEDURE (LEEP) FOR HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION AFTER 5 YEARS AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: To evaluate the outcome of high grade of squamous intraepithelial lesion (HSIL) treatment with loop electrosurgical excision procedure (LEEP).

Materials and method: A cross-sectional descriptive study on 227 patients with high-grade squamous intraepithelial neoplasia treated with LEEP technique at K hospital from January 2006 to June 2017.

Results: The average age of patients during treatment was 39.9 ± 6.2 years old, the most common age group was 31-40 years old (46.3%). HPV negative rate after 5 years of treatment reached 98.2%. The recurrence rate after 5 years is 1.8%, after 10 years is 3.1%. The most common remote complication was narrowing of the cervical hole (11.1%). The rate of pregnancy again after treatment is 20.7%.

Conclusions: LEEP in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions is effective, ease of implementation. This technique preserves reproductive function in young women who have not had enough children.

Keywords: Cervical cancer, Loop electrosurgical excision procedure (LEEP), after 5 years.

¹Ths.BSCKII Phó trưởng khoa Khám bệnh tự nguyện Quán Sứ - Bệnh viện K

²Ths.BSNT Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học Phân tử - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Trung Toàn
email: trungtoanhmu89@gmail.com

Ngày nhận bài: 06.10.2022

Ngày phản biện: 02.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên phạm vi toàn cầu, ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong những ung thư hệ sinh dục nữ giới hay gặp nhất. Theo GLOBOCAN 2020, mỗi năm trên thế giới 604.127 trường hợp mới mắc bệnh (85% ở các nước kém và đang phát triển) với 341.832 phụ nữ tử vong [7]. Ở Việt Nam, UTCTC là một trong những ung thư có tỉ lệ mắc cao, có xu hướng ngày càng tăng và là ung thư gây tử vong hàng đầu cho phụ nữ [7].

UTCTC là một bệnh tiến triển tương đối chậm, đặc biệt ở giai đoạn tiền lâm sàng, có thể kéo dài từ 5-10 năm. Tổn thương tiền ung thư CTC hay ung thư tiền xâm nhập cổ tử cung bao gồm tân sản nội biểu mô CTC (Cervical Intraepithelial Neoplasia - CIN), tổn thương nội biểu mô vảy độ thấp (Low grade of squamous intraepithelial lesion - LSIL), tổn thương nội biểu mô vảy độ cao (High grade of squamous intraepithelial lesion - HSIL). Các tổn thương tiền ung thư này thường tiến triển thành ung thư xâm nhập, khả năng nguy cơ tiến triển tăng dần theo thời gian. Điều trị bệnh trong giai đoạn tiền ung thư đem lại hiệu quả rất cao, làm giảm tỷ lệ tiến triển thành ung thư xâm nhập do đó làm giảm tỉ lệ tử vong do bệnh. Điều trị tổn thương tiền ung thư bằng kỹ thuật khoét chóp cổ tử cung bằng dao điện vòng (Loop Electrosurgical Excision Procedure - LEEP) có nhiều ưu điểm: an toàn, dễ thực hiện, giá thành thấp, có thể áp dụng rộng rãi với tỷ lệ khỏi bệnh rất cao. Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh an toàn, tỷ lệ biến chứng thấp cũng như hiệu quả của kỹ thuật. Tại nước ta hiện nay, kỹ thuật LEEP đã được ứng dụng rộng rãi tại nhiều cơ sở y tế. Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của kỹ

thuật này trong điều trị các tổn thương tiền ung thư cổ tử cung HSIL sau 5 năm. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị sau 5 năm các tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao (HSIL) cổ tử cung bằng kỹ thuật LEEP tại bệnh viện K trong khoảng thời gian từ 1/2006 đến 6/2017.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 227 bệnh nhân chẩn đoán tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao (HSIL) cổ tử cung được điều trị bằng phương pháp LEEP tại khoa khám bệnh Bệnh viện K từ tháng 01/2006 đến 06/2017.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

+ Kết quả sinh thiết mô bệnh học trước và hoặc sau thủ thuật LEEP là HSIL.

+ Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp LEEP.

+ Được khám lại sau 5 năm có làm xét nghiệm tế bào cổ tử cung và/ hoặc HPV và hoặc sinh thiết cổ tử cung.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân đã cắt tử cung hoàn toàn sau làm thủ thuật LEEP (không phải do tái phát hoặc ung thư xâm nhập)

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

+ Bệnh nhân không có đầy đủ thông tin.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu, có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu nghiên cứu

+ Áp dụng phương pháp chọn mẫu toàn thể không xác suất.

+ Cỡ mẫu: 227 trường hợp bệnh nhân chẩn đoán tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao (HSIL) cổ tử cung được điều trị bằng phương pháp LEEP tại khoa khám bệnh Bệnh viện K từ tháng 01/2006 đến 06/2017.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

Thu thập thông tin trước thủ thuật

- Tuổi, khoảng tuổi; Tình trạng kinh nguyệt: còn kinh hay mãn kinh
- Kết quả xét nghiệm MBH sau thủ thuật: HSIL.
- Biểu chứng sau thủ thuật:
- + Hẹp ống cổ tử cung: đánh giá trên soi cổ tử cung. Mức độ đánh giá (hẹp hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn)

Theo dõi tái khám sau điều trị:

- Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được khám định kì 3 tháng/lần trong năm đầu, 6 tháng/lần trong 2 năm tiếp theo, hằng năm trong các năm tiếp theo.

Theo dõi tái khám, đánh giá kết quả điều trị sau làm LEEP sau 5 năm:

- + Hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, soi cổ tử cung,
- + Xét nghiệm tế bào âm đạo – cổ tử cung
- + Xét nghiệm HPV.
- + Sinh thiết tổn thương nghi ngờ hoặc nạo ống cổ tử cung xét nghiệm MBH,
- + Xử lý tổn thương và được ghi nhận vào phiếu thu thập thông tin.

+ Tỷ lệ Khả năng có thai và sinh đẻ trong số bệnh nhân có nhu cầu.

+ Tỷ lệ bệnh nhân tái phát:

- Tổn thương nội biểu mô
- Ung thư biểu mô tại chỗ
- Ung thư xâm nhập
- + Xử trí bệnh nhân tái phát
- LEEP lần 2
- PT cắt tử cung toàn bộ

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tuân theo các vấn đề đạo đức được thông qua bởi hội đồng y đức bệnh viện.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 227 trường hợp tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao (HSIL) được điều trị LEEP tại bệnh viện K từ tháng 1/2006 đến tháng 6/2017. Chúng tôi thu được các kết quả sau:

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi tại thời điểm chẩn đoán và điều trị thủ thuật LEEP:

Bảng 1. Phân bố tuổi

TT	Nhóm tuổi	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	21-30	17	7,5%
2	31-40	105	46,3%
3	41-50	96	42,3%
4	51-60	9	4,0%
	Tổng số	227	100%

Nhận xét: Tuổi trung bình là $39,9 \pm 6,2$ tuổi. Tuổi cao nhất là 57 và thấp nhất là 26 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất là 31-40 tuổi chiếm 46,3%, tiếp theo nhóm tuổi 41-50 chiếm 42,3%.

Kết quả điều trị sau 5 năm thực hiện thủ thuật LEEP**Bảng 2: Tình trạng Chít hẹp cổ tử cung sau LEEP**

TT	Tình trạng	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	Có	25	11,1 %
2	Không	202	88,9 %
	Tổng số	227	100%

Nhận xét: Biểu chứng chít hẹp sau điều trị LEEP gặp ở 25 trường hợp, chiếm 11,1%

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm tế bào học CTC

TT	Kết quả xét nghiệm	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	Lành tính	215	100%
2	Bất thường	0	0%
	Tổng số	215	100%

Nhận xét: Có 215 bệnh nhân được xét nghiệm tế bào sau 5 năm điều trị LEEP và tỷ lệ xét nghiệm tế bào lành tính đạt 100% các trường hợp. 12 bệnh nhân không làm xét nghiệm tế bào CTC, một số là các trường hợp tái phát sau điều trị đã phẫu thuật, một số không quay lại tái khám.

Bảng 4: Kết quả HPV sau thủ thuật LEEP

TT	Kết quả xét nghiệm	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	Âm tính	108	98,2 %
2	HPV típ 12	1	0,9 %
3	HPV típ 18	1	0,9 %
	Tổng số	110	100%

Nhận xét: Trong 227 bệnh nhân của nghiên cứu có 110 bệnh nhân được xét nghiệm HPV sau điều trị LEPP 5 năm, phần lớn các trường hợp có kết quả xét nghiệm âm tính (98,2%), chỉ có 1 trường hợp nhiễm HPV típ 12 và 1 trường hợp nhiễm HPV típ 18.

Theo dõi tái phát

Bảng 5. Kết quả theo dõi sau điều trị LEEP

Kết quả	Số bệnh nhân (n=227)	Tỷ lệ (%)
Tình trạng tái phát		
Có	7	3,1%
Không	220	96,9%
Thời gian tái phát	Số BN tái phát (n=227)	Tỷ lệ (%)
Sau 5 năm	4	1,8%
Sau 6 năm	4	1,8%
Sau 7 năm	5	2,2%
Sau 8 năm	6	2,6%
Sau 9 năm	6	2,6%
Sau 10 năm	7	3,1%
Tỷ lệ có thai lại		
Có	47	20,7%
Không	180	79,3%
Tổng	227	100%

Nhận xét: Sau 5 năm theo dõi có tổng số 4 bệnh nhân tái phát chiếm 1,8 %. Sau 10 năm theo dõi có tổng số 7 bệnh nhân tái phát chiếm 3,1%. Tỷ lệ bệnh nhân mang thai lại chiếm 20,7%.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi

Qua kết quả nghiên cứu ở bảng 1 cho thấy, đối tượng phụ nữ 31-40 tuổi là nhóm tuổi hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 46,3%, tiếp theo là đến nhóm tuổi từ 41-50 tuổi chiếm 42,3%. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $39,9 \pm 6,2$ tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Lê Đình Roanh (2010), tác giả nhận thấy rằng tổn thương loạn sản chỉ gặp ở độ tuổi < 50, chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm 30-39 tuổi (48,0%), tiếp đến là nhóm 40-49 tuổi (44,0%) [1]. Theo Insinga và CS (2004), khoảng tuổi hay bị tổn thương nội biểu mô độ thấp là 20 – 40 tuổi và tổn thương nội biểu mô độ cao là 30 – 40 tuổi [3].

Kết quả điều trị sau 5 năm thực hiện thủ thuật LEEP

Biến chứng muộn hay gặp nhất đối với các bệnh nhân được thực hiện thủ thuật LEEP là chứng hẹp ống cổ tử cung sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 25 trường hợp bị hẹp ống cổ tử cung sau điều trị LEEP, chiếm 11,1%. Các bệnh nhân chít hẹp được phát hiện sau khám định kỳ và đều được điều trị ổn định. Kết quả này của chúng tôi là tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Monteiro (2009) cho thấy, tỷ lệ hẹp ống cổ tử cung sau LEEP là 14,7% [8].

Kết quả xét nghiệm tế bào học

Có 215 /227 các trường hợp bệnh nhân trong nghiên cứu được theo dõi tế bào học cổ tử cung định kỳ sau điều trị LEEP. 100% các trường hợp cho kết quả xét nghiệm là lành tính sau điều trị 5 năm. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Burak Sezgin (2020) với

tỷ lệ âm tính xét nghiệm tế bào sau 5 năm là 67,19% [2].

Kết quả xét nghiệm HPV sau điều trị LEEP 5 năm

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 110 bệnh nhân được xét nghiệm HPV sau 5 năm điều trị LEEP. Nhóm bệnh nhân có kết quả xét nghiệm âm tính chiếm chủ yếu (98,2%). Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Burak Sezgin (2020) với tỷ lệ âm tính với HPV sau điều trị LEEP 2 năm là 86% [2].

Khả năng thụ thai sau điều trị

Kết quả nghiên cứu trên 227 trường hợp được thực hiện thủ thuật LEEP sau 5 năm cho thấy, có 47/227 trường hợp bệnh nhân mang thai lại sau điều trị, chiếm 20,7%. Tỷ lệ này khá cao, vì thời gian theo dõi sau điều trị của chúng tôi dài (> 5 năm). Các nghiên cứu trên thế giới trên thế giới cũng cho thấy, khả năng thụ thai của các bệnh nhân sau thủ thuật LEEP hoàn toàn không bị ảnh hưởng. Nghiên cứu phân tích gộp trên hơn 25.000 bệnh nhân được thủ thuật LEEP, tỷ lệ mang thai lại là 43%, không khác biệt mà có phần nhỉnh hơn so với nhóm không thực hiện thủ thuật 38% [5].

Tái phát

Các bệnh nhân trong nghiên cứu thời gian theo dõi từ 5 năm đến 16 năm, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất được 5 năm, bệnh nhân theo dõi lâu nhất được 16 năm, bệnh nhân vẫn ổn định, không tái phát. Sau 5 năm có 4 bệnh nhân tái phát (chiếm 1,8%), sau 10 năm tỷ lệ tái phát chỉ tăng lên rất ít (có 7 bệnh nhân tái phát, chiếm 3,1%). Tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của Burak Sezgin (2020) với tỷ lệ tái phát HSIL sau 2 năm theo dõi là 1,56% [2]. Tác giả Manchanda (2008) nghiên cứu trên 134 trường hợp, tỷ lệ tái phát là 5,2% [6]. Nghiên cứu của tác giả Kocken

(2011) theo dõi trong thời gian 10 năm cho thấy, bệnh nhân với tổn thương CIN III được điều trị LEEP tỷ lệ tái phát là 8,3% cao hơn hẳn 4,3% đối với bệnh nhân có tổn thương CIN II [4]. Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu này. Chính vì tỷ lệ tái phát tăng lên theo thời gian mà hướng dẫn theo dõi và điều trị của WHO, thời gian theo dõi đối với bệnh nhân có tổn thương tiền ung thư cổ tử cung là 20 năm [9].

V. KẾT LUẬN

Khoét chóp bằng vòng cắt đốt điện (LEEP) trong điều trị các tổn thương tân sản nội biểu mô vảy độ cao có hiệu quả tốt, dễ thực hiện, trang thiết bị và chi phí điều trị, theo dõi thấp, có khả năng bảo tồn chức năng sinh sản ở các phụ nữ trẻ chưa đủ con.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Đình Roanh** (2010). Phát hiện sớm ung thư vú, cổ tử cung và một số bệnh lý lành tính khác bằng xét nghiệm tế bào học với kỹ thuật papanicolaou ở một số xã của huyện Đông Anh Hà Nội, Tạp chí Y học thực hành.
2. **Burak Sezgin** (2020). Outcomes of Two Years Follow-Up after Loop Electrosurgical Excision Procedure in a University Hospital. *Ulutas Med J*; 6(3):156-161.
3. **Insinga R. P., Glass A. G. and Rush B. B.** (2004). Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study, *Am J Obstet Gynecol*. 191(1), .105-13.
4. **Kocken M., Helmerhorst T. J., Berkhof J. et al** (2011). Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study, *Lancet Oncol*. 12(5), 441-50.
5. **Kyrgiou M., Mitra A., Arbyn M. et al** (2015). Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia, *Cochrane Database Syst Rev*(9), Cd008478.
6. **Manchanda R., Baldwin P., Crawford R. et al** (2008). Effect of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years, *Bjog*. 115(10), 1238-42.
7. **Massad L. S., Einstein M. H., Huh W. K. et al** (2013), 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors, *J Low Genit Tract Dis*. 17(5 Suppl 1), tr. S1-s27.
8. **Monteiro AC, Russomano F, Reis A, et al** (2009). Effectiveness of see-and-treat for approaching pre-invasive lesions of uterine cervix. *Rev Saude Publica*, 43, 846-50. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102009000500014>.
9. **"WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee"** (2014), WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization, World Health Organization, Geneva.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ P16 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỔ TỬ CUNG THEO PHÂN LOẠI WHO 2020

Bùi Thị Mỹ Hạnh², Nguyễn Diệu Hiền¹, Nguyễn Kim Đồng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung theo phân loại của WHO năm 2020, đánh giá sự bộc lộ p16 trong ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung và đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 80 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung trong bệnh phẩm phẫu thuật.

Kết quả: Ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) liên quan HPV chiếm 87,5% (70/80), trong đó típ thông thường chiếm tỉ lệ cao nhất 62,5% (50/80), đứng thứ hai là típ nhầy NOS (8/80, 10%); tiếp theo đó là típ nhầy phân tầng (7/80, 8,8%) típ ruột và típ tế bào nhẵn (2/80, 2,5%). UTBMT không liên quan HPV chiếm 12,5% (10/80), trong đó chủ yếu là típ dạ dày (8/80, 10%), sau đó là típ tế bào sáng (2/80, 2,5%). Kiểu hình xâm lấn thường gặp nhất là Silva C (56,2%), tiếp đó là Silva B (35%) và Silva A (8,8%). Tỉ lệ xâm nhập mạch máu hoặc mạch bạch huyết là 46%. Tỉ lệ di căn hạch là 18,8%. Tỉ lệ bộc lộ p16 cao trong nhóm UTBMT liên quan HPV, với 95,7% (67/70). Trong nhóm UTBMT không liên quan

HPV, hầu hết các trường hợp âm tính với p16 (80%, 8/10). Phản ứng âm tính với p16 liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh muộn (FIGO II-IV, $p=0,033$), kích thước u lớn hơn ($p=0,04$) và tình trạng xâm nhập mạch ($p=0,043$).

Kết luận: Ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung là một nhóm gồm nhiều típ mô học đa dạng về hình thái, nguyên nhân, cơ chế gây bệnh và ý nghĩa tiên lượng. Việc chẩn đoán chính xác các típ đó là cần thiết cho điều trị và tiên lượng. Dấu ấn p16 được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán, đặc biệt trong các trường hợp mô bệnh học không rõ ràng, ngoài ra, sự bộc lộ dấu ấn này có liên quan với một số yếu tố tiên lượng tốt, có tiềm năng trở thành yếu tố tiên lượng độc lập.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung, mô bệnh học, p16, WHO 2020.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA ACCORDING TO WHO 2020

Objective: To investigate the distribution of histopathological types of endocervical adenocarcinoma (EA) as classified by WHO 2020, to evaluate the expression of p16 in EAs and the association between p16 expression and clinicopathological factors.

Methods: Cross-sectional descriptive study on 80 cases with final diagnosis of invasive endocervical adenocarcinoma on resection specimens.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Diệu Hiền

Email: lemuffin210@gmail.com

Ngày nhận bài: 03.10.2022

Ngày phản biện: 02.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

Results: Of total 80 EAs, 70 (87,5%) were classified as HPV-associated and 10 (18%) as HPV-independent. Among HPVA, most were usual type (50/80, 62,5%) followed by mucinous not otherwise specified (7/80, 8,8%), invasive stratified mucin-producing carcinoma (ISMC, 7/80, 10%), intestinal type and signet-ring cell type (two each, 2/80, 2,5%). Most NHPVAs were of gastric type (10/80, 12,5%) followed by clear cell (2/80, 2,5%). Most common pattern of invasion is Silva C (56,2%), followed by Silva B (35%) and Silva A (8,8%). 46% of cases had lymphovascular invasion and 18,8% had lymph nodes metastases. Among 70 HPVAs, 67 cases (95,7%) showed overexpression of p16, likewise, only 20% (8/10) of HPV cases are p16 positive. P16 negative were significantly associated with advanced stage (FIGO II-IV, $p=0,033$), greater size ($p=0,04$) and presence of lymphovascular invasion ($p=0,043$).

Conclusion: Endocervical adenocarcinomas are a histologically diverse group of tumors with various causes, molecular drivers and prognosis. Distinguishing them has important implications for treatment and prognosis. P16 could serve as an useful biomarker for diagnosis EAs, especially when the morphology is obscure. p16INK4A expression might be associated with favorable prognostic factors in patients with cervical adenocarcinoma.

Keywords: endocervical adenocarcinoma, histopathology, p16, WHO 2020.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung trên thế giới phổ biến thứ tư với 604 127 ca mắc và 341 831 ca tử vong năm 2020.¹ Các chương trình sàng lọc UTCTC hiện nay ít có hiệu quả trong phát hiện sớm UTBMT do tổn thương tuyến thường nằm sâu trong ống CTC nên khó quan sát thấy, dễ bị bỏ sót. Ngoài ra, UTBMT có hơn > 15% trường hợp không liên quan đến HPV nên test HPV ít có giá trị

trong sàng lọc UTBMT hơn UTBM vảy. Do vậy, tỉ lệ UTBMT những năm gần đây đang có xu hướng tăng lên. Theo WHO 2014, UTBMT được phân loại chỉ dựa vào đặc điểm hình thái tế bào mà không liên quan đến cơ chế bệnh sinh hay yếu tố tiên lượng, dẫn đến không có chiến lược điều trị đặc hiệu dựa trên mô bệnh học cho từng típ riêng biệt. Năm 2020, WHO đã đưa ra phân loại mới, chia lại các típ mô bệnh học thành 2 nhóm chính: liên quan HPV và không liên quan HPV, chỉ dựa vào tiêu chuẩn hình thái.² Trong những trường hợp hình thái không rõ ràng, p16 và test HPV được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán.

Ở Việt Nam, vẫn chưa có nhiều báo cáo đánh giá chi tiết về đặc điểm mô bệnh học của UTBMT CTC theo phân loại của WHO năm 2020, cũng như sử dụng p16 trong chẩn đoán. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mong muốn cập nhật, tìm hiểu sâu hơn về đặc điểm mô bệnh học, sử dụng p16 trong chẩn đoán và mối liên quan với mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: 80 bệnh nhân có kết quả chẩn đoán mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật thuộc nhóm ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Thời gian nghiên cứu: 08/2021-05/2022

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Chỉ số nghiên cứu: giai đoạn mô bệnh học, kích thước u, tỉ lệ % típ mô bệnh học, độ sâu xâm nhập, kiểu hình xâm nhập, kiểu hình xâm lấn, xâm nhập mạch, di căn hạch.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20, áp dụng test χ^2 để so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

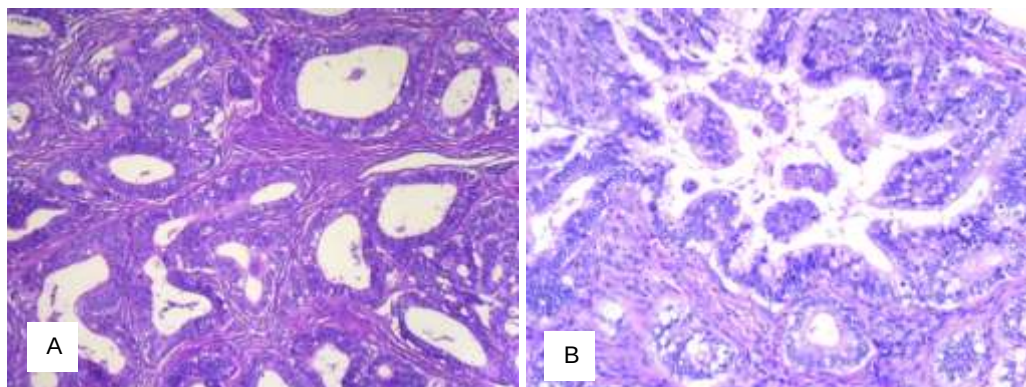
Đặc điểm mô bệnh học

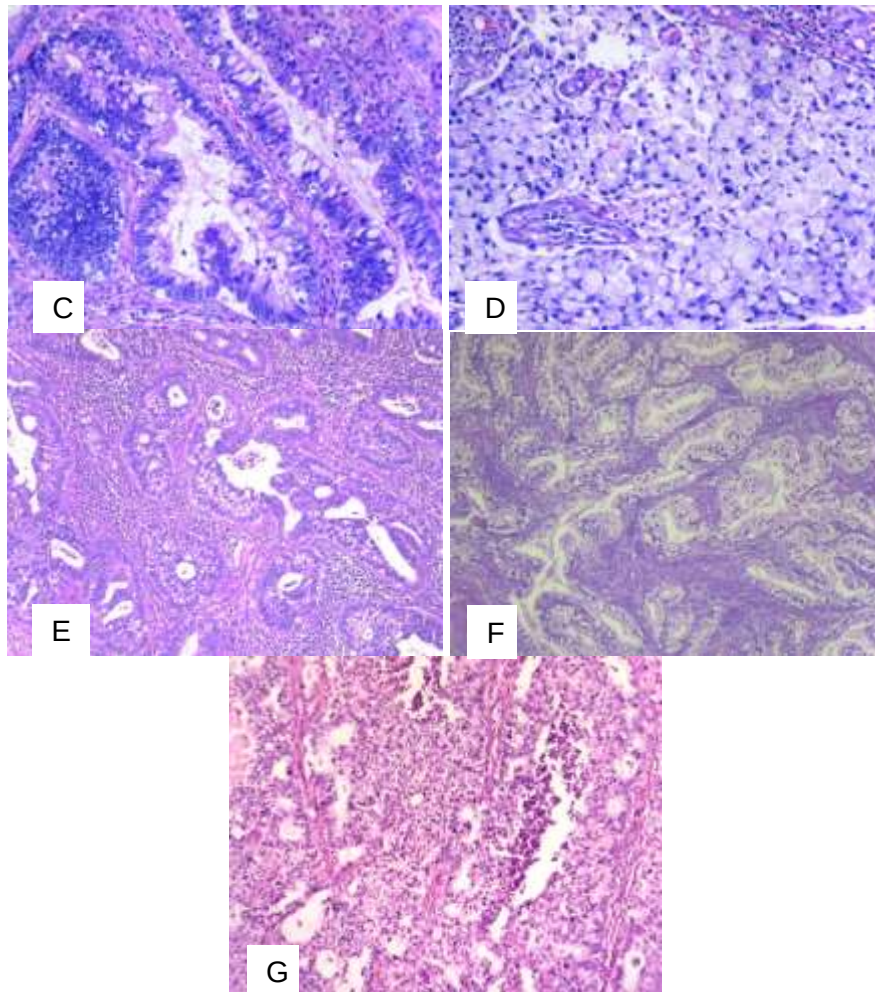


Biểu đồ 1. Tỷ lệ các típ mô bệnh học theo phân loại WHO 2020

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 80 trường hợp UTBMT CTC, độ tuổi trung bình là $47,5 \pm 9,3$; kích thước u trung bình là $2,6 \pm 1,3$ cm. Các bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn FIGO từ I-IV với tỉ lệ lần lượt 67,5%; 12,5%, 15%, 5%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBMT liên quan HPV chiếm 87,5%, trong đó típ thông thường chiếm tỉ lệ cao nhất 62,5%, đứng thứ hai là típ nhầy NOS với 10%; típ nhầy phân tầng 8,8%, típ

ruột và típ tế bào nhẵn 2,5%. UTBMT không liên quan HPV chiếm 12,5%, trong đó chủ yếu là típ dạ dày với 10% (8/80), sau đó là típ tế bào sừng (2,5%, 2/80). Các khối u xâm nhập chủ yếu ≥ 5 mm, chiếm 74%. Về kiểu hình xâm lấn, các khối u xâm lấn mô đệm chủ yếu là mẫu Silva C với 56,2%, tiếp đó là Silva B với 35% và Silva A với 8,8%. Tỷ lệ xâm nhập mạch và di căn hạch trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 46% và 18,8%.





Ảnh 1. Các típ MBH UTBMT CTC theo phân loại WHO 2020. UTBMT liên quan HPV, típ thông thường (A, HE x100), típ nhầy NOS (B, HE x400), típ ruột (C, HE x400), típ tế bào nhũn (D, HE x400), típ nhầy phân tầng (E, HE x100). UTBMT không liên quan HPV, típ dạ dày (F, HE x100), típ tế bào sáng (G, HE x100).

So sánh một số đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh của UTBMT liên quan HPV và không liên quan HPV

Bảng 1. So sánh một số đặc điểm của UTBMT CTC nhóm liên quan HPV và không liên quan HPV

Đặc điểm	UTBMT liên quan HPV	UTBMT không liên quan HPV	p
	Số lượng (%)	Số lượng (%)	
Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán (năm)	46,6	54,1	0,16
Khoảng tuổi	32-72	28-72	
Giai đoạn FIGO			0,011
I	51 (72,9%)	3 (30%)	

II-IV	19 (27,1%)	7 (70%)	
Kích thước u (cm)	2,6	3,2	0,215
Khoảng kích thước	0,5-6	0,5-6	
Trung bình độ sâu xâm nhập (mm)	8,7	14,1	0,04
Khoảng	0-24	4-35	
Kiểu hình xâm lấn Silva			0,011
A	7 (10%)	0	
B	28 (40%)	0	
C	35 (50%)	10 (100%)	
Xâm nhập mạch			0,017
Có	34 (48,6%)	9 (90%)	
Không	36 (51,4%)	1 (10%)	
Di căn hạch			0,08
N0	59 (84,3%)	6 (60%)	
N+	11 (15,7%)	4 (40%)	

Nhóm UTBMT không liên quan HPV có độ tuổi thường gặp ở giai đoạn FIGO cao hơn (p=0,011), độ sâu xâm nhập lớn hơn (p=0,04), kích thước u lớn hơn, tỉ lệ di căn hạch nhiều hơn (p=0,017), tỉ lệ xâm nhập mạch nhiều hơn (p=0,017), hơn UTBMT liên quan HPV, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. kiểu hình xâm lấn Silva C (p=0,011).

Tỉ lệ bộc lộ p16 ở các típ mô bệnh học

Bảng 2. Tỉ lệ bộc lộ p16 ở các típ mô bệnh học

Típ mô bệnh học	p16, số lượng (%)	
	Dương tính	Âm tính
UTBMT liên quan HPV	67 (95,7%)	3 (4,3%)
UTBMT típ thông thường	46 (93,9%)	3 (6,1%)
UTBMT nhầy, NOS	8 (100%)	0 (0%)
UTBMT nhầy, típ ruột	2 (100%)	0 (0%)
UTBMT nhầy, típ tế bào nhẫn	2 (100%)	0 (0%)
UTBM phân tầng chế nhầy	7 (100%)	0 (0%)
UTBMT không liên quan HPV	2 (20%)	8 (80%)
UTBMT típ dạ dày	2 (25%)	6 (75%)
UTBMT típ tế bào sáng	0 (0%)	2 (100%)
UTBM típ dạng trung thận	0	0
UTBM típ dạng nội mạc	0	0
Tổng	69 (86,2%)	11 (13,8%)

Trong nhóm UTBMT liên quan HPV, có 95,7% trường hợp p16+, 4,3% trường hợp p16-, cả 3 trường hợp đều là típ thông thường. Trong nhóm UTBMT không liên quan HPV, 80% trường hợp p16-, 20%

trường hợp có bộc lộ p16, cả 2 trường hợp đều là típ dạ dày. Sự bộc lộ p16 khác nhau giữa hai nhóm liên quan HPV và không liên quan HPV, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Đối chiếu tỉ lệ bộc lộ p16 với một số yếu tố lâm sàng – giải phẫu bệnh

Bảng 3. Đối chiếu tỉ lệ bộc lộ p16 với một số yếu tố lâm sàng – giải phẫu bệnh

Đặc điểm	P16, số lượng (%)		P
	Dương tính	Âm tính	
Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán (năm)	47	50,5	0,44
Khoảng tuổi	32-71	28-72	
Giai đoạn FIGO			0,033
I	50 (92,6%)	4 (7,4%)	
II-IV	19 (73%)	7 (27%)	
Kích thước u (cm)	2,5	3,6	0,04
Khoảng	0,5-5	1,5-6	
Độ sâu xâm nhập (mm)	8,8	12,5	0,3
Khoảng	0-24	2-35	
Kiểu hình xâm lấn Silva			0,2
A	7 (100%)	0 (0%)	
B	26 (93%)	2 (7%)	
C	36 (80%)	9 (20%)	
Xâm nhập mạch			0,043
Có	34 (79,1%)	9 (20,9%)	
Không	35 (94,6%)	2 (5,4%)	
Di căn hạch			0,12
N0	58 (89,3%)	7 (10,7%)	
N+	11 (73,3%)	4 (26,7%)	

Qua phân tích đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh và sự bộc lộ p16 của 80 trường hợp UTBMT CTC, chúng tôi ghi nhận sự thấy tương quan có ý nghĩa thống kê giữa p16- với giai đoạn FIGO cao (II-IV, $p=0,033$), kích thước u lớn hơn ($p=0,04$) và tình trạng xâm nhập mạch ($p=0,043$). Nhóm bệnh nhân p16- có xu hướng có độ tuổi trung bình cao hơn ($p=0,44$), xâm nhập mô đệm

sâu hơn ($p=0,3$), xâm lấn kiểu Silva C nhiều hơn ($p=0,2$) và di căn hạch nhiều hơn ($p=0,12$), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Phân loại MBH UTBMT CTC được sử dụng phổ biến ở nhiều nước trên thế giới là phân loại của WHO. Kể từ khi được giới

thiếu lần đầu năm 1979 đến nay, lịch sử hệ thống phân loại này đã có nhiều sự thay đổi. Trong phân loại gần nhất năm 2014, người ta nhận thấy khi ứng dụng trong thực hành chẩn đoán và điều trị bệnh, phân loại này tồn tại nhiều nhược điểm như tỉ lệ đồng thuận yếu ($\kappa = 0,33$), ít liên quan cơ chế bệnh sinh và tiên lượng. Để giải quyết vấn đề này, năm 2019, một hội đồng gồm những chuyên gia quốc tế chuyên về sản phụ khoa đã nghiên cứu > 400 ca UTBMT cổ trong để đưa ra một phân loại mới, gọi là Hệ thống tiêu chuẩn và phân loại quốc tế UTBMT CTC (IECC), xây dựng dựa trên sự phối hợp giữa mô học, test HPV, hóa mô miễn dịch và lâm sàng.³ Hệ thống này có tỉ lệ đồng thuận $\kappa = 0.51$, cao hơn phân loại của WHO 2014. IECC chia UTBMT cổ trong thành 2 nhóm chính: liên quan HPV và không liên quan HPV. UTBMT liên quan HPV đặc trưng bởi đặc điểm **“nhân chia và nhân tan nổi bật, dễ thấy ở độ phóng đại thấp”**. Dựa vào đặc điểm cấu trúc mô u và chất nhầy nội bào, nhóm này được chia thành các dưới típ: thông thường, tuyến nhung mao, chế nhầy (NOS), chế nhầy típ ruột, chế nhầy típ tế bào nhẵn, phân tầng chế nhầy (iSMC). Nhóm UTBMT không liên quan HPV có rất ít hoặc hầu như không thấy nhân chia và nhân tan. Nhóm này gồm các dưới típ: dạ dày, tế bào sáng, dạng trung thận, dạng nội mạc, thanh dịch, UTBMT xâm nhập NOS. Cách phân loại này chỉ dựa trên đặc điểm hình thái học trên tiêu bản nhuộm HE, dễ dàng áp dụng trong thực hành và có khả năng dự đoán tình trạng nhiễm HPV tốt khi so sánh với test HPV.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm không liên quan HPV thường gặp ở giai đoạn FIGO cao hơn ($p=0,011$), độ sâu xâm nhập lớn hơn ($p=0,04$), tỉ lệ xâm nhập mạch nhiều hơn ($p=0,017$), kiểu hình xâm lấn Silva C ($p=0,011$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Stolnicu, Hogson và B J Lyu.⁴⁻⁶ Nhìn chung, kết quả của các nghiên cứu đều chỉ ra UTBMT không liên quan HPV có biểu hiện ác tính hơn và tiên lượng xấu hơn nhóm UTBMT liên quan HPV. Hiện tại mặc dù chưa có hướng dẫn điều trị riêng cho các típ mô bệnh học, phân loại của WHO có thể giúp định hướng cho các nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng trong tương lai nhằm cá thể hóa điều trị UTBMT CTC.

Trong UTBMT CTC, p16 được sử dụng như một dấu ấn chỉ điểm cho tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, có ưu điểm là sẵn có và ít tốn kém hơn xét nghiệm HPV. P16 cũng hỗ trợ trong phân biệt UTBMT típ thông thường của CTC với UTBM dạng nội mạc của CTC và tổn thương cùng tên xuất phát từ nội mạc tử cung. Khi nhuộm p16 trên 80 trường hợp UTBMT CTC, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ bộc lộ dấu ấn này ở nhóm UTBMT liên quan HPV là 95,7% và nhóm không liên quan HPV là 20%. Như vậy, sự bộc lộ p16 liên quan có ý nghĩa với tình trạng nhiễm HPV theo tiêu chuẩn mô bệnh học của WHO 2020 với $p<0,001$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Stolnicu.⁴ Bên cạnh đó, khi đối chiếu mô bệnh học, p16 và test HPV, Stolnicu đã cho thấy cách phân loại chỉ dựa vào hình thái rất tương đồng với kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch và sinh học phân

từ: 76% típ thông thường có p16+/HPV+, 4,7% p16+/HPV-, 11,5% p16-/HPV+ và 7,4% p16-/HPV-; tất cả trường hợp UTBMT nhầy HPVA đều dương tính với HPV với 100% típ nhầy NOS và 75% típ ruột p16+; ngược lại, nhóm không liên quan HPV có 100% trường hợp HPV- và 33% p16+. Như vậy, phân loại mô bệnh học theo WHO 2020 có khả năng dự đoán tình trạng nhiễm HPV cao, đồng thời, p16 cũng là một dấu ấn hữu dụng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao (0,872 và 0,632), có thể hỗ trợ trong chẩn đoán khi mô bệnh học không rõ ràng, đặc biệt trong sinh thiết, và không phải cơ sở nào cũng có thể làm xét nghiệm PCR hay HPV ISH.

Tuy nhiên cần lưu ý, trong nghiên cứu của chúng tôi và Stolnicu đều ghi nhận những trường hợp UTBMT liên quan nhưng âm tính với p16. Những trường hợp được xác định là có nhiễm HPV nhưng không bộc lộ p16 có thể được giải thích do sự methyl hóa gây bất hoạt gen p16 hoặc đột biến tại chính gen p16 khiến gen này không được biểu hiện. Hiện tượng này đã được ghi nhận ở UTBM vảy ở dương vật.⁷ Những trường hợp liên quan HPV nhưng âm tính với cả p16 và test HPV, cần phải đánh giá lại mô bệnh học và loại trừ trường hợp ung thư di căn. Một cách lý giải khác có thể là típ HPV gây bệnh là típ hiếm gặp, không có sẵn đoạn môi tương ứng trong kit xét nghiệm nên test HPV âm tính giả. Thiếu sót trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa thực hiện được test HPV để đối chiếu với MBH và HMMD.

Khi phân tích đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh và sự bộc lộ p16, chúng tôi ghi nhận sự thấy tương quan có ý nghĩa thống kê giữa p16- với giai đoạn FIGO cao (II-IV,

p=0,033), kích thước u lớn hơn (p=0,04) và tình trạng xâm nhập mạch (p=0,043). Trong một nghiên cứu tương tự của tác giả Ishkawa M và cs (2021)⁸ trên 82 trường hợp UTBMT CTC, ghi nhận mối liên hệ có ý nghĩa giữa sự bộc lộ p16 với tuổi (p=0,001), giai đoạn FIGO (p=0,002), di căn hạch chậu (p=0,034), xâm nhập mạch (p=0,034), tỉ lệ tái phát (p=0,021). Phân tích Kaplan-Meier cho thấy p16+ liên quan có ý nghĩa với tỉ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh cao hơn so với p16-, với p=0,018 và p=0,047. Có thể thấy, các nghiên cứu đều gợi ý rằng p16 có thể liên quan với các yếu tố tiên lượng tốt và có tiềm năng trở thành yếu tố tiên lượng độc lập. Tuy nhiên, số lượng nghiên cứu còn ít, các nghiên cứu vẫn còn nhiều hạn chế, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và đánh giá chi tiết hơn vai trò của p16 trong tiên lượng UTBMT CTC.

V. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến cổ trong gồm nhiều dưới típ mô học khác nhau, được chia thành hai nhóm: liên quan HPV và không liên quan HPV. Việc phân loại này chỉ dựa vào hình thái trên tiêu bản nhuộm HE, dễ ứng dụng trong thực hành, có tính đồng thuận cao, độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Hai nhóm mô học chính và các dưới típ của chúng có đặc điểm sinh học phân tử khác nhau, do đó biểu hiện lâm sàng, đáp ứng điều trị và tiên lượng khác nhau. Vì vậy, trong thực hành chẩn đoán giải phẫu bệnh cần chẩn đoán chính xác các típ mô học này. P16 được ứng dụng để hỗ trợ chẩn đoán UTBMT CTC khi mô bệnh học không rõ ràng, đặc biệt trên các mẫu sinh thiết nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. Published online February 4, 2021;caac.21660. doi:10.3322/caac.21660
2. **Organization WH.** Chapter 8: Tumours of the uterine cervix. In: Female Genital Tumours. ; 2020:336-389.
3. **Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al.** International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. American Journal of Surgical Pathology. 2018;42(2):214-226. doi:10.1097/PAS.0000000000000986
4. **Stolnicu S, Hoang L, Chiu D, et al.** CLINICAL OUTCOMES OF HPV-ASSOCIATED AND UNASSOCIATED ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMAS CLASSIFIED BY THE INTERNATIONAL ENDOCERVICAL ADENOCARCINOMA CRITERIA AND CLASSIFICATION (IECC). The American journal of surgical pathology. 2019;43(4):466-474. doi:10.1097/PAS.0000000000001224
5. **Lyu BJ, Shi HY, Shao Y, Liu Q, Lyu WG.** [Endocervical adenocarcinomas classified by International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: a clinicopathological and prognostic analysis of 286 cases]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2021;50(9):1014-1019. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20210524-00374
6. **Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, Nucci MR, Parra-Herran C.** International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome. Journal of Clinical Pathology. 2019;72(5):347-353. doi:10.1136/jclinpath-2018-205632
7. **Poetsch M, Hemmerich M, Kakies C, et al.** Alterations in the tumor suppressor gene p16(INK4A) are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. Virchows Arch. 2011;458(2):221-229. doi:10.1007/s00428-010-1007-4
8. **Ishikawa M, Nakayama K, Nakamura K, et al.** P16INK4A expression might be associated with a favorable prognosis for cervical adenocarcinoma via dysregulation of the RB pathway. Sci Rep. 2021;11(1):18236. doi:10.1038/s41598-021-97703-8

BIỂU HIỆN ALK VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC TRONG U NGUYÊN BÀO THẦN KINH

Phan Đăng Anh Thu¹, Tô Thùy Nhi²,
Lý Thanh Thiện¹, Nguyễn Thảo Quyên¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiều nghiên cứu cho thấy ALK là một gen sinh ung quan trọng trong u nguyên bào thần kinh và đột biến ALK đã được xác định liên quan đến các khối u nguyên bào thần kinh gia đình và lẻ tẻ. Biểu hiện ALK trong u nguyên bào thần kinh và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học vẫn còn nhiều vấn đề tranh cãi.

Mục tiêu: Khảo sát biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK và đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện ALK với một số đặc điểm mô bệnh học của u nguyên bào thần kinh.

Đối tượng – Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK (D5F3) và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học trên 90 trường hợp u nguyên bào thần kinh chẩn đoán tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2021.

Kết quả: Biểu hiện ALK được ghi nhận trong 91,1% u nguyên bào thần kinh, trong đó hơn 50% trường hợp bắt màu 4+ (> 75% tế bào u). U nguyên bào thần kinh không biệt hóa có tỉ

lệ dương tính ALK thấp hơn so với nhóm biệt hóa kém và không biệt hóa, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,024$). Không có mối liên quan có ý nghĩa giữa biểu hiện ALK và chỉ số phân bào – nhân vỡ cũng như nhóm tiên lượng mô bệnh học theo Hội giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế.

Kết luận: Sự biểu hiện ALK chiếm tỉ lệ cao, đặc hiệu ở mô u và âm tính ở mô bình thường, mở ra triển vọng cho sự phát triển của các kháng thể nhắm đích ALK. Tỉ lệ dương tính ALK cao hơn ở những u NBTK biệt hóa hơn. Cần thêm nhiều nghiên cứu để sáng tỏ vai trò của ALK trong quá trình phát triển mào thần kinh.

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh, ALK.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF ALK IN NEUROBLASTOMA AND ITS RELATIONS WITH HISTOPATHOLOGICAL FEATURES

Background: Mutated ALK has been identified as a significant oncogene associated with familial and sporadic neuroblastomas. ALK expression in neuroblastoma and its relations with histopathological features remains controversial.

Objectives: To investigate the relations between ALK expression and some histopathological features of neuroblastoma.

Methods: 90 cases of neuroblastoma at the Department of Histoembryology - Pathology, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi

¹Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP.HCM

²Khoa Ung bướu – Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thảo Quyên

Email: quyennnguyen1191995@gmail.com

Ngày nhận bài: 08.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

Minh City from 01/01/ 2018 to 12/31/2021, were stained with ALK (D5F3) antibody. The ALK expression and its relations with some histopathological features were investigated.

Results: ALK expression was 91.1% (82/90 cases), more than 50% positive for 4+ (> 75% of tumor cells). The undifferentiated subtype had a lower ALK positivity rate than the poorly differentiated and differentiating subtypes; the difference was statistically significant ($p = 0.024$). There was no relation between ALK expression and Mitotic-Karyorrhectic Index and the prognostic groups according to the International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC).

Conclusion: Specific ALK positivity in neuroblastoma cells and negativity in normal tissues provides an opportunity to develop ALK-targeting antibodies. The rate of ALK positivity is higher in more differentiated neuroblastoma tumors. More studies are needed to elucidate the role of ALK in neural crest development.

Keywords: Neuroblastoma, ALK.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh (NBTK) là các u của hệ thần kinh giao cảm có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nguyên thủy tại mào thần kinh. Đây là khối u đặc ngoại sọ phổ biến nhất ở trẻ em và chiếm 12% tổng số ca tử vong do ung thư ở trẻ em. Các đột biến kích hoạt gen ALK trong u NBTK đã được báo cáo từ năm 2008 [6]. Khoảng 8% đến 10% các khối u có đột biến ALK, và khoảng 25% có khuếch đại gen hoặc biểu hiện quá mức protein ALK. Nhiều nghiên cứu cho thấy ALK là một gen sinh ung quan trọng trong u NBTK và đột biến ALK đã được xác định liên quan đến các khối u NBTK gia đình và lẻ tẻ [6]. Mặt khác, do phân bố hạn chế trong mô bình thường và biểu hiện thường

xuyên ở u NBTK, ALK là một kháng nguyên khối u lý tưởng để điều trị trúng đích [2]. Những kết quả này mở ra triển vọng cho các chiến lược điều trị mới dựa trên sự ức chế tín hiệu qua trung gian ALK.

Có nhiều phương pháp đánh giá ALK trong u NBTK, trong đó nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) là một phương pháp dễ tiếp cận, dễ đánh giá và có khả năng áp dụng thường quy. Các nghiên cứu về biểu hiện HMMD ALK và mối tương quan với một số đặc điểm mô bệnh học của u NBTK vẫn còn nhiều tranh cãi [4],[6]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào ghi nhận đặc điểm biểu hiện ALK bằng HMMD trong u NBTK trẻ em, do đó chúng tôi thực hiện đề tài: “Đặc điểm biểu hiện ALK trong u NBTK” để khảo sát và đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện ALK với một số đặc điểm giải phẫu bệnh và tiên lượng của u NBTK”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 90 bệnh nhân ≤ 16 tuổi có chẩn đoán giải phẫu bệnh u NBTK nghèo mô đệm tế bào Schwann (theo phân loại của Hội giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế - INPC) tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y được TPHCM trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2021. Các trường hợp đưa vào nghiên cứu được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, có đủ hồ sơ lưu trữ, tiêu bản H&E và khối mô vùi nén để làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân đã hóa – xạ trị trước phẫu thuật/sinh thiết.
- Các trường hợp u tái phát mà không có mẫu phẫu thuật/sinh thiết u nguyên phát hoặc hết mẫu bệnh phẩm trên khối nén.

90 trường hợp được thu thập thông tin hồ sơ về tuổi lúc chẩn đoán. Tiêu bản H&E được đánh giá độ biệt hóa, chỉ số phân bào – nhân vỡ (Mitotic – Karyorrhectic Index - MKI), tiên lượng mô bệnh học theo phân loại của INPC [4]. Ngoài ra, đặc điểm hoại tử u và vôi hóa cũng sẽ được ghi nhận.

Hóa mô miễn dịch ALK và phương pháp đánh giá

Đối với bệnh phẩm phẫu thuật, một vùng đại diện mô u sẽ được chọn để làm sắp xếp dãy mô nhỏ (Tissue Microarray – TMA), bệnh phẩm sinh thiết sẽ được lấy toàn bộ để nhuộm HMMD. Kháng thể kháng ALK nguyên phát đơn dòng của thỏ (dòng D5F3, VENTANA, Tucson, Arizona) độ pha loãng 1:50 được sử dụng trong nghiên cứu này. Quá trình nhuộm HMMD diễn ra hoàn toàn tự động bằng thiết bị BenchMark XT automated slide stainer (Ventana).

Các trường hợp bắt màu bào tương hoặc màng đều được xem là dương tính [4],[6]. Mức độ dương tính của ALK được ước tính như sau: 1(+) 1-20% tế bào u bắt màu, không đồng nhất, yếu, 2 (+) 20% - 50% tế bào u bắt màu, không đồng nhất với cường độ yếu – trung bình, 3 (+) > 50% tế bào u bắt màu, không đồng nhất với cường độ trung bình –

cao, và 4 (+) > 75% tế bào u bắt màu mạnh, đồng nhất

Xử lý số liệu

Dữ liệu xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2. Khảo sát mối liên quan bằng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định Fisher. Mối liên quan được xem là có ý nghĩa khi kiểm định có $p < 0,05$.

Y đức

Nghiên cứu đã được Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt, số 174/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 21/2/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mô bệnh học dân số nghiên cứu

Đặc điểm tuổi và mô bệnh học của 90 bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày ở Bảng 1. Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 24 tháng tuổi (15 ngày tuổi – 14 tuổi), nhóm dưới 18 tháng tuổi chiếm đa số. Hơn 80% u NBTK biệt hóa kém, chỉ số phân bào-nhân vỡ (MKI) thấp chiếm nhiều nhất (60%). Tiên lượng mô bệnh học không thuận lợi chiếm nhiều nhất với 57,8%.

Bảng 1: Đặc điểm tuổi và mô bệnh học của dân số trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (%)
Tuổi	
- <18 tháng	43 (47,8%)
- 18 đến < 60 tháng	31 (34,4%)
- ≥ 60 tháng	16 (17,8%)
Độ biệt hóa	
- Không biệt hóa	13 (14,4%)
- Biệt hóa kém	73 (81,1%)
- Đang biệt hóa	4 (4,5%)
MKI	
- Thấp	54 (60%)

- Trung bình	16 (17,8%)
- Cao	20 (22,2%)
Tiền lượng mô bệnh học	
- Thuận lợi	38 (42,2%)
- Không thuận lợi	52 (57,8%)
Hoại tử u	
- Có	27 (30%)
- Không	63 (70%)
Vôi hóa	
- Có	22 (24,4%)
- Không	68 (75,6%)

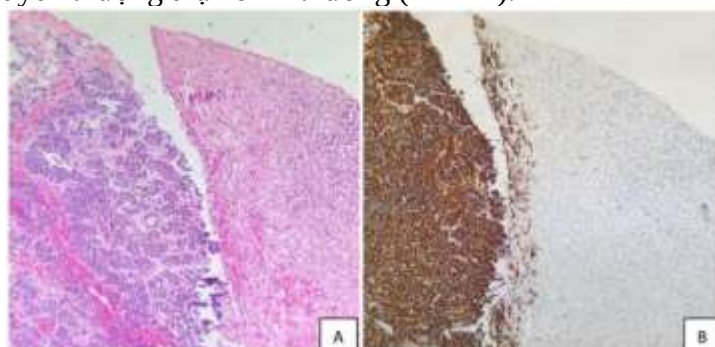
Đặc điểm biểu hiện ALK

Biểu hiện dương tính với ALK được ghi nhận trong 91,1% trường hợp (82/90 ca), trong đó hơn 50% dương tính 4+ (> 75% tế bào u bắt màu). Tỷ lệ bắt màu 1+, 2+, 3+ khá tương đồng (Biểu đồ 1).

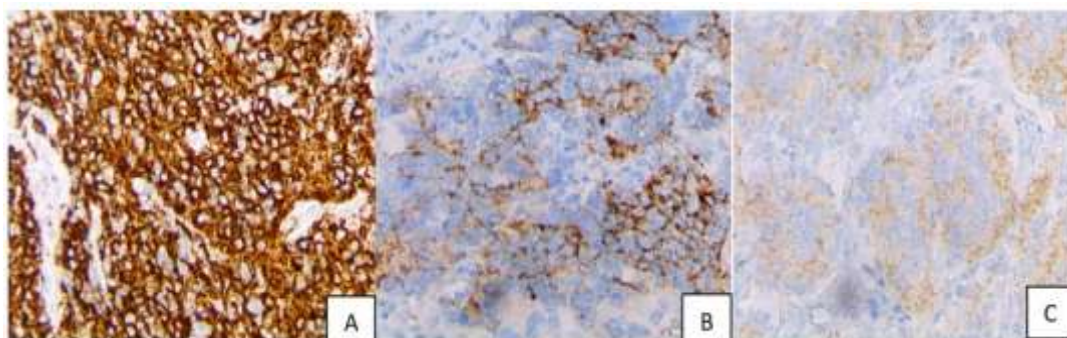


Biểu đồ 1: Tỷ lệ biểu hiện ALK trong mẫu nghiên cứu

ALK biểu hiện ở bào tương hoặc màng của tế bào u NBTK, âm tính với lympho bào, mạch máu và mô tuyến thượng thận bình thường (Hình 1).



Hình 1: A: Mô u NBTK (bên trái) và mô tuyến thượng thận lành (bên phải, H&E 100x). B: Hóa mô miễn dịch ALK bắt màu mạnh trên mô u (bên trái), không bắt màu trên mô tuyến thượng thận lành (bên phải) (100x).



Hình 2: A: Tế bào u bắt màu ALK ở bào tương hoặc màng, cường độ mạnh, đồng nhất (400x). B: Tế bào u bắt màu ALK cường độ trung bình, không đồng nhất (400x). C: Tế bào u bắt màu yếu, không đồng nhất (400x).

Mối liên quan giữa biểu hiện ALK và một số đặc điểm mô bệnh học

Tỉ lệ dương tính ALK cao hơn ở những u NBTK biệt hóa hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,024$. Tỉ lệ ALK dương tính ở các mức MKI và nhóm tiên lượng mô bệnh học không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 2).

Bảng 2: Mối liên quan giữa biểu hiện ALK và một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	ALK dương tính	ALK âm tính	p (Fisher's exact)
Độ biệt hóa			
- Không biệt hóa	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,024
- Biệt hóa kém	69 (94,5%)	4 (5,5%)	
- Đang biệt hóa	4 (100%)	0 (0%)	
MKI			
- Thấp	45 (88,2%)	6 (11,8%)	0,682
- Trung bình	18 (94,7%)	1 (5,3%)	
- Cao	19 (95%)	1 (5%)	
Tiên lượng mô học			
- Thuận lợi	35 (92,1%)	3 (7,9%)	1,000
- Không thuận lợi	47 (90,4%)	5 (9,6%)	

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ dương tính ALK và các đặc điểm mô bệnh học (Bảng 3).

Bảng 3: Mối liên quan giữa mức độ dương tính ALK và một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	ALK 1+	ALK 2+	ALK 3+	ALK 4+	p
Độ biệt hóa					
- Không biệt hóa	1 (11,1%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	4 (44,5%)	0,794*
- Biệt hóa kém	8 (11,6%)	10 (14,5%)	11 (15,9%)	40 (58%)	
- Đang biệt hóa	1 (25%)	1 (25%)	0 (0%)	2 (50%)	
MKI					
- Thấp	7 (14,6%)	8 (16,7%)	6 (12,5%)	27 (56,2%)	0,911*
- Trung bình	2 (13,3%)	3 (20%)	3 (20%)	7 (46,7%)	
- Cao	1 (5,3%)	2 (10,5%)	4 (21%)	12 (63,2%)	

Tiên lượng mô học					
- Thuận lợi	7 (20%)	4 (11,4%)	5 (14,3%)	19 (54,3%)	0,269 ⁺
- Không thuận lợi	3 (6,4%)	9 (19,1%)	8 (17%)	27 (57,5%)	

*Fisher's exact test, ⁺ χ^2 test

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự biểu hiện của ALK bằng HMMD trên 90 trường hợp u NBTK. Dòng kháng thể D5F3 được chọn sử dụng vào nghiên cứu này dựa trên các báo cáo của Yan [8], theo đó D5F3 cho thấy độ nhạy cao nhất so với các dòng kháng thể khác như ALK 1, 5A4 và là kháng thể thích hợp nhất để đánh giá tình trạng ALK trong các thử nghiệm lâm sàng thuốc ức chế ALK trong điều trị u NBTK [7],[8].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ biểu hiện ALK là 91,1%, tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu khác [1],[4],[6],[7]. Protein ALK là một protein xuyên màng chuỗi đơn bao gồm các miền ngoại bào, xuyên màng và nội bào, giải thích vì sao nhuộm HMMD ALK bắt màu ở màng và bào tương. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng ALK không biểu hiện hoặc biểu hiện rất giới hạn ở mô bình thường [2],[7], điều này phù hợp với quan sát của chúng tôi, ALK không biểu hiện ở mô tuyến thượng thận bình thường (Hình 1). Biểu hiện ALK đặc hiệu trên bề mặt của phần lớn tế bào u NBTK có hoặc không có đột biến ALK dòng mầm hoặc soma, không biểu hiện trên mô bình thường của trẻ em, tạo cơ hội cho sự phát triển của các kháng thể nhắm trúng đích ALK [2],[7].

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ dương tính ALK cao hơn ở những u NBTK biệt hóa hơn. U NBTK không biệt hóa có tỉ lệ dương tính ALK thấp hơn so với nhóm biệt hóa kém và đang biệt hóa, sự khác biệt có ý nghĩa thống

kê ($p = 0,024$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các độ biệt hóa khi xét theo mức điểm dương tính ALK ($p = 0,794$), tương tự với một số nghiên cứu khác [1]. ALK được biểu hiện trong các tế bào mào thần kinh trong quá trình phát triển ban đầu, sự hoạt hóa ALK có liên quan đến sự di cư và tăng sinh các tế bào mào thần kinh, có thể dẫn đến ngừng biệt hóa các tế bào mào thần kinh, tuy vậy vai trò thực sự của ALK trong phát triển mào thần kinh ở người còn chưa được hiểu rõ [5]. Một điều đáng ngạc nhiên đó là trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 4/13 trường hợp (30,8%) u NBTK không biệt hóa âm tính với ALK. Vì biểu hiện protein ALK không liên quan với biến đổi gen ALK trong phần lớn trường hợp (tỷ lệ biểu hiện protein ALK mạnh nói chung là 50% hoặc cao hơn, trong khi tỷ lệ khuếch đại và / hoặc đột biến gen ALK chỉ khoảng 10%) [4],[6],[7], do đó cần làm thêm các xét nghiệm sinh học phân tử để xác định những trường hợp âm tính với HMMD ALK này có thực sự mang biến đổi gen ALK hay không. Mức độ biểu hiện ALK cao trong u NBTK có ý nghĩa đối với sống còn và dự đoán đáp ứng điều trị [4],[7], do đó những trường hợp u NBTK không biệt hóa âm tính với ALK có thể là chỉ điểm cho sự không đáp ứng với điều trị thuốc ức chế ALK.

Không có mối liên quan giữa biểu hiện ALK và MKI cũng như tiên lượng mô học theo INPC, tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [1],[3],[5]. Một nghiên cứu gần đây tại Nhật Bản đã đánh giá ALK bằng HMMD, thu thập tình trạng gen MYCN và nhóm

INPC trong 195 khối u NBTK nguyên phát, kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có mức ALK cao ($\geq 50\%$ tế bào u dương tính) có tiên lượng xấu, bất kể loại INPC; tỷ lệ sống còn trong các trường hợp có mô bệnh học thuận lợi và không thuận lợi lần lượt là 57,8% và 40,7% ($p = 0,72$) [5].

V. KẾT LUẬN

Biểu hiện ALK (D5F3) ở màng và bào tương trong u NBTK có tỉ lệ cao (trên 90%) và đặc hiệu trên tế bào u. U nguyên bào thần kinh không biệt hóa có tỉ lệ dương tính ALK thấp hơn đáng kể so với nhóm biệt hóa kém và đang biệt hóa. Mức độ biểu hiện ALK không liên quan với đặc điểm mô bệnh học như độ biệt hóa, MKI, tiên lượng mô học theo INPC. Cần nhiều nghiên cứu sâu về cơ chế điều hòa bình thường và chức năng của ALK trong quá trình phát triển mào thần kinh ở người để hiểu được sự tiến triển của bệnh, đặc biệt là sự phát sinh của các u NBTK dương tính với ALK, giúp chúng ta phát triển các chiến lược điều trị mới để điều trị hiệu quả và giảm nguy cơ tái phát.

LỜI CẢM Ạ:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 07/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/4/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aygün Z., Batur Ş., Emre Ş., et al. "Frequency of ALK and GD2 expression in neuroblastoma". *Fetal and Pediatric Pathology*. 2019, 38(4), 326-334.
2. Carpenter E. L., Haglund E. A., Mace E. M., et al. "Antibody targeting of anaplastic lymphoma kinase induces cytotoxicity of human neuroblastoma". 2012, 1(46), 4859-4867.
3. Chang H. H., Lu M. Y., Yang Y. L., et al. "The prognostic roles of and correlation between ALK and MYCN protein expression in neuroblastoma". *Journal of clinical pathology*. 2020, 73(3), 154-161.
4. Duijkers F. A. M., Gaal J., Meijerink J. P. P., et al. "High anaplastic lymphoma kinase immunohistochemical staining in neuroblastoma and ganglioneuroblastoma is an independent predictor of poor outcome". 2012, 180(3), 1223-1231.
5. Nakazawa A. "Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification". *Pathology International*. 2021, 71(4), 232-244.
6. Passoni L., Longo L., Collini P., et al. "Mutation-independent anaplastic lymphoma kinase overexpression in poor prognosis neuroblastoma patients". 2009, 69(18), 7338-7346.
7. Sano R., Krytska K., Larmour C. E., et al. (2019). "An antibody-drug conjugate directed to the ALK receptor demonstrates efficacy in preclinical models of neuroblastoma". *Science translational medicine*. 2019, 11(483).
8. Yan B., Kuick C. H., Lim M. S., et al. "Platform comparison for evaluation of ALK protein immunohistochemical expression, genomic copy number and hotspot mutation status in neuroblastomas". 2014, 9(9), e106575.

U MÀNG NÃO THỂ DỊ SẢN MỠ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Phan Thị Huyền¹, Đặng Đức Thịnh¹, Lê Trọng Tú²,
Trần Ngọc Minh², Bùi Thị Mỹ Hạnh², Nguyễn Thị Hồng Vân²

TÓM TẮT

U màng não thể dị sản mỡ là khối u lành tính, cực kì hiếm gặp trong các dưới típ của u màng não. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 52 tuổi yếu ½ người trái khoảng 1 tháng nay. Bệnh nhân đến khám tại bệnh viện đại học Y Hà Nội, trên phim chụp cộng hưởng từ phát hiện một khối tổn thương ngoài trục vùng đỉnh phải, kích thước 5,5x4 cm. Bệnh nhân được phẫu thuật lấy toàn bộ khối u và gửi bệnh phẩm về khoa giải phẫu bệnh. Trên mô bệnh học u gồm hai quần thể tế bào biểu mô màng não và tế bào biệt hóa mỡ. Nhuộm hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với EMA, PR và S100. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định U màng não thể dị sản mỡ. Đây là khối u màng não lành tính được xếp độ I theo WHO và có tiên lượng tốt sau khi bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn.

Từ khóa: u màng não thể dị sản, u màng não thể dị sản mỡ

SUMMARY

LIPOMATOUS MENINGIOMA: A RARE CASE REPORT

Lipomatous meningioma is a rare benign tumor in the subtypes of meningioma. We report

a case of a 52-year-old male patient who had left hemiplegia about one month ago. The patient was admitted to Hanoi Medical University hospital and a right parietal lobe mass about 5,5x4 cm was detected on his cranial magnetic resonance imaging. The patient was operated on via a right parietal craniotomy with the gross total removal of the lesion. Histopathological examination shows two components including meningotheelial cells and adipocytic-like cells. Immunohistochemically, neoplastic cells are positive with EMA, PR and S100. These findings were consistent with lipomatous meningioma. This rare benign meningioma of WHO grade I type has a good prognosis after complete removal.

Keywords: metaplasia meningioma, lipomatous meningioma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U màng não là khối u nội sọ thường gặp nhất trong các khối u ở hệ thần kinh trung ương, chiếm 36%; tỉ lệ gặp ở nữ nhiều hơn nam khoảng ba lần.¹ Trong đó, u màng não thể dị sản, đặc biệt là thể biệt hóa mỡ là dưới típ mô bệnh học rất hiếm gặp. Đây là u màng não độ I, tiên lượng nói chung tốt nhất là sau khi được phẫu thuật loại bỏ toàn bộ. Theo y văn, cho đến nay có dưới 100 trường hợp bệnh nhân u màng não thể dị sản mỡ được báo cáo và thường dưới dạng ca lâm sàng đơn lẻ hoặc chùm ca bệnh.^{1,2} Triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau đầu và động kinh. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nhân

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Giải phẫu bệnh Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Huyền

Email: phanhuynyck110hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.09.2022

Ngày phản biện: 05.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.12.2022

chúng tôi báo cáo là trường hợp u màng não thể dị sản mỡ đầu tiên có triệu chứng lâm sàng nổi bật giống như tai biến mạch máu não là yếu ½ người trái.

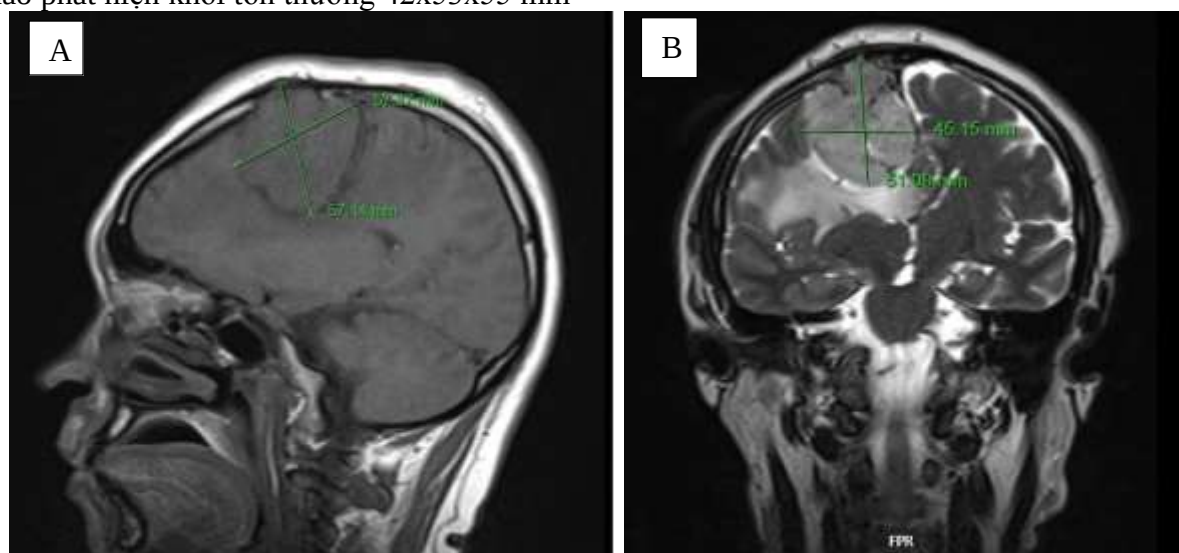
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nam 52 tuổi, tiền sử tăng huyết áp 10 năm nay, hiện đang điều trị Coveram 5/5. Khoảng 1 tháng nay bệnh nhân xuất hiện yếu ½ người trái và đau đầu, đến khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm, có kết quả như sau:

Trên phim chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não phát hiện khối tổn thương 42x53x55 mm

ở ngoài trục vùng đỉnh bên phải. Khối u đồng tín hiệu trên FLAIR và T1W, có phần hạn chế khuếch tán trên DWI/ ADC, sau tiêm ngấm thuốc mạnh đồng nhất. Khối có bờ không đều, xâm lấn xương vòm sọ lân cận, ranh giới không rõ, bên trong có dòng chảy trống trên T2W, đè đẩy mô não lân cận kèm viên phù não rộng xung quanh, gây xẹp não thất bên phải, đẩy lệch đường giữa sang trái 15mm. Tổn thương nghi nhiều tới u xơ đơn độc hơn là u màng não.

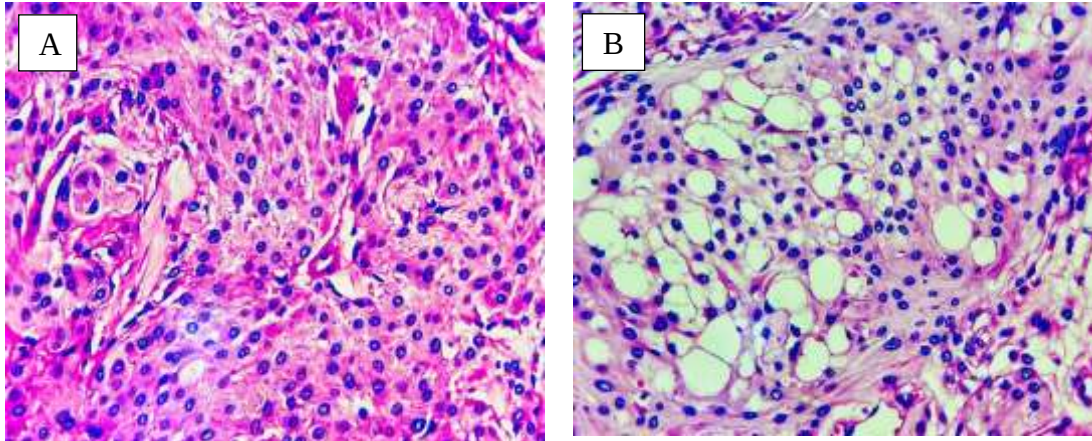
Bệnh nhân được phẫu thuật lấy toàn bộ u. Sau mổ 2 ngày bệnh nhân hết đau đầu, còn yếu ½ người trái.



Hình 1. Trên phim chụp cộng hưởng từ mặt cắt đứng dọc khối u ở vị trí vùng đỉnh phải, xâm lấn xương vòm sọ lân cận (A). Khối tổn thương ranh giới không rõ, ngấm thuốc đồng nhất sau tiêm (B).

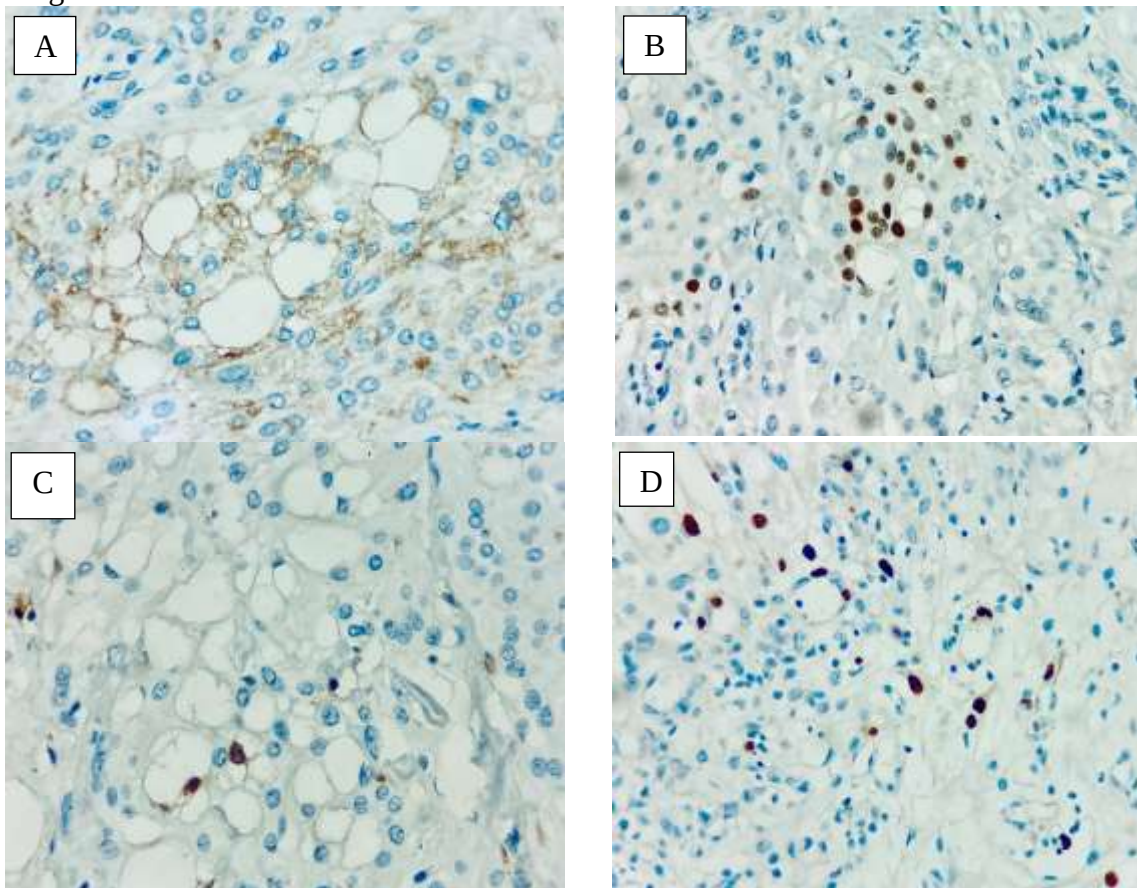
Bệnh phẩm u nhân được trên đại thể gồm các mảnh kích thước từ 2,5x1,5 cm đến 5x3x2 cm, diện cắt qua có vùng vàng mềm, có vùng trắng xám. Trên vi thể, u có ranh giới khá rõ. U có hai quần thể tế bào gồm các tế bào có bào tương khá rộng, ái toan, nhân nhỏ đều, chất nhiễm sắc mịn, có thể giả vùi, hiếm thấy nhân chia, sắp xếp thành đám,

thùy, có vùng tạo cấu trúc cuộn xoáy màng não (hình 2A). Xen lẫn với quần thể trên thấy có vùng các tế bào u có bào tương rộng, sáng, nhân lệch về một phía giống hình ảnh tế bào mỡ (hình 2B). Không thấy hình ảnh u xâm nhập nhu mô não. Không thấy hoại tử u cũng như các đặc điểm chuyển dạng độ cao khác của u màng não.



Hình 2. Trên vi thể, u gồm thành phần tế bào có bào tương ái toan, nhân mịn, khá đều, hiếm thấy nhân chia (A) và quần thể tế bào có bào tương rộng, sáng, nhân bị đẩy lệch về phía ngoại vi (B). (Độ phóng đại x400)

Khi nhuộm hóa mô miễn dịch cả hai quần thể tế bào u dương tính với các dấu ấn EMA, PR, âm tính với GFAP. Tế bào u biệt hóa mỡ bộc lộ với dấu ấn S100. U có tỉ lệ Ki67 thấp khoảng 2%



Hình 3. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch thấy các tế bào u biệt hóa mỡ dương tính với EMA (A), PR (B), S100 (C). Tỉ lệ bộc lộ Ki67 của u thấp ~2% (D)

III. BÀN LUẬN

U màng não là u có nguồn gốc phức tạp liên quan cả đến ngoại bì thần kinh và trung bì, được phát triển từ các tế bào vùng vỏ thuộc lớp hạt màng nhện.¹ U màng não thể dị sản mỡ là tổn thương lành tính, cực kì hiếm gặp được xếp độ I theo phân loại của WHO (2022), có tiên lượng tốt và được báo cáo lần đầu vào năm 1931 bởi Bailey và Bucy.^{3,4} Hiện nay vẫn đang còn nhiều tranh cãi về cơ chế bệnh sinh của u màng não thể dị sản mỡ. Các nghiên cứu trước đây cho rằng sự xuất hiện các tế bào giống tế bào mỡ là do các tế bào màng não dị sản. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây sự xuất hiện các giọt lipid trong bào tương do rối loạn chuyển hóa của các tế bào u hơn là dị sản thật sự.^{1,3}

Cũng như những dưới típ khác của u màng não, triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân phụ thuộc vào kích thước và vị trí của u, bản thân UMN không gây ra triệu chứng lâm sàng nào đặc hiệu. Bệnh nhân thường đi khám vì đau đầu và động kinh.¹ Tuy nhiên, có trường hợp triệu chứng nổi bật là đau nửa đầu và mờ mắt, co giật hay trong trường hợp bệnh nhân chúng tôi báo cáo, bệnh nhân yếu ½ người trái.⁵

Chẩn đoán hình ảnh có giá trị định hướng vị trí, kích thước và tính chất xâm lấn của khối u. Trong hầu hết u màng não, hình ảnh phim chụp MRI thường đồng tín hiệu trên T1W và tăng tín hiệu trên T2W. Phụ thuộc vào thành phần dị sản mỡ mà tính các tín hiệu trên T1W và T2W của khối u thay đổi.

Để chẩn đoán xác định bản chất của khối u cần kết quả giải phẫu bệnh. Trên vi thể, u

màng não thể dị sản mỡ phải có có hai quần thể tế bào gồm tế bào biểu mô màng não và tế bào mỡ.⁶ Bào tương của các tế bào này chứa đầy giọt mỡ và đẩy nhân lệch ra ngoại vi. Một số trường hợp, bào tương của các tế bào u chứa nhiều không bào mỡ với nhân ở trung tâm gợi lại hình ảnh nguyên bào mỡ. Trong những trường hợp này nhuộm hóa mô miễn dịch có giá trị để xác định bản chất dị sản của tế bào u. Thành phần dị sản mỡ thường bộc lộ với các dấu ấn đặc trưng của u màng não như EMA, PR, ngoài ra còn bộc lộ với dấu ấn S100 và âm tính với GFAP.^{1,3,5-7}

IV. KẾT LUẬN

U màng não thể dị sản mỡ là khối u lành tính, rất hiếm gặp trong các dưới típ của u màng não thể dị sản. Triệu chứng lâm sàng thường giống với các khối u màng não khác và tiên lượng tốt sau khi bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u. Tuy nhiên các đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh thường thay đổi phụ thuộc vào thành phần biệt hóa mỡ của u. Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn chẩn đoán xác định khi trên vi thể u có hai thành phần tế bào biểu mô màng não và tế bào dị sản mỡ và tế bào u bộc lộ với EMA, PR, S100 khi nhuộm hóa mô miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lapolla P, Familiari P, Zancana G, et al. Lipomatous Meningioma: Clinical-Pathological Findings, Imaging Characterisation and Correlations of a Rare Type of Meningioma. In Vivo. 2021;35(6):3031-3037. doi:10.21873/invivo.12598

2. **Jaiswal AK, Mehrotra A, Kumar B, et al.** Lipomatous meningioma: a study of five cases with brief review of literature. *Neurol India*. 2011;59(1):87-91. doi:10.4103/0028-3886.76876
3. **Kim L, Huang C, Morey AL, Winder MJ.** Intraosseous lipomatous meningioma. *Case Rep Neurol Med*. 2015;2015:482140. doi:10.1155/2015/482140
4. **Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al.** The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
5. **Lapolla P, Bruzzaniti P, Zancana G, et al.** Visual Aura Secondary to Supratentorial Lipomatous Meningioma: A Rare Case Report. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):365. Published 2022 Feb 1. doi:10.3390/diagnostics12020365
6. **Gasparinho MG, Ferreira M, Lavrador JP, Livraghi S.** Revisiting Lipomatous Meningioma: A Case Report and Review of an Unusual Entity. *Int J Surg Pathol*. 2015;23(5):399-403. doi:10.1177/1066896915583695
7. **Yüksel MO, Gürbüz MS, Tanrıverdi O, Özmen SA.** Lipomatous meningioma: A rare subtype of benign metaplastic meningiomas. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(1):140-142. doi:10.4103/0976-3147.193539

ỨNG DỤNG HÓA MÔ MIỄN DỊCH PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ BÀNG QUANG

Nguyễn Ngọc Minh Tâm^{1,3}, Phạm Quốc Thắng¹, Đỗ Anh Toàn²,
Nguyễn Phúc Nguyên⁴, Lý Thanh Thiện¹, Bùi Thị Thanh Tâm¹,
Lưu Thị Thu Thảo¹, Đoàn Thị Phương Thảo¹, Ngô Quốc Đạt¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định phân nhóm kiểu hình phân tử của ung thư bàng quang bằng phương pháp hoá mô miễn dịch.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 130 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư bàng quang xâm lấn cơ (MIBC) được phẫu thuật cắt bàng quang toàn phần tại Bệnh viện Bình Dân từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018. Nghiên cứu (NC) được được Hội đồng Y Đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh xét duyệt và thông qua (Quyết định số: 820/HĐĐĐ-ĐHYD). Chúng tôi nhuộm hóa mô miễn dịch 130 trường hợp này với 4 dấu ấn miễn dịch (CK20, GATA3, CK5/6, CD44). Chúng tôi phân nhóm phân tử như sau: nhóm đáy (dương tính với CK5/6, CD44 và âm tính với CK20, GATA3); nhóm lòng ống (âm tính với CK5/6, CD44 và dương tính với CK20, GATA3); nhóm hỗn hợp đáy-lòng ống (dương tính với 2 nhóm dấu ấn của nhóm đáy và nhóm lòng ống); và

nhóm không phân loại (nhuộm HMMD âm tính với cả 4 dấu ấn).

Kết quả: Phân nhóm đáy và nhóm lòng ống có tỷ lệ lần lượt là 35,28% và 29,23%. Mặt khác, 18,47% UT BQ không biểu hiện với cả 4 dấu ấn miễn dịch (nhóm không phân loại). UT BQ nhóm đáy có liên quan đến giai đoạn u (Fisher, $p=0,035$), biệt hóa gai (Fisher, $p=0,0002$) và tình trạng viêm quanh u (χ^2 , $p=0,047$).

Kết luận: Phân nhóm phân tử UT BQ có liên quan đến tiến triển của UT BQ xâm lấn cơ. Phân nhóm phân tử UT BQ bằng hóa mô miễn dịch có thể giúp ích trong thực hành lâm sàng chẩn đoán và điều trị UT BQ.

Từ khóa: nhóm đáy, nhóm lòng ống, MIBC, viêm quanh u.

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMISTRY ANALYSIS OF THE MOLECULAR SUBTYPES OF MUSCLE INVASION BLADDER CANCER

Objective: To discriminate the molecular subtypes of BC by immunohistochemistry.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study was performed on 130 patients who diagnosed with MIBC who underwent radical cystectomy at Binh Dan hospital from January 2017 to December 2018. This study was approved by the Ethical Committee of the University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Vietnam (approval number 820/ĐHYD-HĐDD). We performed IHCs for surrogate basal makers (CK5/6 and CD44), and surrogate luminal makers (CK20 and GATA3)

¹Bộ môn Mô Phôi-Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

²Bộ môn Tiết Niệu Học, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

³Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh Viện Bình Dân

⁴Khoa Ung Bướu, Bệnh Viện Bình Dân

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng;

Email: phamquocthang@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 05.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 05.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

in 130 MIBC patients. IHCs classified the MICB into fourth group including basal type (positive with CK5/6 and/or CD44 and negative both of CK20 and GATA3), luminal type (negative both of CK5/6 and CD44 and positive with CK20 and/or GATA3), null type (negative for all fourth markers) and mixed type (expressed both basal and luminal markers), respectively.

Results: We figured out the basal subtype and luminal subtype presented 35.28% and 29.23% of MIBC respectively. The null subtype was accounted for 18.47% of MIBC. The basal subtype was associated with T stage ($p=0.035$), squamous differentiation ($p=0.0002$), stage ($p=0.035$), and tumor infiltrated lymphocytes (TILs) ($p=0.047$).

Conclusions: Our results pointed out that the molecular subtypes of MICB were associated with the progression of MIBC. Suggesting that stratification molecular subtypes of MIBC by IHCs are appealing options for clinical implementation.

Keywords: basal subtype, luminal subtype, MICB, TILs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư bàng quang (UT BQ) là khối u phổ biến nhất trong hệ thống tiết niệu, với khoảng 420.000 trường hợp mới và 160.000 ca tử vong mỗi năm. Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EOTRC) phân loại ung thư bàng quang chưa xâm lấn cơ (NMIBC) thành các nhóm có nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và có nguy cơ cao dựa trên phân tích toàn diện các thông số bệnh lý của NMIBC và nguy cơ tái phát và tiến triển thành UT BQ xâm lấn cơ (MIBC). Các hệ thống phân loại truyền thống căn cứ vào độ biệt hóa, giai đoạn và tiên lượng lâm sàng. Tuy nhiên, các thông số bệnh học của khối u không thể phản ánh đầy đủ "đặc điểm nội tại" của ung thư bàng quang, và các khối u có bệnh lý tương tự thể hiện các đáp ứng sinh

học khác nhau. Hơn nữa hệ thống phân loại này không thể dự đoán nguy cơ tái phát hay tiến triển của bệnh trên cá thể riêng lẻ [9]. Gần đây, nhiều nghiên cứu (NC) với cỡ mẫu lớn về sinh học phân tử (SHPT) trong UT BQ ghi nhận các kiểu hình phân tử của UT BQ có mối tương quan với diễn tiến lâm sàng, tiên lượng bệnh và đáp ứng điều trị. Mặc dù hiện nay trong y văn có nhiều bảng phân loại khác nhau, phân nhóm kiểu hình miễn dịch UT BQ được đồng thuận nhiều nhất vẫn là kiểu hình nhóm đáy (biểu hiện dấu ấn: CK5/6, CK14, CD44) và nhóm lòng ống (biểu hiện dấu ấn: uroplakin, CK20, GATA3) [4,9].

Với sự phát triển nhanh vọt của sinh học phân tử (SHPT), nhiều NC về gen, yếu tố sao mã, ngoại di truyền, proteomics và các phương pháp khác đã mở đường giúp các nhà lâm sàng chẩn đoán và điều trị chính xác UT BQ. Một bảng phân loại mới cần đáp ứng các tiêu chuẩn sau: I. Tiên đoán chính xác khả năng tái phát và tiến triển UT BQ, phát triển các công cụ giúp theo dõi, lên kế hoạch điều trị, phẫu thuật, liệu pháp hỗ trợ và theo dõi cá thể hóa. II. Phân loại bệnh nhân nào đáp ứng với hóa trị, liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch và lên kế hoạch điều trị hỗ trợ cho từng bệnh nhân. III. Cung cấp các thông tin quan trọng dự đoán tái phát, tiên lượng UT BQ và các thông tin SHPT hữu ích cho NC về cơ chế phân tử như sự phát triển của u, tiến triển, đáp ứng hóa trị và miễn dịch. IV. Hỗ trợ phát triển các phương pháp chẩn đoán phân tử, điều trị cá thể hóa. Ngoài ra, gần đây NC kiểu hình phân tử dựa trên biến đổi gen trong UT BQ nhận được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học. Sự phát triển của kiểu hình phân tử dựa trên gen và sao mã... mở đường giúp các nhà khoa học hiểu sâu hơn về UT BQ [4,9]

Thuật ngữ phân nhóm phân tử đã được nhắc đến trước đây trong các bệnh lý khác như bạch cầu cấp, UT vú, UT đại trực tràng, carcinôm đường mật trong gan và ngoài gan và carcinôm dạ dày. Điểm mấu chốt của phân nhóm phân tử là phát hiện các biểu hiện gen trên mô u bằng phương pháp sequencing, microarray và các kỹ thuật khác, sau đó phân tích đa gen dựa trên biểu hiện gen và các gen liên quan trong tiến trình sinh ung. Ví dụ, trong UT vú, các BN nhóm đáy hoặc nhóm giàu HER-2 thường có tiên lượng kém, tuy nhiên nhóm BN này lại đáp ứng tốt với hóa trị tân hỗ trợ [9]. Chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu phân nhóm kiểu hình phân tử của ung thư bàng quang bằng phương pháp hoá mô miễn dịch” nhằm xác định các kiểu hình phân tử của UT BQ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

130 bệnh nhân được chẩn đoán UT BQ xâm lấn cơ được phẫu thuật cắt BQ toàn phần tại Bệnh viện Bình Dân từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018.

BN được chọn phải thỏa cùng lúc các điều kiện sau:

- Các BN được chẩn đoán UT BQ xâm lấn cơ được phẫu thuật cắt BQ toàn phần

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án
- Có đầy đủ khối mô vùi nên

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các BN đã được hóa trị trước phẫu thuật
- Mô vùi nên nhỏ không đủ để thực hiện nhuộm hoá mô miễn dịch

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cách tiến hành nghiên cứu

Thu thập số liệu: đặc điểm lâm sàng giải phẫu bệnh theo phiếu thu thập số liệu.

Các mẫu nghiên cứu được nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn anti CK5/6 (MA1-91106, Invitrogen), anti CD44 (MA5-13890, Invitrogen), anti CK20 (MA5-13263, Invitrogen), anti GATA3 (MA1-028, Invitrogen) bằng máy nhuộm tự động BenchMark của Ventana.

Đánh giá biểu hiện CK5/6, CD44, CK20: Tiêu chuẩn đánh giá dương tính tế bào u bắt màu màng bào tương lan tỏa ở $\geq 20\%$ tế bào khối u với cường độ bắt màu mạnh [1,9]. Đánh giá biểu hiện GATA3: Tiêu chuẩn đánh giá dương tính tế bào u bắt màu nhân lan tỏa ở $\geq 20\%$ tế bào khối u với cường độ bắt màu mạnh [1,9].

Xử lý số liệu

Số liệu trong các phiếu thu thập được tổng hợp, phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Xét mối liên quan giữa các biến số bằng phép kiểm χ^2 .

Y đức nghiên cứu

Đề cương NC được được Hội đồng Y Đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh xét duyệt và thông qua, cho phép NC nhằm đảm bảo tính khoa học và tính khả thi của đề tài nghiên cứu (Quyết định số: 820/HĐĐĐ-ĐHYD).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân (BN) có tuổi nhỏ nhất là 30 tuổi, lớn nhất là 89 tuổi, độ tuổi trung vị là 63 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 57 - 69 tuổi. Phần lớn bệnh nhân là nam giới (chiếm 89%), chỉ có 11% bệnh nhân là nữ giới.

Theo bảng 1, phần lớn UT BQ có độ mô học cao (chiếm 71,54%), giai đoạn T2/3/4 chiếm 94,62% và có 5,38% bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn I. Theo bảng 3.1, có 20,0% UT BQ có hình ảnh biệt hóa gai; 3,84% có hình ảnh biệt hóa tuyến.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng giải phẫu bệnh của 130 bệnh nhân ung thư bàng quang

		n	%
Độ mô học	Độ thấp	37	28,46
	Độ cao	93	71,54
Giai đoạn T	T1	7	5,38
	T2/3/4	123	94,62
Giai đoạn N	Nx/0	112	86,2
	N1/2/3	18	13,8
Giai đoạn M	M0	130	100
	M1	-	
Giai đoạn u	Giai đoạn I	7	5,38
	Giai đoạn II/III/IV	123	94,62
Biệt hóa gai	Không	104	80,0
	Có	26	20,0
Biệt hóa tuyến	Không	125	96,16
	Có	5	3,84
Hoại tử u	Không	37	28,46
	Có	93	71,54
Viêm quanh u	Không	75	57,70
	Có	55	42,30
Xâm nhập mạch	Không	58	44,62
	Có	72	55,38
Xâm lấn thần kinh	Không	98	75,39
	Có	32	24,61

Chúng tôi ghi nhận 55 trường hợp có viêm quanh u, chiếm 42,30%. Mặt khác chúng tôi ghi nhận 55,38% BN có tình trạng xâm nhập mạch và 24,61% BN có tình trạng xâm lấn thần kinh (bảng 1).

Đặc điểm HMMD phân nhóm phân tử ung thư bàng quang

Chúng tôi sử dụng 4 dấu ấn miễn dịch (CK20, GATA3, CK5/6, CD44), các dấu ấn này được nhiều nghiên cứu chứng minh có

giá trị trong phân nhóm phân tử của UT BQ [1,9]. Chúng tôi phân nhóm phân tử như sau: nhóm đáy (dương tính với CK5/6, CD44 và âm tính với CK20, GATA3); nhóm lòng ống (âm tính với CK5/6, CD44 và dương tính với CK20, GATA3); nhóm hỗn hợp đáy-lòng ống (dương tính với 2 nhóm dấu ấn của nhóm đáy và nhóm lòng ống); và nhóm không phân loại (nhuộm HMMD âm tính với cả 4 dấu ấn) (hình 1).

Bảng 2: Các phân nhóm phân tử của ung thư bàng quang

	n	%
Nhóm đáy	46	35,28
Nhóm lòng ống	38	29,23
Nhóm hỗn hợp đáy-lòng ống	24	18,47
Nhóm không phân loại	22	16,92

Theo bảng 2, phân nhóm đáy và nhóm lòng ống chiếm ưu thế với tỷ lệ lần lượt là 35,28% và 29,23%. Chúng tôi cũng ghi nhận phân nhóm biểu hiệu đồng thời kiểu hình miễn dịch đáy và lòng ống. Bên cạnh đó chúng tôi ghi nhận 16,92% UT BQ không biểu hiện với cả 4 dấu ấn miễn dịch.

Liên quan giữa phân nhóm phân tử ung thư bàng quang với đặc điểm lâm

sàng giải phẫu bệnh

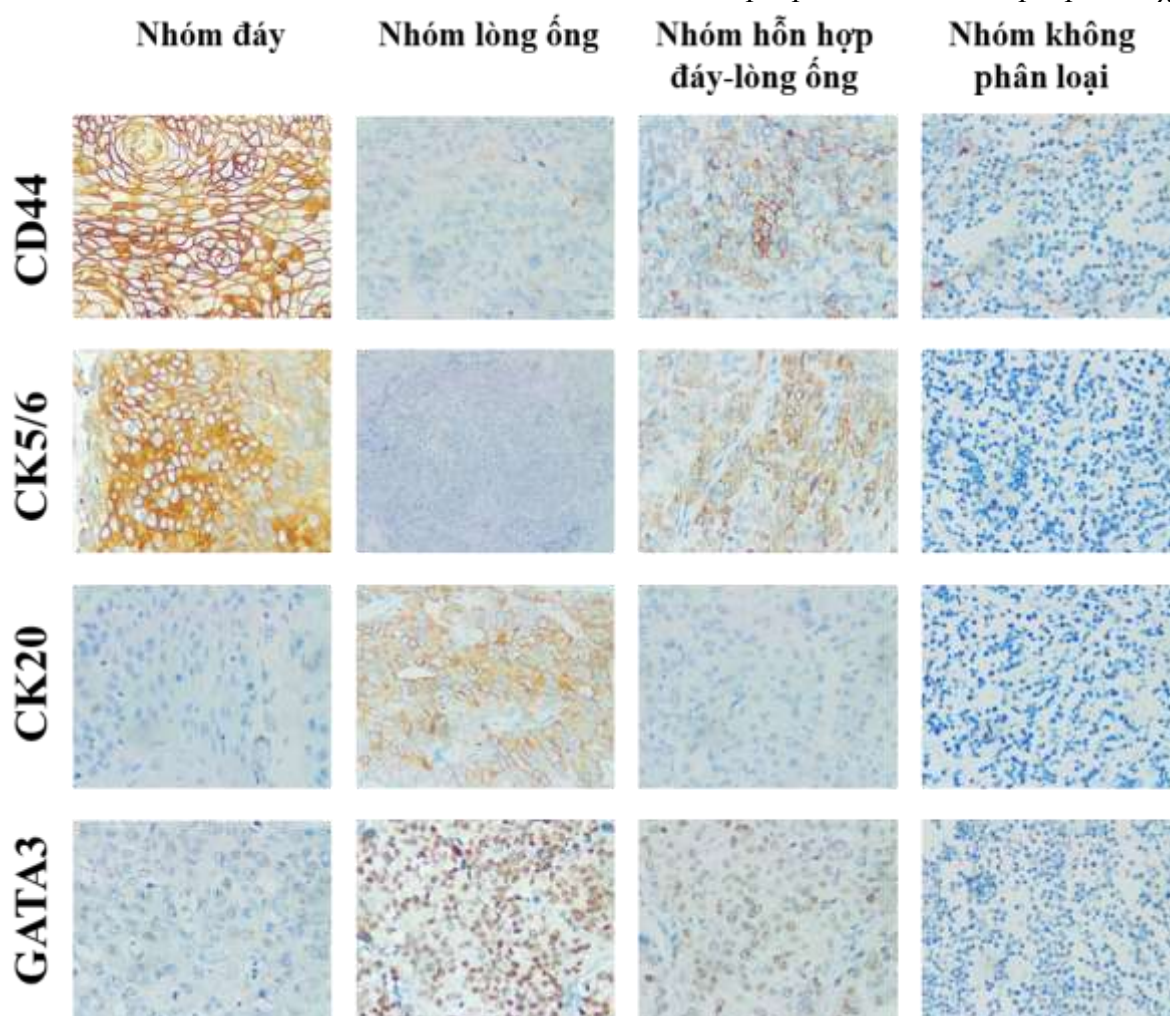
Theo bảng 3 phân nhóm phân tử UT BQ có liên quan đến giai đoạn u (Fisher, $p=0,035$), biệt hóa gai (Fisher, $p=0,0002$) và tình trạng viêm quanh u (χ^2 , $p=0,047$). UT BQ nhóm đáy có giai đoạn u, biệt hóa gai, thâm nhập tế bào viêm cao hơn so với các phân nhóm phân tử còn lại.

Bảng 3: Liên quan giữa phân nhóm phân tử ung thư bàng quang với đặc điểm lâm sàng giải phẫu bệnh

			Phân nhóm phân tử				p value
			đáy	lòng ống	không phân loại	hỗn hợp	
Độ mô học	Độ thấp	37	10 (27,03)	13 (35,14)	7 (18,92)	7 (18,91)	0,610**
	Độ cao	93	36 (38,71)	25 (26,88)	15 (16,13)	17 (18,28)	
Giai đoạn T	T1	7	2 (28,57)	0	1 (14,29)	4 (57,14)	0,035*
	T2/3/4	123	44 (35,78)	38 (30,89)	21 (17,07)	20 (16,26)	
Giai đoạn N	Nx/0	112	39 (34,83)	33 (29,46)	19 (16,96)	21 (18,75)	1
	N1/2/3	18	7 (38,88)	5 (27,78)	3 (16,67)	3 (16,67)	
Giai đoạn	Giai đoạn I	7	2 (28,57)	0	1 (14,29)	4 (57,14)	0,035*
	Giai đoạn II/III/IV	123	44 (35,78)	38 (30,89)	21 (17,07)	20 (16,26)	
Biệt hóa gai	Không	107	28 (26,92)	32 (30,77)	20 (19,23)	24 (23,08)	0,0002*
	Có	23	18 (69,23)	6 (23,08)	2 (7,69)	0	
Hoại tử u	Không	37	12 (32,43)	10 (27,03)	7 (18,92)	8 (21,62)	0,893**
	Có	93	34 (36,56)	28 (30,11)	15 (16,13)	16 (17,20)	

Viêm quanh u	Không	75	19 (25,33)	26 (34,67)	14 (18,67)	16 (21,33)	0,047**
	Có	55	27 (49,09)	12 (21,81)	8 (14,55)	8 (14,55)	
Xâm nhập mạch	Không	58	24 (41,38)	13 (22,41)	10 (17,24)	11 (18,97)	0,432**
	Có	72	22 (30,55)	25 (34,72)	12 (16,67)	13 (18,06)	
Xâm lấn thần kinh	Không	98	32 (32,65)	28 (28,57)	18 (18,37)	20 (20,41)	0,562*
	Có	32	14 (43,75)	10 (31,25)	4 (12,5)	4 (12,5)	

* phép kiểm Fisher; **phép kiểm χ^2



Hình 1. Phân nhóm phân tử ung thư bàng quang bằng dấu ấn miễn dịch CD44, CK5/6, CK20, GATA3

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

NC chúng tôi ghi nhận UT BQ thường gặp nhất ở nhóm tuổi 57 - 69 tuổi. UT BQ thường gặp ở những BN trên 50 tuổi nhưng cũng gặp ở những người trẻ và hiếm ở trẻ em. Theo Kirkali Z và CS, tuổi trung bình của BN khi được chẩn đoán UT BQ là 65-70 tuổi [5]. NC chúng tôi cũng ghi nhận hầu hết bệnh nhân là nam giới (chiếm 89%), chỉ có 11% bệnh nhân là nữ giới. Dữ liệu GLOBOCAN ghi nhận UT BQ thường gặp ở nam giới so với nữ giới, với tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong tương ứng là 9,5 và 3,3 trên 100.000 ở nam giới, gấp 4 lần tỷ lệ này ở phụ nữ trên toàn cầu [8].

71,54% các trường hợp UT BQ có độ mô học cao, và hầu hết ở giai đoạn T2/3/4 (94,62%). Các khối u ở BN dưới 40 tuổi thường là độ thấp và các khối u độ cao thường gặp ở BN lớn tuổi [5]. UT BQ có khả năng biệt hóa đa dạng và thường có các vùng biệt hóa gai. NC chúng tôi ghi nhận 20,0% trường hợp UT BQ có hình ảnh biệt hóa gai. Một số báo cáo cho ghi nhận biệt hóa gai trong 16–25% ung thư biểu mô của BQ và thay đổi tùy theo độ mô học và giai đoạn u [6]. Biệt hóa gai là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi, dự đoán tái phát tại chỗ sau khi phẫu thuật cắt BQ. Bệnh cạnh đó biệt hóa gai có thể là một yếu tố dự đoán đáp ứng kém với xạ trị hoặc hóa trị liệu [6].

Chúng tôi ghi nhận 55 (42,30%) trường hợp có viêm quanh u. Viêm quanh u thường được tìm thấy trong ung thư, điều này gợi ý khối u kích hoạt phản ứng miễn dịch với cơ thể. Theo Huang HS và cộng sự (CS), BN có viêm quanh u có sống còn toàn bộ trung bình

là 15,7 so với 6,7 tháng ($P = <0,001$) của BN không có viêm quanh u [3]. Mặt khác, Đối với các BN ung thư bàng quang xâm lấn cơ, tình trạng xâm lấn mạch máu hoặc bạch huyết có ý nghĩa tiên lượng quan trọng. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ xâm nhập mạch và xâm lấn thần kinh lần lượt là 55,38% và 24,61% trường hợp.

Đặc điểm HMMD phân nhóm phân tử ung thư bàng quang

NC chúng tôi ghi nhận phân nhóm đáy và nhóm lòng ống thường gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 35,28% và 29,23%. Năm 2014, nhóm nghiên cứu hệ thống bảng đồ gen ung thư (TCGA) dựa trên biểu hiện gen chia thành 4 nhóm: Nhóm I tương ứng nhóm lòng ống và có hình thái tạo nhú trên vi thể, nhóm II có kiểu hình lòng ống nhưng có các đặc điểm dạng p53, nhóm III và nhóm IV tương ứng kiểu hình đáy [9]. Vào năm 2017, TCGA cập nhật lại bảng đồ gen với 5 nhóm kiểu hình phân tử: lòng ống – nhú (35%), lòng ống – thâm nhiễm (19%), lòng ống (6%), dạng gai đáy (35%) và dạng thần kinh (5%) [9]. Gần đây, Hiệp hội phân tử UT BQ (BCMTG) đề xuất bảng phân loại mới dựa trên đánh giá thông tin sao mã của 1750 trường hợp UT, chia thành 6 nhóm: lòng ống – nhú (24%), lòng ống – không đặc biệt (8%), lòng ống – bất ổn định (15%), giàu mô đệm (15%), dạng gai đáy (35%) và dạng thần kinh nội tiết (3%) [4].

Liên quan giữa phân nhóm phân tử ung thư bàng quang với đặc điểm lâm sàng giải phẫu bệnh

Mỗi kiểu hình phân tử đều có các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, đáp ứng điều trị và tiên lượng hoàn toàn khác biệt. NC

chúng tôi ghi nhận UT BQ nhóm đáy có giai đoạn u, biệt hóa gai, thâm nhập tế bào viêm cao hơn so với các phân nhóm phân tử còn lại. Nhóm kiểu hình dạng đáy, đặc biệt dạng gai đáy (phân loại TCGA, UNC và MDA) thường xuất hiện trên nữ giới, có khuynh hướng tiến triển nhanh, xâm lấn tại chỗ, tiên lượng kém hơn nhưng lại đáp ứng tốt hóa trị với Cisplatin, ngược lại, kiểu hình lòng ống, đặc biệt dạng p53, tuy tiến triển chậm hơn nhưng thường kháng với hóa trị tân hỗ trợ [9]. Một NC khác của tác giả Font và CS đánh giá đáp ứng hóa trị tân hỗ trợ chia BN UT BQ thành 3 nhóm: Dạng BASQ (FOXA1/GATA3 thấp; KRT5/6/14 cao), dạng lòng ống (FOXA1/GATA3 cao; KRT5/6/14 thấp) và hỗn hợp (FOXA1/GATA3 cao; KRT5/6 cao; KRT14 thấp) cũng ghi nhận nhóm BN UT dạng đáy đáp ứng hóa trị tân hỗ trợ tốt hơn (OR 3,96; $p = 0,017$) [2]. NC gần đây của tác giả Lotan và CS trên các trường hợp UT BQ xâm lấn cơ giai đoạn sớm được điều trị cắt BQ toàn phần, khả năng tăng giai đoạn u ($\geq pT3$) thường ít xảy ra ở kiểu hình lòng ống, điều này gợi ý BN có UT kiểu hình lòng ống có thể được phẫu thuật bảo tồn BQ hơn là cắt BQ toàn phần [7].

V. KẾT LUẬN

Ung thư bàng quang xâm lấn cơ thường gặp ở nam giới và ở nhóm tuổi 57 – 69 tuổi. Phân nhóm phân tử thường gặp nhất là nhóm đáy, kế tiếp là nhóm lòng ống. UT BQ nhóm đáy có giai đoạn u, biệt hóa gai, thâm nhập tế bào viêm cao hơn so với các phân nhóm phân tử còn lại. Phân nhóm phân tử UT BQ bằng hóa mô miễn dịch có thể giúp ích trong

thực hành lâm sàng chẩn đoán và điều trị UT BQ.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí để thực hiện đề tài, cảm ơn tập thể khoa Giải Phẫu Bệnh bệnh viện Bình Dân đã tạo điều kiện cho chúng tôi tiến hành đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Charles CG, Bogdan C (2019), “Bladder Cancer in the Genomic Era”, Arch Pathol Lab Med.;143: 695–704.
2. Font A, Domènech M, Benítez R, Rava M, Marqués M, Ramírez JL, Pineda S, Domínguez-Rodríguez S, Gago JL, Badal J, Carrato C, López H, Quer A, Castellano D, Malats N, Real FX. Immunohistochemistry-Based Taxonomical Classification of Bladder Cancer Predicts Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Cancers (Basel). 2020 Jul 3;12(7):1784.
3. Huang HS, Su HY, Li PH, Chiang PH, Huang CH, Chen CH, Hsieh MC. Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes on patients with metastatic urothelial carcinoma receiving platinum based chemotherapy. Sci Rep. 2018 May 10;8(1):7485.
4. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, Hoadley KA, Groeneveld CS, Al-Ahmadie H, Choi W, Castro MAA, Fontugne J, Eriksson P, Mo Q, Kardos J, Zlotta A, Hartmann A, Dinney CP, Bellmunt J, Powles T, Malats N, Chan KS, Kim WY, McConkey DJ, Black PC, Dyrskjöt L, Höglund M, Lerner SP, Real FX,

- Radvanyi F;** Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2020 Apr;77(4):420-433.
5. **Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M, Weider J.** Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.
6. **Lopez-Beltran A, Requena MJ, Alvarez-Kindelan J, Quintero A, Blanca A, Montironi R.** Squamous differentiation in primary urothelial carcinoma of the urinary tract as seen by MAC387 immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2007 Mar;60(3):332-5.
7. **Lotan Y, Boorjian SA, Zhang J, Bivalacqua TJ, Porten SP, Wheeler T, Lerner SP, Hutchinson R, Francis F, Davicioni E, Svatek RS, Chen CL, Black PC, Gibb EA.** Molecular Subtyping of Clinically Localized Urothelial Carcinoma Reveals Lower Rates of Pathological Upstaging at Radical Cystectomy Among Luminal Tumors. *Eur Urol.* 2019 Aug;76(2):200-206.
8. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
9. **Zhu S, Yu W, Yang X, Wu C, Cheng F.** Traditional Classification and Novel Subtyping Systems for Bladder Cancer. *Front Oncol.* 2020 Feb 7;10:102.

U NGUYÊN BÀO THẦN KINH TRÊN NỀN U QUÁI Ở BUỒNG TRỨNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phan Đặng Anh Thư¹, Phạm Thị Như Diễm¹,
Luu Diệp Yến Anh², Lương Anh Khoa¹

TÓM TẮT

U nguyên bào thần kinh là loại u thường gặp ở trẻ em, đứng hàng thứ 3 sau bệnh bạch cầu và u não. Tuy nhiên, u nguyên bào thần kinh nguyên phát tại buồng trứng mà đặc biệt là những u phát sinh từ u quái lại cực kỳ hiếm gặp, với số lượng ít ỏi trường hợp đã được báo cáo. Những u này có đặc điểm chung là tiên lượng xấu với nguy cơ cao tiến triển đến tử vong. Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp bệnh nhân nữ, 4 tuổi, nhập viện tại bệnh viện Nhi Đồng 2 với chẩn đoán giải phẫu bệnh là u nguyên bào thần kinh trên nền u quái một lá phôi ở buồng trứng. Phương pháp điều trị được lựa chọn cho bệnh nhân này là phẫu thuật và hóa trị.

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh, u quái, buồng trứng

SUMMARY

NEUROBLASTOMA ARISING FROM OVARIAN TERATOMAS: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Peripheral neuroblastic tumors are common tumors ranking third after leukemias and brain

tumors in children. However, primary ovarian neuroblastic tumors, especially those arising from teratomas, are extremely rare, with a small number of cases reported. These tumors have in common a poor prognosis with a high risk of progression to death. We report a case of a 4-year-old female patient admitted to Children's Hospital 2 with the histopathological diagnosis of neuroblastoma associated with monodermal teratoma of the ovary. The treatment of choice for this patient is surgery and chemotherapy.

Keywords: Neuroblastoma, teratoma, ovary

I. GIỚI THIỆU

U nguyên bào thần kinh ngoại vi là loại u đứng hàng thứ 3 ở trẻ em, chỉ sau bệnh bạch cầu và u não. Đây là loại tân sinh thường gặp nhất trong năm đầu tiên của cuộc đời và cũng là loại u đặc ngoài sọ thường gặp nhất trong 2 năm đầu.² Những tân sinh này được cho là phát triển từ các tế bào mầm thần kinh, vị trí phát sinh thường là tuyến thượng thận và cạnh tủy sống. Cho đến nay, chỉ có một số ít báo cáo về u nguyên bào thần kinh buồng trứng nguyên phát và ít hơn nữa là u nguyên bào thần kinh phát sinh từ u quái buồng trứng được báo cáo trên toàn thế giới, kể từ trường hợp đầu tiên được ghi nhận vào năm 1982.⁶

Hiện nay, việc điều trị u nguyên bào thần kinh đã đạt được nhiều tiến bộ bên cạnh các liệu pháp “truyền thống”, có thể kể đến như

¹Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược TP. HCM

²Khoa Ung bướu Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2
Chịu trách nhiệm chính: Lương Anh Khoa

Email: lakhoa.ntgpb21@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 08.10.2022

Ngày phản biện: 07.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

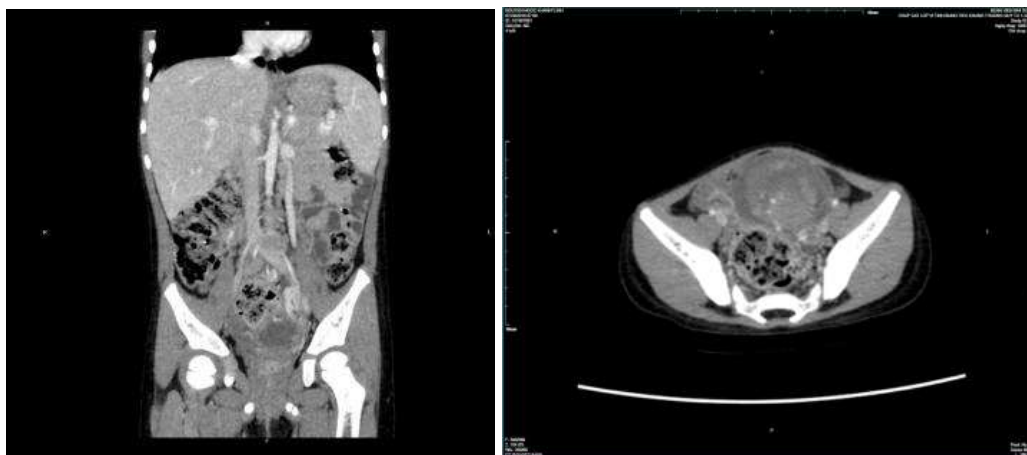
cấy ghép tế bào gốc tự thân, liệu pháp miễn dịch,... giúp cải thiện tiên lượng sống còn của bệnh nhân một cách đáng kể.⁸ Tuy nhiên, chẩn đoán và phân nhóm nguy cơ chính xác về mặt giải phẫu bệnh vẫn là điều kiện tiên quyết cho sự thành công của điều trị.

Y đức

Bài báo đã được sự đồng ý của bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA

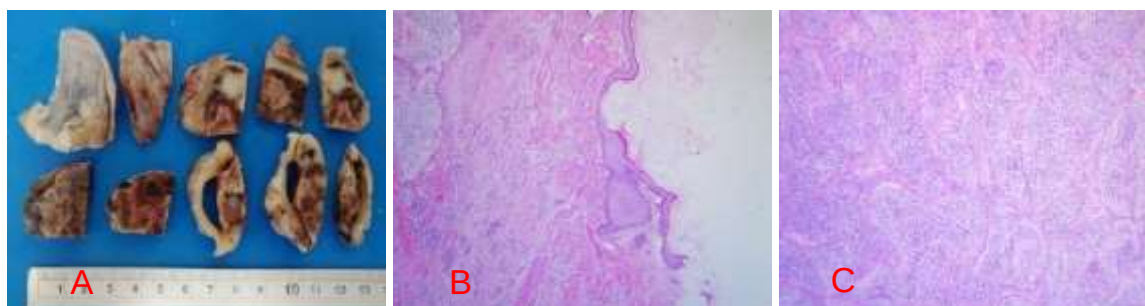
Bệnh nhân nữ, 3 tuổi nhập viện tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 vì đau âm ỉ hạ vị. Kết quả CT scan cho thấy vùng chậu có khối u kích thước 6,3×5,2×4,7cm, giới hạn rõ, không đồng nhất; thành phần gồm dịch, mô đặc, mỡ, đóng vôi; không có dịch vùng chậu, không xâm lấn các tạng xung quanh, không có hạch vùng. Chẩn đoán trên CT scan là u vùng hạ vị nghĩ u quái buồng trứng.

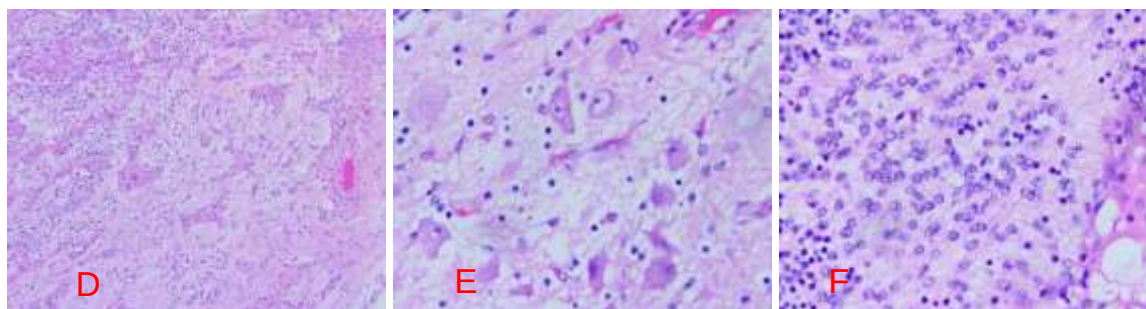


Hình 1: Hình ảnh CT scan cho thấy khối u vùng chậu kích thước 6,3×5,2×4,7cm, giới hạn rõ, không đồng nhất

Bệnh nhân sau đó được tiến hành phẫu thuật cắt khối u. Hình ảnh đại thể cho thấy bệnh phẩm là mô u kích thước 5×4,5×4 cm; có vỏ bao rõ, trơn láng; có nhiều vùng đặc, mặt cắt không đồng nhất, màu nâu đỏ xen lẫn trắng vàng; có vùng dạng nang chứa dịch vàng trong; có vùng cứng như xương. Hình ảnh vi thể cho thấy vách nang phủ bởi biểu mô lát tầng sừng hóa trưởng thành; vùng đặc chứa các tế bào u tròn, nhỏ xếp thành từng

đám hay ổ, ngăn cách bởi các vách mô đệm sợi mỏng. Các tế bào u này có bào tương ít, nhân tròn tới bầu dục, chất nhiễm sắc thô, có vài nơi tế bào dạng hình thoi. Cấu trúc cụm hoa hồng Homer Wright không được ghi nhận. Nền u thâm nhập nhiều lympho bào, có nhiều vị trí hoại tử, xuất huyết. Chỉ số phân bào – nhân vỡ 100 – 200. Vi thể có sự hiện diện tơ thần kinh và biệt hóa hạch thần kinh > 5%.



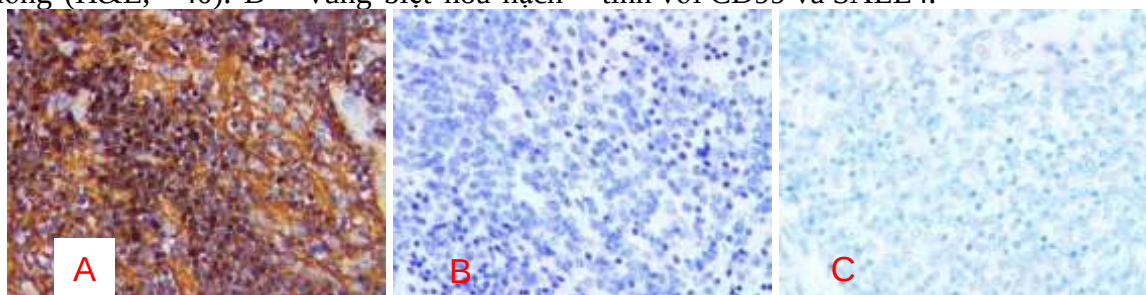


Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học

A – Hình ảnh đại thể cho thấy u có vỏ bao rõ, mặt cắt không đồng nhất. B – biểu mô lát tầng sừng hóa trưởng thành (H&E, $\times 40$). C – các tế bào u xếp thành từng đám hay ổ, ngăn cách bởi các vách mô đệm sợi mỏng (H&E, $\times 40$). D – vùng biệt hóa hạch

thần kinh (H&E, $\times 100$). E – các tế bào u biệt hóa hạch thần kinh (H&E, $\times 400$). F – tơ thần kinh hiện diện (H&E, $\times 400$).

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính với NSE, âm tính với CD99 và SALL4.



Hình 3: Hình ảnh hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính mạnh và lan tỏa với NSE (A), âm tính với CD99 (B) và SALL4 (C), $\times 100$.

Kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh của bệnh nhân này là u nguyên bào thần kinh trên nền u quái một lá phôi ở buồng trứng. Bệnh nhân được đề nghị thực hiện xét nghiệm gen MYCN và kết quả ghi nhận không có tình trạng khuếch đại gen MYCN.

III. BÀN LUẬN

Theo định nghĩa của WHO 2020, u quái một lá phôi dạng nang là loại u lành tính, thường có dạng nang, chứa các mô xuất nguồn từ một lá phôi duy nhất, có thể là ngoại bì hoặc nội bì, ngoại trừ u quái giáp buồng trứng, u carcinoid và u loại ngoại bì thần kinh. Mặc dù carcinôm tế bào gai là loại chuyển dạng ác tính thường gặp nhất, u nguyên bào thần kinh phát sinh từ u quái buồng trứng cũng có thể hiện diện.

Sự hiếm gặp của u nguyên bào thần kinh nguyên phát tại buồng trứng, đặc biệt hơn nữa là những u phát sinh từ u quái, gây thách thức cho chẩn đoán. Kể từ khi trường hợp đầu tiên được ghi nhận vào năm 1982, cho đến nay, chúng tôi chỉ tìm thấy khoảng 8 trường hợp u nguyên bào thần kinh trên nền u quái buồng trứng được công bố trên thế giới,^{3,6} với cách tiếp cận khác biệt do những tiến bộ trong điều trị và chẩn đoán thay đổi qua từng năm.

Mô học của u nguyên bào thần kinh thường bao gồm các tế bào tròn, nhỏ và biến đổi tùy thuộc vào mức độ biệt hóa. Đối với trường hợp này, hình ảnh vi thể ghi nhận nhiều vùng là các tế bào tròn nhỏ, bên cạnh đó cũng có các vùng biểu hiện sự biệt hóa hạch thần kinh và hiện diện tơ thần kinh, phù hợp với chẩn đoán của chúng tôi. Tuy nhiên, u phát sinh từ u quái trưởng thành là vị trí cực kỳ hiếm gặp và có mô học không đặc hiệu, do đó chúng tôi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch để loại trừ u ngoại bì thần kinh nguyên thủy và u quái không trưởng thành với thành phần ngoại bì thần kinh. Sự biểu hiện âm tính của các tế bào u với CD99 là cơ sở để loại trừ u ngoại thần kinh nguyên thủy¹. U quái không trưởng thành với thành phần ngoại bì thần kinh là một chẩn đoán loại trừ cần được đặt ra, tuy nhiên thực thể này ít được nghĩ đến vì mô học của u ở trường hợp này không phù hợp (không có sự hiện diện của cấu trúc ống ngoại bì thần kinh); sự âm tính của các tế bào u với SALL4 là một yếu tố nữa ủng hộ kết quả của chúng tôi.

Theo Phân loại Bệnh học U nguyên bào thần kinh Quốc tế (INPC), u nguyên bào thần kinh ngoại vi được chia thành 4 loại là u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào hạch thần kinh loại hỗn hợp, u nguyên bào hạch thần kinh loại nốt và u hạch thần kinh.⁴ Ở trường hợp của chúng tôi, u được xếp vào loại u nguyên bào thần kinh vì nghèo thành phần mô đệm Schwann.

Ba phân loại chính của u nguyên bào thần kinh là không biệt hóa, kém biệt hóa và biệt hóa. Trường hợp này vắng mặt các cấu trúc cụm hoa hồng Homer Wright, tuy nhiên

sự biệt hóa hạch thần kinh đạt > 5% và tơ thần kinh hiện diện, do đó chúng tôi xếp u vào loại biệt hóa. INPC phân nhóm bệnh nhân từ 18-60 tháng tuổi với u nguyên bào thần kinh loại biệt hóa và chỉ số phân bào – nhân vỡ trung bình vào nhóm mô học không thuận lợi.⁴

Biểu hiện bất thường của gen MYCN thường gặp trong u nguyên bào thần kinh và là một trong những yếu tố mạnh nhất dự báo tiên lượng xấu.⁷ Do đó, đây là khảo sát quan trọng cần được thực hiện khi tiếp cận các trường hợp u nguyên bào thần kinh. Dựa theo hệ thống phân nhóm nguy cơ của Hiệp hội Ung thư Trẻ em (COG),⁵ nhóm nguy cơ được xếp dựa vào giai đoạn lâm sàng, tuổi, tình trạng MYCN, đa bội DNA, nhóm mô học theo INPC và các yếu tố khác. Ở trường hợp này, bệnh nhân có thể được xếp giai đoạn lâm sàng 1 theo Hệ thống Giai đoạn U nguyên bào thần kinh Quốc tế (INSS) vì khối u được cắt bỏ hoàn toàn và không quan sát thấy hạch trên CT scan cũng như trong phẫu thuật. Tuy nhiên, buồng trứng là vị trí nguyên phát hiếm gặp của u nguyên bào thần kinh và chưa có hệ thống phân nhóm nguy cơ riêng biệt cho những trường hợp này. Do đó, việc xếp giai đoạn và phân nhóm nguy cơ có lẽ chỉ mang tính chất tương đối. Hơn thế nữa, những u này có đặc điểm chung là tiên lượng cực kỳ xấu và nguy cơ cao tiến triển đến tử vong. Chính vì vậy, dù bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chí của nhóm nguy cơ thấp theo hệ thống của COG, chúng tôi vẫn cân nhắc đưa bệnh nhân vào nhóm nguy cơ cao và tiến hành hóa trị sau phẫu thuật.

Muhlsten và cộng sự (2010) đã báo cáo 9 trường hợp u nguyên bào thần kinh ở buồng

trứng, trong đó có 4 trường hợp u quái chuyển dạng ác tính. Kết quả ghi nhận 4 bệnh nhân tử vong từ 2 – 7 tháng sau phẫu thuật, 2 bệnh nhân tái phát vào tháng thứ 11 và 24 sau phẫu thuật, 3 bệnh nhân còn lại lui bệnh trong khoảng thời gian theo dõi là 24 tháng.³ Điều này cho thấy tiên lượng nói chung của u nguyên bào thần kinh nguyên phát tại buồng trứng là không thuận lợi. Mặc dù vậy, một số bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn thậm chí trong trường hợp di căn đa ổ, tương tự như u nguyên bào thần kinh ở trẻ sơ sinh. Điều này là do hầu hết trường hợp mắc bệnh lan tỏa đáp ứng tốt với hóa trị và phẫu thuật.⁶

Đối với những thực thể hiếm gặp này, việc chẩn đoán đôi khi gặp khó khăn và gây tranh cãi. Do đó, việc theo dõi lâu dài trong và sau điều trị là điều thật sự cần thiết nhằm khẳng định lại chẩn đoán và tiên lượng chính xác cho bệnh nhân. Những nghiên cứu sâu hơn về u nguyên bào thần kinh phát sinh từ u quái buồng trứng cần được tiến hành trong tương lai nhằm đưa ra các tiêu chuẩn phân nhóm nguy cơ và điều trị chuyên biệt cho loại u đặc biệt này.

IV. KẾT LUẬN

U nguyên bào thần kinh phát sinh từ u quái buồng trứng là loại u cực kỳ hiếm gặp với tiên lượng xấu. Để chẩn đoán các thực thể đặc biệt này, việc khảo sát kỹ đặc điểm mô học, cũng như kết hợp hóa mô miễn dịch là điều cần thiết. Đánh giá các yếu tố nguy cơ theo đồng thuận của các hiệp hội bệnh học quốc tế đóng vai trò quan trọng trong việc định hướng điều trị và tiên lượng. Sau cùng, chúng tôi nhận thấy rằng việc nghiên

cứu sâu hơn về những thực thể hiếm gặp này là điều cần được lưu tâm hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ambros IM, Ambros PF, Strehl S, et al.** MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer*. 1991;67(7):1886-93.
2. **Lloyd RV, et al.** *Who Classification of Tumors of Endocrine Organs* 4th ed. Lyon France: International Agency for Research on Cancer (IARC). 2017;196-203.
3. **Muhlstein J, Rodriguez-Dahlhoff S, Marie B, et al.** Primary ovarian neuroblastoma. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23(5):263-6.
4. **Nakazawa A.** Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification. *Pathol Int*. 2021;71(4):232-244.
5. **Naranjo A, Irwin MS, Hogarty MD, et al.** Statistical Framework in Support of a Revised Children's Oncology Group Neuroblastoma Risk Classification System. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018;2:1-15.
6. **Niwa Y, Yamamuro O, Kato N, et al.** Two cases of primary ovarian neuroblastoma arising from mature cystic teratomas. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2013;5:58-60.
7. **Otte J, Dyberg C, Pepich A, Johnsen JI.** MYCN Function in Neuroblastoma Development. *Front Oncol*. 2021;10:624079.
8. **Qiu B, Matthay KK.** Advancing therapy for neuroblastoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19:515–533.

CÁC TỔN THƯƠNG RĂNG CƯA CỦA ĐẠI TRỰC TRÀNG

Bùi Thị Mỹ Hạnh^{1,2}, Thiều Mạnh Cường²

TÓM TẮT

Các tổn thương răng cưa của đại trực tràng (ĐTT) là khởi đầu của con đường tân sản răng cưa, nguyên nhân của một phần ba ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng (UTBMTĐTT). Những hiểu biết mới về các tổn thương này dẫn đến nhiều thay đổi trong tên gọi và chẩn đoán các tổn thương của ĐTT và đã được đề cập trong phân loại năm 2019 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO). Tổn thương răng cưa của ĐTT được chia thành bốn nhóm, trong đó đáng chú ý là tổn thương răng cưa không cuống (SSL). Tổn thương này đã được làm rõ về tiêu chuẩn chẩn đoán, các hình thái loạn sản và liên quan với mất bộc lộ MLH1. Bài viết này trình bày khái quát về các tổn thương răng cưa của ĐTT, tập trung vào tiêu chuẩn chẩn đoán, sự đa dạng hình thái và một số đặc điểm phân tử được WHO đề cập trong phân loại 2019. Ngoài ra, một số vấn đề liên quan đến chẩn đoán và lịch sử phân loại cũng được bàn luận.

Từ khóa: tổn thương răng cưa, đại trực tràng

SUMMARY

COLORECTAL SERRATED LESIONS: AN OVERVIEW

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mỹ Hạnh

Email: hanhmydhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 31.10.2022

Ngày phản biện: 28.10.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

Colorectal serrated lesions are the beginning of the serrated neoplasia pathway, that lead to the development of approximately one-third of colorectal adenocarcinoma. Based on a great deal of recent knowledge of these lesions, major changes have occurred in the name and histological diagnosis, as mentioned in the 2019 WHO classification. Accordingly, colorectal serrated lesions were divided into four categories. Sessile serrated lesions (SSL) represent the most clinically significant entity, and its diagnostic criteria, four morphological patterns of dysplasia and correlation with MLH1 loss of expression were depicted. Our aim was to summarize the current understanding of colorectal serrated lesions with a focus on diagnostic criteria, morphological heterogeneity and molecular findings. Noticeable issues in the diagnosis and classification of these lesions have also been discussed.

Keywords: serrated lesions, colorectal

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến của đại trực tràng rất thường gặp, đứng thứ 4 trong các ung thư phổ biến nhất ở nam giới và thứ 5 trong các ung thư phổ biến ở nữ giới. Việc phát hiện và loại bỏ các tổn thương tiền ung thư là mục tiêu cuối cùng của các chương trình sàng lọc nội soi đại trực tràng. Hai tổn thương tiền u chính của UTBMTĐTT là u tuyến thông thường và tổn thương răng cưa, trong đó tổn thương răng cưa, qua con đường tân sản răng cưa, chiếm tới 30% các tổn thương tiền u.

Trong khi u tuyến thông thường đã được phân loại từ lâu thì các tổn thương răng cưa mới được phân loại chính thức 10 năm gần đây, bắt đầu từ phân loại các u đại trực tràng lần 4 (năm 2010) của WHO. Đến phân loại mới nhất hiện nay của WHO (năm 2019), các tổn thương răng cưa của đại trực tràng là các tổn thương biểu mô có cấu trúc răng cưa đã được trình bày một cách cụ thể, chi tiết. Bài viết này sẽ trình bày về các tổn thương răng cưa của ĐTT, tập trung vào việc phân loại, tiêu chuẩn chẩn đoán và một số đặc điểm phân tử.

II. PHÂN LOẠI VÀ TIẾN TRIỂN CỦA CÁC TỔN THƯƠNG RĂNG CƯA CỦA ĐẠI TRỰC TR tràng THEO WHO 2019

Trước đây các tổn thương răng cưa chưa

được phân loại thành một nhóm riêng. Trong bảng phân loại của WHO năm 2000, các tổn thương răng cưa ở ĐTT chỉ đơn giản gồm 2 tổn thương là polyp tăng sản và u tuyến răng cưa, được xếp lần lượt vào hai nhóm là nhóm polyp và nhóm u tuyến¹. Các tổn thương khác trong nhóm u tuyến theo phân loại 2000 gồm u tuyến ống, u tuyến nhú và u tuyến ống nhú ngày nay được gọi chung là u tuyến thông thường. Đến năm 2010, WHO phân loại các tổn thương răng cưa thành nhóm riêng, gồm 3 típ: polyp tăng sản, u tuyến/polyp răng cưa không cuống và u tuyến răng cưa truyền thống (traditional serrated adenoma - TSA)². Năm 2019, ngoài TSA giữ nguyên về phân loại, WHO có một số thay đổi trong phân loại các tổn thương răng cưa như sau³:

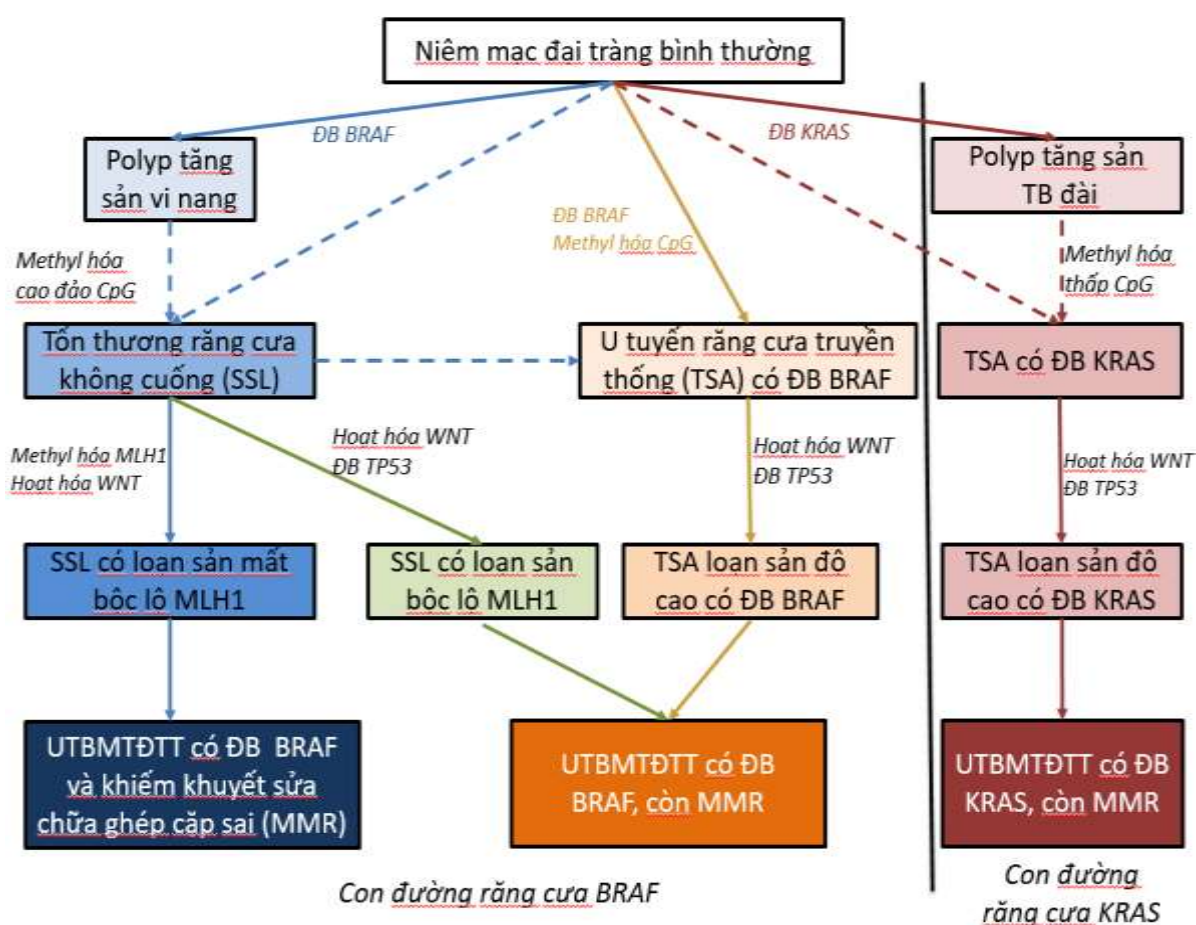
Bảng 1: Thay đổi trong phân loại tổn thương răng cưa của WHO 2019 so với 2010

WHO 2010	Thay đổi trong WHO 2019
	Thêm u tuyến răng cưa không phân loại
Polyp tăng sản: 3 dưới típ	Bỏ dưới típ polyp tăng sản nghèo nhầy
Polyp/u tuyến răng cưa không cuống	Đổi tên thành tổn thương răng cưa không cuống (SSL)
Polyp/u tuyến răng cưa không cuống có tế bào loạn sản	Đổi tên thành tổn thương răng cưa không cuống có loạn sản (SSLD)

Có hai con đường phát sinh ung thư qua trung gian các tổn thương răng cưa: con đường đột biến (ĐB) gen sinh u BRAF và con đường ĐB gen sinh u KRAS, trong đó polyp tăng sản vi nang, SSL và một số TSA hình thành theo con đường BRAF còn polyp tăng sản tế bào đài và một số số TSA hình thành theo con đường KRAS. Ngoài ra, sự hình thành các tổn thương tiền u này còn có

sự methyl hóa các đảo CpG với mức độ khác nhau.

