ỨNG DỤNG KHẢO SÁT TỒN LƯU BƯỚU TỐI THIỂU (MRD) TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

Đoàn Văn Lâm[1], Hứa Thị Ngọc Hà[1], Lưu Chính Hữu[1]

TÓM TẮT

Sinh thiết lỏng dựa trên các sản phẩm cfDNA, ctDNA, CTCs, túi ngoại bào và RNA tự do lưu hành trong huyết tương, phát triển nhằm khắc phục nhược điểm của việc sinh thiết mô truyền thống. Sinh thiết lỏng có thể giải mã đặc tính di truyền của khối bướu nhằm tạo tiền đề cho phát hiện các đích điều trị mới và phát hiện sự kháng thuốc, cuối cùng là đánh giá được hiệu quả điều trị ở mức độ phân tử. Một trong những ứng dụng tiêu biểu của việc sinh thiết lỏng thông qua khảo sát ctDNA đó là khảo sát khối u tồn lưu tối thiểu MRD (minimal residual disease) trong điều trị ung thư. Việc theo dõi MRD nhiều lần sau điều trị hỗ trợ giúp tiên lượng, dự đoán tái phát sớm hay phát hiện những dòng đột biến mới hứa hẹn cho điều trị và can thiệp phía sau được hiệu quả.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, sinh thiết lỏng, tồn lưu bướu tối thiểu, ct DNA, cf DNA

SUMMARY

APPLICATION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) TEST IN TREATMENT OF LUNG CANCER

Liquid Biopsy is based on the products in plasma such as: cfDNA, ctDNA, CTCs, extracellular vesicles, and autosomal circulating RNA in plasma, developed to solve the disadvantages of traditional tissue biopsy. Liquid biopsy can decode the genetic characteristics of the tumor that pave the way to discover new therapeutic targets and discovers antibiotics, and ultimately evaluate the effectiveness of achieving therapeutic effects at the molecular level. One of the typical applications of liquid biopsy through ctDNA survey is to survey minimal residual disease (MRD) in cancer treatment. Monitoring MRD multiple times after supportive treatment helps predict prognosis, predict early relapse or detect new mutations that promise effective treatment and subsequent intervention.

Keywords: non-small cell lung cancer, liquid biopsy, Minimal Residual Disease (MRD), ct DNA, cf DNA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh phổ biến có tỉ lệ mắc mới và tỉ lệ tử vong hàng đầu ở cả hai giới. Tại Việt Nam ung thư phổi đứng hàng thứ 2 cả về tỷ lệ mới mắc với 26.262 người và tỷ lệ tử vong với 25.272 người, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 85%. Tỷ lệ sống sót chung (OS) chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán, với tỷ lệ OS 5 năm trung bình 57,5% ở những bệnh nhân có giai đoạn I-IIIA có thể phẫu thuật cắt bỏ được (AJCC 8th). Trong ung thư phổi, các dấu ấn sinh học ngày một phong phú cho phép nhà lâm sàng nhận định đặc tính khối u toàn diện và sâu sắc hơn. Nhắm trúng đích phân tử giúp người bệnh có cơ hội tối ưu hoá điều trị và đạt được kết quả sống còn ấn tượng. Tuy nhiên, xác định biểu hiện sinh học phân tử trên mẫu sinh thiết mô u bộc lộ một số nhược điểm. Việc bắt buộc phải có được mẫu mô u không phải lúc nào cũng dễ dàng, bệnh nhân có thể

[1]*Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Văn Lâm
ĐT: 0777199123
Email: dvlam@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 02 và 08/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

phải trải qua một vài thủ thuật thậm chí là phẫu thuật lớn đặc biệt trong ung thư phổi ở những vị trí khó tiếp cận, các nguy cơ biến chứng tiềm tàng là không thể tránh khỏi. Thêm vào đó, tính chất đa dạng, không đồng nhất của quần thể tế bào ung thư không chỉ tại khối u nguyên phát mà còn ở các tổn thương di căn khiến việc chỉ phân tích mẫu mô u không thể cung cấp kết quả phản ánh toàn diện đặc tính của quần thể đông đảo tế bào ung thư tồn tại bên trong cơ thể người bệnh. Sinh thiết lỏng dựa trên các sản phẩm cfDNA, ctDNA, CTCs, túi ngoại bào và RNA tự do lưu hành phát triển nhằm khắc phục nhược điểm của việc sinh thiết mô truyền thống, từ đó giúp cho các nhà lâm sàng có thể đánh giá tình trạng bệnh cũng như đáp ứng điều trị.

II. ỨNG DỤNG MRD DỰA TRÊN CTDNA TRONG TIÊN LƯỢNG VÀ THEO DÕI TÁI PHÁT SAU ĐIỀU TRỊ UTPKTBN

Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Quốc tế (IASLC) đã lưu ý rằng hơn một nửa số bệnh nhân ung thư phổi sẽ bị tái phát sau phẫu thuật và do công nghệ hiện tại không thể phân biệt một cách đáng tin cậy nhóm bệnh nhân này với những bệnh nhân đã được chữa khỏi. Liệu pháp hỗ trợ sau phẫu thuật vẫn được khuuyến cáo thực hiện cho bệnh nhân giai đoạn II-III nhằm đưa MRD về âm tính và do đó cải thiện khả năng sống còn [7]. Liệu pháp hỗ trợ không có lợi về mặt lâm sàng cho những bệnh nhân đã được chữa khỏi và có khả năng gây ra các tác dụng phụ, vì vậy chúng ta nên tìm kiếm các dấu ấn sinh học đáng tin cậy để xác định chính xác nhóm bệnh nhân này để ngăn ngừa quá liều và lên kế hoạch điều trị nhắm trúng đích cho những người có nguy cơ tái phát cao [6].

Dự án TRACERx được thực hiện đầu tiên về xác định các biến thể trong ctDNA sau phẫu thuật ung thư phổi. Nghiên cứu đã phân tích ctDNA thông qua những đột biến đặc hiệu có được từ khối u và được theo dõi động học từ lúc chẩn đoán tới khi tái phát và tử vong ở 100 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn đầu. Trong nghiên cứu đó, 24 bệnh nhân đã trải qua nhiều đợt xét nghiệm ctDNA trước và sau phẫu thuật. Trong số 14 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật, 93% có ít nhất hai biến thể nucleotide đơn (SNV-single nucleotide variants) được tìm thấy trước hoặc tại thời điểm tái phát lâm sàng; trong số 10 bệnh nhân không bị tái phát, 10% có ít nhất hai SNV. Nghiên cứu cũng phát hiện ra thời gian giữa việc phát hiện dương tính tái phát bằng ctDNA và xác nhận tái phát khối u bằng hình ảnh học (chu kỳ dẫn đầu – lead cycle for tumor recurrence), là 70 ngày (trung vị, khoảng 10-346 ngày). Trong khi nghiên cứu đang tiếp tục, người ta đã phát hiện ra rằng ctDNA có thể phát hiện được ở 77% bệnh nhân tái phát [2].

Trong một nghiên cứu trước đó, các nhà nghiên cứu đã sử dụng CAPP-Seq để phát hiện ctDNA trong 255 mẫu máu từ 40 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn I-III sau khi điều trị triệt căn và 54 người trưởng thành khỏe mạnh, đã chứng minh được rằng MRD có thể phát hiện được trước khi tiến triển hình ảnh ở 72% bệnh nhân và có thời gian dẫn đầu trung vị là 5,2 tháng. Đáng chú ý, ở 18 bệnh nhân có thể đánh giá được tái phát thì 17 (94%) bệnh nhân được phát hiện dương tính với MRD trong các mẫu máu sau điều trị ban đầu. Nghiên cứu này đã chứng minh khả năng sử dụng phát hiện MRD dựa trên ctDNA để dự đoán tái phát trước khi phát hiện được trên hình ảnh ở cấp độ vi thể tạo cơ hội can thiệp lâm sàng sớm [7].

Trong một nghiên cứu tiềm năng về 261 bệnh nhân giai đoạn I-III đã phẫu thuật, Zhang JT đã phát hiện những người không phát hiện MRD khi theo dõi theo chiều dọc duy trì tỷ lệ DFS lên tới 96,8% [9]. Đáng chú ý hơn, động học của MRD trong nghiên cứu cho thấy

khoảng thời gian cao điểm cho sự xuất hiện của MRD có thể phát hiện là từ 12-18 tháng sau phẫu thuật, cho thấy rằng những người có MRD không thể phát hiện được tại thời điểm >18 tháng có thể đại diện cho một nhóm đã được chữa khỏi. Hơn nữa, một nghiên cứu đã kiểm tra 363 mẫu huyết tương liên tiếp từ 88 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn đầu phát hiện ra rằng 40 bệnh nhân có ctDNA được phát hiện trước khi điều trị triệt căn có nguy cơ tái phát sớm hoặc tử vong cao (HR: 3,1 và 3,0), và phát hiện MRD trong vòng 2 tuần và 4 tháng sau khi điều trị có liên quan đến nguy cơ tử vong cao gấp 5,5 lần và nguy cơ tái phát khối u nguyên phát cao hơn 14,8 lần; trong khi chỉ có 2 trong số 16 bệnh nhân có ctDNA được phát hiện trước khi điều trị nhưng không có MRD được phát hiện sau khi điều trị tái phát [4]. Những kết quả nghiên cứu này cho thấy thêm giá trị của việc phát hiện MRD dựa trên ctDNA đối với phân tầng nguy cơ của bệnh nhân nhằm tiên lượng và xác định những người có nguy cơ tái phát bệnh cao hay thấp.

Đáng chú ý, việc phát hiện MRD sớm sau phẫu thuật dễ bị nhầm lẫn do sự thoái giáng ctDNA không hoàn chỉnh. Theo đó, một đồng thuận của các chuyên gia trong những năm gần đây cho rằng thời điểm tốt nhất để phát hiện MRD nên trong vòng 1 tuần đến 1 tháng sau khi phẫu thuật triệt để và xét nghiệm đều đặn (cứ sau 3-6 tháng), sau đó là phân tầng bệnh nhân có nguy cơ tái phát.

Ở những bệnh nhân ung thư phổi tiến xa tại chỗ-tại vùng, MRD dựa trên ctDNA cũng hữu ích cho tiên lượng và phát hiện tái phát. Trong một nghiên cứu bao gồm 17 bệnh nhân mắc UTPKTBN giai đoạn đầu không thể phẫu thuật hoặc tiến triển cục bộ, bệnh nhân đã được kiểm tra ctDNA và được sử dụng liệu pháp xạ trị định vị thân ± liệu pháp toàn thân và kết quả cho thấy rằng MRD có thể được phát hiện 5,4 tháng trước khi có xác nhận tiến triển bệnh trên hình ảnh học.

Một nghiên cứu khác bao gồm 39 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) ở giai đoạn IIIA-IIIB không thể phẫu thuật, được điều trị bằng hóa trị xạ trị tiêu chuẩn (CRT) và được chỉ định ngẫu nhiên cho liệu pháp miễn dịch với nivolumab đơn thuần hoặc nivolumab + ipilimumab. Phân tích ctDNA bằng kỹ thuật CAPP-seq cho thấy bệnh nhân MRD (+) có tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân với MRD (-) (29% so với 76% sau 12 tháng, 29% so với 68% sau 24 tháng, p = 0,003).

Ngoài ra, nghiên cứu của Yang X đã sử dụng phát hiện ctDNA nối tiếp để xác định tình trạng MRD liên quan đến sự tái phát của bệnh ở nhóm bệnh nhân tiến triển tại chỗ không phẫu thuật. Kết quả cho thấy thời gian tốt nhất để xác định MRD là 1 tháng sau khi điều trị, và đây dường như là thời gian tiên lượng tốt nhất của bệnh. Tại thời điểm này, bệnh nhân âm tính với MRD cho thấy PFS và OS cao hơn so với bệnh nhân dương tính với MRD. Đáng chú ý, kết quả khá giống với khuyến nghị được đưa ra bởi sự đồng thuận của chuyên gia nói trên về thời điểm phát hiện MRD sau phẫu thuật ở những bệnh nhân giai đoạn sớm đến tiến triển tại chỗ.

2.1. MRD trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm

Đối với NSCLC giai đoạn đầu (giai đoạn I-IIIA), phẫu thuật là điều trị triệt căn tiêu chuẩn. Tuy nhiên, tỷ lệ sống sót sau 5 năm giảm mạnh từ 92% (IA) xuống còn 36% đối với giai đoạn IIIA, cho thấy sự hiện diện của vi di căn tại thời điểm phẫu thuật cắt bỏ là tương đối cao. Đối với bệnh nhân điều trị hỗ trợ giai đoạn II và III, hóa trị hỗ trợ dựa trên cisplatin cải thiện khả năng sống sót, với lợi ích tuyệt đối nhỏ trong 5 năm chỉ là 5,4% từ hóa trị; mặt khác,

có 0,9% tử vong liên quan đến hóa trị hỗ trợ dựa trên cisplatin [6].

Theo những dữ liệu lâm sàng, cứ 100 bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị hỗ trợ thì có 60% người không cần điều trị, 36% không hiệu quả và chỉ 4% có lợi ích hiệu quả. Về bản chất, 96% bệnh nhân được điều trị không được hưởng lợi từ việc điều trị, nhưng tiếp xúc với các tác dụng phụ đôi khi gây tử vong [8]. Việc phân tầng tốt những bệnh nhân UTPKTB giai đoạn sớm cần sử dụng cisplatin là cần thiết.

Hiện nay việc theo dõi và phát hiện tái phát sớm chủ yếu dựa vào PET-CT và Ctscan [7]. Mặc dù độ nhạy và tính đặc hiệu của các nghiên cứu hình ảnh thông thường này đã được cải thiện nhiều trong những năm qua, nhưng vẫn còn một số hạn chế. Đặc biệt, độ nhạy và độ đặc hiệu của PET để phát hiện di căn trung thất và di căn xa lần lượt là 95% và 83%, kể cả các tổn thương nhỏ hơn 1 cm. Tuy nhiên cả hai kỹ thuật nói trên đều không có khả năng phát hiện MRD. Mặt khác, phân tích ctDNA nhiều thời điểm sau phẫu thuật có thể xác định tái phát/di căn sớm hơn so với hình ảnh học.

Kích thước và thể tích khối u cả trong giai đoạn di căn và giai đoạn sớm đều tương quan với tỷ lệ sống sót, cho thấy rằng khối u càng ít thì cơ hội đáp ứng điều trị càng cao. Trước phẫu thuật, có sự tương quan giữa ctDNA và giai đoạn khối u là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về khả năng sống còn không tái phát (RFS) và OS ở những bệnh nhân UTPKTBN tại chỗ được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn. Một nghiên cứu động đã nghiên cứu những thay đổi động quanh phẫu thuật về mức độ ctDNA ở bệnh nhân phẫu thuật. Các tác giả đã tìm thấy mối tương quan giữa bình phương kích thước tối đa của khối u và lượng ctDNA được giải phóng trong huyết tương, cho thấy rằng gánh nặng tế bào khối u càng thấp, khả năng phát hiện ung thư phổi giai đoạn I nhỏ nhất càng thấp, mà ở nhóm này thì không cần hoá trị hỗ trợ sau phẫu thuật [7]. Trong nghiên cứu này, người ta cũng đã chứng minh rằng 3 ngày sau phẫu thuật là thời điểm tốt để thu thập huyết tương để phát hiện MRD và kết quả theo dõi RFS ở những bệnh nhân có ctDNA dương tính 3 ngày sau phẫu thuật là 270 ngày đối với nhóm được chỉ định hóa trị hỗ trợ và 111 ngày đối với nhóm không điều trị [7].

Qiu B đã báo cáo dữ liệu từ một thử nghiệm tiềm năng sử dụng NGS để đánh giá lợi ích lâm sàng của ctDNA đối với nguy cơ tái phát và dự đoán lợi ích hóa trị hỗ trợ trong UTPKTBN được phẫu thuật [8]. Nghiên cứu tiến hành sinh thiết mô chẩn đoán để có được hồ sơ đột biến, sau đó thu thập huyết tương trước phẫu thuật để xác định ctDNA. Kết quả cho thấy gần 70% bệnh nhân có đột biến có thể phát hiện được trong ctDNA, với tỷ lệ 61% đối với bệnh nhân ở giai đoạn I/II và 76% ở giai đoạn III. Dựa trên các đặc điểm mô học, tỷ lệ ctDNA dương tính là 46,1% đối với ung thư biểu mô tuyến và 100% đối với tất cả các phân nhóm UTPKTBN khác bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy. Tình trạng ctDNA sau phẫu thuật cho thấy khả năng phân tầng bệnh nhân có nguy cơ cao tái phát thành hai nhóm: bệnh nhân dương tính với ctDNA, những người có nhiều khả năng được hưởng lợi từ điều trị hóa trị hỗ trợ và bệnh nhân âm tính với ctDNA, trong đó hóa trị hỗ trợ dường như không cần thiết [8].

Tương tự, nghiên cứu LUNGCA đã đánh giá sự thay đổi động của ctDNA quanh phẫu thuật, sử dụng bảng bao gồm 769 gen. Tổng cộng có 330 bệnh nhân được đánh giá trong nghiên cứu này và kết quả thống kê cho thấy ctDNA trước phẫu thuật là yếu tố tiên lượng mạnh mẽ RFS đối với ung thư biểu mô tuyến trong khi nó không có ý nghĩa với ung thư tế bào vảy. Sau phẫu thuật, tình trạng ctDNA là một dấu ấn sinh học sống còn mạnh mẽ cho cả ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy.

ctDNA là yếu tố nguy cơ đáng tin cậy và độc lập nhất cho theo dõi sống còn không tái phát. Nghiên cứu này đã đánh giá vai trò của cfDNA trong việc phát hiện MRD ở 261 bệnh nhân sau phẫu thuật, phát hiện ra rằng hóa trị hỗ trợ mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân MRD phát hiện được sau phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ có thể không cần thiết cho bệnh nhân MRD không thể phát hiện được. Hơn nữa, các tác giả phát hiện ra rằng đối với những bệnh nhân chỉ tái phát ở não, độ nhạy của việc theo dõi MRD bị hạn chế. Kết quả cũng tương tự từ thử nghiệm GASTO1035, trong đó trong năm bệnh nhân được điều trị hóa trị hỗ trợ, tình trạng ctDNA đã thay đổi từ dương tính sang âm tính sau khi điều trị và chỉ có một bệnh nhân tái phát.

Thử nghiệm LUCID đã thăm dò vai trò của ctDNA ở những bệnh nhân NSCLC giai đoạn sớm với mục tiêu điều trị triệt căn bằng cách sử dụng xét nghiệm dành riêng cho bệnh nhân. Các tác giả đã nhận thấy rằng ctDNA dương tính ở 95% bệnh nhân tái phát với độ đặc hiệu là 98,7%. Việc phát hiện ctDNA sau khi điều trị có liên quan đến nguy cơ tử vong cao gấp 5,5 lần và nguy cơ tái phát cao gấp 14,8 lần [4].

2.2. Ứng dụng của MRD trong UTPKTBN tiến triển tại chỗ không phẫu thuật được

Bệnh nhân UTPKTBN tiến triển tại chỗ không phù hợp với điều trị phẫu thuật, và điều trị toàn thân được chỉ định trong giai đoạn này. Tuy nhiên, tỷ lệ sống còn lâu dài là kém do bệnh tái phát sớm. Thử nghiệm PACIFIC đã chứng minh rằng ở bệnh nhân dương tính với PD-L1, sự ức chế chốt chặn miễn dịch sau khi hóa-xạ trị có thể cải thiện sống còn không tiến triển (PFS) và sống còn toàn bộ (OS).

Moding và CS đã báo cáo kết quả của một thử nghiệm hồi cứu, trong đó họ đánh giá vai trò của ctDNA trên những bệnh nhân được sử dụng thuốc ức chế chốt chặn miễn dịch (ICI).Tất cả bệnh nhân không phát hiện được ctDNA sau điều trị hóa trị đều không tiến triển sau 24 tháng theo dõi. Đáng chú ý, nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ PFS giữa các bệnh nhân âm tính với MRD sau hóa xạ trị có hoặc không có liệu pháp miễn dịch, nhưng trong số các bệnh nhân dương tính với MRD, tỷ lệ PFS sau 12 tháng cao hơn đáng kể ở những người được điều trị củng cố miễn dịch so với những người không dùng (87,5% so với 0%), điều này cho thấy tiềm năng của MRD có ý nghĩa trong việc hướng dẫn lựa chọn phương thức điều trị. Từ kết quả của họ cho thấy việc chỉ định ICI sau điều trị hóa xạ trị có thể không cần ở những bệnh nhân ctDNA âm tính.

Các nghiên cứu nói trên có những hạn chế vì cỡ mẫu nhỏ và bản chất là các nghiên cứu hồi cứu. Dựa trên sự phức tạp và các mô hình đa dạng của liệu pháp hỗ trợ sau khi điều trị triệt để, các thử nghiệm lâm sàng tiềm năng có quy mô lớn hơn vẫn được yêu cầu để xác nhận liệu việc phát hiện MRD có thể dự đoán sự tái phát bệnh một cách đáng tin cậy và xác định được liệu pháp hỗ trợ toàn thân phù hợp nhất hay không. Hiện tại, một số nghiên cứu lâm sàng dựa trên MRD tiềm năng về liệu pháp tăng/giảm can thiệp đang được tiến hành cả trong nước và quốc tế.

2.3. Ứng dụng của MRD trong việc đánh giá điều trị tân hỗ trợ

Ngay cả sau khi phẫu thuật triệt để, bệnh nhân UTPKTBN có tỷ lệ tái phát và di căn cao, trong khi tình trạng này đã được cải thiện đáng kể bởi sự ra đời của liệu pháp hỗ trợ mới, dẫn đến việc cải thiện OS. Theo một phân tích tổng hợp, bệnh nhân UTPKTBN đã điều trị hóa trị trước phẫu thuật có tỷ lệ sống tuyệt đối tăng 5% sau 5 năm (từ 40% lên 45%). Trong thử nghiệm phase II-NADIM, các nhà nghiên cứu đã so sánh ctDNA với các dấu ấn sinh học thông thường để tiên lượng khả năng sống còn

và phát hiện ra rằng trong khi gánh nặng đột biến khối u (TMB) và tình trạng biểu hiện PD-L1 không liên quan đến OS, thì nồng độ ctDNA thấp trước liệu pháp miễn dịch tân hỗ trợ và MRD âm tính sau liệu pháp miễn dịch hỗ trợ mới có liên quan đáng kể với OS kéo dài hơn, điều này cho thấy thêm khả năng MRD dựa trên ctDNA như một dấu ấn sinh học mới để đánh giá hiệu quả của liệu pháp miễn dịch tân hỗ trợ.

Nghiên cứu CHECKMATE81634 đã cung cấp thêm thông tin hỗ trợ cho các phát hiện từ nghiên cứu NADIM bằng cách chứng minh tỷ lệ thanh thải ctDNA cao hơn trong điều trị tân hỗ trợ (vào ngày đầu tiên của chu kỳ 3) ở những bệnh nhân được điều trị bằng nivolumab trước phẫu thuật kết hợp với hóa trị so với nhóm chỉ hóa trị (56% so với 35%), và tỷ lệ đạt pCR cao hơn ở bệnh nhân âm tính với MRD so với bệnh nhân dương tính với MRD ở cả hai nhóm điều trị. Sự tương quan đáng kể giữa MRD âm tính và pCR làm tăng khả năng đánh giá MRD có thể dự đoán hiệu quả của điều trị trong UTPKTBN giai đoạn sớm đến tiến triển tại chỗ, nhưng nó cần được chứng thực bởi nhiều nghiên cứu hơn.

2.4. Ứng dụng của MRD trong UTPKTBN giai đoạn tiến triển

Hiện nay, điều trị nhắm trúng đích phân tử (TKI) và điều trị miễn dịch là điều trị chủ đạo trong UTPKTBN tiến triển. Guo W phát hiện ra rằng 1–7% bệnh nhân UTPKTBN tiến triển có thể đạt được đáp ứng hoàn toàn sau liệu pháp nhắm trúng đích hoặc liệu pháp miễn dịch [8], được định nghĩa là không có triệu chứng lâm sàng, không có tổn thương trên hình ảnh học và CEA không tăng bất thường.

Hơn nữa, Ni Y đã phát hiện ra rằng ở những bệnh nhân NSCLC có di căn số lượng ít (oligometastasis) ngoài sọ có biểu hiện EGFR được hưởng lợi từ TKI sau điều trị hoá trị tiêu chuẩn [5]. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân này, vẫn không có một dấu ấn sinh học nào có thể đóng vai trò trong việc theo dõi tình trạng bệnh, đánh giá tiên lượng, dự đoán tái phát hay xác định nhóm thực sự được chữa khỏi, nhưng sự ra đời của MRD dựa trên ctDNA cung cấp cho chúng ta một khả năng như vậy.

Trong nghiên cứu KEYNOTE-010 và KEYNOTE-024[2], bệnh nhân NSCLC được điều trị miễn dịch dài hạn có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) lần lượt là 15% và 10% sau 5 năm theo dõi. Đối với những bệnh nhân đã đạt được CR, việc theo dõi sự tái phát của bệnh hay kháng thuốc là mối quan tâm hàng đầu. Tuy nhiên, có tương đối ít nghiên cứu về MRD dựa trên ctDNA sau điều trị trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN tiến triển do các tổn thương u vẫn còn hiện diện sau điều trị.

Tại Hội Nghị Ung thư Phổi Thế giới (WCLC) năm 2021, Giáo sư Wu Y đề xuất khái niệm "kỳ nghỉ thuốc" cho bệnh nhân mắc UTPKTBN tiến triển, có nghĩa là thời gian ngừng thuốc sau khi sử dụng lâu dài. Dựa trên thử nghiệm lâm sàng CTONG1602 - 29 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển đã được điều trị bằng thuốc ức chế EGFR-tyrosine kinase (TKI) và điều trị củng cố tại chỗ (LCT). Tình trạng MRD được xác định bằng cách sử dụng phương pháp NGS. Nghiên cứu này ban đầu đã chứng minh rằng có thể sử dụng MRD ở những bệnh nhân NSCLC tiến triển với điều trị nhắm trúng đích đột biến EGFR oligometastatic/ anaplastic lymphoma kinase (ALK) dương tính sau khi đạt được cCR . Hơn nữa, người ta phát hiện ra rằng thời gian trung vị của "kỳ nghỉ thuốc" đầu tiên là 117 ngày (5–434 ngày), tỷ lệ đáp ứng (RR) đạt 100% ở 8 bệnh nhân đã nghỉ thuốc và một số bệnh nhân thậm chí còn có cơ hội cho "kỳ nghỉ" thứ hai. Những phát hiện này đã chứng minh rằng việc áp dụng "kỳ nghỉ thuốc" không dẫn đến sự phát triển của kháng TKI ở giai đoạn đầu [3].

III. TIỀM NĂNG CỦA MRD TRONG DỰ ĐOÁN ĐÁP ỨNG SỚM ĐIỀU TRỊ

Hình ảnh học là phương pháp thông dụng nhất để đánh giá đáp ứng của khối u với điều trị. CTscan, MRI hay tiến bộ của PET-CT giúp đánh giá được khối u đáp ứng 1 phần, hoàn toàn hay không đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, các hiện tượng xơ hoá, viêm, hoại tử bướu,.. hay thay đổi từ những cấu trúc xung quanh làm giảm độ chính xác của hình ảnh học. Và đặc biệt, những khoảng thời gian đầu khi nhận điều trị toàn thân có sự hoại tử bướu gây tăng kích thước giả hay gây nhầm lẫn trên hình ảnh học. Trái lại, nồng độ ctDNA có xu hướng tăng lên với sự tiến triển thực sự, ngược lại chúng có xu hướng giảm hoặc duy trì ổn định khi có đáp ứng của điều trị. Lee và CS cho thấy giá trị dự đoán của ctDNA để chẩn đoán u giả tiến triển với độ nhạy từ 90-100% trong một nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa ctDNA và giả tiến triển u ở bệnh nhân giai đoạn di căn sau liệu pháp miễn dịch. Các ứng dụng cho MRD trong phần này có thể tương đương với những ứng dụng đã nêu trước đó, khác với MRD theo nghĩa 1 cách chặt chẽ, ủng hộ một khái niệm rộng hơn về tổn thương còn tồn tại. Nhìn chung, tất cả các nghiên cứu hiện có ngụ ý rằng MRD có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học có vai trò tiềm năng trong việc theo dõi và dự đoán đáp ứng của khối u với điều trị.

IV. HẠN CHẾ CỦA VIỆC PHÁT HIỆN MRD DỰA TRÊN CTDNA VÀ ỨNG DỤNG TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Hạn chế lớn nhất hiện tại trong việc phát hiện MRD dựa trên ctDNA là thiếu độ nhạy. Tình trạng MRD phụ thuộc vào mức độ ctDNA, do ctDNA và gánh nặng khối u có mối tương quan, bệnh nhân giai đoạn đầu và bệnh nhân đã được điều trị lại có tương đối ít ctDNA được giải phóng từ các tế bào u còn sót lại. Theo thời gian, các tế bào khối u tích tụ trong cơ thể đến một lượng nhất định và lượng ctDNA mới được giải phóng tăng lên. Hiện tại chỉ có thể phát hiện dấu vết khối u trong máu ngoại vi khi vượt quá ngưỡng phát hiện thấp nhất, điều này cũng giải thích tại sao các xét nghiệm động phát hiện MRD dương tính nhiều hơn. Tuy nhiên, thực hành lâm sàng hiện tại yêu cầu khả năng phát hiện MRD với ít tế bào khối u, do đó độ nhạy của phương pháp phát hiện vẫn cần được cải thiện.

Thứ hai, các tiêu chí để đánh giá MRD dựa trên ctDNA dương tính không thống nhất. Do ứng dụng MRD trong các khối u đặc chưa phổ biến, có rất nhiều nền tảng công nghệ phát hiện MRD và các công nghệ được chọn trong mỗi nghiên cứu lâm sàng khác nhau, gây khó khăn cho việc so sánh các nghiên cứu và tạo ra sự không chắc chắn về đánh giá trạng thái MRD.

Cuối cùng, thời điểm và khoảng thời gian phát hiện MRD dựa trên ctDNA cần được nghiên cứu thêm. Thời điểm và khoảng thời gian phát hiện MRD khác nhau giữa các nghiên cứu có sẵn về MRD dựa trên ctDNA. Cần nghiên cứu sâu hơn để hiểu được tác động chính xác của các thông số này đối với kết quả MRD.

Các nghiên cứu về MRD về các ứng dụng lâm sàng như tiên lượng, theo dõi tái phát, đánh giá đáp ứng còn chưa đủ. Điều này cũng dẫn đến việc thiếu các tiêu chuẩn thống nhất và hoàn hảo cho việc ứng dụng trong thực hành lâm sàng hiện tại. Ngoài ra, việc áp dụng công nghệ này trong môi trường lâm sàng bị hạn chế bởi chi phí cao dựa trên sự phức tạp của kỹ thuật phát hiện.

V. KẾT LUẬN

UTPKTBN là loại ung thư phổ biến hàng đầu trên thế giới, có tỷ lệ tử vong cao, ngày càng có nhiều bước tiến trong điều trị. Việc chẩn đoán mô học dựa vào sinh thiết truyền

thống, đánh giá điều trị, phân tầng nguy cơ còn một số hạn chế. Sinh thiết lỏng dựa trên xét nghiệm ctDNA ra đời khắc phục được một số nhược điểm và ngày càng được ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Các bằng chứng cho thấy MRD dựa trên xét nghiệm ctDNA trên bệnh nhân UTPKTBN có thể giúp theo dõi sau điều trị, phát hiện tái phát sớm trước khi phát hiện được trên lâm sàng; phân tầng nguy cơ từ đó lựa chọn điều trị hỗ trợ phù hợp trên từng bệnh nhân; giúp đánh giá đáp ứng điều trị khi không phẫu thuật được; đánh giá đáp ứng điều trị tân hỗ trợ và giai đoạn bệnh tiến triển dựa trên các liệu pháp mới. Ứng dụng của MRD dựa trên ctDNA có một tương lai rất hứa hẹn, nhưng vẫn còn một số tranh cãi liên quan đến ứng dụng lâm sàng của phát hiện MRD và còn một số hạn chế cần khắc phục. Nhìn chung, sử dụng phân tích MRD để hỗ trợ các quyết định lâm sàng và tăng khả năng sống còn của bệnh nhân rất có lợi trong kỷ nguyên của y học chứng cứ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abbosh C, Frankell A, Garnett A, et al**. Abstract CT023: Phylogenetic tracking and minimal residual disease detection using ctDNA in early-stage NSCLC: A lung TRACERx study. Cancer Research. 2020; 80(S16):CT023-CT023. doi:10.1158/1538-7445.Am2020-ct023.
2. **Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al**. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1600-1609. doi:10.1016/S1470-2045(17)30690-3.
3. **Dong S, Wang Z, Zhou Q, et al**. P49.01 Drug Holiday Based on Minimal Residual Disease Status After Local Therapy Following EGFR-TKI Treatment for Patients With Advanced NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2021;16(10):S1113-S1114. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.529.
4. **Gale D, Heider K, Ruiz-Valdepenas A, et al**. Residual ctDNA after treatment predicts early relapse in patients with early-stage non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 2022;33(5): 500-510. doi:10.1016/j.annonc. 2022.02.007.
5. **Ni Y, Ye X, Yang X, et al**. Microwave ablation as local consolidative therapy for patients with extracranial oligometastatic EGFR-mutant non-small cell lung cancer without progression after first-line EGFR-TKIs treatment. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(1): 197-203. doi:10.1007/s00432-019-03043-6.
6. **Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al**. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol. 2008;26(21):3552-9. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
7. **Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al**. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4): iv1-iv21. doi:10.1093/ annonc/mdx222.
8. **Qiu B, Guo W, Zhang F, et al**. Dynamic recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit prediction by ctDNA in resected NSCLC. Nat Commun. 2021;12(1):6770. doi:10.1038/s41467-021-27022-z.
9. **Zhang JT, Liu SY, Gao W, et al**. Longitudinal Undetectable Molecular Residual Disease Defines Potentially Cured Population in Localized Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Discov. 2022;12(7): 1690-1701. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1486.

ỨNG DỤNG CÁC KỸ THUẬT NHUỘM ĐẶC BIỆT-HÓA MÔ MIỄN DỊCH VÀ HÓA TẾ BÀO MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI MÔ KẼ

Nguyễn Sơn Lam[1]

TÓM TẮT

Phân loại bệnh phổi mô kẽ: Giới thiệu phân loại bệnh phổi mô kẽ qua các thời kỳ trên thế giới và theo hướng dẫn của Bộ Y Tế Việt Nam năm 2023. **Chẩn đoán giải phẫu bệnh trong bệnh phổi mô kẽ:** Chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ dưới góc nhìn của chuyên khoa giải phẫu bệnh, bao gồm sáu mô hình bệnh học: tổn thương phổi cấp, xơ hóa, thâm nhập tế bào ở mô kẽ, lấp đầy phế nang, tổn thương nốt và thay đổi tối thiểu. **Nhuộm đặc biệt, hóa mô miễn dịch và hóa tế bào miễn dịch:** Giới thiệu các kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm và các loại bệnh phẩm chính trong chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ. Từ những loại bệnh phẩm thu nhận được kết hợp giữa phương pháp nhuộm mô học thường qui hematoxylin-eosin với các phương pháp nhuộm đặc biệt, hóa mô miễn dịch và hóa tế bào miễn dịch giúp ích cho việc chẩn đoán xác định các loại bệnh phổi mô kẽ. **Một số hình ảnh minh họa:** Các hình ảnh minh họa giới thiệu các loại bệnh phổi mô kẽ hay gặp: xơ phổi vô căn, viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu, viêm phổi tổ chức hóa vô căn, bệnh mô bào Langerhans ở phổi, bệnh tích protein phế nang. **Kết luận:** Bệnh phổi mô kẽ là nhóm bệnh lý phức tạp về chẩn đoán và điều trị. Với các kỹ thuật nhuộm đặc biệt, hóa mô miễn dịch và hóa tế bào miễn dịch đã giúp ích rất nhiều trong chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ. Tuy nhiên, cần có các trang thiết bị chuẩn và nhiều loại dấu ấn sinh học đặc hiệu. Và điều quan trọng nhất, cần luôn luôn có sự thảo luận đa chuyên khoa.

Từ khóa: bệnh phổi mô kẽ, nhuộm đặc biệt, hóa mô miễn dịch, hóa tế bào miễn dịch

SUMMARY

APPLICATION OF TECHNIQUES OF SPECIAL STAINING AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY AND IMMUNOCYTHOCHEMISTRY FOR THE DIAGNOSIS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Classification of interstitial lung diseases: Introduce the classifications of interstitial lung diseases through the periods in the world and according to the guidelines of the Health Ministry of Viet Nam in 2023. **Pathological diagnosis of interstitial lung disease:** Diagnosis of interstitial lung disease from a pathological perspective includes six pathological patterns: acute lung injury, fibrosis, cellular interstitial infiltrations, alveolar filling, nodules and minimal changes. **Special stain - Immunohistochemistry – Immunocytochemistry:** Introduction to specimen collection techniques and main types of specimens in the diagnosis of interstitial lung diseases. From the collected specimens, a combination of conventional histological staining methods of hematoxylin-eosin with special stainings, immunohistochemistry and immunocytochemistry is helpful in the definitive diagnosis of interstitial lung diseases. **Some illustrations for cases:**

[1]*Khoa Giải Phẫu Bệnh, BV. Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam
ĐT: 0913148308
Email: drnsl1963@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 28/09 và 01/10/ 20224
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Illustrations show common interstitial lung diseases: idiopathic pulmonary fibrosis, non-specific interstitial pneumonia, idiopathic organizing pneumonia, Langerhans cell pulmonary histiocytosis, and pulmonary alveolar proteinosis. **Conclusions:** Interstitial lung diseases are a group of diseases that are complex in diagnosis and treatment. With special staining techniques, immunohistochemistry and immunocytochemistry have been of great help in diagnosing interstitial lung disease. However, standard equipment and a variety of specific biomarkers are needed. And most importantly, there should always be multidisciplinary diagnosis discussion.

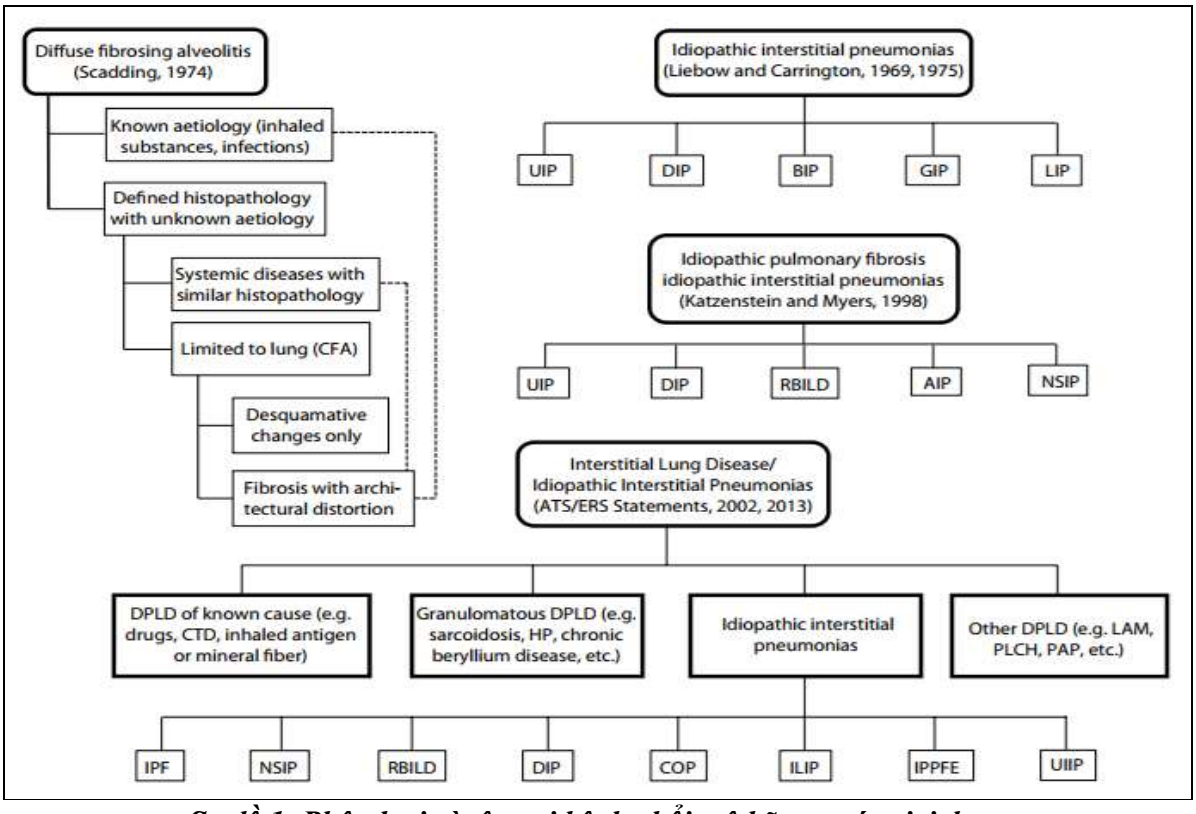
Keywords: interstitial lung diseases, special stains, immunohistochemistry, immunocytochemistry

I. SƠ LƯỢC PHÂN LOẠI BỆNH PHỔI MÔ KẼ

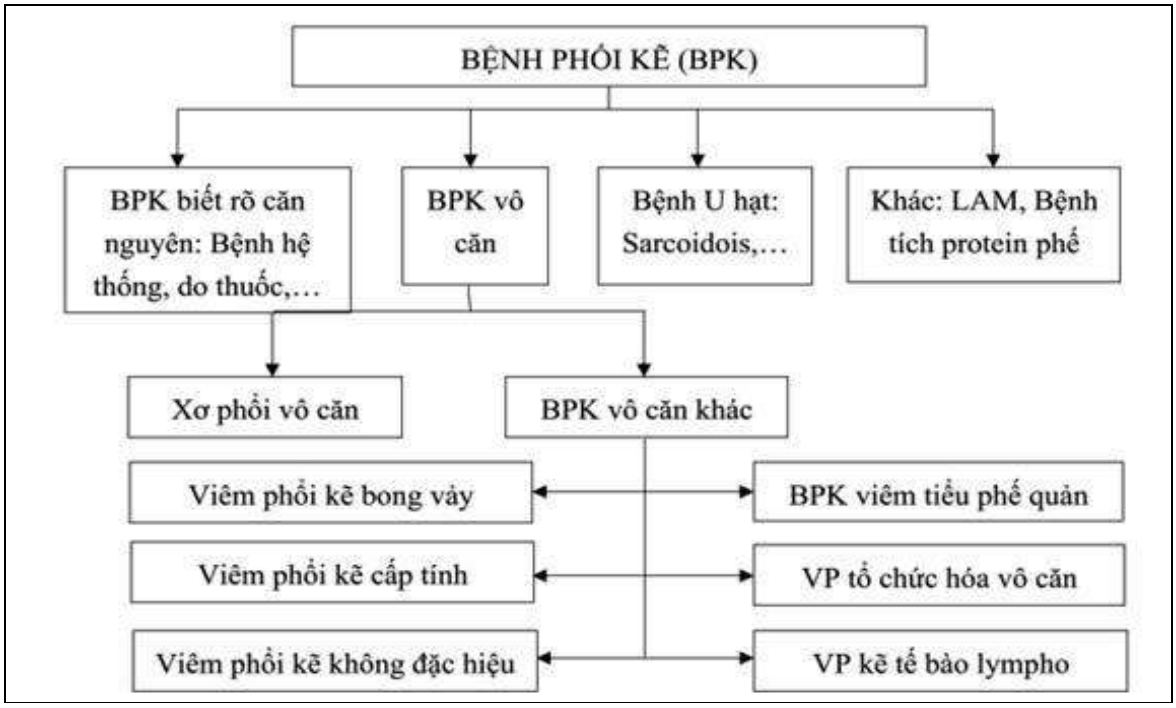
Bệnh phổi mô kẽ (BPMK: ILDs, Interstitial Lung Diseases) hay còn gọi là bệnh nhu mô phổi lan tỏa (DPLD: Diffuse Parenchymal Lung Diseases) là nhóm bệnh lý có biểu hiện của nhiều rối loạn phức tạp của phổi. Về mặt bệnh học, đây là những biến đối cấu trúc ở mô kẽ phổi bao gồm: viêm phế nang (Alveolitis), viêm mạch máu (Vasculitis) và tổn thương quanh các phế quản đặc biệt là các tiểu phế quản nhỏ (Peri-bronchial diseases) [3,4].

Do loại bệnh lý BPMK bao gồm hơn 200 loại bệnh, nên việc phân loại BPMK và tên gọi qua nhiều năm cũng có những thay đổi, cập nhật để cho dễ hiểu, dễ nhớ và ứng dụng trong điều trị lâm sàng tốt hơn. Phân loại hiện tại của các nhóm bệnh phổi mô kẽ hầu như không thay đổi dựa trên các biến đổi mô học và nguyên nhân gây bệnh, hoặc có thể theo tình trạng chức năng phổi: có hạn chế hay tắc nghẽn. Nhiều hội thảo và đồng thuận của các hiệp hội bệnh phổi như: Hiệp Hội Lồng Ngực Hoa kỳ (ATS), Hiệp Hội Bệnh Phổi Châu Âu (ERS), Hiệp Hội Hô Hấp Châu Á Thái Bình Dương (APRS), Hiệp Hội Bệnh Lồng Ngực Anh Quốc (BTS: British Thoracic Society), trong tương lai gần sẽ đưa ra phân loại mới cho bệnh phổi mô kẽ dựa trên biểu hiện sinh học và kiểu gen. Trước năm 2008, bệnh phổi mô kẽ được phân chia thành hai nhóm chính: Bệnh phổi mô kẽ có nguyên nhân và bệnh phổi mô kẽ không rõ nguyên nhân. Từ năm 2013, phân loại bệnh phổi mô kẽ theo tổn thương mô học với phân loại thuộc nhóm bệnh lý nhu mô phổi lan tỏa: bệnh nhu mô phổi lan tỏa có nguyên nhân, viêm phổi mô kẽ vô căn (Idiopathic Interstitial Pneumonias), bệnh mô hạt ở phổi (Granulomatosis), các bệnh nhu mô phổi lan tỏa hiếm gặp (Sơ đồ 1) [3,7].

Từ năm 2020 - 2023, Hội Hô Hấp Việt Nam kết hợp với Cục Khám Chữa Bệnh, Bộ Y Tế đã biên soạn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi kẽ" và đã đưa ra phân loại bệnh phổi mô kẽ gồm bốn nhóm chính: bệnh phổi kẽ lan tỏa có nguyên nhân (do thuốc, do dị nguyên hít, do bệnh hệ thống, các dị nguyên vô cơ); bệnh phổi mô kẽ vô căn (xơ phổi vô căn và các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa không phải xơ phổi vô căn: viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu, viêm tiểu phế quản hô hấp-bệnh phổi mô kẽ, viêm phổi mô kẽ bong vảy, viêm phổi tổ chức hóa vô căn); bệnh phổi mô kẽ dạng u hạt (bệnh sarcoid ở phổi, bệnh nhiễm berry mạn tính…) và các bệnh phổi mô kẽ hiếm gặp khác (bệnh cơ trơn mạch máu ở phổi, bệnh mô bào Langerhans ở phổi…) (Sơ đồ 2) [1].



Sơ đồ 1: Phân loại và tên gọi bệnh phổi mô kẽ qua các giai đoạn



Sơ đồ 2: Phân loại bệnh phổi kẽ theo Bộ Y Tế Việt Nam 2023

II. CÁC KỸ THUẬT GIẢI PHẪU BỆNH TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH PHỔI MÔ KẼ

2.1. Các loại bệnh phẩm

Chủ yếu với loại bệnh phẩm sau: dịch rửa phế quản phế nang, sinh thiết phổi xuyên phế quản, sinh thiết phổi bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (kỹ thuật VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery), sinh thiết phổi bằng phẫu thuật phổi hở [2,7]. Các bệnh phẩm khác như: dịch chải phế quản và rửa phế quản (bronchial brushing and bronchial washing): ít có giá trị chẩn đoán, do không phản ánh được hết các tổn thương trong nhu mô phổi), sinh thiết phổi qua nội soi dưới hướng dẫn siêu âm (EBUS-TBNB: chủ yếu sử dụng trong đánh giá giai đoạn trong ung thư phổi), sinh thiết phổi xuyên phế quản bằng áp lạnh (Cryobiopsy bronchoscopy: mẫu mô sinh thiết lớn, dễ chẩn đoán hơn, có nhiều tai biến, nhưng hiện nay chưa được trang bị tại các trung tâm ở Việt Nam), sinh thiết phổi xuyên thánh ngực dưới hướng dẫn CT-Scan (CT-Scan-guided transthoracic lung biopsy: khó thực hiện trên các bệnh phổi mô kẽ, do có thể gặp tai biến nặng, không có giá trị cao trong chẩn đoán) [1,4].

2.2. Các mô hình chẩn đoán

Các mô hình chẩn đoán hay các dấu hiệu mô học chẩn đoán trong BPMK (Histological Patterns) [3,5] bao gồm 6 loại: tổn thương phổi cấp, xơ hóa, thâm nhập tế bào ở mô kẽ, lấp đầy phế nang, tổn thương nốt và thay đổi tối thiểu ở mô phổi. Việc nhận định và kết hợp các dấu hiệu mô học này giúp cho việc chẩn đoán xác định các loại BPMK. Các mô hình bệnh lý này có thể xảy ra đơn thuần trên một loại BPMK, nhưng cũng có thể kết hợp với nhau. Do đó, chẩn đoán giải phẫu bệnh trong bệnh phổi mô kẽ rất khó khăn và phức tạp. Ngoài việc kết hợp các mô hình bệnh lý này trong chẩn đoán BPMK, trong nhiều trường hợp cần kết hợp với các kỹ thuật khác của giải phẫu bệnh như: nhuộm đặc biệt, hóa mô miễn dịch (HMMD), hóa tế bào miễn dịch (HTBMD) giúp cho chẩn đoán chính xác hơn [2,3,8].

Mô hình 1: Tổn thương phổi cấp (Acute Lung Injury): đây là những tổn thương phế nang lan tỏa với những màng hyalin, đặc trưng trong hội chứng suy hô hấp tiến triển (ARDS: Acute respiratory distress syndrome). Mô hình tổn thương phổi cấp tính được đặc trưng bởi sự hiện diện của một hoặc nhiều yếu tố sau: phù mô kẽ, xuất tiết sợi trong phế nang, phản ứng của phế bào type 2, màng hyalin, hoại tử mô, xuất huyết trong phế nang, đại thực bào chứa hemosiderin và bạch cầu ái toan trong phế nang. Tổn thương này hay gặp trong viêm phổi tổ chức hóa vô căn hay viêm phổi tăng cảm [3,5].

Mô hình 2: Xơ hóa (Fibrosis): Đây là tình trạng tích tụ collagen trong mô kẽ phổi. Đặc trưng là tình trạng viêm phổi mô kẽ thông thường trong xơ phổi vô căn (Usual Interstitial Pneumonia / Idiopathic Pulmonary Fibrosis). Ngoài ra, các bệnh lý khác cũng có thể có tổn thương xơ hóa như: Bệnh phổi mô kẽ không đặc hiệu vô căn dạng xơ hóa (f-NSIP), Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (COP), Bệnh phổi mô kẽ viêm tiểu phế quản hô hấp (RB-ILD), Bệnh mô bào Langerhans ở phổi (LCH)…[3]

Mô hình 3: Thâm nhiễm tế bào ở mô kẽ (Cellular Interstitial Infiltrates): Mô hình này được đặc trưng bởi sự hiện diện lan tỏa của các tế bào viêm mãn tính (lymphô bào và tương bào) trong các thành phế nang và đó là một đặc điểm rất phổ biến trong tất cả các bệnh lý nhu mô phổi lan tỏa (DPLD: Diffuse parenchymal lung disease). Các đặc điểm đi kèm khác có thể là u hạt, cũng như mức độ xơ hóa khác nhau. Những mô hình này hiếm khi xảy ra một cách đơn thuần. Ví dụ, thâm nhiễm tế bào trong viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu (NSIP)

thường đi kèm với xơ hóa mô kẽ. Mô hình thâm nhiễm tế bào có thể kèm theo các tổn thương dạng mô hạt có biệt hóa rõ hay kém biệt hóa [3,6].

Mô hình 4: Lấp đầy phế nang (Alveolar Filling): Đặc trưng bởi sự hiện diện của tế bào hoặc các loại vật thể khác lấp đầy không gian phế nang. Viêm phổi tổ chức hóa là hình ảnh đặc trưng của dấu hiệu bệnh lý này. Ngoài ra còn có những bệnh lý khác, tùy theo chất liệu lấp đầy trong lòng phế nang hay trong khoảng trống đường dẫn khí giúp cho thấy dấu hiệu để chẩn đoán bệnh, bao gồm: viêm phế quản-phổi nhiễm trùng (infectious bronchopneumonias): có bạch cầu đa nhân trung tính trong phế nang; nhiễm trùng Pneumocystis ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch (có nhiều bọt bào và bào tử dạng bọt trong phế nang); bệnh tích protein phế nang (PAP: Pulmonary Alveolar Proteinosis): có các thể lạ không định hình của protein ứ đọng trong phế nang; xuất huyết phế nang lan tỏa (diffuse alveolar hemorrhage): hiện diện hồng cầu, thực bào ăn hemosiderin (siderophages), và viêm phổi mô kẽ bong vẩy (DIP: Desquamative interstitial pneumonia) [3,5,6].

Mô hình 5: tổn thương nốt ở phổi (Nodules): đây là sự hiện diện của các nốt rời rạc trong nhu mô phổi gợi ý nhiều chẩn đoán, bao gồm nhiễm trùng, u lành tính và ác tính, bệnh sarcoid, bệnh mô bào Langerhans ở phổi, các bệnh lý phế quản khác và bệnh u hạt Wegener ở phổi. Tuy nhiên, tổn thương dạng nốt xảy ra nhiều nhất trong bệnh lý sarcoidosis [3,5,8].

Mô hình 6: Thay đổi tối thiểu (Minimal Changes): biểu hiện bệnh lý gần giống với mô phổi bình thường (near normal lung): Nhiều trường hợp sinh thiết phổi cho các hình ảnh không thấy rõ các bất thường, đó là kết quả của các bệnh lý có ảnh hưởng đến các đường thở nhỏ, bệnh lý mạch máu hoặc mạch bạch huyết và các tổn thương nang. Các biến đổi mô học thường rất tinh tế khi quan sát ở độ phóng đại thấp. Bao gồm: Bệnh mạch máu phổi (ví dụ như tăng huyết áp phổi), bệnh cơ trơn mạch máu (LAM: lymphangioleiomyomatosis) hay viêm tiểu phế quản-bệnh phổi mô kẽ (RB-ILD: Respiratory bronchiolitis-Interstitial lung disease [3,5,7].

2.3. Các kỹ thuật chẩn đoán

Bảng 1: Các yêu cầu về bệnh phẩm giải phẫu bệnh trong chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ [2, 6, 8]

Kỹ thuật chẩn đoán	Yêu cầu kỹ thuật	Yêu cầu về vi thể	Ưu điểm	Nhược điểm	Khả năng chẩn đoán
Sinh thiết phổi xuyên phế quản	Số mẫu bệnh phẩm trung bình để có đủ mô chẩn đoán từ 4 - 6 mẫu sinh thiết, với mỗi mẫu mô có đường kính từ 0,3 - 0,5 cm, dài từ 0,5 - 1 cm.	Mỗi mẫu sinh thiết cần có ít nhất 5 phế nang, mẫu mô có chứa các tổ chức mô kẽ, mạch máu, đường dẫn khí nhỏ đi kèm	Sinh thiết được nhiều vị trí. Thực hiện trên các bệnh nhân không có suy giảm chức năng hô hấp	Mẫu sinh thiết không đúng vị trí tổn thương và có những tai biến: xuất huyết, tràn khí màng phổi…	Khoảng 30% các trường hợp BPMK

Rửa phế quản-phế nang (Bronchiol alveolar lavage)	Dịch rửa trong hai lọ, với thể tích mỗi lọ ít nhất từ 30 - 50 ml.	Bệnh phẩm được xử lý với các kỹ thuật phết mỏng (Cytospin II hoặc III, Thinprep, Liquiprep…), đúc khối tế bào, đếm tế bào và có thể kết hợp thêm nhuộm đặc biệt, HMMD, HTBMD.	Có thể thực hiện được hầu hết các trung tâm có chuyên khoa hô hấp. Không đòi hỏi trang thiết bị quá đắt tiền	Nhiều trường hợp không phản ánh hết các tổn thương bệnh lý. Cần có chuyên gia nhiều kinh nghiệm về giải phẫu bệnh-tế bào học. Cần phối hợp thêm các kỹ thuật khác của giải phẫu bệnh-tế bào học để có chẩn đoán chính xác	Ít hơn 50% các trường hợp lấy đủ được mẫu dịch xét nghiệm nếu phối hợp được với các kỹ thuật nhuộm đặc biệt, HMMD, HTBMD.
Phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (VATS: Video-assisted thoracoscopic surgery)	Sinh thiết nên lấy ở hai đến ba thùy khác nhau. Vị trí sinh thiết phải được tập trung vào nhu mô phổi liên quan hoặc các khu vực liền kề với vùng phổi bất thường. Kích thước tối thiểu nên lấy được là 3 x 2 x 1 cm	Quan sát được tổn thương bệnh lý và mô phổi lành để so sánh	Phương pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán BPMK. Bệnh nhân có thể chịu được thông khí một bên phổi tốt hơn so với phẫu thuật lồng ngực mở.	Cần trang thiết bị đầy đủ, phẫu thuật viên thành thạo và nhóm gây mê hồi sức tốt. Chỉ có các trung tâm lớn có phẫu thuật lồng ngực mới thực hiện được.	Trên 80% các trường hợp lấy được mẫu sẽ cho chẩn đoán xác định.
Phẫu thuật phổi hở (Open Lung, Open thoracotomy)	Lấy được mô phổi tốt nhất, bao gồm vùng phổi bệnh và vùng phổi không tổn thương.	Quan sát được tổn thương bệnh lý và mô phổi lành để so sánh	Dễ dàng chẩn đoán mô học BPMK	Cần trang thiết bị đầy đủ, phẫu thuật viên thành thạo và nhóm gây mê hồi sức tốt. Chỉ có các trung tâm lớn có phẫu thuật lồng ngực mới thực hiện được.	Trên 90% các trường hợp lấy được mẫu sẽ cho chẩn đoán xác định.

Bảng 2: Các bệnh lý phản ánh qua thành phần tế bào trong dịch rửa phế quản phế nang

Lymphô bào	**BC đa nhân trung tính**	**BC ái toan**	**Tương bào**	**Dưỡng bào**
>15%	>3%	>1%	Tăng	Tăng
Sarcoid, viêm phổi tăng cảm, bệnh mô liên kết liên quan tới bệnh phổi mô kẽ, viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu mạn tính, viêm phổi tổ chức hóa, nhiễm virus, viêm phổi do thuốc hay xạ trị	Các bệnh lý nhiễm trùng, viêm phổi tổ chức hóa, Các bệnh phổi mô kẽ xơ hóa (viêm phổi mô kẽ thông thường, viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu dạng xơ hóa, viêm phổi tăng cảm mạn tính xơ hóa), bệnh nhiễm amiăng	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, phản ứng thuốc, suyễn, bệnh mô liên kết liên quan tới bệnh phổi mô kẽ, viêm đa mạch máu dạng hạt tăng bạch cầu ái toan (EGPA), nhiễm nấm *Aspergillus* dị ứng phế quản-phổi (ABPA)	Viêm phổi tăng cảm, phản ứng thuốc, nhiễm trùng	Viêm phổi tăng cảm, phản ứng thuốc, viêm phổi mô kẽ thông thường
>25%	>50%	>25%		
Sarcoid hay BPMK dạng hạt, Viêm phổi tăng cảm, Viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu dạng tế bào, nhiễm berry	Nhiễm trùng hay tổn thương phổi cấp	Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan		

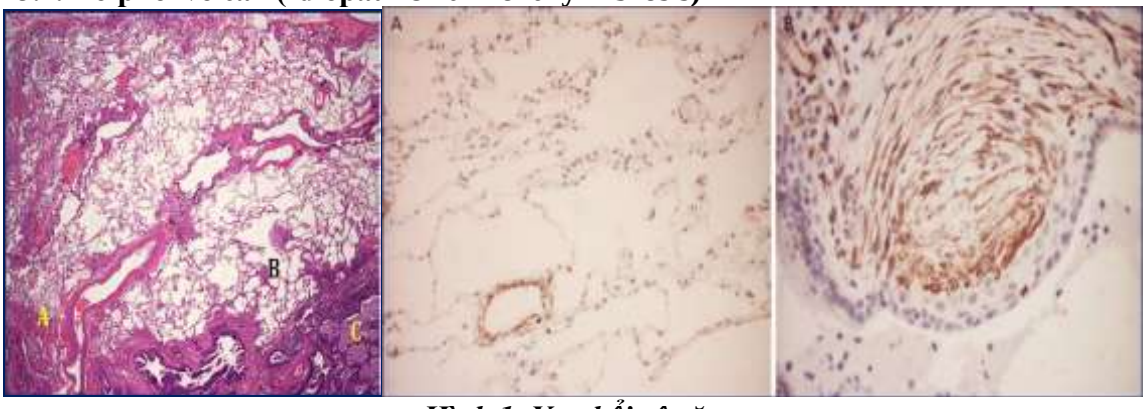
Bảng 3: Ứng dụng các phương pháp nhuộm giải phẫu bệnh-tế bào học trong chẩn đoán BPMK

Loại phương pháp nhuộm	**Phương pháp nhuộm**	**Mục đích**
Nhuộm đặc biệt	PAS (Periodic Acid Schiff), Mucicarmin, Grocott Thể sắt Nhuộm các sợi đàn hồi Nhuộm Trichrome kết hợp với HE	Phát hiện: thể protein, nấm, PCP… Phát hiện tinh thể amiăng Để đánh giá tăng sinh mạch trong tăng áp động mạch phổi Phát hiện các mảng xơ hóa
Nhuộm hóa mô miễn dịch và Hóa tế bào miễn dịch	Nhuộm CK7, Napsin-A, p63, NSE, TTF-1… Nhuộm Vimentin, Desmin, Myosin, SMA… Langerin, CD1a, CD68 Sarcoidosis TB Pneumocystis jirovecii Nhuộm surfactant A.B.C.D TGF-β protein	Để phân biệt ung thư biểu mô tuyến với tăng sinh biểu mô quanh tiểu phế quản. Phân biệt các sợi collagen, sợi elastin, nguyên bào sợi, nguyên bào sơi cơ... Phát hiện tế bào Langerhans trong bệnh mô bào Langerhans ở phổi Phát hiện kháng thể trong bệnh Phát hiện kháng thể TB phân biệt với Sarcoidosis Viêm phổi do Pneumocystis jirovecii Đánh giá các tổn thương ở phế nang và tiểu phế quản

	E-Cadherin	Đánh giá sự phát triển mô sợi ở nhu mô phổi
	Anti Ki67	Đánh giá sự kết dính của các tế bào sợi
	$p16^{INK4A}$	Đánh giá sự tăng trưởng các tế bào mô kẽ
	N-Cadherin	Điều hóa sự tăng trưởng tế bào phế nang
	α-SMA	Đánh giá sự tăng trưởng và tụ tập các tế bào sợi
	Myosin	Sợi cơ trơn và nguyên bào sợi cơ
		Sợi cơ vân

III. MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

3.1. Xơ phổi vô căn (Idiopathic Pulmonary Fibrosis)

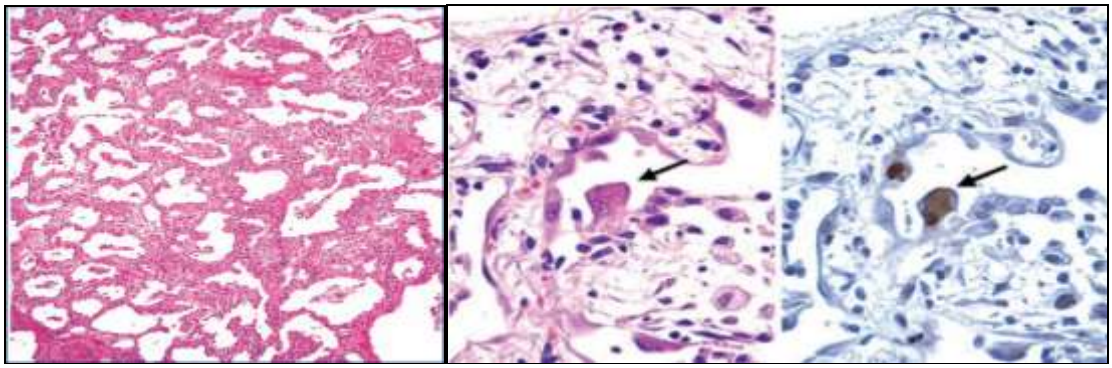


Hình 1: Xơ phổi vô căn

Nhuộm HE và hóa mô miễn dịch: (A) α-SMA(+) quanh mạch máu (B) Ổ nguyên bào sợi với α-SMA(+)

Xơ phổi vô căn là một bệnh lý quan trọng trong nhóm bệnh phổi mô kẽ vô căn, đặc trưng bởi hình ảnh mô học của viêm phổi kẽ thông thường (UIP: Usual interstitial pneumonia), với tổn thương chủ yếu mô hình 2 (xơ hóa) và các dấu hiệu mô học khác giúp ích cho chẩn đoán [6,8], đây là một bệnh lý quan trọng trong nhóm bệnh phổi mô kẽ vô căn [3]: xuất hiện các khu vực xen kẽ tổn thương xơ hóa phổi và mô phổi bình thường, hình ảnh xơ hóa mô kẽ thường bắt đầu từ vùng dưới màng phổi (cạnh màng phổi), biến dạng cấu trúc phổi dạng méo mó và tổ ong, giãn phế quản co kéo, kèm các ổ nguyên bào sợi.