Các SSL, TSA tiến triển thành loạn sản, ung thư do nhiều cơ chế, hay gặp là do ĐB TP53 và hoạt hóa con đường tín hiệu WNT. Ngoài ra, nhiều SSL phát sinh loạn sản sau một quá trình methyl hóa promotor gen MLH1. Các polyp loạn sản này có khả năng tiến triển thành UTBMĐTĐTT có khiếm khuyết sửa chữa ghép cặp sai.



Hình 1: Sơ đồ con đường tân sản răng cưa⁴

Ghi chú: ĐB: đột biến; MMR (mismatch repair): sửa chữa ghép cặp sai

III. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC TỔN THƯƠNG RĂNG CƯA

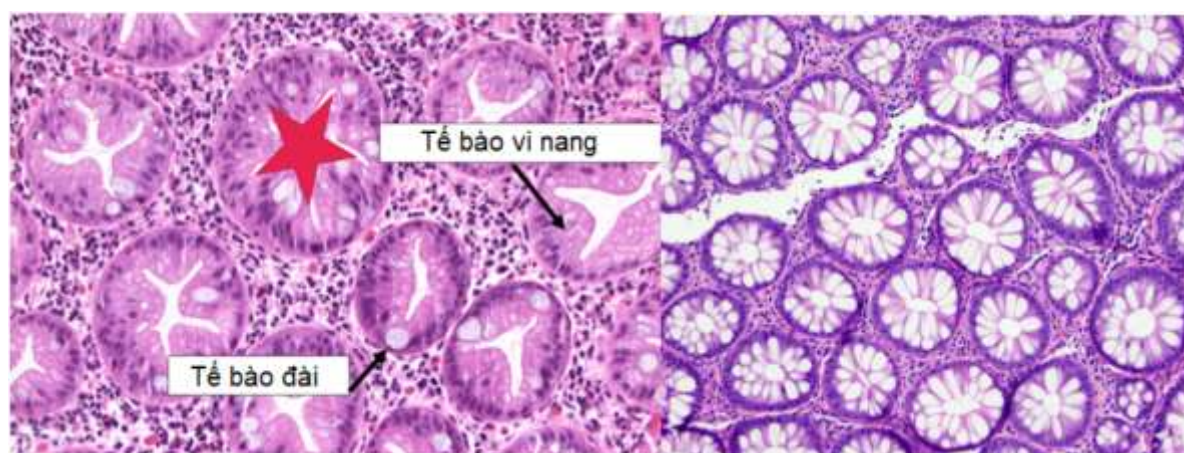
3.1. Polyp tăng sản

Polyp tăng sản là tổn thương răng cưa hay gặp nhất, chiếm trên 80% tổn thương răng cưa nói riêng và 13,4% polyp của ĐTT nói chung⁵, có tới 75-90% nằm ở đại tràng xa và trực tràng³. Trên nội soi cho thấy hình ảnh đại thể của polyp tăng sản khá khác nhau, từ tổn thương phẳng (Paris típ 0-IIa và 0-IIb), gồ nhẹ niêm mạc đến polyp không cuống (Paris típ Is), nhưng kích thước nhỏ thường dưới 5mm³. Polyp tăng sản hiện được chia

thành hai dưới típ là polyp tăng sản vi túi và polyp tăng sản tế bào (TB) dài. Trong phân loại của WHO năm 2019 đã bỏ dưới típ polyp tăng sản nghèo nàn của phân loại trước đây, hiện dưới típ này được xếp vào polyp tăng sản vi túi. Hai dưới típ polyp tăng sản hiện nay đều có đặc điểm chung là vị trí vùng tăng sinh nằm ở đáy khe tuyến và tuyến gồm các tế bào có nhân nhỏ đều nằm ở cực đáy tế bào, không có loạn sản và dẫn vùng đáy. Giữa chúng có một số khác biệt như sau:

Bảng 2: Khác nhau giữa polyp tăng sản vi nang và polyp tăng sản TB dài

Đặc điểm	Polyp tăng sản vi túi	Polyp tăng sản TB dài
Hình dạng khe tuyến	Hình phễu	Giống khe tuyến bình thường kéo dài và rộng hơn, đôi khi chia nhánh
Răng cưa	Ở 2/3 trên khe tuyến, khi cắt ngang lòng ống hình sao	Ít hoặc không có (răng cưa phẳng phát ở bề mặt), cắt ngang lòng ống tròn, không có hình sao
TB nhày	TB vi túi và TB dài	TB dài
Hình thái TB	bào tương rộng, ưa acid, hốc nhỏ ở cực ngọn,	bào tương rộng có hốc chế nhày lớn
Đột biến BRAF	70-80%	0%
Đột biến KRAS	0%	50%
Methyl hóa đảo CpG	Thường có	Không
Chẩn đoán phân biệt	Tổn thương răng cưa không cuống	Niêm mạc bình thường

**Hình 2: Polyp tăng sản vi túi (trái) và polyp tăng sản TB dài (phải) trên lát cắt ngang.****Phân biệt dựa vào hình răng cưa của tuyến và thành phần tế bào⁶**

Trong thực hành chẩn đoán không bắt buộc phải ghi rõ hai dưới típ này, vì lâm sàng không có khác biệt⁴. Tuy nhiên cần nhận định được hai dưới típ do chúng có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt: polyp tăng sản vi nang thường bị nhầm với SSL, còn polyp tăng sản TB dài thường bị nhầm với niêm mạc ĐTT bình thường.

3.2. Các tổn thương răng cưa không cuống

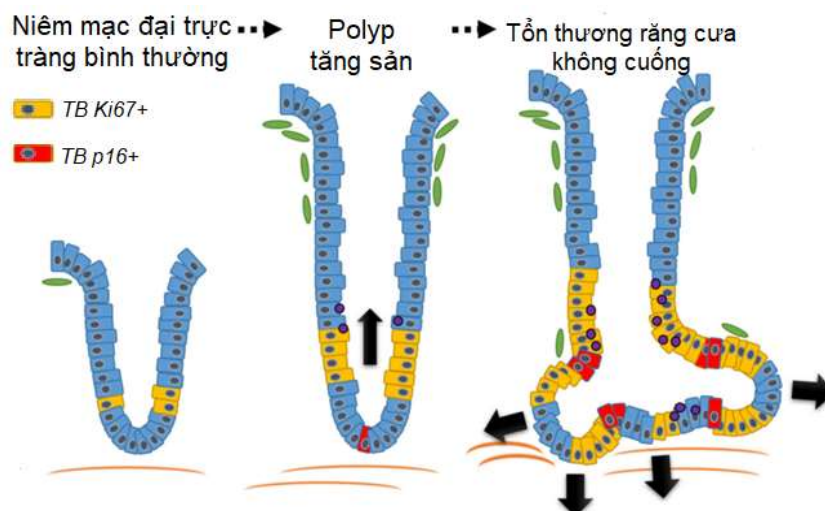
Năm 2010, các tổn thương này được gọi là u tuyến/polyp răng cưa không cuống và u tuyến/polyp răng cưa không cuống có loạn sản tế bào. Tuy nhiên, người ta thấy rằng tổn thương loại này trong nội soi còn gặp dạng phẳng (Paris típ 0), do đó thay thế “u tuyến/polyp” bằng thuật ngữ “tổn thương” (lesion). Thuật ngữ “loạn sản tế bào” cũng được thay bằng “loạn sản”, do loạn sản có cả biến đổi về hình thái tế bào và cấu trúc tuyến⁴. Theo phân loại hiện nay, nhóm này

gồm tổn thương răng cưa không cuống (Sessile serrated lesions -SSL) và tổn thương răng cưa không cuống có loạn sản (SSLD) như đã trình bày trong bảng 1.

SSL chiếm 15-25% tổn thương răng cưa của ĐTT³. Khác với polyp tăng sản hay u tuyến răng cưa truyền thống, 80% SSL gặp ở đại tràng gần (từ góc lách trở về trước). Đại thể của SSL có ranh giới không rõ, không cuống, khá giống polyp tăng sản, nhưng kích thước lớn hơn, trung bình 8,5mm. Đặc điểm phân tử của nó khá giống tổn thương tiền thân là polyp tăng sản vì túi: trên 90% có đột biến gen BRAF, hay gặp methyl hóa đảo CpG và không có đột biến KRAS³.

Đặc trưng của SSL là sự biến đổi về cấu trúc tuyến, do vị trí của vùng tăng sinh trong khe tuyến. Ở niêm mạc ĐTT bình thường và polyp tăng sản, vùng tăng sinh ở đáy khe tuyến, đẩy các TB già hơn lên miệng khe tuyến và bong ra. Ở SSL, vị trí vùng tăng sinh không cố định, thay đổi theo từng khe tuyến, gồm nhiều ổ ở đáy và thành khe tuyến, thậm chí lên đến 1/3 trên của khe tuyến. Vị trí vùng tăng sinh như vậy tạo nên

các tuyến có cấu trúc méo mó, không giống nhau. Khe tuyến có biến đổi cấu trúc điển hình trong SSL phải thỏa mãn ít nhất 1 trong số các đặc điểm sau: giãn bất đối xứng; phát triển song song dọc theo cơ niêm; đáy tuyến giãn; có răng cưa ở đáy tuyến (hình ảnh mô ne)³. Tuy nhiên trong SSL, không phải toàn bộ khe tuyến đều có biến đổi cấu trúc như vậy. WHO năm 2010 đưa ra quy ước để chẩn đoán SSL, cần trên 50% khe tuyến hoặc cần có ít nhất 2 hoặc 3 khe tuyến liên kề nhau có biến đổi cấu trúc điển hình². Tuy nhiên năm 2016, Erichsen và cộng sự nhận xét rằng 25% tổn thương răng cưa không thể phân biệt được trên mô bệnh học là polyp tăng sản hay SSL nếu áp dụng theo WHO 2010⁷. Nghiên cứu của Bettingtom và cộng sự năm 2014 cũng chỉ ra rằng polyp răng cưa có bất kì khe tuyến nào có biến đổi cấu trúc như trên sẽ có đặc điểm lâm sàng gần với SSL hơn là polyp tăng sản⁸. Do đó, WHO 2019 sửa đổi lại tiêu chuẩn chẩn đoán của SSL và chỉ cần ít nhất 1 khe tuyến có biến đổi cấu trúc điển hình là đủ để phân loại là SSL³.



Hình 3: Sơ đồ vị trí vùng tăng sinh (các TB Ki67 dương tính) và hướng mở rộng của khe tuyến ở niêm mạc ĐTT bình thường và một số tổn thương răng cưa

Chẩn đoán phân biệt chính của SSL là polyp tăng sản vi túi. Tiêu chuẩn của SSL dựa vào cấu trúc khe tuyến, do đó yêu cầu bệnh phẩm phải được định hướng tốt khi phẫu tích và đúc. Không dựa vào vị trí tổn thương, kích thước hay hình ảnh nội soi để phân biệt. Một số đặc điểm như khe tuyến giãn đối xứng, khe tuyến xoắn vặn, khe tuyến chia nhánh không phải là biến đổi cấu trúc điển hình của SSL, do đó tổn thương có các biến đổi này nên được xếp vào polyp tăng sản vi túi hơn là SSL⁶.

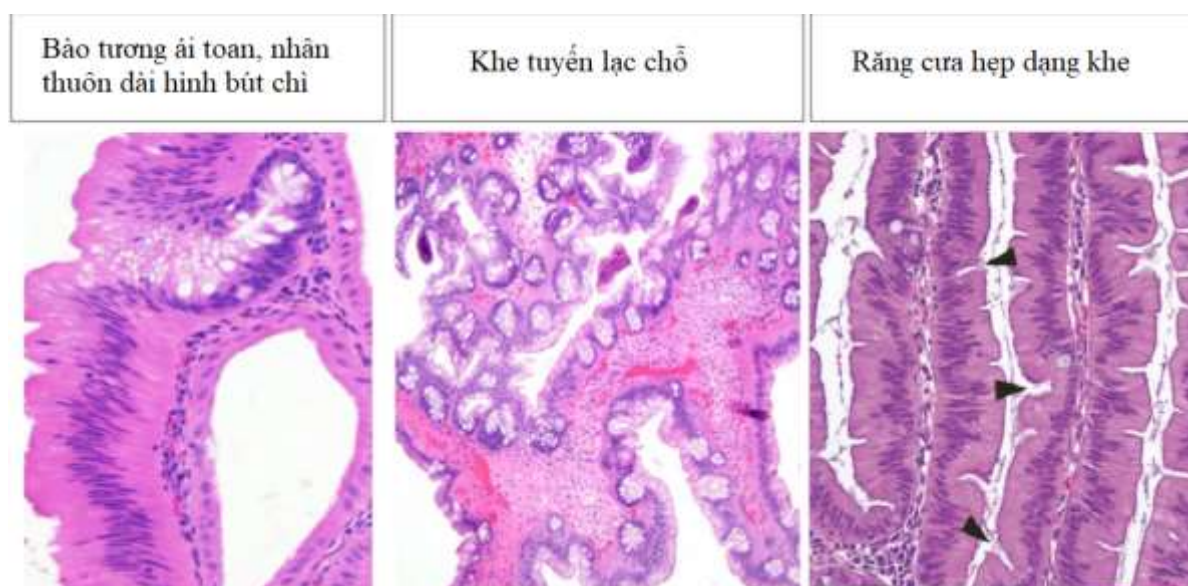
Loạn sản gặp trong 4-8% SSL, là bước trung gian trong quá trình tiến triển tới UTBMTĐTT. Tổn thương răng cưa không có loạn sản (SSLD) cũng có nguy cơ tiến triển cao nhất trong các tổn thương răng cưa. Con đường tiến triển từ SSL đến SSLD đa số có methyl hóa gen MLH1, do đó 73% SSLD có mất bộc lộ MLH1 trên hóa mô miễn dịch⁶. Về hình thái, so với u tuyến thông thường, SSLD có biến đổi loạn sản đa dạng hơn nhiều, với bốn kiểu hình loạn sản. Loạn sản dạng tuyến (adenomatous dysplasia) hay còn gọi là loạn sản ruột, chiếm 21%, có hình thái giống loạn sản trong u tuyến thông thường, đa số còn bộc lộ MLH1. Loạn sản răng cưa (serrated dysplasia) ít gặp hơn, chiếm 12%, đa số còn bộc lộ MLH1. Đáng lưu ý là loạn sản biến đổi tối thiểu (minimal deviation dysplasia) chiếm tỉ lệ 19% với biến đổi cấu trúc và tế bào khó thấy, nên theo định nghĩa phải có mất bộc lộ MLH1 mới có thể chẩn đoán loạn sản này. Kiểu hình cuối cùng là loạn sản không định loại, đa số có mất bộc lộ MLH1, chẩn đoán khi không thể xếp được vào 3 nhóm trên⁶. Phân loại của WHO 2019 cũng khuyến cáo rằng không cần thiết phân loại loạn sản trong SSLD thành độ cao - thấp, vì

kiểu hình loạn sản đa dạng, phân loại độ cao – thấp chỉ thích hợp cho loạn sản giống trong u tuyến thông thường, các kiểu hình khác chưa có đồng thuận về phân độ loạn sản. Quan trọng hơn, người ta không tìm thấy mối tương quan giữa mất bộc lộ MLH1 với mức độ loạn sản³.

3.3. U tuyến răng cưa truyền thống

U tuyến răng cưa truyền thống (Traditional serrated adenoma – TSA) được đặt tên lần đầu vào năm 1990, khi đó được gọi là u tuyến răng cưa. Đến năm 2000, WHO dùng thuật ngữ u tuyến răng cưa để chỉ chung các polyp răng cưa có loạn sản. Đến phân loại năm 2010 và 2019, WHO gọi tên tổn thương này là TSA, chữ “truyền thống” để chỉ đây là u tuyến răng cưa được phát hiện trước SSL. Đây là tổn thương ít gặp, chỉ chiếm 2-5% tổn thương răng cưa ở ĐTT. Trong nội soi, TSA điển hình thường gặp ở đại tràng trái và trực tràng (chiếm đến 70%), chủ yếu có dạng polyp lồi, lớn, chân rộng, bề mặt giống hình nón hoặc san hô, tương ứng với cấu trúc nhú trên vi thể. TSA ít gặp ở đại tràng phải và tổn thương ở đây thường có dạng phẳng. TSA hay gặp cả đột biến BRAF (20-40%) và đột biến KRAS (50-70%), cũng thường có methyl hóa đảo CpG³.

Về hình thái vi thể, có ba đặc điểm đặc trưng cho TSA, gồm răng cưa hẹp dạng khe, khe tuyến lạc chỗ và bào tương rộng, ái toan, nhân thuôn dài hình bút chì. Trong đó, răng cưa hẹp dạng khe là đặc điểm điển hình nhất, còn khe tuyến lạc chỗ lại ít gặp³. Như đã trình bày ở trên, trong SSL, khe tuyến có biến đổi điển hình cần có 1 trong 4 đặc điểm. Tuy nhiên ở TSA không có tiêu chuẩn chẩn đoán kiểu như vậy. Một số tác giả xếp tổn thương vào TSA nếu có 2 trên 3 đặc điểm nêu trên.



Hình 4: Ba đặc điểm hình thái gặp trong TSA (nguồn Pathologyoutlines.com)

Hình thái của TSA dễ khiến chẩn đoán quá mức thành loạn sản kiểu ruột hay kiểu răng cưa, tuy nhiên đa số TSA không có loạn sản dù đây là tổn thương tiền ung thư. Chỉ nêu loạn sản trong chẩn đoán TSA nếu loạn sản độ cao³.

3.4. U tuyến răng cưa không phân loại

Một số polyp có cấu trúc răng cưa và loạn sản không thỏa mãn cả tiêu chuẩn của SSLD và TSA. Trong nhóm này có một u mà gần đây được đặt tên là u tuyến ống nhánh răng cưa (serrated tubulovillous adenoma). Theo Bettington và cộng sự (2016), u này phải đáp ứng cả ba tiêu chuẩn sau⁸:

- Cấu trúc nhánh chiếm trên 25% u
- Trên 50% u có hình thái răng cưa
- Hình thái của TSA (bào tương ái toan, nhân dài hình bút chì, răng cưa hẹp dạng khe...) chiếm dưới 10% u.

3.5. Ung thư biểu mô răng cưa

Ung thư biểu mô răng cưa (Serrated adenocarcinoma - SAC) là một biến thể hình thái lần đầu tiên được ghi nhận trong phân

loại của WHO 2010, chiếm khoảng 9,1% các UTBMĐTT. Có thể phát triển từ sự chuyển dạng ác tính của một vài tổn thương răng cưa không cuồng và u tuyến răng cưa truyền thống; và được xem là điểm cuối của con đường sinh UTBMĐTT từ con đường răng cưa. Có thể được chẩn đoán dựa trên hình thái mô học đơn thuần mà không cần xác nhận có tổn thương răng cưa kèm theo. Tuy nhiên, hầu hết UTBMĐTT phát triển từ các tổn thương răng cưa không biểu hiện hình thái mô học của SAC. Vị trí u thường ở đại tràng gần hơn (ở nam), di căn hạch nhiều hơn, giai đoạn muộn và tiên lượng xấu hơn các UTBMĐTT thông thường. Vi thể: Biểu mô răng cưa với các tế bào có bào tương rộng, ưa acid hoặc sáng, có chế nhày, nhân hình túi với chất nhiễm sắc cô đặc ở màng, thường không có hoại tử, có thể kèm polyp răng cưa hoặc không. Phân tử: đột biến KRAS (45%), BRAF (33%); MSI-H (18,9%)⁵.

IV. KẾT LUẬN

Các tổn thương răng cưa của ĐTT là một nhóm tổn thương phức tạp, có nhiều thay đổi trong phân loại trong những năm gần đây. Hình thái tổn thương trong nội soi và trên vi thể khá rõ ràng, giúp ích lớn trong tầm soát ung thư và tổn thương tiền u của ĐTT. Tuy nhiên một số vấn đề như mức độ loạn sản trong các u tuyến răng cưa, liên quan với đột biến gen MLH1 và một số gen sinh u vẫn còn là câu hỏi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO.** WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. 3ed ed. International Agency for Research on Cancer; 2000.
2. **WHO.** WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2010.
3. **WHO.** WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2019.
4. **Pai RK, Bettington M, Srivastava A, Rosty C.** An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Mod Pathol.* 2019;32(10):1390-1415. doi:10.1038/s41379-019-0280-2
5. **Chien. KC, Kwun WW.** Colon Polyps Serrated lesions. *PathologyOutlines.com, Inc.*
6. **Hernandez Gonzalo D.** Update on Serrated Polyps. Accessed September 26, 2022. <https://usgips.com/wp-content/uploads/2019/09/FINAL-DHG.pdf>
7. **Erichsen R, Baron J, Hamilton-Dutoit S, et al.** Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. *Gastroenterology.* 2016;150(4):895-902. doi:10.1053/j.gastro.2015.11.046
8. **Bettington M, Walker N, Rosty C, et al.** Critical appraisal of the diagnosis of the sessile serrated adenoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(2):158-166. doi:10.1097/PAS.0000000000000103

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN TẾ BÀO HÌNH ĐÀI CỦA RUỘT THỪA: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Thị Quỳnh¹, Nguyễn Thị Thu Hương², Trịnh Quang Điện^{1,3}

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa là khối u ruột thừa cực kỳ hiếm gặp, thường được chẩn đoán trên mô bệnh học sau phẫu thuật như một phát hiện tình cờ. Đây là một khối u lưỡng chiết bao gồm các tế bào hình đài chế nhầy và một số lượng thay đổi các tế bào nội tiết và tế bào dạng Paneth, điển hình sắp xếp thành cấu trúc ống hoặc thành cụm, giống như các tuyến đường ruột. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa trên bệnh nhân nữ giới, 79 tuổi, vào viện vì đau bụng âm ỉ vùng hố chậu phải với chẩn đoán trước mổ là theo dõi viêm ruột thừa. Trên vi thể, ruột thừa có u gồm các tế bào hình đài chế nhầy, sắp xếp tạo cấu trúc ống hoặc cụm nhỏ; xen lẫn với các tế bào thần kinh nội tiết với bào tương dạng hạt ưa toan. Nhuộm hoá mô miễn dịch thấy các tế bào hình đài dương tính với CEA, CK20 và âm tính với CK7; các tế bào thần kinh nội tiết dương tính rải rác với NSE, CD56, và synaptophysin. Bệnh nhân sau đó được chỉ định phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải và vét hạch.

Từ khoá: ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài, u lưỡng chiết, ruột thừa

SUMMARY

APPENDICEAL GOBLET CELL ADENOCARCINOMA RARE CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Appendiceal goblet cell adenocarcinoma is an extremely rare appendiceal tumor usually diagnosed on postoperative histopathology as an incidental finding. This is an amphicrine tumour composed of goblet-like mucinous cells, as well as variable numbers of endocrine cells and Paneth-like cells, typically arranged as tubules or clusters resembling intestinal crypts. Here we report a case of appendiceal goblet cell adenocarcinoma occurring in a 79-year-old female who was admitted to the hospital because of right iliac fossa pain with a preoperative diagnosis of appendicitis. Histologically, the tumor in the appendix was composed of goblet-like mucinous cells arranged in tubular or small cluster structures; intermingled with endocrine cells with granular eosinophilic cytoplasm. Immunohistochemically, goblet-like cells were positive for CEA, CK20 and negative for CK7; neuroendocrine cells were scattered positive for NSE, CD56, and synaptophysin. The patient was then indicated for right hemicolectomy and lymphadenectomy.

Keywords: appendiceal goblet cell adenocarcinoma, amphicrine tumour, appendix

¹Bộ môn Giải phẫu bệnh-Trường Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Giải phẫu bệnh lâm sàng, Khoa Kỹ thuật y học – Trường Đại học Y Hà Nội

³Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử – Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Quỳnh

Email: quynh95hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.09.2022

Ngày phản biện: 08.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nguyên phát tại ruột thừa khá hiếm gặp, chiếm dưới 1% tổng số các khối u ác tính của đường tiêu hóa [1]. Trong đó, ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài là một trong những khối u ruột thừa hiếm gặp nhất, với tỷ lệ mắc được báo cáo là 0,05/100.000 dân mỗi năm ở Hoa Kỳ [2]. Bệnh không có sự khác biệt về xác suất mắc phải giữa hai giới, mặc dù một số báo cáo cho thấy bệnh có xu hướng gặp nhiều hơn ở nữ giới. Bệnh thường gặp ở người trưởng thành từ 30 đến 85 tuổi, trung bình là 50 - 60 tuổi [3]. Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài hầu hết xảy ra ở đầu xa của ruột thừa, thường biểu hiện với các triệu chứng của viêm ruột thừa hoặc triệu chứng đau bụng không đặc hiệu, nhưng cũng có thể được phát hiện tình cờ khi ruột thừa được cắt bỏ vì những chỉ định khác. Khối u cũng có thể biểu hiện dưới dạng một khối ở bụng, đặc biệt ở những phụ nữ bệnh đã di căn đến buồng trứng. Cơ chế bệnh sinh của bệnh vẫn chưa được biết rõ, thiếu sự thống nhất trong phác đồ điều trị vì tính chất hiếm gặp với tiên lượng phụ thuộc vào độ biệt hoá và giai đoạn bệnh [3]. Trong bài báo này, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa trên bệnh nhân nữ giới, 79 tuổi, với mục tiêu nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài và hội cứu y văn.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

- Bệnh cảnh lâm sàng: Bệnh nhân nữ giới, 79 tuổi, tiền sử khoẻ mạnh, vào viện vì đau bụng âm ỉ vùng hố chậu phải khoảng hơn một ngày nay. Khám lúc vào viện, bệnh nhân sốt nhẹ 37,5 °C, mạch 80 lần/phút, huyết áp 140/85 mmHg kèm ấn đau vùng hố chậu phải. Bệnh nhân được làm các xét

nghiệm sinh hoá, huyết học và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, theo dõi viêm ruột thừa cấp, sau đó được chỉ định phẫu thuật cắt ruột thừa nội soi.

- Cận lâm sàng:

Kết quả các xét nghiệm cận lâm sàng (số lượng bạch cầu và phần trăm bạch cầu trung tính tăng nhẹ):

+ Xét nghiệm huyết học: số lượng hồng cầu 4,7 (4,5 - 5,9) T/L, hemoglobin 140 (135 - 175) g/L, hematocrit 0,42 (0,41 - 0,53) L/L, số lượng tiểu cầu 280 (150 - 400) G/L, số lượng bạch cầu 13,2 (4,0 - 10,0) G/L, phần trăm bạch cầu trung tính tăng nhẹ 80,4 (45 - 75) %.

+ Xét nghiệm sinh hoá: AST 35 (< 37) UI/L, ALT 25 (< 41 UI/L), ure 5,3 (3,2 - 7,4) mmol/L, creatinin 90 (59 - 104) µmol/L, glucose 5,1 (4,0 - 6,0) mmol/L.

Kết quả chụp cắt lớp vi tính ổ bụng: Ruột thừa tăng kích thước (đường kính ngang 14 - 16mm), phù nề, thành ruột thừa dày, mất phân biệt các lớp, thâm nhiễm mỡ xung quanh. Theo dõi viêm ruột thừa cấp.



Hình 1. Hình ảnh CT ổ bụng ruột thừa tăng kích thước, phù nề, thành dày, mất phân biệt các lớp, thâm nhiễm mỡ xung quanh

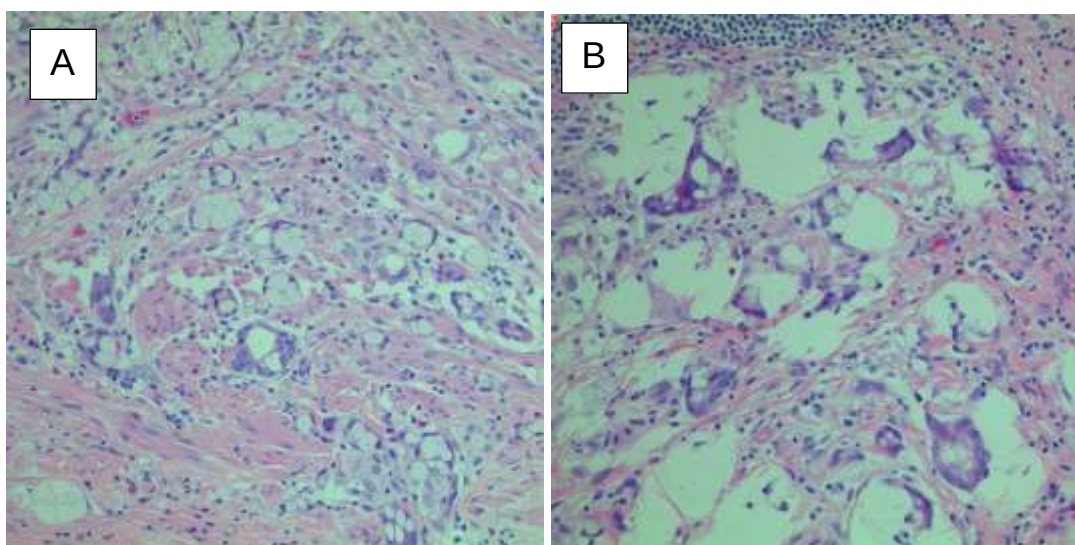
Kết quả giải phẫu bệnh ruột thừa sau phẫu thuật:

+ Đại thể: Ruột thừa dài 5 cm, đường kính lớn nhất 1,6 cm; đuôi ruột thừa có vùng trắng vàng hơi chắc, có vùng bóng nhầy; thanh mạc ruột thừa sung huyết.

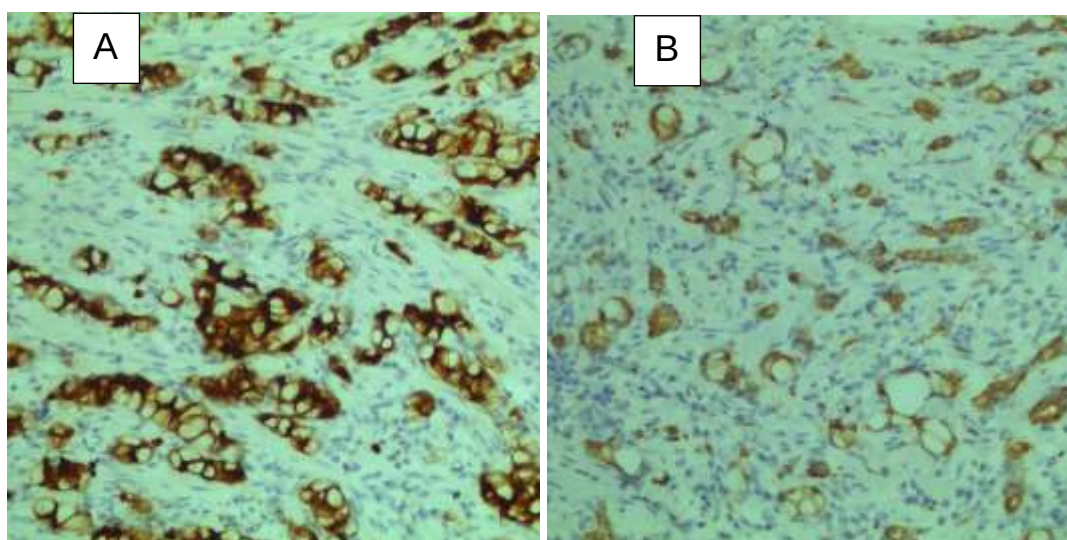
+ Vi thể: Các mảnh cắt lấy vào mô ruột thừa có u. Mô u gồm các tế bào chế nhầy dạng tế bào hình dài, nhân lệch về một phía, sắp xếp tạo cấu trúc ống hoặc cụm nhỏ, đôi

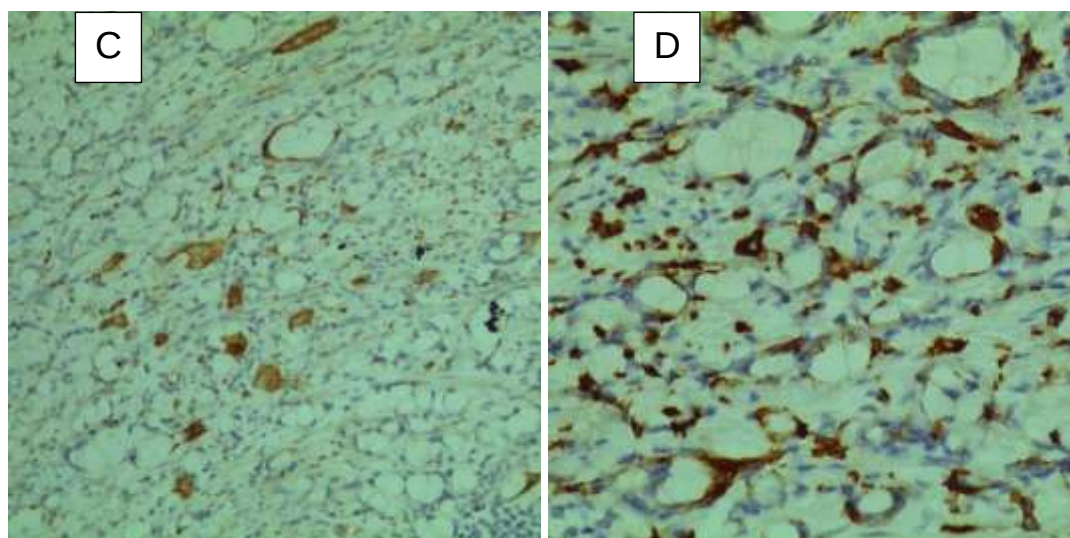
khi đứng rời rạc trong các bể nhầy ngoại bào; xen kẽ có các tế bào nội tiết và các tế bào dạng Paneth với bào tương dạng hạt ưa toan. U xâm lấn đến lớp cơ. Không thấy hình ảnh mô đệm quanh u xơ viêm phản ứng.

+ Hoá mô miễn dịch: Các tế bào hình dài dương tính với CEA, CK20 và âm tính với CK7. Các tế bào thần kinh nội tiết dương tính với NSE, CD56, và synaptophysin. Chất nhầy dương tính với MUC2.



Hình 2. Hình ảnh vi thể: Các tế bào chế nhầy dạng tế bào hình dài, sắp xếp chủ yếu tạo cấu trúc ống hoặc cụm nhỏ (A; HE, x400); nhầy ngoại bào phong phú (B; HE, x400).





Hình 3. Hình ảnh hoá mô miễn dịch: Các tế bào hình đài dương tính mạnh, lan toả màng bào tương và bào tương với CEA (A; HMMD, x400). Các tế bào thần kinh nội tiết dương tính rải rác với synaptophysin (B; HMMD, x400), NSE (C; HMMD, x400) và CD56 (D; HMMD, x400).

Bệnh nhân sau đó được chỉ định phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải và vét hạch. Trên mô bệnh học có tổn thương viêm mạn tính xơ hoá thành đại tràng, không thấy tổn thương u xâm nhập kèm các hạch viêm mạn tính.

Chẩn đoán xác định: Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài (Goblet cell adenocarcinoma), độ 1, giai đoạn I.

III. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa là loại khối u ruột thừa rất hiếm gặp với chỉ 369 trường hợp được báo cáo trong y văn giai đoạn từ năm 1973 đến năm 2001 [2]. Trước đây, khối u này được mô tả bởi một số thuật ngữ như ung thư biểu mô tế bào hình đài, u thần kinh nội tiết tế bào hình đài, ung thư biểu mô tuyến kết hợp u thần kinh nội tiết tế bào hình đài, ung thư biểu mô tế bào khe tuyến, ung thư biểu mô vi tuyến, u lưỡng chiết, adenocarcinoid. Tuy nhiên, phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019 chỉ

chấp nhận thuật ngữ ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài và ung thư biểu mô tế bào hình đài mà không khuyến cáo sử dụng các thuật ngữ còn lại [3]. Khối u này được xem là một thực thể riêng biệt của u ruột thừa, bao gồm thành phần tế bào chế nhầy dạng tế bào hình đài và các tế bào thần kinh nội tiết với số lượng thay đổi, dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết giống như u thần kinh nội tiết, tuy nhiên, diễn biến lâm sàng có xu hướng ác tính như các loại ung thư biểu mô tuyến thông thường với một số báo cáo di căn theo hồi cứu y văn [1], [2]. Do đó, nó được phân loại là ung thư biểu mô tuyến ruột thừa, và cần thiết phải được chẩn đoán phân biệt với các khối u thần kinh nội tiết để tránh các phác đồ hóa trị liệu không phù hợp.

Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa thường gặp ở người lớn với tuổi trung bình chẩn đoán là 52 tuổi, dao động từ 30 đến 85 tuổi và không có sự khác biệt về giới [2, 4]. Không có yếu tố nguy cơ nào được biết đến, mặc dù một số trường hợp ung thư biểu mô tế bào hình đài ở Trung

Quốc được cho là có liên quan đến bệnh sán máng [5]. Lý thuyết tế bào gốc đường ruột cho rằng, các tế bào u có lẽ phát sinh từ các tế bào gốc đa năng có khả năng biệt hoá kép chất nhầy và thần kinh nội tiết [6].

Về mặt lâm sàng, ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài thường biểu hiện triệu chứng như viêm ruột thừa cấp, đôi khi có thể sờ thấy khối, đặc biệt là ở những bệnh nhân nữ đã có di căn buồng trứng. Các vị trí di căn thường gặp bao gồm phúc mạc, màng bụng, thành bụng và buồng trứng [7]. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh xảy ra trên bệnh nhân nữ lớn tuổi, vào viện với các biểu hiện của viêm ruột thừa cấp, và sau đó đã được chỉ định mổ cắt ruột thừa nội soi; tương tự như triệu chứng được mô tả bởi tác giả Đào Thị Luận (2020) trên bệnh nhân nam giới, 66 tuổi [8].

Trên đại thể, ruột thừa có thể bình thường hoặc dày thành. Khối u thường nằm ở phần xa của ruột thừa, đôi khi có thể dễ dàng bị bỏ qua trên đại thể. Các trường hợp khối u có kích thước lớn và độ mô học cao có thể thấy hình ảnh xâm lấn các cơ quan lân cận [3]. Ruột thừa cần thiết phải được pha toàn bộ để xác định các thành phần độ mô học cao, độ sâu xâm nhập và diện cắt u. Trong trường hợp của chúng tôi, ruột thừa dài 5 cm, đường kính lớn nhất 1,6 cm; đuôi ruột thừa có vùng trắng vàng hơi chắc, có vùng bóng nhầy; thanh mạc ruột thừa sung huyết.

Về mặt vi thể, để được phân loại là ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài, khối u phải chứng minh ít nhất một thành phần của ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ thấp cổ điển. Khối u thường xâm nhập thành ruột thừa theo hướng đồng tâm và không có phản ứng mô đệm quanh u. Khối u độ thấp cổ điển gồm các cấu trúc ống tạo bởi các tế bào chế nhầy dạng tế bào hình đài và một số lượng thay đổi các tế bào nội tiết và tế bào dạng Paneth với bào tương dạng hạt ưa toan. Một số cụm tế bào u thiếu lòng ống, là những nhóm nhỏ tế bào dạng tế bào hình đài dính với nhau. Các tế bào u có nhân không điển hình nhẹ và ít gặp hình ảnh nhân chia. Nhảy ngoại bào thường gặp và đôi khi nội trội. Các đặc điểm mô học độ cao bao gồm các tế bào u xâm nhập đơn lẻ, các ống nổi thông phức tạp, cấu trúc mất sàng, những mảng lớn tế bào dạng tế bào hình đài hoặc dạng tế bào nhẵn, mô đệm tăng sinh xơ phản ứng, các đặc điểm tế bào học độ cao, nhiều nhân chia và nhân chia không điển hình, hoại tử. Trong một số trường hợp, ung thư biểu mô tuyến cổ điển có thể được quan sát thấy, với hình ảnh các tuyến bất thường lót bởi các tế bào trụ có đặc điểm nhân ác tính. Xâm nhập quanh thần kinh là phổ biến ở mọi độ mô học và không có ý nghĩa tiên lượng trong khi xâm nhập mạch bạch huyết là phổ biến ở các khối u độ cao [3]. Ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài được phân thành 3 độ dựa trên phần trăm mẫu cấu trúc độ thấp và độ cao như sau [3]:

Độ	Mẫu cấu trúc độ thấp (cấu trúc ống/cụm)	Mẫu cấu trúc độ cao (mất cấu trúc ống/cụm)
1	> 75%	< 25%
2	50 - 75%	25 - 50%
3	< 50%	> 50%

Về hoá mô miễn dịch, các tế bào thần kinh nội tiết dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết như chromogranin và synaptophysin. Tuy nhiên, chẩn đoán và phân loại ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài dựa trên hình thái học; nhuộm hóa mô miễn dịch là không cần thiết để chẩn đoán và chỉ số tăng sinh Ki67 là không cần thiết để phân độ. Trong trường hợp của chúng tôi, mô u gồm các tế bào chế nhầy dạng tế bào hình đài, sắp xếp chủ yếu tạo cấu trúc ống hoặc cụm nhỏ nằm trong các ổ nhầy, dương tính với CEA, CK20 và âm tính với CK7, xâm lấn đến lớp cơ; xen kẽ có các tế bào thần kinh nội tiết, dương tính với NSE, CD56, và synaptophysin; không thấy hình ảnh mô đệm xơ viêm phản ứng; phù hợp với ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài (Goblet cell adenocarcinoma), độ 1, giai đoạn I.

Các chẩn đoán phân biệt cần được đặt ra bao gồm u thần kinh nội tiết biệt hoá tốt, ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tuyến nhầy. U thần kinh nội tiết biệt hoá tốt không có hình ảnh các tế bào dạng hình đài chế nhầy hoặc các ổ nhầy ngoại bào, thường tạo khối và không có mô hình tăng trưởng đồng tâm. Ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn có tế bào nhẵn kém kết dính chiếm trên 50% thể tích khối u và thiếu thành phần ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ thấp. Ung thư biểu mô tuyến nhầy có thành phần chất nhầy chiếm trên 50% thể tích khối u và thiếu thành phần ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ thấp.

Tiên lượng bệnh phụ thuộc vào giai đoạn và độ mô học của u. Hầu hết bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ thấp ở giai đoạn I hoặc II, ngược lại, 50 - 70% ung

thư biểu mô tuyến tế bào hình đài độ cao ở giai đoạn IV tại thời điểm phẫu thuật. Bệnh nhân có các khối u độ thấp, độ trung bình và độ cao, đã lan tràn có thời gian sống thêm toàn bộ lần lượt trong khoảng 84 - 204 tháng, 60 - 86 tháng và 29 - 45 tháng [3]. Phác đồ điều trị của ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Một số tác giả ủng hộ việc phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải cho tất cả các ung thư biểu mô tế bào hình đài ở ruột thừa, một số cho rằng điều này chỉ cần thiết đối với khối u ở giai đoạn T3 hoặc T4, và những tác giả khác chỉ ủng hộ việc cắt nửa đại tràng phải nếu khối u có kích thước > 2 cm, kém biệt hóa, di căn hạch, hoặc có các đặc điểm mô học không điển hình. Vai trò của điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào hình đài giai đoạn đầu vẫn chưa được biết rõ, nhưng trong trường hợp bệnh từ giai đoạn III trở lên, hóa trị hỗ trợ được khuyến khích [2]. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân sau đó được chỉ định phẫu thuật cắt nửa đại tràng phải và vét hạch, không điều trị hỗ trợ kèm theo.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô tuyến tế bào hình đài của ruột thừa trên bệnh nhân nữ giới, 79 tuổi. Đây là một bệnh lý ác tính hiếm gặp, thường được chẩn đoán sau khi cắt ruột thừa. Tiên lượng của các khối u liên quan trực tiếp đến giai đoạn và độ mô học của khối u, vì vậy, phẫu tích bệnh phẩm tỉ mỉ để xác định độ mô học và giai đoạn bệnh chính xác là rất quan trọng trong điều trị các khối u hiếm gặp này.

V. LỜI CẢM ƠN

Nguyễn Thị Quỳnh được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF.2021.ThS.09.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amato L, Valeri M, Petrina A, et al.** An extremely rare finding of goblet cell carcinoid of the appendix. A case report. *Annali Italiani di Chirurgia*. 2021. 10:S2239253X21035672. PMID: 34636340.
2. **Sigley K, Franklin M, Welch S.** Appendiceal Goblet Cell Adenocarcinoma Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2021.13(2):e13511. doi: 10.7759/cureus.13511.
3. **WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumors.** Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC). 5th ed. 2019:149-151.
4. **Pahlavan PS, Kanthan R.** Goblet cell carcinoid of the appendix. *World J Surg Oncol*. 2005.20(3):36. doi: 10.1186/1477-7819-3-36.
5. **Kelly KJ.** Management of Appendix Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015.28(4):247-55. doi: 10.1055/s-0035-1564433.
6. **Roy P, Chetty R.** Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An overview. *World J Gastrointest Oncol*. 2010.2(6):251-8. doi: 10.4251/wjgo.v2.i6.251.
7. **Taggart MW, Abraham SC, Overman MJ.** Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid-adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: comparison of clinicopathologic features and prognosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2015.139(6):782-90. doi: 10.5858/arpa.2013-0047-OA.
8. **Đào Thị Luận, Trần Ngọc Minh, Trần Ngọc Dũng, Nguyễn Văn Hưng.** Báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô tế bào hình đài ở ruột thừa và hồi cứu y văn. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2020. 497:86-91.

TẦM QUAN TRỌNG CỦA GIẢI PHẪU BỆNH TRONG GHÉP GAN

Ngô Thị Minh Hạnh¹, Lê Thị Trang¹, Đào Thị Huyền¹

TÓM TẮT

Ghép mô và bộ phận cơ thể người nói chung và ghép gan nói riêng là một trong những thành tựu tiên tiến nhất của y học hiện đại. Ghép gan là một trong những phương pháp điều trị ngày càng được áp dụng rộng rãi để điều trị các bệnh lý gan, đặc biệt ở những bệnh gan giai đoạn muộn. Tuy nhiên, ghép gan có thể xảy ra nhiều biến chứng. Vai trò của bác sĩ Giải phẫu bệnh bắt đầu với việc đánh giá trước khi ghép gan của người nhận bằng cách chẩn đoán và xác định bệnh gan tiềm ẩn, đánh giá gan của người hiến tặng bằng việc xác định chất lượng gan cho có phù hợp với gan hiến tặng để cấy ghép. Việc đánh giá này được thực hiện trước hoặc trong khi phẫu thuật thông qua kỹ thuật sinh thiết tức thì. Vai trò của Giải phẫu bệnh tiếp tục đánh giá và theo dõi giai đoạn sau ghép, không chỉ đánh giá các bệnh liên quan đến mô ghép như thải ghép, bệnh gan nguyên phát tái phát, tác dụng phụ do thuốc ức chế miễn dịch mà còn đánh giá các mô tạng khác để tìm đặc điểm nhiễm trùng, bệnh ác tính.... Do đó, quản lý lâu dài bệnh nhân ghép gan không chỉ bảo tồn chức năng mảnh ghép mà còn phải phòng ngừa, điều trị biến chứng cũng như là sàng lọc bệnh ác tính. Vai trò của các nhà Giải phẫu bệnh đánh giá biến đổi mô học của mảnh gan ghép giúp cung cấp thêm dữ liệu cho các nhà lâm sàng, nhà gan mật để lựa chọn phương pháp điều

trị thích hợp, chăm sóc bệnh nhân ghép gan được tối ưu và hiệu quả.

Từ khóa: Mô bệnh học, ghép gan

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF PATHOLOGY IN LIVER TRANSPLANTATION

Tissue and organ transplantation in general, liver transplantation in particular is one of the most advanced achievements of modern medicine. Liver transplantation is one of the more popular methods to treat liver diseases, especially final-stage ones. However, liver transplantation can result in complications. The role of pathologists begins with the assessment of the recipient's liver by diagnosing and identifying hidden liver diseases. Pathologists also make the assessment of the donor's liver if it is compatible for transplantation. This evaluation is conducted before or during operation with a liver frozen section. Pathology's role continues with the evaluation and monitoring during the post-transplant period, not only to evaluate liver allograft such as rejection, recurrence of primary liver diseases, and side effects due to immunosuppressive drugs. Pathologists also play an essential role in the evaluation of other organs to detect infectious and malignant diseases... Therefore, long-term management of patients with liver transplantation should not only include the preservation of graft function but also prevention and treatment of complications as well as scan for malignancy. Pathologists' role in evaluating histological changes of liver grafts aims at providing more information for clinicians and hepatologists to select the most appropriate

¹Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện TWQĐ 108

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Minh Hạnh

Email: ngominhhanh108@gmail.com

Ngày nhận bài: 03.10.2022

Ngày phản biện: 08.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

treatment methods, to care for patients with liver transplantation effectively and in an optimal way.

Keywords: Histology, liver transplantation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép gan là một phương pháp điều trị ngày càng được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiều bệnh lý gan, là phương thức duy nhất để đem lại sự sống cũng như kéo dài thời gian sống thêm hiệu quả nhất cho bệnh nhân mắc các bệnh gan giai đoạn muộn. Hiện nay, nhu cầu ghép gan ở Việt Nam rất lớn và đang gia tăng nhanh chóng, ước tính có khoảng 1.500 người đang chờ ghép gan. Ghép gan là một phẫu thuật mà các bác sĩ thay thế gan người bệnh bằng gan lành khỏe mạnh, từ người cho sống hoặc từ nguồn hiến chết não. Tiểu ban ghép gan thành công được gồm nhiều chuyên gia của các chuyên ngành phối hợp chặt chẽ với nhau, trong đó, bác sĩ giải phẫu bệnh là một trong những người đóng vai trò quan trọng đánh giá trước, trong và sau khi ghép gan hoàn thành, kéo dài thời gian sống của tạng ghép. Chính vì vậy, mô bệnh học vẫn được coi là xét nghiệm chẩn đoán “tiêu chuẩn vàng” trong gan ghép, đặc biệt trong thái ghép. Trong bài tổng quan này, chúng tôi xin trình bày các vai trò khác nhau của Giải phẫu bệnh trong quy trình ghép gan.

II. TỔNG QUAN

2.1. Vai trò của sinh thiết gan trước khi ghép

Quyết định ghép gan ở những bệnh nhân bị bệnh gan không dựa trên sinh thiết gan, tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định, sinh thiết được thực hiện để chẩn đoán chính xác bệnh lý gan tiềm ẩn và tìm ra nguyên nhân chính của xơ gan như viêm gan B, xơ hoá đường mật bẩm sinh, xơ gan do

rượu... Đôi khi, ghép gan được thực hiện để loại bỏ những khối u không thể cắt bỏ, trong đó việc cần thiết phải sinh thiết gan và nhuộm hóa mô miễn dịch khối u để chẩn đoán xác định trước khi ghép. Việc chẩn đoán những bệnh gan nguyên phát, mức độ viêm, mức độ huỷ hoại tế bào, đánh giá giai đoạn xơ và các tổn thương bất thường khác giúp ích cho bác sĩ lâm sàng quyết định ghép gan trong từng trường hợp cụ thể. Sinh thiết gan cho biết mức độ xơ gan tiến triển nhằm cung cấp bằng chứng cho các bác sĩ lâm sàng quyết định ghép gan vì tình trạng xơ gan không có khả năng phục hồi, trong khi viêm gan nhiễm mỡ có thể do thời gian gần đây bệnh nhân uống nhiều rượu và do đó, giúp cho bác sĩ lâm sàng lâm sàng tri hoãn ghép.

Theo tác giả Geramizadeh B và cộng sự, việc đánh giá và chẩn đoán sinh thiết gan trước khi ghép là một phần công việc thường quy trước khi phẫu thuật tại trung tâm của họ cũng như nhiều trung tâm ghép tạng khác [1]. Tại Việt Nam, việc sinh thiết gan trước khi phẫu thuật ít được thực hiện vì phần lớn bệnh nhân vào viện với một chẩn đoán xác định trước đó hoặc vào viện vì suy gan tối cấp nên việc sinh thiết gan không còn nhiều ý nghĩa.

2.2. Vai trò đánh giá gan người nhận (sau khi gan được cắt bỏ)

Chỉ định ghép gan phổ biến trong trường hợp **suy gan cấp** (do viêm gan virus, viêm gan tự miễn, ngộ độc, gan mỡ hoá cấp tính ở phụ nữ có thai và hội chứng HELLP...nhưng có tới 50% trường hợp không xác định được nguyên nhân) và **xơ gan mất bù** (ở các bệnh gan giai đoạn muộn). Căn cứ vào từng nguyên nhân gây bệnh mà cách đánh giá đại thể gan ghép có khác nhau nhưng nhìn chung đều thực hiện chụp ảnh, đo trọng lượng, kích thước, mô tả tình trạng xơ gan, vỏ gan bị co

kéo, biến dạng, biểu hiện động mạch, tĩnh mạch và cây đường mật đi kèm, các tổn thương bất thường phát hiện khi (u tuyến, khối ung thư, tổn thương hoại tử u, u máu, đa nang gan...). Mô tả chi tiết từng vị trí, kích thước và phần trăm hoại tử... của từng tổn

thương để xác định chính xác về bệnh gan nguyên phát. **Nguyên tắc chung khi đánh giá đại thể** lá gan được cắt thành các lát dày 0,5 cm theo mặt thẳng đứng hoặc ngang như lát cắt bánh mì (Hình 1) [3].



Hình 1: Mô gan người nhận được cắt lát bánh mì với độ dày 0,5 cm [3].

Lưu ý: những trường hợp cắt bỏ gan người nhận không biết được nguyên nhân gây suy gan cấp, gan cắt ra được cấp đông một phần để làm xét nghiệm gen và enzyme, hoặc ngâm trong dung dịch glutaraldehyde để nghiên cứu hiển vi điện tử. Trường hợp gan mỡ hoá cấp tính ở phụ nữ có thai và hội chứng HELLP thì thực hiện cắt lạnh sau khi cắt gan để nhuộm đỏ O và nhuộm đen Sudan.

Việc xử lý và đánh giá gan lấy bỏ của người nhận là một phần rất quan trọng để xác định chính xác bệnh gan nguyên phát của người nhận, cung cấp thông tin cho các nhà lâm sàng theo dõi và phát hiện bệnh gan tái phát kịp thời sau ghép. Việc đánh giá này

bao gồm: (1) Xác định nguyên nhân gây bệnh gan mạn tính mà trước ghép được chẩn đoán là xơ gan không rõ nguyên nhân, (2) Biểu hiện bất thường chuyển hoá mà không khảo sát được trước ghép như tích lũy alpha-1 antitrypsin hoặc tích trữ sắt, (3) Phát hiện những khối u tình cờ như ung thư gan trên xơ gan và ung thư đường mật trong viêm đường mật xơ hoá nguyên phát. Do vậy, chẩn đoán bệnh gan cuối cùng của người nhận cần liên hệ mật thiết giữa lâm sàng và giải phẫu bệnh. Trong nhiều trường hợp nguyên nhân bệnh gan nguyên phát vẫn chưa được xác định chắc chắn cho dù đã kiểm tra toàn diện. Chẩn đoán được bệnh gan nguyên phát sẽ thiết lập

được chẩn đoán bệnh tái phát sau ghép và những liên quan đến biến chứng đặc hiệu sau ghép.

2.3. Vai trò đánh giá gan người hiến

Đánh giá sinh thiết gan người cho rất quan trọng trong trường hợp lấy gan từ người cho chết não, tính từ thời điểm G0 liên quan đến thời gian thiếu máu nóng, thiếu máu lạnh (thời điểm dòng máu lưu thông miệng nối mạch giữa gan người cho và người nhận). Sinh thiết gan người cho trước khi ghép để đánh giá xem liệu gan của người hiến tặng có phù hợp để ghép? Việc đánh giá bao gồm tình trạng gan nhiễm mỡ, hoại tử, viêm gan, u hạt... Ghép gan ở người cho sống chỉ chiếm khoảng 5% ở các nước Bắc Mỹ và Châu Âu nhưng lại là phần chủ yếu ở Châu Á [7]. Vì việc lấy gan ở người hiến sống có nguy cơ rủi ro (tỷ lệ tử vong khoảng 2/700) [8] nên một số trung tâm thường xuyên sinh thiết gan người hiến để giảm thiểu rủi ro, trong đó có 20 - 25% trường hợp sinh thiết cho thấy gan người hiến có những bất thường nhẹ. Bất thường hay gặp nhất là gan thoái hoá mỡ, chiếm khoảng 14 - 53% [5]. Hầu hết các trung tâm quyết định ghép gan trong trường hợp gan người hiến gan có tình trạng thoái hoá mỡ < 30% vì mức độ này dường như không ảnh hưởng đến cả người cho và người nhận [5]. Trong khi đánh giá thoái hoá mỡ có thể ảnh hưởng đến quyết định ghép gan nhưng chưa có sự đồng thuận thoái hoá mỡ bao nhiêu % không đủ điều kiện ghép? Các nghiên cứu cho thấy thoái hoá mỡ nặng (> 50%) sẽ làm ảnh hưởng ngay lập tức chức năng gan sau ghép [3].

Tiêu chí đánh giá sinh thiết gan người hiến

- Mẫu bệnh phẩm đảm bảo đủ tiêu chuẩn đánh giá khi được bảo quản trong dung dịch RPMI hoặc Telfa tắm đầy dung dịch bảo

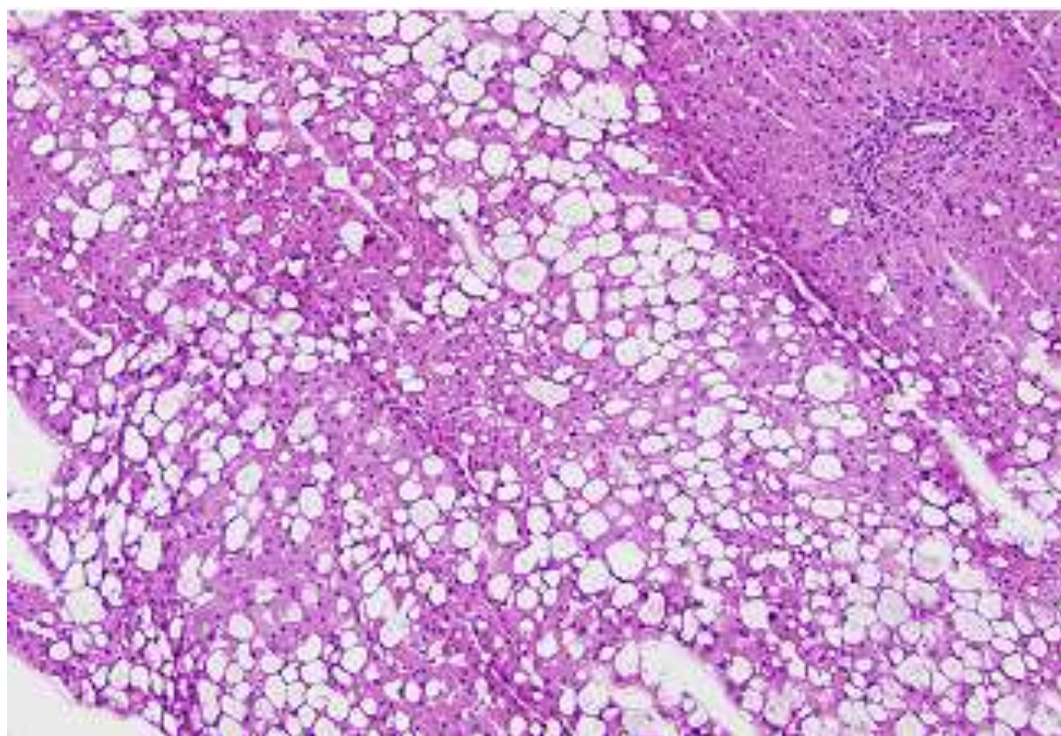
quản. Trường hợp mẫu gan sinh thiết để ngập nước muối sinh lý sẽ làm biến đổi tế bào gan trương phồng và bị phá huỷ dẫn đến sai lệch kết quả khi đánh giá mô bệnh học.

- Cách tiến hành sinh thiết gan bằng kim sinh thiết hoặc bằng sinh thiết cắt hình chêm. Lưu ý, sinh thiết hình chêm nông không phải luôn phản ánh tình trạng thực chất của gan người cho.

- Đánh giá thoái hoá mỡ giọt lớn là một tiêu chí quan trọng khi đánh giá chất lượng gan cho. Cách đánh giá chỉ tính những trường hợp thoái hoá mỡ giọt lớn (khi không bào mỡ chiếm >1/2 thể tích tế bào gan), ước lượng % thoái hoá mỡ trên toàn thể mảnh sinh thiết, không chỉ tính dựa vào vùng thoái hoá mỡ nặng nhất. Các tế bào sưng phồng/bóng hoá tế bào gan không được tính vào phần mỡ hoá. Những thể vùi đồng dạng có kích thước trung bình trong tế bào gan do lỗi kỹ thuật đóng đá trong sinh thiết cắt lạnh có thể đánh giá nhầm là tế bào gan thoái hoá mỡ.

Đối với trường hợp phẫu thuật từ người cho sống, chẩn đoán hình ảnh (CT và MRI) cũng hữu ích để đánh giá tình trạng nhiễm mỡ ở những người hiến tặng, tuy nhiên, sinh thiết gan vẫn là xét nghiệm tiêu chuẩn vàng [2]. Việc đánh giá hoại tử tế bào gan ở trung tâm tiểu thụ và giảm tưới máu gan do chết não có thể rất khó đánh giá trên các mẫu cắt lạnh. Tuy chưa có sự đồng thuận về tỷ lệ tế bào gan hoại tử nhưng nhìn chung mô gan hoại tử > 10% thường không hữu ích cho việc lấy gan để ghép [3].

Đánh giá chất lượng gan người hiến trên mảnh sinh thiết hình chêm cần đánh giá mức độ gan xơ. Xơ gan hình thành cầu nối không nên chỉ định ghép gan và thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính ở xoang mạch dễ dẫn tới nhiễm khuẩn huyết.



Hình 2: Hoi tử mỡ của người hiến trên mảnh sinh thiết cắt lạnh [3].

2.4. Đánh giá sinh thiết gan sau ghép

Mặc dù, chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm là quan trọng và hữu ích trong việc theo dõi gan ghép, nhưng trong nhiều trường hợp không đủ nhạy. Đối với các trường hợp thải ghép, đánh giá Giải phẫu bệnh sinh thiết gan vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán rối loạn chức năng gan ghép. Rối loạn chức năng mảnh ghép có thể do thải ghép tối cấp, thải ghép cấp tính và thải ghép mạn tính; tái phát các bệnh lý tiềm ẩn như viêm gan B, C hoặc xơ gan mật nguyên phát, bệnh lý mới phát hiện và các biến chứng phẫu thuật có thể được chẩn đoán bởi bác sĩ Giải phẫu bệnh trên mảnh sinh thiết mô gan ghép.

Đánh giá mảnh ghép do đáp ứng miễn dịch

- Thải ghép qua trung gian tế bào gồm thải ghép cấp và thải ghép mạn tính.

+ Thải ghép cấp thường xảy ra từ ngày thứ 5 - 30 sau ghép, chiếm khoảng 30% biến chứng ghép gan [3]. Đặc điểm nổi bật thải

ghép cấp là viêm nội mô (các tế bào viêm thâm nhập dưới nội mô mạch máu) ở tĩnh mạch ở trung tâm tiểu thuỳ hoặc tĩnh mạch cửa, kèm theo viêm tổn thương ống mật. Các tế bào đơn nhân chiếm ưu thế, hỗn hợp tế bào viêm ở khoảng cửa gồm các lympho hoạt hoá hoặc dạng nguyên bào, bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ái toan.

+ Thải ghép mạn tính: Thải ghép mạn tính sớm khi có hình ảnh viêm đường mật lympho bào, biểu mô ống mật bị biến đổi (có thể giống loạn sản) và các tế bào gan quanh khoảng cửa bị thoái hoá. Trong khi thải ghép mạn tính muộn khi biểu hiện mất ống mật trong tiểu thuỳ và không còn thấy động mạch gan. Thải ghép mạn tính đường mật khi > 50% khoảng cửa không có ống mật và > 20 khoảng cửa được đánh giá.

- Thải ghép qua trung gian dịch thể liên quan chủ yếu đến sự hoà hợp mô, gồm có thải ghép tối cấp, thải ghép cấp.

+ Thái ghép tối cấp: Khi hình thành huyết khối fibrin trong tĩnh mạch trung tiểu thủy và tĩnh mạch cửa, viêm động mạch fibrin hoặc bạch cầu đa nhân trung tính, hoại tử chảy máu lớn hoặc lan rộng, xoang mạch xung huyết và lắng đọng fibrin, chảy máu trong khoảng cửa. Nhuộm C4d lắng đọng ở mô đệm khoảng cửa và dương tính với nội mô của khoảng cửa, mao mạch và xoang mạch [6].

+ Thái ghép dịch thể cấp: Thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính vào xoang mạch và khoảng cửa, phản ứng ống mật và phù quanh khoảng cửa hoặc khoảng cửa, hoại tử đông, hoại tử bóng hoá tế bào gan thành mảng, tắc mật.

Chẩn đoán thái ghép dịch thể cấp nên dựa vào các dấu hiệu sau:

+ Đánh giá kỹ mảnh sinh thiết biến đổi phù hợp với các thành phần tổn thương của thái ghép dịch thể cấp.

+ Kết hợp với lâm sàng và loại trừ các tổn thương khác.

+ DSA huyết thanh dương tính

+ C4d dương tính

So với các đáp ứng miễn dịch khác, chẩn đoán thái ghép dịch thể là khó khăn vì gan người cho lớn, hấp thu nhiều kháng thể, đặc biệt, kháng thể kháng HLA lớp I và kháng lại tổn thương liên quan đến thái ghép dịch thể; các dấu hiệu lâm sàng - giải phẫu bệnh tương tự như tổn thương do bảo quản, nhiễm khuẩn huyết, biến chứng mạch máu và đường mật.

Lắng đọng miễn dịch trong gan tồn tại rất ngắn ngay cả khi sử dụng phương pháp nhạy như kỹ thuật huỳnh quang miễn dịch trên mẫu cắt lạnh. Việc đánh giá C4d khó khăn do C4d dương tính không đặc hiệu, ngoài nội mô mạch máu C4d còn dương tính với mô đệm ở khoảng cửa, dương tính với đại thực bào và tương bào, cũng biểu hiện trong thái

ghép qua trung gian tế bào và thái ghép mạn tính.

Chẩn đoán thái ghép dịch thể cấp cần phân biệt tổn thương bảo quản - tái tưới máu, hoại tử gan chảy máu do tưới máu kém, nhiễm khuẩn huyết. Ngoài ra, Giải phẫu bệnh còn đánh giá hiện tượng Thái ghép chống chủ, hội chứng mất ống mật do thuốc.

Đánh giá mảnh ghép không do đáp ứng miễn dịch

- Tổn thương tái tưới máu - bảo quản gan ghép: biểu hiện do thiếu máu nóng, thiếu máu lạnh ảnh hưởng đám rối quanh đường mật, gây tổn thương gan vùng 3, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính tiểu thủy, gan mỡ hoá, biến đổi đường mật. Chẩn đoán phân biệt với tắc đường mật, viêm tuy, nhiễm khuẩn huyết, viêm gan ứ mật.

- Tắc tĩnh mạch gan: khá hiếm gặp, hẹp nặng tĩnh mạch hoặc hình thành huyết khối biểu hiện như hội chứng Budd-Chiari (gan lớn, mềm, dịch cổ chướng, phù). Hình ảnh vi thể biến đổi gan vùng 3, xung huyết, giãn xoang mạch, xơ hoá mạch và quanh tĩnh mạch, hẹp hoặc tắc tĩnh mạch trung tâm tiểu thủy.

- Tắc động mạch gan: là biến chứng mạch máu thường gặp nhất 2 - 20% trong vòng 30 ngày ghép gan [4]. Bởi vì động mạch gan cung cấp máu cho đường mật trong và ngoài gan, rốn gan và mô liên kết khoảng cửa nên tổn thương này biểu hiện chủ yếu viêm đường mật thiếu máu, hoại tử, dò mật, áp xe mật. Đặc điểm vi thể biểu hiện hoại tử ống mật, hoại tử tế bào gan và mô liên kết khoảng cửa, thiếu máu trường diễn gây hẹp đường mật, xơ hoá và mất ống mật. Chẩn đoán phân biệt với thái ghép, viêm gan thiếu máu (tế bào gan “chết” không đều) không phân biệt với viêm gan vi - rút sớm giai đoạn viêm tiểu thủy.

- Hội chứng tăng tái tưới máu: dòng máu chảy quá mức làm tổn thương nội mô xoang mạch và tĩnh mạch cửa, rửa trôi adenosine làm co thắt động mạch và gây ra huyết khối động mạch, viêm đường mật do thiếu máu cục bộ. Hình ảnh vi thể có tế bào nội mô tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ bị ép dẹt, xung huyết và giãn xoang mạch, tắc mật. Chẩn đoán phân biệt với huyết khối động mạch, hẹp miệng nối, nhiễm khuẩn huyết, tắc và hẹp đường mật, viêm đường mật thiếu máu.

- Biến chứng ống mật: xảy ra khoảng 20% sau ghép, tỷ lệ cao hơn trong miệng nối nhỏ. Đoạn xa của ống mật ngoài gan của người hiến dễ bị thiếu máu cục bộ và đám rối đường mật dễ bị tổn thương do cả chấn thương và bảo quản-tái tưới máu. Biến chứng sớm (< 1 năm) thường do tổn thương liên quan đến bảo quản còn biến chứng muộn hẹp (> 1 năm) không do miệng nối, liên quan đến các yếu tố miễn dịch như viêm đường mật xơ hoá nguyên phát. Đặc điểm vi thể gồm phù quanh ống mật và khoảng cửa, viêm ưu thể bạch cầu đa nhân trung tính ở khoảng cửa, trong nội mô và trong lòng ống, phản ứng ống mật nặng ở gian tiểu thụ, ứ mật ở tế bào gan trong trung tâm tiểu thụ. Chẩn đoán phân biệt với tái tưới máu-bảo quản, thái ghép cấp.

Các phát hiện khác sau ghép gan

Nhiễm trùng sau ghép gan là một trong những nguyên nhân chính gây loại bỏ mảnh ghép và tử vong. Có nhiều phương pháp khác nhau để chẩn đoán nhiễm trùng sau ghép tạng như xét nghiệm vi sinh nuôi cấy, sinh học phân tử... Tuy nhiên, Giải phẫu bệnh vẫn là một phương pháp đặc hiệu và bổ sung cho việc chẩn đoán nhiều bệnh nhiễm trùng, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng do vi-rút và nấm.

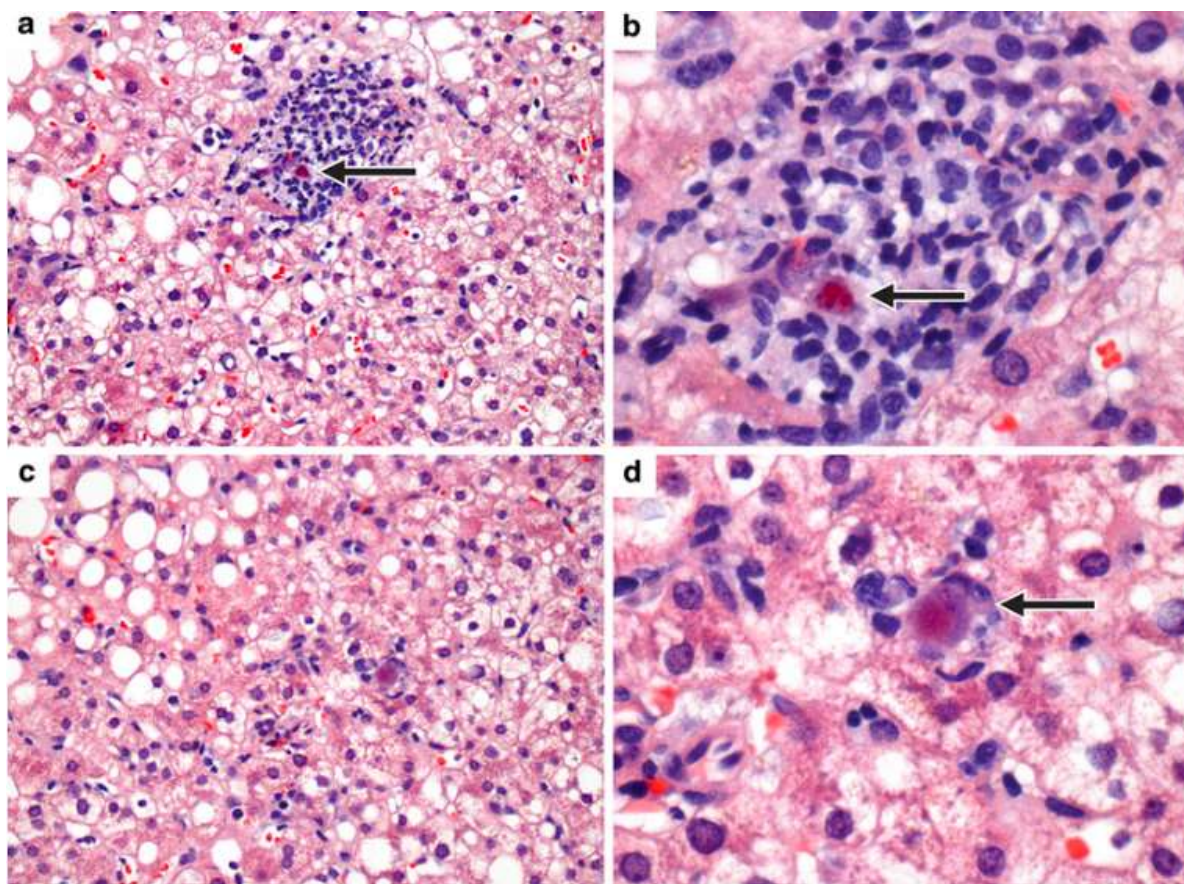
- Nhiễm Cytomegalovirus: là bệnh nhiễm trùng hay gặp, có thể lây lan và liên quan đến đường tiêu hoá gan ghép. Mô bệnh học là một trong những phương pháp chẩn đoán đặc hiệu nhất để chẩn đoán nhiễm CMV, đặc biệt khi nhuộm hóa mô miễn dịch và lai tại chỗ. Đặc điểm vi thể gồm có thể vùi trong nhân hình mắt cú, các hạt ưa kiềm trong bào tương, viêm xáo trộn tiểu thụ, vi áp xe rải rác. Chẩn đoán phân biệt với viêm gan HBV, HCV cấp hay nhiễm EBV.

- Nhiễm nấm: cũng phổ biến ở bệnh nhân ghép gan vì sự suy giảm miễn dịch ở người nhận. Hầu hết nhiễm nấm không xuất hiện ở những mô “lạnh” nên hầu hết các mô hoại tử cần được xét nghiệm thường quy phát hiện nấm. Phản ứng viêm hạt phối hợp và tùy nguyên nhân nhiễm nấm, hay gặp nhất là nhiễm nấm Candida, nấm Aspergillus và tiếp đến là Cryptococcus.

- Nhiễm Herpes: viêm gan do Herpes được đánh giá trên mảnh sinh thiết kim là cần thiết để có liệu pháp điều trị kịp thời không dễ dẫn tới tử vong. Nhiễm Herpes có thể khu trú hoặc lan toả, biểu hiện có thể vùi Cowdry trong nhân typ A và B, hình thành các ổ hoại tử dạng “bóng ma”, thể hợp bào. Chẩn đoán cần phải phân biệt nhiễm CMV.

- Nhiễm virus Epstein-Barr: Nhiễm EBV khiến cho tế bào lympho B trở nên “bất tử” và tồn tại trong tế bào B dẫn đến ức chế miễn dịch lâu dài, làm tăng nguy cơ mắc bệnh tăng sinh lympho sau ghép. Biểu hiện vi thể gồm thâm nhiễm tế bào viêm một nhân ở khoảng cửa, thâm nhiễm lympho thành dải ở xoang mạch giống hình chuỗi hạt, xáo trộn cấu trúc tiểu thụ nhẹ với các ổ hoại tử tế bào gan.

- Nhiễm Adeno virus: Bệnh liên quan phần lớn ở gan ghép bệnh nhi, biểu hiện vi thể có thể vùi virus trong nhân dạng “vết bản”, hoại tử không theo phân bố vùng.



Hình 3. Hình ảnh nhiễm CMV [3].

(a) Ở vật kính nhỏ thấy khoảng cửa bị thâm nhiễm lympho bào và có tế bào lớn bất thường (mũi tên). (b) Ở vật kính lớn cho thấy thể vùi nhiễm CMV (mũi tên). (c) Ở vật kính nhỏ các thùy bị xáo trộn và mỡ hoá có tế bào lớn bất thường. (d) Ở vật kính lớn thấy thể vùi trong nhân nhiễm CMV (mũi tên)

Bệnh lý ác tính thứ phát: Có nhiều tác dụng phụ do sự ức chế miễn dịch xảy ra ở bệnh nhân ghép gan; một trong những tác dụng phụ đó là xuất hiện bệnh lý ác tính mới sau ghép và phổ biến nhất trong nhóm này là Bệnh tăng sinh lympho, đặc biệt hay gặp ở nhóm tuổi trẻ em. Xét nghiệm mô bệnh học các mô bị ảnh hưởng là tiêu chuẩn vàng

trong chẩn đoán các thể bệnh ác tính và cũng rất quan trọng để theo dõi giai đoạn, biến chứng sau phẫu thuật cũng như hóa xạ trị ở những người ghép gan.

III. KẾT LUẬN

Ghép gan là một phương pháp cứu sống bệnh nhân cần sự đóng góp của các chuyên gia y tế khác nhau, trong đó Giải phẫu bệnh đóng vai trò quan trọng trong quá trình đánh giá mô gan trước, trong phẫu thuật và sau ghép. Việc đánh giá chính xác tổn thương giúp cho các bác sĩ phẫu thuật, các bác sĩ chuyên ngành Gan Mật cũng như các bác sĩ Ung thư có chiến lược xử trí, điều trị, theo dõi bệnh nhân ghép gan đạt hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Geramizadeh.B, Malek-Hosseini.SA** (2017). Role of Histopathologist in Liver Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 8(1): 1-6.
2. **Hwang I, Lee JM, Lee KB et al** (2014). Hepatic Steatosis in Living Liver Donor Candidates: Preoperative Assessment by Using Breath-hold Triple-Echo MR Imaging and 1H MR Spectroscopy. *Radiology*, 271:730-8.
3. **Kirk DA, Knechtle JS, Larsen CP et al** (2014), Textbook of organ transplatation, Wiley-Blackwell, West Sussex, PO19 8SQ, UK, 630-656.
4. **Nakatsuka T, Takushima A, Harihara Y et al** (1999). Versatility of the inferior epigastric artery as an interpositional vascular graft in living-related liver transplantation. *Transplantation*, 67:1490-1492.
5. **Ryan CK, Johnson LA, Germin BI et al** (2002). One hundred consecutive hepatic biop- sies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transplantation*, 8:1114-1122.
6. **Suh KS, Choi SH, Yi NJ et al** (2004). Biliary reconstruction using the cystic duct in right lobe living donor liver transplantation. *Journal of the American College of Surgeons*, 199:661-664.
7. **Tanaka K, Kiuchi T** (2002). Living-donor liver transplantation in the new decade: perspective from the twentieth to the twenty-first century. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 9:218-222.
8. **Trotter JF, Wachs M,Everson GT et al** (2002). Adult to adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *New England Journal of Medicine*, 346: 1074-1082.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ VỊ TRÍ NGUYÊN PHÁT CỦA CÁC KHỐI U DI CĂN GAN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Nguyễn Văn Phú Thắng¹, Trịnh Tuấn Dũng², Ngô Thị Minh Hạnh¹,
Nguyễn Duy Hoàng¹, Lê Thị Thanh Xuân¹, Nguyễn Quang Thi¹,
Ngô Khánh Hòa¹, Nguyễn Thị Ngọc Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học và khảo sát vị trí nguyên phát của các khối u di căn gan tại Bệnh viện trung ương Quân đội 108. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 217 bệnh nhân được chẩn đoán khối u di căn gan tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 01 năm 2015 đến 06 năm 2021. Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $58,9 \pm 11,1$ tuổi; tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1. U gặp ở cả hai thùy gan với tỷ lệ 50,2%, phần lớn u có trên 2 ổ (56,7%) với kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 6 cm (79,3%). Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ chủ yếu (82,9%). Các khối u nguyên phát phần lớn gặp ở hệ tiêu hóa (73,3%), sau đó là hệ sinh dục (9,2%). Kết luận: Khối u di căn gan gặp nhiều hơn ở nam giới, trên 60 tuổi, hai thùy gan, đa ổ, type mô bệnh học thường gặp là ung thư biểu mô tuyến, nguồn gốc u chủ yếu từ các cơ quan khác trong hệ tiêu hóa.

Từ khóa: Di căn, gan, đặc điểm mô bệnh học, vị trí, u nguyên phát

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PRIMARY

¹Bệnh viện trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Phú Thắng

Email: phuthangk39hvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện 05.11.2022

Ngày duyệt bài 11.11.2022

TUMOR LOCATIONS OF LIVER METASTASES AT THE 108 MILITARY CENTRAL HOSPITAL

Objectives: To describe histopathological characteristics and investigate the primary location of liver metastases at the 108 Military Central Hospital. Subjects and methods: A descriptive study on 217 patients were diagnosed with liver metastases at the 108 Military Central Hospital from January 2015 to June 2021. Results: The mean age of the patients was 58.9 ± 11.1 years; the ratio of men:women was 2.2:1. Tumors were found in both lobes of the liver with the highest rate (50.2%), most of them had more than 2 tumors (56.7%) with size ≤ 6 cm (79.3%). Adenocarcinoma accounted for the majority (82.9%). Primary tumors were mostly found in the digestive system (73.3%), then the genitourinary system (9.2%). Conclusion: Liver metastases were more common in men, over 60 years old, the most common histopathological type is adenocarcinoma, the primary tumors were mainly from other organs of the digestive system.

Keywords: Metastases, liver, histopathological features, location, primary tumor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong ở các trường hợp tử vong liên quan đến ung thư, thuộc loại ung thư ác tính nhất [5]. Trên thực tế, các khối u ác tính thứ phát ở gan (di căn gan)

phổ biến hơn các khối u nguyên phát, chiếm khoảng 70% các khối u gan. Gan là vị trí di căn phổ biến của nhiều loại ung thư, chỉ đứng sau các hạch bạch huyết [4]. Các khối u di căn gan có thể xuất hiện ở những bệnh nhân đã được chẩn đoán một loại u nguyên phát trước đó nhưng cũng có thể chưa rõ khối u nguyên phát. Tiên lượng của nhiều bệnh nhân bị di căn gan có thể kém, với tỷ lệ sống sót sau 5 năm gần như bằng 0% nếu khối u di căn vẫn không được điều trị [8]. Việc hiểu rõ tần suất xuất hiện của các khối u khác nhau trong di căn gan là rất quan trọng đối với việc lên kế hoạch điều trị; đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có khối u nguyên phát không xác định, các số liệu về các loại u di căn gan có thể được sử dụng để dự đoán vị trí khối u nguyên phát [3].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu hiện có về di căn gan tập trung vào các phân nhóm ung thư cụ thể, chủ yếu là đại trực tràng [2]. Tuy nhiên, có những loại ung thư khác di căn gan đã được biết đến, bao gồm ung thư tuyến tụy, ung thư phổi, ung thư vú và tuyến tiền liệt... Trên thế giới đã có một số công trình nghiên cứu cho thấy cơ cấu các loại ung thư di căn gan [3], [5], [6]. Ở Việt Nam, dữ liệu về vấn đề này còn hạn chế, trong khi chẩn đoán và điều trị các khối u di căn gan lại thường gặp trong thực hành lâm sàng, không ít trường hợp gây khó khăn cho cả bác sĩ lâm sàng và bác sĩ giải phẫu bệnh trong việc tìm u nguyên phát. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “Mô tả đặc điểm mô bệnh học và khảo sát vị trí nguyên phát của các khối u di căn gan tại Bệnh viện trung ương Quân đội 108”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

217 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư

di căn gan tại Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 06 năm 2021.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt một phần gan có chứa khối u, có kết quả chẩn đoán ung thư di căn gan dựa trên phối hợp các đặc điểm lâm sàng, bệnh sử đã được chẩn đoán và điều trị khối u ác tính, có/không nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) xác định nguồn gốc u.

Có kết quả xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính hoặc siêu âm ổ bụng) đánh giá gan.

Hồ sơ, tiêu bản và khối nên được lưu trữ đầy đủ.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

Các trường hợp khối u ác tính nguyên phát tại gan.

Thiếu thông tin về các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính hoặc siêu âm ổ bụng).

2.2. Phương pháp

* Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

* Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn đều được chọn vào nghiên cứu.

* Cách tiến hành nghiên cứu:

Ghi nhận thông tin qua hồ sơ bệnh án: Tuổi, giới; các thông tin về vị trí, số lượng, kích thước u được ghi nhận từ kết quả chụp cắt lớp vi tính (hoặc siêu âm) ổ bụng.

Xử lý các mẫu bệnh phẩm: Các trường hợp sinh thiết, bệnh phẩm được chuyển toàn bộ để làm xét nghiệm mô bệnh học. Các trường hợp phẫu thuật, bệnh phẩm được phẫu tích u, mô tả các đặc điểm u và cắt thành các mảnh có kích thước khoảng 2x1x0,3cm. Các mảnh cắt u được cố định

trong formol trung tính và chuyển đúc trong parafin.

Cắt và nhuộm tiêu bản: Tất cả các khối nên được cắt mảnh có độ dày từ 3 - 5 μ m và tiến hành nhuộm thường quy theo phương pháp Hematoxylin-Eosin (HE).

Nhuộm HMMD: Các tiêu bản cắt nhuộm HMMD từ chính khối nên đã được cắt nhuộm HE trước đó trên máy BenchMark ULTRA của Ventana (Hoa Kỳ) với các đầu ấn cụ thể được xác định cho từng trường hợp.

* Biến số nghiên cứu:

Tuổi: tuổi được chia thành 4 nhóm (dưới 40 tuổi, 40 đến 49 tuổi, 50 đến 59 tuổi và lớn hơn hoặc bằng 60 tuổi).

Giới tính: nam, nữ.

Type mô bệnh học: tuyến, vảy, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), melanoma, sarcoma,...

Vị trí u nguyên phát: đầu - mặt - cổ, hệ tiêu hóa, phổi, hệ sinh dục, hệ tiết niệu, các vị trí khác và u chưa rõ nguyên phát.

* **Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý bằng chương trình phần mềm SPSS Version 26.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
< 40	7	4,7	9	13,2	16	7,4
40 – 49	13	8,7	10	14,7	23	10,6
50 – 59	44	29,5	28	41,2	72	33,2
≥ 60	85	57,0	21	30,9	106	48,8
Tổng	149	100	68	100	217	100
Giá trị p	< 0,01					

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trên 60 tuổi (48,8%), trung bình $58,9 \pm 11,1$ tuổi, cao nhất 83 tuổi, thấp nhất 29 tuổi. Tỷ lệ mắc của nam nhiều hơn nữ (2,2/1). Ở nam giới, tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm lớn hơn hoặc bằng 60 tuổi (57%) trong khi ở nữ giới, độ tuổi 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (41,2%). Sự phân bố giữa các nhóm tuổi giữa nam và nữ khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo vị trí, số lượng và kích thước ổ di căn

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Thùy gan phải	82	37,8
	Thùy gan trái	26	12,0
	Cả hai thùy	109	50,2
Số lượng ổ di căn	1	64	29,5
	2	30	13,8
	≥ 3	123	56,7

Kích thước (cm)	≤ 3	97	44,7
	3,1 - 6	75	34,6
	6,1 - 9	33	15,2
	> 9	12	5,5

Nhận xét: U gặp ở cả hai thùy gan với tỷ lệ cao nhất (50,2%), phần lớn u có trên 2 ổ (56,7%) với kích thước ≤ 6 cm (79,3%), trung bình là $4,2 \pm 2,8$ cm.

Bảng 3. Type mô bệnh học các khối u di căn gan

Typ mô học		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
UTBM	UTBM tuyến	180	82,9
	UTBM vảy	15	6,9
	UTBM thần kinh nội tiết	4	1,8
	Khác	9	4,1
Không phải UTBM	GIST	4	1,8
	Melanoma	3	1,5
	Sarcoma phần mềm	1	0,5
	Khác	1	0,5
Tổng		217	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ chủ yếu (82,9%), tiếp đến là ung thư biểu mô vảy (6,9%), các type mô bệnh học khác ít gặp hơn (0,5 - 1,8%).

Bảng 4. Vị trí của u nguyên phát

Vị trí của u nguyên phát		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đầu - mặt - cổ	Tổng	15	6,9
	Mắt	2	0,9
	Mũi	1	0,5
	Khoang miệng	4	1,8
	Vòm	4	1,8
	Amidan	1	0,5
	Tuyến nước bọt	1	0,5
	Tuyến giáp	2	0,9
Hệ tiêu hóa	Tổng	159	73,3
	Thực quản	5	2,3
	Dạ dày	27	12,4
	Tá tràng	1	0,5
	Đại trực tràng	104	47,9
	Tụy	18	8,3
	Bóng Vater	3	1,4
	Chưa rõ	1	0,5

Phổi		13	6,0
Hệ sinh dục	Tổng	20	9,2
	Vú	12	5,5
	Tiền liệt tuyến	3	1,4
	Buồng trứng	3	1,4
	Cổ tử cung	2	0,9
Hệ tiết niệu	Tổng	4	1,8
	Thận	3	1,4
	Chưa rõ	1	0,4
Các vị trí khác		3	1,4
Chưa rõ u nguyên phát		3	1,4
Tổng		217	100

Nhận xét: Các khối u nguyên phát chủ yếu gặp ở hệ tiêu hóa (73,3%), sau đó là hệ sinh dục (9,2%), đầu - mặt - cổ (6,2%); có 3 trường hợp không rõ u nguyên phát.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân có u di căn gan thuộc nhóm trên 60 tuổi (48,8%), trung bình $58,9 \pm 11,1$ tuổi, chỉ có 7,4% bệnh nhân dưới 40 tuổi. Tỷ lệ mắc của nam nhiều hơn nữ (2,2/1). Ở nam giới, tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm lớn hơn hoặc bằng 60 tuổi (57%) trong khi ở nữ giới, độ tuổi 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (41,2%). Sự phân bố giữa các nhóm tuổi giữa nam và nữ khác nhau có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của một số tác giả khác trên thế giới. Nghiên cứu của Horn S. R. và CS. trên 128108 bệnh nhân di căn gan cho thấy tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ khá cao (71,6%), nam giới gặp nhiều hơn nữ giới (52,9%) [6]. De Ridder, J. và CS. cũng ghi nhận tuổi trung bình là 67 tuổi với nhóm bệnh nhân sinh thiết và 63 tuổi với nhóm bệnh nhân được phẫu thuật, nam giới chiếm 53% [3].

Vị trí, số lượng và kích thước ổ di căn

Chụp cắt lớp vi tính kết hợp sử dụng thuốc cản quang là phương pháp chẩn đoán hình ảnh có giá trị cao trong chẩn đoán các khối u ở gan. Chụp cắt lớp vi tính có thể phát hiện vị trí, số lượng, kích thước và tỷ trọng của khối u. Bảng 2 cho thấy phần lớn các khối u di căn gặp ở cả hai thùy (50,2%), số lượng trên 2 ổ (56,7%), kích thước nhỏ hơn 3 cm (44,7%). U gặp ở thùy phải đơn thuần chiếm 37,8% trong khi thùy trái đơn thuần chỉ 12%. Như vậy, có thể thấy khối u xuất hiện ở thùy gan phải với tỷ lệ cao (88%). Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của các tác giả khác. Nghiên cứu của Bùi Đức Hải (2013) cũng cho thấy u ở gan phải đơn thuần là 51,9% và cả hai thùy gan là 31,4%; kích thước u dưới 3 cm chiếm 66,7% và 44,5% có từ 3 u trở lên [1]. Tác giả Nguyễn Việt Long thực hiện nghiên cứu trên 61 bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn gan cho thấy u gặp thùy phải 50,8%, hai thùy 47,5%, chỉ 1,6% u ở thùy trái; 50,8% từ 3 u trở lên và 34,4% u có kích thước nhỏ hơn 3 cm [2].

Type mô bệnh học các khối u di căn gan

Type mô bệnh học của các u di căn gan gặp chủ yếu là ung thư biểu mô (95,7%), trong đó ung thư biểu mô tuyến chiếm 82,9%, ung thư biểu mô vảy 6,9%. Trong các khối u không phải biểu mô, u mô đệm đường tiêu hóa là khối u có tỷ lệ cao nhất (1,8%).

Kết quả nghiên cứu của De Ridder, J. và CS. (2016) cũng cho thấy ung thư biểu mô là type mô học hay gặp nhất (92,4%), tiếp đến là melanoma (2,4%); có 33 bệnh nhân (0,1%) không xác định được type. Nhóm nghiên cứu cũng chỉ ra ung thư biểu mô tuyến chiếm phần lớn (74,9%), sau đó là ung thư biểu mô tế bào nhỏ (5,9%) [3]. Các nghiên cứu về type mô học của các khối u di căn gan còn hạn chế, tuy nhiên ung thư biểu mô tuyến là loại ung thư hay gặp nhất trên lâm sàng, đặc biệt là ở ống tiêu hóa, có lẽ vì thế mà tỷ lệ bắt gặp type mô học này cũng nhiều hơn các type mô học khác.

Vị trí của u nguyên phát

Chúng tôi xác định được khối u nguyên phát ở hệ tiêu hóa với 73,3%, tỷ lệ này cách biệt so với các cơ quan khác; trong đó tỷ lệ u từ đại trực tràng là 47,9%. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của De Ridder, J. và CS. (2016), ung thư biểu mô tuyến di căn gan từ đại trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất (34,6%), sau đó đến ung thư biểu mô tuyến tụy (7,6%) [3]. Tác giả Horn, S. R. và CS. (2020) ghi nhận vị trí u nguyên phát hay gặp nhất là phổi (27,1%), u từ đại trực tràng đứng thứ hai (23,1%) [6]. Golubnitschaja, O. và CS. (2016) lại cho thấy u nguyên phát phần lớn là u vú (21%), tiếp đến là u đại trực tràng (15%) [5]. Như vậy, các nghiên cứu ở các địa điểm khác

nhau, trong những khoảng thời gian khác nhau đều ghi nhận khối u nguyên phát từ đại trực tràng chiếm tỷ lệ cao so với u ở các vị trí khác. Ung thư đại trực tràng di căn theo 3 con đường chính: lan tràn tại chỗ, theo đường máu và đường bạch huyết. Trong đó di căn theo đường máu và đường bạch huyết đóng vai trò quan trọng. Di căn theo đường máu chủ yếu là qua đường tĩnh mạch. Hệ thống tĩnh mạch của toàn bộ đại tràng và phần trên của trực tràng được dẫn về tĩnh mạch mạc treo tràng dưới rồi cùng đổ vào tĩnh mạch cửa. Vì vậy, gan là cơ quan đầu tiên mà các tế bào ung thư di căn tới theo đường tĩnh mạch. Cấu trúc hệ thống xoang tĩnh mạch trong gan không có hàng rào ngăn cản các tế bào ung thư xâm nhập, tạo điều kiện cho các tế bào u xuyên qua và cư trú lại ở gan. Hơn nữa, vi môi trường ở gan rất phù hợp cho các tế bào u phát triển [2]. Những điều kiện trên dẫn đến ung thư đại trực tràng di căn gan chiếm tỷ lệ rất cao.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 217 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư di căn gan tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 06 năm 2021, chúng tôi thu được kết quả:

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $58,9 \pm 11,1$ tuổi; tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1.

U gặp ở cả hai thùy gan với tỷ lệ 50,2%, phần lớn u có trên 2 ổ (56,7%) với kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 6 cm (79,3%).

Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ chủ yếu (82,9%). Các khối u nguyên phát phần lớn gặp ở hệ tiêu hóa (73,3%), sau đó là hệ sinh dục (9,2%).

Như vậy, khối u di căn gan gặp nhiều hơn ở nam giới, trên 60 tuổi, ở cả hai thùy gan, thường đa ổ, nguyên nhân chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến từ các cơ quan khác trong hệ tiêu hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hải Bùi Đức, Mai Hồng Bằng**, Nghiên cứu hình ảnh chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán ung thư gan thứ phát, Tạp chí Y học thực hành, 2013, số 7, trang 161 – 162
2. **Long Nguyễn Việt**, Nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân, Luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, 2018
3. **De Ridder, J., de Wilt, J. H., Simmer, F., Overbeek, L., Lemmens, V., & Nagtegaal**, Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget*, 2016, 7(34), 55368–55376.
4. **Disibio, G., & French, S. W.** Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2008, 132(6), 931–939.
5. **Golubnitschaja, O., & Sridhar, K. C.** Liver metastatic disease: new concepts and biomarker panels to improve individual outcomes. *Clinical & experimental metastasis*, 2016, 33(8), 743–755.
6. **Horn, S. R., Stoltzfus, K. C., Lehrer, E. J., Dawson, L. A., Tchelebi, L., Gusani, N. J., Sharma, N. K., Chen, H., Trifiletti, D. M., & Zaorsky, N. G.** Epidemiology of liver metastases. *Cancer epidemiology*, 2020, 67, 101760.
7. **Rashidian, N., Alseidi, A., & Kirks, R. C.** Cancers Metastatic to the Liver. *The Surgical clinics of North America*, 2020, 100(3), 551–563.
8. **Tsilimigras, D. I., Brodt, P., Clavien, P. A., Muschel, R. J., D'Angelica, M. I., Endo, I., Parks, R. W., Doyle, M., de Santibañes, E., & Pawlik, T. M.** Liver metastases. *Nature reviews. Disease primers*, 2021, 7(1), 27.

TÌNH TRẠNG NẢY CHỒI U TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ BÓNG VATER

Nguyễn Thị Hồng Vân¹, Nguyễn Thuý Hương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét liên quan giữa nẩy chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư biểu mô bóng Vater.

Đối tượng nghiên cứu: 89 Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô bóng Vater nguyên phát trên bệnh phẩm phẫu thuật từ tháng 01/2018- tháng 05/2022.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang. Lấy mẫu toàn bộ và chọn mẫu có chủ đích.

Kết quả và kết luận: NCU độ cao chiếm 52,8%. Tìm thấy mối liên quan giữa phân độ NCU với tít MHB ($p=0,018$), mức độ biệt hoá ($p=0,0029$), tình trạng xâm nhập mạch ($p=0,001$), tình trạng xâm nhập thần kinh ($p<0,001$), mức độ xâm lấn của u ($p=0,003$), tình trạng di căn hạch ($p=0,016$) và giai đoạn bệnh ($p=0,014$).

Từ khoá: Ung thư biểu mô bóng Vater, nẩy chồi u.

SUMMARY

THE CONDITION OF TUMOR BUDDING IN AMPULLARY OF VATER CARCINOMA

Objective: To review the relationship between tumor budding and some pathological features in ampullary of Vater.

Subjects: 89 patients diagnosed with primary ampullary of Vater carcinoma on surgical specimen from 01/2018- 05/2022.

Study methods: cross- sectional descriptive study, intentional sampling.

Results and conclusion: The rate of high budding was 52,8%. There was statistic relationship between high budding and histopathological type ($p=0,018$), histological grade ($p=0,0029$), lymphovascular invasion ($p=0,001$), perineural invasion ($p<0,001$), tumor invasion ($p=0,003$), lymph node metastasis ($p=0,016$) and disease stage ($p=0,014$).

Keywords: Ampullary of Vater carcinoma, tumor budding.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô Bóng Vater đóng vai trò quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh. Các yếu tố như : Tít mô bệnh học, kích thước khối u, mức độ xâm nhập của khối u, số hạch di căn, và tình trạng di căn xa theo phân loại TNM là phương pháp thông dụng nhất. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, một số đặc điểm hình thái trên vi thể cũng bắt đầu được sử dụng trong tiên lượng ung thư bóng Vater. Một trong số đó đang ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm là hiện tượng nẩy chồi u (Tumor budding). Khái niệm nẩy chồi u (NCU) được đưa ra lần đầu tiên vào năm 1949 tại Nhật Bản bởi Imai¹. Trong những năm 1950 đến 1960, các tác giả Nhật cũng đã tìm thấy sự tương quan giữa NCU và tiên lượng trong ung thư ở các vị trí khác. Tuy nhiên NCU đã bị “lãng quên” trong y văn đến tận những năm 1980 khi có các báo cáo

¹Bộ môn Giải phẫu bệnh – Đại học Y Hà Nội
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Vân
Email: vaninguyen6296@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.10.2022
Ngày phản biện: 10.11.2022
Ngày duyệt bài: 11.11.2022

cho thấy sự tương quan mạnh giữa NCU và di căn hạch trong UTDD và ung thư đại trực tràng (UTĐTT) giai đoạn sớm³. Theo Hội nghị Đồng thuận quốc tế về Nảy chồi u ITBCC năm 2016, định nghĩa NCU là : “Nảy chồi u là những tế bào u đơn lẻ hoặc các cụm lên đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn của khối u.”² Nảy chồi u được nghiên cứu ở nhiều loại ung thư loại ung thư trên cơ thể và được xác định là yếu tố tiên lượng xấu³. Tuy nhiên, tại Việt Nam nảy chồi u là một khái niệm mới và chưa có nghiên cứu về nảy chồi u trong Ung thư biểu mô bóng Vater. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này là: Đối chiếu đặc điểm nảy chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô bóng Vater.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô bóng Vater 01/2018- tháng 05/2022, thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn lựa chọn và không phạm vào tiêu chuẩn loại trừ.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán UTBM bóng Vater trên bệnh phẩm phẫu thuật, có đủ hồ sơ bệnh án ghi chép các thông tin cần nghiên cứu, có đủ tiêu bản HE và khối nền để cắt nhuộm HE khi cần.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân hoá, xạ trị trước mổ
- Ung thư di căn từ nơi khác đến bóng Vater.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cách chọn mẫu: Lấy mẫu toàn bộ và chọn mẫu thuận tiện có chủ đích, gồm 89 bệnh nhân được chẩn đoán UTBM bóng Vater.

Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và NCU:

Đặc điểm mô bệnh học: Thu thập các tiêu bản nhuộm HE, đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học. Trường hợp tiêu bản không đảm bảo chất lượng sẽ được cắt nhuộm lại từ khối nền còn lại của bệnh nhân.

Đặc điểm nảy chồi u: đọc và phân độ nảy chồi u trên tiêu bản nhuộm HE theo quy trình của ITBCC 2016.

Các biến được lựa chọn để khảo sát:

- Các thống số giải phẫu bệnh:

+ Kích thước u: < 2cm, 2-5 cm, > 5 cm

+ Dạng đại thể: dạng polyp, loét, sùi

+ Típ mô bệnh học: theo phân loại của TCYTTC

+ Độ mô học: cao, vừa, kém biệt hoá

+ Di căn hạch: có hoặc không có di căn hạch, theo số lượng hạch di căn(0, 0-3 và ≥ 4 hạch)

Xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh

+ Mức độ xâm lấn (pT): AJCC 2017

+ Giai đoạn: AJCC 2017

- Các bước đánh giá nảy chồi u:

Bước 1: Xác định diện tích vùng đánh giá ở vật kính x20 theo đường kính thị trường của thị kính và hệ số quy đổi tương ứng

Bước 2: Lựa chọn tiêu bản mà vùng rìa khối u có tính xâm lấn mạnh nhất

Bước 3: Quét 10 vi trường ở vật kính x10 trên diện xâm lấn để xác định vùng “hotspot”

Bước 4: Đếm số NCU trên vùng “hotspot” ở vật kính x20

Bước 5: Chia số NCU đếm được trên vùng “hotspot” cho hệ số quy đổi để xác định số NCU/0785mm².

$$\text{Số NCU/0785mm}^2 = \frac{\text{Số NCU đếm được}}{\text{Hệ số quy đổi}}$$

Phân độ NCU theo Ueno 2004:

+ Độ thấp 0-4 chồi

+ Độ cao ≥ 5 chồi

test χ^2 và Fisher's Exact test để so sánh

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0, Áp dụng

hai hay nhiều tỉ lệ. Các phép so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

*: Fisher's exact test

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đối chiếu đặc điểm nẩy chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh

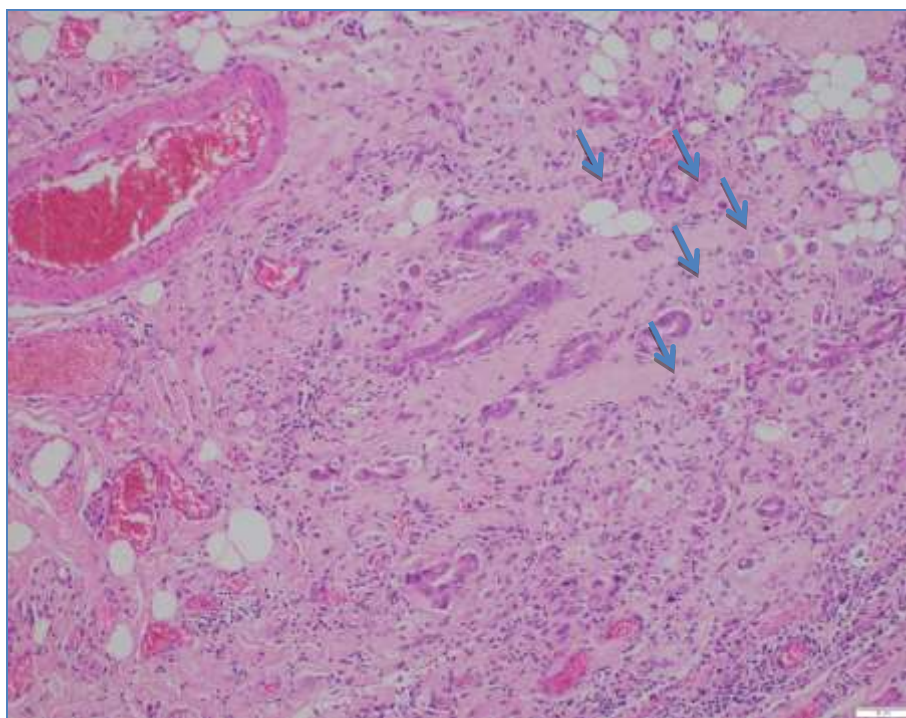
		Mức độ nẩy chồi u		p
	n (%)	Độ thấp n= 42(47,2%)	Độ cao n= 47(52,8%)	
Kích thước u				0,639*
< 2cm	35 (39,3)	19 (54,3)	16 (45,7)	
2- 5cm	52 (58,4)	22 (42,3)	30 (57,7)	
> 5cm	2 (2,3)	1 (50)	1 (50)	
Đại thể				0,431*
Dạng polyp	23 (25,8)	11 (47,8)	12 (52,2)	
Loét	27 (30,3)	10 (37)	17 (63)	
Sùi	39 (43,9)	21 (53,8)	18 (46,2)	
Típ MBH				0,018
Típ mật tụy	49 (55,1)	18 (36,7)	31 (63,3)	
Típ ruột	33 (37,1)	22 (66,7)	11 (33,3)	
Típ hỗn hợp	7 (7,8)	2 (28,6)	5 (71,4)	
Độ biệt hoá				0,0029*
Cao	5 (5,6)	4 (80)	1 (20)	
Vừa	75 (84,3)	37 (49,3)	38 (50,7)	
Thấp	9 (10,1))	1 (11,1)	8 (88,9)	
Xâm nhập mạch				0,001
Có	45 (50,6)	10 (22,2)	35 (77,8)	
Không	44 (49,4)	32 (72,7)	12 (27,3)	
Xâm nhập thần kinh				<0,001
Có	39 (43,8)	10 (25,6)	29 (74,4)	
Không	50 (56,2)	32 (64)	18 (36)	
pT				0,003
T1+T2	20 (22,5)	16 (80)	4 (20)	
T3+T4	69 (77,5)	26 (37,7)	43 (62,3)	
Di căn hạch				0,0016
N0	54 (60,7)	31 (57,4)	23 (42,6)	
N1	25 (28,1)	10 (40)	15 (60)	
N2	10 (11,2)	1 (10)	9 (90)	
Giai đoạn				0,014

Giai đoạn I+II	54 (60,7)	31 (57,4)	23 (42,6)	
Giai đoạn III+IV	35 (39,3)	11 (31,4)	24 (68,4)	

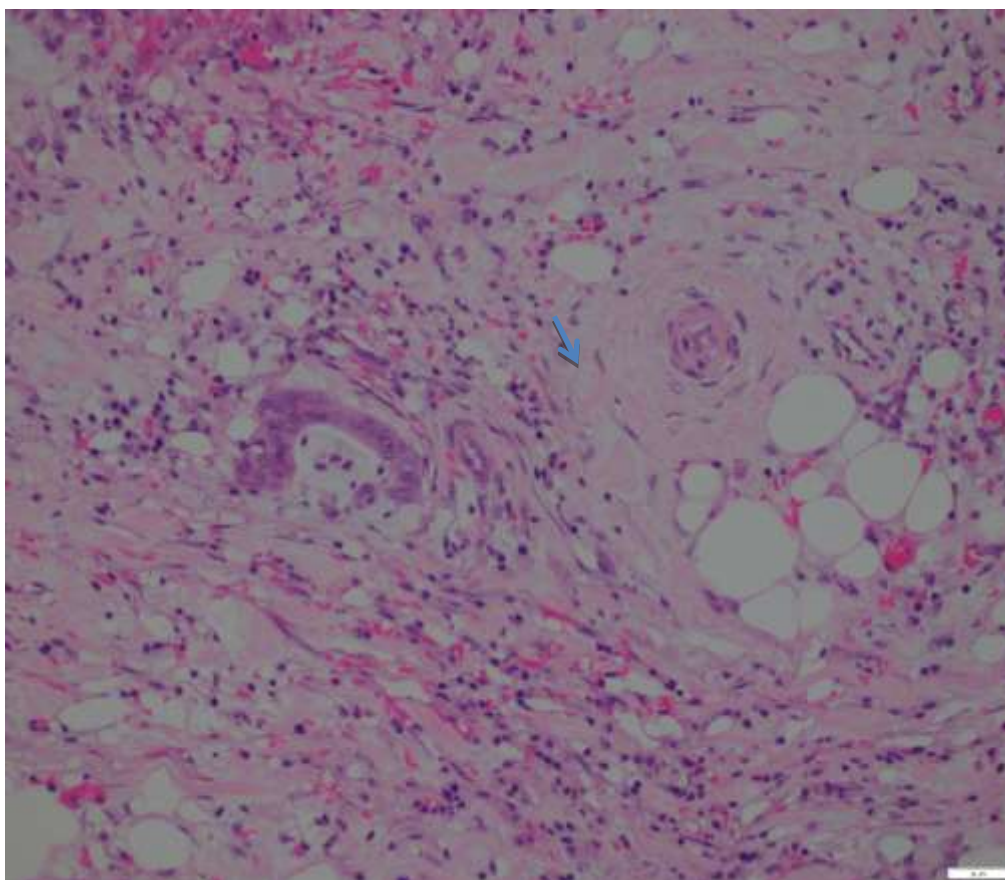
Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 89 bệnh nhân cho kết quả 42 trường hợp chiếm 47,2% có NCU độ thấp và 57 trường hợp chiếm 52,8% có NCU độ cao. NCU độ thấp và NCU độ cao không có sự khác biệt giữa kích thước u và hình dạng đại thể với p lần lượt là 0,639 và 0,431 (Fisher's exact test). Trong phân loại của TCYTTG UTBM tuyến bóng Vater chia thành ba típ: típ mật tụy, típ ruột, típ hỗn hợp và khi so sánh NCU ở các típ này chúng tôi thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,018$. NCU độ thấp chiếm tỉ lệ cao hơn ở độ biệt hoá cao, và NCU độ cao có tỉ lệ cao hơn ở độ biệt hoá vừa và thấp, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0029$.

NCU độ thấp và NCU độ cao ở nhóm bệnh nhân không có xâm nhập mạch là 22,2% và 77,8%, còn trên nhóm bệnh nhân

xuất hiện tình trạng xâm nhập mạch thì tỉ lệ này tương ứng là 72,7% và 27,3%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Tương tự, sự khác biệt giữa NCU độ thấp và NCU độ cao, ở nhóm bệnh nhân có và không có tình trạng xâm nhập thần kinh với $p < 0,001$. Khi phân tích mối liên quan giữa mức độ xâm lấn của khối và độ NCU, chúng tôi thấy rằng u càng xâm lấn thì tỉ lệ NCU cao cũng tăng lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$. NCU độ thấp chiếm tỉ lệ phổ biến hơn ở nhóm không có di căn hạch (57,4%), trái lại NCU độ cao chiếm tỉ lệ cao hơn ở nhóm di căn 1-3 hạch chiếm 60% và ≥ 4 hạch chiếm 90% ($p = 0,016$). NCU độ thấp chiếm tỉ lệ lớn hơn NCU độ cao ở giai đoạn I+II (57,4% > 42,6%), ngược lại ở giai đoạn III+IV thì lệ NCU độ cao lớn hơn NCU độ thấp (68,4% > 31,4%), với $p = 0,014$.



Hình 1. NCU độ cao, Hex20



Hình 2. NCU độ thấp, Hex20

IV. BÀN LUẬN

Kích thước u: Trong nghiên cứu của Nobuyuki Ohike⁴ và cs kích thước u trung bình ở nhóm bệnh nhân của NCU độ thấp là 29mm, kích thước u trung bình của nhóm có NCU độ cao là 26mm, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,22$. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy u có kích thước lớn có tỷ lệ NCU độ cao cao hơn so với các u có kích thước nhỏ. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,639$ (Fisher's exact test).

Nảy chồi u và độ biệt hoá: Chúng tôi phân tích mối liên quan giữa mức độ NCU và độ biệt hóa xem có sự khác biệt trong

từng độ mô học hay không và nhận thấy u có độ biệt hóa kém có tỷ lệ NCU độ cao là 88,9% cao hơn so với u có độ biệt hóa vừa với tỷ lệ 50,7% sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,029$ (Fisher's exact test). Khi so sánh với kết quả của các tác giả Nobuyuki Ohike chúng tôi cũng nhận thấy kết quả tương tự. Nghiên cứu của Nobuyuki Ohike cho kết quả trong cả hai nhóm NCU độ thấp và NCU độ cao cho thấy có sự khác biệt về mức độ biệt hóa với $p < 0,001^4$, trong đó ở nhóm u có độ biệt hóa vừa hoặc biệt hóa thấp có NCU độ thấp và NCU độ cao lần lượt là 10%, 58%.

NCU và tít mô bệnh học: Tít Mô bệnh học trong UTBM bóng Vater cũng là một

trong những yếu tố tiên lượng, trong đó UTBM tuyến tụy mật tụy có tiên lượng xấu hơn UTBM tuyến tụy ruột. Theo nghiên cứu của Carolin và cs tỉ lệ sống 5 năm ở tụy mật tụy, tụy ruột, tụy hỗn hợp lần lượt là: 27,5%, 61% và 44,4% với $p=0,001^5$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, NCU độ cao chiếm tỉ lệ cao hơn NCU độ thấp ở tụy mật tụy và ngược lại ở tụy ruột là tụy có tiên lượng tốt hơn thì NCU độ thấp chiếm tỉ lệ cao hơn sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,018$ (kiểm định χ^2).

NCU và tình trạng xâm nhập mạch: So sánh sự liên quan giữa phân độ NCU và xâm nhập mạch máu/mạch bạch huyết được, cho thấy có sự khác biệt giữa phân độ NCU và tình trạng xâm nhập mạch máu/mạch bạch huyết; u có NCU độ cao có tỷ lệ xâm nhập mạch máu/ mạch bạch huyết cao hơn so với nhóm có NCU độ thấp và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ (kiểm định χ^2). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Nobuyuki Ohike trong UTBM bóng Vater. Theo nghiên cứu của Nobuyuki Ohike, trong 50 trường hợp có NCU độ thấp 10% bệnh nhân có xâm nhập mạch, trong 194 trường hợp có NCU độ cao, tỉ lệ xâm nhập mạch là 74%. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

NCU và mức độ xâm lấn: Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân độ NCU có liên quan chặt chẽ với mức độ xâm lấn. Với những khối u giai đoạn T1+ T2, tỉ lệ NCU độ thấp và NCU độ cao lần lượt là 80% và 20%, u ở giai đoạn T3+T4, tỉ lệ NCU độ thấp và NCU độ cao lần lượt là 37,7% và 62,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Điều này cho thấy UTBM bóng Vater có độ

xâm lấn càng cao thì tỉ lệ NCU cao tăng lên. Trong nghiên cứu của Nobuyuki Ohike⁴, tác giả thống kê đối với u ở giai đoạn T3+T4, tỉ lệ NCU độ cao và độ thấp lần lượt là 42% và 10%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

NCU với tình trạng di căn hạch: NCU phản ánh sự phát triển và xâm nhập của khối u, có liên quan đáng kể đến tình trạng vi di căn hệ thống. Bước đầu tiên của quá trình di căn xa là xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết và cuối cùng là phát triển tại vị trí di căn. Vì vậy, chúng tôi thử so sánh giữa mức độ NCU và tình trạng di căn hạch và thấy rằng có sự khác biệt giữa phân độ NCU và số lượng hạch di căn hạch: u di căn nhiều hạch có tỷ lệ NCU độ cao cao hơn so với nhóm di căn ít hạch và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ (Fisher's exact test). Điều này cũng tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Nobuyuki Ohike⁴, tác giả chia thành hai nhóm có và không có di căn hạch. Qua đó, tác giả thống kê trong nhóm di căn hạch tỉ lệ NCU độ cao là 44%, trong khi NCU độ thấp chỉ chiếm 17%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

NCU với giai đoạn bệnh: qua thống kê chúng tôi thấy rằng giai đoạn bệnh muộn có tỷ lệ NCU độ cao cao hơn so với u ở giai đoạn bệnh sớm, $p=0,014$ (kiểm định χ^2). Trên UTBM bóng Vater chúng tôi chưa tìm thấy các báo cáo đánh giá mức độ NCU với giai đoạn bệnh. Tuy nhiên hai yếu tố dùng để đánh giá giai đoạn (pT và pN) có sự khác biệt rõ trong hai nhóm NCU độ thấp và NCU độ cao, trong đó nhóm NCU độ thấp có độ sâu xâm lấn thấp hơn và di căn hạch ít hơn so với nhóm NCU độ cao. Mỗi liên quan đáng

kể giữa NCU và tình trạng di căn hạch đã được chứng minh, tương quan với sự xâm lấn của khối u và giai đoạn TNM tiến triển. Tiềm năng ác tính của ung thư tăng lên từng bước khi các tế bào ung thư trải qua các đột biến gen liên quan. Do đó, các đặc điểm mô bệnh học gợi ý tiềm năng ác tính cũng sẽ được tìm thấy cùng với sự phát triển của bệnh.

V. KẾT LUẬN

- Mức độ NCU: nẩy chồi u độ cao chiếm tỉ lệ 52,8%.

- Không có sự khác biệt giữa phân độ NCU với kích thước u ($p=0,639$, Fisher's exact test)

- Phân độ NCU có sự liên quan đến tí MBH ($p= 0,018$, kiểm định χ^2), mức độ biệt hoá ($p= 0,0029$, Fisher's exact test), tình trạng xâm nhập mạch ($p=0,001$, kiểm định χ^2), tình trạng xâm nhập thần kinh ($p<0,001$, kiểm định χ^2), mức độ xâm lấn của u ($p= 0,003$, kiểm định χ^2), tình trạng di căn hạch

($p=0,016$, kiểm định χ^2) và giai đoạn bệnh ($p= 0,014$, kiểm định χ^2).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Imai T.; 1949.
2. 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.* 2017;30(9):1299-1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46
3. Hayashida K., Isomoto H., et al.
4. Ohike N, Kim GE, Tajiri T, et al. Intra-ampullary Papillary-Tubular Neoplasm (IAPN): Characterization of Tumoral Intraepithelial Neoplasia Occurring Within the Ampulla. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1731-1748. doi:10.1097/PAS.0b013e3181f8ff05
5. Zimmermann C, Wolk S, Aust DE, et al. The pathohistological subtype strongly predicts survival in patients with ampullary carcinoma. *Sci Rep.* 2019;9:12676. doi:10.1038/s41598-019-49179-w

TẮC RUỘT DO TÚI THỪA MECKEL ĐẢO NGƯỢC: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Trương Đình Tiến¹, Phạm Văn Thịnh¹,
Ngô Tuấn Minh¹, Nguyễn Văn Tiệp¹

TÓM TẮT

Tắc ruột cơ học là tình trạng cấp cứu bụng ngoại khoa thường gặp, do nhiều căn nguyên khác nhau. Lồng ruột là nguyên nhân chính gây tắc ruột ở trẻ nhỏ. Lồng ruột ở người lớn không phổ biến và phần lớn là do khối u ở ruột. Túi thừa Meckel đảo ngược tạo thành khối lồng gây tắc ruột cơ học là tình trạng bệnh hiếm gặp, khó chẩn đoán cho tới khi được phẫu thuật và xác định bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh. Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng bệnh nhân nam, 48 tuổi, biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của tắc ruột cơ học, chẩn đoán hình ảnh xác định là khối lồng ruột nghi do u, được phẫu thuật cắt đoạn ruột và chẩn đoán giải phẫu bệnh xác định là túi thừa Meckel đảo ngược là nguyên nhân gây tắc ruột.

SUMMARY

INTESTINAL OBSTRUCTION CAUSED BY INVERTED MECKEL DIVERTICULUM: A CASE REPORT

Mechanical bowel obstruction is a usual surgical abdomen emergency caused by many potential etiologies. Intussusception is the most frequent cause of bowel obstruction in children. Intussusception is rare in adults and is mostly the result of an intestinal tumor. Inverted Meckel's

diverticulum made up of intussusception is a rare etiology of an intestinal obstruction, which is a diagnosis challenge until pathological access based on the surgical sample. We report a 48-year-old male patient presenting with clinical signs of intestinal obstruction and a radiographic exam revealing intussusception, suspicious of the intestinal tumor. The patient underwent surgical treatment with bowel resection. The pathological examination concluded to be inverted Meckel's diverticulum which was the cause of intestinal obstruction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tắc ruột cơ học là tình trạng cấp cứu bụng ngoại khoa thường gặp. Các nguyên nhân phổ biến nhất gây tắc ruột ở người lớn bao gồm dính ruột sau phẫu thuật, khối u, bệnh lý viêm ruột, xoắn ruột hoặc thoát vị [1]. Tắc ruột do lồng ruột ở người lớn chỉ chiếm dưới 1% các trường hợp tắc ruột và phần lớn là do khối u ở thành ruột gây nên [2]. Chẩn đoán lồng ruột ở người lớn gặp nhiều khó khăn do tần suất thấp, triệu chứng không đặc hiệu và dễ nhầm với các căn nguyên khác, chủ yếu dựa vào xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh. Xác định nguyên nhân gây lồng ruột ở người lớn thường không dễ dàng và chủ yếu dựa vào xét nghiệm giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm phẫu thuật.

¹Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Trương Đình Tiến

Email: tientruongmmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 06.10.2022

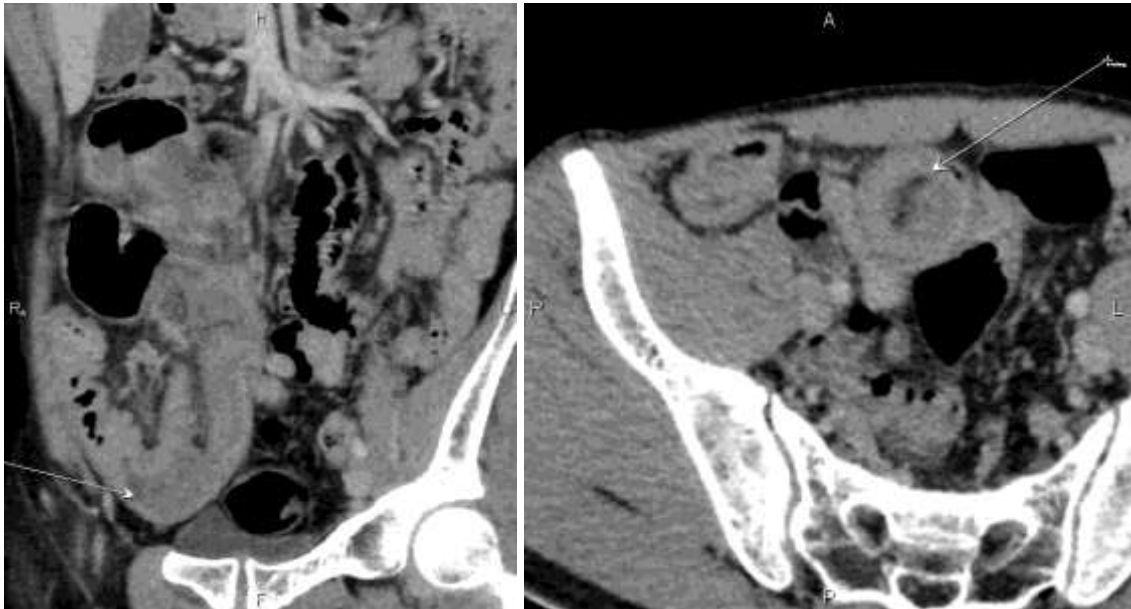
Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

II. TÓM TẮT BỆNH ÁN

Bệnh nhân (BN) nam, 48 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, biểu hiện đau bụng âm ỉ vùng quanh rốn, đau thành cơn kèm theo cảm giác chướng bụng tăng dần, buồn nôn, không nôn, trung tiện được, không sốt, chưa điều trị gì, vào Bệnh viện Quân y 103 giờ thứ 30 sau khởi phát. Khám bệnh thấy thể trạng trung bình (BMI: 18,8 kg/m²), không sốt, bụng chướng nhẹ, không có phản ứng thành bụng.

Siêu âm có hình ảnh các quai ruột giãn, nhu động ruột tăng, không có dịch tự do, theo dõi tổn thương lòng ruột. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CLVT) cho thấy có tổn thương lòng ruột điển hình. Các xét nghiệm khác không có bất thường. Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật với chẩn đoán trước mổ: tắc ruột cơ học do lòng ruột, theo dõi u ruột non. Bệnh nhân được phẫu thuật sau 6 giờ vào viện.

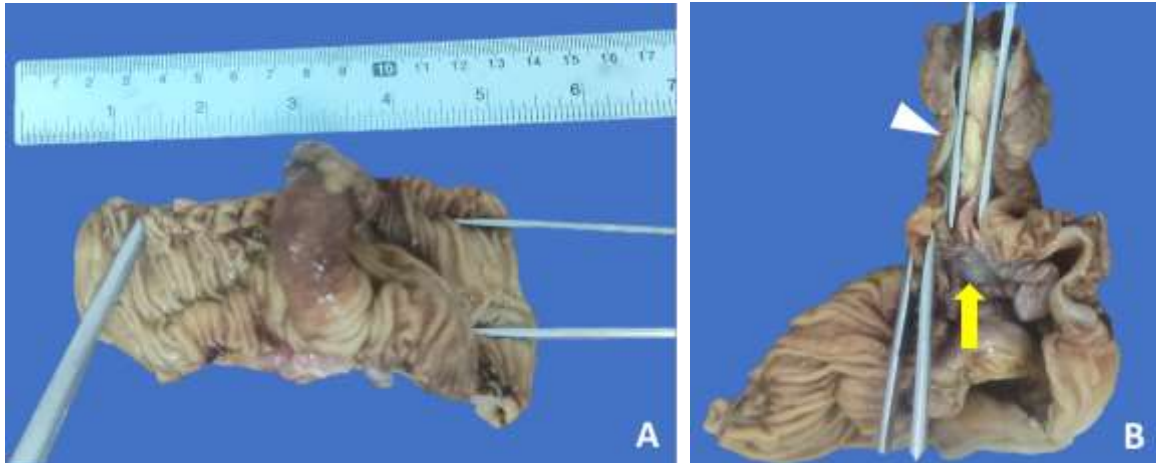


Hình 1. Ảnh chụp cắt lớp vi tính thấy hình ảnh lòng ruột, khối lồng có thành phần mỡ mạc treo và mạch máu được bao quanh bởi thành ruột non

Đánh giá trong mổ, cách góc hồi manh tràng khoảng 1m về phía hồng tràng, trong lòng ruột có khối nghi u kích thước 4x2 cm, gây hẹp bán phần lòng ruột, u chắc, không có hình ảnh xâm lấn thanh mạc và mạc treo. Tiến hành đưa khối u cùng quai ruột non ra ngoài qua đường mổ thành bụng, cắt đoạn hồng tràng dài 12 cm chứa khối u và phục hồi lưu thông ruột kiểu tận-tận.

Bệnh phẩm được gửi làm xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Đại thể: đoạn ruột non dài 12 cm, đã mở dọc bờ tự do, lòng ruột có khối lồi dài 7 cm, đường kính 2,5 cm, bề mặt phủ niêm mạc liên tục với niêm mạc ruột, màu đỏ thẫm, đỉnh khối bị loét. Cắt dọc qua thân tổn thương thấy thành tổn thương liên tục với thành ruột, tổ chức mỡ thanh mạc ruột non liên tục với mỡ vùng lõi tổn thương.



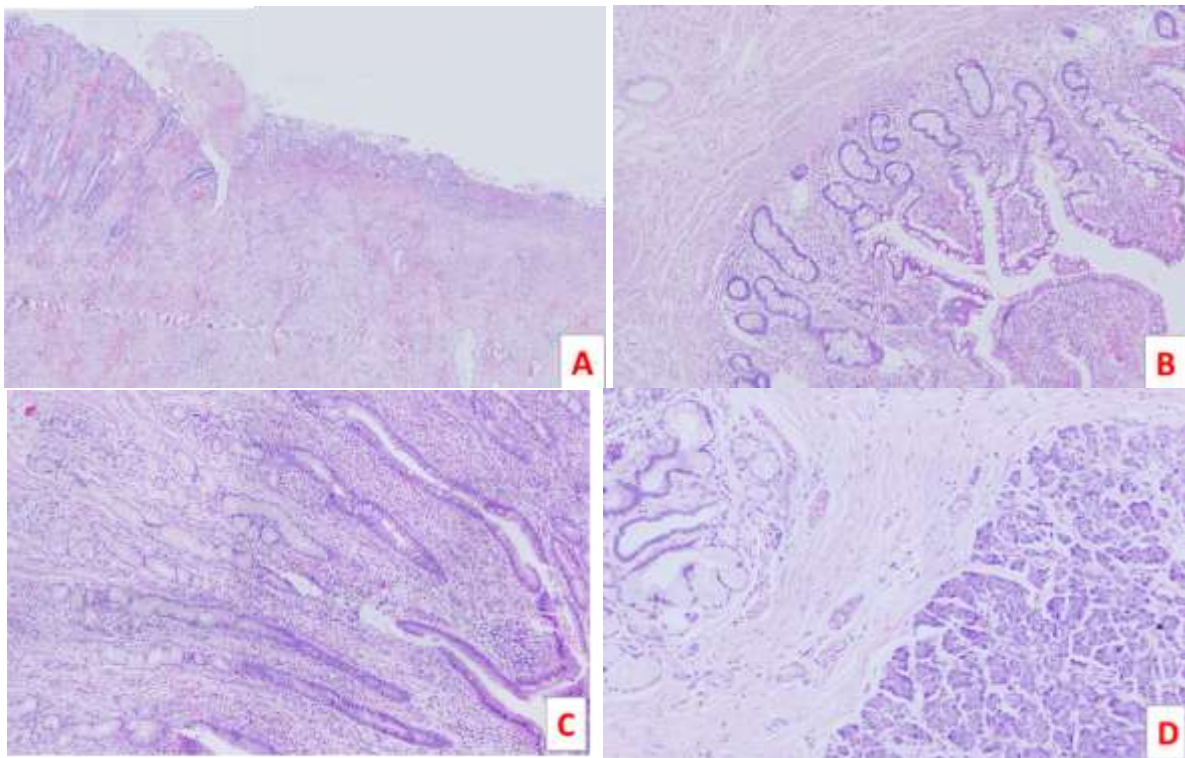
Hình 2: Đại thể khối tổn thương ở ruột non

Bề mặt phủ niêm mạc liên tục với niêm mạc ruột, màu đỏ thẫm, đỉnh khối bị loét (A); thành khối liên tục với thành ruột, tổ chức mỡ thanh mạc ruột non liên tục với tổ chức mỡ trung tâm khối tổn thương (B)

Vì thể: các lát cắt qua các vùng tổn thương thấy cấu trúc các lớp của thành ống

tiêu hóa, bề mặt có nơi là niêm mạc hồi tràng với các nhung mao phủ biểu mô ruột, có nơi là biểu mô niêm mạc dạ dày, hạ niêm mạc có tổ chức tụy ngoại tiết. Biểu mô ở các vị trí có cấu trúc bình thường.

Kết luận: túi thừa Meckel đảo ngược



Hình 3. Vi thể tổn thương ở ruột non (MS: 22.5998, 40x)

Khối tổn thương có các lớp giống thành ruột, bề mặt bị loét (A), phủ bề mặt nơi là niêm mạc ruột non (B), nơi là niêm mạc dạ dày (C,D), vùng tương ứng hạ niêm mạc tổn thương có mô tụy ngoại tiết (D); biểu mô các vùng đều có cấu trúc bình thường

Sau phẫu thuật, tình trạng BN ổn định, không sốt, bụng mềm, trung tiện ngày thứ 3 sau mổ, BN ổn định và ra viện ngày thứ 7 sau mổ.