3.2. Viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu (NSIP: Non specific interstitial pneumonia)



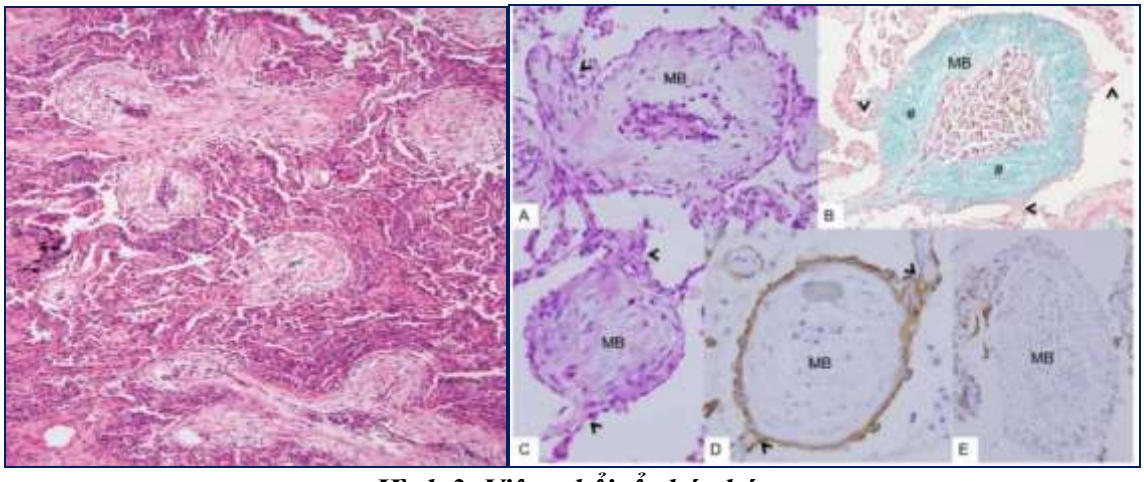
Hình 2: Viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu

Các phế bào type II (+) với Ubiquitin (Ub) ở bị viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu. Nhuộm H&E (trái) có thể vùi (mũi tên) trong phế bào. Nhuộm hóa mô miễn dịch (phải) Ub (+) (mũi tên) trong tế bào chất của phế bào

Viêm phổi mô kẽ không đặc hiệu thường xuất hiện trong các bệnh lý phổi mô kẽ có liên quan đến các bệnh tự miễn hay các bệnh lý cơ xương khớp. Bệnh lý mô kẽ này có thường phối hợp hai loại mô hình 2 (xơ hóa) và mô hình 3 (thâm nhiễm tế bào). Đây cũng là loại bệnh phổi mô kẽ vô căn thường gặp trên lâm sàng [3,4].

3.3. Viêm phổi tổ chức hóa vô căn (Cryptogenic Organizing Pneumonia)

Viêm phổi tổ chức hóa vô căn thường xuất hiện sau một nhiễm trùng phổi mạn tính như lao, nhiễm COVID-19 hoặc không rõ căn nguyên. Bệnh lý phổi mô kẽ này về mô học hay kết hợp hai loại tổn thương của mô hình 1 (tổn thương phổi cấp) và mô hình 4 (lấp đầy phế nang) [1, 3]. Viêm phổi tổ chức hóa vô căn cũng là bệnh lý chiếm tỉ lệ lớn trong chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ với các bệnh phẩm sinh thiết phổi qua phẫu thuật 2, 5].

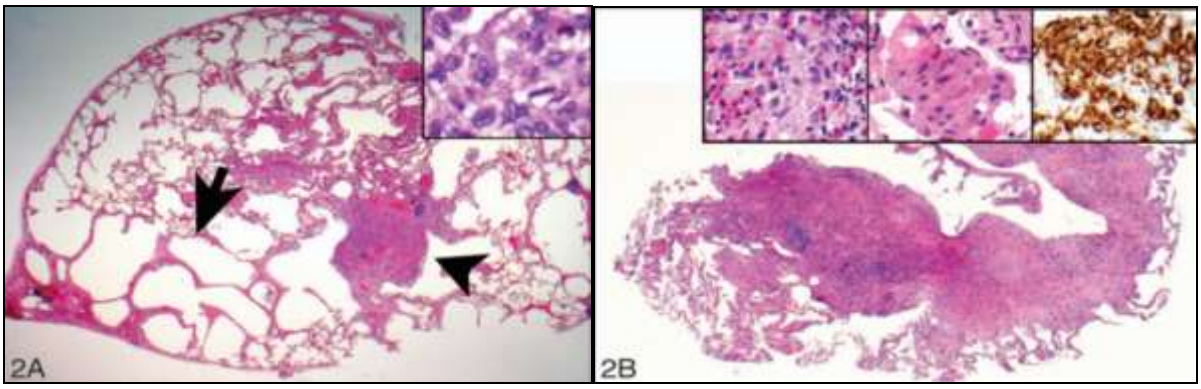


Hình 3: Viêm phổi tổ chức hóa

Thể Masson trong viêm phổi tổ chức hóa. A: Thể Masson (MB) chứa các chất nhầy. B: Thể Masson nhuộm Alcian-Blue (+) (AB). C: Thể Mason nối với miệng phế nang (AMs). D: Biểu mô (+) với CK19. E: Thể Masson không có biểu mô [3]

3.4. Bệnh mô bào Langerhans ở phổi (PLCH: Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis)

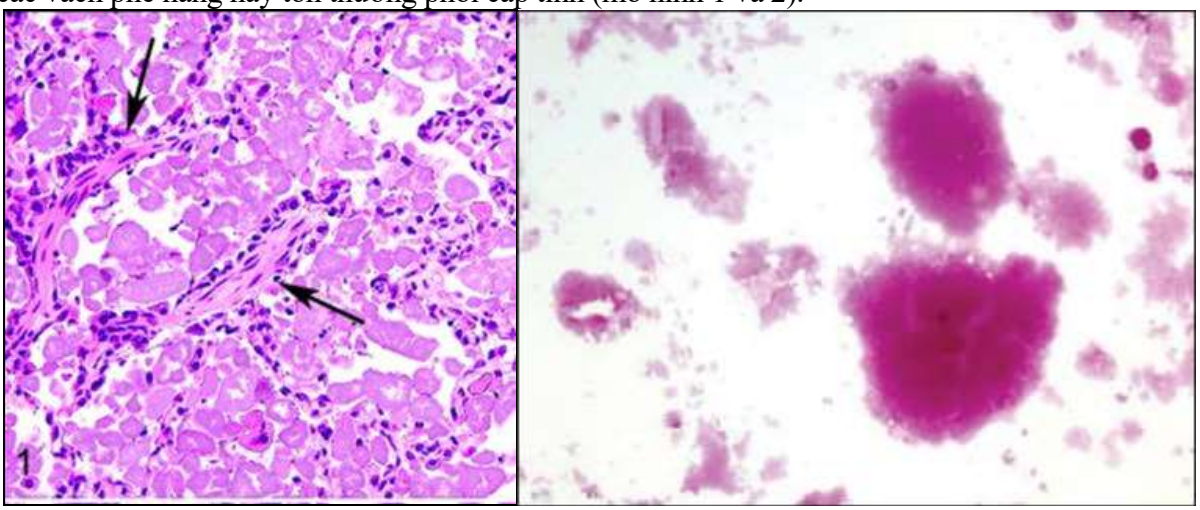
Tổn thương mô học của bệnh mô bào Langerhans ở phổi thường phối hợp các dấu hiệu xơ hóa, thâm nhiễm tế bào trong phế nang, tổn thương nốt hoặc tổn thương dạng mô hạt, bao gồm: các tổn thương xơ hóa dạng nốt hay dải xơ không đều, mô xơ hóa tập chung quanh các tiểu phế quản hô hấp, không tập trung dưới màng phổi, vách các phế nang cũng xơ hóa, các tiểu phế quản hô hấp và nhánh các động mạch phổi có thể bị tắc nghẽn. Hình ảnh mô học gồm nhiều mô hạt và mô xơ tăng sản, nhiều tế bào Langerhans, có thể có các đại bào nhiều nhân, nhuộm HMMD CD68, CD1a (+), S-100 (+), Langerin (+). Bệnh lý này được xếp vào nhóm bệnh phổi mô kẽ hiếm gặp [1,3,7].



Hình 4: Bệnh mô bào Langerhans ở phổi Nhuộm hóa mô miễn dịch Langerin (+)

3.5. Bệnh tích protein phế nang (PAP: Pulmonary Alveolar Proteinosis)

Trong bệnh lý này tổn thương chủ yếu là hình ảnh lấp đầy các phế nang (mô hình 4) bởi các vật thể không định hình, ăn màu đỏ khi nhuộm PAS. Ngoài ra, có thể thấy hình ảnh xơ hóa nhẹ các vách phế nang hay tổn thương phổi cấp tính (mô hình 1 và 2).



Hình 5: Bệnh tích protein phế nang. Nhuộm HE và PAS

IV. KẾT LUẬN

Hiện nay, nhiều kỹ thuật chuyên biệt của chuyên ngành giải phẫu bệnh - tế bào học giúp chẩn đoán chính xác bệnh phổi mô kẽ. Bao gồm: các kỹ thuật thường qui: nhuộm HE, Papanicolaou, MGG; các kỹ thuật nhuộm đặc biệt; nhuộm hóa mô miễn dịch, hóa tế bào miễn dịch. Tuy nhiên, các thầy thuốc khi thực hành chăm sóc cho bệnh nhân bệnh phổi mô kẽ luôn luôn cần phối hợp các thành viên khác trong hội đồng bệnh phổi mô kẽ - hội chẩn đa chuyên khoa và lấy bệnh nhân làm trung tâm để tối ưu hóa chăm sóc cho bệnh nhân mắc các bệnh lý bệnh phổi mô kẽ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cục khám chữa bệnh - Bộ Y Tế Việt Nam**. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi kẽ. QĐ 91005/QĐ-BYT, tháng 10 năm 2023, tr.23, 27, 28, 32.

2. **Alexandra JR.** Non-neoplastic respiratory fluid cytology including cell differential counts for interstitial lung disease. Cytopathology. 2022;33:44-56.
3. **Andrew C, Nestor LM, Charles C and William T**, et al. Atlas of Interstitial Lung Disease Pathology - Pathology with high resolution Ct Correlations; pp.24, 32-33, 57-59, 78, 133-136, 255-256. Wolters Kluwer. 2015.
4. **Ganesh R, Martine RJ, Luca R, et al.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022;205(9):e18-e47.
5. **Kirk DJ.** Unclassifiable interstitial lung disease: a pathologist's perspective. Eur Respir Rev. 2018;27: 170132. doi:10.1183/ 16000617.0132-2017.
6. **Lida PH, Anja CR, Jonathan HC**, et al. The Role of Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Fibrotic Interstitial Lung Disease - Perspective from the Pulmonary Fibrosis Foundation. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(10):1601-1609.
7. **Muhunthan T, David RM, Keith CM.** An Overview Classification of Interstitial Lung Diseases. In: Clinical Handbook of Interstitial Lung Disease. Taylor & Francis Group, LLC; pp.1-5. 2018.
8. **Vincent C, Fernando JM, Vanessa S and Simon LFW.** Multidisciplinary teams in the clinical care of fibrotic interstitial lung disease: current perspectives. Eur Respir Rev. 2022;31:1753-1765.

VIÊM MŨI XOANG DO NẤM XÂM LẤN

Lương Anh Khoa[1], Trần Hương Giang[1]

TÓM TẮT

Viêm mũi xoang do nấm xâm lấn (invasive fungal rhinosinusitis – IFRS) đang trở thành một trong những vấn đề mới nổi giai đoạn hậu COVID-19. Bệnh được định nghĩa là sự hiện diện của nấm trong lớp niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, mạch máu hoặc xương của vùng mũi xoang trên tiêu bản mô bệnh học, trong một bệnh cảnh phù hợp. Hai nhóm nấm gây IFRS thường gặp nhất là *Aspergillus* và *Mucorales*, có bệnh sinh, diễn tiến và điều trị khác biệt. Hiện nay, soi trực tiếp, nuôi cấy nấm, giải phẫu bệnh và PCR đã được chứng minh là các xét nghiệm hữu ích giúp chẩn đoán xác định IFRS. Mỗi xét nghiệm có thế mạnh và nhược điểm riêng biệt; tuy nhiên, giải phẫu bệnh vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh nấm xâm lấn. Việc lựa chọn thuốc kháng nấm phù hợp có thể được xem là chìa khóa quyết định kết quả điều trị và dự hậu của bệnh nhân.

Từ khóa: viêm mũi xoang do nấm xâm lấn, *Mucorales*, *Aspergillus*.

SUMMARY

INVASIVE FUNGAL RHINOSINUSITIS

Invasive fungal rhinosinusitis (IFRS) is increasingly recognized as a significant issue in the post-COVID-19 era. It is characterized by fungi within the mucosa, submucosa, blood vessels, or bone of the sinonasal area, as confirmed by histopathological examination in a clinically appropriate context. The most prevalent fungal pathogens associated with IFRS are *Aspergillus* and *Mucorales*, each exhibiting distinct mechanisms of disease, clinical progression, and therapeutic approaches. Current diagnostic tests, including direct microscopy, fungal culture, histopathology, and polymerase chain reaction (PCR), play crucial roles in diagnosing IFRS. While each test has specific advantages and disadvantages, histopathology remains the gold standard for diagnosing invasive fungal infections. The appropriate antifungal agent is critical for optimizing treatment outcomes and improving patient prognosis.

Keywords: invasive fungal rhinosinusitis, *Mucorales*, *Aspergillus*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang do nấm xâm lấn (IFRS) được định nghĩa là sự hiện diện của nấm trong lớp niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, mạch máu hoặc xương của vùng mũi xoang trên tiêu bản mô bệnh học, trong một bệnh cảnh phù hợp. Bệnh nấm xâm lấn (IFI) có xuất độ thấp, chỉ khoảng 6 trường hợp/100.000 người mỗi năm, tuy nhiên tỷ lệ tử vong lại rất cao, lên đến 49% [3]. Vùng mũi xoang là một trong những vị trí thường gặp của IFI. Bệnh ở vùng này thường diễn tiến xấu với nguy cơ xâm lấn hốc mắt, não, gây tử vong hoặc để lại nhiều di chứng nặng nề.

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hương Giang
ĐT: 0933551778
Email: tranhuonggiangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30/09/2024
Ngày nhận phản biện: 05 và 07/10/2024
Ngày duyệt đăng bài báo: 15/10/2024

II. BỆNH VIÊM MŨI XOANG DO NẤM XÂM LẤN

Nguyên nhân của bệnh viêm xoang là do sự kết hợp của các yếu tố môi trường và vật chủ. Virus là tác nhân phổ biến nhất gây viêm xoang cấp tính. Bệnh cũng có thể do các chất gây dị ứng, chất kích thích, nấm và vi khuẩn. Nấm không phải là nguyên nhân hiếm gặp và gây ra khoảng 11% trường hợp viêm mũi xoang.

Viêm xoang do nấm không phải là một thực thể riêng biệt mà là một nhóm các bệnh lý đa dạng. Năm 1965, tác giả Hora JF [7] đã đề xuất cách phân chia các thực thể viêm xoang do nấm thành hai nhóm chính là xâm lấn và không xâm lấn. Trong đó, IFRS là tình trạng nấm xâm lấn vào mô, bao gồm niêm mạc, xương, các cấu trúc thần kinh và các cơ quan lân cận, trong khi viêm mũi xoang do nấm không xâm lấn chỉ ảnh hưởng đến lớp biểu mô bề mặt. Ngoài phân loại theo mức độ xâm lấn, viêm xoang do nấm còn được phân chia dựa trên thời gian bệnh. Bệnh cấp tính được định nghĩa là tình trạng bệnh trong thời gian dưới bốn tuần, trong khi bệnh mạn tính là tình trạng bệnh kéo dài và tồn tại trên bốn tuần. Dựa trên cách phân nhóm này, viêm xoang do nấm được chia thành sáu nhóm chính như sau:

2.1. Viêm mũi xoang do nấm không xâm lấn:

Nhiễm nấm hoại sinh: thường được hiểu là sự phát triển của nấm trong dịch tiết khoang mũi hoặc lớp niêm mạc đóng vảy. Tình trạng này thường xảy ra sau phẫu thuật, khi niêm mạc mũi bị viêm hoặc đóng vảy, sau đó bị nhiễm bào tử nấm do người bệnh hít phải từ không khí. Nhiễm nấm hoại sinh chỉ giới hạn ở lớp vảy hoặc niêm mạc bên trong khoang mũi.

Quả cầu nấm (còn gọi là u nấm): được định nghĩa là một khối dày đặc các sợi nấm nằm ngoài niêm mạc. Tương tự nhiễm nấm hoại sinh, người ta tin rằng nấm đi vào lòng xoang chủ yếu do việc hít phải bào tử. Phẫu thuật hoặc tổn thương niêm mạc có thể đóng vai trò trong sự hình thành quả cầu nấm. Giải phẫu bệnh là xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định quả cầu nấm. Đặc điểm mô bệnh học điển hình là một khối dày đặc các sợi nấm nằm tách biệt với niêm mạc xoang, không có hình ảnh xâm lấn hoặc biến đổi dạng viêm hạt ở niêm mạc, xương và mạch máu.

Viêm mũi xoang dị ứng do nấm: được xem là bệnh nấm xoang phổ biến nhất. Tiêu chuẩn chẩn đoán thường được áp dụng cho bệnh lý này được đề xuất bởi các tác giả Bent JP và Kuhn FA [2], được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm mũi xoang dị ứng do nấm

Tiêu chuẩn chính	Tiêu chuẩn phụ
Quá mẫn típ I (xét nghiệm IgE, xét nghiệm da hoặc bệnh sử)	Bệnh một bên
Polyp mũi	Hen
Hình ảnh CT scan đặc trưng	Xói mòn/phì đại xương trên CT
Hiện diện chất nhầy ái toan không xâm lấn	Nuôi cấy nấm dương tính
Nhuộm nấm dương tính	Tăng bạch cầu ái toan máu
	Tinh thể Charcot-Leyden trong chất nhầy

2.2. Viêm mũi xoang do nấm xâm lấn:

IFRS cấp tính: có đặc tính nổi bật là xâm lấn vào các cấu trúc thần kinh và mạch máu. Thông thường, bào tử nấm được hít vào mũi xoang, vượt qua hàng rào miễn dịch, phát triển trong lớp niêm mạc và xâm lấn vào mô xung quanh. Định nghĩa thường dùng cho IFRS cấp tính là "sự hiện diện của các sợi nấm trong lớp niêm mạc, lớp dưới niêm, mạch máu hoặc xương ở vùng mũi xoang, trên bệnh cảnh viêm xoang kéo dài trong vòng bốn tuần". Theo tác giả Crist H [5], tiêu chuẩn chính để chẩn đoán IFRS cấp tính là:

Hoại tử mô là dấu hiệu nhạy nhất với độ nhạy 90%. Đây cũng là yếu tố có độ đặc hiệu cao, đạt đến 93%. Hoại tử mô, thường đi kèm với huyết khối nấm trong lòng mạch máu, là hình ảnh đặc trưng của IFRS cấp tính. Trong những trường hợp khó, để nhận diện các cấu trúc còn lại trong mô hoại tử, các phương pháp nhuộm đặc biệt có thể được sử dụng, như GMS, PAS, Masson trichrome và phosphotungstic acid haematoxylin. Sự kết hợp của các phương pháp nhuộm này có thể hỗ trợ phân biệt các sợi collagen còn sót lại trong mô hoại tử với chất nhầy, máu bị ly giải và tơ huyết, từ đó giúp nhận diện các cấu trúc còn sót lại của mô hoại tử.

Hình ảnh nấm xâm nhập mô đệm có độ nhạy thấp hơn hoại tử mô, khoảng 83%.

Huyết khối nấm trong mạch máu là dấu hiệu có độ nhạy thấp nhất, khoảng 70%.

IFRS mạn tính: có nhiều điểm tương đồng về mặt bệnh lý với IFRS cấp tính, nhưng diễn tiến bệnh mạn tính hơn, kéo dài từ vài tháng đến nhiều năm, chủ yếu là do bệnh thường xuất hiện ở những người có hệ miễn dịch bình thường. Bệnh diễn tiến chậm, triệu chứng âm thầm hơn, nhưng cũng có thể xâm lấn vào hố sọ trước dẫn đến các triệu chứng thần kinh.

FRS mạn tính dạng viêm hạt: đặc trưng bởi sự hình thành các ổ viêm hạt không hoại tử. Tuy nhiên, bệnh cũng có thể đồng tồn tại với các dạng viêm xoang do nấm khác.

Ngoài ra, IFRS cũng có thể được phân loại theo nhóm tác nhân gây bệnh, thường gặp nhất là Bộ *Mucorales* (gây bệnh nấm Mucormycosis) và Chi *Aspergillus* (gây bệnh nấm Aspergillosis).

III. BỆNH ASPERGILLOSIS XÂM LẤN MŨI XOANG

3.1. Yếu tố nguy cơ

Các phương pháp điều trị mới cho bệnh ung thư máu và bệnh tự miễn như liệu pháp sinh học, liệu pháp tế bào T, cấy ghép tạng đặc và tế bào gốc tạo máu giúp cải thiện khả năng sống sót của bệnh nhân, nhưng làm tăng dân số dễ bị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Những người mắc bệnh bạch cầu cấp dòng tủy có nguy cơ mắc bệnh cao nhất. Hiện nay, COVID-19 đã được thêm vào danh sách các bệnh lý gây suy giảm miễn dịch nghiêm trọng, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của bệnh nấm.

3.2. Tác nhân gây bệnh

Hiện nay, nhờ những tiến bộ trong lĩnh vực sinh học phân tử, người ta đã phát hiện 466 loài thuộc chi *Aspergillus*, tăng số lượng đáng kể so với danh sách gần đây nhất vào năm 2014 (339 loài). Trong số đó, *Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus* và *Aspergillus tubingensis* là những tác nhân gây IFRS thường được báo cáo nhất.

3.3. Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thường gặp nhất của bệnh Aspergillosis xâm lấn mũi xoang là nghẹt mũi, đau đầu, đau vùng mặt, nước mũi có mùi hôi. *Aspergillus* có thể xâm lấn hốc mắt, gây các triệu chứng lồi mắt, giảm thị lực, nhìn đôi, đau mắt, đỏ mí mắt. Bên cạnh đó, nấm cũng có thể

lan tràn vào các vị trí nội hoặc ngoại sọ khác. Viêm xương chũm xảy ra khi *Aspergillus* xâm lấn vào tai giữa, có thể dẫn đến liệt dây thần kinh mặt.

3.4. Mô bệnh học

Aspergillus có thể được phân biệt với *Mucorales* dựa trên các đặc điểm hình thái của sợi nấm trên tiêu bản mô bệnh học. Cụ thể, sợi nấm *Aspergillus* thường có kích thước nhỏ (chiều ngang 3 – 12 μm), có vách ngăn và phân nhánh tạo góc nhọn.

3.5. Điều trị

Thuốc kháng nấm được lựa chọn thường là voriconazole hoặc isavuconazole. Cả hai loại azole này đều đã được chứng minh là có hiệu quả đối với *Aspergillus fumigatus*. Voriconazole cho thấy tác dụng vượt trội hơn amphotericin B trong việc điều trị Aspergillosis xâm lấn.

3.6. Tiên lượng

Một nghiên cứu so sánh bệnh nấm xâm lấn vùng mũi xoang - hốc mắt cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân Aspergillosis (29%) thấp hơn so với bệnh nhân Mucormycosis (71%); tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p = 0,16).

IV. BỆNH MUCORMYCOSIS XÂM LẤN MŨI XOANG

4.1. Yếu tố nguy cơ

Vào giữa thế kỷ 20, đái tháo đường trở thành yếu tố nguy cơ chính đối với bệnh nấm Mucormycosis. Đến những năm gần đây, bệnh lý ác tính nổi lên như một yếu tố nguy cơ quan trọng khác do số lượng bệnh nhân phải hóa trị, sử dụng liệu pháp miễn dịch, cấy ghép tạng đặc và tế bào gốc tạo máu ngày càng tăng. Hiện nay, bên cạnh đái tháo đường không kiểm soát tốt, sử dụng tràn lan thuốc kháng sinh, kẽm và steroid, nhiễm COVID-19 cũng đã trở thành một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh Mucormycosis xâm lấn.

4.2. Tác nhân gây bệnh

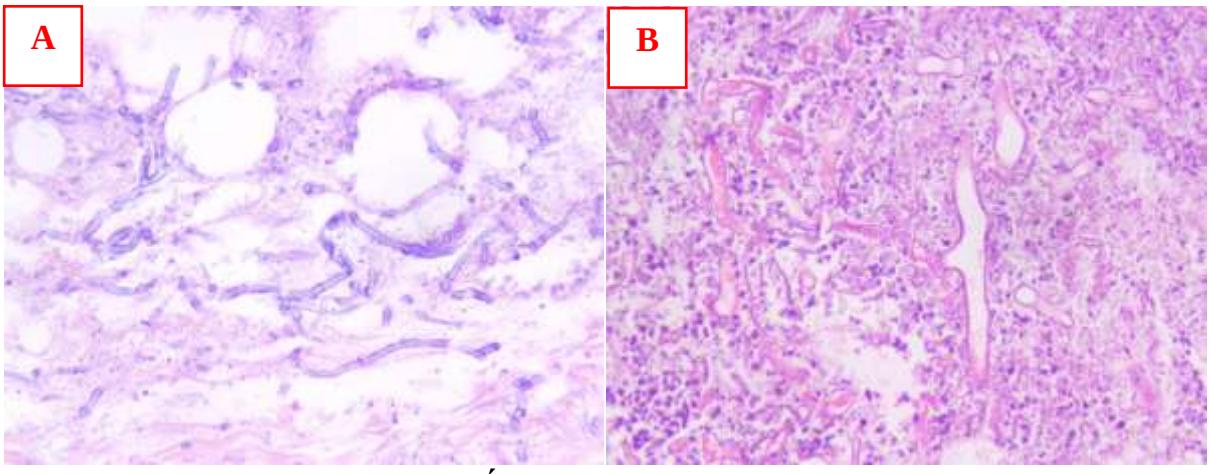
Thuật ngữ Mucormycosis hiện nay được dùng để thay thế cho Zygomycosis. Zygomycosis bao gồm các bệnh nhiễm trùng do nấm thuộc ngành Zygomycota trước đây (gồm *Mucorales*, Entomophthorales và các loài khác). Ngày nay, Mucormycosis bao gồm các bệnh nấm do Bộ *Mucorales* gây ra. Các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là Rhizopus, *Mucorales* và Lichtheimia (trước đây thuộc các chi Absidia và Mycocladus), tiếp theo là Rhizomucor, Cunninghamella, Apophysomyces và Saksenaea.

4.3. Biểu hiện lâm sàng

Bệnh Mucormycosis xâm lấn thường bắt đầu từ các xoang cạnh mũi. Nấm phá hủy xương, lan vào hốc mắt, mắt, và sau cùng là xâm lấn não. Các triệu chứng thường gặp nhất là đau và phù mặt, nhức đầu, mất thị lực, sụp mí mắt, nghẹt mũi, chảy nước mũi. Các triệu chứng khác như lồi mắt, rò mặt hoặc rò mí mắt diễn tiến thành hoại tử cũng có thể xảy ra. Biểu hiện thường gặp nhất của IFRS nói chung trên chụp cắt lớp vi tính là xói mòn xương, dày niêm mạc và xơ hóa thành xoang.

4.4. Mô bệnh học

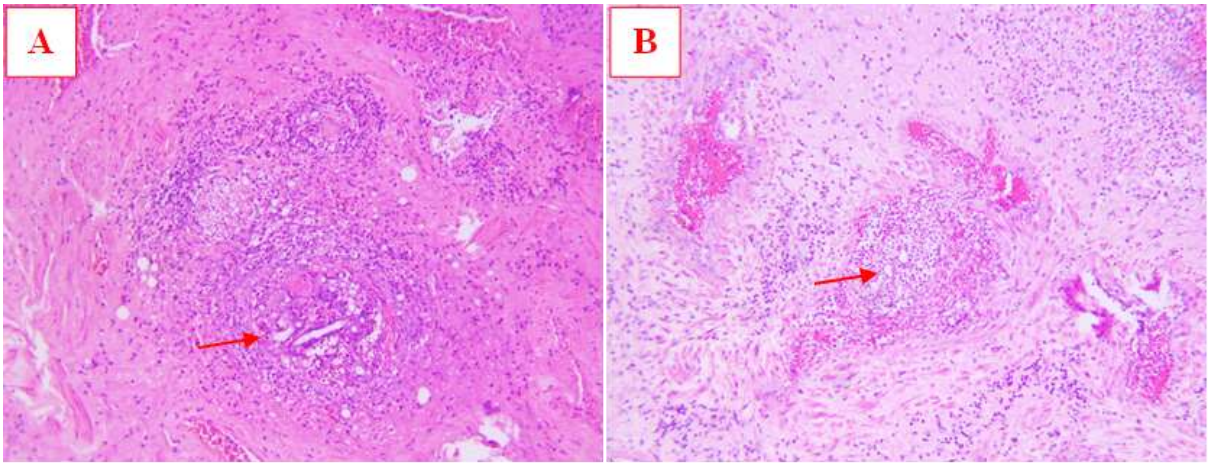
Về mặt hình thái, sợi nấm *Mucorales* có kích thước lớn (chiều ngang 5 – 20 μm), thành mỏng, không có hoặc ít tạo vách ngăn, phân nhánh tạo góc vuông. Trên tiêu bản giải phẫu bệnh, sợi nấm *Mucorales* được mô tả như các dải ruy băng.



Hình 1: Hình thái các sợi nấm Aspergillus (hình A) và Mucorales (hình B) trên tiêu bản mô bệnh học

Hình thái sợi nấm điển hình có thể giúp phân biệt *Mucorales* với *Aspergillus*. Tuy nhiên, quá trình xử lý mô có thể làm cho các sợi nấm *Mucorales* bị gấp lại, tạo hình ảnh giả vách ngăn. Hơn nữa, góc phân nhánh 90° điển hình của *Mucorales* cũng có thể khó nhận diện do áp lực mô kẽ tác động lên sợi nấm và sự biến đổi cấu trúc mô trong quá trình xử lý bệnh phẩm. Vì vậy, đặc điểm sợi nấm có kích thước lớn và hình dạng giống dải ruy băng là yếu tố đáng tin cậy hơn so với các đặc điểm khác trong việc phân biệt *Mucorales* với *Aspergillus*.

Bệnh nấm Mucormycosis có mô bệnh học không đặc hiệu và chồng lấp với Aspergillosis. Các tổn thương cấp tính có hiện tượng nhồi máu, xuất huyết, hoại tử đông, xâm lấn mạch máu, thâm nhiễm bạch cầu trung tính và xâm lấn quanh thần kinh. Ngược lại, các tổn thương mạn tính có thể xuất hiện viêm hạt mưng mủ kèm đại bào dị vật, cũng như hiện tượng Splendore-Hoeppli, là các vật chất ái toan sậm màu bao quanh sợi nấm.



Hình 2: Nấm xâm lấn vào lòng mạch máu tạo huyết khối giàu tế bào viêm. Dấu mũi tên chỉ vào các sợi nấm

4.5. Điều trị

Hiện nay, nhờ hiệu quả đáng chú ý, các dạng lipid của amphotericin B đã trở thành phương pháp điều trị chính cho bệnh Mucormycosis. Ngoài việc sử dụng thuốc, ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy việc phẫu thuật để loại bỏ các mô bị nhiễm nấm và hoại tử cũng là một lựa chọn quan trọng trong việc quản lý và điều trị Mucormycosis.

4.6. Tiên lượng bệnh

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân đối với bệnh Mucormycosis dao động trong khoảng 40% - 80%, tùy thuộc vào bệnh cảnh và vị trí nhiễm nấm. Những bệnh nhân không suy giảm miễn dịch và không có bệnh đồng mắc có tỷ lệ sống sót cao nhất. Bệnh lan tỏa, đặc biệt là bệnh liên quan hệ thần kinh trung ương, thường có tỷ lệ tử vong > 80%.

V. BỆNH NẤM XOANG DO TÁC NHÂN XÂM LẤN KHÁC

Ngoài hai tác nhân thường gặp nhất là *Aspergillus* và *Mucorales*, IFRS cũng có thể do Chromoblastomycosis, Candidiasis hoặc nhiễm nấm hỗn hợp gây ra. Các căn nguyên này rất hiếm gặp, chỉ chiếm 3,5% trường hợp IFRS trong một báo cáo gần đây.

Có ít nhất 15 loài Candida đã được chứng minh là có khả năng gây bệnh cho người. Tuy nhiên, đa số trường hợp Candidiasis xâm lấn là do *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida Atropicalis*, *Candida parapsilosis* và *Candida krusei* gây ra. Trên tiêu bản giải phẫu bệnh, *Candida* xuất hiện dưới dạng các vi nấm hạt men có đường kính từ 3 – 5 μm, xen kẽ với các sợi nấm giả có hình dạng co thắt đều đặn. Ngoài ra, vẫn tồn tại một số loài *Candida* không hình thành sợi nấm giả, điển hình là *Candida glabrata*.

VI. CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN BỆNH NẤM

6.1. Soi trực tiếp và nuôi cấy nấm

Thông thường, soi trực tiếp nhằm phát hiện nhanh nấm trong mẫu bệnh phẩm là bước đầu tiên trong quá trình chẩn đoán. Ưu điểm của phương pháp này là có thể tiến hành ngay lập tức, góp phần vào việc đưa ra chẩn đoán sơ bộ. Soi trực tiếp có độ nhạy thấp hơn cả nuôi cấy nấm, thường dưới 50% [1], bởi vì trong phương pháp này, lượng mẫu được xét nghiệm ít hơn và không có sự khuếch đại số lượng nấm ban đầu.

Nuôi cấy nấm được coi là tiêu chuẩn vàng trong việc xác định tác nhân gây bệnh. Phương pháp này có ưu điểm là phục hồi các tác nhân gây bệnh khi kết quả dương tính, đồng thời cho phép đánh giá độ nhạy với thuốc. Tuy nhiên, một trong những nhược điểm quan trọng của nuôi cấy nấm là tốn thời gian. Hơn nữa, trong bối cảnh IFRS, xét nghiệm này còn có hạn chế là độ nhạy thấp, dao động từ 21% đến 68%.

6.2. Mô bệnh học

Mô bệnh học giữ vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán IFI. Phương pháp này được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán IFI, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao (98,5% và 94%) [8], đồng thời ít tốn thời gian. Hơn nữa, việc đánh giá toàn cảnh mô bệnh học (bao gồm vị trí và kiểu phản ứng tế bào) cho phép bác sĩ giải phẫu bệnh xác định nhóm nấm gây bệnh, cũng như phân biệt tác nhân gây bệnh thực sự với các cấu trúc tạp nhiễm có hình thái giống nấm.

Nấm có thể gây ra nhiều kiểu phản ứng mô khác nhau trong cơ thể vật chủ. Tuy nhiên, vẫn có những manh mối chung gợi ý tình trạng nhiễm nấm, bao gồm:

Viêm hạt nung mủ (viêm hạt có vùng trung tâm thấm nhập bạch cầu trung tính): cả nấm men và nấm sợi đều có thể gây ra phản ứng này.

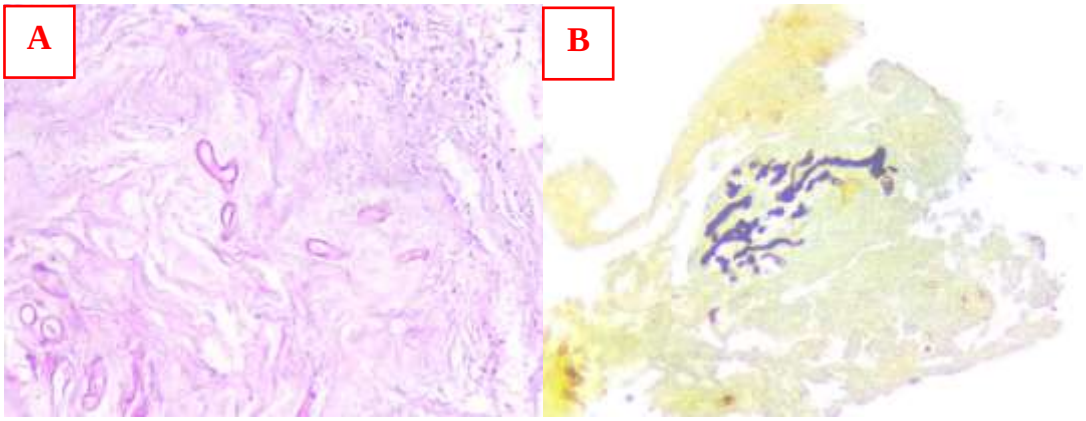
Viêm hạt có chất hoại tử mịn giống nhiễm *Mycobacteria*: một số loại nấm men có thể gây ra phản ứng đặc trưng này, bao gồm các loài *Histoplasma* và *Coccidioides*.

Xâm lấn mạch máu, huyết khối nấm, nhồi máu và xuất huyết: *Mucorales* và *Aspergillus* là hai tác nhân điển hình gây ra kiểu tổn thương này.

Tăng sản giả biểu mô, phản ứng viêm hỗn hợp (thấm nhập nhiều loại tế bào viêm như bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, lymphô bào, tương bào, …) và áp xe trong thượng bì là các đặc điểm thường gặp của bệnh nấm da.

Hoàn toàn không có phản ứng mô: xảy ra trên những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng; nhiễm *Pneumocystis* ở phổi và nhiễm *Cryptococcus* lan tỏa là hai ví dụ điển hình của bệnh cảnh này.

Chẩn đoán IFI trên mô bệnh học bao gồm nhuộm haematoxylin-eosin (HE) và nhuộm đặc biệt để bộc lộ các cấu trúc nấm trong trường hợp cần thiết. Hai phương pháp nhuộm đặc biệt hữu ích nhất là bạc methenamine Grocott-Gomori (GMS) và periodic acid-Schiff (PAS). Để chẩn đoán xác định IFI, các sợi nấm trong mô phải được bộc lộ bằng các phép nhuộm HE, GMS hoặc PAS.



Hình 3: Nấm Mucorales bắt màu tím trên tiêu bản PAS (hình A) và nấm Aspergillus bắt màu đen trên tiêu bản GMS (hình B)

6.3. PCR

Việc xác định loại nấm gây bệnh nhờ vào hình thái trong mô chỉ giới hạn ở một số nhóm tác nhân điển hình. Do đó, các xét nghiệm sinh học phân tử như PCR ngày càng được chú ý nhờ vào khả năng định danh chính xác tác nhân gây bệnh. Trong bối cảnh IFI, PCR được thực hiện khi nghi ngờ nấm có mặt trong mẫu mô. Tuy nhiên, việc khuếch đại DNA nấm từ các mẫu FFPE là một thách thức vì độ nhạy thấp, chỉ trong khoảng 57-64% [4].

6.4. Các xét nghiệm khác

Các xét nghiệm chẩn đoán IFI dựa trên hình thái học đòi hỏi phải có mặt nấm trong mẫu bệnh phẩm. Để khắc phục hạn chế này, người ta đã phát triển các phương pháp mới giúp phát hiện kháng nguyên nấm. Mẫu nuôi cấy máu dương tính, máu toàn phần, huyết tương, huyết thanh và dịch rửa phế quản đều có thể được sử dụng để tiến hành xét nghiệm. Hiện nay, (1, 3)-β-D-glucan và galactomannan đã được ứng dụng trong sàng lọc các trường hợp nghi ngờ mắc IFI. (1, 3)-β-D-glucan là kháng nguyên đặc trưng của một số nhóm nấm, gồm *Candida*, *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *Fusarium* và *Acremonium*. *Galactomannan* được tổng hợp bởi một số loại nấm khác như *Aspergillus*, *Penicillium*,

Paecilomyces, Purpureocillium licacinum và *Histoplasma*.

Tuy nhiên, huyết thanh học không phải là tiêu chuẩn chẩn đoán xác định IFI về mặt định nghĩa. Do đó, các xét nghiệm kể trên không được tổ chức Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư/Liên đoàn Nghiên cứu và Giáo dục Nhóm Bệnh Nấm (EORTC/ MSGERC) đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán xác định IFI [6]. Xét nghiệm tìm kháng nguyên Cryptococcus trong dịch não tủy hoặc máu là một trường hợp ngoại lệ và đã được EORTC/MSGERC công nhận là tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh Cryptococcosis xâm lấn. Điều này là do người ta nhận thấy nhiễm *Cryptococcus* xâm lấn thực sự đã xảy ra trên nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao, có ít hoặc không có triệu chứng và chỉ có xét nghiệm tìm kháng nguyên nấm dương tính [6].

VII. KẾT LUẬN

IFRS thường xảy ra trên cơ địa suy giảm miễn dịch, với bệnh sinh và diễn tiến hoàn toàn khác biệt viêm mũi xoang do nấm không xâm lấn. Chìa khóa để chẩn đoán IFRS cấp tính là hiện diện nấm trên nền mô hoại tử. Hình thái sợi nấm đặc trưng có thể được xem là yếu tố quyết định trong việc phân biệt *Aspergillus* và *Mucorales* trên tiêu bản mô bệnh học. Bên cạnh các xét nghiệm giúp khẳng định IFRS, huyết thanh học cũng đã dần chứng minh được vai trò trong chẩn đoán căn bệnh hiếm gặp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baker J, Denning DW**. The SSS revolution in fungal diagnostics: speed, simplicity and sensitivity. Br Med Bull. 2023;147(1):62-78.
2. **Bent JP, Kuhn FA**. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;111(5):580-8.
3. **Boroujeni Z, Shamsaei S, Yarahmadi M, et al**. Distribution of invasive fungal infections: Molecular epidemiology, etiology, clinical conditions, diagnosis and risk factors: A 3-year experience with 490 patients under intensive care. Microbial Pathogenesis. Microb Pathog. 2020;152: 104616.
4. **Carvalho-Pereira J, Fernandes F, Araújo R, et al**. Multiplex PCR Based Strategy for Detection of Fungal Pathogen DNA in Patients with Suspected Invasive Fungal Infections. J Fungi (Basel). 2020;6 (4):308.
5. **Crist H, Hennessy M, Hodos J, et al**. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: Frozen Section Histomorphology and Diagnosis with PAS Stain. Head Neck Pathol. 2019;13(3):318-326.
6. **Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al**. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-1376.
7. **Hora JF**. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. Laryngoscope. 1965;75:768-73.
8. **Shamsaei S, Falahati M, Farahyar S, et al**. Acute invasive fungal rhinosinusitis: Molecular identification and update in management of frozen section biopsy. Microb Pathog. 2021;159:105125.

TỔNG QUAN VỀ MÔ TUYẾN GIÁP LẠC CHỖ

Trần Hòa[1], Nguyễn Thị Hà My[1], Võ Hoàng Du[2]

TÓM TẮT

Mô tuyến giáp lạc chỗ là một khiếm khuyết hiếm gặp trong giai đoan sớm của quá trình tạo phôi tuyến giáp. Tỉ lệ mắc bệnh khoảng 1/100000 đến 1/300000 trong quần thể và xảy ra 1/4000 – 1/8000 bệnh nhân có bệnh tuyến giáp. Yếu tố di truyền có liên qua đến hình thái và sự biệt hóa của tuyến giáp. Vùng lưỡi là vị trí hay gặp của mô giáp lạc chỗ nhưng các vị trí khác ở vùng đầu cổ cũng như vùng trung thất và các cơ quan dưới cơ hoành cũng được ghi nhận. Triệu chứng có liên quan đến kích thước tổn thương và sự tương tác của nó đối với các mô xung quanh. Ung thư tuyến giáp di căn cần phải loại trừ bởi lẽ chúng có thể biểu hiện như mô giáp lạc chỗ. Các bệnh của tuyến giáp đều có thể tiến triển ở mô giáp lạc chỗ. Xạ hình giáp có vai trò quan trọng trong chẩn đoán mô giáp lạc chỗ nhưng siêu âm, CT, MRI và sinh thiết cũng góp phần không kém. Việc điều trị phụ thuộc vào kích thước, chức năng tuyến giáp và mô bệnh học của tổn thương. Phẫu thuật là trị liệu được lựa chọn, tiếp theo là Iod phóng xạ, liệu pháp ức chế levothyroxine trong những trường hợp khó khăn: bệnh nhân có những chống chỉ đinh về phẫu thuật, từ chối phẫu thuật, kháng trị.

Từ khóa: mô tuyến giáp lạc chỗ, tổng quan

SUMMARY

MORPHOLOGICAL, CLINICAL FEATURES OF ECTOPIC THYROID TISSUE: A REVIEW OF LITERATURES

The ectopic thyroid gland is a rare entity of developmental defects at early stages of thyroid gland embryogenesis. The prevalence accounts for 100.000 to 300.000 healthy people and 1 of 4.000 – 8.000 patients with thyroid disease. Although genetic factors have been associated with thyroid gland morphogenesis and differentiation. The lingual region is the most common site of ectopic thyroid and other locations such as head and neck, the mediastinum and the subdiaphragmatic organs. Although most cases are asymptomatic, symptomatic cases show a relation between lesion size and its interation with surrounding tissues. Thyroid cancer metastases should always be excluded, as they can manifest as ectopic thyroid tissue. Any disease affecting the normal thyroid gland may also involve the ectopic thyroid, including malignancies. Thyroid scintigraphy is the most fundamental diagnosing tool, however, ultrasonography, CTscan, MRI, biopsy contribute as well. For those with symtoms, treatment depends on the size of ectopic thyroid tissue, thyroid function states and histopathological findings. Surgery is the treatment of choice, followed by radioiodine ablation and levothyroxine suppression therapy in more refractory cases, contraindications to surgery, surgery refusion...

Keywords: ectopic thyroid gland, review

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mô tuyến giáp lạc chỗ là một bất thường tạo phôi khi mô giáp không khu trú ở vị trí trước bên vòng sụn khí quản 2 – 4, chiếm 48 – 61% các dị tật bẩm sinh. Tỉ lệ mắc bệnh khoảng 1/100000 đến 1/300000 trong quần và xảy ra 1/4000 – 1/8000 bệnh nhân bệnh tuyến giáp [3,5]. Tỉ lệ phát hiện ở phẫu thuật vùng cổ là 0,9% có mô giáp lạc chỗ và được tìm thấy trên đường giữa cổ kéo dài từ đáy lưỡi đến

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện C Đà Nẵng*
[2]*Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Quân Y 17 Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hòa
ĐT: 0905325858
Email: tranhoadok@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30/09/2024
Ngày nhận bài phản biện: 08/10 và 15/10/2024
Ngày duyệt bài báo: 15/10/2024

trung thất chiếm tỉ lệ 70 – 90% trường hợp dị tật. Qua mổ tử thi, 7 – 10% người trưởng thành có mô giáp lạc chỗ dọc theo đường di chuyển của ống giáp lưỡi [4]. Mục đích của bài tổng quan này là hệ thống hóa lại biểu hiện của mô giáp lạc chỗ về mặt nguyên nhân, vị trí lâm sàng, các biểu hiện bệnh lý của mô giáp lạc chỗ trên cơ sở của y văn tiếp cận được để rút kinh nghiệm và hỗ trợ thêm cho chẩn đoán.

II. PHÔI THAI HỌC

Tuyến nội tiết đầu tiên của cơ thể được hình thành ngày 24 của thời kỳ phôi thai. Mầm tuyến giáp nguyên thủy bắt nguồn từ biểu mô nội bì sàn hầu họng ngay tại lỗ tịt nằm ở đường giữa tại điểm nối 2/3 trước của lưỡi (đôi cung hàm 1) và 1/3 sau (đôi cung hàm 3), mầm giáp bên bắt nguồn từ khe mang tận cùng, trong tuần thứ 4 của quá trình phát triển phôi thai. Sau đó vào khoảng giữa tuần thứ 5 đến tuần thứ 7, mầm giáp xuyên qua trung bì bên dưới đi xuống ở phía trước phần ruột hầu họng tạo túi thừa 2 thùy sa xuống của túi hầu họng 4 đi qua lưỡi vào vùng cổ. Mầm giáp đi qua phía trước nhưng cũng có thể ở lại phía sau xương móng và sụn giáp và đi đến vị trí cuối cùng ở phía trước bên khí quản vào tuần thứ 7. Hai mầm giáp hai bên sẽ hợp nhất vào mầm giáp giữa để tạo ra nhu mô giáp, chỉ đóng góp một phần nhỏ trong sự hình thành tuyến giáp. Sự hình thành chủ yếu từ các tế bào nang tuyến giáp, có nguồn gốc từ mầm giáp giữa, xuất phát từ nội bì của túi hầu họng [3]. Trong khi di chuyển, tuyến giáp được gắn vào lỗ tịt bằng ống giáp lưỡi. Ống giáp lưỡi thường bị thoái hóa và biến mất. Sự tồn tại của mầm giáp bên được ghi nhận một cách chắc chắn trên cơ sở phôi thai học so sánh. Ở động vật có vú nó nhanh chóng biến mất, ở loài lông vũ nó tồn tại và cho thấy cấu trúc nang tương tự như tuyến giáp. Tồn tại mầm tuyến giáp bên đã giải thích sự xuất hiện của mô giáp nằm ngoài đường giữa cổ. Việc gián đoạn di cư của 1 trong 2 mầm giáp bên đã gây ra khiếm khuyết của việc hợp nhất với mầm giáp giữa. Tế bào nang tạo ra hormone giáp và tế bào cận nang (tế bào C) tạo ra calcitonin, có nguồn gốc từ 2 mầm phôi khác mầm giáp giữa, khe mang tận cùng là nơi tập trung tế bào nang và tế bào C tương ứng [3].

Cơ chế phân tử liên quan đến sự rối loạn tạo phôi tuyến giáp chưa được biết đầy đủ, các đột biến gen điều hòa trong sự phát triển tuyến giáp có thể là nguyên nhân, các yếu tố phiên mã gen TITF-1/NKX2-, FOXE1/TITF-2 và PAX-8 /HHex rất cần thiết cho hình thành và biệt hóa tuyến giáp. Nghiên cứu trên động vật cho thấy TITF-1 được thể hiện trong giai đoạn phát triển về sau của tuyến giáp. TITF-1/NKX2-1 chịu trách nhiệm bộc lộ Thyroglobulin đặc hiệu tuyến giáp (Tg) và Thyroperoxidase [3].

TITF-1/NKX2-1 dường như còn đóng vai trò then chốt trong quá trình phát triển tuyến giáp vì nó kiểm soát sự sống còn vào thời điểm bắt đầu hình thành cơ quan cũng như sự biểu hiện của các gen đặc hiệu cho các tế bào nang tuyến ở giai đoạn trưởng thành. PAX8 không chỉ cần thiết cho sự sống còn tế bào nang tuyến sơ khai mà có điều phối trong biệt hóa chức năng của chúng, yếu tố điều hòa đặc hiệu cho tuyến giáp nằm ở gen PAX8 có vai trò trong cơ chế điều hòa ngược dòng kiểm soát quá trình phiên mã PAX8 trong quá trình biệt hóa tuyến giáp, kiểm soát sự phát triển tuyến giáp. HHex có vai trò chưa rõ ràng, dường như nó góp phần tác động đến duy trì sự bộc lộ mối liên kết trong chuỗi hoạt động TITF-1/NKX2-1, PAX-8 mRNA và FOXE1 ở tuyến giáp [3,4].

Khi các tế bào nang tuyến tự tổ chức và sắp xếp tạo nang đòi hỏi quá trình phosphoryl hóa protein FOXE1 cần thiết cho sự di chuyển

tuyến giáp đến đúng vị trí. Những con chuột có gen đồng hợp tử FOXE1 có tuyến giáp dưới lưỡi. Gen thụ thể TSH cũng góp phần cho sự phát triển tuyến giáp cùng với PAX8 [4]. Những đột biến yếu tố phiên mã của các gen này có liên quan đến sự di chuyển bất thường tuyến giáp gây ra những rối loạn trong quá trình tạo phôi tuyến giáp ở người. Trên 50% trường hợp rối loạn tạo phôi giáp có liên quan tới mô giáp lạc chỗ. Tuy nhiên cho tới nay vẫn chưa tìm thấy đột biến của gen nào có liên quan đến mô giáp lạc chỗ ở người [2].

Mô giáp lạc chỗ ở dưới hàm, cổ bên do mầm giáp bên bị khiếm khuyết, không thể di chuyển và hợp nhất với mầm giáp giữa. Hiện diện mô giáp ở vị trí khác, có thể xảy ra là do sự di chuyển bất thường quá mức hoặc biệt hoá lạc vị (sai chỗ) các tế bào nội bì không được ủy thác [1,2,4].

Các nghiên cứu cho thấy có mối liên hệ giữa sự phát triển các động mạch lớn ở cổ và sự tái định vị tuyến giáp. Hình thái tuyến giáp phụ thuộc vào sự phát triển của các động mạch lân cận được xem như là cơ chế bảo tồn đã tiến hóa nhằm bảo đảm cho việc phóng thích hormone hiệu quả hơn vào hệ tuần hoàn. Sự thay đổi trong cấu trúc mạch máu vùng cổ và sự phân nhánh động mạch cảnh trong, động mạch chủ có thể ảnh hưởng đến hình thái của tuyến giáp và là nguyên nhân của một số trường hợp mô giáp lạc chỗ. Các dị tật bẩm sinh hệ tim mạch có liên quan đến những bất thường bẩm sinh của tuyến giáp. Sự kéo dài quá mức tồn dư ống giáp lưỡi là nguyên nhân mô giáp lạc chỗ trong trung thất và các vị trí dưới cơ hoành [5].

III. BỆNH HỌC

Các bệnh lý phình giáp, suy giáp, cường giáp, viêm giáp và những tăng sinh lành tính hay ác tính cũng có thể xảy ra trên mô giáp lạc chỗ.

Mô giáp lạc chỗ thường phát hiện ở giai đoạn nhu cầu hormone giáp tăng cao như dậy thì và mang thai. Nó có thể phát hiện trên lâm sàng dưới dạng tổn thương choán chỗ hay sau những triệu chứng chèn ép. 33% bệnh nhân được chẩn đoán phình giáp trên mô giáp lạc chỗ có độ tuổi từ 10 - 20 tuổi. Các yếu tố phát triển biểu bì có thể kích thích sự tăng trưởng mô giáp. Sử dụng Lithium trong điều trị lưỡng cực được cho là làm phì đại mô giáp lạc chỗ ở vùng lưỡi, ức chế chức năng giáp dẫn đến suy giáp và phình giáp [3,4].

Mô giáp lạc chỗ là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy giáp bẩm sinh cho trẻ sơ sinh, và khoảng 33% bệnh nhân có mô giáp lạc chỗ bị suy giáp. 70% bệnh nhận có mô giáp lạc chỗ ở lưỡi mà không có mô giáp ở vị trí bình thường sẽ tiến triển suy giáp dưới lâm sàng và suy giáp sẽ có biểu hiện lâm sàng khi bệnh nhân có những căng thẳng về tâm sinh lý. Willi SM cho rằng các mô giáp lạc chỗ không được cung cấp máu đầy đủ để hỗ trợ cho chức năng tuyến giáp hoạt động bình thường; hormone giáp vẫn được tiết ra nhưng không đủ cho nhu cầu sinh lý ở tuổi dậy thì, mang thai, nhiễm trùng, chấn thương; những khiếm khuyết về tổng hợp Iod của mô giáp lạc chỗ ít nhạy cảm với TSH, là nguyên nhân sâu xa gây suy giáp. Cường giáp phát sinh từ mô giáp lạc chỗ ít gặp hơn suy giáp. Mô giáp lạc chỗ chỉ biểu hiện bệnh Basedow về mặt mô bệnh học được tìm thấy ở đáy lưỡi, trung thất, dưới hàm và mạc treo ruột. Trong số những trường hợp này đã tìm thấy trên những bệnh nhân cắt giáp bán phần hoặc toàn phần do nhiễm độc giáp, do mô tuyến giáp lạc chỗ còn sót lại bị kích ứng bởi các globulin miễn dịch kích thích mô giáp (TSI) và biểu hiện mắt cũng có thể liên quan đến nhiễm độc giáp ở mô giáp lạc chỗ [3,4,5].

Sự biến đổi ác tính nguyên phát có thể tìm thấy ở mô tuyến giáp lạc chỗ, ung thư thể nhú, nang, tế bào Hurthle, tủy đã được báo cáo. Tần suất ung thư khoảng 1% mô giáp lạc chỗ,

với tỉ lệ Nữ/Nam từ 3/1 – 8/1. Thể nang gặp nhiều hơn thể nhú, thể nhú chỉ chiếm 23% ngược với mô giáp ở vị trí bình thường. Hiếm khi ung thư xảy ra trên mô giáp lạc chỗ lại có di căn hạch [4,5].

IV. CÁC VỊ TRÍ LÂM SÀNG CỦA MÔ GIÁP LẠC CHỖ

4.1. Tuyến giáp lưỡi – dưới lưỡi

Vị trí thường gặp nhất là gốc lưỡi, đặc biệt ở vị trí lỗ tịt vùng lưỡi, chiếm khoảng 90% trường hợp, tuy nhiên có tác giả ghi nhận tỉ lệ chỉ 47%. Tuổi trung bình là 40,5 tuổi; dao động từ lúc sơ sinh đến 83 tuổi. 70 – 75% tuyến giáp lưỡi là mô giáp duy nhất và cũng là nguồn sản xuất hormone giáp duy nhất. Tỉ lệ tuyến giáp lưỡi qua khám nghiệm tử thi có hệ thống là 10%. Hiếm khi có sự tồn tại song song của tuyến giáp lưỡi với tuyến giáp ở vị trí bình thường và nếu có thì chỉ có mô giáp lưỡi mới có chức năng nội tiết. Hầu hết (>70%) bệnh nhân biểu hiện suy giáp. Đa số không có triệu chứng và chỉ được phát hiện ngẫu nhiên. Một khi tổn thương đủ lớn có thể gây ra triệu chứng như ho, khó thở, khó nuốt, khó phát âm và chảy máu. Trường hợp quá lớn có thể gây hiện tượng tắc nghẽn đường thở, thở rít ở trẻ em, ngưng thở khi ngủ và tắc nghẽn đường hô hấp, ngáy, cảm giác có dị vật. Dấu chứng thường gặp là có khối u ở đường giữa vùng sau đáy lưỡi. Hormone giáp từ mô giáp lưỡi thường không đủ cho nhu cầu cơ thể nên dẫn đến phình giáp. Và được khuyến cáo nên bổ sung Thyroxin suốt đời để dự phòng phình giáp. Trường hợp mô giáp lạc chỗ ở dưới lưỡi hoặc trước thanh quản sẽ có biểu hiện khối u trước cổ ở trên, dưới hoặc ngang mức xương móng. U có bờ trơn láng, mật độ mềm, di động, không căng chắc [3,5].

4.2. Tuyến giáp trong khí quản

Dị tật này có thể là do sự phân chia tuyến giáp đang phát triển bị ảnh hưởng khí quản và vòng sụn của nó gây ra hoặc do mô tuyến giáp xâm nhập vào lòng khí quản; có thể do sự khiếm khuyết của sự phát triển thành phần trung mô giữa tuyến giáp và khí quản khiến tuyến giáp nguyên thủy bám khí quản. 75% trường hợp này mô giáp lạc chỗ lại có chức năng như tuyến giáp bình thường. Lâm sàng thường khó thở tiến triển, thở rít, ho, khó nuốt và ho ra máu, cần phân biệt với bệnh lý về hen, có thể khó phân biệt với thở rít và thở khò khè trong hen. Mô giáp trong khí quản có thể ghi nhận khi soi thanh quản trực tiếp dưới thanh môn hoặc thấy một khối trên thành khí quản bao phủ một lớp niêm mạc bình thường, có màu hồng nhạt đến đỏ tươi, có thể xuất huyết hay loét, bề mặt có thể trơn láng hay không đều, có các đám mạch màu trắng hoặc hồng. Dị tật có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, hay gặp từ 30 – 50 tuổi, chủ yếu là nữ giới, thường cùng tồn tại với mô giáp ở vị trí bình thường và bệnh nhân thường bình giáp [3].

4.3. Mô giáp lạc chỗ ở dưới hàm, cổ bên

Do mầm giáp bên bị khiếm khuyết không di chuyển và không hợp nhất với mầm giáp giữa hoặc rối loạn di chuyển trong quá trình phát triển phôi thai, do cấy ghép mô giáp trong quá trình phẫu thuật vùng cổ hay phẫu thuật tuyến giáp. Bệnh nhân xuất hiện khối u ở cổ bên hay dưới hàm, có thể sờ thấy, di động, không đau, khu trú ở vùng tam giác cảnh hoặc dưới hàm. Tổn thương hay gặp ở nữ và chủ yếu ở cổ phải, lứa tuổi gặp từ 4 đến 81 tuổi. Hầu hết các trường hợp, tuyến giáp bình thường cùng tồn tại và bệnh nhân có tình trạng bình giáp. Tuy nhiên, cũng có thể là mô giáp duy nhất. Trước đây được coi như là tổn thương di căn, được cho là "tuyến giáp bất thường ở cổ bên". Qua quá trình theo dõi, mô giáp lạc chỗ thực sự vẫn được ghi nhận, thể

hiện tính chất sinh học lành tính. Việc đánh giá cần thận trọng để loại trừ ung thư thể nang biệt hóa tốt di căn hạch. Mô giáp lạc chỗ cũng được ghi nhận ở khoang cạnh họng (PPS), amydale, vòm khẩu cái cứng [1,2,3,4].

4.4. Mô giáp lạc chỗ ở vùng nách

Hiện tượng đơn lẻ, mô giáp bình thường được tìm thấy kèm theo hình ảnh hạch lympho phản ứng hoặc những tồn dư của nó, có thể nhìn nhận như 2 quá trình không liên quan: hoặc di căn từ K giáp hoặc phát triển nang giáp bình thường trong mô hạch. Sự tồn tại dị thể này cũng được thông báo, không chỉ có ở vùng hạch nách mà cả vùng hạch cổ, buộc phải chẩn đoán phân biệt giữa mô giáp lạc chỗ với ung thư giáp thể nang biệt hóa tốt di căn và thực sự khó khăn bởi lẽ ung thư thể nang rất hiếm khi di căn theo đường bạch mạch đến hạch [3].

4.5. Mô giáp lạc chỗ ở vùng cảnh

Trên động vật cho thấy sự phát triển của động mạch chính ở vùng cổ và phát triển tuyến giáp có sự tương tác qua lại. Sự phụ thuộc hình thái của tuyến giáp vào sự phát triển động mạch lân cận là cơ chế bảo tồn được tiến hóa để việc phóng thích hormone giáp vào hệ tuần hoàn một cách hiệu quả. Sự thay đổi cấu trúc mạch máu vùng cổ và sự phân nhánh của động mạch cảnh từ quai động mạch chủ có thể ảnh hưởng đến sự biến đổi hình thái tuyến giáp và giải thích cho một số hình ảnh mô giáp lạc chỗ. Mô giáp lạc chỗ hiện diện ở chỗ chia nhánh động mạch đã được thông báo. Một trong số trường hợp này không tìm thấy chức năng hoạt động mô tuyến giáp ở vị trí bình thường [3].

4.6. Mô giáp lạc chỗ vào mống mắt

Được tìm thấy ở mống mắt ngoại vi và góc tiền phòng. Không thể giải thích lạc chỗ này bằng cơ chế rối loạn tạo phôi, được cho là kết quả của việc biệt hóa bất thường mô tại chỗ do tình trạng chuyển sản hoặc tân sinh dị hình (heteroplasia). Đột biến soma gen ức chế sự biệt hóa không phù hợp các thành phần phôi không phải tuyến giáp có thể giải thích cho tình trạng này [3].

4.7. Mô giáp lạc chỗ vào tuyến yên và xoang bướm

Có đi kèm theo tuyến giáp lưỡi. Bệnh sinh được cho là mầm giáp nguyên thủy ở nội bì phôi đi vào thời điểm hình thành túi Rathke [3].

4.8. Mô giáp lạc chỗ vào tim, quanh động mạch chủ và phổi

Dị tật tim là di tật thường gặp nhất và có mối liên quan đến sự rối loạn tạo phôi tuyến giáp. Mô giáp lạc chỗ ở cạnh tim và ngay trong cơ tim có nguồn gốc phôi thai, do mối quan hệ chặt chẽ giữa mô giáp nguyên thủy và sự phát triển cơ tim ở giai đoạn sớm thời kỳ phôi. Nội bì vùng họng bụng nằm ở vị trí gần sát với trung bì tim. Khi tim và động mạch chủ đi xuống, tuyến giáp bị kéo về phía sau và dẫn đến bất thưởng ở vị trí cuối cùng của nó khi việc di chuyển này bị nhiễu loạn. Tình trạng mô giáp lạc chỗ ở trung thất, tim, phổi đã được báo cáo. Bệnh nhân có triệu chứng ho khan, khó thở, có khi ho ra máu, ít gặp hơn là khó nuốt hay có hội chứng động mạch chủ trên. Mô giáp lạc chỗ trong lồng ngực chỉ có thể phát hiện tình cờ khi chụp Xquang ngực hoặc qua mổ tử thi. Trong trường hợp mô giáp lạc chỗ vào trung thất, mô giáp ở vị trí bình thường vẫn được tìm thấy, bệnh nhân vẫn có tình trạng bình giáp. Mô giáp ở trong tim cực kỳ hiếm gặp, chủ yếu ở vùng tâm thất phải. Bệnh nhân được phát hiện qua siêu âm tim với hình ảnh u tim. Khi tổn thương lớn 7cm, dẫn

đến tắc nghẽn đường ra của tâm thất phải. Mô tuyến giáp ở cạnh tim, gắn dính vào động mạch chủ lên, bệnh nhân có biểu hiện đau ngực và đánh trống ngực do kích thích màng ngoài tim và chèn ép lên tâm nhĩ phải hoặc có thể không có triệu chứng, tình cờ phát hiện trong quá trình phẫu thuật tim mạch. Mô giáp lạc chỗ vào phổi cũng rất hiếm gặp. Bệnh nhân ở tuổi trung niên, có biểu hiện ho khan, khó thở, ho ra máu [3].

Mô giáp lạc chỗ vào thực quản, tá tràng, dạ dày, tụy, túi mật, ổ bụng cũng được thông báo. Bệnh nhân thường không có triệu chứng hoặc đau bụng, đau thắt lưng, đau hạ sườn, tiêu chảy và suy nhược cơ thể, chỉ phát hiện tình cờ qua siêu âm, CTscan. Các trường hợp đều gặp ở nữ giới. Khi lạc chỗ vào túi mật, dị tật thường ở trên thành túi mật. Các biểu hiện lạc chỗ thường có nốt vôi hóa có thể phát triển trong thời gian theo dõi [3,5].

Mô giáp lạc chỗ còn thấy ở vùng cửa gan, cho thấy khả năng về sự lạc chỗ trên con đường di chuyển của phôi từ nguồn gốc ban đầu đến vị trí cửa gan, mô giáp lan tỏa từ tá tràng đến cửa gan. Siêu âm là khối tăng hoặc giảm âm, đơn độc, không đồng nhất, có vôi hóa và không có xâm lấn [3].

Có 7 trường hợp lạc chỗ vào tuyến thượng thận được báo cáo. Nữ cũng nhiều hơn nam, trong mô giáp không có tế bào C, chỉ có tế bào nang và gen TTF1, gen PAX8, FOXE1 vẫn được bảo tồn, có kèm theo dị tật khiếm khuyết cơ hoành trước (thoát vị Morgagni), bệnh sinh có thể do sự đi xuống quá mức mầm giáp giữa [3].

Mô giáp lạc chỗ vào buồng trứng là bệnh lý khó đánh giá; thực sự là mô giáp lạc chỗ có cơ chế như các vị trí khác hay chỉ là thành phần u quái. Mô tuyến giáp ở buồng trứng được gọi là U quái giáp (Struma Ovarii). U quái giáp được phát triển dưới dạng 1 u quái chứa lượng lớn mô tuyến giáp giống hệt vi thể và sinh học như mô giáp bình thường với tỉ lệ mô giáp chiếm hơn 50% tổng số các mô khác có trong u quái, chiếm tỉ lệ 1% bệnh lý u buồng trứng và 2 - 4% hoặc 15% u quái buồng trứng. Tuổi trung bình là 45 tuổi, tỉ lệ chuyển dạng ác tính là 15%, cường giáp gặp từ 5 - 15% bệnh nhân. Mô giáp lạc chỗ vào vòi trứng, tử cung, âm đạo cũng đã được báo cáo [3,5].



Mô giáp lạc chỗ ở đáy lưỡi
Nguồn: doi:10.4061/2011/159703



Mô giáp lạc chỗ ở thanh quản
Nguồn: doi:10.1186/s13044-022-00141-5



Mô giáp lạc chỗ vùng cổ bên
Nguồn: Ảnh tác giả

Hình 1: Các vị trí lâm sàng của mô giáp lạc chỗ

V. SỐ LƯỢNG MÔ GIÁP LẠC CHỖ

Rất hiếm trường hợp mô giáp lạc chỗ có 2, 3 vị trí hoặc có thể nhiều hơn xuất hiện cùng 1 lúc, có thể có hoặc không có mô giáp ở vị trí bình thường. Hầu hết các trường hợp, tổn thương đầu tiên là ở lưỡi hoặc dưới lưỡi và tổn thương thứ 2 là dưới xương móng (trong phần lớn các trường hợp) hoặc trên xương móng. Tuyến giáp lạc chỗ kép ở cửa gan và lưỡi, 3 vị trí lạc chỗ ở vùng cổ bên cũng được báo cáo. Một nữa số bệnh nhân là bình giáp còn lại là suy giáp, thường không có sự hấp thu phóng xạ ở vùng tuyến giáp bình thường [1,5].

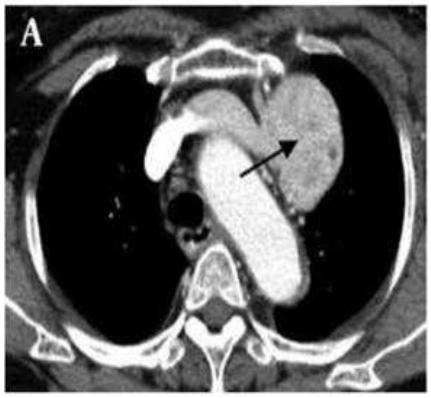
VI. CHẨN ĐOÁN

Các dấu chứng, triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, khó có thể dựa vào lâm sàng để đưa ra chẩn đoán về mô giáp lạc chỗ.

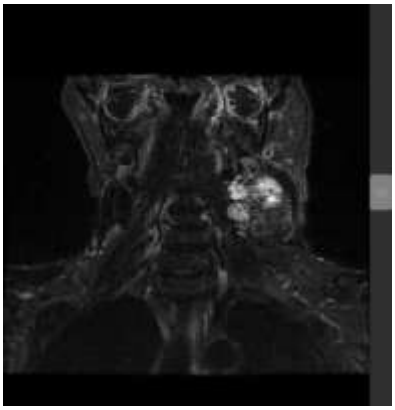
Xạ hình giáp bằng Technetium 99m pertechnetate, I.131 hoặc I.123 rất hữu ích và rất có giá trị trong xác định mô giáp lạc chỗ và giúp xác định vị trí mô giáp lạc chỗ cùng với vị trí bình thường của mô giáp hay không, điều quan trọng cần phải biết trước khi can thiệp ngoại khoa vì hơn 50% bệnh nhân mô giáp lạc chỗ không có mô giáp ở vị trí bình thường mà lại có hoạt động chức năng đầy đủ [3,4,5].

Siêu âm có độ phân giải cao được ưa chuộng trong đánh giá ban đầu, đặc biệt là những khối u ở vùng cổ, có thể xác định được sự hiện diện của tuyến giáp bình thường. Độ nhạy sẽ được tăng cường bằng cách áp dụng kỹ thuật doppler mạch [3,4].

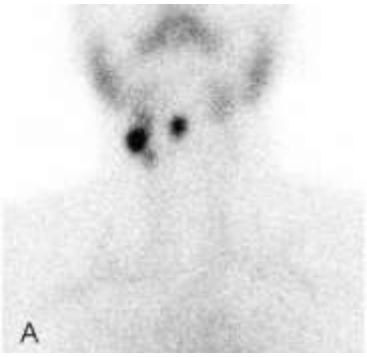
CT, MRI có giá trị khi khó đánh giá trên siêu âm, khi mô giáp bình thường hấp thu Iod phóng xạ làm che khuất sự hấp thu của mô giáp lạc chỗ, đặc biệt là ở đường giữa. MRI hữu ích trong tuyến giáp lưỡi giúp phân biệt mô giáp lạc chỗ với cơ lưỡi. Chụp mạch được áp dụng để xác định các nhánh mạch máu nuôi dưỡng tuyến giáp lưỡi, giúp cho việc xây dựng kế hoạch phẫu thuật tốt hơn, có thể áp dụng tắc mạch trước mổ để làm giảm nguy cơ chảy máu hoặc có thể xem như là cách điều trị thay thế cho bệnh nhân không chịu phẫu thuật hoặc có chống chỉ định ngoại khoa [3,4,5].



CT mô giáp ở trung thất trước
Nguồn:
doi:10.5812/iranjradiol.7054



MRI mô giáp lạc chỗ ở cổ bên
Nguồn: Ảnh tác giả



Xạ hình mô giáp vùng dưới cằm
doi:10.1007/s12105-010-0209-z

Hình 2: Chuẩn đoán về mô giáp lạc chỗ

Chẩn đoán tế bào học FNA, mô bệnh học đặc biệt quan trọng khi nghi ngờ ác tính, có thể thực hiện dưới sự hỗ trợ của chẩn đoán hình ảnh, nội soi, nhất là trong trường hợp tuyến giáp lưỡi và mô giáp trong khí quản, thực quản, FNA có giá trị trong tổn thương vùng cổ, độ chính xác khoảng 95 – 97%, hỗ trợ cho chẩn đoán trước mổ, gợi ý cho chỉ định xạ hình giáp để xác định khối u có phải là mô tuyến giáp duy nhất hoạt động hay không. Kết quả FNA đôi khi có thể gây nhầm lẫn hoặc không mang tính chẩn đoán trong tổn thương dạng nang [1,5].

Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp: T3, T4, TSH và Thyroglobulin được thực hiện để đánh giá tình trạng hoạt động tuyến giáp để đưa ra phương hướng điều trị thích hợp trong những bệnh nhân suy giáp. Các chỉ định theo dõi khác có thể được yêu cầu, phụ thuộc vào vị trí mô giáp lạc chỗ: Siêu âm tim, chụp mạch vành, siêu âm bụng trong những trường hợp có lạc vị mô giáp vào tim, túi mật, ổ bụng…, chụp cản quang có Barium cũng có giá trị khi có biểu hiện khó nuốt [3,4,5].

Hầu hết việc chẩn đoán mô giáp lạc chỗ chỉ được xác định qua đánh giá mô bệnh học sau mổ. Đưa ra chẩn đoán trước mổ nếu không có xạ hình, thực sự còn gặp nhiều khó khăn.

Chẩn đoán phân biệt: Di căn ung thư có thể biểu hiện như mô giáp lạc chỗ nên khả năng di căn được xem xét trước tiên. Di căn ung thư tuyến giáp phải luôn được loại trừ trước khi đưa kết luận, nhất là trong trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp thể nang [5].

Việc chẩn đoán phân biệt giữa ung thư giáp phát sinh từ mô giáp lạc chỗ và ung thư giáp di căn còn gặp rất nhiều khó khăn, chẩn đoán có thể được thực hiện một cách gián tiếp bằng việc xem xét các đặc điểm hỗ trợ như nguồn cung cấp mạch máu mô giáp lạc chỗ riêng biệt với mạch máu ngoài cổ, không có tiền sử ác tính. Mô tuyến giáp lành tính có hay không có ở vị trí bình thường và không có tiền sử phẫu thuật, chắc chắn không tìm thấy mô lympho tồn tại trên mẫu mô tuyến giáp lạc chỗ, tính chất di căn theo đường máu của ung thư giáp [1,5]. Ngoài ra, để phân biệt với ung thư thể nang biệt hóa tốt, xét nghiệm đột biến gene BRAF hoặc RAS được chỉ định.

Việc chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng phụ thuộc vào vị trí mô giáp lạc chỗ [5]:

Tuyến giáp lưỡi, dưới hàm, cổ bên cần phải phân biệt với các loại u tuyến, u nang đường giữa: U mạch máu, u xơ, u bạch mạch, u mỡ, u tuyến nước bọt, nang giáp lưỡi, u nang khe mang, u tuyến phần phụ da, hạch lympho, u mô mềm khác... Riêng với tuyến giáp lưỡi cần phân biệt với tổn thương gốc lưỡi: phì đại amydale lưỡi, nang nhầy ứ đọng, nang Vallecular.

Mô giáp lạc chỗ trong khí quản cần phân biệt: U nhú, u nội sụn, u xương, lắng đọng amyloid cũng như các bệnh lý ác tính khác .

Mô giáp lạc chỗ trong trung thất: U tế bào mầm, u thần kinh, lymphoma, u tuyến ức,…

U quái giáp phải được phân biệt với u buồng trứng nguyên phát: u tế bào hạt, u Brenner, các loại u tuyến nang, u carcinoid hoặc ung thư tuyến giáp thể nang biệt hóa tốt di căn.

Trong những trường hợp không rõ ràng, chỉ định xạ hình giáp vẫn luôn có giá trị [3,4,5].

VII. ĐIỀU TRỊ

Chưa có sự đồng thuận về chiến lược điều trị tối ưu. Lựa chọn một phương pháp điều trị có liên quan đến tuổi, vị trí, triệu chứng tại chỗ, sự tiến triển ác tính của dị tật, việc quản lý rủi ro phẫu thuật và gây mê, quan trọng là tình trạng chức năng tuyến giáp. Trường hợp không có triệu chứng và bình giáp nên theo dõi

thường xuyên để phát hiện sớm tiến triển ác tính hoặc những biến chứng như tăng khối lượng, mất cân bằng nội tiết. Bệnh nhân được khuyến cáo sử dụng bổ trợ hormone giáp ngoại sinh để ngăn ngừa suy giáp vì hầu hết sẽ xảy ra trong tương lai và có thể ngăn cản tiến triển mô giáp lạc chỗ và biến đổi ác tính. Bệnh nhân có triệu chứng, lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào vị trí hoặc mức độ triệu chứng, chức năng nội tiết và kết quả mô bệnh học: Khi triệu chứng nhẹ, kèm suy giáp, liệu pháp thay thế bằng hormone giáp ngoại sinh có thể có tác dụng, làm giảm thể tích khối u. Bệnh nhân bình giáp có triệu chứng tắc nghẽn nhẹ cũng có thể hưởng lợi từ liệu pháp này và cũng là lựa chọn tốt cho bệnh nhân không phù hợp để phẫu thuật và chỉ có triệu chứng tắc nghẽn hoặc tổn thương tiến triển chậm mà phẫu thuật chỉ có thể xem xét sau vài năm. Tuy nhiên tốc độ giảm nhẹ kích thước mô giáp lạc chỗ thường chậm chạp và không thể mong đợi kết quả nhanh chóng, vẫn có tỉ lệ bệnh không đáp ứng với điều trị nội khoa và cuối cùng cũng cắt bỏ. Rất ít báo cáo nên rất khó đánh giá hiệu quả phương pháp điều trị không phẫu thuật [5].

Hầu hết các tác giả đều đồng ý phẫu thuật được chỉ định khi có triệu chứng tắc nghẽn nặng, khó thở, khó nuốt, khó phát âm, chảy máu, loét, nang hóa, chuyển dạng ác tính và cả lý do thẩm mỹ. Mô giáp lạc chỗ ở vùng cổ chủ yếu ở mặt lưỡi, dưới lưỡi, dưới hàm, cổ bên còn phụ thuộc vào kích thước và triệu chứng tại chỗ mới xem xét chỉ định này. Khi có khối vôi hóa ở cổ bên, nạo hạch cổ triệt căn được đề xuất vì khả năng ác tính cao.



Đại thể mô giáp lạc chỗ | **Vi thể mô giáp lạc chỗ: HE x 10** | **Vi thể mô giáp lạc chỗ: HE x 40**

Hình 3: Giải phẫu bệnh mô giáp lạc chỗ

Trước khi phẫu thuật, bắt buộc phải kiểm tra sự có mặt tuyến giáp tại vị trí bình thường để tránh suy giáp nếu như mô tuyến giáp lạc chỗ có chức năng duy nhất của cơ thể [4], việc điều trị hormone thay thế suốt đời được thực hiện sau cắt bỏ. Một số tác giả khuyến nghị nên ghép lại mô giáp để tránh bị suy giáp vĩnh viễn. Kỹ thuật chuyển vị cho phép duy trì chức năng tuyến giáp lâu dài sau phẫu thuật, chuyển vị mô tuyến giáp lạc chỗ với vạt cuốn mạch máu vào khoang cơ ở sàn miệng hoặc thành bên họng, ghép mô giáp vào bao cơ thẳng trước hoặc dưới cơ đai [3].

Việc điều trị hormone thay thế vẫn được đòi hỏi để duy trì bình giáp và tránh được tái phát sau mổ. 70% bệnh nhân phải bổ sung

hormone giáp ngoại sinh sau ghép mô giáp tự thân [3,4,5].

Khi mô giáp lạc chỗ được xác định sau phẫu thuật, cần đánh giá thêm về sự hiện diện mô giáp lạc chỗ khác và tình trạng chức năng nội tiết. Việc điều trị tiếp theo tùy thuộc vào kết quả này.

Liệu pháp Iod 131 thay thế cho phẫu thuật, sự teo nhỏ mô giáp lạc chỗ không nhất quán sau điều trị, được chỉ định ở bệnh nhân không phù hợp phẫu thuật, từ chối phẫu thuật và phẫu thuật cắt bỏ không khả thi do những khó khăn về vị trí giải phẫu, không đáp ứng với điều trị nội khoa và chống chỉ định ở phụ nữ mang thai, trẻ tuổi. Nhược điểm có thể được ghi nhận: đáp ứng chậm với điều trị, xơ hóa, viêm phế quản do phóng xạ và phụ thuộc vào liệu pháp hormone thay thế suốt đời. Trường hợp bỏ sót sau mổ, tái phát, I.131 có thể đem lại những kết quả thuận lợi cho bệnh nhân [3].

VIII. KẾT LUẬN

Mô giáp lạc chỗ là dị tật hiếm gặp, rối loạn các yếu tố di truyền có liên quan đến sự hình thành và biệt hóa tuyến giáp. Hiện nay chưa có đột biến gen nào được ghi nhận liên quan đến mô giáp lạc chỗ ở người. Các khiếm khuyết xảy ra ở giai đoạn đầu của quá trình tạo phôi đã gây nên tình trạng mô giáp lạc chỗ ở bất kỳ đâu dọc theo con đường di chuyển của mầm giáp nguyên thủy cũng như ở những khu vực xa khác. Triệu chứng thường liên quan đến vị trí và sự phát triển của tổn thương. Xạ hình đóng vai trò quan trọng, tiếp theo là tế bào học, mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm chức năng trong việc xác định mô giáp lạc chỗ. Phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn trên bệnh nhân có triệu chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Hòa, Đặng Nguyên Hoàng**. Mô tuyến giáp lạc chỗ vùng cổ bên kèm mô tuyến giáp ở vị trí bình thường thông báo một trường hợp và hồi cứu y văn- Tạp chí y dược Huế. 2023;pp.311 – 316.
2. **Amoodi HA, Makki F, Taylor M, et al** (2010). Lareral ectopic thyroid goiter with a normally located thyroid. Thyroid. 2010; 20(2):217-220.
3. **Guerra G, Cinelli M, Mesolella M, et al**. Morphological, diagnostic and surgical features of ectopic thyroid gland: a review of literature. Int J Surg. 2014;12(1):S3-11.
4. **Ibrahim NA, Fadeyibi IO**. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. Hormones (Athens). 2011;10(4):261-269.
5. **Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, et al**. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. Eur J Endocrinol. 2011;165(3):375-382.

UNG THƯ VÚ XÂM LẤN: TỪ BỆNH HỌC ĐẾN CHẨN ĐOÁN BỆNH HỌC PHÂN TỬ

Đoàn Thị Phương Thảo[1], Lê Quốc Sử[2]

TÓM TẮT

Ung thư vú là một bệnh lý không đồng nhất, đòi hỏi phương pháp tiếp cận đa diện trong chẩn đoán và điều trị. Chẩn đoán mô bệnh học vẫn là nền tảng trong việc xác định loại ung thư vú, đánh giá độ mô học và xác định các yếu tố tiên lượng dựa trên hình thái tế bào và cấu trúc mô học. Tuy nhiên, với sự phát triển của y sinh học phân tử, chẩn đoán bệnh học phân tử đã trở thành công cụ không thể thiếu để hiểu rõ cơ chế di truyền và phân tử của ung thư vú. Các xét nghiệm phân tử như phân tích biểu hiện gen, đột biến gen, và các dấu ấn sinh học giúp phân loại bệnh nhân ung thư vú thành các phân nhóm cụ thể, điều này rất quan trọng trong điều trị cá thể hóa. Việc tích hợp cả hai phương pháp cho phép các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định tiên lượng và điều trị chính xác hơn. Hiện nay, các phương pháp phân loại phân tử của IBC như phân loại phân nhóm nội tại (Intrinsic subtype classification) và phân loại nhóm tích hợp (Integrative cluster classification) được sử dụng để xác định các đặc điểm sinh học quan trọng của khối u. Dựa trên phân tích biểu hiện gen, ung thư vú được chia thành các nhóm Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, và Basal-like. Phương pháp này dựa trên dữ liệu biểu hiện gen của khối u, phản ánh sự đa dạng sinh học của IBC và liên quan đến tiên lượng cũng như đáp ứng điều trị. Phân loại nhóm tích hợp (IntClust): Đây là phương pháp tiên tiến kết hợp dữ liệu gen và biểu sinh để phân chia IBC thành 10 nhóm, giúp cung cấp cái nhìn sâu hơn về hành vi sinh học và tiên lượng của bệnh. Phân loại phân nhóm TNBC dựa vào biểu hiện gen có thể phân TNBC thành các nhóm như basal-like, luminal AR, và mesenchymal, giúp hướng dẫn điều trị và tiên lượng. Mỗi phân nhóm IBC có các mô hình đột biến gen riêng biệt, ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng điều trị. Các đột biến PIK3CA thường xuất hiện trong nhóm Luminal A, trong khi đột biến TP53 thường gặp ở nhóm Basal-like. Dấu ấn biểu hiện gen như 21-gene recurrence score (RS) và 70-gene signature giúp phân loại bệnh nhân theo nguy cơ và xác định xem họ có cần hóa trị hay không. Những xét nghiệm này đã được xác thực lâm sàng và sử dụng rộng rãi trong việc cá thể hóa điều trị. Việc Bác sĩ giải phẫu bệnh hiểu biết cả bệnh học và bệnh học phân tử và ứng dụng vào trong chẩn đoán thường quy là cấp thiết ở Việt Nam

Từ khóa: bệnh học phân tử ung thư vú, phân loại phân tử ung thư vú

SUMMARY

INVASIVE BREAST CANCER: FROM PATHOLOGY TO MOLECULAR PATHOLOGY DIAGNOSIS

Breast cancer is a heterogeneous disease that requires a multifaceted approach in diagnosis and treatment. Histopathological diagnosis remains the foundation for identifying breast cancer types, assessing tumor grade, and determining prognostic factors based on cellular morphology and histopathology structure. However, with the

[1]*Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Trường Đại Học Khoa Học Sức Khỏe, Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Phương Thảo
ĐT: 0938008418
Email: thao.dtp@umc.edu.vn
Ngày nhận bài báo: 30/09/2024
Ngày nhận bài phản biện: 14/10 và 16/10/2024
Ngày duyệt bài báo: 17/10/2024

development of molecular biology, molecular pathology has become an indispensable tool for understanding the genetic and molecular mechanisms of breast cancer. Molecular tests, such as gene expression analysis, gene mutation detection, and biomarker evaluation, help classify patients into specific subtypes, which is crucial for personalized treatment. The integration of both methods allows clinicians to make more accurate prognostic and therapeutic decisions. Currently, molecular classification methods for IBC, such as Intrinsic Subtype Classification and Integrative Cluster Classification, are used to identify key biological characteristics of tumors. Intrinsic Subtype Classification: Based on gene expression analysis, breast cancer is divided into groups such as Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, and Basal-like. This method relies on the gene expression data of the tumor, reflecting the biological diversity of IBC and relating to prognosis and treatment response. Integrative Cluster Classification (IntClust): This advanced method combines genetic and epigenetic data to divide IBC into 10 groups, offering deeper insights into the biological behavior and prognosis of the disease. The molecular subtyping of TNBC (Triple-Negative Breast Cancer) based on gene expression can categorize TNBC into groups such as basal-like, luminal AR, and mesenchymal, guiding treatment and prognosis. Each IBC subtype has distinct genetic mutation patterns that influence treatment response. PIK3CA mutations commonly occur in the Luminal A group, while TP53 mutations are frequently found in the Basal-like group. Gene expression markers like the 21-gene recurrence score (RS) and 70-gene signature help classify patients by risk and determine whether chemotherapy is necessary. These tests have been clinically validated and are widely used to personalize treatment. Genomic expression tests used to guide chemotherapy decisions in ER-positive, HER2-negative invasive breast cancer (IBC): MammaPrint (70 genes), Oncotype DX (21 genes), Prosigna (PAM50), EndoPredict (11 genes), Breast Cancer Index (7 genes), Genomic Grade Index (97 genes). It is essential for pathologists in Vietnam to have a deep understanding of both histopathology and molecular pathology and apply this knowledge in routine diagnostics.

Keywords: molecular pathology of breast cancer, molecular classification of breast cancer

I. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ VÚ XÂM LẤN (IBC)

Theo dữ liệu của WHO, IBC xảy ra ở mọi quốc gia trên thế giới, là loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ, gây ra 670.000 ca tử vong trên toàn cầu vào năm 2022. Khoảng một nửa số ca IBC xảy ra ở phụ nữ không có yếu tố nguy cơ cụ thể nào ngoài giới tính và tuổi tác. Khoảng 0,5–1% ca IBC xảy ra ở nam giới [9].

Phân loại u vú và phương pháp điều trị tiếp tục phát triển, với việc tích hợp những kiến thức mới từ các nghiên cứu vào thực tiễn, dựa trên cá thể hóa, loại mô học, độ mô học, đặc tính sinh học, kiểu hình gen và giai đoạn phát hiện, điều trị kết hợp đa mô thức gồm có phẫu thuật, Hóa trị, Xạ trị, Liệu pháp nội tiết, Liệu pháp nhắm trúng đích [9].

IBC thường gặp ở những xã hội có lối sống được gọi là "lối sống phương Tây" đặc trưng bởi chế độ ăn nhiều calo, giàu chất béo và protein động vật, thiếu tập thể dục, béo phì, số lần sinh con ít hơn và thời gian cho con bú ngắn hơn.

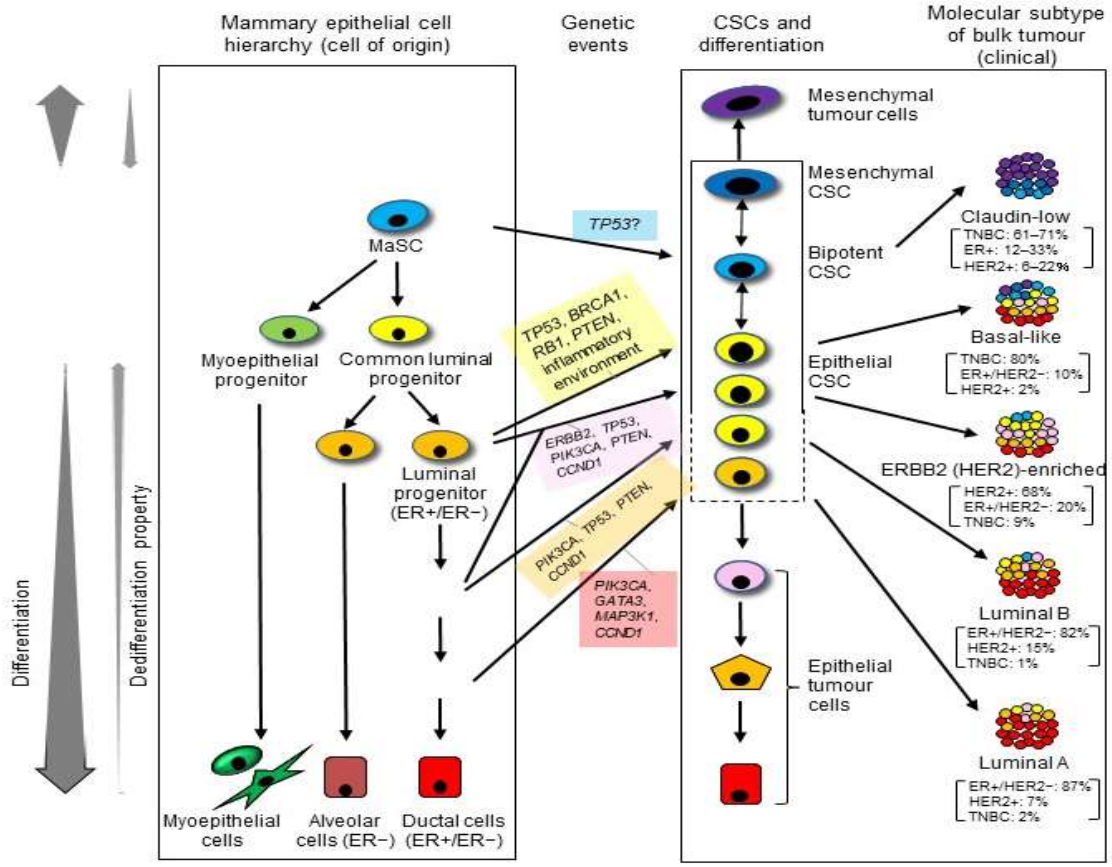
Uống rượu gây tăng nguy cơ mắc IBC, đặc biệt là nhóm IBC có thụ thể nội tiết (+).

IBC có tính gia đình, và có nguồn gốc đa gen, 02 gen có mức độ xâm nhập cao đã được xác định BRCA1 và BRCA2 [9].

Liệu pháp nội tiết sau mãn kinh, và chụp nhũ ảnh ở mô vú mật độ dày làm tăng nguy cơ.

Các yếu tố nguy cơ khác nhau sẽ phát triển các phân nhóm sinh học khác nhau. Đột biến BRCA1 dòng mầm, không sinh con làm tăng nguy cơ IBC bộ ba âm tính. Đột biến BRCA2 dòng mầm, có kinh sớm, mãn kinh muộn, liệu pháp nội tiết sau mãn kinh, vô sinh và tuổi lớn khi sinh con đầu lòng, uống rượu, hút thuốc liên quan đến IBC với thụ thể nội tiết (+). Béo phì tăng nguy cơ IBC ở phụ nữ sau mãn kinh với thụ thể nội tiết (+) [9].

Sự hình thành IBC diễn ra theo nhiều con đường khác nhau. Nhiều mô hình tuyến tính của sự khởi phát, chuyển dạng, và tiến triển của IBC đã được mô tả dựa chủ yếu vào trạng thái thụ thể nội tiết và hình thái học. Mô hình ER (+) nhận diện FEA, ADH, và DCIS với ER (+) là các tiền thân của IBC với ER (+). Mô hình ER (-) nhận diện DCIS có ER (-) và microglandular adenosis là tiền thân của IBC với ER (-) [1,9].



Hình 1: Sơ đồ minh họa cơ chế bệnh sinh của ung thư biểu mô tuyến vú.[9]

Ở cấp độ tế bào gốc: hai mô hình hàng đầu giải thích về bệnh sinh là mô hình tiến hóa dòng vô tính ngẫu nhiên và mô hình tế bào gốc ung thư.

Ở cấp độ phân tử: IBC tiến triển theo hai con đường phân tử khác nhau, chủ yếu liên quan đến các thụ thể nội tiết. Dữ liệu phân tử cũng đã chứng minh IBC có ER (+) và IBC có ER (-) về cơ bản là hai bệnh khác biệt.

- Con đường ER (+) đặc trưng bởi gắn 1q, mất 16q, khuếch đại 17q12 và kiểu hình

gen chủ yếu là các gen liên quan đến ER. Có bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội hoặc gần lưỡng bội.

- Con đường ER (-), có đặc điểm mất 13q, gắn vùng nhiễm sắc thể 11q13, khuếch đại 17q12 và kiểu hình gen liên quan đến quá trình tăng sinh tế bào và chu trình tế bào. Đột biến PIK3CA xảy ra ở cả hai con đường và đột biến TP53 thường xảy ra ở con đường ER (-).

1.1. Mô bệnh học

IBC có nhiều hình thái mô bệnh học, trong đó 04 đặc điểm mô bệnh học phải được ghi nhận trên tiêu bản H&E thường quy để xác định phân nhóm sâu hơn: (1) phân nhóm mô bệnh học dựa trên cấu trúc sắp xếp tế bào u, đặc điểm nhân tế bào và đặc điểm mô đệm; (2) Độ mô học theo Nottingham; (3) có/không sự hiện diện tế bào u trong các khoang mạch; và (4) có/không DCIS [9].

Các đặc điểm quan trọng khác như kích thước vùng xâm lấn, khoảng cách tế bào u đến rìa phẫu thuật, sự thay đổi mô đệm và tế bào lympho thâm nhiễm khối u (TILs).

IBC được sắp xếp theo các phân nhóm hình thái, mặc dù phần lớn các trường hợp thuộc loại không đặc biệt (NST).

Độ mô học

Ba đặc điểm cần đánh giá để xác định độ mô học: sự biệt hóa tuyến, dị dạng nhân và số lượng phân bào. Hệ thống tính điểm từ 1 đến 3 được sử dụng để đảm bảo rằng mỗi yếu tố được đánh giá độc lập [8,9].

Sự hình thành ống tuyến được đánh giá trên toàn bộ khối u ở độ phóng đại thấp; chỉ những cấu trúc có lòng ống trung tâm rõ ràng được bao quanh bởi các tế bào ung thư phân cực mới được tính, ngưỡng cắt 75% và 10% được sử dụng để xác định điểm số [8,9].

Tính dị dạng nhân được đánh giá ở vùng có mức độ đa dạng nhiều nhất so với sự đều đặn về kích thước và hình dạng nhân của các tế bào biểu mô bình thường ở mô vú lân cận. Mức độ méo mó của màng nhân và số lượng, kích thước của hạt nhân là những đặc điểm bổ sung trong việc tính điểm dị dạng nhân [8,9].

Số lượng phân bào thay vì tính đếm trên 10 HPF chuyển sang tính trên một diện tích biểu thị bằng mm^2, giúp chuẩn hóa diện tích thực và đặc biệt hữu ích trong tính phân bào bằng hệ thống kỹ thuật số. Việc tính điểm được thực hiện trên khu vực có tần số phân bào cao nhất. Nếu có sự không đồng nhất thì nên chọn những vùng có chỉ số phân bào cao hơn [8,9].

Hóa mô miễn dịch

Các tế bào IBC thường biểu biện các cytokeratins trọng lượng phân tử thấp CK7, CK8/18, CK19, EMA, E-cadherin, BCL2 và GATA3. Một tỷ lệ IBC, thường là các dạng biệt hóa rõ cũng dương tính với GCDFP-15, mammaglobin, milk fat globule, lactalbumin, CEA và B72.3. Khoảng 30% IBC biểu hiện một hoặc nhiều dấu ấn sinh học dạng đáy, bao gồm cytokeratins trọng lượng phân tử cao CK5/6, CK14, CK17 và EGFR [9].

Đặc điểm phản ứng mô đệm và vi môi trường khối u

Thành phần phản ứng mô đệm của khối u rất khác nhau giữa các cá thể, có thể có sự tăng sinh rất mạnh nguyên bào sợi, nhưng cũng có trường hợp rất ít mô đệm hoặc mô đệm hyalin hóa rõ rệt. Các ổ elastosis cũng có thể thấy ở vùng quanh ống tuyến vú ung thư hoặc quanh tĩnh mạch. Một số IBC-NST cho thấy có ổ xơ hóa, định nghĩa là vùng hình thành mô đệm khối u phản ứng quá mức >1 mm trong khối u, có hoặc không có hoại tử đông và những trường hợp này đã được xác định là có hành vi sinh học ác tính hơn, độc lập với các biến khác [6,9].

Sự xâm nhập tế bào miễn dịch dạng lympho bào vào khối u được gọi là TILs, TILs phản ánh phản ứng miễn dịch của cơ thể chống lại các tế bào khối u. Đánh giá mức độ TILs trong IBC ngày càng trở nên quan trọng như một dấu ấn sinh học tiên lượng, với số lượng TILs cao cho thấy dự hậu tốt hơn và đáp ứng tốt hơn với liệu pháp tân bổ trợ trong IBC bộ ba âm tính và HER2(+) [6,9].

1.2. Chẩn đoán bệnh học phân tử

Phân loại phân tử của IBC

Ở cấp độ phân tử, IBC là một bệnh không đồng nhất, phân nhóm biểu hiện gen khác nhau giữa các cá thể và kể cả trong cùng một u dẫn đến sự khác biệt về hành vi sinh học và tiên lượng. Trong vài năm qua, đã có nỗ lực đáng kể để mô tả và phân loại IBC ở cấp độ phân tử nhằm điều trị cá thể hóa một cách hiệu quả. Tuy nhiên, trong phần lớn các hệ thống chăm sóc sức khỏe, việc phân loại IBC cấp độ phân tử vẫn chủ yếu dựa trên đánh giá IHC của các dấu ấn sinh học ER, PR, HER2 và Ki-67. Tuy nhiên, việc kiểm tra các phân nhóm biểu hiện toàn bộ gen, đặc biệt là các gen liên quan đến việc điều hòa sự phát triển của tế bào và các khía cạnh quan trọng khác của hành vi sinh học như sự xâm lấn đã xác định các phân nhóm nội tại có liên quan đến đặc điểm sinh học và lâm sàng cũng như các gen đã được định danh tiên đoán dự hậu cũng như đáp ứng với điều trị [3,9].

Phân loại phân nhóm nội tại (Intrinsic subtype classification)

Phân tích cụm phân cấp là một kỹ thuật thống kê mạnh mẽ được sử dụng trong nghiên cứu di truyền để phân loại đặc tính sinh học khối ung thư dựa trên mô hình biểu hiện gen, phương pháp này đặc biệt hữu ích trong việc xác định các phân nhóm ung thư nội tại của IBC. Phương pháp này cung cấp mô hình biểu hiện gen đặc trưng khác nhau giữa các khối u, phản ánh sự đa dạng của kiểu hình gen nội tại của IBC, mỗi phân nhóm liên quan đến tiên lượng và điều trị khác nhau. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự tồn tại của bốn phân nhóm nội tại IBC là luminal A, luminal B, HER2-enriched, và basal-like hay normal breast-like. Các loại phụ hiếm gặp khác như Claudin-low class bao gồm các IBC bộ ba âm tính và có tiên lượng xấu, cũng đã được nhận diện. Ngoài ra, việc phân loại sâu hơn của các phân nhóm giàu HER2 và TNBC cũng đã được nghiên cứu. Để cải thiện tính tiêu chuẩn hóa và độ lặp lại của phân loại phân nhóm nội tại, một xét nghiệm định lượng dựa trên RT-PCR với danh sách 50 gen được tuyển chọn (PAM50 gene signature) đã được đề xuất để phân loại IBC thành các phân nhóm luminal A, luminal B, HER2-enriched, và basal-like [3,9].

Phân loại cụm tích hợp (Integrative cluster classification)

Phân loại theo nhóm tích hợp (IntClust) là một cách tiếp cận tiên tiến để đặc trưng hóa IBC, vượt ra ngoài các phương pháp truyền thống bằng cách kết hợp dữ liệu gen và dữ liệu biểu sinh (transcriptomic). Phương pháp toàn diện này phân IBC thành 10 nhóm tích hợp riêng biệt, mỗi nhóm được xác định bởi các gen đột biến đặc trưng và dữ liệu biểu sinh của chúng. Các nhóm này cung cấp sự hiểu biết sâu sắc hơn về đa dạng sinh học của IBC và cung cấp những hiểu biết quý giá về tiên lượng và đáp ứng với điều trị. Phân loại nhóm tích hợp là một ví dụ về sự chuyển dịch sang ung thư học chính xác, nơi các đặc điểm gen và phân tử của khối u được sử dụng để hướng dẫn các quyết định về liệu pháp điều trị tốt nhất. Bằng cách xem xét sự

tương tác phức tạp của dữ liệu gen và biểu sinh, phân loại này giúp thiết kế các chiến lược điều trị cá nhân hóa, hiệu quả và hướng tới kết quả điều trị tốt hơn cho bệnh nhân IBC [5,9].

IntClust 1 (17q12-amplified, HER2-positive)

Kiểu hình miễn dịch: tế bào u có HER2 (+), ER có thể âm hoặc dương.

Mô bệnh học: tế bào u tăng sinh mạnh, độ mô học cao, liên quan đến ung thư vú HER2-enriched. Đặc trưng bởi sự khuếch đại của vùng 17q12, bao gồm gen ERBB2.

Tiên lượng xấu nếu không điều trị, nhưng đáp ứng tốt với liệu pháp nhắm trúng đích HER2.

IntClust 2 (11q13/14-amplified)

Kiểu hình miễn dịch: Chủ yếu ER (+) và khuếch đại của các gen như CCND1 (Cyclin D1), không liên quan đến HER2.

Mô bệnh học: tế bào u có mức độ biệt hóa tốt hơn nhưng hoạt động tăng sinh cao, đặc trưng bởi các tế bào u kích thước lớn, nhân không đều.

Tiên lượng trung bình, có thể được điều trị hiệu quả bằng liệu pháp nội tiết.

IntClust 3 (8q24-amplified)

Kiểu hình miễn dịch: Phần lớn là ER (+), nhưng khuếch đại của vùng gen MYC trên 8q24.

Mô bệnh học: tế bào u có đặc tính tăng sinh mạnh và dễ xâm lấn, với cấu trúc mô học không ổn định và mức độ biệt hóa kém.

Tiên lượng xấu hơn các nhóm khác do hoạt động tăng sinh cao và sự bất ổn di truyền.

IntClust 4 (Lymphocyte-rich)

Kiểu hình miễn dịch: có mức độ thâm nhiễm lympho bào cao trong mô u, biểu hiện một phản ứng miễn dịch mạnh mẽ.

Mô bệnh học: Khối u có thể là triple-negative (TNBC) hoặc ER (+), với sự hiện diện dày đặc của các tế bào miễn dịch như lympho bào và tương bào.

Tiên lượng tốt hơn ở một số trường hợp, đặc biệt khi có đáp ứng tốt với liệu pháp miễn dịch hoặc hóa trị liệu.

IntClust 5 (HER2-enriched, 17q12-amplified)

Kiểu hình miễn dịch: HER2 (+), chủ yếu là ER (-) và PR PR (-).

Mô bệnh học: tế bào u có xu hướng tăng sinh mạnh, thường liên quan đến độ mô học cao và mức độ biệt hóa kém.

Tiên lượng xấu nhất trong các nhóm, nhưng có thể cải thiện đáng kể với liệu pháp nhắm trúng đích HER2.

IntClust 6 (16p11/16q-deleted)

Kiểu hình miễn dịch: Chủ yếu là ER (+) và PR (+), không khuếch đại HER2.

Mô bệnh học: tế bào u thường có độ biệt hóa tốt hơn và mức độ tăng sinh thấp, có cấu trúc ống tuyến rõ ràng.

Tiên lượng tốt, đặc biệt với liệu pháp nội tiết.

IntClust 7 (8q-amplified)

Kiểu hình miễn dịch: Đa số các khối u là ER (+), không liên quan đến HER2.

Mô bệnh học: Khối u có mức độ biệt hóa trung bình, nhưng có khả năng tăng sinh mạnh do khuếch đại 8q.

Tiên lượng trung bình, có khả năng đáp ứng với liệu pháp nội tiết và hóa trị.

IntClust 8 (1q-amplified, 8p-deleted)

Kiểu hình miễn dịch: Các khối u là ER (+), có thể âm tính với HER2.

Mô bệnh học: Các khối u có đặc điểm biệt hóa rõ hơn, nhưng sự khuếch đại của 1q và mất đoạn 8p làm tăng mức độ tăng sinh tế bào.

Tiên lượng trung bình, phương pháp điều trị phụ thuộc vào mức độ tăng sinh của tế bào u.

IntClust 9 (Normal-like, ER-positive)

Kiểu hình miễn dịch: chủ yếu là ER (+) và PR (+) nhưng mức độ biệt hóa rõ và ít tăng sinh.

Mô bệnh học: Khối u có cấu trúc mô tương đồng với mô vú bình thường, mức độ tăng sinh thấp và có sự biệt hóa rõ rệt.

Tiên lượng rất tốt, thường được điều trị bằng liệu pháp nội tiết.

IntClust 10 (Basal-like, Triple-negative)

Kiểu hình miễn dịch: chủ yếu là triple-negative (TNBC), không biểu hiện ER, PR, và HER2.

Mô bệnh học: U thuộc nhóm basal-like, có đặc điểm xâm lấn mạnh, nhân tế bào lớn và không đều, thường kèm theo hoại tử và mức độ biệt hóa kém.

Tiên lượng xấu do khả năng xâm lấn mạnh và thiếu các liệu pháp nhắm trúng đích, tuy nhiên nhóm này có thể đáp ứng với hóa trị liệu liều cao.

Phân loại phân tử trong nhóm TNBC (Triple-negative breast cancer molecular subclassification)

Ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) là loại ung thư không biểu hiện thụ thể estrogen (ER), progesterone (PR), và HER2. TNBC có tính không đồng nhất cao, tức là bao gồm các loại ung thư với hành vi sinh học và tiên lượng khác nhau. Việc phân nhóm phân tử của TNBC đã giúp hiểu rõ hơn về đặc điểm sinh học của bệnh và hỗ trợ trong việc điều trị nhắm trúng đích [2,9].

Basal-like 1 (BL1): Đặc trưng bởi sự biểu hiện cao của các gen liên quan đến chu kỳ tế bào và đáp ứng tổn thương DNA, phân nhóm này có tốc độ tăng sinh cao và nhạy cảm với các liệu pháp điều trị gây tổn thương DNA, chẳng hạn như hóa trị liệu dựa trên platinum.

Basal-like 2 (BL2): Được xác định bởi sự tăng cường của các con đường tín hiệu yếu tố tăng trưởng và các gen liên quan đến quá trình chuyển hóa. BL2 có thể phản ứng tốt với các liệu pháp nhắm vào các thụ thể yếu tố tăng trưởng, mặc dù đây vẫn là nhóm có thách thức trong điều trị.

Các loại basal-like cũng cho thấy tiềm năng phản ứng với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch do có mức độ xâm nhiễm miễn dịch cao.

Mesenchymal (M): Đặc trưng bởi sự gia tăng biểu hiện các gen liên quan đến quá trình chuyển đổi biểu mô-trung mô (EMT) và các tín hiệu yếu tố tăng trưởng. Các loại TNBC thuộc nhóm này có thể nhạy cảm với các liệu pháp nhắm vào con đường PI3K/AKT/mTOR.

Mesenchymal Stem-like (MSL): Tương tự như nhóm Mesenchymal nhưng có sự biểu hiện cao hơn của các con đường liên quan đến tế bào gốc, nhóm này có thể nhạy cảm với các tác nhân nhắm vào tế bào gốc và sự biệt hóa.

Luminal Androgen Receptor (LAR): Nhóm này chịu sự điều khiển của tín hiệu từ thụ thể androgen (AR) và có đặc điểm biểu hiện gen giống kiểu luminal. Phân nhóm này có thể phản ứng với các thuốc ức chế thụ thể androgen, điều này mở ra tiềm năng điều trị nhắm vào AR.

Mặc dù đã có nhiều nỗ lực, hiện vẫn chưa có một xét nghiệm chẩn đoán được thiết lập hoặc xác minh lâm sàng cho việc phân loại TNBC.

Hồ sơ đột biến của IBC (Mutation profiles of IBC)

IBC là một bệnh lý không đồng nhất về mặt di truyền, được đặc trưng bởi nhiều đột

biến gen quan trọng, có vai trò thúc đẩy sự khởi phát, phát triển và đáp ứng điều trị của khối u. Hiểu rõ hồ sơ đột biến của IBC không chỉ giúp làm sáng tỏ cơ chế sinh bệnh mà còn cho phép phân tầng bệnh nhân để đưa ra các phương pháp điều trị cá thể hóa hiệu quả hơn [9,10]. Đột biến chính:

Đột biến PIK3CA: là một trong những đột biến phổ biến trong IBC, đặc biệt ở các phân nhóm HR (+) gồm Luminal A và Luminal B. Đột biến này ảnh hưởng đến con đường tín hiệu PI3K/AKT/mTOR, một con đường quan trọng trong việc điều chỉnh sự phát triển và sống sót của tế bào. Các đột biến PIK3CA liên quan đến việc nhạy với các thuốc ức chế PI3K, như alpelisib, đã được phê duyệt cho điều trị ung thư vú HR+/HER2-.

Đột biến TP53: TP53 một gen ức chế khối u đóng vai trò trong việc sửa chữa DNA và điều chỉnh chu kỳ tế bào, là một trong những đột biến phổ biến nhất trong các phân nhóm IBC có tính chất ác tính cao hơn, Basal-like và HER2-enriched.

Khoảng 80% nhóm Basal-like có đột biến TP53, đây là một yếu tố góp phần tạo nên đặc tính xâm lấn và tiên lượng xấu.

Đột biến BRCA1/BRCA2: BRCA1 và BRCA2 là những đột biến di truyền nổi tiếng có liên quan đến ung thư vú và ung thư buồng trứng di truyền. Các đột biến này thường thấy ở TNBC và một số phân nhóm HER2-enriched. Đột biến trong các gen này gây ra khiếm khuyết trong cơ chế sửa chữa DNA bằng tái tổ hợp tương đồng, IBC có đột biến này nhạy với các thuốc ức chế PARP như olaparib.

Khuếch đại HER2 (ERBB2): Khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức của HER2 xảy ra trong khoảng 15-20% trường hợp ung thư vú, và thường được điều trị bằng các liệu pháp nhắm trúng đích như trastuzumab và pertuzumab. Sự khuếch đại HER2 làm tăng tốc độ phát triển khối u, nhưng cũng có thể được kiểm soát hiệu quả bằng các liệu pháp nhắm đích HER2.

Đột biến GATA3: Đột biến GATA3 thường gặp trong các phân nhóm Luminal A và Luminal B và IBC có HR (+). GATA3 là một yếu tố phiên mã đóng vai trò quan trọng trong việc phát triển và biệt hóa tế bào, và các đột biến của nó thường liên quan đến tiên lượng tốt hơn trong các khối u ER+.

Đột biến CDH1: CDH1 mã hóa cho protein E-cadherin, thường bị đột biến trong ung thư tiểu thùy vú. Mất chức năng của CDH1 dẫn đến sự giảm kết dính giữa các tế bào, góp phần vào khả năng xâm lấn của khối u.

Tần suất đột biến theo phân nhóm IBC

Luminal A: Đột biến PIK3CA phổ biến (49%), ít đột biến TP53.

Luminal B: Sự kết hợp giữa các đột biến PIK3CA, TP53 và GATA3.

HER2-enriched: Thường có đột biến TP53 và khuếch đại HER2.

Basal-like (TNBC): Chủ yếu có đột biến TP53 (84%), đột biến BRCA1, và hiếm khi có đột biến PIK3CA.

Đặc trưng hóa các yếu tố điều khiển gen của các phân nhóm phân tử khác nhau của TNBC đã được nghiên cứu xác định. Phân nhóm basal-like 1 bất ổn định nhất về mặt di truyền với tỷ lệ đột biến TP53 92% và đột biến mất số lượng bản sao trong các gen liên quan đến sửa chữa DNA như BRCA2, MDM2, PTEN, RB1 và TP53. Phân nhóm Luminal AR có liên quan đến gánh nặng đột biến cao PIK3CA 55%, AKT1 13% và CDH1 13%.

Hiện nay, đã có phê duyệt cho việc sử dụng RT-PCR xét nghiệm đột biến PIK3CA

để xác định bệnh nhân IBC có ER (+), giai đoạn tiến triển có đủ điều kiện điều trị ức chế PI3K (alpelisib) hay không.

Trong IBC, các đột biến di truyền BRCA1/2 # 1–5%, gây ra thiếu hụt tái tổ hợp tương đồng và dấu hiệu đặc trưng này có thể được xác định bằng giải trình tự toàn bộ bộ gen. Tuy nhiên, dấu hiệu này cũng gặp ở những bệnh nhân không có đột biến dòng mầm BRCA1/2 nhưng có rối loạn chức năng BRCA1/2 trong phân nhóm basal-like/TNBC. Hiện nay, đã có công cụ phát hiện sự thiếu hụt tái tổ hợp tương đồng (HRDetect), những bệnh nhân mắc ung thư HER2(-) tái phát hoặc giai đoạn 4, có đột biến dòng mầm BRCA1/2 là ứng cử viên cho các liệu pháp nhắm vào tình trạng thiếu hụt này.

Sử dụng phương pháp NGS có thể định lượng tổng gánh nặng đột biến của khối u, điều này liên quan đến đáp ứng miễn dịch trị liệu. IBC không có tổng gánh nặng đột biến cao, nhưng tổng gánh nặng đột biến ở TNBC cao hơn (1,68 đột biến/Mb) so với phân nhóm luminal (0,84–1,38 đột biến/Mb). Trong phân nhóm TNBC, phân nhóm luminal AR có tổng gánh nặng đột biến cao hơn phân nhóm mesenchymal stem-like. Do đó, liệu pháp miễn dịch có thể hữu ích trong một số nhóm IBC, đặc biệt là nhóm TNBC.

II. TIÊN LƯỢNG VÀ TIÊN ĐOÁN

Tiên lượng của IBC bị ảnh hưởng sâu sắc bởi các biến tiêu chuẩn được thảo luận dưới đây. Một số dấu ấn tiên lượng cũng là yếu tố tiên đoán đáp ứng điều trị như tình trạng ER và HER2. Việc quản lý IBC bị ảnh hưởng bởi cả hai đặc điểm tiên lượng và tiên đoán.

2.1. Các yếu tố tiên lượng tiêu chuẩn

Các yếu tố tiên lượng tiêu chuẩn: tuổi phát hiện bệnh, giai đoạn, độ mô học, loại mô học, tình trạng rìa phẫu thuật và tình trạng xâm nhập mạch. Xâm lấn mạch liên quan đến nguy cơ tái phát và di căn xa, đặc biệt đối với bệnh nhân hạch âm tính, cần chiếu xạ ngay cả khi đã phẫu thuật cắt vú [9].

2.2. Dấu ấn sinh học tiên lượng/tiên đoán tiêu chuẩn

Tình trạng thụ thể nội tiết tố ER, PR và HER2 của tế bào u IBC là yếu tố tiên đoán và tiên lượng không thể thiếu đối với việc ra quyết định điều trị IBC [9].

Vai trò chính của tình trạng ER là một dấu ấn tiên đoán, ER (+) được hưởng lợi đáng kể từ liệu pháp nội tiết. ER cũng là dấu ấn tiên lượng, nhóm ER (+) mạnh có tiên lượng tốt hơn ER (-). Trong nhóm ER (+), mức độ biểu hiện PR được xem là dấu ấn tiên lượng, biểu hiện PR thấp hơn có tiên lượng xấu hơn, nhưng bệnh nhân vẫn nhận được lợi ích từ liệu pháp nội tiết [9].

HER2 vừa là dấu ấn tiên đoán vừa tiên lượng, HER2 (+) có thể tiên đoán lợi ích sống còn, khi phác đồ hóa trị có thêm liệu pháp nhắm đích HER2. HER2 cũng là một dấu ấn sinh học nhận diện sự ác tính mạnh của tế bào u và tiên lượng xấu khi không có liệu pháp nhắm đích thích hợp [9].

2.3. Dấu ấn sinh học tiên lượng/tiên đoán bổ sung

Dấu ấn tăng sinh tế bào - Ki-67

Sự tăng sinh của tế bào IBC là một thông số quan trọng khi đánh giá mức độ tiến triển, quyết định điều trị, đặc biệt là hóa trị. Ki-67 không được sử dụng phổ biến/khuyến nghị chính thức do thiếu sự đồng thuận quốc tế về cách tính điểm, giá trị ngưỡng cũng như độ lập lại. Tuy nhiên, Ki-67 có giá trị như dấu ấn bổ sung để xác định tiên lượng và lợi ích tiềm năng của hóa trị. IBC có ER (-) HER2 (+) và IBC có ER (-) HER2(-) có tỉ lệ tăng sinh cao (30–100%), bệnh triển nhanh hơn và

thường được điều trị bằng hóa trị. IBC có ER (+) có tăng sinh cao thì hành vi sinh học ác tính mạnh hơn, mặc dù hầu hết các trường hợp ER (+) đều có chỉ số tăng sinh Ki-67 < 20% [4,9].

Ngưỡng 14% hoặc 15% đã được đề xuất để giúp phân biệt giữa phân nhóm luminal B so với phân nhóm luminal A ít ác tính hơn. Tuy nhiên, ngưỡng này chưa được xác nhận nhằm mục đích dự đoán đáp ứng với hóa trị [4,9].

Tình trạng thụ thể Androgen (AR status)

Dữ liệu đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp đã chỉ ra rằng biểu hiện AR bằng IHC và phân tích gen tổng hợp có mức mRNA AR cao thì liên quan đến khả năng sống còn không bệnh được cải thiện và khả năng sống còn toàn bộ tốt hơn ở những bệnh nhân IBC giai đoạn sớm. Tuy nhiên, chức năng của AR trong IBC có ER (+) và ER (-) còn phức tạp và dữ liệu về AR hiện còn hạn chế và vẫn đang được nghiên cứu [4,9].

Dấu ấn biểu hiện gen

Dấu ấn biểu hiện gen có thể được sử dụng trong thực hành lâm sàng ở một số quốc gia để chọn lựa hóa trị ở IBC ER (+) và HER2 (-). Những bệnh nhân có nguy cơ thấp được xác định bằng dấu ấn biểu hiện gen không cần phải hóa trị, trong khi những bệnh nhân có nguy cơ cao sẽ được hưởng lợi từ hóa trị. dấu ấn biểu hiện gen thế hệ thứ nhất (21-gene RS và 70-gene signature) có giá trị tiên lượng của xét nghiệm đạt bằng chứng cấp 1a. Việc sử dụng các xét nghiệm này được xác nhận bởi ASCO, ESMO, EGTM và Hội đồng St. Gallen trong một số tình huống lâm sàng nhất định. Việc sử dụng những đặc tính này ở những bệnh nhân có 1-3 hạch dương tính còn gây tranh cãi .

21-gene RS

Sử dụng kỹ thuật RT-PCR định lượng dựa trên sự biểu hiện của 21 gen (16 gen liên quan đến ung thư và 5 gen tham chiếu) được áp dụng cho RNA được chiết xuất từ mẫu mô vùi nến [7,9].

Điểm số là một hàm toán học được phát triển để dự đoán nguy cơ tái phát xa sau 10 năm đối với IBC ER (+), HER2(-), hạch (-), là một biến liên tục từ 0 đến 100 liên quan đến nguy cơ tái phát xa trong vòng 10 năm, cũng là yếu tố tiên lượng độc lập đối với IBC có hạch (-), ER (+) được điều trị bằng liệu pháp nội tiết tamoxifen và chất ức chế aromatase. Trên cơ sở biểu hiện RS 21 gen, IBC được phân thành ba nhóm nguy cơ, nguy cơ thấp <18, nguy cơ trung bình 18–31 và nguy cơ cao > 31, tương ứng tỷ lệ tái phát sau 10 năm 7%, 14% và 30%. Gen RS 21 cũng tương quan với lợi ích từ hóa trị liệu IBC có ER (+), HER2(-). Việc phân tầng nguy cơ đã được thử nghiệm tiến cứu, ngẫu nhiên được hỗ trợ bởi bằng chứng cấp 1a, sử dụng ngưỡng RS mới giúp phân tầng lợi ích của việc bổ sung hóa trị liệu trên cơ sở sự kết hợp giữa RS và tuổi bệnh nhân. RS 21 gen cũng được xác nhận bởi NCCN, ASCO, ESMO, EGTM và St. Gallen Panel đối với IBC có hạch (-) với ER (+) và HER2(-). Một thử nghiệm khác (SWOG S1007) ở những bệnh nhân có 3 hạch (+) đang được tiến hành. Cả 21-gene RS và the 70-gene signature đã được kết hợp trong ấn bản thứ tám của sổ tay hướng dẫn phân loại ung thư AJCC để phân loại IBC [7,9].

70-gene signature

Dấu ấn tiên lượng 70 gen được phát triển dưới dạng xét nghiệm dựa trên microarray có thể được sử dụng để xác định tiên lượng của bệnh nhân ở giai đoạn I hoặc II, IBC có hạch (-), kích thước u < 5,0 cm. Sau đó đã được thử nghiệm thêm ở bệnh nhân có 3 hạch (+).

Xét nghiệm phân đôi này phân ra hai nhóm tiên lượng tốt hoặc xấu, đây là một yếu tố dự báo độc lập về di căn xa. Thông tin tiên lượng được cung cấp bởi 70-gene signature phần lớn xuất phát từ mức độ biểu hiện của các gen liên quan ER và sự tăng sinh; nên rất hữu ích đối với IBC có ER (+), HER2(-), nhưng bị hạn chế hoặc không tồn tại đối với các phân nhóm IBC khác. Giá trị tiên lượng của 70-gene signature được hỗ trợ bởi bằng chứng cấp 1a và việc sử dụng đã được xác nhận bởi ASCO, ESMO, EGTM và Hội đồng St. Gallen. Ý kiến đồng thuận là những bệnh nhân có kết quả 70-gene signature nguy cơ thấp không cần sử dụng hóa trị liệu bổ trợ ở IBC giai đoạn sớm, ER (+), HER2 (-), hạch (-). Kết quả 70-gene signature nguy cơ cao thì nhạy với hóa trị tân bổ trợ. Việc sử dụng xét nghiệm này ở bệnh nhân có 1-3 hạch (+) còn tranh cãi. 70-gene signature thế hệ thứ hai được đánh giá bằng các công cụ chuyên dụng, có bằng chứng cấp 1b về giá trị tiên lượng ở những bệnh nhân có ER (+), HER2 (-) được điều trị nội tiết [9].