III. BÀN LUẬN

Lồng ruột là căn nguyên không thường gặp gây tắc ruột cơ học ở người lớn. Tình trạng này xảy khi một phần của đoạn ruột trung tâm trượt vào và nằm trong quai ruột liền kề gây tắc kèm theo thiếu máu cục bộ. Khác với ở trẻ em, nghiên cứu cho thấy 2/3 các trường hợp lồng ruột ở người lớn là do khối u lành tính hoặc ác tính ở ruột gây nên, các nguyên nhân hay gặp khác bao gồm nhiễm trùng, dính ruột sau mổ, bệnh Crohn và rất hiếm các trường hợp xảy ra do bất thường bẩm sinh ở ruột [3]. Đặc điểm lâm sàng của lồng ruột ở người lớn thường không điển hình, chủ yếu là đau bụng kèm theo các triệu chứng buồn nôn, nôn, chướng bụng, táo bón - các biểu hiện của tình trạng tắc ruột cơ học. BN của chúng tôi cũng có các biểu hiện lâm sàng của tắc ruột cơ học và là các triệu chứng không đặc hiệu, khó xác định được là do căn nguyên lồng ruột. Chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng trong xác định loại tổn thương này, đặc biệt là chụp CLVT với độ chính xác cao. Các hình ảnh điển hình của lồng ruột trên phim chụp CLVT gồm dấu hiệu "ruột trong ruột" và hình ảnh mạch máu mạc treo và tổ chức mỡ trong lồng ruột [4].

Cho tới nay chưa có nghiên cứu nào xác định tỉ lệ gây lồng ruột của túi thừa Meckel dù rằng đây là bất thường bẩm sinh thường gặp nhất ở ruột. Túi thừa Meckel hình thành bởi sự thoái triển không hoàn toàn của ống noãn hoàng nối với ruột giữa ở thời kỳ phôi thai. Bất thường này tạo thành túi thừa thực sự, với cấu trúc các lớp giống thành ruột. Do nguồn gốc phôi thai gắn liền với sự phát triển đường tiêu hóa nên ngoài niêm mạc hồi tràng, khoảng 50-60% các trường hợp túi thừa Meckel còn có nhiều mô lạc chỗ khác như niêm mạc dạ dày, tụy, đại tràng, tá tràng [5]. Tổn thương loét và chảy máu ở túi thừa xảy ra do đó xuất phát từ hoạt động chế tiết của niêm mạc dạ dày lạc chỗ. Trên BN của chúng tôi có các đặc điểm đại thể và vi thể phù hợp với cấu trúc của một túi thừa Meckel: có các lớp của thành ruột, phủ niêm mạc hồi tràng kèm theo niêm mạc dạ dày và tụy lạc chỗ, bề mặt có vùng bị loét. Các túi thừa Meckel có triệu chứng lâm sàng gặp chủ yếu ở người lớn và ở khoảng 10% số trường hợp. Phần lớn triệu chứng xuất hiện do tắc ruột, chảy máu hoặc do viêm túi thừa. Tắc ruột xảy ra trong trường hợp xoắn ruột quanh túi thừa, thoát vị túi thừa gây nghẹt, tạo sỏi. Các trường hợp này đều cần điều trị bằng phẫu thuật. Lồng ruột do túi thừa Meckel đảo ngược rất hiếm gặp, cho tới nay mới có một số báo cáo ca lâm sàng về tình trạng này [6], [7]. Cơ chế làm cho túi thừa đảo ngược chưa được hiểu rõ, có thể do nhu động bất thường từ tổn thương loét hoặc các mô lạc chỗ ở túi thừa làm cho nó bị đảo ngược vào trong lòng hồi tràng [8]. Chẩn đoán giải phẫu bệnh đóng vai trò quyết định giúp đánh giá cấu trúc tổn thương trên đại thể, xác định thành phần trên

vi thể và loại trừ các căn nguyên gây lồng ruột, u ruột thường gặp khác.

IV. KẾT LUẬN

Túi thừa Meckel đảo ngược tạo thành khối lồng gây tắc ruột cơ học là bệnh cảnh lâm sàng hiếm gặp. Biểu hiện bệnh không đặc hiệu, giống với nhiều bệnh lý thường gặp khác và do đó khó chẩn đoán xác định trước mổ. Với các trường hợp tắc ruột do lồng ruột ở người lớn, xác định nhiều căn nguyên khác nhau, trong đó có túi thừa Meckel đảo ngược giúp cho bác sĩ lâm sàng có thái độ xử trí phù hợp. Giải phẫu bệnh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt các tổn thương lồng ruột, trong đó có túi thừa Meckel đảo ngược.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jackson P., Vigliola Cruz M.** (2018), "Intestinal Obstruction: Evaluation and Management", *Am Fam Physician*. 98(6), 362-367.
2. **Jain S., Haydel MJ.** (2022), *Child Intussusception*, StatPearls Publishing, Treasure Island, PMID: 28613732.
3. **Marsicovetere P., Ivatury J, White B et al** (2017), "Intestinal intussusception: etiology, diagnosis, and treatment", *Clin Colon Rectal Surg*. 30, 030–039.
4. **Priscilla M., Ivatury S.J, Brent W.** (2017), "Intestinal Intussusception: Etiology, Diagnosis, and Treatment", *Clin Colon Rectal Surg*. 30, 30–39.
5. **Hansen CC., Søreide K** (2018), "Systematic review of epidemiology, presentation, and management of Meckel's diverticulum in the 21st century", *Medicine (Baltimore)*. 97(35), e12154.
6. **Lovenish B., Rahul B., Rohit K.** (2021), "Inverted Meckel's diverticulum: a case report", *Med Case Reports*. 15, 264.
7. **Elizabeth R., Trevor S., Laura S. et al** (2021), "A case report of inverted Meckel's diverticulum", *Radiology Case Reports*. 16(5), 1118-1122.
8. **Kim SM., Jung MJ, Kim YO** (2013), "Lipoma within Inverted Meckel's diverticulum: a case report", *Korean J Pathol*. 47, 86-8.

TỈ LỆ CÁC LOẠI THẢI GHÉP TRÊN MẪU SINH THIẾT THẬN THẢI GHÉP TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC GIAI ĐOẠN 2015 - 2021

Nông Bích Hồng¹, Nguyễn Thuý Hương^{2,3}, Nguyễn Sỹ Lánh¹,
Phạm Kim Bình¹, Trần Văn Chương⁴,
Hoàng Thị Điểm⁵, Nguyễn Thị Quỳnh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ các loại thải ghép trên các mẫu thận thải ghép tại Bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2015 - 2021.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh, hồi cứu trên 50 mẫu sinh thiết thận ghép có kết quả mô bệnh học là thải ghép tại Bệnh viện Việt Đức từ 01/01/2015 đến 30/04/2021.

Kết quả: Thải ghép dịch thể (TGDT) chiếm tỉ lệ cao nhất, trong đó TGDT mạn tính hoạt động chiếm 50%, TGDT cấp chiếm 6%, thải ghép tế bào cấp (TGTB) 32%, thải ghép hỗn hợp (TGHH) 12%. Tỉ lệ bậc lộ C4d trong nhóm thải ghép liên quan dịch thể là 64,7%, âm tính 35,3%. Thải ghép tế bào cấp giai đoạn IIA chiếm cao nhất 56,3%; giai đoạn IB 25%, IA:12,5%; IIB: 6,2%. Các tổn thương phối hợp với thải ghép: Nhiễm BK virus (4 trường hợp), ngộ độc CNI (7

trường hợp), FSGS (1 trường hợp), IgA (1 trường hợp).

Kết luận: Thải ghép có 2 típ chính là thải ghép dịch thể và thải ghép tế bào tuy nhiên hai hình thái thải ghép có thể phối hợp với nhau và phối hợp với các tổn thương khác do đó tổn thương mô bệnh học khá phức tạp.

Từ khoá: Thận thải ghép, ghép thận, thải ghép dịch thể, thải ghép tế bào, thải ghép hỗn hợp.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF REJECTED KIDNEYS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION AT VIET DUC UNIVERSITY HOSPITAL IN THE PERIOD OF 2015 - 2021

Purpose: To investigate the rate of types of transplant rejection on rejected kidneys after kidney transplantation at Viet Duc University Hospital in the period 2015 - 2021. **Methods:** Descriptive analysis of clusters, using retrospective method, on 50 kidney transplant patients who had kidney transplant biopsies with histopathological results as rejection at Viet Duc University Hospital from January 1, 2015 to April 30, 2021. **Results:** Antibody-mediated rejection accounted for the highest rate, in which chronic active antibody-mediated rejection, acute antibody-mediated rejection, acute cellular rejection and mixed cellular and antibody-mediated rejection accounted for 50%, 6%, 32% and 12% respectively. Grade IIA acute cellular

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Việt Đức

²Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội

³Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

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

⁵Khoa Thận lọc máu, Bệnh viện Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nông Bích Hồng

Email: bichhong110@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 01.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

rejection accounted for the highest with 56,3%; stage IB 25%; IA:12,5%; and IIB: 6,2%. Injuries associated with transplant rejection: BK virus infection (4 patients), CNI poisoning (7 patients), FSGS (1 patient) and IgA (1 patient). **Conclusions:** There are two main types of transplant rejection: antibody-mediated rejection and cellular rejection. However, the two types of rejection can be combined with each other and associated with other lesions, so the histopathological features are quite complicated.

Keywords: rejected kidneys, kidney transplantation, antibody-mediated rejection, cellular rejection, mixed cellular and antibody-mediated rejection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thải ghép gấp khoảng 30% sau ghép thận và là nguyên nhân hàng đầu gây mất chức năng thận ghép chiếm tỉ lệ cao trong số hơn 50% trường hợp ghép thất bại¹.

Hiện nay, có nhiều phương pháp chẩn đoán RLCN thận ghép như: Xạ hình thận, siêu âm đàn hồi, xét nghiệm sinh hóa...trong đó sinh thiết thận đóng vai trò quan trọng nhất. Các típ thải ghép khác nhau có phác đồ điều trị khác nhau, chẩn đoán típ MBH thải ghép giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp. Nghiên cứu được thực hiện với mục đích đúc kết lại các típ MBH thải ghép trên các mẫu ST thận được chẩn đoán là thải ghép tại BV Việt Đức từ 2015-2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Các mẫu ST thận ghép đạt tiêu chuẩn.

Tiêu chuẩn mẫu bệnh phẩm đạt yêu cầu: Số cầu thận: ≥ 7 cầu thận, đủ vỏ và tủy, ≥ 1 động mạch

Phương pháp nghiên cứu

Đối với các mẫu ST khảo sát HVQH: Cố định bằng dung dịch formol trung tính, đúc khối nền, cắt mỏng 2 micron bằng tay và nhuộm các phương pháp: H&E, PAS, ba màu (Trichrome), ngấm bạc. Nhuộm hóa mô miễn dịch bằng máy nhuộm tự động Ventana với IgA, IgG, IgM, C3, C1q, C4d và các dấu ấn virus (SV40, Parovirus, CMV), các dấu ấn xác định loại tế bào viêm (LCA, CD3, CD20).

Đối với các mẫu ST khảo sát MDHQ: Cố nước muối sinh lí, nhuộm với các dấu ấn IgA, IgG, IgM, C3, C1q, C4d.

Các tiêu bản được đọc độc lập bởi 2 bác sĩ GPB chuyên đọc về ST thận ghép và đối chiếu với thông tin lâm sàng.

Phân loại thải ghép theo tiêu chuẩn Banff 1997, sửa đổi bổ sung năm 2019².

Phân loại này dựa trên đánh giá tiêu chuẩn định lượng các yếu tố: t-viêm ống thận, i-viêm mô kẽ, ptc-viêm mao mạch quanh ống thận, v- viêm động mạch, ct-mức độ teo ống thận, ci-mức độ xơ hóa mô kẽ, cv-mức độ xơ hóa mạch, cg- đường đôi màng đáy mao mạch cầu thận, ah-mức độ hyaline hóa tiểu động mạch, mm-mức độ tăng sinh gian mạch, C4d-mức độ bộc lộ C4d. Định lượng bằng cách cho điểm từ 1-3.

Phân loại Banff cập nhật năm 2019 chia thải ghép thành các típ:

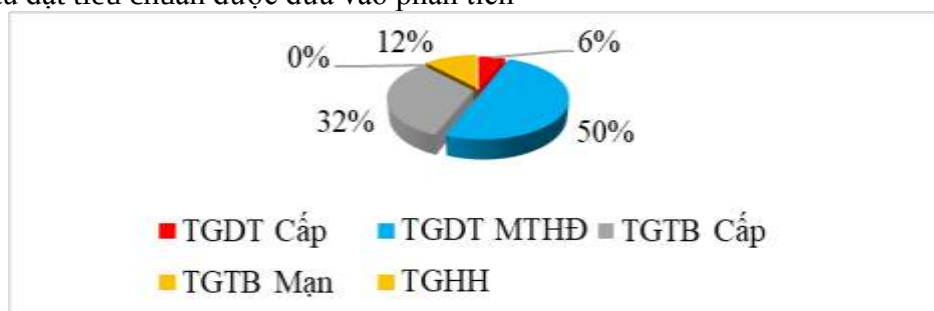
- Thải ghép dịch thể, chia làm 3 nhóm: Thải ghép dịch thể cấp hoạt động, thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động và thải ghép dịch thể mạn tính không hoạt động.

- Thải ghép tế bào, chia làm 2 nhóm: Cấp và mạn tính hoạt động.

Phân tích và xử lý số liệu: Phân tích và xử lý số liệu bằng chương trình SPSS version 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

50 mẫu đạt tiêu chuẩn được đưa vào phân tích



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các loại thải ghép

Nhận xét: TGDT có 28 trường hợp, trong đó TGDT mạn tính 25 trường hợp (50%), TGDT cấp 3 trường hợp (6%). TGTB có 16 trường hợp (32%), tất cả đều là TGTB cấp, không có trường hợp nào TGTB mạn tính. TGHH có 6 trường hợp (12%).

Bảng 1. Các giai đoạn thải ghép tế bào cấp

Giai đoạn	n	%
IA	2	12,5
IB	4	25,0
IIA	9	56,3
IIB	1	6,2
III	0	0
Tổng	16	100

Nhận xét: Giai đoạn IIA có tỉ lệ cao nhất 56,3%, tiếp đến là giai đoạn IB 25%, giai đoạn IA 12,5%, giai đoạn IIB (6,2%). Không có trường hợp nào thải ghép tế bào mức độ nặng (giai đoạn III).

Bảng 2. Các tổn thương phối hợp với thải ghép

	TGDT	TGTB	TGHH	Tổng
BK virus	3	1	0	4
Ngộ độc CNI	6	1	0	7
FSGS	1	0	0	1
IgA	0	1	0	1

Nhận xét: Có 4/50 ca thải ghép phối hợp nhiễm BK virus, 7/50 ca thải ghép phối hợp ngộ độc thuốc CNI, 1 ca TGDT phối hợp với FSGS, 1 ca TGTB phối hợp IgA.

IV. BÀN LUẬN

Típ MBH thường gặp nhất là TGDT mạn tính hoạt động có 25 trường hợp (50%), tiếp đến là TGTB cấp có 16 trường hợp (chiếm 32%), có 6 ca thải ghép hỗn hợp (12%), 3 ca TGDT cấp (6%). Chúng tôi không gặp trường hợp nào TGTB mạn tính hoạt động và

TGDT mạn tính không hoạt động. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Woo Yeong Park với nhóm TGDT gặp nhiều nhất (41,7%), tiếp đến là TGTB (34,3%), thấp nhất là nhóm thải ghép hỗn hợp (23,7%)³. Kết quả này khác biệt với nghiên cứu của Lovelesh Kumar Nigam,

theo nghiên cứu này nhóm TGHH chiếm tỉ lệ cao nhất (60,6%), TGDT đơn thuần 27,7% và nhóm TGTB thấp nhất, chiếm 11,3%.⁴

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nhóm TGDT mạn tính cao hơn hẳn các típ thải ghép khác. Sự khác biệt này là do thời gian sinh thiết sau ghép, đa phần các mẫu sinh thiết của chúng tôi thực hiện sau ghép > 1 năm, trải qua thời gian dài rối loạn, điều trị không đáp ứng mới chỉ định sinh thiết, không có sinh thiết thường qui nên không phát hiện được sớm những trường hợp thải ghép dưới mức lâm sàng.

Thải ghép hỗn hợp

Là hình thái thải ghép phối hợp cả thải ghép dịch thể và thải ghép tế bào. Chúng tôi có 6 trường hợp thải ghép hỗn hợp (chiếm 12%).

Nhóm thải ghép hỗn hợp không được đề cập các tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể trong phân loại Banff. Tuy nhiên có nhiều nghiên cứu đã ghi nhận rằng thải ghép dịch thể và thải ghép tế bào có thể xuất hiện đồng thời trên cùng bệnh nhân. Tiêu chuẩn chẩn đoán típ thải ghép hỗn hợp là trên mẫu sinh thiết có đồng thời tổn thương thải ghép tế bào (viêm mô kẽ, ống thận, viêm nội mạc mạch) và tổn thương thải ghép dịch thể (viêm vi mạch, C4d dương tính/ âm tính)⁵. Bệnh nhân thuộc nhóm thải ghép hỗn hợp nếu bị chẩn đoán sai (chỉ chẩn đoán là thải ghép dịch thể hoặc thải ghép tế bào) có thể dẫn đến không điều trị hoặc điều trị không đúng làm giảm chức năng thận ghép và nguy cơ mất thận ghép cao hơn.

Thải ghép tế bào

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16 trường hợp thải ghép tế bào (32%) đều thuộc nhóm thải ghép cấp. Trong số đó 10/16 ca (66,7%) xuất hiện thải ghép tế bào trong vòng 1 tháng đầu sau ghép.

Thải ghép cấp qua trung gian tế bào là loại thải ghép thường gặp, chủ yếu qua trung gian tế bào lympho T. Thải ghép tế bào có thể ảnh hưởng tới 4 thành phần của thận: Cầu thận, ống thận, mô kẽ và mạch máu với mức độ khác nhau. Kết quả thống kê trong nghiên cứu cho thấy: Hình thái tổn thương thường gặp nhất là viêm nội mạc mạch máu mức độ nhẹ (v1) với >1/2 số trường hợp, viêm ống thận và mô kẽ (IA -> IB) chiếm >1/3 trường hợp, chỉ có 1 trường hợp viêm nội mạc mạch máu mức độ vừa (v2) và không có trường hợp nào viêm xuyên thành (v3).

Nhuộm HMMD trong TGTB với các dấu ấn LCA, CD3, CD20 giúp phát hiện các tổn thương viêm ống thận và viêm nội mạc kín đáo. Một số trường hợp viêm xâm nhập vào ống thận xen giữa các tế bào biểu mô rất khó phân định là tế bào viêm hay nhân tế bào biểu mô ống thận.

Các tổn thương phối hợp với thải ghép

Trong nhóm TGDT có 3 trường hợp kèm nhiễm BK virus và 01 mẫu thải TGTB cấp nhiễm BK. Hình thái MBH ngoài các dấu hiệu của thải ghép còn có tổn thương do BK: Viêm ống thận, viêm mô kẽ, thể vùi trong nhân (đương tính với SV40). Tất cả các trường hợp đều chẩn đoán xác định dựa vào kết quả nhuộm dương tính của tế bào biểu mô ống thận với kháng thể kháng SV40 virus.

Có 6 mẫu TGDT và 1 mẫu TGTB có kèm theo tổn thương ngộ độc thuốc ức chế calcineurin. Hình ảnh MBH đặc trưng bởi hyalin hóa tiểu động mạch, hốc hóa tế bào biểu mô ống thận.

Có 01 mẫu thải ghép kèm tổn thương xơ hóa ổ cục bộ (FSGS), 1 mẫu thải ghép kèm bệnh thận IgA, tuy nhiên cả 2 trường hợp đều không có sinh thiết trước ghép nên không xác định được bệnh thận mới phát

sinh sau ghép hay tái phát bệnh thận cũ. Do đó việc xác định được bệnh thận gốc gây suy thận có vai trò quan trọng trong quản lý theo dõi bệnh nhân sau ghép.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 50 mẫu sinh thiết thận ghép tại bệnh viện Việt Đức, có kết quả MBH là thải ghép, nhận thấy:

- Thải ghép dịch thể chiếm tỉ lệ cao nhất trong các loại thải ghép.

- Các tổn thương mô bệnh học trong thận ghép thường phức tạp và phối hợp với nhau do đó cần xem xét tỉ mỉ tránh bỏ sót tổn thương.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nguyễn Thị Quỳnh được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF. 2021.ThS.09.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Devadass CW. Evaluation of Renal Allograft Biopsies for Graft Dysfunction and

Relevance of C4d Staining in Antibody Mediated Rejection. JCDR. 2016;10(3):EC11-5.

doi:10.7860/JCDR/2016/16339.7433.

2. Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020;20(9):2318-2331. doi:10.1111/ajt.15898
3. Park WY, Paek JH, Jin K, et al. Differences in Pathologic Features and Graft Outcomes of Rejection on Kidney Transplant. Transplantation Proceedings. 2019;51(8):2655-2659. doi:10.1016/j.transproceed.2019.02.062
4. Puntambekar A, Sreejith P, Rajesh NG. Evaluation of Clinico-Pathological Spectrum in Renal Allograft Biopsies at JIPMER. J Kidney. 2017;03(03). doi:10.4172/2472-1220.1000149.
5. Nigam LK, Vanikar AV, Kanodia KV, et al. C4d-negative antibody-mediated rejection: A pathologist's perspective and clinical outcome. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29(1):39-49. doi:10.4103/1319-2442.225206.

VIÊM TÚI THỪA RUỘT THỪA - TỔN THƯƠNG KHÔNG U HIẾM GẶP CỦA RUỘT THỪA

Nguyễn Thị Vân Anh¹, Lương Việt Bằng¹,
Phạm Văn Tuấn¹, Nguyễn Thị Lam¹, Nguyễn Mạnh Hùng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm túi thừa ruột thừa là một cấp cứu ngoại khoa hiếm gặp với các triệu chứng lâm sàng tương đối giống viêm ruột thừa cấp. Tỷ lệ biến chứng vỡ của viêm túi thừa ruột thừa cao hơn đáng kể. Bên cạnh đó, túi thừa thường thường xuất hiện kèm theo u tại ruột thừa.

Giới thiệu ca bệnh: Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam có triệu chứng lâm sàng giống viêm ruột thừa cấp được phát hiện viêm túi thừa ruột thừa mắc phải bằng xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Bàn luận: Tỷ lệ gặp của túi thừa ruột thừa gặp khoảng từ 0,004% đến 2,1%.¹ Túi thừa được chia làm hai loại là túi thừa bẩm sinh và túi thừa mắc phải với cơ chế hình thành khác biệt. Viêm túi thừa ruột thừa một số đặc điểm lâm sàng khác với viêm ruột thừa cấp như độ tuổi thường gặp cao hơn, thời gian diễn biến lâu hơn, ít triệu chứng đường tiêu hóa kèm theo,... Thành túi thừa mỏng hơn dẫn đến tỉ lệ vỡ cao hơn so với viêm ruột thừa cấp đơn thuần. Túi thừa ruột thừa thường kèm theo u tại ruột thừa.¹

Kết luận: Viêm túi thừa ruột thừa là bệnh hiếm gặp và có một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác với viêm ruột thừa đơn thuần.

Phát hiện viêm túi thừa ruột thừa có ý nghĩa quan trọng trên lâm sàng do tỉ lệ vỡ cao hơn viêm ruột thừa cấp đơn thuần.² Xét nghiệm giải phẫu bệnh đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định và loại trừ u kèm theo.

Từ khoá: túi thừa ruột thừa, viêm túi thừa ruột thừa, viêm ruột thừa

SUMMARY

APPENDICEAL DIVERTICULITIS – RARE NONNEOPLASTIC LESION OF APPENDIX

Introduction: Appendicitis diverticulitis is a rare surgical emergency with symptoms similar to acute appendicitis. It has a higher rate of perforation.

Case introduction: We report a case of appendiceal diverticulitis with typical clinical symptoms of acute appendicitis. Acquired appendiceal diverticulitis was diagnosed by histopathological examination.

Discussion: Diverticulosis is divided into two types as congenital diverticulum and acquired diverticulum with different formation mechanisms. Of these, acquired diverticulum is more common. The disease has some clinical features that are different from acute appendicitis such as older age group, longer duration, absent GIT symptoms, etc. The rate of perforation is higher than that of acute appendicitis. There often is an association of diverticulosis with appendiceal neoplasms.

Conclusion: Appendiceal diverticulitis is a rare disease. There are some clinical features that

¹Khoa Giải phẫu bệnh – Tế bào, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Vân Anh
Email: vananhnc1@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.11.2022

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2022

Ngày duyệt bài: 14.11.2022

distinct it from acute appendicitis. The diagnosis of appendiceal diverticulitis is important because the perforation rate is much higher. In histopathological examination, carefully examining the entire appendix is necessary to detect associated neoplasms.

Keywords: appendiceal diverticulum, appendiceal diverticulitis, acute appendicitis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm túi thừa ruột thừa là một cấp cứu ngoại khoa hiếm gặp với các phẫu thuật viên ngoại khoa và bác sĩ giải phẫu bệnh. Khi túi thừa ruột thừa bị viêm, tỷ lệ biến chứng vỡ cao hơn đáng kể so với viêm ruột thừa đơn thuần. Vì vậy, cần chú ý chẩn đoán phân biệt giữa viêm ruột thừa và viêm túi thừa ruột thừa để có thái độ xử trí và tiên lượng chính xác nhất cho người bệnh. Có hai loại túi thừa: túi thừa bẩm sinh - túi thừa thật sự với thành túi thừa đầy đủ các lớp và túi thừa mắc phải - túi thừa giả do niêm mạc thoái vị qua lớp cơ. Trong đó, túi thừa bẩm sinh rất hiếm gặp. Nếu trẻ có túi thừa bẩm sinh, cần chú ý thăm khám để phát hiện các bất thường bẩm sinh khác. Túi thừa mắc phải có nhiều cơ chế hình thành, có tỉ lệ cao kết hợp với u cùng xuất hiện tại ruột thừa. Do đó, bác sĩ giải phẫu bệnh cần chú ý khi phẫu tích bệnh phẩm cũng như phân tích hình ảnh mô bệnh học.

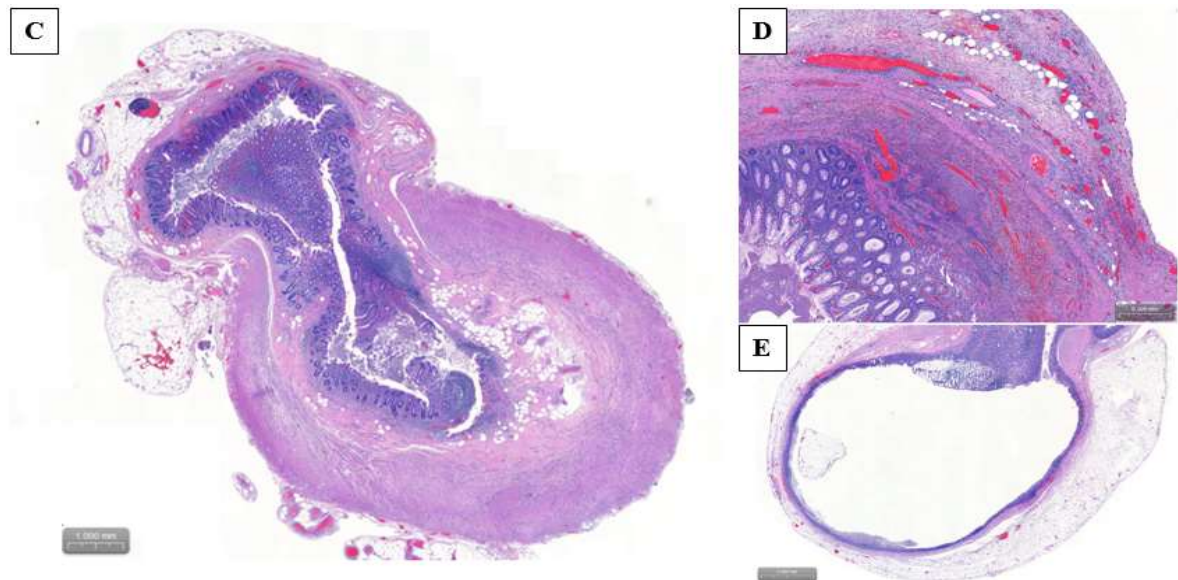
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân là nam giới 40 tuổi vào khoa cấp cứu Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh thành phố Hồ Chí Minh vì đau tức bụng vùng hố chậu phải, diễn biến trong 1 ngày, không sốt,

không nôn, không tiêu chảy. Bệnh nhân không có tiền sử bệnh đường tiêu hóa nào trước đó. Khám lâm sàng thấy có phản ứng thành bụng hố chậu phải và dấu hiệu McBurney dương tính. Công thức máu của bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng nhẹ (8,22 K/uL), CRP tăng (13,1 mg/L). Trên siêu âm ổ bụng thấy ruột thừa đường kính gốc 6,8 mm, đường kính đoạn thân 10 mm và đường kính đầu tận 13 mm. Thành phù nề, dày nhất 4,5 mm, có nhiều vị trí mất liên tục, thâm nhiễm mỡ nhiều và tụ dịch ít quanh ruột thừa. Bệnh nhân được chẩn đoán sơ bộ là viêm ruột thừa cấp và được phẫu thuật nội soi cắt ruột thừa. Bệnh phẩm nhận được sau phẫu thuật là ruột thừa dài 9,5 cm, đường kính từ 0,9 cm đến 1,6 cm, phía bờ mạc treo và tự do của ruột thừa có nhiều túi thừa đường kính từ 0,2 cm đến 1,2 cm. Cắt qua lòng ruột thừa và các túi thừa chứa sỏi phân, một số túi thừa sung huyết, thành nâu đen (hình A, B). Toàn bộ ruột thừa được chuyển để phân tích mô bệnh học. Trên vi thể thấy ruột thừa có nhiều túi thừa. Thành túi thừa mỏng, không có lớp cơ. Niêm mạc túi thừa bong tróc, thoái hóa, nhiều bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập ở tất cả các lớp. Mạch máu phía thanh mạc giãn, chứa đầy hồng cầu. Phần ruột thừa còn lại không viêm. Không thấy có u đi kèm trên bệnh phẩm nhận được (hình C, D, E). Kết quả giải phẫu bệnh là viêm túi thừa ruột thừa mắc phải, giai đoạn muộn. Bệnh nhân có diễn biến hậu phẫu bình thường và được ra viện sau phẫu thuật 1 ngày.



Hình A, B: *Phía thanh mạc và mạc treo túi thừa có nhiều túi thừa*



Hình C, D: *Túi thừa thiếu lớp cơ, niêm mạc bong tróc*

Hình E: *xâm nhập nhiều bạch cầu đa nhân trung tính, mạch máu sung huyết.*

Y đức

Việc sử dụng các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng trong bài báo cáo ca bệnh này đã được sự đồng thuận của người bệnh.

III. BÀN LUẬN

Viêm ruột thừa cấp là một cấp cứu ngoại khoa thường gặp, tuy nhiên viêm túi thừa ruột thừa cấp tính lại hiếm gặp hơn rất nhiều. Tỷ lệ gặp của túi thừa ruột thừa gặp khoảng

từ 0,004% đến 2,1%. Bệnh được mô tả lần đầu tiên bởi Kelynack vào năm 1983.

Dựa vào đặc điểm mô bệnh học, túi thừa ruột thừa được chia làm hai loại: túi thừa bẩm sinh và túi thừa mắc phải. Túi thừa bẩm sinh là túi thừa thật do cấu trúc gồm đầy đủ

các lớp của ruột thừa, trong đó lớp cơ quan trọng nhất, thường đơn lẻ và nằm ở bờ tự do của ruột thừa. Loại túi thừa này hiếm gặp, chiếm khoảng 3% các trường hợp túi thừa ruột thừa với độ tuổi trung bình là 30 tuổi. Túi thừa mắc phải là túi thừa giả do cấu trúc thành túi thừa không đầy đủ, thành túi thừa mỏng, thiếu lớp cơ. Túi thừa ruột thừa mắc phải thường xuất hiện ở độ tuổi lớn hơn so với túi thừa bẩm sinh, trung bình từ 37 đến 39 tuổi và phổ biến hơn ở nam giới.³

Cơ chế hình thành túi thừa ruột thừa còn chưa rõ. Về mặt phôi thai học, ruột thừa được hình thành do giãn nở nhanh chóng của ống ruột gần tạo thành manh tràng để lại một ống ruột tịt ở đoạn xa tạo thành ruột thừa. Trong thời kỳ phôi thai, ống ruột có nối với ống noãn hoàng. Sau khi sinh ra, ống noãn hoàng này có thể vẫn còn tồn tại tạo nên túi thừa Meckel. Túi thừa ruột thừa bẩm sinh cũng có thể được hình thành do cơ chế này trong trường hợp vị trí bám của túi noãn hoàng thấp hơn, ngay tại vị trí ruột thừa. Nghiên cứu của hai tác giả Hadley and Cogswell phù hợp với giả thiết này: không thấy trường hợp nào túi thừa Meckel cùng tồn tại với túi thừa ruột thừa.⁴ Tuy nhiên, cơ chế này không giải thích được những trường hợp ruột thừa có nhiều túi thừa bẩm sinh. Theo nghiên cứu của Favara, bảy trên tám trường hợp đa túi thừa bẩm sinh có bộ nhiễm sắc thể lệch bội (ba nhiễm sắc thể 13 hoặc 15).⁵ Do đó, cần chú ý tìm kiếm các bất thường bẩm sinh khác cũng như xét nghiệm phân tích số lượng nhiễm sắc thể của trẻ có đa túi thừa ruột thừa bẩm sinh. Một số giả thiết khác liên quan đến hình thành túi thừa bẩm sinh bao gồm sự không toàn vẹn trong quá trình hình thành ruột từ thời kỳ bào thai như khiếm khuyết tạo lòng ruột thừa, ruột

thừa đôi, nang vùi biểu mô tồn dư hoặc do cơ học.

Một số tác giả chia cơ chế hình thành túi thừa ruột thừa mắc phải thành hai loại là viêm và không viêm. Mô lympho nằm ở lớp dưới niêm mạc của ruột thừa phong phú. Tuy nhiên, chúng dễ bị kích thích khi viêm, quá trình kích thích lặp lại, kéo dài có thể gây teo mô lympho và yếu lớp cơ dẫn đến niêm mạc ruột thừa có thể thoát vị qua vùng thành ruột thừa yếu, hình thành túi thừa. Ngoài ra, bờ thanh mạc ruột thừa - nơi các mạch máu đi vào thành ruột - cũng là vị trí yếu mà túi thừa có thể hình thành. Sự tăng áp lực kéo dài trong lòng ruột thừa là một cơ chế khác thúc đẩy quá trình hình thành ruột thừa. Do cấu trúc giải phẫu bệnh của ruột thừa là ống trụ một đầu tịt, các tổn thương như teo, dị vật (phân,...) hoặc u dễ gây cản trở, tắc nghẽn, làm tăng áp lực lòng ruột thừa mãn tính, góp phần vào cơ chế hình thành túi thừa ruột thừa mắc phải. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa giữa túi thừa ruột thừa và các u của ruột thừa như u tuyến nhầy, u thần kinh nội tiết, ung thư biểu mô tuyến. Những khối u này có thể rất nhỏ và chỉ tình cờ phát hiện trên mô bệnh học.⁶

Túi thừa ruột thừa viêm có thể do tắc nghẽn một phần hoặc toàn bộ. Phù niêm mạc, xoắn, sỏi phân thường là những nguyên nhân gây tắc. Trong ca bệnh của chúng tôi, trên đại thể phát hiện lòng ruột thừa và túi thừa chứa đầy sỏi phân.

Một số yếu tố nguy cơ của túi thừa mắc phải như: nam giới, lớn hơn 30 tuổi, bệnh giãn đại tràng bẩm sinh, bệnh xơ nang. Người mắc bệnh xơ nang thường có nguy cơ bị túi thừa ruột thừa cao hơn 14% so với người bình thường.⁷ Trong ca bệnh chúng tôi báo cáo, bệnh nhân phù hợp với 2 yếu tố nguy cơ: nam giới và 40 tuổi.

Về lâm sàng, bệnh túi thừa ruột thừa thường không có triệu chứng hoặc đôi khi đau nhẹ vùng hố chậu phải kéo dài hàng tháng đến hàng năm. Khi túi thừa viêm cấp, bệnh diễn biến lâu hơn so với viêm ruột thừa cấp đơn thuần. Khởi phát bằng đau hố chậu phải từ 1 đến 14 ngày, khư trú ngay ở hố chậu phải thay vì đau di chuyển từ thượng vị tới và thường không có triệu chứng đường tiêu hóa khác như: nôn, tiêu chảy,... Xét nghiệm máu thường bình thường. Chẩn đoán hình ảnh hỗ trợ chẩn đoán gồm siêu âm và cắt lớp vi tính. Trên hình ảnh siêu âm, túi thừa ruột thừa thường biểu hiện như một cấu trúc nốt tròn hoặc hình oval, giảm âm, tiếp giáp với lớp cơ của ruột thừa. Hình ảnh cắt lớp vi tính của túi thừa ruột thừa xuất hiện dưới dạng một cấu trúc dạng vòng phình ra ngoài thành của ruột thừa, bên trong có thể chứa chất lỏng, khí hoặc tổ chức mô mềm ngấm thuốc. Nếu túi thừa viêm sẽ có hình ảnh ngấm thuốc mạnh thành túi thừa, kèm thâm nhiễm mỡ xung quanh túi thừa. Việc chẩn đoán trước mổ đóng vai trò quan trọng giúp định hướng cho xử trí sớm, hạn chế tối đa biến chứng cho người bệnh. Tuy nhiên, nhiều trường hợp túi thừa ruột thừa chỉ được chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh. Bệnh nhân trong ca bệnh được chúng tôi báo cáo có triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng khá điển hình với viêm ruột thừa cấp, bệnh nhân đau bụng hố chậu phải, diễn biến nhanh trong vòng 1 ngày, chẩn đoán hình ảnh không điển hình của túi thừa ruột thừa.

Trên hình ảnh đại thể, túi thừa mắc phải thường xuất hiện ở đoạn phần ba phía đầu ruột thừa với số lượng nhiều, dọc bờ mạc treo nhưng có thể cả bờ tự do, dạng ngón tay hoặc hình trụ, kích thước thường nhỏ (2-5 mm) nhưng cũng có thể lớn (1-3 cm).⁸ Hình ảnh vi thể thấy thành túi thừa mỏng, thiếu

lớp cơ. Mô ruột thừa có tổ chức lympho dưới niêm mạc teo mỏng, thành xơ hoá. cần chú ý kiểm tra toàn bộ ruột thừa để phát hiện u kèm theo. Túi thừa bẩm sinh thường xuất hiện ở bờ tự do, đơn độc và có đầy đủ các lớp như thành ruột thừa trên mô bệnh học. Khi túi thừa viêm cấp, đặc điểm mô bệnh học tùy thuộc vào diễn biến của quá trình viêm. Ở giai đoạn sớm, niêm mạc túi thừa thoái hoá, xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính lớp dưới niêm mạc và lớp cơ, mạch máu dưới thanh mạc sung huyết, ứ đầy hồng cầu. Giai đoạn muộn hơn, niêm mạc bị loét, lòng ruột lòng ruột thừa đầy mủ, ổ áp xe và hoại tử trong thành túi thừa cũng như bề mặt thanh mạc. Khi viêm xuyên thành, làm mất toàn bộ cấu trúc mô học của túi thừa chứng tỏ túi thừa bị vỡ.

Bệnh túi thừa ruột thừa và viêm túi thừa ruột thừa có thể chia làm 4 típ:⁹

- Típ 1: là típ cổ điển với viêm túi thừa cấp trên nền ruột thừa bình thường.

- Típ 2: viêm túi thừa kèm theo viêm ruột thừa.

- Típ 3: viêm ruột thừa đơn thuần với túi thừa kèm theo.

- Típ 4: túi thừa bình thường trên ruột thừa bình thường.

Cần đánh giá tính chất vỡ ở các típ 1,2,3. Khoảng hai phần ba trường hợp túi thừa phát triển thành viêm mạn tính hoặc cấp tính. Biến chứng nặng và thường gặp nhất là vỡ túi thừa. Tỷ lệ vỡ của viêm túi thừa ruột thừa khoảng 27%, cao hơn so với viêm ruột thừa đơn thuần với tỷ lệ khoảng 6,6%.³ Nguyên nhân có thể do triệu chứng lâm sàng âm ỉ, không rõ ràng, thành túi thừa mỏng, thiếu lớp cơ. Khi vỡ, áp xe thường hình thành phía bờ mạc treo hoặc sau phúc mạc do túi thừa thường ở vị trí này. Trong ca bệnh chúng tôi báo cáo, tuy bệnh nhân mới khởi phát đau

một ngày nhưng trên đại thể, túi thừa đã giãn mỏng, đường kính lên đến 1,2 cm. Các túi thừa nằm ở cả bờ tự do và mạc treo. Hình ảnh mô bệnh học điển hình của túi ruột thừa mắc phải giai đoạn muộn. Mô túi thừa còn lại không có u.

Điều trị viêm túi thừa ruột thừa chủ yếu bằng phương pháp phẫu thuật cắt ruột thừa. Chỉ định cắt ruột thừa có túi thừa ở cấp 4 để dự phòng khi không có triệu chứng vẫn còn tranh cãi. Một số tác giả ủng hộ với lý do khi túi thừa viêm, tỉ lệ vỡ cao hơn đáng kể so với ruột thừa bình thường, đồng thời loại trừ khả năng có u cùng tồn tại.

IV. KẾT LUẬN

Viêm túi thừa ruột thừa là bệnh hiếm gặp và có một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác biệt so với viêm ruột thừa đơn thuần. Cần chú ý chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân nam, lớn tuổi, triệu chứng lâm sàng không điển hình. Phát hiện viêm túi thừa ruột thừa có ý nghĩa quan trọng do tỉ lệ vỡ cao hơn hẳn so với viêm ruột thừa đơn thuần. Trong xét nghiệm giải phẫu bệnh, phẫu tích bệnh phẩm cẩn thận cùng với kiểm tra mô bệnh học toàn bộ ruột thừa là cần thiết để phát hiện các tổn thương u kèm theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dupre MP, Jadavji I, Matshes E, Urbanski SJ. Diverticular disease of the vermiform appendix: a diagnostic clue to underlying appendiceal neoplasm. Hum Pathol. 2008;39(12):1823-1826. doi:10.1016/j.humpath.2008.06.001
2. Misdraji J, Graeme-Cook FM. Miscellaneous conditions of the appendix. Semin Diagn Pathol. 2004;21(2):151-163. doi:10.1053/j.semdp.2004.11.006
3. Trollope ML, Lindenauer MS. Diverticulosis of the appendix: A collective review. Dis Colon Rectum. 1974;17(2):200-218. doi:10.1007/BF02588104
4. Hadley MN. UNUSUAL ORIGIN OF A MECKEL'S DIVERTICULUM FROM THE BASE OF THE APPENDIX. J Am Med Assoc. 1936;106(7):537. doi:10.1001/jama.1936.92770070001012
5. Favara BE. Multiple Congenital Diverticula of the Vermiform Appendix. Am J Clin Pathol. 1968;49(1):60-64. doi:10.1093/ajcp/49.1.60
6. Deschênes L, Couture J, Garneau R. Diverticulitis of the appendix. Am J Surg. 1971;121(6):706-709. doi:10.1016/0002-9610(71)90051-1
7. George DH. Diverticulosis of the vermiform appendix in patients with cystic fibrosis. Hum Pathol. 1987;18(1):75-79. doi:10.1016/S0046-8177(87)80197-1
8. Konen O, Edelstein E, Osadchi A, Shapiro M, Rathaus V. Sonographic appearance of an appendiceal diverticulum. J Clin Ultrasound. 2002;30(1):45-47. doi:10.1002/jcu.10023
9. Phillips BJ, Perry CW. Appendiceal Diverticulitis. Mayo Clin Proc. 1999;74(9):890-892. doi:10.4065/74.9.890

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN – ĐƯỜNG MẬT KẾT HỢP: NHỮNG THAY ĐỔI TRONG HỆ THỐNG PHÂN LOẠI MÔ HỌC CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2019

Đào Thị Huyền¹, Đinh Hữu Tâm¹, Ngô Thị Minh Hạnh¹

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan – đường mật kết hợp (Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma /cHCC-CCA) là một khối ung thư biểu mô nguyên phát của gan (primary liver carcinoma/PLC), các tế bào u cho thấy có sự biệt hóa tế bào gan và đường mật trong cùng một khối u. Năm 2019, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã cập nhật hệ thống phân loại mô bệnh học cho cHCC-CCA. So với hệ thống phân loại trước đây, phiên bản mới không còn công nhận các phân nhóm cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm là một típ của cHCC-CCA. Thay vào đó, một số phân nhóm cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm này đã được phân loại lại là ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinomas/HCC) hay ung thư biểu mô đường mật trong gan (intrahepatic cholangiocarcinomas/iCCA). Ngoài ra, thuật ngữ chẩn đoán riêng biệt cho ung thư biểu mô tế bào trung gian và ung thư biểu mô típ vi ống mật (cholangiolocarcinoma/CLC – trước đây là cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, típ tế bào đường mật) được khuyến nghị. Phân loại của WHO 2019 nhấn mạnh rằng, chẩn đoán cHCC-CCA chủ yếu dựa trên hình thái học bằng các

phương pháp nhuộm thông thường, có thể nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) bổ sung để xác định các típ. Tuy nhiên, việc chẩn đoán hình thái học cHCC-CCA vẫn còn là một thách thức đối với các nhà giải phẫu bệnh, đặc biệt trên các mẫu sinh thiết. Do đó, trong bài báo cáo này, chúng tôi giới thiệu hệ thống phân loại mô học của WHO 2019 về cHCC-CCA và minh họa các đặc điểm mô bệnh học, HMMD đặc trưng và quan trọng của nó.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan – đường mật kết hợp, ung thư biểu mô nguyên phát ở gan.

SUMMARY

COMBINED HEPATOCELLULAR - CHOLANGIOCARCINOMA: CHANGES IN THE 2019 WORLD HEALTH ORGANIZATION HISTOLOGICAL CLASSIFICATION SYSTEM

Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma is a primary liver carcinoma defined by the unequivocal presence of both hepatocytic and cholangiocytic differentiation within the same tumour. In 2019, the World Health Organization (WHO) updated its histological classification system for cHCC-CCA. Compared to the previous WHO histological classification system, the new version no longer recognizes subtypes of cHCC-CCA with stem cell features. Furthermore, some of these cHCC-CCA subtypes with stem cell features have been recategorized as either

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Huyền

Email: daothihuyen1802@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.09.2022

Ngày phản biện: 08.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

hepatocellular carcinomas or intrahepatic cholangiocarcinomas. Additionally, distinctive diagnostic terms for intermediate cell carcinomas and cholangiolocarcinomas (previous cHCC-CCA with stem-cell features, cholangiolocellular type) are now recommended. The last 2019 WHO classification highlighted that the diagnosis of cHCC-CCA should be primarily based on morphology using routine stainings with additional immunostaining used to refine the identification of subtypes. The morphological diagnosis of cHCC-CCA is still challenging for pathologists, especially on biopsy specimens. Therefore, in this review, we introduce the 2019 WHO histological classification system for cHCC-CCA and illustrate the important histological and immunohistochemical features.

Keywords: combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CCA), primary liver carcinoma (PLC)

I. GIỚI THIỆU

Theo định nghĩa của WHO 2019, cHCC-CCA là một PLC, các tế bào u cho thấy có sự biệt hóa tế bào gan và đường mật trong cùng một khối u [1]. Đây là một khối u hiếm gặp với tỉ lệ chiếm từ 1% đến 4,7% các khối PLC [1], [2], [3], có những nghiên cứu cho thấy tỉ lệ này dao động từ 0,4% đến 14,2% [4]. Phạm vi dao động lớn như vậy có lẽ liên quan đến sự phát triển về định nghĩa cHCC-CCA theo thời gian và do các nghiên cứu khác nhau, không đồng nhất. Tuy nhiên, tỉ lệ thực sự của cHCC-CCA có thể bị đánh giá thấp do có những bệnh nhân không trải qua phẫu thuật cắt bỏ có thể chẩn đoán nhầm với HCC hoặc iCCA [4], [5].

Về mặt lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, cHCC-CCA có thể giống với HCC hoặc iCCA, thường không đặc hiệu. cHCC-CCA

có thể thấy trên nền gan xơ hoặc không xơ [1], [3]. Tỉ lệ viêm gan vi rút mạn tính hoặc xơ gan ở bệnh nhân cHCC-CCA được báo cáo nằm trung gian giữa tỉ lệ cao hơn gặp ở bệnh nhân HCC và tỉ lệ thấp hơn ở bệnh nhân iCCA. Do bệnh hiếm gặp, các yếu tố đặc hiệu liên quan đến sự phát triển của cHCC-CCA vẫn chưa được biết đến [5]. Không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc cHCC-CCA giữa nam và nữ [6]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu chỉ ra rằng cHCC-CCA chủ yếu được quan sát thấy ở bệnh nhân nam với các triệu chứng lâm sàng như: mệt mỏi, vàng da, giảm cân hoặc khó chịu ở bụng thường liên quan đến giai đoạn bệnh tiến triển [5]. Rất tiếc, chẩn đoán cHCC-CCA trước phẫu thuật phức tạp do không có các đặc điểm điển hình trên chẩn đoán hình ảnh. Nồng độ AFP và CA 19-9 huyết thanh có thể tăng, tuy nhiên sự gia tăng cả hai chất chỉ điểm huyết thanh này chỉ được phát hiện ở một số ít bệnh nhân [5]. Do các khối u này có đặc điểm mô bệnh học đa dạng, sự khác biệt trên mô bệnh học giữa cHCC-CCA và HCC hay iCCA không phải lúc nào cũng dễ dàng nhận ra. Chính sự đa dạng này đã gây ra những thách thức trong chẩn đoán giải phẫu bệnh, đặc biệt là trên mẫu sinh thiết. Ngoài ra, sự nhầm lẫn trong thuật ngữ và việc phân loại cHCC-CCA liên tục được sửa đổi cũng gây nên khó khăn trong chẩn đoán [3]. Các thuật ngữ khác nhau đã được đề xuất cho thực thể này, phổ biến nhất bao gồm: ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật hỗn hợp, ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật, ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật kết hợp [5].

cHCC-CCA được mô tả lần đầu cách đây hơn một thế kỉ. Tuy nhiên, khối u này đã

không được nghiên cứu kỹ lưỡng cho tới gần nửa thập kỉ sau [3]. Năm 1949, Allen và Lisa đã đề xuất rằng các khối u đơn độc có đặc điểm của cả HCC và iCCA nên được xem xét tách biệt với trường hợp HCC và iCCA phát sinh trong cùng một lá gan, có khoảng cách riêng biệt hoặc chỉ xen vào nhau ở vùng giáp biên [5], [3]. Ba thập kỉ sau đó, Goodman và cộng sự đã xuất bản nghiên cứu lớn đầu tiên có sử dụng HMMD về 24 trường hợp cHCC-CCA. Họ chia cHCA-CCA làm 3 loại (loại va chạm, loại chuyển tiếp và loại xơ lá - giống HCC biến thể xơ lá với các cấu trúc giả tuyến, có tiết mucin) [3], [7]. Kể từ WHO 2000, cHCC-CCA được định nghĩa là một khối u chứa hai thành phần HCC và iCCA rõ ràng, kết hợp chặt chẽ với nhau. Sau đó, một số nghiên cứu cho thấy sự tồn tại của cHCC-CCA với các đặc điểm của tế bào mầm (các cụm tế bào nhỏ với bào tương hẹp, tỷ lệ nhân tế bào chất cao, nằm ở ngoại vi của các tế bào khối u khác) và cHCC-CCA với hình thái trung gian giữa HCC và iCCA (biểu hiện đồng thời của cả dấu ấn tế bào gan và đường mật). Năm 2010, WHO đưa ra bản phân loại mô học của cHCC-CCA, bao gồm: tít cổ điển (khối u có các vùng riêng biệt, biệt hóa rõ theo tế bào gan và đường mật) và 3 dưới tít với các đặc điểm tế bào mầm (dưới tít tế bào trung gian, dưới tít điển hình, tít tế bào đường mật - cholangiolocarcinoma/CLC) [8]. Tuy nhiên, một số mâu thuẫn đã nảy sinh, chẳng hạn như: i) đặc điểm của tế bào mầm cũng có thể được quan sát thấy trong HCC hoặc iCCA; ii) 3 dưới tít với các đặc điểm tế bào mầm thường cùng tồn tại; iii) CLC không phải lúc nào cũng kết hợp với HCC [5]. Cuối cùng,

vào năm 2018, một nhóm quốc tế bao gồm các nhà bệnh học, nhà chẩn đoán hình ảnh, bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm về khối u gan, đặc biệt là cHCC-CCA đã đồng thuận đưa ra thuật ngữ cho các khối u này. Họ khuyến nghị chẩn đoán cHCC-CCA dựa trên mô bệnh học thường quy bằng phương pháp nhuộm thường quy (HE và/hoặc nhuộm hóa mô cho chất căn bản protein hoặc chất nhày), có thể nhuộm thêm HMMD. Đặc điểm tế bào mầm có thể có trong cHCC-CCA và nếu có nên ghi nhận trong báo cáo mô tả mà không cần phải được công nhận là một dưới tít cụ thể. Sau các khuyến nghị này, những thay đổi đáng kể đã được thực hiện trong phân loại cHCC-CCA trong phân loại lần thứ năm của WHO [1], [2], [5], [6].

Trong bài báo cáo này, chúng tôi giới thiệu phân loại mô học cHCC-CCA của Tổ chức y tế thế giới năm 2019 và minh họa các đặc điểm mô bệnh học, HMMD đặc trưng và quan trọng của nó. Chúng tôi hi vọng có thể cung cấp thêm thông tin cho các bác sĩ lâm sàng, các nhà giải phẫu bệnh để đưa ra một chẩn đoán chính xác, do đó có thể lựa chọn được phương pháp điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

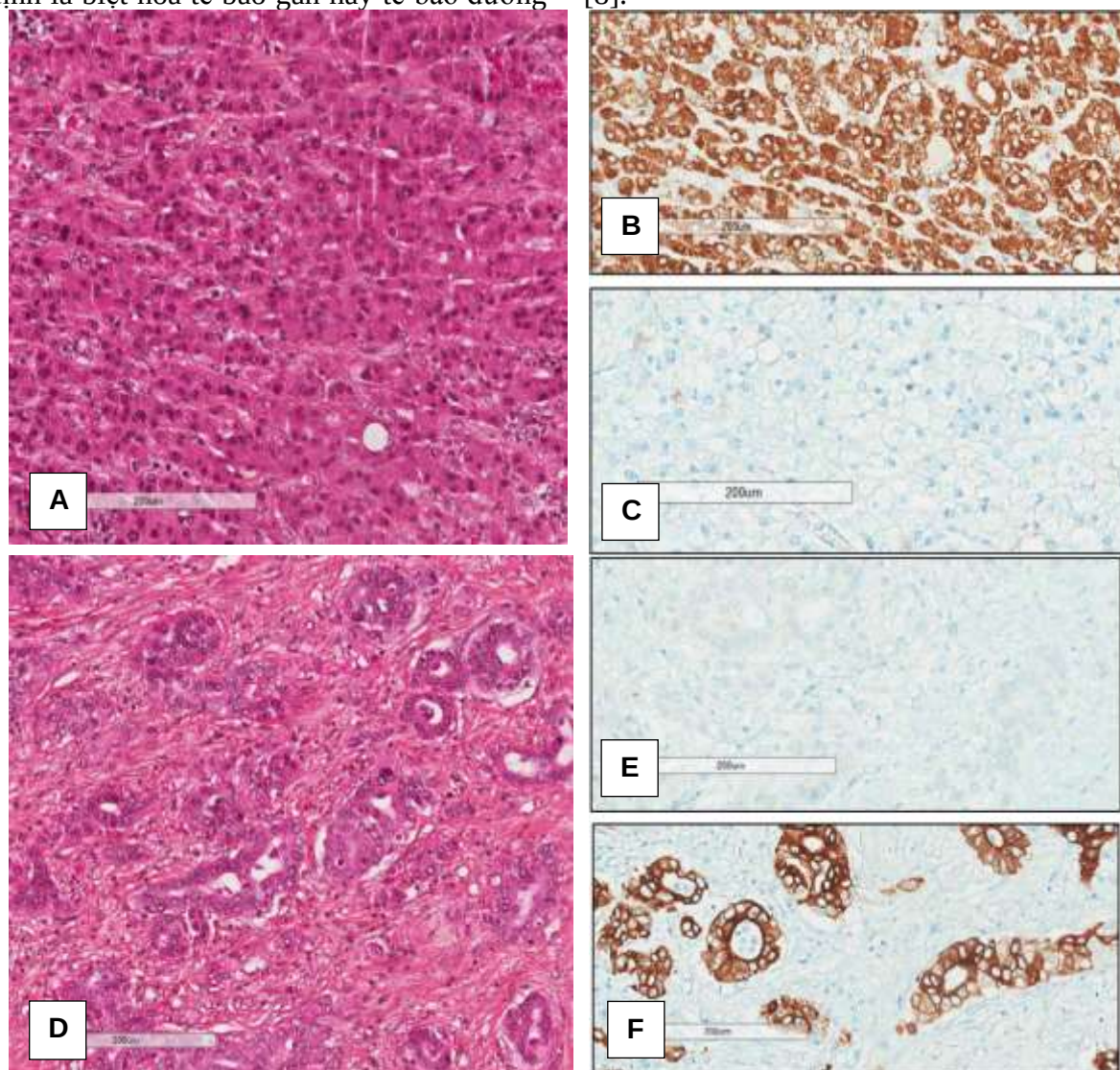
II. HỆ THỐNG PHÂN LOẠI CHCC-CCA THEO WHO 2019

Theo định nghĩa của WHO 2019: “cHCC-CCA là khối ung thư biểu mô nguyên phát ở gan, có sự hiện diện rõ ràng sự biệt hóa tế bào gan và đường mật trong cùng một khối u, các khối u “va chạm” không thuộc thực thể này” [1]. Các khối cHCC-CCA không có đặc điểm đại thể điển hình, chúng phụ thuộc vào thành phần nổi trội trong khối u. Tất cả các vùng không đồng nhất trên đại thể nên

được tiến hành lấy mẫu, kiểm tra dưới kính hiển vi [1].

cHCC-CCA típ cổ điển chứa các vùng của HCC điển hình và iCCA điển hình, chúng có thể xuất hiện tất cả các mẫu cấu trúc và mức độ biệt hóa khác nhau. Hai thành phần có thể xen lẫn vào nhau hoặc nằm trong các vùng riêng biệt của khối u, ranh giới giữa chúng có thể rõ ràng hoặc không xác định. Ở những vùng mà các thành phần dường như hợp nhất, hình thái tế bào có thể khó xác định là biệt hóa tế bào gan hay tế bào đường

mật chỉ bằng cách đánh giá trên HE đơn thuần. Cho tới thời điểm hiện tại, không có tài liệu nào đưa ra con số “cut-off” cho mỗi thành phần, chẩn đoán sẽ được đưa ra với bất kỳ tỉ lệ phần trăm nào của mỗi thành phần nếu chúng có vùng biệt hóa rõ ràng. Sự biệt hóa này dựa trên hình ảnh mô bệnh học, có thể sử dụng nhuộm hóa mô miễn dịch để hỗ trợ. Tuy nhiên, chỉ riêng HMMD không đủ để chẩn đoán cHCC-CCA, luôn cần có sự hỗ trợ của hình ảnh mô bệnh học [1], [3], [6], [8].



Hình 1: Hình ảnh mô bệnh học và HMMD của cHCC-CCA típ cổ điển [5]

A. Vùng biệt hóa tế bào gan cho thấy tế bào u đa diện sắp xếp thành các bè (HE200X); B,C.. Vùng biệt hóa tế bào gan dương tính với HepPar1(B) và âm tính với CK7(C) (HMMD200X); D. Vùng biệt hóa tế bào đường mật cho thấy các tế bào u sắp xếp tạo thành cấu trúc ống tuyến méo mó trên

nền mô đệm giàu xơ (HMMD200X); E, F. Vùng biệt hóa tế bào đường mật âm tính với HepPar1 (E) và dương tính với CK7 (F) (HMMD200X).

Vào năm 2019, WHO đã cập nhật phân loại mô học của cHCC-CCA với những thay đổi đáng kể so với phiên bản trước (Bảng 1).

Bảng 1: So sánh phân loại của WHO đối với các PLC [2]

Phân loại mô tả	Hệ thống phân loại WHO 2010	Hệ thống phân loại WHO 2019
HCC	HCC	HCC
cHCC-CCA cổ điển	HCC-CCA típ cổ điển	cHCC-CCA
cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm điển hình	cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ điển hình	Không sử dụng
cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm trung gian	cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ tế bào trung gian	Ung thư biểu mô tế bào trung gian (khi toàn bộ khối u là tế bào trung gian; khi hỗn hợp với các thành phần khác: HCC, CCA hoặc CLC xếp vào nhóm cHCC-CCA)
Ung thư biểu mô nổi trội thành phần vi ống mật, với thành phần HCC và ICC	c-HCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ tế bào đường mật	cHCC-CCA-CLC (xếp vào nhóm cHCC-CCA khi có thành phần HCC)
Ung thư biểu mô nổi trội thành phần vi ống mật với thành phần ICC	Không phân loại	cCCA-CLC (xếp vào nhóm iCCA khi có thành phần CLC hỗn hợp với iCCA thông thường)
Classic CLC (>80% thành phần khối u là CLC)	CLC (được cho là cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm, dưới típ tế bào đường mật)	CLC (xếp vào nhóm iCCA khi chỉ có thành phần CLC, khi hỗn hợp với HCC hoặc ung thư biểu mô tế bào trung gian xếp vào nhóm cHCC-CCA)
iCCA	iCCA	iCCA

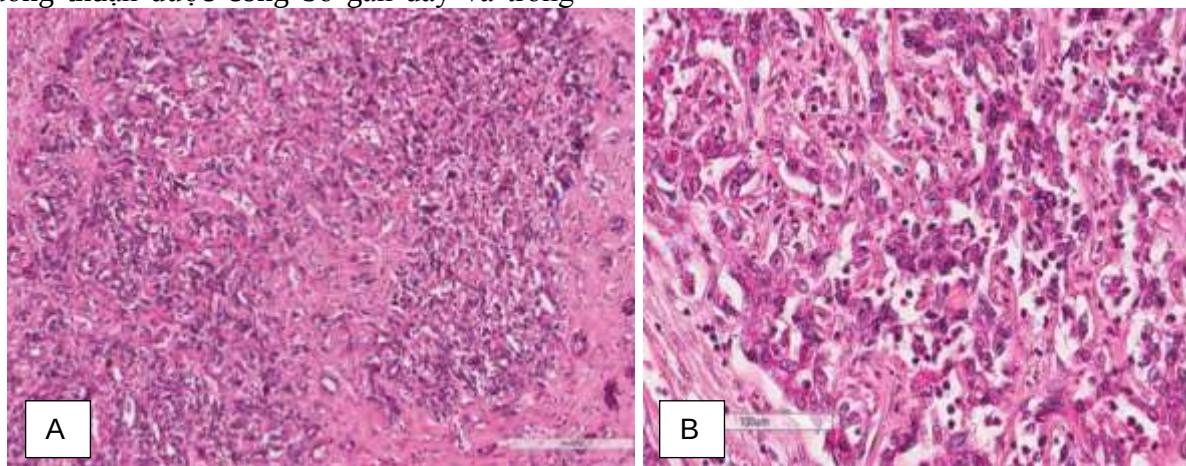
Trong hệ thống phân loại của WHO 2010, PLC bao gồm HCC điển hình, ICC điển hình và cHCC-CCA. cHCC-CCA được chia nhỏ thành cHCC-CCA cổ điển và cHCC-CCA với các đặc điểm tế bào mầm.

Tuy nhiên, thuật ngữ cHCC-CCA với đặc điểm tế bào mầm không còn được sử dụng trong WHO 2019. Các đặc điểm tế bào mầm có thể quan sát dưới kính hiển vi hoặc nhuộm HMMD, chúng có kích thước nhỏ,

bào tương hẹp với tỉ lệ nhân/bào tương cao. Các tế bào này thường được tìm thấy nhiều nhất ở phần ngoại vi của các đám tế bào u, nơi tiếp giáp giữa mô u với mô đệm xơ. Chúng bộc lộ các dấu ấn của dòng mầm (CK19, CD56, EpCAM, CD117...) với các tỉ lệ khác nhau. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, kiểu hình tế bào mầm có thể gặp trong nhiều loại PLC và do đó, những đặc điểm này không còn được coi là đặc trưng cụ thể, duy nhất để chẩn đoán dưới típ của cHCC-CCA. Thay vào đó, nếu các đặc điểm của tế bào mầm được quan sát thấy, nên được ghi nhận trong mô tả mô bệnh học là “có đặc điểm tế bào mầm” [1], [5], [6].

Khối PLC chỉ bao gồm thành phần “tế bào trung gian” được gọi là **ung thư biểu mô tế bào trung gian**. Không giống như phân loại trước đây của WHO, ung thư biểu mô tế bào trung gian hiện nay được mô tả như một khối PLC riêng biệt trong báo cáo đồng thuận được công bố gần đây và trong

phân loại mới của WHO 2019. Các khối u hiếm gặp này bao gồm các tế bào nhỏ, đơn dạng, với đặc điểm trung gian giữa tế bào gan và tế bào đường mật. Chúng có nhân tăng sắc, hình oval, bào tương hẹp, sắp xếp tạo thành bè, ổ đặc hoặc các dây, dải trên nền mô đệm giàu xơ. Có thể thấy các cấu trúc gọi cấu trúc ống tuyến, các cấu trúc giống ống tuyến kéo dài, méo mó nhưng không thấy các cấu trúc tuyến biệt hóa rõ. Các tế bào không điển hình không nổi bật, ít khi thấy nhân chia, không có sự sản xuất mucin. Nhuộm HMMD cho thấy các tế bào u dương tính với cả các dấu ấn tế bào gan: HepPar1, AFP, ... và dấu ấn đường mật: CK19, CEA, ... Các ung thư biểu mô tế bào trung gian đã được báo cáo là có các kiểu xâm lấn điển hình của cả HCC (trong lòng mạch và ống mật) và iCCA (mạch bạch huyết và thần kinh) [1], [2], [6], [8].



Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học của ung thư biểu mô tế bào trung gian [5]

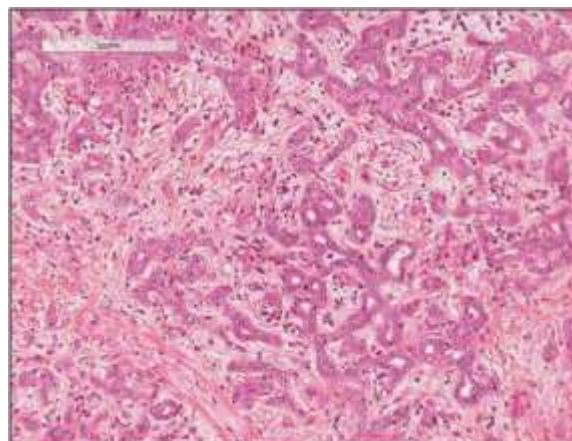
A. Các tế bào u đơn dạng, sắp xếp tạo thành các dây, dải trên nền mô đệm giàu xơ (HE100X); B. Các tế bào u bào tương hẹp, hạt nhân không rõ, cho thấy các đặc điểm

hình thái trung gian giữa tế bào gan và tế bào đường mật.

Ung thư biểu mô típ vi ống mật (**cholangiolocarcinoma/CLC**), được coi là

một dưới típ của cHCC-CCA theo phân loại của WHO 2010, trong phân loại mới của WHO 2019 chúng được coi là một dưới típ mô học thuộc nhóm iCCA típ ống nhỏ. Chúng được cho là xuất phát từ và/hoặc biệt hoá theo hướng vi ống mật (bile ductules/cholangioles) hoặc kênh Hering. U này được cho là có thể bắt nguồn từ tế bào gốc ở gan. Về vi thể, mô u gồm các tuyến giống ống mật phản ứng, chia nhánh dạng sừng hươu (chiếm >80%) được lợp bởi các tế bào hình vuông đơn, nhân tròn hoặc bầu dục, chất nhiễm sắc mịn, bào tương hẹp trên nền mô đệm giàu xơ hyalin. Vùng ngoại vi của mô u có thể có kiểu phát triển tạo cấu trúc bè, đám đặc với tế bào u hình đa diện bào tương rộng giống HCC (HCC-like/hepatoid pattern). Tuy nhiên, CLC nhuộm mucin âm tính. Về mặt HMMD, tế bào u dương tính với CK7, CK19, CD56/NCAM EMA (màng tế bào); nhưng âm tính với các dấu ấn biệt hoá tế bào gan (HepPar1, Arginase-1, AFP, CD10 và CEA đa dòng) [1], [5], [6].

Cho đến nay, người ta chưa xác định được đầy đủ rằng ung thư biểu mô tế bào trung gian và CLC được phân loại tốt nhất trong cHCC-CCA hay phân loại như một thực thể riêng biệt của PLC. Cho dù CLC là một chẩn đoán duy nhất hay chỉ là một thành phần của PLC khác, sự hiện diện và số lượng phần trăm của nó là thông tin hữu ích cần ghi lại trong báo cáo mô bệnh học. Nghiên cứu gần đây của Rhee và cộng sự cho thấy iCCA có thành phần CLC có tiên lượng tốt hơn iCCA không có thành phần này [6].



Hình 3: Hình ảnh mô bệnh học của ung thư biểu mô típ vi ống mật [5]

Mô u với kiểu hình ống nhỏ, dạng dây, chia nhánh, được lợp bởi các tế bào hình vuông đơn, nhân tròn hoặc bầu dục, chất nhiễm sắc mịn, bào tương hẹp (HE100X).

Hóa mô miễn dịch: Việc nhuộm HMMD các dấu ấn biệt hóa tế bào gan hoặc tế bào đường mật có thể giúp ích cho chẩn đoán, tuy nhiên, hình ảnh mô bệnh học vẫn là chìa khóa để khẳng định. Các dấu ấn cho thấy sự biệt hóa tế bào gan: Glypican3, AFP, HepPar1 và Arginase-1. Trong đó, Arginase-1 bộc lộ tốt hơn HepPar1 với những trường hợp HCC kém biệt hóa. CEA đa dòng và CD10 là những dấu ấn đặc hiệu duy nhất bộc lộ vi quản mật, tuy nhiên có độ nhạy thấp. Để khẳng định sự biệt hóa theo hướng tế bào đường mật, một vài dấu ấn sau có thể được sử dụng CK7, CK19. Cần lưu ý là HCC cũng có thể biểu hiện các dấu ấn này, đặc biệt là HCC với các đặc điểm không điển hình như giàu mô đệm xơ, phát triển thâm nhiễm với nhiều nốt di căn. HCC có CK19 dương tính là một thực thể khác biệt so với cHCC-CCA, toàn bộ mô u biệt hóa tế bào gan và không có cấu trúc tuyến. Các nghiên cứu cho thấy CK19 dương tính yếu ở màng tế bào trong

HCC với cường độ biến đổi, trong khi đó chúng bộc lộ đơn dạng ở bào tương tế bào trong cHCC-CCA. Cuối cùng, nếu HMMD không phù hợp với hình ảnh mô bệnh học, nên nhuộm HMMD trên nhiều tiêu bản khác nhau và pha thêm bệnh phẩm nhiều vùng khối u [3], [5].

III. KẾT LUẬN

Năm 2019, Tổ chức y tế thế giới năm đã cập nhật lại hệ thống phân loại **ung thư biểu mô tế bào gan – đường mật kết hợp**, sự hiện diện của các đặc điểm tế bào mầm trong khối u không đủ để chẩn đoán dưới típ mô bệnh học của cHCC-CCA. Ngoài ra, CLC, trước đây được coi là một dưới típ của cHCC-CCA, hiện nay được coi là một dưới típ mô học thuộc nhóm iCCA típ ống nhỏ. cHCC-CCA là một PLC với hình thái mô bệnh học đa dạng, cho đến nay chẩn đoán chủ yếu dựa trên hình ảnh mô bệnh học, có thể nhuộm HMMD để hỗ trợ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Who Classification of Tumours of the Digestive System:** WHO classification of Tumours Editorial Board, IARC, 2019.
2. **Kim T.-H, Kim H, Joo I et al.** (2020). Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma: Changes in the 2019 World Health Organization Histological Classification System and Potential Impact on Imaging-Based Diagnosis. *Korean J Radiol*, 21(10), 1115.
3. **Komuta M and Yeh M.M.** (2020). A Review on the Update of Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*, 40(02), 124–130.
4. **Stavraka C, Rush H and Ross P.** (2018). Combined hepatocellular cholangiocarcinoma (cHCC-CC): an update of genetics, molecular biology, and therapeutic interventions. *JHC*, Volume 6, 11–21.
5. **Beaufrère A, Calderaro J and Paradis V.** (2021). Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. *Journal of Hepatology*, 74(5), 1212–1224.
6. **Brunt E, Aishima S, Clavien P.-A et al.** (2018). cHCC-CCA: Consensus Terminology for Primary Liver Carcinomas With Both Hepatocytic and Cholangiocytic Differentiation. *Hepatology*, 68(1), 113–126.
7. **Zhang H, Yu X, Xu J et al.** (2019). Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An analysis of clinicopathological characteristics after surgery. *Medicine*, 98(38), e17102.
8. **Who Classification of Tumours of the Digestive System:** Bosman F.T, Jafle, Elaine S, Lakhani, Sunil R et al, IARC, 2010, 417.

BIỂU HIỆN PD-L1 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Đỗ Đình Khanh¹, Võ Thành Hên¹, Lưu Khiết Nghi¹,
Huỳnh Thị Cẩm Loan¹, Bùi Huỳnh Quang Minh^{1,2},
Đoàn Thị Phương Thảo³, Nguyễn Sào Trung³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá biểu hiện PD-L1 (Phối tử chết tế bào lập trình - 1) trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày (CTDD) đồng thời đánh giá mối liên quan giữa PD-L1 với các đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Đối tượng: 50 bệnh nhân đã được chẩn đoán CTDD tại Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ năm 2019 đến 2020.

Kết quả: PD-L1 (+) chiếm tỉ lệ 42% các trường hợp CTDD với CPS ≥ 1 . Trong các bệnh nhân PD-L1 dương tính có 28% trường hợp dương tính tế bào u, 26% trường hợp dương tính tế bào viêm. Có mối liên quan duy nhất giữa biểu hiện PD-L1 với biểu hiện Her2 (3+).

Kết luận: PD-L1 (+) chiếm tỉ lệ 42% các trường hợp CTDD với CPS ≥ 1 so với 12% Her2 (3+) và biểu hiện PD-L1 có mối liên quan với Her2 (3+) trong CTDD. Điều này thể hiện bệnh nhân có biểu hiện với Her2 (3+) được hưởng lợi ích từ chiến lược điều trị ức chế điểm kiểm soát

miễn dịch và do đó cần được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng.

Từ khóa: PD-L1, Ung thư biểu mô tuyến bào dạ dày.

SUMMARY

EXPRESSION OF PD-L1 IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

Objectives: The aim of this study was to evaluate the expression of PD-L1 (Programmed cell death-ligand 1) in Gastric Adenocarcinoma (GC) and correlated the results with pathologic characteristics.

Methods: Cross sectional study. Target: 50 patients were diagnosed with Gastric Adenocarcinoma between 2019 and 2020 at the Department of Pathology, Nhan Dan Gia Dinh Hospital.

Results: PD-L1 expression was observed in 42% of the GCs with CPS ≥ 1 . The frequencies of PD-1 expression in tumor-infiltrating lymphocytes and tumor cells were 26% and 28%. PD-L1 expression in GC was only significantly correlated with HER2 overexpression.

Conclusion: PD-L1 expression was observed in 42% of the GCs with CPS ≥ 1 vs 12% of Her2 (3+) and PD-L1 expression in GC was only significantly correlated with HER2 overexpression. This might indicate that HER2 positive patients benefit from immune checkpoint inhibitor therapy and therefore should be included in relevant clinical trials.

Keywords: PD-L1, Gastric Adenocarcinoma.

¹Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

²Bộ môn Giải Phẫu Bệnh – Pháp Y, Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bộ môn Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đình Khanh

Email: khanhdodinh2@gmail.com

Ngày nhận bài: 08.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 03.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là bệnh lý ác tính thường gặp thứ ba trên toàn thế giới và đứng hàng đầu trong các ung thư đường tiêu hóa [6]. Mặc dù tỷ lệ mắc bệnh có giảm trong những thập niên gần đây nhưng cho đến nay ung thư dạ dày vẫn là nguyên nhân thứ hai gây tử vong do ung thư trên toàn cầu. Theo ghi nhận ung thư tại Việt Nam năm 2018, ung thư dạ dày đứng thứ ba sau ung thư gan và phổi ở nam; và đứng thứ tư ở nữ sau ung thư vú, ung thư đại trực tràng và ung thư phổi [6]. Cho đến nay phẫu thuật vẫn giữ vai trò quyết định trong điều trị ung thư dạ dày. Theo hướng dẫn điều trị ung thư dạ dày của Hội Ung thư dạ dày Nhật Bản năm 2010, phẫu thuật triệt căn theo tiêu chuẩn bao gồm cắt ít nhất 2/3 dạ dày kết hợp nạo vét hạch D2. Các nghiên cứu ở nước ta cho thấy đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (ung thư dạ dày tiến triển tại chỗ và ung thư dạ dày đã di căn hạch), thường xuất hiện tái phát, di căn sau phẫu thuật. Mặc dù kỹ thuật phẫu thuật ung thư dạ dày ngày càng tiến bộ, nhưng kết quả sống còn toàn bộ của bệnh nhân ung thư dạ dày thể tiến triển vẫn thấp, tỷ lệ sống còn 5 năm chỉ khoảng 10-40%. Tái phát tại chỗ sau phẫu thuật chiếm 40-90% trường hợp và gần 80% trong số đó tử vong trong 1 năm, đặc biệt tử vong cao nhất ở nhóm ung thư dạ dày tiến triển. Những tiến bộ của y học ở mức độ phân tử không chỉ giúp hiểu biết rõ hơn về cơ chế sinh ung thư dạ dày mà còn cung cấp những phương pháp hỗ trợ chẩn đoán và điều trị hiệu quả đặc biệt đối với những ung thư dạ dày ở giai đoạn trễ. Hiện tại FDA đã chấp thuận việc điều trị bằng Trastuzumab đối với những ung thư dạ dày có HER2 dương tính, tuy nhiên chưa cải thiện đáng kể về tiên lượng và khả năng sống còn cho bệnh nhân.

Thụ thể chết tế bào lập trình -1 (PD-1), thuộc họ CD28, là một thụ thể biểu hiện trên bề mặt của các tế bào T được kích hoạt điều chỉnh sự tăng sinh [8]. PD-L1 (còn được gọi là B7-H1) là phối tử chính của PD-1 và được biểu hiện ở một số tế bào khối u cũng như các tế bào B và tế bào T được kích hoạt, tế bào tua gai, tế bào myeloid và tế bào nội mô. Sự gắn kết của PD-L1 với PD-1 dẫn đến apoptosis hoặc cạn kiệt các tế bào T hoạt hóa, do đó giúp các tế bào khối u thoát khỏi sự giám sát miễn dịch. Dựa trên nền tảng này, phong tỏa con đường PD-1 / PD-L1 bằng kháng thể nhắm mục tiêu (chống lại PD-1 hoặc PD-L1) là một liệu pháp có triển vọng cao và đã gợi ra các phản ứng chống ung thư lâu dài trong các nghiên cứu gần đây.

Cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu về biểu hiện PD-L1 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày được công bố tại Việt Nam. Với những động lực trên, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này mong muốn góp phần tìm hiểu về đặc điểm biểu hiện của PD-L1 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày, giúp cung cấp thêm dữ liệu để các nhà lâm sàng xem xét quyết định điều trị tốt nhất cho bệnh nhân, cải thiện tỷ lệ sống còn và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân, với các mục tiêu sau:

1. Đánh giá sự biểu hiện của PD-L1 trên ung thư biểu mô tuyến dạ dày (CTDD).
2. Xác định mối liên quan giữa các đặc điểm giải phẫu bệnh và biểu hiện của PD-L1 trên ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đã được chẩn đoán CTDD tại Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Nhân Dân

Gia Định từ tháng 01/2019 đến hết tháng 12/2020.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Tất cả các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật đã được xử lý và vùi nén, được chẩn đoán xác định CTDD bằng phương pháp nhuộm HE thường qui, có đầy đủ thông tin.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Ca bệnh không đầy đủ thông tin.
- Bệnh phẩm của bệnh nhân ung thư đa cơ quan.
- Bệnh phẩm của bệnh nhân đã được điều trị trước khi phẫu thuật.
- Bệnh phẩm cố định không đúng kỹ thuật.
- Khối mô vùi nén bị hư hỏng do bảo quản hoặc không còn u để đánh giá.

Phương tiện kỹ thuật

- Nhuộm HMMD các dấu ấn trong nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.
- Kháng thể được sử dụng để nhuộm HMMD xác định biểu hiện của dấu ấn PD-L1 là kháng thể đơn dòng Dako PD-L1 IHC 22C3 pharm Dx assay.

Tiến hành nghiên cứu

- Ghi nhận các thông tin lâm sàng và mô bệnh học (phụ lục phiếu thu thập dữ liệu)
- Tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn PD-L1 trên các tiêu bản nghiên cứu bằng máy nhuộm tự động.

Phương pháp đánh giá hình thái học của ung thư biểu mô tuyến dạ dày

- Việc đánh giá hình thái học sẽ được 2 Bác sĩ có đủ kinh nghiệm và có chứng chỉ hành nghề khảo sát độc lập (phương pháp Kappa). Tiến hành tổng hợp những trường hợp đồng thuận và được kết luận carcinôm tuyến dạ dày sẽ được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả sẽ được phân loại theo WHO 2019 về phân loại carcinôm tuyến dạ dày thành 5 dạng chính và một vài biến thể hiếm gặp.

- Carcinôm tuyến dạ dày dạng ống
- Carcinôm tuyến dạ dày dạng nhú
- Carcinôm tuyến dạ dày dạng nhầy
- Carcinôm tuyến dạ dày dạng kết dính kém (bao gồm dạng tế bào nhẫn)
- Carcinôm tuyến dạ dày dạng hỗn hợp.

Phương pháp đánh giá biểu hiện của PD-L1

- Khảo sát kết quả nhuộm PD-L1 trên kính hiển vi quang học, đánh giá mức độ bắt màu của mô và cho điểm bắt màu PD-L1 theo thang điểm CPS.
- Việc đánh giá kết quả PD-L1 cũng được tiến hành theo phương pháp Kappa độc lập với 2 Bác sĩ đã được đào tạo đầy đủ về đánh giá PD-L1 trên ung thư dạ dày.
- Thang điểm CPS được tính với công thức:

$$CPS = \frac{\text{số lượng tế bào bắt màu nhuộm PD-L1}}{\text{(tổng số tế bào u có thể thấy)}} \times 100$$

- Điểm CPS có giá trị tối đa là 100 và với $CPS \geq 1$ thì được xem là dương tính.
- Không đánh giá ở vùng u hoại tử, thoái hóa. Số lượng tế bào u tối thiểu cần có là 100 tế bào u. Bất kỳ mẫu nào có cường độ nhuộm nền $\geq 1+$ là không đạt yêu cầu.
- Những tế bào bắt màu nhuộm PD-L1 được tính điểm như sau:

○ Tế bào u: chỉ tính những tế bào u dương tính một phần hoặc toàn bộ màng tế bào ở vùng carcinôm tuyến dạ dày xâm lấn với bất kỳ cường độ nào. Không tính những tế bào u không bắt màu, chỉ bắt bào tương hay các tế bào ở vùng u tuyến, nghịch sản, carcinôm tại chỗ.

○ Tế bào miễn dịch: chỉ tính những tế bào viêm đơn nhân (lymphô bào và đại thực bào) nằm bên trong u hay mô đệm xung quanh u

trên cùng quang trường 20x với mô u. Các tế bào miễn dịch có thể dương tính ở màng tế bào và/hoặc bào tương với bất kỳ cường độ nào. Không tính những tế bào viêm đơn nhân ở vùng viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày, u tuyến, nghịch sản hay carcinôm tại chỗ.

Thống kê, xử lý số liệu:

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

Y Đức:

Đề tài đã được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh ngày 16 tháng 4 năm 2020. Số biên bản: 258/HĐĐĐ-ĐHYD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu hiện của PD-L1 trên carcinôm tuyến dạ dày

Tỉ lệ (+) PD-L1 với CPS cut off ≥ 1

Trong 50 trường hợp nghiên cứu, chúng

tôi ghi nhận 21 trường hợp PD-L1 dương tính chiếm tỉ lệ 42%, trong đó điểm CPS dương tính nhỏ nhất 1 và điểm CPS lớn nhất 55. Chúng tôi phân nhóm điểm PD-L1 thành bốn nhóm. Kết quả với điểm PD-L1 < 1 có 29 trường hợp, 17 trường hợp PD-L1 dương tính điểm từ 1 đến 10 điểm, 3 trường hợp PD-L1 từ 10 đến 50 điểm và 1 trường hợp > 50 điểm. Điểm PD-L1 dương tính trung bình: 8,71.

Trong các bệnh nhân PD-L1 dương tính có 28% trường hợp dương tính tế bào u, 26% trường hợp dương tính tế bào viêm và 12% trường hợp dương tính cả tế bào u và tế bào viêm. Tất cả các trường hợp có PD-L1 (+) đều có mức độ u xâm lấn đến cơ và thanh mạc. Đa số các trường hợp trên đã có di căn hạch 19/21 (90,5%) trường hợp. Chúng tôi cũng ghi nhận 11/21 trường hợp PD-L1 có phân độ biệt hóa grade cao.

Bảng 1: Tỉ lệ dương tính PD-L1

Điểm	<1	1-10	10-50	>50
Số cas	29	17	3	1

- Nếu chọn CPS cut off ≥ 5 , chúng tôi chỉ ghi nhận 7 trường hợp với tỉ lệ 14%.

- Chúng tôi nhận thấy có 5/6 (83,3%) trường hợp Her2 dương tính 3(+) cũng có biểu hiện PD-L1 (+). Bốn trong số đó với số điểm đa số trong nhóm 1- >10 điểm (80%), trường hợp còn lại trong nhóm 10- >50 điểm.

Mối liên quan giữa PD-L1 và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Tương quan giữa PD-L1 và tuổi

Nhóm tuổi có PD-L1 dương tính tập trung nhiều nhất 60-69 tuổi. Tuổi nhỏ nhất 49, tuổi lớn nhất 89. Tuổi trung bình $65,05 \pm 10,961$. Phân tích các trường hợp PD-L1 dương và âm so với các nhóm tuổi chúng tôi không tìm thấy mối liên quan đáng kể nào

giữa biểu hiện PD-L1 và tuổi bệnh nhân ($P = 0,338 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và giới tính

Phân bố PD-L1 (+) đối với nam và nữ: Nam chiếm 13/21 (61,9%) trường hợp. Nữ chiếm 8/21 (38,1%). Chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan giữa giới tính với mức độ biểu hiện PD-L1 trong phép kiểm χ^2 ($p=0,793 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và vị trí ung thư

Chúng tôi đã kiểm tra mối quan hệ giữa biểu hiện PD-L1 và vị trí ung thư. Trong số các bệnh nhân ung thư tâm vị và hang vị, số lượng PD-L1 dương tính xấp xỉ 1/3 bệnh nhân trong khi số lượng bệnh nhân có PD-L1 dương tính ở ung thư thân vị cao hơn số

lượng âm tính. Tuy nhiên khi phân tích thống kê không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của biểu hiện PD-L1 giữa các nhóm vị trí u. ($p=0,374 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và kích thước khối u

Mối quan hệ giữa biểu hiện PD-L1 và kích thước khối u được đánh giá trong nghiên cứu cho thấy với u có kích thước dưới 2cm đều không biểu hiện PD-L1 trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm 2-5cm và nhóm trên 5cm. Như vậy khi phân tích chỉ 2 nhóm u lớn hơn và nhỏ hơn 2cm nhận thấy rõ sự khác biệt. Tuy nhiên trong nghiên cứu chúng tôi phân tích 3 nhóm kích thước khối u nên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,312 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và loại mô học

Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hình thái giải phẫu bệnh và biểu hiện PD-L1 trong phép kiểm χ^2 ($p=0,218 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và độ biệt hóa

21 bệnh nhân có PD-L1 dương tính trong đó có 12 bệnh nhân (57,1%) có phân độ grade cao và 9 bệnh nhân có phân độ grade thấp (42,9%), đã được phân tích về mối tương quan giữa biểu hiện PD-L1 và sự biệt

hóa khối u. Không tìm thấy mối liên quan đáng kể nào giữa biểu hiện PD-L1 và sự biệt hóa khối u trong phép kiểm χ^2 ($p=0,547 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và mức độ xâm lấn của khối u

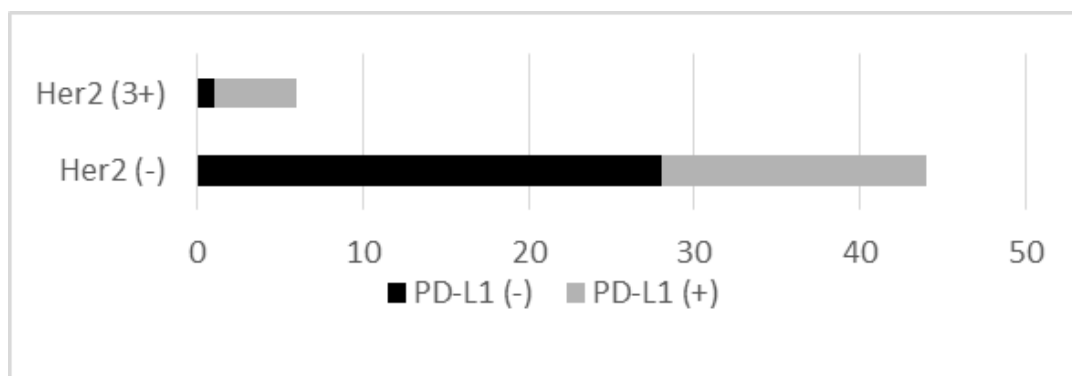
21 bệnh nhân PD-L1 dương tính có 11 bệnh nhân có mức độ u xâm lấn đến cơ và 10 bệnh nhân có u xâm lấn đến thanh mạc. So sánh với nhóm PD-L1 âm tính, chúng tôi không nhận thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biểu hiện PD-L1 và độ xâm lấn của khối u trong phép kiểm χ^2 với độ tin cậy 95% ($p=0,493 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và tình trạng di căn hạch bạch huyết

Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có 18/36 bệnh nhân PD-L1 dương tính có di căn hạch và 3/14 bệnh nhân PD-L1 dương tính không có di căn hạch. Chúng tôi phân tích thấy không có mối liên quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 và tình trạng di căn trong phép kiểm χ^2 ($p=0,066 > 0,05$).

Mối liên quan giữa PD-L1 và Her2

Chúng tôi nhận thấy có 5/6 trường hợp PD-L1 dương trong nhóm Her2 (3+). Khi tiến hành phép kiểm chúng tôi nhận thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng biểu hiện Her2 (3+) và biểu hiện dương tính PD-L1, phép kiểm χ^2 ($p=0,029 < 0,05$).



Hình 1. Biểu đồ biểu hiện mối liên quan giữa PD-L1 và Her2

IV. BÀN LUẬN

Biểu hiện của PD-L1 trên Ung thư biểu mô tuyến dạ dày

Trong 50 trường hợp nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 21 trường hợp PD-L1 dương tính, trong đó điểm CPS nhỏ nhất 1 và điểm CPS lớn nhất 55 với mức độ (+) trên cả tế bào u và tế bào viêm. Với tỉ lệ PD-L1 dương tính 42%. Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ trên cũng tương đồng với các tác giả trong các nghiên cứu khác với số lượng mẫu lớn hơn như Christine Böger et al tháng 3 năm 2016 cho thấy tỉ lệ 30,1%[1]. Xiaoli Ju et al năm 2017 nghiên cứu trên 105 bệnh nhân có PD-L1 dương tính cũng cho tỉ lệ dương tính trên 35% tế bào u và 48 % tế bào miễn dịch [3]. Shenyang Jin et al cũng có kết quả PD-L1 dương tính trên 40,4% trong một nghiên cứu 89 bệnh nhân ung thư dạ dày [2]. Một số nghiên cứu khác nhau ở châu Á cũng cho tỉ lệ PD-L1 dương tính từ 43 đến 63% tùy thuộc vào cách chọn dân số mẫu.

Mối liên quan giữa PD-L1 với các đặc điểm giải phẫu bệnh

Tuy nhiên kết quả chưa ghi nhận được mối liên quan trực tiếp của biểu hiện PD-L1 đến các đặc điểm: tuổi, vị trí ung thư, kích thước khối u, loại mô học (theo WHO 2019), độ biệt hóa, mức độ xâm lấn, tình trạng di căn hạch bạch huyết của khối u.

Sự khác biệt kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu nước ngoài có thể lý giải do sự khác biệt về quần thể nghiên cứu, cỡ mẫu nghiên cứu, vùng địa lý khác nhau, giai đoạn lâm sàng, các đặc điểm giải phẫu bệnh. Do đó, kết quả này sẽ được ghi nhận lại và cần được xác nhận trong các nghiên cứu tiếp theo với các cỡ mẫu dân số

khác nhau.

Mối liên quan giữa PD-L1 với Her2

Chúng tôi nhận thấy có 83,3% trường hợp PD-L1 dương trong nhóm Her2 (+), trong khi chỉ có 36,4% trường hợp PD-L1 dương trong nhóm Her2 (-), và sự khác biệt này có nghĩa thống kê trong phép kiểm χ^2 ($p=0,029 < 0,05$).

Kết quả này không phù hợp với một số nghiên cứu khác vì đa số các nghiên cứu không cho thấy mối liên quan giữa biểu hiện Her2 và PD-L1 [1,3]. Ngược lại trong nghiên cứu của Lei Wang et al còn cho thấy PD-L1 có tỉ lệ dương tính cao hơn trong nhóm có Her2 âm tính (39.0%) so với 24.2% trong nhóm Her2 dương ($P = 0.020$) [7]. Kết quả khác biệt này có thể do đặc trưng về dân số chọn mẫu.

Khi so sánh mức độ biểu hiện Her2 và PD-L1, chúng tôi nhận thấy trong cùng lô nghiên cứu, tỉ lệ dương tính Her2 chỉ 12% so với 42% của PD-L1, tỉ lệ này cũng phù hợp với đa số các nghiên cứu khác [4,3,4,5]. Điều này có ý nghĩa lớn trong việc giúp các nhà lâm sàng hoạch định chiến lược điều trị đối với các trường hợp ung thư dạ dày. Ngày nay khi mà liệu pháp miễn dịch trong ung thư đã và đang ngày càng phát triển, việc phát hiện một tỉ lệ cao dương tính PD-L1 có thể đóng góp cơ hội điều trị xa hơn cho những bệnh nhân ung thư khi mà liệu pháp miễn dịch đã đang đạt được những thành tựu đáng kể trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, melanoma, ung thư niệu mạc bàng quang và ung thư thận.

V. KẾT LUẬN

PD-L1 (+) chiếm tỉ lệ 42% các trường

hợp CTDD với CPS ≥ 1 so với 12% Her2 (3+) đồng thời biểu hiện PD-L1 có mối liên quan với Her2 (3+) trong CTDD, tiếp tục phát triển các nghiên cứu mang tính quy mô lớn hơn, phối hợp với lâm sàng điều trị đánh giá sự đáp ứng với liệu pháp miễn dịch nhắm vào con đường dẫn truyền tín hiệu PD-1/PD-L1 ở những bệnh nhân ung thư dạ dày có PD-L1 dương tính. Điều này thể hiện bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 (+) với nhóm Her2 (3+) cũng được hưởng lợi ích từ chiến lược điều trị ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và do đó cần được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Böger C et al.** (2016) "PD-L1 is an independent prognostic predictor in gastric cancer of Western patients". *Oncotarget* Volume 7 issue 17: 24269-24282
2. **Jin S et al.** (2017) "The PD-1, PD-L1 expression and CD3+ T cell infiltration in relation to outcome in advanced gastric signet-ring cell carcinoma, representing a potential biomarker for immunotherapy". *Oncotarget* Volume 8 issue 24: 1-13
3. **Ju X et al.** (2017) "Predictive relevance of PD-L1 expression with pre-existing TILs in gastric cancer". *Oncotarget* Volume 8 issue 59 : 99372-99381
4. **Kim KJ et al.** (2017) "Combined prognostic effect of PD-L1 expression and immunoscore in microsatellite-unstable advanced gastric cancers". *Oncotarget* Volume 8 issue 35: 58887-58902
5. **Morihiro T et al.** (2019) "PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer". *Scientific Reports*. Volume 9: 1-9
6. **Sung H et al.** (2018) "International Agency for Research in cancer". *Globocan 2018*, World Health Organization: 1900-1950.
7. **Wang L et al.** (2018) "Programmed death-ligand 1 expression in gastric cancer: correlation with mismatch repair deficiency and HER2- negative status". *Cancer Medicine*: 2612-2620
8. **Zou W., Wolchok J. D., Chen L.** (2016) "PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations". *Sci Transl Med* 8: 324:328.

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH TÂN SINH CHẾ NHẦY RUỘT THỪA (LAMN, HAMN, MACA)

Lê Minh Huy¹, Dương Huỳnh Trà My²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Quá trình diễn tiến và tiên lượng của các tổn thương chế nhầy ruột thừa được quyết định bởi phân nhóm mô học của chúng. Các tân sinh chế nhầy ruột thừa (LAMN, HAMN, carcinôm tuyến chế nhầy) có thể gây thủng, dẫn đến sự tiến triển lan rộng vào khoang phúc mạc, lắng đọng cả dịch nhầy và tế bào tân sinh, gây ra một hội chứng lâm sàng được gọi là giả nhầy phúc mạc (PMP); chiếm tỷ lệ hơn 90% nguồn gốc PMP. Do đó, việc phân loại các tổn thương chế nhầy ruột thừa dựa vào đặc điểm hình thái mô bệnh học và phân giai đoạn của các tổn thương này được thảo luận trước, từ đó có các hướng điều trị, theo dõi và tiên lượng bệnh khác nhau. Tại Việt Nam, việc nghiên cứu về các tổn thương chế nhầy ruột thừa về mặt Giải phẫu bệnh, nhất là theo phân loại mới của Tổ chức Y Tế Thế giới năm 2019 còn khá mới mẻ, không chỉ có ý nghĩa khoa học mà còn có ý nghĩa thực tiễn, trong việc chẩn đoán, giúp ích cho việc điều trị, tiên lượng và theo dõi bệnh nhân.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm giải phẫu bệnh của các tổn thương chế nhầy ruột thừa theo phân loại mới của Tổ chức Y Tế Thế giới năm 2019.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Thu thập các tiêu bản và đánh giá lại đặc điểm mô bệnh học, đưa ra chẩn đoán theo phân loại mới của Tổ chức Y Tế Thế giới năm 2019.

Kết quả: Nghiên cứu tiến hành trên 109 trường hợp tổn thương chế nhầy ruột thừa. Tổn thương chế nhầy tân sinh chiếm tỉ lệ 85,3% (93/109). Trong các tổn thương chế nhầy do tân sinh: LAMN chiếm 69,9% (65/93); HAMN chiếm 10,8% (10/93); carcinôm tuyến chế nhầy ruột thừa chiếm 5,4% (5/93). Các đặc điểm về chất nhuộm sắc, tỉ lệ nhân/ bào tương, và tần suất hiện diện của hạt nhân khác biệt đáng kể giữa hai nhóm AMN và tổn thương răng cưa. Các đặc điểm hình thái tế bào khác như sự sắp xếp tế bào u, hình dạng tế bào u, phân bào và hoại tử tế bào có khuynh hướng giống nhau giữa hai nhóm tổn thương. Tổn thương nhóm AMN (LAMN, HAMN, MACA) có thể lan rộng tổn thương đến các lớp khác nhau của thành ruột, và cả bên ngoài ruột thừa, như phúc mạc và các cơ quan lân cận. Ngược lại, các tổn thương tân sinh khác (tổn thương răng cưa) thường đặc trưng duy trì cấu trúc niêm mạc, không gây mất lớp cơ niêm và mô đệm niêm mạc.

Kết luận: Chẩn đoán các tổn thương chế nhầy ruột thừa dựa trên các đặc điểm tế bào, cấu trúc sắp xếp và các đặc điểm tổn thương khác như mức độ lan rộng, đặc điểm chất nhầy...giúp giải quyết nhiều nhầm lẫn xung quanh chẩn đoán cho các tổn thương chế nhầy ruột thừa.

Từ khóa: tân sinh chế nhầy ruột thừa, LAMN, HAMN, PMP

¹Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh Đại học Y được Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Giải phẫu bệnh BV Lê Văn Thịnh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy

Email: leminhhuy@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 03.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

SUMMARY**APPENDICEAL MUCINOUS NEOPLASM (LAMN, HAMN, MACA): HISTOPATHOLOGICAL FEATURES**

Background: The biological behavior of appendiceal mucinous lesions is determined by their histological subtype. Appendiceal mucinous neoplasms (LAMN, HAMN, mucinous adenocarcinoma) can cause perforation, leading to extensive progression into the peritoneal cavity, deposition of both mucus and neoplastic cells, causing a syndrome clinically known as pseudomucinous peritoneal (PMP); accounts for more than 90% of PMP origin. Therefore, the classification of appendiceal mucinous lesions based on the morphological and histopathological characteristics and the staging of these lesions is discussed in advance, from which there are directions for treatment, monitoring and prognosis of the disease. difference. In Vietnam, the study of appendiceal mucinous lesions in terms of pathology, especially according to the new classification of the World Health Organization in 2019 is still quite new, not only has scientific significance but also has practical significance, in diagnosis, helps in the treatment, prognosis and monitoring of patients.

Objectives: To evaluate the pathological characteristics of appendiceal mucinous lesions according to the new classification of the World Health Organization in 2019.

Methods: Retrospective. Collect specimens and re-evaluate histopathological characteristics, make a diagnosis according to the new classification of the World Health Organization in 2019.

Results: The study was conducted on 109 cases of mucosal lesions of the appendix. Neoplastic mucosal lesions accounted for 85.3% (93/109). In neoplastic mucosal lesions: LAMN

accounted for 69.9% (65/93); HAMN accounted for 10.8% (10/93); appendiceal mucinous adenocarcinoma accounted for 5.4% (5/93). The chromatin characteristics, nucleus/cytoplasmic ratio, and frequency of nuclear presence were significantly different between the two groups of AMN and serrated lesions. Other cytomorphological features such as tumor cell arrangement, tumor cell shape, mitosis and cell necrosis tended to be similar between the two groups of lesions. Lesions of the AMN group (LAMN, HAMN, MACA) can extend to different layers of the intestinal wall and outside the appendix, such as the peritoneum and adjacent organs. In contrast, other neoplastic lesions (serrated lesions) are typically characterized by maintenance of mucosal structure, without loss of mucosal muscle and stroma.

Conclusion: Diagnosis of appendiceal mucinous lesions based on cellular characteristics, arrangement structure and other lesion characteristics such as extent of spread, mucus characteristics, etc., helps to resolve many confusions around the diagnosis for mucinous lesions of the appendix.

Keywords: appendiceal mucinous injury, LAMN, HAMN, PMP

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các tổn thương chế nhầy ruột thừa thuộc nhóm bệnh hiếm gặp, hiện diện trong khoảng 0,2-0,7% tất cả mẫu bệnh phẩm phẫu thuật cắt ruột thừa và chiếm tỷ lệ 8% các u ở ruột thừa. Các tổn thương chế nhầy ruột thừa được phân loại theo mô học là tổn thương biểu mô không tân sinh (bọc nhầy) hoặc tân sinh, và nhóm tân sinh được phân chia sâu hơn theo mô học [5], [6]. Vào năm 2012, tại Hội nghị Thế giới, Hội Ung thư bề mặt phúc mạc Quốc tế (PSOGI) đã bàn luận về vấn đề

này, và kết quả đưa ra một phân loại đồng thuận (vào năm 2016) giúp giải quyết nhiều nhầm lẫn xung quanh thuật ngữ chẩn đoán cho các tổn thương chế nhầy ruột thừa tân sinh [1], [6]. Vào năm 2019, trong phiên bản thứ năm, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã cập nhật một số thay đổi trong chẩn đoán và phân loại các tổn thương chế nhầy ruột thừa so với phiên bản năm 2010 [2], [3]. Các hệ thống phân loại mô bệnh học hiện tại đối với các tổn thương tân sinh bao gồm cả các biến thể mô học của biểu mô tổn thương và hình thái tổn thương trong thành ruột [3], [5].

Quá trình diễn tiến và tiên lượng của các tổn thương chế nhầy ruột thừa được quyết định bởi phân nhóm mô học của chúng [5]. Các tân sinh chế nhầy ruột thừa (LAMN, HAMN, carcinôm tuyến chế nhầy) có thể gây thủng, dẫn đến sự tiến triển lan rộng vào khoang phúc mạc, lắng đọng cả dịch nhầy và tế bào tân sinh, gây ra một hội chứng lâm sàng được gọi là giả nhầy phúc mạc (PMP); chiếm tỷ lệ hơn 90% nguồn gốc PMP [6]. Do đó, việc phân loại các tổn thương chế nhầy ruột thừa dựa vào đặc điểm hình thái mô bệnh học và phân giai đoạn của các tổn thương này được thảo luận trước, từ đó có các hướng điều trị, theo dõi và tiên lượng bệnh khác nhau. Trên thế giới, trong vài năm gần đây đã có các công trình nghiên cứu về đặc điểm Giải phẫu bệnh của các tổn thương này, nhưng phần lớn nghiên cứu là báo cáo ca hay báo cáo vài ca, ít nghiên cứu có cỡ mẫu lớn [1], [7]. Tại Việt Nam, việc nghiên cứu về các tổn thương chế nhầy ruột thừa về mặt Giải phẫu bệnh, nhất là theo phân loại mới của Tổ chức Y Tế Thế giới năm 2019 còn khá mới mẻ, không chỉ có ý nghĩa khoa học mà còn có ý nghĩa thực tiễn, trong việc chẩn đoán, giúp ích cho việc điều trị, tiên lượng và theo dõi bệnh nhân. Nghiên cứu các

tổn thương chế nhầy ruột thừa với mục tiêu sau: Đánh giá đặc điểm giải phẫu bệnh của các tổn thương tân sinh (LAMN, HAMN, MACA) chế nhầy ruột thừa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu bao gồm 109 trường hợp có kết quả Giải phẫu bệnh nằm trong nhóm tổn thương chế nhầy ruột thừa tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/01/2017 đến 31/03/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: các trường hợp có kết quả Giải phẫu bệnh nằm trong nhóm tổn thương chế nhầy ruột thừa, không trải qua hóa trị trước mổ, không có ung thư khác.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không còn tiêu bản tế bào học.

2.3. Phương pháp tiến hành

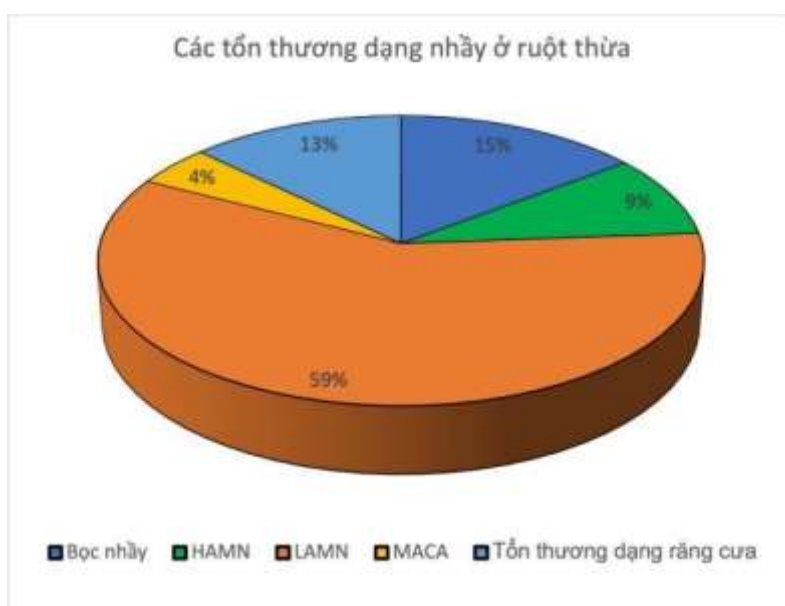
Đánh giá lại các đặc điểm mô bệnh học trên tiêu bản mô học theo phân loại mới của Tổ chức Y Tế Thế giới năm 2019.

Y Đức: được hội đồng y đức thông qua, Số 686/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 12 tháng 10 năm 2019.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỉ lệ của các loại tổn thương

Nghiên cứu này cho thấy tổn thương chế nhầy do tân sinh chiếm tỉ lệ 85,3% (93/109). Trong đó, LAMN chiếm 69,9% (65/93); HAMN chiếm 10,8% (10/93); carcinôm tuyến chế nhầy ruột thừa chiếm 5,4% (5/93); còn lại là các tổn thương tân sinh khác như polyp tăng sản, tổn thương răng cưa (13/93).



Biểu đồ 1: Biểu đồ phân bố tỉ lệ của các tổn thương chế nhầy ruột thừa

Tân sinh chế nhầy ruột thừa độ thấp (LAMN): Trong nghiên cứu, tất cả các trường hợp đều có biểu mô lót và có thể quan sát tốt để đánh giá các đặc điểm quan trọng cho chẩn đoán. Gần như toàn bộ LAMN có biểu mô chế nhầy đặc trưng, chiếm 98,5% (64/65), và tỉ lệ của các dạng lần lượt là: lượn sóng 87,7% (57/65), phân nhánh 29,2% (19/65), phẳng 41,5% (27/65); chỉ có 1 trường hợp biểu mô có dạng răng cưa. Đa số các ca đều có hiện tượng xóa các lớp thành ruột thừa 95,4% (62/65). Khoảng gần một nửa trường hợp quan sát thấy sự xâm nhập kiểu bờ đầy 46,2% (30/65), còn lại không thấy. Các đặc điểm khác phần lớn trường hợp có hiện tượng xơ hóa thành ruột 90,8% (59/65), ít hơn là vôi hóa 36,9% (24/65) và hyalin hóa 35,4% (23/65).

Về đặc điểm tế bào, đa số có cách sắp xếp giả tầng 76,9% (50/65), ít gặp hơn là kiểu một hàng, phân cực 23,1% (15/65). Tế bào có nhân hình trụ chiếm tỉ lệ cao nhất 87,7% (57/65), kế tiếp là nhân tròn nhỏ 10,8% (7/65), chỉ có 1 trường hợp nhân lớn; chất nhuộm sắc thường có dạng hạt mịn 73,8% (48/65); tỉ lệ N/C tăng trên 54 trường

hợp (83,1%); phần lớn hạt nhân không rõ 75,4% (49/65), còn lại có hạt nhân nhỏ. Quan sát thấy phân bào điển hình trong 51 trường hợp (78,5%), còn lại không thấy, và không có trường hợp nào có phân bào không điển hình. Hiện tượng hoại tử tế bào tìm thấy trong 18 trường hợp (27,7%).

Trong hầu hết các ca, tổn thương giới hạn ở ruột thừa và lan rộng đến các lớp của thành ruột, nhiều nhất là lớp cơ 33,8% (22/65), tiếp đến là mô liên kết dưới thanh mạc và/ hoặc thanh mạc 23,1% (15/65), có 3 trường hợp tổn thương lan sang manh tràng (4,6%), và có 1 trường hợp tổn thương lan đến phúc mạc gây giả nhầy phúc mạc (PMP) với chất nhầy có tế bào biệt hóa rõ.

Tân sinh chế nhầy ruột thừa độ cao (HAMN): Trong 10 trường hợp quan sát được, lớp biểu mô lót có dạng biểu mô chế nhầy độ cao có 6 trường hợp (60%) (5 trường hợp dạng sàng, 1 trường hợp dạng vi nhú), còn lại 4 trường hợp có biểu mô chế nhầy độ thấp (40%) (cả 4 đều có dạng lượn sóng, 2 trường hợp dạng phẳng, 1 trường hợp dạng phân nhánh). Tất cả đều có hiện tượng xóa các lớp thành ruột thừa. Phần lớn ghi nhận sự

xâm nhập kiểu bờ đầy (9/10), 1 trường hợp không quan sát thấy sự xâm nhập. Các ca đều có hiện tượng xơ hóa (10/10), một nửa có hyalin hóa (5/10), có 3 trường hợp kèm theo vôi hóa (3/10). Đa số các ca (8/10) tổn thương giới hạn ở ruột thừa và lan đến các lớp sâu của thành ruột thừa như lớp mô liên kết dưới thanh mạc và/ hoặc thanh mạc (6/10), lớp cơ (2/10); có 1 trường hợp tổn thương lan qua manh tràng; 1 trường hợp HAMN gây giả nhầy phúc mạc với chất nhầy không có tế bào u. Có 6 trường hợp gây thoát chất nhầy (chất nhầy thoát ra cả trong và ngoài ruột thừa, bao gồm 1 trường hợp lan đến manh tràng, nhưng không gây PMP), và đều là chất nhầy không có tế bào u; 4 trường hợp còn lại không có thoát chất nhầy.

Nghiên cứu này cũng ghi nhận các đặc điểm về tế bào của HAMN: sắp xếp chồng chất (10/10); nhân tế bào hình trụ (5/10) hoặc nhân lớn, đa dạng (5/10); nhân bong chiếm đa số (8/10), còn lại chất nhiễm sắc hạt mịn (2/10); các ca đều tăng tỉ lệ nhân/ bào tương; hạt nhân thường nhỏ (6/10) hay ít hơn là hạt nhân lớn (2/10), hoặc không rõ (2/10). Phần lớn có phân bào điển hình (9/10), có 1 trường hợp hiện diện phân bào không điển hình. Có 7 trường hợp quan sát thấy hiện tượng hoại tử tế bào.

Trong 10 trường hợp của mẫu nghiên cứu, phần lớn (8/10) các ca tổn thương giới hạn ở ruột thừa và lan đến các lớp sâu của thành ruột thừa như lớp mô liên kết dưới thanh mạc và/ hoặc thanh mạc (6/10), lớp cơ (2/10); có 1 trường hợp tổn thương lan qua manh tràng; 1 trường hợp HAMN gây giả nhầy phúc mạc với chất nhầy không có tế bào u. Có 6 trường hợp gây thoát chất nhầy (chất nhầy thoát ra cả trong và ngoài ruột thừa, bao gồm 1 trường hợp lan đến manh tràng, nhưng không gây PMP), và đều là chất

nhầy không có tế bào u; 4 trường hợp còn lại không có thoát chất nhầy.

Trong nghiên cứu còn ghi nhận có 2 trường hợp tổn thương còn hiện diện ở rìa diện cắt (2/10), còn lại là không có (3/10) hoặc không xác định được (5/10). Có 2 trường hợp được khảo sát hạch vùng ghi nhận không di căn. Một nửa số ca có kèm theo viêm cấp hoặc bán cấp (5/10), và nửa còn lại kèm theo viêm mạn tính (5/10).

Carcinôm tuyến chế nhầy ruột thừa (MACA): Trong 5 trường hợp carcinôm tuyến chế nhầy ruột thừa được quan sát, đa số (3/5) có biểu mô chế nhầy độ cao (dạng sàng hiện diện trong 2 trường hợp, dạng vùi nhú hiện diện trong 3 trường hợp), 2 trường hợp còn lại lớp biểu mô có hiện diện thành phần tế bào nhẵn, các đám tế bào kém biệt hóa. Tất cả các ca đều gây xóa các lớp thành ruột và biểu hiện sự xâm nhập kiểu thâm nhiễm; thường có xơ hóa (4/5), hyalin hóa (3/5), vôi hóa (2/5). Cả 5 trường hợp quan sát tổn thương đều còn giới hạn ở ruột thừa, nhưng lan đến các lớp sâu của thành ruột: mô liên kết dưới thanh mạc và/ hoặc thanh mạc (3/5), lớp cơ (2/5). Tất cả đều thâm nhiễm và gây thoát chất nhầy có tế bào u (chất nhầy thoát ra cả trong và ngoài ruột thừa, nhưng không gây PMP), 4 trường hợp chất nhầy giàu tế bào u, 1 trường hợp chất nhầy nghèo tế bào u. Về độ mô học của tế bào trong chất nhầy, 3 trường hợp là carcinôm xâm nhập, 2 trường hợp có thành phần tế bào nhẵn.

Về các tổn thương kèm theo ở ruột thừa, đa số các tổn thương kèm theo là viêm ruột thừa mạn (42/75 trường hợp), trong khi các tổn thương ở nhóm tổn thương tân sinh khác chủ yếu là tình trạng viêm ruột thừa cấp/bán cấp (8/13 trường hợp). Tuy nhiên cũng có nhiều ca (20/75 trường hợp) các u nhóm AMN (LAMN, HAMN, MACA) kèm theo viêm ruột thừa cấp/bán cấp. Sự phân bố các

tổn thương kèm theo ở hai nhóm u khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định χ^2 , $p = 0,007$).

Nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan giữa có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm LAMN, HAMN, MACA với đặc điểm về chất nhầy (kiểm định χ^2 , $p < 0,001$) và với độ mô học của tế bào u trong chất nhầy (kiểm định χ^2 , $p = 0,007$) ở ruột thừa (chất nhầy không nằm trong lòng ruột thừa), đặc điểm chất nhầy ở phúc mạc (PMP) (kiểm định χ^2 , $p < 0,001$), tổn thương kèm theo ở ruột thừa (kiểm định χ^2 , $p = 0,017$). Hầu hết LAMN và HAMN không có nhầy thoát ra hoặc không có tế bào trong chất nhầy ở ruột thừa (60/65 trường hợp và 10/10 trường hợp), ngược lại tất cả các MACA đều có tế bào vùng này, đa số chứa nhiều tế bào u (4/5 trường hợp). Tuy nhiên cũng có vài trường hợp LAMN có tế bào trong chất nhầy ruột thừa (5/65 trường hợp) nhưng các tế bào này đều cho nghịch sản độ thấp. Trong các trường hợp MACA, 3 trường hợp có tế bào carcinôm xâm nhập ở vùng chất nhầy và 2 trường hợp có tế bào nhẵn trong chất nhầy.

IV. BÀN LUẬN

Các kết quả này có một số nét tương đồng với các nghiên cứu của thế giới: LAMN là tổn thương chế nhầy thường gặp nhất.

LAMN có thể có nhiều dạng. Hình thái kinh điển là sự thay thế niêm mạc ruột thừa bình thường bằng sự tăng sinh biểu mô chế nhầy, phân nhánh mảnh. Các khối u khác có thể cho thấy dạng nhấp nhô như làn sóng hay vỏ sò, với tế bào biểu mô hình trụ, nhân xếp giả tầng, phát triển trên nền mô đệm sợi dưới niêm mạc. Một số trường hợp được đặc trưng bởi một lớp biểu mô chế nhầy mỏng đi hay phẳng dẹt. Biểu mô tân sinh trong LAMN có mô học độ thấp. Tế bào biểu mô có nhân

nhỏ, đậm màu, hướng về đáy, tương đối đồng dạng. Hạt nhân không rõ. Bào tương tế bào thường chứa nhiều chất nhầy dẫn đến tỉ lệ nhân/ bào tương thấp. Hầu hết tế bào có đặc điểm gợi nhớ đến nghịch sản độ thấp quy ước ở đại-trực tràng, như nhân lớn nhẹ và tăng sắc; nhưng tế bào vẫn giữ được cực tính và hoạt động phân bào ít hay không rõ ràng. Dù biểu mô có thể có cấu trúc phân nhánh, lượn sóng hay phẳng; thì tế bào nhìn chung thường sắp xếp một lớp [2], [5].

HAMN là tân sinh chế nhầy không có biểu hiện xâm lấn kiểu thâm nhiễm nhưng có nghịch sản độ cao được đặc trưng bởi những thay đổi như: tăng trưởng dạng sàng, tế bào mất phân cực với nhân xếp tầng hết chiều dày lớp biểu mô, nhân lớn, tăng sắc rõ rệt hoặc nhân bong, có hạt nhân rõ và phân bào nhiều hay phân bào không điển hình. Những thay đổi trong thành ruột thừa giống như trong LAMN, bao gồm xơ hóa dưới lớp biểu mô, một bờ viền đầy rộng, xâm lấn kiểu bờ đầy, vỡ ruột thừa và gieo rắc phúc mạc [4], [5].

Carcinôm tuyến ruột thừa là các tân sinh tuyến ác tính đặc trưng bởi sự xâm lấn kiểu thâm nhiễm. Carcinôm tuyến chế nhầy là một loại trong số đó với các tuyến xâm lấn chứa tế bào không điển hình độ cao và chất nhầy ngoại bào chiếm $> 50\%$ thể tích khối u [5].

Về sự lan rộng của tổn thương, tổn thương nhóm AMN (LAMN, HAMN, MACA) có thể lan rộng tổn thương đến các lớp khác nhau của thành ruột, và cả bên ngoài ruột thừa, như phúc mạc và các cơ quan lân cận. Ngược lại, các tổn thương tân sinh khác (tổn thương răng cưa) thường đặc trưng duy trì cấu trúc niêm mạc, không gây mất lớp cơ niêm và mô đệm niêm mạc. Đây cũng là đặc điểm có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận đặc điểm tổn thương kèm có sự khác biệt có ý

ngiã giữa hai nhóm, nhưng đặc điểm này hiện trong các y văn chưa được đề cập một cách cụ thể [5], [6].

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán và phân loại các tổn thương chế nhầy ruột thừa theo phân loại Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), phiên bản thứ năm, vào năm 2019 có một số thay đổi trong chẩn đoán và phân loại các tổn thương chế nhầy ruột thừa so với phiên bản năm 2010. Việc chẩn đoán và phân loại chính xác, thống nhất các tổn thương chế nhầy ruột thừa dựa vào đặc điểm hình thái mô bệnh học giúp các bác sĩ lâm sàng có các hướng điều trị, theo dõi và tiên lượng cho từng bệnh nhân khác nhau.

Chẩn đoán các tổn thương chế nhầy ruột thừa dựa trên các đặc điểm tế bào, cấu trúc sắp xếp và các đặc điểm tổn thương khác như mức độ lan rộng, đặc điểm chất nhầy,... giúp giải quyết nhiều nhầm lẫn xung quanh chẩn đoán cho các tổn thương chế nhầy ruột thừa.

LAMN là tổn thương chế nhầy thường gặp nhất. Tổn thương nhóm AMN (LAMN, HAMN, MACA) có thể lan rộng tổn thương đến các lớp khác nhau của thành ruột, và cả bên ngoài ruột thừa, như phúc mạc và các cơ quan lân cận. Ngược lại, các tổn thương tân sinh khác (tổn thương răng cưa) thường đặc trưng duy trì cấu trúc niêm mạc, không gây mất lớp cơ niêm và mô đệm niêm mạc.

LỜI CẢM ƠN:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 135/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/10/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carr N. J., Bibeau F., Bradley R. F., Dartigues P., Feakins R. M., Geisinger K. R., Gui X., Isaac S., Milione M., Misdraji J., Pai R. K., Rodriguez-Justo M., Sobin L. H., van Velthuysen M. F., Yantiss R. K. (2017), "The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei", *Histopathology*, 71 (6), 847-858.
2. Koç C., Akbulut S., Akathı A. N., Türkmen Şamdancı E., Tuncer A., Yılmaz S. (2020), "Nomenclature of appendiceal mucinous lesions according to the 2019 WHO Classification of Tumors of the Digestive System", *Türk J Gastroenterol*, 31 (9), 649-657.
3. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA and the WHO Classification of Tumours Editorial Board WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019), WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, World Health Organization, Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, .
4. Nutu O. A., Marcacuzco Quinto A. A., Manrique Municio A., Justo Alonso I., Calvo Pulido J., García-Conde M., Cambra Molero F., Jiménez Romero L. C. (2017), "Mucinous appendiceal neoplasms: Incidence, diagnosis and surgical treatment", *Cir Esp*, 95 (6), 321-327.
5. Overman M. J., Compton C. C., Raghav K., Lambert L. A. (2020), "Appendiceal mucinous lesions", .
6. Svrcek Magali (2017), "Mucosele, Appendix", Springer International Publishing, Cham, 523-528.
7. Yang J. M., Zhang W. H., Yang D. D., Jiang H., Yu L., Gao F. (2019), "Giant low-grade appendiceal mucinous neoplasm: A case report", *World J Clin Cases*, 7 (13), 1726-1731.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA KIỂU GEN HBV VÀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC CÓ Ý NGHĨA TIÊN LƯỢNG TRONG CARCINÔM TẾ BÀO GAN

Hồ Tấn Phát¹, Nguyễn Đức Duy⁵, Hoàng Văn Thịnh¹,
Nguyễn Đình Song Huy¹, Phạm Hùng Vân^{3,4}, Nguyễn Tiến Thịnh²

TÓM TẮT

Giới thiệu: Các nghiên cứu trước đây về tác động của kiểu gen vi rút viêm gan B (HBV) đến đặc điểm mô bệnh học còn ít. Ngoài ra, có hay không ảnh hưởng của kiểu gen HBV đến tiên lượng bệnh nhân carcinôm tế bào gan (HCC) cũng chưa rõ ràng.

Mục tiêu: Xác định các phân nhóm mô học HCC ở bệnh nhân nhiễm HBV và mối liên hệ với một số đặc điểm mô bệnh học; khảo sát mối liên quan giữa kiểu gen HBV và các đặc điểm mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng trong carcinôm tế bào gan

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, cắt ngang mô tả trên 107 bệnh nhân nhiễm HBV kiểu gen B và C được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) bằng mô bệnh học sau phẫu thuật cắt khối u gan tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 10/2018-04/2019.

Kết quả: Trong các dưới nhóm của HCC, thường gặp nhất là HCC dạng thông thường (78,5%), tiếp đó là HCC dạng bề lớn (10,3%),

dạng tế bào sáng (8,4%) và dạng viêm gan thoái hóa mỡ (2,8%). HCC dạng bề lớn có tỷ lệ xâm nhập mạch máu và số lượng phân bào cao hơn các nhóm còn lại. Không có sự khác biệt về các đặc điểm dạng mô học, độ biệt hóa, hoại tử u, xâm nhập mạch máu và số lượng phân bào giữa 2 nhóm bệnh có kiểu gen khác nhau.

Kết luận: HCC dạng bề lớn có các đặc điểm mô bệnh học với tiên lượng xấu hơn các nhóm khác. Kiểu gen HBV không ảnh hưởng đến các đặc điểm mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng trong carcinôm bào gan.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan, vi rút viêm gan B, giải phẫu bệnh

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN HBV GENOTYPE AND PROGNOSTIC HISTOLOGICAL FEATURES IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Background: Previous studies on the impact of hepatitis B virus (HBV) genotype on histopathological characteristics are few. In addition, the effect of the HBV genotype on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) is unclear.

Aim: Determining the proportion of HCC subtypes in HBV-infected patients and their relationship with some histopathological characteristics. To investigate the correlation between HBV genotype and prognostic histopathological features in hepatocellular carcinoma.

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

³Đại học Y Khoa Phan Châu Trinh

⁴Nam Khoa Biotek

⁵Bệnh viện TWQĐ 108

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Tấn Phát

Email: bsphatbvcr@gmail.com

Ngày nhận bài: 05.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

Patients and methods: Prospective and descriptive cross-sectional study of 107 HCC patients who were infected with HBV genotypes B and C, which were histologically diagnosed following hepatic resection at Cho Ray hospital from October 2018 to April 2019.

Results: In the subtypes of HCC, the most common type of HCC is conventional HCC (78.5%), followed by macrotrabecular HCC (10.3%), clear cell HCC (8.4%), and steatohepatitis type. (2.8%). Macrotrabecular HCC has a higher rate of vascular invasion and mitotic figure than other groups. Among HBV genotypes, genotype C1 was found in 42.1%, and genotype B4 was found in 57.9% of patients. There was no difference in histological characteristics, differentiation, tumor necrosis, vascular invasion, and mitotic figure between the two groups.

Conclusions: Large trabecular HCC has histopathological features with a worse prognosis than other groups. HBV genotype did not affect the prognostic histological features of HCC

Keywords: Hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, pathology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới hiện nay với tỷ lệ xuất hiện ngày càng gia tăng ở nhiều quốc gia, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 20% trên tổng số khoảng 350 đến 400 triệu người nhiễm HBV mạn tính trên toàn thế giới và đa số các trường hợp là carcinôm tế bào gan (HCC). Bảng phân loại mô bệnh học của HCC trải qua nhiều thời kỳ, và mới nhất là bảng phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2019, với cập nhật đáng kể là đưa ra các phân nhóm HCC, bệnh cạnh HCC dạng thông thường. Các phân nhóm này ngoài sự khác nhau về đặc điểm mô bệnh

học, còn có sự khác biệt về đặc điểm đột biến gen và tiên lượng⁵.

Ở các nước châu Á, nguyên nhân hàng đầu của HCC là do nhiễm HBV. Hiện tại đã xác định được 10 kiểu gen của HBV ký hiệu từ A-J và các kiểu gen phân bố khác nhau tùy theo vùng địa lý. Ở châu Á, các kiểu gen thường gặp nhất là B và C. Các nghiên cứu đều cho thấy rằng bệnh nhân nhiễm kiểu gen C có nguy cơ cao hơn dẫn đến HCC so với kiểu gen B, tuy nhiên ảnh hưởng của kiểu gen HBV đến tiên lượng bệnh lại chưa rõ ràng^{2,8}.

Vì vậy, chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này nhằm: (1) Xác định tỷ lệ các biến thể HCC ở bệnh nhân nhiễm HBV và mối liên hệ với một số đặc điểm mô bệnh học và (2) Khảo sát sự ảnh hưởng của kiểu gen HBV đến một số đặc điểm mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng trong HCC.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

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

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án
- Có đầy đủ khối nén lưu trữ

Tiêu chuẩn loại trừ

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

Phương pháp nghiên cứu

Tiến cứu, cắt ngang mô tả

Cách tiến hành

Lựa chọn các bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn chọn mẫu và có anti-HCV âm tính đồng thời với HBsAg dương tính trong huyết thanh hoặc HBV DNA dương tính trong mô

gan và kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật cắt khối u gan là HCC (các trường hợp u biệt hóa kém sẽ được xác nhận lại bằng hóa mô miễn dịch Glypican-3 và AFP cho kết quả dương tính). Mẫu bệnh phẩm được gửi xuống khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy, phần gan mang u được lấy để chẩn đoán mô bệnh học, đồng thời lựa chọn 1 khối nền có u mang đi khảo sát kiểu gen của HBV.

Các biến số nghiên cứu chính

Xác định độ biệt hóa của u, phân nhóm biến thể u theo bảng phân loại WHO 2019⁵.

Số lượng phân bào được đếm trên 10 quang trường lớn, đặc điểm xâm nhập mạch và hoại tử u được ghi nhận nếu có ít nhất 1 vị trí có xâm nhập mạch hoặc hoại tử trong u.

Kiểu gen HBV được ghi nhận thông qua phân tích di truyền toàn bộ chiều dài bộ gen (full-length) bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger tại phòng xét nghiệm Nam Khoa Biotek. Kết quả giải trình tự gen được sử dụng để xác định kiểu gen HBV dựa trên cơ

sở tham chiếu với trình tự chuẩn của kiểu gen HBV trong ngân hàng gen (Genbank).

Dữ liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel, phiên bản 15.21.1. Dữ liệu mã hóa được xử lý tiếp bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 14.

Đạo đức trong nghiên cứu

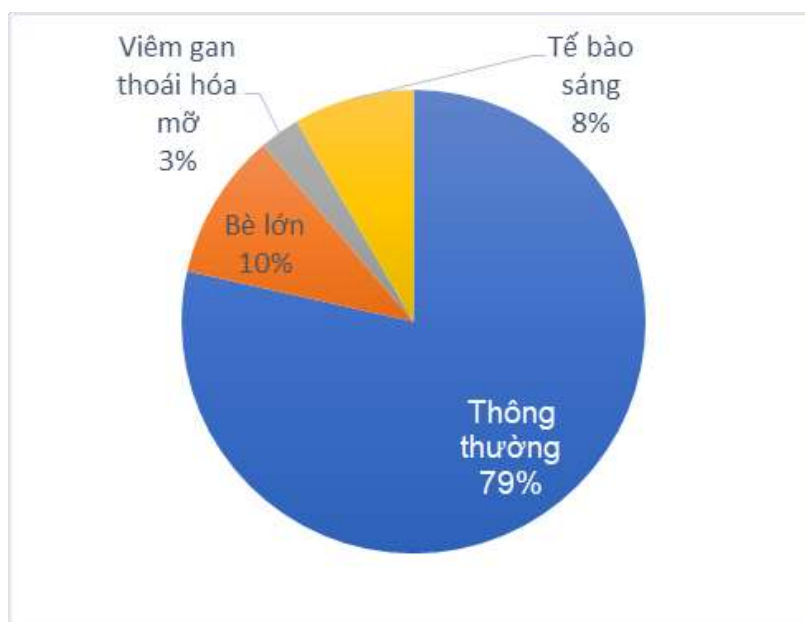
Nghiên cứu được sự chấp thuận Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện TWQĐ 108 và Bệnh viện Chợ Rẫy cho phép thực hiện theo Quyết định số 3746/HĐĐĐ ngày 13/09/2018.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm dịch tễ học

Nghiên cứu bao gồm 107 bệnh nhân, với 94 bệnh nhân là nam giới (88%), tỷ lệ nam/nữ = 7,2. Tuổi trung bình của nghiên cứu là $51,4 \pm 11,4$ tuổi, với đa số bệnh nhân có độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi.

3.2. Phân nhóm của HCC và mối liên hệ với một số đặc điểm mô bệnh học



Biểu đồ 1: Phân nhóm mô bệnh học trong dân số nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 4 phân nhóm mô bệnh học, trong đó nhóm thông thường chiếm số ca bệnh nhiều nhất, tiếp đó là nhóm bè lớn, tế bào sáng và viêm gan thoái hóa mỡ.

Bảng 1: Đặc điểm mô bệnh học trong các phân nhóm của HCC (Đơn vị: n (%))

Đặc điểm mô bệnh học	Dạng thông thường (n=84)	Dạng bè lớn (n=11)	Dạng VG thoái hóa mỡ (n = 3)	Dạng tế bào sáng (n = 9)
Kích thước trung bình ¹ u (cm)	6,36	7,5	4,33	5,89
Độ biệt hóa				
Biệt hóa trung bình	66 (78,6%)	10 (90,9%)	2 (66,7%)	6 (66,7%)
Biệt hóa kém	18 (21,4%)	1 (9,1%)	1 (33,3%)	3 (33,3%)
Hoại tử u	67 (79,8%)	11 (100%)	1 (33,3%)	8 (88,9%)
Xâm nhập mạch	23 (27,4%)	8 (72,7%)	0 (0%)	4 (44,4%)
Số lượng phân bào (trung bình $\pm$ KTC)	2,8 $\pm$ 0,43	7,18 $\pm$ 1,04	2*	2,33 $\pm$ 1,49

VG: viêm gan; KTC: khoảng tin cậy

*: số trung vị

HCC dạng bè lớn có kích thước to hơn các u dạng khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, $p = 0,342$)

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng, khi so sánh với HCC dạng thông thường, thì HCC dạng bè lớn có tỷ lệ xâm nhập mạch máu vi thể cao hơn ($p = 0,005$). HCC dạng bè lớn cũng có tỷ lệ hoại tử u cao hơn so với các nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

HCC dạng bè lớn có số lượng phân bào cao hơn đáng kể so với các nhóm còn lại ($p < 0,001$). Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về số lượng phân bào giữa các nhóm HCC dạng thông thường, dạng viêm gan thoái hóa mỡ và dạng tế bào sáng.