Các xét nghiệm đánh giá đặc trưng biểu hiện gen được sử dụng để ra quyết định hóa trị trong IBC có ER (+), HER2 (-)

MammaPrint (70 gen), Oncotype DX (21 gen), Prosigna (PAM50), EndoPredict (11 gen), Breast Cancer Index (7 gen), Genomic Grade Index (97 gen).

2.4. Lympho bào thâm nhiễm khối u (Tumor-infiltrating lymphocytes- TILs)

Đánh giá TILs trong IBC ngày càng trở nên quan trọng như một dấu ấn tiên lượng. Tỉ lệ TILs cao có dự hậu tốt hơn và đáp ứng tốt hơn với liệu pháp tân hỗ trợ trong phân nhóm TNBC và phân nhóm HER2 (+) đạt bằng chứng cấp 1b. TILs có giá trị tiên lượng mạnh mẽ trong việc ước tính về tỷ lệ sống còn không tái phát xa, tỷ lệ sống còn không bệnh và tỷ lệ sống còn toàn bộ ở phân nhóm TNBC giai đoạn sớm được điều trị tân bổ trợ tiêu chuẩn đạt bằng chứng cấp 1b.

2.5. Các dấu ấn liên quan đến liệu pháp điểm kiểm soát miễn dịch

Các kháng thể đơn dòng nhắm vào con đường PD1/PDL1 hoặc CTLA-4 nhằm loại bỏ sự ức chế phản ứng miễn dịch chống khối u. Biểu hiện PDL1/IHC > 1% tế bào miễn dịch trong TNBC di căn có thể dự đoán sự cải thiện về tỷ lệ sống còn không bệnh và tỷ lệ sống còn toàn bộ khi atezolizumab được thêm vào nab-paclitaxel [9].

III. KẾT LUẬN

IBC là một bệnh lý phức tạp và không đồng nhất, đòi hỏi sự kết hợp giữa các phương pháp chẩn đoán mô bệnh học truyền thống và các xét nghiệm phân tử tiên tiến để có thể đạt được chẩn đoán chính xác và đưa ra liệu pháp điều trị phù hợp. Trong khi chẩn đoán mô bệnh học cung cấp thông tin cơ bản về hình thái học và cấu trúc tế bào, chẩn đoán bệnh học phân tử bổ sung thêm cái nhìn sâu sắc về cơ chế di truyền và phân tử của khối u.

Từ bệnh học đến bệnh học phân tử, những tiến bộ trong công nghệ sinh học phân tử đã tạo điều kiện cho các phương pháp điều trị nhắm trúng đích và cá thể hóa, cải thiện đáng kể chất lượng sống và thời gian sống còn của bệnh nhân IBC. Sự phối hợp chặt chẽ giữa các phương pháp chẩn đoán này tiếp tục là nền tảng để tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ tái phát cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bombonati A, Sgroi DC**. The molecular pathology of breast cancer progression. J Pathol. 2011;223(2):307-17.

2. **Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al**. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(7):1688-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.
3. **Cancer Genome Atlas Network**. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012;490(7418):61-70.
4. **Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al**. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2018;29(10):2153. doi: 10.1093/annonc/mdx806.
5. **Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, et al**. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature. 2012;486(7403): 346-52.
6. **Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al**. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X.
7. **Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al**. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol. 2010;28(11):1829-34. doi: 10.1200/JCO.2009.24.4798.
8. **Elston CW, Ellis IO**. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403-10. doi: 10.1111/ j.1365-2559.1991. tb00229.x.
9. **WHO Classification of Tumours Editorial Board**. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2019.
10. **Zardavas D, Te Marvelde L, et al**. Tumor PIK3CA Genotype and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. J Clin Oncol. 2018;36(10):981-990.

BỆNH HỌC PHÂN TỬ CỦA SARCOMA MÔ MỀM VÀ ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Bùi Thị Mỹ Hạnh[1]

TÓM TẮT

Sarcoma mô mềm (SMM) là u trung mô ác tính hiếm gặp chỉ chiếm 1% các u ác tính nhưng lại là một nhóm lớn, đa dạng với trên 70 typ và dưới typ mô học khác nhau. Chẩn đoán SMM thường gặp khó khăn do sự đa dạng của các loại u cùng hình thái mô học cũng như sự hiếm gặp của chúng. Các tiến bộ về di truyền phân tử không chỉ giúp hiểu rõ hơn về cơ chế phân tử mà còn cho thấy mối liên quan mới giữa các typ sarcoma khác nhau để phân loại SMM phù hợp hơn. Các thay đổi di truyền đặc hiệu này cũng là công cụ hỗ trợ quan trọng để chẩn đoán hình thái học, hóa mô miễn dịch và tiên lượng bệnh (như Sarcoma Ewing, Sarcoma bao hoạt dịch...). Ngoài ra, các gen hợp nhất đặc hiệu sarcoma và các sự kiện phân tử liên quan có thể là đích tiềm năng cho các tiếp cận điều trị mới (Gleevec điều trị Sarcoma xơ bì lồi). Vì vậy, hiểu biết về sinh học phân tử của SMM sẽ giúp phát triển các phương pháp điều trị mới và hiệu quả hơn. Bài báo này sẽ tập trung vào những tiến bộ gần đây trong các thay đổi di truyền phân tử ứng dụng trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị các SMM.

Từ khóa: sarcoma mô mềm, bệnh học phân tử, di truyền phân tử

[1]*Bộ môn Giải Phẫu Bệnh - Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mỹ Hạnh
ĐT: 0983340368
Email: hanhmydhy@gmail.com
Ngày nhận bài: 24/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 02/10 và 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

MOLECULAR PATHOLOGY OF SOFT TISSUE SARCOMAS AND CLINICAL IMPLICATIONS

Soft tissue sarcomas are rare malignant mesenchymal tumors that account for less than 1% of all malignant tumors but constitute a large and heterogeneous group of tumors comprising >70 distinct histological types and subtypes. The diagnosis of soft tissue tumors can be very challenging, due to the large number of separate entities, histologic diversity and rarity of most of these tumor types. Molecular genetics analyses have not only assisted in understanding the molecular mechanism in sarcoma pathogenesis but also demonstrated new relationships within different types of sarcomas leading to a more proper classification of sarcomas. These specific genetic alterations are an important adjunct to standard morphological and immunohisto-chemical diagnoses, and in some cases have a prognostic value, e. g., Ewing family tumors, synovial sarcoma. In addition, sarcoma-specific fusion genes and other emerging molecular events may also represent potential targets for novel therapeutic approaches such as Gleevec for dermatofibrosarcoma protuberans. Therefore, increased understanding of the molecular biology of sarcomas is leading towards development of newer and more effective treatment regimens. The review focuses on recent advances in molecular genetic alterations having an impact on diagnostics, prognostication and clinical management of Soft tissue sarcomas.

Keywords: soft tissue sarcomas, molecular pathology, molecular genetics

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma mô mềm (SMM) là khối u ác tính tương đối hiếm, phát sinh trong các mô liên kết, bao gồm mỡ, cơ, mạch máu, mô da sâu, dây thần kinh, xương và sụn, chiếm chưa đến 1% các khối u ác tính. Mặc dù được hình thành do đột biến gen ở tế bào gốc trung mô, nhưng nguồn gốc tế bào chính xác của hầu hết các u vẫn chưa rõ. Dựa trên phân tích di truyền tế bào phân tử, SMM có thể được chia thành ba loại chính: (1) sarcoma với những thay đổi di truyền đặc hiệu, có thể được phân loại sâu dựa trên a) sự chuyển vị tương hỗ dẫn đến các bản phiên mã hợp nhất gây ung thư, ví dụ: EWSR1-FLI1 trong sarcoma Ewing, FUS-DDIT3 trong sarcoma mỡ nhày và SS18-SSX trong sarcoma hoạt dịch, và b) các đột biến gây ung thư cụ thể, ví dụ: Đột biến KIT và PDGFRA trong các khối u mô đệm đường tiêu hóa; (2) sarcoma có bộ gen đơn giản (chiếm 18%, chẳng hạn như sarcoma mỡ (LPS) biệt hóa và kém biệt hóa với sự khuếch đại của đoạn nhiễm sắc thể (NST)12q13–15, mang các gen gây ung thư MDM2, CDK4 và HMGA2); và (3) sarcoma biểu hiện nhiều bất thường kiểu nhân phức tạp, không có hình thái cụ thể, bao gồm phần lớn (>50%) các SMM thường gặp (sarcoma đa hình không biệt hóa, sarcoma cơ trơn và sarcoma mỡ đa hình thái...). Các gen hợp nhất được phát hiện dễ dàng nhất bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) và PCR-sao chép ngược (RT-PCR) [8]. Những thay đổi di truyền đặc trưng này hỗ trợ chẩn đoán loại sarcomas và trong một số trường hợp, mang thông tin tiên lượng hoặc dự đoán đáp ứng với điều trị. Những thay đổi di truyền này kéo theo sự bộc lộ của các protein tương ứng và là tiềm năng thay thế cho các cho các kỹ thuật phân tử đắt đỏ, phức tạp bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) đơn giản và rẻ tiền hơn. Những bất thường về di truyền liên quan đến sarcoma cũng là mục tiêu tiềm năng cho các phương pháp điều trị mới, để cải thiện kết quả điều trị ở một số loại sarcoma nhất định. Trong bài báo này, chúng tôi tổng hợp các bài viết trên y văn về bệnh học phân tử của SMM và ứng dụng lâm sàng của nó trong chẩn đoán, tiên lượng hoặc điều trị.

II. SARCOMA CÓ NHỮNG BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN ĐẶC HIỆU

2.1. Các sarcoma có sự chuyển đoạn tương hỗ mã hóa các gen hợp nhất đặc trưng

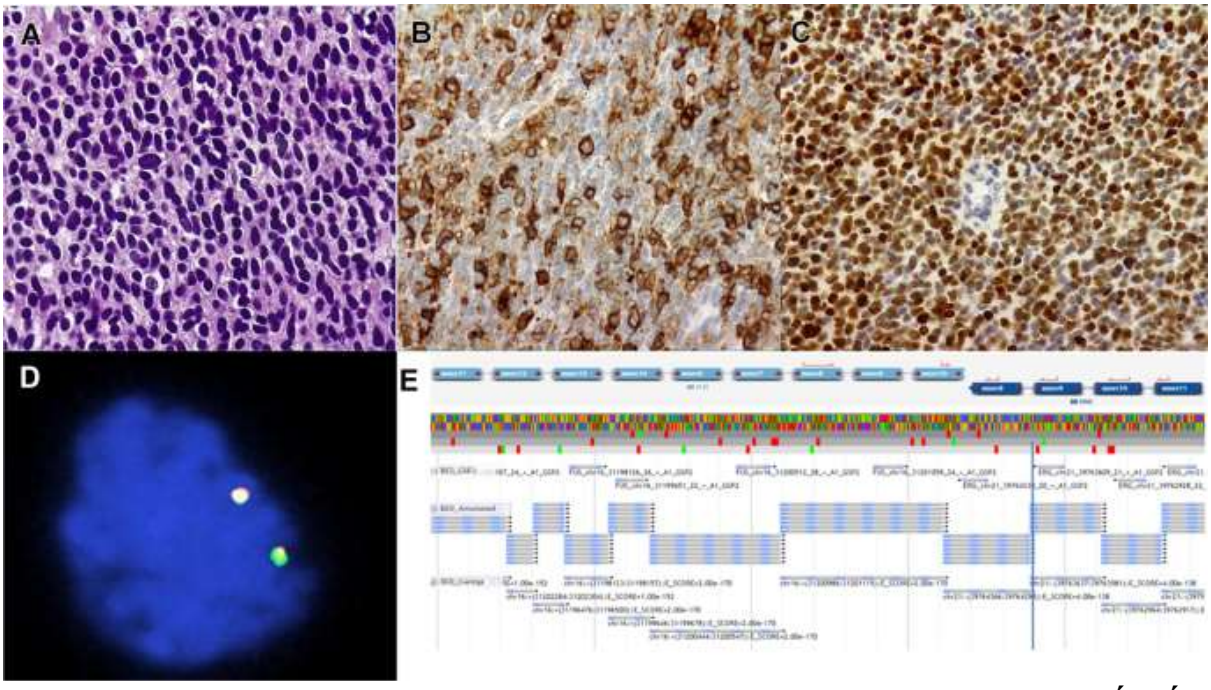
Các sự kiện di truyền đặc biệt liên quan đến sarcoma (S.) có thể làm phát sinh ít nhất ba loại chất trung gian gây ung thư: yếu tố phiên mã bất thường; tyrosine kinase thụ thể hoạt động cấu trúc (RTK) và các yếu tố tăng trưởng hoạt động cấu trúc. Có thể phân loại sâu hơn các dưới nhóm sarcoma nhờ các hiện tượng này. Khoảng 15–20% các u trung mô có sự chuyển đoạn đặc hiệu trong một kiểu nhân tương đối đơn giản. Các sản phẩm tạo thành do hợp nhất gen đóng vai trò là yếu tố phiên mã làm mất điều hòa các gen chịu trách nhiệm cho sự phát triển của khối u (Ewing sarcoma), hoặc chuyển vị trí của một chất kích thích có hoạt tính cao ở phía trước gen gây ung thư thúc đẩy sự hình thành khối u (yếu tố tăng trưởng PDGFB được đặt dưới sự kiểm soát của chất kích thích COL1A1 được hoạt hóa khi có hợp nhất COL1A1-PDGFB trong protuberans dermatofibrosarcoma) [8].

Các gen hợp nhất liên quan đến gen TET: Gần một nửa protein hợp nhất tham gia vào quá trình hình thành và phát triển sarcoma chứa một phần sản phẩm của họ gen TET, được đặt tên theo các chữ cái đầu của

TLS/FUS, EWSR1 và TAFII68. Các protein thuộc họ TET chứa mô típ nhận biết RNA (87 acid amin đặc trưng), có liên quan đến gắn kết protein-RNA và tham gia vào quá trình phiên mã và chuyển hóa RNA. Các thành viên trong gia đình TET có thể thay thế cho nhau trong quá trình phát triển một dưới nhóm sarcomas. Do đó, cả EWSR1-DDIT3 và FUS-DDIT3 đều được tìm thấy trong S. mỡ nhày/S. mỡ tế bào tròn; EWSR1-ERG cũng như FUS-ERG đều có liên quan đến các u họ Ewing Sarcoma; cả EWSR1 và TAFII68 hợp nhất với NR4A3 đều được tìm thấy trong S. sụn nhày ngoài xương [8].

Ewing sarcoma (EWS): EWS là một u tế bào xanh nhỏ, chủ yếu gặp ở xương dài hoặc mô mềm vùng đốt sống ở người trẻ tuổi và trẻ em. Trên vi thể, u được đặc trưng bởi các mảng tế bào tròn nhỏ, có thể tạo thành các hoa hồng Homer-Wright. EWS là nguyên mẫu của các u có gen hợp nhất liên quan đến họ gen TET. Chúng mang chuyển đoạn đặc trưng, lặp lại t(11;22)(q24;q12), đặt các gen FLI1 và EWSR1 cạnh nhau - mã hóa RNA và protein khảm. Khoảng 10% các u thuộc họ Ewing có sự chuyển vị thay thế liên quan đến gen EWSR1, có nghĩa là sự gãy gen EWSR1 là sự kiện phân tử quan trọng làm cơ sở cho quá trình tạo u. Ngoại trừ FUS-ERG, tất cả các bản phiên mã hợp nhất được xác định cho đến nay trong EWS đều bao gồm EWSR1 và yếu tố phiên mã họ ET, bao gồm các gen FLI1, ERG, ETV1, ETV4 và FEV. Khoảng 85-90% EWS có gen hợp nhất EWSR1-FLI1, 9-14% có EWR1-ERG và 1-5% còn lại là các biến thể hiếm khác [4,8].

Kiểu nhân (Karyotype) là một phương pháp để chẩn đoán bước đầu một khối u nghi ngờ thuộc họ Ewing, vì chuyển đoạn t(11;22) gặp ở khoảng 90% các u này. Tuy nhiên, trong trường hợp rất nghi ngờ về EWS trong khi kiểu nhân vẫn bình thường, FISH cần được bổ sung để cố gắng phát hiện các khiếm khuyết di truyền. FISH, sử dụng đầu dò tách rời (break-apart probe) nhắm vào gen EWSR1, là một phương pháp tuyệt vời để xác định sự sắp xếp lại gen EWSR1. FISH có thể được thực hiện trên các tế bào pha giữa (metaphase) do đó cần thực hiện trên mô tươi hoặc trên các tế bào kỳ gian phân (interphase) – thực hiện trên nhiều loại mẫu khác nhau bao gồm mẫu từ chọc hút kim nhỏ, phiến đồ, phết tế bào hoặc mô đúc parafin. RT-PCR có lợi hơn vì xác định được cấu trúc phiên mã cụ thể và đặc biệt còn giúp tiên lượng: EWSR1-FLI1 không được phiên mã tích cực và có tiên lượng tốt so với sự hợp nhất gen thay thế còn lại. Một ưu điểm khác của RT-PCR là phát hiện bệnh còn sót lại ở mức tối thiểu sau khi điều trị [8]. CD99 và FLI1 biểu lộ quá mức ở hầu hết các EWS có chứa t(11;22). NKX2.2 là 1 yếu tố phiên mã homeodomain đóng vai trò trong phát triển ống thần kinh và thần kinh đệm. NKX2.2 là 1 đích xuôi dòng của protein hợp nhất EWSR1-FLI1 có vai trò quan trọng trong sự phát triển u. Nhuộm HMMD với NKX2.2 rất nhạy (93%) mặc dù đặc hiệu vừa phải, vì nhuộm dương tính có thể gặp trong 1 vài u khác có hình thái tương tự: ung thư biểu mô tế bào nhỏ (UTBM) tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh (UNBTK) khứu giác và S. sụn trung mô [1].

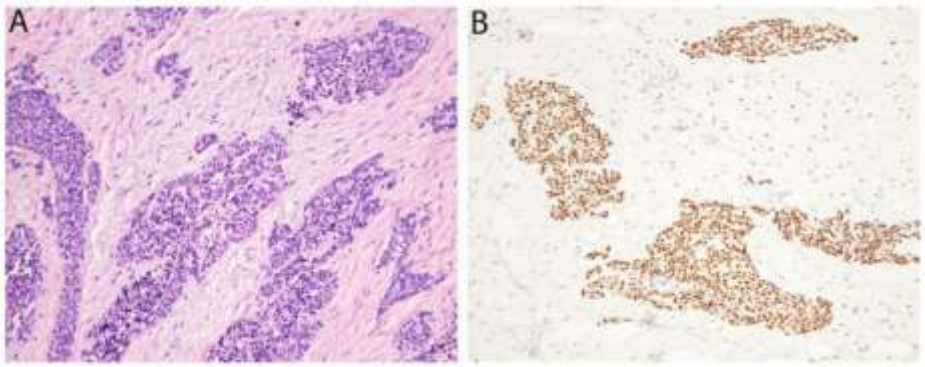


Hình 1: EWS nhuộm dương tính với CD99(B) và NKX2.2 (C). FISH âm tính với tái sắp xếp EWSR1 nhưng có hợp nhất FUS:ERG khi giải trình tự gen

U tế bào tròn nhỏ xơ hóa (Desmoplastic Small Round Cell Tumor - DSRCT)

U tế bào tròn nhỏ xơ hóa gồm các ổ và dây của các tế bào tròn nhỏ nguyên thủy được bao bọc bởi mô đệm giàu chất keo (desmoplastic). U thường gặp nhất ở vùng bụng của thanh thiếu niên và thanh niên. DSRCT thường giống với các khối u tế bào tròn nhỏ khác nhưng được đặc trưng bởi kiểu hình miễn dịch biệt hóa đa dòng với biểu hiện của biểu mô, trung mô (xơ và/hoặc cơ), thần kinh. Những khối u này thường mang t(11;22), liên quan đến gen EWSR1 trên nhiễm sắc thể (NST)22 và gen WT1 trên nhánh ngắn của NST11 (11p13) - ngược với t(11;22) được mô tả trong EWS - liên quan đến gen FLI1 ở nhánh dài của NST11 (11q24). Do đó hình ảnh của NST phái sinh 11, khi được phân tích karyotype, có thể phân biệt các đối tác gen thay thế này. Một phương pháp khác để phân biệt hai đối tác gen thay thế cho EWSR1 là khuếch đại cDNA qua điểm gãy của mỗi bản phiên mã hợp nhất. Phần 5' của gen EWSR1 kiểm soát sự biểu hiện của protein khảm hợp nhất EWSR1-WT1, trong khi đầu 3' của WT1 hoạt động như một yếu tố phiên mã thúc đẩy các yếu tố gây ung thư, như yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF). Tình trạng xơ hóa là điển hình của loại sarcoma này có lẽ là hậu quả của việc tăng sinh các nguyên bào sợi liên quan đến PDGF và do đó các chất ức chế PDGF đang được nghiên cứu như những đích điều trị mới [8].

Chuyển đoạn lặp lại t(11;22)(p13; q12) tạo ra gen hợp nhất EWSR1-WT1 gặp trong 95% DSRCT. Protein hợp nhất đã được mã hóa bao gồm C-terminus - WT1. Kháng thể chống lại vùng này rất hữu ích để chẩn đoán vì hầu như tất cả các u đều có nhân tế bào u dương tính mạnh với dấu ấn này [1].



Hình 2: DSRCT với mô đệm xơ cứng nghèo tế bào. Tế bào u dương tính với WT C-terminus

Sarcoma tế bào sáng (Clear Cell Sarcoma - CCS): CCS còn được gọi là melanoma của phần mềm, là một u hiếm, thường gặp ở gân và cân của ngọn chi, ở thanh thiếu niên và thanh niên. U được đặc trưng bởi các tế bào sáng tạo thành bó hoặc thành ổ. CCS có kiểu hình giống với melanoma: hiện diện của melanin, bằng chứng siêu cấu trúc của melanosome, bộc lộ protein S-100 và các dấu ấn liên quan melanoma như HMB-45, Melan-A và yếu tố phiên mã microphthalmia (MITF). Sự chuyển đoạn NST lặp lại, đặc hiệu t(12;22)(q13;q12) dẫn tới sự hợp nhất giữa gen EWSR1 trên 22q12 và gen ATF1 trên 12q13 được phát hiện trong hầu hết các trường hợp mắc CCS. ATF-1 là thành viên của họ yếu tố phiên mã CREB cùng với bZip, ATF-1 liên kết với CRE sau khi được kích hoạt bởi protein kinase A phụ thuộc cAMP (PKA). Sau khi hợp nhất với EWSR1, vị trí PKA của ATF-1 đã được thay thế bằng đầu N của EWSR1, dẫn đến kích hoạt gen ATF-1 không phụ thuộc cAMP mà được điều khiển bởi EWSR1. EWSR1-ATF1 liên kết với vùng khởi động và tạo ra sự biểu hiện của gen MITF - một yếu tố chính điều chỉnh sự biệt hóa tế bào hắc tố. Tăng biểu hiện MITF được tìm thấy trong CCS, làm cho các tế bào u có các đặc điểm của tế bào hắc tố. Sản phẩm gen được tạo ra bởi sự chuyển đoạn t(12;22)(q13;q12) - bản phiên mã hợp nhất EWSR-ATF1, có thể được phát hiện bằng RT-PCR và do đó cho phép chẩn đoán sarcoma tế bào sáng bằng phương pháp phân tử. Gần đây, một gen hợp nhất khác, EWSR1-CREB1, là kết quả của sự chuyển đoạn t(2;22) (q34;q12), đã được tìm thấy trong một số CCS ở đường tiêu hóa. Ngoài ra, hợp nhất gen tương tự CCS (EWSR1-ATF) cũng thấy trong U mô bào xơ dạng mạch (AFH) [8,10].

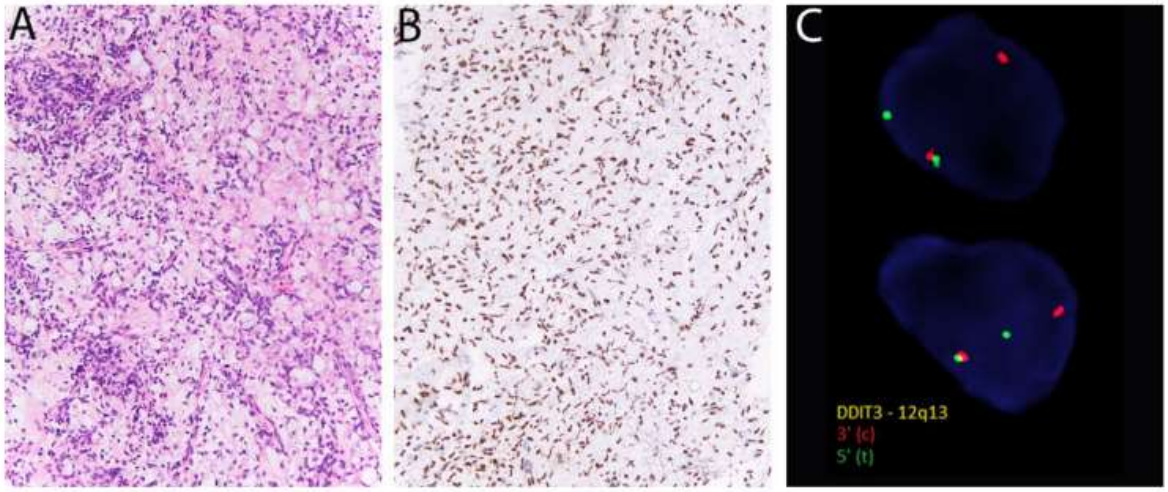
Sarcom sụn nhày ngoài xương (Extraskeletal Myxoid Chondrosarcoma-EMC)

Các nghiên cứu di truyền tế bào đã thấy sự hiện diện của t(9;22)(q22;q12) trong khoảng 70% các EMC. Sự chuyển đoạn này dẫn đến sự hợp nhất gen EWS trên NST 22 với gen CHN (NR4A3, còn được gọi là TEC hoặc NOR1), trên NST 9. Gần đây, còn phát hiện thấy gen TAF2N, TCF12 và TFG trên NST17 cũng hợp nhất với CHN là kết quả của t(9;17)(q22;q11). Những hợp nhất gen này không gặp trong S. sụn nhày của xương đã chứng minh rằng đây là hai thực thể riêng biệt. Các phân tích microarray cDNA của các mẫu EMC cho thấy biểu hiện đồng nhất của CHI3L1, mã hóa cho một glycoprotein chế tiết (YKL-40, glycoprotein sụn -39) có liên quan đến các tình trạng bệnh lý khác nhau của sự thoái hóa chất đệm ngoại bào cũng như trong

ung thư [8,10]. Điều trị kháng tạo mạch là lựa chọn điều trị thay thế có giá trị đặc biệt ở các EMC có chuyển vị gen EWSR1-NR4A3. Hoạt động chống u của sunitinib trong EMC được báo cáo năm 2012 bởi Stacchiotti trong 2 bệnh nhân (BN) có bệnh di căn, sau đó trong 10 BN khác (liều 37,5mg/ngày sunitinib ở bệnh di căn tiến triển): 6/10 đáp ứng 1 phần đều có chuyển vị gen EWSR1-NR4A3; 2/10 BN bệnh tiển triển có chuyển vị TAF15-NR4A3. Thuốc kháng mạch pazopanib cũng thấy kết quả tương tự trong EMC giai đoạn muộn. Sống thêm không tiến triển của nhóm chuyển vị gen EWSR1-NR4A3 tốt hơn nhóm chuyển vị TAF15-NR4A3. Chuyển vị TAF15-NR4A3 là dưới nhóm ác tính hơn và không nhạy với điều trị ức chế tạo mạch [5].

Sarcoma mỡ nhày/tế bào tròn (Myxoid/round cell liposarcoma- LPS nhày/TB tròn)

Typ mô học này chiếm 50% các sarcoma mỡ, thường ở đùi. LPS nhày gồm các nguyên bào mỡ 1 hoặc nhiều hốc lẫn trong mô đệm dạng nhày với nhiều mạch máu dạng mao mạch phân nhánh. LPS tế bào tròn giàu tế bào hơn, độ mô học cao hơn. U có thể được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ rộng kèm hoặc không kèm xạ trị. Khoảng 30% bệnh nhân có di căn xa. Hầu hết các LPS nhày/ tế bào tròn có chuyển đoạn NST đặc hiệu t(12;16)(q13;p11), dẫn đến sự sắp xếp lại các gen CHOP và FUS và hợp nhất gen FUS-DDIT3. Khi khó chẩn đoán, FISH sử dụng cặp mồi DDIT3 hoặc FUS break-apart giúp phân biệt với các u dễ nhầm lẫn trên mô học [8]. Gần đây, HMMD với DDIT3 (DNA Damage-Inducible Transcript 3) đã là dấu ấn thay thế hữu ích cho test phân tử. Scapa đã thấy DDIT3 dương tính 46/46 S. mỡ nhày trong khi bộc lộ yếu và giới hạn trong các u khác. Tuy nhiên, DDIT3 cũng dương tính trong 15% S. mỡ mất biệt hóa, 25% u xơ đơn độc (khả năng do 3 gen DDIT3, MDM2 và STAT6 gần nhau trên NST12). Hơn nữa các nghiên cứu chủ yếu so sánh trong nhóm các u có mô đệm nhày và/hoặc biệt hóa mỡ hơn những u có hình thái tế bào tròn nên cần các nghiên cứu tiếp theo để khẳng định độ đặc hiệu của bộc lộ DDIT3 trong các u giống với S. mỡ tế bào tròn [1].



Hình 3: S. mỡ nhày (A) Nhuộm H&E x 100. (B) Nhuộm nhân dương tính lan tỏa với DDIT3 (x100). (C) Trên FISH có tái sắp xếp DDIT3

Sarcoma xơ dạng nhày độ thấp (Low-grade fibromyxoid sarcoma -LGFMS)

LGFMS thường ở mô mềm sâu và có hình thái mô học hiền lành. Sự chuyển đoạn t(7;16)(q33;p11) dường như đặc trưng cho LGFMS và dẫn đến gen hợp nhất FUS-CREB3L2. Điều thú vị là hầu hết các điểm gãy đều nằm trong exon 6, intron 6 hoặc exon 7 của gen FUS và trong exon 5 của gen CREB3L2; những điểm gãy NST trong các sacôm liên quan đến chuyển đoạn khác thường được định vị trong các intron. Trong nhiều LGFMS, các đoạn gen FUS và CREB3L2 có điểm gãy trong exon có thể được hợp nhất trực tiếp mà không cần xen kẽ các intron. Do đó, PCR dựa trên DNA để phát hiện gen hợp nhất FUS-CREB3L2 cũng có thể áp dụng được cả với các mẫu bệnh phẩm cố định bằng formalin, đúc trong parafin (FFPE), mặc dù độ dài của axit nucleic được chiết xuất có giới hạn. FISH có thể phát hiện các gen hợp nhất liên quan đến khối u trên mẫu đúc parafin. FISH có một số lợi thế so với PCR: có thể loại trừ khả năng nhiễm ngoại lai khi sử dụng FISH trên lát cắt mô và có thể phát hiện bất kỳ biến thể tái sắp xếp FUS bao gồm FUS-CREB2L2 với điểm gãy khác nhau và FUS-CREB3L1 [8]. MUC4 là 1 glycoprotein xuyên màng bình thường bộc lộ trong nhiều loại tế bào. Năm 2011, hồ sơ biểu hiện gen đã thấy MUC4 bị mất điều hòa trong LGFMS. LGFMS có đặc điểm phân tử và hình thái tương tự S xơ dạng biểu mô xơ cứng (SEF) trong khi 1 vài u khác có hình thái giống 2 u trên. Cả 2 u đều có tế bào nhuộm bào tương dương tính mạnh lan tỏa với MUC4, trong khi rất hiếm gặp ở các S. dễ chẩn đoán nhầm khác. Tuy nhiên, nhuộm dương tính có thể gặp trong S. bao hoạt dịch (2 pha), S. cơ vân hốc (80%) nhưng hiếm ở S. cơ vân khác [1].

2.2. Các gen hợp nhất liên quan đến các gen mã hóa gen thụ thể tyrosine kinase (RTKs)

S. xơ trẻ em và tân sản tế bào thoi tái sắp xếp NTRK (NTRK-Rearranged Spindle Cell Neoplasms)

Kết hợp gen NTRK1, NTRK2 hoặc NTRK3 - mã hóa receptor kinases TrkA, TrkB and TrkC, hậu quả của chuyển đoạn t(12;15)(p13;q25) gặp trong rất nhiều các tân sản: S. xơ trẻ em (IFS), tân sản tế bào thoi tái sắp xếp NTRK. S. xơ trẻ em là tân sản nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ tiềm năng ác tính trung gian, gặp ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ em vị thành niên, có hợp nhất gen đặc trưng ETV6-NTRK3 với hình thái mô học điển hình là các bó tế bào thoi mật độ cao đan chéo nhau dạng xương cá. Tân sản tế bào thoi tái sắp xếp NTRK có hình thái mô học đa dạng hơn, có 1 tỷ lệ nhỏ giống bệnh u xơ mỡ và xâm nhập lan toả mô mỡ dưới da; còn đa số u có mẫu dạng đặc hơn với các tế bào thoi đồng dạng, sự kính hóa đặc trưng của sợi keo trong mô đệm và quanh mạch. Đồng bộc lộ S-100 và CD34 là manh mối chẩn đoán. Gần đây, HMMD sử dụng kháng thể đơn dòng kháng 3 protein Trk (Pan- Trk) được giới thiệu là dấu ấn tiềm năng thay thế cho kỹ thuật phân tử. Tuy nhiên, dù Pan-Trk thường dương tính bào tương và/hoặc nhân tế bào u có tái sắp xếp gen NTRK, nhưng nó cũng nhuộm như vậy trong những u có hình thái tương tự khác. Vì độ đặc hiệu thấp của dấu ấn Pan-Trk nên test phân tử vẫn được yêu cầu để khẳng định chẩn đoán. Hiện nay, các bệnh nhân có tái sắp xếp NTRK có thể được lợi từ điều trị đích với thuốc ức chế NTRK (Larotrectinib và Entrectinib là thuốc ức chế pan-TRK đã được phê duyệt bởi FDA cho các u đặc giai đoạn muộn có hợp nhất gen NTRK, đặc biệt đáp ứng với cả những u di căn não). Vì vậy, chẩn đoán chính xác những u này có

vai trò quan trọng. Do có nhiều kỹ thuật để sàng lọc hợp nhất gen NTRK: HMMD, FISH, NGS, nên The European Society of Medical Oncology (ESMO) đã hướng dẫn sàng lọc gen NTRK trong các trường hợp đặc biệt: Nếu loại mô học được biết thường có kết hợp gen này thì nên lựa chọn FISH, RT-PCR hoặc RNA-NGS. Nếu loại mô học được biết thường không có kết hợp gen này thì sàng lọc bằng HMMD, nếu dương tính thì khẳng định bằng NGS hoặc nếu NGS sẵn thì dùng NGS [1,5,6].

ALK trong U nguyên bào xơ cơ viêm (Inflammatory Myofibroblastic Tumor – IMT)

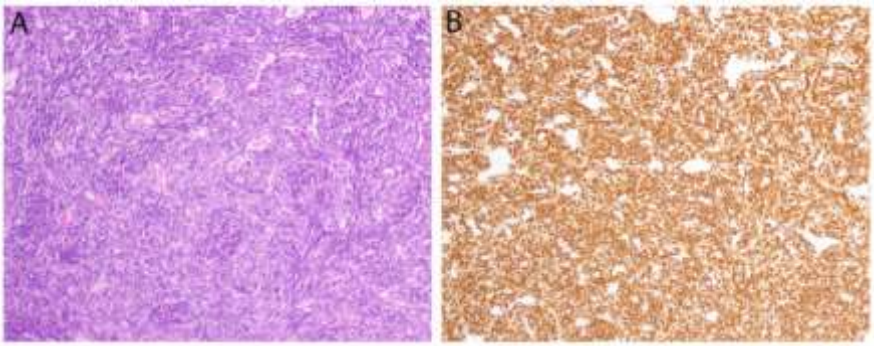
Gen ALK (The anaplastic lymphoma kinase gene - ALK), mã hóa ALK, được nằm trên NST 2p23 và sự tái sắp xếp gen này gặp 50–60% IMT. Đây là 1 u nhóm trung gian hiếm di căn, gồm các tế bào thoi dạng nguyên bào xơ/ xơ cơ, xen lẫn cùng các tế bào viêm. Tái sắp xếp ALK trong IMT dẫn đến hợp nhất gen với 1 loạt các thành viên 5’ tiềm năng, có điểm chung là khả năng đồng hóa, mang phần ALK của protein hợp nhất và hoạt hóa dòng thác tín hiệu. HMMD với ALK dương tính trong 50% các IMT. Nhuộm bào tương thường gặp nhất, tuy nhiên mẫu nhuộm thay đổi có thể gặp, liên quan cùng hợp nhất gen đặc hiệu của nó: nhuộm bào tương dạng hạt (CLTC-ALK), nhuộm màng nhân (RANBP2-ALK) hoặc quanh nhân (RRBP1-ALK). Đặc trưng của nhuộm màng nhân và quanh nhân gặp trong biến thể IMT ác tính với tên gọi IMT dạng biểu mô. Nhuộm ALK cũng giúp chẩn đoán các u trung mô khác mà có sự tái sắp xếp gen ALK: U mô bào xơ dạng biểu mô, u tế bào hạt không thuộc thần kinh, quá sản nguyên bào xơ giả sarcoma của bàng quang, u mô bào dương tính với ALK và 1 nhóm nhỏ u cơ trơn dạ dày ruột. Một nhóm nhỏ IMT không có sự tái sắp xếp gen ALK thay vào đó là sự kết hợp gen ROS1 và dương tính với ROS1 khi nhuộm HMMD. Giống như trong UTBM tuyến phổi, điều trị đích với Crizotinib đáp ứng trong IMT. (Crizotinib - ức chế ALK, MET, RON và ROS-1; ceritinib – thế hệ 2, lorlatinib – thế hệ 3). Đột biến ALK có thể sàng lọc bằng HMMD nhưng phải được khẳng định bởi FISH. ALK dương tính trong bào tương ở 50% IMT có sự sắp xếp lại gen ALK. Do đó, việc phát hiện sự sắp xếp lại ALK bằng FISH là một công cụ bổ sung hữu ích để chẩn đoán IMT. Bộc lộ ALK dường như không ảnh hưởng đến tiên lượng IMT nhưng hiệu quả thuốc ức chế ALK trong điều trị đã được khẳng định [1,3,5,8].

2.3. Các gen hợp nhất liên quan đến các gen tái cấu trúc chất nhiễm sắc

SS18-SSX trong S. bao hoạt dịch (Synovial Sarcoma - SS)

Sarcoma hoạt dịch thường phát sinh trong mô mềm sâu, gần khớp, ở chi của bệnh nhân trẻ. Hầu hết SS được đặc trưng bởi t(X;18)(p11.2;q11.2), dẫn đến sự hợp nhất giữa gen SS18 (SYT) trên nhiễm sắc thể 18 và một trong các gen SSX trên nhiễm sắc thể X, tạo ra các gen khảm SS18-SSX1, SS18-SSX2 hoặc SS18-SSX4. Có hai biến thể mô học và di truyền phổ biến của SS: biến thể đơn pha hình thoi thường mang chuyển đoạn SS18-SSX2 và biến thể hai pha chứa sự chuyển đoạn SS18-SSX1 hoặc SS18-SSX2 [10]. Karyotype rất hữu ích khi nó dương tính, nhưng kết quả âm tính có thể phản ánh sự thất bại của các tế bào u phân chia đầy đủ trong môi trường nuôi cấy hoặc các cơ chế khác tạo ra âm tính giả; Không thể phân biệt được 2 vị trí chuyển đoạn bằng phương pháp di truyền tế bào truyền thống. FISH sử dụng đầu dò tách rời SS18 rất hữu ích để chứng minh t(X;18), nhưng nó không thể phân biệt gen đối tác cụ thể nào có liên quan (mà SS18-SSX2 tiên lượng tốt hơn). RNA từ

mô đông lạnh hoặc mô đúc parafin đều phù hợp cho RT-PCR để phát hiện và phân biệt hai biến thể chuyển đoạn phổ biến [8]. Từ quan điểm cơ học, sự chuyển đoạn tạo ra một gen khảm mã hóa protein hợp nhất để chuyển hướng chức năng của yếu tố phiên mã của SS18. Các mục tiêu tiếp theo có liên quan bao gồm cyclin D1 giúp thúc đẩy tiến trình chu kỳ tế bào. TLE1 mã hóa chất đồng ức chế phiên mã được biểu hiện quá mức trong sarcoma hoạt dịch. TLE1 cũng là một dấu ấn sinh học để phân biệt SS với các khối u ác tính mô mềm khác trên HMMD [1,8]. Gần đây, kháng thể hợp nhất gen đặc hiệu (clone E9X9V) ghi nhận vùng nối protein hợp nhất SS18-SSX cho thấy độ nhạy cao 95% và đặc hiệu 100% với SS (nhuộm nhân dương tính mạnh, lan tỏa). 1 kháng thể thứ 2 kháng lại vùng C-terminus còn bảo tồn của protein SSX1, SSX2 and SSX4 (clone E5A2C), đại diện cho cả 3 thành viên kết hợp gen cho thấy độ nhạy 100%. Những kết quả này đã được chứng thực bởi các nhóm nghiên cứu khác. Vì vậy hiện nay, nhuộm HMMD hỗn hợp SS18-SSX và SSX C-terminus có thể thay thế tests phân tử [5,9].



Hình 4: SS 2 pha nhuộm nhân dương tính mạnh lan tỏa cả 2 thành phần với kháng thể SS18-SSX

2.4. Gen hợp nhất liên quan đến yếu tố tăng trưởng

Sarcom xơ bì lồi (Dermatofibrosarcoma Protuberans -DFSP)

DFSP là một khối u da hiếm gặp có độ ác tính thấp, thường tái phát tại chỗ, hiếm di căn xa. Trong loại u này có t(17;22) (q11;q13.1) hoặc nhiễm sắc thể vòng dư thừa (supernumerary ring chromosome) có nguồn gốc từ t(17;22), dẫn đến sự hợp nhất của gen COL1A1 trên NST17 với gen PDGFB trên NST22. Do điểm hợp nhất có tính đặc hiệu cao đối với PDGFB nhưng lại trải rộng trên hầu hết toàn bộ locus của COLlAl, nên vai trò của gen COL1A1 có thể chỉ đơn giản là điều chỉnh tăng cường biểu hiện của PDGFR, hoạt động như một yếu tố tăng trưởng tự động hoặc cận tiết. Imatinib mesylate (gleevec®) là chất ức chế tyrosine kinase, trong đó có PDGFR, cho thấy đáp ứng rõ rệt ở người lớn trong điều trị. Việc sử dụng các chất ức chế PDGFR khác như sunitinib và sorafenib đang được thử nghiệm ở những bệnh nhân DFSP di căn [8,10]. Gần đây, gen hợp nhất tương tự COL1A1- PDGFB cũng được tìm thấy trong u nguyên bào sợi tế bào khổng lồ [10].

2.5. Các hợp nhất gen khác

Sarcoma cơ vân hốc (Alveolar Sarcoma Rhabdomyosarcoma - ARMS)

ARMS là loại sarcoma mô mềm phổ biến nhất ở trẻ em và thanh niên, thường biểu hiện dưới dạng khối trong cơ, ở chi, xoang cạnh

mũi hoặc sau phúc mạc. Về mặt mô học, u có sự biệt hóa cơ vân với biểu hiện đồng thời của vimentin, actin đặc hiệu cơ, desmin, myogenin và myoDl. PAX3 và PAX7 là các yếu tố phiên mã khởi đầu quá trình hình thành cơ trong tế bào gốc cơ và sự hợp nhất bất thường giữa miền gắn kết DNA của chúng với miền kích hoạt giao dịch của FOXO1A tạo ra yếu tố phiên mã mạnh mẽ giúp kích thích quá trình tạo cơ và sự chống lại chết theo chương trình. Tiên lượng của ARMS kém so với dưới typ phôi nên cần phân biệt hai dưới typ này. 70% ARMS chứa sự chuyển đoạn t(2;13)(q35:q14), kết hợp đầu 5' của PAX3 với đầu 3' của gen FOXO1A. Thêm 10% ARMS có liên quan đến sự hợp nhất PAX7 với gen FOXO1A do t(1;13)(p36;q14). 20% ARMS còn lại không có các gen hợp nhất này có thể được phát hiện bằng RT-PCR thông thường (gồm các u có biểu hiện rất thấp của gen hợp nhất/một biến thể hợp nhất hiếm/hoặc âm tính thực sự). FISH sử dụng đầu dò phân tách FOXO1 xác định sự sắp xếp lại của gen FOXO1A rất hữu ích để chẩn đoán. Phân tích kiểu nhân thường cho thấy t(2;13) (q35;q14) PAX3-F0X01A hoặc t(1;13)(p36;q14) PAX7-F0X01A. Loại thứ hai ít phổ biến hơn nhưng có tiên lượng tốt hơn. ARMS có xu hướng tiên lượng xấu, đặc biệt là khi bệnh lan tràn, do đó xét nghiệm di truyền có thể không phù hợp ở bệnh nhân giai đoạn IV và hữu ích nhất khi các đặc điểm mô học không điển hình. Gần đây, HMMD đã được sử dụng để phát hiện sự kết hợp gen PAX3/7-FOXO1, sử dụng kháng thể trực tiếp kháng lại 1 epitop tại vùng nối của PAX3/7 - FOXO1 và là duy nhất với protein kết hợp này (độ nhạy 91%, đặc hiệu 100%). Đáng chú ý, nhuộm dương tính lan tỏa hơn được quan sát trong PAX3-FOXO1, nhuộm ổ trong các PAX7-FOXO1. Phản ứng chéo với kháng thể PAX5 và PAX3 đã được báo cáo [1,8].

TFE3 trong S. phần mềm hốc (Alveolar Soft Part Sarcoma -ASPS), PEComa, and Epithelioid Hemangioendothelioma

Transcription Factor E3 (TFE3) 1 thành viên của gia đình yếu tố sao chép MiT/TFE và liên quan đến bệnh học của 1 vài sarcoma có tái sắp xếp gen TFE3 (ASPS, PEComa và Epithelioid Hemangioendothelioma**).** Hợp nhất TFE3 đã được xác nhận dưới dạng ASPSCR1-TFE3 do chuyển đoạn t(X;17).

Sarcoma phần mềm hốc (Alveolar Soft-Part Sarcoma -ASPS)

ASPS là một u mô mềm ác tính, hiếm gặp, chủ yếu ở thanh thiếu niên và thanh niên, thường ở các chi. Di căn phổi thường được phát hiện khi đến khám, mặc dù u phát triển tương đối chậm. Tiên lượng ASPS thường xấu. Các nghiên cứu di truyền tế bào đã thấy sự chuyển đoạn không cân bằng, lặp lại der(17)t(X;17)(p11;q25) trong ASPS dẫn đến sự hợp nhất của ASPSCR1 (còn được gọi là ASPL) trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 17 với yếu tố phiên mã cho chất tăng cường chuỗi nặng globulin miễn dịch 3 (TFE3; nằm ở Xp11). Trong khi vùng telomere của nhiễm sắc thể 17 bị mất thì nhánh ngắn hợp nhất của nhiễm sắc thể X thường được nhân đôi. Việc phát hiện hợp nhất gen ASPL-TFE3 trong ASPS bằng FISH hoặc RT-PCR giúp chẩn đoán. Nhuộm HMMD với TFE3 là dấu ấn nhạy nhưng hiện nay mức độ nhuộm có thể yếu và khó đánh giá trong khi độ đặc hiệu không hoàn toàn [1,8].

Sarcoma có tái sắp xếp gen BCOR (Round cell sarcoma with* BCOR-CCNB3 *fusion)

Đây là 1 typ mới được giới thiệu trong phân loại của WHO 2020 gồm những u đặc điểm phân tử riêng biệt, nhưng có hình thái giống EWS nên trước đây còn được gọi là S. giống Ewing. U thường gặp ở trẻ em và trội ở

nam giới, gồm các tế bào tròn nhỏ hoặc bầu dục với mẫu lan tỏa và mạng lưới mạch máu nổi bật. Nhuộm HMMD với CCNB3 (Cyclin D3) cho thấy độ nhạy 100% và đặc hiệu 100% (dương tính nhân lan tỏa, cường độ mạnh) trong các u có kết hợp gen. Tuy nhiên, bộc lộ CCNB3 cũng gặp trong 1 số u tế bào tròn và thoi khác: U xơ đơn độc (15%), EWS (1/18TH), S. cơ vân (1/12 TH), S. xơ người lớn (1/11 TH). Nhuộm HMMD với BCOR (gen đồng kìm hãm BCL6) rất nhạy với S. tế bào tròn nhỏ có BCOR-CCNB3. Ngoài ra, dấu ấn này cũng dương tính trong nhóm các u cùng chia sẻ bộc lộ BCOR (BCOR- ITD) hoặc kết hợp gen khác: S. tế bào sáng của thận và u trung mô nhày nguyên thủy của trẻ em. Bộc lộ BCOR khá hiếm gặp trong các u khác trừ S. bao hoạt dịch (49%). Ngoài ra, nhóm của các u có sắp xếp lại của gen BCOR cũng thường dương tính với SATB2, Cyclin D1 và TLE1 [1,10].

Sarcoma có tái sắp xếp gen CIC (CIC-Rearranged Sarcoma)

CIC-Rearranged Sarcoma thường gặp ở thân mình và chi ở người lớn. Mô học rất giống với EWS. Điển hình tế bào u có nhân dạng túi hơn, đa hình nhẹ, hạt nhân nổi rõ, thường tạo mẫu thùy và hoại tử. 95% có hợp nhất gen CIC-DUX4, kết quả của t(4;19)(q35;q13) hoặc t(10;19)(q26;q13); 5% còn lại hợp nhất CIC với những gen khác (NUTM1, FOXO4, and LEUTX). 1 dấu hiệu thường gặp trong hồ sơ biểu hiện gen của các u này là sự mất điều hòa của WT1 và ETV4, vì vậy trở thành dấu ấn hỗ trợ chẩn đoán hữu ích, dương tính (95% và 90%). 85% u bộc lộ cả 2 dấu ấn. ETV4 bộc lộ lan tỏa đặc hiệu hơn WT1 và độ đặc hiệu của cùng bộc lộ 2 dấu ấn này là 96%. Vì DUX4 hiện diện là 1 gen đối tác trong hầu hết các trường hợp, HMMD với DUX4 là dấu ấn chẩn đoán lý tưởng hơn [1,10].

STAT6 trong U xơ đơn độc (Solitary Fibrous Tumor - SFT)

SFT là 1 tân sản nguyên bào xơ với diễn biến sinh học khác nhau có thể gặp ở rất nhiều vị trí. U gồm các tế bào thoi hoặc bầu dục và mạng lưới mạch máu nổi trội dạng sừng hươu. Năm 2013, SFT đã được phát hiện bởi hợp nhất gen NAB2-STAT6. Mặc dù vậy, chẩn đoán phân tử của SFT vẫn không được phổ biến vì gen NAB2-STAT6 được sinh ra bởi sự đảo ngược nhỏ cạnh tâm của 12q13 và không thể phát hiện bởi FISH, trong khi điểm gãy rất đa dạng cũng làm PCR gặp khó khăn. Sau đó 1 vài NC đã thấy được sự hữu ích của nhuộm HMMD với STAT6 như 1 dấu ấn thay thế và được chấp nhận rộng rãi vì độ nhạy và đặc hiệu cao. Tuy nhiên, 1 tỷ lệ nhỏ của S. mỡ kém biệt hóa có thể bộc lộ STAT6 vì gen STAT6 có thể cùng khuếch đại với những gen lân cận MDM2 và CDK4 [7,8].

2.6. Sarcoma với các đột biến gây ung thư đặc hiệu

C-kit/PDGFRA trong Umô đệm đường tiêu hóa (GIST)

GIST là khối u trung mô phổ biến nhất ở đường tiêu hóa. Kích hoạt đột biến gen c-kit, mã hóa thụ thể tyrosine kina cho thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tế bào gốc tiểu cầu, được tìm thấy trong 75-80% trường hợp và PDGFRA được tìm thấy trong số 5-10%, còn lại là thiếu hụt hoạt động của SDH. Protein c-kit bao gồm một miền ngoại bào dài, một đoạn xuyên màng và một phần nội bào. Trong mọi trường hợp, các thụ thể bị đột biến truyền tín hiệu tăng trưởng theo cách độc lập với phối tử, gây ra mất điều hòa sự tăng sinh tế bào. Đột biến thường xảy ra trong đoạn DNA mã hóa phần nội bào - exon 11, nhưng cũng có thể xảy ra ở exon 9 và hiếm khi xảy ra ở exon 13 và 1. Đột biến trong c-kit và PDGFRA loại trừ lẫn nhau. Việc phát hiện biểu hiện quá mức hoặc

đột biến của KIT/PDGFRA đã trở thành công cụ chẩn đoán GIST. Nhắm mục tiêu tyrosine kinase đang kích hoạt bằng các loại thuốc như imatinib mesylate (Glivec), đã được sử dụng thành công để điều trị cho bệnh nhân mắc GIST di căn có các đột biến được mô tả ở trên. Đột biến điểm D816V trong c-kit exon 17 là nguyên nhân gây ra tình trạng kháng các thuốc điều trị nhắm mục tiêu như imatinib mesylate. Việc phát hiện GIST chủ yếu phụ thuộc vào con đường dấu hiệu KIT or PDGFRA receptor tyrosine kinase không chỉ giúp chẩn đoán mà còn có giá trị điều trị đích, đặc biệt bệnh ở giai đoạn muộn. Đã có tới 4 dòng đích đặc hiệu KIT/PDGFRA tyrosine kinase receptors (imatinib, sunitinib, regorafenib, và ripretinib/avapritinib). Sử dụng kỹ thuật phân tử trong GIST không chỉ xác định đích điều trị mà còn biết cơ chế kháng thuốc nguyên phát, thứ phát có tác động đến điều trị. GIST hoang dã và GIST có đột biến KIT exon 9 hoặc đột biến PDGFRA exon 18 D842V, có liên quan đến tình trạng kháng thuốc tiên phát chống lại imatinib. Trong trường hợp đột biến KIT exon 9, cần gấp đôi liều imatinib chuẩn để đạt được tỷ lệ đáp ứng chấp nhận được. Tình trạng kháng thứ phát với imatinib chủ yếu là do sự phát triển các đột biến mới ở KIT exon 13, 14, 17 hoặc 18 khi điều trị bằng imatinib. Chuyển sang một chất ức chế tyrosine kinase khác nhắm vào KIT/PDGFRA như đã nêu ở trên là chiến lược tốt nhất để khắc phục tình trạng kháng thuốc thứ phát [2,3,5].

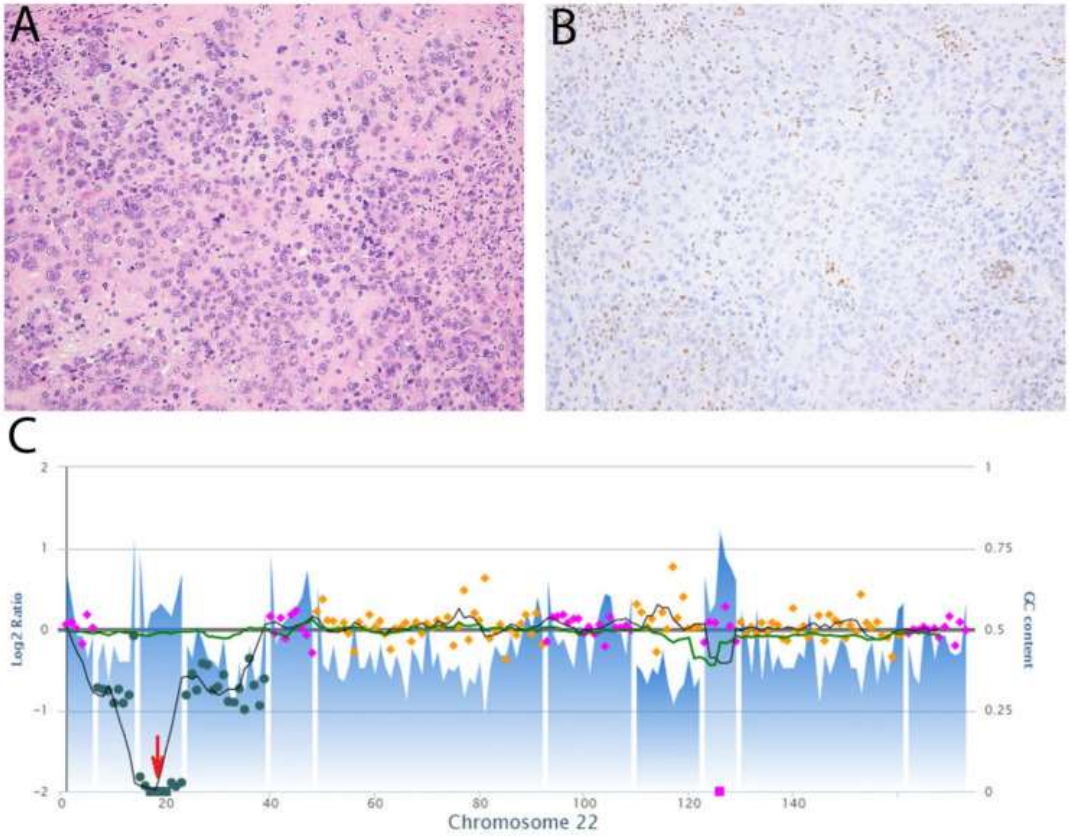
DOG1 – (Discovered on GIST-1) hay ANO1 là 1 kênh clorid hoạt hóa canxi được đặt tên vì biểu hiện của nó trong GIST được phát hiện qua hồ sơ biểu hiện gen. DOG1 bộc lộ trong 95% GIST. Giống KIT, DOG1 bộc lộ trong tế bào kẽ Cajal bình thường, vì vậy khi đánh giá phải cẩn thận khi tế bào bị treo trong các u khác như u cơ trơn. DOG1 đặc biệt hữu ích vì nó dương tính >50% các GIST âm tính với KIT (chiếm 5% GIST). Phần lớn GIST âm tính với KIT mang đột biến PDGFRA và có thể được phát hiện đặc hiệu bởi nhuộm HMMD với PDGFRA. Cả GIST đột biến KIT và PDGFRA đều liên quan đáp ứng điều trị imatinib, mà đột biến KIT exon 11 là nhạy nhất [1].

Thiếu hụt SDH trong GIST

Succinate dehydrogenase (SDH) là 1 phức hợp men nằm trên màng trong của ty thể đóng vai trò cả chu kỳ acid 3 vòng - the tricyclic acid (TCA) cycle và phốt pho hóa oxy hóa, gồm 4 tiểu đơn vị SDHA, SDHB, SDHC and SDHD và là đích trong 1 nhóm của GIST thiếu hụt SDH. Nhìn chung, GIST thiếu hụt SDH là hiếm, chỉ gặp ở dạ dày và chiếm 10% ở đây nhưng lại chiếm phần lớn của GIST ở trẻ em. Ngược với các GIST khác nó thường có mẫu nhiều nốt/ dạng đám rối, các ổ xâm nhập bạch mạch và di căn hạch. Mặc dù thiếu đột biến KIT và PDFRGA, GIST thiếu hụt SDH vẫn thường dương tính với cả KIT và DOG1. Hơn nữa nhuộm HMMD với SDHB có thể sử dụng như 1 cách chắc chắn hơn xác nhận những u thiếu hụt SDH vì chúng luôn mất bộc lộ SDHB ở bào tương tế bào u kể cả những trường hợp có những biến đổi di truyền hoặc di truyền ngoại gen. Trong những u mất bộc lộ SDHB, nhuộm HMMD cho SDHA có thể được thực hiện như bước 2 để nhận thức rõ hơn những u chứa đột biến SDHA (chiếm 35%). Hầu hết GIST thiếu hụt SDH có đột biến dòng mầm, một trong số đó liên quan hội chứng Carney-Stratakis (liên quan GIST và U phó hạch) hoặc Carney triad (GIST, paraganglioma, and pulmonary chondroma). Vì vậy những dấu ấn này cũng giúp sàng lọc trước khi cần làm xét nghiệm di truyền [1].

SWI/SNF: SMARCB1 (INI1) và SMARCA4 (BRG1) trong S. dạng biểu mô (ES) và U dạng vân ác tính (Malignant Rhabdoid Tumors – MRT)

INI1 được mã hóa bởi SMARCB1 và có chức năng như một gen ức chế khối u. Nó là một thành viên của phức hợp tái cấu trúc nhiễm sắc thể SWI-SNF, ức chế sự biểu hiện của cyclin D1 – 1 chất thúc đẩy sự phát triển của chu kỳ tế bào, vì vậy nó đóng vai trò như một chất ức chế u. Đột biến mất INI1 dẫn đến sự phát triển tế bào không kiểm soát và sinh u. Ngoài ra bất hoạt của INI1 dẫn đến hoạt động quá mức của phức hợp ức chế PRC2, kích thích quá trình methyl hóa histone, tăng sinh tế bào và làm im lặng các gen chịu trách nhiệm về sự biệt hóa. Mất bộc lộ INI1 của nhân tế bào u trên hóa mô miễn dịch tương quan tốt với đột biến hoặc xóa locus INI-1/hSNF5/SMARCB1/BAF47 và là dấu hiệu chẩn đoán có giá trị cho MRT. Tuy nhiên, gần đây, sự mất bộc lộ protein INI1 đã được báo cáo ở các sarcoma dạng biểu mô (là những sarcoma có độ ác tính cao không rõ nguồn gốc, mặc dù tần suất xóa gen thấp) và 1 số u dạng biểu mô khác [1,5]. Methyltransferase EZH2 là một tiểu đơn vị của PRC2 và sự ức chế EZH2 cho thấy sự thoái triển của các u dạng vân ác tính. Tazemetostat thuốc ức chế EZH2 đã được chấp thuận của Mỹ để điều trị ES di căn giai đoạn muộn không cắt bỏ hoàn toàn, có thể kết hợp cùng hóa chất [5].



Hình 5: S. dạng biểu mô. Tế bào u dạng biểu mô mất bộc lộ INI1 trong khi các tế bào không u vẫn bộc lộ. Mất 2 copy của gen SMARCB1 (mũi tên đỏ)

2.7. PRKAR1A trong Malignant Melanotic Nerve Sheath Tumor (MMNST) và 1 số u khác

MMNST là S. hiếm thường ở người lớn và liên quan những dây thần kinh tự động hoặc dây tủy. Mô học gồm các tế bào schwann dạng biểu mô hoặc hình thoi có biệt hóa tế bào hắc tố vì vậy tên gọi cũ U tế bào schwann hắc tố (melanotic schwannoma). U thường có nhiều sắc tố và 40% có vôi hóa dạng thể cát. Về di truyền, phần lớn u được đặc trưng bởi bất hoạt của gen PRKAR1A (dòng xôma/ dòng mầm), 1 gen ức chế u trên NST17 (17q22-24) và 1 dưới nhóm liên quan phức hợp Carney (CNC). Nhuộm HMMD với PRKAR1A rất hữu ích trong chẩn đoán, đặc biệt khi phân biệt với melanoma vì MMNST thường mất bộc lộ. Những u trung mô khác liên quan cùng CNC cũng có thể mất bộc lộ PRKAR1A (u nhày và u nhày mạch bề mặt) [1].

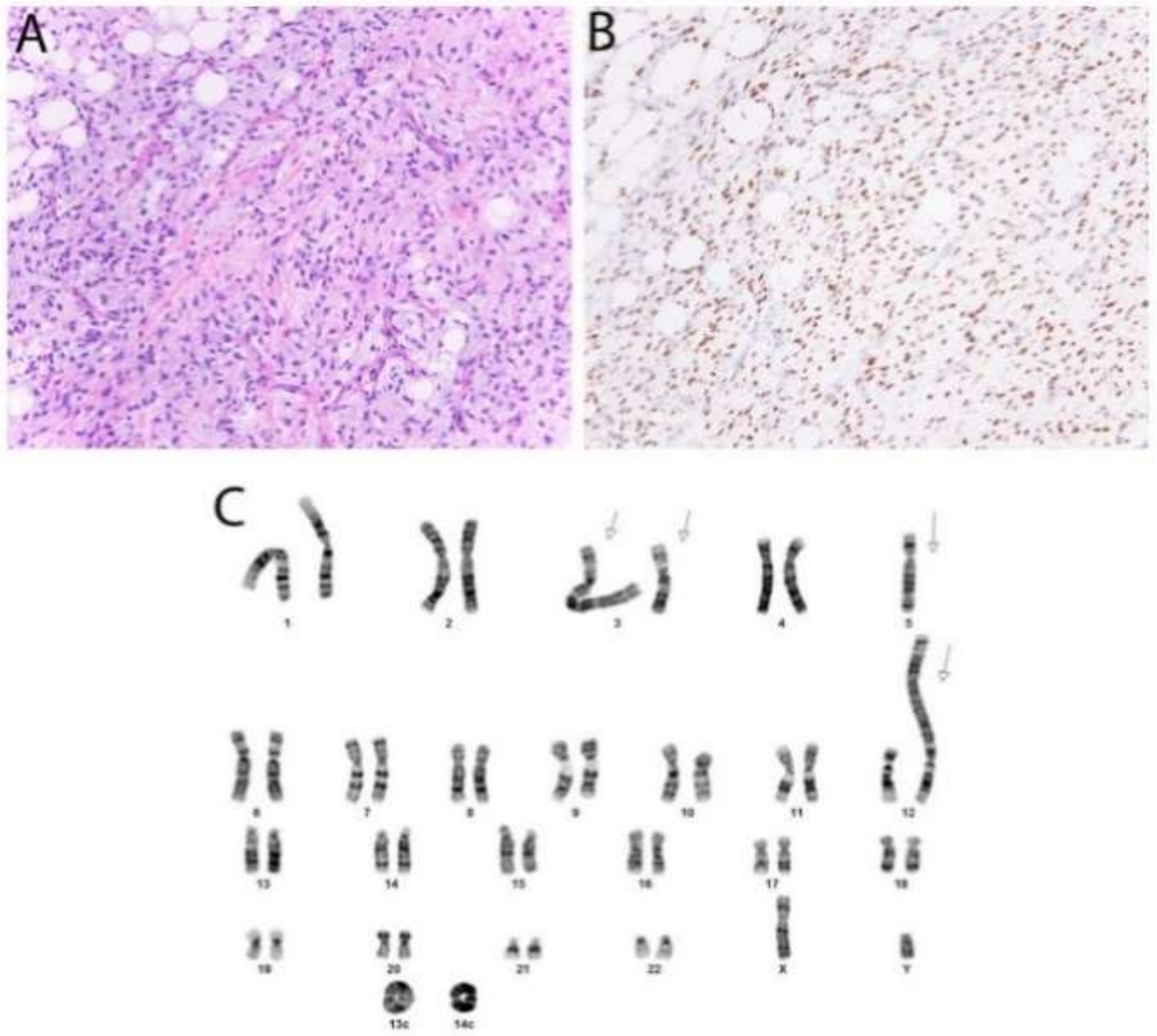
III. SARCOMA CÓ THAY ĐỔI DI TRUYỀN ĐƠN GIẢN (KHUẾCH ĐẠI GEN SINH U)

Về nguyên tắc, sự khuếch đại gen không đặc hiệu cho u, nhưng một số sarcoma được đặc trưng bởi sự khuếch đại có khả năng lặp lại cao, như u mỡ không điển hình/sarcoma mỡ biệt hóa tốt/sarcoma mỡ mất biệt hóa (WD- và DD-LPS) đều có khuếch đại của CDK4 và MDM2. Mặc dù hầu hết các u trên đều có sự khuếch đại CDK4 và MDM2 và do đó có thể được sử dụng để tìm nguồn gốc tạo mỡ ở các vùng mất biệt hóa của S. mỡ mất biệt hóa, nhưng không có nghĩa là đặc hiệu u, bởi sự khuếch đại tương tự cũng gặp trong S. xương hoặc S. sụn. Tuy nhiên trong bối cảnh cụ thể, dấu hiệu di truyền này khá có ích để chẩn đoán [3,7].

3.1. MDM2 và CDK4 trong u mỡ không điển hình/S. mỡ biệt hóa và mất biệt hóa (Atypical Lipomatous Tumor/Well Differentiated Liposarcoma and Dedifferentiated Liposarcoma – WD/ DD-LPS)

Đây là các dưới typ thường gặp nhất của S. mỡ, hầu hết gặp ở chi và sau phúc mạc. Về di truyền được đặc trưng bởi sự khuếch đại của 1 vùng trên NST12 (12q13-15) và được thể hiện trên karyotype là NST khổng lồ, dạng nhẫn. Nơi khuếch đại bao gồm MDM2, CDK4 và ít gặp hơn là HMGA2. Vì vậy FISH với cặp mồi MDM2 giúp khẳng định chẩn đoán. Hiện nay, nhuộm HMMD với MDM2 cũng như CDK4 và HMGA2 thường được sử dụng và cho thấy dương tính với nhân tế bào trong hầu hết các u này. Tuy nhiên, kháng thể này không đặc hiệu hoàn toàn vì nhuộm dương tính có thể gặp trong U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST) và S. xơ nhày (myxofibrosarcoma). Ngoài ra, các tế bào không u như mô bào có thể nhuộm dương tính và có thể gây nhầm lẫn khi chẩn đoán. Khuếch đại MDM2, CDK4 cũng gặp thường xuyên trong S. màng trong mạch (intimal sarcoma) và S. xương trung tâm/cận vỏ độ thấp [1,7]. Trong thực tế, khuếch đại MDM2 là dấu hiệu giúp chẩn đoán LPS biệt hóa và mất biệt hóa và là đích điều trị tiềm năng. Hoạt hóa con đường P53 và hậu quả làm giảm quá sản tế bào u trong LPS có khuếch đại MDM2 cùng với thuốc RG7112-1 - phân tử nhỏ của MDM2-antagonist; SAR405838 - novel human double minute 2 (HDM2) antagonist. Hiện nay giá trị điều trị của 2 thuốc này ức chế MDM2 và HDM2 trong LPS biệt hóa và mất biệt hóa vẫn chưa rõ. Vì 90% WD/ DD-LPS có khuếch đại CDK4 do đó cũng là 1 đích tiềm năng cho điều trị. Palbociclib ức chế CDK4/6 được khuyến cáo điều trị LPS biệt hóa/mất biệt hóa ở sau phúc mạc theo hướng dẫn của

Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia (NCCN) [3,7].



Hình 6: LPS mất biệt hóa nhuộm nhân dương tính với CDK4. Kiểu nhân: NST khổng lồ (mũi tên) và dạng nhẫn

IV. SARCOMAS CÓ THAY ĐỔI DI TRUYỀN PHỨC TẠP, KHÔNG ĐẶC HIỆU

Các u trong nhóm này chiếm khoảng 50% các SMM và được đặc trưng bởi hình thái tế bào thoi/đa hình, bao gồm S. đa hình không biệt hóa, S. mỡ đa hình, S. cơ trơn, S. cơ vân đa hình, u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính ... Các điểm gãy NST trong các khối u này nằm rải rác khắp nơi, không có bất kỳ điểm gãy hay mất nào lặp lại ở bất kỳ dưới typ mô học nào.

4.1. Sarcoma đa hình không biệt hóa (Undiffrentiated pleomorphic sarcoma – UPS)

UPS là loại SMM thường gặp nhất ở người lớn, biểu hiện nhiều bất thường NST phức tạp, không đặc hiệu. Chúng thường biểu hiện các dấu hiệu của sự khuếch đại gen, bao gồm các chuỗi DNA được khuếch

đại từ 12q13→q15. Hơn nữa, khuếch đại MDM2, CDK4, SAS và HMGIC đã được phát hiện trong UPS. Cả hai gen MDM2 và CDK4 đều đóng vai trò chính trong quá trình tăng sinh tế bào (pha G1-S). Vì các protein HMG có thể liên kết với DNA và tham gia vào việc tổ chức chất nhiễm sắc trong quá trình phiên mã DNA nên chúng được gọi là các yếu tố phiên mã kiến trúc. Ezrin (villin2), một loại protein đóng vai trò trung gian giữa màng bào tương và actin khung tế bào, được coi là dấu ấn của sự tiến triển ung thư và đích tiềm năng trong điều trị ung thư. Nó đóng một vai trò quan trọng trong hình thái tế bào, kết dính, di chuyển và tổ chức hóa. Ezrin được biểu hiện quá mức ở nhiều khối u bao gồm cả UPS và sự biểu hiện quá mức này được cho là tương quan với tăng khả năng di căn và giảm khả năng sống sót [3,8].

4.2. Sarcoma mỡ đa hình (Pleomorphic Liposarcoma - PLPS)

PLPS là dưới typ ít gặp nhất của S. mỡ, chiếm dưới 5%, ở người cao tuổi (trung bình 55-65 tuổi), chủ yếu ở các mô mềm sâu của chi dưới (75%), đặc biệt là đùi. PLSP cho thấy số lượng NST cao và sự sắp xếp cấu trúc phức tạp. Việc xóa 13q14.2-q14.3, nhắm vào con đường RBI, được quan sát thấy ở khoảng 60% PLPS [3]. Mặc dù có sự giống nhau về hình thái, PLPS và LPS mất biệt hóa độ cao cho thấy sự mất cân bằng NST rõ rệt. Mức tăng 5p13-p15, 1p21, 1q21-q22 và 7q22 được quan sát thường xuyên hơn trong PLPS trong khi khuếch đại mức cao trong vùng NST 12q13-q21 được quan sát thấy trong LPS mất biệt hóa. MAD2, một gen liên quan đến đường truyền tín hiệu RBI được biểu hiện quá mức trong PLPS, LPS mất biệt hóa, có thể là mục tiêu điều trị [8].

4.3. Sarcoma cơ trơn (Leiomyosarcoma - LMS)

LMS chiếm 8–10% SMM ở người trưởng thành, thường cho thấy những thay đổi NST phức tạp, nhìn chung khác nhau giữa các u. Nhiều LMS biểu hiện sự mất cân bằng hoặc sai NST ở dạng tăng (NST1, 5, 6, 8, 15, 16, 17, 19, 20, 22, X), mất (NST1p, 2, 3, 4, 6q, 8, 9, 10p, 11p, 12q, 11q, 13, 16, 17p, 18 19, 22q) và các khuếch đại (NST1, 5, 8, 12, 13, 17, 19, 20). Một số tăng và giảm chất liệu NST được quan sát thường xuyên hơn và có xu hướng tương quan với kết quả điều trị kém, kích thước khối u lớn và di căn xa (ví dụ: mất 1p12-pter, 2p, 13q14-q21 - nhắm vào con đường Rb, 10q (nhắm vào PTEN) và 16q; mức tăng 17p, 8q và 5p14 pter). Kích hoạt con đường PI3K-AKT thông qua các cơ chế khác nhau (kích hoạt IGFR, vô hiệu hóa PTEN - chất điều hòa âm tính của PI3K-AKT) cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc phát triển và duy trì LMS. Việc kích hoạt này dẫn đến sự kích hoạt đồng thời của các tác nhân xuôi dòng như mTOR và các mục tiêu của nó (β-catenin, pS6, p4E-BP1, v.v.), cũng như ổn định MDM2. Các thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy các chất tương tự của rapamycin, chẳng hạn như chất ức chế mTOR everolimus (RAD001), có một số hiệu quả ở những bệnh nhân mắc LMS. Người ta cũng nhận ra rằng các LMS sau phúc mạc biệt hóa hơn có xu hướng ác tính hơn do sự khuếch đại/biểu hiện quá mức của myocardin - là một đồng yếu tố phiên mã của SRF điều hòa biệt hóa cơ trơn. Mất hoạt hóa của con đường myocardin dẫn đến giảm đáng kể sự biệt hóa cơ trơn, sự tăng sinh tế bào và sự di chuyển của tế bào và có liên quan đến mô học ít biệt hóa hơn. Những dữ liệu này cho thấy myocardin có thể là mục tiêu điều trị đầy hứa hẹn [8].

4.4. U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (Malignant peripheral Nerve Sheath Tumor- MPNST)

MPNST xảy ra chủ yếu ở người lớn từ trung niên đến cao tuổi, không phân biệt giới tính. 50-70% phát triển từ u xơ thần kinh, đặc biệt là u xơ thần kinh dạng đám rối liên quan đến NF1. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về mặt tiên lượng giữa các MPNST liên quan đến NF1 và MPNST đơn lẻ. Về mặt di truyền, MPNST hiển thị các kiểu nhân phức tạp và sai lệch NST đơn dòng và mất NST dường như thường gặp hơn. Các nghiên cứu CGH chứng minh sự mất đi NST 17, 19p và 22q trong các u xơ thần kinh liên quan đến NF1, cho thấy sự bất hoạt của các gen ức chế khối u trong quá trình phát triển, tuy nhiên, mức tăng thường gặp so với sự mất đi, có thể liên quan đến hoạt hóa proto-oncogene trong quá trình MPNST tiến triển. MPNST là một loại sarcoma rất ác tính mà hiện tại chưa có phương pháp điều trị hiệu quả nào. PDGF-BB được xác định là yếu tố hiệu quả nhất gây ra sự xâm lấn và tăng sinh tế bào MPNST. Biểu hiện của mRNA của thụ thể PDGF-BB (PDGFR-β) được phát hiện thường xuyên hơn và protein của nó được biểu hiện ở mức độ cao hơn trong các mô MPNST so với các u vỏ thần kinh ngoại vi lành tính (u bao thần kinh và u xơ thần kinh). Hiệu quả của imatinib mesylate trong in vitro cho thấy rằng việc nhắm mục tiêu PDGFR-β có thể dẫn đến việc thiết lập các phương pháp điều trị mới cho MPNST. Biểu hiện của Survivin và tenascin C đã được xác nhận trên RT-PCR. Hóa mô miễn dịch đã xác nhận sự tăng của Survivin trong MPNST ở mức độ protein [5,8]. Gần đây, MPNST được thấy mang đột biến ở SUZ12 hoặc EED, gen mã hóa các thành phần của PRC2 – phức hợp chịu trách nhiệm chính điều hòa di truyền ngoại gen cho trimethyl hóa của lysine ở vị trí 27 trên histone 3 (‘H3K27me3′) trong các tế bào bình thường. Ở MPNST, mất chức năng của PRC2 do đột biến SUZ12/EED dẫn tới mất dấu trimethyl hóa này và có thể được phát hiện bởi HMMD sử dụng kháng thể kháng trực tiếp H3K27me3 để phát hiện sự mất dimethyl hóa H3K27. Trong khi các tế bào bình thường và hầu hết các u khác vẫn duy trì nhuộm nhân, thì mất nhuộm nhân thường gặp trong MPNST. Tuy nhiên độ nhạy của H3K27me3 khác nhau (36-40%). H3K27me3 thường mất trong các u độ mô học cao và do xạ trị. Nhìn chung, dấu ấn này mặc dù rất đặc hiệu nhưng có thể vẫn gặp trong những S. liên quan đến tia xạ và melanoma [1].

V. KẾT LUẬN

Trong thời gian qua, sự phát triển vượt bậc của các kỹ thuật phân tử đã giúp làm sáng tỏ bệnh học phân tử của SMM, cải thiện đáng kể việc phân loại và chẩn đoán sarcoma, cũng như cải thiện điều trị của 1 vài dưới typ đặc biệt. Trong tương lai, các quyết định lâm sàng sẽ ngày càng dựa trên sự kết hợp các tiêu chí mô học và các bất thường phân tử đặc trưng. Vì nền tảng của chẩn đoán sarcom vẫn phải bắt đầu từ các dấu hiệu mô bệnh học, nên các kết quả phân tử không nên được đánh giá độc lập mà luôn được xem xét cùng các đặc điểm hình thái và lâm sàng thích hợp. Bệnh học phân tử nên được sử dụng như một công cụ hỗ trợ, nâng cao tính đặc hiệu, chính xác của chẩn đoán nhưng cần hiểu rõ những hạn chế của từng kỹ thuật phân tử (FISH có tính đặc hiệu cao nhưng có

thể bỏ sót những thay đổi gen rộng hơn mà NGS có thể phát hiện; Ngược lại, NGS có thể bỏ sót những thay đổi trọng tâm mà FISH có thể tìm ra). Hơn nữa, việc hiểu rõ các chức năng của protein hợp nhất đặc hiệu sarcoma sẽ giúp hiểu rõ hơn về quá trình gây ung thư và xác định các dấu ấn HMMD đáng tin cậy để thay thế xét nghiệm phân tử trong chẩn đoán sarcoma, đồng thời cũng là các mục tiêu điều trị mới để điều trị sarcoma.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anderson WJ, Jo VY**. Diagnostic Immunohistochemistry of Soft Tissue and Bone Tumors: An Update on Biomarkers That Correlate with Molecular Alterations. Diagnostics. 2021;11:690.
2. **Brcic I, Argyropoulos A**, **Liegl-Atzwanger B**. Update on Molecular Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors. Diagnostics. 2021;11:194.
3. **Choi JH, Ro JY**. Retroperitoneal Sarcomas: An Update on the Diagnostic Pathology Approach. Diagnostics**.** 2020;10:642.
4. **Flucke U, van Noesel MM, Siozopoulou V, et al**. EWSR1-The Most Common Rearranged Gene in Soft Tissue Lesions, Which also Occurs in Different Bone Lesions: An Updated Review. Diagnostics. 2021;11:1093.
5. **Jacobs C, Lapeire L**. Translating Molecular Profiling of Soft Tissue Sarcomas into Daily Clinical Practice. Diagnostics. 2021;11:512.
6. **Siozopoulou V, Smits E, De Winne K, Marcq E, Pauwels P**. NTRK Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. Diagnostics. 2021;11:478.
7. **Sciot R**. MDM2 Amplified Sarcomas: A Literature Review. Diagnostics. 2021; 11:496.
8. **Xu R, Jain S, Prieto VG, Lee P**. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. Int J Clin Exp Pathol. 2010;3(4):416-429.
9. **Zaborowski M, Vargas AC, Pulvers J, Clarkson A, et al.** When used together SS18-SSX fusion-specific and SSX C-terminus immunohistochemistry are highly specific and sensitive for the diagnosis of synovial sarcoma and can replace FISH or molecular testing in most cases. Histopathology. 2020;77:588–600. doi:10.1111/his.14190.
10. **WHO**. Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed; IARC Press: Lyon, France. 2020.

CẬP NHẬT 2024 VỀ U THẦN KINH NỘI TIẾT TIÊU HÓA-TUỴ DỰA TRÊN HỆ THỐNG PHÂN GIAI ĐOẠN AJCC PHIÊN BẢN 9

Lê Minh Huy[1]

TÓM TẮT

U thần kinh nội tiết tiêu hóa-tuỵ (Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors hay GEP-NETs) là nhóm khối u hiếm gặp nhưng có độ phức tạp cao trong chẩn đoán và điều trị. AJCC (American Joint Committee on Cancer) đã cập nhật hệ thống phân giai đoạn phiên bản 9 vào năm 2023 nhằm cải thiện tiên lượng và quản lý bệnh nhân GEP-NETs. Hệ thống phân giai đoạn của AJCC phiên bản 9 đối với u thần kinh nội tiết tiêu hóa -tuỵ (GEP-NETs) đã mang lại nhiều thay đổi và cập nhật quan trọng nhằm cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân. Dưới đây là các điểm chính của hệ thống phân giai đoạn AJCC phiên bản 9 liên quan đến GEP-NETs:

Kết hợp cắt bỏ u qua nội soi (Endoscopic Resection: ER) vào phân giai đoạn bệnh: AJCC phiên bản 9 đã chính thức tích hợp ER như một phương pháp phân giai đoạn bệnh cho GEP-NETs, đặc biệt đối với các khối u giai đoạn sớm (T1). Việc sử dụng ER giúp xác định chính xác kích thước và độ sâu xâm lấn của khối u, từ đó giúp đánh giá chính xác hơn về giai đoạn bệnh. Giai đoạn T: T1: Khối u nhỏ hơn hoặc bằng 1cm và chưa xâm lấn lớp cơ dạ dày (các NET dạ dày) hoặc chỉ ở lớp niêm mạc/ dưới niêm mạc ở các vị trí khác; T2: Khối u có d lớn hơn 1cm hoặc xâm lấn lớp cơ dạ dày.

Sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh mới: PET (Positron Emission Tomography) gắn thụ thể somatostatin và PET/MRI (Magnetic Resonance Imaging) đã được bổ sung như những công cụ quan trọng trong chẩn đoán và phân giai đoạn GEP-NETs. Những xét nghiệm này giúp phát hiện các khối u nhỏ, đánh giá sự lan rộng và di căn, từ đó hỗ trợ trong việc lập kế hoạch điều trị phù hợp.

Phân loại mới cho NET dạ dày liên quan đến PPI (Proton Pump Inhibitor): Phiên bản 9 đã công nhận một phân loại mới cho NET dạ dày liên quan đến việc sử dụng PPI kéo dài. Các khối u này thường có đặc điểm là kích thước nhỏ, phát triển chậm và tiên lượng tốt. Hệ thống phân giai đoạn mới đã giúp cải thiện việc nhận diện và quản lý loại NET này, giảm thiểu các can thiệp không cần thiết.

Loại bỏ xét nghiệm Chromogranin A huyết thanh thường quy: Chromogranin A, một dấu ấn sinh học trước đây được sử dụng phổ biến để theo dõi và chẩn đoán GEP-NETs, đã được loại bỏ khỏi quy trình phân giai đoạn do thiếu giá trị tiên lượng rõ ràng và khả năng gây ra các kết quả dương tính giả, đặc biệt ở những bệnh nhân sử dụng PPI.

Hệ thống phân giai đoạn AJCC phiên bản 9 cho GEP-NETs đã giúp cải thiện đáng kể độ chính xác trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân. Bằng cách kết hợp các xét nghiệm mới và công nhận các yếu tố nguy cơ đặc thù như PPI, hệ thống này đã cung cấp một công cụ hiệu quả hơn cho các bác sĩ trong việc ra quyết định điều trị và dự đoán tiên lượng cho bệnh nhân GEP-NETs.

Từ khóa: u thần kinh nội tiết, GEP-NETs, AJCC phiên bản 9

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
ĐT: 0908190110
Email: leminhhuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

2024 UPDATE ON GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS BASED ON THE AJCC 9TH EDITION STAGING SYSTEM

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) are rare tumors that present complex challenges in diagnosis and treatment. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) updated its staging system to the 9th edition in 2023 to improve prognosis and management for patients with GEP-NETs. The AJCC 9th Edition Staging System for GEP-NETs brings significant changes and updates to enhance accuracy in diagnosis and patient management. This review highlights the key updates from the AJCC 9th Edition for GEP-NETs, including:

Integration of endoscopic resection (ER) for pathologic staging: AJCC 9th Edition formally incorporates ER as a staging method, particularly for early-stage tumors (T1), providing more accurate assessments of tumor size and invasion depth.

Introduction of advanced imaging techniques: Somatostatin receptor PET and PET/MRI are now included as key diagnostic tools, enabling the detection of small tumors and assessment of metastasis.

New classification for gastric NETs associated with prolonged proton pump inhibitor (PPI) use: The 9th Edition recognizes a new subtype of gastric NETs linked to long-term PPI use, which are typically smaller, slow-growing, and have a favorable prognosis.

Discontinuation of routine serum Chromogranin A testing: Chromogranin A, previously widely used as a biomarker for monitoring GEP-NETs, has been removed due to its lack of prognostic value and potential for false positives, particularly in patients using PPI.

This updated staging system improves the diagnosis and management of GEP-NETs, incorporating new imaging techniques and acknowledging distinct risk factors, providing a more efficient framework for clinical decision-making.

Keywords: neuroendocrine tumors, GEP-NETs, AJCC 9th Edition

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh nội tiết tiêu hóa-tuỵ (GEP-NETs) là các khối u có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nội tiết trong hệ tiêu hóa. Những khối u này có thể xuất hiện ở bất kỳ phần nào của đường tiêu hóa, bao gồm dạ dày, tá tràng, ruột non, đại trực tràng, và tụy. Mặc dù GEP-NETs chiếm tỷ lệ nhỏ trong các loại ung thư tiêu hóa, chúng có diễn tiến sinh học và diễn tiến lâm sàng đa dạng, từ các u lành tính đến những loại có độ ác tính cao, gây khó khăn trong chẩn đoán và điều trị [1].

Trước AJCC phiên bản 9, việc quản lý GEP-NETs gặp nhiều thách thức lớn, bao gồm:

• Độ chính xác của phân giai đoạn: Hệ thống phân giai đoạn trước đây không hoàn toàn phù hợp với tất cả các loại GEP-NETs do tính đa dạng và phức tạp của các khối u này, do đó có thể dẫn đến việc đánh giá sai mức độ tiến triển của bệnh và làm ảnh hưởng đến quyết định điều trị.

• Độ chính xác của các dấu ấn sinh học: Dấu ấn sinh học chromogranin A có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp, dẫn đến nhiều kết quả dương tính giả và các can thiệp không cần thiết.

• Sự hạn chế của các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: Mặc dù PET/CT là một công cụ chẩn đoán mạnh mẽ, nhưng việc áp dụng rộng rãi còn bị hạn chế do chi phí và công nghệ.

Phân giai đoạn và chẩn đoán GEP-NETs trước khi có các cập nhật từ AJCC phiên bản 9 đã đối mặt với nhiều thách thức lớn. Hệ

thống TNM truyền thống, mặc dù là công cụ quan trọng, nhưng gặp nhiều khó khăn trong việc phân loại chính xác các khối u nhỏ và đánh giá di căn. Các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như CT (Computed Tomography), MRI (Magnetic Resonance Imaging) và EUS (Endoscopic Ultrasound) có vai trò quan trọng nhưng cũng không đủ nhạy trong việc phát hiện các khối u nhỏ hoặc đánh giá mức độ xâm lấn. Trong khi đó, chromogranin A huyết thanh, mặc dù là một dấu ấn sinh học phổ biến, nhưng có nhiều hạn chế về độ đặc hiệu và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác. Những hạn chế này đã thúc đẩy sự cần thiết phải cập nhật và cải tiến các phương pháp phân giai đoạn và chẩn đoán, điều này đã được thực hiện trong AJCC phiên bản 9.

II. PHÂN GIAI ĐOẠN VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC AJCC PHIÊN BẢN 9

2.1. Tổng quan về phân giai đoạn và chẩn đoán

Hệ thống phân giai đoạn TNM

Hệ thống phân giai đoạn TNM (Tumor, Node, Metastasis) đã là cơ sở chính trong việc đánh giá mức độ tiến triển của các khối u thần kinh nội tiết tiêu hóa (GEP-NETs) trước khi có các cập nhật từ AJCC phiên bản 9.

Với GEP-NETs, hệ thống TNM đã gặp phải một số thách thức đáng kể:

Khó khăn trong việc đánh giá các khối u nhỏ:

Nhiều GEP-NETs, đặc biệt là ở dạ dày và đại trực tràng, thường được phát hiện ở giai đoạn sớm, khi kích thước của chúng còn rất nhỏ (thường dưới 2 cm). Hệ thống TNM, với sự tập trung chủ yếu vào kích thước và mức độ xâm lấn, thường không đủ nhạy để phân loại chính xác các khối u này. Một nghiên cứu của Rindi G (2018) đã cho thấy gần 40% các trường hợp GEP-NETs được xếp vào nhóm "unstageable" (không thể phân giai đoạn) do thiếu thông tin về kích thước hoặc xâm lấn của khối u [6].

Đánh giá không chính xác mức độ di căn:

Trước khi có PET gắn thụ thể somatostatin, việc đánh giá sự di căn của GEP-NETs dựa vào CT và MRI thường không chính xác, đặc biệt là đối với các di căn vi thể trong hạch bạch huyết. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 20-30% các trường hợp GEP-NETs có di căn hạch bạch huyết không được phát hiện qua CT hoặc MRI trước phẫu thuật, dẫn đến đánh giá sai giai đoạn của bệnh.

Hạn chế trong việc phân biệt các loại GEP-NETs khác nhau:

GEP-NETs là nhóm khối u có sự đa dạng sinh học cao, từ các u lành tính đến các khối u ác tính có khả năng di căn. Tuy nhiên, hệ thống TNM truyền thống không phản ánh được sự khác biệt về sinh học này, dẫn đến những khó khăn trong việc xác định chiến lược điều trị phù hợp. Một ví dụ điển hình là các NET dạ dày liên quan đến viêm dạ dày teo (loại 1) thường có tiên lượng tốt hơn nhiều so với các NET dạ dày loại 3, nhưng hệ thống TNM không phân biệt rõ ràng giữa các loại này.

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh

CT và MRI:

CT và MRI là hai xét nghiệm hình ảnh phổ biến nhất trong chẩn đoán và phân giai đoạn các khối u GEP-NETs. CT thường được sử dụng để đánh giá các khối u trong bụng và hạch bạch huyết, trong khi MRI có lợi thế trong việc phát hiện các tổn thương ở gan và các mô mềm khác. Một trong những hạn chế lớn nhất của CT và MRI là khả năng phát hiện kém đối với các khối u nhỏ hoặc các di căn vi thể. CT chỉ phát hiện được khoảng 70% các trường hợp di căn gan từ GEP-NETs, trong khi MRI nhạy hơn nhưng vẫn

bỏ sót khoảng 15-20% các trường hợp. Ngoài ra, các khối u nhỏ dưới 1 cm, đặc biệt là ở tụy hoặc ruột non, thường khó được phát hiện rõ ràng trên CT và MRI.

Siêu âm nội soi (EUS):

EUS là một công cụ hữu ích trong việc đánh giá các khối u nằm sâu trong thành tiêu hóa và đánh giá sự xâm lấn của chúng vào các cấu trúc xung quanh. EUS đặc biệt hữu ích trong việc đánh giá các NET tụy và NET đại trực tràng. Tuy nhiên, EUS cũng có những hạn chế nhất định, chẳng hạn như phụ thuộc nhiều vào kỹ năng của người thực hiện và khó khăn trong việc tiếp cận các khối u ở các vị trí khó khăn như tá tràng hoặc ampulla của Vater. EUS có độ nhạy cao trong việc phát hiện các khối u nhỏ (dưới 2 cm), nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn, dẫn đến nguy cơ chẩn đoán quá mức hoặc bỏ sót các khối u ác tính.

Dấu ấn sinh học chromogranin A:

Chromogranin A đã từ lâu được coi là dấu ấn sinh học chính cho GEP-NETs và được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán, theo dõi điều trị, và đánh giá tiên lượng của bệnh nhân. Tuy nhiên, trước AJCC phiên bản 9, chromogranin A cũng đã gặp nhiều vấn đề liên quan đến độ nhạy và độ đặc hiệu:

Chromogranin A là một glycoprotein được tiết ra bởi các tế bào thần kinh nội tiết và có thể đo lường được trong huyết thanh của bệnh nhân. Mức độ chromogranin A thường tăng cao ở các bệnh nhân mắc GEP-NETs, đặc biệt là ở các khối u ác tính và các khối u có chức năng (tiết hormone). Nồng độ chromogranin A huyết thanh tương quan với khối lượng khối u và mức độ tiến triển của bệnh. Chromogranin A có độ nhạy khoảng 70-90% trong chẩn đoán GEP-NETs, và mức độ chromogranin A cao liên quan đến tiên lượng xấu hơn.

Hạn chế của Chromogranin A huyết thanh là có độ đặc hiệu thấp. Mặc dù có độ nhạy cao, chromogranin A lại có độ đặc hiệu thấp, do mức độ của nó có thể tăng lên trong nhiều tình trạng lâm sàng không liên quan đến GEP-NETs, chẳng hạn như suy thận, suy tim, hoặc sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI). Điều này dẫn đến nguy cơ chẩn đoán sai hoặc đánh giá quá mức mức độ nghiêm trọng của bệnh. Việc sử dụng chromogranin A cần được thực hiện cẩn thận và nên kết hợp với các xét nghiệm chẩn đoán khác để tăng độ chính xác.

Ảnh hưởng của thuốc PPI:

Sử dụng lâu dài PPI có thể gây tăng mức độ chromogranin A mà không liên quan đến sự hiện diện của khối u thần kinh nội tiết. Điều này đặc biệt quan trọng vì nhiều bệnh nhân dùng PPI cho các bệnh lý dạ dày tá tràng, dẫn đến kết quả dương tính giả và các can thiệp không cần thiết.

2.2. Cập nhật từ AJCC phiên bản 9 [1]

Phân giai đoạn bệnh tích hợp phương pháp cắt bỏ u qua nội soi (ER)

Một trong những thay đổi quan trọng nhất trong phiên bản 9 của AJCC là sự tích hợp ER vào hệ thống phân giai đoạn TNM. Trước đây, hệ thống phân giai đoạn này chủ yếu dựa vào mẫu mô sau phẫu thuật và các xét nghiệm hình ảnh như CT hoặc MRI để xác định kích thước khối u và sự di căn. Tuy nhiên, với sự tiến bộ của nội soi tiêu hoá, ER đã trở thành một phương pháp phổ biến để điều trị và lấy mẫu mô của các khối u tiêu hóa nhỏ, đặc biệt là các GEP-NETs. ER cho phép bác sĩ lấy mẫu mô trực tiếp từ khối u, giúp xác định chính xác kích thước và độ sâu xâm lấn, từ đó phân loại khối u vào các giai đoạn phù hợp. Điều này đặc biệt quan trọng đối với các khối u giai đoạn sớm (T1NXM0), khi mà ER có thể cho kết quả điều trị hiệu

quả với ít biến chứng hơn so với phẫu thuật truyền thống [3].

Vai trò của các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và dấu ấn sinh học

Trước AJCC phiên bản 9, các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh như CT, MRI, và siêu âm nội soi (EUS) đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá kích thước và mức độ lan rộng của khối u GEP-NETs. Mặc dù các xét nghiệm này có giá trị trong việc đánh giá cấu trúc và xác định các khối u lớn, chúng thường gặp khó khăn trong việc phát hiện các khối u nhỏ hoặc đánh giá sự di căn xa.

PET thụ thể somatostatin (PET/CT) đã được công nhận là xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh có giá trị cao trong chẩn đoán và phân giai đoạn GEP-NETs, nhờ khả năng phát hiện các khối u nhỏ và di căn bằng cách gắn với các thụ thể somatostatin trên bề mặt tế bào khối u. Tuy nhiên, việc sử dụng rộng rãi PET/CT còn gặp nhiều hạn chế do chi phí cao và hạn chế về công nghệ tại nhiều cơ sở y tế.

Bổ sung xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh mới

Phiên bản 9 của AJCC cũng đã công nhận vai trò quan trọng của các chẩn đoán hình ảnh tiên tiến trong chẩn đoán và phân giai đoạn GEP-NETs. Cụ thể, PET gắn thụ thể somatostatin (PET/CT hoặc PET/MRI) đã được bổ sung như một xét nghiệm chẩn đoán chính xác cao cho các GEP-NETs. PET thụ thể somatostatin cho phép phát hiện các khối u nhỏ mà các xét nghiệm hình ảnh khác có thể bỏ sót, cũng như đánh giá sự lan rộng của khối u và di căn. Điều này đặc biệt hữu ích trong việc lập kế hoạch điều trị, bao gồm cả việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho liệu pháp đồng vị phóng xạ với thụ thể somatostatin [2].

Loại bỏ xét nghiệm chromogranin A thường quy

Chromogranin A là dấu ấn sinh học được sử dụng phổ biến nhất để chẩn đoán và theo dõi GEP-NETs. Chromogranin A được coi là một dấu ấn sinh học có độ nhạy cao, nhưng độ đặc hiệu của nó còn nhiều hạn chế do mức độ có thể tăng lên trong nhiều tình huống lâm sàng không liên quan đến khối u thần kinh nội tiết, chẳng hạn như suy thận hoặc sử dụng PPI. Điều này đã dẫn đến việc áp dụng không nhất quán trong thực hành lâm sàng, và có thể gây ra các can thiệp không cần thiết.

Một trong những thay đổi đáng chú ý khác trong phiên bản 9 là quyết định loại bỏ xét nghiệm chromogranin A thường quy như một phần của quy trình chẩn đoán và theo dõi GEP-NETs. Chromogranin A đã từng được sử dụng rộng rãi như một dấu ấn sinh học để chẩn đoán và theo dõi sự tiến triển của GEP-NETs. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng giá trị tiên lượng của chromogranin A không rõ ràng và mức độ chromogranin A có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác như chức năng thận và sử dụng thuốc PPI, dẫn đến các kết quả dương tính giả. Do đó, việc loại bỏ đo chromogranin A giúp tránh những can thiệp không cần thiết và cải thiện độ chính xác của quy trình chẩn đoán [4].

Quản lý và điều trị

Trước AJCC phiên bản 9, quản lý và điều trị GEP-NETs dựa trên nhiều yếu tố, bao gồm kích thước khối u, mức độ xâm lấn, sự hiện diện của di căn, và tình trạng chức năng của khối u (khối u có sản xuất hormone gây triệu chứng hay không). Phương pháp điều trị bao gồm:

Phẫu thuật: Là phương pháp điều trị chính đối với các khối u có thể cắt bỏ. Phẫu thuật có thể bao gồm cắt bỏ khối u chính và

các hạch bạch huyết lân cận nếu cần thiết. Tuy nhiên, phẫu thuật thường chỉ áp dụng cho các khối u ở giai đoạn sớm, khi chưa có di căn xa.

Liệu pháp đồng vị phóng xạ: Được sử dụng cho các bệnh nhân có khối u di căn không thể cắt bỏ, hoặc trong trường hợp các khối u không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác. Liệu pháp này sử dụng các phân tử đồng vị phóng xạ gắn với thụ thể somatostatin để tiêu diệt tế bào khối u.

Liệu pháp đích: Các thuốc như everolimus và sunitinib đã được sử dụng cho các GEP-NETs ở giai đoạn tiến triển, đặc biệt là các khối u không đáp ứng với liệu pháp truyền thống. Những thuốc này giúp ức chế các con đường tín hiệu trong tế bào khối u, ngăn chặn sự phát triển và lan rộng của khối u.

Hóa trị liệu: Được sử dụng cho các GEP-NETs có độ ác tính cao hoặc các khối u có di căn rộng rãi, tuy nhiên, hiệu quả của hóa trị liệu thường hạn chế trong các khối u này do bản chất chậm phát triển của chúng.

2.3. Phân loại mới cho NET dạ dày liên quan đến PPI

Sự gia tăng sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI) đã dẫn đến sự phát triển của một loại u thần kinh nội tiết dạ dày mới, được gọi là NET dạ dày liên quan đến PPI. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng khoảng hai phần ba các trường hợp NET dạ dày không liên quan đến viêm dạ dày teo hoặc hội chứng đa tuyến nội tiết loại 1 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1: MEN-1) là ở những bệnh nhân sử dụng PPI dài hạn. Các NET này thường có kích thước nhỏ, được phát hiện tình cờ qua nội soi, và có tiên lượng tốt hơn so với các loại NET khác. Việc nhận diện và phân loại NET dạ dày liên quan đến PPI giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra các quyết định điều trị thích hợp hơn, tránh các can thiệp không cần thiết và tập trung vào quản lý lâu dài [5, 7].

Thuốc ức chế bơm proton (PPI) là một trong những loại thuốc phổ biến nhất để điều trị các bệnh lý liên quan đến tăng tiết acid dạ dày, chẳng hạn như bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD) và viêm loét dạ dày. Mặc dù PPI mang lại nhiều lợi ích trong kiểm soát các triệu chứng và ngăn ngừa biến chứng, nhưng việc sử dụng kéo dài đã được liên kết với sự gia tăng các trường hợp u thần kinh nội tiết dạ dày (NET dạ dày).

Tỷ lệ NET dạ dày liên quan đến PPI đã tăng gấp đôi trong thập kỷ qua, với nhiều trường hợp được phát hiện tình cờ qua nội soi tiêu hóa trên cho các bệnh lý khác. Điều này nhấn mạnh rằng PPI có thể là yếu tố nguy cơ chính đối với sự phát triển của NET dạ dày ở những bệnh nhân không có bệnh lý nền điển hình.

2.5. Đặc điểm lâm sàng và tiên lượng

Các u thần kinh nội tiết dạ dày liên quan đến PPI thường có những đặc điểm lâm sàng riêng biệt so với các loại NET khác. Các đặc điểm này ảnh hưởng đáng kể đến cách tiếp cận chẩn đoán và điều trị của bệnh nhân.

Kích thước nhỏ và phát hiện tình cờ:

Nghiên cứu của Trinh VQ (2020) chỉ ra rằng hầu hết các NET dạ dày liên quan đến PPI có kích thước nhỏ, thường dưới 1 cm. Điều này phản ánh quá trình phát triển chậm của các khối u này khi so sánh với các NET dạ dày khác liên quan đến viêm dạ dày teo hoặc MEN-1 [7].

Do kích thước nhỏ và thường không gây triệu chứng, NET dạ dày liên quan đến PPI thường được phát hiện tình cờ qua nội soi tiêu hóa trên được thực hiện vì các lý do khác, chẳng hạn như kiểm tra trào ngược dạ dày thực quản hoặc loét dạ dày. Trong một số trường hợp, bệnh nhân có thể không có

triệu chứng rõ rệt, hoặc chỉ có triệu chứng nhẹ như đau bụng không đặc hiệu.

Tương tự, một nghiên cứu của Rais R (2022) đã xác nhận rằng việc sử dụng PPI kéo dài dẫn đến tăng gastrin mạn tính, từ đó kích thích tăng sinh tế bào enterochromaffin-like (ECL), một bước quan trọng trong quá trình phát triển NET dạ dày. Họ cũng phát hiện rằng hai phần ba các trường hợp NET dạ dày ở những bệnh nhân dùng PPI không có yếu tố nguy cơ truyền thống như viêm dạ dày teo hoặc MEN-1. Họ phát hiện rằng các khối u này thường lành tính và có tiên lượng tốt, nhưng việc theo dõi cẩn thận vẫn cần thiết do khả năng phát triển của khối u theo thời gian. Nghiên cứu cũng gợi ý rằng việc giảm liều hoặc ngừng sử dụng PPI có thể làm giảm nguy cơ phát triển NET, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc bệnh [5].

Tiên lượng tốt:

NET dạ dày liên quan đến PPI thường có tiên lượng tốt hơn so với các loại NET dạ dày khác. Theo nghiên cứu của Trinh VQ (2020), tỷ lệ sống sót sau 5 năm của bệnh nhân với NET dạ dày liên quan đến PPI lên đến 95%, cao hơn nhiều so với các loại NET dạ dày có liên quan đến viêm dạ dày teo hoặc MEN-1, trong đó tiên lượng thường kém hơn [7].

Các NET này thường ít xâm lấn, với tỷ lệ di căn thấp và ít có khả năng tiến triển thành khối u ác tính. Điều này cho phép các bác sĩ lâm sàng lựa chọn các phương pháp điều trị ít xâm lấn hơn, chẳng hạn như cắt bỏ nội soi (ER), thay vì phẫu thuật mở rộng hoặc điều trị hệ thống .

Quản lý và điều trị:

Nhận diện và quản lý: Nhận diện sớm NET dạ dày liên quan đến PPI là rất quan trọng để tránh các can thiệp không cần thiết. Do các khối u này thường có kích thước nhỏ và tiên lượng tốt, quản lý chủ yếu dựa trên theo dõi nội soi định kỳ và cắt bỏ qua nội soi khi cần thiết. Một số trường hợp có thể chỉ cần theo dõi và ngừng sử dụng PPI, điều này có thể làm giảm nguy cơ tiến triển của khối u.

Sự gia tăng các trường hợp u thần kinh nội tiết dạ dày liên quan đến PPI đã được nhận diện rõ ràng qua nhiều nghiên cứu trong thập kỷ qua. Mặc dù các NET này thường có kích thước nhỏ và được phát hiện tình cờ, nhưng việc nhận diện đúng đắn và quản lý hiệu quả có thể giúp giảm thiểu các can thiệp không cần thiết và đảm bảo tiên lượng tốt cho bệnh nhân. AJCC phiên bản 9 đã chính thức công nhận sự tồn tại của loại NET này và cung cấp các hướng dẫn cụ thể trong phân giai đoạn và điều trị, giúp các bác sĩ lâm sàng tiếp cận và quản lý loại khối u này một cách hiệu quả hơn.

III. TIẾN BỘ TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ NET TÁ TRÀNG VÀ AMPULLA CỦA VATER

Nhiều nghiên cứu gần đây đã tập trung vào việc cải tiến xét nghiệm chẩn đoán và điều trị NET tá tràng và ampulla của Vater. Wang R (2021) đã chỉ ra rằng việc sử dụng ER cho các NET tá tràng nhỏ và không chức năng có thể mang lại hiệu quả cao và giảm thiểu rủi ro so với phẫu thuật truyền thống. Kết quả nghiên cứu đã củng cố thêm vai trò của ER trong quản lý các NET tá tràng và ampulla của Vater, đặc biệt là ở giai đoạn sớm [8].

IV. KẾT LUẬN

Các cập nhật trong AJCC phiên bản 9 đã mang lại nhiều thay đổi quan trọng trong chẩn đoán và quản lý GEP-NETs. Đặc biệt,

việc tích hợp ER vào hệ thống phân giai đoạn TNM và sự công nhận vai trò của các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh mới như PET gắn thụ thể somatostatin đã mở ra những cơ hội mới cho việc chẩn đoán chính xác và điều trị hiệu quả hơn. Ngoài ra, việc loại bỏ đo chromogranin A định kỳ và nhận diện NET dạ dày liên quan đến PPI phản ánh sự tiến bộ trong hiểu biết về sinh học của các khối u này và giúp tối ưu hóa chiến lược điều trị.

Phiên bản 9 của AJCC đánh dấu một bước tiến quan trọng trong việc cải tiến quy trình phân giai đoạn và quản lý GEP-NETs. Những tiến bộ này không chỉ giúp nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán mà còn mở ra những cơ hội mới trong điều trị và nghiên cứu. Việc áp dụng các cập nhật này vào thực hành lâm sàng sẽ giúp các bác sĩ cải thiện kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Đồng thời, cần có thêm nhiều nghiên cứu để hiểu rõ hơn về mối liên quan giữa PPI và sự phát triển của NET, cũng như tối ưu hóa các xét nghiệm chẩn đoán và điều trị hiện có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **AJCC Cancer Staging Manual, 9th Edition,** 2023. https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/version-9/.
2. **Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, et al**. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2022;54:412-429.
3. **Ge PS, Aihara H**. Advanced endoscopic resection techniques: endoscopic submucosal dissection and endoscopic full-thickness resection. Dig Dis Sci. 2022;67:1521-1538.
4. **Ito T, Masui T, Komoto I, et al**. JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. J Gastroenterol. 2021;56: 1033-1044.
5. **Rais R, Trikalinos NA, Liu J, et al**. Enterochromaffin-like cell hyperplasia-associated gastric neuroendocrine tumors may arise in the setting of proton pump inhibitor use. Arch Pathol Lab Med. 2022;146:366-371.
6. **Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al**. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Arch. 2018; 451(5):757-762.
7. **Trinh VQ, Shi C, Ma C**. Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis. Histopathology. 2020;77:865-876.
8. **Wang R, Mohapatra S, Jovani M, et al**. Risk factors for lymph node metastasis and survival of patients with nonampullary duodenal carcinoid tumors treated with endoscopic therapy versus surgical resection: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. Gastrointest Endosc. 2021;93:1384-1392.

TÂN SINH CHẾ NHẦY RUỘT THỪA: TỔNG QUAN VỀ GIẢI PHẪU BỆNH VÀ CÁC CẬP NHẬT MỚI NHẤT THEO AJCC PHIÊN BẢN 9

Lê Minh Huy[1], Dương Huỳnh Trà My[2]

TÓM TẮT

Tân sinh chế nhầy ruột thừa (Appendiceal Mucinous Neoplasm - AMN) là một bệnh lý hiếm gặp với sự tích tụ chất nhầy trong lòng ruột thừa, có thể dẫn đến bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả (Pseudomyxoma Peritonei - PMP). Bài tổng quan này phân tích chi tiết về đặc điểm mô bệnh học của AMN, bao gồm sự phân loại giữa các tổn thương không tân sinh và tân sinh – bao gồm các khối u từ nguy cơ ác tính thấp đến ác tính cao. Đặc biệt, phiên bản thứ 9 của hệ thống phân giai đoạn của AJCC mang lại những cập nhật quan trọng, giúp cải thiện sự phân loại và tiên lượng AMN dựa trên các tiêu chí mô học và mức độ xâm lấn. Các cập nhật này giúp bác sĩ lâm sàng xác định chiến lược điều trị, với trọng tâm chính là phân loại các tổn thương như LAMN, HAMN và ung thư tuyến chế nhầy. Phương pháp điều trị chính là phẫu thuật. Trong các trường hợp bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả (PMP), phẫu thuật giảm lượng tế bào u kết hợp với hóa trị liệu nhiệt (HIPEC) là phác đồ hiệu quả nhất. Phân loại theo AJCC 9th đã cải tiến đáng kể khả năng tiên lượng cho bệnh nhân cũng như giúp bác sĩ điều trị lựa chọn phác đồ tối ưu, đặc biệt trong các trường hợp phức tạp như giai đoạn IV.

Từ khoá: tân sinh chế nhầy ruột thừa, bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả, tân sinh chế nhầy độ thấp, tân sinh chế nhầy độ cao, ung thư tuyến chế nhầy, AJCC phiên bản thứ 9

[1]Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
[2]Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Lê Văn Thịnh
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
ĐT: 0908190110
Email: leminhhuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

APPENDICEAL MUCINOUS NEOPLASM: A COMPREHENSIVE REVIEW OF HISTOPATHOLOGY AND RECENT UPDATES ACCORDING TO AJCC 9TH EDITION

Appendiceal mucinous neoplasms (AMN) are a rare group of diseases characterized by the accumulation of mucin within the appendix, which can lead to pseudomyxoma peritonei (PMP). This review provides a detailed analysis of the histopathological features of AMN, including the classification between non-neoplastic and neoplastic lesions, as well as tumors ranging from low-grade to malignant. The 9th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system introduces significant updates, improving the classification and prognosis of AMN based on histological criteria and the degree of invasion. These updates better support the identification of treatment strategies, focusing on the classification of lesions such as low-grade appendiceal mucinous neoplasms (LAMN), high-grade appendiceal mucinous neoplasms (HAMN), and mucinous adenocarcinoma. Surgical resection remains the primary treatment, and in cases of peritoneal spread (PMP), cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the most effective. The AJCC 9th edition has greatly improved the ability to predict prognosis and select optimal therapies,

particularly in complex cases such as stage IV disease.

Keywords: appendiceal mucinous neoplasm, pseudomyxoma peritonei, LAMN, HAMN, mucinous adenocarcinoma, AJCC 9th edition

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tân sinh chế nhầy ruột thừa (Appendiceal Mucinous Neoplasm - AMN) là một nhóm các bệnh lý hiếm gặp, thường được phát hiện tình cờ trong quá trình phẫu thuật hoặc chẩn đoán hình ảnh do các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Tân sinh chế nhầy ruột thừa có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào của ruột thừa; bệnh nhân có độ tuổi mắc bệnh phân bố rộng, thường có khuynh hướng gặp nhiều hơn ở người lớn tuổi, khoảng thập niên thứ sáu, tỷ lệ nam nữ xấp xỉ ngang nhau; lâm sàng có thể mang đặc điểm viêm ruột thừa, có thể kèm thủng ruột thừa. Các tân sinh chế nhầy ruột thừa thường có nguy cơ dẫn đến bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả (Pseudomyxoma Peritonei - PMP) khi chất nhầy lan rộng ra phúc mạc.

Gần đây, hệ thống phân giai đoạn của AJCC phiên bản thứ 9 và sự chuẩn hóa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phiên bản thứ 5 đã mang lại nhiều thay đổi quan trọng trong phân loại và điều trị AMNs. Những hệ thống phân loại mới này giúp cung cấp cái nhìn rõ ràng hơn về các loại tổn thương nhầy của ruột thừa, giúp nâng cao hiệu quả chẩn đoán, tiên lượng và điều trị nhóm bệnh lý này.

II. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CHÍNH CỦA TÂN SINH CHẾ NHẦY RUỘT THỪA

2.1. Phân loại mô bệnh học

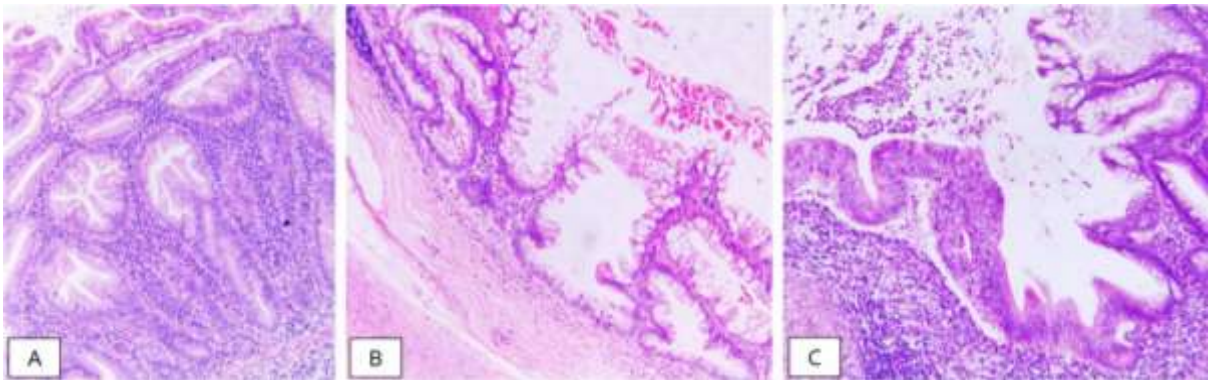
Tổn thương chế nhầy ruột thừa được phân loại mô học thành hai nhóm chính: không tân sinh và tân sinh. Các tổn thương không tân sinh bao gồm nang nhầy đơn giản, có thể là nang tồn dư. Nang nhầy đơn giản là kết quả của việc tắc nghẽn kéo dài trong lòng ruột thừa, gây giãn nở nang thứ phát nhưng không có dấu hiệu loạn sản hoặc tân sinh. Các tân sinh chế nhầy ruột thừa bao gồm tổn thương răng cưa, tân sinh chế nhầy độ thấp (LAMN), tân sinh chế nhầy độ cao (HAMN), ung thư tuyến chế nhầy. LAMN là tân sinh chế nhầy thường gặp nhất; tiếp theo là tổn thương răng cưa; HAMN, carcinôm tuyến chế nhầy thường ít gặp [4,5].

Tổn thương răng cưa: Các tổn thương răng cưa có thể dạng một polyp rời rạc hoặc nằm trong niêm mạc ruột thừa. Tổn thương răng cưa có thể ở bất kỳ vị trí nào của ruột thừa; hầu hết phát hiện tình cờ khi cắt ruột thừa vì lý do khác; tổn thương lớn có thể gây tắc nghẽn, dẫn đến viêm ruột thừa, khả năng gây vỡ và biến chứng. Tổn thương răng cưa ở ruột thừa gồm ba loại giống như ở đại tràng: polyp tăng sản, tổn thương răng cưa không nghịch sản, tổn thương răng cưa có nghịch sản.

Tân sinh chế nhầy độ thấp (LAMN): LAMN là tân sinh chế nhầy độ thấp với sự phát triển niêm mạc có xâm lấn kiểu bờ đẩy và xơ hóa lớp dưới niêm, thường mất lớp mô đệm niêm mạc và cơ niêm. Đây là tổn thương thương gặp nhất trong AMNs. 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. Tế bào u có xu hướng có không bào chứa nhầy, cao, trong bào tương, đẩy nhân về phía cực đáy, nhân dị dạng nhẹ, phân bào ít. LAMN co thể được chia thành 2 loại: loại I – tổn thương chỉ giới hạn trong lòng ruột thừa, loại II – đặc trưng bởi sự lan rộng của chất nhầy hay tế bào u vào thành ruột thừa và mô xung quanh.

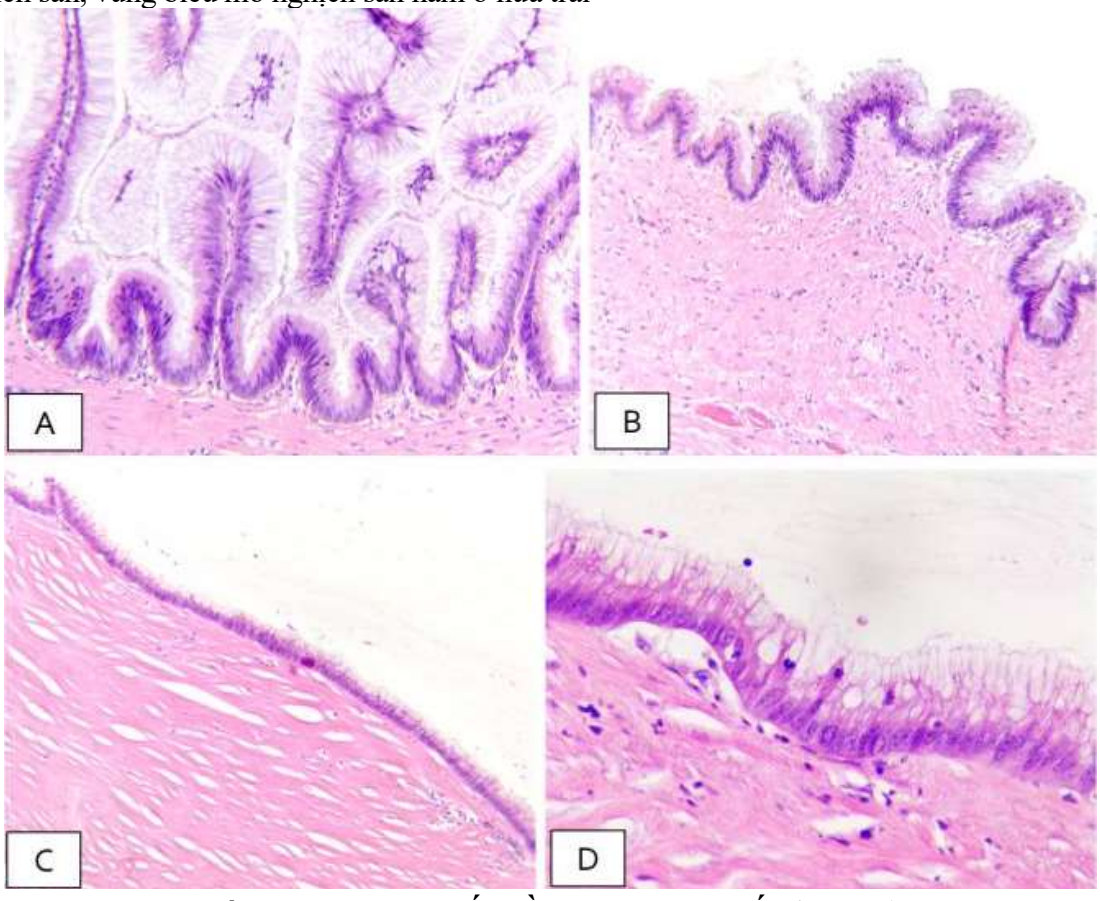
Tân sinh chế nhầy độ cao (HAMN): HAMN là tân sinh nhầy cấp cao có mức độ loạn sản biểu mô cao hơn, có thể gồm các dạng tăng sản như dạng vi nhú, dạng sàng, với tế

bào tăng sản chồng chất lên tới bề mặt biểu mô, nhưng đa số thường là một lớp tế bào. Nhân lớn, tăng sắc và to nhỏ đa dạng. Nhiều phân bào và phân bào bất thường.



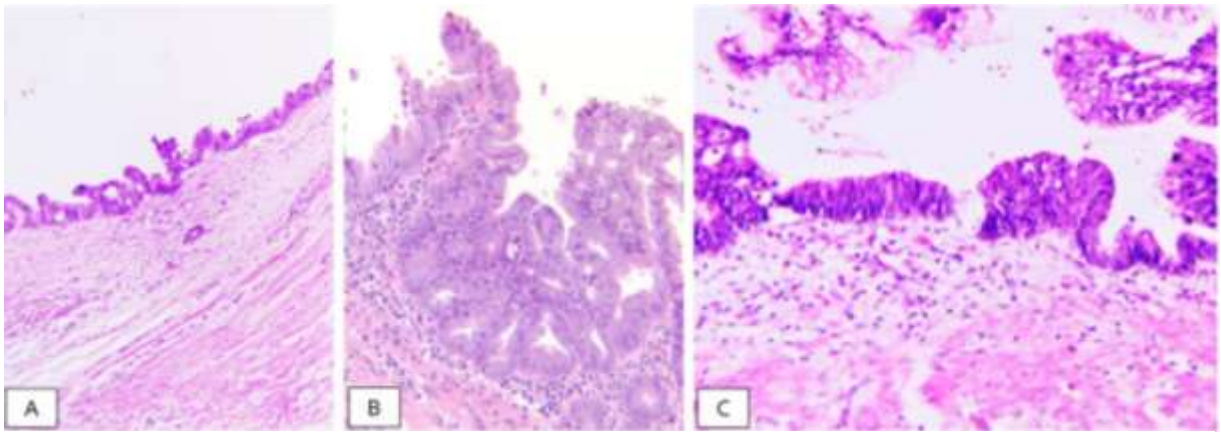
Hình 1: Các tổn thương và polyp răng cưa ruột thừa

(A) Polyp tăng sản, (B) Tổn thương răng cưa không nghịch sản, (C) Tổn thương răng cưa nghịch sản, vùng biểu mô nghịch sản nằm ở nửa trái



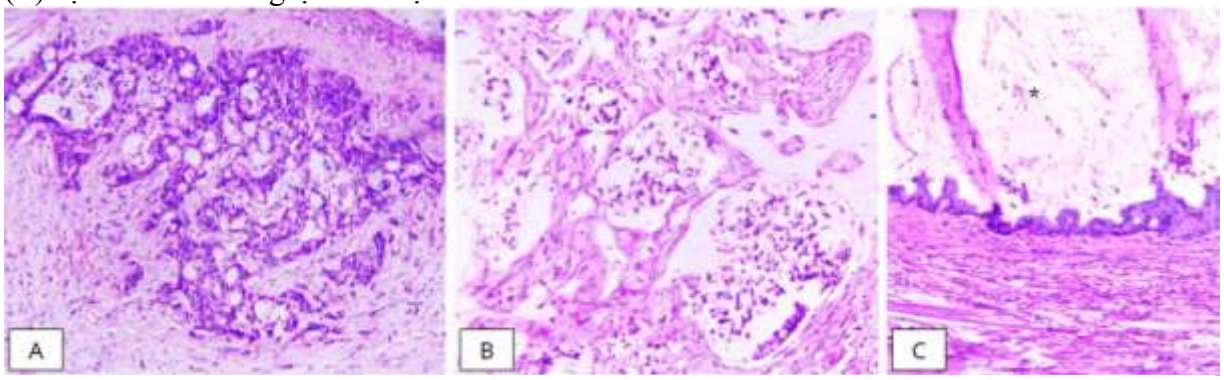
Hình 2: Tân sinh chế nhầy ruột thừa độ thấp (LAMN)

Trong LAMN biểu mô có dạng phân nhánh mảnh (A), lượn sóng (B) hay dạng phẳng (C); tế bào mang đặc điểm độ thấp (D)



Hình 0: Tân sinh chế nhầy ruột thừa độ cao (HAMN)

(A) Ở độ phóng đại thấp, cấu trúc HAMN có thể nhìn giống LAMN, (B) Vùng tạo dạng sàng, (C) đặc điểm tế bào nghịch sản độ cao



Hình 4: Carcinôm tuyến chế nhầy ruột thừa (MACA)

(A) vùng độ 2, tuyến méo mó, dạng sàng, xâm nhập kiểu thâm nhiễm vào mô, có phản ứng mô đệm, (B) vùng độ 3, có thành phần tế bào nhẫn trong các hồ nhầy, (C) phân biệt với các tế bào dạng nhẫn rải rác, biến đổi thoái hóa trong chất nhầy (*)

Ung thư tuyến chế nhầy (MAC): Đây là dạng ác tính của tân sinh chế nhầy ruột thừa với sự xâm lấn rõ ràng vào mô đệm. U có khả năng xâm lấn và di căn cao, tiên lượng thường kém. Khi có thành phần tế bào nhẫn, khối u này thường được phân loại vào nhóm có độ biệt hóa kém, với tiên lượng xấu hơn. Ung thư tuyến chế nhầy ruột thừa có thể là carcinôm tuyến chế nhầy hay carcinôm tế bào nhẫn. Ung thư tuyến chế nhầy ruột thừa có các cấu trúc dạng tuyến nhỏ với tế bào đài hay biệt hóa tế bào nhẫn lan rộng nên được chẩn đoán phân biệt với carcinôm loại tế bào đài.