3.3. Kiểu gen HBV và mối liên hệ với một số đặc điểm mô bệnh học trong HCC

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HBV kiểu gen B4 là 62 bệnh nhân (57,9%), nhiễm HBV kiểu gen C1 là 45 bệnh nhân (42,1%).

Bảng 2: Một số đặc điểm mô bệnh học trong HCC giữa kiểu gen B4 và C1 (Đơn vị: n (%))

Đặc điểm mô bệnh học	Kiểu gen C1 (n = 45)	Kiểu gen B4 (n = 62)	p
Biến thể mô học			
Dạng thông thường	35 (42%)	49 (58%)	
Dạng bè lớn	3 (27,27%)	8 (72,73%)	
Dạng VG thoái hóa mỡ	2 (66,67%)	1 (33,33%)	
Dạng tế bào sáng	5 (55,56%)	4 (44,44%)	
Độ biệt hóa			
Biệt hóa trung bình	36 (80%)	48 (77%)	0,784*
Biệt hóa kém	9 (20%)	14 (22,6%)	
Hoại tử u	36 (80%)	51 (82,26%)	0,767*
Xâm nhập mạch máu	14 (31,11%)	21 (33,87%)	0,764*
Số lượng phân bào (trung bình $\pm$ DLC)	3,16 $\pm$ 1	3,19 $\pm$ 0,58	0,94**

VG: viêm gan; DLC: độ lệch chuẩn

*Kiểm định χ^2 , ** Kiểm định t

Về dạng mô học, HCC dạng bè lớn có tỷ lệ nhiễm HBV type B4 cao hơn so với các dạng khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher, $p = 0,3$). Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt đáng kể của các đặc điểm có ý nghĩa tiên lượng khác như độ biệt hóa u, hoại tử u, xâm nhập mạch máu hay số lượng phân bào giữa các ca bệnh nhiễm HBV kiểu gen C1 và B4.

IV. BÀN LUẬN

Tương tự với các nghiên cứu trước, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số HCC thuộc nhóm thông thường. Theo WHO 2019, khoảng 65% HCC thuộc nhóm thông thường, còn lại được phân vào các phân nhóm khác⁵. Các đặc điểm về phân nhóm u, độ mô học u, xâm nhập mạch máu... là các đặc điểm mô bệnh học có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh nhân.

Về HCC dạng bè lớn, các nghiên cứu cho thấy rằng dạng phân nhóm này chiếm khoảng 1,7 – 12%^{3,5}. Tỷ lệ khác biệt của phân nhóm HCC dạng bè lớn trong các nghiên cứu là do định nghĩa về HCC dạng bè lớn của các nghiên cứu khác nhau. Những nghiên cứu định nghĩa bè lớn là bè dày hơn 6 tế bào, có nghiên cứu lại định nghĩa dạng bè lớn khi bè dày hơn 10 tế bào u¹. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng định nghĩa của WHO 2019, là bè dày hơn 10 tế bào và chiếm hơn 50% u. Hơn nữa, cách chọn mẫu nghiên cứu cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ HCC dạng bè lớn trong nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi và Ziol lấy trên mẫu phẫu thuật HCC cho kết quả tỷ lệ dạng bè lớn gần như nhau (10% và 16%), trong khi nghiên cứu của Jeon thực hiện trên cả mẫu sinh thiết và mẫu phẫu thuật, cho kết quả dạng bè lớn chỉ có 1,7%. Nghiên cứu của chúng tôi và Jeon đều cho thấy HCC dạng bè lớn có kích thước u lớn

hơn và tỷ lệ xâm nhập mạch máu vi thể cao hơn HCC dạng thông thường. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng, HCC dạng bè lớn có số lượng phân bào cao hơn và tỷ lệ hoại tử u nhiều hơn các nhóm khác, phù hợp với diễn tiến lâm sàng của HCC dạng bè lớn với tỷ lệ tái phát u cao hơn và tiên lượng sống còn xấu hơn HCC dạng thông thường³.

HCC dạng tế bào sáng và dạng viêm gan thoái hóa mỡ cũng chỉ gặp với tỷ lệ nhỏ trong các trường hợp HCC⁵. HCC dạng viêm gan thoái hóa mỡ có đặc điểm mô bệnh học là hiện tượng thoái hóa mỡ, thoái hóa dạng bóng bay hay thể Mallory – Denke ở các tế bào u⁷. Thể bệnh này thường gặp ở những bệnh nhân đái tháo đường, tăng huyết áp hay hội chứng tăng lipid máu. Nghiên cứu của Shihabara cho thấy thể bệnh này thường có kích thước u nhỏ hơn, độ mô học thấp hơn, tỷ lệ xâm nhập mạch máu vi thể thấp hơn so với HCC dạng thông thường⁷. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy HCC dạng viêm gan thoái hóa mỡ có những đặc điểm mô bệnh học với ý nghĩa tiên lượng tốt hơn HCC dạng thông thường. Về mặt tiên lượng, một số nghiên cứu cho thấy HCC dạng viêm gan thoái hóa mỡ có tiên lượng tốt hơn, cũng có nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tiên lượng giữa thể bệnh này và HCC dạng thông thường⁵. Về thể bệnh HCC dạng tế bào sáng, nghiên cứu của chúng tôi và Liu đều không cho thấy sự khác biệt đáng kể về kích thước u, tỷ lệ xâm nhập mạch máu hay độ mô học của u so với HCC dạng thông thường⁴.

Kiểu gen HBV và mối liên hệ với một số đặc điểm mô bệnh học trong HCC

Ở Việt Nam, hơn 90% bệnh nhân nhiễm HBV kiểu gen B4, chỉ có gần 10% bệnh nhân có HBV kiểu gen C1⁶. Trong khi đó, ở nhóm bệnh nhân HCC trong nghiên cứu này,

tỷ lệ nhiễm HBV kiểu gen C1 lên đến 42,1%. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Chuon cho thấy kiểu gen C1 có tỷ lệ cao diễn tiến thành HCC². Tỷ lệ số ca HCC nhiễm HBV kiểu gen C thậm chí còn cao hơn ở các nước Đông Nam Á khác như Thái Lan, Campuchia^{2,8}. Bệnh nhân HCC kèm nhiễm HBV kiểu gen C thường có tuổi trẻ hơn và tỷ lệ dương tính HBeAg cao hơn so với kiểu gen B⁸.

Tác động của kiểu gen HBV lên tiên lượng bệnh còn chưa rõ ràng. Các nghiên cứu ở Nhật Bản và Đài Loan cho thấy HCC ở bệnh nhân nhiễm HBV kiểu gen C có tiên lượng xấu hơn bệnh nhân nhiễm HBV kiểu gen B. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở Thái Lan và Hồng Kông lại cho thấy kiểu gen HBV không ảnh hưởng đến tiên lượng⁸. Ở Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng như dạng mô học, độ biệt hóa u, tỷ lệ xâm nhập mạch hay số lượng phân bào giữa 2 kiểu gen B và C, tuy nhiên, để có thể kết luận chính xác về tác động của kiểu gen HBV và tiên lượng trên bệnh nhân Việt Nam, cần phải thực hiện thêm các nghiên cứu lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy các biến thể HCC thường gặp là HCC dạng thông thường, dạng bè lớn, dạng tế bào sáo và dạng viêm gan thoái hóa mỡ. HCC dạng bè lớn mang các đặc điểm mô bệnh học có tiên lượng xấu hơn các nhóm còn lại. Chúng tôi chưa ghi nhận ảnh hưởng của kiểu gen HBV đến các đặc điểm mô bệnh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ally A, Balasundaram M, Carlsen R, et al.** Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*. 2017;169(7):1327-1341.e1323.
2. **Chuon C, Takahashi K, Matsuo J, et al.** High possibility of hepatocarcinogenesis in HBV genotype C1 infected Cambodians is indicated by 340 HBV C1 full-genomes analysis from GenBank. *Scientific Reports*. 2019;9(1):12186.
3. **Jeon Y, Benedict M, Taddei T, Jain D, Zhang X.** Macrotrabecular Hepatocellular Carcinoma: An Aggressive Subtype of Hepatocellular Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2019;43(7):943-948.
4. **Liu Z, Ma W, Li H, Li Q.** Clinicopathological and prognostic features of primary clear cell carcinoma of the liver. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(3):291-299.
5. **Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA.** Digestive system tumours. *World Health Organization*; 2019.
6. **Matsuo J, Do SH, Yamamoto C, et al.** Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra-family. *PloS one*. 2017;12(7):e0177248.
7. **Shibahara J, Ando S, Sakamoto Y, Kokudo N, Fukayama M.** Hepatocellular carcinoma with steatohepatic features: a clinicopathological study of Japanese patients. *Histopathology*. 2014;64(7):951-962.
8. **Tangkijvanich P, Mahachai V, Komolmit P, Fongsarun J, Theamboonlers A, Poovorawan Y.** Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Thailand. *World J Gastroenterol*. 2005;11(15):2238-2243.

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN *BRCA1/2* TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Trung Toàn¹, Trương Thị Hoàng Lan², Nông Thị Thùy Linh²,
Vương Diệu Linh², Nguyễn Ngọc Quang², Tạ Văn Tờ²

TÓM TẮT³⁶

Mục tiêu: Xác định tình trạng đột biến gen *BRCA1/2* và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học (MBH) của ung thư biểu mô vú.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang trên các bệnh nhân ung thư vú nguy cơ cao được xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) từ 10/2021 đến 6/2022, tại Bệnh viện K.

Kết quả: Trong số 26 bệnh nhân của nghiên cứu, 18 (69,2%) trường hợp không có đột biến. Đột biến *BRCA* gây bệnh phát hiện ở 8 trường hợp bệnh nhân (30,8%); trong đó có 7 bệnh nhân có đột biến *BRCA1* (26,9%) và 1 bệnh nhân có đột biến *BRCA2* (3,8%), 1 bệnh nhân có biến thể ý nghĩa chưa xác định của gen *BRCA2*. Nhóm bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) chiếm 73,1% các trường hợp nghiên cứu (19 bệnh nhân), đột biến gây bệnh *BRCA* phát hiện ở 6 trường hợp bệnh nhân (31,6%), trong đó chủ yếu là đột biến gen *BRCA1*.

Kết luận: Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới có nhiều ưu điểm trong phát hiện đột biến

gen *BRCA1/2* trong ung thư vú.

Từ khóa: Ung thư vú; *BRCA1/2*; Giải trình tự gen thế hệ mới.

SUMMARY

FIRST STEP TO RESEARCH ON *BRCA1/2* MUTATIONS IN BREAST CANCER USING NEXT GENERATION SEQUENCING AT K HOSPITAL

Objectives: Determination of *BRCA1/2* gene mutation status and its association with some histopathological features of breast carcinoma.

Materials and method: Cross-sectional study on high-risk breast cancer patients tested for *BRCA1/2* mutations by next-generation gene sequencing (NGS) from 10/2021 to 6/2022, at K hospital.

Results: Of 26 patients, 18 (69,2%) had no mutation. Deleterious *BRCA* mutations were identified in 8 patients (30,8%); *BRCA1* mutations were found in 7 patients (26,9%), and *BRCA2* mutations were found in 1 patient (3,8%), 1 patient has variant uncertain significance of *BRCA2*. Triple-negative breast cancer (TNBC) accounted for 73,1% of all patients (19 patients). Deleterious *BRCA* mutations were identified in 6 patients (31,6%), *BRCA1* is most common mutations than *BRCA2*.

Conclusions: The next-generation gene sequencing technique has many advantages in detecting *BRCA1/2* gene mutations in breast cancer.

Keywords: Breast cancer; *BRCA1/2*; Next-generation sequencing

¹Nghiên cứu sinh khóa 41 - Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Trung Toàn

Email: trungtoanhmu89@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.10.2022

Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 12.11.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư (UT) phổ biến ở phụ nữ Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2020, lần đầu tiên UTV trở thành loại UT có tỉ lệ mắc cao nhất trong các loại UT ở cả hai giới, chiếm tới 11,7% trong số các loại UT thường gặp và đứng thứ tư trong số 10 bệnh UT gây tử vong nhiều nhất. Trên toàn thế giới, có 2261419 trường hợp UTV mới được chẩn đoán năm 2020, chiếm 24,5% [5].

Bệnh sinh của UTV khá phức tạp dẫn đến việc phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị gặp nhiều khó khăn. Các nhà khoa học đã tiến hành rất nhiều nghiên cứu nhằm phát hiện các nguyên nhân và yếu tố nguy cơ gây UTV với mục đích phát hiện sớm, giảm tỉ lệ tử vong. Một trong những nguyên nhân được nhắc đến nhiều nhất là người bệnh mang đột biến gen BRCA1/2 do di truyền: đây là các gen ức chế khối u chịu trách nhiệm sửa chữa DNA bị hư hỏng để ngăn ngừa sinh u. Việc xuất hiện đột biến tại các gen này sẽ có thể gây ra UT tại cả thể mang đột biến. Khoảng 5-10% UTV có đột biến di truyền liên quan đến gen *BRCA1* và *BRCA2* [2]. Đột biến *BRCA* gây bệnh hoặc các biến thể có khả năng gây bệnh (*BRCAm*) chiếm vai trò chủ yếu trong hội chứng ung thư vú - buồng trứng di truyền (Hereditary breast-ovarian cancer syndromes - *HBOC*). Ở các cá thể mang đột biến *BRCA1/2*, nguy cơ mắc UTV ở 70 tuổi là 65% đối với đột biến *BRCA1* và 45% đối với đột biến *BRCA2* [1]. Xác định đột biến dòng mầm *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) có thể đưa ra hướng dẫn về liệu pháp điều trị quan trọng chẳng hạn như liệu pháp ức chế Poly ADP- ribose polymerase (Poly ADP - ribose polymerase inhibitors - *PARPi*).

Chính vì vậy, phân tích gen *BRCA1/2* để xác định các biến thể sinh u đang dần trở

thành một vấn đề thiết yếu trong việc phòng ngừa, phát hiện sớm và điều trị UT có hiệu quả.

Ở Việt Nam kỹ thuật NGS là một kỹ thuật hiện đại và đem lại nhiều ưu điểm trong phân tích đột biến *BRCA1/2* so với các kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ thứ nhất. Hiện nay, chưa có nhiều công trình nghiên cứu tình trạng đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật này, đặc biệt trong UTV. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Xác định tình trạng đột biến gen *BRCA1/2* và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm các bệnh nhân ung thư biểu mô (UTBM) vú, được xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 06/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Có thông tin hành chính đầy đủ.
- Bệnh nhân có đặc điểm mô bệnh học (MBH) khẳng định là UTBM nguyên phát tại vú trên bệnh phẩm phẫu thuật hoặc sinh thiết vú và chưa được điều trị trước đó.
- Các bệnh nhân UTV có nguy cơ cao mang đột biến gen di truyền *BRCA1/2* theo khuyến cáo của NCCN [3]:
 - + Tiền sử cá nhân mắc UTV ≤ 45 tuổi.
 - + Tiền sử cá nhân mắc UTV bộ ba âm tính (TNBC) được chẩn đoán ở tuổi ≤ 60 .
 - + Chẩn đoán UTV ở bất kì độ tuổi nào, với:

Nguồn gốc Do Thái Ashkenazi, hoặc

Có ít nhất một thành viên thân thiết trong gia đình mắc UTV ở độ tuổi ≤ 50 , hoặc ung thư buồng trứng (UTBT), tụy, tiền liệt tuyến

nhóm nguy cơ cao hoặc rất cao ở bất kì độ tuổi nào, hoặc

Bản thân và ≥ 2 thành viên thân thiết trong gia đình mắc UTV.

+ Tiền sử cá nhân bị UTV ở độ tuổi 46-50 và có ít nhất một thành viên thân thiết trong gia đình (cha mẹ, anh chị em, con, ông, bà, cháu, chú, dì, cháu trai, cháu gái hoặc anh họ) được chẩn đoán mắc bệnh UTV, UTBT, tụy hay tiền liệt tuyến ở mọi độ tuổi.

+ Tiền sử bản thân mắc bệnh UTV ở mọi độ tuổi và một thành viên trong gia đình được chẩn đoán mắc bệnh UTV ở tuổi ≤ 50 .

+ Chẩn đoán ở bất kỳ độ tuổi nào với UTV ở nam giới.

- Có đủ tiêu bản, khối nén để làm xét nghiệm MBH, hóa mô miễn dịch (HMMD).

- Được làm xét nghiệm *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS (mẫu máu hoặc mẫu mô)

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mẫu mô không đủ xét nghiệm MBH và HMMD

- Không có mẫu máu và mẫu mô không đủ chất lượng DNA để phân tích bằng kỹ thuật NGS.

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: 26 trường hợp được chẩn đoán UTBM vú có nguy cơ cao, được xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* bằng kỹ thuật NGS tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 06/2022.

Quy trình nghiên cứu:

- Lựa chọn và thu thập các thông tin lâm sàng những bệnh nhân UTV đạt tiêu chuẩn theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Lấy thông tin

về tiền sử bệnh, tiền sử gia đình bệnh nhân.

- Thu thập các mẫu mô u vú nên đạt tiêu chuẩn của những bệnh nhân UTV. Xác định típ MBH, độ mô học.

- Các chỉ số trên được đánh giá theo phân loại của TCYTTG về bệnh tuyến vú năm 2019 [9].

- Lấy 10 ml máu để ống chống đông EDTA của bệnh nhân UTV tham gia nghiên cứu.

- Tách chiết DNA từ mẫu mô hoặc mẫu máu những bệnh nhân nghiên cứu.

- Tiến hành xác định đột biến *BRCA1/2* từ các mẫu mô hoặc mẫu máu bằng kỹ thuật NGS.

- Phân tích tỉ lệ đột biến và các dạng đột biến gen *BRCA1/2* trên bệnh nhân UTV. Đồng thời lập kế hoạch vấn di truyền cho những bệnh nhân có đột biến gây hại (pathogenic).

- Đối chiếu tình trạng đột biến gen *BRCA1/2* với một số đặc điểm MBH của các bệnh nhân UTV.

Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu:

* Chuyển đúc cắt nhuộm HE thường qui bằng máy.

+ Xác định típ MBH của UTV theo phân loại MBH của TCYTTG năm 2019 [9].

* Kỹ thuật nhuộm HMMD được thực hiện tự động trên máy BenchMark Ultra (Ventana).

+ Nhuộm HMMD : ER, PR, Her-2, Ki67 đối với các trường hợp UTBM vú.

+ Đánh giá kết quả HMMD theo hướng dẫn của Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology – ASCO) và hiệp hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (College of American Pathologists - CAP) năm 2018 [9].

* **Quy trình xét nghiệm đột biến**

BRCA1/2 bằng kỹ thuật NGS:

Các bước quy trình NGS sử dụng kit BRCAaccuTest™ PLUS và hệ thống Illumina MiSeqDx tuân theo quy trình của hãng NGeneBio Co., Ltd 82. Phân tích kết quả đột biến dựa trên phần mềm NGeneAnalySys™ v.1.4 (CE-IVD) của hãng NGeneBio.

- **Chuẩn bị mẫu:** Tách chiết DNA bộ gen từ máu toàn phần đựng trong chất chống đông EDTA hoặc mô u (FFPE). Định lượng và kiểm tra chất lượng của DNA bộ gen đã tách chiết bằng bộ QIAamp® DNA Blood Mini Kit đối với mẫu máu và sử dụng kit GeneRead™ DNA FFPE Kit đối với mẫu mô.

Sử dụng RNase trong quá trình tách chiết DNA. Sử dụng TapeStation 4200 (Agilent Technologies) để kiểm tra độ toàn vẹn của DNA (DIN).

Sử dụng Qubit 4.0 để xác định nồng độ DNA thu được. BRCAaccu Test™ PLUS sử dụng 10 - 30 ng DNA bộ gen chất lượng cao cho mỗi phản ứng khuếch đại gen BRCA.

- **Chuẩn bị thư viện sử dụng BRCAaccuTest™ PLUS:**

- Bước 1: PCR I – Khuếch đại *BRCA1* và *BRCA2*.

- Bước 2 : PCR I – Tinh sạch.

- Bước 3 : END REPAIR (chỉnh sửa đầu mút)

- Bước 4: Gắn adapter

- Bước 5: Tinh sạch DNA đã gắn adapter

- Bước 6: PCR II – Khuếch đại thư viện

- Bước 7: PCR II – Tinh sạch

- **Kiểm tra thư viện**

- **Biến tính và pha loãng thư viện.**

- **Giải trình tự:** Tiến hành giải trình tự thư viện đã chuẩn bị trên hệ thống MiSeqDx của Illumina.

- **Phân tích kết quả:** DNA được biến

tính và tiến hành giải trình tự đồng thời các gen mục tiêu trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NGS. Phân tích dữ liệu giải trình tự để xác định đột biến trên các gen mục tiêu.

- **Diễn giải kết quả và báo cáo:**

Phát hiện các biến thể thông qua dữ liệu NGS sử dụng NGeneAnalySys™ Software. Các đoạn đọc là kết quả của quá trình giải trình tự sẽ được so sánh với trình tự gen *BRCA1*, *BRCA2* chuẩn để tìm ra các biến thể (variants). Những điểm sai khác này sẽ được so sánh với cơ sở dữ liệu của phần mềm phân tích để đánh giá xem liệu những điểm sai khác trên vùng exon và vùng liền kề exon-intron của gen *BRCA1* và *BRCA2* có dẫn tới việc sai khác trên trình tự amino acid từ đó có thể phát hiện ra những đột biến liên quan tới việc làm tăng nguy cơ bị UT.

Phân loại biến thể đột biến *BRCA1/2* theo hướng dẫn của hiệp hội bệnh học phân tử và di truyền y học Hoa Kỳ [8]:

Các trường hợp xác định có đột biến trong nghiên cứu là các trường hợp có biến thể đột biến *BRCA1/2* gây bệnh hay gây hại (pathogenic/like pathogenic).

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tuân theo các vấn đề đạo đức được thông qua bởi hội đồng y đức Bệnh viện K.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Trong 26 bệnh nhân UTV của nghiên cứu, tất cả đều là nữ và tất cả các bệnh nhân đều <60 tuổi. Nhóm tuổi phổ biến nhất trong nghiên cứu là 30-39 (chiếm 50%), số lượng các bệnh nhân UTV trong nghiên cứu ≤ 45 là 20 trường hợp (chiếm 76,9%). Thông tin tóm tắt đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=26)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<30	2	7,7%
30-39	13	50%
40-49	7	26,9%
50-59	4	15,4%
Tuổi ≤ 45	20	76,9%
Vị trí UTV		
1 bên vú	24	92,3%
Hai bên vú	2	7,7%
Tiền sử gia đình*		
Có	3	11,5 %
Không	23	88,5%

* Có ít nhất 1 người thân mắc UTV hoặc UTBT trong 3 thế hệ trong gia đình bệnh nhân.

Phần lớn các bệnh nhân UTV một bên chiếm 92,3%, chỉ có 2 trường hợp có UTV ở 2 bên vú (chiếm 7,7%). Về tiền sử gia đình, có 3 trường hợp (chiếm 11,5%) có tiền sử gia đình có người thân trong 3 thế hệ mắc UTV hoặc UTBT.

Đặc điểm giải phẫu bệnh

Về đặc điểm tít MBH trong nghiên cứu,

phổ biến nhất là UTBM xâm nhập tít không đặc biệt (NST) với 19 trường hợp (chiếm 73,1%), tiếp đó là UTBM dị sản (26,9%). Độ mô học phổ biến nhất trong nghiên cứu là độ 3, chiếm 69,2%. Phân loại theo đặc điểm HMMD thì nhóm TNBC là nhóm bệnh nhân phổ biến nhất trong nghiên cứu với 19 trường hợp, chiếm 73,1% (bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân (n=26)	Tỷ lệ
Tít MBH		
UTBM xâm nhập tít không đặc biệt (NST)	19	73,1%
UTBM thể dị sản	7	26,9%
Độ mô học		
2	8	30,8%
3	18	69,2%
Phân nhóm HMMD		
TNBC	19	73,1%
Her2+	2	7,7%
HR+/Her2+	1	3,8%
HR-/Her2-	4	15,4%

TNBC: Triple-negative breast cancer, HR: Hormone receptor, Her2: Human epidermal growth factor receptor 2.

Tình trạng đột biến BRCA1/2**Bảng 3. Tỷ lệ phát hiện biến thể gây bệnh của BRCA1/2 trong ung thư vú**

Loại mẫu	Đột biến		Không đột biến		Tổng
	n	%	n	%	
Mẫu mô	2	33,3%	4	66,7%	6
Mẫu máu	6	30%	14	70%	20
Tổng	8	30,8 %	18	69,2%	26

Bảng 3 cho thấy thông tin về số lượng các loại mẫu xét nghiệm trong nghiên cứu, có 6 trường hợp xét nghiệm bằng mẫu mô (phát hiện đột biến somatic) và 20 trường hợp xét nghiệm bằng mẫu máu (phát hiện đột biến germline). Tỷ lệ biến thể đột biến gây bệnh của BRCA1/2 chiếm 30,8% các trường hợp UTV trong nghiên cứu; tỷ lệ phát hiện đột biến trong mẫu máu là 30 % các trường hợp xét nghiệm, trong mẫu mô là 33,3% các trường hợp.

Bảng 4. Đặc điểm các trường hợp đột biến BRCA1/2

STT	Gen đột biến	Nucleotide thay đổi (HGVS Format)	Amino acid thay đổi	Loại đột biến: Germline (G)/ Somatic (S)	Biến thể đột biến	Phân nhóm HMMMD
1	BRCA2	c.1701_1703del	p.T568del	G	VUS	Her+
2	BRCA1	c.66dup	p.E23RfsTer18	S	Pathogenic	TNBC
3	BRCA1	c.4997dup	p.Y1666Ter	S	Pathogenic	HR+/Her2+
4	BRCA1	c.4997dup	p.Y1666Ter	G	Pathogenic	HR+/Her2-
5	BRCA1	c.5251C>T	p.R1751Ter	G	Pathogenic	TNBC
6	BRCA1	c.3461T>G	p.L1154Ter	G	Pathogenic	TNBC
7	BRCA1	c.5251C>T	p.R1751Ter	G	Pathogenic	TNBC
8	BRCA2	c.4478_4481del	p.E1493VfsTer10	G	Pathogenic	TNBC
9	BRCA1	c.1016del	p.K339RfsTer2	G	Pathogenic	TNBC

VUS: Variant of uncertain or unknown significance.

Tỷ lệ đột biến gây bệnh (pathogenic) BRCA1/2 trong nghiên cứu chiếm 30,8% (8 trường hợp), trong đó đột biến BRCA1 chiếm chủ yếu (7 trường hợp, chiếm 26,9%), đột biến BRCA2 gặp ở 1 trường hợp (chiếm 3,8%), có một trường hợp biến thể đột biến thuộc nhóm ý nghĩa chưa xác định (VUS), chiếm 3,8%. Trong các trường hợp đột biến BRCA1/2 có tới 6 trường hợp thuộc nhóm TNBC, như vậy tỷ lệ đột biến BRCA1/2 trong nhóm bệnh nhân TNBC của nghiên cứu (n=19 bệnh nhân) là 31,6%. Trong đó

5/6 trường hợp (chiếm 83,3%) là đột biến BRCA1, chỉ có 1 trường hợp là đột biến BRCA2.

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, kỹ thuật NGS trong xét nghiệm đột biến BRCA1/2 là một kỹ thuật mới, hiện đại, chưa được áp dụng rộng rãi tại các cơ sở y tế, nhất là các bệnh viện công lập. Hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu về tỷ lệ đột biến BRCA1/2 trong quần thể bệnh nhân UTV Việt Nam bằng kỹ thuật NGS. Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên

cứu đầu tiên về tình trạng đột biến *BRCA1/2* trong UTV bằng kỹ thuật NGS.

Về đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều < 60 tuổi, và nhóm bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất là ≤ 45 tuổi (chiếm 70,6%). Vì trong nghiên cứu tập trung vào nhóm đối tượng bệnh nhân UTV có nguy cơ cao mang đột biến *BRCA1/2* di truyền, theo khuyến cáo của NCCN [3].

Típ MBH hay gặp nhất trong nghiên cứu là UTBM xâm nhập NST (chiếm 73,1%), tương tự như nghiên cứu của Omalkhair Abulkhair và cộng sự (2018) với nhóm UTBM xâm nhập NST chiếm 93,2% [7], nghiên cứu của Hikmat Abdel-Razeq và cộng sự (2018) với UTBM xâm nhập NST chiếm 91% [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi độ mô học 3 chiếm chủ yếu (69,2%), tương tự nghiên cứu của Hikmat Abdel-Razeq và cộng sự (2018) [6].

Về phân nhóm theo HMMD. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm TNBC phổ biến nhất chiếm 73,1% (19 trường hợp). Đây cũng là nhóm nguy cơ cao đối với sàng lọc đột biến *BRCA1/2* di truyền, nhất là đối với các bệnh nhân < 60 tuổi.

Về tình trạng đột biến *BRCA1/2*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến gây bệnh là 30,8%, cao hơn nghiên cứu của tác giả Omalkhair Abulkhair và cộng sự (2018) trên quần thể các bệnh nhân UTV nguy cơ cao ở Saudi Arabia [7]. Sự khác biệt có thể do quần thể nghiên cứu khác nhau và số lượng mẫu còn hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến *BRCA1* (chiếm 87,5% các trường hợp đột biến) phổ biến hơn đột biến *BRCA2*. Tương tự nghiên cứu của Omalkhair

Abulkhair và cộng sự (2018) [7]. Trong số 7 trường hợp đột biến *BRCA1* trong nghiên cứu của chúng tôi: có 2 trường hợp cùng mang biến thể c.4997dup (Amino acid thay đổi là p.Y1666Ter), 2 trường hợp cùng mang biến thể c.5251C>T (Amino acid thay đổi là p.R1751Ter); 3 trường hợp còn lại đột biến có các biến thể là: c.66dup, c.3461T>G và c.1016del. Một trường hợp đột biến *BRCA2* gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là *BRCA2* (c.4478_4481del). Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi còn có 1 trường hợp đột biến *BRCA2* mang biến thể ý nghĩa chưa xác định (VUS) là c.1701_1703del.

Nghiên cứu của chúng tôi có 19 trường hợp thuộc nhóm TNBC, trong đó có 6 bệnh nhân có đột biến gây bệnh gen *BRCA1/2* (chiếm 31,6%), trong đó chủ yếu là đột biến gen *BRCA1* (5/6 trường hợp, chiếm 83,3%), chỉ có một trường hợp đột biến gen *BRCA2*. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Fumie Fujisawa và cộng sự (2020) trên các bệnh nhân Nhật Bản trên 65 bệnh nhân TNBC, có tỷ lệ đột biến gây bệnh gen *BRCA1/2* là 20% [4]. Tương tự như nghiên cứu của Omalkhair Abulkhair và cộng sự (2018) với 35/126 trường hợp TNBC (chiếm 27,8%) có đột biến *BRCA1/2*, trong đó đột biến *BRCA1* chiếm chủ yếu 31/35 trường hợp (chiếm 88,6%) [7].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến gây bệnh *BRCA1/2* trong nhóm bệnh nhân UTV nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 30,8%. Nhóm TNBC là nhóm thường gặp, với tỷ lệ đột biến *BRCA1/2* là 31,6%, trong đó đột biến gen *BRCA1* phổ biến hơn gen *BRCA2*. Kỹ thuật NGS có nhiều ưu điểm trong phát hiện đột biến gen *BRCA1/2* trong UTV.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Kỹ thuật NGS là một kỹ thuật xét nghiệm mới, hiện đại, giá thành còn khá cao, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá trên số lượng bệnh nhân còn hạn chế. Cần nghiên cứu đánh giá thêm trên quần thể bệnh nhân với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al.** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117-1130. doi:10.1086/375033
2. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl.* 2001;358(9291):1389-1399. doi:10.1016/S0140-6736(01)06524-2
3. **Daly MB, Pal T, Berry MP, et al.** Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2021;19(1):77-102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
4. **Fumie Fujisawa, Yasuhiro Tamaki, Tazuko inoue et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients with triple-negative breast cancer: A single institute retrospective study. *Molecular and clinical oncology.* 14: 96, 2021
5. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN** estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries - Sung - - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. Accessed March 22, 2021. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
6. **Hikmat Abdel-Razeq, Amal Al-Omari, Farah Zahran et al.** Germline BRCA1/BRCA2 mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *BMC Cancer* (2018) 18:152
7. **Omalkhair Abulkhair, Mohammed Al Balwi, Ola Makram et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations Among High-Risk Saudi Patients With Breast Cancer. *J Glob Oncol* (2018), 4:1-9. doi: 10.1200/JGO.18.00066.
8. **Richards, S., Aziz, N., Bale et al** (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–423
9. **WHO Classification of Tumours Editorial Board.** Breast Tumours. International Agency for Research on Cancer; 2019. <https://publications.iarc.fr/581>.

ỨNG DỤNG GIẢI PHẪU BỆNH KỸ THUẬT SỐ TRONG ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NẢY CHỒI U ĐỂ TIÊN LƯỢNG UNG THƯ VÚ XÂM NHẬP

Nguyễn Văn Chủ¹, Lê Thị Uyên², Phạm Thị Hân¹,
Mai Thị Nhung¹, Nguyễn Thị Phương Hoa¹,
Nguyễn Ngọc Dương¹, Trần Văn Dũng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nảy chồi u (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. **Mục tiêu:** Nhận xét một số mối liên quan giữa NCU với một số đặc điểm GPB của UTBM tuyến vú XN bằng tiêu bản kỹ thuật số. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 215 bệnh nhân UTBM tuyến vú XN được nghiên cứu để đánh giá các đặc điểm GPB và NCU được số hóa tiêu bản bằng máy Leica Aperio AT2. Đánh giá NCU chia thành ba độ: độ thấp (0-4 chồi u), trung bình (5-9 chồi u) và độ cao (≥ 10 chồi u). **Kết quả:** NCU độ thấp và trung bình chiếm 156 ca (72,6%) và NCU độ cao là 59 ca (27,4%). NCU độ cao có mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với kích thước u lớn hơn, bộc lộ ER⁺, độ mô học cao, chỉ số tiên lượng Nottingham, tỷ lệ xâm nhập mạch bạch huyết và di căn nhiều hạch ($p < 0,05$). NCU độ cao có mối liên quan làm giảm OS trên cả phân tích đơn biến và đa biến và giảm OS trên cả các nhóm không có di căn hạch, không có xâm nhập mạch bạch huyết và kích thước pT1-2. **Kết**

luận: NCU được xem như một yếu tố tiên lượng trong việc đánh giá UTBM tuyến vú XN.

Từ khóa: nảy chồi u, ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

SUMMARY

APPLICATION OF DIGITAL PATHOLOGY IN THE ASSESSMENT OF TUMOR BUDDING TO PREDICT INVASIVE BREAST CANCER

Background: Tumor budding is defined as a single tumor cell or a cluster of 2 to 4 tumor cells on the invasive area of the tumor. **Objective:** To review the relationships between tumor budding and some pathological features of invasive breast carcinoma by digital slide. **Methods:** 215 BC patients were assessed for pathological characteristics and tumor budding digitized using the Leica Aperio AT2. Evaluating the tumor budding on HE specimens in the hotspot region at the objective x20 and divide it into two degrees: low grade (0-4 buds), intermediate grade (5-9 buds) and high grade (≥ 10 buds). **Results:** 156 cases (72,6%) had low and intermediate tumor budding and 59 cases with high tumor budding (27,4%), in which the group of patients with high tumor budding had tumor size larger, ER⁺ expression, high histological grade, Nottingham prognostic index, lympho-vascular infiltration rate and more lymph node metastasis, the associations were statistically significant with

¹Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào, Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Uyên

Email: lethiuyen157@gmail.com.

Ngày nhận bài: 28.09.2022

Ngày phản biện: 05.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

$p < 0.05$. High tumour budding was associated with decreased OS on both univariate and multivariate analyzes and decreased OS in the groups without lymph node metastasis, no lymphatic infiltration, and pT1-2 tumour size. **Conclusion:** Tumor budding is considered an important prognostic factor in the evaluation of invasive carcinoma.

Keywords: tumor budding, invasion breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở phụ nữ¹. Các yếu tố tiên lượng kinh điển trong UTV như kích thước u, typ mô học, độ mô học, giai đoạn u, tình trạng hạch và xâm nhập mạch đóng vai trò đặc biệt quan trọng, đánh giá khả năng di căn, tái phát và quyết định phương thức điều trị cho bệnh nhân. Gần đây, một yếu tố mới là hình ảnh NCU (Tumor budding) được đề cập trong nhiều loại ung thư, thể hiện sự mất biệt hóa, mất kết dính của một nhóm nhỏ tế bào u. 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 u². Trong UTBM tuyến vú XN, NCU độ cao tương quan với kích thước u lớn, xâm nhập mạch bạch huyết và di căn hạch³. Lĩnh vực GPB kỹ thuật số đang phát triển và có các ứng dụng trong chẩn đoán y học, với mục tiêu đạt được hiệu quả của các chẩn đoán, tiên lượng. Việc đánh giá NCU trên các tiêu bản kỹ thuật số của các bệnh nhân

UTV cũng sẽ kỳ vọng đem lại các hiệu quả rõ rệt hơn so với việc đánh giá ở các tiêu bản kinh điển. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này nhằm: Nhận xét một số mối liên quan giữa NCU với một số đặc điểm GPB của UTBM tuyến vú XN bằng tiêu bản kỹ thuật số.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 215 bệnh nhân được chẩn đoán UTBM XN tại bệnh viện K, từ năm 2011 đến năm 2013. **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân được phẫu thuật với chẩn đoán mô bệnh học xác định là UTBM TV XN; có tiêu bản nhuộm HE, PR, Her2/neu và Ki67; khối u nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ cắt u. **Tiêu chuẩn loại trừ:** Không đáp ứng được các tiêu chuẩn lựa chọn trên; UTV ở nam giới. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả, hồi cứu. **Các biến số và chỉ số:** kích thước u: $\leq 2\text{cm}$, $>2-5\text{ cm}$ và $>5\text{cm}$; hoại tử u; độ mô học; tình trạng bộc lộ ER, PR, Heu-2; tỷ lệ tấp phân tử: theo St Gallen 2013; chỉ số Nottingham (NPI); tình trạng di căn hạch; xâm nhập mạch bạch huyết, tình trạng sống thêm. **Phân tích số liệu:** Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0, sử dụng test χ^2 để so sánh hai hay nhiều tỉ lệ và phương pháp Kaplan – Meier để đánh giá tình trạng sống thêm của 102 bệnh nhân.

Quy trình nghiên cứu:

Diễn biến của khối u:



Chuyển tiêu bản HE thành tiêu bản kỹ thuật số bằng máy Leica Aperio AT2

Đánh giá NCU

Bước 1: Xác định diện tích vùng đánh giá ở vật kính x20 theo đường kính thị trường của thị kính và hệ số quy đổi tương ứng.

Bước 2: Lựa chọn tiêu bản mà vùng rìa khối u có tính xâm lấn mạnh nhất.

Bước 3: Quét 10 vi trường ở vật kính x10 trên diện xâm lấn để xác định vùng “hotspot”.

Bước 4: Đếm số NCU trên vùng “hotspot” ở vật kính x20.

Bước 5: Chia số NCU đếm được trên vùng “hotspot” cho hệ số quy đổi để xác định số NCU/0785mm².

$$\text{Số NCU/0785mm}^2 = \frac{\text{Số NCU đếm được}}{\text{Hệ số quy đổi}}$$

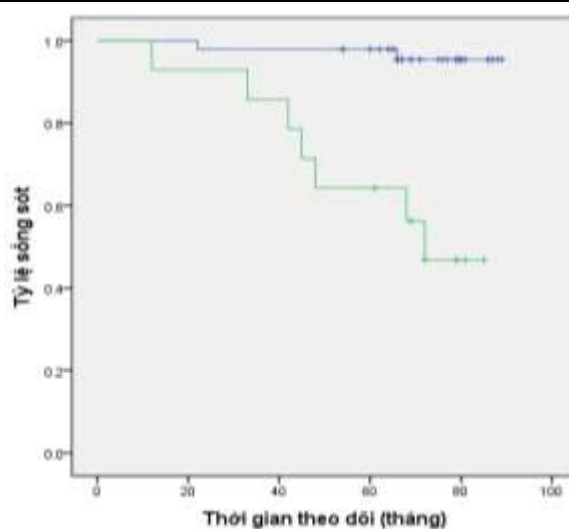
Phân độ NCU (Theo Hội nghị Đồng thuận Quốc tế về nẩy chồi u) Thấp: 0-4 NCU/0785mm²; Trung bình: 5-9 NCU/0785 mm²; Cao: ≥ 10 NCU/0785mm²

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

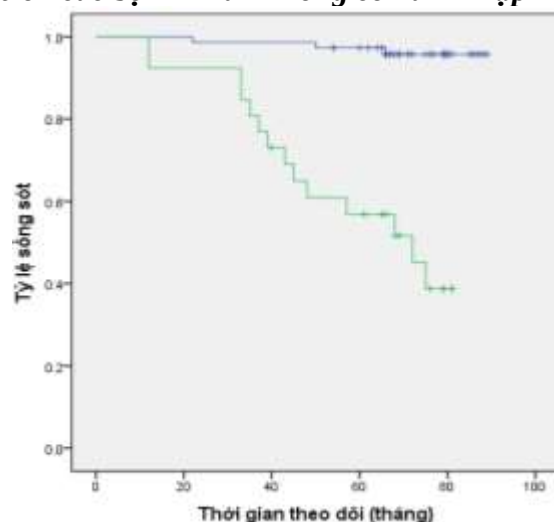
Đối chiếu đặc điểm này chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh

	n (%)	Mức độ nẩy chồi u		p
		Độ thấp & trung bình n=156 (72,6)	Độ cao n=59 (27,4)	
Kích thước u (≤ 2 & $>2-5$, >5)	205(95,3)/10(4,7)	152/4	52/7	0,011
Hoại tử u (có/không)	45(20,9)/170(79,1)	32/124	13/46	0,852
Độ mô học (1&2, 3)	113(52,6)/102(47,4)	93/62	20/39	0,001
ER(-/+)	121(56,3)/94(43,7)	95/61	26/33	0,031
PR(-/+)	101(47,0)/114(53,0)	67/89	34/25	0,066
HER2(-/+)	116(55,0)/99(46,0)	89/67	27/32	0,168
Ki67(<20/ $\geq$ 20%)	109(50,7)/106(49,3)	83/73	26/33	0,285

Típ phân tử (1,2,3,4,5)	48(22,3)/64(29,8)/21(9,8) /37(17,2)/45(20,9)	39/49/16/22/30	9/15/5/15/15	0,168
Di căn hạch (N0/ N1-3 hạch)	143(66,5)/72(33,5)	115/41	28/31	0,001
Xâm nhập mạch bạch huyết (có/không)	75(34,9)/140(65,1)	45/111	30/29	0,004
NPI (tốt & trung bình/xấu)	176(81,9)/39(18,1)	141/15	35/24	<0,001



C. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của các mức độ NCU với thời gian sống thêm toàn bộ trên các bệnh nhân không có xâm nhập mạch bạch huyết



D. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của các mức độ NCU với thời gian sống thêm toàn bộ trên các bệnh nhân pT1-2

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở 215 bệnh nhân cho kết quả có 156 trường hợp (72,6%) có NCU độ thấp&trung bình và 59 trường hợp (27,4%) có NCU độ cao.

IV. BÀN LUẬN

Kích thước u: Kích thước u là một trong các yếu tố giúp phân loại giai đoạn bệnh, đồng thời có ý nghĩa tiên lượng. Việc tăng kích thước u khi được chẩn đoán có liên quan đến tăng khả năng di căn hạch và tăng tỉ lệ tử vong do UTV. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ NCU độ cao với u kích thước >5cm là 63,6% gấp gần ba lần nhóm pT1&T2 với $p=0,011$. Kết quả này tương tự kết quả của Liang F và cs³ năm 2013 nghiên cứu trên 190 bệnh nhân UTBM tuyến vú XN.

ER: Bộc lộ ER⁺ là một yếu tố tiên lượng của bệnh nhân trong đáp ứng điều trị nội tiết như Tamoxifen làm phong tỏa sự tác động của estrogen, điều này giúp cho thời gian sống thêm của các bệnh nhân có ER⁺ tốt hơn ER⁻. Theo kết quả nghiên cứu Gujam và cs trên 474 bệnh nhân, cho thấy NCU cao có liên quan đáng kể với các khối u ER⁺^{4 5}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm NCU độ cao có tỷ lệ bộc lộ ER⁺ cao hơn nhóm NCU độ thấp.

Tình trạng di căn hạch: Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh nhân UTV, liên quan đến thời gian sống còn cũng như điều trị hỗ trợ hóa chất cho bệnh nhân. Một số nghiên cứu cho rằng di căn hạch có mối liên quan mật thiết với xâm nhập mạch bạch huyết, độ mô học, kích thước u, và sự bộc lộ Her2. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong nhóm có di căn hạch, tỉ lệ bệnh nhân có NCU độ cao cao hơn tỉ lệ bệnh nhân có NCU độ thấp. Kết quả này cũng tương tự với các tác giả và nghiên cứu khác như Gujam và cs⁶, Liang F và cs³.

Tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết: là thông số quan trọng được sử dụng để xác định giai đoạn tiến triển, tiên lượng khối u và phương thức điều trị của UTV. Tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết là tiền

đề dẫn quá trình di căn hạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng xâm nhập mạch có sự khác biệt giữa hai mức độ NCU, nhóm NCU độ cao có tỷ lệ xâm nhập mạch cao hơn NCU độ thấp với $p=0,004$. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả Gujam và cs, Liang F và cs.

Chỉ số tiên lượng NPI: Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng chỉ số tiên lượng NPI có giá trị tiên lượng tương đương với tình trạng di căn hạch, đã được sử dụng và áp dụng rộng rãi đặc biệt với các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ NCU độ cao trong nhóm có chỉ số tiên lượng NPI xấu là 61,5% cao hơn ba lần so với tỷ lệ NCU độ cao trong nhóm có chỉ số NPI trung bình và tốt ($p<0,001$).

Độ mô học: Độ mô học là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTBM tuyến vú, độ mô học cao thường liên quan đến tiên lượng xấu và được dùng trong đánh giá chỉ số tiên lượng NPI. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ NCU độ cao trong nhóm có độ mô học III là 38,2%, tỷ lệ NCU độ cao trong nhóm độ mô học II & I là 17,7% với $p = 0,001$ tuy nhiên trong 28 trường hợp UTBM tiểu thùy XN có 87,5% là NCU độ cao, UTBM nhầy và UTBM ống nhỏ 100% các trường hợp đều là NCU độ thấp, 100% các trường hợp UTBM vi nhú XN đều là NCU độ cao. Điều này là hoàn toàn phù hợp với tiên lượng và đặc điểm mô học của chúng.

Thời gian sống thêm (OS): NCU là yếu tố tiên lượng độc lập cho OS trên không chỉ trong UTV mà ở nhiều u đặc khác. Khi theo dõi 102/215 bệnh nhân UTBM TVXN thời gian theo dõi trung bình là 68,29 tháng (thời gian sống thêm toàn bộ trung bình), chúng tôi thu được kết quả như sau: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ cộng gộp khi theo dõi 5 năm

của bệnh nhân có NCU độ cao là 67,1%, nhóm bệnh nhân có NCU độ trung bình & thấp là 81,3%, NCU độ cao làm giảm OS với $p = 0,001$. Khi theo dõi OS trên các nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt hơn bao gồm không di căn hạch, không xâm nhập mạch bạch huyết và bệnh nhân pT1-2 ta vẫn thu được kết quả tương tự là NCU độ cao làm giảm OS trên các nhóm bệnh nhân này ($p < 0,05$). Nhìn chung các nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu của các tác giả Liang và cs,³ Sun và cs,⁷ Gujam và cs,⁴ Li và cs⁸ đều có kết quả trên phân tích đơn biến là như nhau.

Đánh giá NCU bằng tiêu bản số hóa cho kết quả tương tự các nghiên cứu nước ngoài và nghiên cứu trong nước của Lê Thị Uyên (2021), tuy nhiên GPB kỹ thuật số mang lại một số lợi ích như khả năng so sánh các vùng khác nhau của nhiều tiêu bản đồng thời với sự trợ giúp của kính hiển vi ảo, khả năng chú thích các vùng trực tiếp trong tiêu bản và chia sẻ chúng để giảng dạy và nghiên cứu nên ngày càng được áp dụng rộng rãi hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 215 trường hợp được đánh giá NCU ứng dụng tiêu bản kỹ thuật số, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ NCU với kích thước u, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch bạch huyết, tình trạng bộc bộ ER dương tính, độ mô học, giai đoạn bệnh và tính trạng sống thêm. Không có sự khác biệt giữa các đặc điểm hoại tử u, tình trạng PR, Her2, chỉ số Ki67, tỉ lệ phân tử với hai mức độ NCU.

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: a cancer journal for clinicians*. Nov 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. **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. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* Sep 2017;30(9):1299-1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46
3. **Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z.** The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathology, research and practice*. May 2013;209(5):269-75. doi:10.1016/j.prp.2013.01.009
4. **Gujam FJ, McMillan DC, Mohammed ZM, Edwards J, Goings JJ.** The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. *British journal of cancer*. Sep 29 2015;113(7):1066-74. doi:10.1038/bjc.2015.287
5. **Salhia B, Trippel M, Pfaltz K, et al.** High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties. *Breast cancer research and treatment*. Apr 2015;150(2):363-71. doi:10.1007/s10549-015-3333-3
6. **Gujam FJ, Goings JJ, Mohammed ZM, Orange C, Edwards J, McMillan DC.** Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer. *BMC cancer*. Sep 18 2014;14:676. doi:10.1186/1471-2407-14-676
7. **Sun Y, Liang F, Cao W, et al.** Prognostic value of poorly differentiated clusters in invasive breast cancer. *World journal of surgical oncology*. Oct 12 2014;12:310. doi:10.1186/1477-7819-12-310
8. **Li X, Wei B, Sonmez C, Li Z, Peng L.** High tumor budding count is associated with adverse clinicopathologic features and poor prognosis in breast carcinoma. *Human pathology*. Aug 2017;66:222-229. doi:10.1016/j.humpath.2017.06.008

BƯỚC ĐẦU XÂY DỰNG QUY TRÌNH CHẨN ĐOÁN KHUẾCH ĐẠI GEN HER2 TRONG UNG THƯ VÚ TẠI VIỆT NAM BẰNG KỸ THUẬT REAL-TIME PCR

Bùi Võ Minh Hoàng¹, Lê Hồng Phúc¹, Lưu Thị Thu Thảo¹,
Đặng Hoàng Minh¹, Đoàn Thị Phương Thảo¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư vú là loại ung thư thường gặp và là một trong những loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên thế giới. Tình trạng HER2 dương tính được ghi nhận ở 20-30% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn và có liệu pháp điều trị trúng đích nếu được chẩn đoán sớm.

Mục tiêu: Xây dựng quy trình phát hiện tình trạng khuếch đại gen HER2 bằng kỹ thuật Real-time PCR

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả thực hiện trên 41 mẫu mô vú nền. Mỗi mẫu mô sẽ được thực hiện đồng thời hai kỹ thuật Real-time PCR và lai huỳnh quang tại chỗ cấp tín hiệu HER2/CEP17

Kết quả: Cặp gen HER2/EIF5B có độ nhạy không cao cả 3 trường hợp: các mẫu HER2 3+, các mẫu HER2 2+ và trên tổng số mẫu. Khi phân tích cặp gen HER2/GAST, kết quả Real-time PCR phù hợp với một số nghiên cứu trước đây ở nhóm HER2 0-1+ và 3+, với độ nhạy 100% và độ đặc hiệu 100%. Đối với nhóm 31 mẫu HER2 2+, cặp gen HER2/GAST cho độ nhạy 50% và độ đặc hiệu 84%. Trong tổng số 41 mẫu nghiên

cứu, cặp gen HER2/GAST cho độ nhạy 73% và độ đặc hiệu 87%.

Kết luận: Bước đầu thành công xây dựng quy trình phát hiện khuếch đại gen HER2 khi thực hiện kỹ thuật Real-time PCR trên cặp gen HER2/GAST. Tuy nhiên, nghiên cứu với số mẫu còn hạn chế, cần thêm nhiều nghiên cứu tiếp theo với số mẫu lớn hơn và số lượng gen chứng đa dạng nhằm cải thiện khả năng phát hiện tình trạng khuếch đại gen HER2 hiện tại.

Từ khóa: Ung thư vú, HER2, Real-time PCR, FISH.

SUMMARY

OPTIMIZING DIAGNOSTIC PROTOCOL OF HER2 AMPLIFICATION IN BREAST CANCER IN VIETNAM USING REAL- TIME PCR

Background: Breast cancer has very high incidence and mortality in women in the world. HER2 positive is accounted for 20-30% of invasive ductal carcinoma, the targeted therapy is available if diagnosed in time.

Objective: Optimizing diagnostic protocol of HER2 amplification using Real-time PCR.

Methods: Cross-sectional study on 41 Formalin-fixed, Paraffin-embedded (FFPE) section. Each section will be analyzed in Real-time PCR and Fluorescence in situ Hybridization (FISH).

Results: The ratio of HER2/EIF5B has significant low sensitivity in all three

¹*Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Phúc

Email: phucle16@outlook.com

Ngày nhận bài: 24.10.2022

Ngày phản biện: 20.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

circumstances: HER2 3+ group, HER2 2+ group and samples from all groups of immunohistochemistry (IHC). The result of HER2/GAST in Real-time PCR has the same result of previous studies in HER2 0-1+ and 3+ group, with both sensitivity and specificity are 100%. In 31 samples of HER2 2+ group, the HER2/GAST ratio has 50% sensitivity and 84% specificity. In all 41 samples of our study, the HER2/GAST ratio has 73% sensitivity and 87% specificity.

Conclusion: The protocol is optimized using two genes HER2 and GAST. Unfortunately, the sample size is limited, so there is a need for many further studies with larger size and also include more reference gene to enhance the detection of HER2 amplification.

Keywords: Breast cancer, HER2, Real-time PCR, FISH

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú đa số xuất phát từ tế bào biểu mô của vú. Bệnh có các yếu tố tiên lượng quan trọng phục vụ công tác điều trị như: kích thước khối u nguyên phát, số lượng hạch di căn, phân loại mô bệnh học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng thụ thể HER2 và tuổi bệnh nhân.

Sau khi có phân loại mô bệnh học, bệnh nhân ung thư vú sẽ được tiến hành khảo sát tình trạng các thụ thể nội tiết, tình trạng thụ thể HER2 và xét nghiệm phân tử (nếu có); sau đó được phân nhóm phân tử nhằm xác định hướng điều trị phù hợp theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú của Bộ Y tế ban hành năm 2020[1].

Tình trạng HER2 được kết luận dương tính khi có sự khuếch đại gen HER2 hoặc sự tăng biểu hiện của thụ thể HER2 ngoài màng tế bào ung thư vú, chiếm 20-30% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn. Sự khuếch đại gen HER2 làm tăng khả năng xâm lấn, tăng chu kỳ nhân đôi tế bào và giảm sự chết theo chu trình của các tế bào ung thư vú [3].

Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ và Hiệp hội Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (ASCO/CAP), năm 2018, công bố các khuyến cáo trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú, trong đó thể hiện vai trò của hai kỹ thuật hóa mô miễn dịch và kỹ thuật lai tại chỗ trong đánh giá tình trạng HER2 trong ung thư vú, khuyến cáo này hiện được ứng dụng rộng rãi trên toàn cầu[8].

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán HER2 dương tính theo ASCO/CAP 2018 [8]

Hóa mô miễn dịch HER2	Lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) cặp tín hiệu HER2/CEP17
3+	Bất kỳ
2+	HER2/CEP17 < 2 Tín hiệu gen HER2/tế bào ≥ 6
Bất kỳ	HER2/CEP17 ≥ 2 Tín hiệu gen HER2/tế bào ≥ 4

Kỹ thuật khảo sát tình trạng biểu hiện HER2 ở Việt Nam hiện tại tuân thủ đúng theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018. Tuy nhiên, kỹ thuật lai tại chỗ tồn tại nhiều hạn chế, yêu cầu người thực hiện mẫu bệnh

phẩm, người phân tích kết quả phải được đào tạo bài bản và cần nhiều kinh nghiệm; do tính phức tạp của kỹ thuật, hiệu suất thực hiện mẫu bệnh phẩm cũng bị hạn chế đáng kể. Kết quả được phân tích cũng mang tính

chất chủ quan ở người đọc, nên theo ASCO/CAP các trường hợp nghi ngờ cần phải được kiểm tra chéo nhằm đưa ra kết luận chính xác về tình trạng bệnh [8]. Vì vậy, việc xây dựng một quy trình Real-time PCR định lượng số bản sao gen HER2 là cần thiết để tạo sự khách quan, thuận tiện và nhanh chóng đưa ra chẩn đoán chính xác phục vụ cho bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Mẫu mô ung thư vú đã được vùi nền (FFPE) của các bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán mới, đã có kết quả mô bệnh học, tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả các mẫu mô vùi nền đều đã có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch khảo sát tình trạng biểu hiện thụ thể HER2

Số mẫu theo phân nhóm hóa mô miễn dịch:

- HER2 0-1+ : 5 mẫu
- HER2 2+ : 31 mẫu
- HER2 3+ : 5 mẫu

Tiêu chuẩn loại trừ

Đối với các mẫu đã có kết quả hóa mô miễn dịch:

- Mẫu chứng không đạt chất lượng
- Mẫu có nhiều hình ảnh gây nhiễu
- Nhuộm hóa mô bắt màu đậm trên vùng ống tuyến vú bình thường

Tiêu chuẩn loại trừ mẫu không phù hợp cho FISH:

- Đoạn dò CEP17 lên tín hiệu kém
- Người phân tích không đọc được tín hiệu ở ít nhất hai vùng trên khối u di căn

- > 25% tín hiệu phát màu yếu
- > 10% tín hiệu nằm ở bào tương, ngoài nhân

- Hình ảnh màng nhân không rõ nét
- Phần nền mô tự phát màu huỳnh quang mạnh

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả hàng loạt ca

Các bước tiến hành

Các mẫu FFPE thuộc các nhóm kết quả hóa mô miễn dịch HER2 từ năm 2016-2022.

Khảo sát tình trạng khuếch đại gen HER2 bằng kỹ thuật Real-time PCR. Các mẫu FFPE được tiến hành thu thập 4-10 lát cắt 8 µm, tách chiết bằng bộ sinh phẩm “GeneJET FFPE DNA Purification Kit”. Sản phẩm DNA sau đó được tiến hành phản ứng Real-time PCR 3 gen mục tiêu HER2, GAST và EIF5B. Nhằm hạn chế ảnh hưởng của sự thay đổi bản sao CEP17 lên kết quả real-time PCR, chúng tôi chọn gen đối chứng GAST nằm trên nhiễm sắc thể 17, và không thuộc vùng khuếch đại gen HER2 và cho kết quả định lượng cặp gen HER2/GAST tương đồng với cặp gen HER2/CEP17 [2, 3, 7]. Chúng tôi đồng thời sử dụng gen đối chứng thứ hai là EIF5B, mục tiêu sử dụng gen EIF5B nhằm đánh giá chỉ tiêu số lượng bản sao trung bình của gen HER2 trên các tế bào ung thư vú được khảo sát[5]. Real-time PCR sử dụng bộ hóa chất FastStart PCR Master chạy trên hệ thống LighCycler 480 II, phản ứng PCR với cặp mồi HER2, GAST và EIF5B lần lượt được đọc ở các kênh màu FAM, HEX và Cy5. Chu trình nhiệt của phản ứng Real-time PCR gồm 95°C – 10 phút, 45 chu kỳ (95°C – 10 giây, 60°C – 30 giây, đọc tín hiệu ở 60°C).

Bảng 2. Trình tự các đoạn mồi

Mồi	Trình tự (5'-3')
HER2-F	ATCTGCCTGACATCCACG
HER2-R	GCAATCTGCATACACCAGTTC
HER2-Probe	5'-/56-FAM/AGCTTATGC/ZEN/CCTATGGCT/3IABkFQ/-3'
GAST-F	TCTGAAGCTTCTTGGAAGCC
GAST-R	CCAGCTGCCTTCGATGA
GAST-Probe	5'-/5HEX/AGATGCACC/ZEN/CTTAGGTACA/3IABkFQ/-3'
EIF5B-F	GGCCGATAAATTTTGGAAATG
EIF5B-R	GGAGTATCCCCAAAGGCATCT
EIF5B-Probe	5'-/5Cy5/TTCAGCCTT/TAO/CTCTTCTCATGCAGTTGTCAG/3IAbRQSp/-3'

Ở mỗi mẫu FFPE, nhóm ghi nhận kết quả chu kỳ ngưỡng (Ct) của các gen tương ứng được phân tích tự động theo chế độ “Abs Quant/2nd Derivative Max” và tính tỉ lệ số bản sao của gen HER2 so với gen chứng, HER2/GAST và HER2/EIF5B, theo công thức của tác giả Pfaffl[6].

$R = \text{Số lượng bản sao gen HER2} = 2^{\text{Ct gen chứng (GAST hoặc EIF5B)} - \text{Ct gen HER2}}$

- $R \geq 2$: có tình trạng khuếch đại gen HER2
- $R < 2$: không có khuếch đại gen HER2

Nghiên cứu sử dụng bộ kit “HER2 IQFISH pharmDx” với hai đoạn dò bắt vào mục tiêu HER2 và CEP17, mỗi mẫu FFPE được tiến hành khảo sát bằng lam nhuộm H&E xác định vùng mô ung thư vú và chuẩn bị một lát cắt 4 μm , quá trình lai huỳnh quang được thực hiện theo quy trình nhà sản

xuất. Kết quả tỉ số giữa hai đoạn dò HER2 và CEP17 được khuyến cáo phân tích trên ít nhất 20 nhân tế bào:

- Ghi nhận tỉ lệ HER2/CEP17
- Ghi nhận giá trị trung bình số tín hiệu gen HER2 trong mỗi tế bào

Đánh giá kết quả

Các biến số: kết quả hóa mô miễn dịch, kết quả FISH, kết quả Real-time PCR.

Dữ liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel.

Nghiên cứu dựa vào kỹ thuật FISH làm tiêu chuẩn vàng đánh giá tình trạng thụ thể HER2.

Y đức

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược TP.HCM xét duyệt và thông qua số 06/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 10/01/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3. Kết quả HMMD, FISH, tình trạng HER2 theo ASCO/CAP 2018 và Real-time PCR

STT	MẪU	HMMD HER2	HER2/ Tế bào	FISH HER2/CEP17	Tình trạng HER2	Real-time PCR R _{HER2/GAST}	Real-time PCR R _{HER2/EIF5B}
1	BC01	0	-	-	âm tính	1,26	0,70
2	BC02	0	-	-	âm tính	0,79	0,35
3	BC09	0	-	-	âm tính	0,69	0,28

4	BC10	0	-	-	âm tính	1,18	0,20
5	BC13	0	-	-	âm tính	0,76	0,15
6	BC03	3	-	-	đương tính	12,04	3,46
7	BC06	3	-	-	đương tính	11,88	3,63
8	BC07	3	-	-	đương tính	4,20	0,85
9	BC08	3	-	-	đương tính	5,10	1,35
10	BC49	3	-	-	đương tính	3,14	-
11	BC11	2	3,05	1,63	âm tính	1,27	-
12	BC12	2	1,80	1,08	âm tính	1,36	-
13	BC14	2	2,10	1,17	âm tính	4,26	4,92
14	BC15	2	3,80	0,63	âm tính	1,31	-
15	BC16	2	3,33	1,44	âm tính	1,69	0,39
16	BC17	2	2,35	1,31	âm tính	1,18	0,19
17	BC18	2	3,00	1,76	âm tính	1,54	0,16
18	BC20	2	4,60	2,09	đương tính	16,45	2,30
19	BC21	2	3,45	1,92	âm tính	1,30	0,86
20	BC22	2	5,25	3,00	đương tính	1,40	0,42
21	BC23	2	4,45	1,65	âm tính	2,35	0,47
22	BC25	2	3,38	1,42	âm tính	1,40	1,18
23	BC26	2	3,05	2,18	âm tính	2,22	0,62
24	BC27	2	2,50	1,43	âm tính	1,01	0,44
25	BC31	2	2,14	1,13	âm tính	1,18	-
26	BC32	2	3,59	2,24	âm tính	1,69	-
27	BC33	2	1,91	1,09	âm tính	0,78	-
28	BC34	2	2,80	1,07	âm tính	0,81	-
29	BC36	2	8,59	1,85	đương tính	2,23	-
30	BC37	2	2,07	1,17	âm tính	0,77	-
31	BC38	2	2,50	0,85	âm tính	0,85	0,21
32	BC39	2	4,10	2,00	đương tính	0,68	0,19
33	BC41	2	6,19	2,45	đương tính	2,48	-
34	BC42	2	1,85	1,28	âm tính	0,90	0,18
35	BC44	2	2,50	1,50	âm tính	0,73	0,13
36	BC45	2	10,8	1,80	đương tính	0,92	0,25
37	BC46	2	2,69	0,93	âm tính	2,48	-
38	BC47	2	1,64	1,05	âm tính	0,81	-
39	BC48	2	3,15	1,75	âm tính	0,74	0,14
40	BC50	2	1,88	1,07	âm tính	0,96	-
41	BC51	2	2,21	1,39	âm tính	1,00	-

Bảng 3 ghi nhận các thông tin liên quan đến tình trạng HER2 của mỗi mẫu tương ứng:

- Kết quả Hóa mô miễn dịch: 0-1+, 2+ và 3+
- Kết quả FISH:
 - HER2/tế bào: Số trung bình của số tín hiệu gen HER2 trong tế bào
 - FISH HER2/CEP17: tỉ lệ số tín hiệu giữa HER2 và CEP17 trên các tế bào được khảo sát

• Kết luận tình trạng HER2 theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018, dựa vào kết quả hóa mô miễn dịch và FISH.

• Kết quả Real-time PCR:

- Giá trị $R_{HER2/GAST}$

- Giá trị $R_{HER2/EIF5B}$

Khi phân tích tình trạng HER2 theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018, nhóm nghiên cứu ghi nhận hai trường hợp BC36 và BC45 có sự khuếch đại gen HER2 do có số trung bình bản sao của gen HER2 trên mỗi tế bào ≥ 6 , dù cho tỉ lệ HER2/CEP17 < 2

Bảng 4. Kết quả Real-time PCR ở các mẫu có kết quả HMMD HER2 0-1+ và HER2 3+

Real-time PCR		Kết quả HMMD HER2		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
		HER2 3+	HER2 0-1+		
$R_{HER2/GAST}$	≥ 2	5	0	100%	100%
	< 2	0	5		
$R_{HER2/EIF5B}$	≥ 2	2	0	50%	100%
	< 2	2	5		

Khi xét các trường hợp thụ thể HER2 dương tính rõ (HER2 3+) và âm tính rõ (HER2 0-1+). Ở Bảng 4, cặp gen HER2/GAST ghi nhận tất cả kết quả PCR tương ứng với tình trạng khuếch đại gen HER2 với độ nhạy và độ đặc hiệu đạt 100%. Với cặp gen HER2/EIF5B, độ đặc hiệu là 100% tuy nhiên độ nhạy chỉ đạt 50%. Kết quả của cặp gen HER2/ GAST tương đồng với các báo cáo trước đây khi thực Real-time PCR ở các mẫu có kết quả HMMD HER2 0-1+ và 3+ [3, 7]. Do độ nhạy của cặp gen HER2/EIF5B thấp ngay cả trên nhóm có biểu hiện HER2 rõ nên nhóm chỉ thực hiện Real-time PCR cho cặp gen này ở 27/41 mẫu của nghiên cứu.

Bảng 5. Kết quả Real-time PCR trong nhóm có kết quả HMMD HER2 2+.

Real-time PCR		Kết quả FISH HER2/CEP17		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
		Khuếch đại	Không khuếch đại		
$R_{HER2/GAST}$	≥ 2	3	4	50%	84%
	< 2	3	21		
$R_{HER2/EIF5B}$	≥ 2	1	1	25%	92%
	< 2	3	12		

Trong nhóm HMMD HER2 2+, khi so sánh với kỹ thuật FISH, kết quả Real-time PCR của cặp gen HER2/GAST cho độ nhạy gấp hai lần cặp gen HER2/EIF5B, 50% so với 25%, với độ đặc hiệu không quá khác biệt.

Bảng 6. Kết quả Real-time PCR và tình trạng khuếch đại gen HER2 trên tất cả các nhóm HMMD HER2 (0-1+, 2+ và 3):

Real-time PCR		Tình trạng thụ thể HER2		Độ nhạy	Độ đặc hiệu
		Dương tính	Âm tính		
R _{HER2/GAST}	≥ 2	8	4	73%	87%
	< 2	3	26		
R _{HER2/EIF5B}	≥ 2	3	1	37,5%	94,4%
	< 2	5	17		

Trong tổng số mẫu nghiên cứu, độ nhạy và độ đặc hiệu của kết quả Real-time PCR của cả 2 cặp gen HER2/GAST và HER2/EIF5B đều cao hơn khi đánh giá ở nhóm HER2 2+, tuy nhiên độ nhạy của cặp gen HER2/EIF5B rất thấp, chỉ đạt 37.5%.

IV. BÀN LUẬN

Cặp gen HER2/EIF5B có độ nhạy không cao cả 3 trường hợp: các mẫu HER2 3+, các mẫu HER2 2+ và trên tổng số mẫu nên nhóm nghiên cứu chỉ thực hiện thêm Real-time PCR với cặp gen này ở 27/41 mẫu trong nghiên cứu. Do đó, cặp mồi Real-time PCR hiện tại của gen EIF5B không phù hợp cho nghiên cứu so sánh Real-time PCR và FISH. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Lih và cộng sự sử dụng cặp mồi của gen EIF5B để

khảo sát các dòng ung thư vú đã biết trước tình trạng đã biết trước tình trạng khuếch đại gen HER2, kết quả Real-time PCR phù hợp với các đặc điểm đã biết của các dòng tế bào này. Tuy nhiên, trong nghiên cứu trên chưa ứng dụng Real-time PCR khảo sát cặp gen HER2/EIF5B để khảo sát trên mẫu bệnh phẩm ung thư vú nên chưa cung cấp được giá trị về độ nhạy và độ đặc hiệu khi thực hiện Real-time PCR cho cặp gen HER2/EIF5B so với kỹ thuật FISH.

Bảng 7. Kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu của Real-time PCR so với FISH trên tất cả các nhóm HMMD, so sánh với các công bố trước đây

Nghiên cứu	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Gen chứng được sử dụng
R _{HER2/GAST}	73%	87%	GAST
R _{HER2/EIF5B}	37,5%	94,4%	EIF5B
Gjerdrum[3]	100%	76,2%	GAST
Egervari[2]	82%	84%	GAST
Tvrđik[7]	100%	100%	GAST
Koudelakova[4]	96,1%	100%	GCS1, DCK, EPN2

Trong các kết quả nghiên cứu trước đây, số liệu so sánh giữa Real-time PCR và FISH của các trường hợp HER2 2+ còn rất hạn chế, một số tác giả chưa ghi nhận được các trường hợp HER2 2+ có khuếch đại gen HER2 khi làm FISH. Theo nghiên cứu của tác giả Gjerdrum ghi nhận độ đặc hiệu của

Real-time PCR chỉ đạt 37,5% khi so với FISH, tuy nhiên nghiên cứu này chỉ thu nhận 8 mẫu HER2 2+ có kết quả FISH không khuếch đại gen HER2. Do hạn chế của số lượng mẫu HER2 2+ trong nghiên cứu. Một số nghiên cứu trước đây đạt được kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hẳn nhóm

nghiên cứu khi so sánh kỹ thuật Real-time PCR và FISH ở tất cả các nhóm hóa mô miễn dịch HER2 vì số lượng phần HER2 3+ chiếm phần lớn trong các nghiên cứu này [2, 3, 7]. Cùng sử dụng bộ hóa chất thương mại như tác giả Gjerdrum, tác giả Egervari thu nhận 95 mẫu ung thư vú, trong đó 44 mẫu HER2 2+ tiến hành Real-time PCR ghi nhận độ nhạy và độ đặc hiệu chung ở các nhóm hóa mô miễn dịch là 82% và 84%. Tác giả Koudelakova năm 2015 sử dụng nhiều gen chứng khác nhau GCS1, DCK, EPN2 ghép thành nhiều cặp tỉ lệ so sánh với gen HER2. Kết quả ở nhóm HER2 2+ ghi nhận độ nhạy 65,7% và độ đặc hiệu 100%; ở nhóm HER2 3+, ghi nhận độ nhạy 96,1% và độ đặc hiệu 100% [4].

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã bước đầu thành công trong việc xây dựng một quy trình Real-time PCR đánh giá số lượng bản sao của gen HER2 dựa vào gen chứng là GAST cùng nằm trên nhiễm sắc thể số 17. Việc ứng dụng kỹ thuật Real-time PCR đem lại nhiều lợi ích trong việc rút ngắn thời gian, giảm thiểu chi phí và đảm bảo tính khách quan của việc đánh giá tình trạng khuếch đại gen HER2. Tuy nhiên, với số lượng mẫu hạn chế của nghiên cứu, chúng tôi cần thực hiện thêm một số nghiên cứu nữa nhằm đánh giá tính chính xác cũng như nhu cầu bổ sung nhiều gen chứng khác để cải tiến quy trình trước khi đưa kỹ thuật Real-time PCR vào bối cảnh lâm sàng của ung thư vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế:** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú, 2020.
2. **Egervari, K., Toth, J., Nemes, Z., & Szollosi, Z.** An alternative and reliable real-time quantitative PCR method to determine HER2/neu amplification in breast cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology* : AIMM, 2009, 17(3), 247–254.
3. **Gjerdrum L.M. Sorensen FB, Kjeldsen E, Sorensen FB, and Hamilton-Dutoit S.** Real-time quantitative PCR of microdissected paraffin-embedded breast carcinoma: an alternative method for HER-2/neu analysis. *Journal of Molecular Diagnostics*, 2004 Feb; 6(1): 42–51.
4. **Koudelakova V, Berkovcova J, Trojanec R, Vrbkova J, Radova L, Hajdich M.** Evaluation of HER2 Gene Status in Breast Cancer Samples with Indeterminate Fluorescence in Situ Hybridization by Quantitative Real-Time PCR, *The Journal of Molecular Diagnostics:J Mol Diagn* 2015, 17: 446-455
5. **Lih CJ, Si H, Das B, Harrington RD, Harper KN, Sims DJ, McGregor PM, Camalier CE, Kayserian AY, Williams PM, He HJ, Almeida JL, Lund SP, Choquette S, Cole KD.** Certified DNA Reference Materials to Compare HER2 Gene Amplification Measurements Using Next-Generation Sequencing Methods, *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2016;18(5):753-761.
6. **Pfaffl, Michael W., "Relative quantification", Real-time PCR.** 2006; Routledge Taylor & Francis Group, 63-82.
7. **Tvrđík D, Staněk L, Skálová H, Dundr P, Velenská Z, Povýšil C.** Comparison of the IHC, FISH, SISH and qPCR methods for the molecular diagnosis of breast cancer. *Molecular Medicine Reports, Mol Med Rep*, 2012;6(2):439-443.
8. **Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, Bilous M, Ellis IO, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, McShane LM, Dowsett M.** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(11):1364-1382

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG HER2 VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC Ở CÁC TRƯỜNG HỢP UNG THƯ VÚ XÂM LẤN HER2 2+

Đoàn Thị Phương Thảo¹, Lê Hồng Phúc¹, Lưu Thị Thu Thảo¹,
Đặng Hoàng Minh¹, Bùi Võ Minh Hoàng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư vú là một ung thư thường gặp và là một trong những loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên thế giới. Tình trạng HER2 dương tính được ghi nhận ở 20-30% các trường hợp ung thư vú có tiên lượng xấu, nhưng hiện nay các nghiên cứu trong nước chưa có nhiều thông tin về nhóm ung thư vú xâm lấn HER2 2+ nên nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá sự tương đồng giữa tình trạng HER2 với các đặc điểm mô bệnh học khác của ung thư vú.

Mục tiêu: Chúng tôi nghiên cứu các đặc điểm giải phẫu bệnh và tình trạng biểu hiện thụ thể nội tiết, Ki-67 và HER2 của các trường hợp ung thư vú tại Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả 31 trường hợp ung thư vú xâm lấn HER2 2+

Kết quả: Các trường hợp ung thư vú xâm lấn HER2 2+ ghi nhận độ tuổi mắc bệnh đa số từ 40 đến 69 tuổi. Nghiên cứu chỉ ghi nhận sự tương đồng trong các trường hợp HER2 2+: giữa ER với PR ($p=0,004$) và giữa Ki-67 với tình trạng HER2 dương tính ($p=0,03$); chúng tôi đồng thời ghi nhận các trường hợp HER2 dương tính chiếm 19.35% các trường hợp ung thư vú HER2 2+.

Kết luận: Nghiên cứu bước đầu cung cấp một số thông tin quan trọng về đặc điểm của các trường hợp ung thư vú xâm lấn HER2 2+. Với 31 mẫu thu nhận được, ghi nhận sự tương đồng giữa tình trạng HER2 và dấu ấn Ki-67. Ngoài ra, ghi nhận sự tương đồng đã có nhiều báo cáo giữa tình trạng hai thụ thể nội tiết ER và PR.

Từ khóa: Ung thư vú, HER2, HER2 2+, FISH, Real-time PCR, Ki-67.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN HER2 STATUS AND CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF HER2 2+ INVASIVE BREAST CANCERS

Background: Breast cancer is one of the most common cancers which has high fatality. HER2 status accounts for 20-30% of breast cancer cases, it has an unfavorable prognosis but adapts well to targeted therapy agents. We analyze the concordance of HER2 status and some clinicopathological features to gain more insight into the HER2 2+ invasive breast cancer.

Objective: We analyze the clinicopathological features with HER2 status of breast cancer cases from University of Medicine and Pharmacy, HCMC.

Methods: Cross-sectional descriptive study on 31 HER2 2+ invasive breast cancer

Results: The age of the first diagnosis is ranging from 40 to 69 years old. Beside the correlation between ER and PR, the correlation

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Phúc

Email: phucle16@outlook.com

Ngày nhận bài: 24.10.2022

Ngày phản biện: 20.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

between HER2 status is significantly associated with Ki-67 cell proliferation index .

Conclusion: The majority of cases of HER2 2+ invasive breast cancer ranging from 40 to 69 years old. With 31 FFPE samples collected, we note the correlation between HER2 status and Ki-67. Moreover, the correlation between ER and PR ($p=0,004$) which is frequently reported in all HER2 immunohistochemistry groups of breast cancer has the same result in HER2 2+ invasive breast cancer ($p=0.03$).

Keywords: Breast cancer, HER2, HER2 2+, FISH, Real-time PCR, Ki-67.

I. MỞ ĐẦU

Ung thư vú là một trong những loại ung thư thường gặp nhất theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2018 và là loại ung thư có tần suất mắc cao nhất ở nữ giới.

Các trường hợp ung thư vú nguyên phát sẽ được tiến hành phân tích mô bệnh học, đánh giá tình trạng các thụ thể nội tiết, Ki-67 và tình trạng HER2 nhằm thực hiện phân thể bệnh học ung thư vú và điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế được ban hành vào năm 2020 [1].

Bảng 1. Các thể phân tử ung thư vú

STT	Thể bệnh học	Đặc điểm phân định	Điều trị được đề nghị
1	Lòng ống A	Thụ thể estrogen (ER) dương tính HER2 âm tính Ki-67 thấp Thụ thể progesterone (PR) cao Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ thấp	Điều trị nội tiết đơn thuần ở phần lớn trường hợp
2	Lòng ống B - HER2 âm tính	ER dương tính HER2 âm tính Ki-67 cao PR thấp Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ cao	Điều trị nội tiết + hóa trị ở phần lớn trường hợp
3	Lòng ống B - HER2 dương tính	ER dương tính HER2 dương tính Ki-67 bất kỳ PR bất kỳ	Hóa trị + kháng HER2 + điều trị nội tiết ở gần như tất cả bệnh nhân
4	HER2 dương tính (không lòng ống)	HER2 dương tính ER và PR âm tính	Hóa trị + kháng HER2
5	Bộ ba âm tính (thể ống-ductal)	ER, PR, HER2 âm tính	Hóa trị

Trong các dấu ấn trên, tình trạng HER2 được hướng dẫn chẩn đoán theo Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ và Hiệp hội Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (ASCO/CAP) công bố năm 2018 dựa trên kết quả của hai xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD) và lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) [8].

Bảng 2. Các tiêu chuẩn kết luận HER2 dương tính theo ASCO/CAP 2018

Hóa mô miễn dịch HER2	Lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) cặp tín hiệu HER2/CEP17
3+	Bất kỳ
2+	HER2/CEP17 < 2 Tín hiệu gen HER2/tế bào ≥ 6
Bất kỳ	HER2/CEP17 ≥ 2 Tín hiệu gen HER2/tế bào ≥ 4

Ung thư vú với HER2 dương tính là yếu tố tiên lượng xấu, nhưng tình trạng HER2 lại là một chỉ dấu tích cực cho liệu pháp điều trị trúng đích. Phương pháp xác định tình trạng HER2 phổ biến hiện nay tại các phòng xét nghiệm Giải phẫu bệnh là hóa mô miễn dịch, đây là một kỹ thuật thuận tiện, chi phí hợp lý và chỉ cần trang bị kính hiển vi quang học thường quy. Tuy nhiên, kết quả xét nghiệm có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố chủ quan, nên theo ASCO/CAP năm 2018 cần kết hợp thêm kỹ thuật FISH nhằm khảo sát chính xác tình trạng HER2 trong ung thư vú [8].

Các phân nhóm hóa mô miễn dịch HER2 0-1+ và HER2 3+ cho kết quả tương đồng nhiều với tình trạng khuếch đại gen HER2. Thông tin về đặc điểm mô bệnh học, tình trạng các thụ thể nội tiết và tình trạng HER2 của các trường hợp HER2 2+ được mô tả còn hạn chế trong các nghiên cứu trước đây khi đề cập đến tình trạng khuếch đại gen HER2 ghi nhận bằng các kỹ thuật FISH và Real-time PCR [6]. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá mối tương quan giữa tình trạng HER2 và các đặc điểm mô bệnh học tập trung vào các trường hợp ung thư vú có kết quả hóa mô miễn dịch HER2 2+, tình trạng khuếch đại gen HER2 trong nghiên cứu được đánh giá bằng hai kỹ thuật FISH và Real-time PCR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các mẫu mô vùi nền (FFPE) của các bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán mới, đã có kết quả mô bệnh học, tại Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2016 đến 2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

40 mẫu FFPE đã có kết quả hóa mô miễn dịch HER2 2+

Tiêu chuẩn loại trừ

Đối với các mẫu đã có kết quả hóa mô miễn dịch:

- Kết quả các chứng không đạt chất lượng

- Có hình ảnh gây nhiễu

- Chất nhuộm bắt màu đậm trên vùng ống tuyến vú bình thường

Tiêu chuẩn loại trừ mẫu không phù hợp cho FISH:

- Không có vùng mô ung thư trên lát cắt

- Đoạn dò CEP17 lên tín hiệu kém

- Người phân tích không đọc được tín hiệu ở ít nhất hai vùng trên khối u di căn

- > 25% tín hiệu phát màu yếu

- > 10% tín hiệu nằm ở bào tương, ngoài nhân

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả hàng loạt ca

Các bước tiến hành

Ghi nhận các mô tả mô bệnh học, tình trạng thụ thể nội tiết, Ki-67 của các mẫu mô.

Kỹ thuật FISH sử dụng bộ hóa chất “HER2 IQFISH pharmDx” ghi nhận số lượng tín hiệu HER2 và CEP17 trên ít nhất 20 nhân tế bào, từ đó tính được hai số liệu

được khuyến cáo theo ASCO/CAP 2018, kết quả sau đó được đối chiếu với Bảng 2 để kết luận tình trạng HER2:

- Tỷ lệ HER2/CEP17
- Số lượng trung bình của tín hiệu gen HER2 trong mỗi nhân tế bào

Kỹ thuật Real-time PCR được tiến hành phản ứng Real-time PCR 2 gen mục tiêu HER2 và GAST. Cặp gen HER2/GAST đã

được chứng minh tương đồng với cặp kết quả HER2/CEP17 của FISH [6]. Phản ứng PCR chạy trên hệ thống LightCycler 480 II, sử dụng bộ hóa chất FastStart PCR Master với chu trình nhiệt của phản ứng Real-time PCR gồm 95°C – 10 phút, 45 chu kỳ (95°C – 10 giây, 60°C – 30 giây, đọc tín hiệu ở 60°C).

Bảng 3. Thông tin các đoạn mồi

Gen	Mồi	Trình tự mồi (5'-3')	Kênh tín hiệu
HER2	Mồi xuôi	ATCTGCCTGACATCCACG	FAM
	Mồi ngược	GCAATCTGCATACACCAGTTC	
	Probe	AGCTTATGCCCTATGGCT	
GAST	Mồi xuôi	TCTGAAGCTTCTTGAAGCC	HEX
	Mồi ngược	CCAGCTGCCTTCGATGA	
	Probe	AGATGCACCCCTTAGGTACA	

Kết quả chu kỳ ngưỡng (Ct) của mỗi kênh tín hiệu được phân tích tự động với chế độ “Abs Quant/2nd Derivative Max“, chúng tôi sử dụng công thức $2^{-\Delta Ct}$ (công thức Pfaffl) tính tỉ lệ số bản sao của cặp gen HER2/GAST, kết quả $R_{HER2/GAST} = 2^{Ct_{gen} - Ct_{GAST}}$ ≥ 2 được kết luận là khuếch đại gen HER2.

Đánh giá kết quả

Các biến số: kết quả hóa mô miễn dịch, kết quả FISH, kết quả Real-time PCR.

Dữ liệu được lưu trữ bằng Excel và xử lý bằng Stata 14

Y đức

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược TP.HCM xét duyệt và thông qua số 06/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 10/01/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tình trạng HER2 dương tính sẽ được phân tích theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018, sử dụng hai kỹ thuật hóa mô miễn dịch và FISH. Chúng tôi đồng thời sử dụng kỹ thuật Real-time PCR để so sánh sự tương đồng của PCR so với các chỉ số tiên lượng của ung thư vú.

Bảng 4. Phân bố nhóm tuổi mắc bệnh

Nhóm tuổi	HER2 2+		HER2 dương tính ASCO/CAP		HER2 khuếch đại Real-time PCR	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
<30	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
30 – 39	3	9,68%	1	3,23%	1	3,23%
40 – 49	9	29,03%	3	9,68%	2	6,45%

50 – 59	7	22,58%	2	6,45%	3	9,68%
60 – 69	8	25,81%	0	0,00%	0	0,00%
≥ 70	4	12,90%	0	0,00%	1	3,23%
Tổng cộng	31	100,00%	6	19,35%	7	22,58%

Độ tuổi trung bình mắc ung thư vú là 55,4 với bệnh nhân trẻ nhất ghi nhận được là 35 tuổi. Ba nhóm tuổi có tỉ lệ mắc bệnh cao là 40-49, 50-59 và 60-69 với tỉ lệ lần lượt là 29,03%; 22,58% và 25,81%. Độ tuổi trung bình của nhóm ung thư vú HER2 2+ tương đồng với độ tuổi trung bình chung trong ung

thư vú ở một số báo cáo trước đây [5, 7, 2], với ba nhóm tuổi có tỉ lệ mắc bệnh cao tăng dần từ 40 tuổi trở lên. Độ tuổi trung bình mắc bệnh ở Ý khoảng 62 tuổi, cho thấy nhóm tuổi dưới 50 tại Việt Nam có nguy cơ mắc ung thư vú cao hơn [7].

Bảng 5. Đặc điểm mô bệnh học trong nhóm HER2 2+

Đặc điểm	HER2 2+		HER2 dương tính ASCO/CAP		HER2 khuếch đại Real-time PCR	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Kích thước u						
≤ 2cm	10	32,26%	1	10%	4	40%
2 - 5 cm	18	58,06%	3	16,67	2	11,1%
> 5 cm	3	9,68%	2	66,67%	1	33,33%
Loại mô học:						
UTBM xâm nhập dạng NST	28	90,31%	6	21,43%	7	25%
UTBM tiểu thùy xâm nhập	1	3,23%	0		0	
UTBM thể nhầy	1	3,23%	0		0	
UTBM thể mặt sàng	1	3,23%	0		0	
Độ mô học: loại trừ 1 trường hợp UTBM tiểu thùy xâm nhập và 1 trường hợp UTBM thể nhầy						
Độ I	2	6,9%	0		0	
Độ II	22	75,86%	5		4	
Độ III	5	17,24%	1		3	

UTBM: Ung thư biểu mô, NST: no special type (không phải loại đặc biệt)

Các trường hợp có kích thước khối u từ 2-5 cm chiếm đa số, tương đồng với phân bố chung của các trường hợp ung thư vú trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Phương Thảo Tiên. Tác giả đồng thời ghi nhận sự khác biệt ở dân số Ý, tỉ lệ khối u có kích thước nhỏ hơn 2 cm chiếm gần 2/3 các ca ung thư vú

[7]. Ở nhóm khối u có kích thước lớn hơn 5 cm, tỉ lệ ghi nhận trong nghiên cứu này là 9,68%, cũng tương đồng với một số báo cáo trong nước với tỉ lệ khoảng 10%. Xét ở nhóm bệnh ung thư vú ngoài nước, tỉ lệ phát hiện khối u lớn hơn 5 cm ghi nhận dưới 5% trong tất cả các trường hợp ung thư vú [7]

Bảng 6. Mối tương quan giữa các đặc điểm mô bệnh học, dấu ấn miễn dịch và tình trạng HER2

	ER	PR	Ki-67	HER2 dương tính ASCO/CAP	HER2 khuếch đại Real-time PCR
Kích thước	$\chi^2 = 2,67$ p = 0,26	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,99	$\chi^2 = 0,49$ p = 0,78	$\chi^2 = 5,98$ p = 0,05	$\chi^2 = 0,49$ p = 0,78
Độ mô học	$\chi^2 = 5,76$ p = 0,06	$\chi^2 = 3,01$ p = 0,22	$\chi^2 = 4,33$ p = 0,12	$\chi^2 = 0,58$ p = 0,75	$\chi^2 = 4,57$ p = 0,10

Khảo sát sự tương đồng giữa kích thước khối u và độ mô học của khối u chưa thấy sự tương đồng có ý nghĩa thống kê đối với các dấu ấn miễn dịch hoặc tình trạng HER2. Tác giả Đoàn Thị Phương Thảo trước đó ghi nhận sự tương quan giữa kích thước khối u với tình trạng HER2 và Ki-67, còn độ mô học có sự tương quan với tình trạng HER2 và Ki-67 [3].

Bảng 7. Đặc điểm các dấu ấn miễn dịch và kết quả HER2

STT	Mẫu	ER	PR	Ki-67	HER2 dương tính ASCO/CAP	HER2 khuếch đại Real-time PCR
1	BC11	+	+	5% (-)	-	-
2	BC12	+	+	40% (+)	-	-
3	BC14	+	+	20% (+)	-	+
4	BC15	+	+	5% (-)	-	-
5	BC16	+	+	10% (-)	-	-
6	BC17	+	+	10% (-)	-	-
7	BC18	+	-	30% (+)	-	-
8	BC20	+	+	50% (+)	+	+
9	BC21	+	+	5% (-)	-	-
10	BC22	+	+	40% (+)	+	-
11	BC23	+	+	10% (-)	-	+
12	BC25	+	+	40% (+)	-	-
13	BC26	+	+	20% (+)	-	+
14	BC27	+	+	20% (+)	-	-
15	BC31	-	-	30% (+)	-	-
16	BC32	-	-	90% (+)	-	-
17	BC33	+	+	70% (+)	-	-
18	BC34	+	+	5% (-)	-	-
19	BC36	-	-	70% (+)	+	+
20	BC37	+	+	10% (-)	-	-
21	BC38	+	+	5% (-)	-	-
22	BC39	+	+	20% (+)	+	-
23	BC41	+	+	30% (+)	+	+
24	BC42	+	-	5% (-)	-	-
25	BC44	+	+	20% (+)	-	-

26	BC45	+	-	30% (+)	+	-
27	BC46	+	-	30% (+)	-	+
28	BC47	+	-	15% (-)	-	-
29	BC48	+	-	20% (+)	-	-
30	BC50	+	+	3% (-)	-	-
31	BC51	+	+	30% (+)	-	-

Tình trạng ER, PR được xác định dương tính khi có kết quả $> 0/8$ và điểm cắt (cut-off) của Ki-67 là 20% theo khuyến cáo của Bộ Y tế [1].

IV. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô xâm nhập không phải loại đặc biệt (NST) chiếm phần lớn các trường hợp ung thư vú HER2 2+. Trong đó, chỉ ghi nhận sự khuếch đại gen HER2 ở nhóm u độ II và độ III với tỉ lệ lần lượt là 75,86% và 17,24% các trường hợp ung thư biểu mô xâm nhập dạng NST HER2 2+.

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ HER2 dương tính trong nhóm ung thư vú HER2 2+ khi thực hiện khảo sát theo tiêu chuẩn của ASCO/CAP 2018 và Real-time PCR lần lượt là 19,35% và 22,58% tập trung ở các bệnh nhân độ tuổi 30-59. Tỉ lệ các trường hợp khuếch đại gen HER2 trong nhóm HER2 2+ trước đó được ghi nhận bởi tác giả Đoàn Thị Phương Thảo là 39.8% [4].

Bảng 8. Mối tương quan giữa các dấu ấn miễn dịch và tình trạng HER2

	PR	Ki-67	HER2 dương tính ASCO/CAP	HER2 khuếch đại Real-time PCR
ER	$\chi^2 = 8,12$ $p = 0,004$	$\chi^2 = 2,10$ $p = 0,15$	$\chi^2 = 0,42$ $p = 0,52$	$\chi^2 = 0,22$ $p = 0,64$
PR		$\chi^2 = 1,45$ $p = 0,23$	$\chi^2 = 0,07$ $p = 0,80$	$\chi^2 = 0,0009$ $p = 1,00$
Ki-67			$\chi^2 = 4,70$ $p = 0,03$	$\chi^2 = 2,27$ $p = 0,132$
HER2 dương tính ASCO/CAP				$\chi^2 = 3,20$ $p = 0,07$

Nghiên cứu ghi nhận sự hai sự tương quan giữa các yếu tố mô bệnh học của các trường hợp ung thư vú HER2 2+. Đầu tiên là sự tương quan mạnh giữa ER và PR ($p=0.004$) và chúng tôi ghi nhận thêm sự tương quan giữa dấu ấn Ki-67 và tình trạng HER2 khi thực hiện theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018 ($p = 0.03$), nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư vú ở trong và ngoài nước cũng ghi nhận sự tương quan giữa hai cặp tương đồng trên [5, 7]. Sự tương quan giữa tình trạng HER2 và Ki-67 hiện tại chưa

được đề cập nhiều trong các nghiên cứu trong và ngoài nước do số lượng mẫu HER2 2+ trong các báo cáo còn hạn chế và các tác giả tập trung đánh giá các chỉ dấu mô bệnh học này cho tất cả các phân nhóm hóa miễn dịch của HER2 (bao gồm 0-1+, 2+ và 3+). Các cặp đặc điểm mô bệnh học khác không ghi nhận thêm sự tương đồng nào.

Đặc biệt, trong nhóm ung thư vú HER2 2+, kỹ thuật Real-time PCR khảo sát khuếch đại gen bằng cặp gen HER2/GAST với cặp môi hiện tại chưa ghi nhận sự tương đồng

với tình trạng HER2 khi chẩn đoán theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018. Nghiên cứu của tác giả Gjerdrum cũng không ghi nhận sự tương đồng này ở nhóm ung thư vú HER2 2+ nhưng lại ghi nhận sự tương đồng giữa Real-time PCR và FISH ở tất cả các nhóm hóa mô miễn dịch [6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu cung cấp một số thông tin quan trọng về đặc điểm của các trường hợp ung thư vú xâm lấn HER2 2+. Với 31 mẫu thu nhận được, ghi nhận sự tương đồng giữa tình trạng HER2 và dấu ấn Ki-67. Ngoài ra, ghi nhận sự tương đồng đã có nhiều báo cáo giữa tình trạng hai thụ thể nội tiết ER và PR.

Khi ứng dụng kỹ thuật mới, Real-time PCR, vào chẩn đoán khuếch đại gen HER2, nhóm nghiên cứu chưa ghi nhận sự tương đồng giữa PCR với các đặc điểm mô bệnh học của khối u nói chung và tình trạng HER2 nói riêng ở nhóm ung thư vú HER2 2+ khi phân tích theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2018. Từ đó, cần thêm nhiều đánh giá và cải tiến để có thể áp dụng kỹ thuật Real-time PCR thành xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán tình trạng HER2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú.
2. **Đặng Công Thuận, Lê Trọng Lân, Nguyễn Trần Bảo Song, Phan Thị Thu Thủy, Trần Nam Đông, Lê Thị Thu Thảo, Ngô Cao Sách, Trần Thị Hoàng Liên, Võ Thị Hồng Vân**, (2018). Nghiên cứu tình trạng HER2 và
3. **Đoàn Thị Phương Thảo** (2012). Nghiên cứu gen HER2 và phân nhóm phân tử ung thư vú. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
4. **Đoàn Thị Phương Thảo, Hứa Thị Ngọc Hà, Phan Đặng Anh Thư, Nguyễn Thị Hồng Nguyệt, Lý Thanh Thiện, Đặng Hoàng Minh**, (2011). So sánh phương pháp hóa mô miễn dịch và lai tại chỗ huỳnh quang đánh giá HER2 trong ung thư vú. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 15(4), 174-181.
5. **Dang TC** (2020). Correlation between HER2 Expression and Clinicopathological Features of Breast Cancer: A Cross- Sectional Study in Vietnam. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 21(4), 1135-1142. 10.31557/apjcp.2020.21.4.1135
6. **Gjerdrum LM** (2004). Real-time quantitative PCR of microdissected paraffin-embedded breast carcinoma: an alternative method for HER-2/neu analysis. J. Mol. Diagn., 6, 42-51.
7. **Nguyen TTP** (2022). Comparative Study on Clinicopathological Characteristics of Breast Cancer in Vietnam and Italy. 49(9), 204. 10.31083/j.ceog4909204
8. **Wolff AC** (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology and Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 142, 1364-1382.

TỔNG QUAN VAI TRÒ VÀ ỨNG DỤNG CỦA SINH THIẾT LÔNG TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ

Phạm Cẩm Phương¹, Bùi Bích Mai¹, Phùng Thanh Hương²

TÓM TẮT

Việc phân tích đặc điểm của khối u bằng phương pháp không xâm lấn như sinh thiết lỏng là một cách tiếp cận mang tính cách mạng trong kiểm soát bệnh ung thư. Bằng việc phân tích các gen, tế bào u cũng như sản phẩm chuyển hóa của tế bào u thông qua sinh thiết lỏng có thể hỗ trợ chẩn đoán, tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị. Đáng chú ý, sinh thiết lỏng có thể phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu và tình trạng tái phát, giúp các bác sĩ theo dõi tiến triển cũng như đáp ứng điều trị và kịp thời thay đổi chiến lược điều trị. Bài tổng quan sẽ nêu vai trò cũng như ứng dụng của sinh thiết lỏng trong thực hành điều trị một số loại ung thư.

SUMMARY

OVERVIEW OF THE ROLE AND APPLICATIONS OF LIQUID BIOPSY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SOME CANCER TYPES

The analysis of tumor characteristics by non-invasive methods such as Liquid biopsy (LB) is a revolutionary approach to cancer management. Analyzing genes, tumor cells, as well as the

metabolic products of tumor cells by liquid biopsies, can assist in diagnosis, prognosis and selection of treatment regimens. Notably, liquid biopsy can detect minimal residual disease and recurrence, helping doctors monitor progress and response to treatment and promptly change treatment strategies. The review will outline the role and application of liquid biopsy in the treatment of some cancer types.

I. KHÁI NIỆM VÀ VAI TRÒ CỦA SINH THIẾT LÔNG TRONG MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ

Năm 1948, lần đầu tiên các nhà nghiên cứu phát hiện và định lượng DNA tự do (cell-free DNA/cfDNA) trong máu của cả người khỏe mạnh và người bệnh.

Năm 2013 FDA phê duyệt cho xét nghiệm sinh thiết lỏng đầu tiên CellSearch® CTC để theo dõi bệnh nhân ung thư vú, đại tràng, tuyến tiền liệt di căn dựa vào mức của tế bào u lưu hành trong máu (circulating tumor cells). Từ đó rất nhiều các nghiên cứu về sinh thiết lỏng đã được tiến hành và đến năm 2016, FDA phê duyệt bộ xét nghiệm đầu tiên cho sinh thiết lỏng (cobas® EGFR Mutation Test) để phát hiện đột biến EGFR trong máu của bệnh nhân ung thư phổi. Hiện nay, sinh thiết lỏng ngày càng thu hút sự chú ý của các nhà khoa học, các nhà lâm sàng cũng như các công ty nhằm phát triển các công cụ xét nghiệm phục vụ cho chẩn đoán và điều trị ung thư.

Việc phân tích các mẫu mô sinh thiết khối u giúp chẩn đoán xác định, tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị. Tuy nhiên, kỹ

¹Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

²Khoa Công nghệ Sinh học – Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Cẩm Phương

Email: phamcamphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.10.2022

Ngày phản biện: 03.11.2022

Ngày duyệt bài 11.11.2022

thuật sinh thiết là thủ thuật mang tính xâm lấn cao nên có nhiều nhược điểm là gây đau cho người bệnh, quá trình xử lý mẫu phức tạp, độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, nhiều tai biến, biến chứng,... Do đó, sinh thiết mô không thể dùng để theo dõi điều trị lâu dài, không cung cấp đủ thông tin về tiến triển của khối u cũng như sự đa dạng về đặc tính sinh học phân tử của khối u đặc biệt ở vùng sâu trong u và ở các ổ di căn, từ đó ảnh hưởng đến sự chính xác của xét nghiệm cũng như hạn chế về điều trị. Trong khi đó, sinh thiết lỏng là xét nghiệm phân tích các dấu ấn sinh học (biomarker) đặc trưng của khối u từ các thành phần nguồn gốc u hoặc liên quan đến u lưu hành trong máu hoặc trong các dịch sinh học khác, hạn chế tối đa việc xâm lấn. Tùy từng loại khối u và mục đích xét nghiệm, các đặc điểm của khối u được phân tích như mất đoạn, xóa đoạn, đột biến điểm trên gen, các marker di truyền ngoại gen (Epigenetic) như mức độ methyl hóa DNA, microDNA. Với các đặc điểm trên, sinh thiết lỏng có các ưu thế so với sinh thiết mô song trên thực tế, việc ứng dụng sinh thiết lỏng trên lâm sàng vẫn còn nhiều hạn chế và thách thức, chủ yếu liên quan đến quy trình thu mẫu, máy móc và phân tích phiên giải kết quả. Bên cạnh đó, đã có các báo cáo về một tỷ lệ nhất định vùng trong khối u không tách các thành phần liên quan u vào máu hoặc các dịch sinh học. Do đó, sinh thiết lỏng có thể không cung cấp đầy đủ thông tin về tình trạng khối u, thậm chí có thể đưa đến những kết quả âm tính giả.

II. MỘT SỐ THÀNH PHẦN LIÊN QUAN ĐẾN KHỐI U ĐƯỢC ỨNG DỤNG TRONG SINH THIẾT LỎNG

Các thành phần liên quan đến khối u có thể dùng để phân tích trong sinh thiết lỏng bao gồm các tế bào u lưu hành trong máu

(Circulating tumor cell – CTC), DNA, RNA tự do, protein, các chất chuyển hóa, các túi ngoại bào,... Mỗi thành phần có ưu, nhược điểm và phạm vi ứng dụng riêng.

2.1. Các protein đặc trưng liên quan đến khối u lưu hành trong máu

Các protein dùng làm biomarker thường là những protein liên quan đến sự hình thành và phát triển khối u. Tuy nhiên các dấu ấn này thường có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, ảnh hưởng đến độ chính xác khi ứng dụng trên lâm sàng. Vì vậy, xu hướng hiện nay là sử dụng panel kết hợp nhiều loại protein khối u để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu. Panel này thường kết hợp các dấu ấn khối u (Ví dụ: CA-19-9, CA-242, CA-125, CEA) với một số protein cả nội sinh và ngoại sinh như protein pha cấp (CRP, SAA), phân tử bám dính (ICAM-1, ADCAM), ...

2.2. Các DNA tự do của khối u lưu hành trong máu

Những người khỏe mạnh có khoảng 1-10 ng cfDNA trong mỗi mL máu. Khi xuất hiện các tế bào ác tính, nồng độ cfDNA có thể tăng tới 50- 1000 ng/mL máu, trong đó AND nguồn gốc khối u (circulating DNA - ctDNA) chiếm khoảng 0,01-90%. Việc phân tích ctDNA có thể mang lại các thông tin định tính và định lượng, nhờ đó ctDNA có thể được ứng dụng trong nhiều bước thực hành lâm sàng như chẩn đoán sớm, hỗ trợ xác định vị trí u nguyên phát, xác định các đặc tính di truyền phân tử của khối u, xác định giai đoạn bệnh và tiên lượng, hỗ trợ ra quyết định điều trị, theo dõi hiệu quả điều trị và theo dõi tình trạng tồn dư bệnh.

2.3. Các tế bào khối u lưu hành trong máu

Tế bào khối u lưu hành trong máu (Circulating tumor cell - CTC) là những tế bào tách ra khỏi khối u nguyên phát, di

chuyển trong tuần hoàn tới các cơ quan xa hơn trong cơ thể. Các tế bào này có thể được dùng trong sinh thiết lỏng vì mang các đặc tính biểu hiện protein giống với mô nguyên phát. Sử dụng sinh thiết lỏng và các phương pháp phân tách các tế bào cũng như phân tích các đặc điểm của CTC – tế bào u lưu hành trong máu giúp chẩn đoán và sàng lọc ung thư, xác định giai đoạn khối u, tiên lượng bệnh cũng như hỗ trợ ra quyết định điều trị và theo dõi hiệu quả điều trị.

2.4. Các exosome nguồn gốc từ khối u

Exosome là những túi ngoại bào đóng vai trò quan trọng trong sự liên hệ và thông tin giữa các tế bào. Exosome có liên quan chặt chẽ tới các đặc điểm bệnh học của nhiều bệnh đặc biệt là ung thư. Việc phát hiện sớm và chính xác khối u là một vấn đề quan trọng, quyết định thành công của điều trị, giảm tỷ lệ tử vong và tái phát. Trong ung thư tụy, đột biến KRAS được tìm thấy trong exosome của bệnh nhân từ những giai đoạn đầu. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của các marker từ exosome có thể dùng là chỉ dấu trong tiên lượng và dự đoán đáp ứng của nhiều loại ung thư khác nhau. Exosome cũng có vai trò trong theo dõi đáp ứng điều trị, đặc biệt là kháng thuốc. Tuy nhiên, việc ứng dụng phân tích exosome trên lâm sàng còn nhiều khó khăn nên cho đến nay, chưa có quy trình và hướng dẫn chuẩn cho việc phân lập và phân tích exosome trong các nghiên cứu lâm sàng trên người.

2.5. Tiểu cầu

Ngày nay, các nhà nghiên cứu đã làm sáng tỏ nhiều cơ chế tương tác 2 chiều giữa tế bào ung thư và tiểu cầu, chủ yếu theo hướng tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của khối u, quá trình tăng sinh mạch và di căn. Các tế bào tiểu cầu được tế bào ung thư “huấn luyện” trở thành trợ thủ đắc lực hỗ

trợ khối u (tumor-educated-platelet - TEP). Việc phân tích thành phần protein và ARN trong tiểu cầu có thể giúp phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm. Do sự tương tác giữa tế bào ung thư và các tiểu cầu, TEP có thể tiếp nhận và lưu giữ các phân tử đặc trưng của khối u trong các hạt nội bào ngay từ những giai đoạn đầu tiên. Số lượng tiểu cầu tăng cao có liên quan tới tăng nguy cơ tử vong trong nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư sinh dục nữ, vú, phổi, thận, đại tràng,... có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh. Sự thay đổi về số lượng tiểu cầu có thể là một marker hiệu quả cho việc theo dõi điều trị để có những điều chỉnh phác đồ kịp thời và hiệu quả.

III. ỨNG DỤNG SINH THIẾT LỎNG TRONG MỘT SỐ LOẠI UNG THƯ

Đặc tính ít xâm lấn và các ưu thế đã được kể đến của sinh thiết lỏng cho phép lặp lại nhiều lần kỹ thuật này trên cùng một người bệnh, từ đó cung cấp thông tin theo thời gian thực (Real - time) và toàn diện về khối u. Các thông tin hữu ích này có thể ứng dụng trong sàng lọc, chẩn đoán sớm ung thư, phân loại bệnh nhân để lựa chọn phác đồ điều trị, theo dõi đáp ứng thuốc, thuốc đổi tồn dư bệnh, tiên lượng và dự đoán tái phát,... Sinh thiết lỏng có tiềm năng được ứng dụng trong nhiều loại ung thư khác nhau và trong từng giai đoạn của quá trình điều trị bệnh: phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, nội tiết, điều trị đích và miễn dịch. Đặc biệt trong xu hướng cá thể hóa điều trị hiện nay, sinh thiết lỏng cho phép cung cấp những dữ liệu về đặc tính phân tử trong khối u của từng bệnh nhân, từng giai đoạn, từ đó giúp lựa chọn đúng thuốc, đúng liều, đúng thời gian và phù hợp cho từng cá thể người bệnh.

3.1. Ung thư phổi

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất, chiếm khoảng 11,6% tổng số các ca ung thư và là nguyên nhân hàng đầu các trường hợp tử vong liên quan đến ung thư. Cho đến nay, tiêu chuẩn vàng trong phân tích đặc điểm phân tử của ung thư phổi vẫn là sinh thiết mô nhưng các phương pháp sinh thiết lỏng mới, đặc biệt là cfDNA đang được phát triển để ứng dụng trên lâm sàng, giúp tối ưu hóa trong chẩn đoán sớm dựa vào nồng độ cfDNA, lựa chọn phác đồ điều trị đích thông qua phân tích các gen như EGFR, ALK, BRAF,... phân tích PD1/PD-L1 xét điều trị miễn dịch,... và đặc biệt, ứng dụng sinh thiết lỏng trong theo dõi, dự đoán hiệu quả điều trị đích, phát hiện tái phát và kháng thuốc. Ung thư phổi là loại ung thư có sự phát triển nhanh nhất về ứng dụng lâm sàng của sinh thiết lỏng trong nhiều bước thực hành lâm sàng.

3.2. Ung thư vú

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới. Dựa vào đặc điểm phân tử của khối u mà ung thư vú chia thành các subtype khác nhau. Mỗi khối u cũng có sự đa dạng về đặc điểm phân tử nên ảnh hưởng đáng kể tới việc lựa chọn phác đồ điều trị. Việc phân tích toàn diện đặc điểm phân tử di truyền của khối u sẽ tạo thuận lợi cho điều trị cá thể hóa. Điều này đòi hỏi phải sinh thiết nhiều vị trí vào nhiều thời điểm để theo dõi lâu dài nhằm phát hiện kịp thời những tiến triển về phân tử di truyền của khối u. Các thủ thuật sinh thiết khó đạt được yêu cầu này do tính xâm lấn cao và không phản ánh toàn bộ khối u. Trong khi đó sinh thiết lỏng là một giải pháp với ưu điểm không xâm lấn, có thể lặp lại nhiều lần và cung cấp cái nhìn toàn diện về thành phần phức tạp của khối u. Sinh thiết lỏng trong ung thư vú đóng vai trò quan trọng trong các bước thực hành từ chẩn đoán, tiên lượng, lựa

chọn thuốc và theo dõi điều trị. Tuy nhiên, ứng dụng trên lâm sàng của sinh thiết lỏng trong ung thư vú không phổ biến bằng ung thư phổi do sự khác biệt đáng kể giữa 2 loại ung thư này cũng như chưa có thực hành chuẩn của sinh thiết lỏng trên lâm sàng.

3.3. Ung thư đại trực tràng

Ung thư đại trực tràng là loại ung thư tiêu hóa phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 2 trong các loại ung thư. Sinh thiết lỏng trong ung thư đại trực tràng vẫn có ưu điểm so với sinh thiết mô như các ung thư khác. Một trong những ứng dụng khả thi nhất trong thực tế của sinh thiết lỏng là hỗ trợ, bổ sung cho các công cụ chẩn đoán thường quy. Các nhà nghiên cứu đã tìm cách phối hợp xét nghiệm ctDNA với xét nghiệm dấu ấn khối u cho sàng lọc phát hiện sớm ung thư đại trực tràng. Một nghiên cứu case-control trên 150 người cho thấy hiệu quả chẩn đoán khi kết hợp cả 2 xét nghiệm dương tính đạt độ đặc hiệu 100%, độ nhạy 88%. Trong tiên lượng bệnh, định lượng tổng số cfDNA và xét nghiệm phân tích một số đột biến đặc trưng khối u có giá trị cao. Ví dụ, bệnh nhân có phát hiện đột biến KRAS trong huyết tương tương quan với PFS và OS ngắn. Các nhóm thuốc đích đã và đang đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư đại trực tràng. Mỗi nhóm thuốc này đều gắn liền với xét nghiệm gen đích để lựa chọn những bệnh nhân đáp ứng tốt. Các thuốc ức chế EGFR được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư đại trực tràng không mang đột biến RAS. Một số nghiên cứu đã khẳng định khối u càng ở những giai đoạn sau thì độ nhạy của việc phát hiện đột biến KRAS bằng ctDNA càng cao. Ở giai đoạn IV, độ nhạy đạt 100%. Mức độ tương đồng về khả năng phát hiện đột biến gen KRAS giữa mẫu sinh thiết lỏng và sinh thiết u được ghi nhận từ 78,8 –

96,4%. Điều này gợi ý triển vọng kết hợp cả hai loại sinh thiết để tăng độ tin cậy của xét nghiệm đột biến gen KRAS. Một ứng dụng có ý nghĩa và vai trò đáng chú ý của sinh thiết lỏng trong ung thư đại trực tràng giai đoạn II, III sau phẫu thuật là phát hiện sớm tình trạng tồn dư bệnh tối thiểu (MRD - Minimal Residual Disease) giúp tiên lượng bệnh, theo dõi tái phát và đáp ứng thuốc. ctDNA có nửa đời sinh học khoảng 2 giờ, là nguồn vật liệu để phân tích MRD theo dõi tình trạng khối u trong thời gian thực.

IV. KẾT LUẬN

Trên đây là vài nét tổng quan về vai trò và ứng dụng của sinh thiết lỏng (Liquid biopsy) trong thực hành chẩn đoán và điều trị một số loại ung thư. Đây là xu hướng mới đang được quan tâm phát triển và hứa hẹn mang lại nhiều giá trị trong quá trình điều trị ung thư. Bên cạnh những ưu điểm của sinh thiết lỏng so với sinh thiết mô, phương pháp này vẫn còn khó khăn và hạn chế về nhiều mặt để có thể ứng dụng thường quy trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa** (2020), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
2. **Phạm Cẩm Phương, Phùng Thanh Hương** (2021), Vai trò của sinh thiết lỏng trong một số loại ung thư từ lý thuyết đến lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
3. **Biting Zhou**, Application of exosome as liquid biopsy in clinical diagnosis, Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:144.
4. **Isabel Heidrich, Liquid biopsies: Potential and challenges**, Int.T. Cancer. 2021; 148:528-545.
5. **Kevin M Koo**, The role of circulating tumor DNA testing in breast cancer liquid biopsies: getting ready for prime time, Breast Cancer Manag. 2020 , 9(1).
6. **Drahomir Kolencik, Liquid Biopsy in Colorectal Carcinoma: Clinical Application and Challenges**, Cancers 2020, 12, 1376.
7. **Zhen Wu**, Update on liquid biopsy in clinical management of non-small cell lung cancer, OncoTarget and Therapy 2019;12 5097-5109.

MALAKOPLAKIA GIẢ U Ở THẬN - BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Lương Việt Bằng¹, Nguyễn Mạnh Hùng¹, Nguyễn Thị Lam¹,
Ngô Thị Thu Hà¹, Nguyễn Thị Hương Giang¹, Trịnh Tuấn Dũng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Malakoplakia là một bệnh viêm u hạt xuất phát từ rối loạn chức năng đại thực bào. Malakoplakia ở thận rất hiếm gặp và có thể bị nhầm lẫn với u ác tính. Việc nhận biết được thực thể này có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng.

Cá bệnh: Chúng tôi báo cáo một trường hợp nam giới lớn tuổi với tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu dai dẳng, có một khối ở thận trái được phát hiện tình cờ và đã được chẩn đoán là u thận. Kết quả giải phẫu bệnh tổn thương là bệnh Malakoplakia. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh kết hợp chọc hút dẫn lưu dịch trong khối.

Bàn luận: Tổn thương trong Malakoplakia được hình thành do rối loạn chức năng lysosome dẫn đến diệt khuẩn không hiệu lực của đại thực bào. Bệnh thường xuất hiện trên nền suy giảm miễn dịch và liên quan đến E. coli trong khoảng hai phần ba số trường hợp. Tổn thương đơn ổ ở thận hiếm gặp và có thể bị nhầm là u thận. Giải phẫu bệnh có vai trò chẩn đoán xác định và loại trừ bệnh lý ác tính. Malakoplakia có thể điều trị kháng sinh hoặc phẫu thuật, tùy thuộc vào số lượng và mức độ tổn thương.

Kết luận: Những trường hợp có khối ở thận với tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu dai dẳng cần phải được chẩn đoán phân biệt với Malakoplakia.

Từ khóa: Malakoplakia, u thận, viêm giả u

SUMMARY

MALAKOPLAKIA MIMICKING RENAL TUMOR: A CASE REPORT WITH LITERATURE REVIEW

Introduction: Malakoplakia is a granulomatous inflammation results from functional defect of macrophages. Renal malakoplakia is uncommon and could be mistaken as malignant tumor. Being aware of this entity is essential in clinical practice.

Presentation of case: We reported a case of a middle-aged man having a mass in the left kidney with a past history of persistent urinary tract infection. The mass was discovered incidentally and diagnosed as renal cancer. The histopathological examination revealed malakoplakia. The treatment included antibiotics and fluid drainage from the mass.

Discussion: The formation of lesion in malakoplakia is from lysosome impairment leading to insufficient bacteria killing of macrophages. Immunosuppressed people are predisposed to this disease and E. coli is associated in about two third of cases. Unifocal lesion is rare in kidney and might be misdiagnosed as tumor. Histopathological examination has crucial role in definitive diagnosis and exclusion of malignant lesion. Treatment of malakoplakia depends on the number and extent of lesions, including antibiotic therapy or surgical excision.

Conclusion: Malakoplakia must be put in differential diagnosis for patients presenting with a renal mass and a history of persistent urinary tract infection.

Keywords: Malakoplakia, Renal cell carcinoma, Inflammatory pseudotumor

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Lương Việt Bằng

Email: banglv@tamanhhospital.vn

Ngày nhận bài: 29.09.2022

Ngày phản biện: 05.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

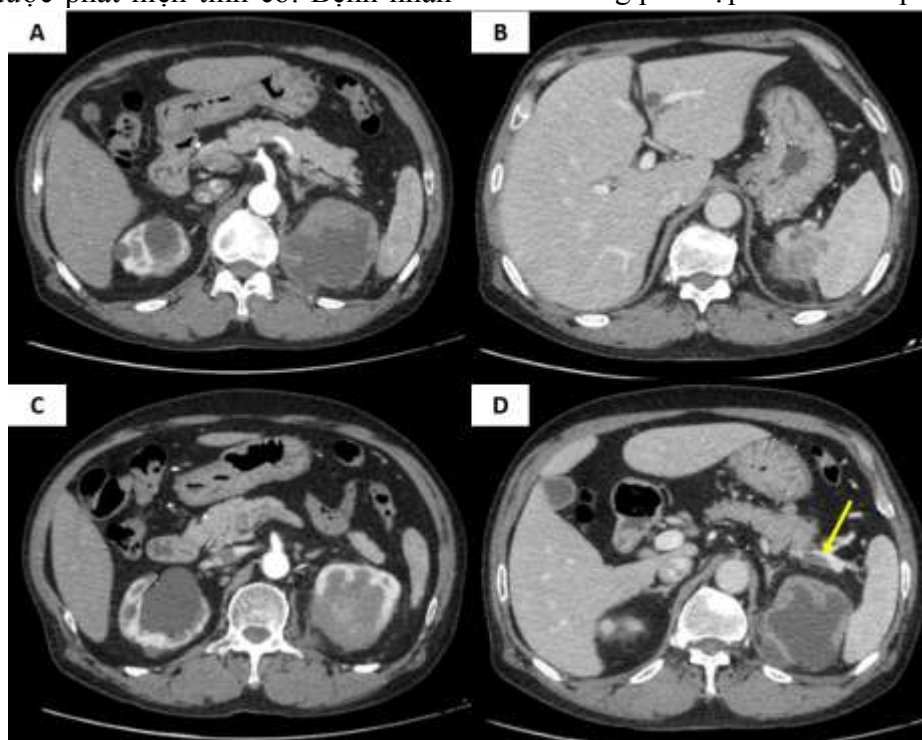
Malakoplakia là một bệnh viêm u hạt với tổn thương đặc trưng là các mảng mềm màu vàng, được hình thành do hậu quả từ rối loạn chức năng đại thực bào.¹ Bệnh có thể gặp ở nhiều cơ quan khác nhau nhưng thường xuất hiện ở đường tiết niệu.¹ Malakoplakia ở thận hiếm gặp và có thể bị chẩn đoán nhầm là u, đặc biệt với những trường hợp bệnh đơn ổ.² Việc nhận biết được thực thể này có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp Malakoplakia ở thận được ghi nhận và điều trị tại cơ sở của mình.

II. CA BỆNH

Tóm tắt bệnh án

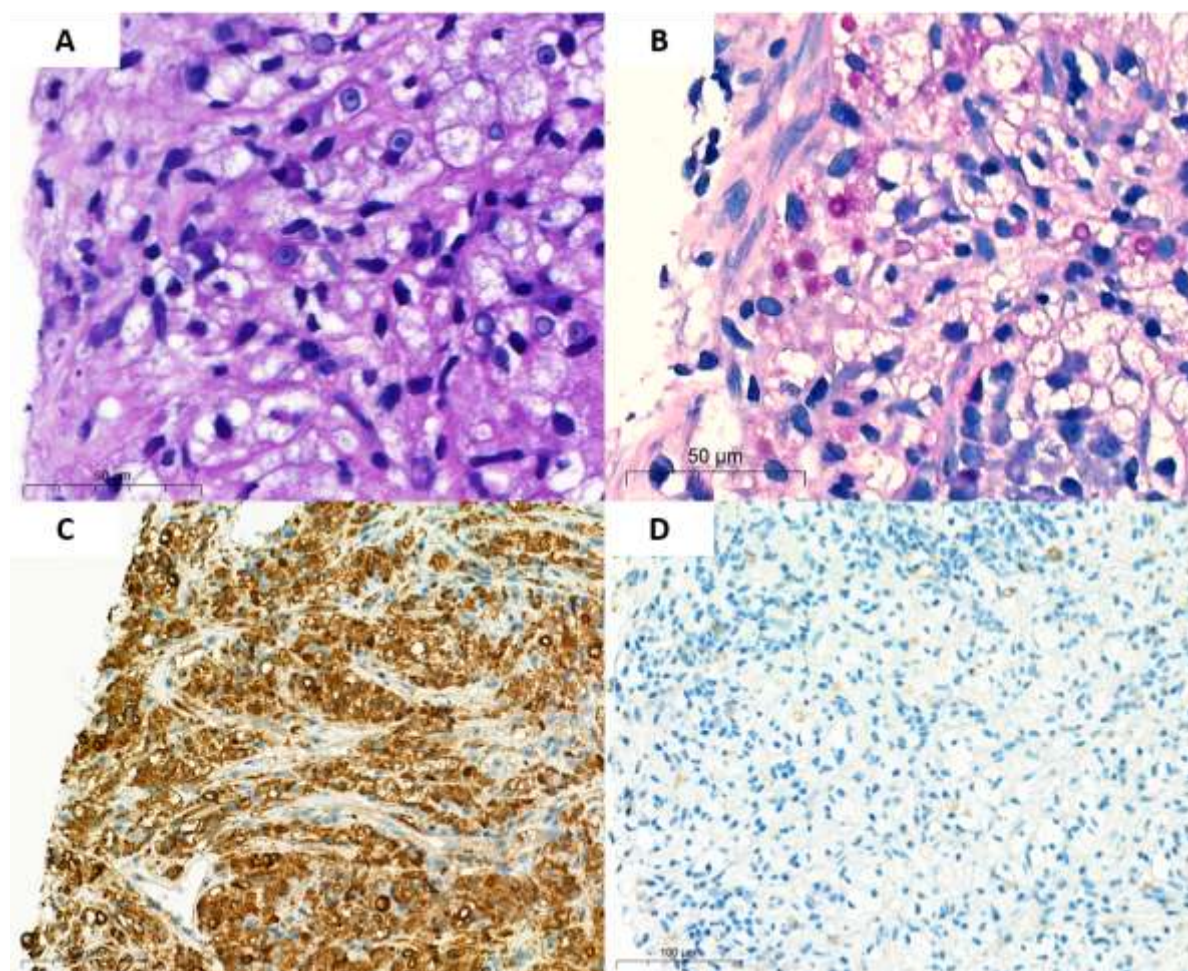
Một nam giới 60 tuổi đi khám vì có u thận trái được phát hiện tình cờ. Bệnh nhân

có tiền sử sỏi thận và nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát nhiều đợt, lần gần nhất cách vào viện 2 tuần. Khám vào viện bệnh nhân không sốt, dấu hiệu sinh tồn ổn định, không đau mạn sườn. Trên phim chụp CT thấy cực trên thận trái có khối giảm tỷ trọng 69 x 60 x 54mm, ranh giới không rõ với trụ hoành và lách, thâm nhiễm mỡ xung quanh, kèm huyết khối tĩnh mạch lách (Hình 1). Bệnh nhân được làm sinh thiết thận dưới hướng dẫn siêu âm. Tổn thương trên vi thể gồm nhiều đám tế bào có bào tương sáng, dạng bột, kèm theo có các thể vùi hình cầu, ưa kiềm, nằm cả trong bào tương và chất nền ngoại bào, bắt màu PAS (Hình 2A-B). Nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào nói trên dương tính với CD68 và âm tính với CK (Hình 2C-D). Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của tổn thương phù hợp với Malakoplakia.



Hình 6

A - Khối giảm tỷ trọng ở cực trên thận, bên trong có phần dịch và phần đặc, có ranh giới không rõ với trụ hoành và thâm nhiễm mỡ xung quanh. B - Khối có ranh giới không rõ với lách. C - Phần đặc của khối ngấm thuốc thì tĩnh mạch. D - Hình ảnh huyết khối tĩnh mạch lách (mũi tên vàng).



Hình 7

A - Tổn thương ở thận cấu trúc gồm các đám mô bào Hanseman có bào tương sáng, dạng bột, kèm theo các thể vùi Michaelis-Gutmann hình cầu ưa kiềm (HE $\times 400$). B - Các thể vùi Michaelis-Gutmann bắt màu PAS (PAS $\times 400$). C - Các mô bào Hanseman dương tính với CD68 (CD68 $\times 100$). D - Các mô bào Hanseman âm tính với CK (CK $\times 100$).

Sau sinh thiết thận 3 ngày, bệnh nhân xuất hiện sốt 39°C , rét run, đau nhiều mạn sườn trái lan khắp bụng. Công thức máu có số lượng bạch cầu là 10,79 G/, trong đó 82,1% là bạch cầu trung tính; creatinine máu 149 $\mu\text{mol/L}$, urea máu 10 mmol/L pro-

calcitonin máu là 11,6 $\mu\text{g/L}$ (giá trị bình thường $< 0,046 \mu\text{g/L}$). Bệnh nhân được chuyển khoa hồi sức tích cực với chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, Malakoplakia thận áp xe hóa.

Bệnh nhân được chọc hút dẫn lưu ổ áp xe dưới hướng dẫn siêu âm ra được 100ml dịch mủ lẫn máu. Kết quả nuôi cấy định danh vi khuẩn là E. coli, kết quả kháng sinh đồ có nhạy với Meropenem và Ciprofloxacin. Bệnh nhân được dùng kháng sinh theo kháng sinh đồ và hết sốt sau một ngày. Sau một tuần điều trị, khối ở thận giảm kích thước còn 48 x 40 x 35 mm. Bệnh nhân được xuất viện trong tình trạng ổn định.

Y đức

Việc sử dụng các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng trong bài báo cáo ca bệnh này đã được sự đồng thuận của người bệnh.

III. BÀN LUẬN

Nguồn gốc tên gọi: Malakoplakia được mô tả lần đầu vào năm 1901 bởi von Hansemann và được công bố trên y văn vào năm 1902 bởi Gutmann và Michaelis.¹ Tên gọi Malakoplakia bắt nguồn từ hai từ Hy Lạp là malakos (mềm) và plakos (mảng), dựa trên hình ảnh tổn thương đặc trưng trên đại thể của bệnh.² Bệnh có thể xuất hiện ở nhiều cơ quan, trong đó hay gặp nhất ở hệ tiết niệu, đặc biệt là ở bàng quang.¹⁻³ Độ tuổi trung bình khi phát hiện là 50 tuổi.³

Cơ chế bệnh sinh của Malakoplakia được giả thiết là do sự rối loạn chức năng lysosome dẫn đến diệt khuẩn không hiệu lực của đại thực bào.^{1,2} Bệnh thường liên quan đến các vi khuẩn Gram âm trong đó hay gặp nhất là *Escherichia coli*, chiếm đến khoảng 2/3 số trường hợp.^{3,4} Bệnh thường gặp ở những người có tình trạng suy giảm miễn dịch như ghép tạng, điều trị corticoid, tiểu đường, bệnh mạn tính.^{1,3-5}

Triệu chứng lâm sàng Malakoplakia ở thận bao gồm sốt, đau mạn sườn, có khối ở thận.¹⁻³ Bệnh nhân thường có tiền sử nhiễm trùng tiết niệu dai dẳng, hay tái phát.^{1,3-5} Trên chẩn đoán hình ảnh, tổn thương ở thận thường đa ổ và xuất hiện cả hai bên, có ranh giới không rõ, có thể đè đẩy gây biến dạng bể thận và các đài bể thận nhưng hiếm khi gây bít tắc.³ Các trường hợp có thâm nhiễm ra quanh thận và huyết khối tĩnh mạch thận cũng đã được báo cáo.³ Những trường hợp tổn thương đơn ổ ở thận hiếm gặp và có thể bị nhầm với ung thư thận hoại tử.³

Chẩn đoán Malakoplakia trên lâm sàng không đơn giản vì các triệu chứng lâm sàng và đặc điểm trên chẩn đoán hình ảnh không đặc hiệu, tuy nhiên cần nghĩ đến bệnh này trên những bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu. Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào xét nghiệm mô bệnh học. Trên đại thể, các tổn thương trong nhu mô thận là các nốt mềm màu vàng hoặc vàng nâu, có thể nang hóa trung tâm.² Trên vi thể, Malakoplakia được đặc trưng bởi các đám mô bào có bào tương rộng dạng bọt, ưa toan nhẹ, kèm theo các thể vùi hình cầu nhiều lớp đồng tâm kích thước từ 4-10µm, ưa kiềm, bắt màu PAS.^{2,5} Các mô bào và thể vùi này lần lượt được đặt tên là mô bào Hansemann và thể vùi Michaelis - Gutmann, theo tên những nhà khoa học đầu tiên phát hiện ra bệnh. Hóa mô miễn dịch có vai trò loại trừ u ác tính, đặc biệt là ung thư biểu mô thận type tế bào sáng.

Điều trị malakoplakia ở thận phụ thuộc vào mức độ của tổn thương cũng như bệnh nền. Bệnh nhân có tổn thương đa ổ hoặc cả hai bên thận được điều trị bằng kháng sinh như quinolone.^{1,3} Bethanechol chloride, một chất đồng vận cholinergic, cũng được sử dụng phối hợp với kháng sinh để điều chỉnh bất thường của lysosome.^{1,3} Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương là lựa chọn ưu tiên cho những trường hợp tổn thương đơn ổ.³ Cắt bỏ thận được chỉ định cho những trường hợp tổn thương lan rộng không còn khả năng bảo tồn thận.¹

Ca bệnh của chúng tôi là có tổn thương đơn ổ ở thận, một đặc điểm ít gặp của Malakoplakia thận, dẫn tới việc bị chẩn đoán nhầm là u thận ở bệnh viện trước. Tuy nhiên tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu kéo dài của người bệnh cũng như sự xuất hiện của một đợt nhiễm khuẩn huyết mới ngay trong khi

chờ kết quả sinh thiết là một dấu hiệu gợi ý có giá trị. Hình ảnh mô bệnh học trên tiêu bản HE thường quy điển hình với bệnh Malakoplakia. Nhuộm đặc biệt với PAS giúp quan sát rõ hơn các thể vùi Michaelis - Gutmann và nhuộm hóa mô miễn dịch với CD68 và CK được thực hiện để loại trừ u kèm theo. Kết quả nuôi cấy dịch chọc hút ra vi khuẩn *E. coli*, một kết quả phù hợp với Malakoplakia vì đây là loại vi khuẩn xuất hiện trong phần lớn các trường hợp. Tổn thương mặc dù đơn ổ nhưng do có tình trạng nhiễm khuẩn huyết và có sự thâm nhiễm vào các cơ quan xung quanh, bệnh nhân được chọc hút dẫn lưu khối áp xe kết hợp với điều trị kháng sinh theo kháng sinh đồ. Ca bệnh của chúng tôi đã đáp ứng tốt với phương thức điều trị bảo tồn thận này.