2.2. Đột biến gen

Các tân sinh chế nhầy của ruột thừa bao gồm cả LAMN, HAMN, MAC đều có đột biến gen với KRAS, GNAS, TP53 và RNF43 với tỷ lệ tương tự nhau. Nếu đột biến đồng thời cả KRAS và GNAS nên hướng đến chẩn đoán LAMN. Carcinôm tuyến chế nhầy thường có đột biến KRAS (60-80% trường hợp) và GNAS (khoảng 30-70% trường hợp), 65-85% trường hợp đột biến GNAS có

đồng đột biến KRAS. Sự hiện diện các đột biến này không ảnh hưởng tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân có bệnh gieo rắc phúc mạc. Hiếm khi có đột biến BRAF và mất ổn định vi vệ tinh. Do đó, giả thuyết được đưa ra là LAMN có thể diễn tiến thành HAMN và sau đó là MAC.

2.3. Diễn tiến bệnh

Các tân sinh chế nhầy của ruột thừa có khả năng lan ra phúc mạc, dẫn đến bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả (PMP). Khi PMP xảy ra, chất nhầy có thể lan rộng và tích tụ trong ổ bụng, bao phủ các cơ quan, đặc biệt tại các vị trí như khung chậu và rãnh đại tràng. Dù các tân sinh chế nhầy của ruột thừa có thể lan rộng trong phúc mạc, nhưng di căn theo đường bạch huyết hoặc máu là rất hiếm gặp.

2.4. Phân giai đoạn và các thách thức

Phân giai đoạn của AMN theo AJCC 9th tập trung vào mức độ xâm lấn của khối u. Đối với LAMN, các trường hợp chỉ giới hạn ở lớp niêm mạc ruột thừa được phân loại là pTis, trong khi những trường hợp có chất nhầy xâm lấn vào lớp dưới thanh mạc hoặc mạc treo ruột thừa được phân loại là pT3. HAMN có nguy cơ tiến triển và di căn cao hơn nên thường được phân loại ở các giai đoạn cao hơn như pT4a nếu có xâm lấn phúc mạc [5].

Một trong những thách thức lớn trong phân giai đoạn là việc đánh giá các khối u có kích thước nhỏ hoặc xâm lấn không rõ ràng. Ngoài ra, sự phân chia giai đoạn của ung thư tuyến không chế nhầy cũng chưa thật hợp lý, với các bệnh nhân giai đoạn IIIA (T1-T2N1M0) có tiên lượng tốt hơn bệnh nhân giai đoạn IIB (T4aN0M0) và giai đoạn IIC (T4bN0M0). Các dữ liệu mới về kết quả sống còn theo giai đoạn đã giúp cải thiện việc xác định các nhóm bệnh nhân có tiên lượng khác nhau [5].

2.5. Tiên lượng và điều trị

Tiên lượng của bệnh nhân AMN phụ thuộc nhiều vào giai đoạn và loại mô học của khối u. LAMN thường có tiên lượng tốt hơn với tỷ lệ sống còn cao nếu được phát hiện và điều trị sớm, trong khi HAMN có tiên lượng kém hơn do nguy cơ tiến triển và di căn cao hơn. HAMN được xem là có tiên lượng xấu và phân giai đoạn tương tự như ung thư tuyến ruột thừa [2].

Điều trị AMN thường bao gồm phẫu thuật cắt bỏ ruột thừa và có thể kết hợp hoá trị nếu khối u lan rộng. Trong những trường hợp có PMP, phẫu thuật cắt bỏ triệt để hay cắt giảm thể tích u kết hợp với hóa trị liệu nhiệt (HIPEC) là phương pháp điều trị hiệu quả nhất [2].

III. CÁC CẬP NHẬT MỚI TRONG AJCC PHIÊN BẢN THỨ 9

AJCC phiên bản thứ 9 có nhiều điểm mới quan trọng trong phân loại và quản lý các bệnh lý tân sinh nhầy ruột thừa. Mục tiêu chính của AJCC là nhằm đánh giá tiên lượng các nhóm bệnh nhân ở các giai đoạn bệnh khác nhau, tiêu chuẩn xác định giai đoạn bệnh liên quan chủ yếu đến dữ liệu phân tích tỷ lệ sống còn của bệnh nhân. Đến nay, dữ liệu về sống còn của các bệnh nhân LAMN và HAMN vẫn không có đủ nhiều để có thể mang lại những kết quả phân tích đáng tin cậy. AJCC phiên bản thứ 9 có những thay đổi chủ yếu đối với ung thư tuyến của ruột thừa. So với các phiên bản trước đó, hệ thống

này không chỉ cải thiện về cách phân loại mô học mà còn đưa ra các tiêu chí cụ thể hơn để giúp bác sĩ lâm sàng xác định giai đoạn bệnh, tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu [1,3]. Dưới đây là các điểm cập nhật chi tiết.

3.1. Phân loại mô học và độ biệt hoá

Phân loại mô học cụ thể hơn:

AJCC phiên bản thứ 9 phân loại rõ ràng hơn giữa các loại tân sinh nhầy, bao gồm LAMN và HAMN, dựa trên các tiêu chí mô học chi tiết. Sự khác biệt này giúp các bác sĩ dễ dàng hơn trong việc tiên lượng bệnh nhân và lên kế hoạch điều trị. Ung thư tuyến của ruột thừa được phân loại rõ ràng giữa các loại mô học: không chế nhầy (non-mucinous), chế nhầy (mucinous) và tế bào nhẫn. Cả ung thư tuyến chế nhầy và ung thư tuyến không chế nhầy được chia thành ba mức độ biệt hóa: rõ, vừa và kém, ung thư tế bào nhẫn được xếp độ mô học là G3 với tiên lượng xấu.

Kết hợp giữa mô học và độ biệt hóa:

Một trong những điểm mới trong hệ thống AJCC 9th là sự kết hợp giữa phân loại mô học và mức độ biệt hóa của khối u. Đối với bệnh nhân ung thư tuyến di căn trong phúc mạc, AJCC phiên bản thứ 9 xếp biệt hoá rõ vào giai đoạn IVA, biệt hoá vừa và biệt hoá kém vào giai đoạn IVB. Điều này giúp xác định rõ hơn tiên lượng của bệnh nhân. Thay vì chỉ dựa vào sự xâm lấn của khối u để đánh giá giai đoạn, hệ thống mới còn xét đến đặc điểm mô học và mức độ biệt hóa, giúp xác định chính xác hơn về tiên lượng cũng như lựa chọn phác đồ điều trị.

Các ung thư tuyến chế nhầy và tế bào nhẫn được phân chia thành ba mức độ biệt hóa:

Biệt hóa rõ (G1): thường tạo bọc với dạng các hồ chất nhầy, được lót biểu mô tân sinh, tế bào hình trụ cao có nhân không điển hình nhẹ, không có tế bào nhẫn; xâm lấn kiểu thâm nhiễm, hay ít nhất là xâm lấn khu trú. Trong ruột thừa, u không có đặc điểm xâm lấn điển hình được phân loại là LAMN, nếu lan đến phúc mạc thì biểu hiện chất nhầy không có tế bào u hoặc ít tế bào (thường < 20%) và không có xâm lấn kiểu thâm nhiễm vào phúc mạc hay cơ quan khác. Sự lan đến các cơ quan có dạng bờ đẩy mà không có phản ứng mô đệm không được xem là xâm lấn thực sự và có thể xảy ra ở ung thư biệt hoá rõ. Không có các đặc điểm như xâm lấn quanh thần kinh và xâm lấn mạch (mạch máu, mạch lymphô). Những bệnh nhân nhóm này thường có tiên lượng tốt hơn, với tỷ lệ tái phát thấp hơn và điều trị chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ. Các bệnh nhân trong nhóm này ít cần đến các phương pháp điều trị bổ sung như hóa trị hoặc HIPEC trừ khi u lan rộng rõ ràng ra phúc mạc.

Biệt hóa vừa (G2): Khối u có thể kết hợp tế bào không điển hình độ thấp và cao hoặc tế bào không điển hình độ cao lan tỏa nhưng không có thành phần tế bào nhẫn. Trong ruột thừa, hầu hết các u này có đặc điểm xâm lấn kiểu thâm nhiễm (ít nhất khu trú); các trường hợp hiếm không thấy kiểu xâm lấn này được gọi là HAMN hay carcinôm tuyến chế nhầy không có xâm lấn kiểu phá hủy. U lan đến phúc mạc thường giàu tế bào (thường > 10%, có thể >20%). Các phương pháp điều trị kết hợp, bao gồm phẫu thuật và hóa trị liệu, có thể được cân nhắc dựa trên sự lan rộng của khối u.

Biệt hóa kém (G3): Đây là nhóm có tiên lượng xấu nhất, bao gồm những khối u có đặc điểm tế bào học bất thường rõ rệt, như nhân lớn, dị dạng và thường có thành phần tế bào nhẫn. U lan đến phúc mạc thường có đặc điểm giàu tế bào (thường > 20%) và các đặc điểm mô học bất lợi khác như xâm lấn vào phúc mạc hay cơ quan khác, xâm lấn quanh thần kinh, xâm lấn mạch máu, mạch lymphô. Ung thư tế bào nhẫn được xếp độ mô học biệt hoá kém. Sự hiện diện của tế bào nhẫn là yếu tố liên quan đến tiên lượng kém và nguy cơ tái phát cao. Bệnh nhân thuộc nhóm này cần được điều trị tích cực hơn, như hóa trị sau phẫu thuật, hoặc kết hợp với HIPEC để ngăn ngừa bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả (PMP).

3.2. Thay đổi trong tiêu chí phân giai đoạn

Thay đổi trong tiêu chí phân giai đoạn dựa trên dữ liệu sống còn cho các ung thư tuyến không chế nhầy (non-mucinous): Một điểm điều chỉnh quan trọng trong phiên bản thứ 9 là việc xem xét tỷ lệ sống còn khác nhau giữa các giai đoạn. Cụ thể, dữ liệu sống còn cho thấy bệnh nhân với các khối u không nhầy ở giai đoạn IIIA có tỷ lệ sống còn sau 5 năm tốt hơn so với bệnh nhân ở giai đoạn IIB và IIC. Trước đây, các giai đoạn này có thể bị đánh giá như nhau, nhưng với dữ liệu mới, hệ thống đã phản ánh được sự khác biệt về tiên lượng giữa các giai đoạn này.

Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi mức độ xâm lấn và diễn tiến bệnh khác nhau của khối u, từ đó giúp bác sĩ lâm sàng dự đoán khả năng sống còn của bệnh nhân tốt hơn, đồng thời xác định mức độ tích cực của điều trị dựa trên từng trường hợp cụ thể.

Đối với các tân sinh chế nhầy, như LAMN và HAMN, các tiêu chí phân giai đoạn dựa trên mức độ xâm lấn đã được tinh chỉnh để phản ánh đúng hơn sự khác biệt về tiên lượng. AJCC phiên bản 9 đã củng cố tiêu chí phân giai đoạn Tis (LAMN) cho những trường hợp LAMN giới hạn ở lớp niêm mạc. Các trường hợp LAMN lan vào lớp dưới thanh mạc hoặc mạc treo (hay phúc mạc) ruột thừa được phân giai đoạn T3 hay T4a. Nếu có sự lan rộng của chất nhầy vào phúc mạc nhưng không có tế bào ung thư trong chất nhầy, tiên lượng sẽ tốt hơn so với trường hợp có sự hiện diện của tế bào ung thư trong chất nhầy. Điều này giúp phân biệt rõ ràng hơn giữa các giai đoạn như pT3 và pT4a, với pT4a thể hiện sự lan rộng đến màng bụng và có tiên lượng xấu hơn.

Tối ưu hóa phân giai đoạn IV dựa trên mô học và sự lan rộng: AJCC phiên bản 9 đã điều chỉnh tiêu chí phân giai đoạn IV dựa trên sự hiện diện của di căn phúc mạc và mức độ biệt hóa của khối u. Giai đoạn IV không chỉ dựa trên mức độ lan rộng của khối u mà còn dựa vào sự hiện diện của các tế bào ung thư trong các mô xung quanh và trong chất nhầy. Các trường hợp có di căn phúc mạc nhưng không có tế bào ung thư trong dịch nhầy thường có tiên lượng tốt hơn so với những trường hợp có tế bào ung thư trong chất nhầy. Điều này giúp phân biệt chính xác hơn giữa các giai đoạn IVa và IVb, từ đó xác định liệu pháp điều trị thích hợp, như phẫu thuật kết hợp với HIPEC hay các phương pháp điều trị toàn thân khác.

Sự cải tiến trong việc dự đoán tiên lượng cho các loại ung thư ruột thừa khác nhau: Các điều chỉnh mới trong hệ thống

phân loại cũng giúp phản ánh tốt hơn sự khác biệt về diễn tiến lâm sàng giữa các loại ung thư ruột thừa khác nhau, bao gồm cả các ung thư tuyến chế nhầy và không nhầy. Bệnh nhân với các khối u có mức độ biệt hóa kém hoặc có sự hiện diện của tế bào nhẫn (signet-ring cells) có tiên lượng xấu hơn được xếp vào giai đoạn IV. Việc điều chỉnh tiêu chí này giúp chúng ta có thể quản lý tốt cũng như đảm bảo rằng các bệnh nhân có nguy cơ cao được điều trị tích cực hơn, trong khi những bệnh nhân có tiên lượng tốt hơn có thể tránh được các phương pháp điều trị không cần thiết và tiềm ẩn nhiều tác dụng phụ.

Ứng dụng trong thực hành lâm sàng: Những điều chỉnh trong phân giai đoạn không chỉ giúp phân biệt chính xác hơn giữa các nhóm tiên lượng mà còn giúp bác sĩ lâm sàng có cơ sở rõ ràng hơn khi đưa ra quyết định điều trị. Bệnh nhân ở giai đoạn IIIA với tiên lượng tốt hơn có thể tránh được các liệu pháp điều trị quá tích cực, trong khi những bệnh nhân ở các giai đoạn IIB hoặc IIC có thể cần được theo dõi chặt chẽ hơn và áp dụng liệu pháp bổ sung sớm hơn. Việc phân loại chính xác hơn các trường hợp giai đoạn IV, dựa trên mức độ xâm lấn và sự hiện diện của tế bào ung thư trong dịch nhầy, giúp bác sĩ quyết định khi nào cần kết hợp phẫu thuật với các phương pháp điều trị bổ trợ như HIPEC hoặc hóa trị, đặc biệt đối với các tân sinh chế nhầy có nguy cơ tái phát cao [4].

3.3. Tiên lượng dựa trên mức độ xâm lấn

Một trong những điểm cải tiến quan trọng trong hệ thống AJCC phiên bản thứ 9 là việc tập trung vào mức độ xâm lấn của khối u để xác định tiên lượng và hướng dẫn điều trị. Khả năng xâm lấn của khối u không chỉ là yếu tố quyết định mức độ nghiêm trọng của bệnh mà còn có ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng tái phát và tiên lượng sống còn của bệnh nhân.

Tân sinh chế nhầy độ thấp:

Đối với các tân sinh chế nhầy độ thấp (LAMN), mức độ xâm lấn là một yếu tố quan trọng để dự đoán khả năng tái phát và tiên lượng. Cụ thể, các trường hợp LAMN giới hạn ở lớp niêm mạc (phân loại pTis) có tỷ lệ tái phát rất thấp. Điều này là do khối u không xâm nhập vào các lớp sâu hơn của thành ruột thừa hoặc phúc mạc. Bệnh nhân với LAMN ở giai đoạn này thường có tiên lượng tốt, và phẫu thuật cắt bỏ khối u thường là phương pháp điều trị chính, mà không cần can thiệp điều trị bổ sung như hóa trị hoặc HIPEC.

Tân sinh chế nhầy độ cao:

Đối với các tân sinh nhầy độ cao (HAMN), mức độ xâm lấn có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ tái phát và tiên lượng xấu. Mức độ xâm lấn càng lớn, đặc biệt khi khối u xâm nhập vào các lớp dưới thanh mạc hoặc phúc mạc (phân loại pT3 hoặc pT4a), thì nguy cơ tái phát càng cao. HAMN có đặc tính loạn sản biểu mô nghiêm trọng hơn so với LAMN, và thường có khả năng lan rộng đến các cơ quan lân cận hoặc tạo ra dịch nhầy trong phúc mạc, dẫn đến hội chứng PMP. Trong những trường hợp này, bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao và cần phải có sự can thiệp điều trị mạnh mẽ hơn, chẳng hạn như phẫu thuật kết hợp với hóa trị hoặc HIPEC.

Xâm lấn và bệnh giả nhầy phúc mạc lan toả (PMP):

Trong cả LAMN và HAMN, nếu khối u gây ra sự tích tụ dịch nhầy trong phúc mạc, dẫn đến hội chứng PMP thì tiên lượng sẽ xấu hơn. Trong những trường hợp PMP, dịch nhầy có thể lan rộng và bao phủ các cơ quan nội tạng, dẫn đến biến chứng nghiêm trọng nếu không được can thiệp kịp thời. Các trường hợp LAMN có PMP thường có tiên lượng tốt hơn vì thường không có sự hiện diện tế bào ung thư trong dịch nhầy. Tuy nhiên, đối với HAMN, nếu có sự hiện diện của tế bào ung thư trong dịch nhầy, tiên lượng sẽ xấu hơn, và bệnh nhân sẽ cần được điều trị tích cực hơn để ngăn ngừa tái phát.

IV. KẾT LUẬN

Tân sinh nhầy ruột thừa là một nhóm bệnh lý phức tạp với các đặc điểm mô học và tiên lượng khác nhau. Việc phân loại theo hệ thống AJCC phiên bản thứ 9 đã mang lại nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý này. Đánh giá chính xác mức độ xâm lấn và đặc điểm mô học của khối u đóng vai trò quan trọng trong việc tối ưu hóa kết quả điều trị và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

Một điểm đáng chú ý là các nghiên cứu gần đây cho thấy hệ thống phân loại không hoàn toàn theo thứ tự về tỷ lệ sống sót giữa các giai đoạn trong các khối u không nhầy, điều này cho thấy cần có những điều chỉnh thêm trong tương lai. Các cập nhật mới cũng giúp phân biệt rõ hơn giữa LAMN và HAMN. Mặc dù HAMN có biểu hiện tế bào học ác tính hơn nhưng tiên lượng và phương pháp điều trị vẫn có nhiều điểm tương đồng với LAMN hơn là với ung thư tuyến nhầy [2,3].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amin MB , Edge SB, Greene FL, et al.** AJCC Cancer Staging Manual, 9th Edition. Springer Cham. 2023.
2. **González Bayón L, Martín Román L, Lozano LP**. Appendiceal Mucinous Neoplasms: From Clinic to Pathology and Prognosis. Cancers (Basel). 2023;15(13):3426.
3. **Janczewski LM, Browner AE, Cotler JH, et al.** Survival outcomes used to validate version 9 of the American Joint Committee on Cancer staging system for appendiceal cancer. CA Cancer Journal for Clinicians. 2023;73(6):590-596.
4. **Rossi A, Patel NM.** Appendiceal neoplasms—A practical guide. Journal of Surgical Oncology. 2023;127(8):1300-1305.
5. **Umetsu SE, Kakar S.** Staging of appendiceal mucinous neoplasms: challenges and recent updates. Human Pathology. 2023;132:65-76.

CÁC ĐIỂM KIỂM SOÁT ỨC CHẾ MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ

Lê Thị Thanh Xuân[1], Mai Thị Vân Anh[1], Lê Minh Sơn[1], Nguyễn Quang Thi[1], Ngô Thị Minh Hạnh[1]

TÓM TẮT

Điểm kiểm soát miễn dịch là những thành phần trong hệ miễn dịch của cơ thể giúp điều hòa hệ thống miễn dịch, ngăn chặn các phản ứng miễn dịch quá mức gây hại cho cơ thể. Các tế bào ung thư có thể lợi dụng cơ chế kiểm soát miễn dịch này để trốn tránh sự tấn công của hệ miễn dịch. Cơ chế hoạt động của các điểm kiểm soát miễn dịch đã được nghiên cứu và chứng minh, phân chia thành các nhóm: "điểm kiểm soát ức chế miễn dịch" giúp ngăn chặn các phản ứng miễn dịch không cần thiết và "điểm kiểm soát kích thích miễn dịch" có tác dụng ngược lại, thúc đẩy hoạt động của hệ miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch đươc nghiên cứu, ra đời dựa trên cơ chế của các điểm kiểm soát miễn dịch. Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nhắm vào các điểm kiểm soát ức chế, giúp cho hệ miễn dịch tăng cường khả năng tấn công và tiêu diệt tế bào ung thư. PD-L1, PD-1 và CTLA-4 là các loại protein kiểm soát miễn dịch được nghiên cứu nhiều nhất, đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh phản ứng miễn dịch chống lại tế bào ung thư. Bên cạnh đó, một số protein khác tham gia điểm kiểm soát ức chế miễn dịch cũng đã được các nhà khoa học nghiên cứu, chứng minh như PD-L2, B7-H3, B7-H4, TIM-3, LAG-3, VISTA…Hiểu rõ về cơ chế hoạt động của các điểm kiểm soát miễn dịch giúp các nhà khoa học phát triển các phương pháp điều trị ung thư mới hiệu quả hơn, đặc biệt là liệu pháp miễn dịch. Bài tổng quan này sẽ tóm tắt những khái niệm, chức năng của các điểm kiểm soát ức chế miễn dịch được đề cập, nghiên cứu và có nhiều tiềm năng trong liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư.

Từ khóa: điểm kiểm soát miễn dịch, ức chế miễn dịch, liệu pháp miễn dịch

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Trung ương Quân đội 108*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thanh Xuân
ĐT: 0988020408
Email: thanhxuan108@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 08/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

IMMUNOINHIBITORY CHECKPOINTS IN CANCER

Immune checkpoints are components of the body's immune system that help regulate the immune system, preventing excessive immune responses that are harmful to the body. Cancer cells can use this immune control mechanism to evade attacks from the immune system. The mechanism of action of immune checkpoints has been studied and proven and divided into groups: "immunoinhibitory checkpoints" that help prevent unnecessary immune responses and "immunostimulatory checkpoints" that have the opposite effect, promoting the activity of the immune system. Immunotherapy has been studied and developed based on the mechanism of immune checkpoints. Immune checkpoint inhibitors target inhibitory checkpoints, helping the immune system increase its ability to attack and destroy cancer cells. PD-L1, PD-1, and CTLA-4 are the most studied immune checkpoint proteins regulating immune response against cancer cells. In addition, scientists have also studied and proven some other proteins involved in immune checkpoints, such as PD-L2, B7-H3, B7-H4, TIM-3, LAG-3, VISTA,

etc. Understanding the mechanism of action of immune checkpoints helps scientists develop new and more effective cancer treatments, especially immunotherapy. This review will summarize the concepts and functions of immune checkpoints that have been mentioned and studied and have great potential in cancer immunotherapy.

Keywords: immune checkpoints, immunoinhibitory, immunotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các đặc trưng chính của một ung thư nói chung là tăng sinh không giới hạn, ức chế các tín hiệu kìm hãm phát triển, cản trở sự chết tế bào theo chương trình, thúc đẩy sự xâm nhập và di căn, tạo mạch, phá hủy hệ thống miễn dịch kháng u. Cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được đều tham gia vào quá trình nhận diện và loại bỏ khối u thông qua các tế bào miễn dịch: đại thực bào, tế bào tua gai, lympho T và B. Các tế bào đáp ứng của hệ miễn dịch thu được gồm tế bào T hỗ trợ $CD4^+$, tế bào T gây độc $CD8^+$ và các kháng thể đặc hiệu do tế bào B sản xuất [8]. Tuy nhiên, các tế bào chuyển dạng sẽ phát triển thành ung thư khi quá trình này không loại bỏ được triệt để các tế bào bất thường.

Điểm kiểm soát miễn dịch là thành phần điều tiết quan trọng của hệ thống miễn dịch, chịu trách nhiệm duy trì sự cân bằng giữa việc tạo ra các phản ứng miễn dịch hiệu quả chống lại mầm bệnh và duy trì khả năng tự dung nạp để ngăn ngừa các phản ứng tự miễn dịch. Trong bối cảnh ung thư, các điểm kiểm soát này thường được các tế bào khối u khai thác như một cơ chế để trốn tránh sự giám sát miễn dịch, từ đó tạo điều kiện cho khối u phát triển và tiến triển. Tuy nhiên, sự ra đời của liệu pháp miễn dịch đã mang lại hy vọng mới vì nó nhắm vào chính những điểm kiểm soát này để kích hoạt lại khả năng chống ung thư của hệ thống miễn dịch. Bài tổng quan "Các điểm kiểm soát ức chế miễn dịch trong ung thư" nhằm mục đích làm rõ khái niệm và vai trò của các con đường ức chế điểm kiểm soát miễn dịch trong ung thư nói chung.

II. NỘI DUNG

2.1. Khái niệm chung về các điểm kiểm soát miễn dịch

Khái niệm cơ bản về hệ thống miễn dịch: Hệ thống miễn dịch giống như lực lượng phòng thủ của cơ thể, bảo vệ cơ thể khỏi những mối nguy hại tấn công thâm nhập vào cơ thể. Khi nhận diện tác nhân gây hại cho cơ thể, hệ miễn dịch sẽ tự phản ứng thông qua các tế bào miễn dịch (như tế bào T) nhằm tấn công và tiêu diệt những tác nhân gây hại đó.

Các điểm kiểm soát miễn dịch: có chức năng điều tiết hệ thống miễn dịch. Những con đường kiểm soát miễn dịch này rất quan trọng cho khả năng tự dung nạp, giúp ngăn chặn hệ thống miễn dịch tấn công các tế bào một cách bừa bãi. Tuy nhiên, một số bệnh ung thư có thể tự bảo vệ mình khỏi sự tấn công bằng cách kích thích các mục tiêu kiểm soát miễn dịch.

Có nhiều cách phân chia điểm kiểm soát miễn dịch: theo vị trí gắn các thành phần trên các tế bào miễn dịch (Tế bào T, B, đại thực bào…), theo nguồn gốc các thành phần (siêu họ B7: PD-L1, PD-L2, CTLA4…) [8]. Tuy nhiên, cách phân chia theo chức năng và vai trò của các điểm kiểm soát miễn dịch có ý nghĩa hơn đối với liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư nói chung:

Các điểm kiểm soát miễn dịch có vai trò ức chế: các điểm kiểm soát miễn dịch giống như cái "phanh" để đảm bảo rằng một khi mối đe dọa được xử lý, hệ thống miễn dịch sẽ không phản ứng thái quá và tấn công các mô của chính cơ thể. Chúng cũng ngăn chặn hệ thống miễn dịch được kích hoạt một cách không cần

thiết. Các phân tử điểm kiểm soát ức chế là mục tiêu của liệu pháp miễn dịch ung thư do khả năng sử dụng của chúng trong nhiều loại ung thư. Các chất ức chế điểm kiểm tra được phê duyệt hiện nay nhắm vào mục tiêu chặn CTLA-4, PD-1 và PD-L1.

Các điểm kiểm soát miễn dịch có vai trò kích thích: Bốn phân tử điểm kiểm soát kích thích là thành viên của siêu họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u (TNF) —CD27, CD40, OX40, GITR và CD137; hai phân tử điểm kiểm soát kích thích khác thuộc siêu họ B7-CD28. Trong số đó CD28 và những tiến bộ gần đây trong lĩnh vực miễn dịch khối u đã chỉ ra rằng việc khai thác tiềm năng của hệ thống miễn dịch là cần thiết để loại bỏ ung thư [2].

Bên cạnh đó, phản ứng miễn dịch được điều chỉnh bởi một mạng lưới kiểm tra và cân bằng phức tạp, bao gồm các con đường đồng kích thích và đồng ức chế liên quan đến việc điều chỉnh hoạt động và chức năng của tế bào T. Việc kích hoạt tế bào T cần ít nhất hai tín hiệu do tế bào trình diện kháng nguyên (APC) cung cấp. Tín hiệu đầu tiên là kháng nguyên được trình bày dưới dạng peptide liên kết với phức hợp tương hợp mô chính (MHC). Peptide được thụ thể tế bào T nhận biết và sự tương tác này mang lại tính đặc hiệu cho phản ứng của tế bào T. Tín hiệu thứ hai được cung cấp bởi các phối tử đồng kích thích trên APC tương tác với các thụ thể tương ứng trên bề mặt tế bào T. Nếu không có sự đồng kích thích thì tế bào T sẽ chết hoặc trở nên bất hoạt. Tế bào T yêu cầu các tín hiệu đồng kích thích để tăng sinh, biệt hóa và sống sót tối ưu, khiến cho sự đồng kích thích trở nên cần thiết để tạo ra các phản ứng miễn dịch hiệu quả. Phản ứng miễn dịch chống khối u phụ thuộc vào sự trình diện hiệu quả của các kháng nguyên khối u và các tín hiệu đồng kích thích của các tế bào trình diện kháng nguyên của vật chủ [8].

2.2. Các điểm kiểm soát ức chế miễn dịch trong ung thư

Một số bệnh ung thư có thể đánh lừa hệ thống miễn dịch bằng cách kích hoạt các điểm kiểm soát này, do đó "ẩn náu" khỏi cuộc tấn công miễn dịch. Đây là lý do tại sao một số bệnh ung thư khó loại bỏ - chúng làm hệ thống miễn dịch bị kìm hãm lại. Các nhà khoa học đã phát triển các phương pháp điều trị gọi là chất ức chế điểm kiểm tra có thể ngăn chặn các protein điểm kiểm tra này. Bằng cách ngăn chặn các điểm kiểm soát ức chế miễn dịch, những loại thuốc này cho phép hệ thống miễn dịch hoạt động lâu hơn và tấn công các tế bào ung thư hiệu quả hơn. Cách tiếp cận này đã trở thành một công cụ mạnh mẽ trong điều trị ung thư.

Trong ung thư, một số điểm kiểm soát miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh phản ứng miễn dịch chống lại các tế bào khối u. Hai loại protein kiểm soát miễn dịch được nghiên cứu kỹ lưỡng nhất trong các bệnh ung thư hiện nay là protein chết tế bào được lập trình 1 (PD-1) và protein liên quan đến tế bào lympho T gây độc tế bào 4 (CTLA-4). Những protein này được biểu hiện trên bề mặt tế bào T và đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh hoạt động của tế bào T và phản ứng miễn dịch.

PD-1:

Khái niệm PD-1: PD-1 hay còn gọi là CD279 là một protein được mã hóa ở người bởi gen PDCD1. PD-1 là một thụ thể bề mặt tế bào trên tế bào T và tế bào B thuộc siêu họ globulin miễn dịch, có vai trò điều chỉnh phản ứng của hệ thống miễn dịch đối với các tế bào của cơ thể con người bằng cách điều chỉnh giảm hệ thống miễn dịch và thúc đẩy khả năng tự miễn dịch, dung nạp bằng cách ức chế hoạt động viêm của tế bào T. Điều này ngăn ngừa các bệnh tự miễn, nhưng nó cũng có thể

ngăn hệ thống miễn dịch tiêu diệt tế bào ung thư [8].

PD-1 thực hiện được vai trò trong hệ thống miễn dịch nhờ hai cơ chế: Đầu tiên, nó thúc đẩy quá trình apoptosis (chết tế bào theo chương trình) của tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên trong các hạch bạch huyết. Thứ hai, nó làm giảm quá trình apoptosis trong các tế bào T điều hòa (tế bào T chống viêm, ức chế).

Thuốc ức chế PD-1 là một nhóm thuốc mới ngăn chặn PD-1, kích hoạt hệ thống miễn dịch để tấn công các khối u và được sử dụng để điều trị một số loại ung thư.

Trong hệ miễn dịch, PD-1 liên kết hai phối tử là PD-L1 (B7-H1) và PD-L2 (B7-DC) [5].

Điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/ PD-L1:

Cơ chế của hệ thống tín hiệu PD-1/PD-L1 trong vi môi trường khối u:

Trong vi môi trường khối u, PD-1 và phối tử của nó là PD-L1 đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tiến triển và tồn tại của khối u thông qua việc thoát khỏi hệ thống giám sát của hệ miễn dịch. Sự liên kết giữa PD-L1 với PD-1 của tế bào T làm cho tế bào T rối loạn chức năng, suy yếu và tăng cường sự sản xuất IL-10 trong khối u. Vì vậy, sự bộc lộ quá mức PD-L1 ở tế bào u bảo vệ nó khỏi sự tiêu diệt qua trung gian tế bào của tế bào T gây độc (CD8+) [8].

PD-L1 không chỉ có vai trò ức chế miễn dịch thông qua miễn dịch tế bào, mà còn tham gia quá trình ức chế miễn dịch trong vi môi trường khối u thông qua miễn dịch dịch thể. Sự bộc lộ PD-L1 trong tế bào u và các tế bào tạo máu được gây ra bởi sự kích thích của các cytokin tiền viêm như IFN-γ và TNF-α từ tế bào u và các tế bào trong mô đệm u (lympho T hoạt hóa, tế bào diệt tự nhiên NK).

Sự tương tác giữa PD-1 và PD-L1 giữ vai trò chính trong ức chế chức năng của tế bào T hiệu ứng và T gây độc tế bào, tăng cường hoạt động ức chế miễn dịch của T điều hòa. Vì vậy, ức chế PD-1 và PD-L1 là một cách hiệu quả để duy trì chức năng của hệ miễn dịch qua trung gian tế bào.

PD-L1 trong mô u:

Đặc điểm của PD-L1 trong mô u

PD-L1 (hay còn được gọi là B7-H1 hoặc CD274) là một thành viên trong "gia đình B7". PD-L1 là protein xuyên màng, điều hòa ức chế đáp ứng miễn dịch thông qua gắn kết với 2 thụ thể PD-1 và B7-1 (CD80), được mã hóa bởi gen PDCDL1 trên nhiễm sắc thể số 9 tại vị trí p24.1. Sự bộc lộ của PD-L1 trên tế bào khối u làm cản trở khả năng miễn dịch chống khối u, giúp cho khối u có thể lẩn tránh khỏi hệ miễn dịch. Sự bộc lộ PD-L1 được tác động bởi receptor giống toll (toll like receptors - TLRs) dựa vào sự hoạt hóa MEK/ERK kinases, qua đó tăng cường quá trình sao mã mRNA PD-L1. IFN-γ cũng tham gia vào điều hòa bộc lộ PD-L1 [8].

PD-L1 biểu hiện trong một loạt các khối u đặc bao gồm: ung thư phổi không tế bào nhỏ, u hắc tố, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô đường niệu, ung thư buồng trứng, u tuyến ức và ung thư đường tiêu hóa. Tần suất bộc lộ PD-L1 phụ thuộc vào các xét nghiệm khác nhau, các điểm cắt khác nhau và phụ thuộc vào từng loại u. Tỉ lệ này được báo cáo là vào khoảng từ 12-100% tùy từng loại u.

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo rằng biểu hiện PD-L1 rất không đồng nhất giữa khối u nguyên phát và di căn, và bị ảnh hưởng bởi sự tiến triển của bệnh và lịch trình điều trị. Các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng biểu hiện PD-L1 thay đổi trước và sau phẫu thuật, tân bổ trợ hóa trị, liệu pháp nhắm mục tiêu hoặc liệu pháp miễn dịch. Vì vậy, bỏ qua sự khác biệt trong biểu thức PD-L1 giữa các vị trí nguyên phát và di căn có thể làm tăng rủi ro phân loại và quyết định điều trị sai đối với bệnh nhân.

Từ những khó khăn để khắc phục tính không đồng nhất về mặt thời gian của biểu hiện PD-L1 trong các mô khối u chỉ sử dụng xét nghiệm HMMD, một số nhà nghiên cứu đã sử dụng nhãn đồng vị phóng xạ, lập bản đồ động và phân tích định lượng thời gian thực của biểu thức PD-L1 để giảm sai số dự đoán, đó là do những thay đổi năng động của biểu hiện PD-L1 trong quá trình điều trị.

Phương pháp đánh giá sự bộc lộ PD-L1 trong mô u:

Các dòng kháng thể hóa mô miễn dịch (HMMD) được dùng trong đánh giá PD-L1

HMMD là phương pháp phổ biến nhất, sử dụng các kháng thể đặc hiệu để phát hiện biểu hiện protein PD-L1 trong các mẫu khối u.

Việc lựa chọn một phương pháp, dòng kháng thể thích hợp để đánh giá PD-L1 là rất cần thiết. Điều quan trọng là chọn một phương pháp được xác nhận bằng các thử nghiệm lâm sàng và được phê duyệt để sử dụng trong chẩn đoán để đảm bảo độ chính xác và độ tin cậy. Có nhiều dòng kháng thể khác nhau để đánh giá PD-L1 qua phương pháp HMMD.

Bảng 1: Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch được FDA và EMA phê duyệt. Dữ liệu từ FDA (https://www.fda.gov/) và EMA (https://www.ema.europa.eu/en)

	Tên	Tên thương mại	Kháng thể	Xét nghiệm hóa mô miễn dịch	Liệu pháp điều trị ung thư
Thuốc ức chế PD-1	Nivolumab Pembrolizumab	Opdivo Keytruda	28-8 22C3	Dako Autostainer Link 48 Dako Autostainer Link 48	NSCLC, UC, HNSCC NSCLC, UTBM tuyến GEJ, ESCC, Ung thư cổ tử cung,
					UC, TNBC, và NSCC
	Cemiplimab	Libtayo	22C3	Dako Autostainer Link 48	NSCLC
Thuốc ức chế PD-L1	Atezolizumab	Tecentriq	SP142	Ventana Benchmark Ultra	UC, NSCLC, và TNBC
	Durvalumab	Imfinzi	SP263	Ventana Benchmark Ultra	UC

Dự án "Blueprint" so sánh Giai đoạn II đã được thực hiện để đánh giá việc sử dụng lâm sàng xét nghiệm hóa mô miễn dịch PD-L1, bao gồm các dòng kháng thể 22C3, 28-8, SP142, SP263 và 73-10 (không ở giai đoạn I). Theo một nghiên cứu phát hiện PD-L1 trong các mẫu ung thư phổi, độ nhạy tương đương giữa các xét nghiệm 22C3, 28-8 và SP263, trong khi độ nhạy của dòng kháng thể SP142 thấp hơn. So với các dòng kháng thể kháng PD-L1 khác, dòng 73-10 cho thấy độ nhạy cao hơn. Tuy nhiên, các báo cáo có kết luận khác nhau. Nhiều viện nghiên cứu hiện đang tiến hành thí nghiệm các thử nghiệm phát triển đo biểu thức PD-L1 bằng điều chỉnh các điều kiện như kiểm soát mô, ngưỡng các nền tảng thử nghiệm hiện có (Dako, Ventana hoặc Leica) [8].

Ngoài tế bào khối u, PD-L1 còn được biểu hiện rộng rãi ở các tế bào miễn dịch (IC), chẳng hạn như tế bào T, đại thực bào, tế bào B, tế bào đuôi gai, bạch cầu trung tính và nguyên bào sợi. PD-L1 ở người không có tế bào ung thư cũng được tham gia vào việc điều chỉnh khả năng miễn dịch chống ung thư, ảnh hưởng đến hiệu quả của liệu pháp kháng PD-1/PD-L1 ở bệnh nhân bằng cách tương tác với các tế bào khối u.

Điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/ PD-L2:

Khái niệm PD-L2

PD-L2 là phối tử của PD-1 là một loại protein ở người, được mã hóa bởi gen PDCD1LG2 (CD273, B7-DC). Mặc dù trước đây PD-L2 được coi là phối tử thứ yếu nhưng nó liên kết với PD-1 với ái lực cao gấp 2 đến 6 lần so với PD-L1.

Biểu hiện PDCD1LG2 (CD273) thường được quan sát thấy ở các tế bào đuôi gai và đại thực bào trong các cơ quan bạch huyết bậc hai và bậc ba trên khắp cơ thể, trong khi PD-L1 (CD274) được biểu hiện rộng rãi hơn trên các tế bào trình diện kháng nguyên và các loại tế bào tạo máu khác, cho thấy vai trò chức năng khác nhau của các tế bào này [5].

Chức năng của PD-L2

PD-L2 liên kết với thụ thể PD-1, có thể kích hoạt các con đường ức chế hoạt hóa tế bào miễn dịch qua trung gian TCR / BCR. PD-L2 đóng vai trò quan trọng trong khả năng dung nạp miễn dịch và khả năng tự miễn dịch.

Vai trò trực tiếp của PD-L2 trong quá trình phát triển ung thư và điều hòa môi trường vi mô khối u miễn dịch chưa được nghiên cứu kỹ như vai trò của PD-L1. Các nghiên cứu trên thế giới cũng đã chỉ ra mối liên quan và vai trò của PD-L2 trong các bệnh ung thư:

Biểu hiện PD-L2 được tìm thấy trên tế bào đuôi gai $CD1a^+$ đã hoạt hóa ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy ở da. Nó thường liên quan đến sự hiện diện của PD-L1 và kích thước của khối u. Hơn nữa, PD-L2 được phát hiện trên các tế bào lympho T đặc hiệu $CD4^+$ - hoặc $CD8^+$ không phản ứng chéo với các tế bào lympho T đặc hiệu $PD\text{-}L1^+$ trong khối u ác tính. Các tế bào T đặc hiệu PD-L2 này có thể phản ứng với các tế bào đích tự thân tùy thuộc vào biểu hiện PD-L2, hỗ trợ trực tiếp khả năng miễn dịch chống ung thư bằng cách tiêu diệt tế bào đích và gián tiếp bằng cách giải phóng các cytokine tiền viêm trong TME để đáp ứng với PD-L2– biểu hiện các tế bào ức chế miễn dịch.

Trong ung thư biểu mô tế bào sáng của thận, biểu hiện cao của PD-L2 cùng với PD-1, LAG3 và PD-L1 có liên quan đến TME ức chế miễn dịch nhiều hơn.

Trong bệnh ung thư vú, biểu hiện HMMD của PD-L2 trên màng các tế bào miễn dịch, được phát hiện bằng kháng thể đơn dòng (clone=D7U8C) được phát hiện gần như âm tính.

Trong u lympho tế bào B, PD-L2 thường được phát hiện trên các TAM M2 nguyên thủy, và những phát hiện tương tự có thể được quan sát thấy ở u lympho Hodgkin cổ điển trong đó biểu hiện cao của PD-L2 (và PD-L1) bởi TAM có liên quan đến việc ức chế chức năng của các tế bào tiêu diệt tự nhiên [6].

Điểmt kiểm soát miễn dịch qua CTLA-4:

Khái niệm CTLA-4

CTLA-4 lần đầu tiên được xác định vào năm 1991 với vai trò là thụ thể thứ hai của phối tử kích thích tế bào T B7. Vào tháng 11 năm 1995, các phòng thí nghiệm của Tak Wah Mak và Arlene Sharpe đã công bố độc lập những phát hiện của họ về việc phát hiện ra chức năng của CTLA-4 như một chất điều chỉnh tiêu cực đối với hoạt hóa tế bào T, bằng cách loại bỏ gen ở chuột.

CTLA-4 hay còn gọi là Protein liên quan đến tế bào lympho T gây độc tế bào 4, còn được gọi là CD152 (cụm biệt hóa 152), là một thụ thể protein có chức năng như một điểm kiểm tra miễn dịch và điều hòa các phản ứng miễn dịch.

CTLA-4 đã được chứng minh là tương tác với: AP2M1, CD80, CD86, SHP-2 và PPP2R5A. CTLA-4 cạnh tranh với phân tử đồng kích thích CD28 để liên kết với CD80/CD86 trên các tế bào trình diện kháng

nguyên (APC) còn được gọi lần lượt là B7-1 và B7-2 [1].

Chức năng

Vai trò trong điều hòa miễn dịch: Sự tương tác này giúp duy trì cân bằng nội môi miễn dịch và ngăn ngừa sự hoạt động quá mức của hệ thống miễn dịch.

Vai trò trong bệnh ung thư: Sự phong tỏa CTLA-4 (ví dụ với ipilimumab) tăng cường kích hoạt tế bào T bằng cách cho phép CD28 vượt trội hơn CTLA-4 để liên kết với CD80/CD86, dẫn đến cải thiện phản ứng chống ung thư.

Cơ chế hoạt động của CTLA-4 trong tế bào T vẫn còn gây tranh cãi. Ngoài ra, người ta còn phát hiện ra rằng hoạt động này liên quan sự tương tác giữa tế bào đuôi gai (DC) - Treg thông qua cơ chế gọi là khớp thần kinh miễn dịch DC-Treg, có thể đóng một vai trò then chốt.

CTLA-4 và IL-6 đều được coi là yếu tố thúc đẩy khối u quan trọng ở các loại ung thư khác nhau. Là chất điều chỉnh tiêu cực sự kích hoạt tế bào T, sự biểu hiện quá mức của CTLA-4 sẽ ức chế sự kích hoạt tế bào T. Sự ức chế này phụ thuộc vào sự mô phỏng đồng thời B7 và CD28 trong các thụ thể tế bào T, cho thấy rằng CTLA-4 biểu hiện quá mức sẽ ức chế các phản ứng kích hoạt tế bào T bằng cách cạnh tranh với CD28 để liên kết với B7 hoặc cản trở tín hiệu CD28 [2].

Biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm

Những bệnh nhân có triệu chứng đột biến CTLA-4 được đặc trưng bởi hội chứng rối loạn miễn dịch bao gồm thâm nhiễm tế bào T lan rộng ở một số cơ quan, bao gồm ruột, phổi, tủy xương, hệ thần kinh trung ương và thận. Hầu hết bệnh nhân bị tiêu chảy hoặc bệnh đường ruột. Bệnh hạch bạch huyết và gan lách to cũng rất phổ biến, cũng như bệnh tự miễn dịch. Các cơ quan bị ảnh hưởng bởi khả năng tự miễn dịch rất đa dạng nhưng bao gồm giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, viêm tuyến giáp, tiểu đường loại I, bệnh vẩy nến và viêm khớp.

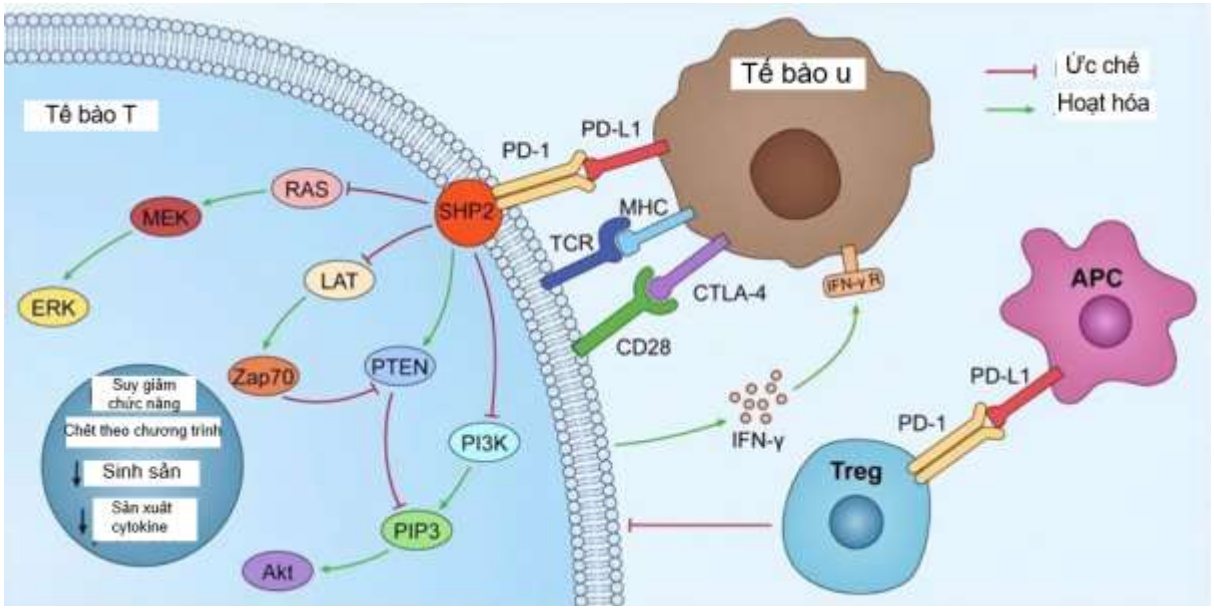
Ngày càng có nhiều mối quan tâm về lợi ích điều trị có thể có của việc ngăn chặn CTLA-4 như sử dụng kháng thể đối kháng chống lại CTLA như ipilimumab – được FDA phê chuẩn cho khối u ác tính vào năm 2011, cung cấp liệu pháp miễn dịch hữu ích tiềm năng. chiến lược cho bệnh nhân ung thư. Đây là liệu pháp phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch đầu tiên được phê duyệt [1].

Các phối tử liên kết với CTLA-4: CD80 (B7.1) và CD86 (B7.2)

Có hai loại protein B7 chính: B7-1 (CD80) và B7-2 (CD86). Người ta không biết liệu chúng có khác biệt đáng kể với nhau hay không. Cho đến nay CD80 được tìm thấy trên tế bào đuôi gai, đại thực bào và tế bào B hoạt hóa, CD86 (B7-2) trên tế bào B. Các protein CD28 và CTLA-4 (CD152) đều tương tác với cả B7-1 và B7-2 [2]. Khi kết hợp với protein bề mặt CD28 hoặc CD152 (CTLA-4) trên tế bào T, có thể tạo ra tín hiệu đồng thời kích thích hoặc tín hiệu đồng ức chế để tăng cường hoặc giảm hoạt động của tín hiệu MHC - TCR giữa APC và tế bào T tương ứng. Việc liên kết B7 của APC với CTLA-4 của tế bào T gây ức chế hoạt động của tế bào T.Tế bào T có thể biểu hiện protein bề mặt CTLA-4 (CD152), protein này cũng có thể liên kết với B7-1 và B7-2, kết quả là tế bào T không được kích hoạt.

Ngoài sự liên kết giữa CTLA-4 với B7-1 và B7-2; PD-L1 liên kết với PD-1 nhưng cũng liên kết với B7-1 (CD80) để điều chỉnh chức năng tế bào T. Sự liên kết của PD-L1 và B7-1 trên cùng một bề mặt tế bào đã được chứng minh bằng các thử nghiệm. Do đó, tương tác PD-L1–B7-1 có thể xảy ra ở dạng cis trên cùng

một tế bào nhưng không xảy ra ở dạng chuyển tiếp giữa hai tế bào, có thể ngăn chặn cạnh tranh sự liên kết của PD-L1 với PD-1 hoặc của B7-1 với CD28.



Hình 1: Hình ảnh các chốt kiểm soát ức chế miễn dịch thông qua PD-1, PD-L1, CTLA-4

Điểm kiểm soát miễn dịch thông qua B7-H3, B7-H4:

Khái niệm về B7-H3:

B7-H3 là thành viên của họ B7 gồm các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch. Nó được biểu hiện trên các tế bào khối u và tế bào miễn dịch trong môi trường vi mô khối u. B7-H3, còn được gọi là CD276, là thành viên siêu họ B7. B7-H3 được biểu hiện trong các tế bào bạch huyết và ức chế phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T và kích hoạt tế bào tiêu diệt tự nhiên, mặc dù thụ thể của nó chưa được xác định [6].

Nhắm mục tiêu B7-H3 đang được khám phá như một chiến lược trị liệu miễn dịch tiềm năng để điều trị ung thư. Điều quan trọng là các nghiên cứu trước đây đã chứng minh sự biểu hiện quá mức của B7-H3 ở nhiều bệnh ung thư, bao gồm vú, tuyến tụy, tế bào gan, thận, phổi và đại trực tràng, nhưng biểu hiện hạn chế ở các mô bình thường. Nhìn chung, các trường hợp dương tính với B7-H3 có liên quan đến sự tiến triển, tính kháng hóa, sự hình thành mạch và khả năng sống sót tổng thể kém. Hơn nữa, tế bào T thụ thể kháng nguyên khảm hạn chế sự phát triển của khối u bằng cách nhắm mục tiêu B7-H3 đã được chứng minh là hiệu quả và an toàn [7]. Do đó, B7-H3 rất quan trọng đối với phản ứng miễn dịch và nhắm mục tiêu B7-H3 là một chiến lược hợp lệ cho liệu pháp miễn dịch ung thư.

Khái niệm về B7-H4:

B7-H4 là thành viên siêu họ B7, gần đây được xác định là chất điều biến ức chế phản ứng của tế bào T. Khi hiện diện ở bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên (APC), B7-H4 điều chỉnh giảm sự kích hoạt tế bào T, có thể thông qua tương tác với phối tử vẫn chưa được xác định, có liên quan tích cực đến độ sâu thâm nhiễm và di căn [4].

Biểu hiện B7-H4 tương quan với mật độ tế bào T CD3 cao và giai đoạn tổng thể tiến triển, cho thấy B7-H4 có thể liên quan đến di căn. Một số nghiên cứu đang tiến hành tập trung

vào tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp phối hợp với thuốc ức chế B7-H3 và PD-1/CTLA-4 đã quan sát thấy mối liên quan tích cực giữa biểu hiện vị trí nguyên phát và di căn của B7-H3, B7-H4 và PD-L1. Nồng độ protein B7-H3, B7-H4 và PD-L1 của tế bào khối u có liên quan đến thâm nhiễm tế bào lympho khác biệt, cho thấy tác dụng của điểm kiểm soát miễn dịch đối với tế bào T là khác nhau đáng kể [4]. Tóm lại, so với B7-H4 và PD-L1, biểu hiện B7-H3 cho thấy tỷ lệ lưu hành cao hơn và sự đồng biểu hiện của B7-H3 với B7-H4 và PD-L1 không thường xuyên xảy ra trong các khối u nguyên phát. Ngoài ra, biểu hiện B7-H3 trong các khối u nguyên phát tương quan với biểu hiện tương ứng của chúng ở các vị trí di căn. Hơn nữa, biểu hiện B7-H3 trong các khối u nguyên phát có liên quan đáng kể đến giai đoạn tổng thể tiến triển, tiên lượng xấu hơn và thâm nhiễm tế bào T CD45RO, hỗ trợ B7-H3 như một mục tiêu trị liệu miễn dịch tiềm năng ở bệnh nhân ung thư [7].

Điểm kiểm soát miễn dịch liên quan LAG-3:

Khái niệm LAG-3: LAG-3 hay còn gọi là gen kích hoạt tế bào lympho 3, là một loại protein ở người được mã hóa bởi gen LAG3 (CD223) [2].

Biểu hiện: LAG-3 được biểu hiện trên các tế bào T đã hoạt hóa và phối tử của nó (MHC lớp II) hiện diện trên các APC, và do đó ngăn cản sự tương tác của MHC II với thụ thể tế bào T (TCR) trên tế bào T CD4+, dẫn đến giảm hoạt động của CD4+. Việc điều chỉnh tăng LAG-3 trên các tế bào miễn dịch sẽ điều hòa quá trình mở rộng tế bào T và bài tiết cytokine, và do đó góp phần tạo ra môi trường vi mô ức chế miễn dịch.

Chức năng

LAG-3 liên kết với các phân tử MHC lớp II trên APC mang lại tín hiệu ức chế đến tế bào T, ngăn chặn sự kích hoạt và chức năng của chúng.

Vai trò trong điều hòa miễn dịch: LAG-3 giúp điều chỉnh các phản ứng miễn dịch và duy trì khả năng dung nạp.

Vai trò trong bệnh ung thư: LAG-3 có thể góp phần làm cạn kiệt tế bào T trong môi trường vi mô khối u. Mục tiêu điều trị của LAG-3 đang được khám phá để tăng cường khả năng miễn dịch chống ung thư.

Hiện nay, có một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác dụng của thuốc ức chế LAG-3 ở các loại khối u khác nhau. Do đó, LAG-3 được đánh giá là một trong những dấu ấn tiềm năng trong chẩn đoán và điều trị miễn dịch [2].

Điểm kiểm soát miễn dịch liên quan TIM-3

Khái niệm:

TIM-3 hay còn gọi là globulin miễn dịch tế bào T và miền chứa chất nhầy-3 (TIM-3), là một loại protein ở người được mã hóa bởi gen HAVCR2 (TIM-3).

TIM-3 được mô tả dưới dạng phân tử bề mặt tế bào biểu hiện trên IFNγ tạo ra các tế bào CD4+ Th1 và CD8+ Tc1. Sau đó, biểu hiện được phát hiện trong các tế bào Th17, tế bào T điều hòa, và các tế bào miễn dịch bẩm sinh (tế bào đuôi gai, tế bào NK, bạch cầu đơn nhân). Thụ thể TIM-3 là chất điều chỉnh phản ứng miễn dịch. Biểu hiện TIM-3 được điều chỉnh tăng trong các tế bào lympho xâm nhập khối u đã được nghiên cứu và chứng minh.

Biểu hiện và vai trò:

Con đường TIM-3 có thể tương tác với con đường PD-1 trong các tế bào T CD8 + T và Tregs bị rối loạn chức năng trong bệnh ung thư [2]. TIM-3 chủ yếu được biểu hiện trên các tế bào T $CD8^+$ đã hoạt hóa và ngăn chặn sự kích hoạt đại thực bào sau khi ức chế PD-1. Sự điều hòa tăng lên đã được quan sát thấy ở các khối u đang tiến triển sau khi điều

trị bằng thuốc kháng PD-1. Đây dường như là một hình thức kháng cự thích ứng với liệu pháp miễn dịch.

TIM-3 cũng là tác nhân gây kiệt sức cho tế bào NK. Việc phong tỏa thụ thể này có thể cải thiện hoạt động chống ung thư của tế bào NK trong ung thư thực quản, khối u ác tính và ung thư biểu mô tuyến phổi.

Vai trò trong bệnh ung thư: TIM-3 trên TAM có thể tăng cường môi trường ức chế miễn dịch, thúc đẩy sự phát triển của khối u. Chặn TIM-3 có thể cải thiện khả năng miễn dịch chống ung thư bằng cách giảm sự ức chế qua trung gian TAM [2].

Điểm kiểm soát miễn dịch liên quan VISTA:

Khái niệm VISTA:

VISTA (thuốc ức chế kích hoạt tế bào T ở miền V): VISTA là một thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch được biểu hiện trên tế bào T và tế bào tủy [2].

Là một protein xuyên màng loại I có chức năng như một điểm kiểm tra miễn dịch và được mã hóa bởi gen VSIR. VISTA có kích thước khoảng 50 kDa và thuộc siêu họ globulin miễn dịch và có một miền IgV.

VISTA là một phần của họ B7, được biểu hiện chủ yếu ở tế bào bạch cầu và quá trình phiên mã của nó được kiểm soát một phần bởi p53.

Biểu hiện và chức năng:

Có bằng chứng cho thấy VISTA có thể hoạt động như một phối tử và một thụ thể trên tế bào T để ức chế chức năng tác động của tế bào T và duy trì khả năng chịu đựng ngoại biên [2]. VISTA được biểu hiện trên TAM và các tế bào tủy khác.

Nó điều chỉnh tiêu cực việc kích hoạt tế bào T và thúc đẩy sự ức chế miễn dịch trong môi trường vi mô khối u. Nhắm mục tiêu VISTA đang được khám phá như một chiến lược tiềm năng để tăng cường phản ứng miễn dịch chống khối u. VISTA ức chế sự kích hoạt và tăng sinh tế bào T, góp phần ngăn chặn các phản ứng miễn dịch.

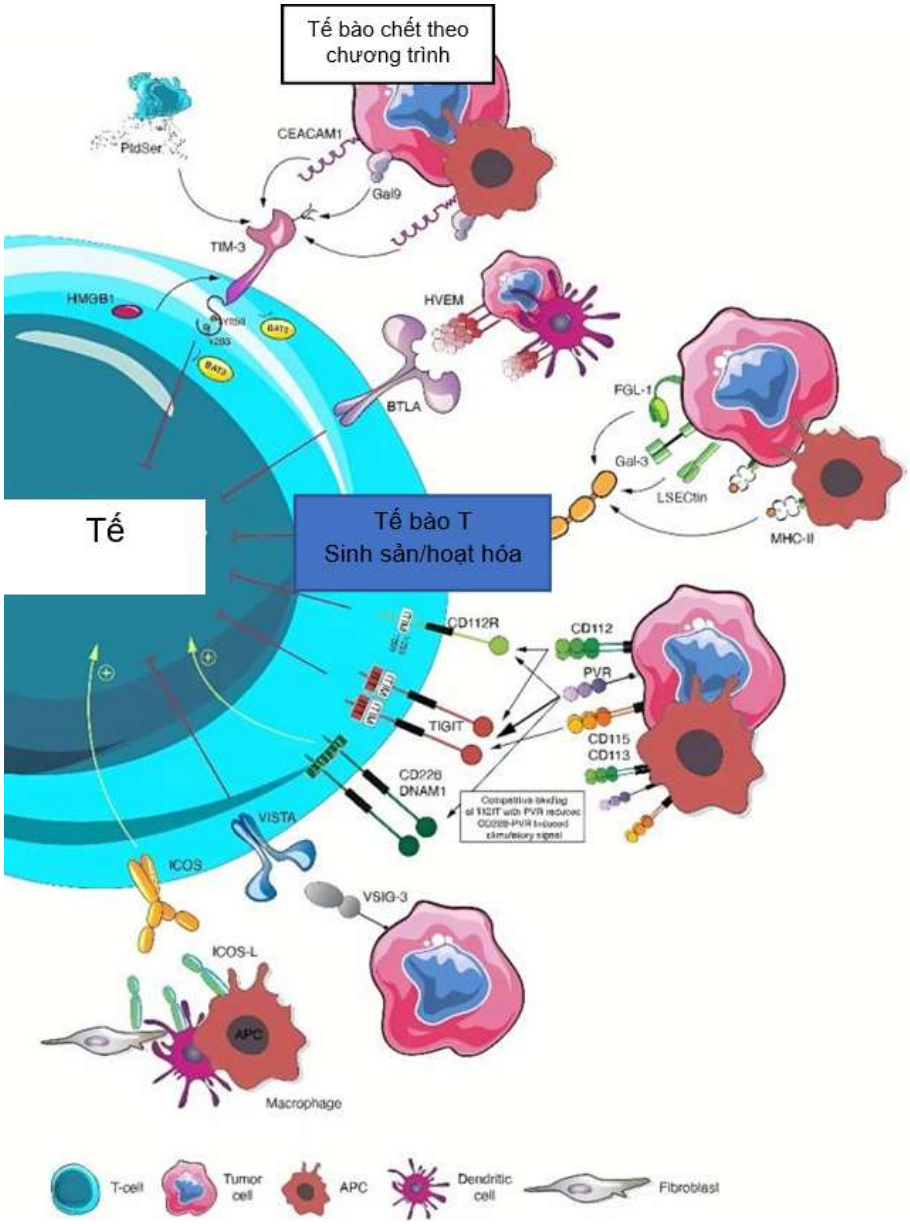
Vai trò trong bệnh ung thư: VISTA trên TAM giúp duy trì môi trường ức chế miễn dịch trong các khối u. Nhắm mục tiêu VISTA có thể tăng cường hoạt động của tế bào T và cải thiện phản ứng với liệu pháp miễn dịch.

Các điểm kiểm soát ức chế miễn dịch khác:

Trong khi các con đường PD-1/PD-L1, CTLA-4, LAG-3 và TIM-3 nằm trong số những con đường được nghiên cứu và nhắm mục tiêu nhiều nhất trong liệu pháp miễn dịch ung thư nói chung thì vẫn có các điểm kiểm tra và con đường miễn dịch khác mà các nhà nghiên cứu đang khám phá thêm. Các chốt kiểm soát miễn dịch đó bao gồm: BTLA, IDO, TIGIT, KIR, NOX2, SIGLEC7, FcγRIIB, CD22 hay STING... [2]. Đây được xem như những hướng tiềm năng cho các nhà nghiên cứu trong quá trình tiếp tục tìm hiểu về hệ thống miễn dịch phức tạp của cơ thể con người trong ung thư.

Đa phần những thụ thể kể trên đều biểu hiện trên tế bào T, có vai trò ức chế kìm hãm hệ thống miễn dịch thông qua tế bào T khi kết hợp với phối tử của nó.

Khám phá các điểm kiểm soát miễn dịch này trong ung thư có thể tiết lộ các mục tiêu và chiến lược điều trị mới, có khả năng cải thiện kết quả của bệnh nhân.



Hình 2: Hình ảnh các chốt kiểm soát miễn dịch khác

III. KẾT LUẬN

Các điểm kiểm soát miễn dịch, là cơ quan điều chỉnh quan trọng của hệ thống miễn dịch, đã được nghiên cứu rộng rãi trên nhiều loại bệnh ung thư. Những nghiên cứu này đã cung cấp những hiểu biết sâu sắc về cơ chế mà các khối u trốn tránh sự giám sát miễn dịch và dẫn đến sự phát triển các chất ức chế điểm kiểm soát như một nhóm liệu pháp điều trị ung thư đầy hứa hẹn.

Mặc dù các con đường được đề cập ở bài này bao gồm một số con đường điểm kiểm soát miễn dịch phổ biến và được nghiên cứu nhiều nhất, nhưng thực sự có những con đường và phân tử khác liên quan đến việc điều chỉnh phản ứng miễn dịch trong môi trường vi mô khối u, hứa hẹn sẽ thúc đẩy việc tìm ra các phương pháp điều trị mới và hiệu quả cho các bệnh nhân ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Assal A, Kaner J, Pendurti G, et al.** Emerging targets in cancer immunotherapy: beyond CTLA-4 and PD-1. Immunotherapy. 2015;7(11):1169-1186.
2. **Borgeaud M, Sandoval J, Obeid M, et al.** Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer. Cancer Treat Rev. 2023;120:102614.
3. **Han Y, Liu D, Li L.** PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. Am J Cancer Res. 2020;10(3):727-742.
4. **Li C, Zhan Y, Ma X, Fang H, Gai X.** B7-H4 facilitates proliferation and metastasis of colorectal carcinoma cell through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Clin Exp Med. 2020;20(1):79-86.
5. **Loke P, Allison JP.** PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(9):5336-5341.
6. **Lu Z, Zhao ZX, Cheng P, et al.** B7-H3 immune checkpoint expression is a poor prognostic factor in colorectal carcinoma. Mod Pathol. 2020;33(11):2330-2340.
7. **Son Y, Kwon SM, Cho JY.** CD276 (B7-H3) Maintains Proliferation and Regulates Differentiation in Angiogenic Function in Late Endothelial Progenitor Cells. Stem Cells. 2019;37(3):382-394.
8. **Wilkie KP, Hahnfeldt P.** Modeling the Dichotomy of the Immune Response to Cancer: Cytotoxic Effects and Tumor-Promoting Inflammation. Bull Math Biol. 2017;79(6):1426-1448.

CHẨN ĐOÁN *PNEUMOCYSTIS JIROVECII* BẰNG CÁC KỸ THUẬT GIẢI PHẪU BỆNH

Đặng Khánh Bình[1], Phạm Thu Phương[1]

TÓM TẮT

Pneumocystis jirovecii (*P.jirovecii*) là tác nhân gây viêm phổi ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Đây là tác nhân có thuốc điều trị hiệu quả và chi phí thấp, do đó vấn đề chẩn đoán nhanh chóng và chính xác viêm phổi do *P.jirovecii* (PCP) là rất cần thiết. *P.jirovecii* rất khó nuôi cấy trong phòng xét nghiệm, vì vậy phương pháp chẩn đoán truyền thống dựa vào nhuộm và quan sát tìm nấm trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp. Nhiều kỹ thuật giải phẫu bệnh đã được nghiên cứu và ứng dụng trong thực tế nhằm chẩn đoán PCP, từ các kỹ thuật nhuộm quy ước như Calcofluor White, Toluidine Blue O, May-Grunwald-Giemsa, Grocott-Gomori, Mucicarmine tới các kỹ thuật cao như hóa mô miễn dịch, miễn dịch huỳnh quang, khuếch đại đẳng nhiệt qua vòng lặp hay phản ứng chuỗi polymerase. Việc lựa chọn kỹ thuật trong thực hành lâm sàng dựa vào điều kiện của cơ sở y tế cũng như đánh giá về chi phí và hiệu quả.

Từ khóa: *Pneumocystis jirovecii*, viêm phổi

SUMMARY

DIAGNOSING PNEUMOCYSTIS JIROVECII BY USING PATHOLOGICAL TECHNIQUES

Pneumocystis jirovecii (P.jirovecii) is agent that causes pneumonia in immunocompromised patients. There are effective and low-cost drugs for treatment this agent, so diagnosing quickly and exactly pneumonia caused by *P.jirovecii* (PCP) is very important. *P.jirovecii* is very difficult cultured in laboratory, so traditional diagnosed methods based on staining and finding fungal cells in respiratory specimens. Many pathological techniques have researched and applied for diagnosing PCP, include conventional staining techniques as Calcofluor White, Toluidine Blue O, May-Grunwald-Giemsa, Grocott-Gomori, Mucicarmine and high-tech techniques as immunohistochemistry, immunofluorescence, loop-mediated isothermal amplification or polymerase chain reaction. Selection in clinical practice bases on conditions of health facility and cost-effective evaluation.

Keywords: *Pneumocystis jirovecii*, pneumonia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Pneumocystis *jirovecii* là một tác nhân nhiễm trùng cơ hội gây viêm phổi do Pneumocystis (PCP) ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch [1,3,8]. Pneumocystis được đặt tên là *P.jirovecii* để vinh danh nhà ký sinh trùng học Otto Jirovec, người đã mô tả những trường hợp đầu tiên ở người.

P.jirovecii có mặt ở khắp mọi nơi. PCP là tác nhân gây bệnh phổ biến ở người nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) [3,8]. Với việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch ngày càng phổ biến, tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm dân số âm tính với HIV đã tăng lên đáng kể. Chẩn đoán sớm là chìa khóa để có thể điều trị sớm nhằm cải thiện kết quả.

Vì *P.jirovecii* cực kỳ khó nuôi cấy trong ống nghiệm nên trong thực hành thường ngày,

[1]*Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Khánh Bình
ĐT: 0357052503
Email: drdangkhanhbinh@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

chẩn đoán PCP chủ yếu dựa vào các triệu chứng lâm sàng, hình ảnh học và yếu tố nguy cơ của bệnh nhân [1,3]. Đã có các nghiên cứu tìm *P.jirovecii* trong các mẫu dịch đường hô hấp bằng các phương pháp nhuộm soi. Tuy nhiên, các phương pháp nhuộm này đã được chứng minh là có độ nhạy kém trong việc phát hiện *P.jirovecii* và các phương pháp phân tử mới bao gồm phản ứng chuỗi polymerase (PCR), khuếch đại đẳng nhiệt qua vòng lặp (LAMP) và xét nghiệm dựa trên nguyên tắc tương hợp kháng nguyên – kháng thể đã được phát triển để chẩn đoán PCP [1,2,3,5,6]. Trong bài tổng quan này, chúng tôi tóm tắt các phương pháp hiện có để phát hiện P.jirovecii.

II. TỔNG QUAN

2.1. Cấu trúc và dạng sống

P.jirovecii lần đầu tiên được Carlos Chagas xác định là một loài động vật nguyên sinh. Pneumocystis được phân loại lại thành nấm vào năm 1988 khi phân tích bộ gen của tiểu đơn vị rRNA nhỏ [3,5,8]. Sự nhầm lẫn bắt nguồn từ hai dạng sống độc đáo của Pneumocystis: dạng nang (ascus) và dạng tư dưỡng (trophozoite) [3,8]. Vẫn còn nhiều điều chưa biết về các dạng sống này vì việc nuôi cấy *P.jirovecii* trong ống nghiệm cực kỳ khó khăn. Dạng nang được cho là dạng sống trong môi trường và có khả năng lây truyền. Khi các nang được hít vào phổi và vỡ ra, các dạng tư dưỡng được giải phóng. Dạng tư dưỡng bám vào phế bào loại I khi lây nhiễm. Trong quá trình nhiễm trùng, dạng tư dưỡng nhiều hơn nhiều so với dạng nang (tỷ lệ thường là 10:1 hoặc cao hơn) [3].

2.2. Dịch tễ học và lây truyền

P.jirovecii lần đầu tiên được phát hiện là tác nhân gây bệnh viêm phổi ở những bệnh nhân tại các trại trẻ mồ côi ở Châu Âu và ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu cấp [3,8]. Sau sự ra đời của liệu pháp kháng vi-rút hoạt tính cao (HAART) và khám phá ra thuốc Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMZ), các trường hợp PCP ở những bệnh nhân nhiễm HIV đã giảm ở các nước phát triển. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân có HIV dương tính vẫn bị ảnh hưởng bao gồm những người chưa được chẩn đoán nhiễm HIV hoặc không được chăm sóc y tế, những bệnh nhân không được điều trị dự phòng PCP và những bệnh nhân không sử dụng hoặc không đáp ứng với HAART. Những bệnh nhân mắc các bệnh lý huyết học ác tính, ung thư, ghép tế bào gốc, ghép tạng, bệnh mô liên kết và những bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch như glucocorticoid cũng có nguy cơ cao mắc PCP [8].

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc PCP dao động từ 7 đến 20% ở những bệnh nhân HIV dương tính và 29 đến 60% ở những bệnh nhân HIV âm tính. Tỷ lệ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân HIV âm tính có một số lý giải. Thứ nhất, những bệnh nhân HIV dương tính có gánh nặng Pneumocystis trong phổi cao hơn, dẫn đến tăng khả năng tìm thấy Pneumocystis trong mẫu đàm và dịch rửa phế quản phế nang. Ngược lại, những bệnh nhân không nhiễm HIV có thể có gánh nặng nấm thấp hơn dẫn đến ít triệu chứng hơn và chẩn đoán chậm trễ. Thứ hai, mức độ tế bào viêm thấp hơn dẫn đến ít tổn thương phổi hơn và oxy hóa máu tốt hơn ở những bệnh nhân HIV dương tính. Việc đánh giá trình trạng nhiễm HIV là một yếu tố quan trọng khi giải thích nguy cơ và chỉ định xét nghiệm chẩn đoán PCP [3].

2.3. Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng phổ biến bao gồm khó thở, ho khan và sốt nhẹ. Bệnh nhân thường có kết quả khám phổi bình thường. Bệnh nhân HIV âm tính thường có triệu chứng khởi phát đột ngột hơn và biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng hơn so với bệnh nhân HIV

dương tính. Đặc điểm trên X-quang ngực bao gồm thâm nhiễm mô kẽ quanh rốn phổi hai bên ít thay đổi theo thời gian. Chụp cắt lớp vi tính ngực có thể phát hiện hình ảnh kính mờ khu trú hay lan tỏa [3,8].

2.4. Phòng ngừa và điều trị

Tất cả bệnh nhân nhiễm HIV có số lượng tế bào CD4 + dưới 200 tế bào/µl và những bệnh nhân âm tính với HIV bị suy giảm miễn dịch mắc phải hoặc di truyền nên được điều trị dự phòng. TMP-SMZ là liệu pháp dự phòng chính. Lưu ý rằng bệnh nhân có thể phát triển PCP ngay cả khi đang điều trị dự phòng, vì vậy vẫn nên đưa bệnh này vào chẩn đoán phân biệt nếu nghi ngờ lâm sàng cao [3,8].

Điều trị PCP khá hạn chế vì Pneumocystis kháng với hầu hết các liệu pháp chống nấm, TMP-SMZ vẫn là liệu pháp đầu tay. TMP-SMZ có nhiều tác dụng phụ, bao gồm quá mẫn, viêm gan, suy tủy và viêm thận. Các liệu pháp thay thế bao gồm primaquine cộng với clindamycin, atovaquone và pentamidine. Tuy nhiên, những loại thuốc này cũng có thể gây ra nhiều tác dụng phụ. Bệnh nhân bị PCP nặng và bệnh nhân HIV dương tính bị hạ oxy máu cũng được hưởng lợi từ việc điều trị bằng corticosteroid [3]. Vì các phương pháp này có nhiều tác dụng phụ nên việc xác nhận chẩn đoán và ngừng điều trị nếu không có PCP là rất quan trọng.

III. CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN

Về cơ bản, các kỹ thuật chẩn đoán P.jirovecii có thể được chia thành 2 nhóm dựa trên nguyên lý. Nhóm kỹ thuật thứ nhất là các xét nghiệm xác nhận sự có mặt của nấm P.jirovecii thông qua việc nhìn thấy trực tiếp tế bào nấm dưới kính hiển vi. Nhóm này gồm các phương pháp nhuộm trực tiếp làm cho tế bào nấm bắt màu. Nhóm kỹ thuật thứ hai là các xét nghiệm xác định nấm P.jirovecii gián tiếp thông qua việc phát hiện DNA của tế bào nấm trong mẫu bệnh phẩm. Nhóm này gồm các kỹ thuật sinh học phân tử từ đơn giản đến phức tạp.

3.1. Nhuộm Calcofluor White

Nhuộm Calcofluor White (CFW) là kỹ thuật nhuộm huỳnh quang không đặc hiệu nhằm phát hiện cellulose và chitin. Thuốc thử calcofluor liên kết với phân tử 1,3-β-Glucan và 1,4-β-D-Glucan trong chitin – thành phần cấu tạo nên thành tế bào nấm. Đây là thuốc nhuộm huỳnh quang được kích thích và phát xạ dưới tia cực tím. Thành tế bào nấm *P.jirovecii* được nhuộm bởi calcofluor và quan sát thấy dưới kính hiển vi huỳnh quang khi chiếu tia cực tím. *P.jirovecii* được nhận ra dựa trên hình dạng và kích thước tế bào nấm [2,5,6].

3.2. Nhuộm Toluidine Blue O

Toluidine Blue O (TBO) là thuốc nhuộm đa sắc, nhuộm các thành phần khác nhau trong tế bào cho ra các màu đặc trưng. TBO nhuộm polysaccharides cho màu tím hồng, nhuộm lignin và tannin cho màu xanh lá/xanh lục, nhuộm acid nucleic cho màu tía/xanh lam. Thành tế bào nấm nói chung và *P.jirovecii* nói riêng được cấu tạo từ polysaccharides, do đó khi nhuộm TBO sẽ bắt màu tím hồg và có thể nhìn thấy được dưới kính hiển vi quang học. *P.jirovecii* được nhận ra dựa trên hình dạng và kích thước tế bào nấm. Khi so sánh với PCR, độ nhạy của TBO trong mẫu đàm và mẫu BAL lần lượt là 34,5% và 41,5%, với độ đặc hiệu gần 100% [1,2,5]. Một số nghiên cứu khác cho thấy độ nhạy của TBO cao hơn, tuy nhiên cỡ mẫu khá nhỏ (20 trường hợp) [1,2,5,6].

3.3. Nhuộm Grocott-Gomori

Nhuộm Grocott-Gomori còn gọi là nhuộm methenamine bạc (GMS) là kỹ thuật nhuộm polysaccharides. Trong quá trình nhuộm GMS, acid chromic được sử dụng trước để oxy hóa các polysaccharides tạo thành các gốc aldehyde mang tính khử. Các gốc aldehyde này khử các ion bạc trong thuốc nhuộm thành bạc vô định hình có màu đen. Các phân tử bạc này

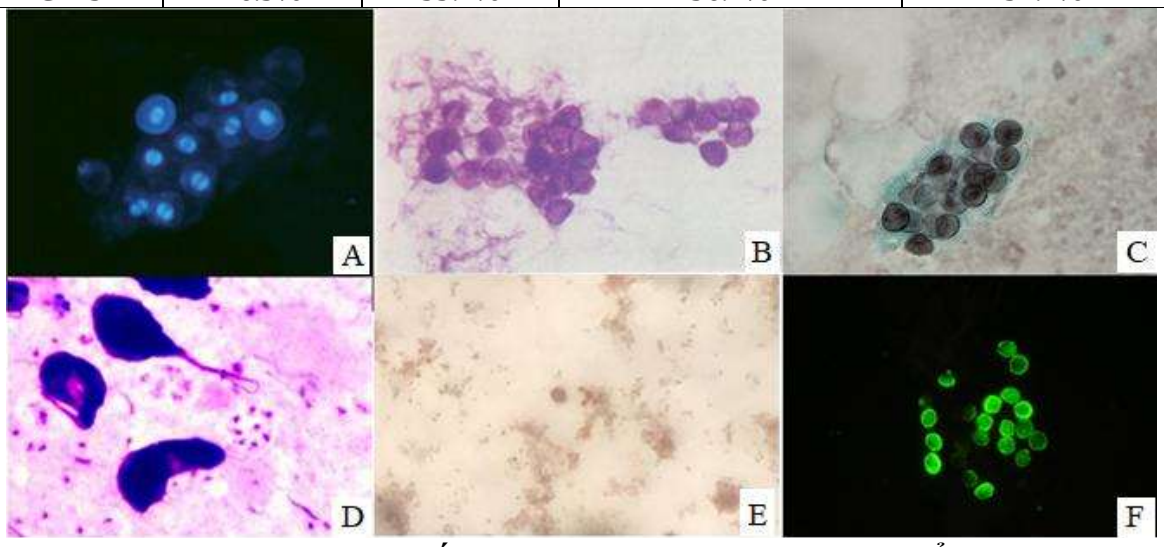
bám tại vị trí có polysaccharides trên thành tế bào nấm làm cho thành tế bào nấm bị nhuộm màu đen và có thể nhìn thấy dưới kính hiển vi quang học. Phương pháp này được sử dụng rộng rãi trong mô bệnh học để xác định sự hiện diện của nấm trong mẫu bệnh phẩm. *P.jirovecii* được nhận ra dựa trên hình dạng và kích thước tế bào nấm [2,5].

3.4. Nhuộm May-Grunwald-Giemsa

Nhuộm May-Grunwald-Giemsa (MGG) là một kỹ thuật nhuộm nằm trong nhóm các phương pháp nhuộm Romanowsky – phương pháp nhuộm đa sắc dựa trên methylene blue và eosin. Tất cả các kỹ thuật nhuộm Romanowsky đều có thể phát hiện P.jirovecii, bao gồm Diff-Quick, Giemsa, Wright, May-Grunwald và Jenner. Khi nhuộm bằng các phương pháp này, các bào tử của *P.jirovecii* chứa DNA mang tính acid sẽ được nhuộm màu bởi methylene blue tạo ra màu xanh tím. *P.jirovecii* được nhận ra dựa trên đặc điểm của dạng nang có chứa từ 4-8 bào tử bên trong [2,6].

Bảng 1: Giá trị chẩn đoán P.jirovecii của 4 kỹ thuật CFW, IF, DQ và GMS (N=313)

Kỹ thuật	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
CW	73.8%	99.6%	98.0%	93.4%
IF	90.8%	94.7%	81.9%	97.5%
DQ	48.4%	99.6%	96.9%	88.0%
GMS	76.9%	99.2%	96.2%	94.2%



Hình 1: Hình ảnh nấm Pneumocystis jirovecii dưới kính hiển vi bằng các phương pháp nhuộm khác nhau

A: Calcofluor White, B: Toluidine Blue O, C: Grocott-Gomori, D: May-Grunwald-Giemsa, E: Mucicarmine, F: miễn dịch huỳnh quang

3.5. Nhuộm Mucicarmine

Nhuộm Mucicarmine là kỹ thuật nhuộm thường dung để tìm chất nhầy trong tế bào và tìm nấm *Cryptococcus*. Trong quá trình nhuộm Mucicarmine có sử dụng Hematoxylin, do đó các bào tử của nấm có chứa nhiều DNA mang tính acid sẽ được Hematoxylin nhuộm màu tạo ra màu xanh đen. Nấm *P.jirovecii* được xác định dựa trên đặc điểm của thể nang là có 4 – 8 bào tử trong nang. Theo nghiên cứu của Nguyễn Sơn Lam, khi so sánh với nhuộm

GMS, kỹ thuật Mucicarmine có độ nhạy 90,55% (p = 0,04371) trong chẩn đoán, nếu kết hợp cả 2 kỹ thuật MGG và Mucicarmine thì độ nhạy lên đến 97,63% (p = 0,02721).

3.6. Nhuộm hóa mô miễn dịch

Hóa mô miễn dịch (IHC) là kỹ thuật ứng dụng nguyên lý của miễn dịch học vào giải phẫu bệnh, kết hợp phản ứng miễn dịch (kháng nguyên – kháng thể) và dùng hóa chất tạo màu để làm hiện rõ các kháng nguyên trong tế bào. Nhuộm IHC trên mẫu bệnh phẩm với dấu ấn *P.jirovecii* có thể xác định được sự hiện diện của nấm *P.jirovecii*. Một vài nghiên cứu cho thấy IHC có độ nhạy cao hơn GMS trên mẫu sinh thiết xuyên phế quản. IHC có thể phát hiện cả thể tư dưỡng và thể nang, trong khi các kỹ thuật MGG hay GMS chỉ phát hiện được thể nang, điều này giúp chẩn đoán *P.jirovecii* dễ dàng hơn ngay cả trong mẫu bệnh phẩm có số lượng nấm ít [3,5].

3.7. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang

Nhuộm miễn dịch huỳnh quang (IF) có nguyên lý tương tự IHC, nhưng thay thế hệ thống hiển thị bằng chất màu thành hệ thống hiển thị bằng chất huỳnh quang. Trong trường hợp không có mẫu sinh thiết phổi, IF trên mẫu dịch rửa phế quản phế nang được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán *P.jirovecii*. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy IF có độ nhạy thấp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch không nhiễm HIV do tải lượng *P.jirovecii* thấp. Kỹ thuật IF đòi hỏi trang bị kính hiển vi huỳnh quang tại phòng xét nghiệm, do đó có thể khó triển khai rộng rãi tại các nước đang phát triển [3,4,5,6].

3.8. Khuếch đại đẳng nhiệt qua vòng lặp

LAMP là một kỹ thuật thay thế cho PCR. Ưu điểm của LAMP là kỹ thuật này có thể khuếch đại đoạn DNA mục tiêu trong điều kiện đẳng nhiệt chỉ sử dụng thiết bị gia nhiệt đơn thuần. Do tính đơn giản về mặt kỹ thuật và chỉ cần trang thiết bị đơn giản, LAMP có thể áp dụng ở những vùng có điều kiện khó khăn về kinh tế. Trong chẩn đoán P.jirovecii, các nghiên cứu cho thấy LAMP có độ nhạy từ 87,5 – 94,5% , độ đặc hiệu 95,5%, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 91,3% và 98,1%, không có phản ứng chéo với các chủng nấm khác. LAMP được đánh giá là có độ chính xác cao hơn các kỹ thuật nhuộm quy ước và tương đương với PCR [3,5].

3.9. Phản ứng chuỗi polymerase định lượng

qPCR là kỹ thuật khuếch đại trình tự DNA mục tiêu đồng thời định lượng nồng độ của chuỗi DNA đó trong quá trình phản ứng. Kỹ thuật qPCR tìm *P.jirovecii* nhằm xác định đoạn DNA đặc trưng của loài *P.jirovecii* trong mẫu bệnh phẩm, bên cạnh đó kỹ thuật này còn có thể ước lượng tương đối số lượng nấm *P.jirovecii* trong mẫu bệnh phẩm đó. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của qPCR thay đổi tùy theo ngưỡng cắt được lựa chọn [2,3,4,5,7]. Ngưỡng cắt (Ct/Cp) để chẩn đoán xác định PCP thay đổi tùy theo nghiên cứu và phụ thuộc vào tình trạng nhiễm HIV của bệnh nhân [4,7]. Do có độ nhạy cao nên tỉ lệ âm tính giả rất thấp. Vì vậy, kết quả qPCR âm tính cho phép loại trừ PCP và cần tìm những nguyên nhân khác ở bệnh nhân.

Bảng 2: Giá trị chẩn đoán của qPCR ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch theo tình trạng HIV và ngưỡng cắt

HIV	Ngưỡng cắt (DNA/ µL)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
HIV (+)	1480 copies	100%	72,9%	54,9%	100%
	9655 copies	100%	95,8%	88,6%	100%
HIV (-)	1480 copies	100%	91,7%	97,9%	100%
	12718 copies	97,9%	100%	100%	92,3%

IV. CÁC KHÓ KHĂN HIỆN TẠI

4.1. Lựa chọn mẫu bệnh phẩm

Có nhiều mẫu bệnh phẩm có thể thực hiện xét nghiệm tìm *P.jirovecii*, bao gồm mẫu dịch (đàm, dịch chải phế quản, dịch rửa phế quản, dịch rửa phế quản phế nang) và mẫu mô (qua sinh thiết hay phẫu thuật). Trong trường hợp không có mẫu mô, mẫu dịch rửa phế quản phế nang được xem là mẫu có giá trị cao nhất trong chẩn đoán *P.jirovecii* và nên được ưu tiên sử dụng trong thực hành lâm sàng. Nếu bệnh nhân không thể nội soi phế quản, có thể sử dụng mẫu đàm [3,4].

4.2. Nhiễm nấm *P.jirovecii* thường trú

Các kỹ thuật xét nghiệm có độ nhạy ngày càng cao dẫn tới việc phát hiện *P.jirovecii* ở những bệnh nhân không triệu chứng, được gọi là nhiễm *P.jirovecii* thường trú. Tình trạng này xuất hiện ở 9-69% bệnh nhân suy giảm miễn dịch, nhưng ý nghĩa lâm sàng vẫn chưa được xác định. Có giả thuyết cho rằng tình trạng thường trú có thể làm tăng nguy cơ tiến triển thành PCP. Những bệnh nhân này cũng có nguy cơ lây nhiễm cho người khác. Do đó, cần xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành PCP và điều trị dự phòng để giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong [3,7].

4.3. Lựa chọn kỹ thuật

Mỗi kỹ thuật chẩn đoán *P.jirovecii* có ưu điểm và nhược điểm riêng. Các kỹ thuật nhuộm quy ước có giá thành rẻ, dễ triển khai, trang thiết bị đơn giản nhưng độ nhạy thấp. Các kỹ thuật sinh học phân tử như LAMP và PCR có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao, nhưng đòi hỏi đầu tư lớn về máy móc cũng như nhân sự có trình độ cao. Chọn lựa kỹ thuật chẩn đoán phụ thuộc vào điều kiện của sơ sở y tế, cũng như đánh giá về chi phí và hiệu quả. Kỹ thuật qPCR được ưu tiên sử dụng vì độ chính xác cao. Khi không thực hiện được xét nghiệm sinh học phân tử, nhuộm IF là kỹ thuật có giá trị chẩn đoán cao nhất. Trường hợp phòng xét nghiệm chỉ có các kỹ thuật nhuộm quy ước, nên sử dụng kỹ thuật nhuộm Grocott-Gomori [3].

4.4. Hiểu biết của bác sĩ lâm sàng

Các bác sĩ chỉ chỉ định xét nghiệm chẩn đoán *P.jirovecii* nếu họ nghĩ tới PCP khi chẩn đoán cho bệnh nhân. Bên cạnh đó, dù các xét nghiệm ngày càng được cải tiến để tăng độ chính xác, nếu không được các bác sĩ lâm sàng biết tới và áp dụng vào thực hành thì các xét nghiệm này không có ý nghĩa trong thực tiễn. Do đó, cần phổ biến đến các bác sĩ lâm sàng về giá trị chẩn đoán của các xét nghiệm, cũng như việc lựa chọn chỉ định kỹ thuật nào trong các

tình huống khác nhau để đạt hiệu quả chẩn đoán cao nhất cho bệnh nhân [3,4].

V. KẾT LUẬN

PCP là một thách thức trong chẩn đoán, nhưng có nhiều kỹ thuật giúp tăng khả năng phát hiện nấm *P.jirovecii* trong các mẫu bệnh phẩm với độ chính xác ngày càng cao. Mặc dù các kỹ thuật này chưa được biết tới rộng rãi trong thực hành lâm sàng, nhưng với đòi hỏi ngày càng cao trong chất lượng chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân, các cơ sở y tế có thể triển khai các kỹ thuật chẩn đoán từ đơn giản tới phức tạp tùy vào điều kiện cơ sở vật chất cũng như mô hình bệnh lý của bệnh nhân. Bên cạnh đó, cần thực hiện thêm nhiều nghiên cứu nhằm cải tiến các phương pháp chẩn đoán *P.jirovecii.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aderaye G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al**. Evaluation of Toluidine Blue O staining for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii in expectorated sputum sample and bronchoalveolar lavage from HIV-infected patients in a tertiary care referral center in Ethiopia. Infection. 2008 Jun;36(3):237-43.
2. **Alshahrani MY, Alfaifi M, Ahmad, I, et al**. Pneumocystis jirovecii detection and comparison of multiple diagnostic methods with quantitative real-time PCR in patients with respiratory symptoms. Saudi J Biol Sci. 2020 Jun;27(6):1423-1427.
3. **Bateman M, Oladele R, Kolls JK**. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches. Med Mycol. 2020;58(8):1015-1028.
4. **Chotiprasitsakul D, Pewloungsawat P, Setthaudom C, et al**. Performance of real-time PCR and immunofluorescence assay for diagnosis of Pneumocystis pneumonia in real-world clinical practice. PLoS One. 2020;15(12):e0244023.
5. **Kaur R, Wadhwa A, Bhalla P, Dhakad MS**. Pneumocystis pneumonia in HIV patients: a diagnostic challenge till date. Med Mycol. 2015;53(6):587-92.
6. **Procop GW, Haddad S, Quinn J, et al**. Detection of Pneumocystis jiroveci in respiratory specimens by four staining methods. J Clin Microbiol. 2004;42(7):3333-3335.
7. **Sarasombath PT, Thongpiya J, Chulanetra M, et al**. Quantitative PCR to Discriminate Between Pneumocystis Pneumonia and Colonization in HIV and Non-HIV Immunocompromised Patients. Front Microbiol. 2021;12:729193.
8. **Thomas C, Limper A**. Current insights into the biology and pathogenesis of Pneumocystis pneumonia. Nat Rev Microbiol. 2007;5:298–308.

TỔNG QUAN CÁC HƯỚNG DẪN GIẢI PHẪU BỆNH KỸ THUẬT SỐ TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG Ở MỘT SỐ NƯỚC TRÊN THẾ GIỚI: THÔNG TIN HỮU ÍCH CHO ỨNG DỤNG TẠI VIỆT NAM

Nghiêm Chí Cương[1,2], Lưu Sỹ Hùng[1], Lê Phương Oanh[2], Tạ Thị Thương[2], Phạm Thị Vân[2], Phạm Thị Ngọc Mai[3] , Hoàng Thị Luân[3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Giải phẫu bệnh kỹ thuật số, đặc biệt là Whole Slide Imaging (WSI), đã cách mạng hóa chẩn đoán bệnh lý, cho phép chẩn đoán từ xa và hợp tác quốc tế. Việc triển khai thành công WSI đòi hỏi các hướng dẫn tiêu chuẩn hóa để đảm bảo độ chính xác và an toàn. Bài tổng quan này phân tích 12 hướng dẫn quốc tế về giải phẫu bệnh kỹ thuật số nhằm xác định các yếu tố thực tiễn có thể áp dụng vào bối cảnh y tế tại Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Phân tích 12 hướng dẫn từ năm 2011 đến 2024 do các tổ chức quốc tế như CAP, DPA, ESDIP, JSP, KSP, RCP… công bố. Các tiêu chí phân tích bao gồm: xác nhận WSI, tiêu chuẩn kỹ thuật, bảo mật dữ liệu, đào tạo chuyên môn và ứng dụng AI. CAP 2021 được tập trung phân tích chi tiết nhất. **Kết quả**: Các hướng dẫn đều nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác nhận WSI để đảm bảo chất lượng tương đương với kính hiển vi truyền thống. CAP 2021 đưa ra quy trình chi tiết, bao gồm kiểm tra chất lượng hình ảnh, thử nghiệm lâm sàng và tích hợp hệ thống. DPA 2011 và CAP 2013 là khởi nguồn cung cấp các tiêu chí cơ bản, là tiền đề cho các hướng dẫn sau này; các hướng dẫn mới hơn từ Nhật Bản và Hàn Quốc tích hợp thêm yêu cầu kỹ thuật tiên tiến; CAP 2021 và ESDIP 2021 đặc biệt nhấn mạnh vấn đề bảo mật dữ liệu. **Kết luận**: Các hướng dẫn đã cung cấp khung tiêu chuẩn để triển khai giải phẫu bệnh kỹ thuật số một cách an toàn và hiệu quả. CAP 2021 đưa ra các tiêu chí căn bản cùng với các hướng dẫn của Nhật Bản và Hàn Quốc có thể là nền tảng cho việc thiết lập hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số tại Việt Nam. Việc điều chỉnh phù hợp với cơ sở hạ tầng và đào tạo nhân viên y tế sẽ là yếu tố quyết định thành công.

Từ khóa: thực hành Giải phẫu bệnh kỹ thuật số, hướng dẫn Giải phẫu bệnh kỹ thuật số, xác thực hình ảnh quét tiêu bản toàn bộ

SUMMARY

OVERVIEW OF DIGITAL PATHOLOGY GUIDELINES IN CLINICAL PRACTICE IN SOME COUNTRIES AROUND THE WORLD: USEFUL INFORMATION FOR APPLICATION IN VIETNAM

Introduction: Digital pathology, particularly Whole Slide Imaging (WSI), has revolutionized pathological diagnosis, enabling remote diagnosis and international collaboration. The successful implementation of WSI requires standardized guidelines to ensure accuracy and safety. This review analyzes 12 international guidelines on digital pathology to identify practical elements that can be applied to the healthcare context in Vietnam.

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện A Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Chí Cương
ĐT: 0976 876 482
Email: bscuongbva@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Methods: The review examines 12 guidelines from 2011 to 2024, issued by international organizations such as CAP, DPA, ESDIP, JSP, KSP, RCP…. The analysis focuses on key criteria including WSI validation, technical standards, data security, and professional training. CAP 2021 is given the most detailed analysis. **Results**: All guidelines emphasize the importance of validating WSI to ensure quality equivalent to traditional light microscopy. CAP 2021 provides the most detailed procedures, including image quality verification, clinical trials, and system integration. DPA 2011 and CAP 2013 laid the foundation by providing basic validation criteria, while newer guidelines from Japan and Korea incorporate advanced technical requirements. CAP 2021 and ESDIP 2021 particularly emphasize data security. **Conclusion**: These guidelines provide a standardized framework for the safe and effective implementation of WSI. CAP 2021, along with guidelines from Japan and Korea, offers fundamental criteria that can serve as a foundation for establishing WSI in Vietnam. Adapting these guidelines to local infrastructure and training healthcare professionals will be the key factors for success.

Keywords: practice digital pathology, guidelines digital pathology, validating whole slide imaging

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giải phẫu bệnh kỹ thuật số, đặc biệt là Whole Slide Imaging (WSI), đã mang đến bước tiến lớn trong chẩn đoán bệnh lý, giúp cải thiện hiệu quả và độ chính xác trong thực hành y khoa. Để đảm bảo việc triển khai các công nghệ này một cách an toàn và hiệu quả, nhiều tổ chức và hiệp hội chuyên ngành trên thế giới như CAP, DPA, ESDIP, JSP, KSP, RCP… đã ban hành các hướng dẫn thực hành chuẩn hóa. Những hướng dẫn này tập trung vào việc xác nhận hệ thống WSI, tiêu chuẩn kỹ thuật, bảo mật dữ liệu, đào tạo liên tục cho nhân viên y tế và ứng dụng trí tuệ nhân tạo (Artificial Intelligence - AI).

Trong bối cảnh Việt Nam đang trong giai đoạn bắt đầu tiếp cận và ứng dụng giải phẫu bệnh kỹ thuật số, việc nghiên cứu, tổng hợp và phân tích các hướng dẫn này là rất cần thiết. Mục tiêu chính của bài viết này là đúc rút những thông tin hữu ích và thực tiễn từ các nước trên thế giới để hỗ trợ quá trình phát triển giải phẫu bệnh kỹ thuật số, phù hợp với điều kiện cơ sở hạ tầng và nguồn lực trong nước, góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán bệnh lý tại Việt Nam.

II. NỘI DUNG

Bảng 1: Danh mục các tài liệu hướng dẫn về thực hành giải phẫu bệnh kỹ thuật số

Tổ chức ban hành	Tên tài liệu	Năm xuất bản
Digital Pathology Association (DPA)	Validation of Digital Pathology in a Healthcare Environment	2011
College of American Pathologists (CAP)	Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology	2013
	Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology: Guideline Update	2021
The Royal College of Pathologists (RCP)	Best Practice Recommendations for Implementing Digital Pathology	2014

Federal Association of German Pathologists (FAGP)	Guidelines Digital Pathology for Diagnosis on (and Reports of) Digital Images Version 1.0 Bundesverband deutscher Pathologen	2018
Canadian Association of Pathologists (ACP)	Guidelines from the Canadian Association of Pathologists for Establishing a Telepathology Service for Anatomic Pathology Using Whole-slide Imaging.	2018
Korean Society of Pathologists (KSP)	Recommendations for pathologic practice using digital pathology: consensus report of the Korean Society of Pathologists	2020
The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)	Guidelines for Digital Microscopy in Anatomical Pathology and Cytology	2020
Australian Government Department of Health (AGDH) và National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC)	Requirements for the Use of Digital Images as an Alternative to Direct Microscopy	2021
European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP)	Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory	2021
Japanese Society of Pathology (JSP)	Guidelines for the Use of Digital Pathology Images for Diagnostic Purposes (Version 2)	2024
	Technical Standards for Digital Pathology Systems for Diagnostic Purposes (Version 4)	2024

Đây là 12 hướng dẫn quan trọng về giải phẫu bệnh kỹ thuật số từ các tổ chức, hiệp hội quốc tế có tầm ảnh hưởng lớn trong lĩnh vực giải phẫu bệnh và có áp dụng rộng rãi trên toàn cầu; các tài liệu được lựa chọn xuất bản trong giai đoạn từ năm 2011 đến năm 2024, với các cập nhật quan trọng trong lĩnh vực này. Với các tài liệu hướng dẫn của cùng một tổ chức chúng tôi sử dụng phiên bản xuất bản mới nhất. Các tài liệu được thu thập từ các cơ sở dữ liệu học thuật, trang web chính thức của các tổ chức.

Các hướng dẫn được so sánh để xác định các điểm tương đồng, khác biệt và tiến bộ theo thời gian. Đặc biệt chú trọng đến việc tìm ra các yếu tố thực tiễn có thể áp dụng vào bối cảnh y tế Việt Nam, phù hợp với cơ sở hạ tầng và tài nguyên hiện có. Các hướng dẫn được phân tích dựa trên năm tiêu chí chính:

Xác nhận hệ thống WSI**:** Đánh giá các quy trình xác nhận hệ thống WSI.

Tiêu chuẩn kỹ thuật**:** So sánh các yêu cầu về độ phân giải hình ảnh, khả năng lưu trữ, tích hợp hệ thống, và tốc độ xử lý.

An ninh dữ liệu và quyền riêng tư**:** Đánh giá các biện pháp bảo mật dữ liệu và tuân thủ các quy định về quyền riêng tư.

Đào tạo và phát triển chuyên môn**:** Xem xét các khuyến nghị về đào tạo liên tục trong lĩnh vực giải phẫu bệnh kỹ thuật số.

Ứng dụng trí tuệ nhân tạo.

Qua phân tích 12 hướng dẫn quốc tế về giải phẫu bệnh kỹ thuật số, có thể nhận thấy rằng việc xác nhận hệ thống WSI, tiêu chuẩn kỹ thuật, an ninh dữ liệu và đào tạo chuyên môn là những yếu tố cốt lõi trong quá trình triển khai giải phẫu bệnh kỹ thuật số. Những yếu tố này đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo rằng WSI có thể thay thế kính hiển vi quang học truyền thống mà không làm giảm chất lượng chẩn đoán, đồng thời đảm bảo an toàn cho dữ liệu bệnh nhân.

2.1. Xác nhận hệ thống WSI

Việc xác thực hệ thống WSI đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo tính chính xác, an toàn và hiệu quả khi ứng dụng giải phẫu bệnh kỹ thuật số trong chẩn đoán lâm sàng. Tất cả 12 hướng dẫn đều nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác nhận hệ thống WSI trước khi sử dụng lâm sàng. Các hướng đều cung cấp các quy trình chi tiết, yêu cầu hệ thống WSI phải chứng minh sự tương đương với kính hiển vi truyền thống qua các thử nghiệm nghiêm ngặt [1-8]. Các hướng dẫn đã công bố từ trước năm 2021 phần lớn có sự kế thừa và áp dụng các tuyến bố trong hướng dẫn của CAP 2011. Sau bản cập nhật của CAP 2021 đến thời điểm hiện tại đã có Hướng dẫn của Hiệp hội Giải phẫu bệnh Nhật Bản cập nhật và ban hành vào tháng 4 năm 2024 với các khuyến nghị về cơ bản tương đồng với các Hướng dẫn trong CAP 2021.

Các hướng dẫn quốc tế đều có chung quan điểm về tầm quan trọng của quy trình xác nhận hệ thống WSI trước khi triển khai trong lâm sàng. Tuy nhiên, mức độ chi tiết trong các yêu cầu xác nhận khác nhau giữa các tổ chức.

Hướng dẫn của CAP 2013 là hướng dẫn đầu tiên được công bố, với các yêu cầu về kiểm tra độ tương thích giữa WSI và kính hiển vi truyền thống, thử nghiệm trong môi trường lâm sàng, tái xác nhận định kỳ và tích hợp với các hệ thống lưu trữ như PACS và LIS [3]. Quy trình xác nhận này đảm bảo rằng hệ thống WSI có thể thay thế hoàn toàn kính hiển vi trong các chẩn đoán bệnh lý.

Các hướng dẫn từ DPA (2011), CAP (2013), FAGP và ACP tuy có đề cập đến quy trình xác nhận nhưng chưa đi sâu vào chi tiết về các bước kiểm tra tính tương thích và khả năng tái tạo hình ảnh một cách nhất quán như trong CAP năm 2021. Các hướng dẫn này chủ yếu tập trung vào yêu cầu cơ bản là đảm bảo chất lượng hình ảnh số hóa tương đương với kính hiển vi truyền thống [2-3,7].

Hướng dẫn của Nhật Bản (JSP - 2024) và Hàn Quốc (KSP - 2020) bổ sung thêm các tiêu chí về tính tương thích hệ thống và khả năng tái tạo hình ảnh trong môi trường lâm sàng, các khuyến nghị mang tính kế thừa từ CAP nhưng có sự phát triển để phù hợp với điều kiện thực tế ở Nhật Bản và Hàn Quốc.

Nhìn chung, việc triển khai WSI yêu cầu phải có các quy trình xác nhận nghiêm ngặt và chặt chẽ để đảm bảo chất lượng hình ảnh, sự ổn định và khả năng áp dụng trong môi trường thực tế.

Trong bản cập nhật của CAP (2021), ba khuyến nghị và chín tuyên bố thực hành tốt đã được phát triển để trả lời cho câu hỏi chính: "Cần phải làm gì để xác nhận một hệ thống tiêu bản kỹ thuật số cho mục đích chẩn đoán trước khi đưa nó vào phục vụ lâm sàng?" [4].

Ba khuyến nghị bao gồm [4]:

Khuyến nghị 1: Quá trình xác nhận gồm một bộ mẫu có ít nhất 60 trường hợp cho một ứng dụng hoặc trường hợp sử dụng (ví dụ HE, Cắt lạnh…) phản ảnh được phổ và độ phức tạp của các loại mẫu bệnh phẩm và các chẩn đoán có thể gặp phải trong quá trình thực hành. Quá trình xác nhận cũng nên bao gồm thêm 20 trường hợp khác như hóa mô miễn

dịch hoặc nhuộm đặc biệt nếu những trường hợp xác nhận có liên quan đến mục đích sử dụng, nhưng không bao gồm 60 trường hợp đã đề cập.

Khuyến nghị 2: Nghiên cứu xác nhận nên thiết lập sự phù hợp chẩn đoán giữa tiêu bản kỹ thuật số và tiêu bản lam kính bởi cùng một người quan sát. Nếu sự phù hợp thấp hơn 95%, phòng thí nghiệm nên khảo sát và cố gắng khắc phục nguyên nhân.

Khuyến nghị 3: Khoảng thời gian Washout tối thiểu là hai tuần giữa hai lần xem tiêu bản lam kính và tiêu bản kỹ thuật số.

Chín tuyên bố thực hành tốt (Good Practice Statements - GPSs): Là hành động được đề xuất sẽ mang lại nhiều lợi ích hơn là có hại nhưng có ít bằng chứng trực tiếp; Không dựa trên bằng chứng. Ý kiến đồng thuận của chuyên gia từ hướng dẫn của CAP (2013) phần lớn đã được tái khẳng định là GPS trong CAP 2021 [4], bao gồm:

GPS 1: Tất cả các phòng Xét nghiệm Giải phẫu bệnh triển khai công nghệ WSI cho mục đích chẩn đoán lâm sàng nên thực hiện các nghiên cứu xác nhận của riêng họ.

GPS 2: Việc xác nhận phải phù hợp và có thể áp dụng cho mục đích sử dụng lâm sàng dự kiến cũng như bối cảnh lâm sàng của ứng dụng mà WSI sẽ được sử dụng. Nếu một ứng dụng mới cho WSI được dự tính và nó khác về mặt cơ bản so với ứng dụng đã được xác thực trước đó thì nên thực hiện xác nhận riêng cho ứng dụng mới.

GPS 3: Nghiên cứu xác nhận phải mô phỏng chặt chẽ môi trường lâm sàng trong thế giới thực mà công nghệ sẽ được sử dụng.

GPS 4: Nghiên cứu xác nhận nên bao gồm toàn bộ hệ thống WSI. Không cần thiết phải xác nhận riêng từng thành phần riêng lẻ (ví dụ: phần cứng máy tính, màn hình, mạng, máy quét) của hệ thống cũng như các bước riêng lẻ của quy trình chụp ảnh kỹ thuật số.

GPS 5: Các phòng thí nghiệm nên có sẵn các quy trình để giải quyết những thay đổi trong hệ thống WSI có thể ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng. Tuyên bố này đã được sửa đổi từ hướng dẫn năm 2013.

GPS 6: Các bác sĩ Giải phẫu bệnh cần được đào tạo đầy đủ để sử dụng hệ thống WSI trước khi tham gia vào quá trình xác nhận.

GPS 7: Quá trình xác nhận phải xác nhận tất cả mọi vật liệu có trên lam kính.

GPS 8**:** Nên duy trì tài liệu ghi lại phương pháp, phép đo và phê duyệt cuối cùng về việc xác nhận hệ thống WSI và sẽ được sử dụng trong phòng thí nghiệm Giải phẫu bệnh.

GPS 9**:** Các nhà Giải phẫu bệnh nên xem xét các trường hợp hoặc các slide trong bộ xác nhận theo thứ tự ngẫu nhiên. Điều này áp dụng cho cả phương thức xem xét trên WSI và trên lam kính. Tuyên bố này đã được sửa đổi từ hướng dẫn CAP (2013).

Hướng dẫn CAP (2021) được xem là một trong những tài liệu cập nhật, chi tiết và đầy đủ nhất về quy trình xác nhận hệ thống WSI cho mục đích chẩn đoán. CAP (2021) không chỉ cung cấp các tiêu chí cụ thể mà còn yêu cầu các bước nghiêm ngặt nhằm đảm bảo hệ thống số hóa đáp ứng được các tiêu chuẩn chất lượng cao nhất.

2.2. Tiêu chuẩn kỹ thuật

Tiêu chuẩn kỹ thuật là một phần quan trọng trong tất cả các hướng dẫn. CAP (2021), JSP V4 (2024) và RCPA (2020) đưa ra các yêu cầu kỹ thuật chi tiết nhất, bao gồm độ phân giải tối thiểu, tốc độ quét, và khả năng lưu trữ. JSP V4 nhấn mạnh vào tính tương thích hệ thống, đảm bảo khả năng tích hợp với các hệ thống thông tin y tế hiện có (như PACS và LIS). Các hướng dẫn khác, chẳng hạn như ESDIP (2021) và NPAAC (2021)**,** cung cấp các khuyến nghị

kỹ thuật thay vì các tiêu chuẩn bắt buộc, cho phép các cơ sở y tế điều chỉnh theo nguồn lực hiện có. Tuy nhiên, tất cả đều nhấn mạnh tầm quan trọng của hình ảnh có độ phân giải cao và các hệ thống lưu trữ hiệu quả để đảm bảo độ chính xác trong chẩn đoán.

2.3. An ninh dữ liệu và quyền riêng tư

An ninh dữ liệu và quyền riêng tư của bệnh nhân là một trong những mối quan tâm lớn trong tất cả các hướng dẫn, đặc biệt là trong bối cảnh các hệ thống WSI tạo ra và lưu trữ một lượng lớn thông tin hình ảnh y tế. Các hướng dẫn như CAP (2021), RCPA (2020) và ESDIP (2021) đưa ra các yêu cầu rõ ràng về việc sử dụng mã hóa dữ liệu và kiểm soát truy cập để đảm bảo rằng thông tin bệnh nhân được bảo vệ khỏi rủi ro lộ lọt dữ liệu.

Tuy nhiên, một số hướng dẫn khác như FAGP (2018) và JSP V4 ít đi sâu vào chi tiết về các biện pháp bảo mật, mặc dù vẫn nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tuân thủ các quy định quốc tế và quốc gia.

Đối với Việt Nam, việc đảm bảo an ninh dữ liệu và quyền riêng tư của bệnh nhân khi triển khai các hệ thống WSI cần phải tuân theo các quy định pháp luật về bảo mật thông tin y tế, đồng thời học hỏi kinh nghiệm từ các quốc gia đã triển khai WSI thành công.

2.4. Đào tạo và phát triển chuyên môn

Các hướng dẫn nhấn mạnh vai trò quan trọng của việc đào tạo nhân viên y tế sử dụng và quản lý hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số. CAP (2021), RCPA (2020) và NPAAC (2021) đều đưa ra khuyến nghị về việc cung cấp các chương trình đào tạo liên tục nhằm đảm bảo rằng các bác sĩ giải phẫu bệnh và kỹ thuật viên phòng xét nghiệm có đủ kiến thức và kỹ năng để vận hành các hệ thống số hóa. RCP (2018) đặc biệt nhấn mạnh vào đào tạo thực hành để giúp nhân viên dễ dàng thích nghi với công nghệ mới. Đào tạo không chỉ cần tập trung vào khía cạnh kỹ thuật mà còn về các quy định bảo mật và quyền riêng tư của dữ liệu bệnh nhân.

2.5. Ứng dụng AI

Một số tài liệu hướng dẫn, như của ESDIP 2021, CAP 2021 và JSP 2024, đã đề cập chi tiết đến ứng dụng AI trong DPS. Các hướng dẫn này nhấn mạnh AI như một công cụ giúp cải thiện khả năng phân tích và hỗ trợ chẩn đoán chính xác hơn. AI có vai trò tự động phân tích hình ảnh WSI, giúp nhận diện các bất thường mà mắt người có thể bỏ sót, tăng cường hiệu quả và độ chính xác của quy trình chẩn đoán.

Để áp dụng AI, các tài liệu này yêu cầu quy trình kiểm chứng và đánh giá rõ ràng, nhằm đảm bảo các thuật toán được sử dụng có độ tin cậy và chính xác cao. Hướng dẫn CAP 2021 và ESDIP 2021 đặc biệt nhấn mạnh việc cần thử nghiệm AI trước khi chính thức áp dụng, với việc đối chiếu kết quả từ AI với kết quả chẩn đoán từ các chuyên gia để xác nhận tính hiệu quả [4,6].

2.6. Tính phù hợp khi áp dụng các Hướng dẫn vào thực hành lâm sàng tại Việt Nam

Ưu điểm nổi bật của việc áp dụng các hướng dẫn này là khả năng tiêu chuẩn hóa quy trình, giúp đảm bảo chất lượng và tính nhất quán trong chẩn đoán. Các tiêu chuẩn từ các tổ chức uy tín như CAP, ESDIP, JSP, KSP, RCPA… cung cấp khung chuẩn về kỹ thuật và quy trình, giúp hệ thống DPS tại Việt Nam hoạt động đồng bộ và nâng cao độ chính xác của kết quả chẩn đoán. Việc áp dụng DPS cũng có tiềm năng cải thiện chất lượng và hiệu suất chẩn đoán, đặc biệt khi tích hợp AI để hỗ trợ phân tích hình ảnh nhanh chóng. Điều này giúp giảm tải công việc cho bác sĩ, tăng hiệu quả chẩn đoán, và đặc biệt hữu ích trong bối cảnh thiếu nhân lực chuyên môn. Bên cạnh đó, khả năng chia sẻ kiến thức và đào tạo cũng

được nâng cao, khi các công nghệ mới giúp tiêu chuẩn hóa quy trình đào tạo và tăng cường hợp tác quốc tế.

Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất khi áp dụng các hướng dẫn này vào Việt Nam chính là chi phí đầu tư cao**.** DPS đòi hỏi đầu tư lớn vào hạ tầng kỹ thuật như máy quét, phần mềm lưu trữ, và mạng lưới băng thông mạnh, điều này có thể vượt quá khả năng của nhiều cơ sở y tế, đặc biệt là ở các tỉnh và vùng sâu, vùng xa. Hạn chế về cơ sở hạ tầng cũng là một trở ngại, khi nhiều bệnh viện ở Việt Nam chưa đáp ứng được yêu cầu về khả năng lưu trữ và truyền tải dữ liệu hình ảnh lớn. Ngoài ra, thiếu nhân lực có chuyên môn để vận hành hệ thống DPS là một vấn đề đáng chú ý. Việc đào tạo chuyên sâu để sử dụng thành thạo các công nghệ này đòi hỏi thời gian và nguồn lực, điều mà nhiều cơ sở y tế ở Việt Nam hiện còn thiếu.

III. KẾT LUẬN

Bài tổng quan cung cấp cái nhìn sơ bộ về các hướng dẫn quốc tế trong lĩnh vực giải phẫu bệnh kỹ thuật số, tập trung vào quy trình xác nhận WSI, tiêu chuẩn kỹ thuật, an ninh dữ liệu, đào tạo chuyên môn và ứng dụng AI. CAP 2021 là tài liệu chi tiết và cập nhật, cung cấp các tiêu chí toàn diện về xác nhận WSI. Nhật Bản và Hàn Quốc cũng có các hướng dẫn phù hợp với bối cảnh của các nước Châu Á. Việc áp dụng các hướng dẫn này tại Việt Nam đòi hỏi phải điều chỉnh phù hợp với hạ tầng và nguồn lực, bao gồm đầu tư vào hạ tầng công nghệ, bảo mật dữ liệu và đào tạo nhân lực. Trong tương lai, giải phẫu bệnh kỹ thuật số và AI có thể cải thiện chất lượng chẩn đoán và dịch vụ y tế tại Việt Nam, đặc biệt ở các vùng thiếu nhân lực chuyên môn.

IV. KHUYẾN NGHỊ

Ở thời điểm hiện tại các phòng xét nghiệm Giải phẫu bệnh ở Việt Nam nên tập trung các nguồn lực cho quá trình triển khai hệ thống DPS, nâng cấp hạ tầng công nghệ. Vấn đề nghiên cứu và ứng dụng AI nên ở mức độ tiếp cận công nghệ và cập nhật các tiêu chuẩn kỹ thuật, chưa nên vội vàng dành quá nhiều nguồn lực cho quá trình nghiên cứu hoặc ứng dụng vào thực hành lâm sàng.

Để triển khai Hệ thống Giải phẫu Bệnh Kỹ thuật số một cách hiệu quả và phù hợp với bối cảnh Việt Nam, việc thành lập Hội đồng chuyên môn chịu trách nhiệm xây dựng một hướng dẫn quốc gia cho quá trình triển khai và sử dụng giải phẫu bệnh kỹ thuật số trong thực hành lâm sàng là rất cần thiết, nội dung chủ yếu cần tập trung vào các yếu tố sau:

Hướng dẫn đặc thù cho Việt Nam**:** Phát triển hướng dẫn phù hợp với điều kiện y tế, cơ sở hạ tầng và nguồn lực của Việt Nam, đảm bảo tính khả thi và hiệu quả (Tham khảo Hướng dẫn của Hàn Quốc)

Đồng bộ và tiêu chuẩn hóa**:** Đưa ra tiêu chuẩn kỹ thuật và quy trình kiểm chứng thống nhất, nhằm đồng bộ hệ thống DPS trên toàn quốc, nâng cao chất lượng chẩn đoán và hợp tác từ xa (Tham khảo Hướng dẫn của Nhật Bản)

Đào tạo và nâng cao năng lực**:** Xây dựng chương trình đào tạo cho bác sĩ và kỹ thuật viên, từ cơ bản đến nâng cao, giúp đảm bảo họ có đủ kỹ năng sử dụng và vận hành hệ thống DPS hiệu quả.

Khung pháp lý**:** Phối hợp với Cục Quản lý khám chữa bệnh, Cục Khoa học công nghệ và đào tạo (Bộ Y tế) để xây dựng các quy định pháp lý rõ ràng về bảo mật thông tin và trách nhiệm pháp lý, đảm bảo tính an toàn khi sử dụng DPS (Tham khảo Hướng dẫn của Nhật Bản)

Giá dịch vụ**:** Cần xây dựng giá dịch vụ có kết cấu các yếu tố liên quan đến công nghệ thông tin khi triển khai DPS (Tham khảo Hướng dẫn của Nhật Bản).

Hợp tác Quốc tế**:** Tạo dựng quan hệ hợp tác với các quốc gia có kinh nghiệm và các Hiệp hội quốc tế (ASDP, JSP, KSP, DPA, ESDIP) để học hỏi và áp dụng những giải pháp tiên tiến, phù hợp với thực tiễn ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Australian Government Department of Health**. Requirements for the Use of Digital Images as an Alternative to Direct Microscopy. 2021. https://www.safetyandquality.gov.au/publications-and-resources/resource-library/requirements-use-digital-images-alternative-direct-microscopy-first-edition.
2. **Canadian Association of Pathologists (CAP - ACP)**. Guidelines from the Canadian Association of Pathologists for Establishing a Telepathology Service for Anatomic Pathology Using Whole-slide Imaging. J Pathol Inform. 2014;5(1):15. doi: 10.4103/ 2153-3539.129455.
3. **College of American Pathologists (CAP)**. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2013. doi:10.5858/arpa.2013-0093-CP.
4. **College of American Pathologists (CAP)**. Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology. 2021. https://documents.cap.org/documents/wsi-methodology.pdf.
5. **Digital Pathology Association (DPA)**. Validation of Digital Pathology in a Healthcare Environment. 2011. https://digitalpathologyassociation.org/_data/cms_files/files/DPA-Healthcare-White-Paper--FINAL_v1.0.pdf.
6. **European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP)**. Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory. Diagnostics. 2021;11(11):2167.
7. **Federal Association of German Pathologists (FAGP)**. Guidelines Digital Pathology for Diagnosis on (and Reports of) Digital Images Version 1.0 Bundesverband deutscher Pathologen. 2018. DOI: https://doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2018-4:266.
8. **Korean Society of Pathologists (KSP)**. Recommendations for pathologic practice using digital pathology: consensus report of the Korean Society of Pathologists. Journal of Pathology and Translational Medicine. 2020;54(6):437-452.

KHẢO SÁT BIỂU HIỆN PROTEIN NUT TRÊN CARCINÔM TẾ BÀO GAI VÀ CARCINÔM KHÔNG BIỆT HÓA Ở VÙNG MŨI XOANG VÀ VÒM HẦU

Phan Thế Anh[1], Dương Ngọc Thiên Hương[2], Lưu Thị Thu Thảo[1], Đặng Hoàng Minh[1], Lý Xuân Quang[2], Nguyễn Vũ Thiện[1], Võ Thị Ngọc Diễm[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Protein nhân trong tinh hoàn (protein NUT/NUMT1) được mã hóa bởi gen NUTM1 nằm trên nhiễm sắc thể 15q14. Chuyển vị t(15;19) trong carcinôm có biểu hiện protein NUT (carcinôm NUT) tạo nên tổ hợp gen mã hóa cho phức hợp protein sinh ung BRD4-NUTM1. Việc phát hiện phức hợp protein này bằng phương pháp hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1) có thể giúp định hướng chẩn đoán carcinôm NUT và quyết định chọn lựa liệu pháp nhắm trúng đích phân tử. Mục tiêu của nghiên cứu là khảo sát biểu hiện protein NUT trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu. Đồng thời, đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với các đặc điểm tuổi, giới tính, vị trí u nguyên phát và phân loại mô bệnh học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Khảo sát biểu hiện protein NUT trên bệnh nhân carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/01/2020 đến 31/08/2023 bằng phương pháp hóa mô miễn dịch với kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ thỏ NUT (C52B1). **Kết quả**: Tỉ lệ biểu hiện protein NUT trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu là 2,2% (5/225 trường hợp). Có mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với vị trí u nguyên phát và hiện tượng sừng hóa đột ngột (p <0,05; Kiểm định Fisher). Không ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với nhóm tuổi, giới tính và phân loại mô bệnh học (p >0,05; Kiểm định Fisher). **Kết luận**: Đặc điểm tuổi, giới tính và phân loại mô bệnh học của những trường hợp carcinôm có biểu hiện protein NUT không đặc hiệu, có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm với các trường hợp không có biểu hiện. Việc nhuộm hóa mô miễn dịch với NUT (C52B1) trên các trường hợp carcinôm vùng mũi xoang là cần thiết để định hướng chẩn đoán carcinôm NUT.

Từ khóa: protein nhân trong tinh hoàn, carcinôm NUT, vùng mũi xoang, vòm hầu

SUMMARY

EVALUATION OF NUT EXPRESSION IN SINONASAL AND NASOPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND UNDIFFERENTIATED CARCINOMA

Objectives: Nuclear protein in testis (NUT) is encoded by the NUTM1 gene on chromosome 15q14. The pathogenesis of NUT carcinoma is primarily driven by the t(15;19) translocation, resulting in the formation of the oncogenic BRD4-NUTM1 fusion protein, which is detectable using the NUT-specific rabbit monoclonal antibody.

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diễm
ĐT: 0903309274
Email: votngocdiem@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Assessing NUT expression is valuable for guiding both diagnosis and the selection of targeted therapies. This research aimed to investigate the features of NUT expression in squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma in the sinonasal and nasopharyngeal region. **Methods**: We retrospectively analyze the NUT expression using anti-NUT antibody (clone C52B1) on formalin-fixed paraffin-embedded blocks obtained from the patients diagnosed with squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma in the sinonasal and nasopharyngeal region at University Medical Center Ho Chi Minh City between January 1, 2020, and August 31, 2023. **Results**: NUT expression was observed in five cases of squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma in the sinonasal and nasopharyngeal region, representing 2.2% of the cohort. A significant association was found between NUT expression, affected anatomical locations and abrupt keratinization ($p < 0.05$; Fisher's Exact Test). However, no significant correlation was identified between NUT expression and patient age, sex, or histopathological classification ($p > 0.05$; Fisher's exact test). **Conclusions**: The patient age, sex, and histopathological features of carcinoma with NUT expression are not specific, which may lead to misdiagnoses as squamous cell carcinoma or undifferentiated carcinoma. It is crucial to perform NUT immunohistochemistry in all cases of sinonasal squamous cell carcinoma and undifferentiated carcinoma to ensure accurate diagnosis and appropriate treatment.