IV. KẾT LUẬN

Malakoplakia ở thận là một thực thể hiếm gặp và có thể nhầm lẫn với u ác tính. Chẩn đoán phân biệt với Malakoplakia cần phải được đặt ra cho các bệnh nhân có khối ở thận với tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu dai dẳng. Giải phẫu bệnh có vai trò chẩn đoán xác định bệnh và loại trừ các tổn thương ác tính. Malakoplakia thận có thể được điều trị

bằng kháng sinh hoặc phẫu thuật, tùy thuộc vào số lượng và mức độ tổn thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Purnell SDK, Davis B, Burch-Smith R, Coleman P.** Renal malakoplakia mimicking a malignant renal carcinoma: a patient case with literature review. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014208652. doi:10.1136/bcr-2014-208652
2. **Zhou M, Magi-Galluzzi C, eds.** **Genitourinary Pathology.** Second edition. Elsevier/Saunders; 2015.
3. **Abolhasani M, Jafari AM, Asgari M, Salimi H.** Renal malakoplakia presenting as a renal mass in a 55-year-old man: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2012;6(1):379. doi:10.1186/1752-1947-6-379
4. **Jung SJ, Kang HC, Choi JJ.** Malakoplakia of the Kidney Extending to the Descending Colon in a Patient with Secondary Adrenal Insufficiency: A Case Report. *Korean J Fam Med.* 2011;32(6):367-372. doi:10.4082/kjfm.2011.32.6.367
5. **Pan Y, Hong YC, Shih HJ, et al.** Malakoplakia and xanthogranulomatous pyelonephritis treated with nephrectomy: A case report. *Medicine.*

THỰC TRẠNG HOẠT ĐỘNG CHUYÊN NGÀNH GIẢI PHẪU BỆNH CỦA 8 TỈNH MIỀN NÚI PHÍA BẮC

Đoàn Văn Khương¹, Lê Phong Thu² và cộng sự

TÓM TẮT

Các tỉnh thành đều có cơ sở giải phẫu bệnh (GPB), các cơ sở GPB ở các tỉnh có sự khác nhau về nhân lực cũng như trang thiết bị. **Mục tiêu:** Khảo sát sơ bộ thực trạng hoạt động của chuyên ngành GPB 8 tỉnh miền núi phía bắc: Thái Nguyên, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Hà Giang, Bắc Cạn, Bắc Giang, Sơn La và Vĩnh Phúc. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả cắt ngang thực trạng hoạt động chuyên ngành GPB 8 tỉnh trên. **Kết quả:** Có 21 cơ sở GPB với 42 bác sỹ (BS), 67 kỹ thuật viên (KTV), số lượng trang thiết bị, mẫu bệnh phẩm xét nghiệm được thực hiện các tỉnh khác nhau. **Kết luận:** Nhân lực, cơ sở vật chất và hoạt động chuyên môn GPB của các tỉnh không đồng đều và có nhiều đặc thù riêng.

Từ khóa: Thực trạng, nhân lực, giải phẫu bệnh, trang thiết bị, tuyến tỉnh.

SUMMARY

CURRENT SITUATION OF PATHOLOGICAL ACTIVITIES OF 8 NORTHERN MOUNTAINOUS PROVINCE

¹TS.BS. Trưởng Khoa Ung bướu Bệnh viện C Thái Nguyên

²TS. BS. Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Văn Khương

Email: khuongsongcong@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 03.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

Background: All provinces and cities have pathology department, that have different personnel and equipment. **Objective:** Preliminary survey on the status active of pathology department in 8 northern mountainous provinces: Thai Nguyen, Lang Son, Tuyen Quang, Ha Giang, Bac Can, Bac Giang, Son La and Vinh Phuc. **Objects and methods:** A cross-sectional description of the actual situation of pathological activities in the 8 provinces above. **Results:** There are 21 pathology departments with 42 doctors, 67 technicians, the number of equipment, samples tested were carried out in different provinces. **Conclusion:** Human resources, facilities and pathology activities of the provinces are uneven and have many unique characteristics.

Keywords: Current status, human resources, pathology, equipment, provincial level.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo quy chế bệnh viện, Khoa Giải phẫu bệnh (GPB) là cơ sở làm các xét nghiệm mô bệnh học (MBH), tế bào (TB) bệnh học, khám nghiệm tử thi và siêu cấu trúc [4]. Tuy nhiên, trên thực tế, các cơ sở GPB tuyến tỉnh hầu hết không thực hiện được tất cả các xét nghiệm này. Các xét nghiệm tối thiểu như TB chọc hút, TB cổ tử cung (CTC), đặc biệt là các xét nghiệm MBH là những xét nghiệm cơ bản nhất của chuyên ngành GPB. Cũng theo quy chế bệnh viện thì các bệnh viện tuyến tỉnh phải có Khoa GPB nhưng trên thực tế có thể chỉ là đơn vị ghép với khoa khác. Khu vực miền núi phía bắc gồm nhiều

tỉnh, việc phát triển chuyên ngành GPB của các tỉnh có khác nhau, do đặc thù của từng tỉnh và từng bệnh viện tuyến tỉnh. Để có cái nhìn tổng thể về quá trình phát triển và thực trạng hoạt động chuyên môn của các Khoa GPB tuyến tỉnh, từ đó đưa ra định hướng đào tạo, phát triển chuyên môn, để đạt các chính sách cụ thể cho cán bộ GPB và các kỹ thuật thuộc chuyên ngành GPB, chúng tôi thực hiện khảo sát thực trạng hoạt động chuyên ngành GPB của 8 tỉnh miền núi phía bắc với Mục tiêu: Khảo sát sơ bộ thực trạng hoạt động của chuyên ngành GPB ở 8 tỉnh miền núi phía bắc: Thái Nguyên, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Hà Giang, Bắc Cạn, Bắc Giang, Sơn La và Vĩnh Phúc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm các sở GPB của 8 tỉnh (Thái Nguyên, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Hà Giang, Bắc Cạn, Bắc Giang, Sơn La và Vĩnh Phúc). Thống kê số lượng các cơ sở GPB, nhân lực, năng lực chuyên môn, chỉ tiêu chuyên môn thực hiện được và 1 số trang thiết bị cơ bản vào thời điểm kết thúc nghiên cứu 31/8/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu và cách thức tiến hành:

Mô tả cắt ngang, lấy số liệu bằng cách liên lạc với tất cả các cơ sở GPB trên 8 tỉnh nói trên, gửi phiếu điều tra để các cơ sở điền theo mẫu. Xử lý số liệu theo thuật toán thống kê thông thường

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thống kê các cơ sở GPB và nhân lực làm việc trong chuyên ngành GPB

Bảng 1. Phân bố số cơ sở GPB, nhân lực và dân số ở 8 tỉnh

STT	Tên tỉnh	Dân số (nghìn người)	Số cơ sở GPB	Số nhân lực	
				BS	KTV
1	Thái Nguyên	1.286	4	15	18
2	Lạng Sơn	781	1	2	5
3	Tuyên Quang	784	2	4	7
4	Hà Giang	854	5	6	11
5	Bắc Cạn	313	1	2	2
6	Bắc Giang	1.803	3	7	12
7	Sơn La	1.248	1	1	2
8	Vĩnh Phúc	1.151	4	5	10
Tổng cộng		8.220	21	42	67
Trung bình: Cứ 391 nghìn người dân có 1 cơ sở GPB, 195 nghìn người dân có 1 BS GPB và 123 nghìn người dân có 1 KTV GPB					

Nhận xét: 8 tỉnh trong nghiên cứu (Thái Nguyên, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Hà Giang, Bắc Cạn, Bắc Giang, Sơn La và Vĩnh Phúc) có tổng số 21 cơ sở GPB, các tỉnh có nhiều cơ sở GPB nhất là Hà Giang (5 cơ sở) tiếp theo là Thái Nguyên và Vĩnh Phúc (4 cơ sở), Bắc Giang (3 cơ sở), Tuyên Quang (2 cơ sở),

Lạng sơn, Sơn La, Bắc Cạn mỗi tỉnh chỉ có một cơ sở GPB. Trong 42 BS GPB của 8 tỉnh thì Thái Nguyên có nhiều nhất (15 BS), tiếp theo Bắc Giang 7 BS, Hà Giang (6 BS), Vĩnh Phúc (5 BS), Tuyên Quang (4 BS), Lạng Sơn và Bắc Cạn (2 BS), ít nhất là Sơn La chỉ có 1 BS. Với tổng số 67 KTV trong 8 tỉnh, nhiều

nhất vẫn là Thái Nguyên với 18 KTV. Các tỉnh còn lại có từ 2 đến 11 KTV. Tổng dân số của 8 tỉnh là 8,22 triệu người dân, tính trung bình cỡ 391 nghìn người dân mới có 1 cơ sở

GPB, 195 nghìn người dân có 1 BS GPB và 123 nghìn người dân có 1 KTV GPB.

3.2. Trình độ chuyên môn của các BS công tác trong chuyên ngành GPB

Bảng 2. Trình độ của các BS công tác trong chuyên ngành GPB của 8 Tỉnh

Trình độ	Số lượng	Tỷ lệ %
Tiến sỹ	2	4,76
Chuyên Khoa II	2	4,76
Thạc sỹ	9	21,43
Chuyên Khoa I	10	23,81
Chuyên khoa định hướng	16	38,10
Bác sỹ đa khoa	3	7,14
Tổng số	42	100%

Nhận xét: Trong 42 BS trong ngành GPB của 8 tỉnh, BS có trình độ chuyên khoa định hướng nhiều nhất với 16 BS (chiếm 38,1 %), tiếp theo là BS có trình độ chuyên khoa I với 10 BS (chiếm 23,8 %), Thạc sỹ 9 BS (chiếm 21,43 %), BS đa khoa 3 BS (chiếm 7,14 %), tiến sỹ và chuyên khoa II rất ít, mỗi trình độ có 2 BS (chiếm 4,76 %).

3.3. Thực trạng nhân lực của 8 khoa GPB của 8 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh

Bảng 3. Thực trạng khoa GPB 8 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh của 8 tỉnh

STT	Tên tỉnh	Bệnh viện Khảo sát	Năm thành lập	Khoa	Số nhân lực	
					Bác sỹ	KTV
1	Thái Nguyên	Bệnh viện A	1999	GPB	3	8
2	Lạng Sơn	Đa Khoa tỉnh	2007	GPB	2	5
3	Tuyên Quang	Đa Khoa tỉnh	2011	GPB	2	4
4	Hà Giang	Đa Khoa tỉnh	2010	GPB	2	4
5	Bắc Cạn	Đa Khoa tỉnh		UB - GPB	2	2
6	Bắc Giang	Đa Khoa tỉnh	1969	GPB	2	6
7	Sơn La	Đa Khoa tỉnh		XN - GPB	1	2
8	Vĩnh Phúc	Đa Khoa tỉnh	1969	GPB	2	4
Tổng cộng		8 bệnh viện		8 khoa	16	35

Nhận xét: Trong 8 Khoa GPB của 8 bệnh viện tuyến tỉnh có 2 Khoa GPB trực thuộc khoa khác đó là ở Bắc Cạn trực thuộc Khoa Ung bướu (UB) và ở Sơn La trực thuộc Khoa Xét nghiệm (XN), vì vậy chưa có năm thành lập, 6 khoa GPB ở các bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh có khoa riêng được thành lập rất sớm như Bắc Giang, Vĩnh Phúc (năm 1969), Thái Nguyên năm 1999, Lạng Sơn

năm 2007, Hà Giang 2010, Tuyên Quang năm 2011. Nhân lực các khoa tổng số có 16 BS và 35 KTV. Về BS, ít nhất là Sơn La (1 BS), nhiều nhất là Thái Nguyên (3 BS), 6 tỉnh còn lại đều có 2 BS trong 1 khoa GPB. Về KTV có từ 2 đến 8 KTV trên 1 khoa GPB của 8 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh.

3.4. Thống kê 1 số trang thiết bị cơ bản của 8 khoa GPB của 8 tỉnh

Bảng 4. Một số trang thiết bị cơ bản của Khoa GPB ở 8 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh.

	Thái Nguyên	Lạng Sơn	Tuyên Quang	Hà Giang	Bắc Cạn	Bắc Giang	Sơn La	Vĩnh Phúc
Máy cắt	C	C	C	C	C	C	C	C
Máy cắt lạnh	C	C	C	C	C	C	K	C
Máy đúc nền	C	C	C	C	C	C	K	C
Máy xử lý BP	K	C	K	C	C	K	K	C
Nhuộm HE tự động	K	C	K	C	C	K	K	C
KHV kỹ thuật số	C	C	C	K	K	K	K	K
In kết quả	C	C	C	C	C	C	K	C
Máy nhuộm HMMD	K	K	K	C	K	K	K	C
Máy Thinprenp	C	K	K	C	K	K	K	K

Có: C Không: K

Nhận xét: Các trang thiết bị cơ bản của 8 khoa GPB của 8 bệnh viện tuyến tỉnh gồm: máy cắt tiêu bản của 8 tỉnh đều có, máy cắt lạnh và máy đúc nền các tỉnh đều có trừ Sơn La. Máy xử lý bệnh phẩm chỉ có và nhuộm HE tự động có ở các tỉnh Lạng sơn, Hà Giang, Bắc Cạn và Vĩnh Phúc; các tỉnh Thái Nguyên, Tuyên Quang, Hà Giang và Sơn La không có thiết bị này. Kính hiển vi kỹ thuật

số 3 tỉnh có (Thái Nguyên, Lạng Sơn, Tuyên Quang). In kết quả các cơ sở đều có trừ Sơn La. Nhuộm HMMD chỉ có ở 2 tỉnh (Hà Giang và Vĩnh Phúc). Máy Thinprenp chỉ có ở 2 tỉnh (Thái Nguyên và Hà Giang)

3.5. Số lượng mẫu xét nghiệm ở các khoa GPB của bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh ước tính trung bình 1 năm

Bảng 5. Số lượng các mẫu xét nghiệm của khoa GPB của 8 bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh thực hiện trung bình 1 năm

STT	Tên tỉnh	Tế bào	Tế bào CTC	MBH	Cắt tức thì	HM MD
1	Thái Nguyên	1000	3000	1800	50	0
2	Lạng Sơn	5000	500	6000	100	0
3	Tuyên Quang	2100	500	4200	60	0
4	Hà Giang	1300	700	3000	130	0
5	Bắc Cạn	700	200	800	0	0
6	Bắc Giang	3000	250	6000	30	0
7	Sơn La	300	0	0	0	0
8	Vĩnh Phúc	10.000	1000	5000	500	500
Tổng cộng		23.400	6.150	26.800	870	500

Nhận xét: Với tổng số 23.400 ca tế bào/năm của 8 khoa GPB cho thấy Vĩnh Phúc thực hiện nhiều nhất (10.000 ca), tiếp đến là Lạng Sơn (5000 ca), Bắc Giang (3000

ca), Tuyên Quang (2100 ca), Hà Giang (1300 ca), bắc Cạn (700 ca) và thấp nhất là Sơn La (300 ca). Tế bào CTC với tổng số 6150 mẫu cao nhất là Thái Nguyên 3000 mẫu, Sơn La

không thực hiện còn các tỉnh khác có từ 200 đến 1000 mẫu/ năm. Mô bệnh học với 26.800 mẫu có Sơn La không thực hiện, 7 tỉnh còn lại thực hiện từ 800 đến 6000 mẫu/năm. Sinh thiết tức thì ngoài Sơn La không thực hiện các tỉnh khác có từ 30 đến 500 mẫu/ năm. Đặc biệt là hóa mô miễn dịch (HMMD), 7 tỉnh không thực hiện, ngoại trừ Vĩnh phúc cỡ 500 mẫu/ năm. Không có tỉnh nào thực hiện được các xét nghiệm về gen.

IV. BÀN LUẬN

GPB học là khoa học các tổn thương, hay nói một cách cụ thể hơn, mổ xẻ phân tích các bệnh tật về mặt nghĩa đen và nghĩa bóng, nghĩa là về mặt hình thái cũng như cơ chế. Do đó ở nhiều nước, người ta không gọi là GPB học mà gọi ngắn gọn là bệnh học gồm cả mô bệnh lẫn tế bào bệnh [1]. Chuyên ngành GPB là một chuyên ngành đặc biệt và cũng được đãi ngộ rất đặc biệt, đối với cán bộ được hưởng đặc thù nghề nghiệp 70% lương, mặc dù vậy theo hiểu biết của chúng tôi, BS mới ra trường nếu về bệnh viện tuyến tỉnh công tác cũng ít có BS lựa chọn chuyên ngành GPB để công tác. Trong nghiên cứu này, cơ sở GPB được hiểu là có cán bộ chuyên ngành GPB công tác, có chứng chỉ hành nghề và có thực hiện ít nhất 1 kỹ thuật về GPB kể cả các cơ sở tư nhân. Với 21 cơ sở GPB cho 8 tỉnh (bảng 1), hầu hết là cơ sở công lập và chủ yếu ở các bệnh viện tuyến tỉnh hoặc trung ương hay trường đại học, các cơ sở tuyến huyện rất ít nếu không muốn nói là hiếm. Sở dĩ 1 tỉnh có 4 cơ sở GPB như Thái Nguyên gồm có nhiều bệnh viện tuyến tỉnh (Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, Trường Đại học Y dược và 2 bệnh viện tuyến tỉnh), mỗi cơ sở lớn có được 5 BS, thường chỉ có 1 đến 2 BS mà thôi, chính vì vậy với 21 cơ sở GPB chỉ có tổng 42 BS. Với các cơ

sở GPB có 1 BS việc thực hiện chuyên môn rất khó khăn, do có thể phải đi học, nghỉ các công việc khác mà không đảm nhiệm công việc liên tục được. Bản thân tôi là BS cũng đã từng công tác 1 mình trong suốt 20 năm, thấu hiểu nỗi khó khăn này. Với 67 KTV cho 21 cơ sở, nhưng không đồng đều, có cơ sở chỉ có 1 KTV, có cơ sở lớn nhiều KTV hơn. Dân số các tỉnh trong nghiên cứu này được lấy từ số liệu điều tra dân số năm 2019, cho thấy cứ trung bình: 391 nghìn người dân có 1 cơ sở GPB, 195 nghìn người dân có 1 BS GPB và 123 nghìn người dân có 1 KTV GPB. Con số này cho thấy cán bộ GPB không lớn so với một số chuyên ngành y khác.

Về trình độ các BS GPB trong nghiên cứu này chỉ khảo sát được qua các chứng chỉ được cấp chứ không khảo sát năng lực. Để có chứng chỉ hành nghề GPB, BS cần phải có bằng chuyên khoa cấp I hoặc công tác 48 tháng trong chuyên ngành như các chứng chỉ hành nghề của chuyên ngành khác, chính vì vậy để được ký đọc các tiêu bản sau khi ra trường là BS đa khoa với thời gian khá dài. Với 42 BS của 21 cơ sở GPB của 8 tỉnh còn có các BS sắp đến tuổi nghỉ hưu, các BS mới vào nghề, chưa có chứng chỉ hành nghề thì việc quan tâm đến bổ sung lực lượng này là nhiệm vụ cấp bách. Việc lựa chọn đi học chuyên khoa I hay cao học cũng cần có sự cân nhắc khác nhau của các BS có trình độ chuyên khoa định hướng hay các BS đa khoa, nếu các BS xác định lâu dài theo chuyên ngành GPB. Trên thực tế cũng có nhiều BS khi ra trường mới về các bệnh viện các BS trẻ chọn chuyên ngành GPB, nhưng sau công tác một thời gian lại chuyển chuyên khoa khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chọn khảo sát 8 khoa GPB của 8 bệnh viện đa

khoa tuyến tính của 8 tỉnh tương ứng, do chưa có điều kiện thực hiện khảo sát tất cả 21 cơ sở GPB được, nhằm đưa ra cái nhìn tổng thể của 1 khoa GPB tuyến tính, các cơ sở khác còn lại chủ yếu là tuyến huyện, bệnh viện tư nhân, các bệnh viện chuyên khoa, bệnh viện tuyến trung ương hoặc trường đại học. Nhìn bảng 3 cho thấy, không phải tất cả các bệnh viện đa khoa các tỉnh có khoa GPB riêng biệt (Sơn La, Bắc Cạn) nó nằm ở khoa xét nghiệm hoặc khoa ung bướu. Bản thân một số khoa GPB cũng được tách ra từ khoa xét nghiệm chung. Việc kết hợp khoa ung bướu và khoa GPB cũng có những thuận lợi nhất định [5]. Khi khoa GPB riêng biệt cũng chỉ có 1 bệnh viện ở Thái Nguyên có 3 BS, các tỉnh Bắc Cạn, Tuyên Quang, Hà Giang, Bắc Giang, Lạng Sơn, Vĩnh Phúc mỗi khoa GPB cũng chỉ có 2 BS, thậm chí chỉ có 1 BS làm GPB như ở tỉnh Sơn La, chưa tính đến các BS còn mới vào nghề chưa có chứng chỉ hành nghề, với số lượng BS như vậy là quá ít, chúng tôi có hỏi thì khoa GPB nào cũng có ý kiến là cần BS để bổ sung. Với lượng KTV là 35 KTV mỗi khoa có từ 2 đến 8 KTV, nhìn chung là tương đối đủ đáp ứng được nhu cầu thực tế về chuyên môn của các khoa GPB.

Về trang thiết bị các tỉnh có khác nhau, nhiều trang thiết bị nhưng việc để 1 khoa GPB tuyến tính làm được các xét nghiệm TB và MBH thì tối thiểu phải có máy cắt và hệ thống chuyển đúc bệnh phẩm và các trang thiết bị thiết yếu khác để cho ra một tiêu bản, đồng thời có kính hiển vi để đọc tiêu bản. Nghiên cứu này chưa đánh giá sâu rộng về chất lượng trang thiết bị chỉ thống kê sơ bộ để thấy sự trang bị không đồng bộ và khác nhau về trang thiết bị giữa các tỉnh. Tuy nhiên, hầu hết các khoa GPB đều có xét nghiệm TB và MBH để chẩn đoán và tuân

theo quy trình kỹ thuật chuyên ngành GPB [2]. Việc thống nhất các trang thiết bị tối thiểu cho 1 khoa GPB cũng cần có tiêu chuẩn nhất định.

Như chúng ta đã biết, xét nghiệm MBH và TB bệnh học là nền tảng vô cùng quan trọng trong chẩn đoán, được đánh giá là tiêu chuẩn vàng để xác định bệnh. Nó không chỉ là chẩn đoán MBH hoặc TB bệnh học đơn thuần, mà còn có vai trò quyết định cho các chỉ định lâm sàng, đồng thời cung cấp các dữ liệu tiên lượng quan trọng, giúp cho việc lựa chọn phương pháp điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa một cách xác đáng nhất [2]. Đặc biệt là đối với chuyên khoa ung bướu có nguyên tắc chẩn đoán phải bằng MBH mới có phương pháp điều trị [3]. Trong nghiên cứu này cho thấy, 8 khoa GPB đều thực hiện xét nghiệm TB và MBH (trừ Sơn La chỉ xét nghiệm TB), các tỉnh thực hiện với số lượng khác nhau, xong không 1 khoa GPB nào thực hiện được các xét nghiệm về Gen, chỉ có 1 khoa GPB Bệnh viện Đa Khoa Vĩnh Phúc thực hiện được xét nghiệm HMMD, với số lượng cỡ 500 mẫu/năm. Như vậy nếu có nhu cầu xét nghiệm HMMD và gen đều phải chuyển lên tuyến trung ương. Số lượng xét nghiệm TB, MBH, TB cổ tử cung âm đạo, sinh thiết tức thì mỗi năm thực hiện ở các tỉnh cũng khác biệt, nhiều như ở Lạng Sơn, Vĩnh Yên, Thái Nguyên, Bắc Giang, Hà Giang, Tuyên Quang, ít như ở Bắc Cạn, Sơn La với tổng số 23.400 ca TB/năm, MBH là 26.800 mẫu, điều này để tính xem với số lượng cán bộ GPB có đảm nhiệm được không, chưa có định mức đọc tối đa là bao nhiêu cho 1 BS GPB hay bao nhiêu ca cho 1 KTV, xong nhóm nghiên cứu có hỏi, các cơ sở đều có thể thực hiện được. Tuy nhiên, chỉ vất vả khi thiếu người do đi học hoặc nghỉ việc khác. Các xét nghiệm về HMMD và

Gen khi không thực hiện sẽ chuyển đi tuyến trên, nghiên cứu này chưa thống kê, chuyển đi đâu và bao nhiêu mẫu xét nghiệm cho 1 năm.

Các hạn chế trong nghiên cứu này gồm có: Nhóm nghiên cứu đã không trực tiếp đến 21 cơ sở GPB được khảo sát mà chỉ liên lạc qua điện thoại và gửi phiếu điều tra qua Email, không thống kê chi tiết các nhân lực, chuyên môn, đặc biệt là mô hình bệnh tật của các Khoa GPB của các cơ sở GPB...v.v [6]. Mong có các nghiên cứu khác chi tiết hơn, công phu hơn, thống kê toàn bộ các cơ sở GPB trong cả nước để có thể đề ra các biện pháp, chính sách giúp chuyên ngành GPB ngày càng phát triển.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát sơ bộ hoạt động của chuyên ngành GPB trong 8 tỉnh miền núi phía bắc (Thái Nguyên, Lạng Sơn, Tuyên Quang, Hà Giang, Bắc Cạn, Bắc Giang, Sơn La và Vĩnh Phúc). Chúng tôi đưa ra 1 số kết luận như sau:

Trong 8 tỉnh có 21 cơ sở GPB với 42 BS và 67 KTV, trình độ của 42 BS trong ngành GPB của 8 tỉnh gồm: BS có trình độ chuyên khoa định hướng nhiều nhất với 16 BS (chiếm 38,1 %), tiếp theo là BS có trình độ chuyên khoa I với 10 BS (chiếm 23,8 %), Thạc sỹ 9 BS (chiếm 21,43 %), BS đa khoa 3

BS (chiếm 7,14 %, tiến sỹ và chuyên khoa II rất ít, mỗi trình độ có 2 BS (chiếm 4,76 %).

Các trang thiết bị và thực hiện chỉ tiêu chuyên môn các tỉnh khác nhau tùy thuộc vào điều kiện hoàn cảnh nhất định của các tỉnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y khoa Hà Nội (1998)**, Giới thiệu bộ môn giải phẫu bệnh, Giải phẫu Bệnh học, Nhà Xuất bản Y học, tr. 3.
2. **Bộ Y tế (2016)**, Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành giải phẫu bệnh, tế bào học, Nhà Xuất bản Y học, tr. 19-23.
3. **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.
4. **Bộ Y tế (1997)**, Quyết định về việc ban hành quy chế bệnh viện, Số 1895/1997/QĐ-BY, ngày 19/09/1997.
5. **Đoàn Văn Khương, Nguyễn Duy Hưng (2020)**. Kết hợp giữa chuyên khoa giải phẫu bệnh và ung bướu ở bệnh viện tuyến tỉnh, Tạp chí Y học Việt nam, 147, Số đặc biệt tháng 12/2020, Tr. 544 – 47.
6. **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. 2021;100(36):e27137. doi:10.1097/MD.00000000000027137.

XÁC ĐỊNH TỶ LỆ ĐỘT BIẾN GEN *EGFR T790M* THỨ PHÁT BẰNG PHƯƠNG PHÁP REAL-TIME PCR TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Trần Thị Tươi¹

TÓM TẮT⁴³

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ đột biến gen *EGFR T790M* và *EGFR* trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau khi kháng với điều trị TKI thế hệ 1, 2 và mối liên quan giữa đột biến gen *EGFR T790M* với một số đặc điểm lâm sàng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 186 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được xét nghiệm *EGFR T790M* sau khi kháng với điều trị TKI thế hệ 1, 2 bằng phương pháp real - time PCR trên mẫu mô hoặc mẫu máu tại Bệnh viện K từ tháng 01/2021 đến tháng 10/2022.

Kết quả: Tỷ lệ đột biến *EGFR T790M*, *EGFR* lần lượt là 29,6%, 64,5%. Tỷ lệ đột biến *EGFR* không có mối liên quan đến tuổi, giới hay loại mẫu xét nghiệm.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy sau điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ với TKI thế hệ 1,2 xuất hiện một tỷ lệ đột biến *EGFR T790M*, cơ sở điều trị cho thuốc mới Osermitinib.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, kháng TKI, đột biến *EGFR T790M*

SUMMARY

DETERMINATION OF THE RATE OF SECOND *EGFR T790M* GENE MUTATIONS BY REAL-TIME PCR IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Purpose: Determining the rate of *EGFR T790M* and *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer patient after resistance to 1st and 2nd generation TKI treatment and the relationship between *EGFR T790M* gene mutations and some clinical features.

Patients and methods: A cross-sectional descriptive study of 186 non-small cell lung cancer patients tested for *EGFR T790M* after resistance to 1st and 2nd generation TKIs by real-time PCR on tissue samples or blood samples at K hospital from January 2021 to October 2022.

Results: *EGFR T790M*, *EGFR* mutation rates were 29,6%, 64,5% respectively. *EGFR* mutation rates were not related to age, sex, or sample type.

Conclusion: The study showed that after treatment of non-small cell lung cancer with 1st, 2nd generation TKI, there was a high rate of *EGFR T790M* mutation, the basis of treatment for the new drug osermitinib.

Keywords: Non-small cell lung cancer, TKI-resistant, *EGFR T790M* mutation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là ung thư hay gặp và có tỷ lệ tử vong lớn nhất trên thế giới. Bệnh thường phát hiện ở giai đoạn muộn và

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

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Tươi

Email: tuoitranthi84@gmail.com

Ngày nhận bài: 03.10.2022

Ngày phản biện: 09.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

hiệu quả khiêm tốn của các phương pháp điều trị hệ thống. Trước sự phức tạp về mô bệnh học (MBH), tiên lượng UTP nhìn chung xấu, nghiên cứu về sinh học phân tử đã phát triển rầm rộ, những u có đột biến tiên lượng rất tốt vì được điều trị đích. Chính vì vậy khá nhiều tác giả tập trung nghiên cứu về các đột biến này. Các loại đột biến của ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) như *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *MET*, *BRAF*, *KRAS*, *NTRK1*...Đột biến *EGFR* xuất hiện với tỷ lệ cao và được chỉ định xét nghiệm (XN) đầu tiên trong những dấu ấn sinh học đích cần tìm kiếm.

Hiện nay, hai chất ức chế phân tử nhỏ tác động đến *EGFR* là gefitinib và erlotinib đã nhanh chóng được cơ quan kiểm định thực phẩm và thuốc của Hoa Kỳ (FDA) thông qua và chứng tỏ trên lâm sàng là phương pháp điều trị hiệu quả trong những trường hợp bệnh nhân (BN) UTBMKTBN của phổi không đáp ứng điều trị, giai đoạn muộn và thậm chí còn khuyến cáo dùng ngay khi có kết quả đột biến *EGFR* [6].

Tuy nhiên, sau thời gian đáp ứng trung bình 10 tháng xuất hiện sự kháng với thuốc điều trị. Một số cơ chế đã được xác định đối với sự kháng mắc phải đối với *EGFR* TKI, bao gồm khuếch đại *MET*, tế bào nhỏ biến đổi mô học, và khuếch đại *HER2* [20] hoặc cũng có những trường hợp do hiện tượng methyl hóa quá mức của gen *EGFR*... Methyl hóa quá mức gen *EGFR* làm giảm tính biểu hiện gen, giảm mRNA, do đó làm giảm đối tượng đích của thuốc điều trị đích. Trong đó, cơ chế được báo cáo thường xuyên nhất là đột biến T790M, được cho là nguyên nhân của hơn 50% ở những BN có được sự đề kháng thứ cấp [7]. Tháng 2/2005 người ta đã tìm ra việc thay thế methionine cho threonine ở vị trí 790 trong exon 20 được cho là

nguyên nhân kháng bằng cách tăng ái lực với ATP. Mẫu cấu trúc phân tử chỉ ra rằng đột biến T790M nằm ở túi gắn với ATP tại vùng xúc tác, nơi gắn với gefitinib và erlotinib. Sự thay thế threonine tại vị trí này bằng một acid amin to hơn, như methionine sẽ chiếm mất không gian để gắn với hai thuốc. Rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân có đột biến T790M sau liệu pháp *EGFR* TKI 1,2 được điều trị bằng Osimertinib. Thuốc mới TKI thế hệ 3 này được FDA chấp thuận điều trị năm 2015 và thuốc có khả năng xuyên qua hàng rào máu não, có thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ lâu hơn nhiều so với những BN không có đột biến T790M. Chính vì vậy xác định tỷ lệ đột biến T790M sau kháng thuốc trúng đích thế hệ 1,2 là mối quan tâm hàng đầu cho cả bác sĩ và những BN sau điều trị với TKI.

Tại bệnh viện K, XN đột biến *EGFR* đã được tiến hành từ năm 2012, là cơ sở cho điều trị đích trên những bệnh nhân UTBMKTBN của phổi. Trong những năm vừa qua, số lượng BN được hưởng lợi từ điều trị đích ngày càng tăng. Các nghiên cứu về đột biến *EGFR* cũng có nhiều, tuy nhiên số lượng đề tài nghiên cứu về *EGFR* T790M cho các bệnh nhân kháng với điều trị TKI còn khá khiêm tốn. Chính vì lý do này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tỷ lệ đột biến gen *EGFR* và *EGFR* T790M trên BN UTPKTBN sau khi kháng với điều trị TKI thế hệ 1 và 2 tại bệnh viện K. Mối liên quan giữa các đột biến gen *EGFR* T790M ở BN sau điều trị kháng TKI với một số đặc điểm lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 186 BN UTPKTBN đã từng được làm XN đột biến gen EGFR ở các exon 18,19,20,21; có đột biến và đã được điều trị. Các BN này được XN *EGFR T790M* sau khi kháng với điều trị TKI thế hệ 1, 2 bằng phương pháp real - time PCR trên mẫu mô hoặc mẫu máu tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K từ tháng 01/2021 đến tháng 10/2022.

- Phương pháp nghiên cứu

+ Thu thập thông tin liên quan đến BN như tuổi, giới, loại mẫu XN

+ Đối với mẫu mô sau khi cắt tiêu bản Hematoxylin-Eosin đánh giá MBH, số lượng tế bào u tối thiểu 200 tế bào và đạt tỷ lệ tối

thiểu 1%; khoanh vùng tế bào u, được xử lý mẫu mô, tách chiết DNA, đo nồng độ DNA, kiểm tra chất lượng DNA. Với BN được XN trên mẫu máu: thu thập 5ml máu của BN cho vào ống máu chứa chất chống đông EDTA. Xét nghiệm đột biến EGFR (tách chiết AND, đo nồng độ DNA). XN đột biến gen EGFR bằng phương pháp realtime PCR trên máy RT PCR Rotor-Gene®Q 5plex HRM® của Qiagen hoặc hệ thống Cobas 480 của Roche.

Kết quả: 22 đột biến gen *EGFR* sẽ được thống kê để đánh giá tình trạng đột biến. Các đột biến này nằm trên exon 18-21 của NST 7p12.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ đột biến EGFR, EGFR T790M

Bảng 3.1. Phân bố bệnh theo tuổi và giới

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Tổng số	
	N	%	N	%	N	%
31 – 40	6	60,0	4	40,0	10	100,0
41 – 50	13	38,2	21	61,8	34	100,0
51 – 60	28	53,8	24	46,2	52	100,0
61 - 70	34	51,5	32	48,5	66	100,0
≥ 71	15	62,5	9	37,5	24	100,0
Tổng	96	51,6	90	48,4	186	100,0
X ± SD	59,15±11,06 min 28, max 78		57,76±10,06 min 28, max 80		58,47±10,58 min 28, max 80	

Nhận xét: Nam giới có 96 BN chiếm 51,6%; tuổi mắc bệnh cao nhất là 78, thấp nhất là 28, tuổi trung bình mắc 59,15±11,06; BN tuổi 58 có tần xuất xuất hiện cao nhất. Trung vị tuổi là 61.

Nữ giới có 90 BN chiếm 48,4%; tuổi mắc bệnh cao nhất là 80, thấp nhất là 28, tuổi

trung bình mắc 57,76 ± 10,06; BN tuổi 64 có tần xuất xuất hiện cao nhất. Trung vị tuổi là 59.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu 58,47 ± 10,58, trung vị tuổi là 60.

Tỷ lệ nam/nữ là 1,07/1,00.

**Bảng 3.2. Tỷ lệ % các BN XN trên mẫu mô, máu**

Nhận xét: Mẫu mô 16 BN chiếm 8,6%; mẫu máu 170 BN chiếm 91,4%.

Bảng 3.3. Tỷ lệ đột biến T790M

Đột biến	Số BN	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Có đột biến T790M		55	29,6
Không có đột biến T790M		131	70,4
Tổng		186	100,0

Nhận xét: Đột biến T790M có 55 BN chiếm 29,6%; không có đột biến T790M 131 BN chiếm 70,4%

Bảng 3.4. Tỷ lệ đột biến T790M đơn thuần hay phối hợp trong số các BN có đột biến T790M

Loại đột biến	Số BN	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Đột biến T790M (exon 20)		1	1,8
Đột biến T790M (exon 20) và Del (exon 19)		40	72,8
Đột biến T790M (exon 20) và L858R (exon 21)		12	21,8
Đột biến T790M (exon 20) và loại khác (Del+L858R, Del +INS)		2	3,6
Tổng		55	100,0

Nhận xét: 55 BN có đột biến đột biến T790M, phối hợp của đột biến T790M với đột biến Del ở exon 19 và đột biến L858R ở exon 21 chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 72,8%; 21,8%. Đột biến T790M đơn thuần chiếm tỷ lệ thấp 1,8% chỉ với 1 BN.

Bảng 3.5. Tỷ lệ đột biến EGFR

Đột biến	Số BN	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Có đột biến EGFR		120	64,5
Không có đột biến EGFR		66	35,5
Tổng		186	100,0

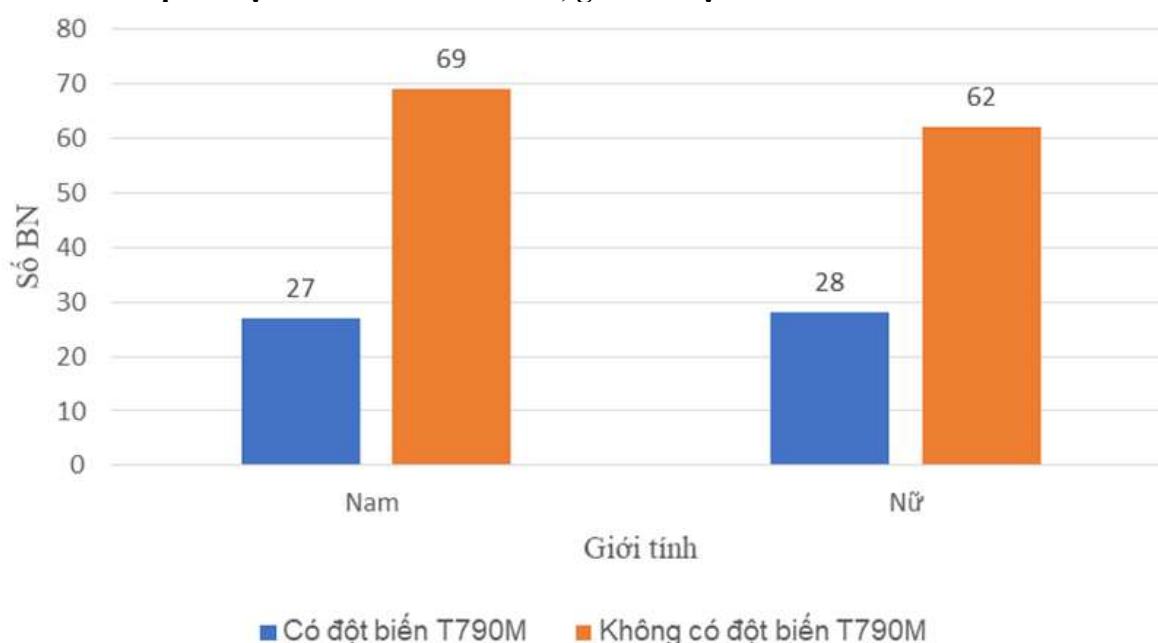
Nhận xét: Đột biến EGFR có 120 BN chiếm 64,5%; không có đột biến EGFR 66 BN chiếm 35,5%.

Bảng 3.6. Tỷ lệ các đột biến EGFR

Đột biến	Số BN	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Có đột biến	T790M	1	0,5
	T790M+Del	40	21,5
	T790M+L858R	12	6,5
	T790M+L858R+Del	1	0,5
	T790M+INS+Del	1	0,5
	Del	40	21,5
	L858R	22	11,9
	Khác (L861Q, S768I, G719X)	3	1,6
Không có đột biến	66		35,5
Tổng	186		100,0

Nhận xét: Đột biến Del và phối hợp của T790M với Del hay gặp nhất đều là 40 BN chiếm 21,5%. Đứng sau đó là đột biến đơn thuần L858R hoặc phối hợp của T790M với L858R lần lượt gặp 22, 12 BN chiếm 11,9%; 6,5%. Các trường hợp còn lại gặp ít hơn.

3.2. Liên quan đột biến T790M với tuổi, giới và loại mẫu XN

**Biểu đồ 3.2. Phân bố tỷ lệ đột biến T790M theo giới**

Nhận xét: Nam giới có 27/96 BN có đột biến T790M chiếm tỷ lệ 28,1% trong nhóm nam. Nữ giới có 28/90 BN có đột biến T790M chiếm 31,1%. Tỷ lệ đột biến T790M trong nhóm nam và nữ không có sự khác biệt với $p = 0,65 > 0,05$.

Bảng 3.7. Phân bố tỷ lệ đột biến T790M theo nhóm tuổi

Đột biến Tuổi	Không đột biến T790M		Có đột biến T790M		Tổng số		p=0,38
	N	%	N	%	N	%	
31 – 40	6	60,0	4	40,0	10	100,0	
41 – 50	22	64,7	12	35,3	34	100,0	
51 – 60	34	65,4	18	34,6	52	100,0	
61 - 70	52	78,8	14	21,2	66	100,0	
≥ 71	17	70,8	7	29,2	24	100,0	
Tổng	131	70,4	55	29,6	186	100,0	

Nhận xét: Nhóm tuổi <41 có tỷ lệ đột biến T790M trong nhóm là 40,0%. Nhóm tuổi 41-50 có tỷ lệ đột biến T790M là 35,3%. Các nhóm tuổi 51-60, 61-70 và >70 có tỷ lệ đột biến thấp hơn. Tỷ lệ đột biến EGFR trong các nhóm tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.8. Phân bố tỷ lệ đột biến T790M theo nhóm mẫu XN

Đột biến Mẫu	Không có đột biến T790M		Có đột biến T790M		Tổng số		p=0,32
	N	%	N	%	N	%	
Mẫu mô	10	62,5	6	37,5	16	100,0	
Mẫu máu	121	71,2	49	28,8	170	100,0	
Tổng	131	70,4	55	29,6	186	100,0	

Nhận xét: 6/16 BN mẫu mô có đột biến chiếm 37,5%. 49/170 BN mẫu máu có đột biến chiếm 28,8%. Tỷ lệ đột biến T790M trong nhóm mẫu mô và mẫu máu không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Các đặc điểm tuổi, giới, loại mẫu XN

Các nghiên cứu trong và nước ngoài về UTP đều cho thấy nam giới có tỷ lệ cao hơn nữ giới, thậm chí có thể gấp đôi. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 1,07/1,00. Như vậy tỷ lệ nam và nữ kháng TKI thế hệ 1 và 2 khá ngang nhau. Tuổi trung bình của nghiên cứu 58,47, tuổi trung bình của nam giới 59,15 chênh cao hơn tuổi trung bình của nữ 57,76 không đáng kể. Loại mẫu XN trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là trên loại mẫu máu (91,4%). Điều này có thể giải thích do BN ở giai đoạn tiến triển, sau khi kháng TKI thế hệ 1,2 thể trạng BN có thể

không cho phép hoặc những vị trí di căn, tái phát khó lấy. So với phương pháp sinh thiết mẫu mô là thủ thuật xâm lấn nên mẫu máu có ưu thế hơn, dễ lấy, đơn giản và thuận tiện.

Về tỷ lệ đột biến T790M và EGFR

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) hay còn gọi là ERBB1 hoặc HER1 đóng vai trò điều hòa quá trình truyền tín hiệu của tế bào thông qua các yếu tố phát triển ngoại bào. EGFR hay các thành viên khác trong gia đình RTKs bộc lộ quá mức có liên quan chặt chẽ với sự tăng sinh u, do đó được quan tâm rất nhiều. Các đột biến EGFR gặp trong nhiều loại UT. EGFR xuất hiện trong khoảng 50% các bệnh nhân (BN)

UTPKTBN và cũng là một yếu tố tiên lượng xấu. Gen *EGFR* nằm trên NST 7p12, trên 28 exons. Tuy nhiên, các gene ở exon 18, 19, 20, 21 (đặc biệt gen 19 và 21) thường có đột biến gen hoạt hóa và là đối tượng trong điều trị đích.

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến *EGFR* chiếm 64,5%. Như vậy sau khi kháng TKI thế hệ 1,2, chỉ có 35,5% các BN mất các đột biến ban đầu của nó và không xuất hiện thêm đột biến mới. Tỷ lệ đột biến T790M trong nghiên cứu là 29,6%.

Tại Việt Nam có một số các nghiên cứu đánh giá tình trạng đột biến *EGFR* trên bệnh nhân UTPKTBN, tuy nhiên có ít các nghiên cứu về đột biến T790M thứ phát. Bài báo đăng trên tạp chí Nature – Scientific Reports năm 2021 của tác giả Hoai-Nghia Nguyen, Hoa Giang, Le SonTran và cs nghiên cứu 122 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ của 3 bệnh viện (Bệnh viện k, bệnh viện ung bướu Hà Nội, bệnh viện Thủ Đức) sau khi kháng với điều trị TKI thế hệ 1 và 2; các tác giả đã xét nghiệm DNA tự do của huyết tương (cfDNA) thì có 39 ca có đột biến *EGFR* T790M thứ phát chiếm 32% [4].

Trên thế giới các nghiên cứu về T790M thứ phát có tỷ lệ dao động từ 20-68%, đối tượng đủ các tộc người da màu ở các châu Mỹ, châu Á, châu Âu và châu Phi. Nghiên cứu của tác giả Yu HA và cs được tăng trên tạp chí Clin Cancer Res năm 2013, với mẫu nghiên cứu 155 bệnh nhân (73% người da trắng và 19% người châu Á, 7% người da đen và 1% người khác; trong nghiên cứu có 66% là nữ giới, 69% bệnh nhân không hút thuốc; bằng phương pháp giải trình tự cho kết quả 63% các bệnh nhân có đột biến T790M thứ phát [8]. Nghiên cứu của tác giả Oxnard GR và cs năm 2011 đăng trên tạp chí Clin cancer với 93 bệnh nhân trong đó 18%

người Châu Á và 82% không phải người châu Á, 65% nữ giới, 66% không hút thuốc; bằng phương pháp xét nghiệm chuẩn đã cho kết quả 62% [5]. Sun JM và cs năm 2013 đã công bố với 70 bệnh nhân trong đó có 74% là nữ giới, 80% không hút thuốc bằng phương pháp xét nghiệm chuẩn, giải trình tự trực tiếp cho kết quả 51% bệnh nhân có đột biến T790M sau điều trị kháng TKI [7]. Nghiên cứu tại Mỹ với 99 bệnh nhân trong đó 66% là nữ giới, 67% không hút thuốc, tác giả Arcila ME và cộng sự đã đưa ra kết luận 52% bệnh nhân có đột biến T790M thứ phát [1]. Tác giả C. Mayo-Casas và cs năm 2017 đã công bố với 105 bệnh nhân nghiên cứu tại Tây Ban Nha trong đó nữ 44,2%; 34,9% không hút thuốc bằng phương pháp xét nghiệm PNA-Q-PCR cho kết luận 35,2% bệnh nhân có đột biến T790M thứ phát sau điều trị kháng TKI [3]. Một tỷ lệ đột biến cũng được gọi khá cao của tác giả Li W và cs nghiên cứu trên tại Trung Quốc là 54% bệnh nhân có đột biến *EGFR* T790M thứ phát. Nghiên cứu này thực hiện trên 54 bệnh nhân, 46% nữ giới, 87% không hút thuốc bằng phương pháp xét nghiệm Scorpion ARMS [2]. Như vậy có thể nói kết quả nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng nghiên cứu của các nghiên cứu trên thế giới. Tuy nhiên nằm trong khoảng giới hạn dưới. Điều này có thể được lý giải do mỗi nghiên cứu sử dụng phương pháp phát hiện khác nhau, đối tượng khác nhau và khác chủng tộc, loại mẫu nghiên cứu cũng khác nhau. Với phương pháp RT PCR, quá trình phân tích gồm hai giai đoạn, trong bước 1, XN kiểm soát được tiến hành nhằm đánh giá toàn bộ DNA của mẫu; các đột biến DNA có hay không có sẽ được đánh giá trong bước thứ hai. XN kiểm soát đánh dấu là FAM™ để đánh giá tổng DNA trong mẫu. Phản ứng này khuếch đại

exon 2 của *EGFR*. Các mẫu và đầu dò được thiết kế sẵn nhằm tránh các hình thái đã biết của *EGFR* do *EGFR* có tính đa hình. Với các XN xác định đột biến, mỗi XN được dán nhãn là FAM và chứa một đầu dò Scorpion kèm các mẫu để tách biệt DNA không đột biến và DNA đột biến. XN làm theo phương pháp RT PCR. Phương pháp có thể phát hiện được những đột biến khi tỉ lệ các tế bào mang đột biến chỉ có 1% ở trong mẫu.

Liên quan đột biến T790M với tuổi, giới và loại mẫu XN

Nghiên cứu chỉ ra không có mối liên quan của đột biến *EGFR* với nhóm tuổi và giới tính. Về loại mẫu XN, đối với mẫu mô tỷ lệ đột biến T790M là 37,5% có cao hơn so với tỷ lệ đột biến trên mẫu máu (28,8%). Tuy nhiên khi so sánh 2 tỷ lệ bằng thuật toán thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng mẫu mô trong nghiên cứu còn thấp, số lượng mẫu máu cao. Khuyến cáo của các tổ chức thế giới, ưu tiên XN trên mẫu mô mới sinh thiết sau kháng TKI, vì là phương pháp XN đột biến từ ngay trong dòng tế bào u sau khi kháng thuốc thì tỷ lệ xuất hiện đột biến sẽ cao hơn so với mẫu máu.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến T790M trên BN UTPKTBN sau điều trị kháng TKI thế hệ 1,2 là 29,6%. Tỷ lệ đột biến *EGFR* chiếm 64,5%. Không thấy mối liên quan giữa đột biến *EGFR* T790M với tuổi, giới hay loại mẫu XN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, et al.** Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2011;17(5):1169-1180. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2277
- Li W, Ren S, Li J, et al.** T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients. Lung Cancer Amst Neth. 2014;84(3):295-300. doi:10.1016/j.lungcan.2014.03.011
- Mayo-de-Las-Casas C, Jordana-Ariza N, Garzón-Ibañez M, et al.** Large scale, prospective screening of EGFR mutations in the blood of advanced NSCLC patients to guide treatment decisions. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2017;28(9):2248-2255. doi:10.1093/annonc/mdx288
- Nguyen HN, Cao NPT, Van Nguyen TC, et al.** Liquid biopsy uncovers distinct patterns of DNA methylation and copy number changes in NSCLC patients with different EGFR-TKI resistant mutations. Sci Rep. 2021;11(1):16436. doi:10.1038/s41598-021-95985-6
- Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al.** Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2011;17(6):1616-1622. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2692
- Sanchez ML, Couraud SB, Arpin D, Riou R, et al.** "Routine EGFR Molecular Analysis in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients is Feasible: Exons 18–21 Sequencing Results of 753 Patients and Subsequent Clinical Outcomes" Lung; 2013;191, 491–499
- Sun JM, Ahn MJ, Choi YL, Ahn JS, Park K.** Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Lung Cancer Amst Neth. 2013;82(2):294-298. doi:10.1016/j.lungcan.2013.08.023
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al.** Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancers. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2013;19(8):2240-2247. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2246

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH NỐT RUỒI KẾT MẠC

Hoàng Anh Tuấn¹, Nguyễn Thị Thủy²

TÓM TẮT

Mục tiêu:

Mô tả đặc điểm giải phẫu bệnh nốt ruồi kết mạc qua mẫu bệnh phẩm phẫu thuật tại Bệnh viện Mắt Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu quan sát mô tả trên 70 bệnh nhân (32 nam và 38 nữ) được chẩn đoán xác định về mặt mô bệnh học là nốt ruồi kết mạc tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 01/01/2019 đến 31/08/2020.

Kết quả:

Tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm phẫu thuật là $27,4 \pm 17,4$ tuổi (từ 5 đến 61 tuổi). Nốt ruồi kết mạc hay gặp nhất là ở kết mạc nhãn cầu (74,3%), tiếp theo là kết mạc cục lệ (17,1%), kết mạc mi (5,7%) và ở kết mạc cùng đồ (2,9%). Kích thước trung bình của nốt ruồi kết mạc là: $3,9 \pm 1,5$ mm (từ 2 đến 10 mm). Hầu hết nốt ruồi kết mạc có màu nâu đen (97,1%), chỉ có 2 trường hợp (2,9%) không có màu nâu đen.

Về mặt mô bệnh học, hay gặp nhất là típ nốt ruồi dưới biểu mô (55,7%), nốt ruồi hỗn hợp chiếm tỷ lệ 42,9% và nốt ruồi vùng nổi là loại ít gặp nhất (1,4%). Nang vùi biểu mô gặp trong 61,4% nốt ruồi kết mạc.

Kết luận:

Nốt ruồi kết mạc là loại tổn thương hắc tố kết mạc hay gặp nhất. Hầu hết nốt ruồi kết mạc có

màu nâu đen và thường khu trú ở kết mạc nhãn cầu. Về mặt mô bệnh học, nốt ruồi kết mạc thường có nang vùi biểu mô kèm theo và típ dưới biểu mô là loại hay gặp nhất.

Từ khóa: nốt ruồi, kết mạc, mô bệnh học

SUMMARY

PATHOLOGICAL FEATURES OF CONJUNCTIVAL NEVI

Purpose:

To describe pathological features of conjunctival nevi through surgical specimens at Vietnam National Eye Hospital.

Materials and Methods:

A cross-sectional descriptive study was conducted on 70 patients (32 males and 38 females) with histopathological diagnosis of nevi on surgical specimens at Vietnam National Eye Hospital from 01/01/2019 to 31/08/2020.

Results:

The mean age at the time of excision was 27.4 ± 17.4 years (range: 5 to 61 years). Nevi occurred most commonly on bulbar conjunctiva (74.3%), followed by caruncular conjunctiva (17.1%), palpebral conjunctiva (5.7%), and conjunctival fornix (2.9%). The mean horizontal length was 3.9 ± 1.5 mm (range: 2 to 10 mm). The nevi mainly were brown in 97.1%, and completely nonpigmented in 2.9%.

Histopathologically, 55.7% of the conjunctival nevi were subepithelial type, followed by compound (42.9%), and junctional nevus (1.4%). Epithelial inclusion cysts were histopathologically detected in 61.4 % of nevi.

Conclusions:

Conjunctival nevi were the most common conjunctival melanocytic lesions. The majority of

¹Bệnh viện Mắt Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Tuấn

Email: anhtuanbvm@gmail.com

Ngày nhận bài: 28.10.2022

Ngày phản biện: 10.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

nevi appeared as a pigmented lesion and situated at the bulbar conjunctiva. Conjunctival nevi were often associated with epithelial inclusion cysts, and subepithelial nevus was the most frequent type.

Keywords: nevi, conjunctiva, histopathology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong số các tổn thương hắc tố kết mạc (Conjunctival melanocytic lesion - CML), nốt ruồi là phổ biến nhất, chiếm khoảng hơn 50% các CML và dưới 1% trong số chúng tiến triển thành u hắc tố ác tính.¹ Nốt ruồi là loại u kết mạc hay gặp nhất, chiếm khoảng 50% các u kết mạc ở trẻ em và là tổn thương lành tính, do các tế bào hắc tố bị biến đổi, được gọi là tế bào nốt ruồi.² Tế bào nốt ruồi lớn hơn tế bào hắc tố, không có nhánh, bào tương rộng hơn và chứa các hạt thô. Người ta chia tế bào nốt ruồi thành 3 típ (típ A, típ B và típ C) theo hình thái của chúng. Nốt ruồi được chia làm 3 loại chính dựa vào vị trí của các tế bào nốt ruồi: nốt ruồi vùng nổi, nốt ruồi hỗn hợp và nốt ruồi dưới biểu mô.^{2,3}

Đa số các nốt ruồi chỉ cần được theo dõi mà không cần điều trị gì nếu tổn thương không phát triển. Phẫu thuật cắt bỏ hoặc sinh thiết được khuyến cáo cho những trường hợp nốt ruồi có thay đổi về kích thước, màu sắc hoặc tái phát hoặc nghi ngờ phát triển thành tổn thương ác tính. Phẫu thuật cũng được thực hiện cho những trường hợp bệnh nhân yêu cầu vì lý do thẩm mỹ.^{1,3}

Theo hiểu biết của chúng tôi, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu về đặc điểm giải phẫu bệnh nốt ruồi kết mạc. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: “Mô tả đặc điểm giải phẫu bệnh nốt ruồi kết mạc qua

mẫu bệnh phẩm phẫu thuật tại Bệnh viện Mắt Trung ương”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 70 bệnh nhân đã được phẫu thuật và chẩn đoán xác định về mặt mô bệnh học là nốt ruồi kết mạc trong số 88 trường hợp tổn thương hắc tố kết mạc đã được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ ngày 01/01/2019 đến ngày 31/08/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu là nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các chỉ số nghiên cứu gồm giới, tuổi, lý do vào viện, mắt và vị trí tổn thương, kích thước nốt ruồi, màu sắc, típ mô bệnh học và nang biểu mô kết mạc.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số 70 bệnh nhân được chẩn đoán là nốt ruồi kết mạc, có 32 bệnh nhân nam chiếm 45,7% và 38 bệnh nhân nữ chiếm 54,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi trung bình của bệnh nhân là: $27,4 \pm 17,4$, tuổi nhỏ nhất là: 5, lớn nhất là: 61. Tỷ lệ nốt ruồi kết mạc ở mắt phải và mắt trái là như nhau, với 35 trường hợp ở mắt phải (50%) và 35 trường hợp ở mắt trái (50%). Kích thước trung bình của nốt ruồi kết mạc là: $3,9 \pm 1,5$ mm, kích thước nhỏ nhất: 2 mm, kích thước lớn nhất: 10 mm. Nốt ruồi kết mạc chủ yếu có màu nâu đen: 68 trường hợp (97,1%), chỉ có 2 trường hợp (2,9%) không có màu nâu đen.

Bảng 1. Lý do vào viện

Lý do vào viện	n	Tỷ lệ %
Thăm mỹ	27	38,6
Tăng kích thước	23	32,9
Cộm, vướng	18	25,7
Đau	1	1,4
Khác	1	1,4
Tổng số	70	100

Đa số bệnh nhân với tổn thương nốt ruồi vào viện vì lý do thăm mỹ (38,6%), tăng kích thước (32,9%) và cộm (25,7%); chỉ có 1 trường hợp vào viện vì đau và 1 trường hợp vào viện do nhìn mờ (bệnh nhân có tổn thương mộng mắt kèm theo).

Bảng 2. Vị trí nốt ruồi trên kết mạc

Vị trí	n	Tỷ lệ %
Kết mạc nhãn cầu	52	74,3
Kết mạc cục lệ	12	17,1
Kết mạc mi	4	5,7
Kết mạc cùng đồ	2	2,9
Tổng số	70	100

Vị trí nốt ruồi kết mạc hay gặp nhất là kết mạc nhãn cầu (74,3%), tiếp đó đến vùng cục lệ (17,1%). Hiếm gặp nốt ruồi ở kết mạc mi và kết mạc cùng đồ.

Bảng 3. Phân loại các típ mô bệnh học nốt ruồi kết mạc

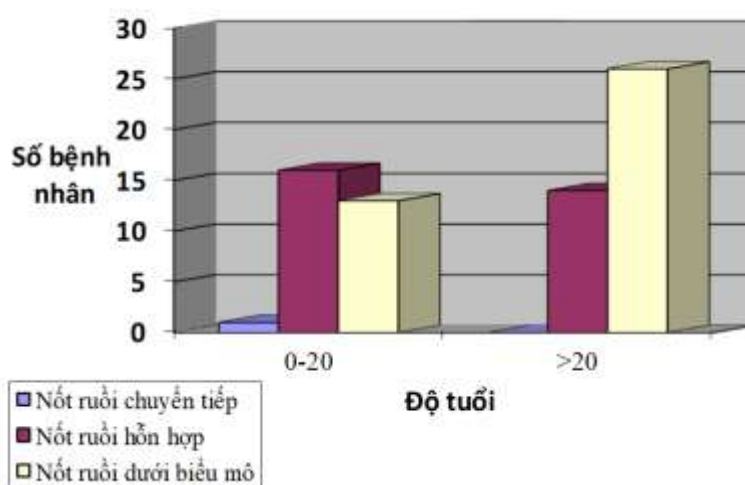
Típ mô bệnh học	n	Tỷ lệ %
Nốt ruồi dưới biểu mô	39	55,7
Nốt ruồi hỗn hợp	30	42,9
Nốt ruồi vùng nổi	1	1,4
Tổng số	70	100

Hay gặp nhất là nốt ruồi dưới biểu mô với 39 trường hợp chiếm tỷ lệ là 55,7%, hiếm gặp nốt ruồi vùng nổi (1,4%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa tuổi và các típ nốt ruồi

Tuổi \ Típ nốt ruồi	Nốt ruồi hỗn hợp	Nốt ruồi dưới biểu mô	p
Trung bình	23,2± 15,1	31±18,5	0,107
Trẻ nhất	6	5	
Già nhất	60	61	

Tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm nốt ruồi dưới biểu mô là 31±18,5, lớn hơn tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm nốt ruồi hỗn hợp (23,2±15,1); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.



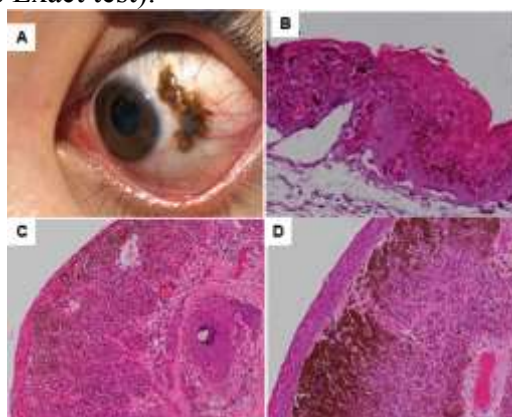
Biểu đồ 1. Phân bố các típ mô bệnh học nốt ruồi theo nhóm tuổi

Trong độ tuổi từ 0 đến 20 tuổi, nốt ruồi hỗn hợp chiếm đa số với 53,3% và ngược lại, ở độ tuổi >20 tuổi thì nốt ruồi dưới biểu mô chiếm tỷ lệ cao nhất (65,0%); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 5. Nang vùi biểu mô kết mạc trong tổn thương nốt ruồi

Típ nốt ruồi Nang	Nốt ruồi hỗn hợp		Nốt ruồi dưới biểu mô		Tổng số		p
	n	%	n	%	n	%	
Có nang	20	66,7	23	59,0	43	61,4	0,372
Không có nang	10	33,3	16	41,0	27	38,6	

Trong nghiên cứu, có tới 43 trường hợp nốt ruồi (61,4%) xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc. Tỷ lệ xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc ở nhóm nốt ruồi hỗn hợp (66,7%) cao hơn so với nốt ruồi dưới biểu mô (59,0%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ($p = 0,372$; Fisher's Exact test).



Hình 1. Hình ảnh lâm sàng và mô bệnh học nốt ruồi kết mạc

- A. Bệnh nhân Nguyễn Minh P, 22 tuổi, nốt ruồi ở kết mạc nhãn cầu mắt trái
 B. Nốt ruồi vùng nổi (HEx400, Mã GPB: 27658)
 C. Nốt ruồi hỗn hợp kèm nang vùi biểu mô kết mạc (HEx200, Mã GPB: 27595)
 D. Nốt ruồi dưới biểu mô (HEx200, Mã GPB: 28624)

IV. BÀN LUẬN

* Đặc điểm chung nốt ruồi kết mạc

Trong nhiều nghiên cứu trên thế giới, nốt ruồi là loại CML hay gặp nhất. Nghiên cứu của Shields và CS (2004) trên 1643 trường hợp u kết mạc cho thấy có 872 trường hợp được chẩn đoán là tổn thương hắc tố kết mạc. Trong đó, các tác giả nhận thấy nốt ruồi là tổn thương chiếm tỷ lệ cao nhất với 52%, bệnh tăng sinh hắc tố bào mắt phải nguyên phát (Primary acquired melanosis – PAM) và u hắc tố ác tính (UHTAT) có tỷ lệ gần bằng nhau với tỷ lệ tương ứng là 21% và 25%; còn lại là bệnh nhiễm hắc tố chủng tộc với gần 3%.¹ Nghiên cứu trên có tỷ lệ nốt ruồi thấp hơn và tỷ lệ của PAM, UHTAT cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt trên có thể do hạn chế về cỡ mẫu của chúng tôi cũng như do tỷ lệ mắc của tổn thương hắc tố kết mạc là khác nhau giữa các quốc gia và châu lục. Trong một nghiên cứu khác ở Hàn Quốc của Lee và CS (2019) trên 85 bệnh nhân CML cho thấy tỷ lệ nốt ruồi là 75,3%, PAM là 11,8% và UHTAT là 12,9%.⁴ Kết quả này có sự tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trong một nghiên cứu khác của Shields và CS (2004) trên 410 bệnh nhân được chẩn đoán là nốt ruồi với độ tuổi trung bình 32 tuổi; lớn nhất là 93 tuổi; nhỏ nhất là 2 tuổi, cao hơn độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi.³ Một nghiên cứu khác cũng cho kết quả độ tuổi trung bình lớn hơn nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu của Novais và CS (2010) với độ tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm nốt ruồi là 40±16,9 tuổi. Tuổi trung bình của bệnh nhân có nốt ruồi kết mạc trong các nghiên cứu khác nhau có thể do sự khác xa nhau của cỡ mẫu trong các nghiên cứu cũng như thời điểm đến khám của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân có nốt ruồi đến khám vì các lý do thẩm mỹ (38,6%), tổn thương tăng kích thước (32,9%) và cộm,

vướng (22,7%); chỉ 1% bệnh nhân đến khám vì đau. Đối chiếu với một số nghiên cứu trên thế giới nhận thấy, kết quả của chúng tôi khá phù hợp với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Shields và CS (2004) trên 410 bệnh nhân nốt ruồi cho thấy: 97% bệnh nhân đến khám là do yếu tố thẩm mỹ; chỉ có gần 3% bệnh nhân đến khám vì dấu hiệu viêm và <1% đến khám vì đau.³

Về vị trí của nốt ruồi kết mạc, chúng tôi nhận thấy nốt ruồi có thể gặp ở mắt trái và mắt phải với tỷ lệ 1/1. Trong các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ này tuy có dao động nhưng sự khác biệt không đáng kể. Nghiên cứu của Shields và CS (2004) trên 410 bệnh nhân được chẩn đoán là nốt ruồi kết mạc thì tỷ lệ mắt phải là 51% và mắt trái là 47,6%; có 6 trường hợp chiếm 1,5% bệnh nhân có tổn thương ở cả 2 mắt.³ Tương tự như vậy, nghiên cứu của Rodríguez-Martínez và CS (2019) cho kết quả tỷ lệ tổn thương ở mắt phải và mắt trái lần lượt là 48% và 52%.⁵

Kết mạc mi và kết mạc cùng đồ là các vị trí ít gặp nốt ruồi hơn và hiếm có tổn thương nốt ruồi nào lan rộng ở nhiều vị trí kết mạc. Kết quả trong nghiên cứu này khá tương đồng so với các nghiên cứu trước đó trên thế giới. Nghiên cứu của Shields và CS (2004) trên 410 bệnh nhân cho thấy có 72% trường hợp nốt ruồi ở kết mạc nhãn cầu; 15% trường hợp ở cực lệ; 11% trường hợp tổn thương ở nếp bán nguyệt, còn lại là kết mạc cùng đồ và kết mạc mi với tỷ lệ 1,5% và 1%.³ Năm 2010, nghiên cứu của Novais và CS cũng đã chỉ ra: 30 trường hợp nốt ruồi ở kết mạc nhãn cầu, chiếm tỷ lệ cao nhất là 68,2%; tiếp đến là 12 trường hợp ở cực lệ chiếm 27,3% và 2 trường hợp ở kết mạc mi chiếm 4,5%.⁶ Nghiên cứu của Rodríguez-Martínez và CS năm 2019 cũng cho thấy nốt ruồi hay gặp nhất ở kết mạc nhãn cầu (87%).⁵

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả trong nghiên cứu của Shields và CS (2004) trên 410 bệnh nhân nốt

ruồi với tỷ lệ tổn thương có màu nâu đen chiếm tỷ lệ vượt trội (85,6%) so với tổn thương không có màu nâu đen (14,4%).³

So sánh với một số nghiên cứu về nốt ruồi kết mạc, chúng tôi nhận thấy kích thước của tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn các nghiên cứu khác, tuy nhiên kết quả chênh lệch không nhiều. Nghiên cứu của Shields và CS (2004) trên 410 bệnh nhân được chẩn đoán là nốt ruồi kết mạc, kích thước trung bình của tổn thương là 4,1mm; nhỏ nhất là 0,2mm và lớn nhất là 30mm.³

Một nghiên cứu gần đây của Rodríguez-Martínez và CS (2019) trên 726 bệnh nhân nốt ruồi đã cho thấy kích thước trung bình của tổn thương là 5mm; nhỏ nhất là 2mm, lớn nhất là 15mm.⁵ Điều này chứng tỏ các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn thì độ dao động của kích thước nốt ruồi trên lâm sàng lớn hơn, tuy nhiên kích thước trung bình của nốt ruồi trong các nghiên cứu chỉ khoảng 4-5mm.

*** Các tip mô bệnh học nốt ruồi kết mạc**

Bảng 6. Phân tip mô bệnh học nốt ruồi kết mạc ở các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Cỡ mẫu		Nốt ruồi vùng nổi		Nốt ruồi hỗn hợp		Nốt ruồi dưới		Khác*
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Shields ³	156	5	(3)	103	(70)	36	(24)	10	(7)
Novais ⁶	44	2	(4,5)	28	(63,6)	14	(31,9)	0	
Lee ⁴	66	1	(1,5)	57	(86,4)	7	(10,6)	1	(1,5)
Rodríguez-Martínez ⁵	726	7	(1)	632	(87)	87	(12)	0	
Nghiên cứu này	0	1	(1)	30	(43)	39	(56)	0	

* Bao gồm nốt ruồi xanh hoặc phối hợp nốt ruồi xanh và nốt ruồi khác

Các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cũng chỉ ra rằng nốt ruồi dưới biểu mô và nốt ruồi hỗn hợp là hai loại nốt ruồi hay gặp nhất ở kết mạc, trong khi rất hiếm gặp nốt ruồi vùng nổi và nốt ruồi xanh.

*** Mối liên quan giữa phân loại mô bệnh học nốt ruồi và độ tuổi**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của bệnh nhân có nốt ruồi dưới biểu mô lớn hơn so với tuổi trung bình của bệnh nhân có nốt ruồi hỗn hợp; tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu của Gerner và CS (1996) trên 343 bệnh nhân nốt ruồi kết mạc đã chỉ ra kết quả rằng độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nốt ruồi dưới biểu mô là lớn nhất (56 tuổi), tiếp đó là nhóm bệnh nhân nốt ruồi hỗn hợp (21 tuổi) và trẻ nhất là nhóm bệnh nhân nốt ruồi vùng nổi (15 tuổi). Sự

khác biệt về tuổi của 3 nhóm bệnh nhân này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.⁷

Khi chúng tôi quan sát về sự phân bố các tip mô bệnh học nốt ruồi trên 2 nhóm tuổi: thanh thiếu niên (0 đến 20 tuổi) và người trưởng thành (>20 tuổi) thì nhận thấy tỷ lệ nốt ruồi hỗn hợp và nốt ruồi dưới biểu mô ở 2 nhóm là khác nhau. Ở nhóm thanh thiếu niên, nốt ruồi hỗn hợp có tỷ lệ cao hơn (53,3%) so với nốt ruồi dưới biểu mô (43,3%), nhưng ở nhóm người trưởng thành, tỷ lệ nốt ruồi dưới biểu mô lại cao hơn, chiếm tỷ lệ tới 65%.

Nghiên cứu của McDonnell và CS (1989) trên 71 trường hợp nốt ruồi (ở độ tuổi 0-20 tuổi) đã chỉ ra rằng nốt ruồi hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất với 71,9% trong khi nốt ruồi dưới biểu mô chỉ chiếm 21,9% và nốt ruồi vùng nổi chiếm 3,5%.⁸ Tỷ lệ này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi vì nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên cả trẻ em và

người lớn. Điều này phù hợp với các giai đoạn tiến triển của các loại nốt ruồi.

* Nang vùi biểu mô kết mạc

Ở nghiên cứu của chúng tôi có 43 trường hợp nốt ruồi (61,4%) có xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc. Các nghiên cứu về CML trên thế giới cũng cho kết quả tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu về nốt ruồi của Shields và CS (2004) cho thấy có 65% tổn thương nốt ruồi có xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc.³ Trong khi đó, ở nghiên cứu khác về UHTAT và PAM, Shields và CS đã kết luận rằng rất hiếm, thậm chí không thấy xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc.⁹ Do vậy hình ảnh nang vùi kết mạc là hình ảnh rất có giá trị trong chẩn đoán phân biệt giữa nốt ruồi với UHTAT và PAM trên lâm sàng.

Nghiên cứu của Shields và CS năm 2004 cho thấy 70% nốt ruồi hỗn hợp có xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc và tỷ lệ đó ở nốt ruồi dưới biểu mô là 58%; nang vùi biểu mô kết mạc không xuất hiện trong tổn thương nốt ruồi xanh.³ Ở nghiên cứu của Rodríguez-Martínez và CS năm 2019 trên 726 bệnh nhân, có 92% tổn thương nốt ruồi hỗn hợp và nốt ruồi dưới biểu mô có xuất hiện nang vùi biểu mô kết mạc.⁵ Như vậy, nang vùi biểu mô kết mạc là một hình ảnh rất hay gặp trong nốt ruồi và không phụ thuộc vào tít mô bệnh học của nốt ruồi.

V. KẾT LUẬN

Nốt ruồi kết mạc là loại tổn thương hắc tố kết mạc hay gặp nhất, gặp ở mắt phải/mắt trái với tỷ lệ ngang nhau. Hầu hết nốt ruồi kết mạc có màu nâu đen và thường khu trú ở kết mạc nhãn cầu. Về mặt mô bệnh học, nốt ruồi kết mạc thường có nang vùi biểu mô

kèm theo và tít dưới biểu mô là loại hay gặp nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JAO.** Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1747-1754.
2. **Eagle R.** Eye Pathology: An Atlas and Text. Wolters Kluwer; 2017.
3. **Shields CL, Fasiuddin A, Mashayekhi A, Shields JAO.** Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2004;122(2):167-175.
4. **Lee YJ, Lee C, Kim MK, Khwarg SI, Oh JYJSR.** Conjunctival pigmented lesion: Clinicopathological analysis of 85 cases in Korean population. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-8.
5. **Rodríguez-Martínez HA, Rodríguez-Reyes AA, y Valles-Valles DR, et al.** Hamartomatous and choristomatous structures in 726 conjunctival nevi and their probable histogenetic significance. *Patología Revista Latinoamericana*. 2019;57:1-13.
6. **Novais GA, Fernandes BF, Belfort RN, Castiglione E, Cheema DP, Burnier Jr MNJIJoSP.** Incidence of melanocytic lesions of the conjunctiva in a review of 10 675 ophthalmic specimens. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(1):60-63.
7. **Gerner N, Nørregaard J, Jensen O, Prause JJAOS.** Conjunctival naevi in Denmark 1960–1980: A 21-year follow-up study. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(4):334-337.
8. **McDonnell JM, Carpenter JD, Jacobs P, Wan WL, Gilmore JEJO.** Conjunctival melanocytic lesions in children. *Ophthalmology*. 1989;96(7):986-993.
9. **Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al.** Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experience with 311 eyes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105:61.

VIÊM ĐỘNG MẠCH TẾ BÀO KHỔNG LỒ BIỂU HIỆN TẠI MẮT: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Hoàng Anh Tuấn¹, Nguyễn Quốc Anh¹, Mai Quốc Tùng²

TÓM TẮT

Viêm động mạch tế bào khổng lồ (VĐMTBKL) có biểu hiện ở mắt là một tình trạng cấp cứu nhãn khoa và bệnh lý thị thần kinh do thiếu máu cục bộ phía trước là biểu hiện tại mắt phổ biến nhất. Nhức đầu và biểu hiện tại mắt là những triệu chứng hay gặp nhất trong bệnh VĐMTBKL; do đó, trên lâm sàng những bệnh nhân nghi ngờ VĐMTBKL cần được làm ngay các xét nghiệm CRP, tốc độ lắng hồng cầu (ESR), siêu âm và/hoặc sinh thiết động mạch thái dương để chẩn đoán xác định và điều trị kịp thời. Bệnh nhân thường bị mất hoặc giảm thị lực vĩnh viễn; một số trường hợp có thể hồi phục thị lực một phần. Mục tiêu chính của việc điều trị tình trạng thiếu máu cục bộ là duy trì thị lực cho mắt bên kia. Ở những bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý thị thần kinh do thiếu máu, nên bắt đầu dùng corticosteroid liều cao ngay lập tức và duy trì sau đó. Trong bài báo này, chúng tôi mô tả một trường hợp VĐMTBKL có biểu hiện tại mắt được chẩn đoán xác định qua sinh thiết động mạch thái dương (ĐMTD), có biểu hiện của tình trạng thiếu máu cục bộ phía trước thị thần kinh và mất thị lực nghiêm trọng.

Từ khóa: Viêm động mạch tế bào khổng lồ, sinh thiết động mạch thái dương

SUMMARY

GIANT CELL ARTERITIS WITH OCULAR MANIFESTATIONS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Giant cell arteritis (GCA) with ocular involvement is an ocular emergency. Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (AAION) is the most common ophthalmological manifestation associated with this disease. Headache and visual manifestations were the most common symptoms reported in these cases; therefore, patients with the clinical suspicion of GCA require immediate CRP and ESR test, ultrasound and/or temporal artery biopsy for correct diagnosis and treatment. Visual loss is usually permanent with some cases showing visual recovery. The main goal of AAION treatment is the preservation of vision in the fellow eye. In patients with neurophthalmological manifestations, high-dose corticosteroids should be initiated immediately and aggressively, and maintained thereafter. In this paper, we aim to describe a case of a biopsy proven GCA, presenting with AAION and severe vision loss.

Keywords: Giant cell arteritis, temporal artery biopsy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm động mạch tế bào khổng lồ (VĐMTBKL) được Horton mô tả lần đầu năm 1932 về đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh; vì vậy bệnh còn có tên là bệnh Horton, viêm ĐMTD,...¹ Bệnh có tính chất hệ thống, viêm các mạch máu vừa và lớn, 75-100% các

¹Bệnh viện Mắt Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Anh Tuấn

Email: anhtuanbvm@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.11.2022

Ngày phản biện: 14.11.2022

Ngày duyệt bài: 14.11.2022

trường hợp gặp ở các động mạch (ĐM) thái dương, ĐM đốt sống, ĐM mắt, ĐM mi gần sau; 35-60% gặp ở ĐM cảnh trong và các nhánh khác của ĐM cảnh ngoài (ĐM mặt, ĐM cằm) và ĐM trung tâm võng mạc với các tổn thương nhẹ hơn. Bệnh hầu như không gây tổn thương tại các ĐM nội sọ do các ĐM nội sọ có ít hoặc không có các sợi chun.¹ Các biểu hiện tại mắt như nhìn mờ thoáng qua, song thị xảy ra khá thường xuyên trong bệnh VĐMTBKL, báo hiệu nguy cơ bệnh nhân có thể mất thị lực vĩnh viễn. Nhìn mờ thoáng qua phản ánh tình trạng thiếu máu thị thần kinh hoặc võng mạc, thường do giảm lưu lượng máu do hẹp lòng động mạch hơn là do huyết khối.¹

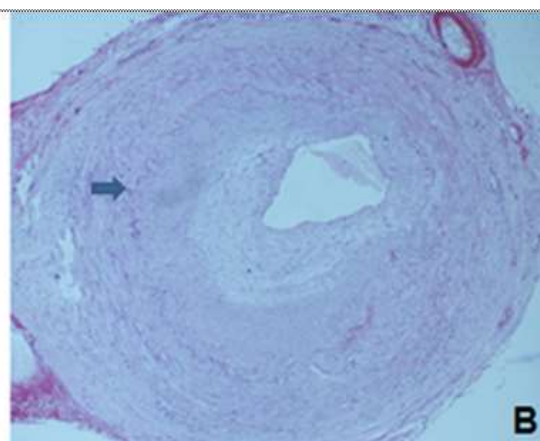
II. CA LÂM SÀNG

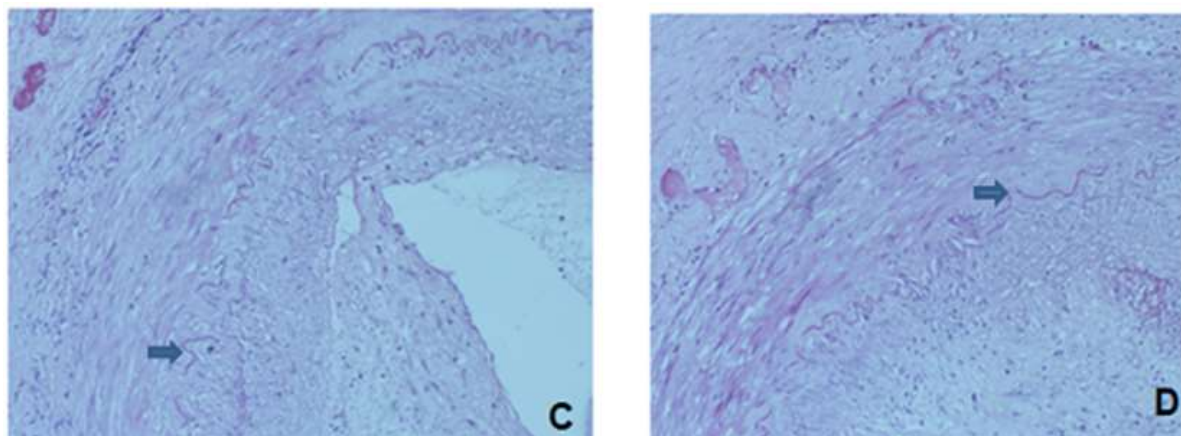
Bệnh nhân nam, 79 tuổi, nhập viện Bệnh viện Lão khoa Trung ương với các dấu hiệu: mắt phải không nhìn thấy gì đột ngột, đau đầu, đau khớp hàm và xét nghiệm máu lắng tăng cao; được chẩn đoán: mắt phải theo dõi VĐMTBKL và điều trị bằng Methylprednisolone liều bolus 1000mg 1

lần/24h trong 3 ngày, tuy nhiên triệu chứng không cải thiện nên được chuyển viện tới Bệnh viện Mắt Trung ương. Bệnh nhân có tiền sử bệnh mỡ máu cao, huyết áp cao. Kết quả khám cho thấy: mắt phải: thị lực sáng tối (+), giác mạc trong, tiền phòng sâu sạch, đồng tử giãn, phản xạ ($\pm$), thể thủy tinh đục tiền triển, gai thị phù, bờ mờ, ĐMTD bên phải nổi; mắt trái: thị lực 20/30, giác mạc trong, tiền phòng sâu sạch, thể thủy tinh nhân tạo (IOL) cân, võng mạc hồng.

Xét nghiệm cận lâm sàng: xét nghiệm máu và nước tiểu: số lượng bạch cầu: 13,5 G/L, số lượng hồng cầu: 3,73 T/L, hemoglobin: 118,1 g/L. Chụp XQ ngực thẳng: không thấy bất thường.

Bệnh nhân được chẩn đoán: mắt phải theo dõi VĐMTBKL, đục thể thủy tinh; mắt trái đã mổ đục thể thủy tinh, IOL. Bệnh nhân được chỉ định sinh thiết ĐMTD; kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh ĐMTD là VĐMTBKL và bệnh nhân tiếp tục được kê đơn dùng thuốc corticosteroids (Medrol) đường uống.





Hình 1. Hình ảnh sinh thiết ĐMTD và xét nghiệm giải phẫu bệnh

- A. Sinh thiết ĐMTD bên phải
- B. Thành động mạch dày lên, lòng động mạch hẹp lại (HEx40)
- C. Màng ngăn chun trong bị đứt gãy thành nhiều đoạn (HEx100)
- D. Thâm lậu viêm và tăng sinh xơ chủ yếu ở lớp áo trong và áo giữa, không có tế bào khổng lồ nhiều nhân (HEx100)

III. BÀN LUẬN

Viêm động mạch tế bào khổng lồ hay gặp hơn ở người da trắng sống ở vùng bắc Âu (gốc Scandinavian: 20-30/100.000), ít gặp hơn ở người Á rập, châu Phi và châu Á (Nhật: 1,47/100.000); thường xảy ra ở người trung niên hoặc già (≥ 50 tuổi), nữ nhiều hơn nam với các biểu hiện như mệt mỏi, sụt cân, sốt, đau đầu, đau da đầu, đau cổ, đau cứng hàm cách hồi và mất thị lực; đặc biệt dấu hiệu đau cứng hàm là triệu chứng đặc hiệu nhất, tiếp theo là dấu hiệu đau cổ.^{2,3}

Cơ chế gây bệnh của VĐMTBKL là kết quả của một dòng thác tín hiệu được kích hoạt bởi một yếu tố nào đó khiến các tế bào đuôi gai hóa ứng động các tế bào lymphô T và đại thực bào hình thành các thâm nhiễm viêm kiểu u hạt. Sự hoạt hóa các tế bào lymphô T hỗ trợ gây giải phóng interleukin IL-6, IL-17, IL-21, IL-23 và IL-6 lại kích hoạt lymphô T hỗ trợ qua cơ chế phản hồi dương. Vòng luẩn quẩn này có thể bị phá vỡ

bởi glucocorticoid và các chất ức chế IL - 6 mới được phát hiện trong thời gian gần đây.³

Nguyên nhân gây mất thị lực vĩnh viễn trong bệnh VĐMTBKL chủ yếu (80%) là do thiếu máu đầu thị thần kinh cấp tính vì tắc các ĐM mi gần sau và đôi khi là do thiếu máu phần sau thị thần kinh bởi tắc các nhánh của ĐM mắt, khoảng 10% các trường hợp là do tắc ĐM trung tâm võng mạc; nguyên nhân ít gặp nhất là do mù vỏ não vùng chẩm do đột quy. Soi đáy mắt có thể thấy gai thị phù, bạc màu và có thể có đám xuất tiết bông hoặc dấu hiệu của teo gai (sau vài tuần).⁴

Hiệp hội Thấp khớp Mỹ đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán VĐMTBKL khi có $\geq 3/5$ tiêu chuẩn sau: (1) tuổi khởi phát bệnh ≥ 50 tuổi, (2) đau đầu mới xuất hiện, (3) khám thấy ĐMTD bất thường: căng cứng mắt nhịp đập, (4) tăng tốc độ lắng máu $\geq 50\text{mm/giờ}$, (5) sinh thiết ĐMTD: viêm ĐM với các bạch cầu đơn nhân hoặc viêm mạn tính kiểu u hạt (có tế bào khổng lồ nhiều nhân). Nếu biểu hiện ≥ 3 trong 5 triệu chứng trên thì giá trị

chẩn đoán VDMTBKL có độ nhạy là 93,5% và độ đặc hiệu là 91,2%.⁵ Tuy nhiên, do triệu chứng của bệnh thường không điển hình, do đó cần nghi ngờ VDMTBKL ở các bệnh nhân ≥ 50 tuổi có các triệu chứng: đau đầu mới xuất hiện hoặc thay đổi so với những lần trước đó; mất thị lực đột ngột, đặc biệt là mù thoáng qua; đau cứng hàm; sốt, thiếu máu đẳng sắc hoặc có hội chứng suy mòn.⁵

Chẩn đoán xác định VDMTBKL về mặt mô bệnh học nên được thực hiện bởi một bác sĩ giải phẫu bệnh nhân khoa sau khi tham khảo về các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm huyết thanh học (CRP và tốc độ lắng hồng cầu tăng cao), siêu âm: dấu hiệu quầng (halo sign) do thành mạch máu dày.^{3,4,6} Các mảnh sinh thiết ĐMTD nên có chiều dài khoảng 25 mm và sau khi cố định thì dài tối thiểu là 19 mm, được cắt ngang theo kiểu "bánh mì" thành 8 đoạn trở lên để tránh kết

quả âm tính giả do hiện tượng tổn thương không liên tục ở thành của động mạch.^{2,7}

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán VDMTBKL là sinh thiết ĐMTD cho thấy viêm mạn tính kiểu u hạt không hoại tử, với thâm nhiễm tế bào viêm đơn nhân (tế bào lympho T và đại thực bào), phản ứng viêm chủ yếu ở lớp áo trong và áo giữa, có thể không có tế bào khổng lồ nhiều nhân. Đặc biệt còn thấy các hiện tượng đứt đoạn màng ngăn chun trong, tăng sản lớp áo trong gây hẹp, tắc lòng mạch hoặc các hiện tượng huyết khối, canxi hóa.⁷⁻

⁹ Trên lâm sàng, khi bệnh nhân có dấu hiệu viêm ĐMTD thường được nghĩ nhiều đến VDMTBKL. Tuy nhiên, cần chẩn đoán phân biệt VDMTBKL với một vài bệnh viêm mạch máu khác cũng có thể biểu hiện viêm ĐMTD như bệnh viêm ĐM hoại tử, bệnh liên quan đến IgG4, viêm mạch máu do virus Varicella-zoster (virus gây bệnh zona):⁹

Bệnh	Dấu hiệu khi sinh thiết ĐMTD
- Viêm ĐM hoại tử	- Thường viêm hoại tử ở lớp áo ngoài và quanh các mạch máu nhỏ với các tế bào viêm lympho, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và/hoặc bạch cầu đa nhân ái toan; không gây tổn thương ở lớp áo giữa và lớp áo trong.
- Bệnh liên quan đến IgG4	- Dày lớp áo ngoài ĐM với các đặc điểm: thâm lậu các tế bào viêm lympho dạng tương bào và bạch cầu đa nhân ái toan, nang lympho; có nhiều tương bào dương tính với IgG4 ở khắp thành mạch và có thể có dấu hiệu của xơ hoá, tắc mạch do huyết khối.
- Viêm mạch máu do virus Varicella-zoster	- Viêm mạn tính kiểu u hạt ở tất cả các lớp của ĐM, hoại tử lớp áo giữa kèm theo có kháng nguyên virus Varicella-zoster (có thể biểu hiện ở các ĐM nhỏ, bao gồm các ĐM nội sọ).

Khi đã nghi ngờ là bệnh VDMTBKL thì không cần chờ kết quả sinh thiết ĐM thái dương nữa mà nên điều trị corticosteroids ngay cho bệnh nhân. Tuy nhiên, nếu vẫn cần sinh thiết ĐMTD để khẳng định thì phải sinh thiết trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều

trị cho bệnh nhân bằng corticosteroids.⁶ Nhìn chung, việc điều trị VDMTBKL cần có sự phối hợp của nhiều chuyên khoa, tối thiểu có sự phối hợp của các bác sĩ chuyên khoa thấp khớp và chuyên khoa mắt với mục đích để phòng chống mù lòa ở mắt đối diện và phục

hồi thị lực ở mắt bị tổn thương.² Phác đồ điều trị VDMTBKL nên phối hợp giữa sử dụng corticosteroids toàn thân (≥ 2 năm), Methotrexate liều: 10-15mg/1 lần/1 tuần và kháng thể đơn dòng Tocilizumab nhằm giảm tích lũy liều corticosteroids và giảm tỷ lệ tái phát.² Đối với bệnh nhân không bị mất thị lực thì dùng Prednisolone uống liều 1mg/kg x 1 lần/24h (tối đa 100mg/24h) trong 2-4 tuần; sau đó giảm liều, duy trì 10mg/24h và đối với bệnh nhân bị mất thị lực và/hoặc song thị thì tiêm tĩnh mạch Methylprednisolone 500-1000mg 1 lần/24h trong 3 ngày, sau đó uống liều 1mg/kg x 1 lần/24h trong 2-4 tuần và giảm liều chậm rồi duy trì liều 10mg/24h.^{1,2} Ngoài ra, có thể phối hợp thêm thuốc chống đông Aspirin liều thấp 81-100mg/24h để giảm nguy cơ mất thị lực và đột quỵ. Ngay cả khi bệnh nhân đã được dùng corticosteroids liều thích hợp thì vẫn có 10-20% các trường hợp VDMTBKL bị di chứng mù hoặc giảm thị lực vĩnh viễn.^{1,6}

IV. KẾT LUẬN

Viêm động mạch tế bào khổng lồ là bệnh hiếm gặp. Chúng ta cần nghĩ đến chẩn đoán này khi bệnh nhân nhìn mờ đột ngột kết hợp với các dấu hiệu khác như đau đầu, đau cứng hàm, động mạch thái dương căng cứng mắt nhịp đập, xét nghiệm máu lắng tăng cao. Sinh thiết động mạch thái dương rất có giá trị để chẩn đoán xác định bệnh. Điều trị viêm động mạch tế bào khổng lồ chủ yếu vẫn là dùng corticosteroids đường toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Héron E, Sedira N, Dahia O, Jamart C.** Ocular Complications of Giant Cell Arteritis: An Acute Therapeutic Emergency. *J Clin Med.* 2022;11(7).
2. **Ling ML, Yosar J, Lee BW, et al.** The diagnosis and management of temporal arteritis. *Clin Exp Optom.* 2020;103(5):572-582.
3. **Vrinceanu D, Dumitru M, Banica B, et al.** Role of temporal artery resection in Horton's arteritis (Review). *Experimental and therapeutic medicine.* 2021;22(4):1099.
4. **Ling ML, Yosar J, Lee BW, et al.** The diagnosis and management of temporal arteritis. 2020;103(5):572-582.
5. **Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al.** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-1128.
6. **Guevara M, Kollipara CS.** Recent Advances in Giant Cell Arteritis. *Current rheumatology reports.* 2018;20(5):25.
7. **Bilyk JR, Murchison AP, Leiby BT, et al.** The Utility of Color Duplex Ultrasonography in the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: A Prospective, Masked Study. (An American Ophthalmological Society Thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 2017;115:T9.
8. **Yanoff M SJ. Ocular Pathology.** Seventh ed: Elsevier Saunders; 2015.
9. **Greigert H, Ramon A, Tarris G, Martin L, Bonnotte B, Samson MJJoCM.** Temporal Artery Vascular Diseases. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(1):275.

KHẢO SÁT ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI GIAN THIẾU MÁU LẠNH LÊN SỰ BIỂU HIỆN CỦA CÁC DẤU ẤN ER, PR VÀ HER-2 TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG KỸ THUẬT NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH

Đoàn Thị Phương Thảo¹, Hà Phạm Yên Vy¹,
Luu Đức Tùng², Dương Ngọc Thiên Hương¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Khi liệu pháp nội tiết hỗ trợ ngày càng được quan tâm, kết quả hoá mô miễn dịch đáng tin cậy góp phần mở rộng tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú được điều trị an toàn mà không cần hoá trị liệu. Thời gian thiếu máu lạnh là một trong những yếu tố có tác động nhất định đến kết quả hoá mô miễn dịch, dẫn đến chẩn đoán và điều trị không phù hợp cho bệnh nhân.

Mục tiêu: Khảo sát sự ảnh hưởng của các mốc thời gian thiếu máu lạnh lên sự biểu hiện của các dấu ấn ER, PR và Her-2.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thăm dò, chọn mẫu có chủ đích các mẫu mô ung thư vú thỏa điều kiện từ tháng 02/2022 đến tháng 08/2022. Các mẫu mô được cắt nhỏ và cho vào dung dịch formalin đậm trung tính 10% ở từng mốc thời gian từ < 1 giờ đến 8 giờ. Sau đó các mẫu được ngâm trong formalin từ 8 đến 32 giờ, tiến hành xử lý, cắt mỏng, nhuộm với kháng thể ER, PR và Her-2 nhằm đánh giá sự thay đổi kết quả biểu hiện trên các mẫu mô sau thời gian trì hoãn cố định.

Kết quả: Dựa trên kết quả đánh giá 65 lát cắt mô cho thấy cường độ bắt màu của ER, PR suy giảm, tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá của ER, PR gia tăng, tương quan mạnh với thời gian trì hoãn cố định (với $|r| > 0,5$) và các mối tương quan này có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,05$). Giá trị về cường độ bắt màu của Her-2 ở các trường hợp 3+/2+ hoàn toàn không thay đổi tại các thời điểm trì hoãn cố định. Các giá trị còn lại về tỷ lệ bắt màu của ER, PR, Her-2 và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của Her-2 có sự thay đổi nhưng không đáng kể, không có ý nghĩa thống kê với thời gian trì hoãn cố định mẫu.

Kết luận: Thời gian thiếu máu lạnh kéo dài làm suy giảm cường độ bắt màu của ER, PR và gia tăng tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá của ER, PR. Cường độ bắt màu của Her-2 ở các trường hợp 3+/2+ hoàn toàn không thay đổi tại các thời điểm trì hoãn cố định khác nhau.

Từ khóa: thiếu máu lạnh, kỹ thuật hóa mô miễn dịch, thụ thể Estrogen (ER), thụ thể PR (thụ thể progesterone), thụ thể Human epidermal growth factor receptor-2 (Her-2).

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF COLD ISCHEMIA TIME ON ER, PR AND HER-2 EXPRESSIONS IN BREAST CANCER BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Background: When hormone therapies are progressively drawing much attention to breast cancer treatment, reliable immunohistochemical

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

²Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Hà Phạm Yên Vy

Email: vy.hpy@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 08.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

results contribute to the increasing proportion of patients who are safely treated without chemotherapy. Cold ischemia time is one of the crucial factors, which can alter immunohistochemical results leading to inappropriate diagnosis and treatment for patients.

Objectives: Evaluate the effect of cold ischemia time periods on ER, PR and Her-2 expressions.

Subjects and Methods: Exploratory research, purposeful sampling qualified breast cancer tissues from February 2022 to August 2022. The tissue is dissected into small samples and exposed to 10% neutral buffered formalin (NBF) at various delayed fixation time from < 1 hour to 8 hours. After being immersed in NBF for a period between 8 and 32 hours, the samples are processed, microtomed, and stained with ER, PR and Her-2 antibodies to evaluate the alteration in expression of these biomarkers.

Results: Based on the evaluation of 65 tissue specimens, the intensity of both ER and PR staining decreased and the percentage of degenerative nuclei increased in cells with ER, PR expression. This strongly related to delay fixation time (with $|r| > 0,5$) and these correlations are statistically significant (with $p < 0.05$). The value of the intensity of Her-2 staining is completely unchanged at various delay fixation times. The values of the percentage of cells stained with ER, PR, Her-2 and the ratio of broken cell membrane to unknown limit of Her-2 have changed insignificantly and instatistically with each period of delay fixation time.

Conclusions: Prolonged cold ischemia time decreased the intensity of both ER and PR staining and increased the percentage of degenerative nuclei in cells with ER, PR expression. The intensity of stained cells of Her-

2 in the cases of 3+/2+ is completely unchanged at different delay fixation times.

Keywords: cold ischemia time, immunohistochemistry, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hoá mô miễn dịch (HMMD) là một kỹ thuật phổ biến nhất hiện nay đối với bệnh ung thư vú (UTV) [8]. Tiêu chuẩn vàng để kiểm tra các dấu ấn sinh học ở vú là thực hiện kỹ thuật HMMD trên mẫu cố định trong Formalin, vùi trong paraffin (FFPE) [1], tuy nhiên, sự biến đổi của một số yếu tố trong quá trình xử lý mô có thể làm thay đổi kết quả của xét nghiệm này [6]. Mặc dù có rất nhiều khả năng ảnh hưởng đến chất lượng mô, nghiên cứu gần đây cho thấy thời gian thiếu máu lạnh (được định nghĩa là thời gian từ lúc lấy mô ra khỏi bệnh nhân đến khi bắt đầu cố định mô – theo ASCO/CAP) là rất quan trọng [1]. Nếu quá trình này bị chậm trễ, sự thoái hoá của các dấu ấn miễn dịch sẽ nhanh chóng xảy ra và hình thái cấu trúc mô cũng biến đổi do tế bào bị hoại tử. Hướng dẫn của Hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ/Cao đẳng Bệnh học Hoa Kỳ (ASCO/CAP) về UTV khuyến nghị thời gian thiếu máu lạnh < 1 giờ, đảm bảo đánh giá chính xác các dấu ấn sinh học mô. Thời gian thiếu máu lạnh đã được chứng minh có những ảnh hưởng nhất định đến sự bộc lộ các dấu ấn trong kỹ thuật HMMD. Nhằm xem xét tác động của thời gian thiếu máu lạnh đối với sự biểu hiện của các dấu ấn sinh học mô trong bệnh UTV, đề xuất thực hiện nghiên cứu “Khảo sát ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh lên sự biểu hiện của các dấu ấn ER, PR và Her-2 trong ung thư vú bằng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Thiết kế nghiên cứu:**

Đây là nghiên cứu tìm hiểu về ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh lên sự biểu hiện của các dấu ấn sinh học mô (cụ thể ở đây là sự tăng giảm biểu hiện nếu có của ER, PR, Her-2 trên mẫu mô UTV) trong kỹ thuật nhuộm HMMD, để từ đó củng cố quy trình kỹ thuật, đảm bảo chất lượng tiêu bản nhuộm HMMD từ những bước đầu của quá trình xử lý bệnh phẩm, hỗ trợ chẩn đoán chính xác, hoàn toàn không nghiên cứu về kết quả nhuộm HMMD trên bệnh học UTV. Nghiên cứu thăm dò, chọn mẫu có chủ đích các mẫu mô UTV và theo dõi ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh đối với dự biểu hiện của các

kháng nguyên: ER, PR và Her-2.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Mẫu mô vú ung thư lớn trên 3cm và được chẩn đoán là UTV nguyên phát bởi các bác sĩ chuyên ngành tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 02/2022 đến tháng 08/2022. Có 10 mẫu mô vú ung thư thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu được thu thập và nhuộm HMMD; trong đó ER, PR cùng có biểu hiện dương trên 5 mẫu và Her-2 có biểu hiện dương trên 3 mẫu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Các mẫu đã tân hoá trị bổ trợ, mẫu sinh thiết kim, sinh thiết lõi, mẫu sau xử lý không đạt v.v.

Xác định biến số:

Bảng 1. Các biến số cần thu thập trong nghiên cứu

Tên biến số	Phân loại biến số	Giá trị của biến	Định nghĩa giá trị của biến
Thời điểm cố định	Biến số định lượng	Ngày và giờ bắt đầu và kết thúc cố định	Dựa vào thời gian nhận mẫu mô tươi và các mốc thời gian thực hiện nghiên cứu
Tỷ lệ bắt màu		Từ 0 đến 5 điểm (ER, PR) Từ 0% đến 100% (Her-2)	Dựa vào khảo sát các tiêu bản GPB và HMMD đưa ra kết luận.
Cường độ bắt màu		Từ 0 đến 3 điểm	
Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá		Từ 0 – 100%	
Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ		Từ 0 – 100%	

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu thu thập các mẫu mô UTV và theo dõi ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh đối với sự biểu hiện của các kháng nguyên: ER, PR và Her-2. Sau khi thực hiện đầy đủ chẩn đoán cho bệnh nhân, một phần

nhỏ mẫu mô tươi còn lại (phần dành cho nghiên cứu) không cố định ngay mà được cắt thành 5 phần với độ dày 0,3mm, kích thước tương đồng đảm bảo sự thẩm thấu formalin đúng thời điểm cố định là như nhau ở mỗi phần, để ở nhiệt độ phòng (25°C) và lần lượt

được cố định trong dung dịch formalin đậm trung tính 10% tại thời điểm 30 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ. Các mẫu mô sau khi được cố định và xử lý, đúc thành khối trong paraffin sau đó thực hiện cắt mỏng, nhuộm Hematoxylin – Eosin (HE), khoanh vùng mô u xâm lấn trên lam, block và đục TMA (Tissue Microarray) [5]. Khối TMA được cắt mỏng và nhuộm đồng thời HE và hoá mô miễn dịch với kháng thể ER, PR và Her-2. Tổng cộng 65 lát cắt mô tương ứng với 5 thời điểm khảo sát có biểu hiện nhuộm HMMD dương tính, trong đó 50 lát cắt nghiên cứu ER, PR và 15 lát cắt nghiên cứu Her-2. Tất cả các lát cắt được nhuộm đồng thời cùng một quy trình trên cùng hệ thống máy nhuộm tự động Ventana BenchMark ULTRA (Roche), sử dụng kháng thể nguồn Ventana dòng SP1 cho ER, 1E2 cho PR và 4B5 cho Her-2; sau đó so sánh biểu hiện của các dấu ấn trên mẫu được cố định ở các mốc thời gian khác nhau của cùng 1 bệnh nhân.

Phương pháp đánh giá, đo lường kết quả:

Các tiêu bản nhuộm được đánh giá bởi 2 Bác sĩ giải phẫu bệnh độc lập tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM. Sự khác biệt đáng kể sẽ được đối chiếu và trung bình của các tỷ lệ được tính là kết quả cuối cùng. Nghiên cứu sử dụng thang điểm Allred để đánh giá đối với ER, PR và thang điểm UK NEQAS (UK NEQAS ICC & ISH Immunocytochemistry Journal – Run 120 – Jan 2018) để đánh giá đối với Her-2. Các số liệu sau khi đánh giá được thu thập, xử lý bằng phần mềm Stata MP 14 và Microsoft Excel. Phân tích sự tương quan giữa cường độ bắt màu, tỷ lệ phần trăm tế bào bắt màu

và tỷ lệ phần trăm nhân tế bào thoái hoá hoặc màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ với thời gian trì hoãn cố định mẫu mô trong dung dịch formalin đậm trung tính 10%.

Đạo đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt, số 859/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 23 tháng 12 năm 2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

65 lát cắt mô cho biểu hiện nhuộm HMMD dương tính với 3 kháng thể ER, PR và/hoặc Her-2 từ 10 mẫu thu thập ban đầu được đánh giá và ghi nhận kết quả. Kết quả được lấy trung bình giá trị đánh giá của các mẫu mô tại từng thời điểm và được thể hiện ở bảng 2, biểu đồ 1, 2, 3, 4; hệ số tương quan r và hệ số xác định r^2 được thể hiện ở bảng 3.

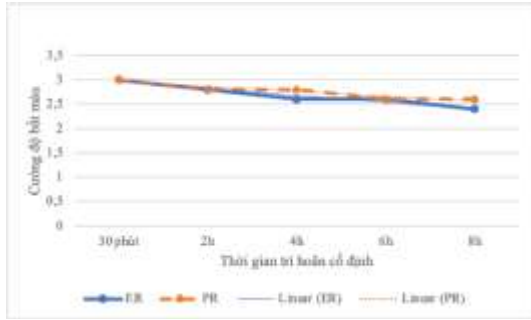
Kết quả này cho thấy cường độ bắt màu của ER, PR và thời gian trì hoãn cố định có tương quan nghịch, mạnh, có ý nghĩa thống kê (với $|r| > 0,5$, $p < 0,05$). Bên cạnh đó, có tương quan thuận, mạnh, có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá của ER, PR và thời gian trì hoãn cố định (với $|r| > 0,5$, $p < 0,05$). Giá trị về cường độ bắt màu của Her-2 hoàn toàn không thay đổi tại các thời điểm trì hoãn cố định 2/4/6/8 giờ. Các giá trị còn lại về tỷ lệ bắt màu của ER, PR, Her-2 và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của Her-2 có sự thay đổi nhưng không đáng kể trong suốt 5 khung giờ trì hoãn cố định. Sự thay đổi các giá trị này mang tính không liên tục, không có ý nghĩa thống kê với thời gian trì hoãn cố định mẫu.

Bảng 2. Kết quả đánh giá biểu hiện của ER, PR và Her-2

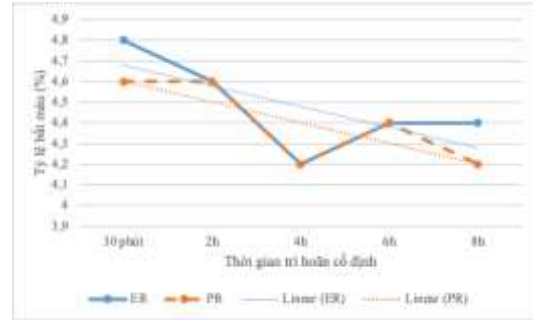
Dấu ấn	Thời gian trì hoãn cố định	Giờ				
		<1	2	4	6	8
ER (N=5)	Cường độ bắt màu	3	2,8	2,6	2,6	2,4
	Độ lệch chuẩn	0	0,4	0,5	0,5	0,5
	Tỷ lệ bắt màu	4,8	4,6	4,2	4,4	4,4
	Độ lệch chuẩn	0,4	0,5	0,8	0,9	0,9
	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá (%)	26	38	42	48	49
	Độ lệch chuẩn	20,7	19,2	32,7	23,9	30,5
PR (N=5)	Cường độ bắt màu	3	2,8	2,8	2,6	2,6
	Độ lệch chuẩn	0	0,4	0,4	0,5	0,5
	Tỷ lệ bắt màu	4,6	4,6	4,2	4,4	4,2
	Độ lệch chuẩn	0,5	0,5	1,1	0,9	1,1
	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá (%)	30	34	32	40	47
	Độ lệch chuẩn	18,7	16,7	23,9	25,5	30,7
Her-2 (N=3)	Cường độ bắt màu	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3
	Độ lệch chuẩn	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
	Tỷ lệ bắt màu (%)	83,3	90	83,3	86,7	83,3
	Độ lệch chuẩn	5,8	0	5,8	5,8	5,8
	Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ (%)	60	53,3	56,7	60	55
	Độ lệch chuẩn	43,6	40,4	40,4	43,6	43,3

Bảng 3. Hệ số tương quan, hệ số xác định, giá trị p giữa cường độ bắt màu, tỷ lệ bắt màu, tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá/màng tế bào vỡ với thời gian trì hoãn cố định

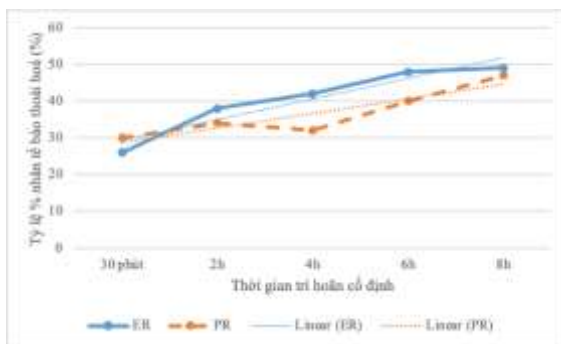
Dấu ấn	Tiêu chí	Hệ số		
		r	r ²	p
ER (N=5)	Cường độ bắt màu	-0,962	0,926	0,009
	Tỷ lệ bắt màu	-0,671	0,450	0,215
	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá	0,934	0,872	0,020
PR (N=5)	Cường độ bắt màu	-0,934	0,872	0,020
	Tỷ lệ bắt màu	-0,789	0,623	0,112
	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá	0,922	0,850	0,026
Her-2 (N=3)	Cường độ bắt màu	-	-	-
	Tỷ lệ bắt màu	-0,211	0,044	0,734
	Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ	-0,142	0,020	0,820



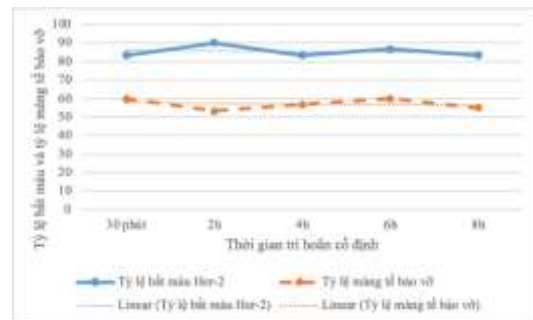
Biểu đồ 1. Sự thay đổi cường độ bắt màu (ER, PR) theo thời gian trì hoãn cố định



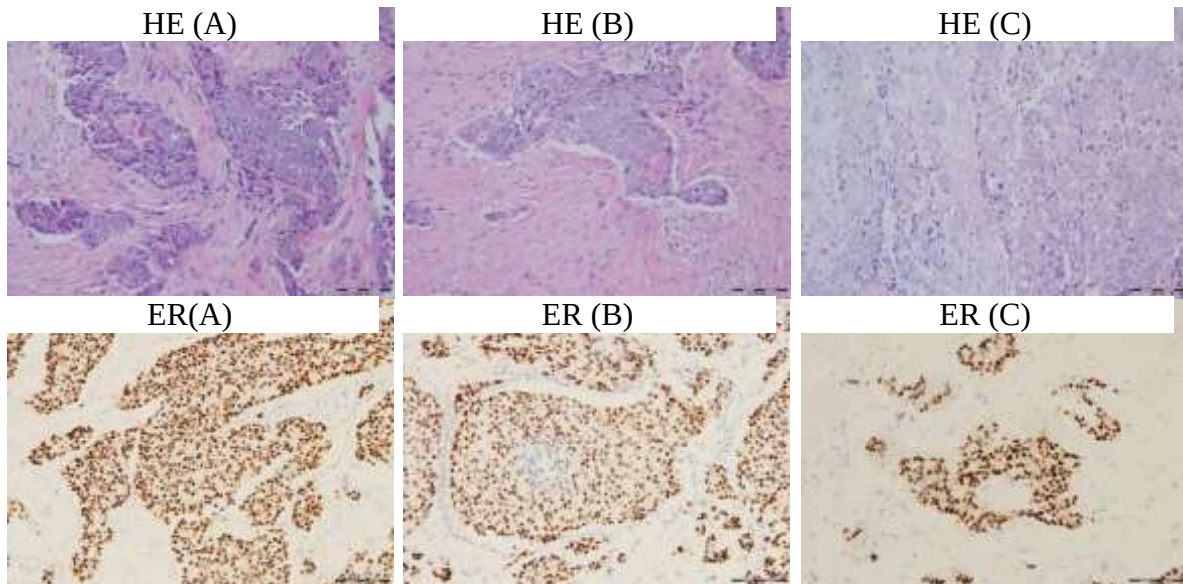
Biểu đồ 2. Sự thay đổi tỷ lệ bắt màu (ER, PR) theo thời gian trì hoãn cố định

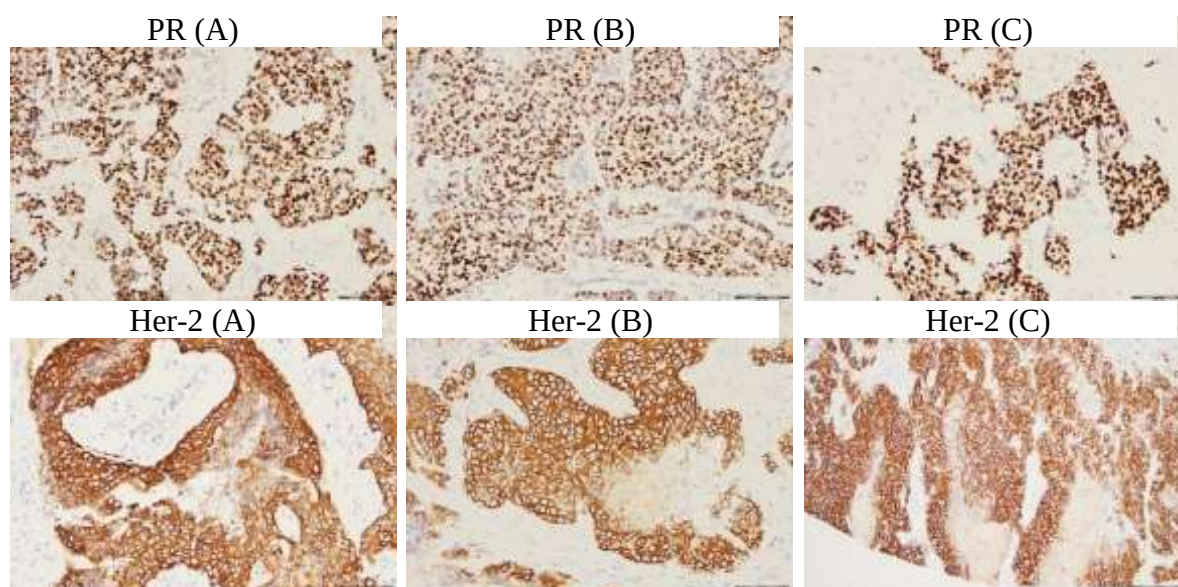


Biểu đồ 3. Sự thay đổi tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa (%) (ER, PR) theo thời gian trì hoãn cố định



Biểu đồ 4. Sự thay đổi tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không xác định (%) (Her-2) theo thời gian trì hoãn cố định





Hình 1. Hình ảnh mô học (quan sát ở vật kính x20) các mẫu mô cho thấy sự thay đổi trên lam HE và sự thay đổi biểu hiện của ER, PR, Her-2 qua các thời điểm trì hoãn cố định 30 phút (Hình A), 4h (B) và 8h (C)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của tác giả Qiu và cộng sự (CS) trên kháng thể từ Ventana cho thấy biểu hiện của ER bắt đầu giảm ở thời điểm 1 giờ khi sử dụng kháng thể dòng SP1; bên cạnh đó, biểu hiện của PR bắt đầu giảm ở thời điểm từ 4 giờ đến 8 giờ khi sử dụng kháng thể dòng 1E2; mặc dù không có ý nghĩa thống kê nhưng sự thay đổi này xảy ra ở cả cường độ và tỷ lệ bắt màu ER, PR [4]. Nghiên cứu của tác giả Yildiz – Aktas và CS thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch trên cùng hệ thống và kháng thể cho thấy mức giảm biểu hiện đáng kể sớm nhất được thấy ở mốc 2 giờ đối với cả ER và PR (khi mẫu được để ở nhiệt độ phòng) [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cường độ và tỷ lệ bắt màu của ER, PR bắt đầu giảm ở thời điểm trì hoãn cố định 2 giờ, và sự suy giảm về cường độ bắt màu ER, PR là có ý nghĩa thống kê tương đồng với nghiên cứu của tác giả Yildiz – Aktas và CS; chênh lệch 1 giờ đối với ER và 2 đến 6 giờ đối với PR so với nghiên cứu của tác giả Qiu và CS và sự chênh lệch này

cần khảo sát thêm do trong nghiên cứu này chúng tôi chưa khảo sát ở thời điểm 1 giờ trì hoãn cố định mẫu.

Về biểu hiện của Her-2, một nghiên cứu của tác giả Neumeister và CS nhận thấy không có sự suy giảm hay một xu hướng có ý nghĩa thống kê nào về biểu hiện của Her-2 liên quan đến các khoảng thời gian thiếu máu lạnh [2]. Nghiên cứu của tác giả Pinhel và CS cho thấy ở các trường hợp Her-2 cho biểu hiện 3+ hoặc 2+, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mẫu được cố định đúng quy cách và mẫu được trì hoãn thời gian cố định với quy trình xử lý thông thường [3]. Nghiên cứu của chúng tôi ở 3 trường hợp Her-2 biểu hiện 3+, 2+ nhận thấy không có sự thay đổi về cường độ bắt màu trung bình giữa các thời điểm trì hoãn cố định, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Neumeister và CS, Pinhel và CS; tuy nhiên tỷ lệ bắt màu lại tăng lên ở 2/5 mốc thời gian khảo sát, dù so sánh ở thời điểm bắt đầu và kết thúc trì hoãn cố định thì tỷ lệ bắt màu không thay đổi. Sự xuất hiện một vài mốc thời gian cho

biểu hiện bất thường về tỷ lệ bắt màu trong nghiên cứu được giải thích do sự không đồng nhất trong biểu hiện giữa các phần của mẫu mô hoặc do lỗi kỹ thuật. Chúng tôi thực hiện TMA những vùng có nhiều tế bào u xâm lấn đã được khu trú mà không phải lấy trọn mẫu mô do vậy biểu hiện không tương đồng giữa các vùng của cùng một mẫu mô khi nghiên cứu là có thể giải thích được. Yếu tố kỹ thuật cũng đã được hạn chế đáng kể khi thực hiện nghiên cứu, tất cả các tiêu bản được thực hiện cùng một quy trình nhuộm, cùng một loại hóa chất và trên cùng một hệ thống máy có kèm mẫu mô dương đối chứng trên từng tiêu bản.

Bên cạnh đó, khi thời gian trì hoãn cố định kéo dài, tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của ER, PR gia tăng và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê. Khi so sánh giữa thời điểm bắt đầu và trì hoãn cố định, tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ trên tiêu bản nhuộm Her-2 được nhận thấy là không thay đổi, giữa các mốc thời gian còn có sự suy giảm. Sự xuất hiện bất thường này có thể được giải thích do bản chất mẫu mô u.

Nghiên cứu này còn tồn tại một số hạn chế khi số lượng mẫu cho biểu hiện nhuộm HMMD dương tính trên tổng số mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn chưa lớn (5/10 đối với ER, PR và 3/10 đối với Her-2, trong đó không có trường hợp mẫu mô cho biểu hiện Her-2 1+), cần mở rộng số lượng mẫu và các khung thời gian khảo sát để đưa ra được kết luận chi tiết hơn.

V. KẾT LUẬN

Thời gian thiếu máu lạnh kéo dài làm suy giảm cường độ bắt màu của ER, PR và gia tăng tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của ER, PR. Cường độ bắt màu của Her-2 ở các trường hợp 3+/2+ hoàn toàn không thay đổi tại các thời điểm trì hoãn cố định khác nhau. Các giá trị còn lại về tỷ lệ bắt màu của ER, PR, Her-2 và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của Her-2 có sự thay đổi nhưng không đáng

kể, không có ý nghĩa thống kê thời gian trì hoãn cố định mẫu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Khoury T.** Delay to Formalin Fixation (Cold Ischemia Time) Effect on Breast Cancer Molecules. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018; 149(4):275–292.
2. **Neumeister VM, Anagnostou V, Siddiqui S, England AM, Zarrella ER, Vassilakopoulou M, Parisi F, Kluger Y, Hicks DG, Rimm DL.** Quantitative assessment of effect of preanalytic cold ischemic time on protein expression in breast cancer tissues. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(23):1815–24.
3. **Pinhel IF, Macneill FA, Hills MJ, Salter J, Detre S, A'hern R, Nerurkar A, Osin P, Smith IE, Dowsett M.** Extreme loss of immunoreactive p-Akt and p-Erk1/2 during routine fixation of primary breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(5):R76.
4. **Qiu J, Kulkarni S, Chandrasekhar R, Rees M, Hyde K, Wilding G, Tan D, Khoury T.** Effect of delayed formalin fixation on estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a study of three different clones. *Am J Clin Pathol*. 2010; 134(5):813–9.
5. **Rimm DL, et al.** Tissue microarray: a new technology for amplification of tissue resources. *Cancer J*. 2001; 7(1):24–31.
6. **Yaziji H, Taylor CR, Goldstein NS, et al.** Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008; 16:513–520.
7. **Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R.** The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2012; 25(8):1098–105.
8. **Zaha DC.** Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014; 5(3):382.

ĐẶC ĐIỂM BIỂU HIỆN CỦA DẤU ẮN MIỄN DỊCH GLYPICAN-3 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Lê Ngọc Diệu Thảo¹, Phạm Quang Thông¹,
Hoàng Văn Thịnh¹, Lê Minh Huy²

TÓM TẮT

Ung thư gan thuộc nhóm ung thư thường gặp nhất trên thế giới, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm bệnh do u gây ra. Mặc dù có nhiều bước tiến trong chẩn đoán và điều trị, tiên lượng bệnh còn rất xấu. Dấu ấn Glypican-3 được đánh giá có vai trò trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm biểu hiện của Glypican-3 trên mẫu mô bệnh phẩm ung thư biểu mô tế bào gan và mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả trên 132 trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan được chẩn đoán sau phẫu thuật cắt gan bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Kết quả: Glypican-3 biểu hiện trên 92/132 (69,7%) trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan. Có mối liên quan giữa biểu hiện Glypican-3 ở nhóm ung thư biểu mô tế bào gan có độ biệt hóa kém, có nồng độ AFP huyết thanh cao $\geq 400\text{ng/ml}$ so với nhóm còn lại.

Kết luận: Glypican-3 là dấu ấn miễn dịch có tỷ lệ biểu hiện cao ở tế bào ung thư biểu mô tế

bào gan và thường biểu hiện ở ung thư biểu mô tế bào gan có nồng độ AFP huyết thanh cao; độ biệt hóa kém.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan, Glypican-3, hóa mô miễn dịch.

SUMMARY

EXPRESSION PROFILE OF GLYPICAN-3 IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of liver cancer, which is the most prevalent cancer worldwide. There are several treatment options available for HCC the prognosis may still be poor. Glypican-3 (GPC3) has been suggested as a diagnostic and prognostic biomarker for postoperative survival.

Objectives: This study aimed to determine GPC3 expression rate in HCC patients.

Materials and methods: A retrospective cross-sectional study based on 132 cases of hepatocellular carcinoma at Cho Ray Hospital. Surgically resected tissues from 132 HCC were collected and stained for GPC3 by immunohistochemistry.

Results: Glypican-3 was expressed in 92/132 hepatocellular carcinoma patients (69,7%). GPC3 expression was more frequently observed in poorly differentiated HCC, higher AFP levels $\geq 400\text{ng/ml}$ than GPC3-negative patients, the difference in the frequency being statistically significant.

Conclusions: Glypican-3 expression was highly prevalent in hepatocellular carcinoma

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Chợ Rẫy

²Bộ môn Mô phân giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Diệu Thảo

Email: thaolengocdiu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 10.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

patients and more frequent in hepatocellular carcinoma with in poorly differentiated hepatocellular carcinoma, higher AFP levels.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, glypican-3, immunohistochemistry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát nằm trong nhóm những ung thư thường gặp nhất trên thế giới. Trong đó ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư nguyên phát thường gặp nhất ở gan. Tỷ lệ sống 5 năm sau điều trị thấp khoảng 17%-69%, tỷ lệ tái phát 77-100%^[2, 9]. Tiên lượng của bệnh nhân UTBMTBG phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như các yếu tố dịch tễ, nguyên nhân sinh bệnh, các yếu tố liên quan đến đặc điểm giải phẫu bệnh của khối u, chức năng của phần gan còn lại cũng như khả năng đáp ứng điều trị của bệnh nhân.

Gen quy định biểu hiện Glypican-3 (GPC3) nằm trên nhiễm sắc thể giới tính (Xp26), mã hóa protein có trọng lượng 70 kDa gồm 580 axit amin. Trong quá trình phát triển phôi, chức năng sinh học của GPC3 gồm có sự điều hòa âm tính của tăng trưởng tế bào và điều biến sự biệt hóa tế bào và tạo hình thông qua liên kết với protein tín hiệu Wnt, Hedgehog và các yếu tố tăng trưởng như FGF thông qua chuỗi bên HS. Việc kích hoạt con đường tín hiệu Wnt là một trong những con đường phân tử có liên quan đến sự phát triển của UTBMTBG được biết đến nhiều nhất. GPC3 đã được chứng minh là có tương tác với các yếu tố tăng trưởng, hoạt động như một đồng thụ thể và điều chỉnh hoạt động của yếu tố tăng trưởng thông qua chuỗi HS và cuối cùng là kích thích sự tăng trưởng tế bào. Tác giả Akutsu^[1] báo cáo khi làm nhiều lượng nhỏ RNA của GPC3 đã dẫn đến sự giảm điều biến của một loạt các yếu

tổ tăng trưởng ở cả mức độ RNA và protein trong UTBMTBG.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy cơ quan người trưởng thành bình thường không biểu hiện GPC3, nhưng mRNA và protein. GPC3 có thể tái xuất hiện trong suốt quá trình chuyển dạng ác tính. Năm 1997, tác giả Hsu^[6] phát hiện ra mRNA GPC3 trong các trường hợp ung thư gan nhưng lại không có ở mô gan bình thường kế cận và các tổn thương gan lành tính. Ở cấp độ protein, tác giả Capurro phát hiện GPC3 biểu hiện ở 72% bệnh nhân UTBMTBG (21/29) bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch, và không biểu hiện GPC3 ở người có gan bình thường hay bệnh gan lành tính (0/38)^[3].

Các nghiên cứu mới đây cho thấy những trường hợp bệnh có biểu hiện GPC3 thì có thể dự hậu xấu hơn, vì tỷ lệ sống còn 5 năm thấp hơn hẳn đối với nhóm không biểu hiện GPC3. Các nghiên cứu trên thế giới đã xác định vai trò của dấu ấn GPC3 trong chẩn đoán UTBMTBG với các tổn thương gan lành tính, cũng như vai trò của GPC3 là một trong những dấu ấn có liên quan đến tiên lượng xấu của các trường hợp UTBMTBG. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm khảo sát đặc điểm biểu hiện và vai trò của Glypican-3 trên bệnh nhân UTBMTBG ở Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

132 trường hợp được chẩn đoán UTBMTBG tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2017 đến 08/2017.

Tiêu chuẩn chọn lựa

Các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật đã được xử lý và vùi nén, được chẩn đoán xác định UTBMTBG qua các tiêu bản nhuộm HE thường qui.

Người bệnh có hồ sơ bệnh án đầy đủ gồm:

Xét nghiệm AFP huyết thanh trước phẫu thuật, xét nghiệm Anti HCV, HBsAg.

Kết quả hình ảnh học (CT scan/ MRI) trước phẫu thuật: có số lượng u và có đo kích thước u.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh phẩm của bệnh nhân ung thư đa cơ quan.

Khối mô vùi nên không còn u để đánh giá hoặc bị hư hỏng, không thực hiện được các phương pháp nhuộm HE và hóa mô miễn dịch.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả.

Các biến số nghiên cứu

Ghi nhận từ hồ sơ bệnh án các thông tin: tên, tuổi, giới tính; nồng độ AFP huyết thanh trước phẫu thuật; tình trạng nhiễm viêm gan siêu vi (Anti HCV, HBsAg).

Quy trình nghiên cứu

Trích lọc dữ liệu BN đến khám tại bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian 01/2017 đến 08/2017, thỏa tiêu chí chọn mẫu.

Thu thập mẫu vùi nên/ tiêu bản nhuộm HE và/hoặc tiêu bản hóa mô miễn dịch của bệnh nhân. Kiểm tra mẫu mô vùi nên, loại bỏ những mẫu không đạt yêu cầu.

Tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch dấu ấn GPC3 trên các mẫu vùi nên bằng máy nhuộm tự động.

Đọc tiêu bản nhuộm HE và kết hợp tiêu bản hóa mô miễn dịch.

Độ biệt hóa của UTBMTBG được đánh giá theo Tổ chức y tế thế giới (2010).

Độ mô học được đánh giá theo tác giả Edmondson-Steiner.

Đánh giá biểu hiện của GPC3 trên tế bào u dựa theo nghiên cứu của tác giả Joen [7],

dựa vào tỷ lệ tế bào u biểu hiện với dấu ấn miễn dịch: tế bào u không bắt màu nâu hoặc <5% tế bào u bắt màu; dương tính (+) với 5-50% tế bào u bắt màu và dương tính (++) với >50% tế bào u bắt màu. Kiểu hình biểu hiện của tế bào u: bắt màu nâu ở màng tế bào, ở bào tương hoặc vừa bắt màu nâu ở màng tế bào và bào tương.

Điền các thông tin thu thập được vào mẫu phiếu thu thập dữ liệu.

Dữ liệu thô được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel.

Dữ liệu sau khi được mã hóa được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS, phiên bản 20.

Y đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được hội đồng y đức trường Đại Học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh chấp thuận theo quyết định số 69/ĐHYD-HĐĐD ngày 12/03/2019.

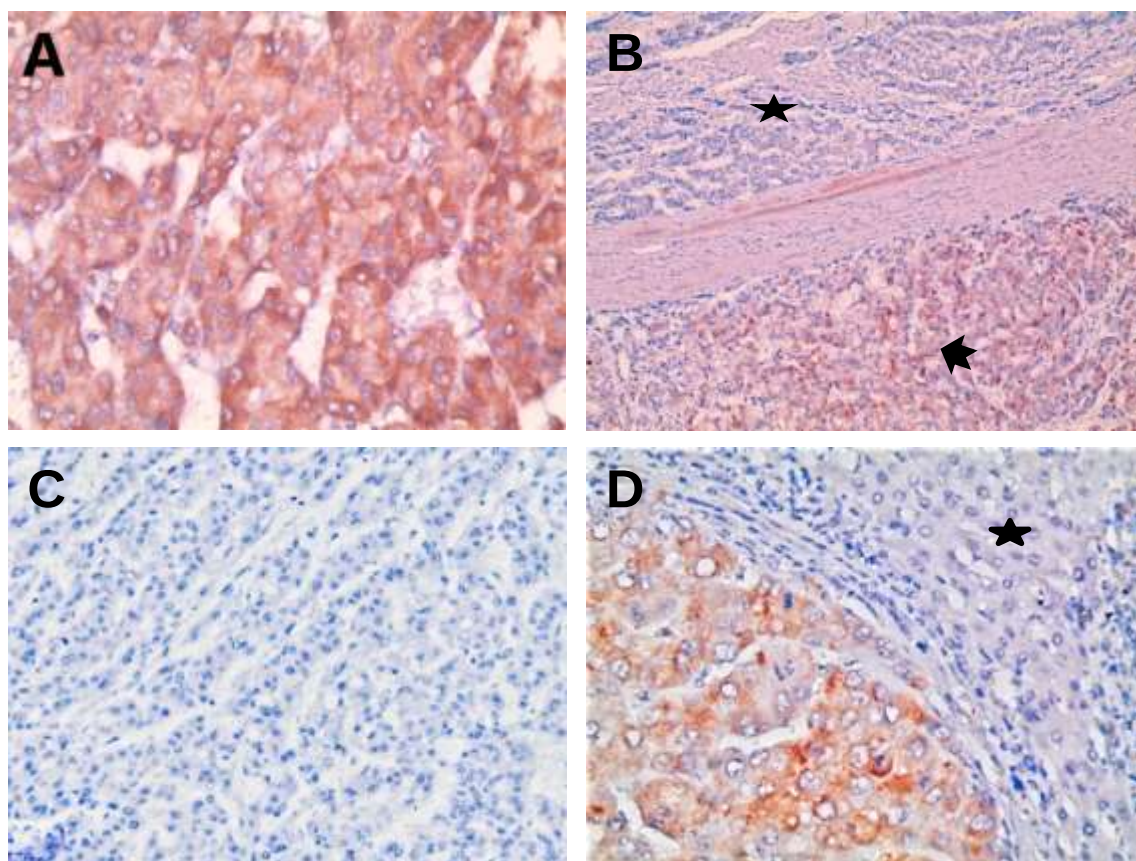
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu hiện của GPC3 ở tế bào u

Trong 132 trường hợp UTBMTBG được nhuộm dấu ấn GPC3, kết quả cho thấy 92/132 (69,7%) trường hợp có biểu hiện dương tính với GPC3 trên tế bào gan ung thư. Trong 92 trường hợp dương tính trên tế bào u, số trường hợp có tế bào u dương tính trên 50% chiếm tỷ lệ cao nhất (44,7%). Số trường hợp có 5-50% tế bào u dương tính chiếm tỷ lệ 25%.

Biểu hiện của GPC3 ở mô gan xung quanh u

Chúng tôi khảo sát biểu hiện của GPC3 ở mô gan xung quanh khối u. Kết quả cho thấy: 0/74 trường hợp mô gan lành biểu hiện với GPC3, 0/33 trường hợp nghịch sản độ thấp biểu hiện với GPC3. 3/25 (12%) trường hợp nốt nghịch sản độ cao biểu hiện GPC3.



Hình 1: Sự biểu hiện của Glypican-3 trên tế bào u UTBMTBG

A. Tế bào u biểu hiện GPC3 bắt màu nâu ở bào tương và màng tế bào với tỷ lệ trên 50% (Tiêu bản D11024, x400). **B.** Tế bào u biểu hiện GPC3 bắt màu nâu trong khoảng 5%-50%. Mũi tên: đám tế bào u biểu hiện GPC3. (*): tế bào u không biểu hiện GPC3 (Tiêu bản D3404, x200). **C.** Tế bào u UTBMTBG không biểu hiện GPC3 (Tiêu bản D394, x200). **D.** Tế bào u biểu hiện GPC3 bắt màu nâu. (*): tế bào gan lành tính không biểu hiện GPC3 (Tiêu bản D9604, x400).

Bảng 1: Bảng số liệu nghiên cứu

Glypican-3			
	Âm tính (n=40)	Dương tính (n=92)	p
Dịch tể			
Tuổi	58,3 ($\pm 10,49$)	54,99 ($\pm 9,79$)	
Giới tính			
Nam	37 (92,5%)	78 (84,7%)	0,075
Tình trạng nhiễm VGSV			
HBV	27 (67,5%)	69 (75%)	0,089
HCV	7 (17,5%)	13 (14,1%)	0,09
AFP huyết thanh $\geq 400\text{ng/mL}$	8 (20%)	45 (48,9%)	0,02
Đặc điểm đại thể			

Kích thước u≥5cm	21 (52,5%)	64 (69,6%)	0,076
Số lượng u≥2	13 (32,5%)	28 (30,4%)	0,814
Cấu trúc mô học			0,259
Bề	15 (37,5%)	38 (41,3%)	0,936
Giả tuyến	7 (17,5%)	12 (13%)	
Đặc	9 (22,5%)	31 (33,7%)	
Xơ hóa	1 (2,5%)	0 (0%)	
Hỗn hợp	8 (20%)	11 (12%)	
Dạng tế bào			
Cổ điển	22 (55%)	47 (51,1%)	
Đa dạng	6 (15%)	16 (17,4%)	
Tế bào sáng	6 (15%)	13 (14,1%)	
Tế bào nhân kính mờ	2 (5%)	9 (9,8%)	
Tế bào biến đổi mỡ	3 (7,5%)	4 (4,3%)	
Tế bào hình thoi	0 (0%)	1 (1,1%)	
Hỗn hợp	1 (2,5%)	2 (2,2%)	
Phân loại độ mô học theo tác giả Edmondson-Steiner			0,022
I	1 (2,5%)	0 (0%)	
II	18 (45%)	21 (22,8%)	
III	16 (40%)	50 (54,3%)	
IV	5 (12,5%)	21 (22,8%)	
Phân loại độ biệt hóa theo WHO			0,001
Biệt hóa cao	1 (2,5%)	0 (0%)	
Biệt hóa trung bình	25 (62,5%)	31 (33,7%)	
Biệt hóa kém và dạng không biệt hóa	14 (35%)	61 (66,3%)	

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu 132 trường hợp UTBMTBG, tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 55,99 tuổi. Độ tuổi mắc bệnh của UTBMTBG thay đổi từ 32 tuổi đến 80 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 50-59 tuổi. Trong 132 trường hợp UTBMTBG có 115 nam và 17 nữ, tỷ lệ nam:nữ là 7,8:1 (115:17). Ở cả hai giới, nhóm tuổi mắc bệnh thường gặp nhất là ở khoảng 50-59 tuổi. Theo một số nghiên cứu, các tác giả cho rằng do nam giới tiếp xúc với nhiều yếu tố nguy cơ tác động hơn nữ giới như sử dụng rượu bia, hút thuốc

lá, tình trạng viêm gan siêu vi, xơ gan.

Tỷ lệ dương tính của Glypican-3

Nghiên cứu của chúng tôi nhằm khảo sát tỷ lệ biểu hiện của GPC3 trên UTBMTBG và mối liên quan giữa biểu hiện GPC3 và các đặc điểm lâm sàng giải phẫu bệnh của UTBMTBG. Kết quả cho thấy GPC3 biểu hiện dương tính trên tế bào u ở 69,7% (92/132) trường hợp UTBMTBG, trong khoảng tỷ lệ dương tính đã được báo ở các nghiên cứu trước đây 52,5%-100% [1, 4, 7-9]. Nghiên cứu cho thấy có 3/25 (12%) trường hợp nốt gan nghịch sản độ cao biểu hiện với

GPC3, và hoàn toàn không biểu hiện ở mô gan lành tính. Theo y văn, tỷ lệ biểu hiện GPC3 thay đổi từ 6%-75% ở nốt nghịch sản độ cao, từ 0%-25% ở nốt nghịch sản độ thấp. Nghiên cứu của Yaumachi cho thấy GPC3 biểu hiện ở 2/8 (25%) trường hợp nốt gan nghịch sản độ thấp, 6/8 (75%) trường hợp nốt gan nghịch sản độ cao. Ngược lại, tỷ lệ biểu hiện GPC3 ở nốt gan nghịch sản theo tác giả DiTommason^[5] khá thấp: 0/15 (0%) trường hợp nốt gan nghịch sản độ thấp, 2/22 (9,1%) trường hợp nốt gan nghịch sản độ cao. Tác giả Coston^[4] ghi nhận 14% trường hợp tăng sản tế bào gan dạng nốt khu trú biểu hiện GPC3. Gợi ý sự biểu hiện GPC3 ở tế bào u là dấu chứng đáng tin cậy giúp phân biệt CTBG và các tổn thương gan lành tính.

Gần đây, việc kết hợp ba dấu ấn GPC3, protein sốc nhiệt 70 (HS70) và glutamine synthetase (GS) giúp ích trong chẩn đoán phân biệt UTBMTBG với các tổn thương gan không tân sinh (độ nhạy và đặc hiệu đến 72% và 100%)^[5].

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá GPC3 dương tính dựa trên tỷ lệ tế bào u bắt màu thuốc nhuộm trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch. Với cùng ngưỡng giá trị đánh giá biểu hiện GPC3 trên mô u, tỷ lệ biểu hiện GPC3 trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả Joen^[7] và tác giả Wang^[8]. Chúng tôi chọn tỷ lệ >5% tế bào u bắt màu thuốc nhuộm GPC3 là ngưỡng đánh giá GPC3 dương tính trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch theo các nghiên cứu trước. Một số nghiên cứu tập trung vào phân tích kiểu hình biểu hiện của GPC3. Ví dụ, cường độ bắt màu thuốc nhuộm của tế bào u, vị trí bắt màu thuốc nhuộm trên tế bào u, hoặc kết hợp tỷ lệ tế bào u bắt màu và vị trí bắt màu trên tế bào u. Tác giả Yorita cho thấy việc đánh giá về kiểu hình biểu hiện GPC3 trên tế

bào u có thể giúp ích cho việc tiên lượng ở bệnh nhân UTBMTBG. Có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính giữa các nghiên cứu trên thế giới. Điều này được các nhà nghiên cứu lý giải là do sự khác nhau trong chọn giá trị biểu hiện dương tính của GPC3 được sử dụng trong nghiên cứu khác nhau, loại kháng thể sử dụng trong nghiên cứu, sự khác biệt về yếu tố dịch tễ và sự khác biệt trong cơ chế bệnh sinh của UTBMTBG ở các vùng địa lý khác nhau, cỡ mẫu nghiên cứu, loại mô học, giai đoạn bệnh. Các trường hợp UTBMTBG có biểu hiện GPC3 dương tính được chia thành các mức độ biểu hiện theo kiểu bán định lượng (hình 1).

Chúng tôi tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các trường hợp UTBMTBG có GPC3 dương tính với nhóm có nồng độ AFP huyết thanh ≥ 400 ng/ml. Nồng độ AFP huyết thanh tăng trên 400 ng/ml là giá trị ngưỡng thường được sử dụng trong các phác đồ chẩn đoán UTBMTBG. Nếu chỉ dựa vào AFP huyết thanh ≥ 400 ng/ml, nghiên cứu này phát hiện khoảng 53 trường hợp UTBMTBG.

Các nghiên cứu trước cho thấy việc kết hợp giữa AFP huyết thanh và GPC3 huyết thanh giúp cải thiện tỷ lệ chẩn đoán UTBMTBG giai đoạn sớm. Ở bệnh nhân ung thư gan, mức độ tăng của GPC3 huyết thanh cao hơn AFP huyết thanh (88% so với 55%), đặc biệt ở bệnh nhân UTBMTBG có khối u <3 cm. Tác giả Capurro báo cáo độ nhạy và độ đặc hiệu của GPC3 huyết thanh trong chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là 53% và 95%. Nghiên cứu của tác giả El-Saadany cho thấy độ nhạy của AFP huyết thanh trong chẩn đoán UTBMTBG là 79% (ngưỡng giá trị AFP chẩn đoán là ≥ 400 ng/ml). Khi kết hợp GPC3 huyết thanh và AFP huyết thanh làm tăng độ nhạy 98,5% trong chẩn đoán

UTBMTBG. Kết hợp giữa AFP huyết thanh và GPC3 huyết thanh hứa hẹn đóng vai trò trong chẩn đoán sớm UTBMTBG. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa biểu hiện của GPC3 ở tế bào u bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch và AFP huyết thanh.

Trong nghiên cứu này, không có mối liên quan giữa biểu hiện của GPC3 trên tế bào u với loại mô học và dạng tế bào (bảng 1). Chúng tôi thấy có mối liên quan giữa biểu hiện GPC3 và độ biệt hóa mô học của UTBMTBG. Số trường hợp GPC3 biểu hiện dương tính ở nhóm UTBMTBG biệt hóa kém và không biệt hóa cao hơn là ở nhóm UTBMTBG biệt hóa rõ. Hiện nay, mối liên quan giữa biểu hiện GPC3 và độ biệt hóa mô học của UTBMTBG vẫn chưa được làm rõ. Nghiên cứu của tác giả Yamauchi và tác giả Libbrech cho thấy không có mối liên quan giữa độ biệt hóa mô học và biểu hiện của GPC3 ở tế bào u. Tuy nhiên, tác giả Yan^[9] thực hiện nghiên cứu trên 757 trường hợp UTBMTBG và tác giả Zhang trên 147 trường hợp cho thấy có mối liên quan giữa độ mô học và biểu hiện GPC3. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về chủng tộc và cỡ mẫu nghiên cứu. Tuy chưa có sự đồng nhất giữa các nghiên cứu về tỷ lệ GPC3 biểu hiện trong mô UTBMTBG, mối liên hệ mật thiết với độ biệt hóa của u và xu hướng biểu hiện cao ở các trường hợp biệt hóa kém phù hợp với giả thiết của các nghiên cứu thực nghiệm về vai trò của GPC3 trong khởi phát UTBMTBG.

V. KẾT LUẬN

Glypican-3 là dấu ấn miễn dịch có tỷ lệ biểu hiện cao ở tế bào ung thư biểu mô tế bào gan (69,7%). Nhóm ung thư tế bào biểu mô gan có nồng độ AFP huyết thanh cao $\geq$

400ng/ml; độ biệt hóa kém có tỷ lệ GPC3 biểu hiện ở tế bào u cao hơn nhóm còn lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akutsu N, Yamamoto H, Sasaki S, et al. "Association of glypican-3 expression with growth signaling molecules in hepatocellular carcinoma". (2010). 16 (28). pp. 3521.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. "WHO classification of tumours of the digestive system". (2010). World Health Organization pp.
3. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. "Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma". (2003). 125 (1). pp. 89-97.
4. Coston WM, Loera S, Lau SK, et al. "Distinction of hepatocellular carcinoma from benign hepatic mimickers using Glypican-3 and CD34 immunohistochemistry". (2008). 32 (3). pp. 433-444.
5. Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, et al. "The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma". (2009). 50 (4). pp. 746-754.
6. Hsu H-C, Cheng W and Lai P-LJCr "Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporospatial distribution". (1997). 57 (22). pp. 5179-5184.
7. Jeon Y, Kim H, Jang ES, et al. "Expression profile and prognostic value of glypican-3 in post-operative South Korean hepatocellular carcinoma patients". (2016). 124 (3). pp. 208-215.
8. Wang HL, Anatelli F, Zhai QJ, et al. "Glypican-3 as a useful diagnostic marker that distinguishes hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular mass lesions". (2008). 132 (11). pp. 1723-1728.
9. Yan B, Wei J-J, Qian Y-M, et al. "Expression and clinicopathologic significance of glypican 3 in hepatocellular carcinoma". (2011). 15 (3). pp. 162-169.

MALAKOPLAKIA KÈM CARCINÔM TUYẾN TUYẾN TIỀN LIỆT: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Võ Quang Thái¹, Nguyễn Ngọc Minh Tâm¹,
Bùi Thị Thanh Tâm², Nhan Thị Hiếu¹

TÓM TẮT

Tổng quan: Malakoplakia là tình trạng viêm hiếm gặp, chủ yếu ở đường niệu dục. Trong đó malakoplakia ở tuyến tiền liệt thì cực hiếm. Malakoplakia kèm carcinôm tuyến tiền liệt ghi nhận chỉ khoảng 11 ca trên y văn. Chúng tôi báo cáo thêm 01 ca gặp trong thực hành lâm sàng.

Báo cáo ca bệnh: Bệnh nhân nam, 87 tuổi, đến khám vì tiểu khó. Kháng nguyên đặc hiệu của tuyến tiền liệt (PSA) tăng và tuyến tiền liệt có tổn thương được đánh giá PIRADS 4 - 5 trên hình ảnh cộng hưởng từ (MRI). Chẩn đoán giải phẫu bệnh trên mẫu sinh thiết lõi: Malakoplakia với nhiều thể Michaelis-Gutmann kèm carcinôm tuyến nang tuyến tiền liệt khu trú, nhóm 1 theo ISUP, điểm Gleason 6 (3+3).

Kết luận: Chúng tôi báo cáo thêm 1 trường hợp malakoplakia kèm carcinôm tuyến tiền liệt. Malakoplakia có thể chẩn đoán nhầm với carcinôm tuyến độ mô học cao hay cho hình ảnh bệnh tiến triển; bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ lâm sàng cần thận trọng trong thực hành.

Từ khóa: Malakoplakia, carcinôm tuyến tiền liệt, Michaelis-Gutmann.

SUMMARY

MALAKOPLAKIA ASSOCIATED WITH PROSTATIC ADENOCARCINOMA: A CASE REPORT WITH REVIEW OF LITERATURE

Overview: Malakoplakia is a rare inflammatory disease, which primarily occurs in genitourinary tract, with the extremely rare incidence of prostatic malakoplakia. Malakoplakia in association with prostatic carcinoma has been reported approximately 11 cases in the literature. We report an additional case encountered in our clinical practice.

Case report: A 87-year-old male presented for hesitancy. Laboratory findings revealed an elevated PSA and a PIRADS 4 - 5 lesion on MRI. Histopathological findings (prostate biopsy specimens) showed typical malakoplakia with Michaelis-Gutmann bodies and focal prostate acinar adenocarcinoma with ISUP grade 1 (Gleason score 3+3=6).

Conclusions: We add 1 novel case to the cases previously documented in the literature. Malakoplakia can be misdiagnosed with a high grade prostate adenocarcinoma or a progressive cancer. Therefore, pathologists and clinicians should be aware of this condition.

Keywords: Malakoplakia, prostate adenocarcinoma, Michaelis-Gutmann.

¹Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bình Dân

²Bộ môn Giải phẫu bệnh - Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Võ Quang Thái

Email: bscaquangthai@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

I. GIỚI THIỆU

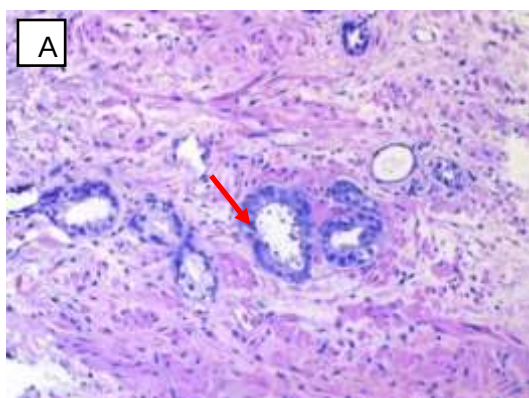
Malakoplakia là tình trạng viêm hiếm gặp, được mô tả hình thái lần đầu tiên trên mẫu sinh thiết bàng quang bởi Michaelis và Gutmann [1], [2]. Bệnh thường chẩn đoán ở đường niệu, gần 70% trường hợp ở bàng quang [2], [6], [7]. Malakoplakia ở tuyến tiền liệt (TTL) cực kỳ hiếm, khoảng hơn 50 ca được ghi nhận trong y văn [1], [6]. Trong đó, chỉ có 11 ca ghi nhận malakoplakia hiện diện cùng carcinôm tuyến TTL [3], [4], [6], [8].

Trong thực hành lâm sàng, chúng tôi gặp không ít trường hợp malakoplakia ở đường tiết niệu như bàng quang, thận và tuyến tiền liệt. Trong đó, có 01 ca chẩn đoán cùng lúc malakoplakia kèm carcinôm tuyến TTL. Chúng tôi báo cáo trường hợp hiếm này.

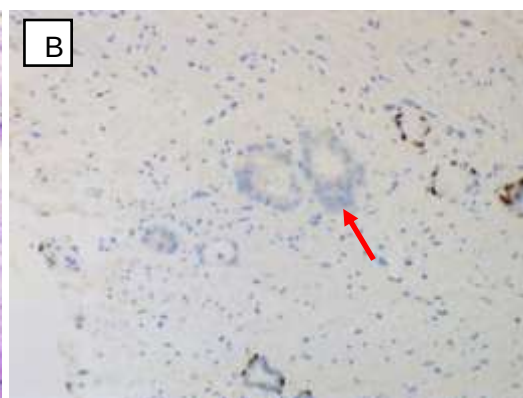
II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nam, sinh năm 1935, đến khám vì tiểu khó. Kết quả PSA: 25,29 ng/ml. Hình ảnh học, MRI: Phì đại tuyến tiền liệt (V= 31 ml), khối tổn thương ở vùng chuyển tiếp và vùng ngoại vi có điểm PRADS lần lượt là 5 và 4. Bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua ngả trực tràng. Tiền căn: Bệnh nhân có nhiễm trùng đường tiểu dưới cách lúc khám 3 tháng và đã điều trị ổn định.

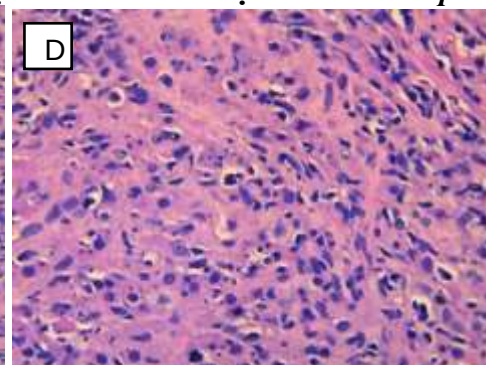
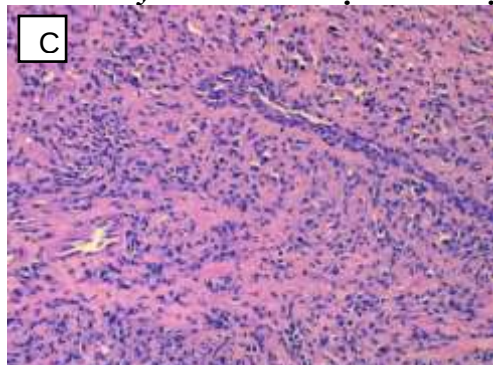
Kết quả giải phẫu bệnh: 4 lõi sinh thiết cho hình ảnh carcinôm tuyến nang TTL, nhóm 1 theo ISUP, điểm Gleason: 6 (3+3), được xác nhận do mất biểu hiện p63, u chiếm khoảng 5% mô sinh thiết (hình A & B). 01 mẫu sinh thiết cho hình ảnh malakoplakia (hình C & D). 07 mẫu còn lại cho hình ảnh viêm mạn tính, teo tuyến tiền liệt.



Hình A: Carcinôm tuyến nang TTL trên tiêu bản nhuộm HE, x200



Hình B: Các tuyến mất biểu hiện khi nhuộm hóa mô miễn dịch với marker p63, x200



Hình C và D: Malakoplakia với nhiều mô bào có bào tương ưa eosin và chứa thể Michaelis-Gutmann (mũi tên), H&E x200 và x400

III. BÀN LUẬN

Malakoplakia ở TTL rất quan trọng vì về lâm sàng có biểu hiện giống ác tính. Malakoplakia TTL được mô tả lần đầu vào 1959 bởi Carruthers [7]. Triệu chứng lâm sàng: phì đại TTL, tắc nghẽn đường ra của bàng quang, có dạng nốt hoặc khối sượng và tăng PSA [2], [7]. Tiền căn nhiễm trùng đường niệu có thể gợi ý malakoplakia nhưng không đặc hiệu.

Chẩn đoán hình ảnh cũng khó phân biệt malakoplakia và ung thư. Theo y văn, siêu âm qua ngả trực tràng, malakoplakia cho hình ảnh giảm echo, tương tự hình ảnh trong ung thư. Chụp cộng hưởng từ là phương tiện chẩn đoán khá chính xác bệnh TTL, nhưng cũng không phân biệt được malakoplakia và ung thư [3]. Trong ca chúng tôi báo cáo, rất khó phân biệt malakoplakia với ung thư trên lâm sàng và cả hình ảnh học. Cho tới ngày nay, chẩn đoán xác định malakoplakia cần phải có mô bệnh học, với tổn thương viêm dạng hạt, nhiều mô bào có các thể vùi trong bào tương ưa kiềm, gọi là thể Michaelis-Gutmann [2].

Trong 11 trường hợp báo cáo trước được chúng tôi tổng hợp, 06 ca chẩn đoán malakoplakia cùng lúc với carcinôm tuyến TTL, 05 trường hợp malakoplakia chẩn đoán trên mẫu phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc [3], [4], [7], [8]. Trong đó, 01 trường hợp malakoplakia bị chẩn đoán nhầm carcinôm tuyến TTL nhóm 5, điểm Gleason 10 (5+5) trên mẫu sinh thiết lõi kim, không tương xứng với kết quả sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt: carcinôm tuyến nhóm 3, điểm Gleason 7 (4+3) kèm malakoplakia [4]. Trường hợp khác, bệnh tiến triển sau sinh

thiết lõi kim, cho kết quả chẩn đoán hình ảnh không tương xứng với kết quả carcinôm tuyến TTL nhóm 2 theo ISUP, Gleason 7 (3+4); malakoplakia được chẩn đoán kèm carcinôm tuyến trên mẫu cắt tuyến tiền liệt tận gốc [3]. Như vậy, malakoplakia có thể nhầm với carcinôm tuyến TTL độ mô học cao, hay nhầm với bệnh tiến triển nhất là khi 2 bệnh cùng hiện diện. Và, malakoplakia cũng có thể là biến chứng cực hiếm của sinh thiết lõi kim tuyến tiền liệt [5]. Trong ca bệnh chúng tôi, malakoplakia được chẩn đoán đồng thời với carcinôm tuyến TTL khu trú, xếp nhóm 1 theo ISUP, điểm Gleason 6 (3+3). Bệnh nhân được điều trị bảo tồn.

Riêng với điều trị malakoplakia TTL vẫn chưa có sự đồng thuận. Dựa trên một số hiểu biết về bệnh học, như sự liên quan với nhiễm trùng đường niệu do vi khuẩn gram âm, nhất là *E. coli* (trong 80% trường hợp) kết hợp khiếm khuyết trong tiêu hóa của đại thực bào thì điều trị chủ yếu là sử dụng kháng sinh thuộc họ fluoroquinolon hoặc trimethoprim-sulfamethoxazole để giải quyết triệu chứng tắc nghẽn. Cắt đốt nội soi TTL, thậm chí là phẫu thuật cắt TTL nên được lựa chọn khi thất bại với điều trị kháng sinh.

IV. KẾT LUẬN

Malakoplakia kèm carcinôm tuyến TTL được ghi nhận khoảng 11 ca, chúng tôi báo cáo thêm 01 trường hợp. Malakoplakia có thể nhầm với carcinôm tuyến TTL độ mô học cao hay bệnh tiến triển. Bác sĩ giải phẫu bệnh cần chú ý để có được chẩn đoán chính xác, kịp thời. Bác sĩ lâm sàng cần hiểu về bệnh học để có điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bidot S, Lay AH, Harri PA, Harik LR.** Exuberant Malakoplakia of the Prostate Presenting as Prostatic Abscesses in an Immunocompromised Patient. *J Endourol Case Rep.* 2020 Sep 17;6(3):231-234. doi: 10.1089/cren.2020.0050.
2. **Cięszczyk K, Puderecki M, Wronecki L, Burdan F, Szumilo J.** Malakoplakia of the urinary system. *Folia Med Cracov.* 2019;59(2):67-74.
3. **Dale RT, Metcalfe M, Chang S, Jones E, Black P.** Malakoplakia of the prostate masquerading as locally advanced prostate cancer on mpMRI. *Can Urol Assoc J.* 2015 Nov-Dec;9(11-12):E910-2. doi: 10.5489/cuaj.3235.
4. **Enríquez-Pineda ÓM, Segura-Rivera JR, Ruiz-Morales JM, Mendoza-Valdés A, Dorantes-Heredia R.** An unusual association of malakoplakia and adenocarcinoma of the prostate. *Rev Esp Patol.* 2022 Jan-Mar;55(1):46-51. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2019.06.002.
5. **Guner G, Akdogan B, Baydar DE.** Malakoplakia of prostate as a complication of transrectal needle biopsy. *Can J Urol.* 2012 Feb;19(1):6124-7.
6. **Ho M, Wu J, B Skinnider B, A Kavanagh A,** Prostatic malakoplakia: a case report with review of the literature, *Journal of Surgical Case Reports*, Volume 2018, Issue 3, March 2018, rjy050.
7. **Medlicott S, Magi-Galluzzi C, Jimenez RE, Trpkov K.** Malakoplakia associated with prostatic adenocarcinoma: Report of 4 cases and literature review. *Ann Diagn Pathol.* 2016 Jun;22:33-7. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.03.004.
8. **Rezaee ME, Ren B, Sverrisson EF, Seigne JD, Dagrosa LM.** Mischievous malakoplakia: A potential pitfall of mpMRI of the prostate? *Urol Case Rep.* 2020 Apr 24;32:101222. doi: 10.1016/j.eucr.2020.101222.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP: NHIỄM TRÙNG EBV MẠN TÍNH HOẠT HÓA LOẠI TẾ BÀO T/NK HỆ THỐNG DỄ CHẨN ĐOÁN NHẦM VỚI U LYMPHO HODGKIN CỔ ĐIỂN

Đặng Hoàng Thiên¹, Vanessa Dayton²

TÓM TẮT

Nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa (CAEBV) loại tế bào T/NK là một dạng rối loạn tăng sinh lympho có liên quan đến nhiễm trùng EBV. Đây là thể bệnh hiếm gặp nhưng có tỉ lệ tử vong cao do có nhiều biến chứng nặng như hội chứng thực bào máu, suy gan, phình động mạch vành... Bệnh biểu hiện các triệu chứng của nhiễm trùng tăng tế bào đơn nhân như sốt, gan lách to, tiêu chảy.... Tuy nhiên, trong một số trường hợp có sự hiện diện của các tế bào dạng Hodgkin/Reed-Sternberg dễ gây chẩn đoán nhầm với u lympho Hodgkin cổ điển. Do đó, thật sự rất cần thiết phải kết hợp đầy đủ các dữ liệu lâm sàng, vị trí tổn thương, các xét nghiệm sinh hóa và đặc biệt là hình thái tế bào học, mô học và hóa mô miễn dịch để đưa ra chẩn đoán chính xác nhất để từ đó đưa ra phác đồ điều trị phù hợp nhất cho bệnh nhân. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 14 tuổi được chẩn đoán nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa loại tế bào T/NK hệ thống dễ gây chẩn đoán nhầm với u lympho Hodgkin cổ điển.

Từ khóa: nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa, u lympho Hodgkin cổ điển.

SUMMARY

A CASE REPORT: CHRONIC ACTIVE EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION OF T/NK CELL TYPE, SYSTEMIC FORM MIMICKING CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA

Chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV) of T/NK cell type systemic form is an EBV-positive lymphoproliferative disorder. This entity is rare but has high fatality rate due to its life-threatening complications such as haemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome, hepatic failure, coronary artery aneurism... Patients usually presents with infectious mononucleosis-like illness including fever, hepatosplenomegaly, diarrhoea... However, when Hodgkin/Reed-Sternberg-like cells are scattered in CAEBV, it is more likely to be misdiagnosed as classic Hodgkin lymphoma. Therefore, it is crucial to combine the clinical datas, site of involvement, biochemical tests and particularly the cytology, histology and immunohistochemistry in order to establish the most appropriate diagnosis and treatment plan for the patients. We have a case report of a 14-year-old female patient with CAEBV of T/NK cell type, systemic form mimicking classic hodgkin lymphoma.

Keywords: Chronic active EBV infection; Classic Hogkin Lymphoma

I. MỞ ĐẦU

Epstein-Barr Virus (EBV), hay còn gọi là virus Herpes 4 (HHV-4), là loại virus gây

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²University of Minnesota

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Hoàng Thiên

Email: hoangthien20051992@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.08.2022

Ngày phản biện khoa học: 30.09.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

bệnh ở người thường gặp nhất. Tỷ lệ người nhiễm EBV chiếm hơn 90% trên toàn thế giới. EBV lây truyền chủ yếu qua nước bọt, một số ít trường hợp lây qua đường truyền máu, sau ghép... Virus xâm nhập vào tế bào B và tế bào biểu mô [3].

Nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa (CAEBV), loại tế bào T/NK hệ thống là một dạng rối loạn tăng sinh lympho liên quan đến nhiễm EBV đặc trưng bởi các triệu chứng: sốt, viêm gan, gan lách to và nổi hạch. Mức độ nặng trên lâm sàng phụ thuộc vào đáp ứng miễn dịch của kí chủ và tải lượng virus trong máu [6].

CAEBV loại tế bào T/NK hệ thống là bệnh lí hiếm gặp và có nguy cơ tử vong cao. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất gặp ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên với tần suất tăng dần ở các quốc gia Châu Á và thổ dân Châu Mỹ, nhưng lại rất ít gặp ở các nước phương Tây [8]. Đáng chú ý, trong khi ở các nước phương Tây CAEBV thường gây bệnh trên dòng tế bào B, thì ngược lại ở các nước Châu Á, virus chủ yếu lây nhiễm trên tế bào T, NK hoặc T/NK [3].

Các cơ quan bị ảnh hưởng nhiều nhất là gan, lách, hạch, tủy xương và da. Một số cơ quan khác có thể bị ảnh hưởng là phổi, thận, tim, hệ thần kinh trung ương và ống tiêu hóa [6].

Khoảng 50% bệnh nhân có triệu chứng của nhiễm trùng tăng tế bào đơn nhân như

sốt, gan lách to và nổi hạch. Một số triệu chứng khác có thể gặp như nổi ban da (26%), dị ứng nặng do muối cắn (33%), sang thương da (hydroa vacciniiforme-like eruptions) (10%), tiêu chảy (6%) và viêm màng bồ đào (5%) [6,8]. Bệnh nhân thường có kết quả xét nghiệm giảm 3 dòng tế bào tạo máu và bất thường chức năng gan. Hầu hết bệnh nhân có kháng thể EBV IgG cao trong huyết thanh. Tất cả các trường hợp đều có tải lượng EBV DNA trong máu tăng ($>10^{2.5}$ copies/mg) [6].

Mức độ nặng của bệnh liên quan đến đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân và tải lượng virus trong máu. Diễn tiến lâm sàng tùy vào loại tế bào bị nhiễm bệnh. CAEBV tế bào T có thời gian sống còn ngắn hơn, triệu chứng rầm rộ và diễn tiến nhanh hơn so với CAEBV tế bào NK [6].

Những biến chứng đe dọa tính mạng của bệnh bao gồm hội chứng thực bào máu (24%), phình động mạch vành (9%), suy gan (15%), viêm phổi mô kẽ (5%), xâm lấn thần kinh trung ương (7%), thủng đường tiêu hóa (11%), và viêm cơ tim (4%) [6,8]. Diễn tiến thành u lympho tế bào T/NK hoặc bệnh bạch cầu tế bào NK diễn tiến nhanh xảy ra ở 16% trường hợp [6].

Kiểu hình của tế bào nhiễm EBV gồm tế bào T (59%), tế bào NK (41%) và tế bào T/NK (4%) và luôn có EBER-ISH dương tính.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán CAEBV tế bào T/NK hệ thống [4,6]

1.	Triệu chứng nhiễm trùng tăng tế bào đơn nhân (infectious mononucleosis-like symptoms) > 3 tháng
2.	Tăng tải lượng EBV DNA ($>10^{2.5}$ copies/mg) trong máu
3.	Bằng chứng mô học của tổn thương cơ quan, và có bằng chứng của EBV RNA hoặc protein virus ở mô bệnh
4.	Loại trừ các bệnh lí khác, bao gồm:

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh
- Nhiễm HIV/AIDS
- Suy giảm miễn dịch do điều trị
- Bệnh mạch máu collagen/ tự miễn
- Bằng chứng mô học của các u lympho khác (U lympho Hodgkin, U lympho tế bào T/NK ngoài hạch - thể mũi, U lympho tế bào T ngoại biên, Bệnh bạch cầu tế bào NK diễn tiến nhanh....)

Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp bệnh nhân nữ 14 tuổi chẩn đoán CAEBV tế bào T/NK hệ thống ở tủy xương có hiện diện các tế bào dạng Hodgkin, Reed-Sternberg dễ gây chẩn đoán nhầm với u lympho Hodgkin cổ điển.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 14 tuổi, nhập viện sốt kéo dài và giảm 3 dòng tế bào tạo máu.

Bệnh sử:

Khoảng hơn 2 tháng nay, bệnh nhân thường sốt nhẹ về chiều 1 lần/ ngày, nhiệt độ khoảng 38°C, bé được đi khám tại bệnh viện Nhi Đồng xét nghiệm máu phát hiện giảm 3 dòng tế bào tạo máu => bệnh nhân được chuyển khám tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tiền căn:

Bản thân: 2018, bé được chẩn đoán Viêm màng não, không rõ tác nhân tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, điều trị 2 tuần. Bé có di chứng: giảm nặng thính lực, thị lực. Sau 1 năm, thính lực dần hồi phục về bình thường, thị lực còn giảm nhẹ.

Gia đình: chưa ghi nhận bất thường.

Khám lâm sàng:

BN tỉnh, tiếp xúc tốt

Sinh hiệu ổn

Niêm hồng nhạt.

Hội chứng xuất huyết.

Lách to độ II. Hạch ngoại vi không sờ chạm.

Bán manh thái dương 2 bên. Thị lực giảm. Cổ mềm. Đồng tử 2 bên 3mm, PXAS (+), không yếu liệt.

Cận lâm sàng:

Huyết đồ		Sinh hóa	
Hb	8.8 g/dL	ALT/AST	20/32 U/L
MCV	85.2 fL	Billirubin TP/TT	18.7/4.13 umol/L
MCH	27.8 pg	Procalcitonin	0.16 g/L
PLT	112 K/uL	LDH	405 U/L
WBC	2.9 K/uL	Acid uric	156.4 umol/L
SN	1.6 K/uL	B2-microglobulin	5.45 mg/L
LYM	1.0 K/uL	Triglyceride	344.5 mg/dl
MONO	0.15 K/uL	Ferritin	1609 ng/ml
		CRP	29 mg/L
		Creatinin	59.2 umol/L

Phết máu ngoại biên	
Hồng cầu	Aniso+ Hypochromic +
Tiểu cầu	Phù hợp lam
Bạch cầu	Segment Neutrophil 30% Lympho 60% Mono 7% Segment Eosinophil 3%

Đông máu toàn bộ, Ion đồ: trong giới hạn bình thường

Siêu vi: HBsAg(-), AntiHCV (-), AntiHIV (-), Anti HTLV ½ (-), CMV IgM (-), CMV IgG (+), EBV-VCA IgM (-), EBV-VCA IgG (+), H.pylori IgM (-), H.Pylori IgG (-).

EBV - DNA qPCR: 2635 copies/ml

Chẩn đoán hình ảnh:

➤ X-quang ngực thẳng: chưa ghi nhận bất thường

➤ Siêu âm bụng: Gan to (T=7.5cm; P=15.3cm); Lách to (d=17cm).

➤ Siêu âm mô mềm: Không phát hiện hạch cổ, nách, bẹn.

➤ CT-scan toàn thân (tại BVNĐ): Không phát hiện thấy hạch.

➤ MRI sọ não có cản từ: Theo dõi lymphoma xâm nhập màng cứng hai bên bán cầu đại não. Thương tổn dạng di chứng vùng cầu não và lan tỏa vùng vỏ não và dưới vỏ

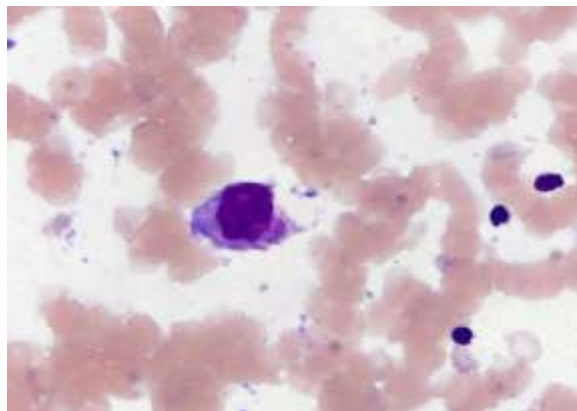
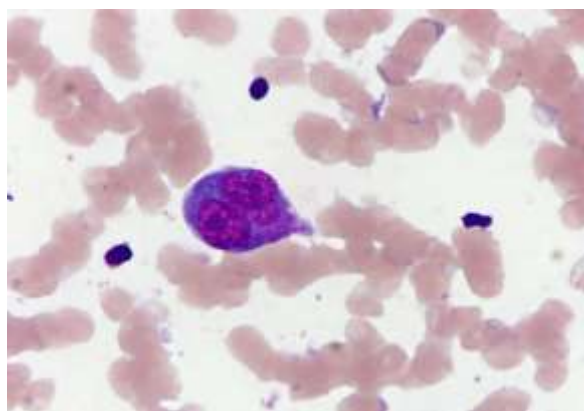
hai bên bán cầu (nhiều thùy đỉnh chằm). Viêm đa xoang. Viêm tai xương chũm hai bên.

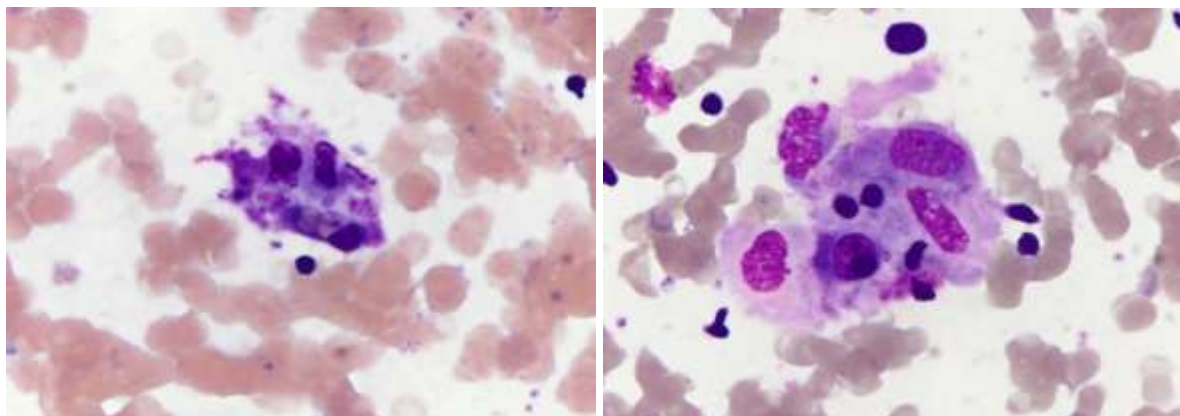
Tủy đồ:

Hạt tủy trung bình. MTC khoảng 1-2 tế bào trên lam. Dòng HC: thấp, chủ yếu E.poly-acido. Dòng BCH: giảm giai đoạn trưởng thành. Hiện diện chủ yếu lymphocyte nhỏ, nhân kéo dài, lympho tập trung đám, bên cạnh có một số tế bào có kích thước lớn 18-22 micrometres, một số 2 nhân đối xứng, nhân to, hạt nhân rõ (chưa loại trừ Reed Sternberg) kèm khoảng 1% histiocyte thực bào hồng cầu trưởng thành. Cho phản ứng Peroxydase âm tính.

Lam máu: Hồng cầu aniso-poikilocytosis (+). Tiểu cầu giảm. Bạch cầu S.neutrophil thấp.

Kết luận: Hình ảnh tủy: Có hiện tượng thực bào / bệnh lý ác tính dòng lympho.





Hình 1. Lam tủy hút nhuộm Wright-Giemsa ở vật kính 100X: Hình ảnh tế bào dạng Hodgkin/ Reed-sterberg và hiện tượng thực bào

Sinh thiết tủy:

- **Lam HE:** Mật độ tế bào tủy khoảng 100%. Tăng sinh mô nền. Dòng mẫu tiểu cầu hiện diện 1-2 MTC/ QT 40x, đầy đủ giai đoạn. Tỷ lệ M/E khó xác định. Dòng hồng cầu và bạch cầu hạt giảm. Hiện diện khá nhiều tế bào dạng lympho nhỏ, rải rác tương bào và một số tế bào kích thước lớn dạng Hodgkin, Reed-Sternberg. Hiện diện Histiocyte thực bào không rõ.

- **Lam lẫn:** Hiện diện ít tế bào. Dòng hồng cầu và bạch cầu hạt giảm. Hiện diện khá nhiều tế bào dạng lympho nhỏ và một số tế bào kích thước lớn, có 1-2 nhân, hạt nhân rõ, bào tương rộng, ái kiềm (dạng Hodgkin, Reed-Sternberg). Rải rác tương bào và mẫu tiểu cầu. Có hiện tượng thực bào.

- **Lam máu:** Bạch cầu hiện diện ít S.neutrophil, Monocyte, Lymphocyte. Tiểu cầu tụ đám.

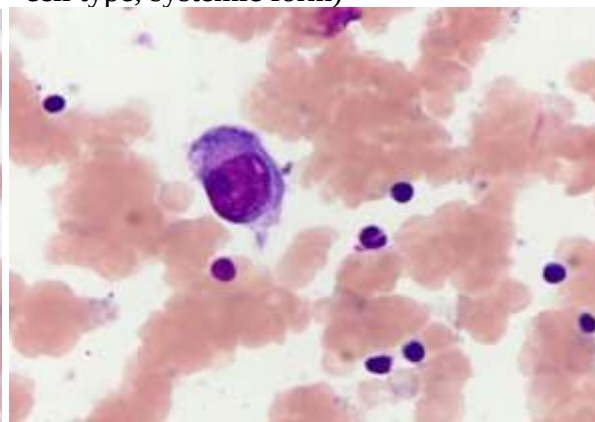
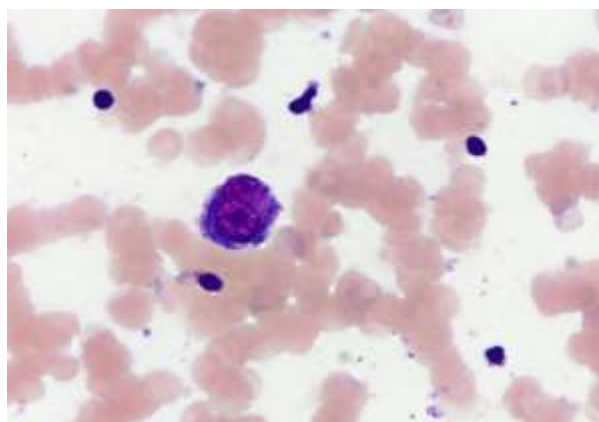
Lam nhuộm đặc biệt:

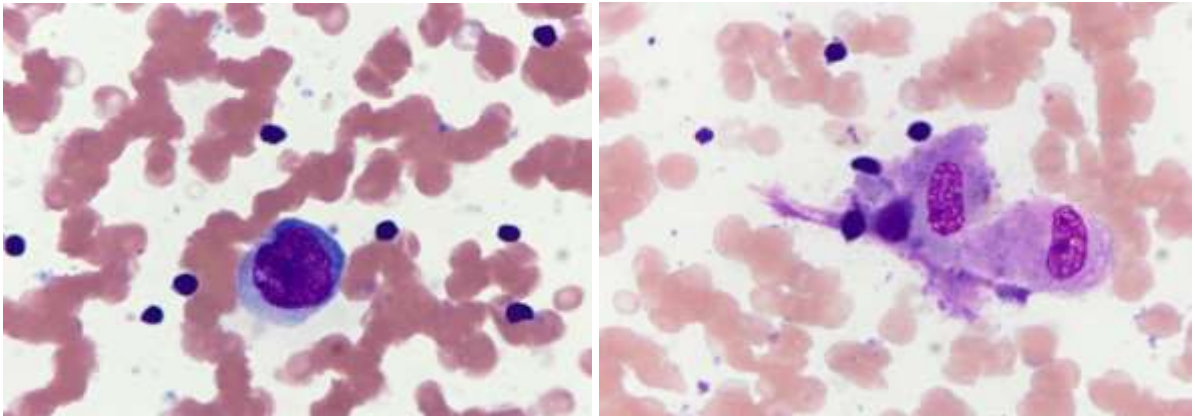
- Nhuộm HMMD: tế bào kích thước lớn: CD3(-), CD20(-), PAX5(-), CD45(-), CD30(+), CD15(-), ALK(-), CD43(-), CD2(+), CD5(-), CD7(-), CD4(-), CD8(-), CD56(+), CD68(-).

- Nhuộm EBER-CISH(+) tế bào lớn dạng Hodgkin/Reed-Sternberg

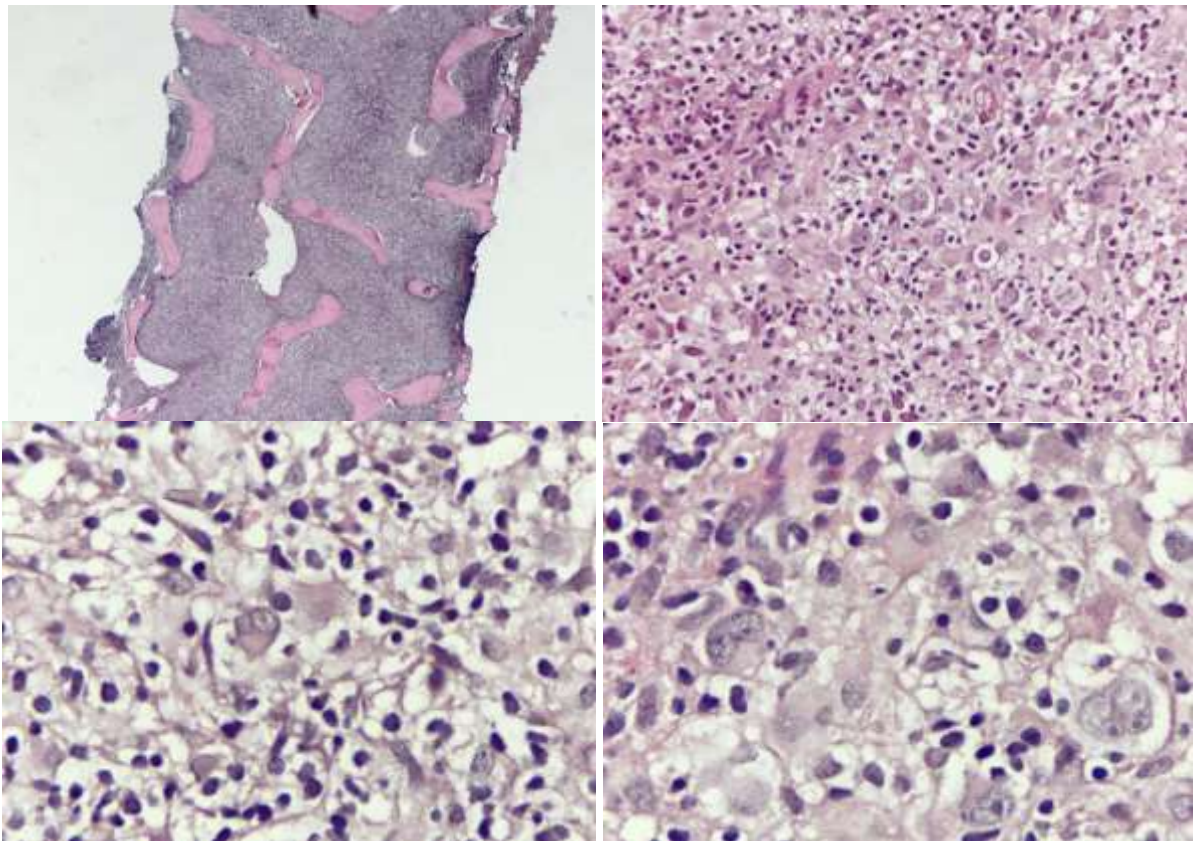
- Nhuộm Reticulin: Độ I (theo WHO 2016)

Kết luận: Mật độ tế bào tủy 100% (tăng so với tuổi). Phù hợp Nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa loại tế bào T/NK hệ thống (Chronic active EBV infection of T and NK-cell type, systemic form)

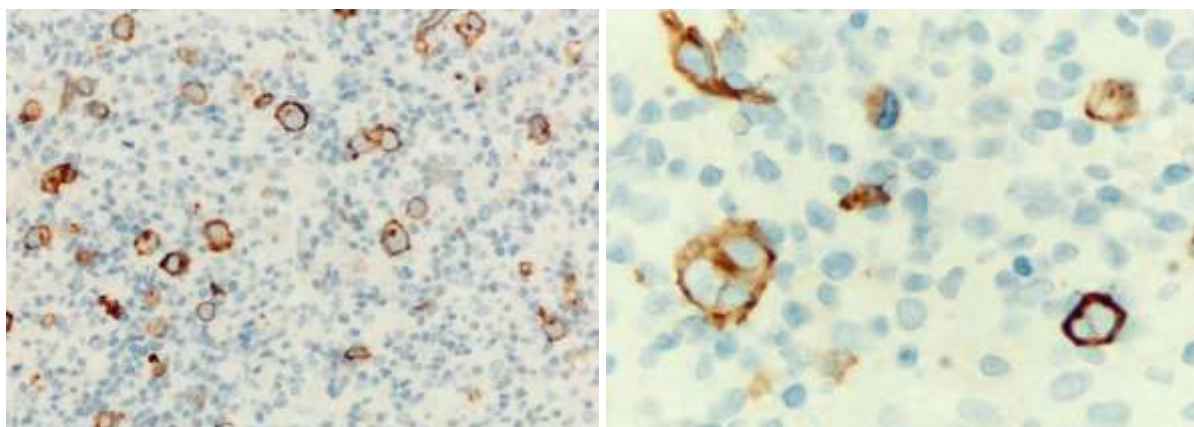




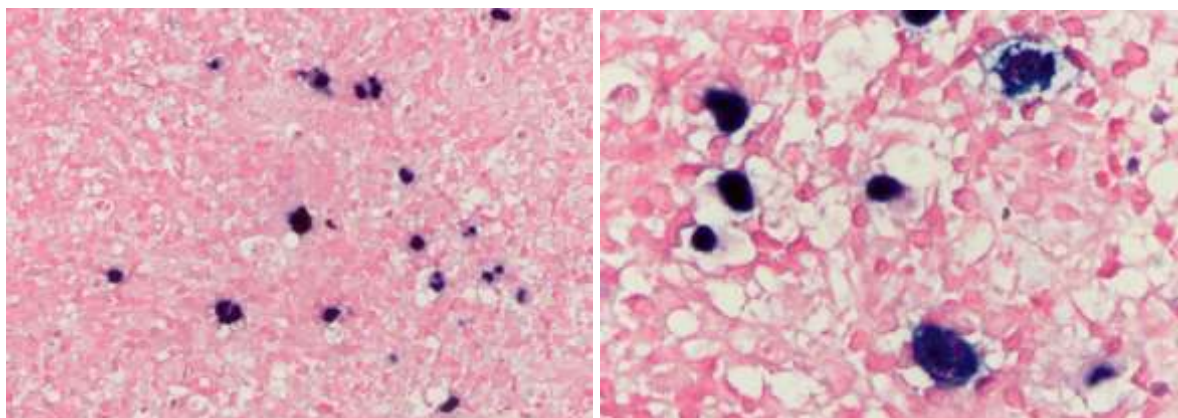
**Hình 2. Lam lăn nhuộm Wright-Giemsa ở vật kính 100X:
Hiện diện các tế bào kích thước lớn dạng Hodgkin/ Reedsterberg
và có hiện tượng thực bào**



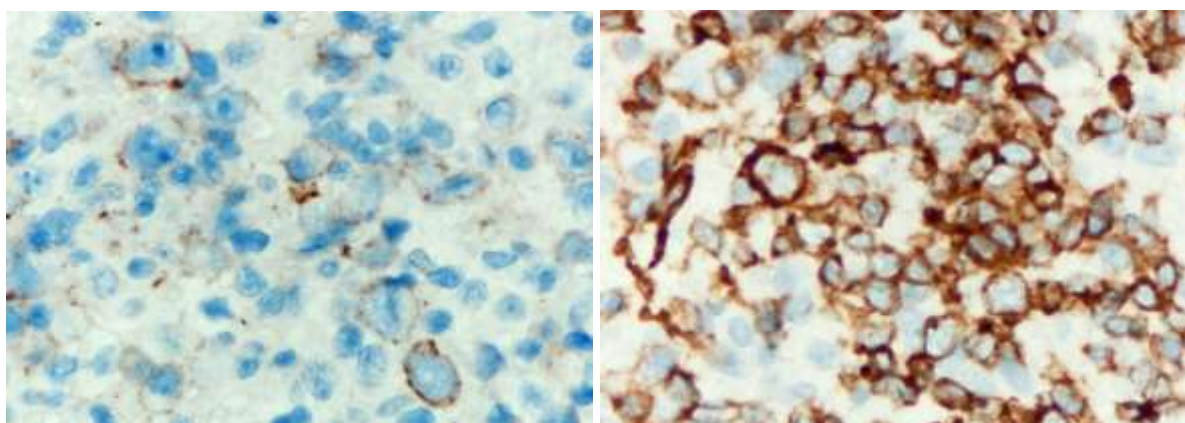
**Hình 3. Lam nhuộm H&E ở các vật kính 10X, 40X và 100X:
Hiện diện nhiều tế bào kích thước lớn dạng Hodgkin/ Reedsterberg
trên nền các tế bào lympho kích thước nhỏ**



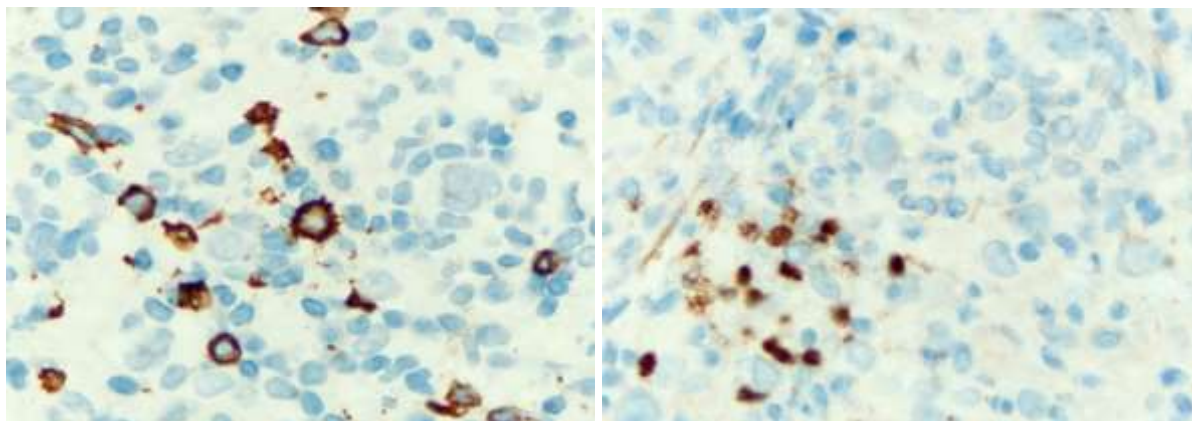
Hình 4. Lam nhuộm HMMD: CD30 dương tính trên các tế bào kích thước lớn.



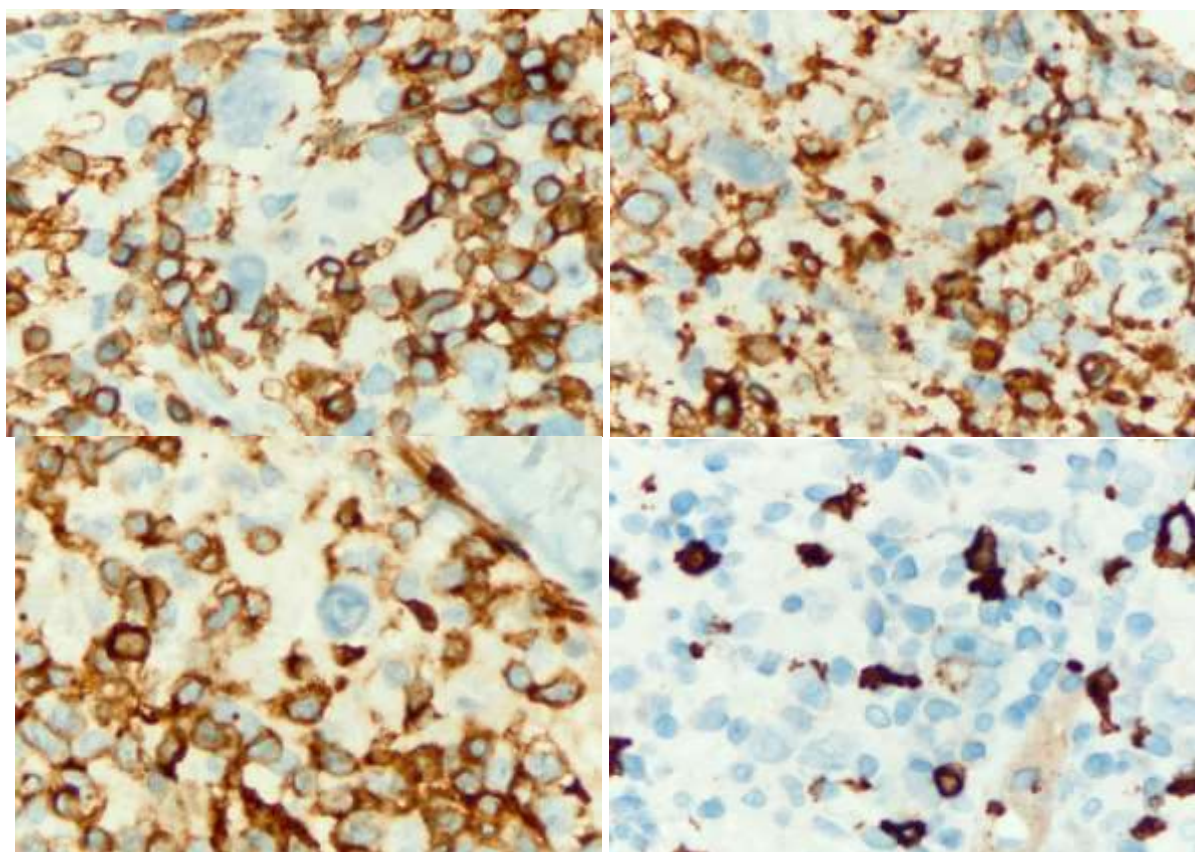
Hình 5. EBER-ISH dương tính trên tế bào kích thước lớn



*Hình 6. Lam nhuộm HMMD: CD56 (trái)
và CD2 (phải) dương tính tế bào kích thước lớn.*

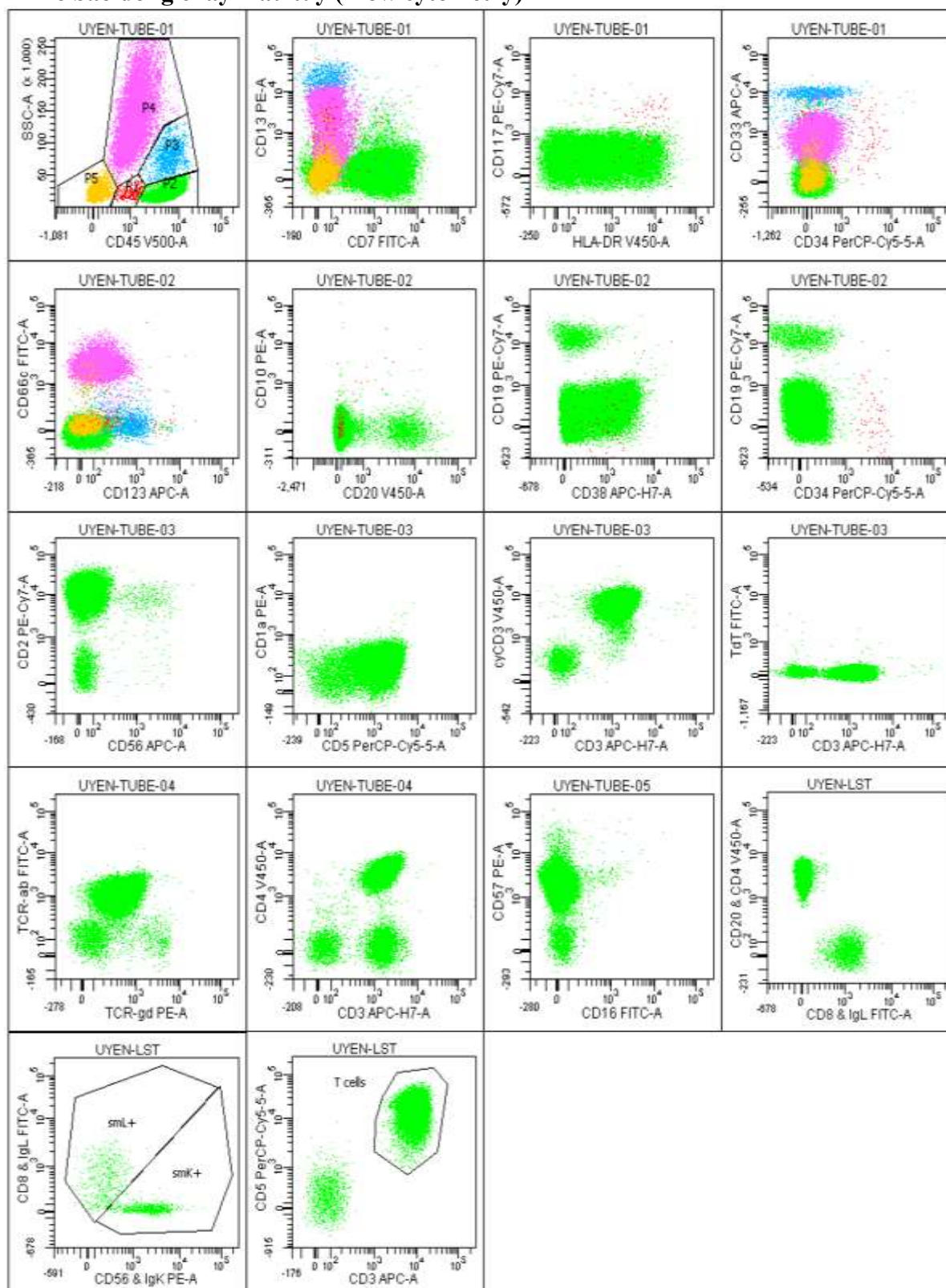


Hình 7. Lam nhuộm HMMD: CD20 (trái) và PAX5 (phải) âm tính trên tế bào kích thước lớn



Hình 8. Lam nhuộm HMMD: CD3 (trên trái), CD5 (trên phải), CD7 (dưới trái) và CD8 (dưới phải) âm tính trên tế bào lớn

Tế bào dòng chảy mẫu tủy (Flow cytometry)



Kết luận: Chưa ghi nhận quần thể tế bào bất thường trên mẫu tủy phân tích

Karyotype (mẫu tủy): 85~88, XX, +del(1)(p13)x2, +3, add(3)(p26), der(3)t(1;3)(q21;q12), +add(6)(q27), +der(9)t(1;9)(q21;p13), +r(?), +mar, ...[5]/46, XX[15]

Tế bào học dịch não tủy: Không thấy tế bào lạ

Tóm tắt bệnh án

BN Nữ 14 tuổi, nhập viện vì sốt kéo dài và giảm 3 dòng tế bào tạo máu

✓ Tiền căn: Viêm màng não (2018), di chứng giảm thị lực nhẹ

✓ Lách to độ II

✓ Hội chứng thiếu máu, hội chứng xuất huyết

✓ Hạch ngoại vi (-)

✓ Bán manh thái dương 2 bên.

✓ Ferritin 1609 ng/ml; Triglycerid 344.5 mg/dl

✓ Siêu âm mô mềm + CT-scan toàn thân: hạch (-)

✓ Siêu âm bụng: gan lách to

✓ Tủy đồ: Bệnh lý ác tính dòng lympho/ Có hiện tượng thực bào

✓ STT: Mật độ tế bào tủy 100% (tăng so với tuổi). Phù hợp Nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa loại tế bào T/NK hệ thống (Chronic active EBV infection of T and NK-cell type, systemic form)

✓ Dịch não tủy: không thấy tế bào lạ

✓ Karyotype: phức tạp

Chẩn đoán xác định: Hội chứng thực bào máu thứ phát sau Nhiễm trùng EBV mạn tính hoạt hóa loại tế bào T/NK hệ thống

(Chronic active EBV infection of T and NK-cell type, systemic form) – Di chứng giảm thị lực do viêm màng não.

Điều trị: Bệnh nhân được điều trị phác đồ HLH-94 (Dexamethasone, Etoposide, Cyclosporin A, Tiêm kênh tủy Methotrexate). Hiện tại lâm sàng bệnh nhân hết sốt, huyết đồ cải thiện hơn so với lúc nhập viện.

III. BÀN LUẬN

CAEBV loại tế bào T/NK là một dạng rối loạn tăng sinh dòng lympho liên quan đến nhiễm trùng EBV hiếm gặp, tuy nhiên có nguy cơ tử vong cao do bệnh có nhiều biến chứng nặng như Hội chứng thực bào máu, Phình động mạch vành, Suy gan... Bệnh có khả năng diễn tiến thành các bệnh lý ác tính dòng T và NK như u lympho tế bào T/NK hoặc bệnh bạch cầu dòng NK diễn tiến nhanh.

Trong trường hợp bệnh này, chúng tôi ghi nhận mẫu tủy của bệnh nhân có hiện diện các tế bào kích thước lớn đến rất lớn, có từ một nhân, hai nhân đến nhiều nhân, có hạt nhân rõ, bào tương rộng, bắt màu kiềm dạng tế bào Hodgkin và Reed-Sternberg (các tế bào 2 nhân tạo hình mắt cú thường gặp trong u lympho Hodgkin cổ điển), trên nền các tế bào lympho nhỏ, một số tương bào và mô bào dễ gây chẩn đoán nhầm với u lympho Hodgkin cổ điển lúc ban đầu [2,7]. Ngoài u lympho Hdgkin cổ điển, các tế bào dạng Hodgkin/ Reed-Sterberg có thể hiện diện trong nhiều loại u lympho không Hodgkin cả dòng B và T như u lympho tế bào lớn thoái

sản (Anaplastic large cell lymphoma), u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma), U lympho lan tỏa tế bào B lớn, không đặc hiệu (Diffuse large B cell lymphoma, NOS)....^[5]

Tuy nhiên, vị trí tổn thương của u lympho Hodgkin chủ yếu ở hạch lympho. Các vị trí tổn thương nguyên phát ngoài hạch rất hiếm, đặc biệt ở tủy xương cực kì hiếm (< 5%). Ở bệnh nhân này tổn thương nguyên phát là ở tủy xương, siêu âm phần mềm và CT-scan toàn thân không ghi nhận hạch to nên không phù hợp với vị trí tổn thương trong bệnh cảnh u lympho Hodgkin cổ điển.

Về kiểu hình miễn dịch của u lympho Hodgkin cổ điển, tế bào Hodgkin/ Reed-Sterberg có nguồn gốc từ tế bào B. Tuy nhiên, chúng mất đi đa số các dấu ấn của dòng B ngoại trừ PAX5 (> 90%), CD20 (khoảng 40% trường hợp, chỉ dương một số ít tế bào), CD79a (một số ít trường hợp). Gần như tất cả các trường hợp đều dương tính với CD30 và phần lớn có biểu hiện CD15^[7]. Các tế bào dạng Hodgkin/ Reed-Sternberg trong mẫu tủy xương của bệnh nhân của chúng tôi dương tính với CD30 và EBER-ISH. Những tế bào này âm tính với PAX5, CD20, CD3, CD15 và biểu hiện một số dấu ấn của tế bào thuộc dòng tế bào T/NK như CD2, CD56, CD7. Kiểu hình miễn dịch của các tế bào này không phù hợp với kiểu hình của tế bào Hodgkin/ Reed-Sternberg trong u lympho Hodgkin cổ điển.

Bệnh nhân có xét nghiệm huyết thanh học EBV-IgG dương tính, EBV IgM dương

tính và xét nghiệm PCR EBV 2635 copies/ml. Điều này cho thấy bệnh nhân đã nhiễm EBV mạn tính và hiện đang có tình trạng hoạt hóa EBV trở lại do tải lượng virus trong máu rất cao.

Bệnh nhân của chúng tôi thỏa 6 trên 8 tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu: Sốt, lách to, giảm 3 dòng tế bào tạo máu, tăng Ferritin (1609 ng/ml), tăng triglyceride (344.5 mg/dl) và có hiện tượng thực bào trong tủy xương. Hội chứng thực bào máu là một biến chứng nặng và thường gặp trong CAEBV^[6] và rất ít gặp trong u lympho Hodgkin cổ điển và chỉ được báo cáo ca lẻ tẻ^[1].

Trong trường hợp bệnh này, chúng tôi đã loại trừ hoàn toàn u lympho Hodgkin cổ điển và chẩn đoán CAEBV loại tế bào T/NK hệ thống phù hợp nhất với bệnh nhân dựa vào lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, vị trí tổn thương, hình thái tế bào học, mô học và kiểu hình miễn dịch của tế bào u.

IV. KẾT LUẬN

CAEBV loại tế bào T/NK hệ thống là thể bệnh rối loạn tăng sinh lympho liên quan đến nhiễm trùng EBV tuy hiếm gặp nhưng tỉ lệ tử vong rất cao do bệnh thường kèm theo các biến chứng nặng như hội chứng thực bào máu, suy gan, xâm lấn hệ thần kinh trung ương.... Do đó việc chẩn đoán đòi hỏi phải nhanh chóng và chính xác. Một số trường hợp bệnh có hiện diện các tế bào dạng Hodgkin/ Reed-Sternberg nên dễ chẩn đoán nhầm với u lympho Hodgkin cổ điển dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán. Tóm lại, việc kết

hợp các dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng và đặc biệt là hình thái tế bào học, mô học và hóa mô miễn dịch là thật sự cần thiết để có thể đưa ra chẩn đoán xác định bệnh CAEBV loại tế bào T/NK hệ thống và loại trừ u lympho Hodgkin cổ điển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Boland PJ et al**, Successful treatment of two cases of classical hodgkin lymphoma - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with R-CEPP, 2017, National library of Medicine, 58(2):478-481.
2. **Chen Z et al**, Chronic active Epstein-Barr virus infection of T/NK cell type mimicking classic Hodgkin Lymphoma: Clinicopathologic and Genetic features of 8 cases supporting a variant with “Hodgkin/Reed-Sterberg-Like” cells of NK phenotype, 2019, National library of Medicine, 43(12):1611-1621.
3. **Kimura H and S Fujirawa S**, Overview of EBV-Associated T/NK-Cell Lymphoproliferative Diseases, 2019, National library of Medicine, volume 6, p417.
4. **Ondrejka SL, Hsi ED**, Chronic active Epstein-Barr virus infection: A heterogeneous entity requiring a high index of suspicion for diagnosis, 2020, National library of Medicine, 42 Suppl 1:99-106.
5. **Parente P et al**, Hodgkin Reed-Sternberg-like cells in Non-Hodgkin lymphoma, 2020, National library of Medicine, 10(12):1019.
6. **Quintanilla-Martinez L., Ko Y.-H., Kimura H.** and Jaffe E.S., EBV-positive T-cell and NK-cell lymphoproliferative diseases of childhood, Chronic active EB infection of T- and NK-cell type, systemic form, WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017, p358-360.
7. **Stein H., Pileri S.A., Weiss L.M., Poppema S., Gascoyne R.D., Jaffe E.S.**, Hodgkin lymphomas: Introduction, WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017, p424-442.
8. **Wass M et al**, Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-cell type, systemic form in an African migrant: Case report and review of the literature on diagnostics standards and therapeutic options, 2018, National library of Medicine, 18(1):941.

VIÊM MÔ TẾ BÀO ÁI TOAN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Lưu Nguyễn Anh Thư¹, Phung Linh Thủy²

TÓM TẮT

Viêm mô tế bào ái toan (hội chứng Wells) là một bệnh da viêm không thường gặp, có sinh bệnh học chưa rõ, được mô tả lần đầu vào năm 1971 bởi tác giả Wells.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 51 tuổi đang điều trị lao màng phổi đến khám vì phát ban mẩn đỏ ngứa ở da cẳng tay trái và 2 mu chân kèm trợt loét với chẩn đoán lâm sàng là u hạt sinh mủ. Thăm khám không ghi nhận các triệu chứng toàn thân, bệnh nhân được điều trị kháng sinh tích cực trong 18 ngày nhưng không cải thiện. Các xét nghiệm máu ghi nhận tăng eosinophil (8,64%, 880/ μ l); tốc độ lắng máu và chức năng gan thận bình thường. Sinh thiết da cho thấy thượng bì xốp bào với eosinophil xuất bào, phù nhú bì, u hạt và thâm nhiễm lan tỏa dày đặc eosinophil ở lớp bì kèm hình ảnh ngọn lửa; các đặc điểm liệt kê thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán viêm mô tế bào ái toan. Sau khi điều trị với clobetasol propionate thoa tại chỗ, bệnh nhân cải thiện thương tổn da đáng kể. Đây là một trường hợp hội chứng Wells khá hiếm gặp và dễ bị chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót, các tiêu chuẩn chẩn đoán cần kết hợp lâm sàng-giải phẫu bệnh để rà soát; chẩn đoán đúng sẽ giúp cải thiện nhanh chóng và

tránh việc sử dụng kháng sinh không cần thiết và có thể gây nguy hại.

Từ khóa: viêm mô tế bào ái toan, hội chứng Wells, hình ảnh ngọn lửa, tăng eosinophil.

SUMMARY

EOSINOPHILIC CELLULITIS: A RARE CASE REPORT AT HO CHI MINH CITY HOSPITAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Eosinophilic cellulitis (Wells syndrome) is an uncommon recurrent inflammatory dermatosis of uncertain pathogenesis first described in 1971 by Wells. We present a case of a 51-year-old man (on treatment of pleural tuberculosis) presented for the first time with an eruption of itching, erythematous swollen plaques with ulceration on the dorsal feet and left arm that were clinically interpreted as pyogenic granuloma. There were no systemic symptoms. Intensive antibiotic treatment for 18 days was ineffective. Blood tests demonstrated elevated eosinophils 8.64%, 880/ μ l; normal ESR, renal and liver function. Skin biopsy revealed a spongiotic epidermis with exocytosis of eosinophils, papillary edema, granulomas, a dense and diffuse eosinophilic infiltrate in the dermis and flame figures, consistent with eosinophilic cellulitis. Following treatment with topical clobetasol propionate for 6 days, the patient showed significant improvement of the lesion.

Keywords: eosinophilic cellulitis, Wells syndrome, flame figure, eosinophilia

¹Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh

²University of South Alabama College of Medicine, Mobile, Alabama, USA

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Nguyễn Anh Thư

Email: bsthubenhviendalieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 07.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mô tế bào ái toan nằm trong phổ các bệnh da có tăng eosinophil, đặc trưng bởi mảng phù đỏ da tái phát, gặp ở cả 2 giới với mọi độ tuổi (tuổi trung bình 37). Bệnh chủ yếu ở vùng da tứ chi và thân mình, có dạng mảng hồng ban hình vòng giới hạn rõ giống viêm mô tế bào tuy nhiên không do nhiễm trùng mà có thể do thuốc, chấn thương...; ngoài ra có thể biểu hiện thương tổn đa dạng như bóng nước, nốt, sẩn mụn nước, ...

Mô bệnh học:

Tổn thương giai đoạn sớm: thâm nhiễm lan tỏa và dày đặc eosinophil ở lớp bì, có thể dạng dải dọc theo vùng nổi bì-thương bì(band-like), có thể sâu đến mô mỡ dưới da, cân, cơ. Phù nhú bì, mức độ nhiều có thể tạo bóng nước dưới thượng bì. Thương bì xốp bào có thể tạo mụn nước.

Tổn thương sau 1-3 tuần: eosinophil vỡ hạt và bào tương phóng thích chất ái toan bao quanh các bó sợi collagen sau đó mô bào bao quanh, tạo thành hình ảnh “ngọn lửa”.

Giai đoạn muộn hơn, tổn thương hiện diện u hạt và đại bào. Hồng cầu thoát mạch, viêm mạch không thường gặp, nếu có viêm mạch ái toan kèm viêm mạch cần rà soát hội chứng Churg-Strauss syndrome.

Hóa mô miễn dịch có ít vai trò trong chẩn đoán bệnh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán: ít nhất 2 tiêu chuẩn chính (đặc điểm lâm sàng điển hình; diễn tiến bệnh tái phát; loại trừ bệnh hệ thống; mô học có thâm nhiễm eosinophil và không viêm mạch) và 1 tiêu chuẩn phụ (mô học có hình ảnh ngọn lửa; mô học có u hạt; eosinophil máu ngoại biên hơn 1500/ μ l; tìm được yếu tố khởi phát bệnh).

Báo cáo trường hợp

Bệnh nhân nam 51 tuổi đang điều trị lao màng phổi., đến khám vì nổi đỏ da ở mu chân trái, sau đó nổi mụn nước, ngứa nhiều, điều trị ngoại trú Bệnh viện Da liễu TPHCM với kháng sinh không cải thiện, ngứa lan ra, rỉ dịch; nhập viện sau 14 ngày ngoại trú.

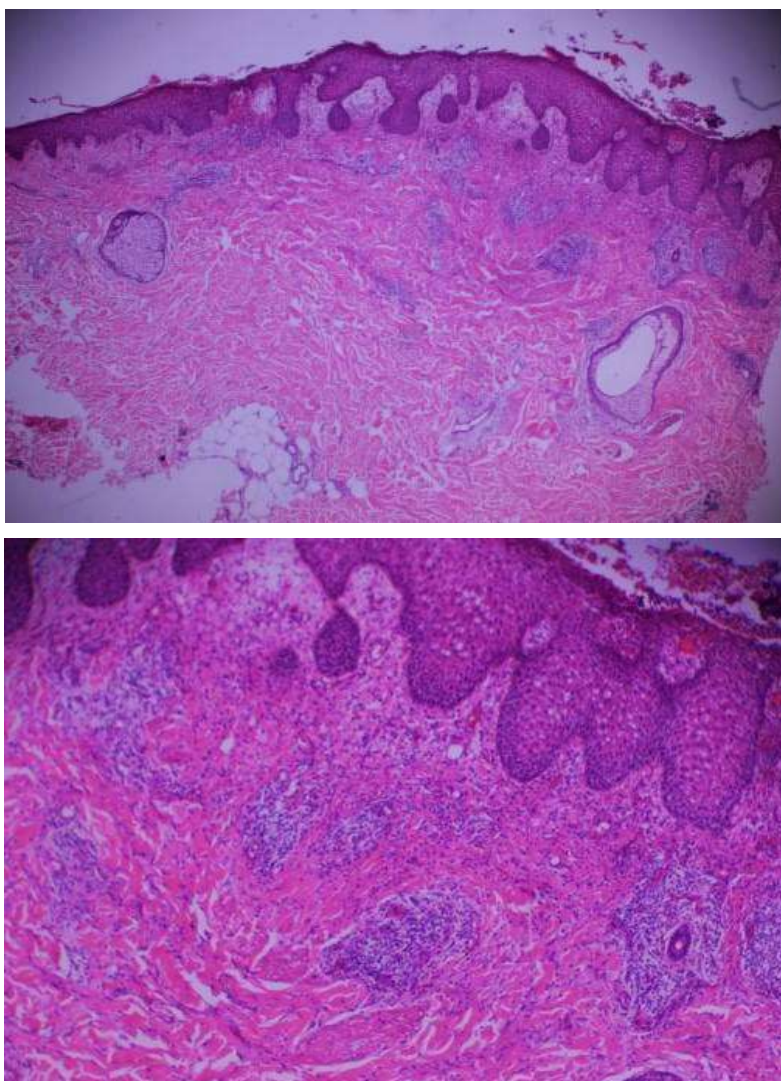
Khám: mảng hồng ban, vết loét 4x5 cm ở mu chân 2 bên, cánh tay trái, rỉ dịch vàng đục, bờ giới hạn rõ, có nhiều mô hạt kèm mài đen ở đáy.

CLS: Tổng phân tích tế bào máu ngoại biên: trong giới hạn bình thường (bạch cầu 10230, eosinophil 880/ μ l (8,64%, giới hạn bình thường 5%). Chẩn đoán lâm sàng: viêm da nhiễm trùng.

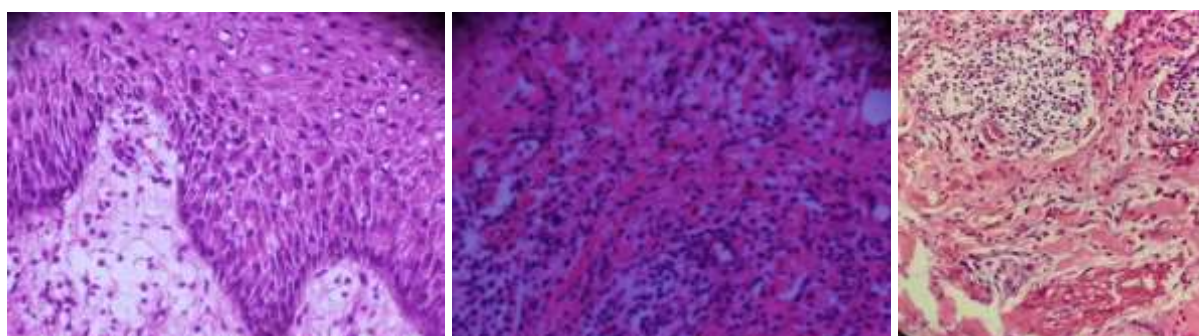
Sinh thiết da: cho thấy thượng bì xốp bào với eosinophil xuất bào, phù nhú bì, u hạt và thâm nhiễm lan tỏa dày đặc eosinophil ở lớp bì kèm hình ảnh ngọn lửa; các đặc điểm liệt kê thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán viêm mô tế bào ái toan.



Hình 1. A, B) Mảng phù đỏ da kèm loét ở mu chân và cẳng tay trái. C) Thương tổn sau 6 ngày điều trị với clobetasol propionate thoa



Hình 2. A) Phù nhú bì và các u hạt trong lớp bì (X40). B) Thượng bì xốp bào, phù nhú bì, thâm nhiễm eosinophil trong bì và u hạt (X100).



Hình 3: A) Phù nhú bì với nhiều eosinophil. B) Thâm nhiễm lan tỏa dày đặc eosinophil. C) Hình ảnh ngọn lửa với eosinophil vỡ hạt (X400).

Chẩn đoán phân biệt:

Phân biệt với các bệnh da tăng eosinophil như côn trùng cắn, ký sinh trùng, dị ứng thuốc, viêm da tiếp xúc dị ứng, mày đay, bóng nước dạng pemphigus, hội chứng tăng eosinophil (HES), hội chứng Churg–Strauss. Cần tiếp cận theo lưu đồ với sự kết hợp: lâm sàng – giải phẫu bệnh – xét nghiệm.

II. BÀN LUẬN

Bệnh nhân này thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán viêm mô tế bào ái toan: lâm sàng điển hình (viêm mô tế bào không đáp ứng kháng sinh); không kèm bệnh hệ thống; mô học: thâm nhiễm eosinophil, không dấu hiệu viêm mạch; “hình ảnh ngọn lửa”; hình ảnh u hạt. Yếu tố khởi phát bệnh có thể gợi ý là lao màng phổi.

Những thương tổn cấp tính của hội chứng Wells đặc trưng bởi thâm nhiễm lan tỏa dày đặc eosinophil trong lớp bì không kèm viêm mạch. Sau đó vài tuần là “hình ảnh ngọn lửa” dù đặc trưng nhưng không quyết định. Tổn thương càng lâu ngày càng hiện diện các u hạt eosinophil.

III. KẾT LUẬN

Chẩn đoán viêm mô tế bào ái toan có thể sớm bị bỏ sót do cần quá trình kết hợp lâm sàng – giải phẫu bệnh – xét nghiệm. mặc dù

vùng da bệnh giống với viêm mô tế bào, nhưng cảm giác đau ít hơn, sờ không nóng, thất bại với kháng sinh giúp phân biệt với viêm mô tế bào do nhiễm trùng. “Hình ảnh ngọn lửa” do sự bám dính của chất ái toan hoặc hạt ái toan lên các bó sợi collagen ở lớp bì. Hình ảnh này đặc trưng hướng đến bệnh nhưng không phải là bằng chứng bệnh so với hình ảnh thâm nhiễm dày đặc eosinophil trong lớp bì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Caputo R.** Wells Syndrome in Adults and Children. Archives of Dermatology October 2006 142(9):1157-61
2. **Calonje E.** Neutrophilic and eosinophilic dermatoses. McKee's Pathology of the Skin 5th 2020 ; 15: 704-706.
3. **Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan CA.** Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. J Dermatol Case Rep 2013; 7: 113–20.
4. **Räbfler F, Lukács J, Elsner P.** Treatment of Eosinophilic Cellulitis (Wells Syndrome) – a Systematic Review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(9): 1465–79.
5. **Phung TL** Dermatoses with Minimal Epidermal Changes. Pediatric Dermatopathology 2017; 5: 132-134.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM BIỂU HIỆN CỦA MHC-I, CD4 VÀ CD8 TRONG BỆNH VIÊM CƠ VÔ CĂN

Phan Đặng Anh Thu¹, Lê Trí Sĩ², Phan Hoàng Phương Khanh³,
Ngô Quốc Đạt¹, Đặng Hoàng Minh¹, Nguyễn Ngọc Khánh Linh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh viêm cơ vô căn (Idiopathic Inflammatory Myopathies – IIMs), còn được gọi là viêm cơ, là một nhóm bệnh không đồng nhất do các rối loạn tự miễn cấp đến mạn tính, tiên lượng và đáp ứng điều trị khác nhau đòi hỏi phải chẩn đoán và phân loại chính xác. Các kháng thể hoá mô miễn dịch hỗ trợ chẩn đoán IIMs vẫn đang được nghiên cứu.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm biểu hiện của MHC-I, CD4 và CD8 trong nhóm bệnh viêm cơ vô căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu hồi cứu, mô tả báo cáo hàng loạt ca trên 81 trường hợp được chẩn đoán lâm sàng bệnh lý cơ có chỉ định sinh thiết cơ tại Bộ Môn Giải Phẫu Bệnh - Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian 01/01/2019 – 31/06/2022.

Kết quả: Có 81 trường hợp được đưa vào nghiên cứu, nhóm IIMs có 53 ca (65,4%) và

nhóm không IIMs có 28 ca (34,6%). Trong nhóm IIMs có 49/53 ca (92,5%) MHC-I (+), cụ thể 44/49 ca (89,8%) biểu hiện dương tính ở cả màng và tế bào chất sợi cơ và 5/49 ca (10,2%) chỉ dương tính tại màng. Không có trường hợp nào MHC-I chỉ biểu hiện ở tế bào chất. Tỷ lệ dương tính của CD4 là 77,4% và CD8 là 49,1% trong nhóm IIMs. Đánh giá tỷ lệ (%) trung bình CD4 (+) và CD8 (+) trên tổng số tế bào viêm lần lượt là $30,37 \pm 14,51\%$ và $13,65 \pm 7,69\%$. Tất cả các trường hợp CD8 (+) đều đi cùng với CD4 (+) và MHC-I (+).

Kết luận: Biểu hiện MHC-I, CD4 và CD8 là công cụ hữu ích giúp hỗ trợ chẩn đoán IIMs.

Từ khoá: viêm cơ vô căn, hoá mô miễn dịch, MHC-I, CD4, CD8

SUMMARY

A STUDY ON EXPRESSION OF MHC-I, CD4 AND CD8 IN IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Background: Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs), also known as myositis, are a heterogeneous group of chronic autoimmune disorders, varying prognosis and treatment response requires accurate diagnosis and classification. Immunohistochemical antibodies supporting the diagnosis of IIMs are still being studied.

Objectives: This study aimed to describe the expression of MHC-I, CD4 and CD8 in IIMs.

Materials and methods: Retrospective, descriptive case series. A total of 81 patients were clinically diagnosed with myopathy with

¹Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Trung tâm thần kinh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. TP. Hồ Chí Minh

³Khoa nội thần kinh, Bệnh viện Chuyên khoa Ngoại thần kinh quốc tế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khánh Linh

Email: nklinh13@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 05.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

indication for muscle biopsy at the Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy at Ho chi Minh city from January 1st, 2019, to June 31st, 2022.

Results: There were 81 cases in this study, the IIMs group included 53 cases (65.4%) and the non-IIMs group included 28 cases (34.6%). In the IIMs group, there were 49/53 cases (92.5%) MHC-I (+), specifically 44/49 cases (89.8%) were positive in both membrane and cytoplasm of muscle fibers and 5/49 cases (10.2%) were positive only at the membrane. No case was MHC-I expressed only in the cytoplasm. The positivity rate for CD4 was 77.4% and CD8 was 49.1% in the IIMs group. The average positive rate (%) of CD4 and CD8 of total inflammatory cells were $30,37 \pm 14,51\%$ and $13,65 \pm 7,69\%$, respectively. All CD8 (+) cases were accompanied by CD4 (+) and MHC-I (+).

Conclusions: The presence of MHC-I, CD4 and CD8 are useful tools to aid in the diagnosis of IIMs.

Keywords: idiopathic inflammatory myopathies, immunohistochemistry, MHC-I, CD4, CD8

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm cơ vô căn (Idiopathic Inflammatory Myopathies – IIMs), còn được gọi là viêm cơ, là một nhóm bệnh không đồng nhất do các rối loạn tự miễn cấp đến mạn tính với nhiều biểu hiện lâm sàng, đáp ứng điều trị và tiên lượng khác nhau. IIMs bao gồm các phân nhóm: viêm da cơ (Dermatomyositis – DM), viêm đa cơ (Polymyositis – PM), viêm cơ thể vùi (Inclusion Body Myositis – IBM), bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (Immune-mediated Necrotizing Myopathy – IMNM), hội chứng antisynthetase (Anti-synthetase

Syndrome – ASS) và viêm cơ kết hợp (overlap myositis – OM). Việc phân loại chính xác phân nhóm rất quan trọng vì con đường sinh bệnh học của chúng khác nhau nên đáp ứng khác nhau với điều trị, một số phân nhóm có thể đáp ứng tốt với các liệu pháp ức chế miễn dịch. Chẩn đoán và phân loại IIMs cần kết hợp các triệu chứng lâm sàng, men cơ, huyết thanh học, điện cơ, hình ảnh học và sinh thiết cơ là tiêu chí quan trọng. Quan sát đặc điểm mô bệnh học mẫu mô cơ với các phép nhuộm thường quy vẫn có nhiều thách thức như không thấy hình ảnh thâm nhập tế bào viêm có thể do vị trí sinh thiết hoặc ảnh hưởng sau điều trị ức chế miễn dịch. Ngoài ra, nhiều bệnh lý cơ khác như loạn dưỡng cơ, nhược cơ, bệnh cơ Dysferlin... hiện tượng viêm thứ phát cũng có thể xảy ra trên mẫu sinh thiết.

Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về bộ kháng thể hoá mô miễn dịch cho IIMs giúp tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của sinh thiết cơ, trong đó các dấu ấn miễn dịch MHC-I, CD4 và CD8 đã được nhiều tác giả báo cáo có giá trị nhưng kết quả vẫn còn rất khác biệt giữa các nghiên cứu. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát đặc điểm biểu hiện của MHC-I, CD4 và CD8 trong bệnh viêm cơ vô căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 81 trường hợp được chẩn đoán lâm sàng bệnh lý cơ có chỉ định sinh thiết cơ tại Bộ Môn Giải Phẫu Bệnh - Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian 01/01/2019 – 31/06/2022. Mẫu sinh thiết cơ được cố định lạnh tức thì với Nitơ lỏng và isopentane, sau đó thực hiện các phép nhuộm Hematoxyline & Eosine, Gomori Trichrome biến đổi, PAS, NADH. Phương pháp hoá mô miễn dịch

được thực hiện bằng máy nhuộm tự động BenchMart XT (Ventana) với kháng thể MHC-I (HLA-ABC W6/32), CD4 (RPA-T4) và CD8 (SP57).

Trên tiêu bản hoá mô miễn dịch, chúng tôi khảo sát biểu hiện của MHC-I (kết quả, vị trí và tỷ lệ biểu hiện), CD4 và CD8 (kết quả và tỷ lệ biểu hiện). Không đánh giá biểu hiện MHC-I trên các sợi cơ hoại tử, thực bào và tái tạo.

Xử lý số liệu

Dữ liệu thô được quản lý và mã hoá bằng phần mềm Microsoft Excel phiên bản 16.38. Dữ liệu sau khi mã hoá được xử lý bằng phần mềm thống kê R phiên bản 2022.

Y Đức

Nghiên cứu đã được xét duyệt thông qua và cho phép tiến hành theo quyết định số

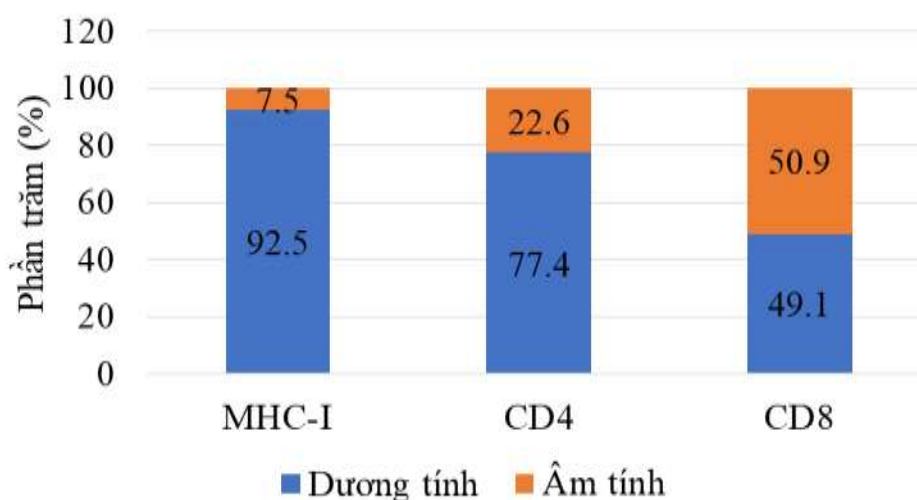
173/HĐĐĐ-ĐHYD chấp thuận ngày 21/02/2022 của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 81 trường hợp được chẩn đoán lâm sàng bệnh cơ có chỉ định sinh thiết cơ được chọn vào nghiên cứu, nhóm viêm cơ vô căn ghi nhận 53 ca (65,4%) và nhóm không IIMs (bệnh cơ khác) 28 ca (34,6%).

3.1. Đặc điểm biểu hiện MHC-I, CD4 và CD8 trong nhóm IIMs

Trong 53 trường hợp IIMs, MHC-I có tỷ lệ dương tính cao nhất với 49 ca (92,5%), tiếp theo lần lượt là 41 ca CD4 (77,4%) và 26 ca CD8 (49,1%). Tất cả 26 ca CD8 (+) đều đi kèm với CD4 (+) và MHC-I (+).



Biểu đồ 1: Tỷ lệ biểu hiện của MHC-I, CD4 và CD8 trong nghiên cứu (n=53)

Trong 49 trường hợp MHC-I (+), 44/49 ca (89,8%) biểu hiện dương tính ở cả màng và tế bào chất sợi cơ và 5/49 ca (10,2%) chỉ dương tính tại màng. Không có trường hợp nào MHC-I chỉ biểu hiện ở tế bào chất.

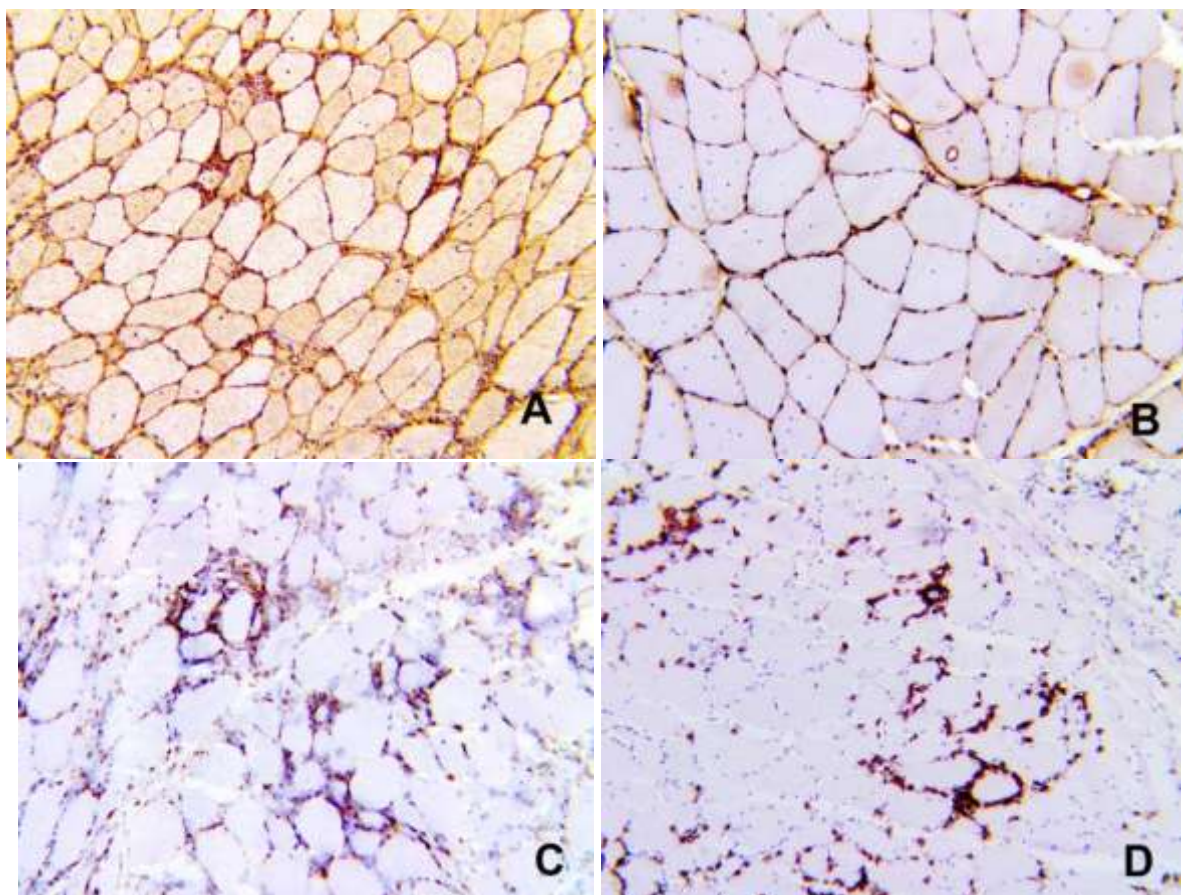
Trong 49 trường hợp MHC-I (+) tại màng có 44 ca (89,8%) dương tính lan tỏa 90 – 100% tổng số sợi cơ được khảo sát, 2 ca (4,1%) dương tính 50% tổng số sợi và 3 ca

(6,1%) dương tính khu trú < 50% tổng số sợi cơ. Trong 44 trường hợp MHC-I (+) ở tế bào chất có 31 ca (70,5%) dương tính lan tỏa 90 – 100% tổng số sợi cơ, 8 ca (18,2%) dương tính 50 – 89% tổng số sợi và 5 ca (11,4%) khu trú < 50% tổng số sợi. Sự biểu hiện MHC-I trong tế bào chất, dương tính > 50% tổng số sợi cơ chiếm 88,7% trường hợp. Kiểu biểu hiện MHC-I tại màng có tần suất

cao hơn và lan tỏa hơn so với kiểu biểu hiện ở tế bào chất.

Đánh giá tỷ lệ (%) trung bình CD4 (+) và CD8 (+) trên tổng số tế bào viêm lần lượt là

$30,37 \pm 14,51\%$ và $13,65 \pm 7,69\%$. Nhận thấy CD4 biểu hiện với tần suất nhiều hơn và tỷ lệ dương tính trên tổng số tế bào viêm cao hơn so với CD8.



Hình 1: (A) MHC-I (+) lan tỏa ở màng và tế bào chất. (B) MHC-I (+) lan tỏa ở màng. (C) CD4 (+) trên các tế bào lymphô ở vùng gian sợi cơ. (D) CD8 (+) trên các tế bào lymphô ở vùng gian sợi cơ. (x100)

3.2. Đặc điểm biểu hiện MHC-I, CD4 và CD8 trong các phân nhóm IIMs

Số lượng và tỷ lệ các phân nhóm IIMs sắp xếp theo thứ tự từ cao đến thấp (n = 53): 24 ca IMNM (45,3%), 17 ca DM (32,1%), 6 ca PM (11,3%), 3 ca OM (5,7%), 2 ca ASS (3,8%) và 1 IBM (1,9%).

Bảng 1: Số ca và tỷ lệ dương tính MHC-I, CD4 và CD8 phân bố theo từng phân nhóm IIMs.

	MHC-I	CD4	CD8
ASS (n = 2)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
DM (n = 17)	15 (88,2%)	15 (88,2%)	7 (41,2%)
IMNM (n = 24)	23 (95,8%)	17 (70,8%)	11 (45,8%)

IBM (n = 1)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
OM (n = 3)	3 (100%)	3 (100%)	2 (66,7%)
PM (n = 6)	5 (83,3%)	3 (50%)	3 (50%)
Tổng (n = 53)	49 (92,5%)	41 (77,4%)	26 (49,1%)

Các dấu ấn MHC-I, CD4 và CD8 biểu hiện ở cả 6 phân nhóm IIMs. Phân nhóm ASS và IBM có tỷ lệ dương tính 100% với cả 3 dấu ấn.

MHC-I biểu hiện khá cao ở tất cả các phân nhóm (đều trên 80%) và sự khác biệt ở các phân nhóm không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher's, $p = 0,658$). CD4 (+) > 70% ở hầu hết các phân nhóm, ngoại trừ PM (50%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher's, $p = 0,351$). CD8 (+) 100% ở ASS và IBM, chỉ khoảng 40 – 70% đối với các phân nhóm còn lại. Tỷ lệ dương tính của CD8 dao động trong khoảng rất lớn từ 40 – 100% ở các phân nhóm nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher's, $p = 0,686$).

3.3. Đặc điểm biểu hiện MHC-I, CD4 và CD8 trong nhóm IIMs với hình ảnh mô bệnh học

3.3.1. Thẩm nhập tế bào viêm

Trên tiêu bản H&E trong nhóm IIMs, quan sát thấy 41 trường hợp (77,4%) có thẩm nhập tế bào viêm vào mô cơ. Loại tế bào viêm phổ biến là lymphô bào và đại thực bào. Trong 41 ca bệnh này, các tế bào viêm thâm nhiễm ở các vị trí: vùng mô liên kết quanh bó (perimysium), vùng mô liên kết gian sợi cơ (endomysium), quanh mạch máu và trong sợi cơ (sợi cơ không hoại tử và sợi cơ hoại tử).

Trong 49 ca bệnh MHC-I (+), 40 ca (81,6%) có hình ảnh thẩm nhập tế bào viêm và 9 ca (18,4%) không kèm đặc điểm thẩm nhập tế bào viêm. Trong 41 trường hợp có đặc điểm thẩm nhập tế bào viêm, tất cả đều có CD4 (+) và 26 ca (63,4%) có CD8 (+).

Bảng 2: Đặc điểm biểu hiện MHC-I, CD4 và CD8 với hình ảnh thẩm nhập tế bào viêm.

		Thẩm nhập tế bào viêm		Giá trị p (Fisher's exact test)
		Có	Không	
MHC-I	Dương	40	9	$p = 0,032$ (Fisher's exact test)
	Âm	1	3	
CD4	Dương	41	0	$p < 0,001$ (Fisher's exact test)
	Âm	0	12	
CD8	Dương	26	0	$p < 0,001$ (χ^2 test)
	Âm	15	12	

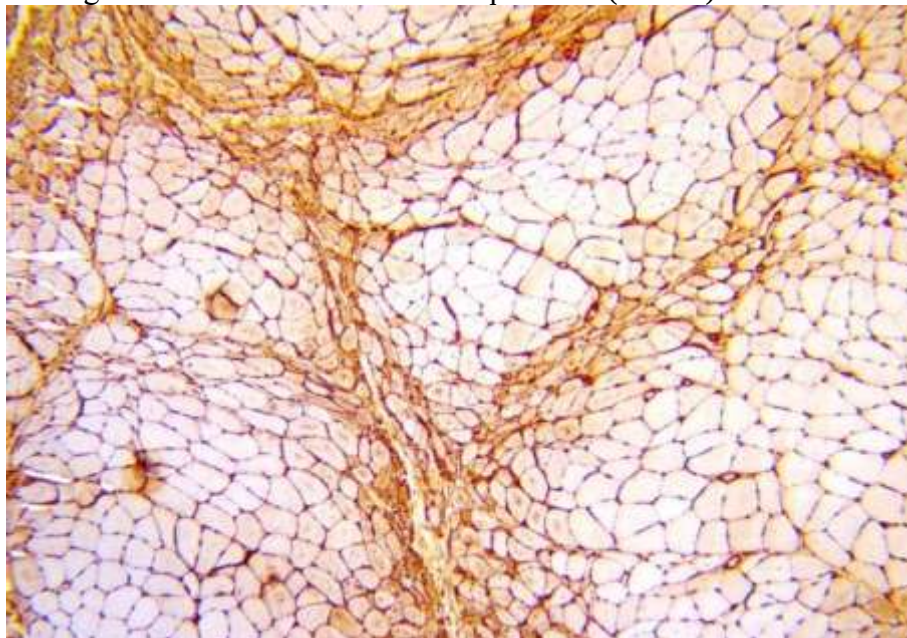
Tỷ lệ biểu hiện dương tính của MHC-I, CD4 và CD8 ở nhóm có hình ảnh thẩm nhập tế bào viêm cao hơn so với nhóm không thẩm nhập tế bào viêm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Bảng 2).

3.3.2. Teo quanh bó

Ghi nhận trên tiêu bản H&E 11 ca bệnh có hình ảnh teo quanh bó (perivascular atrophic fiber), gồm 9 DM và 2 ASS. Trong đó, có 2 trường hợp ASS dương tính với cả 3

dấu ấn MHC-I, CD4 và CD8; trong 9 trường hợp DM thì 4 ca dương tính với cả 3 dấu ấn và 5 ca chỉ dương tính với MHC-I và CD4.

Tất cả 11 ca bệnh này có kiểu biểu hiện MHC-I (+) bắt màu cường độ đậm ở vùng quanh bó (Hình 2).



Hình 2: MHC-I (+) bắt màu cường độ đậm ở vùng quanh bó. (x40)

IV. BÀN LUẬN

Các phân tử MHC-I cần thiết cho hoạt động miễn dịch qua trung gian tế bào T gây độc đặc hiệu với kháng nguyên và có thể làm trung gian cho một phản ứng chống lại các kháng nguyên bề mặt trên sợi cơ. MHC-I được biểu hiện quá mức chủ yếu liên quan đến quá trình thực bào và tái tạo sợi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không đánh giá biểu hiện MHC-I trên các sợi cơ hoại tử, thực bào và tái tạo.

Tỷ lệ biểu hiện của MHC-I trong IIMs trên các nghiên cứu trên thế giới trong khoảng từ 60 – 100%, tuy có khác nhau ở các phân nhóm nhưng nhìn chung đều xuất hiện với tần suất cao (Bảng 3). Chúng tôi ghi nhận MHC-I (+) trên màng và/ hoặc tế bào chất với 92,5% trong nhóm IIMs là phù hợp với y văn. Ngoài ra, trong nghiên cứu này thì PM có tỷ lệ MHC-I (+) thấp nhất trong các phân nhóm với 83,3%, 2 nghiên cứu của tác giả Jain⁵ và tác giả Van der Pas⁸ cũng có kết quả tương tự.

Bảng 3: Tỷ lệ MHC-I (+) trong một số nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu	Tỷ lệ MHC-I (+)
Cruz và cs. (n = 186) ⁷	98,3%
Das và cs. (n = 120) ³	100%
Graca và cs. (n = 42) ⁴	79,4%
Jain và cs. (n = 62) ⁵	100% DM, 81,6% PM, 100% IBM
Van der Pas và cs. (n = 61) ⁸	67% DM, 61% PM, 96% IBM
Nghiên cứu này (n = 53)	92,5%

Bình thường, MHC-I vẫn tồn tại nhưng không thể phát hiện được về mặt hóa mô miễn dịch, chỉ biểu hiện ở các mạch máu và được điều hoà tăng biểu hiện ở màng sợi cơ và/ hoặc tế bào chất trong IIMs. MHC-I có thể biểu hiện từ trước khi thâm nhập tế bào viêm, tiếp tục tồn tại trong suốt quá trình bệnh kéo dài đến giai đoạn bệnh mạn tính và không bị ảnh hưởng bởi điều trị ức chế miễn dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 9 ca bệnh MHC-I (+) không kèm đặc điểm thâm nhập tế bào viêm, phát hiện này cho thấy khoảng 17% các trường hợp IIMs không thể được chẩn đoán chỉ dựa trên đặc điểm thâm nhiễm tế bào viêm. Theo Dalakas² sự biểu hiện của kháng nguyên MHC-I là một dấu hiệu hữu ích để xác định chẩn đoán IIMs ngay cả khi không có bằng chứng về đặc điểm mô bệnh học trên sinh thiết cơ.

Kiểu biểu hiện MHC-I (+) trên màng sợi cơ có 89,8% các ca lan toả gần như toàn bộ sợi cơ và nếu MHC-I (+) trong tế bào chất thì sự biểu hiện $\geq 50\%$ tổng số sợi cơ cũng chiếm phần lớn các trường hợp (88,7%). Với đặc điểm hiện diện đồng nhất lan toả trong các mẫu sinh thiết thì đánh giá MHC-I có ít khả năng bị ảnh hưởng bởi sai số lấy mẫu.

Theo Karpati và cộng sự⁶, ở PM phần lớn các sợi cơ biểu hiện mạnh mẽ kháng nguyên MHC-I ở màng và trong DM thì MHC-I (+) ở quanh bó hoặc phân bố thành các cụm ngẫu nhiên. Tất cả 9 trường hợp DM có hình ảnh teo quanh bó mà chúng tôi quan sát được trên H&E đều có kiểu biểu hiện MHC-I (+) bắt màu cường độ đậm ở vùng quanh bó (Hình 2).

Bệnh lý viêm cơ đặc trưng bởi thâm nhiễm vào mô cơ một số lượng đáng kể tế bào lympho T, đại thực bào và các tế bào miễn dịch khác (ít phổ biến hơn). Tế bào lympho T của cả dòng CD4 và CD8 thường

được tìm thấy trong các mô cơ của bệnh nhân IIMs. Tác giả Graca⁴ cho rằng CD8 dương tính ít rõ rệt hơn CD4, trong nghiên cứu của chúng tôi CD8 biểu hiện với tần suất ít hơn CD4 (49,1% so với 77,4%) và tỷ lệ dương tính trên tổng số tế bào viêm cũng thấp hơn so với CD4. Nhìn chung, tỷ lệ biểu hiện CD4 cao hơn CD8 ở hầu hết các phân nhóm, chỉ trừ PM có tỷ lệ biểu hiện CD4 và CD8 bằng nhau. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Graca⁴ cho thấy CD4 biểu hiện với tần suất cao hơn ở cả PM/ DM.

Một số tác giả đã nhận định rằng với PM sự thâm nhiễm chủ yếu là lympho T CD8, ngược lại DM là lympho T CD4. Một nghiên cứu của Dai và cs¹ thực hiện nhuộm phức hợp miễn dịch huỳnh quang kép MHC-I/ CD8 nhận thấy phức hợp này dường như không nhạy cảm đối với PM mặc dù có tính đặc hiệu tương đối, một trong những giải thích được đưa ra là sự xâm nhập của tế bào lympho T CD8 có thể chỉ khu trú hạn chế ở vài vùng của mô cơ. Theo phân tích của Graca và cs⁴, tỷ lệ CD4 (+) ở PM và DM lần lượt là 76,5% và 75%, tỷ lệ CD8 (+) ở PM và DM tương ứng 38,2% và 12,5%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ dương tính CD4 (+) ở PM là 50%, DM là 88,2%, CD8 (+) ở PM là 50%, DM là 41,2% (Bảng 1), kết quả cho thấy trong cùng phân nhóm PM thì tần suất biểu hiện của CD4 và CD8 là như nhau, nhưng ở phân nhóm DM thì tần suất biểu hiện CD4 cao hơn CD8 gấp 2,1 lần. Chúng tôi nhận thấy PM có tỷ lệ biểu hiện CD4 thấp nhất trong các phân nhóm và DM có tỷ lệ biểu hiện CD8 thấp nhất trong các phân nhóm.

IV. KẾT LUẬN

Sự biểu hiện dương tính của MHC-I trên màng và/ hoặc tế bào chất của các sợi cơ là

bất thường, đây là một công cụ hữu ích để chẩn đoán IIMs, đặc biệt khi không có thâm nhập tế bào viêm. CD4 biểu hiện với tần suất nhiều hơn và tỷ lệ dương tính trên tổng số tế bào viêm cao hơn so với CD8. Tất cả CD8 (+) đi kèm với CD4 (+) và MHC-I (+). Tỷ lệ dương tính của MHC-I, CD4 và CD8 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các phân nhóm IIMs. MHC-I, CD4 và CD8 biểu hiện ở cả 6 phân nhóm IIMs. Phân nhóm ASS và IBM dương tính 100% với cả 3 dấu ấn MHC-I, CD4 và CD8. Tỷ lệ biểu hiện dương tính của MHC-I, CD4 và CD8 ở nhóm có thâm nhập tế bào viêm cao hơn so với nhóm không thâm nhập tế bào viêm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. DM có hình ảnh teo quanh bó quan sát được trên H&E có kiểu biểu hiện MHC-I (+) bắt màu cường độ đậm ở vùng quanh bó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dai TJ, Li W, Zhao QW, Zhao YY, Liu SP, Yan CZ.** CD8/MHC-I complex is specific but not sensitive for the diagnosis of polymyositis. *J Int Med Res.* May-Jun 2010;38(3):1049-59. doi:10.1177/147323001003800332
2. **Dalakas MC.** Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* Nov 2002;28(4):779-98, vi. doi:10.1016/s0889-857x(02)00030-3
3. **Das L, Blumbergs PC, Manavis J, Limaye VS.** Major histocompatibility complex class I and II expression in idiopathic inflammatory myopathy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* Dec 2013;21(6):539-42. doi:10.1097/PAI.0b013e31827d7f16
4. **Graça CR, Kouyoumdjian JA.** [MHC class I antigens, CD4 and CD8 expressions in polymyositis and dermatomyositis]. *Rev Bras Reumatol.* May-Jun 2015;55(3):203-8. Expressão de antígenos MHC classe I e de células CD4 e CD8 na polimiosite e dermatomiosite. doi:10.1016/j.rbr.2014.10.005
5. **Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Handa R.** Major histocompatibility complex class I and II detection as a diagnostic tool in idiopathic inflammatory myopathies. *Arch Pathol Lab Med.* Jul 2007;131(7):1070-6. doi:10.5858/2007-131-1070-mhccia
6. **Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S.** Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann Neurol.* Jan 1988;23(1):64-72. doi:10.1002/ana.410230111
7. **Rodríguez Cruz PM, Luo YB, Miller J, Junckerstorff RC, Mastaglia FL, Fabian V.** An analysis of the sensitivity and specificity of MHC-I and MHC-II immunohistochemical staining in muscle biopsies for the diagnosis of inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord.* Dec 2014;24(12):1025-35. doi:10.1016/j.nmd.2014.06.436
8. **Van der Pas J, Hengstman GJ, ter Laak HJ, Borm GF, van Engelen BG.** Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Jan 2004;75(1):136-9.

TÍNH CHÍNH XÁC CỦA CẮT LẠNH SO VỚI BÁO CÁO GIẢI PHẪU BỆNH TẠI KHOA GIẢI PHẪU BỆNH – BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM

Dương Thị Thuý Vy¹, Lê Ngọc Quỳnh Thor¹,
Dương Ngọc Thiên Hương¹, Đoàn Thị Phương Thảo^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sinh thiết lạnh là một xét nghiệm rất hữu ích, cho ra kết quả tức thì trong phẫu thuật. Phương pháp này thường được sử dụng trong quá trình phẫu thuật nhằm phát hiện các tổn thương ác tính có thể làm thay đổi các quyết định điều trị ngay tại thời điểm người bệnh đang trên bàn mổ. Sinh thiết lạnh cũng được chỉ định để đánh giá rìa diện cắt và phát hiện hạch di căn. Vì vậy việc so sánh tính chính xác của sinh thiết lạnh với báo cáo giải phẫu bệnh thường quy (được coi là tiêu chuẩn vàng) là việc rất cần thiết.

Mục tiêu: Mô tả các tỉ lệ bao gồm tính chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương và giá trị tiên đoán âm, tỉ lệ tương hợp và không tương hợp của sinh thiết tức thì trong phẫu thuật

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả 813 ca được thực hiện tại khoa Giải Phẫu Bệnh, bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2019 đến 12/2019. Các ca này có ít nhất 2 kết quả gồm sinh thiết lạnh và mô rã đông, có đầy đủ thông tin về vị trí lấy mẫu.

Kết quả: Tỉ lệ chính xác chung của kết quả sinh thiết lạnh là 95,6%. Độ nhạy là 96,9%, độ đặc hiệu 91,8%, giá trị tiên đoán dương 97,2% và giá trị tiên đoán âm 90,9%. Tỉ lệ tương hợp là 95,6% và tỉ lệ không tương hợp là 4,4%

Kết luận: Kết quả sinh thiết lạnh thay đổi tùy theo vị trí lấy mẫu, nhìn chung có tỉ lệ chính xác cao chứng tỏ đây là một xét nghiệm đáng tin cậy cho các phẫu thuật viên sử dụng để đưa ra các quyết định điều trị cho người bệnh.

Từ khoá: chính xác, sinh thiết lạnh, độ nhạy, độ đặc hiệu, tiên đoán âm, tiên đoán dương

SUMMARY

ACCURACY OF FROZEN SECTION WITH PATHOLOGICAL REPORT AT PATHOLOGY DEPARTMENT – UNIVERSITY MEDICAL CENTER AT HO CHI MINH CITY

Background: Frozen section is an useful technique which helps in rapid intra-operative diagnosis. This tool is usually used during surgical procedures to detect malignant lesions which may change treatment decision at the time the patient on operation table. Frozen section is indicated to evaluate resection margins and metastasis lymph nodes. Hence, assessing the accuracy of frozen section diagnosis in comparison to gold standard pathological diagnosis is essential.

Objectives: To describe rates include accuracy, sensitivity and specificity, positive predictive value and negative predictive value,

¹Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Quỳnh Thor

Email: tho.lnq@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.09.2022

Ngày phản biện: 20.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

concordance and discordance rate in the frozen section samples.

Methods: This is a cross sectional study of 813 cases done in the pathology department, university medical center at Ho Chi Minh city from 01/2019 to 12/2019. These cases have at least 2 reports including frozen section and de-frozen reports, and clear information about sampling organs.

Results: The overall accuracy of the intra-operative section diagnosis was 95.6%. The sensitivity is 96.9%, specificity is 91.8%, positive predictive value is 97.2% and negative predictive value is 90.9%. The concordance rate is 95.6% and the discordance rate is 4.4%.

Conclusions: The frozen section results varies in different sampling organs. In overall, the accuracy of this technique is high proving that it is a valuable tool for supporting surgeons' decisions.

Keywords: accuracy, frozen section, sensitivity, specificity, negative predictive value, positive predictive value

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mẫu bệnh phẩm được lấy từ cơ thể người bệnh bằng phương pháp sinh thiết hoặc phẫu thuật thường được đánh giá bởi bác sĩ giải phẫu bệnh vào ngày tiếp theo sau khi đã cố định trong formol đậm trung tính đầy đủ. Tuy nhiên, trong một vài trường hợp, các phẫu thuật viên cần những thông tin giải phẫu bệnh ngay trong lúc phẫu thuật. Vì vậy, họ chỉ định sinh thiết lạnh trên mẫu mô sinh thiết⁽⁸⁾.

Sinh thiết lạnh có thể nói là một trong những phương pháp quan trọng nhất trong quá trình thực hành của một bác sĩ giải phẫu bệnh. Đây là một xét nghiệm khó vì bác sĩ giải phẫu bệnh phải đưa ra quyết định chính xác trong khoảng thời gian ngắn hơn và cần

kết hợp với kiến thức lâm sàng. Các bác sĩ cần phải rất chú ý cẩn trọng với các hạn chế của phương pháp vì chất lượng sống và điều trị của người bệnh sẽ bị ảnh hưởng rất nhiều^{(1), (8)}. Vì vậy, việc đánh giá tính hiệu quả của sinh thiết lạnh thông qua việc đánh giá tính chính xác của phương pháp này là rất cần thiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tất cả các ca được chỉ định sinh thiết lạnh tại khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

- Có đầy đủ thông tin về vị trí lấy mẫu, đại thể

- Có ít nhất 02 kết quả bao gồm kết quả sinh thiết lạnh và mô rã đông

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không còn đầy đủ lam sinh thiết lạnh hoặc khối vùi nền của mẫu rã đông

Phương pháp nghiên cứu:

Cắt ngang mô tả, chọn mẫu thuận tiện.

Dương tính được định nghĩa là kết quả sinh thiết lạnh chẩn đoán dương tính hoặc nghi ngờ dương tính với bệnh như u lành, u ác, nghịch sản, di căn, lao, nấm hoặc có tế bào không điển hình. Trong đó, dương tính giả là các ca có kết quả sinh thiết lạnh dương tính nhưng mô rã đông hoặc giải phẫu bệnh thường quy là tổn thương khác không cùng diễn tiến sinh học tự nhiên

Âm tính được định nghĩa là kết quả sinh thiết lạnh chẩn đoán âm tính với bệnh như u lành, u ác, nghịch sản, di căn, lao, nấm. Trong đó, âm tính giả là các ca âm tính trên nhưng kết quả mô rã đông hoặc giải phẫu bệnh thường quy là tổn thương khác không có cùng diễn tiến sinh học tự nhiên

Các biến số được mô tả theo phần trăm.

Y đức

Nghiên cứu sử dụng mẫu bệnh phẩm vùi nền, không can thiệp hoặc ảnh hưởng trên kết quả điều trị và theo dõi bệnh nhân. Nghiên cứu cũng đã được thông qua bởi hội đồng Y đức của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Từ các cơ sở trên cho thấy nghiên cứu không vi phạm vấn đề Y đức.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các loại bệnh phẩm có chỉ định sinh thiết tức thì, số lượng mẫu nghiên cứu

Phân bố về vị trí lấy mẫu của 813 ca sinh thiết tức thì trong phẫu thuật được trình bày ở Bảng 3.1.

Bảng 3.1. Các loại vị trí lấy mẫu của các ca sinh thiết tức thì

Cơ quan	Số ca	Tỷ lệ (%)
Giáp	298	36,7%
Biên	180	22,1%
Hô hấp trên	84	10,3%
Đường tiêu hóa	55	6,8%
Buồng trứng	52	6,4%
Phổi	38	4,7%
Hạch	31	3,8%
Mô mỡ sợi	25	3,1%
Da	18	2,2%
Vú	14	1,7%
Tuyến nước bọt + lưỡi	8	1,0%
Khác	10	1,2%
Tổng cộng	813	100.0%

Nhận xét: Trong các loại bệnh phẩm có chỉ định sinh thiết lạnh, giáp chiếm tỉ lệ cao nhất với 36,7%. Thấp nhất là các vị trí như hạch, mô mỡ sợi, da vú, tuyến nước bọt, lưỡi và một số cơ quan khác chiếm <5% tổng số

ca. Biên phẫu thuật cũng là loại bệnh phẩm thường gặp thứ 2 với 22,1%.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương của sinh thiết tức thì trong phẫu thuật

Bảng 3.2. Tỷ lệ dương tính thật, dương tính giả, âm tính thật và âm tính giả theo từng cơ quan

Cơ quan	Các ca dương tính với bệnh				Các ca âm tính với bệnh			
	Dương thật	Tỷ lệ (%)	Dương giả	Tỷ lệ (%)	Âm thật	Tỷ lệ (%)	Âm giả	Tỷ lệ (%)
Giáp	288	96,6%	4	1,3%	0	0,0%	6	2,0%
Biên phẫu thuật	20	11,1%	5	2,8%	151	83,9%	4	2,2%
Hô hấp trên	79	94,0%	1	1,2%	4	4,8%	0	0,0%
Đường tiêu hóa	49	89,1%	2	3,6%	2	3,6%	2	3,6%
Buồng trứng	48	92,3%	1	1,9%	0	0,0%	3	5,8%
Phổi	35	92,1%	2	5,3%	1	2,6%	0	0,0%

Hạch	9	29,0%	1	3,2%	18	58,1%	3	9,7%
Mô mỡ sợi	13	52,0%	0	0,0%	12	48,0%	0	0,0%
Da	17	94,4%	1	5,6%	0	0,0%	0	0,0%
Vú	12	85,7%	0	0,0%	1	7,1%	1	7,1%
Tuyến nước bọt + lưỡi	8	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Khác	9	90,0%	0	0,0%	1	10,0%	0	0,0%
Tổng	587	72,2%	17	2,1%	190	23,4%	19	2,3%

Nhận xét:

- Tỷ lệ tương hợp trong nghiên cứu của chúng tôi là 95,6 % và tỷ lệ không tương hợp là 4,4%. Hầu hết các vị trí lấy mẫu đều có tỉ lệ tương hợp cao >90%. Trong đó, các cơ quan như tuyến nước bọt, lưỡi và mô mỡ sợi đạt tương hợp giữa sinh thiết lạnh với mẫu giải phẫu bệnh thường quy là 100%. Bệnh phẩm thường gặp nhất là giáp cũng có tỉ lệ tương hợp cao với 96,6%. Hạch là vị trí có tỉ lệ tương hợp thấp nhất với 87,1%.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận xét nghiệm này có độ nhạy 96,9%, độ đặc hiệu 91,8%, giá trị tiên đoán âm 90,9% và giá trị tiên đoán dương 97,2%. Các vị trí có chất bệnh phẩm chủ yếu là u như giáp, hô hấp trên, buồng trứng, phổi, da, tuyến nước bọt và lưỡi đều có tỉ lệ dương tính thật cao >90%. Bệnh phẩm như biên phẫu thuật có tỉ lệ âm tính giả và dương tính giả thấp <5%. Tuy nhiên, hạch lại có tỉ lệ âm tính giả cao là 9,7%. Trong 14 ca lấy mẫu u vú thì có 1 ca âm tính giả.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy sinh thiết lạnh là kỹ thuật đáng tin cậy trong chẩn đoán và đưa ra các quyết định điều trị trong phẫu thuật. Hơn nữa, xét nghiệm này có tỉ lệ chính xác và độ đặc hiệu cao đặc biệt là đối với các bệnh phẩm u.

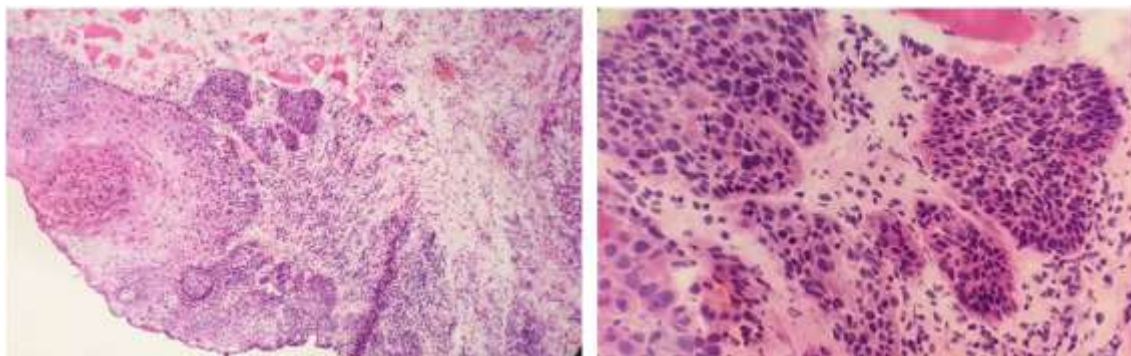
Tỉ lệ tương hợp giữa sinh thiết lạnh với báo cáo giải phẫu bệnh trong nghiên cứu của

chúng tôi là 95,6% và tỉ lệ bất tương hợp là 4,4%; độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương lần lượt là 96,9%, 91,8%, 90,9% và 97,2%. Kết quả này cũng tương tự với nhiều trung tâm khác trên thế giới^{(8),(1),(4)}. Trong một nghiên cứu của Winther và cs. cũng báo cáo về độ chính xác của sinh thiết lạnh tại trung tâm của họ. Trong nghiên cứu này, 4785 ca sinh thiết lạnh được thực hiện trong 1 năm. Họ thấy rằng tỉ lệ tương hợp của sinh thiết lạnh với báo cáo giải phẫu bệnh thường quy là 95,1%. Họ kết luận sinh thiết lạnh là phương pháp đáng tin cậy và đạt được độ tương hợp cao tại hầu hết các vị trí lấy mẫu⁽⁸⁾. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy điều tương tự, với tỉ lệ tương hợp ở hầu hết các cơ quan đều >90%.

Hầu hết các ca bất tương hợp là âm tính giả và phân bố ở nhiều vị trí lấy mẫu. Loại bệnh phẩm thường gặp nhất trong sinh thiết lạnh tại khoa của chúng tôi là giáp chiếm 36,7% tổng số ca. Độ chính xác trong chẩn đoán loại bệnh phẩm này rất cao với 96,6%. Sinh thiết lạnh được thực hiện trên các mẫu như mô mỡ sợi, tuyến nước bọt và lưỡi cũng đạt được độ chính xác tuyệt đối với 100% các ca chẩn đoán tương hợp với kết quả giải phẫu bệnh. Điều này cũng tương tự với các báo cáo khác khi tỉ lệ chẩn đoán chính xác của sinh thiết lạnh trên các bệnh phẩm u thường >95%^{(1),(8)}. Để đạt được tỉ lệ chính xác cao, các yêu cầu về kỹ thuật cần được

đảm bảo để đánh giá chính xác tính chất nhân như tăng sắc, dị dạng, kiểu hình xâm

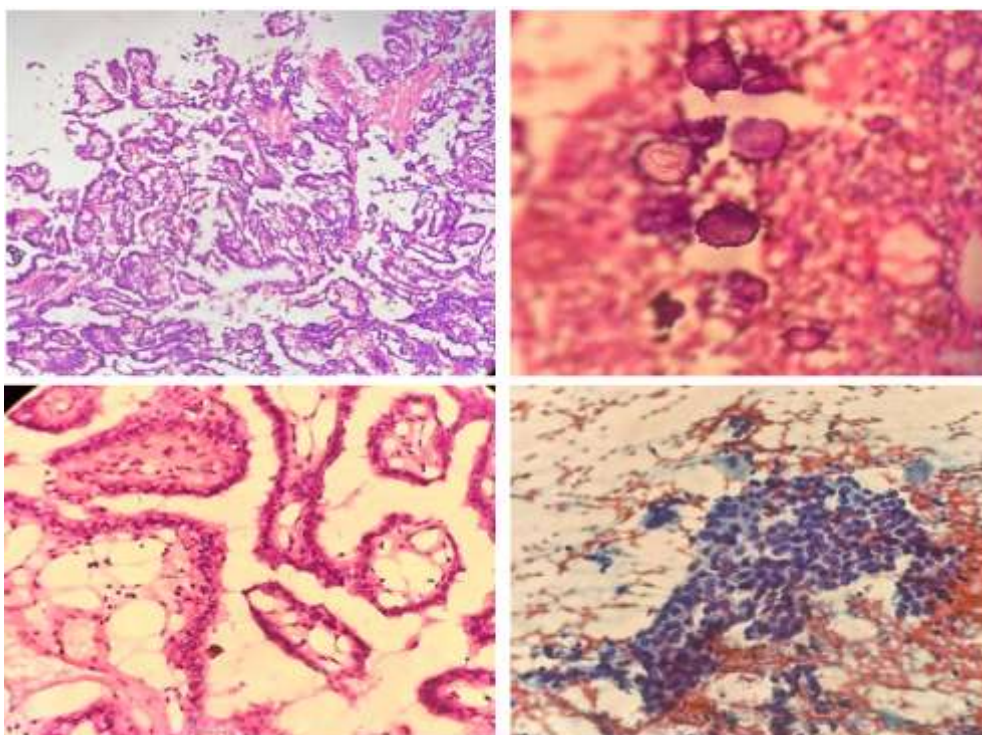
nhập, đặc biệt trong các carcinôm tế bào gai (Hình 1)



Hình SEQ Hình * ARABIC 1: Trên mẫu sinh thiết lạnh xâm nhập cơ vân (trái) và tế bào u nhân tăng sắc, dị dạng (phải) là những đặc điểm giúp chẩn đoán chính xác carcinôm tế bào gai

Giáp là bệnh phẩm chiếm tỉ lệ lớn nhất trong nghiên cứu này với độ chính xác rất cao. Do tính chất nhân trong ung thư giáp nói chung và đặc biệt là carcinôm tuyến giáp dạng nhú nói riêng là một trong những yếu tố quyết định. Vì vậy, chúng tôi áp dụng kỹ thuật áp tế bào nhằm quan sát tính chất nhân.

Ngoài ra, mẫu bệnh phẩm được làm lạnh với thời gian thích hợp, cắt mỏng bởi các kỹ thuật viên lành nghề đảm bảo vừa quan sát được kiểu hình của u, vừa đánh giá được tính chất nhân tế bào, thậm chí còn có thể thấy thể cát (Hình 2).



Hình SEQ Hình * ARABIC 2: Ở độ phóng đại nhỏ u tạo thành các nhú chia nhánh (A) rải rác có các thể cát (B) tuy nhiên tính nhất nhân của u giúp rất khó đánh giá trên mẫu cắt sinh thiết lạnh nên cần thêm lam áp tế bào (D) để quan sát rõ tính chất nhân. Đây là những đặc điểm giúp chẩn đoán carcinôm tuyến giáp dạng nhú trên sinh thiết lạnh

Đánh giá di căn hạch là một điểm yếu của sinh thiết tức thì trong phẫu thuật khi có nhiều chẩn đoán âm tính giả. Độ chính xác trong nghiên cứu này đối với đánh giá di căn ở hạch chỉ 87,1%. Các tác giả khác cũng cho thấy tỷ lệ này dao động từ 83 – 94% ^{(1),(2),(7)}. Tỷ lệ chính xác tương tự với các nghiên cứu khác nhưng vẫn có khoảng 10% các ca chẩn đoán không chính xác trên sinh thiết lạnh và bệnh nhân có thể phải trải qua thêm một cuộc phẫu thuật nữa. Trong phần lớn các ca âm tính giả, tế bào u không được nhận diện trên sinh thiết lạnh và chỉ trở nên rõ ràng hơn trên mô đã đông. Sai sót này thường xảy ra trên các khối di căn nhỏ khu trú ở hạch và trên sinh thiết lạnh chưa bộc lộ được vùng di căn đó. Trong một số hiếm các trường hợp, di căn là những tế bào u riêng lẻ đặc biệt là với carcinoma vú dạng tiểu thùy sẽ khó phân biệt ngay cả trên H&E mà cần đến sự hỗ trợ của hoá mô miễn dịch để chẩn đoán chính xác⁽⁸⁾. Nhằm cố gắng giảm thiểu những ca âm tính giả từ cuối năm 2021 chúng tôi bắt đầu áp dụng việc xẻ lát hạch 2mm theo hướng dẫn của hiệp hội giải phẫu bệnh Hoa Kỳ ⁽⁵⁾. Phương pháp này nhằm đảm bảo không bỏ sót bất kỳ di căn nào >2mm mà nhiều báo cáo cho rằng có ảnh hưởng lên tiên lượng tái phát của bệnh nhân ⁽⁵⁾. Các nghiên cứu đánh giá chất lượng trong tương lai sẽ cho thấy hiệu quả của phương pháp này.

Các khối u buồng trứng thường gây ra rất nhiều khó khăn trong chẩn đoán của các nhà giải phẫu bệnh ⁽³⁾. Trong nghiên cứu này có 52 ca u buồng trứng được đánh giá kết quả và có 4 ca không tương hợp với kết quả cuối cùng. Hầu hết các ca này đều là âm tính giả. Độ chính xác của chẩn đoán u buồng trứng là 92,3% và tương tự với các nghiên cứu khác ^{(8),(6)}. Việc cắt lọc bệnh phẩm là nguyên nhân chủ yếu đối với các ca không tương hợp do tính chất u buồng trứng thường không đồng nhất⁽⁸⁾.

Có tổng cộng 17 ca dương tính giả trong nghiên cứu của chúng tôi. Chẩn đoán của các ca này thường là “có tế bào không điển hình”. Thuật ngữ này thường được sử dụng khi có một số đặc điểm nghi ngờ ác tính tuy nhiên không thể loại trừ ảnh hưởng giả tạo ra bởi các thao tác kỹ thuật. Xử lý tiếp theo trong các tình huống này có thể là lấy thêm mẫu hoặc phẫu thuật rộng hơn đối với bệnh phẩm biên phẫu thuật. Các nhà giải phẫu bệnh thường hạn chế sử dụng thuật ngữ này nhất có thể nhưng trong những trường hợp rất khó khăn thì vẫn có thể thấy.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, nghiên cứu này xác nhận rằng chẩn đoán sinh thiết lạnh là phương pháp có độ chính xác rất cao. Chẩn đoán âm giả thường gặp trong các ca đánh giá di căn hạch. Hạn chế của nghiên cứu là chưa làm rõ tác động của các chẩn đoán âm tính giả và dương tính giả lên điều trị của bệnh nhân cũng như hậu quả có thể xảy ra của những can thiệp phẫu thuật hoặc cắt rộng không cần thiết. Các bác sĩ giải phẫu bệnh và phẫu thuật viên nên nhận thức được các giới hạn của sinh thiết lạnh đặc biệt là với một số cơ quan. Tiếp tục theo dõi độ chính xác và cải thiện kỹ thuật sinh thiết lạnh là cần thiết.

VI. LỜI CẢM ƠN

Bài báo được hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 158/2020/ HĐ-ĐHYD ngày 29/10/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Adhikari P, Upadhyaya P, Karki S, Agrawal CS, Chettri ST, Agrawal A**, “Accuracy of Frozen Section with Histopathological Report in an Institute”. *JNMA J Nepal Med Assoc*, (2018), 56(210):572-577. PMID: 30375999; PMCID: PMC8997296.
- 2. Cipolla C, Cabibi D, Fricano S, Vieni S, Gentile I, Latteri MA**, “The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in surgical management of breast carcinoma”. *Langenbecks Arch Surg*, (2010), 395:685–91.
- 3. Kokka F, Singh N, Reynolds K, Oram D, Jeya- rajah A, Hassan L, et al** “The accuracy of frozen section diagnosis in apparent early ovarian cancer – results from a UK centre”. *Histopathology*, (2009), 55:756–8.
- 4. Patil P, Shukla S, Bhake A and Hiwale K** “Accuracy of frozen section analysis in correlation with surgical pathology diagnosis”. *Int J Res Med Sci*, 3(2), (2015), pp.399-404.
- 5. Seethala RR, Asa SL, Carty SE, Hodak SP, McHugh JB, Richardson MS, Shah J, Thompson LD, Nikiforov YE, College of American Pathologists** “Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the thyroid gland”. *College of American Pathologists*, Chicago, IL, (2014).
- 6. Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA** “Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature”. *Gynecol Oncol*, (2007), 107:248–52
- 7. van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Kli- nkenbijnl JH** “The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer”. *Eur J Surg Oncol*, (2009), 35:276–80.
- 8. Winther C, Graem N** “Accuracy of frozen section diagnosis: a retrospective analysis of 4785 cases”. *APMIS*, (2011), 119(4-5):259-62.

MMR/MSI: KHUYẾN CÁO THỰC HÀNH - CẬP NHẬT ĐẾN 2022

Lê Minh Huy¹

TÓM TẮT

Hiện nay, điều trị cho bệnh nhân ung thư được xem là kỷ nguyên điều trị dựa trên liệu pháp miễn dịch mang tính cá nhân hóa điều trị, bác sĩ giải phẫu bệnh đóng vai trò trung tâm để đưa ra một phát đồ chẩn đoán và điều trị đầy đủ nhất. Trong thập kỷ qua, ngành ung bướu đường tiêu hóa nhận được ngày càng nhiều các yêu cầu phân tích các dấu ấn sinh học tiên lượng và tiên đoán mới trong các bản báo cáo kết quả giải phẫu bệnh. Các yêu cầu này cũng đi đôi với sự giảm đáng kể kích thước mẫu bệnh phẩm xâm lấn, do đó vai trò của bác sĩ giải phẫu bệnh ngày càng quan trọng trong đánh giá đặc điểm bệnh học cũng như xử lý mẫu bệnh phẩm. Bài tổng quan này tập trung vào các phương pháp phát hiện bất thường của hệ gen sửa lỗi bắt cặp DNA – đặc biệt là hóa mô miễn dịch đồng thời cập nhật những khuyến cáo, hướng dẫn, ý kiến chuyên gia.

Nhiều nghiên cứu cho thấy việc phát hiện khiếm khuyết hệ gen sửa lỗi bắt cặp DNA (dMMR)/mất ổn định vi vệ tinh (MSI) có ý nghĩa quan trọng đối với nhiều loại ung thư. Chúng ta có thể phát hiện MSI bằng PCR, xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD) để phát hiện các protein ghép cặp sai DNA: MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2 hay NGS.

Hướng dẫn thực hành dựa trên bằng chứng cho xét nghiệm giúp xác định tình trạng MMR và MSI được khuyến cáo và cập nhật sẽ giúp các bác sĩ giải phẫu bệnh sử dụng tốt nhất các phương pháp xét nghiệm để xác định và đánh giá tốt hơn những bệnh nhân ung thư có thể đủ điều kiện cho liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

Hướng dẫn gần đây nhất của CAP về xét nghiệm giúp xác định tình trạng MMR và MSI bao gồm sáu khuyến cáo và ba tình huống thực hành tốt dựa trên bằng chứng lâm sàng để các bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ ung thư xem xét loại xét nghiệm nào nên sử dụng để đánh giá tình trạng mất ổn định vi vệ tinh mức độ cao (MSI-H) hay khiếm khuyết hệ gen sửa lỗi bắt cặp DNA (dMMR). Các khuyến cáo cho xét nghiệm giúp xác định tình trạng MMR và MSI áp dụng đối với bệnh nhân ung thư đại trực tràng, nội mạc tử cung, dạ dày thực quản, ruột non và các loại ung thư khác. Ngoài ra, khuyến cáo cũng hướng dẫn về vai trò của gánh nặng đột biến u (TMB) với xét nghiệm MMR và trong việc đánh giá Hội chứng Lynch.

Từ khóa: MMR, MSI, khuyến cáo của CAP

SUMMARY

MMR/MSI: 2022 UPDATE ON PRACTICE RECOMMENDATIONS

Currently, the treatment of cancer patients is considered an era of personalized immunotherapy-based therapy, with the pathologist playing a central role in providing a diagnostic and therapeutic protocol. the most complete treatment. Over the past decade, the gastrointestinal oncology field has received increasing requests for analysis of new

¹Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy

Email: leminhhuy@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.09.2022

Ngày phản biện: 03.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

prognostic and predictive biomarkers in pathological reports. These requirements are also coupled with a significant reduction in the size of invasive specimens, so the pathologist's role is increasingly important in the assessment of pathological characteristics as well as in specimen handling. This review focuses on methods of detecting DNA-binding genomic abnormalities – particularly immunohistochemistry, and updates recommendations, guidelines, and expert opinion.

Many studies show that the detection of genomic defects in DNA MMR (dMMR)/microsatellite instability (MSI) has important implications for many types of cancer. We can detect MSI by PCR, immunohistochemistry (IHC) test to detect DNA MMR (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) or NGS.

An updated and recommended evidence-based practice guide for testing for MMR and MSI status that will help pathologists use the best testing methods to better identify and evaluate patients with cancer who may be eligible for immunotherapies known as checkpoint.

The latest updates CAP guidelines for testing for MMR and three good practice statements grounded in reviewed clinical evidence to specify which assay pathologists and oncologists should use to assess microsatellite instability (MSI)-high or mismatch repair (MMR) status. The recommendations impact testing for patients with colorectal, endometrial, gastroesophageal, small bowel, and other types of cancer. In addition, it provides guidance on the role of tumor mutational burden in MMR testing and the evaluation for Lynch Syndrome.

Keywords: MMR, MSI, CAP guidelines

I. TỔNG QUAN

Ở mô bình thường, những sai sót trong quá trình sao chép DNA của tế bào có khả năng sửa chữa (mismatch repair – MMR). Tuy nhiên ở tế bào ung thư, sự mất chức năng do đột biến trên các gen thuộc nhóm MMR như MSH2, MSH6, MLH1, PMS2... gây ra sai sót trong quá trình sửa chữa dẫn đến DNA không được sửa lỗi. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự bất ổn vi vệ tinh tham gia vào sự hình thành và phát triển khối u. Hiện nay, việc phát hiện khiếm khuyết hệ gen sửa lỗi bắt cặp DNA (dMMR)/mất ổn định vi vệ tinh (MSI) có ý nghĩa quan trọng đối với nhiều loại ung thư.

MSI được xác định sử dụng một xét nghiệm dựa trên phản ứng chuỗi polymerase (PCR) đòi hỏi có một phòng thí nghiệm phân tử. Khối u có MSI tức là đề cập đến MSI tần số cao (MSI-H). Bộ xét nghiệm MSI điển hình bao gồm 5 dấu ấn mononucleotide lặp lại và 2 dấu ấn chứng. Nếu sự mất ổn định xảy ra ở 2 hoặc nhiều hơn trong 5 dấu ấn, bệnh nhân được coi là MSI-H. Nếu sự mất ổn định xảy ra ở 1 trong 5 dấu hiệu, bệnh nhân được coi là MSI tần số thấp (MSI-L). Nếu không có sự mất ổn định xảy ra, bệnh nhân được coi là ổn định vi vệ tinh (MSS). MSI-L là rất hiếm gặp và bằng chứng cho thấy những khối u này biểu hiện tương tự như khối u MSS. Như vậy, chúng thường được nhóm với nhau. Đại đa số các khối u có MSI là tự phát do cơ chế bất hoạt trong điều hoà hoạt động của gen MLH1. Với nhóm thiểu số bệnh nhân còn lại, tình trạng mất ổn định vi vệ tinh có nguyên nhân là đột biến gen sửa ghép cặp ADN (ADN MMR), thường là đột biến mầm (germline) và sẽ dẫn

đến hội chứng Lynch.

Người ta có thể phát hiện MSI bằng PCR, xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD) để phát hiện các protein ghép cặp sai DNA: MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2 hay NGS⁽¹⁾.

Hiện nay, điều trị cho bệnh nhân ung thư được xem là kỷ nguyên điều trị dựa trên liệu pháp miễn dịch mang tính cá nhân hóa điều trị, bác sĩ giải phẫu bệnh đóng vai trò trung tâm để đưa ra một phát đồ chẩn đoán và điều trị đầy đủ nhất. Trong thập kỷ qua, ngành ung bướu đường tiêu hóa nhận được ngày càng nhiều các yêu cầu phân tích các dấu ấn sinh học tiên lượng và tiên đoán mới trong các bản báo cáo kết quả giải phẫu bệnh. Các yêu cầu này cũng đi đôi với sự giảm đáng kể kích thước mẫu bệnh phẩm xâm lấn, do đó vai trò của bác sĩ giải phẫu bệnh ngày càng quan trọng trong đánh giá đặc điểm bệnh học cũng như xử lý mẫu bệnh phẩm. Bài tổng quan này tập trung vào các phương pháp phát hiện bất thường của hệ gen sửa lỗi bất cặp DNA – đặc biệt là hóa mô miễn dịch đồng thời cập nhật những khuyến cáo, hướng dẫn, ý kiến chuyên gia.

II. ĐỊNH NGHĨA VÀ Ý NGHĨA TRONG ĐIỀU TRỊ

MMR là phức hợp protein duy trì bộ gen, có vai trò phát hiện và sửa chữa những đột biến thêm đoạn ngắn, mất đoạn ngắn, bất tương hợp một bazơ phát sinh trong quá trình sao mã và tái tổ hợp DNA. Những protein quan trọng trong nhóm MMR bao gồm MLH1 (mutL homologue 1), MSH2 (mutS homologue 2), MSH6 (mutS homologue 6) và PMS2 (postmeiotic segregation increased 2). 4 protein này hoạt động khi được ở dạng

dị dimer (heterodimer), có tên là MLH1-PMS2 and MSH2-MSH6, trong đó MLH1 và MSH2 là thành phần bắt buộc có trong những protein dị dimer này. Thực tế cho thấy PMS2, MSH6 chỉ có thể tạo dị dimer khi có mặt lần lượt MLH1 và MSH2. Mặt khác, MLH1, MSH2 có thể tạo dị dimer với những protein MMR khác như MSH3, MLH3 và PMS1. Sự biến đổi trên MLH1 và MSH2 dẫn tới sự thủy phân protein của protein có đột biến và cả thành phần còn lại trên dimer là PMS2 và MSH6. Ngược lại, đột biến trên PMS2 và MSH6 có thể không gây thoái hóa thành phần chính trong dị dimer.

Sự bất hoạt những gen này (ví dụ: dMMR) có thể do đột biến dòng mầm/soma hoặc bất hoạt yếu tố thượng di truyền, gây ra tích lũy những đột biến chuyển khung (cả thêm đoạn hoặc mất đoạn) làm tăng gánh nặng đột biến. Đột biến dòng mầm gen MMR là tiêu chuẩn để chẩn đoán hội chứng Lynch và góp phần làm thiếu hụt sửa chữa bất tương hợp DNA⁽²⁾. Bất hoạt yếu tố thượng di truyền thường là tăng methyl hóa vùng khởi động (promoter) gen MLH1; bất hoạt yếu tố thượng di truyền khác xảy ra với gen MSH6 thường gặp sau liệu pháp hóa xạ trị tân bổ trợ.

Vị vệ tinh là những chuỗi DNA lặp lại phân bố khắp bộ gen ở cả vùng mã hóa và vùng không mã hóa, đặc biệt nhạy với những sai sót bất tương hợp DNA. Xác định mất ổn định vị vệ tinh (MSI, đột biến trên vị vệ tinh đặc trưng bởi những đoạn dài có trình tự lặp lại) được xác định gián tiếp bằng sự khiếm khuyết sửa chữa bất tương hợp DNA. Chú ý rằng khoảng 6-7% khối u có MSI vẫn biểu hiện MMR trên HMMD. Vài trường hợp cho

thấy biểu hiện bất thường hoặc dạng chấm trên nhân MLH1; số khác liên quan với tình trạng siêu đột biến do đột biến POLE gây ra những biến đổi trên bộ máy sửa chữa MMR.

Để đánh giá gánh nặng đột biến, giải trình tự gen thế hệ mới đã được đưa vào sử dụng trong thực hành lâm sàng, và cũng được chỉ định trong những ung thư không liên quan hội chứng Lynch⁽³⁾.

Sàng lọc MMR/xét nghiệm MSI có những ý nghĩa lâm sàng quan trọng như: (i) sàng lọc dMMR/MSI trong ung thư đại trực tràng và ung thư nội mạc tử cung được khuyến cáo để xác định những gia đình có hội chứng Lynch, (ii) ung thư đại trực tràng giai đoạn II/III nên được xét nghiệm dMMR/MSI vì liệu pháp 5-fluorouracil không có hiệu quả ở những bệnh nhân này; (iii) khối u có dMMR/MSI có chỉ định sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, đặc trưng bởi tình trạng tăng biểu hiện PD-L1.

III. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ BỆNH HỌC

Bệnh nhân ung thư có dMMR/MSI thường có sống còn toàn bộ dài hơn so với nhóm MMR bảo tồn (pMMR) hoặc MSS. Tuy nhiên, những biến đổi này là không có lợi khi sử dụng hóa trị hỗ trợ cho bệnh nhân.

dMMR/MSI thường xuất hiện trên vài loại ung thư trong đó, phổ biến nhất gồm ung thư biểu tuyến mô đại trực tràng, (17% bất kể giai đoạn), ung thư nội mạc tử cung (20%), ung thư tuyến dạ dày (13%), đây cũng là những loại ung thư thường gặp ở bệnh nhân có hội chứng Lynch.

Phân hơn u kèm dMMR/MSI đặc trưng bởi hiện tượng thâm nhập lympho trong và

xung quanh mô u và tính đa dạng kiểu hình. Trong ung thư đại trực tràng, tình trạng dMMR/MSI thường có mô học nhày và những loại mô học hiếm như carcinôm tủy, ung thư tế bào nhẵn. Vì vậy, những bác sĩ giải phẫu bệnh kinh nghiệm có thể dựa vào mô bệnh học để cải thiện đáng kể hiệu quả phát hiện dMMR/MSI. Điều này dẫn tới sự hình thành định nghĩa gọi là xét nghiệm dội (reflex test) nghĩa là một xét nghiệm phân tử được thực hiện bởi bác sĩ giải phẫu bệnh dựa trên những hình thái mô học đặc trưng có liên quan đến đặc tính gen (ví dụ: carcinôm tủy và MSI). Cách tiếp cận này giảm đáng kể thời gian chẩn đoán. Mặt khác, cần lưu ý rằng khoảng 6% ung thư đại trực tràng có biến đổi gen nhưng không có đặc điểm mô học đặc trưng cho dMMR/MSI. Trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày, trạng thái dMMR/MSI có liên quan đến mô học type ruột, khởi phát ở người lớn tuổi và đoạn xa dạ dày, 8,3% trường hợp ung thư biểu mô tuyến ở ruột non có tình trạng dMMR/MSI, liên quan đến tiền sử mắc bệnh celiac và có mô học nhày. Trong các khối u đường tiêu hóa kèm dMMR/MSI ít gặp hơn, ung thư biểu mô tuyến ống tụy biểu hiện mô học dạng tủy hoặc dạng nhày/keo và không liên quan đến KRAS/TP53, ung thư đường mật biểu hiện kiểu hình dạng nhú hoặc dạng nhày.

IV. CHẨN ĐOÁN

Áp dụng HMMD vào chẩn đoán tình trạng MLH1, PMS2, MSH6 được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân với bất kể loại ung thư rải rác nào thuộc vào phổ bệnh của hội chứng Lynch (ung thư đại trực tràng, nội mạc tử

cung, ruột non, niệu mạc, hệ thần kinh trung ương và tuyến bã). Dựa vào kết quả tương đồng giữa HMMD và PCR⁽²⁵⁾, HMMD được ưa dùng hơn xét nghiệm đánh giá MSI. Trên thực tế, HMMD mang lại thời gian chẩn đoán bệnh ngắn hơn, đánh giá trực tiếp gen biến đổi, cần ít mô. ESMO không khuyến cáo cách tiếp cận 2 kháng thể (ví dụ: PMS2 và MSH6)^(4,5).

Biểu hiện MMR xác định bằng (i) còn biểu hiện, dương trung bình đến mạnh (khi so với nội chứng là các tế bào mô đệm) $\geq 10\%$ tế bào u; (ii) mất biểu hiện, mất hoàn toàn biểu hiện nhân trên các tế bào u; (iii) không xác định, trường hợp tế bào u dương yếu hơn nội chứng hoặc $<10\%$ tế bào u 70%. Kết quả không xác định trên HMMD nên được xét nghiệm MSI^(4,5).

Âm tính giả MMR trên HMMD chủ yếu từ quá trình trước khi phân tích như cố định mô, nhưng dễ dàng phát hiện nhờ âm tính trên các tế bào nội chứng (tế bào mô đệm, tế bào biểu mô lành). Một lý do khác dẫn tới xét nghiệm lại là biểu hiện sai trên màng tế bào hoặc dạng chấm (dot-like) hoặc dương quanh nhân. Dương giả có thể xác định bằng cách bất hoạt protein MMR đột biến mà vẫn giữ tính kháng nguyên⁽³⁶⁾. Biểu hiện không đồng nhất tình trạng MMR và vi vệ tinh cũng có thể xảy ra; những trường hợp này nên được xét nghiệm lại trên mẫu đại diện của mô di căn.

Ở ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, MLH1/PMS2 âm nên được làm thêm xét nghiệm BRAF V600E vì đột biến này thường được phát hiện trên những trường hợp rải rác. Một lựa chọn khác để xác định khối u có MLH1/PMS2 âm là thể rải rác

bằng cách đánh giá tình trạng methyl hóa vùng khởi động MLH1. Cách tiếp cận này cũng được áp dụng rộng rãi ở những loại ung thư khác; tuy nhiên, cần loại trừ tình trạng methyl hóa MLH1 thể trạng (MLH1 constitutional methylation).

Xét nghiệm MSI nhờ vào khuếch đại đầu ấn vi vệ tinh bằng PCR. 2 panen hiện đang được sử dụng là (i) 5 vi vệ tinh lặp lại gồm 2 nucleotid đơn (BAT-25 và BAT-26) và 3 dinucleotid (D5S346, D2S123 và D17S250) (ii) 5 vi nucleotid đơn lặp lại (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27). Trước đây, mất ổn định một trong 5 vi vệ tinh được xem như là MSI-thấp và mất ổn định ≥ 2 vi vệ tinh được đánh giá là MSI-cao. Thuật ngữ MSI-thấp nên tránh sử dụng, những khối u có MSI-thấp nên được xếp vào nhóm khối u có ổn định vi vệ tinh. Panel (ii) được khuyến cáo vì có độ nhạy và độ đặc hiệu cao⁽³³⁾. Hơn nữa, nó không cần mô lành để so sánh, đây là điểm quan trọng trong phân tích mẫu sinh thiết.

Giải trình tự gen thể hệ mới cũng là một xét nghiệm phân tử phù hợp để đánh giá MSI, đặc biệt ở những bệnh nhân ung thư không có hội chứng Lynch. Tuy nhiên, giải trình tự gen thể hệ mới chỉ nên được thực hiện ở những trung tâm chọn lọc có kinh nghiệm.

V. CẬP NHẬT KHUYẾN CÁO VỀ MMR ĐẾN 2022

Hiện nay, các chuyên gia đã đưa ra một số khuyến cáo sau đây về MMR của IHC, MSI của PCR và MSI của NGS⁽⁶⁾:

1. Ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng đang được xem xét điều trị nhắm trúng đích bằng liệu pháp miễn dịch (qua PD-L1),

các bác sĩ GPB nên phát hiện đột biến MMR bằng phương pháp IHC và / hoặc MSI bằng phương pháp PCR để phát hiện các khiếm khuyết DNA MMR. Mặc dù MMR bằng IHC hoặc MSI bằng PCR được ưu tiên hơn, nhưng cũng có thể sử dụng xét nghiệm MSI bằng NGS đã được chứng minh (MMR IHC hoặc MSI bằng PCR và cho thấy tương đương). “Đối với ung thư đại trực tràng, cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu được công bố nhất để đánh giá so với bất kỳ loại ung thư nào khác. Hóa mô miễn dịch MMR, hay phân tích MSI dựa trên PCR và MSI bằng NGS là những phương pháp gần như có thể so sánh được trong việc phát hiện đột biến MMR”

2. Ở những bệnh nhân ung thư thực quản và ung thư ruột non đang được xem xét điều trị nhắm trúng đích bằng liệu pháp miễn dịch, các bác sĩ GPB nên phát hiện đột biến MMR bằng IHC và/hoặc MSI bằng PCR thay vì MSI bằng NGS. Khuyến cáo này không bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản. Trong tương lai, khi đã tích lũy đủ bằng chứng nghiên cứu, có khả năng MSI bằng NGS sẽ được chứng minh là có thể so sánh với MMR của IHC và MSI dựa trên PCR đối với hai loại ung thư này.

3. Ở những bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung đang được xem xét điều trị nhắm trúng đích bằng liệu pháp miễn dịch, các bác sĩ GPB nên phát hiện đột biến MMR bằng IHC thay vì MSI bằng PCR hoặc NGS để phát hiện các khiếm khuyết DNA MMR.

4. Ở những bệnh nhân mắc các loại ung thư ngoài CRC, GEA, ruột non và nội mạc tử cung, các bác sĩ giải phẫu bệnh nên xét nghiệm DNA MMR, mặc dù phương pháp

tối ưu để phát hiện các khiếm khuyết vẫn chưa được thiết lập. Hiện nay, chỉ có ung thư đại trực tràng, ung thư biểu mô tuyến dạ dày thực quản, ung thư ruột non và ung thư nội mạc tử cung mới có đủ bằng chứng nghiên cứu để đưa ra khuyến cáo cụ thể. Đối với tất cả các loại ung thư khác, các chuyên gia khuyến nên thực hiện một xét nghiệm để phát hiện MSI hoặc các khuyết tật sửa chữa không phù hợp, nhưng không có hướng dẫn cụ thể về xét nghiệm nào là tốt nhất.

5. Đối với tất cả bn ung thư đang được xem xét điều trị bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch: KHÔNG NÊN dùng TMB để xác định các khiếm khuyết MMR. Nếu một khối u có TMB cao: có thể thực hiện IHC/PCR để xác định xem TMB cao có phải là thứ phát do thiếu hụt MMR không. MSI-H và TMB-H có mối liên quan: nhưng vì tính không đồng nhất của u do đó TMB-H không được dùng để thay thế MSI-H. Tăng TMB trong u có dMMR có thể do nguyên nhân khác (vd POLE). Trong một nghiên cứu tiến hành trên ung thư đại trực tràng và ung thư nội mạc tử cung có tính di truyền cho thấy: 30% MSI-H có TMB thấp, 95% CRC có MSI-H và TMB-H TMB nhưng chỉ có 57% K NMTC có đồng thời MSI-H và TMB-H TMB; các ung thư khác thấp hơn.

6. Đối với bn ung thư đang được xem xét điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch: Nếu bác sĩ giải phẫu bệnh xác định thấy bất thường MMR phù hợp với Hội chứng Lynch thì nên thông báo kết quả này với bác sĩ điều trị, dù cùng cơ sở hay khác cơ sở thực hiện xét nghiệm và điều trị.

Chúng ta đang đối mặt với lựa chọn điều trị cá nhân hóa và điều trị dựa vào liệu pháp

miễn dịch hay phân tử ở những bệnh nhân có ung thư đường tiêu hóa tiến triển. Chẩn đoán mô bệnh học trở thành cầu nối giữa đặc điểm hình thái và đặc điểm sinh học miễn dịch, phân tử trên mẫu bệnh phẩm của từng bệnh nhân. Bác sĩ giải phẫu bệnh cũng như các bác sĩ lâm sàng có liên quan đến quá trình chẩn đoán, điều trị nên biết về các liệu pháp mới và các đề cải thiện mẫu sinh phẩm trong kỉ nguyên điều trị cá nhân hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nowak JA, Yurgelun MB, Bruce JL, Rojas-Rudilla V, Hall DL, Shivdasani P, et al.** Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2017;19(1):84-91.
2. **Pinto D, Pinto C, Guerra J, Pinheiro M, Santos R, Vedeld HM, et al.** Contribution of MLH1 constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor MLH1 downregulation. *Cancer Medicine*. 2018;7(2):433-44.
3. **Galuppini F, Dal Pozzo CA, Deckert J, Loupakis F, Fassan M, Baffa R.** Tumor mutation burden: from comprehensive mutational screening to the clinic. *Cancer Cell International*. 2019;19(1):209.
4. **Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, et al.** ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1232-43.
5. **Remo A, Fassan M, Lanza G.** Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal. *Pathologica*. 2016;108(3):104-9.
6. **Bartley AN, Mills A, Konnick E, et al.** Mismatch repair and microsatellite Instability testing for immune checkpoint inhibitor therapy: Guideline from the College of American Pathologists (CAP) in collaboration with the Association for Molecular Pathology (AMP) and Fight Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. Published online August 3, 2022

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ VÀ THỂ NANG XUẤT HIỆN ĐỒNG THỜI: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Đỗ Thị Yến¹, Đào Thị Luận^{2,3}, Nguyễn Văn Hưng⁴,
Nguyễn Thị Quỳnh², La Thị Loan¹, Trần Thị Hoa²

TÓM TẮT

Các u xuất hiện đồng thời (Collision tumors) chỉ chiếm khoảng 1% tổng số các khối u tuyến giáp ác tính, đa phần là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú xuất hiện đồng thời với ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy. Các trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú và thể nang xuất hiện đồng thời là rất hiếm gặp. Chúng tôi báo cáo một trường hợp vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang xuất hiện đồng thời trên cùng một thùy ở bệnh nhân nữ giới, 39 tuổi. Nghiên cứu sinh bệnh học của các u xuất hiện đồng thời ở tuyến giáp còn hạn chế do tính chất hiếm gặp của nó. Tiên lượng và điều trị theo từng trường hợp, thường dựa theo loại mô học tiến triển hơn.

Từ khóa: các u xuất hiện đồng thời, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

SUMMARY

SIMULTANEOUS PAPILLARY THYROID CARCINOMA AND FOLLICULAR THYROID CARCINOMA: A RARE CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Collision tumors account for only about 1% of all thyroid malignancies and most of which are papillary thyroid carcinomas co-occurring with medullary thyroid carcinomas. Cases of co-occurrence of papillary and follicular thyroid carcinomas are very rare. We report a case of the simultaneous occurrence of follicular thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma occurring in a 39-year-old female. Pathophysiological studies of thyroid collision tumors are restrictive due to their rarity. Prognosis and treatment are case-by-case, often based on the more aggressive histological type.

Keywords: Collision tumors, follicular thyroid carcinoma, papillary thyroid carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các u xuất hiện đồng thời (Collision tumors) là một thuật ngữ chỉ các khối u khác biệt về mặt mô học xảy ra tại cùng một vị trí giải phẫu. Ở tuyến giáp, các u xuất hiện đồng thời là rất hiếm, chỉ chiếm khoảng 1% tổng số các khối u tuyến giáp ác tính, trong đó đa phần các trường hợp được báo cáo là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (PTC) kết hợp đồng thời với ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (MTC).¹ Các trường hợp PTC và FTC

¹Khoa Huyết học và Chẩn đoán tế bào - Bệnh viện Nội tiết Trung Ương

²Bộ môn Giải phẫu bệnh- Đại học Y Hà Nội

³Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁴Trường Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Yến

Email: doyen.gpb@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.09.2022

Ngày phản biện: 10.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.12.2022

xuất hiện đồng thời ở một thùy tuyến giáp (simultaneous) hoặc hai thùy khác nhau (synchronous) được báo cáo đơn lẻ hoặc theo chùm ca bệnh.¹⁻⁵ Chẩn đoán các u xuất hiện đồng thời dựa trên bằng chứng về mô bệnh học. Đối với mỗi loại ung thư tuyến giáp, một số gen liên quan đến sinh bệnh học đã được xác định, tuy nhiên cho tới hiện tại chưa có đột biến gen nào được xác định cho các u xuất hiện đồng thời. Điều trị các u xuất hiện đồng thời thường phức tạp và chưa có hướng dẫn chuẩn hóa. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp phát hiện đồng thời PTC và FTC nhằm mô tả một số đặc điểm lâm sàng và bệnh học của khối u và hội cứu y văn.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 39 tuổi, phát hiện nhân tuyến giáp 1 năm, vào viện vì nuốt vướng. Khám lâm sàng thấy thùy phải có khối chắc, ranh giới rõ, di động theo nhịp nuốt.

Kết quả siêu âm: thùy phải có nhân hỗn hợp âm giới hạn rõ, kích thước lớn nhất 17mm. Thùy trái có 2 nhân giảm âm, bờ không đều, kích thước ~3x4mm và 4x5mm.

Xét nghiệm sinh hóa (trong giới hạn bình thường): T3 1,75 (1,3-3,1) nmol/L, FT4 12,28 (12-22) pmol/L, TSH 0,48 (0,27-4,2) μ IU/mL, Thyroglobulin 72,200 (1,4-78) ng/mL.

Bệnh nhân được chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm thùy trái tuyến giáp thấy các tế bào biểu mô tuyến giáp nhân lớn, một

số có khía và giả thể vùi, sắp xếp thành đám nhỏ. Kết luận chẩn đoán là hình ảnh nghi ngờ ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (nhóm V theo Bethesda).

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ khoang trung tâm.

Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật:

- Thùy phải có nhân đường kính 1,5cm, xám hồng, đặc, trên vi thể thấy các tế bào u hình khối vuông, nhân tròn, chất nhiễm sắc mịn, mô u xâm nhập mạch máu (>4 mạch). Và 1 nhân kích thước 0,1cm, trắng chắc, các tế bào u có nhân lớn, có khía, kính mờ, sắp xếp tạo cấu trúc vi nang và nhú.

- Thùy trái có 2 nhân đường kính 0,3 và 0,5cm, trắng, chắc, trên vi thể thấy các tế bào u nhân lớn, chất nhiễm sắc sáng, có khía và giả thể vùi, sắp xếp tạo cấu trúc nhú và nang.

Phần mô tuyến giáp không u của cả hai thùy cho thấy ngấm viêm mạn tính.

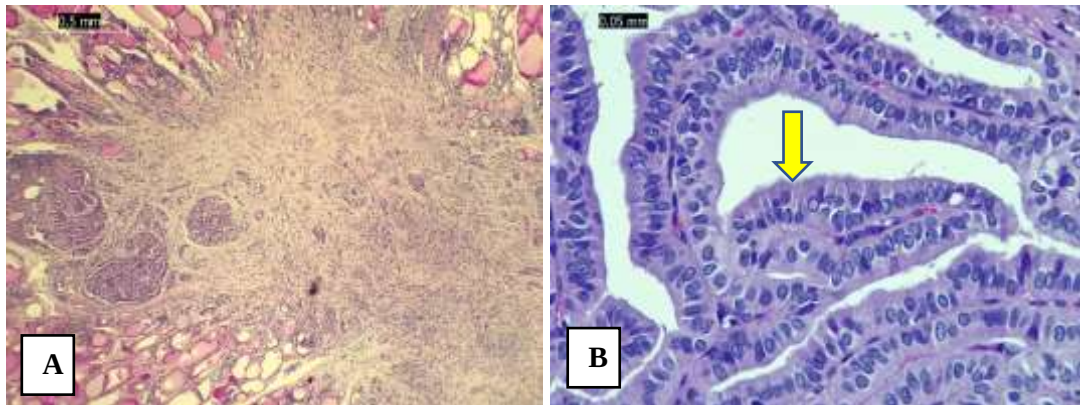
Hạch cổ trung tâm viêm mạn tính.

Kết luận chẩn đoán:

- Thùy phải: vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang típ xâm nhập mạch (>4 mạch)/ Viêm tuyến giáp mạn tính.

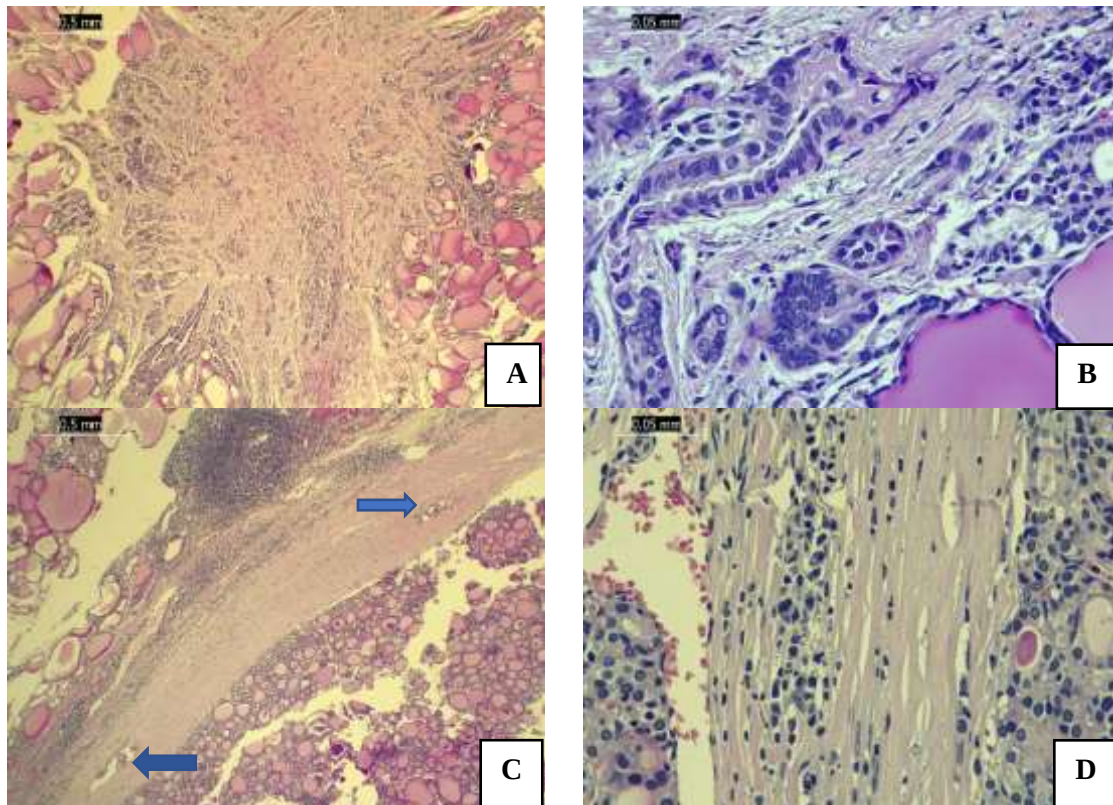
- Thùy trái: vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (02 ổ)/ Viêm tuyến giáp mạn tính.

Bệnh nhân chưa làm xét nghiệm BRAF V600E trên hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử. Hiện tại chưa phát hiện di căn hạch và di căn xa ở bệnh nhân này. Khi vết mổ ổn định bệnh nhân sẽ điều trị iod phóng xạ.



Hình 2.1. PTC thùy trái (mã số giải phẫu bệnh 1337-22)

A. Ổ nhỏ PTC ở thùy trái với cấu trúc nhú và vi nang (HE, x40); **B.** Tế bào u nhân lớn, chất nhuộm sắc nhạt màu, có khía và giả thể vùi (mũi tên) (HE, x400).



Hình 2.2. Thùy phải (trường hợp số 3, mã số giải phẫu bệnh 1338-22)

A-B. Ổ nhỏ PTC ở thùy phải với cấu trúc vi nang và một số cấu trúc nhú (**A; HE, x40**), tế bào u nhân lớn, màng nhân không đều và có khía, một số có dạng kính mờ (**B; HE, x400**). **C-D.** Tế bào u xâm nhập mạch máu (mũi tên xanh), mô tuyến giáp lành ngấm

viêm mạn tính (**C; HE, x40**), tế bào u có nhân tròn, chất nhuộm sắc mịn (không có đặc điểm nhân của PTC), sắp xếp tạo cấu trúc vi nang. Ổ mô u xâm nhập mạch trong vỏ u (dính với thành mạch máu và có tế bào nội mô bao phủ) (**D; HE, x400**).

III. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (PTC) là khối u phổ biến nhất của tuyến giáp, chiếm khoảng 70-90% các trường hợp ung thư tuyến giáp, được chẩn đoán dựa trên đặc điểm nhân. FTC là loại ung thư phổ biến thứ hai ở tuyến giáp, chiếm 5%, có xu hướng di căn theo đường máu, khác với PTC thường theo đường bạch huyết

Sự hiện diện đồng thời của hai khối u là rất hiếm ở tuyến giáp, chỉ chiếm khoảng 1% tổng số các khối u tuyến giáp ác tính, trong đó đa phần các trường hợp được báo cáo là PTC kết hợp MTC.¹ Hiện tại các trường hợp PTC và FTC xuất hiện đồng thời đã được báo cáo các ca bệnh đơn lẻ hoặc chùng ca bệnh cho thấy đặc điểm lâm sàng tương đồng với PTC và FTC đơn thuần, với độ tuổi phổ biến từ trên 40 và ưu thế ở giới nữ.¹⁻⁵ Trường hợp trẻ nhất là một trẻ gái 12 tuổi được Joke Van Vlaenderen (2020) báo cáo. Như chúng ta đã biết, FTC được chẩn đoán dựa trên kết quả mô bệnh học, mà không thể phân biệt với u tuyến thể nang trên tế bào học. Trường hợp chúng tôi báo cáo trên siêu âm đánh giá nhân thùy phải hỗn hợp âm, ranh giới rõ

(Tirads3) và không chọc tế bào kiểm tra nhân này. Giải phẫu bệnh sau mổ cho thấy các ổ xâm nhập mạch máu trong vỏ u, đặc điểm này không thể nhận thấy trên siêu âm và tế bào học. Các ổ PTC kích thước quá nhỏ thường khó xác định trên siêu âm và đánh giá trên tế bào học. Trường hợp chúng tôi báo cáo là một bệnh nhân nữ 39 tuổi, siêu âm cho thấy thùy trái có 2 nhân 0,4 và 0,5 (Tirad 5), thùy phải có nhân kích thước lớn nhất 17mm (Tirad 3). Kết quả chọc hút kim nhỏ tế bào thùy trái tuyến giáp thấy có các tế bào có đặc điểm nhân của ung thư thể nhú sắp xếp thành đám nhỏ, không loại trừ u nang không xâm lấn có đặc điểm nhân thể nhú nên được chẩn đoán nhóm V. Trong ca mổ, phẫu thuật viên đánh giá đại thể nhân thùy trái cho thấy nhân trắng chắc và quyết định mổ cắt toàn bộ tuyến giáp và nạo vét hạch khoang trung tâm. Bệnh nhân được khẳng định chẩn đoán bằng mô bệnh học trên bệnh phẩm sau phẫu thuật. Nhân ung thư biểu mô thể nhú tại thùy phải có kích thước rất nhỏ (0,1cm) do đó không đánh giá được trên siêu âm. Do đó mô bệnh học là quan trọng và là chẩn đoán xác định trong các trường hợp này.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của các bệnh nhân xuất hiện đồng thời PTC và FTC trong một số nghiên cứu¹⁻⁵

Tác giả	Năm	Giới	Tuổi	Tác giả	Năm	Giới	Tuổi
Chúng tôi	2022	Nữ	39	Virginia Plauche	2013	Nữ	62
Reza Pishdad	2020	Nam	79	Abdelrahman	2020	Nữ	31
Joke Van Vlaenderen	2020	Nữ	12			Nam	61
Jia-Wei Feng	2020	Nữ	40			Nam	59
Vijy Paul Thomas	2018	Nam	33			Nữ	56
Vincent Cracolici	2017	Nữ	63			Nữ	35
						Nữ	52

Một số giả thuyết đã được đưa ra để giải thích cho sự xuất hiện đồng thời của các khối

u khác nhau ở tuyến giáp, bao gồm: lý thuyết tế bào gốc chung, tế bào tiền thân đơn lẻ,

đồng thời ngẫu nhiên.¹ Đa phần các nhà bệnh học ủng hộ giả thuyết quá trình sinh ung thư trải qua nhiều bước thông qua tích lũy tổn thương, trong đó các tế bào ung thư có nguồn gốc từ các tế bào tuyến giáp. Các đột biến thường gặp trong PTC bao gồm đột biến gen BRAF gặp trong 30-90%, sắp xếp lại RET/PTC, đột biến gen RAS gặp trong 0-35% và hầu hết là PTC biến thể nang. FTC có tỷ lệ bất thường về nhiễm sắc thể cao hơn PTC và các đột biến phổ biến nhất ở FTC là đột biến gen RAS và hợp nhất gen PPARG. Chế độ ăn không đủ i-ốt được coi là một yếu tố nguy cơ quan trọng của FTC. Do đó, một số tác giả cho rằng sự xuất hiện đồng thời của các ung thư khác nhau tại tuyến giáp nên được cho là do ngẫu nhiên. Một giả thuyết khác được Takeno đề xuất là mô hình “tế bào bào thai sinh ung thư”, cho rằng các tế bào khối u tuyến giáp có nguồn gốc từ 3 loại tế bào bào thai: tế bào gốc tuyến giáp, nguyên bào tuyến giáp và tiền tế bào tuyến giáp (prothyrocyte). Sự thay đổi bộ gen ví dụ như đột biến gen BRAF đóng vai trò ngăn chặn các tế bào bào thai tuyến giáp biệt hóa. Ung thư biểu mô không biệt hóa bắt nguồn từ tế bào gốc tuyến giáp, PTC bắt nguồn từ nguyên bào tuyến giáp, FTC từ nguyên bào tuyến giáp hoặc tiền tế bào tuyến giáp, và FTC được cho là một biến thể biệt hóa hơn của PTC.⁶ Một hiện tượng hiếm gặp có thể xảy ra là đột biến đồng thời các gen khác nhau có thể sinh ra đồng thời các khối u tuyến giáp khác nhau. Vincent Cracolici (2017) đã báo cáo 1 ca bệnh xuất hiện đồng thời PTC và FTC. Trong đó PTC chứa đột biến BRAF V600E và FTC (cả nguyên phát và di căn) chứa đột biến NRAS Q61R. Các biến thể có ý nghĩa không chắc chắn thấy trong cả 3 tổn thương bao gồm MSH2 R382H và WRN K1087E, cho thấy có thể

các tổn thương đại diện cho các biến thể dòng mầm.⁵ Reza Pishdad (2020) báo cáo 1 trường hợp PTC và FTC đồng thời, và cả hai không có đột biến gen RAS.³ Joke Van Vlaenderen (2020) báo cáo 1 trường hợp bệnh nhân trẻ tuổi nhưng xét nghiệm đột biến gen BRAF, NRAS và sắp xếp lại RET/PTC âm tính, phân tích gen TSHR, GNAS và PTEN đều bình thường.² Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân có nhiều ổ PTC với kích thước rất nhỏ (từ 0,1-0,5cm), các ổ PTC và FTC được phân tách bởi mô tuyến giáp bình thường, ủng hộ giả thuyết xuất hiện đồng thời ngẫu nhiên. Tuy nhiên, cho tới hiện nay do không đủ dữ liệu và bằng chứng, chưa có một giả thuyết duy nhất giải thích được cơ chế bệnh sinh của tất cả các u xuất hiện đồng thời, do đó sự kết hợp các giả thuyết được chấp nhận.

PTC và FTC đều là ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa, thường có tiên lượng tốt, tỉ lệ tử vong tương đương nhau khi so sánh cùng độ tuổi và giai đoạn bệnh. Về nguy cơ tái phát, FTC với xâm nhập >4 mạch là yếu tố nguy cơ cao. PTC thuộc típmô học tiến triển (tế bào cao, thể đảo, tế bào trụ, tế bào đỉnh mũ), hoặc có xâm nhập mạch, PTC nhỏ (≤ 1 cm) đa ổ với xâm lấn ngoài tuyến giáp, đột biến BRAF V600E (nếu có) là yếu tố nguy cơ trung bình. Tuy nhiên người ta cho rằng sự hiện diện của 2 loại ung thư nguyên phát, mặc dù thuộc các loại khác nhau, có thể là dấu hiệu của 1 hành vi ác tính hơn cũng như tăng nguy cơ tái phát. Trường hợp chúng tôi báo cáo có nhiều ổ PTC nhỏ nhưng không xâm lấn ngoài tuyến giáp, tuy nhiên FTC xâm nhập >4 mạch máu lại là yếu tố nguy cơ cao.

Lựa chọn phương pháp điều trị các khối u khác nhau đồng thời của tuyến giáp thường khó khăn do sự hiện diện của bệnh lý kép

trong các khối u cũng như thiếu các tài liệu hướng dẫn cụ thể. Ryan và cộng sự đề xuất rằng việc điều trị phụ thuộc vào thành phần khối u tiến triển hơn, trong khi Sekar khuyến cáo rằng mỗi thành phần của sự kết hợp nên được điều trị như một bệnh ác tính nguyên phát độc lập.^{7,8} Hiện nay, lựa chọn điều trị là cá thể hóa, tổng hợp các yếu tố đối với từng bệnh nhân cụ thể. Đối với trường hợp chúng tôi báo cáo bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và lấy hạch cổ khoang trung tâm. Hiện tại bệnh nhân đang trong giai đoạn hồi phục sau phẫu thuật, sau 6-12 tuần bệnh nhân sẽ được đánh giá lại và điều trị iod phóng xạ.

Khi kiến thức về những khối u hiếm gặp này tăng lên cùng với việc báo cáo và theo dõi nhiều hơn, đặc biệt là về sinh bệnh học và điều trị, hy vọng rằng các quy trình chẩn đoán và điều trị chuẩn hóa sẽ được phát triển.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp phát hiện đồng thời PTC và FTC. Một thùy xuất hiện đồng thời ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang và ổ nhỏ ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, thùy còn lại có hai ổ nhỏ ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Khối u PTC xuất hiện đồng thời FTC là rất hiếm gặp và cần được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Điều trị và tiên lượng các trường hợp khối u xuất hiện đồng thời ở tuyến giáp dựa theo từng trường hợp cụ thể.

V. LỜI CẢM ƠN

Tác giả Nguyễn Thị Quỳnh được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ

liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF.2021.ThS.09.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Feng JW, Ye J, Hu J, Liu SY, Jiang Y, Hong LZ.** Synchronous papillary thyroid carcinoma and follicular thyroid carcinoma: case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(11):2767-2771.
2. **Van Vlaenderen J, Logghe K, Schiettecatte E, et al.** A synchronous papillary and follicular thyroid carcinoma presenting as a large toxic nodule in a female adolescent. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2020;2020:14.
3. **Pishdad R, Cespedes L, Boutin R, Jaloudi M, Raghuwanshi M.** Coexistence of Two Different Thyroid Malignancies: A Collision Phenomenon. *Cureus.* 2020;12(4): e7539.
4. **Abdelaal A, El Ansari W, Abusabeib A, Farghaly H, Tabeb AAM.** Simultaneous occurrence of follicular and papillary thyroid carcinomas in same thyroid lobe: A case series of six patients from Qatar. *Int J Surg Case Rep.* 2020;73:65-70.
5. **Cracolici V, Mujacic I, Kadri S, et al.** Synchronous and Metastatic Papillary and Follicular Thyroid Carcinomas with Unique Molecular Signatures. *Endocr Pathol.* 2018;29(1):9-14.
6. **Takano T.** Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: A modified theory based on recent evidence. *Endocrin Journal.* 2014;61(4):311-320.
7. **Ryan N, Walkden G, Lazic D, Tierney P.** Collision tumors of the thyroid: A case report and review of the literature. *Head Neck.* 2015;37(10):E125-E129.
8. **Sekar GP, Easwaran B, Senthilkumaran K, Subha TV, Raja IN.** Collision tumour of thyroid gland comprising of papillary carcinoma and medullary carcinoma – a rare presentation. *International Journal of Recent Trends in Science and Technology* November. 2014;13(1):163-165.

TÌNH TRẠNG BỘC LỘ B-CATENIN BẰNG HÓA MÔ MIỄN DỊCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÒM HỌNG

Lê Thị Yến¹, Nguyễn Văn Hưng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng bộc lộ protein β -catenin bằng hóa mô miễn dịch ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng (UTBMVH).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang trên số lượng 80 bệnh nhân có chẩn đoán UTBMVH tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Kết quả: β -catenin bộc lộ ở màng và bào tương tế bào UTBMVH trong đó tỷ lệ u bộc lộ cao với β -catenin chiếm 41%. β -catenin chỉ bộc lộ ở màng tế bào biểu mô vòm họng lành. Có mối liên quan giữa bộc lộ β -catenin với giai đoạn T ($p = 0,022$), di căn xa ($p = 0,007$) và giai đoạn lâm sàng ($p = 0,033$). Không có mối liên quan giữa bộc lộ β -catenin với di căn hạch ($p = 0,078$).

Kết luận: β -catenin có mối liên quan chặt chẽ với giai đoạn T, di căn xa và giai đoạn bệnh của UTBMVH, gợi ý vai trò quan trọng của yếu tố này trong sự xâm lấn và di căn của khối u và có thể được coi là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTBMVH.

Từ khóa: ung thư biểu mô vòm họng, UTBMVH, β -catenin.

SUMMARY

B-CATENIN EXPRESSION BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN

NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Purpose: Determine the status of vimentin protein expression by immunohistochemistry in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Methods: A cross-sectional description on 80 patients diagnosed with NPC at K Hospital.

Results: β -catenin is expressed in the membrane and cytoplasm of NPC cells, in which the percentage of tumors strongly positive for β -catenin accounts for 41%. β -catenin is expressed only in the membranes of normal nasopharyngeal epithelial cells. There was a relationship between β -catenin expression with T stage ($p = 0.022$), distant metastasis ($p = 0.007$) and clinical stage ($p = 0.033$). There was no association between β -catenin expression and lymph node metastasis ($p = 0.078$).

Conclusions: β -catenin has a strong association with T stage, distant metastasis and disease stage of NPC, suggesting an important role of this factor in tumor invasion and metastasis and can be considered as an independent prognostic factor in NPC.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, NPC, β -catenin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng (UTVH) là ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Theo thống kê của Globocan 2018, UTVH có số ca mắc mới đứng thứ 6 trong các ung thư nói chung ở Việt Nam, chủ yếu ở nam giới [1]. β -catenin là một protein tế bào, bộc lộ quá mức trong các tế bào gốc của nhiều khối u bao

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Yến

Email: lethiyena1k45@gmail.com

Ngày nhận bài: 02.10.2022

Ngày phản biện: 02.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

gồm UTBMVH. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng β -catenin hoạt động như một yếu tố không thể thiếu để duy trì khả năng tăng sinh và di căn trong các tế bào UTBMVH. Hiện nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về sự bộc lộ β -catenin trong UTBMVH nhằm làm rõ vai trò của yếu tố này trong cơ chế sinh bệnh học cũng như mối liên quan với lâm sàng, giai đoạn, tiên lượng và điều trị bệnh, tuy nhiên kết quả của các nghiên cứu này còn có sự khác biệt. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá về tình trạng bộc lộ β -catenin trong UTBMVH và mối liên quan giữa yếu tố này với giai đoạn bệnh. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: xác định tình trạng bộc lộ protein β -catenin bằng hóa mô miễn dịch và đối chiếu với giai đoạn lâm sàng ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 80 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMVH vòm họng tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều, từ tháng 8/2020 đến tháng 7/2021, còn tiêu bản và khối nén đủ chất lượng, số lượng để chẩn đoán và nhuộm HMMD, được làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh cần thiết để đánh giá di căn hạch và di căn xa.

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

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho so sánh hai tỷ lệ.

Quy trình nghiên cứu: Thu thập thông tin về đặc điểm chung. Thu thập thông tin chẩn đoán hình ảnh về đặc điểm xâm lấn, di căn hạch, di căn xa của khối u, phân loại giai đoạn lâm sàng theo AJCC 2017. Thu thập tiêu bản và khối nén, đọc tiêu bản nhuộm HE, phân tích các đặc điểm tế bào và cấu trúc để định typ MBH theo tiêu chuẩn phân

loại của WHO 2017. Nhuộm HMMD với vimentin trong tất cả các trường hợp bệnh. Đánh giá bộc lộ dấu ấn β -catenin [2]: Mức độ bộc lộ các dấu ấn được phân độ theo số lượng tế bào dương tính: 0 = không có tế bào bắt màu thuốc nhuộm, 1 = < 10% số tế bào bắt màu thuốc nhuộm, 2 = 10 - 50% số tế bào bắt màu thuốc nhuộm, 3 = > 50% số tế bào bắt màu thuốc nhuộm. Cường độ bắt màu các dấu ấn được phân thành 4 mức độ: 0 = không bắt màu, 1 = bắt màu vàng nhạt, 2 = bắt màu vàng, 3 = bắt màu nâu. Điểm hoá mô miễn dịch được phân làm 2 nhóm dựa trên tích số của điểm mức độ và cường độ bắt màu: 0, 1, 2, 3, 4 = âm tính và bộc lộ thấp; 6, 9 = bộc lộ cao.

Phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng máy vi tính, sử dụng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Khảo sát mối tương quan giữa các tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 (trường hợp có nhiều hơn 20% ô có tần số mong đợi nhỏ hơn 5 sẽ sử dụng kiểm định Fisher's Exact); các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn T: Giai đoạn T1 chiếm nhiều nhất với 42 trường hợp chiếm 52,5%. Số ca thuộc các giai đoạn còn lại theo thứ tự T2, T3, T4 là 13 (16,2%), 17 (21,2%) và 8 (10%).

Di căn hạch: UTBMVH chủ yếu là di căn hạch chiếm 71,2%, trong đó tỷ lệ các giai đoạn N1, N2, N3 lần lượt là 31,2%, 37,5% và 2,5%. Có 15 trường hợp chưa có di căn hạch chiếm tỷ lệ 18,8%.

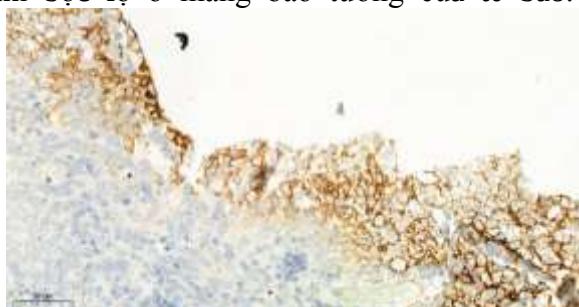
Di căn xa: Nghiên cứu chỉ ghi nhận 8 trường hợp di căn xa (10%) đến các cơ quan khác nhau trong cơ thể trong đó có 4 trường

hợp di căn phổi, 3 trường hợp di căn gan và 1 trường hợp di căn xương.

Giai đoạn bệnh: Giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ nhiều nhất với tỷ lệ 32,5% và 33,8%. Các giai đoạn I, IVA, IB chiếm tỷ lệ thấp hơn lần lượt là 15%, 8,8% và 10%.

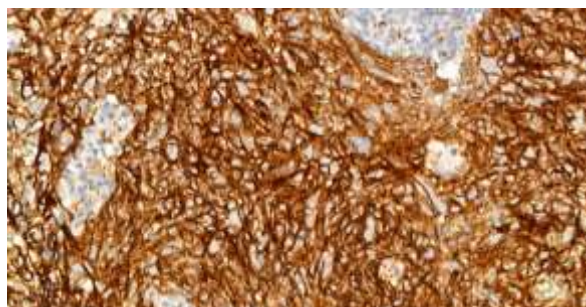
3.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Ở biểu mô vòm họng không u, β -catenin chỉ bộc lộ ở màng bào tương của tế bào.



Hình 3.1. β -catenin dương tính ở màng tế bào biểu mô vòm họng lành (K3-21-2338, β -catenin x 400)

Trong mô UTBMVH, β -catenin chủ yếu bộc lộ ở cả màng và bào tương tế bào u. β -catenin không bộc lộ ở 44/80 trường hợp chiếm 55%. U bộc lộ thấp với β -catenin có 3/80 trường hợp chiếm 3,8%, u bộc lộ cao với β -catenin có 33/80 trường hợp chiếm 41,2%.



Hình 3.2. β -catenin bộc lộ cao ở màng và bào tương tế bào UTBMVH (K3-20-75854, β -catenin x 400)

Bảng Error! No text of specified style in document..1. Phân bố các nhóm bộc lộ β -catenin theo giai đoạn bệnh

Đặc điểm mô bệnh học	β-catenin âm tính và bộc lộ thấp n (%)	β-catenin bộc lộ cao n (%)	P
Giai đoạn T			p = 0,022
T1-T2	37 (67,3%)	18 (32,7%)	
T3-T4	10 (40%)	15 (60%)	
Di căn hạch			p = 0,078
N0-N1	32 (66,7%)	16 (33,3%)	
N2-N3	15 (46,9%)	17 (53,1%)	
Di căn xa			p = 0,007
M0	46 (63,9%)	26 (36,1%)	
M1	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
Giai đoạn lâm sàng			p = 0,033

I-II	27 (71,1%)	11 (28,9%)	
III-IV	20 (47,6%)	22 (52,4%)	

Nhận xét: U bọc lộ β -catenin cao chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm u tiến triển giai đoạn T3 – T4, di căn hạch N2 – N3, di căn xa và giai đoạn bệnh III – IV so với ở nhóm còn lại.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn T

Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T1, T2 cao hơn tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn muộn T3, T4 với 68,8%. Một số nghiên cứu có kết quả tương tự với chúng tôi như nghiên cứu của Phạm Huy Tần (2017) với 55,5% bệnh nhân ở giai đoạn T1-2 [7], nghiên cứu của Hao (2014) tại Canada với tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T1-2 tới 64,2%.

Di căn hạch

Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác với tỷ lệ u di căn hạch cao hơn hẳn không di căn hạch. Trong nghiên cứu của Phạm Huy Tần (2017), tỷ lệ di căn hạch chiếm 74,8% [7]. Nghiên cứu của Hao (2014) tại Canada bệnh nhân di căn hạch cũng chiếm phần lớn với 67,9% [8]. Những kết quả này đều chỉ ra đặc điểm của UTBMVH đó là một ung thư có tiên lượng xấu với tỷ lệ di căn hạch vùng cao ngay từ giai đoạn sớm của bệnh.

Di căn xa

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 8 bệnh nhân di căn xa (giai đoạn M1) chiếm tỷ lệ 10%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Phạm Huy Tần (2017) với tỷ lệ di căn xa thấp là 1,7% [8]. Trong số 8 bệnh nhân có tổn thương di căn ở nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 4 trường hợp di căn phổi, 3 trường hợp di căn gan và 1 trường hợp di căn xương. Đây cũng là các vị

trí di căn hay gặp nhất của UTBMVH theo tài liệu của WHO 2017 [4].

Giai đoạn bệnh

Có 47,5% bệnh nhân thuộc giai đoạn I-II và 52,5% bệnh nhân thuộc giai đoạn III-IV. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy phần lớn bệnh nhân UTBMVH ở giai đoạn III-IV, điển hình trong nghiên cứu của Tang (2013) tỷ lệ bệnh nhân tiến triển ở giai đoạn III – IV lên tới 86,8% [5]. Các kết quả này chỉ ra tiên lượng xấu của UTBMVH, hầu hết bệnh nhân đến khám khi đã ở giai đoạn muộn của bệnh.

4.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Tình trạng bọc lộ β -catenin trong UTBMVH

Có sự thay đổi vị trí bọc lộ β -catenin trong UTBMVH. Ở biểu mô vòm họng không u, β -catenin chỉ bọc lộ ở màng bào tương của tế bào. Trong mô UTBMVH, β -catenin chủ yếu bọc lộ ở cả màng và bào tương tế bào u. β -catenin không bọc lộ ở 44/80 trường hợp chiếm 55%. U bọc lộ thấp với β -catenin có 3/80 trường hợp chiếm 3,8%, u bọc lộ cao với β -catenin có 33/80 trường hợp chiếm 41,2%. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Luo (2012) trong đó có 82/122 trường hợp u bọc lộ β -catenin bào tương thấp chiếm 67,2%. Luo còn tiến hành đối chiếu với tình trạng bọc lộ β -catenin ở mô vòm họng không u cho thấy β -catenin bọc lộ 100% ở màng bào tương và không bọc lộ ở bào tương tế bào biểu mô bình thường.

Đổi chiều tình trạng bậc lộ β -catenin với giai đoạn lâm sàng

Nghiên cứu của chúng tôi đã khẳng định hơn sự bậc lộ cao của β -catenin bào tương có vai trò quan trọng trong tiến triển của khối u và sự di căn hạch. Vai trò của β -catenin trong ung thư được giải thích do β -catenin đã hoạt hoá đa gen bao gồm EMC và metalloproteinase, thúc đẩy sự xâm lấn và di căn của khối u. Từ đó, β -catenin có thể được coi là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTBMVH. Sự bậc lộ β -catenin cao cũng đã được chứng minh là một yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt.

V. KẾT LUẬN

β -catenin có mối liên quan chặt chẽ với giai đoạn T, di căn xa và giai đoạn bệnh của UTBMVH, gợi ý vai trò quan trọng của yếu tố này trong sự xâm lấn và di căn của khối u và có thể được coi là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTBMVH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan** (2018). Viet Nam - Global cancer Observatory.
2. **Luo W., Fang W., Li S. và cộng sự.** (2012). Aberrant expression of nuclear vimentin and related epithelial-mesenchymal transition markers in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 131(8), 1863–1873.
3. **Trần Thị Thuý** (2019). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và sự bậc lộ LMP1, Cyclin D1 trong ung thư biểu mô vòm họng. Trường Đại Học Hà Nội.
4. **Adel K. El-Naggar, John K.C. Chan, Jennifer R. Grandis và cộng sự.** (2017), WHO Classification of Head and Neck Tumours, International Agency for Research on Cancer.
5. **Tang M., Ou N., Li C. và cộng sự.** (2015). Expression and Prognostic Significance of Macrophage Inflammatory Protein-3 Alpha and Cystatin A in Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Res Int*, 2015, 617143.
6. **Wang W., Yi M., Zhang R. và cộng sự.** (2017). Vimentin is a crucial target for anti-metastasis therapy of nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cell Biochem*, 438(1–2), 47–57.
7. **Phạm Huy Tàn** (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và định hướng nồng độ EBV-DNA huyết tương trong ung thư vòm mũi họng. Trường Đại Học Hà Nội.
8. **Hao D., Phan T., Jagdis A. và cộng sự.** (2014). Evaluation of E-cadherin, β -catenin and vimentin protein expression using quantitative immunohistochemistry in nasopharyngeal carcinoma patients. *Clin Invest Med*, E320–E330.
9. **Lu W., Luo J., Wu M. và cộng sự.** (2019). Expression of vimentin in nasopharyngeal carcinoma and its possible molecular mechanism: A study based on immunohistochemistry and bioinformatics analysis. *Pathol - Res Pract*, 215(5), 1020–1032.

TÓM TẮT NHỮNG THAY ĐỔI TRONG PHÂN LOẠI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI 2022 VỀ CÁC U DO RĂNG VÀ NANG XƯƠNG HÀM

Trần Ngọc Minh^{1,2}, Lê Thị Hải Yên¹,
Phạm Thuận Mạnh², Nguyễn Văn Hưng³

TÓM TẮT

Các tổn thương do răng trong phiên bản thứ 5 của WHO về phân loại các khối u ở đầu và cổ không có quá nhiều sự khác biệt so với ấn bản năm 2017, chủ yếu được chia thành 2 nhóm: u lành tính và ác tính. Tổn thương mới duy nhất được thêm vào nhóm u biểu mô lành tính là “U nguyên bào men dạng tuyến” (Adenoid ameloblastoma).¹ Ngoài ra, một số dưới típ của các u/nang do răng được được định nghĩa và giải thích rõ ràng hơn. Phân loại các nang do răng được loại bỏ trong phiên bản thứ 3 năm 2005, sửa chữa và bổ sung trong phiên bản thứ 4 năm 2017 và tiếp tục được duy trì trong phân loại mới. Khái niệm “Nang phẫu thuật” (Surgical ciliated cyst) không mới, tuy nhiên chưa được trình bày trong các phiên bản cũ, nay đã được thêm vào phân loại nang xương hàm trong phiên bản này.

Từ khóa: Phân loại của WHO, u do răng, nang do răng

SUMMARY

A SUMMARY OF THE CHANGES OF THE 2022 WORLD HEALTH

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Minh

Email: tranngocminh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.10.2022

Ngày phản biện: 06.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

ORGANIZATION CLASSIFICATION OF ODONTOGENIC TUMORS AND CYST OF THE JAWS

The 5th edition of the World Health Organization (WHO) Classification of Head and Neck Tumors is similar to the previous classification of odontogenic lesions, mainly divided into 2 groups: benign and malignant tumors. The only newly defined entity in odontogenic lesions is adenoid ameloblastoma. In addition, some subtypes of odontogenic cysts are more clearly defined and explained. The classification of odontogenic cysts was removed in the 3rd edition in 2005, added in the 4th edition in 2017 and continues to be maintained in the new classification. Surgical ciliated cyst, not a new entity but new to the classification, has been added to cysts of the jaws.

Keywords: WHO classification, Odontogenic cysts, Odontogenic tumors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phiên bản thứ 5 của Tổ chức Y tế thế giới về phân loại các U ở đầu và cổ đã được phát hành trực tuyến vào tháng 3 năm 2022. Phiên bản năm 2022 không có quá nhiều sự khác biệt so với phân loại các tổn thương do răng năm 2017, ngoài ra, một số dưới típ của các u/nang do răng được được định nghĩa và giải thích rõ ràng hơn. Mục tiêu của bài báo này là cập nhật những điểm mới trong phân loại tổn thương của răng trong phiên bản WHO 2022, tóm tắt những thay đổi so với phân loại

WHO 2017, đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán cơ bản và bệnh học phân tử.

II. CÁC U DO RĂNG

2.1. Các u biểu mô răng lành tính (Benign epithelial odontogenic tumours)

U do răng dạng u tuyến (Adenomatoid odontogenic tumor - AOT) được cập nhật về sinh học phân tử và chẩn đoán phân biệt cụ thể. Một số tổn thương do răng như u răng, u nguyên bào men dạng tuyến, u mô thừa do răng dạng u tuyến và u ngà dạng u tuyến (2 tổn thương sau hiện không còn trong phân loại 2022) được nhấn mạnh, có thể chứa vùng giống AOT và ngược lại, AOT cũng có thể có vùng giống u biểu mô do răng calci hóa.² Để tránh chẩn đoán sai do sự chồng lấp về mặt mô học này, cần đánh giá chi tiết đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh với tất cả các tổn thương xương. Về mặt di truyền phân tử của AOT, phổ biến nhất là đột biến KRAS và hoạt hóa con đường MAPK. Trong đó, đột biến KRAS p.G12V và p.G12R gặp trong 70% trường hợp.³

U vẩy do răng (Squamous odontogenic tumour) không có thay đổi đáng kể so với phân loại trước đó

U biểu mô do răng calci hóa (Calcifying epithelial odontogenic tumour - CEOT) có những thay đổi quan trọng trong 3 dưới típ đã được mô tả trước đó là CEOT tế bào sáng, CEOT nang/vi nang, và CEOT không calci hóa/giàu tế bào Langerhans.⁴ Trong phân loại trước đó, những biến thể này được trình bày đại thể và vi thể nhưng không được phân chia thành các dưới típ. Tuy nhiên, không có tiêu chuẩn chẩn đoán phân biệt rõ ràng giữa CEOT không calci hóa/giàu tế bào Langerhans và odontogenic dưới típ giàu amyloid. Hai tổn thương dường như là một nhưng được phân loại CEOT hay u xơ do

răng tùy từng nhà giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, phần lớn trường hợp phù hợp với u xơ do răng giàu amyloid về mặt mô bệnh học và phân tử. Mặc dù nghiên cứu về CEOT cho thấy các đột biến khác (PTCH1, ABMN, PTEN, CDKN2A, JAK3, MET), nhưng không đột biến nào trong số đó ảnh hưởng tới tiên lượng và điều trị.⁴

U nguyên bào men đơn nang (Ameloblastoma unicystic) vẫn có 3 dưới típ dựa theo sự phân bố của biểu mô nguyên bào men tăng sinh: ống, trong ống và trong thành. Dưới típ ống và trong ống được đồng thuận là có thể điều trị bảo tồn, nhưng dưới típ trong thành có thể cần phải điều trị như u nguyên bào men. Dù vẫn còn tranh cãi, tuy nhiên trong phân loại mới và phân loại trước đó, dưới típ trong thành vẫn nằm trong nhóm U nguyên bào men đơn nang. Đột biến BRAF p.V600E được tìm thấy ở tất cả các típ.⁵ Típ trong thành dường như nằm trung gian giữa u nguyên bào men thông thường và u nguyên bào men đơn nang về khả năng tái phát, và cần nạo vét rộng đối với các tổn thương tiến triển và phá hủy.

U nguyên bào men ngoài xương / ngoại vi (Ameloblastoma, Extraosseous / peripheral) vẫn được tách riêng, trong khi các u răng khác ở ngoại vi không có sự phân biệt như vậy. Điều này vẫn được giữ nguyên so với phân loại trước đó. U nguyên bào men ngoại vi được trình bày chi tiết, không có thay đổi đáng kể nào so với phân loại trước.

U nguyên bào men thông thường (Ameloblastoma, conventional), là u răng phổ biến nhất. U lành tính nhưng xâm lấn tại chỗ, bao gồm các tế bào giống nguyên bào men và lưới hình sao.⁴ Trong phân loại năm 2017, đặc điểm gen của u nguyên bào men đã được cập nhật rộng rãi. Hoạt hóa BRAF p.V600E là đột biến phổ biến nhất, ảnh

hướng tới con đường MAPK, và là một sự kiện sớm, quan trọng trong quá trình bệnh sinh của u nguyên bào men.⁴ Liệu pháp ức chế BRAF được đề xuất điều trị trong một số trường hợp.

U nguyên bào men dạng tuyến (Adenoid ameloblastoma – AA) là u răng duy nhất được thêm mới. U được định nghĩa là một tổn thương biểu mô răng, bao gồm cấu trúc dạng mắt sàng, giống ống và thường bao gồm thành phần dạng ngà. U thường có dạng khối không đau, gặp nhiều nhất ở độ tuổi 40, và hay gặp ở nam giới hơn. Tiêu chuẩn chẩn đoán cơ bản gồm có thành phần giống u nguyên bào men, cấu trúc giống ống, cấu trúc cuộn xoáy/dạng phôi dâu và cấu trúc mắt sàng. Thành phần dạng ngà răng, tế bào sáng, tế bào bóng ma là một số đặc điểm có thể gặp.⁴ CK14, CK19, p40, p16, và p53 bộc lộ đa dạng, chỉ số Ki67 thường cao, có thể giải thích cho đặc điểm tiến triển tại chỗ và tỉ lệ tái phát cao của u (45.5-70%).⁶ Trái ngược với các u nguyên bào men trong xương khác, AA thường không có đột biến BRAF p.V600E. Việc tế bào u dương tính nhân với β -catenin và không có sự hoạt hóa BRAF đặt ra câu hỏi về mối quan hệ của chúng với u nguyên bào men và liệu u nguyên bào men dạng tuyến có phải tên gọi phù hợp nhất cho tổn thương này. Chẩn đoán phân biệt chính của AA bao gồm u do răng dạng tuyến và U tế bào bóng ma dạng ngà (Dentinogenic ghost cell tumour) nhưng những u này thường không có các hình ảnh cơ bản của AA. Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào sáng do răng (Clear cell odontogenic carcinoma) và UTBM do răng có dạng ngà (Odontogenic carcinoma with dentinoid) cũng cần chẩn đoán phân biệt.

U nguyên bào men di căn, được định nghĩa là một u nguyên bào men có di căn,

mặc dù đặc điểm mô bệnh học là lành tính. Việc phân loại tổn thương này vẫn gây nhiều tranh cãi. U được phân loại trong nhóm UTBM răng vào phân loại 2005, sau đó lại được phân loại trong nhóm u lành của biểu mô răng năm 2017⁷ cũng như phân loại mới này. Thách thức được đặt ra là đặc điểm mức độ phân tử của u nguyên bào men di căn là gì, và liệu kiểu gen của u có đủ khác biệt để cho phép u di căn mặc dù hình ảnh mô bệnh học là lành tính. Câu trả lời cho những vấn đề này dường như được để lại cho lần phân loại tiếp theo.

2.2. Các u hỗn hợp biểu mô và trung mô răng lành tính (Benign mixed epithelial & mesenchymal odontogenic tumours)

U răng (Odontoma) nay được coi là u mô thừa răng, với típ đa hợp và phức hợp. U xơ răng nguyên bào men (Ameloblastic fibroodontoma - AFO) và u xơ ngà nguyên bào men (Ameloblastic fibrodentinoma - AFD) đã được loại bỏ trong phân loại 2017 và phân loại hiện tại vì phần lớn các trường hợp đều được cho là u răng. Tuy nhiên, đột biến BRAF p.V600E trong AFD, AFO tương tự với u xơ nguyên bào men và khác với u răng, đã ủng hộ giả thuyết rằng một số trường hợp u răng là u thật sự, đặc biệt là những tổn thương có biểu hiện tiến triển tại chỗ, kích thước lớn và tái phát.⁸

U do răng nguyên thủy (Primordial odontogenic tumor) là một tổn thương mới trong phân loại 2017 và không có thay đổi nào trong phân loại 2022 do tính hiếm của u.

U xơ nguyên bào men (Amelomablastic fibroma) cũng được bàn luận kỹ trong mối quan hệ với AFO, AFD và u răng về mặt mô bệnh học cũng như cơ chế bệnh sinh. Cả u răng và u xơ nguyên bào men trong phân loại mới đều được so sánh với AFO và AFD

trong phân loại cũ. Điều đó cho thấy cần làm rõ về những tổn thương này trong phân loại tiếp theo.

U tế bào bóng ma dạng ngà (Dentinogenic ghost cell tumor) là một u răng lành tính hiếm gặp, không có thay đổi quan trọng nào trong phân loại mới.

2.3. U trung mô răng lành tính (Benign Mesenchymal Odontogenic Tumors)

U xơ do răng (Odontogenic fibroma) gồm các dưới típ amyloid, tế bào hạt, sinh xương và u xơ do răng hỗn hợp với u hạt tế bào khổng lồ trung tâm (Hybrid odontogenic fibroma with central giant cell granuloma).⁴ Như đã nói trước đó trong CEOT, típ amyloid của u xơ do răng (đặc trưng bởi sự lắng đọng amyloid và các tế bào Langerhans) hiện vẫn gây tranh cãi, u cần được phân loại là CEOT hay u xơ do răng hay không phải cả hai.

U nguyên bào xi măng (Cementoblastoma) nay đã có một số cập nhật về di truyền phân tử, cho thấy sự biểu hiện quá mức của c-FOS và tái sắp xếp FOS như u nguyên bào xương. Điều này đặt ra câu hỏi rằng u nguyên bào xi măng là một u răng độc lập hay là một u xương đơn thuần nằm trong nhóm u xương dạng xương và u nguyên bào xương.

U xơ sinh xi măng – xương (Cemento-ossifying fibroma - COF) lần đầu được phân loại trong nhóm u trung mô của răng năm 2017 nhưng được bàn luận với các u xơ sinh xương khác trong mục tổn thương xơ-xương.⁷ COF là tổn thương xơ xương do răng lành tính.

U nhầy do răng (Odontogenic myxoma - OM) có một số cập nhật trong cơ chế bệnh sinh, cho thấy có sự hoạt hóa con đường MAPK/ERK và ức chế con đường này có thể giảm sự phát triển của u. Giống như bản

phân loại trước đó, chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của OM là nhú răng trong phát triển răng bình thường hoặc bao răng bình thường/tăng sản bao răng.

2.4. Các u răng ác tính

Không có nhiều sự khác biệt về phân loại và đặc điểm mô bệnh học của u răng ác tính trong 2 lần phân loại gần nhất.

UTBM do răng xơ cứng (Sclerosing odontogenic carcinoma - SOC) là UTBM răng rất hiếm, được thêm vào từ phân loại năm 2017.⁷ Do tính hiếm, nên không có cập nhật về bệnh học phân tử của u trong phân loại mới. Tuy nhiên, định nghĩa bổ sung thêm SOC không có khả năng di căn. U gồm các tế bào hiền hòa, đặc trưng bởi mô đệm xơ hóa và xâm nhập tiến triển tại chỗ.⁴

UTBM nguyên bào men (Ameloblastic carcinoma) có sự thay đổi về định nghĩa so với phân loại trước đó, được chấp nhận và mô tả như một phiên bản ác tính của u nguyên bào men.⁴ Hiện nay, u được coi là UTBM do răng nguyên phát, có đặc điểm mô bệnh học gọi lại u nguyên bào men. Sự hoạt hóa BRAF p.V600E phổ biến nhất trong u nguyên bào men thông thường cũng gặp trong UTBM nguyên bào men, nhưng chưa có giá trị chẩn đoán xác định.

UTBM tế bào sáng do răng (Clear cell odontogenic carcinoma) không có thay đổi đáng kể so với phân loại trước đó. Trên 80% trường hợp có sự chuyển vị liên quan đến EWSR1 vào ATF1, một cơ chế bệnh sinh phổ biến, tương tự với UTBM tế bào sáng kính hóa (Hyalinizing clear cell carcinoma). Chẩn đoán phân biệt rất rộng, bao gồm tất cả các u giàu tế bào sáng của u do răng, u tuyến nước bọt và u di căn, đặc biệt là UTBM tế bào thận. Chẩn đoán phân biệt có thể cần tới hóa mô miễn dịch hoặc sinh học phân tử trong các trường hợp khó.

UTBM tế bào bóng ma do răng (*Ghost cell odontogenic carcinoma*) có ít cập nhật về phương diện sinh học phân tử do tính hiếm của u. Một trường hợp có đột biến CTNNB1 (β -catenin) được bổ sung, trong khi đặc điểm phân tử trước đó của u bao gồm những thay đổi trong con đường tín hiệu SHH và một đột biến APC mới.

UTBM trong xương nguyên phát, NOS (*Primary intraosseous carcinoma-NOS*) thường là UTBM vảy, biệt hóa vừa. Một tổng quan hệ thống gần đây cho thấy phần lớn u phát triển từ nang răng, thường là nang sót và nang chân răng. Chẩn đoán được đặt ra sau khi loại trừ các u do răng ác tính khác, u tuyến nước bọt trong xương, tổn thương di căn, và UTBM của các cấu trúc khác xâm lấn xương.

Carcinosarcoma do răng (*Odontogenic carcinosarcoma*) là u răng ác tính cực kỳ hiếm gặp, mang cả thành phần biểu mô và trung mô ác tính. Bất kỳ biến đổi dạng sarcoma nào trong UTBM do răng cũng cần được đánh giá cẩn thận, tránh chẩn đoán nhầm với UTBM do răng tế bào hình thoi.

Sarcoma do răng (*Odontogenic sarcoma*) là một nhóm các u răng ác tính, sarcoma xơ nguyên bào men (*Ameloblastic fibrosarcoma*), sarcoma xơ ngà nguyên bào men (*Ameloblastic fibrodentinosarcoma*), sarcoma xơ - răng nguyên bào men (*Ameloblastic fibro-odontosarcoma*). Ít nhất 24% sarcoma xơ nguyên bào men phát triển trên u xơ nguyên bào men lành tính hoặc u xơ nguyên bào men tái phát. 10% trường hợp u sản xuất ngà răng/chất dạng ngà, có/không có chất nền men/dạng men, tương ứng với sarcoma xơ ngà nguyên bào men và sarcoma xơ răng nguyên bào men.⁴

Trong phân loại WHO 2022, UTBM do răng có dạng ngà không được phân loại là

một tổn thương riêng, nhưng thường xuyên được nhắc đến trong chẩn đoán phân biệt với các u do răng khác. Vị trí của u trong phân loại vẫn còn gây tranh cãi và cần được làm rõ.

III. CÁC NANG XƯƠNG HÀM

Trong phân loại năm 2017, nang xương hàm được phân thành 2 nhóm chính: nang răng có nguồn gốc viêm và nang phát triển do răng/không do răng.⁷ Hiện nay, trong phân loại 2022, thuật ngữ nang xương hàm được sử dụng mà không có bất kỳ sự chia nhỏ nào. Tuy nhiên, trong bài báo này, nang xương hàm vẫn được bàn luận dưới các nhóm nhỏ là nang răng do viêm, nang răng phát triển và các nang xương hàm khác để nhấn mạnh nguồn gốc.

3.1. Nang răng do viêm

Nang chân răng (*Radicular cyst*) là nang răng phổ biến nhất, chiếm khoảng 60% toàn bộ nang răng. Nang chân răng phát triển thứ phát từ viêm quanh chân răng do tiêu răng. Nang sót được coi là dưới tip của nang chân răng, là nang chân răng còn sót lại khi nhổ bỏ chiếc răng. Thuật ngữ nang bên chân răng (*Lateral radicular cyst*) trong phân loại 2017 đã bị loại bỏ, thay vào đó là nang chân răng có thể nằm ở mặt bên của chân răng, liên quan với ống chân răng.^{4,7}

Nang bên răng viêm (*Inflammatory collateral cysts*) không có thay đổi lớn, vẫn có 2 dưới tip là nang bên chân răng (*Paradental cyst*) và nang chẻ chân răng (*Mandibular buccal bifurcation cyst*). Đặc điểm vi thể không đặc trưng và không thể phân biệt với nang chân răng.

3.2. Nang răng phát triển

Nang lợi (*Gingival cyst - gồm tip người lớn và trẻ sơ sinh*), nang thân răng (*Dentigerous cyst*), nang sừng hoàn toàn do

răng (Orthokeratinized odontogenic cyst), nang bên quanh răng (Lateral periodontal cyst) và nang do răng dạng chùm (Botryoid odontogenic cyst) được giữ nguyên trong phân loại 2022, và cập nhật thêm bệnh học phân tử.

Nang do răng calci hóa (Calcifying odontogenic cyst - COC) có sự thay đổi quan trọng trong định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán. Khái niệm “biểu mô giống u nguyên bào men” trong phân loại 2017 bị loại bỏ, COC hiện nay được định nghĩa là “một nang răng phát triển, đặc trưng bởi tế bào bóng ma thường bị calci hóa”. Phần lớn COC có biểu mô giống u nguyên bào men. Các đột biến của gen CTNNB1 mã hóa β -catenin cũng được bổ sung thêm vào cơ chế bệnh sinh COC.⁴

Nang tuyến do răng (Glandular odontogenic cyst - GOC) cũng có một vài thay đổi so với phân loại thứ 4 về tiêu chuẩn chẩn đoán. Phân loại mới nhấn mạnh rằng không phải tất cả các đặc điểm mô bệnh học và tiêu chuẩn gợi ý đều có trong mọi trường hợp, nhưng càng nhiều tiêu chuẩn xuất hiện, khả năng chính xác càng cao.⁴ Trong số những đặc điểm đó, tiêu chuẩn cơ bản là biểu mô có độ dày đa dạng và tế bào hobnail. Tế bào hobnail được tìm thấy trong đại đa số trường hợp, dường như là đặc điểm đặc trưng nhất. Chẩn đoán phân biệt của GOC bao gồm UTBM dạng biểu bì nhầy trong xương. Sự tái tổ hợp MAML2 trong UTBM dạng biểu bì nhầy trong xương là tiêu chí quan trọng để phân biệt 2 tổn thương này.

Nang sừng do răng (Odontogenic keratocyst- OKC) là nang răng được nghiên cứu nhiều nhất do tỉ lệ tái phát cao, biểu hiện tiến triển trên lâm sàng và có liên quan tới Hội chứng UTBM tế bào đáy dạng nơ-vi. Trong phiên bản năm 2022, OKC tiếp tục

nằm trong phân loại nang xương hàm với phần mô tả dài nhất. Có nhiều y văn mô tả đặc điểm phân tử OKC, thường thấy đột biến gen ức chế khối u PTCH 1, hiếm khi là gen PTCH2 và SUNU.

Những đột biến này đưa đến những tranh luận OKC là nang hay u nang. Năm 2005, OKC được thay đổi định nghĩa thành u nang, và là một u nang sừng do răng (Keratocystic odontogenic tumor). Năm 2017, tổn thương được phân loại trong nhóm nang¹ và tiếp tục được giữ nguyên trong phân loại 2022, nhưng tranh luận vẫn còn tiếp diễn.

3.3. Các nang xương hàm khác

Nang phẫu thuật (Surgical ciliated cyst) là một nang không do răng, lợp bởi biểu mô hô hấp. Nang là hậu quả của chấn thương, làm cây ghép biểu mô mũi xoang. Nang phẫu thuật không phải là một tổn thương mới, nhưng lần đầu xuất hiện trong phân loại. Nang phẫu thuật xương hàm trên, nang hàm trên sau phẫu thuật hoặc nang cây ghép là những thuật ngữ khác được sử dụng. Nang thường gặp ở độ tuổi 50-60 và không có ưu thế về giới tính. Như trong định nghĩa đã chỉ ra, nang hiếm gặp ở xương hàm dưới, thường gặp ở vùng răng sau xương hàm trên, nguyên nhân là cây ghép biểu mô mũi xoang thông qua dụng cụ hoặc do nâng mũi bằng xương/sụn mũi. Về mặt mô bệnh học, nang được phủ bởi biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển, thường gặp tế bào chế nhầy. Tiền sử phẫu thuật là tiêu chuẩn cơ bản để chẩn đoán. Điều trị bằng cách nạo vét, nang hiếm khi tái phát.

Nang ống mũi khẩu cái (Nasopalatine duct cyst) là nang không do răng phổ biến nhất của xương hàm (chiếm khoảng 80%). Thành nang phủ bởi biểu mô vảy không sừng

hóa hoặc biểu mô hô hấp với tỷ lệ khác nhau, rải rác có ổ tế bào biến đổi vuông, trụ, hoặc có lông chuyển. Bó mạch thần kinh thường thấy trong thành nang, là một tiêu chuẩn mong đợi.⁴

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vered M, Wright JM.** Update from the 5th Edition of the World Health Organization classification of head and neck tumors: odontogenic and maxillofacial bone tumours. *Head Neck Pathol.* 2022;16:63-75.
2. **Mosqueda-Taylor A, Carlos-Bregni R, Ledesma-Montes C, Fillipi RZ, de Almeida OP, Vargas PA.** Calcifying epithelial odontogenic tumor-like areas are common findings in adenomatoid odontogenic tumors and not a specific entity. *Oral Oncol.* 2005;41:214-5.
3. **Coura BP, Bernardes VF, de Sousa SF, França JA, Pereira NB, Pontes HAR, Batista AC, da Cruz Perez DE, Albuquerque Junior RLC, de Souza LB, Martins MD, Diniz MG, Gomez RS, Gomes CC.** KRAS mutations drive adenomatoid odontogenic tumor and are independent of clinicopathological features. *Mod Pathol.* 2019;32:799-806.
4. **WHO Classification of Tumours Editorial Board.** Head and neck tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9).
5. **Heikinheimo K, Huhtala JM, Thiel A, Kurppa KJ, Heikinheimo H, Kovac M, Kragelund C, Warfvinge G, Dawson H, Elenius K, Ristimäki A, Baumhoer D, Morgan PR.** The mutational profile of unicystic ameloblastoma. *J Dent Res.* 2019;98:54-60.
6. **Loyola AM, Cardoso SV, de Faria PR, Servato JP, Eisenberg AL, Dias FL, Thavaraj S, Gomes CC, Gomez RS.** Adenoid ameloblastoma: Clinicopathologic description of five cases and systematic review of the current knowledge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120:368-77.
7. **Odontogenic and maxillofacial bone tumours.** WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. 205-60
8. **Coura BP, Bernardes VF, de Sousa SF, Diniz MG, Moreira RG, de Andrade BAB, Románach MJ, Pontes HAR, Gomez RS, Odell EW, Gomes CC.** Targeted next-generation sequencing and allelespecific quantitative PCR of laser capture microdissected samples uncover molecular differences in mixed odontogenic tumors. *J Mol Diagn.* 2020;22:1393-9.

ĐỐI CHIẾU ĐẶC ĐIỂM CÁC NHÂN GIÁP CÓ KẾT QUẢ SIÊU ÂM TIRADS 3, TIRADS 4 VỚI KẾT QUẢ TẾ BÀO HỌC VÀ MÔ BỆNH HỌC

Dương Thị Thúy Vy¹, Lưu Đức Tùng², Phạm Văn Hùng¹,
Vũ Thị Phương Thảo¹, Phạm Thị Như Diễm², Đoàn Thị Phương Thảo^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhân giáp là một tổn thương thường gặp trên lâm sàng. Phân loại TIRADS giúp đánh giá nguy cơ ác tính của nhân giáp. Tuy nhiên phân loại TIRADS 3 không rõ ràng về độ lành tính – ác tính. Bên cạnh đó phân loại TIRADS 4 gồm 3 nhóm có điểm là 4, 5 và 6 nên cũng có sự phân hóa lành tính – ác tính trong nhóm.

Mục tiêu: Đánh giá lại độ nhạy, độ đặc hiệu của TIRADS 3 và TIRADS 4 trong việc chẩn đoán các nhân giáp theo phân loại Bethesda 2017.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, chọn mẫu có chủ đích các nhân giáp có kết quả siêu âm là TIRADS 3, TIRADS 4, và có kết quả tế bào học theo phân loại Bethesda 2017, kết quả mô bệnh học nếu được phẫu thuật từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020.

Kết quả: Nghiên cứu cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phân loại TIRADS 3, TIRADS 4 và kết quả tế bào học theo phân loại Bethesda 2017 ($p = 0,012$ với khoảng tin cậy

95%). Trong đó, TIRADS 3 có độ nhạy 13,3%, độ đặc hiệu 53,3%, giá trị tiên đoán dương 3% và giá trị tiên đoán âm 84,9% trong chẩn đoán nhân giáp có nguy cơ ác tính (kết quả tế bào học thuộc nhóm V, nhóm VI). Tương ứng, TIRADS 4 có độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 46,7%, giá trị tiên đoán dương 15,11% và giá trị tiên đoán âm 96,7%.

Kết luận: Nên thực hiện chọc hút tế bào bằng kim nhỏ với các nhân giáp TIRADS 4 (độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 46,7%) để phát hiện các nhân giáp có nguy cơ ác tính. Đối với nhân giáp TIRADS 3, việc thực hiện chọc hút tế bào bằng kim nhỏ nên được cân nhắc và chỉ định tùy thuộc đặc điểm hình ảnh học như kích thước, vi vôi hóa, tăng sinh mạch máu,... nhằm không bỏ sót nhân ác tính mà vẫn giảm tối thiểu can thiệp xâm lấn.

Từ khóa: TIRADS 3, TIRADS 4, phân loại tế bào học tuyến giáp theo hệ thống Bethesda.

SUMMARY

CORRELATION OF ULTRASOUND RESULTS OF TIRADS 3, TIRADS 4 WITH CYTOLOGY – HISTOPATHOLOGY ON THYROID NODULES

Background: Thyroid nodules are common in clinical practice. The TIRADS classification helps to evaluate the thyroid nodule. However, the risk of malignancy in TIRADS 3 group is not clear. The TIRADS 4 group includes 3 subgroups with scores of 4, 5 and 6, so there is also a benign - malignant division in the group.

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

²Bộ môn Mô phân giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Đức Tùng

Email: luuductung1996@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2022

Ngày duyệt bài 24.10.2022

Objectives: Re-evaluate the sensitivity and specificity of TIRADS 3 and TIRADS 4 in the diagnosis of thyroid nodules according to the 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytology.

Subjects and Methods: Descriptive cross-sectional study, purposeful selection of thyroid nodules with ultrasound results of TIRADS 3, TIRADS 4, and cytology results according to the 2017 Bethesda system and histopathological results (operated from January 2020 to December 2020).

Results: The study showed a statistically significant correlation between the TIRADS 3, TIRADS 4 group and the cytology results according to the 2017 Bethesda system (p-value = 0.012, 95% confidence interval). In which, TIRADS 3 has a sensitivity of 13.3%, a specificity of 53.3%, a positive predictive value of 3% and a negative predictive value of 84.9% in diagnosing malignant thyroid nodules (group V, group VI of cytological results). Correspondingly, TIRADS 4 had a sensitivity of 86.7%, a specificity of 46.7%, a positive predictive value of 15.11% and a negative predictive value of 96.7%.

Conclusions: Fine needle aspiration cytology should be performed with TIRADS 4 thyroid nodules (sensitivity 86.7%, specificity 46.7%) to detect thyroid nodules at risk of malignancy. For thyroid nodules TIRADS 3, performing fine needle aspiration cytology should be considered and indicated depending on the imaging features such as size, microcalcifications, vascular proliferation, etc. That avoids missing malignant thyroid nodules and minimizing invasive procedures.

Keywords: TIRADS 3, TIRADS 4, the 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư tuyến giáp đứng thứ 9 trong các loại ung thư trên thế giới và đứng thứ 10 trong các loại ung thư ở Việt Nam [5],[7]. Tuy nhiên, nhân giáp là một tổn thương thường gặp trên lâm sàng. Các nhân giáp có thể sờ thấy được trong 5% dân số và tỉ lệ ung thư chỉ chiếm khoảng 0,5 - 1%.

Hầu hết các nhân giáp không có triệu chứng và được phát hiện tình cờ. Các bác sĩ siêu âm cổ gắng định tính các đặc điểm hình ảnh học của nhân tuyến giáp để có sự thống nhất chung trong việc đánh giá khả năng lành – ác của nhân giáp từ đó đưa ra phân loại TIRADS giúp đánh giá nguy cơ ác tính của nhân giáp [8]. Bên cạnh đó, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) đóng vai trò thiết yếu trong quyết định điều trị, giúp xác định tính cần thiết của phẫu thuật, nhằm hạn chế phẫu thuật không cần thiết cho bệnh nhân có các nhân giáp lành tính và can thiệp kịp thời cho các nhân giáp ác tính [2].

Trong phân loại TIRADS 2017, TIRADS 1 và TIRADS 2 có nguy cơ ác tính thấp, ngược lại TIRADS 5 tương ứng với nguy cơ ác tính cao [4],[8]. Tuy nhiên phân loại TIRADS 3 không rõ ràng về độ lành tính – ác tính. Bên cạnh đó phân loại TIRADS 4 gồm 3 nhóm có điểm là 4, 5 và 6 nên cũng có sự phân hóa lành tính – ác tính trong nhóm. Nghiên cứu này với mục tiêu đối chiếu đặc điểm các nhân giáp có kết quả siêu âm tuyến giáp TIRADS 3, TIRADS 4 được phẫu thuật và đánh giá lại độ nhạy, độ đặc hiệu của TIRADS 3 và TIRADS 4 trong việc chẩn đoán các nhân giáp có nguy cơ ác tính (nhóm V, VI theo phân loại Bethesda 2017). Điều này giúp hướng dẫn chỉ định FNA trên các nhân giáp có nguy cơ ác tính phù hợp nhằm

giảm các thủ thuật xâm lấn nhưng không bỏ sót chẩn đoán.

Trên thế giới hiện có các nghiên cứu cho thấy việc phân loại TIRADS giúp lựa chọn chính xác các nhân tuyến giáp cần FNA. Ở Việt Nam, siêu âm đánh giá các đặc điểm hình ảnh theo phân loại TIRADS đang được thực hiện, mặc dù đã có một số báo cáo về đặc điểm hình ảnh siêu âm, phân loại TIRADS và mối liên quan với phân loại mô bệnh học của ung thư tuyến giáp nhưng mối liên quan hình ảnh học của các tổn thương TIRADS 3, TIRADS 4 với tế bào học – mô bệnh học của nhân giáp vẫn còn rất ít [1],[3],[4],[6].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Các nhân giáp được chẩn đoán là TIRADS 3, TIRADS 4 có kết quả tế bào học theo phân loại Bethesda 2017 và kết quả mô bệnh học nếu được phẫu thuật. Các mẫu được thu thập tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020. 152 trường hợp nhân tuyến giáp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được thu thập, trong đó có 18 nhân giáp có kết quả mô bệnh học.

Xác định biến số: Các biến số lâm sàng (tuổi, giới), biến số kết quả siêu âm theo

phân loại TIRADS 2017, biến số kết quả tế bào học theo hệ thống phân loại Bethesda 2017, biến số phẫu thuật có kết quả mô bệnh học.

Phương pháp nghiên cứu: Chọn mẫu không xác suất, lấy mẫu liên tục hàng loạt ca thỏa điều kiện, tiêu chí chọn mẫu. Tra cứu hồ sơ các nhân giáp được chẩn đoán TIRADS 3 và TIRADS 4 theo siêu âm. Lấy kết quả tế bào học theo hệ thống phân loại Bethesda 2017. Tuy nhiên các nhân giáp không bắt buộc phải có mẫu mô bệnh học, đối với các nhân giáp có kết quả mô bệnh học thu thập thông tin kết quả. Sau đó phân tích các nhân giáp được thu thập thông tin.

Các số liệu sau khi đánh giá được thu thập, xử lý bằng phần mềm StataMP 14 và Microsoft Excel.

Đạo đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Mã số: 20239 – ĐHYD, ngày 25/05/2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

152 nhân giáp đánh giá và ghi nhận kết quả cho thấy nhân giáp gặp chủ yếu ở nữ (chiếm 86%) và độ tuổi trung bình là $50,34 \pm 12,71$ tuổi. Kết quả cho thấy có mối liên quan giữa phân loại TIRADS 3, TIRADS 4 và chẩn đoán tế bào học với $p = 0,012$ và $KTC\ 95\% = 1,21 \pm (1,04 - 1,4)$ (Bảng 1).

Bảng 1: Mối liên quan giữa phân loại TIRADS 3 và TIRADS 4 và chẩn đoán tế bào học theo Bethesda 2017

Kết quả siêu âm	Chẩn đoán tế bào học												P	PR (độ tin cậy 95%)
	Nhóm I		Nhóm II		Nhóm III		Nhóm IV		Nhóm V		Nhóm VI			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
TIRADS 3	6	9,1	54	81,8	0	0	4	6,1	2	3,0	0	0	0,012	1,21 (1,04-1,4)
TIRADS 4	14	16,3	47	54,7	6	6,98	6	7,0	8	9,3	5	5,8		

Từ đó, đối với các nhân giáp tiềm năng ác tính cao như nhóm V và nhóm VI thì TIRADS 3 có độ nhạy 13,3%, độ đặc hiệu 53,3%, giá trị tiên đoán dương 3%, giá trị tiên đoán âm 84,9%. Còn TIRADS 4 có độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 46,7%, giá trị tiên đoán dương 15,11%, giá trị tiên đoán âm 96,7%.

Trong 152 nhân tuyến giáp, chỉ có 18 nhân giáp (11,9%) được phẫu thuật. Trong đó, nhân giáp TIRADS 4 được phẫu thuật là 9,9% với tỉ lệ ác tính là 8,6%, còn TIRADS 3 được phẫu thuật là 2% với có tỉ lệ ác tính là 0,7%. (Bảng 2).

Bảng 2: Mô tả phân loại TIRADS với chẩn đoán mô bệnh học

	Lành tính		Ác tính		Không phẫu thuật		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TIRADS 3	2	1,3	1	0,7	63	41,4	66	43,4
TIRADS 4	2	1,3	13	8,6	71	46,7	86	56,4
Tổng	4	2,6	14	9,3	134	88,1	152	100

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự phân bố nhân giáp ở nữ (86,18%) nhiều hơn nam (13,82%) cũng tương tự như các nghiên cứu của tác giả Triệu Thị Hoàng Lâm, Delfim R.L.C. và cộng sự, Glenn M. và cộng sự. Bên cạnh đó, các nhân giáp thường gặp ở người trung niên với tuổi trung bình $50,34 \pm 12,71$ tuổi cũng tương tự các nghiên cứu của tác giả Triệu Thị Hoàng Lâm, Delfim R.L.C. và cộng sự, Glenn M. và cộng sự [1],[3],[4].

Kết quả cho thấy có mối liên quan giữa phân loại TIRADS 3, TIRADS 4 và chẩn đoán tế bào học ($p = 0,012$, khoảng tin cậy 95% = $1,21 \pm (1,04 - 1,4)$). Các nhân giáp tiềm năng ác tính cao như nhóm V và nhóm VI thì TIRADS 3 có độ nhạy 13,3%, độ đặc hiệu 53,3%, giá trị tiên đoán dương 3%, giá trị tiên đoán âm 84,9%. TIRADS 3 có độ nhạy, độ đặc hiệu khá thấp để phát hiện các nhân giáp có nhóm V và VI. Còn TIRADS 4 có độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 46,7%, giá trị tiên đoán dương 15,11%, giá trị tiên đoán âm 96,7%. Cho thấy TIRADS 4 có độ nhạy khá cao để phát hiện các nhân giáp nhóm V, VI nhưng độ đặc hiệu cũng còn khá thấp.

Mặc dù số nhân giáp được phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học chiếm tỉ lệ không cao (11,9%), nhưng chúng tôi ghi nhận nhân giáp TIRADS 4 được phẫu thuật (9,9%) có tỉ lệ ác tính (8,6%) cao hơn so với TIRADS 3 được phẫu thuật (2%) có tỉ lệ ác tính là 0,7%. Vì vậy có thể thấy được ở nhóm TIRADS 4 việc thực hiện FNA có độ nhạy 86,7% tương đối khá cao để phát hiện các nhân giáp nguy cơ ác tính. Trong khi đó TIRADS 3 có độ nhạy chỉ có 13,3% là khá thấp. Vậy thì đối với nhân tuyến giáp TIRADS 3 cần làm rõ thêm chỉ định FNA cho từng đặc điểm hình ảnh học để không bị chỉ định thủ thuật xâm lấn quá mức mà không bỏ sót nhân giáp ác tính vì nghiên cứu của chúng tôi chưa làm rõ mối liên quan giữa các đặc điểm hình ảnh học của TIRADS 3 với tế bào học như kích thước, vi vôi hóa, tăng sinh mạch máu,...

V. KẾT LUẬN

Nên thực hiện chọc hút tế bào bằng kim nhỏ với các nhân giáp TIRADS 4 (độ nhạy 86,7%, độ đặc hiệu 46,7%) để phát hiện các nhân giáp có nguy cơ ác tính. Đối với nhân giáp TIRADS 3, việc thực hiện chọc hút tế

bào bằng kim nhỏ nên được cân nhắc và chỉ định tùy thuộc đặc điểm hình ảnh học như kích thước, vi vôi hóa, tăng sinh mạch máu,... nhằm không bỏ sót nhân ác tính mà vẫn giảm tối thiểu can thiệp xâm lấn.

VI. LỜI CẢM ƠN

Bài báo được hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 159/2020/HĐ-ĐHYD ngày 29/10/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Triệu Thị Hoàng Lâm** (2018). "Áp dụng hệ thống TIRADS trong chẩn đoán và mối liên quan với mô bệnh học trong ung thư tuyến giáp". Tạp chí Y học Việt Nam 2018 tháng 10 - số CĐ: Hội nghị khoa học Giải Phẫu Bệnh, tế bào học Việt Nam lần thứ 8.
2. **Cibas E.S., Ali S.Z.** (2009). "The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology". *Thyroid*, 19 (11), pp. 1159-1165.
3. **Delfim R.L.C., Veiga L.C.G.D., Vidal A.P.A., et al.** (2017). "Likelihood of malignancy in thyroid nodules according to a proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) classification merging suspicious and benign ultrasound features". *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61, pp. 211-221.
4. **Glenn M., Raul B., Rocio V., et al.** (2018). "Assessment of Malignancy Risk in Thyroid Nodules Using a Practical Ultrasound Predictor Model: "Alpha Score"". *Open Journal of Radiology*, 8 (04), pp. 191.
5. **Heilo A., Sigstad E., Groeholt K.** (2010). "Atlas of thyroid lesions". Springer Science & Business Media.
6. **Horvath E., Silva C.F., Majlis S., et al.** (2017). "Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules". *European radiology*, 27 (6), pp. 2619-2628.
7. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al.** (2021). "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), pp. 209-249.
8. **Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., et al.** (2017). "ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee". *Journal of the American college of radiology*, 14 (5), pp. 587-595.

KHẢO SÁT TỈ LỆ CÁC TỔN THƯƠNG TIRADS 3, TIRADS 4 TRÊN SIÊU ÂM ĐƯỢC CHỌC HÚT TẾ BÀO BẰNG KIM NHỎ VÀ PHẪU THUẬT

Lưu Đức Tùng², Dương Thị Thúy Vy^{1,2}, Phạm Văn Hùng¹,
Vũ Thị Phương Thảo¹, Phạm Thị Như Diễm², Đoàn Thị Phương Thảo^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ đóng vai trò thiết yếu trong đánh giá nhân tuyến giáp. Tỉ lệ chỉ định chọc hút tế bào bằng kim nhỏ ở các tổn thương TIRADS 3 và TIRADS 4 và tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật như thế nào?

Mục tiêu: nghiên cứu này với mục đích xác định tỉ lệ giữa TIRADS 3 và TIRADS 4 được làm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ cũng như xác định tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật và tỉ lệ nhân giáp ác tính thực sự trên mô bệnh học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, chọn mẫu có chủ đích các nhân giáp được chẩn đoán là TIRADS 3, TIRADS 4 có kết quả tế bào học theo phân loại Bethesda 2017 và kết quả mô bệnh học nếu được phẫu thuật từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương nhân giáp TIRADS 4 được làm chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (56,58%) cao hơn TIRADS 3 (43,43%). Trong đó, nhóm II theo phân loại Bethesda chiếm đa số (66,45%). Trong 152 nhân giáp có 18 nhân giáp được phẫu thuật (chiếm 11,9%). Trong đó, có 14 nhân giáp (9,3%) ác

tính trên mô bệnh học và carcinôm tuyến giáp dạng nhú chiếm 92,86%.

Kết luận: TIRADS 3 được làm FNA khá cao khi so sánh với nhóm TIRADS 4 được làm FNA. Phần lớn là các tổn thương lành tính theo phân loại Bethesda. 11,9% nhân giáp được phẫu thuật nhưng chỉ có 9,3% nhân giáp là ác tính trên kết quả mô bệnh học với chẩn đoán chủ yếu là carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

Từ khóa: TIRADS 3, TIRADS 4, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, nhân giáp.

SUMMARY

SURVEY THE RATIO OF TIRADS 3, TIRADS 4 LESIONS ON ULTRASOUND PERFORMED FINE NEEDLE ASPIRATION AND SURGERY

Background: Fine needle aspiration plays an essential role in the evaluation of thyroid nodules. What is the rate of indication for fine needle aspiration in TIRADS 3 and TIRADS 4 lesions and the percentage of patients undergoing surgery?

Objectives: This study aims to determine the ratio between TIRADS 3 and TIRADS 4 undergoing fine needle aspiration as well as to determine the proportion of patients undergoing surgery and the rate of true malignant thyroid nodules on histopathology.

Subjects and Methods: Descriptive cross-sectional study, purposeful selection of thyroid nodules diagnosed as TIRADS 3, TIRADS 4 with cytological results classified according to the 2017 Bethesda classification and

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

²Bộ môn Mô phân giải – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Thúy Vy

Email: vy.dtt@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 18.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 29.09.2022

Ngày duyệt bài 22.10.2022

histopathological results if operated from January 1/ 2020 to December 2020.

Results: The proportion of patients with TIRADS 4 thyroid nodules undergoing fine needle aspiration (56.58%) was higher than TIRADS 3 (43.43%). Group II according to the Bethesda classification accounted for the majority (66.45%). In 152 thyroid nodules, 18 thyroid nodules were operated on (accounting for 11.9%). In which, there are 14 malignant thyroid nodules (9.3%) on histopathological diagnosis and papillary thyroid carcinoma accounted for 92.86%.

Conclusions: TIRADS 3 undergoing fine needle aspiration was quite high when compared with the group of TIRADS 4 undergoing fine needle aspiration. Most are benign lesions according to the Bethesda classification. 11.9% of thyroid nodules were operated but only 9.3% of thyroid nodules were malignant on histopathological diagnosis with the predominant diagnosis of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: TIRADS 3, TIRADS 4, fine needle aspiration, thyroid nodules.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhân tuyến giáp là một dạng phổ biến trên lâm sàng. Các nhân tuyến giáp sờ thấy được chiếm tỉ lệ 5% và ung thư tuyến giáp khoảng 0,5 - 1%. Theo Globocan 2020, Ung thư tuyến giáp đứng thứ 9 trong các loại ung thư trên thế giới và đứng thứ 10 trong các loại ung thư ở Việt Nam [5],[7]. Vậy nhân tuyến giáp thường gặp nhưng tỉ lệ ác tính tương đối thấp.

Khi đánh giá một nhân tuyến giáp dựa theo các đặc điểm hình ảnh theo phân loại TIRADS [8]. Trong khi đó chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) đóng vai trò thiết yếu trong đánh giá nhân tuyến giáp như làm giảm phẫu thuật không cần thiết cho bệnh nhân có

các nhân tuyến giáp lành tính và can thiệp kịp thời cho các nhân tuyến giáp ác tính [2].

Các đặc điểm siêu âm trong phân loại TIRADS 2017 có TIRADS 1 và TIRADS 2 rất rõ là không ác tính, còn TIRADS 5 ghi nhận độ ác tính rất cao để chẩn đoán [4],[8]. Phân loại TIRADS 3 có thể không rõ ràng về độ lành – ác. Đối với phân loại TIRADS 4 có điểm là 4, 5 và 6 điểm nên sự phân hóa lành – ác nhiều. Chính vì phân loại TIRADS 3, TIRADS 4 ảnh hưởng nhiều đến nhà thực hành lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để đánh giá xác định tỉ lệ giữa TIRADS 3 và TIRADS 4 được làm FNA cũng như xác định tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật và tỉ lệ nhân giáp ác tính thực sự trên mô bệnh học tại Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Trên thế giới, các nghiên cứu ghi nhận phân loại TIRADS lựa chọn chính xác các nhân tuyến giáp cần FNA. Ở Việt Nam, siêu âm đánh giá dựa vào các đặc điểm hình ảnh theo phân loại TIRADS đang được thực hiện, mặc dù đã có một số báo cáo về khảo sát đặc điểm hình ảnh siêu âm, phân loại TIRADS và mối liên quan với phân loại mô bệnh học của ung thư tuyến giáp nhưng mối liên quan hình ảnh học của các tổn thương TIRADS 3, TIRADS 4 với tế bào học – mô bệnh học của nhân tuyến giáp vẫn còn ít số liệu báo cáo[1],[3],[4],[6].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Các nhân giáp được chẩn đoán là TIRADS 3, TIRADS 4 có kết quả tế bào học theo phân loại Bethesda 2017 và kết quả mô bệnh học nếu được phẫu thuật. Các mẫu được thu thập tại Khoa Giải phẫu bệnh –

Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2020. 152 trường hợp nhân tuyến giáp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được thu thập, trong đó có 18 nhân giáp có kết quả mô bệnh học.

Xác định biến số: Biến số kết quả siêu âm theo phân loại TIRADS 2017, biến số kết quả tế bào học theo hệ thống phân loại Bethesda 2017, biến số kết quả mô bệnh học.

Phương pháp nghiên cứu: Chọn mẫu không xác suất, lấy mẫu liên tục hàng loạt ca thỏa điều kiện. Tra cứu hồ sơ các nhân giáp được chẩn đoán TIRADS 3 và TIRADS 4 theo siêu âm. Lấy kết quả tế bào học theo hệ thống phân loại Bethesda 2017. Tuy nhiên các nhân giáp không bắt buộc phải có mẫu mô bệnh học, đối với các nhân giáp có kết quả mô bệnh học thu thập thông tin các kết quả. Sau đó phân tích các nhân giáp được thu thập thông tin.

Các số liệu sau khi đánh giá được thu thập, xử lý bằng phần mềm StataMP 14 và Microsoft Excel.

Đạo đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. Mã số: 20239 – ĐHYD, ngày 25/05/2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương nhân giáp TIRADS 4 được làm FNA (56,58%) cao hơn TIRADS 3 (43,43%) (Bảng 1). Sự phân bố kết quả tế bào học cao nhất là nhóm II (66,45%), tiếp theo lần lượt là nhóm I (13,16%), nhóm IV (6,58%) và nhóm V (6,58%), nhóm III (3,95%), nhóm VI (3,29%) (Bảng 2). Trong 152 nhân giáp có 18 nhân giáp được phẫu thuật (chiếm 11,9%) và có kết quả mô bệnh học. Trong đó, có 14 nhân giáp ác tính trên mô bệnh học (9,3%) và loại mô học chủ yếu là carcinôm tuyến giáp dạng nhú (92,86%) (Bảng 3). TIRADS 3 có 1 nhân giáp ác tính với chẩn đoán là carcinôm tuyến giáp dạng nhú còn TIRADS 4 có 12 nhân giáp giáp là carcinôm tuyến giáp dạng nhú và 1 nhân giáp là nhóm carcinôm khác (Bảng 4).

Bảng 1: Tỷ lệ giữa bệnh nhân có tổn thương TIRADS 3 và TIRADS 4 được làm FNA

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
TIRADS 3	66	43,42
TIRADS 4	86	56,58

Bảng 2: Sự phân bố kết quả theo phân loại Bethesda 2017

	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm I	20	13,16
Nhóm II	101	66,45
Nhóm III	6	3,95
Nhóm IV	10	6,58
Nhóm V	10	6,58
Nhóm VI	5	3,29

Bảng 3: Chẩn đoán mô bệnh học của các nhân tuyến giáp ác tính được phẫu thuật

	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Carcinôm tuyến giáp dạng nhú	13	92,86
Nhóm carcinôm khác	1	7,14

Bảng 4: Phân bố loại mô bệnh học của các nhân giáp có kết quả mô bệnh học ở các nhóm TIRADS 3 và TIRADS 4

	Carcinôm tuyến giáp dạng nhú		Nhóm carcinôm khác	
	n	%	n	%
TIRADS 3	1	100	0	0
TIRADS 4	12	92,31	1	7,39

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 43,42% là TIRADS 3 và 56,58% là TIRADS 4 có khác biệt so các nghiên cứu của tác giả: Triệu Thị Hoàng Lâm và cộng sự có TIRADS 2 chiếm 1,9%, TIRADS 3 chiếm 9,4%, TIRADS 4 chiếm 66,1%, TIRADS 5 chiếm 22,6%, Nghiên cứu của Horvath E. và cộng sự có TIRADS 3 chiếm 11% và TIRADS 4 chiếm 48% do kỹ thuật chọn mẫu của chúng dựa trên những bệnh nhân có kết quả siêu âm là TIRADS 3 và TIRADS 4 được làm FNA và không bắt buộc phải phẫu thuật để có kết quả mô bệnh học, trong khi đó các 2 nghiên cứu trên chọn mẫu bệnh nhân được phẫu thuật và có kết quả siêu âm [1],[6]. Tuy nhiên, có thể thấy nhóm bệnh nhân TIRADS 3 được làm FNA (43,42%) cũng khá cao khi so sánh với nhóm TIRADS 4 được làm FNA (56,58%).

11,9% nhân giáp được phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học. Có 9,3% nhân giáp là ác tính trên kết quả mô bệnh học, tỉ lệ tương đối thấp tuy nhiên có khác biệt với các nghiên cứu của: Delfim R.L.C. và cộng sự có 16,7% nhân giáp ác tính trên các bệnh nhân có tế bào học nhóm II, V và VI, Glenn M. và cộng sự có tỉ lệ ác tính là 24% trên các nhóm tế bào học nhóm I, nhóm III, nhóm IV [3],[4]. Sự khác biệt này do kỹ thuật chọn

mẫu của chúng tôi lấy mẫu trên cả 6 nhóm tế bào học.

Trong các nhóm tế bào học theo phân loại Bethesda 2017, chúng tôi có nhóm II (66,45%) chiếm ưu thế tương tự nghiên cứu của Delfim R.L.C. và cộng sự [3]. Trong các nhân giáp có kết quả mô bệnh học ác tính cũng như trong từng tổn thương TIRADS 3 và TIRADS 4 thì carcinôm tuyến giáp dạng nhú đều chiếm ưu thế tương tự nghiên cứu của Triệu Thị Hoàng Lâm và cộng sự [1].

V. KẾT LUẬN

TIRADS 3 được làm FNA khá cao khi so sánh với nhóm TIRADS 4 được làm FNA. Phần lớn là các tổn thương lành tính theo phân loại Bethesda. 11,9% nhân giáp được phẫu thuật nhưng chỉ có 9,3% nhân giáp là ác tính trên kết quả mô bệnh học với chẩn đoán chủ yếu là carcinôm tuyến giáp dạng nhú.

VI. LỜI CẢM ƠN

Bài báo được hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 159/2020/HĐ-ĐHYD ngày 29/10/2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Triệu Thị Hoàng Lâm** (2018). "Áp dụng hệ thống TIRADS trong chẩn đoán và mối liên quan với mô bệnh học trong ung thư tuyến giáp". Tạp chí Y học Việt Nam 2018 tháng 10 - số CĐ: Hội nghị khoa học Giải Phẫu Bệnh, tế bào học Việt Nam lần thứ 8.
2. **Cibas E.S., Ali S.Z.** (2009). "The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology". *Thyroid*, 19 (11), pp. 1159-1165.
3. **Delfim R.L.C., Veiga L.C.G.D., Vidal A.P.A., et al.** (2017). "Likelihood of malignancy in thyroid nodules according to a proposed Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS) classification merging suspicious and benign ultrasound features". *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61, pp. 211-221.
4. **Glenn M., Raul B, Rocio V., et al.** (2018). "Assessment of Malignancy Risk in Thyroid Nodules Using a Practical Ultrasound Predictor Model: "Alpha Score"". *Open Journal of Radiology*, 8 (04), pp. 191.
5. **Heilo A., Sigstad E., Groeholt K.** (2010). "Atlas of thyroid lesions". Springer Science & Business Media.
6. **Horvath E., Silva C.F., Majlis S., et al.** (2017). "Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules". *European radiology*, 27 (6), pp. 2619-2628.
7. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al.** (2021). "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA: a cancer journal for clinicians*, 71 (3), pp. 209-249.
8. **Tessler F.N., Middleton W.D., Grant E.G., et al.** (2017). "ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee". *Journal of the American college of radiology*, 14 (5), pp. 587-595.

ĐỐI CHIẾU SỰ THẤM NHẬP LYMPHO BÀO TRONG U (TILS) VỚI MỨC ĐỘ BIỂU HIỆN CỦA CÁC DẤU ẤN ER, PR VÀ HER2 CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM NHẬP

Đoàn Thị Phương Thảo^{1,2}, Nguyễn Thị Hoàng An³,
Huỳnh Giang Châu⁴, Lưu Thị Thu Thảo², Nguyễn Vũ Thiện²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa tỷ lệ TILs trong ung thư vú (UTV) xâm nhập được đánh giá theo nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế 2014 với mức độ biểu hiện của các dấu ấn ER, PR và HER2.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 103 mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập đã được nhuộm ER, PR, HER2 và Ki67 tại Bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP.HCM từ 01/2020-12/2021. Đánh giá TILs theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế năm 2014, đồng thời ghi nhận tỷ lệ TILs ở điểm nóng, tỷ lệ TILs ở điểm lạnh và tỷ lệ TILs trung bình. Chúng tôi cũng khảo sát mối liên hệ giữa TILs trên lam H&E với các dấu ấn ER, PR và HER2.

Kết quả: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ TILs với mức độ biểu hiện của ER ($p<0,0005$) và PR ($p<0,01$); mối liên quan thuận giữa tỷ lệ TILs với mức độ biểu hiện của HER2 ($p<0,01$). Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận: TILs HER2 có mối liên

quan tương đối với TILs 2014 ($r=0,788$, $p<0,0001$), TILs điểm nóng ($r=0,795$, $p<0,0001$), TILs điểm lạnh ($r=0,729$, $p<0,0001$) và TILs trung bình ($R=0,790$, $p<0,0001$); còn TILs ER và TILs PR chưa ghi nhận mối liên quan ($r<0,5$, $p<0,0001$).

Kết luận: Tỷ lệ TILs có mối liên quan với mức độ biểu hiện của các dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) nhưng nên cẩn thận khi đánh giá tỷ lệ TILs của các dấu ấn HMMD dựa vào tỷ lệ TILs tương ứng trên lam H&E.

Từ khóa: Tỷ lệ TILs, ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập, phân loại phân tử UTV.

SUMMARY

RELATIONSHIP WITH THE TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILS) AND THE ER, PR, HER-2 EXPRESSION LEVELS IN INVASIVE BREAST CARCINOMA

Objective: To investigate the relationship between the rate of TILs in invasive breast cancer (IBC) following recommendations by the International TILs Working Group 2014 with the expression levels of markers ER, PR and HER2.

Subjects and methods: Retrospectively, 103 cases of IBC, from the Department of Embryology - Pathology, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City between 01/2020 and 12/2021, were stained with ER, PR, HER2, and Ki67. The evaluated TIL following recommendations by the International TILs Working Group 2014 s, and

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

²Đại học Y Dược TP.HCM

³Đại học Tây Nguyên

⁴Bệnh viện Hùng Vương, TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoàng An

Email: nthan@ttn.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 07.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

recorded the rate of TILs in hot spots, cold spots and average rates of TILs. We also investigated the relationship between TILs on H&E slides and markers ER, PR and HER2.

Results: Our study showed the opposite relationship between the rate of TILs and the expression level of ER ($p < 0,0005$) and PR ($p < 0,01$); the reciprocal relationship between the rate of TILs and the expression level of HER2 ($p < 0,01$). Our study also recorded: TILs HER2 had a relative association with 2014 TILs ($r = 0,788$, $p < 0,0001$), hot spots TILs ($r = 0,795$, $p < 0,0001$), cold spots TILs ($r = 0,729$, $p < 0,0001$) and average rates of TILs ($R = 0,7904$, $p < 0,0001$); TILs ER and TILs PR were identified significant association ($r < 0,5$, $p < 0,0001$)

Conclusion: Have a significant relationship between the rate of TILs with the expression level of immunohistochemical (IHC) markers but should be careful when evaluating the ratio of TILs of IHC markers based on the ratio of corresponding TILs per H&E slide.

Keywords: TILs, invasive breast cancer, molecular subtypes of breast cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, UTV phổ biến nhất trong các loại ung thư ở cả 2 giới (11,7%) cũng như ở nữ giới (24,5%). Ở Việt Nam, số ca mắc mới của UTV xếp thứ 3 (11,8%) sau ung thư gan và ung thư phổi ở cả 2 giới và đứng thứ nhất (25,8%) ở nữ giới⁽⁷⁾. UTV được chia thành 5 nhóm phân tử là: lòng ống A, lòng ống B-HER2 âm tính, lòng ống B-HER2 dương tính, HER2 dương tính và tam âm. Việc nhuộm HMMD và phân nhóm phân tử sẽ giúp cá thể hóa điều trị cho từng bệnh nhân, cũng như đóng góp rất lớn trong lĩnh vực nghiên cứu nguyên nhân, phòng chống, chẩn đoán và điều trị ung thư.

TILs phản ánh phản ứng miễn dịch của các tế bào đơn nhân (lympho bào, tương bào) trong cơ thể thâm nhập vào mô đệm u và mô u để chống lại các tế bào u. TILs được xem như một yếu tố tiên lượng quan trọng, số lượng TILs cao có tiên lượng tốt hơn cũng như đáp ứng liệu pháp tân bổ trợ tốt hơn cho UTV tam âm và HER2 dương tính. Năm 2019, Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo đưa việc định lượng TILs vào báo cáo kết quả thường quy dựa trên bản hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế năm 2014⁽⁸⁾. Đánh giá ER, PR, HER2 là hữu ích để phân nhóm UTV theo đặc tính sinh học, lựa chọn liệu pháp điều trị và tiên lượng bệnh, nhiều nghiên cứu đã chứng minh nhóm ER/PR dương tính, HER2 âm tính chiếm tỷ lệ cao hơn trong UTV xâm nhập (khoảng 70%) và có tỉ lệ tái phát cao (12-26%)^(3,4), chúng tôi đặt ra câu hỏi rằng tỷ lệ TILs là một trong những yếu tố tiên lượng và TILs liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh, như vậy tỷ lệ TILs ở các dấu ấn ER, PR và HER2 sẽ có mối liên quan như thế nào với tỷ lệ TILs đánh giá thường quy theo nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế 2014 hay các vùng TILs khác nhau được ghi nhận trong quá trình đánh giá? Nghiên cứu “Đối chiếu sự thâm nhập lympho bào trong u (TILs) với mức độ biểu hiện của các dấu ấn ER, PR và HER2 của ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập” được thực hiện để giúp chúng tôi trả lời câu hỏi nghiên cứu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập tại Bộ môn Mô phân giải phẫu bệnh, Khoa Y, trường Đại học Y Dược TP.HCM trong thời gian từ 01/01/2020 đến hết ngày 31/12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

Bệnh nhân nữ có mẫu mô được chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập và đã có kết quả HMMD đối với các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki67.

Tiêu chuẩn loại trừ

Tiêu bản nhuộm H&E và HMMD không đạt. Tiêu bản mất khối vùi nền hoặc khối vùi nền không còn mô u để khảo sát. Bệnh nhân đã được hóa trị, xạ trị, điều trị tân bổ trợ trước phẫu thuật.

Phương pháp nghiên cứu

Sử dụng phương pháp nghiên cứu cắt ngang mô tả. Dữ liệu sau khi được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 sẽ được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2.

Số liệu được tính toán và trình bày dưới dạng bảng hoặc dạng biểu đồ. Khảo sát mối tương quan bằng hệ số tương quan Pearson, kiểm định chi bình phương, kiểm định Kruskal-Wallis, kiểm định Fisher và kiểm định hồi quy OLS (Ordinary Least Square). Mối tương quan được xem là có ý nghĩa khi kiểm định có $p < 0,05$. Các thống kê được thực hiện với độ tin cậy 95%, sai lầm loại I là 0,05.

Quy trình định lượng TILs

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ TILs được đánh giá theo nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế 2014⁽⁸⁾ nhưng chia thành ba nhóm: thấp (<10%), trung bình (10-50%) và cao (>50) dựa theo nghiên cứu của tác giả Mukta và cộng sự năm 2020 trên 101 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập⁽⁵⁾.

Chúng tôi đưa ra các khái niệm để sử dụng trong nghiên cứu này là: TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh, TILs trung bình, gọi chung là các cách đánh giá TILs tương ứng với bốn tỷ lệ TIL được đánh giá như sau:

TILs 2014: tỷ lệ TILs đánh giá theo nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế 2014

TILs điểm nóng và TILs điểm lạnh tương ứng với khu vực tỉ lệ TILs cao nhất và tỉ lệ TILs thấp nhất trên tiêu bản được ghi nhận khi đánh giá theo nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế 2014.

TILs trung bình: trung bình cộng của TILs điểm nóng và điểm lạnh

Ngoài ra, chúng tôi còn sử dụng khái niệm TILs ER, TILs PR và TILs HER2 được đánh giá như sau: Trên lam HMMD xác định các vùng có điểm cao nhất của các dấu ấn PR, ER và HER2. Sau đó trên lam H&E, chúng tôi khảo sát TILs trên vùng tương ứng với vùng có điểm cao nhất trên lam HMMD, trường hợp có nhiều TILs khác nhau thì chúng tôi chỉ ghi nhận tỷ lệ TILs cao nhất.

Y Đức

Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y được Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt thông qua theo quyết định số 170/HĐĐĐ-ĐHYD về việc chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Mối liên quan giữa TILs 2014 với đặc điểm giải phẫu bệnh**

Trong 103 ca nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs chỉ phân bố từ thấp đến trung bình ở các trường hợp di căn hạch, trong khi không có di căn hạch tỷ lệ TILs phân bố ở cả 3 mức. Tỷ lệ TILs ở mức trung bình là 31/45 (68,9%) trong các trường hợp có DCIS, khi không có DCIS tỷ lệ TILs ở mức thấp là 28/58 (48,3%). Về sự xuất hiện của hoại tử, có tỷ lệ TILs tập trung ở mức độ trung bình và cao; trong khi không hoại tử, tỷ lệ TILs tập trung ở mức thấp và mức trung bình. (Bảng 1)

Bảng 1: Liên quan giữa TILs với đặc điểm giải phẫu bệnh

Nội dung	Phân nhóm tỷ lệ TILs (số ca, chiếm %)		
	TILs thấp	TILs trung bình	TILs cao
IBC-NST (N=97)	34 (35,0%)	52 (53,7%)	11 (11,3%)
Ung thư biểu mô tuyến tiết nhầy (N=2)	02 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Ung thư biểu mô dạng tiểu thùy-NST (N=4)	03 (75,0%)	01 (25,0%)	0 (0 %)
Độ II (N=75)	34 (45,3%)	38 (50,7%)	3 (4,0%)
Độ III (N=28)	5 (17,8%)	15 (53,6%)	8 (28,6%)
Di căn hạch (N=25)	9 (36,0%)	16 (64,0%)	0 (0%)
Không di căn hạch (N=78)	30 (38,5%)	37 (47,4%)	11 (14,1%)
Có DCIS (N=45)	11 (24,4%)	31 (68,9%)	3 (6,7%)
Không DCIS (N=58)	28 (48,3%)	22 (37,9%)	8 (13,8%)
Có hoại tử (N=55)	6 (10,9%)	39 (70,9%)	10 (18,2 %)
Không hoại tử (N=48)	33 (68,7%)	14 (29,2%)	01 (2,1%)

Phép kiểm Kruskal-Wallis cho thấy có mối liên quan giữa tỷ lệ TILs với loại mô học ($p < 0,01$) và độ mô học ($p < 0,0005$). Phép kiểm chi bình phương cho thấy mối liên quan giữa TILs với di căn hạch ($p < 0,0001$), DCIS ($p < 0,01$) và hoại tử u ($p < 0,0001$). Phân tích sâu hơn cho thấy tỷ lệ TILs cao khi loại mô học là IBC-NST, độ mô học cao, không di căn hạch, có DCIS và có hoại tử u.

Về phân nhóm các phân tử, có 41 trường hợp thuộc nhóm lòng ống A, là nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,81% tổng số ca, nhóm lòng ống B- HER2 âm tính có 4 ca (3,88%),

nhóm lòng ống B- HER2 dương tính có 28 ca (27,18%), nhóm HER2 dương tính (HER2+) có 21 ca (20,39%) và nhóm tam âm có 9 ca (8,74%). Khảo sát về trung bình và trung vị của tỉ lệ TILs 2014 theo các nhóm phân tử ung thư vú chúng tôi ghi nhận: nhóm HER2+ có giá trị trung bình của TILs cao nhất, tiếp đến là nhóm lòng ống B-HER2 âm tính, và nhóm tam âm, tỉ lệ TILs ở nhóm lòng ống A và nhóm lòng ống B-HER2 dương tính có trung bình thấp nhất. (Bảng 2)

Bảng 2: Tỷ lệ TILs trung vị và trung bình ở các phân nhóm phân tử ung thư vú

Phân nhóm phân tử UTV	Trung vị	Trung bình
Nhóm lòng ống A	10% (0% - 45%)	13,13% $\pm$ 11,05%
Nhóm lòng ống B - HER2 âm tính	20,5% (16,9% - 70%)	28,22% $\pm$ 17,94%
Nhóm lòng ống B - HER2 dương tính	10% (0% - 65%)	17,73% $\pm$ 18,86%
HER2 dương tính (không lòng ống)	30% (3,3% - 90%)	37,96% $\pm$ 25,99%
Tam âm	20% (0% - 52,5%)	21,25% $\pm$ 17,7%

So sánh sự khác biệt của tỷ TILs trong từng phân nhóm phân tử đại diện bằng phép kiểm Kruskal-Wallis chúng tôi nhận thấy có mối liên quan thuận giữa tỷ lệ TILs và các phân nhóm này ($p < 0,001$). Tiến hành phân tích bằng phép kiểm Kruskal-Wallis, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs trong nhóm tam âm

và HER2+ cao hơn nhóm lòng ống A; tỷ lệ TILs nhóm tam âm tương đương nhóm lòng ống B - HER2 âm tính.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs cao khi ER âm tính, PR âm tính, HER-2 dương tính và Ki-67 cao ($\geq 20\%$). (Bảng 3)

Bảng 3: Liên quan giữa TILs với các dấu ấn miễn dịch

Nội dung	Phân nhóm tỷ lệ TILs (số ca, chiếm %)		
	TILs thấp	TILs trung bình	TILs cao
ER dương (N=73)	33 (45,2%)	36 (49,3%)	4 (5,5%)
ER âm (N=30)	6 (20%)	17 (56,7%)	7 (23,3%)
PR dương (N=68)	32 (47%)	34 (50%)	2 (3%)
PR âm (N=35)	7 (20%)	19 (54,3%)	9 (25,7%)
HER2 dương (N=49)	17 (34,7%)	23 (47%)	9 (18,3%)
HER2 âm (N=54)	22 (40,7%)	30 (55,6%)	2 (3,7%)
Ki-67 cao (N=70)	22 (31,4%)	38 (54,3%)	10 (14,3%)
Ki-67 thấp (N=33)	17 (51,5%)	15 (45,5%)	01 (3%)

Phép kiểm chi bình phương cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ TILs với sự biểu hiện của các dấu ấn ER ($p < 0,0005$), PR ($p < 0,01$), HER2 ($p < 0,01$) và Ki-67 ($p < 0,01$).

Mối liên quan giữa các cánh đánh giá TILs

Khảo sát về trung bình và trung vị của tỷ lệ TILs theo ba cách đánh giá còn lại chúng tôi ghi nhận số liệu như trong bảng 4:

Bảng 4: Tỷ lệ TILs trung bình và trung vị ở 3 cách đánh giá

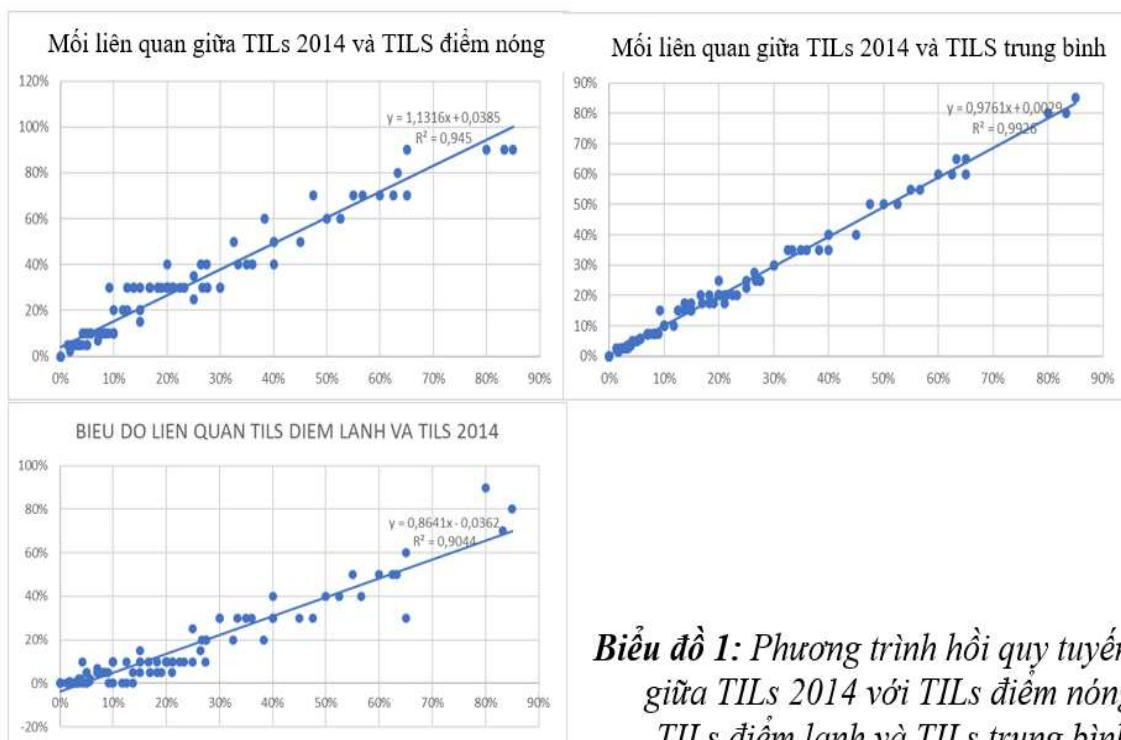
Nội dung	TILs 2014	TILs điểm nóng	TILs điểm lạnh	TILs trung bình
Trung bình	20,74%	27,32%	14,30%	20,53%
Trung vị	15,00%	30,00%	10%	17,50%
Giá trị nhỏ nhất	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Giá trị lớn nhất	85,00%	90,00%	90,00%	85,00%
Độ lệch chuẩn	19,94%	23,21%	18,12%	19,53%

Chúng tôi ghi nhận TILs 2014 và TILs trung bình có tỷ lệ tương đương nhau (chênh lệch của các giá trị dưới 3%), TILs điểm nóng có giá trị cao hơn TILs 2014 (lên tới 15% theo trung vị) và TILs điểm lạnh có giá trị thấp hơn TILs 2014 (5% theo trung vị).

Sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính để khảo sát mối liên quan giữa TILs 2014 với TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình, chúng tôi ghi nhận hệ số R bình phương (R^2) lần lượt là: 0,945; 0,904 và 0,993. Như vậy, TILs 2014 có mối liên quan

mạnh với TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình, trong đó, mối liên quan giữa TILs

2014 và TILs trung bình có xu hướng rõ ràng nhất (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Phương trình hồi quy tuyến tính giữa TILs 2014 với TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình

Đánh giá tương quan Pearson và phân tích sâu hơn bằng phương pháp hồi quy OLS của tỷ lệ TILs 2014 với TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình, các tỷ lệ này có hệ số tương quan lần lượt là: 0,972 ($p < 0,0001$), 0,951 ($p < 0,0001$) và 0,996 ($p < 0,0001$), nhận thấy có mối liên quan mạnh và là mối liên quan thuận của các tỷ lệ

TILs 2014 với TIL điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình.

Mối liên quan giữa các cách đánh giá TILs và tỷ lệ TILs của các dấu ấn HMMD

Khảo sát về tỷ lệ TILs ở các dấu ấn hóa mô miễn dịch, chúng tôi ghi nhận số liệu được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5: Tỷ lệ TILs trung bình và trung vị ở 3 cách đánh giá

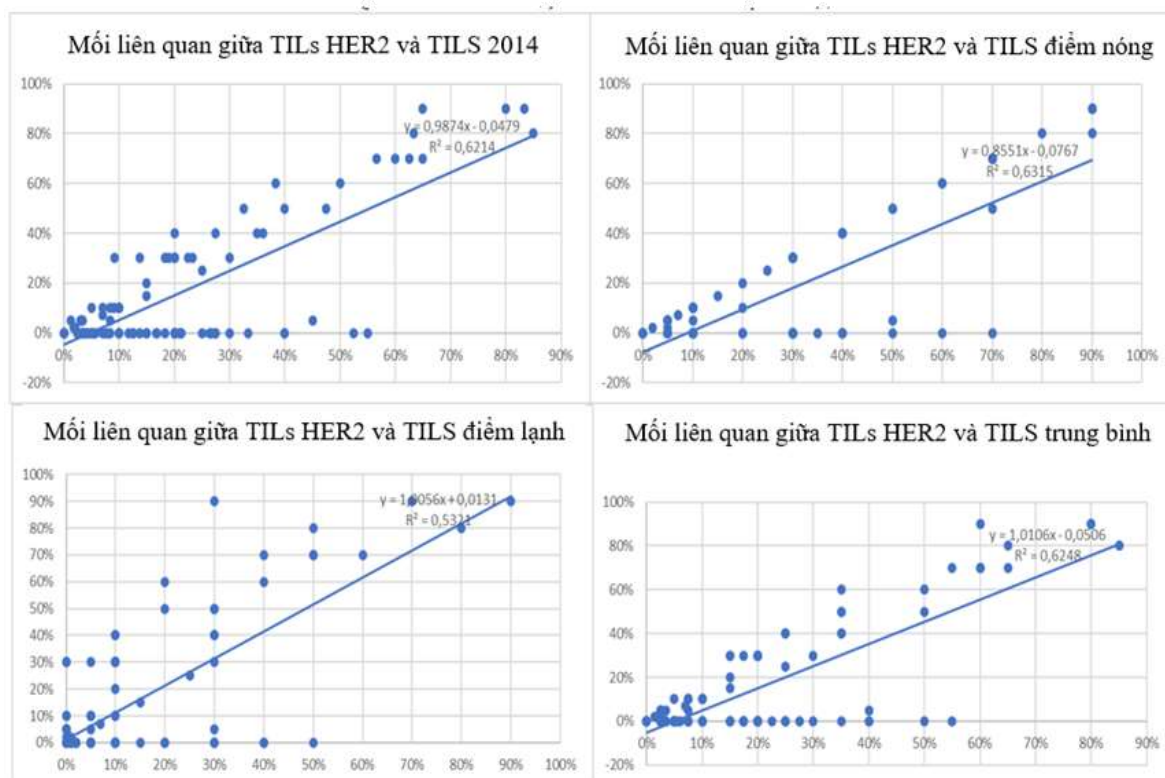
Nội dung	TILs ER	TILs PR	TILs HER2
Trung bình	13,76%	10,89%	15,69%
Trung vị	10,00%	5,00%	0,00%
Giá trị nhỏ nhất	0,00%	0,00%	0,00%
Giá trị lớn nhất	80,00%	65,00%	90,00%
Độ lệch chuẩn	16,64%	14,22%	24,98%

Sử dụng phương trình hồi quy tuyến tính, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs ở các dấu ấn HMMD với TILs 2014, TILs điểm nóng,

TILs điểm lạnh và TILs trung bình: R^2 ở TILs ER với TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình lần lượt bằng 0,083,

0,117, 0,023 và 0,074; với TILs PR lần lượt bằng 0,04, 0,046, 0,011 và 0,031; và với TILs HER2 lần lượt bằng 0,621, 0,632, 0,532 và 0,625. Như vậy, mối liên quan giữa TILs

HER2 với TILs 2014, TILs điểm nóng và TILs trung bình là tương đối và không có sự khác biệt đáng kể. Số liệu được thể hiện ở biểu đồ 2



Biểu đồ 2: Phương trình hồi quy tuyến tính giữa TILs HER2 với TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình

Phân tích tương quan Pearson và phân tích sâu hơn bằng phương pháp hồi quy OLS giữa tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình với TILs ER và PR chúng tôi ghi nhận hệ số tương quan $r < 0,5$ ($p > 0,05$); Phân tích tương tự giữa TILs HER2 với tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình cho thấy hệ số tương quan $r > 0,7$ ($p < 0,0001$). Như vậy, tỷ lệ TILs HER2 có mối liên quan tương đối với tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình. Trong đó mối liên quan giữa TILs HER2 với TILs điểm nóng là cao

nhất ($R = 0,7947$) còn TILs điểm lạnh là thấp nhất ($R = 0,7294$).

IV. BÀN LUẬN

Khảo sát 103 trường hợp, chúng tôi tính được tỷ lệ trung bình của TILs 2014 là 20,74%, độ lệch chuẩn 19,94%. Sự phân bố của tỷ lệ TILs 2014 cho thấy tỷ lệ TILs không tuân theo luật phối chuẩn với phần lớn trường hợp tập trung ở nhóm TILs thấp và trung bình, chỉ có một số ít ở nhóm TILs cao.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được mối liên quan giữa TILs với một số yếu tố

giải phẫu bệnh, cụ thể: loại mô học ($p < 0,01$), độ mô học ($p < 0,0005$), DCIS ($p < 0,01$), di căn hạch ($p < 0,0001$), hoại tử u ($p < 0,0001$), các phân nhóm phân tử ($p < 0,001$), sự biểu hiện dấu ấn ER ($p < 0,001$), PR ($p < 0,005$), HER2 ($p < 0,005$) và Ki67 ($p < 0,005$). Kết quả trên gần như phù hợp với các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn về TILs mà chúng tôi tìm thấy^(1,2). Theo đó, nghiên cứu của tác giả Dieci⁽²⁾ ghi nhận tỷ lệ TILs ở nhóm HER2+ cao hơn nhóm HER2 âm và tỷ lệ TILs cao khi không có sự biểu hiện dấu ấn ER và PR, nghiên cứu của tác giả Tâm⁽¹⁾ ghi nhận giá trị trung bình của tỷ lệ TILs trong nhóm Ki-67 cao cao hơn nhóm Ki-67 thấp ($p < 0,01$), kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Về phân nhóm phân tử, nghiên cứu này và của tác giả Tâm⁽¹⁾ đều ghi nhận có sự khác biệt của giá trị TILs trong các phân nhóm phân tử ($p < 0,001$), chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs trong nhóm HER2+ và tam âm cao hơn các phân nhóm còn lại góp phần thể hiện tầm quan trọng của TILs trong hai phân nhóm này. Ở nhóm tam âm, tác giả Salgado⁽⁵⁾ ghi nhận bệnh nhân càng có nhiều TILs mô đệm lúc chẩn đoán, thì kết quả của họ càng tốt sau khi hóa trị bổ trợ với anthracycline. Tác giả Salgado⁽⁵⁾ còn ghi nhận mức độ cao của TILs có liên quan đến kết quả tuyệt vời ở bệnh HER2+ được điều trị bằng lapatinib cũng như trastuzumab kép và lapatinib với hóa trị liệu. Để chứng minh những kết luận này, chúng tôi khuyến cáo cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, đánh giá được tiến trình điều trị của bệnh nhân để thể hiện rõ hơn mối liên hệ giữa TILs với các phân nhóm phân tử UTV.

Sử dụng đánh giá tương quan Pearson và phân tích sâu hơn bằng phương pháp hồi quy OLS để khảo sát mối tương quan giữa TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình, chúng tôi ghi nhận cả bốn cách đánh giá TILs trên có mối liên quan mạnh với nhau ($r > 0,9$, $p < 0,0001$) và là mối liên quan thuận. Chúng tôi nhận thấy TILs HER2 có mối liên quan thuận (cùng tăng) với tỷ lệ TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình ($r > 0,7$, $p < 0,0001$) trong khi tỷ lệ TILs ER và PR thì có mối liên quan thấp ($r < 0,5$, $p < 0,0001$). Kết quả của chúng tôi đang ủng hộ cho ghi nhận của tác giả Salgado⁽⁵⁾ về tầm quan trọng của TILs trong bệnh HER2+ và TILs như một yếu tố tiên lượng trong bệnh HER2+ được điều trị bằng liệu pháp kháng HER2. Trong nghiên cứu chúng tôi: nhóm lòng ống A có tỷ lệ TILs thấp nhất, tỷ lệ TILs cao khi ER, PR âm tính và TILs ER, TILs PR không liên quan đến TILs 2014, những ghi nhận này cần được thực hiện ở một nghiên cứu khác có đánh giá về đáp ứng điều trị và tỷ lệ tái phát để tìm mối liên quan giữa TILs với nguy cơ tái phát ở nhóm bệnh ER/PR dương, HER2 âm tính.

Ở trên là những nhận định, bàn luận sơ bộ của chúng tôi về tỷ lệ TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh, TILs trung bình, TILs ER, PR và HER2. Vì chưa có nhiều dữ liệu để so sánh nên cần một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và có sự phối hợp lâm sàng để đánh giá được tiến trình điều trị của bệnh nhân dựa trên mối liên hệ giữa TILs với các phân nhóm phân tử và dấu ấn HMMD.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối

liên quan thuận giữa TILs với sự biểu hiện của dấu ấn HER2 và Ki-67; mối liên quan nghịch giữa TILs với sự biểu hiện của dấu ấn ER và PR; đồng thời tỷ lệ TILs HER2 cũng cao hơn so với TILs ER và TILs PR.

Về TILs 2014, TILs điểm nóng, TILs điểm lạnh và TILs trung bình, chúng tôi ghi nhận bốn tỷ lệ TILs này liên quan mạnh và liên quan thuận đến nhau cũng như cùng liên quan với TILs HER2 với sự liên quan mạnh nhất giữa TILs HER2 và TILs điểm nóng. Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa ghi nhận sự liên quan của TILs 2014, TILs điểm nóng, điểm lạnh và trung bình với TILs ER và TILs PR.

Như vậy, tỷ lệ TILs có mối liên quan với sự biểu hiện của các dấu ấn HMMD nhưng khi đánh giá tỷ lệ TILs của các dấu ấn HMMD dựa vào tỷ lệ TILs tương ứng trên lam H&E chỉ ghi nhận sự liên quan tương đối với TILs HER2, những ghi nhận khác trong nghiên cứu cần được đánh giá cụ thể ở một nghiên cứu có cỡ mẫu lớn và dưới sự hỗ trợ của lâm sàng trong thời gian dài.

LỜI CẢM Ạ:

Bài báo được sự hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 10/2022/HĐ-ĐHYD ngày 18/4/2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Minh Tâm, Đoàn Thị Phương Thảo và cộng sự**, “Khảo sát tương hợp tỷ lệ thâm nhập lympho bào trong ung thư vú xâm

nhập giữa mẫu sinh thiết lõi và mẫu bệnh phẩm phẫu thuật”, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 2021, tập 25, số 6, 120-125.

2. **Dieci M.V., Mathieu M.C., Guarneri V, et al.** Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1698-704
3. **Howlander N., Altekruse S.F., et al.** “US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status”, *JNCI*, 2014, 106 (5).
4. **Pan H., Gray R., Braybrooke J., et al.** “20-year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years”, *New England Journal of Medicine*, 2017, 377 (19), 1836-1846.
5. **Mukta P., Harsh J., Varsha C., Agarwal C., et al.** “Evaluation of Tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage”. *Breast Disease* 2020;1(2020):61-69
6. **Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al.** “The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014”, *Ann Oncol*, 2015, 26(2), 259-71.
7. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al.** “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries”. *CA Cancer J Clin.* 2020; 71(3): 209-249
8. **WHO Classification of Tumors - 5th Edition - Breast Tumors (2019)**, IARC Library Publication, Lyon.

SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA BỆNH LÝ UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Phạm Quốc Thắng¹, Đặng Minh Xuân¹, Lê Ngọc Quỳnh Thơ²,
Bùi Thị Thanh Tâm¹, Ngô Quốc Đạt¹

TÓM TẮT

Ung thư tuyến giáp với nhiều thể lâm sàng và mô học, chiếm tỷ lệ ngày càng tăng trong vài thập kỷ gần đây. Ung thư tuyến giáp có nguồn gốc nang tuyến chiếm 95% các ung thư tuyến giáp, bao gồm carcinôm tuyến giáp dạng nhú, carcinoma tuyến giáp dạng nang, carcinôm tuyến giáp biệt hóa kém và carcinôm tuyến giáp không biệt hóa (thoái sản). Cùng với các nghiên cứu sinh học phân tử, sự hiểu biết về đặc tính phân tử của ung thư tuyến giáp có nguồn gốc nang tuyến phát triển nổi trội, cho thấy nhiều đích điều trị hứa hẹn. Trong bài tổng quan này, chúng tôi tóm tắt những thay đổi phân tử của ung thư tuyến giáp có nguồn gốc nang tuyến và trình bày ứng dụng dấu ấn sinh học trong quản lý lâm sàng của ung thư tuyến giáp.

Từ khóa: ung thư tuyến giáp, sinh học phân tử

SUMMARY

MOLECULAR BIOLOGY OF THYROID CANCER

The incidence of thyroid cancer, which encompasses various clinical and histological entities, has increased significantly during the

past few decades. The majority (95%) of thyroid malignancies are follicular cell-derived thyroid cancers, including papillary thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma, and undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma. With the publication of genomic studies, the understanding of the molecular landscape of follicular cell-derived thyroid cancers has vastly improved, opening up promising new therapeutic targets. In this review, the molecular alterations will be described along with the effects of molecular markers on the monitoring and management of thyroid cancers.

Keywords: thyroid cancer, molecular biology

I. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến, chiếm 95% tất cả các khối u ác tính tuyến giáp, gồm carcinôm tuyến giáp dạng nhú (papillary thyroid carcinoma - PTC), carcinôm tuyến giáp dạng nang (follicular thyroid carcinoma - FTC), carcinôm tuyến giáp biệt hóa kém và carcinôm tuyến giáp không biệt hóa (thoái sản). Thực thể phổ biến nhất là PTC (80-85%), tiếp theo là FTC (10-15%), hiếm gặp carcinôm tuyến giáp biệt hóa kém và carcinôm tuyến giáp không biệt hóa (<2% mỗi loại)⁵. Những tỷ lệ phần trăm này thay đổi ở các dân số tùy thuộc vào các yếu tố môi trường như cung cấp iốt, bức xạ ion hóa và chế độ ăn uống. Carcinôm tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến cũng bắt nguồn từ các tế bào gốc giống carcinôm tuyến giáp có nguồn gốc tế bào C (dạng tủy)

¹Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP.HCM

²Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng

Email: phamquocthang@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 05.10.2022

Ngày phản biện: 05.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

nhưng khác nhau về hồ sơ phân tử, sinh lý bệnh, hành vi sinh học, hình thái và biểu hiện lâm sàng. Việc quản lý carcinôm tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến đã thay đổi đáng kể trong vài thập kỷ. Tiến bộ đáng kể trong sinh học phân tử, hình ảnh học, vi phẫu và với sự ra đời của các chất ức chế tyrosine kinase để điều trị khi u đã di căn; đã giúp chẩn đoán và điều trị sớm, chính xác và hiệu quả hơn. Song song với những tiến bộ y học là sự gia tăng gấp ba lần tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp trên toàn thế giới trong vài thập kỷ qua, chủ yếu là PTC vi thể (đường kính ≤ 1 cm), PTC biến thể nang, và ở mức độ thấp hơn là PTC đường kính >1 cm. Sự chuyển đổi kích thước và biến thể này đi kèm với sự thay đổi trong hồ sơ phân tử của u: tỷ lệ đột biến các gen mã hóa protein serine / threonine kinase BRAF trong PTC cổ điển và GTPase RAS trong biến thể nang của PTC cao hơn¹. Nguyên nhân của những thay đổi này vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong liên quan đến bệnh của carcinôm tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang hầu như không thay đổi. Sự chuyển đổi về toàn cảnh ung thư tuyến giáp đòi hỏi phải sửa đổi các tiêu chuẩn quản lý hiện tại để điều trị được cá thể hoá cho từng bệnh nhân, tránh điều trị quá mức hoặc điều trị không đủ^{2,3}.

II. ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Các đột biến gen khởi đầu (driver gene mutations)

Nhiều đột biến khởi đầu sớm trong ung thư tuyến giáp ảnh hưởng đến con đường MAPK (mitogen-activated protein kinase), được cho là rất quan trọng đối với sự sinh ung của ung thư tuyến giáp. Các gen đột biến kích thích con đường này mã hóa các thụ thể

màng tế bào tyrosine kinase, chẳng hạn như RET và NTRK (neurotrophic tyrosine kinase receptor), cũng như các thụ thể tín hiệu nội bào BRAF và RAS. Những đột biến này là đột biến “sinh ung” phổ biến nhất được tìm thấy trong PTC. Sự phát triển của FTC cũng thường liên quan đến con đường PPAR γ (proliferator-activated receptor- γ). Tiến triển ung thư tuyến giáp và hội biệt hoá cần thêm một số đột biến ảnh hưởng đến PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) và các con đường tín hiệu khác. Đột biến gen quan trọng trong ung thư tuyến giáp gồm hai cơ chế phân tử riêng biệt: đột biến điểm hoặc tái sắp xếp nhiễm sắc thể. Đột biến điểm là kết quả của đa hình đơn nucleotide trong chuỗi DNA, trong khi tái sắp xếp nhiễm sắc thể đại diện cho một bất thường di truyền quy mô lớn với sự vỡ và hợp nhất của các bộ phận của một hoặc nhiều nhiễm sắc thể khác nhau. Trong PTC, khoảng 75% các đột biến là đột biến điểm và 15% còn lại là tái sắp xếp nhiễm sắc thể^{1,2,5}.

Thay đổi gen BRAF

Đột biến BRAF là đột biến khởi đầu phổ biến nhất trong ung thư tuyến giáp. BRAF là một “protein kinase serine/threonine” được kích hoạt bởi liên kết RAS. Phosphoryl hoá BRAF dẫn đến việc kích hoạt MEK và các cơ chế dưới dòng khác trong con đường tín hiệu MAPK. Trong ung thư tuyến giáp, BRAF có thể được kích hoạt bằng đột biến điểm, xóa hoặc chèn khung nhỏ hoặc tái sắp xếp nhiễm sắc thể. Cơ chế kích hoạt phổ biến nhất là đột biến điểm thay thế thymine bằng adenine tại nucleotide 1799, dẫn đến sự thay thế valine thành glutamate ở axit amin 600 (p.V600E). Đột biến BRAF V600E xảy ra ở 40-45% PTC và cũng được tìm thấy trong carcinôm biệt hóa kém và carcinoma thoái sản phát sinh từ PTC⁵. Các cơ chế kích hoạt

BRAF khác, ít gặp hơn bao gồm đột biến điểm K601E và chèn hoặc xóa nhỏ xung quanh codon 600, cũng như tái sắp xếp nhiễm sắc thể như AKAP9- BRAF^{2,5}.

Thay đổi gen RAS

Đột biến điểm trong gen RAS được tìm thấy trong các loại u tuyến giáp khác nhau. HRAS, KRAS và NRAS ở người mã hóa các protein G có liên quan cao, truyền tín hiệu phát sinh từ màng tế bào và các thụ thể kết hợp protein G dọc theo MAPK, PI3K và các con đường tín hiệu khác. Đột biến điểm kích hoạt thường ảnh hưởng đến codon 12, 13 và 61 của gen RAS. Trong carcinôm tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến, đột biến NRAS codon 61 và HRAS codon 61 là phổ biến nhất tiếp theo là đột biến KRAS các codon 61, 12 và 13. Đột biến RAS được tìm thấy trong 15-20% PTC, 30-40% FTC và 20-40% carcinôm biệt hóa kém và thoái sản. Trong PTC, hầu như tất cả các u nang đột biến RAS đều có mô học biến thể nang. Đột biến RAS cũng xảy ra ở 20-30% u tuyến nang lạnh tính, làm tăng khả năng u túi tuyến có thể đóng vai trò là tổn thương tiền thân cho carcinôm tuyến giáp có kiểu hình dạng nang^{2,5}.

Thay đổi gen RET

Tái sắp xếp nhiễm sắc thể liên quan đến gen RET, còn gọi là RET-PTC, tìm thấy trong PTC. Việc tái sắp xếp tạo thành một sự hợp nhất giữa đầu 3' của gen RET và đầu 5' của các gen khác nhau. Sự liên hợp này bảo tồn vị trí mã hóa tyrosine kinase của RET, được điều hòa hoạt hóa bởi một gen khác dẫn đến sự biểu hiện và phân tách không phụ thuộc phối tử của RET-PTC, do đó kích thích liên tục con đường tín hiệu MAPK. RET-PTC1 và RET-PTC3, hai loại tái tổ hợp thường gặp nhất, là sự đảo ngược cận tâm động của nhiễm sắc thể số 10, cũng như RET

và các gen liên hợp tương ứng lần lượt là CCDC6 (hoặc H4) và NCOA4 (hoặc ELE1), tại vị trí nhánh dài (q) của nhiễm sắc thể. RET-PTC2 và trên 10 loại tái tổ hợp RET-PTC hiếm gặp khác là các tái tổ hợp liên sắc thể (interchromosomal rearrangements). RET-PTC hiện được tìm thấy ở 5-10% PTCs tự phát ở người lớn nhưng xảy ra với tỷ lệ mắc cao hơn nhiều ở những bệnh nhân có tiền sử phơi nhiễm phóng xạ và trong PTC từ trẻ em và thanh thiếu niên^{2,5}.

Thay đổi gen NTRK

Tái sắp xếp nhiễm sắc thể liên quan đến gen tyrosine kinase thụ thể NTRK1 và NTRK3 cũng xảy ra trong PTCs. NTRK1 nằm trên nhiễm sắc thể 1q22 và có thể hợp nhất với ít nhất ba gen khác nhau nằm trên cùng hoặc trên các nhiễm sắc thể khác nhau. Tái tổ hợp NTRK1 được tìm thấy ở <5% PTC. Tái tổ hợp ETV6-NTRK3 được tìm thấy trong ~ 2% PTC tự phát và trong ~ 15% khối u liên quan đến phơi nhiễm phóng xạ^{2,5}.

Thay đổi gen ALK

Trong vài năm qua, sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên quan đến ALK đã được xác định trong ung thư tuyến giáp. Gen tái tổ hợp phổ biến nhất của ALK là STRN (striatin calmodulin-binding protein). Tái tổ hợp ALK được tìm thấy trong 1-2% PTC, với tần suất cao hơn (5-10%) trong carcinôm tuyến giáp biệt hóa kém và thoái sản^{2,5}.

Thay đổi gen PPARG

Tái sắp xếp nhiễm sắc thể PAX8-PPARG dẫn đến sự hợp nhất giữa một phần của PAX8 - yếu tố phiên mã chuỗi cặp và PPARG, mã hóa PPAR γ . Tái tổ hợp PAX8-PPARG dẫn đến sự biểu hiện quá mức của PPAR γ , mặc dù các cơ chế biến đổi tế bào gây ra bởi sự kiện di truyền này chưa được hiểu đầy đủ. PPARG trong trường hợp ít gặp

hơn có thể hợp nhất với CREB3L2 (cAMP-responsive element-binding protein 3-like 2). Tái tổ hợp PAX8-PPARG được tìm thấy trong 30-35% FTCs. Sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể này cũng xảy ra ở 1-5% PTC biến thể nang và trong 2-5% u túi tuyến^{2,5}.

Các biến đổi gen khác

Sự tiến triển và hồi biệt hoá của ung thư tuyến giáp hay gặp hơn trong các khối u có đột biến BRAF hoặc RAS và thường liên quan đến sự tích tụ các đột biến di truyền bổ sung. Đột biến điểm làm bất hoạt TP53 xảy ra trong carcinôm biệt hoá kém và thậm chí được tìm thấy với tần suất cao hơn trong carcinoma thoái sản. Ngoài ra, các đột biến PIK3CA

(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit- α), PTEN và AKT1 được tìm thấy trong carcinôm biệt hoá kém và carcinoma thoái sản, thường kết hợp với các đột biến khác. Đột biến TERT (telomerase reverse transcriptase), C228T và C250T, được xác định là một sự kiện thường xảy ra muộn trong quá trình tiến triển ung thư tuyến giáp. Tỷ lệ đột biến vùng promoter của gen TERT trong carcinôm không biệt hoá cao hơn so với các carcinôm biệt hoá tốt như PTC và FTC, và có liên quan chặt chẽ với dự hậu không thuận lợi^{2,5}.

III. CHẨN ĐOÁN, SÀNG LỌC VÀ PHÒNG NGỪA

Tầm soát ung thư tuyến giáp

Sàng lọc bằng siêu âm để phát hiện nhóm carcinôm tuyến giáp thể biệt hoá có tính gia đình có thể giúp chẩn đoán ung thư tuyến giáp sớm hơn, giúp phân loại các bệnh nhân có nguy cơ ung thư tuyến giáp cao hơn về mặt di truyền. Tuy nhiên, không có đủ bằng

chứng cho thấy sàng lọc dẫn đến giảm tỷ lệ mắc bệnh hoặc tử vong. Với quan điểm chấp nhận chẩn đoán sớm trong nhóm nguy cơ cao này có thể có tầm quan trọng đặc biệt vì có khả năng ung thư sẽ tiến triển nhanh hơn, thì sàng lọc cũng có ý nghĩa lâm sàng trong khi chờ đợi thêm nhiều bằng chứng khác. Các tổn thương có nguồn gốc từ tế bào nang tuyến mang tính gia đình được cân nhắc sàng lọc gồm hai nhóm lâm sàng. Nhóm đầu tiên là các hội chứng có tính chất gia đình đặc trưng bởi ưu thế các u ngoài tuyến giáp nhưng liên quan đến tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp không phải dạng tủy như hội chứng đa polyp gia đình (FAP), hội chứng Gardner, hội chứng đa mô thừa dạng bướu có đột biến PTEN (bệnh Cowden), phức hợp Carney và hội chứng Werner. Trong phức hợp Carney loại 1 đột biến PRKAR1A (protein kinase cAMP-dependent regulatory type 1 α), 60% bệnh nhân có các nhân giáp với gia tăng nguy cơ ác tính, và siêu âm cổ nên được thực hiện tại thời điểm chẩn đoán đầu tiên và theo dõi định kỳ sau đó⁶. Trong hội chứng Werner, nguy cơ mắc tân sinh ác tính tuyến giáp khoảng 18%, do đó sàng lọc carcinôm tuyến giáp có nguồn gốc từ tế bào nang được khuyến cáo. Nhóm thứ hai gồm các bệnh có tính chất gia đình đặc trưng với PTC ưu thế. Trong nhóm ung thư tuyến giáp có nguồn gốc nang tuyến không có hội chứng, 2-4% bệnh nhân hiện diện những bệnh có tính chất gia đình⁶. Đột biến ở những ca bệnh đơn lẻ của ung thư tuyến giáp có tính chất gia đình- khác MTC không được xác định rõ nhưng có thể do cơ chế di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với độ thâm thấu không hoàn toàn.

Sàng lọc đột biến dòng mầm RET bằng phân tích DNA trực tiếp rất quan trọng ở gia đình có nguy cơ mắc carcinôm tuyến giáp dạng tủy (medullary thyroid carcinoma – MTC) di truyền^{3,6}. Sàng lọc cũng rất quan trọng ở những bệnh nhân mắc MTC tự phát không có tiền căn gia đình, vì khoảng 7% trong số họ được tìm thấy có MEN2A. Tế bào u của MTC tiết calcitonin và kháng nguyên carcinoembryonic (CEA). Nồng độ huyết thanh của các dấu ấn này liên quan trực tiếp đến số lượng tế bào cận nang hay tế bào C và hữu ích trong việc sàng lọc các gia đình có nguy cơ mắc MTC, hoặc trong việc phát hiện MTC tồn tại hoặc tái phát sau cắt bỏ tuyến giáp và theo dõi đáp ứng điều trị liệu pháp tại chỗ hoặc toàn thân.

Bệnh nhân melanoma có thể tăng nguy cơ mắc PTC. Cả hai loại ung thư đều có tỷ lệ đột biến BRAF V600E cao. Tuy nhiên, sàng lọc thường xuyên ung thư tuyến giáp ở bệnh nhân melanoma không được khuyến cáo. Sàng lọc ở những bệnh nhân carcinôm tuyến giáp không phải MTC có tính gia đình nên bắt đầu ở tuổi trưởng thành; theo dõi tiếp sau đó phụ thuộc vào kết quả hình ảnh ban đầu. Nguy cơ ung thư tuyến giáp tăng ở thân nhân cấp độ một của bệnh nhân carcinôm tuyến giáp nguồn gốc từ tế bào nang. Vì vậy, siêu âm cổ cơ bản có thể được cân nhắc nhưng không được khuyến cáo một cách thường quy trong dân số này.

Liệu pháp nhắm trúng đích

Điều trị toàn thân có thể được xem xét ở u không được phẫu thuật; không đáp ứng với Iot-131 (I-131); không phù hợp với các phương pháp như xạ trị ngoài (EBRT), xạ trị lập thể định vị thân (SBRT), xạ trị điều biến

cường độ (IMRT) hoặc các liệu pháp tại chỗ khác; và có sự tiến triển lâm sàng đáng kể về cấu trúc bệnh trong vòng 6 đến 12 tháng. Nhìn chung, hóa trị liệu toàn thân gây độc tế bào như doxorubicin, có hiệu quả tối thiểu ở bệnh nhân mắc carcinôm tuyến giáp biệt hóa di căn. Phương pháp điều trị mới cho bệnh nhân carcinôm tuyến giáp biệt hóa di căn đã được đánh giá bao gồm các chất ức chế kinase đa mục tiêu như lenvatinib, sorafenib, sunitinib, axitinib, everolimus, vandetanib, cabozantinib, pazopanib; các chất ức chế đột biến BRAF V600E như vemurafenib hoặc dabrafenib; các chất ức chế kinase thụ thể tropomyosin (TRK) như larotrectinib hoặc entrectinib; các chất ức chế RET như selipercatinib hoặc pralsetinib và kháng thể chống PD-1 như pembrolizumab. Dữ liệu cho thấy các chất ức chế ALK có thể có hiệu quả ở những bệnh nhân PTC có tái sắp xếp gen ALK⁴.

Thuốc ức chế kinase có thể thích hợp cho một số bệnh nhân MTC tái phát hoặc dai dẳng không thể phẫu thuật. Mặc dù các chất ức chế kinase có thể được khuyến cáo cho bệnh nhân MTC, nhưng cần lưu ý vì có thể không phù hợp với bệnh nhân bệnh ổn định hoặc chậm tiến triển. Vandetanib và cabozantinib là các thuốc uống chứa chất ức chế thụ thể kinase làm tăng thời gian sống không tiến triển ở bệnh nhân có MTC di căn. Chất ức chế RET được FDA chấp thuận cho MTC có đột biến RET gồm selipercatinib và pralsetinib⁴.

Vandetanib là một chất ức chế kinase đa mục tiêu: ức chế RET, thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô (EGFR).

Trong thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III ở những bệnh nhân có MTC không thể phẫu thuật, tiến triển tại chỗ hoặc di căn ($n = 331$), vandetanib tăng thời gian sống không tiến triển khi so sánh với giả dược (HR, 0,46; 95% CI, 0,31–0,69; $P < 0,001$)⁸. Một phân tích post-hoc dưới nhóm bao gồm 184 bệnh nhân mắc bệnh có triệu chứng và tiến triển ở mức cơ bản cũng cho thấy tăng thời gian sống không tiến triển (HR, 0,43; 95% CI, 0,28–0,64; $P < 0,001$) ở những bệnh nhân dùng vandetanib, so với giả dược, mặc dù thời gian đau nặng hơn không khác nhau đáng kể giữa hai nhóm (HR, 0,67; 95% CI, 0,43–1,04; $P = 0,07$). Trong nhóm nhỏ này, tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) là 37% ở những bệnh nhân nhận vandetanib và 2% ở những bệnh nhân nhận giả dược ($P < 0,001$). FDA đã phê duyệt việc sử dụng vandetanib cho những bệnh nhân có MTC tiến triển tại chỗ hoặc di căn không đủ điều kiện phẫu thuật và bệnh có triệu chứng hoặc đang phát triển. Tuy nhiên, việc tiếp cận bị hạn chế thông qua chương trình Chiến lược đánh giá và giảm thiểu rủi ro vandetanib (REMS) vì độc tính tim tiềm ẩn. NCCN khuyến cáo vandetanib (loại 1) như một lựa chọn ưu thích cho bệnh nhân có MTC tái phát hoặc dai dẳng⁴.

Cabozantinib là một chất ức chế kinase đa mục tiêu: ức chế RET, VEGFR2 và MET. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III (EXAM) ở những bệnh nhân có MTC tiến triển tại chỗ hoặc di căn ($n = 330$), cabozantinib tăng thời gian sống không tiến triển trung bình khi so sánh với giả dược (11,2 so với 4,0 tháng; HR, 0,28; 95% CI, 0,19–0,40; $P < 0,001$). Sau thời gian theo dõi

lâu dài, thời gian tái phát trung bình của bệnh nhân được điều trị bằng cabozantinib là 26,6 tháng so với 21,1 tháng đối với giả dược, mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (HR phân tầng, 0,85; 95% CI, 0,64–1,12, $P = 0,24$)⁷. Phân tích đã gợi ý rằng cabozantinib có thể có lợi ích lâm sàng lớn hơn đối với MTC có mang đột biến RET M918T hoặc RAS. Mặc dù vậy, các nghiên cứu theo dõi là cần thiết để xác nhận điều này. Vào năm 2012, FDA đã phê duyệt việc sử dụng cabozantinib cho bệnh nhân có MTC tiến triển, di căn. NCCN khuyến cáo cabozantinib (loại 1) như một lựa chọn ưu thích dựa trên thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III và sự chấp thuận của FDA (xem “Bệnh tái phát hoặc dai dẳng” trong Hướng dẫn của NCCN cho carcinôm tuyến giáp). Các tác dụng phụ hiếm gặp với cabozantinib bao gồm xuất huyết nghiêm trọng và thủng hay rò đường tiêu hóa; xuất huyết nặng là chống chỉ định cho cabozantinib^{4,7}.

IV. KẾT LUẬN

Những hiểu biết về cơ chế phân tử trong quá trình sinh ung và gen quan trọng trong tiến triển ung thư tuyến giáp giúp ích cho việc tầm soát ung thư và ứng dụng điều trị liệu pháp sinh học. Đặc biệt, mối tương quan giữa kiểu gen và đáp ứng thuốc cần được nghiên cứu để định hướng phát triển các liệu pháp mới. Các phương pháp điều trị hiện nay cho thấy khả năng kéo dài thời gian sống của bệnh nhân mắc bệnh tiến triển, nhưng chưa cải thiện tỷ lệ sống còn chung; đây là thách thức lớn đối với thử nghiệm thuốc mới và nghiên cứu lâm sàng trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer Genome Atlas Research Network.** Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-690
2. **Dralle H, Machens A, Basa J, et al.** Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15077. Published 2015 Dec 10. doi:10.1038/nrdp.2015.77
3. **Fagin JA, Wells SA Jr.** Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2307
4. **Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al.** Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):925-951
5. **Nikiforov YE, Nikiforova MN.** Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-580. Published 2011 Aug 30
6. **Richards ML.** Familial syndromes associated with thyroid cancer in the era of personalized medicine. *Thyroid*. 2010;20(7):707-713
7. **Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al.** Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2813-2819
8. **Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al.** Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3049]. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-141

NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỬ NGHIỆM HỆ THỐNG BƠM HÓA CHẤT TỰ ĐỘNG HỖ TRỢ QUY TRÌNH XỬ LÝ MÔ BẰNG TAY TẠI BỆNH VIỆN A THÁI NGUYÊN

Nghiêm Chí Cương¹, Hà Hải Bằng¹, Phạm Thị Vân¹,
Nguyễn Văn Tú¹, Lê Phương Oanh¹, Tạ Thị Thương¹,
Hoàng Thị Luân², Phạm Thị Ngọc Mai², Nông Hải Anh³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xử lý mô là quá trình khởi đầu vô cùng quan trọng quyết định tới chất lượng tiêu bản mô bệnh học tuy nhiên có thời gian rất dài. Nhiều khoa Giải phẫu bệnh các bệnh viện tuyến cơ sở chưa có điều kiện trang bị máy xử lý mô tự động do chi phí thiết bị này khá lớn; một số bệnh viện được trang bị máy xử lý mô tự động nhưng mẫu bệnh phẩm ít hơn công suất máy nên tiêu hao rất nhiều hóa chất. Khi đó quá trình xử lý mô sẽ được thực hiện theo phương pháp xử lý mô bằng tay. Quy trình này phải tiến hành thủ công, thời gian xử lý kéo dài và rất độc hại cho người thực hiện do phải tiếp xúc trực tiếp với formol, xylen. Để khắc phục một phần những nhược điểm này chúng tôi tiến hành nghiên cứu, chế tạo và thử nghiệm hệ thống máy bơm hóa chất tự động hỗ trợ quá trình xử lý mô thủ công.

Mục tiêu: Chế tạo và đánh giá kết quả thử nghiệm hệ thống bơm hóa chất tự động hỗ trợ quy trình xử lý mô bằng tay.

Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp thực nghiệm

Kết quả: Hệ thống vận hành an toàn và tự động bơm formol, nước, cồn và xylen vào - ra khỏi bể ngâm bệnh phẩm. Quy trình xử lý mô bằng tay thường quy được tự động thực hiện liên tục bắt đầu từ bước cố định formol đến hết xylen III. Trong quy trình thử nghiệm, hóa chất được trộn đều bằng bơm khuấy và bộ phận gia nhiệt giữ ổn định nhiệt độ hóa chất, thời gian xử lý mô mẫu bệnh phẩm dày 3 – 8 mm giảm được 38 tiếng so với quy trình chuẩn. 100% các mẫu bệnh phẩm thử nghiệm đều đạt yêu cầu chẩn đoán khi đánh giá trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin.

Kết luận: Hệ thống có thể áp dụng để hỗ trợ 10/13 bước của quy trình xử lý mô bằng tay, giúp tiết kiệm nhân lực và giảm thời gian tiếp xúc với formol, xylen cho nhân viên y tế; Với quy trình thử nghiệm rút ngắn 38 tiếng cần phải nghiên cứu và đánh giá ảnh hưởng tới chất lượng các xét nghiệm HMMD, SHPT trước khi áp dụng thường quy.

Từ khóa: Máy xử lý mô tự động; Xử lý mô thủ công; Chế tạo máy xử lý mô.

SUMMARY

RESEARCH FOR PRODUCTION AND
ASSESSMENT OF TEST RESULTS
AUTOMATIC CHEMICALS PUMPING
SYSTEM SUPPORTING MANUAL
TISSUE TREATMENT PROCESS AT
HOSPITAL A THAI NGUYEN

¹Bệnh viện A Thái Nguyên

²Bộ môn Giải phẫu bệnh trường đại học Y Dược Thái Nguyên

³Bệnh viện Quốc tế Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Chí Cương

Email: bscuongbva@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.10.2022

Ngày phản biện: 06.11.2022

Ngày duyệt bài: 11.11.2022

Background: Tissue processing is an extremely important initial process that determines the quality of histopathological specimens, but has a very long time. Many Departments of Pathology at grassroots hospitals do not have the conditions to equip automatic tissue processing machines because the cost of this equipment is quite high; Some hospitals, although equipped with automatic tissue processing machines, do not use them because the patient sample is less than the machine's capacity, so it consumes a lot of chemicals. Then the tissue processing will be done according to the manual tissue processing method. This process must be carried out manually, the processing time is long and it is very toxic for the operator due to direct contact with formol, xylene. To partially overcome these disadvantages, we research, manufacture and test an automatic chemical pump system that supports manual tissue processing.

Objective:. Fabrication and testing results of an automated chemical injection system that supports manual tissue processing

Research Methods: Experimental study

Result : The system operates safely and automatically pumps formol, water, alcohol and xylene in and out of the patient bath. Routine manual tissue processing is automatically performed continuously starting from the formol immobilization step to the end of xylene III. In the test process, the chemicals are mixed by the stirring pump and the heating element keeps the chemical temperature stable, and the processing time of 3 - 8 mm thick patient tissue is reduced by 38 hours compared to the standard procedure. 100% of samples tested met diagnostic requirements when evaluated on Hematoxylin staining slides.

Conclusion: The system can be applied to support 10/13 steps of manual tissue processing,

saving manpower and reducing contact time with formol, xylene for medical staff; With a shortened test process of 38 hours, it is necessary to study and evaluate the impact on the quality of HMMD and SHPT tests before routine application.

Keywords: Automatic tissue processing machine; Manual tissue processing; Fabrication of tissue processing machines.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xử lý mô là khâu đầu đóng vai trò quan trọng ảnh hưởng tới chất lượng xét nghiệm mô bệnh học. Mục đích cuối cùng của quá trình này nhằm vùi parafin vào bệnh phẩm làm cho bệnh phẩm có thể cắt được trên máy cắt một cách dễ dàng, bảo quản bệnh phẩm được lâu dài mà không làm hư hại tới hình thái, cấu trúc của tế bào và mô [1].

Quá trình xử lý mô có thể thực hiện thủ công bằng tay hoặc tự động bằng máy. Ngày nay với sự phát triển của khoa học công nghệ đã có rất nhiều loại máy xử lý mô tự động thương mại giúp rút ngắn thời gian xét nghiệm và tiếp xúc với hóa chất cho nhân viên y tế. Hầu hết các khoa Giải phẫu bệnh tại các bệnh viện tuyến trung ương, Bệnh viện tuyến tỉnh hạng I đều được trang bị máy xử lý mô tự động. Mặc dù có rất nhiều ưu điểm tuy nhiên các máy xử lý mô tự động có giá thành tương đối cao nên còn nhiều bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến huyện có kinh phí hạn hẹp vẫn chưa điều kiện để trang bị. Giải pháp thay thế cho các cơ sở y tế không sử dụng máy tự động đó là xử lý mô bằng tay. Quá trình này được thực hiện thủ công nên tốn nhiều thời gian, công sức và độc hại với nhân viên y tế. Thời gian xử lý mô bằng tay khá dài khoảng 79 - 81 tiếng, ảnh hưởng tới chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh [1].

Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu và thử nghiệm một hệ thống bơm hóa chất tự động hỗ trợ cho quá trình xử lý mô bằng tay giúp rút ngắn thời gian xét nghiệm mô bệnh học và giảm độc hại cho nhân viên y tế.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP, ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu : máy bơm hóa chất mini, dây dẫn hoá chất polime, bể chứa hóa chất, các mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật, bệnh phẩm giả định bệnh phẩm sinh thiết.

- Phương pháp nghiên cứu : Tìm hiểu tính chất hóa học của Formol, cồn và xylen để đưa ra tiêu chí lựa chọn chất liệu làm bể chứa, ống dẫn và loại bơm hóa chất. Khảo sát tính toán cụ thể và thiết kế hệ thống phù hợp với điều kiện cơ sở vật chất hiện có rồi

tiến hành lắp ráp các loại máy bơm, dây dẫn hóa chất. Một chương trình phần mềm được viết bằng ngôn ngữ C++ để điều khiển cho hệ thống máy bơm tự động bơm vào và hút ra hóa chất theo định mức. Sau khi lắp ráp vận hành thử nghiệm an toàn, sử dụng 150 mẫu mẫu bệnh phẩm để thử nghiệm 3 quy trình xử lý mô (2 quy trình xử lý mô bằng tay với mẫu bệnh phẩm có độ dày 5- 8 mm và dưới 2 mm của Bộ Y tế; 1 quy trình thử nghiệm). Kết quả cuối cùng được lượng giá bằng chất lượng của tiêu bản nhuộm Hematoxylin.

- Địa điểm và thời gian nghiên cứu : Thử nghiệm là sáng kiến, cải tiến kỹ thuật cấp cơ sở đã được Hội đồng khoa học kỹ thuật Sở Y tế Thái Nguyên phê duyệt cho phép tiến hành chế tạo, thử nghiệm và nghiệm thu tháng 11 năm 2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thành phần cơ bản cấu tạo hệ thống bơm hóa chất tự động:



Bơm: Sử dụng 22 bơm xăng, dầu, loại 12 V



Dây dẫn : Ống nhựa PVC



Bể ngâm bệnh phẩm và hệ thống ống dẫn
Ngôn ngữ lập trình: Ngôn ngữ lập trình C/C++
Link tải file code: <https://bit.ly/3fvuNoO>



Vi mạch Arduino mega 2560

3.2. Kết quả thử nghiệm

Bảng 1: So sánh Quy trình của Bộ Y tế và Quy trình thử nghiệm

LOẠI HÓA CHẤT	Quy trình Bộ Y tế				Quy trình thử nghiệm		
	BP dày 5 – 8 mm		BP dày < 2mm		BP dày 5 – 8 mm		BP dày < 2mm
	Chuyển tay (giờ)	Chuyển máy (giờ)	Chuyển máy (giờ)	Chuyển tay (giờ)	Quy trình 1 (giờ)	Quy trình 2 (giờ)	Quy trình 3 (giờ)
Formol	12	4	1	1	12	6	1
Rửa nước	1	1	0.5	0.5	1	1	0.5
Cồn 80°	2	1	0.5	0	2	1	0
Cồn 90°	6	0	0	0.25	6	2	0.25
Cồn 95°	8	1 x 3 lần	1	0.25	8	2.5	0.25
Cồn 100 ° I	4	1	0.25	0.25	4	2	0.25
Cồn 100 ° II	6	1	0.25	0.5	6	2	0.5
Cồn 100 ° III	8	1	0.25	0.5	8	2.5	0.5
Xylen I	4	1	0.25	0.25	4	1	0.25
Xylen II	4	1	0	0.5	4	2	0.5
Xylen III	4	1	0	0.5	4	2	0.5
Parafin I	4	1	0.25	0.5	4	1	0.5
Parafin II	6	1	0.25	1	6	1	1
Parafin III	10	1	0.25	1	10	15	1
Parafin	0	1	0.25	0	0	0	0
Tổng	79 tiếng	19 tiếng	5 tiếng	7 tiếng	79 tiếng	41 tiếng	7 tiếng

Nhận xét: Quy trình 1 được thực hiện có thời gian tương đồng với quy trình chuyển tay; Quy trình 2 là quy trình cải tiến có thời gian ngắn hơn 38 tiếng so với quy trình chuyển tay và nhiều hơn 22 tiếng so với quy trình chuyển máy Quy trình 3 có thời gian tương tự quy trình chuyển tay và nhiều hơn 2 tiếng so với quy trình chuyển máy của Bộ Y tế

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm quy trình 1 và quy trình 2

Tổ chức	Số lượng mẫu thử nghiệm	Số lượng mẫu đạt yêu cầu			
		Quy trình 1		Quy trình 2	
		n	%	n	%
Dạ dày	5	5	100	5	100
Đại tràng	5	5	100	5	100
Tử cung	5	5	100	5	100
Buồng trứng	5	5	100	5	100
Tuyến giáp	5	5	100	5	100
Tuyến vú	5	5	100	5	100
Hạch	5	5	100	5	100
Tuyến giáp	5	5	100	5	100
Sinh thiết da	5	5	100	5	100
Ung thư dạ dày	5	5	100	5	100
Ung thư đại tràng	5	5	100	5	100

Ung thư nội mạc tử cung	5	5	100	5	100
U cơ trơn tử cung	5	5	100	5	100
U nang bì buồng trứng	5	5	100	5	100
Tăng sản nội mạc tử cung	5	5	100	5	100
Bướu giáp keo	5	5	100	5	100
Ung thư tuyến giáp	5	5	100	5	100
U xơ tuyến vú	5	5	100	5	100
Ung thư vú	5	5	100	5	100
Tổng số	100	100	100	100	100

Nhận xét: Tất cả 100 mẫu bệnh phẩm thuộc 20 nhóm khác nhau thực hiện theo hai quy trình chuẩn và quy trình cải tiến đều có kết quả thử nghiệm đạt yêu cầu.

Bảng 3: Kết quả mẫu thử nghiệm quy trình 3

Loại bệnh phẩm giả định	Số lượng	Số đạt yêu cầu (n)	Tỷ lệ (%)
Dạ dày	10	10	100
Đại tràng	10	10	100
Ung thư dạ dày	10	10	100
Ung thư đại tràng	10	10	100
Ung thư vú (Sinh thiết lõi)	10	10	100
Tổng số	50	50	100

Nhận xét: Tất cả 50 mẫu bệnh phẩm thuộc 5 nhóm khác nhau đều có kết quả thử nghiệm đạt yêu cầu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Cấu tạo của hệ thống máy bơm hoá chất tự động

Hệ thống máy bơm hóa chất tự động chúng tôi chế tạo và thử nghiệm trong nghiên cứu vận hành dựa theo nguyên lý bệnh phẩm được giữ cố định trong một bể và các loại hóa chất được bơm hút tự động vào bể theo thời gian được lập trình trước.

Loại bơm hoá chất: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu cấu tạo và khả năng chịu được hoá chất cũng như thông số kỹ thuật của một số loại bơm hoá chất để tìm ra loại bơm phù hợp. Qua nhiều lần thử nghiệm chúng tôi lựa chọn bơm xăng 12 V để bơm Xylen và các bơm mini áp lực 12 V để bơm formol, nước và cồn. Bơm có lưu lượng khoảng 80 – 120 lít/ giờ, thời gian bơm hoá chất vào và hút

hoá chất ra khỏi bể trung bình khoảng 3 phút. Tuy nhiên chúng tôi vẫn chưa tìm ra loại bơm nào bơm được parafin vì vậy hệ thống bơm hoá chất tự động này mới chỉ hỗ trợ được quá trình xử lý mô đến hết giai đoạn kết thúc Xylen III.

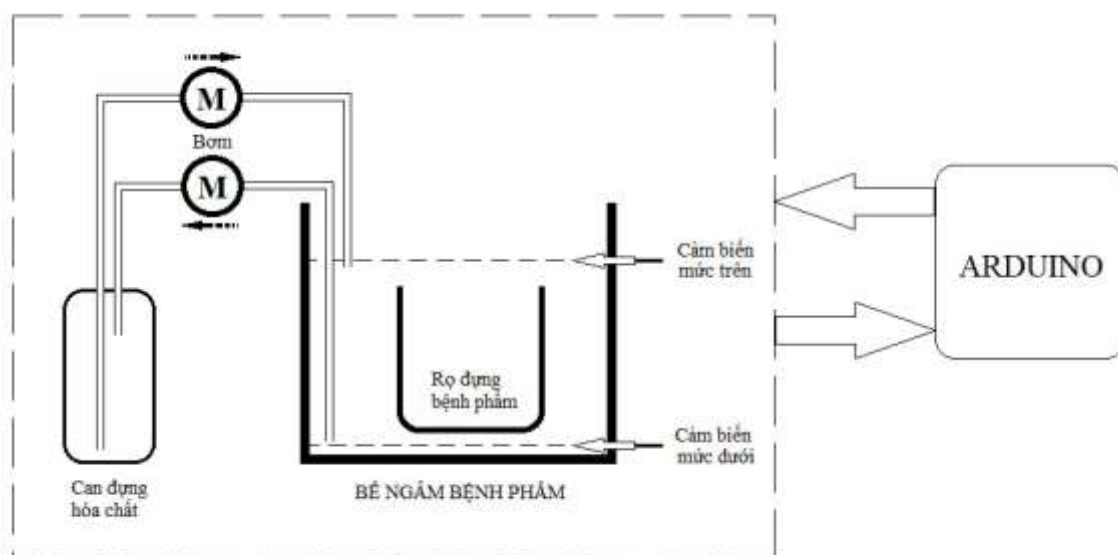
Dây dẫn hoá chất: Loại dây được sử dụng là dây nhựa PVC chịu hoá chất, trong suốt, đường kính 6 mm, dày 2 mm. Qua thử nghiệm 1 số loại dây với các đường kính khác nhau thì loại dây này đáp ứng được yêu cầu kỹ thuật, ít bị gấp tắc, có giá thành rẻ và rất dễ mua.

Bể chứa hoá chất và bệnh phẩm: Bể chứa được gia công bằng Inox, hình khối hộp, có kích thước 15 x 10 x 15 cm. Bao gồm 22 đường dẫn hóa chất ra và vào bể. Lượng hóa chất bơm vào được kiểm soát

bằng phao ngắt tự động, mức ngắt có thể tùy chỉnh theo lượng mẫu trung bình để tránh lãng phí hóa chất. Với lượng mẫu trung bình như ở khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện A chúng tôi lựa chọn thể tích hóa chất mỗi lần sử dụng là 1500 ml. Lượng hóa chất này tương đương với lượng hóa chất sử dụng trong quy trình xử lý mô bằng tay và thấp hơn so với lượng hóa chất mà các máy xử lý mô tự động thương mại hóa. Phần lớn các máy xử lý mô tự động thương mại hóa yêu cầu thể tích hóa chất cho mỗi lần sử dụng khá nhiều trung bình từ 2.5 – 3.5 lít [2 - 3]. Đây là một trong nhiều yếu tố gây khó khăn cho những cơ sở có số lượng mẫu ít .

Hệ vi mạch điều khiển hệ thống bơm:

Hệ mạch sử dụng để điều khiển các bơm là mạch Arduino mega 2560 được vận hành bởi phần mềm Arduino IDE do nhóm nghiên cứu tự lập trình bằng ngôn ngữ C/C++. Arduino có một module quản lý bo mạch, nơi người dùng có thể chọn bo mạch mà họ muốn làm việc cùng và có thể thay đổi bo mạch thông qua Menu. Arduino IDE sử dụng ngôn ngữ C/C++ là ngôn ngữ rất phổ biến và dễ sử dụng. File code lập trình nhóm nghiên cứu công khai và cung cấp miễn phí cho các cá nhân cùng nghiên cứu thử nghiệm và ứng dụng rộng rãi.



Sơ đồ mô phỏng quá trình bơm hóa chất

Mỗi loại hóa chất được chứa trong 1 can có dung tích 2 lít. Hóa chất sẽ được bơm tự động từ can vào bể chứa, khi hóa chất đến mức cảm biến trên quá trình bơm sẽ dừng lại và hóa chất được giữ lại trong bể. Khi thời gian ngâm kết thúc hóa chất sẽ được hút ra toàn bộ bởi 1 bơm khác. Cảm biến mức dưới giúp kiểm soát đảm bảo hóa chất luôn được

rút ra toàn bộ. Toàn bộ quá trình bơm vào và hút ra hóa chất được điều khiển bởi mạch Arduino lập trình trước.

4.2. Quy trình xử lý mô sử dụng hệ thống bơm hóa chất tự động và kết quả thử nghiệm

Chúng tôi đã thiết lập và thử nghiệm 3 quy trình. Quy trình 1 và quy trình 2 xử lý

dành cho các mẫu bệnh phẩm có độ dày từ 5 – 8 mm và quy trình 3 xử lý các mẫu bệnh phẩm có độ dày dưới 2 mm.

Trong Quy trình 1 chúng tôi sử dụng hệ thống bơm hóa chất tự động thực hiện xử lý mô theo các mốc thời gian tương tự quy trình xử lý mô bằng tay được Bộ Y tế ban hành theo Quyết định 5199/QĐ – BYT. Quá trình luân chuyển qua các loại hóa chất được xử lý tự động liên tục 59 tiếng từ bước cố định formol tới xylen III, các bước qua parafin được xử lý thủ công trong vòng 20 tiếng. Nếu áp dụng theo đúng quy trình xử lý mô bằng tay của Bộ Y tế, trong thực hành tại các khoa Giải phẫu bệnh sẽ cần tối thiểu 3 ngày làm việc liên tục 24/24 giờ và 9 kíp kỹ thuật viên luân phiên thực hiện hoặc 10 ngày làm việc liên tục trong giờ hành chính. Với điều kiện nhân lực còn thiếu như hiện nay thì đây thực sự là một khó khăn rất lớn. Mặc dù các cơ sở Giải phẫu bệnh áp dụng nhiều sáng kiến khác nhau để rút ngắn thời gian xử lý mô như sử dụng tủ sấy hoặc lò vi sóng để nâng nhiệt độ hóa chất nhưng không phải cơ sở nào cũng có đủ điều kiện về thiết bị và nhân lực để thực hiện giải pháp này. Bên cạnh đó những ảnh hưởng bất lợi đối với bệnh phẩm khi nâng nhiệt độ hóa chất lên cao hoặc những tác hại của hóa chất độc hại với sức khỏe nhân viên y tế thực hiện cũng chưa được nghiên cứu và đánh giá một cách hệ thống, khoa học. Với việc sử dụng máy bơm hóa chất tự động theo quy trình 1 quá trình xử lý mô sẽ được diễn ra liên tục 24/24 giờ vì vậy giúp rút ngắn thời gian xét nghiệm, tiết kiệm nhân lực và giảm độ hại cho người thực hiện quy trình.

Trong Quy trình 2 (là quy trình cải tiến

chỉ được thử nghiệm trong nghiên cứu này) chúng tôi sử dụng hệ thống bơm hóa chất tự động thực hiện xử lý mô từ formol đến xylen III và có điều chỉnh thời gian giảm 38 tiếng so với quy trình xử lý mô bằng tay đã được Bộ Y tế ban hành; Bắt đầu từ 16h30 phút và kết thúc lúc 14h30 ngày kế tiếp tại xylen III. Quá trình khử xylen trong parafin được điều chỉnh ít hơn 3 tiếng từ 20 tiếng xuống còn 17 tiếng (giảm thời gian trong parafin I, II xuống còn 1 tiếng và thời gian trong parafin III được tăng lên 15 tiếng). Bệnh phẩm sẽ được ngâm trong parafin III từ 16h30 phút ngày thứ hai tới 7h30 phút sáng ngày ngày thứ ba cho phù hợp với giờ làm việc hành chính. Quy trình 2 giảm 38 tiếng so với quy trình chuẩn, cơ sở để nhóm nghiên cứu giảm thời gian xử lý qua các loại hóa chất là do hóa chất trong bể liên tục được bơm khuấy đều và có bộ gia nhiệt giữ nhiệt độ hóa chất ổn định ở $40^{\circ} - 45^{\circ}\text{C}$. So với quy trình của máy xử lý mô thương mại thời gian xử lý trong thử nghiệm của chúng tôi dài hơn gần gấp 2 lần; nguyên nhân chính do các máy xử lý mô chuyên dụng ngoài việc sử dụng các tác động vật lý như rung lắc, nhiệt độ thì còn có thể phát ra các sóng siêu âm để tăng cường quá trình thẩm thấu của hóa chất vào trong bệnh phẩm được nhanh hơn [2 – 3].

Trong nghiên cứu này, 100 mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật được thử nghiệm cho cả hai Quy trình 1 và 2. Kết quả đánh giá trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin đạt yêu cầu 100%. Trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin không nhận thấy sự khác biệt về tính chất bắt màu bào tương và nhân giữa hai quy trình 1 và 2. Tuy nhiên, thời gian thử nghiệm ngắn, số lượng mẫu thử nghiệm ít và chưa đánh giá

trên các xét nghiệm nhuộm HMMD và SHPT nên chưa đánh giá được quy trình xử lý rút ngắn này có ảnh hưởng đến chất lượng của hai loại xét nghiệm này hay không. Trong thời gian tới chúng tôi sẽ thử nghiệm với số mẫu nhiều hơn để đánh giá thêm chất lượng tiêu bản để có cơ sở áp dụng quy trình 2 một cách rộng rãi.

Với quy trình 3 thử nghiệm với mẫu bệnh phẩm có độ dày dưới 2 mm như bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi đường tiêu hóa, sinh thiết cổ tử cung, sinh thiết lõi, bệnh phẩm hút buồng tử cung... Do các mẫu bệnh phẩm đã được cố định formol ngay khi sinh thiết nên khi xử lý mô chúng tôi để thời gian formol trong bể chuyển 1 giờ. Các bước xử lý qua formol, rửa nước, cồn, xylene được hệ thống tự động thực hiện trong 4,5 tiếng từ 11h đến 16h30. Sau đó bệnh phẩm được xử lý thủ công qua Parafin I, II mỗi loại 30 phút rồi chuyển vào parafin III từ 16h30 đến 7h30 ngày hôm sau. So với quy trình xử lý mô bằng tay thời gian trong formol, cồn và xylene của quy trình 3 không thay đổi. Thời gian trong parafin III để qua đêm 15 tiếng cho phù hợp với giờ làm việc hành chính. Chúng tôi tiến hành thử nghiệm quy trình 3 với 50 mẫu bệnh phẩm giả định, là các bệnh phẩm được lấy từ mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật nhưng dùng panh và kéo cắt thành các mẫu có kích

thước ~ 2 mm hoặc dùng kim sinh thiết lõi sinh thiết trực tiếp trên bệnh phẩm sau phẫu thuật. Kết quả 100% các mẫu thử nghiệm đều có tiêu bản nhuộm Hematoxylin đạt yêu cầu chẩn đoán.

V. KẾT LUẬN

Hệ thống máy bơm hóa chất có thể áp dụng để tự động 10/13 bước của quy trình xử lý mô bằng tay, giúp tiết kiệm nhân lực và giảm thời gian tiếp xúc với formol, xylene cho nhân viên y tế; Với quy trình thử nghiệm rút ngắn 38 tiếng cần phải nghiên cứu và đánh giá ảnh hưởng tới chất lượng các xét nghiệm HMMD, SHPT trước khi áp dụng thường quy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành giải phẫu bệnh – tế bào học**, Quyết định 5199/QĐ – BYT của Bộ Y tế ban hành ngày 25 tháng 12 năm 2013.
2. **Tài liệu hướng dẫn sử dụng máy xử lý mô tế bào Laica TP 1050.**
3. **Tài liệu hướng dẫn sử dụng máy xử lý mô tế bào STP 120 Thermo Scientific™.**
4. **Báo cáo tổng kết hoạt động Bệnh viện A Thái Nguyên năm 2021.**
5. **Kỹ thuật y học chuyên ngành xét nghiệm, NXB Y học, năm 2019.**

CARCINÔM NHẦY BÌ NGUYÊN PHÁT CỦA PHỔI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Ngô Thị Tuyết Hạnh^{1,2}, Phạm Văn Tấn¹,
Lưu Đức Tùng¹, Phạm Thị Như Diễm¹, Lâm Quốc Trung³

TÓM TẮT

Carcinôm nhầy bì là khối u ác tính thường gặp của tuyến nước bọt, nhưng là thực thể hiếm gặp ở phổi. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 25 tuổi, phát hiện khối u ở phổi qua kết quả X quang ngực thẳng và CT Scan ngực khám sức khỏe hậu SARS-CoV-2. Bệnh nhân không biểu hiện bất kỳ triệu chứng cơ năng hoặc thực thể đặc hiệu nào. X quang ngực thẳng thể hiện đám mờ vùng quanh rốn phổi phải. CT Scan ngực cho thấy tổn thương nội phế quản thùy trên phổi phải kèm đông đặc thùy trên phổi phải. Nội soi phế quản phát hiện một u nội phế quản thùy trên phổi phải. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt thùy trên phổi phải và nạo hạch trung thất, kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm nhầy bì, độ thấp, nguyên phát của phế quản. Khảo sát các cơ quan khác không phát hiện bất thường. Bệnh nhân được theo dõi 6 tháng sau phẫu thuật không thấy dấu hiệu của u tái phát hoặc di căn.

Từ khóa: Carcinôm nhầy bì của phổi, u nội phế quản

¹Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Trường Đại học Y Dược TP.HCM

²Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

³Khoa Hóa trị ung thư, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Tấn

Email: phamvantantg@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 06.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022

SUMMARY

PRIMARY MUCOEPIDERMOID CARCINOMA OF THE LUNG: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Mucoepidermoid carcinoma is a common malignancy of the salivary glands but a rare entity of the lung. We report a case of a 25-year-old male patient whose tumor was detected through plain chest X-ray and chest CT Scan post-SARS-CoV-2 examination. The patient did not exhibit any specific physical or physical symptoms. However, his chest radiograph showed opacities around the right lung. His chest CT Scan showed a right upper lobe endobronchial lesion with solid coagulation of the right upper lobe. The results from bronchoscopy also revealed an endobronchial tumor in the right upper lobe. The patient underwent a right upper lobectomy. His mediastinal lymphadenectomy and the pathological results appeared mucinous, low-grade, and primary bronchial carcinoma. Examination of other organs revealed no abnormalities. Follow-up 6 months after surgery showed no sign of tumor recurrence or metastasis.

Keywords: Mucoepidermoid carcinoma of the lung, endobronchial tumor

I. GIỚI THIỆU

Carcinôm nhầy bì là loại u ác tính thường gặp nhất của tuyến nước bọt⁽⁶⁾. Tuy nhiên, carcinôm nhầy bì nguyên phát ở phổi thì

hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 0,1-0,2% ung thư của phổi^(5,6). Các bằng chứng hiện nay cho thấy carcinôm nhầy bì của phổi không liên quan đến thuốc lá⁽³⁾. Về mô bệnh học, phân loại năm 2020 của WHO⁽³⁾ xếp carcinôm nhầy bì vào tốp tuyến nước bọt của u phổi, đặc trưng bởi các tế bào chế tiết nhầy, tế bào dạng gai và tế bào trung gian. Carcinôm nhầy bì độ thấp thường gặp hơn và điển hình gồm vùng cấu trúc dạng nang lót bởi các tế bào tiết nhầy, và vùng đặc bao gồm các tế bào dạng gai không tạo sừng và tế bào trung gian. Trong khi đó, carcinôm nhầy bì độ cao thì hiếm và ưu thế thành phần tế bào trung gian và tế bào dạng gai không điển hình. Để chẩn đoán carcinôm nhầy bì nguyên phát ở phổi cần loại trừ di căn từ các u tuyến nước bọt vùng đầu và cổ. Khi đó vai trò của đánh giá lâm sàng là cốt lõi vì u nguyên phát và di căn biểu hiện tương tự nhau về mô bệnh học và bất thường gen⁽³⁾. Tiên lượng của carcinôm nhầy bì nguyên phát của phổi có sự khác nhau giữa các báo cáo, một số cho thấy tiên lượng sống còn 5 năm không có sự khác nhau giữa hai độ mô học. Một số báo cáo khác cho thấy u độ thấp

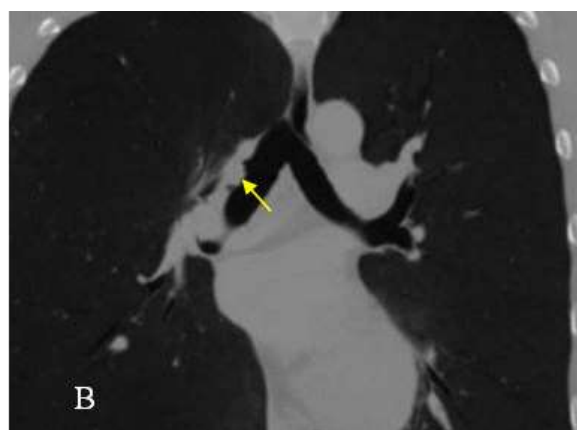
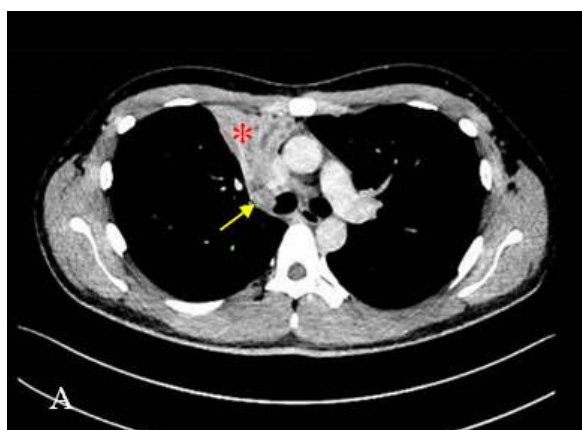
có tiên lượng tốt, tỉ lệ sống còn 5 năm lên đến 95%⁽³⁾, và u độ cao tiên lượng tương tự các carcinôm không tế bào nhỏ khác của phổi⁽³⁾.

Y đức

Bài báo đã được sự đồng ý của bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nam, 25 tuổi đến khám sau nhiễm SARS-CoV-2 tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh vì giảm khả năng gắng sức so với trước nhiễm bệnh. Bệnh nhân không biểu hiện triệu chứng cơ năng khác. Bệnh nhân không có tiền căn bệnh lý hoặc chấn thương ngực trước đây, không có tiền căn ung thư các cơ quan khác. Thăm khám lâm sàng không thấy dấu hiệu đặc hiệu. Phim X quang ngực thẳng phát hiện đám mờ vùng quanh rốn phổi phải. CT Scan ngực cho thấy tổn thương nội phế quản thùy trên phổi phải kèm đông đặc thùy trên phổi phải (Hình 1). Nội soi phế quản phát hiện một u nội phế quản thùy trên bên phải, vị trí sát chỗ xuất phát từ phế quản gốc phải, bít hoàn toàn phế quản thùy trên bên phải, khối u dễ chảy máu nên không sinh thiết.



Hình 1: Hình ảnh CT Scan ngực

(A: lát cắt theo mặt phẳng ngang, B: lát cắt theo mặt phẳng đứng dọc): tổn thương

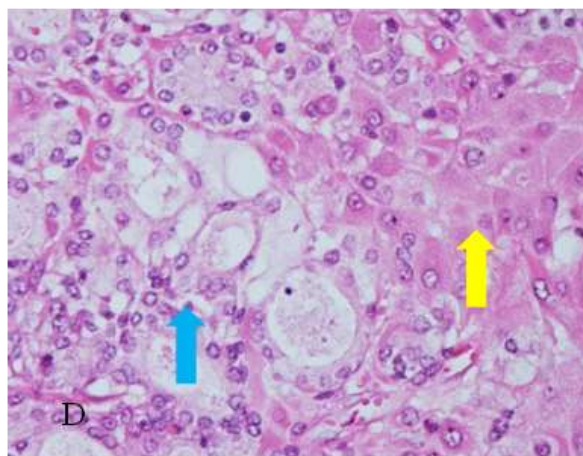
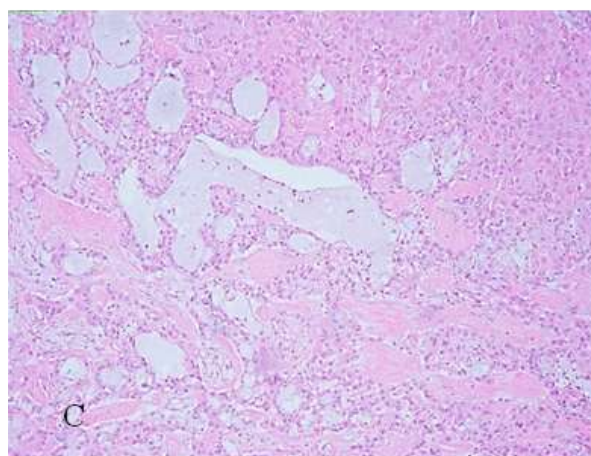
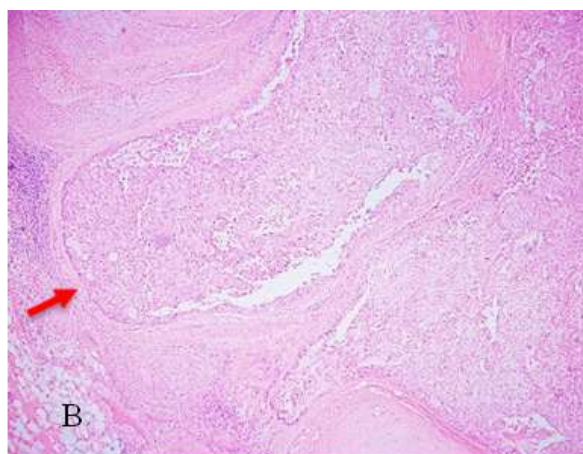
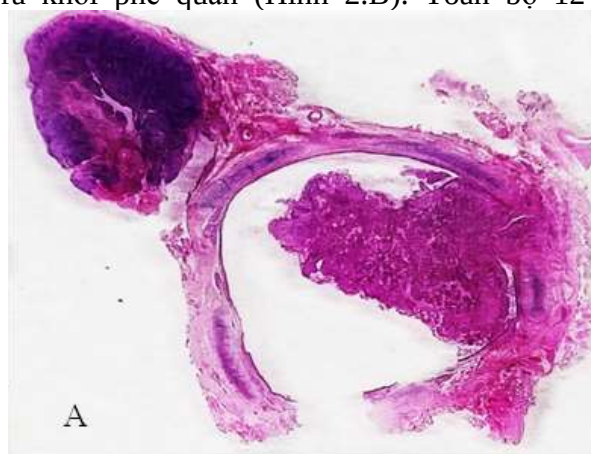
nội phế quản (mũi tên), làm bít gần như hoàn toàn phế quản thùy trên bên phải, kèm nhu

mô phổi thùy trên bên phải đông đặc (hình sao).

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt thùy trên phổi phải và nạo hạch trung thất. Đại thể cho thấy khối u kích thước 1,2x1x1 cm, dạng chồi sùi vào lòng phế quản, mặt cắt màu vàng, đồng nhất, mật độ chắc. Về vi thể, khối u có dạng polyp nhô vào lòng phế quản (Hình 2.A), gồm vùng tạo cấu trúc dạng nang-tuyến được lót bởi tế bào chế tiết nhầy, nhân nhỏ, chất nhiễm sắc sáng, màng nhân đều, bào tương sáng, chứa nhiều không bào nhầy, và vùng đặc gồm các tế bào dạng gai đa diện, nhân nhỏ, màng nhân đều, bào tương nhiều, không rõ chất sừng (Hình 2.C, D). Có vùng u kích thước 0.1 cm xâm lấn đến 1/3 ngoài vách phế quản, tuy nhiên chưa ra khỏi phế quản (Hình 2.B). Toàn bộ 12

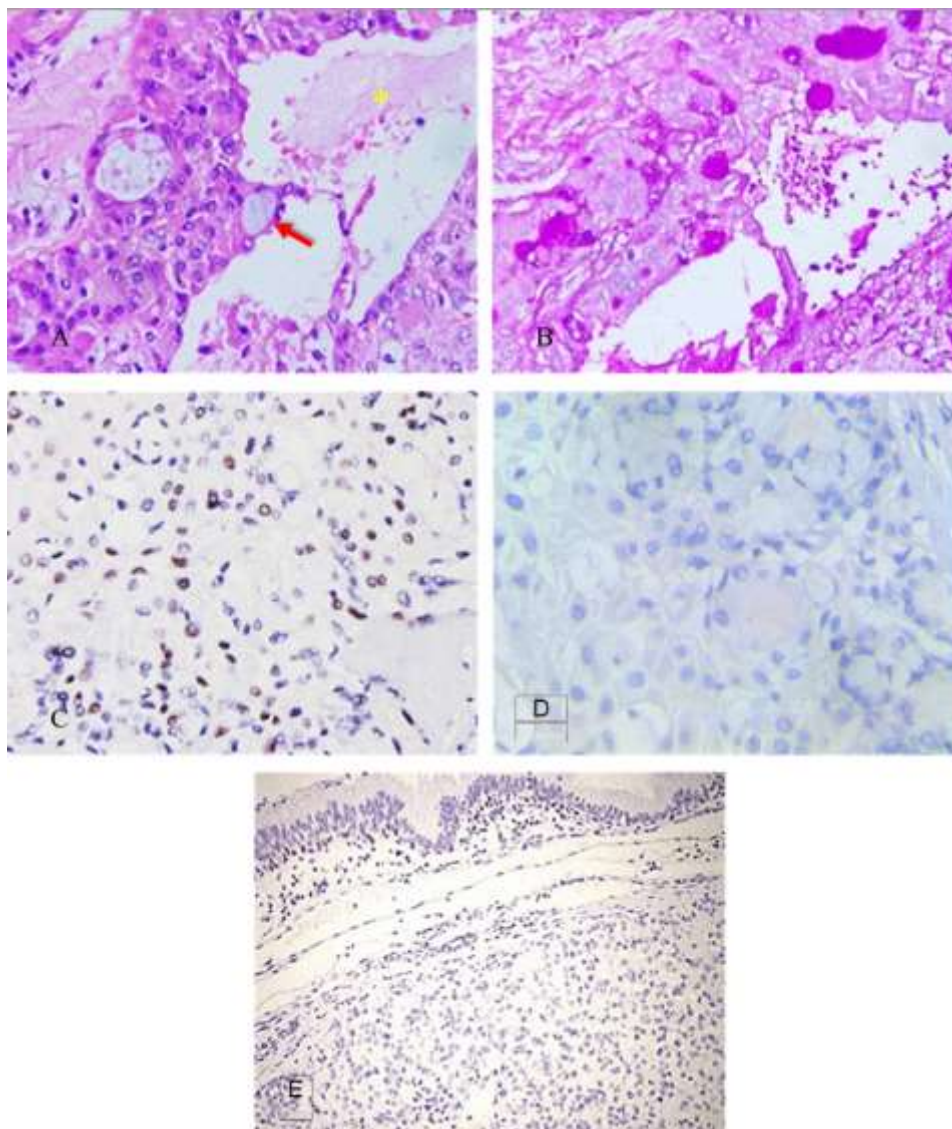
hạch đã được khảo sát không có sự hiện diện của tế bào u. Diện cắt phẫu thuật không còn tế bào u. Nhuộm PAS và nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn p63, Napsin A, TTF1 được thực hiện để phân biệt với carcinôm gai tuyến của phổi. Kết quả các tế bào u chứa nhầy và chất nhầy dương tính PAS (Hình 3.A, B), đồng thời các tế bào u cũng dương tính với p63 (Hình 3.C), âm tính với Napsin A và TTF1 (Hình 3.D, E), phù hợp với carcinôm nhầy bì.

Gen EGFR được khảo sát và không phát hiện đột biến. Bệnh nhân không nhận thêm điều trị hỗ trợ hoặc điều trị nhắm trúng đích nào khác. Bệnh nhân được theo dõi sau phẫu thuật 6 tháng không ghi nhận dấu hiệu của khối u tái phát hoặc di căn.



Hình 2: (A) Khối u dạng polyp nhô vào lòng phế quản (HE x1)(B) Mô u xâm nhập đến 1/3 ngoài vách phế quản (mũi tên đỏ) (HE x40). (C) U gồm những vùng dạng nang-tuyến, lòng chứa chất nhầy (phía dưới trái) và vùng đặc (phía trên phải) (HE x100). (D) Vùng cấu trúc tuyến tạo bởi các tế bào

chế tiết nhầy, nhân nhỏ, chất nhiễm sắc sáng, màng nhân đều, bào tương sáng chứa nhiều không bào nhầy (nửa trái – bên mũi tên xanh) và đám tế bào dạng gai hình đa diện, nhân nhỏ, màng nhân đều, bào tương nhiều, không rõ chất sừng (nửa phải – bên mũi tên vàng) (HE x400).



Hình 3: (A) Các tế bào u chứa nhầy (mũi tên) và chất nhầy (hình sao) (HE x400). (B) Hình nhuộm PAS vùng tương ứng cho thấy các tế bào và chất nhầy này dương tính với PAS (PAS x400). (C) Tế bào u dương tính với p63 (p63 x400). (D) Tế bào u âm tính với Napsin A (Napsin A x400). (E) Tế bào u âm tính với TTF1 nhưng dương tính nhân lớp đáy của biểu mô phế quản phía trên (TTF1 x200).

III. BÀN LUẬN

Carcinôm nhày bì nguyên phát ở phổi là một ung thư hiếm gặp, được báo cáo lần đầu bởi Smetana vào năm 1952⁽⁵⁾. Ung thư chỉ chiếm khoảng 0,1-0,2% ung thư của phổi^(5,6). Các trường hợp đã được báo cáo có độ tuổi từ 3 đến 87, trong đó khoảng 30% các trường hợp xảy ra ở người dưới 30 tuổi^(1,2,5,6). Có báo cáo cho thấy thường gặp hơn ở nữ⁽³⁾, tuy nhiên cũng có báo cáo không thấy sự khác biệt về giới tính⁽²⁾. Các triệu chứng thường gặp của carcinôm nhày bì ở phổi gồm có các triệu chứng của tắc nghẽn và kích thích đường dẫn khí, những triệu chứng này không đặc hiệu và gây khó khăn trong phân biệt với viêm phổi hoặc hen phế quản^(3,7). Đặc điểm này phù hợp với vị trí của khối u, theo Huo Z. và cộng sự báo cáo hơn 80% các trường hợp carcinôm nhày bì là u nội phế quản⁽²⁾.

X quang ngực thẳng của carcinôm nhày bì ở phổi có thể biểu hiện tổn thương dạng nốt hoặc đám mờ kèm các dấu hiệu của tắc nghẽn phế quản, như xẹp phổi, áp xe phổi hoặc viêm phổi tái phát⁽⁷⁾. CT Scan ngực điển hình thể hiện tổn thương nội phế quản, hình tròn, bờ trơn láng hoặc đôi khi chia thùy⁽⁷⁾. Độ đậm của tổn thương có sự khác nhau giữa các độ mô học, điển hình khối u độ thấp thường đồng nhất, ngược lại, tổn thương kém đồng nhất gợi ý một u độ cao⁽⁷⁾. Chẩn đoán giải phẫu bệnh trước phẫu thuật có thể đạt được nhờ sinh thiết qua nội soi phế quản hoặc sinh thiết dưới hướng dẫn CT hoặc tế bào học đàm⁽¹⁾. Tuy nhiên, theo Hsieh C.C. và cộng sự⁽¹⁾, báo cáo 41 trường hợp carcinôm nhày bì nguyên phát của phổi tại Đài Loan trong khoảng từ năm 1991 đến 2015, khoảng 30% số trường hợp không đạt được chẩn đoán giải phẫu bệnh trước phẫu thuật, và có 8% các trường hợp lâm sàng không hướng đến khối u ác tính.

Về mô bệnh học, phân loại của WHO năm 2020⁽³⁾ xếp carcinôm nhày bì vào tủy tuyến nước bọt của u phổi, chia thành độ thấp và độ cao. Carcinôm nhày bì độ thấp điển hình gồm vùng cấu trúc dạng nang lót bởi các tế bào tiết nhày, và vùng đặc bao gồm các tế bào dạng gai không tạo sừng và tế bào trung gian. Thực tế trường hợp của chúng tôi và một số báo cáo khác^(1,3) cho thấy những chẩn đoán thường nhầm lẫn nhất trên mô bệnh học là carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến và carcinôm gai-tuyến, đây là một thách thức chẩn đoán, nhất là ở mẫu sinh thiết. Một số đặc điểm giúp phân biệt một trường hợp carcinôm nhày bì độ cao với carcinôm gai-tuyến là (1) tổn thương nội phế quản (thường gần rốn phổi), (2) tồn tại vùng chuyển tiếp u độ thấp-độ cao, (3) không có vùng carcinôm tế bào gai trong biểu mô cùng tồn tại, (4) không tạo sừng và (5) không tạo cấu trúc dạng ống, nang hoặc nhú⁽³⁾.

Các tế bào chứa nhày và chất nhày dương tính với nhuộm PAS⁽⁵⁾. Thành phần tế bào dạng gai điển hình dương tính với p40, p63 và CK5/6⁽³⁾. Tất cả các tủy tế bào của u điển hình âm tính với TTF1, Napsin A, S100 và SMA⁽³⁾.

Bệnh nhân của chúng tôi có những đặc điểm phù hợp với những báo cáo trên như trẻ tuổi, tổn thương nội phế quản đoạn gần phế quản chính. Tuy nhiên do nguy cơ chảy máu nên không đạt được mẫu sinh thiết qua nội soi phế quản. Kết quả giải phẫu bệnh xác nhận chẩn đoán carcinôm nhày bì độ thấp của phổi với các đặc điểm mô bệnh học, kèm theo hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính với p63, âm tính với Napsin A và TTF1. Ngoài ra, các tế bào chứa nhày và chất nhày dương tính PAS phù hợp với carcinôm nhày bì và phù hợp với y văn thể giới.

Phẫu thuật cắt u hoàn toàn hiện nay được xem là điều trị tiêu chuẩn^(1,4). Hóa trị hỗ trợ và xạ trị hỗ trợ không được chỉ định cho tất cả các trường hợp ung thư độ thấp với diện cắt phẫu thuật không còn tế bào u⁽⁴⁾. Với u độ cao hoặc có di căn hạch hoặc diện cắt phẫu thuật còn tế bào u có thể chỉ định hóa trị hỗ trợ hoặc xạ trị hỗ trợ, tuy nhiên do số lượng ca được báo cáo ít nên chưa có sự thống nhất về hướng dẫn thực hành cũng như hiệu quả của điều trị hỗ trợ ở những trường hợp này^(4,6). Khi đột biến gen EGFR được phát hiện, liệu pháp nhắm trúng đích có thể được cân nhắc⁽⁴⁾. Với trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt thùy trên phổi phải, mô bệnh học xác định chẩn đoán carcinôm nhầy bì độ thấp, diện cắt phẫu thuật không còn tế bào u, không phát hiện di căn ở 12 hạch được khảo sát, không phát hiện đột biến gen EGFR nên bệnh nhân được tư vấn theo dõi định kỳ.

IV. KẾT LUẬN

Chẩn đoán mô bệnh học của carcinôm nhầy bì nguyên phát trước phẫu thuật bằng mẫu sinh thiết qua nội soi phế quản là cần thiết. Tuy nhiên việc chẩn đoán chính xác luôn là một thách thức ngay cả với mẫu bệnh phẩm cắt phổi và dễ nhầm lẫn với các chẩn đoán khác như carcinôm tế bào gai, carcinôm tuyến và carcinôm gai-tuyến, cũng như phải loại trừ trường hợp di căn từ nơi khác đến phổi. Nhuộm PAS và các dấu ấn hóa mô miễn dịch như p63, Napsin A, TTF1 giúp hỗ trợ chẩn đoán carcinôm nhầy bì. Lâm sàng và hình ảnh học giúp loại trừ di căn đến phổi. Phẫu thuật hiện nay được xem là phương pháp điều trị tiêu chuẩn. Tuy nhiên, do số lượng trường hợp được báo cáo còn ít nên chưa có một hướng dẫn điều trị được thống nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hsieh, C. C., Sun, Y. H., Lin, S. W., Yeh, Y. C., Chan, M. L.** Surgical outcomes of pulmonary mucoepidermoid carcinoma: A review of 41 cases. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176918. doi:10.1371/journal.pone.0176918
2. **Huo, Z., Wu, H., Li, J., et al.** Primary Pulmonary Mucoepidermoid Carcinoma: Histopathological and Molecular Genetic Studies of 26 Cases. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143169. doi:10.1371/journal.pone.0143169
3. **Husain AN, Farver CF; Nicholson AG;.** Mucoepidermoid carcinoma of the lung. In: board; TWCote, ed. World Health Organization classification of tumours Thoracic Tumours. IARC Press; 2020:121-122:chap 1.
4. **Jaramillo, S., Rojas, Y., Slater, B. J., et al.** Childhood and adolescent tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma (MEC): a case-series and review of the literature. *Pediatr Surg Int*. Apr 2016;32(4):417-24. doi:10.1007/s00383-015-3849-y
5. **Leonardi, H. K., Jung-Legg, Y., Legg, M. A., Neptune, W. B.** Tracheobronchial mucoepidermoid carcinoma. Clinicopathological features and results of treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 1978;76(4):431-8.
6. **Shen, C., Che, G.** Clinicopathological analysis of pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *World J Surg Oncol*. Feb 8 2014;12:33. doi:10.1186/1477-7819-12-33
7. **Tri, T. T., Vu, L. T., My, T. T., Thach, P. N., Duc, N. M.** Mucoepidermoid lung carcinoma in a pediatric patient confused with pneumonia. *Radiol Case Rep*. Sep 2021;16(9):2749-2753. doi:10.1016/j.radcr.2021.06.078

HAMARTÔM THANH DỊCH NHẦY CỦA MŨI XOANG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Nguyễn Phúc Thục Uyên¹, Lương Anh Khoa¹,
Vũ Tuấn Dũng¹, Phạm Quốc Thắng¹

TÓM TẮT

Hamartoma thanh dịch nhầy là tổn thương hiếm gặp, lành tính xuất phát từ sự tăng sinh các tuyến ở biểu mô hô hấp của mũi xoang và mũi hầu. Trường hợp hamartoma thanh dịch nhầy đầu tiên được mô tả bởi Baillie và Batsakis vào năm 1974. Theo y văn hiện nay ghi nhận khoảng 40 ca được báo cáo. Chúng tôi báo cáo một trường hợp hamartoma thanh dịch nhầy ở khe mũi trên bên trái ở một bệnh nhân nữ 27 tuổi được chẩn đoán tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

Từ khóa: Hamartoma thanh dịch nhầy, mũi xoang

SUMMARY

SINONASAL SEROMUCIOUS HAMARTOMA: A RARE CASE REPORT

Seromucinous hamartoma is a rare benign glandular proliferation arising from the respiratory epithelium of the sinonasal tract and nasopharynx. Seromucinous hamartoma was first described by Baillie and Batsakis in 1974. To date, fewer than 40 cases of seromucinous hamartoma have been reported in the literature. We report a case of a 27-year-old female patient admitted to Ho Chi Minh City University

Medical Center because of a polyp on her left lateral nasal wall.

Keywords: Seromucinous hamartoma, sinonasal

I. GIỚI THIỆU

Hamartoma thanh dịch nhầy (SH) là một tổn thương không tân sinh hiếm gặp tại mũi xoang, phát triển từ các tuyến thanh dịch nhầy dưới niêm mạc. Tổn thương dạng polyp này lần đầu tiên được mô tả bởi Baillie và Batsakis vào năm 1974.¹ Về mặt mô học, SH có thể bắt chước mô học với các loại tổn thương lành và ác khác, tiêu biểu là hamartoma tuyến biểu mô hô hấp (REAH), polyp Schneiderian hay carcinôm tuyến độ thấp typ không ruột của mũi xoang (LGNIAC). Đặc điểm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch có thể giúp phân biệt các thực thể này.⁷ Phương pháp điều trị là phẫu thuật cắt bỏ. Sau điều trị, chỉ một trường hợp tái phát được báo cáo và không trường hợp nào có di căn.²

Y đức

Bài báo đã được sự đồng ý của bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ, 27 tuổi, đi khám vì nghẹt mũi, sổ mũi, hắt hơi kéo dài hơn một tháng. Bệnh nhân không có tiền căn bệnh lý khác. Khám lâm sàng ghi nhận mũi xuất tiết, polyp mũi trái, ngoài ra không có bất thường khác. Kết quả nội soi mũi xoang: khối choán chỗ khe trên bên (T), nghi u nhú, phân biệt với polyp.

¹Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Trường Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng

Email: phamquocthang@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 05.10.2022

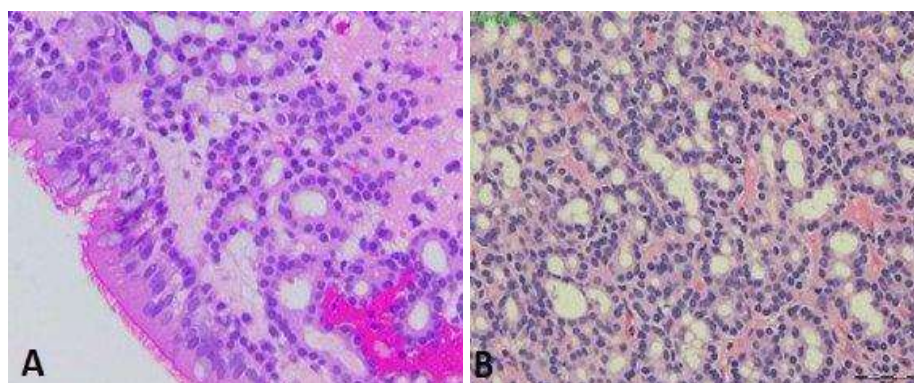
Ngày phản biện: 07.10.2022

Ngày duyệt bài: 24.10.2022



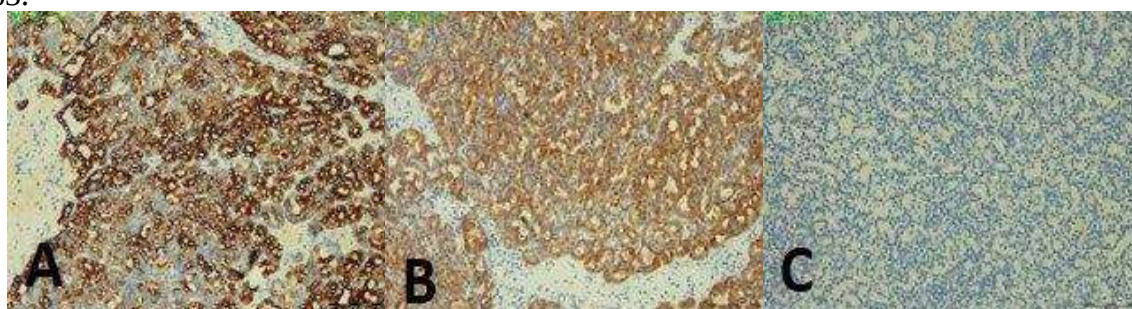
Hình 1: Nội soi mũi xoang cho thấy một khối choán chỗ khe trên bên trái.

Mô tả vi thể: Khối mô phủ bởi biểu mô trụ giả tầng có lông chuyển, lớp dưới niêm gồm những đám tuyến tiết dịch sắp xếp đầu lửng với nhau trên mô đệm sợi phù nề. Ống tuyến lót bởi lớp tế bào vuông đơn, không có tế bào cơ biểu mô hay lớp tế bào đáy. Những tế bào này có bào tương nhiều, ái toan; nhân tròn, đồng dạng, chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân không rõ. Trên mẫu mô không thấy hình ảnh phân bào, hoại tử hay xâm nhập.



Hình 2: (A) một khối dạng polyp phủ bởi biểu mô hô hấp, lớp dưới niêm chứa những tuyến nhỏ được lót bởi lớp tế bào vuông đơn (HE x40). (B) Những tế bào này có nhân hiền lành, tròn, đồng dạng, bào tương ái toan, không có hình ảnh phân bào (HE x40).

Hóa mô miễn dịch ghi nhận các tế bào ống tuyến dương tính với CK7, S100, âm tính với P63.



Hình 3: Hóa mô miễn dịch ghi nhận các tế bào ống tuyến dương tính với (A) CK7 (x20), (B) S100 (x20), âm tính với (C) P63 (x20).

Bệnh nhân được chẩn đoán là hamartoma thanh dịch nhầy mũi xoang. Phương pháp điều trị được lựa chọn là phẫu thuật cắt bỏ.

III. BÀN LUẬN

Theo y văn, hamartoma thanh dịch nhầy là tổn thương quá phát, lành tính xuất nguồn từ các tuyến thanh dịch nhầy tại xoang mũi hoặc xoang cạnh mũi.² Đây là một bệnh cực kỳ hiếm gặp, chỉ có khoảng 40 ca từng được báo cáo trong y văn.³ Bệnh xảy ra chủ yếu ở người lớn, từ 14 – 85 tuổi, tỷ lệ nam: nữ = 3: 2.² SH thường gặp tại vách ngăn mũi sau hoặc mũi hầu và ít gặp ở thành bên mũi hay các xoang cạnh mũi. Các tổn thương này thường phát sinh trên nền polyp viêm và không có căn nguyên đặc hiệu. Triệu chứng điển hình là nghẹt mũi và chảy máu mũi. Tổn thương thường phát hiện tình cờ, thỉnh thoảng liên quan tới vài bệnh như viêm khớp dạng thấp, bệnh Parkinson và viêm xoang mạn. Khám lâm sàng ghi nhận khối dạng polyp trơn láng, không chồi sùi, không xuất huyết hoại tử.^{4,5,8}

Về đại thể, SH là các tổn thương dạng polyp, chắc, màu từ trắng ngà vàng đến đỏ nâu. Các khối này có đường kính từ 0,6-6 cm.⁸

Về mô học, SH là một khối dạng polyp phủ bởi biểu mô hô hấp, chứa những tuyến nhỏ được lót bởi lớp tế bào vuông đơn hoặc lát đơn. Những tế bào này có nhân hiền lành, từ tròn đến bầu dục, bào tương từ trung tính tới ái toan, không có hình ảnh phân bào. Nền sợi xung quanh thường thâm nhập lympho bào, tương bào. Chất tiết ái toan có thể được tìm thấy trong lòng ống tuyến. Tế bào đài hoặc tế bào sáng cũng có thể được ghi nhận. Ống tuyến có thể được bao bởi màng đáy dày.⁴

Về hóa mô miễn dịch, ống tuyến biểu hiện dương tính với CK17, CK19, EMA, lysozyme và S100. Những tuyến này âm tính với P63 chứng minh cho sự vắng mặt tế bào cơ biểu mô hay lớp tế bào đáy. Mô đệm

quanh ống dương với calponin, SMA và desmin, chỉ ra sự biệt hóa hướng nguyên bào sợi cơ / cơ trơn.^{2,4}

Những chẩn đoán phân biệt của SH bao gồm polyp viêm, REAH, LGSNA. Polyp viêm dễ dàng phân biệt với SH vì không có sự tăng sinh các tuyến thanh dịch nhầy ở lớp dưới niêm. REAH là hamartoma thường gặp nhất ở mũi xoang. Đặc điểm mô học của REAH là tăng sinh các tuyến lót bởi biểu mô giả tầng có lông chuyển trên nền mô đệm phù nề, thâm nhập tế bào viêm. Trong khi đó, SH đặc trưng bởi các tuyến thanh dịch nhầy lót biểu mô vuông đơn hoặc lát đơn.^{4,7} Giống với SH, LGSNAC bao gồm những tuyến tăng sinh được lót bởi tế bào vuông đơn hoặc trụ đơn ở lớp dưới niêm. Những tế bào này cũng có nhân tròn, đồng dạng, hạt nhân không rõ, hiếm gặp phân bào, hoại tử. Tuy nhiên, trái ngược với SH, LGSNAC điển hình có cấu trúc sắp xếp phức tạp như nhú, bè, sàng, không có mô đệm xen kẽ và hình ảnh xâm nhập mô đệm bên dưới. Các tuyến của SH xếp sát nhau chứ không tạo hình ảnh sàng, vẫn có mô đệm xen kẽ. Hoá mô miễn dịch không hữu ích trong phân biệt SH và LGSNAC vì cả hai đều dương tính với CK7, CK19, S100 và thường âm tính với P63. Chẩn đoán phân biệt giữa SH và LGSNAC là quan trọng vì điều trị khác nhau. LGSNAC thì cần phải phẫu thuật mở rộng hơn và có thể xạ trị.^{5,6}

Phương pháp điều trị cho SH là phẫu thuật cắt hoàn toàn. Cho đến nay, tất cả các trường hợp đều không di căn và chỉ một trường hợp tái phát.⁷

Đối với trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân trong độ tuổi phù hợp với y văn. Tuy nhiên, tổn thương ở thành bên mũi là vị trí ít

gặp. Mô học và đặc điểm hóa mô miễn dịch của tổn thương và hóa mô miễn dịch tương đối lành tính và phù hợp mô tả trong y văn.

IV. KẾT LUẬN

Hamartoma thanh dịch nhầy là tổn thương lành tính hiếm gặp ở mũi xoang. Đặc điểm mô học chính là sự tăng sinh các tuyến thanh dịch nhầy lót bởi lớp tế bào vuông đơn hoặc lát đơn trên nền mô đệm sợi viêm. Đối với tổn thương này, có nhiều chẩn đoán phân biệt cần được đặt ra, tuy nhiên quan trọng nhất có lẽ là carcinôm tuyến mũi xoang độ thấp. Lâm sàng và hình ảnh mô bệnh học trên tiêu bản H&E có thể giúp phân biệt các thực thể này. Tuy nhiên, hóa mô miễn dịch cũng rất cần thiết cho chẩn đoán xác định. Vì đây là một bệnh hiếm gặp, bác sĩ giải phẫu bệnh nên xem xét các chẩn đoán phân biệt để tránh bỏ lỡ hoặc chẩn đoán quá tay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baillie EE, Batsakis JG.** “Glandular (seromucinous) hamartoma of the nasopharynx”. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(5):760-762.
2. **El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ.** “The WHO Classification of Head and Neck Tumours”. *Histopathology.* 4th ed. IARC;2017.
3. **Godse NR, Staltari GV, Doeden K, Gillman GS.** “Confounding case of seromucinous hamartoma”. *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):240460.
4. **Huang YW, Kuo YJ, Ho CY, Lan MY.** “Sinonasal seromucinous hamartoma”. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(3):743-749.
5. **Lee DH, Yoon TM, Lee JK, Lim SC.** “Seromucinous hamartoma of inferior turbinate: A case report”. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45):13022.
6. **Rengifo DA, Varadarajan VV, Lai J, Justice JM.** “Transformation from Sinonasal Seromucinous Hamartoma to Adenocarcinoma: A Case Report”. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2021;83(6):478-480.
7. **Şahin B, Sönmez S, Kara H, Aydemir L, Çomoğlu Ş.** “A Rarely Seen Mass of Nasal Cavity: Seromucinous Hamartoma”. *J Craniofac Surg.* 2020;31(1):65-67.
8. **Tong KN, Serra RM, Shih RY, Foss RD.** “Seromucinous Hamartoma of the Nasal Cavity”. *Head Neck Pathol.* 2018;13(2):239-242.

BƯỚC ĐẦU XÁC ĐỊNH DẤU ẤN SINH HỌC KIAA1199 Ở MẪU KHỐI NÉN NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG BẰNG KỸ THUẬT REALTIME PCR

Dương Hồng Quân¹, Trần Thị Thu Phương¹, Nguyễn Thị Cẩm Thu¹,
Đào Thị Nguyệt², Phạm Thị Thu Phương³, Nguyễn Phương Thoa¹,
Đặng Thị Nga¹, Nguyễn Thuận Lợi⁴

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là nguyên nhân chính gây mắc mới và tử vong trên thế giới. Đánh giá đặc điểm phân tử và xác định các dấu ấn sinh học mới giúp chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh có ý nghĩa quan trọng từ đó góp phần nâng cao hiệu quả điều trị người bệnh UTĐTT.

Mục tiêu: 1) Xác định cặp mồi đặc hiệu khuếch đại KIAA1199 ở người bệnh UTĐTT và 2) Xác định tỷ lệ dấu ấn KIAA1199 ở mẫu bệnh phẩm khối nén UTĐTT bằng kỹ thuật Realtime PCR.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, mẫu mô đúc khối nén của 25 người bệnh UTĐTT đã được nhuộm bằng kỹ thuật giải phẫu bệnh (H.E và P.A.S) để xác định vùng mô u và mô lành, và đánh giá mức độ xâm lấn. RNA được tách chiết từ vùng mô u và mô lành trên mẫu mô đúc khối nén của 25

người bệnh UTĐTT và xác định dấu ấn KIAA1199 bằng Realtime PCR.

Kết quả: RNA tách chiết từ vùng mô u và mô lành (17/25 mẫu u đúc khối nén) có đủ điều kiện về chất lượng và độ tinh sạch được thực hiện phản ứng phiên mã ngược và Realtime PCR, đặc biệt tỷ lệ biểu hiện mạnh dấu ấn KIAA1199 tại vùng mô u so với vùng mô lành ở 14/17 mẫu mô đúc khối nén của người bệnh UTĐTT.

Kết luận: Bước đầu xác định được đặc điểm bệnh học và tỷ lệ biểu hiện dấu ấn KIAA1199 ở mẫu khối nén của người bệnh UTĐTT, đặc biệt xác định được tỷ lệ biểu hiện mạnh dấu ấn KIAA1199 tại vùng mô u so với vùng mô lành ở 14/17 mẫu mô đúc khối nén của người bệnh UTĐTT.

Từ khóa: KIAA1199; Ung thư đại trực tràng; Vùng mô u; Vùng mô lành; Realtime PCR

SUMMARY

APPLICATION OF REALTIME PCR TO IDENTIFY OF KIAA1199 LEVEL IN FORMALIN-FIXED, PARAFFIN- EMBEDDED (FFPE) COLORECTAL CANCER PATIENTS

Background: Colorectal cancer (CRC) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Investigation of molecular characteristics and identification of new biomarkers for early diagnosis and prognosis of CRC are very important in order to contribute to enhance the effective treatment for CRC patients.

¹Trường Đại học Y tế công cộng

²Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

³Viện Kiểm định Quốc gia Vaccine và Sinh phẩm Y tế

⁴Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Dương Hồng Quân

Email: hqd@huph.edu.vn

Ngày nhận bài: 27.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 11.11.2022

Ngày duyệt bài: 15.11.2022

Objectives: 1) To identify of specific primers to amplify *KIAA1199* biomarker in CRC patient's sample; and 2) To determine of *KIAA1199* level in CRC patient's FFPE samples by Realtime PCR.

Materials and Methods: Cross-sectional description study, tumor specimens from 25 CRC patients were stained with H.E and P.A.S to identify of a tumor and normal tissue, and evaluate of tumor invasion. A tumor and normal tissue in 25 CRC patient's FFPE samples were extracted RNA and determined the *KIAA1199* level by Realtime PCR.

Results: RNAs extracted from tumor and normal tissues (17/25 CRC patient's FFPE samples) that are qualified for quality and purity were performed for reverse transcription and Realtime PCR, high expression level of *KIAA1199* in tumor tissue of CRC patient's FFPE samples comparing to normal tissue in 14/17 CRC patient's FFPE samples.

Conclusion: This study is initially identified the histopathological characteristics and *KIAA1199* expression level in CRC patient's FFPE samples, especially determination of high expression level of *KIAA1199* in tumor tissue comparing to normal tissue in 14/17 CRC patient's FFPE samples.

Keywords: *KIAA1199*; Colorectal cancer; Normal tissue; Tumor tissue; Realtime PCR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư phổ biến đứng hàng thứ 3 và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 4 với ước tính khoảng 1,800,000 trường hợp mắc mới và hơn 881,000 ca tử vong xảy ra trong năm 2018 (1). Tỷ lệ mắc UTĐTT cao nhất thuộc về Châu Âu, Úc, New Zealand và một số quốc gia thuộc khu vực Đông Á như Nhật Bản, Hàn Quốc (1). Theo công bố của

tổ chức ung thư toàn cầu (GLOBOCAN) về tình hình ung thư tại Việt Nam năm 2020, UTĐTT là nguyên nhân đứng thứ tư gây tử vong với hơn 16,426 trường hợp mắc mới và hơn 8,203 ca tử vong (7). Những khác biệt về vị trí địa lý dẫn đến những khác biệt về chế độ ăn uống và điều kiện môi trường sống, cùng với nền tảng di truyền đã quyết định nguyên nhân gây và hiệu quả trong điều trị UTĐTT. Chính vì vậy, UTĐTT hiện đang là mối quan tâm của toàn xã hội từ đó tập trung nghiên cứu và đưa ra chiến lược chẩn đoán sớm và phác đồ điều trị mới hiệu quả trong điều trị UTĐTT.

Chẩn đoán sớm, tiên lượng bệnh chính xác và đưa ra phác đồ điều trị phù hợp sẽ quyết định sự thành công trong điều trị UTĐTT. Tuy nhiên, một số lớn người bệnh UTĐTT đặc biệt là UTĐTT giai đoạn muộn/di căn đã mất cảm với liệu pháp hóa trị, liệu pháp xạ trị và liệu pháp điều trị đích ảnh hưởng đến sự thành công trong điều trị ca bệnh. Do đó, cùng với nghiên cứu đánh giá cơ chế phân tử kháng thuốc và nghiên cứu phát hiện các thuốc điều trị đích mới, nghiên cứu phát hiện các dấu ấn sinh học mới giúp chẩn đoán sớm và tiên lượng bệnh có ý nghĩa lâm sàng từ đó góp phần nâng cao hiệu quả điều trị người bệnh UTĐTT. Chính vì vậy, chẩn đoán UTĐTT bằng các dấu ấn sinh học mới như *KIAA1199* ở mẫu bệnh phẩm khối nén của người bệnh UTĐTT sẽ góp phần nâng cao hiệu quả điều trị người bệnh UTĐTT trong thời gian tới. Với ý nghĩa khoa học và thực tiễn nêu trên, nghiên cứu được thực hiện với hai mục tiêu gồm 1) Xác định cặp mồi đặc hiệu khuếch đại *KIAA1199* ở người bệnh UTĐTT và 2) Xác định tỷ lệ dấu ấn *KIAA1199* ở mẫu bệnh phẩm khối nén UTĐTT bằng kỹ thuật Realtime PCR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

25 mẫu bệnh phẩm khối nền của người bệnh UTĐTT nhận từ khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đa khoa Đức Giang, Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu bệnh phẩm khối nền

Được chẩn đoán xác định UTĐTT giai đoạn từ I-IV bằng kết quả giải phẫu bệnh (H.E và P.A.S) và mẫu mô đúc nền có cả vùng mô u và mô lành.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12 năm 2021 tới tháng 8 năm 2022.

Địa điểm nghiên cứu: Trường Đại học Y tế công cộng.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp thu nhận mẫu khối nền

Vùng mô u và mô lành trên mẫu mô đúc khối nền của người bệnh UTĐTT được phân biệt và được cạo vào ống ly tâm 1.5ml bằng các lưỡi dao phẫu thuật riêng biệt.

Phương pháp thiết kế môi

Ứng dụng phần mềm NCBI primer blast để thiết kế môi cho phản ứng Realtime PCR trên vùng gen của *KIAA1199* và gen nội chuẩn *GADPH* với độ dài đoạn đặc hiệu cần khuếch đại nhỏ hơn 200 bp và kiểm tra bằng công cụ BLAST (NCBI, Hoa Kỳ).

Phương pháp tách chiết RNA từ mẫu khối nền

Tách chiết RNA từ vùng mô u và vùng mô lành trên mẫu khối nền của bệnh nhân UTĐTT được tiến hành bằng NucleoSpin Total RNA FFPE (Takara) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phương pháp đo nồng độ RNA

Nồng độ RNA tách từ vùng mô u và mô lành trên mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT được xác định bằng phương pháp đo mật độ quang trên máy Nanodrop bằng cách đo hấp thụ ở bước sóng 260nm (OD_{260}) và 280nm (OD_{280}). Nồng độ RNA (C_{RNA}) được tính theo công thức $C_{RNA} = OD_{260} \times 40 \times d$, d: Độ pha loãng mẫu khi đo; Nếu $1.8 < OD_{260}/OD_{280} < 2$ thì mẫu RNA được đánh giá là đạt yêu cầu về mức độ tinh sạch cho xét nghiệm tiếp theo.

Phương pháp tổng hợp cDNA

Phản ứng tổng hợp cDNA từ khuôn mRNA tách chiết từ vùng mô u và mô lành được thực hiện riêng biệt gồm 5μl RNA tổng số (500ng); 2μl dNTPs 5mM; 5μl H_2O . Sau đó, hỗn hợp được ủ ở 65°C trong 5 phút, tiếp đến ủ trên đá 5 phút. Tiếp theo, bổ sung 5μl First-Strand buffer 5X; 1μl DTT 0.1M; 1μl RNAaseOUT; và 1μl SuperScript III RT (200 U/μl). Trộn đều rồi ủ ở 55°C trong 60 phút được tiến hành bằng bộ sinh phẩm Primescript RT (Takara) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phương pháp Realtime PCR xác định sự biểu hiện dấu ấn *KIAA1199*

Quy trình chạy phản ứng Realtime PCR được thực hiện tại 95°C trong 3 phút, sau đó là 45 chu kỳ ở 95°C trong 15 giây, 58°C trong 30 giây được tiến hành bằng bộ sinh phẩm TB Green Premix Ex TaqII (Takara) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mức độ biểu hiện của gen *KIAA1199* ở mẫu mô đúc khối nền của người bệnh UTĐTT được tính toán dựa vào kết quả Realtime PCR của gen *KIAA1199* và gen *GAPDH* thông qua chu kỳ ngưỡng (Ct). Sử dụng phương pháp $2^{-\Delta\Delta Ct}$ của Livak để định lượng tương đối mức độ phiên mã của gen *KIAA1199* tại vùng mô u

và mô lành theo công thức cụ thể như sau
chu kỳ ngưỡng của gen *KIAA1199* tại vùng mô u: Ct *KIAA1199* (mô u); Chu kỳ ngưỡng của gen *KIAA1199* tại vùng mô lành: Ct *KIAA1199* (mô lành); Chu kỳ ngưỡng của gen *GADPH* tại vùng mô u: Ct *GADPH* (mô u); Chu kỳ ngưỡng của gen *GADPH* tại vùng mô lành: Ct *GADPH* (mô lành); Δ Ct mô u = Ct *KIAA1199* (mô u) - Ct *GADPH* (mô u); Δ Ct mô lành = Ct *KIAA1199* (mô lành) - Ct *GADPH* (mô lành); $\Delta\Delta$ Ct = Δ Ct mô u - Δ Ct mô lành; Tỷ lệ biểu hiện *KIAA1199* ở vùng mô u so với vùng mô lành trên mẫu mô đúc nền của người bệnh UTĐTT là $R = 2^{-\Delta\Delta Ct}$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Xác định cặp mồi đặc hiệu khuếch đại *KIAA1199* và *GADPH*

Chương trình Oligo Analyzer 3.0 trực tuyến tại trang Web của IDT được sử dụng để kiểm tra các đặc tính của cặp mồi *KIAA1199* và *GADPH*. Đặc tính và thông số của cặp mồi *KIAA1199* và *GADPH* như chiều dài, %GC và Tm (°C) đều thỏa mãn các yêu cầu trong thiết kế mồi. Trong đó, độ dài của mồi đều nằm trong khoảng từ 15-30bp, %GC của mồi *KIAA1199* và *GADPH* đều nằm trong khoảng từ 40-60% và Tm (°C) đều nằm trong khoảng dưới 60°C (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc tính và thông số của cặp mồi *KIAA1199* và *GADPH*

Gen đích	Mồi	Trình tự mồi	Độ dài(bp)	%GC	Tm (°C)
<i>KIAA1199</i>	<i>KIAA1199_F</i>	5'-CCAGGAATGTTGAATGTCT-3'	19	42.1	60
	<i>KIAA1199_R</i>	5'-ATTGGCTCTTGGTGAATG-3'	18	44.4	60
<i>GADPH</i>	<i>GADPH_F</i>	5'-AACAGCCTCAAGATCATC-3'	18	44.4	60
	<i>GADPH_R</i>	5'-CACGATACCAAAGTTGTC-3'	18	44.4	60

Để khẳng định cặp mồi *KIAA1199* được thiết kế có thể sử dụng để xác định dấu ấn *KIAA1199* ở người bệnh UTĐTT, RNA đã được tách chiết từ dòng tế bào UTĐTT HT-29, có tỷ lệ biểu hiện cao với dấu ấn *KIAA1199*. Giá trị Ct của cả gen *KIAA1199* (Ct=27.56) và gen *GADPH* (Ct=15.48) đều nhỏ hơn 32 (Bảng 2). Như vậy, cặp mồi *KIAA1199* hoàn toàn đáp ứng để xác định dấu ấn *KIAA1199* ở mẫu bệnh phẩm UTĐTT.

Bảng 2. Giá trị Ct của gen *KIAA1199* và *GADPH*.

Gen đích	Giá trị Ct
<i>KIAA1199</i>	27.56
<i>GADPH</i>	15.48

Đặc điểm người bệnh ung thư đại trực tràng

Với đặc điểm về giới tính, trong 25 người bệnh UTĐTT được tiến hành nghiên cứu có 14 nam giới, chiếm 56% và 11 nữ, chiếm 44%; về độ tuổi thì nhóm tuổi > 70 tuổi có tỷ lệ mắc cao nhất là 12 người bệnh, chiếm 48% và nhóm tuổi trong độ tuổi từ 41-50 tuổi ít bị mắc nhất là 0, chiếm 0%, đặc biệt người

bệnh có độ tuổi thấp nhất ≤ 40 tuổi là 1 người bệnh, chiếm 4% số trường hợp mắc UTĐTT; về mô bệnh học thì ung thư biểu mô tuyến chiếm 100% và không có người bệnh nào bị ung thư biểu mô vảy; về giai đoạn bệnh thì chủ yếu tập trung ở giai đoạn III với 14 người bệnh, chiếm 56%, tiếp đến là ung thư giai đoạn II với 8 người bệnh, chiếm 32% (Bảng 3).

Bảng 3. Đặc điểm người bệnh ung thư đại trực tràng (n=25)

Đặc điểm	Số người (n=25)	Tỷ lệ (%)
Giới tính		
Nam	14	56
Nữ	11	44
Độ tuổi		
≤ 40	1	4
41-50	0	0
51-60	5	20
61-70	7	28
> 70	12	48
Mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến	25	100
Ung thư biểu mô vảy	0	0
Giai đoạn bệnh		
Giai đoạn I	1	4
Giai đoạn II	8	32
Giai đoạn III	14	56
Giai đoạn IV	2	8
Tổng	25	100

Xác định nồng độ và độ tinh sạch RNA

RNA tách chiết từ vùng mô u và vùng mô lành tách trên mẫu mô đúc khối nền của 25 người bệnh UTĐTT được kiểm tra xác định nồng độ và đánh giá độ tinh sạch bằng phương pháp đo mật độ quang. Hầu hết các mẫu RNA đều đạt chất lượng về độ tinh sạch với tỷ số A260/A280 nằm trong khoảng từ

1.8-2.1 khi đo trên máy quang phổ ở bước sóng 260nm và 280 nm (Bảng 4). Hơn thế nữa, có 17/25 mẫu RNA tách từ vùng mô u và mô lành của người bệnh UTĐTT đảm bảo đủ về lượng cần thiết (500 ng) để thực hiện phản ứng phiên mã ngược tạo cDNA (Bảng 4).

Bảng 4. Nồng độ và độ tinh sạch RNA tách từ vùng mô u và mô lành trên mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT

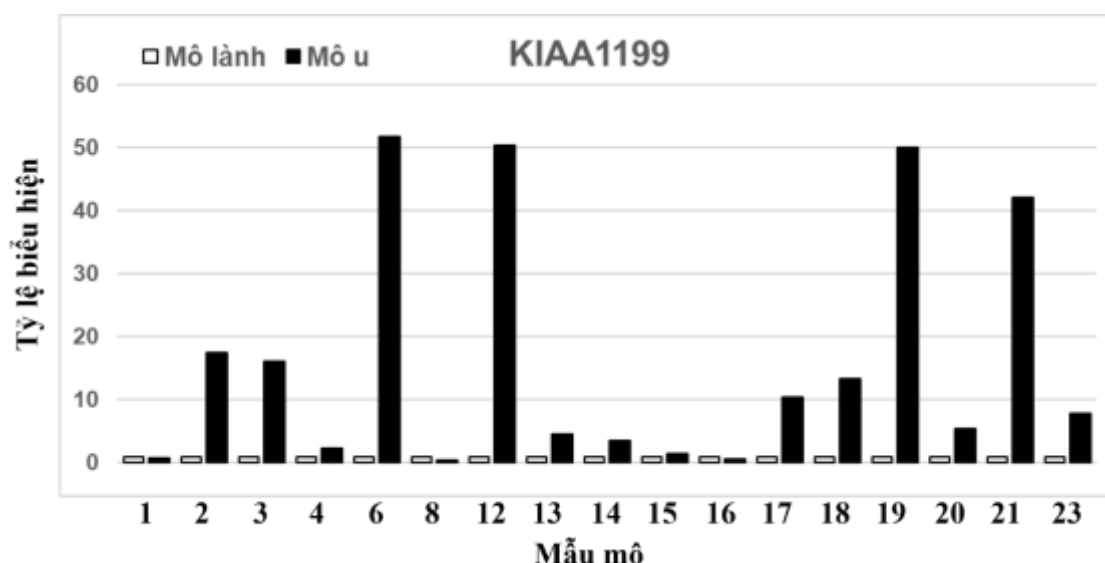
Mã số mẫu	Nồng độ RNA (ng/μL)		Độ tinh sạch (A260/A280)		500 ng (μL)	
	Vùng mô u	Vùng mô lành	Vùng mô u	Vùng mô lành	Vùng mô u	Vùng mô lành
1	244.33	111.92	2.11	2.06	2.04	4.47
2	189.1	56.82	2.13	2.04	2.64	8.79

3	185.73	143.41	2.14	2.10	2.69	3.49
4	67.53	96.58	2.13	2.10	7.4	5.12
5	146.83	43.66	2.12	2	3.4	11.5
6	55.76	52.56	2.06	2.08	8.97	9.51
7	241.56	29.85	2.12	2.01	2.06	16.75
8	198.94	79.91	2.11	2.14	2.51	6.25
9	148.21	42.83	2.09	2.05	3.37	11.67
10	152.44	43.28	2.11	1.95	3.27	11.55
11	217.96	39.23	2.12	2.07	2.29	12.74
12	90.18	59.32	2.10	2.13	5.54	8.42
13	310.26	122.11	2.15	2.15	1.61	4.09
14	112.95	66.37	2.20	2.29	4.42	7.53
15	75.22	72.05	2.1	1.9	6.64	6.94
16	89.55	104.15	2.08	2.06	5.58	4.8
17	541.18	77.21	2.13	2.08	0.92	6.48
18	146.87	62.53	2.11	2.11	3.4	7.99
19	272.62	91.48	2.11	2.02	1.83	5.47
20	265.46	59.74	2.11	2.06	1.88	8.36
21	83.17	62.57	2.06	2.11	6.01	7.99
22	201.22	25.82	2.16	2.05	2.49	19.36
23	84.09	102.64	2.12	2.18	5.94	4.87
24	53.27	18.02	2.09	2.1	9.38	27.7
25	43.02	48.67	2.04	2.15	11.62	10.27

Xác định tỷ lệ biểu hiện dấu ấn KIAA1199 ở mẫu khối nền bằng phản ứng Realtime PCR

Để xác định tỷ lệ biểu hiện dấu ấn *KIAA1199* ở mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT, RNA tách chiết từ vùng mô u và mô lành (17/25 mẫu khối nền) đủ điều kiện về chất lượng và độ tinh sạch được thực hiện phản ứng phiên mã ngược và tiếp theo phản ứng Realtime PCR. Tỷ lệ biểu hiện dấu ấn *KIAA1199* tăng mạnh ở vùng mô u so với mô

thường ở 14/17 mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT (#2, 3, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21 và 23); trong đó mẫu khối nền của người bệnh số 6, 12 và 19 có tỷ lệ biểu hiện mạnh nhất và mẫu khối nền của người bệnh số 15 có tỷ lệ biểu hiện yếu nhất. Tuy nhiên, có 3/17 mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT có tỷ lệ biểu hiện *KIAA1199* ở vùng mô u thấp hơn so với vùng mô lành (#1, 8, 16) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ biểu hiện dấu ấn KIAA1199 tại vùng mô u và mô lành ở mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT

IV. BÀN LUẬN

Kỹ thuật sinh học phân tử ngày càng hoàn thiện giúp chẩn đoán nhiều bệnh lý ung thư và di truyền liên quan đến dấu ấn sinh học có ý nghĩa trong sàng lọc và chẩn đoán sớm bệnh. Trong đó, tách chiết và tinh sạch DNA/RNA từ mẫu mô đúc nên là công đoạn đầu tiên và là một trong những bước quan trọng để có được nguồn DNA/RNA đảm bảo chất lượng, sử dụng cho việc thực hiện các kỹ thuật sinh học phân tử để xác định dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán sớm bệnh. Các phân tử DNA/RNA phải được tách chiết tốt, không bị đứt gãy; phải được tinh sạch tốt và không bị tạp nhiễm nhằm đảm bảo cho các phản ứng tiếp theo có độ chính xác cao. Do vậy, để xác định tỷ lệ biểu hiện dấu ấn KIAA1199 ở người bệnh UTĐTT, RNA từ mẫu mô u và mô lành ở mẫu khối nền của 25 người bệnh UTĐTT đã được tách chiết bằng bộ sinh phẩm NucleoSpin Total RNA FFPE. Đầu tiên, nghiên cứu thực hiện bước lựa chọn vùng mô lành và mô u (vùng tập trung tế bào ung thư có mật độ cao) sau khi nhuộm

hóa mô thường quy (H.E và P.A.S). Hơn thế nữa, để tách chiết được RNA đạt chất lượng tốt, chúng tôi đã sử dụng phương pháp tách bằng cột được tiến hành với bộ sinh phẩm của hãng Takara và đánh giá độ tinh sạch RNA bằng các chỉ số hấp thụ quang phổ, dựa vào tỷ lệ A260/A280. Trong nghiên cứu này, toàn bộ RNA tách chiết từ vùng mô u và mô lành ở mẫu khối nền của 25 người bệnh UTĐTT đều đạt chất lượng về độ tinh sạch do có tỷ lệ A260/A280 nằm trong khoảng từ 1.8 đến 2.1.

RNA tách chiết từ vùng mô u và mô lành ở mẫu khối nền đôi khi bị đứt gãy và độ tinh sạch không cao. Do vậy, trước khi tiến hành kỹ thuật Realtime PCR để xác định dấu ấn KIAA1199 ở mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT, chất lượng RNA được kiểm tra bằng cách sử dụng gen nội chuẩn GAPDH. Sự khuếch đại gen GAPDH rất rõ ràng, chính xác, không có tín hiệu nhiễu như vậy, có thể khẳng định rằng quy trình tách chiết và tinh sạch RNA từ vùng mô lành và mô u ở mẫu

khối nền của người bệnh UTĐTT đã tối ưu về quy trình và chất lượng RNA.

Để xác định sự tăng biểu hiện *KIAA1199* ở vùng mô u so với vùng mô thường ở mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT bằng Realtime PCR thì cần xác định được chính xác số lượng bản đích ban đầu có trong mẫu thử với RNA tách từ vùng mô u và mô lành. Sự tăng biểu hiện *KIAA1199* đã được xác định vùng mô u so với vùng mô lành ở mẫu khối nền của người bệnh ung thư dạ dày, vú, đại trực tràng, gan, tuyến tiền liệt thông qua đánh giá mức độ gen bằng Realtime PCR hoặc mức độ protein bằng hóa mô miễn dịch (2,3,4,5,6). Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng bước đầu xác định được tỷ lệ biểu hiện *KIAA1199* ở vùng mô u so với vùng mô lành ở 14/17 mẫu mô đúc khối nền của người bệnh UTĐTT. Mặc dù vậy, một số mô đúc khối nền có sự phân bố không đồng đều giữa vùng mô u và mô lành. Điều này có thể giải thích do mẫu khối u được cố định bằng dung dịch formol và vùi trong paraffin không đảm bảo chất lượng làm ảnh hưởng tới quá trình và chất lượng RNA dẫn tới ảnh hưởng kết quả của phản ứng Realtime PCR trong đánh giá mức độ biểu hiện *KIAA1199* ở người bệnh UTĐTT.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này bước đầu xác định được đặc điểm bệnh học và tỷ lệ biểu hiện dấu ấn *KIAA1199* ở mẫu khối nền của người bệnh UTĐTT, đặc biệt xác định được tỷ lệ biểu hiện mạnh dấu ấn *KIAA1199* tại vùng mô u

so với vùng mô lành ở 14/17 mẫu mô đúc khối nền của người bệnh UTĐTT.

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: A Cancer Journal for Clinicians*. 68(6): 394-424.
2. **Evensen NA, Kuscus C, Nguyen HL, et al.** (2013) Unraveling the role of *KIAA1199*, a novel endoplasmic reticulum protein, in cancer cell migration. *Journal of the National Cancer Institute*. 105(18): 1402-1416.
3. **Jiang Z, Zhai X, Shi B, et al.** (2018) *KIAA1199* overexpression is associated with abnormal expression of EMT markers and is a novel independent prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 11: 8341-8348.
4. **Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, et al.** (2009) Clinicopathologic significance of *KIAA1199* overexpression in human gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 16(7): 2042-2051.
5. **Michishita E, Garcés G, Barrett JC, et al.** (2006) Upregulation of the *KIAA1199* gene is associated with cellular mortality. *Cancer Letters*. 239(1): 71-77.
6. **Tiwari A, Schneider M, Fiorino A, et al.** (2015) Early insights into the function of *KIAA1199*, a markedly overexpressed protein in human colorectal tumors. *PLoS One*. 8: e69473.
7. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.