Keywords: nuclear protein in testis, NUT carcinoma, sinonasal region, nasopharyngeal region

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Protein nhân trong tinh hoàn (protein NUT/NUTM1) là một protein không cấu trúc được mã hóa bởi gen NUTM1 nằm trên nhiễm sắc thể 15q14 [1]. Bình thường, protein NUT chỉ hiện diện ở tế bào mầm của tinh hoàn, buồng trứng và tế bào hạch thể mi. Tuy nhiên, các công trình nghiên cứu về protein NUT cho thấy protein này có thể biểu hiện trong một số bệnh lí như u mầm bào hoặc tân sinh có đột biến tái sắp xếp gen NUTM1 [6]. Trong cơ chế bệnh sinh của carcinôm có biểu hiện protein NUT (carcinôm NUT), chuyển vị t(15;19)(q14;p13.1) tạo nên tổ hợp gen mã hóa cho protein sinh ung BRD4-NUTM1. Phức hợp này được kiểm soát bởi vùng khởi động của gen BRD4 và có thể gắn kết với nhiễm sắc chất đang hoạt động phiên mã thông qua miền bromo. Sau khi BRD4-NUTM1 gắn vào nhiễm sắc chất, do ái lực với NUTM1, men EP300 được huy động đến để acetyl hóa vùng nhiễm sắc chất lân cận. Sự acetyl hóa này tiếp tục chiêu mộ các phức hợp BRD4-NUTM1 khác nhờ hiệu ứng tương hỗ. Hệ quả của quá trình này là hình thành siêu miền gen có kích thước thay đổi từ 100 kilobase đến 2 megabase, tương ứng với tính chất nhân muối tiêu sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể đặc hiệu kháng protein NUT [6]. Năm 2009, Haack H đã khảo sát tính chính xác của loại kháng thể này trong chẩn đoán carcinôm NUT. Khi so sánh với kĩ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH), dấu ấn NUT (C52B1) có độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 100% [3]. Năm 2017, Tổ chức Y tế Thế giới đã công nhận carcinôm NUT là một thực thể riêng biệt, không phải subtype của carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa (mã bệnh theo Phân loại Quốc tế về Bệnh ung bướu: 8023/3) [2]. Đáng chú ý, những bệnh nhân carcinôm NUT có tiên lượng rất xấu với thời gian sống trung vị 6,5 tháng dù đã được điều trị đa mô thức tích cực do u kém đáp ứng với liệu pháp hóa

xạ trị thông thường [2,4]. Trong những năm gần đây, các thử nghiệm lâm sàng pha I/II sử dụng thuốc ức chế miền bromo và miền đoạn cuối phụ (BET) hay thuốc ức chế men histone deacetylase đã chứng minh tính hiệu quả trong điều trị cá thể hóa. Vì vậy, việc khảo sát biểu hiện protein NUT có thể giúp định hướng chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân [4]. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận báo cáo nào về biểu hiện của protein NUT trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu. Do đó, chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát tỉ lệ, đặc điểm biểu hiện của protein NUT. Đồng thời, đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện của protein này với đặc điểm tuổi, giới tính, vị trí u nguyên phát và phân loại mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán carcinôm tế bào gai hoặc carcinôm không biệt hóa ở đường hô hấp trên từ vùng mũi xoang đến vòm hầu tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/01/2020 đến 31/08/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các mẫu bệnh phẩm sinh thiết và/hoặc mẫu phẫu thuật có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai hoặc carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu được chẩn đoán theo Bảng phân loại U vùng đầu cổ của Tổ chức Y tế Thế giới ấn bản lần thứ 5 năm 2022.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Hồ sơ bệnh án lưu trữ thiếu thông tin về tuổi, giới tính, vị trí u nguyên phát. (2) Bệnh nhân đã được hóa xạ trị trước đó. (3) Tiêu bản mất khối vùi nến hoặc khối vùi nến không còn đủ mô u để nhuộm hóa mô miễn dịch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ 10/2023 đến 06/2024.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu: Với phương pháp chọn mẫu thuận tiện, nghiên cứu thu thập được 225 trường hợp thỏa tiêu chuẩn nhận mẫu.

Phân tích số liệu: Dữ liệu thô được quản lí và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Dữ liệu sau khi được mã hóa được xử lí bằng phần mềm thống kê Stata 17.0. Khảo sát mối liên quan bằng Kiểm định Fisher. Tương quan được xem là có ý nghĩa thống kê khi phép kiểm có $p < 0,05$.

Các biến số nghiên cứu chính:

Các biến số về tuổi, giới tính, vị trí u nguyên phát, phương pháp lấy mẫu.

Các biến số mô bệnh học bao gồm cấu trúc dạng nhú, tính đồng nhất của tế bào u, biến đổi tế bào sáng, hiện tượng sừng hóa đột ngột, thấm nhập bạch cầu trung tính (không đánh giá ở vùng loét, hoại tử) và hoại tử u. Về phân loại mô bệnh học, u ở vùng mũi xoang được phân thành carcinôm tế bào gai quy ước (độ 1, độ 2, độ 3), carcinôm tế bào gai dạng nhú, carcinôm dạng mụn cóc, carcinôm tế bào gai dạng tế bào hình thoi, carcinôm tế bào gai dạng đáy, carcinôm lymphô–biểu mô, carcinôm không biệt hóa. Đối với vòm hầu, u được phân thành carcinôm vòm hầu loại sừng hóa (K-NPC), carcinôm vòm hầu loại không sừng hóa (NK-NPC), carcinôm tế bào gai dạng đáy.

Các biến số hóa mô miễn dịch bao gồm biểu hiện protein NUT (có, không); vị trí bắt màu (nhân, bào tương); cường độ biểu hiện

(yếu, mạnh); mức độ biểu hiện (lan tỏa nếu tế bào u có biểu hiện chiếm > 50% mô u, khu trú nếu tế bào u có biểu hiện chiếm ≤ 50% mô u), kiểu hình biểu hiện (dạng hạt mịn, dạng muối tiêu).

Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch:

Bước 1: Đối với mẫu phẫu thuật, một vùng đại diện sẽ được chọn để thực hiện kĩ thuật sắp xếp dãy mô nhỏ (TMA) (không lấy ở các vị trí hoại tử u). Đối với mẫu sinh thiết, tiến hành cắt mỏng khối mô vùi nến và ghép trên cùng một tiêu bản (có bản đồ hóa). Trường hợp bệnh nhân có mẫu sinh thiết và mẫu phẫu thuật, chúng tôi sẽ chọn mẫu phẫu thuật.

Bước 2: Chuẩn bị tiêu bản. Cắt mỏng mẫu mô vùi nến, mỗi lát dày 3 µm. Ủ trong tủ ấm 37ºC qua đêm. Sấy tiêu bản ở 60–65ºC trong 2 giờ trước khi nhuộm.

Bước 3: Nhuộm hóa mô miễn dịch trên hệ thống nhuộm tự động Ventana BenchMarkXT của hãng Roche với kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ thỏ (#3625) (dòng C52B1, tỉ lệ pha loãng 1:50; Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA). Dung môi pha loãng TBS, bộc lộ kháng nguyên bằng CC1 trong 60 phút ở pH đệm 9,0 và nhiệt độ 95ºC, ủ kháng thể thứ nhất trong 90 phút và nhuộm tương phản với Hematoxylin trong 15 giây.

Bước 4: Đánh giá tiêu bản hóa mô miễn dịch. Tiêu bản sẽ được đánh giá độc lập bởi 2 bác sĩ giải phẫu bệnh (NVT và VTND). Trong trường hợp không đồng thuận, tiêu bản sẽ được hội chẩn và đưa ra kết luận cuối cùng.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 901/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 05 tháng 10 năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/01/2020 đến 31/08/2023, tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, với phương pháp chọn mẫu thuận tiện, nghiên cứu thu thập được 225 mẫu bệnh phẩm, trong đó có 212 mẫu sinh thiết (chiếm 94,2%) và 13 mẫu phẫu thuật (chiếm 5,8%). Sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1), chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Biểu hiện của protein NUT. Tỉ lệ biểu hiện protein NUT trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu là 2,2% (5/225 trường hợp).

Bảng 1: Đặc điểm biểu hiện protein NUT trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu (n=5)

Đặc điểm biểu hiện của protein NUT		Mã nghiên cứu					Tổng
		A017	A035	A047	A269	A291	
Vị trí	Nhân				√	√	2
	Bào tương	√	√	√			3
Mức độ	Lan tỏa				√		1
	Khu trú	√	√	√		√	4
Cường độ	Mạnh		√		√		2
	Yếu	√		√		√	3
Kiểu hình	Dạng muối tiêu				√		1
	Dạng hạt mịn	√	√	√		√	4

Nhận xét: Có 2 trường hợp biểu hiện ở nhân (40%) và 3 trường hợp biểu hiện ở bào tương (60%). Trong đó, các trường hợp biểu hiện khu trú, dạng hạt mịn chiếm ưu thế (80%) so với trường hợp biểu hiện lan tỏa, dạng muối tiêu (20%). Về cường độ biểu hiện, 60% các trường hợp có cường độ yếu, 40% các trường hợp có cường độ mạnh.

3.2. Mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với tuổi, giới tính, vị trí u nguyên phát, đặc điểm và phân loại mô bệnh học

Bảng 2: Mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với tuổi, giới tính, vị trí u nguyên phát và phân loại mô bệnh học (n = 225)

Biến số			Biểu hiện protein NUT		Tổng (n)	Giá trị p*
			Có biểu hiện (n) (%)	Không biểu hiện (n) (%)		
Nhóm tuổi		< 20	0 (0)	2 (100)	2	0,558
		20–29	0 (0)	10 (100)	10	
		30–39	0 (0)	24 (100)	24	
		40–49	0 (0)	46 (100)	46	
		50–59	2 (2,8)	70 (97,2)	70	
		60–69	3 (6,7)	42 (93,3)	42	
		70–79	0 (0)	18 (100)	18	
		≥ 80	0 (0)	8 (100)	8	
Giới tính		Nam	4 (2,4)	165 (97,6)	169	1,000
		Nữ	1 (1,8)	55 (98,2)	56	
Vị trí u		Vùng mũi xoang	3 (7,7)	36 (92,3)	39	0,038
		Vòm hầu	2 (1,1)	184 (98,9)	186	
Phân loại mô bệnh học	Vùng mũi xoang	SCC độ 1	0 (0)	1 (100)	1	0,457
		SCC độ 2	0 (0)	8 (100)	8	
		SCC độ 3	1 (5,9)	16 (94,1)	17	
		SCC dạng nhú	1 (20)	4 (80)	5	
		Carcinôm lymphô–biểu mô	0 (0)	3 (100)	3	
		Carcinôm không biệt hóa	1 (20)	4 (80)	5	
	Vòm hầu	NK-NPC	2 (1,1)	180 (98,9)	182	1,000
		K-NPC	0 (0)	3 (100)	3	
		SCC dạng đáy	0 (0)	1 (100)	1	

**Kiểm định Fisher*

Chú thích: SCC: carcinôm tế bào gai; NK-NPC: carcinôm vòm hầu loại không sừng hóa; K-NPC: carcinôm vòm hầu loại sừng hóa

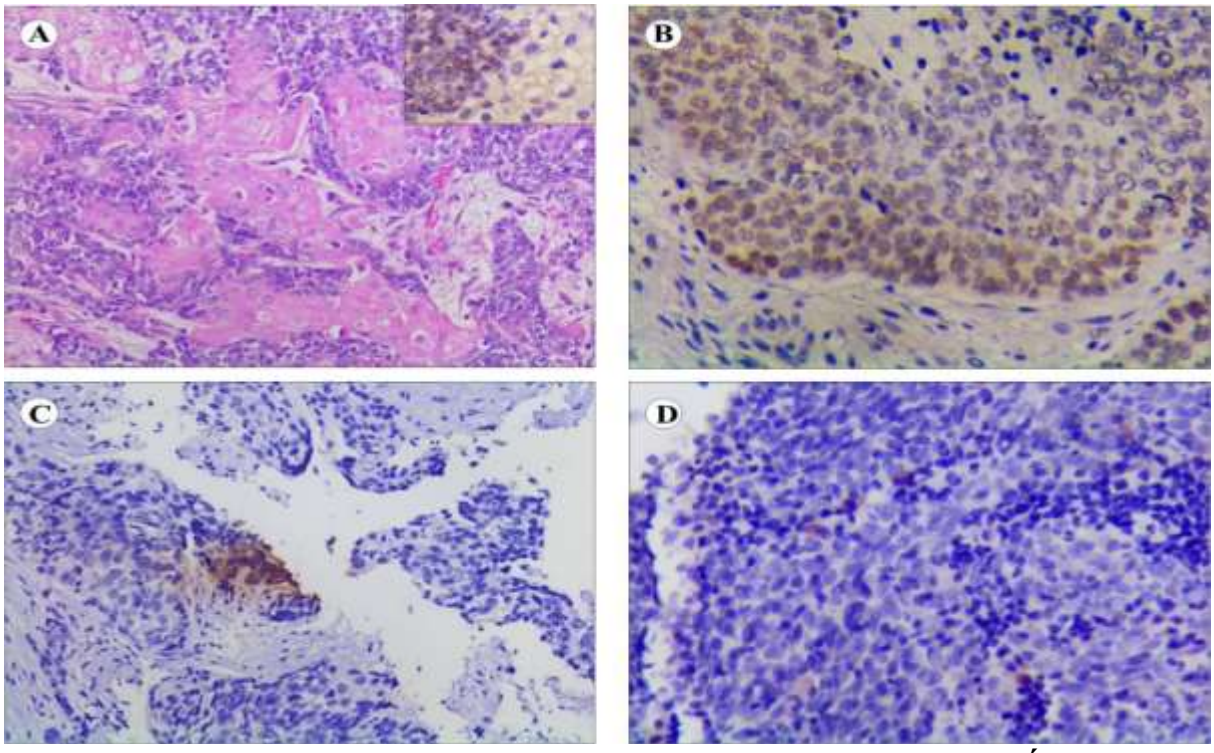
Nhận xét: Tuổi trung vị ở các trường hợp có biểu hiện protein NUT là 63 tuổi (dao động: 56–64 tuổi). Trong đó, biểu hiện ở nhóm 60–69 tuổi cao hơn so với nhóm 50–59 tuổi. Không ghi nhận biểu hiện protein NUT ở các nhóm tuổi khác. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p >0,05; Kiểm định Fisher). Về giới tính, tỉ lệ biểu hiện protein NUT ở nam là 2,4%, cao hơn so với nữ nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p >0,05; Kiểm định Fisher). Về vị trí u nguyên phát, tỉ lệ biểu hiện protein NUT ở vùng mũi xoang là 7,7%, cao gấp 7 lần so với ở vòm hầu (1,1%). Có mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với vị trí u nguyên phát (p = 0,038; Kiểm định Fisher). Về phân loại mô bệnh học, tỉ lệ biểu hiện protein NUT trên carcinôm không biệt hóa và carcinôm tế bào gai dạng nhú ở vùng mũi xoang chiếm tỉ lệ cao nhất (20%), theo sau là carcinôm tế bào gai độ 3 (5,9%). Ở vòm hầu, chỉ ghi nhận biểu hiện ở carcinôm vòm hầu loại không sừng hóa. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p >0,05; Kiểm định Fisher).

Bảng 3: Mối liên quan giữa biểu hiện và cường độ biểu hiện protein NUT với đặc điểm mô bệnh học của carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa

Đặc điểm mô bệnh học		Biểu hiện protein NUT (n = 225)		Tổng (n)	Giá trị p*	Cường độ biểu hiện (n = 6)		Tổng (n)	Giá trị p*
		Có (n) (%)	Không (n) (%)			Mạnh (n) (%)	Yếu (n) (%)		
Cấu trúc dạng nhú	Có	1 (8,3)	11 (91,7)	12	0,242	0 (0)	1 (100)	1	1,000
	Không	4 (1,9)	209 (98,1)	213		2 (50)	2 (50)	4	
Tính đồng dạng của tế bào u	Có	1 (1,7)	58 (98,3)	59	1,000	0 (0)	1 (100)	1	1,000
	Không	4 (2,4)	162 (97,6)	166		2 (50)	2 (50)	4	
Biến đổi tế bào sáng	Có	4 (4,3)	89 (95,7)	93	0,162	2 (50)	2 (50)	4	1,000
	Không	1 (0,8)	131 (99,2)	132		0 (0)	1 (100)	1	
Hiện tượng sừng hóa đột ngột	Có	2 (22,2)	7 (77,8)	9	0,013	1 (50)	1 (50)	2	1,000
	Không	3 (1,4)	213 (98,6)	216		1 (33,3)	2 (66,7)	3	
Thấm nhập bạch cầu trung tính	Có	1 (1,3)	75 (98,7)	76	0,665	1 (100)	0 (0)	1	0,400
	Không	4 (2,7)	145 (97,3)	149		1 (25)	3 (75)	4	
Hoại tử u	Có	4 (2,3)	173 (97,7)	177	1,000	2 (50)	2 (50)	4	1,000
	Không	1 (2,1)	47 (97,9)	48		0 (0)	1 (100)	1	

**Kiểm định Fisher*

Nhận xét: Tỉ lệ biểu hiện protein NUT ở các trường hợp có hiện tượng sừng hóa đột ngột chiếm tỉ lệ cao (22,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,013; Kiểm định Fisher). Không ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với cấu trúc dạng nhú, tính đồng dạng của tế bào u, biến đổi tế bào sáng, thấm nhập bạch cầu trung tính và hoại tử u (p >0,05; Kiểm định Fisher). Không có mối liên quan giữa cường độ biểu hiện của NUT (C52B1) với các đặc điểm mô bệnh học (p >0,05; Kiểm định Fisher).



Hình 1: (A; 200x) Hiện tượng sừng hóa đột ngột. Hình phóng đại (400x): Các tế bào u dương tính với dấu ấn NUT (C52B1) ở vùng biệt hóa kém nhưng âm tính ở vùng có hiện tượng sừng hóa đột ngột. (B; 400x) Tế bào u biểu hiện protein NUT lan tỏa ở nhân với cường độ mạnh và kiểu hình dạng muối tiêu (mã nghiên cứu A269). (C; 200x) Tế bào u biểu hiện protein NUT khu trú ở bào tương với cường độ mạnh (mã nghiên cứu A035). (D; 400x) Tế bào u biểu hiện protein NUT khu trú ở bào tương với cường độ yếu (mã nghiên cứu A047)

IV. BÀN LUẬN

Protein NUT (hay NUTM1) là protein đặc hiệu cho động vật có vú được bảo tồn ở mức độ vừa phải. Sự sắp xếp acid amin trên phân tử NUTM1 ở người có sự tương đồng với chuột đến 66%. Bình thường, protein NUT chỉ biểu hiện ở nhân tế bào tiền tinh trùng, tế bào mầm buồng trứng và hạch thể mi. Tuy nhiên, một số báo cáo cho thấy protein này có thể hiện diện trên u mầm bào hay tân sinh có đột biến tái sắp xếp gen NUTM1 [1]. Ở carcinôm NUT, chuyển vị t(15;19) giúp mã hóa nên protein sinh ung BRD4-NUTM1 [6]. Phức hợp protein này đóng vai trò chủ đạo trong cơ chế bệnh sinh của carcinôm NUT và có thể phát hiện bằng kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ thỏ NUT (C52B1) với độ nhạy và độ đặc hiệu cao [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ biểu hiện protein NUT trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu là 2,2%. Kết quả này có sự tương đồng với một số nghiên cứu khác. Báo cáo của Lee T cho thấy tỉ lệ biểu hiện của dấu ấn NUT (C52B1) trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng đầu cổ là 1,1% [5]. Tương tự, tỉ lệ biểu hiện trong nghiên cứu của

Wang L là 2,07% [8]. Tại vùng mũi xoang, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ biểu hiện protein NUT là 7,7%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỉ lệ biểu hiện tại vòm hầu (p = 0,038; Kiểm định Fisher). Kết quả này tương tự báo cáo của Lee T và Wang L với tỉ lệ biểu hiện của dấu ấn NUT (C52B1) trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang lần lượt là 10% và 11,4% [5,8]. Đáng chú ý, một nghiên cứu đa trung tâm của Viswanathan K trên 30 trường hợp carcinôm NUT ở vùng đầu cổ ghi nhận tỉ lệ u xuất hiện ở vùng mũi xoang là 43%, cao gấp 14,3 lần so với vòm hầu (3%) [7]. Điều này cho thấy cơ chế bệnh sinh liên quan đến protein NUT có thể đóng vai trò quan trọng trong gánh nặng bệnh tật của các khối u tại vùng mũi xoang.

Về cấu trúc phân tử, protein NUT có một vùng tín hiệu xuất khỏi nhân (NES) và một vùng tín hiệu nhận định vị nhân (NLS). Trên thực nghiệm, việc bất hoạt NES ở các tế bào nuôi cấy khiến cho NUTM1 bị giữ lại hoàn toàn ở nhân. Tuy nhiên, khi đảo ngược quá trình trên, các nhà nghiên cứu ghi nhận có sự tái phân bố protein NUT trở lại bào tương của tế bào nuôi cấy [6]. Phát hiện này góp phần chứng minh vai trò quan trọng của NES và NLS trong sự chuyển dịch của NUMT1 giữa nhân và bào tương tế bào. Theo Bảng 1, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 2 trường hợp có biểu hiện protein NUT ở nhân (chiếm 40%) và 3 trường hợp biểu hiện ở bào tương (chiếm 60%). Kết quả này có sự khác biệt với một số tác giả khác. Báo cáo của Wang L cho thấy biểu hiện protein NUT ở nhân cao hơn (3/4 trường hợp; chiếm 75%) so với bào tương (1/4 trường hợp; chiếm 25%) [8]. Đáng chú ý, nghiên cứu của Lee T chỉ ghi nhận biểu hiện protein NUT ở nhân [5]. Sự khác biệt của 3 nghiên cứu này có thể do cách diễn giải kết quả hóa mô miễn dịch là khác nhau. Theo Haack H, biểu hiện ở bào tương có thể do sự hiện hiện của protein NUT nội sinh trong tế bào. Tuy nhiên, do hạn chế về kĩ thuật tách chiết mRNA ở thời điểm đó, ông cho rằng kiểu hình biểu hiện này có liên quan đến tình trạng dương tính nền không đặc hiệu hơn [3]. Mặc dù vậy, dựa trên những bằng chứng từ thực nghiệm nuôi cấy tế bào và cấu tạo phân tử của NUTM1, chúng tôi cho rằng biểu hiện của protein NUT ở bào tương có liên quan đến đột biến gen ở NLS hoặc rối loạn sau phiên mã mRNA khiến cho phân tử NUTM1 được tạo thành không thể đi vào nhân tế bào. Giả thuyết này cần được chứng minh qua các mô hình thực nghiệm ở cấp độ protein và mRNA. Đáng chú ý, tình trạng đột biến ở NLS đã được ghi nhận đối với gen TP53 trên các trường hợp carcinôm của nội mạc tử cung và buồng trứng có biểu hiện p53 bất thường ở bào tương sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch.

Về cường độ và mức độ biểu hiện, tiêu chí đánh giá có sự khác biệt giữa các nghiên cứu. Theo Lee T và Wang L, những trường hợp biểu hiện protein NUT với cường độ mạnh và lan tỏa ở nhân sẽ được đánh giá dương tính [5,8]. Trong khi đó, Viswanathan K sử dụng tiêu chí đánh giá khác hơn với cường độ từ trung bình đến mạnh [7]. Tuy nhiên, theo Bảng phân loại U vùng đầu cổ ấn bản lần thứ 5 năm 2022, tiêu chí về cường độ biểu hiện không được đề cập trong tiêu chuẩn chẩn đoán carcinôm NUT. Thay vào đó, Tổ chức Y tế Thế giới ghi nhận những trường hợp có biểu hiện lan tỏa ở nhân (> 50% tế bào u) với kiểu hình dạng muối tiêu sau nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1) là đủ để chẩn đoán carcinôm NUT [2]. Bình thường, protein NUT type hoang dã chỉ biểu hiện ở tinh hoàn. Tuy nhiên, trên tế bào sinh dưỡng, do sự bất hoạt vùng khởi động của gen NUTM1, protein NUT không được biểu hiện. Vì vậy, bất kì sự

hiện diện nào của protein NUT ngoài tinh hoàn có thể được coi là dấu hiệu bệnh lí và có liên quan đến đột biến tái sắp xếp gen NUTM1 (ngoại trừ u mầm bào) [6]. Theo Haack H, tình trạng biểu hiện yếu trên các tân sinh không phải tế bào mầm có liên quan đến sự thoái triển của protein NUT đột biến do tình trạng thiếu máu lạnh và bảo quản kém [3]. Nghiên cứu của Viswanathan K cho thấy tất cả trường hợp carcinôm có biểu hiện protein NUT ở nhân với cường độ yếu đều có bằng chứng đột biến tái tổ hợp gen NUTM1 trên xét nghiệm sinh học phân tử [7]. Từ những bằng chứng này, chúng tôi cho rằng việc đánh giá biểu hiện của protein NUT là dương tính hay âm tính không phụ thuộc vào cường độ biểu hiện mà sẽ dựa trên mức độ biểu hiện là lan tỏa (> 50% tế bào u) hay khu trú (≤ 50% tế bào u). Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp u ở vùng mũi xoang có biểu hiện protein NUT lan tỏa ở nhân với cường độ mạnh và kiểu hình dạng muối tiêu. Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới, trường hợp này phù hợp với chẩn đoán carcinôm NUT [2]. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận 4 trường hợp khác có biểu hiện protein NUT khu trú với kiểu hình dạng hạt mịn (Bảng 1). Tuy nhiên, dựa trên những đặc điểm biểu hiện đặc trưng được ghi nhận trong y văn, những trường hợp này không phù hợp với chẩn đoán carcinôm NUT. Trên thực tế, biểu hiện của protein NUT ở những bệnh nhân này được đánh giá là không bình thường và có thể gợi ý đến tình trạng tái tổ hợp gen NUTM1 [6]. Hơn nữa, do nghiên cứu của chúng tôi không đối chiếu kết quả hóa mô miễn dịch với sinh học phân tử nên chúng tôi không thể loại trừ hoàn toàn chẩn đoán carcinôm NUT trên những bệnh nhân này. Đáng chú ý, theo ghi nhận của Haack H, những trường hợp u có đột biến tái tổ hợp gen BRD4:NUTM1 "tiềm ẩn" có thể không phát hiện được bằng các đầu dò thông thường trên xét nghiệm FISH. Điều này có thể dẫn đến kết quả âm giả nếu chỉ đơn thuần dựa vào kĩ thuật này để chẩn đoán. Do đó, Haack H đã khuyến cáo thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch phối hợp với FISH để đạt độ nhạy 100% [3].

Kể từ ca bệnh được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1991, nhiều công trình nghiên cứu tiếp theo về carcinôm NUT cho thấy u có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các trường hợp có biểu hiện protein NUT có độ tuổi trung vị là 63 (dao động: 56–64 tuổi). Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện protein NUT với nhóm tuổi. Báo cáo của Lee T có sự tương đồng với nghiên cứu chúng tôi. Trong đó, độ tuổi ở các trường hợp dương tính với NUT (C52B1) chủ yếu tập trung ở thập niên thứ 5 và 6 (chiếm 75%) [5]. Tuy nhiên, Wang L lại ghi nhận độ tuổi mắc bệnh trẻ hơn với độ tuổi trung bình là 45,33 tương tự nghiên cứu của Viswanathan K với độ tuổi trung vị là 39 [7,8]. Sự khác biệt về tuổi của các nghiên cứu trên có thể do sự khác biệt về chủng tộc cũng như tiêu chí chọn mẫu. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện protein NUT với sự phân bố giới tính mặc dù tỉ lệ biểu hiện ở nam cao hơn so với nữ (p >0,05; Kiểm định Fisher). Kết quả này tương tự báo cáo của Lauer UM, Lee T và Moreno V với tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là như nhau [4,5,6]. Trên phương diện mô bệnh học, carcinôm có biểu hiện protein NUT thường được mô tả là các tế bào không biệt hóa, sắp xếp thành mảng hoặc đám đặc, không có hình ảnh nhân khớp. Hình dạng của những tế bào này khá đồng nhất với nhân tròn, hạt nhân rõ, nhiễm sắc chất thô, nhiều phân bào và hoại tử [2,4]. Gần đây, một số báo cáo ca và nghiên cứu đã góp phần mở rộng phổ hình thái cho bệnh lí này. Nghiên cứu của Lee

T trên 4 trường hợp carcinôm có biểu hiện protein NUT ở vùng đầu cổ ghi nhận 1 trường hợp u có dạng hình thoi và 1 trường hợp u có tế bào đa hình, dị dạng [5]. Theo thống kê của Viswanathan K, phần lớn các trường hợp u có đặc điểm hình thái cổ điển giống u tế bào tròn không biệt hóa (chiếm 63%). Đáng chú ý, 37% các trường hợp có hiện tượng biệt hóa gai (không bao gồm hiện tượng sừng hóa đột ngột), 10% có cấu trúc dạng nhú và 13% có biến đổi tế bào sáng [7]. Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận một số đặc điểm như cấu trúc dạng nhú và biến đổi tế bào sáng. Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện và cường độ biểu hiện của protein NUT với cấu trúc dạng nhú, tính đồng dạng của tế bào u, biến đổi tế bào sáng, hiện tượng thấm nhập bạch cầu trung tính và hoại tử u (p >0,05; Kiểm định Fisher). Điều này cho thấy phổ hình thái của carcinôm có biểu hiện protein NUT rất đa dạng và không đặc hiệu, dễ khiến cho chẩn đoán carcinôm NUT dễ bị bỏ sót trong thực hành lâm sàng nếu chỉ đơn thuần dựa trên các đặc điểm mô bệnh học.

Theo Lauer UM, hiện tượng sừng hóa đột ngột là đặc điểm mô học đặc trưng giúp gợi ý chẩn đoán carcinôm NUT [4]. Trên vi thể, hiện tượng này được mô tả là sự hiện diện các vùng biệt hóa gai rõ với cầu liên bào và/hoặc cầu sừng nằm chuyển tiếp đột ngột với các vùng biệt hóa kém. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 5 trường hợp có biểu hiện protein NUT, 2 trường hợp được ghi nhận có hiện tượng sừng hóa đột ngột (chiếm 40%). Báo cáo của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Viswanathan K với 16/30 trường hợp (chiếm 53%) và Lee T với 3/4 trường hợp (chiếm 75%) [5,7]. Ngoài ra, chúng tôi còn ghi nhận biểu hiện protein NUT ở các trường hợp có hiện tượng sừng hóa đột ngột chiếm tỉ lệ cao hơn (22,2%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p = 0,013; Kiểm định Fisher). Điều này cho thấy hiện tượng sừng hóa đột ngột có thể là một đặc điểm quan trọng giúp gợi ý chẩn đoán carcinôm NUT. Tuy nhiên, hiện tượng này chỉ hiện diện trong 1/3 số trường hợp và có thể hiện diện trên carcinôm tế bào gai có liên quan HPV và carcinôm tế bào gai dạng đáy [2,4]. Do đó, trong trường hợp không quan sát được hiện tượng sừng hóa đột ngột trên tiêu bản nhuộm H&E thường quy, chúng ta không loại trừ hoàn toàn chẩn đoán carcinôm NUT. Sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1), chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp carcinôm tế bào gai độ 3 ở vùng mũi xoang có biểu hiện khá đặc biệt. Ở vùng biệt hóa kém, các tế bào u dương tính ở lan tỏa ở nhân với cường độ mạnh và kiểu hình dạng muối tiêu. Ngược lại, các vùng sừng hóa đột ngột âm tính hoàn toàn với dấu ấn này (Hình 1A). Khi tiến hành ức chế biểu hiện (knockdown) protein sinh ung BRD4-NUTM1 hoặc BRD3-NUTM1 trên tế bào nuôi cấy, các tế bào này ngừng tăng sinh và bắt đầu tích lũy những protein cần thiết cho quá trình biệt hóa gai như keratin và involucrin [1]. Thực nghiệm này góp phần giải thích cho hiện tượng sừng hóa đột ngột cũng như sự mất biểu hiện protein NUT tại các vị trí tương ứng [4].

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ khảo sát biểu hiện protein NUT bằng phương pháp hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1), chưa đối chiếu với kết quả sinh học phân tử. Do đó, nghiên cứu không đánh giá được tình trạng tái tổ hợp gen NUTM1 trên những trường hợp có biểu hiện protein NUT yếu và khu trú. Vì vậy, cần phối hợp thêm các kĩ thuật như FISH hoặc giải trình tự gen thế hệ mới trên những trường hợp carcinôm có biểu hiện protein NUT để xác

định chính xác sự hiện diện của đột biến chuyển vị gen NUTM1.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ biểu hiện protein NUT trên 225 trường hợp carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang và vòm hầu tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh là 2,2%. Biểu hiện của protein này có mối liên quan với các trường hợp u xuất hiện ở vùng mũi xoang và hiện tượng sừng hóa đột ngột ($p < 0,05$; Kiểm định Fisher).

VI. KIẾN NGHỊ

Thực hiện hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1) trên carcinôm tế bào gai và carcinôm không biệt hóa ở vùng mũi xoang để đánh giá biểu hiện của protein NUT, từ đó, định hướng chẩn đoán carcinôm NUT và quyết định liệu pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân.

VII. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được sự hỗ trợ kinh phí từ 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 126/2024/HĐ-ĐHYD ngày 17 tháng 04 năm 2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **French CA.** Pathogenesis of NUT midline carcinoma. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012;7(1):247-65.
2. **French CA, Stelow EB, Minato H.** NUT carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board: Head and Neck Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2022.
3. **Haack H, Johnson LA, Fry CJ, et al.** Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. The American Journal of Surgical Pathology. 2009;33(7):984.
4. **Lauer UM, Hinterleitner M, Horger M, et al.** NUT Carcinoma—An Underdiagnosed Malignancy. Frontiers in Oncology. 2022;12: 914031.
5. **Lee T, Cho J, Baek CH, et al.** Prevalence of NUT carcinoma in head and neck: Analysis of 362 cases with literature review. Head & Neck. 2020;42(5):924-38.
6. **Moreno V, Saluja K, Pina-Oviedo S.** NUT Carcinoma: Clinicopathologic Features, Molecular Genetics and Epigenetics. Frontiers in Oncology. 2022:1036.
7. **Viswanathan K, Hahn E, Dogan S, et al.** The histological spectrum and immunoprofile of head and neck NUT carcinoma: A multicentre series of 30 cases. Histopathology. 2024.
8. **Wang L, Zhu Z, Wang W, et al.** Sinonasal NUT carcinoma: A retrospective case series from a single institution. Front Surg. 2023;10:1098704.

U TƯƠNG BÀO NGOÀI TỦY ĐƠN ĐỘC Ở PHỔI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Bùi Huỳnh Quang Minh[1], Đoàn Thái Cang[2], Bùi Lê Phước Thu Thảo[2], Trần Đức Tuấn[3], Phạm Quang Thông[4]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U tương bào ngoài tủy là một khối u ngoài tủy biểu hiện bằng sự tăng sinh tương bào đơn dòng, không có bằng chứng của đa u tủy hoặc không kèm theo u tương bào ở cơ quan khác. U tương bào nguyên phát ở phổi là một loại u tương bào ngoài tủy cực kỳ hiếm gặp, chiếm chưa đến 5% trong số tất cả các tân sinh tương bào ngoài tủy. Chẩn đoán xác định có thể khó khăn vì diễn tiến lâm sàng có nhiều đặc điểm tương tự với các khối u ác tính khác của phổi. Phẫu thuật là phương pháp điều trị được lựa chọn cho các tổn thương đơn độc tại phổi, nhưng có khá ít trường hợp được ghi nhận trong y văn để xác định chính xác tiên lượng. **Ca lâm sàng:** Một bệnh nhân nữ, 33 tuổi, nhập viện phẫu thuật cắt trĩ, đã phát hiện một nốt mờ ở thùy dưới phổi phải, kích thước 12x7 mm. Bệnh nhân không ghi nhận triệu chứng sốt, chán ăn, sụt cân hay đổ mồ hôi trộm về đêm. Kết quả sinh thiết lõi kim trên tổn thương phổi xác nhận sự hiện diện của các tế bào u dạng tương bào. Hoá mô miễn dịch, điện di protein và khảo sát tủy xương rất quan trọng giúp chẩn đoán xác định và phân biệt với đa u tủy. Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt hình chêm tổn thương phổi phải. Sau phẫu thuật người bệnh ổn, kiểm tra định kỳ sau mổ không ghi nhận tổn thương tái phát. **Kết luận:** Trường hợp ca bệnh này cho thấy tầm quan trọng của phương pháp chẩn đoán toàn diện giúp phân biệt hiệu quả u tương bào ngoài tủy đơn độc với các u ác tính khác của phổi và quản lý điều trị các tổn thương phổi đơn độc.

Từ khoá: u tương bào, u tương bào ngoài tủy, u tương bào ngoài tủy đơn độc

SUMMARY

SOLITARY EXTRAMEDULLARY PLASMACYTOMA IN THE LUNG: A CASE REPORT

Background: Extramedullary plasmacytoma (EMP) is defined by the updated WHO classification as a mass-forming extramedullary tumor composed of monoclonal plasma cells, without evidence of multiple myeloma or additional plasma cell tumors. Primary pulmonary plasmacytoma is an exceedingly rare type of EMP, accounting for less than 5% of all extramedullary plasma cell neoplasms. The diagnosis may be challenging because its clinical course resembles other lung malignancies. Surgical excision has been the treatment of choice for isolated lesions in the lungs, but too few cases exist in the literature to accurately determine the prognosis. **Case**

[1]*Đơn nguyên Giải Phẫu Bệnh – Khoa Xét Nghiệm - Bệnh Viện Đa Khoa Quốc Tế Vinmec Central Park*
[2]*Trung Tâm Ung Bướu – Bệnh Viện Đa Khoa Quốc Tế Vinmec Central Park*
[3]*Khoa Chẩn Đoán Hình Ảnh – Bệnh Viện Đa Khoa Quốc Tế Vinmec Central Park*
[4]*Khoa Giải Phẫu Bệnh – Bệnh Viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Bùi Huỳnh Quang Minh
ĐT: 0943999861
Email: quangminh@outlook.com
Ngày nhận bài: 26/9/2024
Ngày phản biện khoa học: 28/09 và 08/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

presentation: A 33-year-old female patient undergoing a hemorrhoidectomy revealed an indistinct nodule measuring 12x7 mm in the lower lobe of her right lung on pre-surgical chest X-rays. She was asymptomatic for fever, anorexia, cachexia, or nocturnal diaphoresis. Histopathological examination confirmed the presence of plasma cells on the core needle biopsy specimen. Immunohistochemistry, protein electrophoresis, and bone marrow examination were critical in making the diagnosis because they demonstrated clonality and a lack of markers indicative of multiple myeloma. She received a thoracoscopic wedge resection to remove her pulmonary lesion. Following surgery, her medical condition remained stable, and further examinations and tests showed no indications of disease recurrence or progression. **Conclusion:** This case emphasizes the importance of a comprehensive diagnostic approach to effectively differentiate EMP from other malignant neoplasms and guide the management of isolated pulmonary lesions.

Keywords: plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, solitary extramedullary plasmacytoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

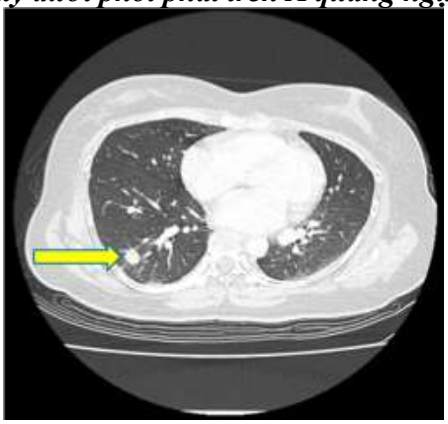
U tương bào ngoài tủy là một khối u ngoài tủy biểu hiện bằng sự tân sinh tương bào, không có bằng chứng của đa u tủy hoặc không kèm theo các tổn thương cơ quan đích do u tương bào ở các cơ quan khác [1,2]. U tương bào đa phần gặp ở xương (u tương bào xương) nhưng cũng có thể gặp ở các cơ quan khác (u tương bào ngoài tủy). U tương bào ngoài tủy thường gặp ở vùng đầu cổ, xuất phát từ đường hô hấp trên; hiếm gặp hơn ở phổi, đường tiêu hóa, tiết niệu – sinh dục, tuyến vú, hạch và da [1,2]. U tương bào nguyên phát ở phổi là một loại u tương bào ngoài tủy cực kỳ hiếm gặp, chiếm chưa đến 5% trong số tất cả các u tương bào ngoài tủy [1,2]. Chẩn đoán xác định có thể khó khăn vì diễn tiến lâm sàng có nhiều đặc điểm tương tự với các khối u ác tính khác của phổi. Hoá mô miễn dịch, điện di protein và khảo sát tủy xương rất quan trọng giúp chẩn đoán xác định và phân biệt với đa u tủy. Trong bài viết này, chúng tôi trình bày một trường hợp hiếm gặp: bệnh nhân phát hiện tình cờ tổn thương thùy dưới phổi phải, không có triệu chứng, khi chụp X quang ngực trước phẫu thuật cắt trĩ và được chẩn đoán u tương bào ngoài tủy (UTBNT) đơn độc ở phổi tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân đã được thông báo và đồng thuận để công bố trường hợp này. Bệnh nhân nữ, 33 tuổi, nhập viện để phẫu thuật cắt trĩ, Xquang ngực trước phẫu thuật phát hiện nốt mờ ở thùy dưới phổi phải, kích thước 12x7mm. Bệnh nhân không ghi nhận triệu chứng: sốt, chán ăn, sụt cân, đổ mồ hôi trộm về đêm và các triệu chứng đường hô hấp. Bệnh nhân không có tiền sử hút thuốc lá, tiền sử gia đình không có thành viên nào mất vì ung thư trước đó. Sau phẫu thuật trĩ, bệnh nhân được chụp CT ngực đánh giá nốt phổi phải: là tổn thương đặc, bờ tua gai, bắt thuốc tương phản mạnh, theo dõi sau ba tháng không cải thiện, kích thước tổn thương không thay đổi, điểm LUNG-RADS 4A: nghi ngờ tổn thương ác tính chưa rõ bản chất, nên được chỉ định làm sinh thiết lõi kim tổn thương. Các xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy công thức máu, chức năng gan, chức năng thận và các dấu ấn sinh học trong giới hạn bình thường (Bảng 1).



Hình 2: Nốt mờ thuỳ dưới phổi phải trên X quang ngực (vòng tròn vàng)

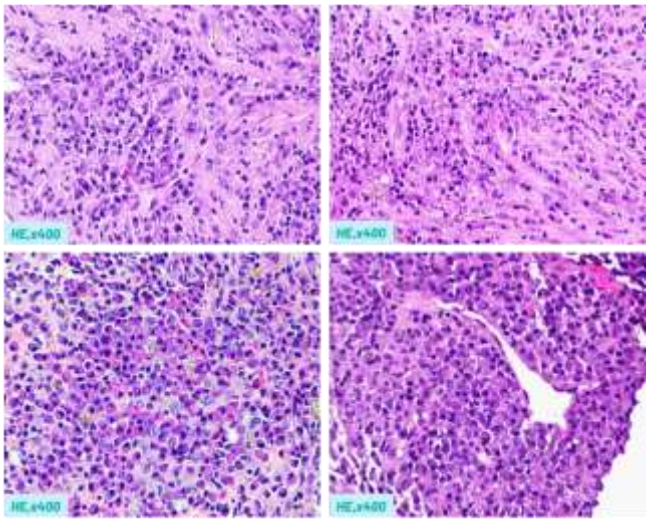


Hình 3: Tổn thương đặc, bờ tua gai, bắt thuốc tương phản mạnh trên CT ngực liều thấp (mũi tên vàng)

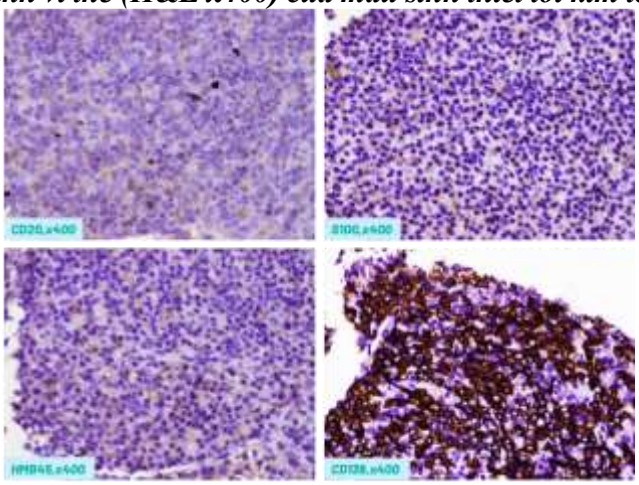
Bảng 4: Xét nghiệm cận lâm sàng: xét nghiệm máu, xét nghiệm sinh hoá

	Kết quả	**Giá trị tham chiếu**	**Đơn vị**
WBC	6,5	3,6 - 11,2	10^9/L
RBC	4,76	3,73 - 5,50	10^12/L
PLT	303	152 - 408	10^9/L
LDH	142,53	< 247	U/L
CEA	1,00	< 3,0	ng/ml
Creatinin	63,81	58 - 96	µmol/L
ASAT (GOT)	20,47	<35	U/L
ALAT (GPT)	22,05	<35	U/L
CA 19-9	15,3	< 35,0	U/mL
Cyfra 21-1	1,80	< 3,3	ng/mL
NSE	12,41	< 16,3	ng/mL
Beta2-Microglobulin	718,0	< 2164	µg/L
Định lượng Kappa tự do huyết thanh	16,1	6,7 – 22,4	mg/L
Định lượng Lambda tự do huyết thanh	18,9	8,3 – 27,0	mg/L

Bệnh nhân được tiến hành nội soi lồng ngực sinh thiết tổn thương để khảo sát mô bệnh học. Đại thể ghi nhận ba mẫu sinh thiết lõi kim có kích thước chiều dài 0,4-1 cm và đường kính 0,1 cm. Trên vi thể, ba mẫu sinh thiết hiện diện các tế bào không điển hình, dạng tương bào, rải rác nhân dị dạng không điển hình, có thể vùi trong nhân, bào tương nhiều ái toan, rải rác vài tế bào có bào tương chứa các hạt sắc tố màu nâu; các phế nang dãn rộng chứa dịch tiết, hồng cầu và tơ huyết; vách phế nang dày, xơ hóa và thấm nhập tế bào viêm (Hình 3). Nhuộm hoá mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính lan tỏa với CD138, âm tính với CD20, S100 và HMB45 (Hình 4). Dựa vào lâm sàng, hình ảnh học, các xét nghiệm cận lâm sàng, giải phẫu bệnh và hoá mô miễn dịch, chẩn đoán phù hợp với tân sinh tương bào, loại u tương bào, chưa loại trừ bệnh đa u tủy, đề nghị phối hợp thêm các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán bao gồm điện di protein, khảo sát xương và sinh thiết tủy xương.



Hình 4: Hình ảnh vi thể (H&E x400) của mẫu sinh thiết lõi kim tổn thương phổi



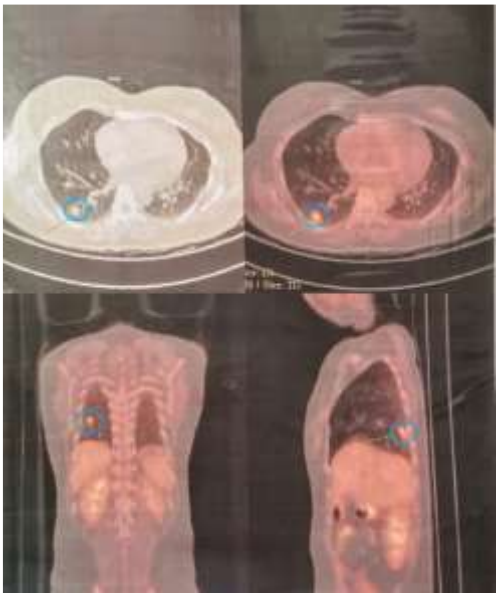
Hình 5: Hình ảnh vi thể nhuộm hoá mô miễn dịch (x400) của mẫu sinh thiết lõi kim tổn thương phổi

Bảng 5: Điện di protein

	Giá trị	Tham chiếu
Albumin	57,7	55,8-66,1
Alpha 1	3,5	2,9-4,9
Alpha 2	10,5	7,1-11,8
Beta 1	6,2	4,7-7,2
Beta 2	6,2	3,2-6,5
Gamma	15,9	11,1-18,8
A/G Ratio: 1.36		Đơn vị: g/dl

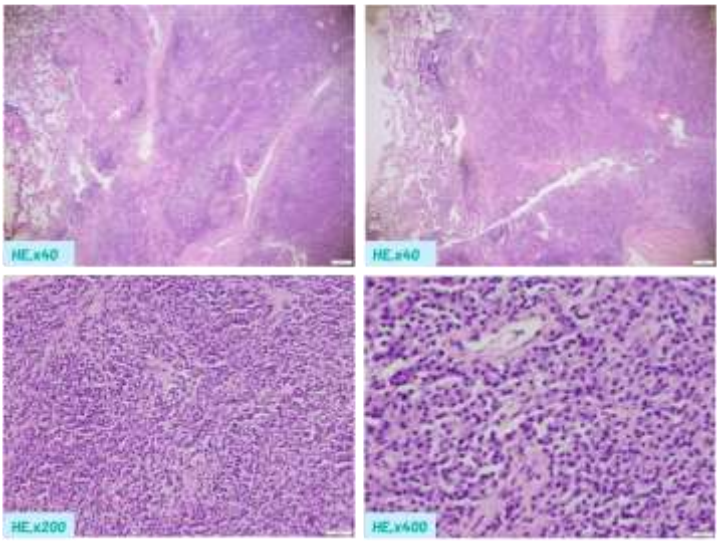
Bệnh nhân được chỉ định thực hiện các xét nghiệm điện di protein (Bảng 2), điện di kháng thể miễn dịch, phết máu ngoại vi, tủy đồ cho thấy kết quả trong giới hạn bình thường. Kết quả nhiễm sắc thể đồ cho kết quả: (46, XX), không phát hiện bất thường nhiễm sắc thể. Khảo sát bệnh lý dòng tương bào ghi nhận quần thể tương bào hoạt hóa chiếm khoảng 0,2% tủy, có kiểu hình miễn dịch: $CD45^{int}$ $CD38^{br}CD138^{br}CD19^{br}$ $CD56^{neg}CD117^{neg}CD81^{br}CD27^{br}CD28^{neg}$β2-$microglobulin^{br}$cyCDKappa^{dim} cyCDLambda^{dim}. Bệnh nhân được khảo sát thêm xét nghiệm gen bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) đánh giá tiên lượng, không phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và các đột biến di truyền nguy cơ cao: t(11;14) (q13;q32), t(6;14)(p21;q32), t(4;14) (p16;q32), t(14;16) (q32;q23), t(14;20) (q32;q11), del(17p13.1), del(13) (q14;q34), 1q21.3/1p32.3.

Kết quả F18-PET/CT cho thấy tổn thương nốt đặc thùy dưới phổi phải, bờ trơn nhẵn, tăng hấp thu FDG với maxSUV = 2,7, phù hợp với kết quả mô bệnh học về hình thái và mức độ chuyển hóa. Không ghi nhận tổn thương ác tính tăng hoạt động chuyển hóa vị trí khác (Hình 4).

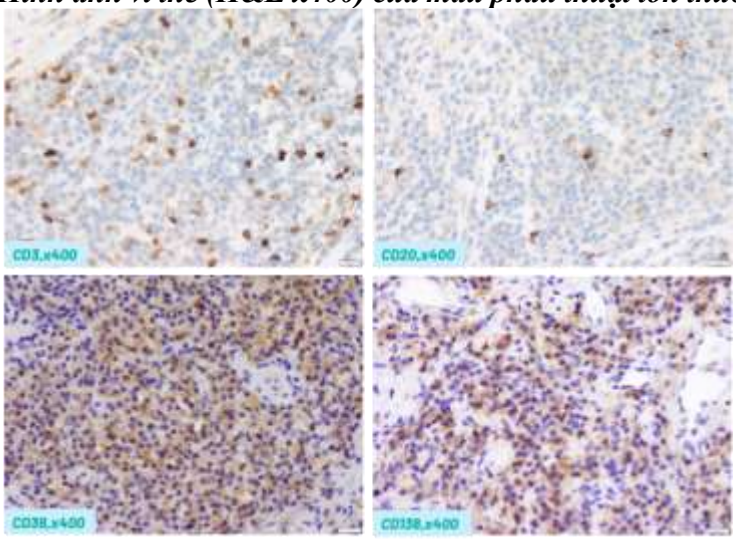


Hình 6: PET/CT scan: Nốt đặc thùy dưới phổi phải, bờ trơn nhẵn, tăng hấp thu FDG với maxSUV = 2,7 (vòng tròn xanh dương)

Sau khi thực hiện các đầy đủ các xét nghiệm chẩn đoán và loại trừ bệnh đa u tủy, bệnh nhân được hội chẩn đa chuyên khoa lên kế hoạch điều trị. Phương án điều trị được thống nhất là phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt hình chêm tổn thương phổi phải. Đại thể cho thấy mẫu mô kích thước 2,5x2x1 cm mặt cắt có tổn thương kích thước 0,7x0,5x0,4 cm. Hình ảnh vi thể hiện diện chủ yếu tế bào u, kích thước nhỏ, tương đối đồng dạng, dạng tương bào (Hình 6). Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính lan tỏa với CD38, CD138, âm tính với CD3 và CD20 (Hình 7). Chẩn đoán xác định phù hợp với kết quả sinh thiết lõi kim trước đó: u tương bào ngoài tủy đơn độc ở phổi. Sau phẫu thuật tình trạng bệnh nhân ổn, kiểm tra định kỳ sau mổ mỗi 3 tháng không ghi nhận tổn thương tái phát cũng như tổn thương mới ở phổi và các cơ quan khác.



Hình 7: Hình ảnh vi thể (H&E x400) của mẫu phẫu thuật tổn thương phổi



Hình 8: Hình ảnh vi thể nhuộm hoá mô miễn dịch (x400) của mẫu phẫu thuật tổn thương phổi

IV. BÀN LUẬN

Tân sinh tương bào bao gồm u tương bào, u tủy tương bào/đa u tủy, và tân sinh tương bào với các hội chứng cận ung thư liên quan theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới về phân loại u huyết học, phiên bản lần thứ 5 (Bảng 3) [1-3]. U tương bào ngoài tủy là một khối u ngoài tủy biểu hiện bằng sự tân sinh tương bào, không có bằng chứng của đa u tủy hoặc không kèm theo các tổn thương cơ quan đích do u tương bào ở các cơ quan khác [1,2]. U tủy tương bào là sự tân sinh tương bào đa ổ ở tủy xương [2]. Đa u tủy là sự kết hợp của u tủy tương bào kèm theo sự hiện diện của globulin miễn dịch trong huyết thanh và/hoặc trong nước tiểu, và bằng chứng tổn thương cơ quan khác có liên quan đến bệnh; hoặc trong trường hợp không có tổn thương cơ quan khác, các kết quả hình ảnh học hoặc xét nghiệm cho thấy nguy cơ cao tổn thương cơ quan đích trong vòng hai năm [2]. U tương bào ngoài tủy đơn độc thuộc nhóm u tương bào ngoài tủy.

Bảng 6: Phân loại tân sinh tương bào của Tổ chức Y tế thế giới về phân loại u huyết học, phiên bản lần thứ 5

U tương bào	
U tương bào đơn độc ở xương	
U tương bào ngoài tủy	
U tủy tương bào	
U tủy tương bào / Đa u tủy	
Biến thể lâm sàng	Đa u tủy xương tiềm tàng
	U tủy không chế tiết
	Bệnh bạch cầu dòng tương bào
Tân sinh tương bào với hội chứng cận ung thư liên quan	
Hội chứng POEMS (bệnh đa dây thần kinh, nội tạng to, bệnh lý nội tiết, protein u tủy và biến đổi da)	
Hội chứng TEMPI (giãn các mạch máu, tăng tạo hồng cầu và tăng sinh hồng cầu, bệnh tăng gamma đơn dòng, tụ dịch quanh thận và dòng máu nối tắt trong phổi	
Hội chứng AESOP (bệnh hạch và tổn thương mảng da lan rộng trên u tương bào)	

Về dịch tễ học, UTBNT đơn độc có suất độ 0,3 trên 100.000 người, thấp hơn nhiều so với đa u tủy (suất độ khoảng 3,67/100.000 người), độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là từ 55-65 tuổi, với tỉ lệ nam:nữ là 2-3:1 [1-3]. UTBNT đơn độc ở phổi không có triệu chứng đặc hiệu và thường được phát hiện tình cờ. U biểu hiện là một khối đơn độc ở phổi, với các đặc điểm nghi ngờ theo phân độ LUNG-RADS, do đó thường chẩn đoán nhầm lẫn với tổn thương lao phổi hoặc ung thư phổi nguyên phát. Chẩn đoán mô bệnh học là phương pháp duy nhất giúp chẩn đoán xác định trong những trường hợp này.

Ở ca bệnh này, bệnh nhân được phát hiện tình cờ tổn thương và không có các triệu chứng biểu hiện ở hô hấp cũng như các cơ quan khác, cũng tương đồng với các trường hợp được ghi nhận trong y văn. Bệnh cảnh viêm nhiễm ít nghĩ đến trên ca bệnh này do bệnh nhân không có các triệu chứng đường hô hấp do khối tổn thương gây ra và các kết quả xét nghiệm cho thấy các chỉ số trong giới hạn bình thường. Bên cạnh đó, trên hình ảnh học thì tổn thương

dạng đặc, bờ tua gai, kích thước không thay đổi gợi ý đến tổn thương u với đặc điểm nghi ngờ ác tính. Sinh thiết lõi kim mang lại giá trị giúp hỗ trợ chẩn đoán bản chất tổn thương. Những đặc điểm vi thể trên mẫu sinh thiết đặt ra các chẩn đoán phân biệt bao gồm: mêlanôm ác tính dạng tương bào, lymphôm biệt hoá tương bào. Kết quả hoá mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính lan tỏa với CD138, âm tính với CD20, S100 và HMB45 đã loại trừ mêlanôm ác tính dạng tương bào (âm tính với CD20 và CD138, dương tính với S100 và HMB45), lymphôm biệt hoá tương bào (dương tính với CD20 và CD138, âm tính với S100 và HMB45); ủng hộ chẩn đoán tân sinh tương bào, hướng đến u tương bào, tuy nhiên chưa thể loại trừ u tủy tương bào / đa u tủy. U tương bào và u tủy tương bào / đa u tủy có các đặc điểm vi thể trùng lắp nhau trên mô bệnh học, do đó cần kết hợp thêm lâm sàng, hình ảnh học và các xét nghiệm cận lâm sàng khác để hỗ trợ chẩn đoán xác định.

Bệnh nhân đã thực hiện các xét nghiệm khảo sát bao gồm: công thức máu, chức năng gan, chức năng thận, các dấu ấn sinh học, điện di protein, điện di kháng thể miễn dịch, phết máu ngoại vi, nhiễm sắc thể đồ, tủy đồ đều cho kết quả trong giới hạn bình thường. Các xét nghiệm đã thực hiện ở ca bệnh này có kết quả tương đồng với các trường hợp được ghi nhận trong y văn [4]. Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của UTBNT đơn độc theo Nhóm làm việc về U tủy quốc tế (International Working Myeloma Group) phải thỏa mãn bốn tiêu chí sau [1-3]:

Tổn thương đơn độc ở xương hoặc mô mềm đã được sinh thiết với bằng chứng dòng tương bào.

Tủy xương bình thường, không có bằng chứng của dòng tương bào.

Khảo sát hệ xương bình thường trên hình ảnh MRI (hoặc CT) (ngoại trừ sang thương đơn độc nguyên phát).

Không có tổn thương cơ quan đích như tăng calci máu, suy thận, thiếu máu, hoặc tổn thương xương (CRAB) có thể liên quan tới rối loạn tăng sinh tương bào.

Các đặc điểm lâm sàng và kết quả xét nghiệm của ca bệnh này đã thỏa mãn bốn tiêu chí chẩn đoán kể trên, đồng thời loại trừ u tủy tương bào / đa u tủy, do đó kết luận chẩn đoán là UTBNT đơn độc tại phổi.

Không có phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân mắc bệnh UTBNT đơn độc tại phổi. Cắt bỏ một phần phổi theo giải phẫu có hoặc không kèm xạ trị là phương pháp điều trị tốt nhất cho UTBNT đơn độc tại phổi. Hóa trị được sử dung trong trường hợp có tổn thương thâm nhiễm lan tỏa, dạng mô bệnh học ác tính cao hoặc kiểm soát tại chỗ kém sau phẫu thuật và/hoặc xạ trị [1-4]. Melphalan và prednisone là những phác đồ hóa trị thường được sử dụng. Hóa trị bổ túc được cân nhắc ở những bệnh nhân có khối u lớn hơn 5cm. Khả năng sống còn lâu dài trong UTBNT đơn độc tại phổi vẫn chưa rõ ràng do dữ liệu theo dõi còn hạn chế trên số lượng ít bệnh nhân [2,4]. UTBNT đơn độc tại phổi có tiên lượng tương đối tốt, bằng chứng từ một số báo cáo trường hợp trước đây cho thấy những bệnh nhân này sống đến 10-20 năm [1-4]. Tỉ lệ tiến triển thành đa u tủy là khoảng 20%-40% [1-4]. Xét nghiệm gen bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) cho thấy không phát hiện bất thường nhiễm sắc thể và các đột biến di truyền nguy cơ cao. Các bất thường về di truyền tế bào trong UTBNT trùng lặp với các bất thường về u tủy tương bào / đa u tủy, sự

hiện diện các bất thường này cho thấy tiên lượng bệnh, đáp ứng điều trị kém [3].

Đối với trường hợp này bệnh nhân trẻ, tổn thương u kích thước nhỏ, vị trí thuận lợi cho phẫu thuật nên bệnh nhân đã được phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt hình nêm tổn thương phổi. Sau phẫu thuật người bệnh hiện tại ổn định, các xét nghiệm, hình ảnh sau mổ không ghi nhận tình trạng bệnh tái phát hay tiến triển.

Chẩn đoán UTBNT là một chẩn đoán khó khăn trên mẫu sinh thiết lõi, nếu như chỉ dựa vào hình ảnh mô bệnh học do có nhiều điểm trùng lắp với các u khác trong nhóm tân sinh tương bào, đặc biệt là u tủy tương bào/đa u tủy hoặc mô tổn thương lấy được có thể không đầy đủ. Do đó cần có sự kết hợp với các triệu chứng lâm sàng, khảo sát hình ảnh học và các xét nghiệm khác một cách toàn diện tuân theo các tiêu chí của Nhóm làm việc về U tủy quốc tế giúp đưa ra chẩn đoán xác định. Tuy nhiên việc thực hiện đầy đủ các xét nghiệm này kết hợp với các xét nghiệm phân tử là một thử thách về điều kiện cơ sở vật chất của phòng xét nghiệm cũng như gánh nặng về mặt kinh tế của bệnh nhân do cần phải thực hiện lại các xét nghiệm này ở các lần tái khám định kỳ. Ca bệnh này hiện tại vẫn được quản lý theo dõi định kỳ như các trường hợp khác trong y văn [4].

V. KẾT LUẬN

U tương bào ngoài tủy đơn độc tại phổi là một bệnh rất hiếm gặp, tuy nhiên chẩn đoán phân biệt này cần được đặt ra khi đánh giá nốt phổi đơn độc. Sinh thiết tổn thương, khảo sát mô bệnh học kết hợp với các xét nghiệm bổ trợ một cách cẩn thận giúp chẩn đoán xác định và cần loại trừ bệnh cảnh bệnh đa u tủy. Trường hợp ca bệnh này cho thấy tầm quan trọng của phương pháp chẩn đoán toàn diện giúp phân biệt hiệu quả u tương bào ngoài tủy đơn độc với các u ác tính khác của phổi và từ đó bác sĩ lâm sàng có thể lựa chọn mô thức quản lý điều trị cho bệnh nhân một cách hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Buon E, Ho M, Bianchi G.** Plasma Cell Neoplasms: an overview. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2018; 22(12):497-506
2. **Chng WJ, Chen W, Berti E, et al.** The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Plasmacytoma. WHO Classification of Tumours. 2022.
3. **Rajkumar SV.** Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35:e418-23.
4. **Wang J, Yang X, Liu X, He T, Liu B, Yang L, Yuan F and Li J**. Solitary extramedullary plasmacytoma in the lung misdiagnosed as lung cancer: A case report and literature review. Front. Oncol. 2022; 2:950383. doi: 10.3389/fonc.2022.950383.

U NGUYÊN BÀO PHỔI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Nguyễn Phúc Thục Uyên[1], Hồ Thị Hồng Phát[1], Lê Thị Thiên Nga[2], Ngô Quốc Đạt[1]

TÓM TẮT

U nguyên bào phổi là tân sinh ác tính hiếm gặp ở phổi với diễn tiến nhanh và tiên lượng xấu. Mô u đặc trưng hai thành phần, thành phần biểu mô giống mô phổi thai nhi và thành phần trung mô nguyên thủy. Đặc điểm mô học đa dạng gây khó khăn trong việc chẩn đoán u trên mẫu sinh thiết trước phẫu thuật do quá ít mẫu, cũng như khó khăn trong việc chẩn đoán u sau phẫu thuật khi cần phân biệt với các loại tân sinh khác cũng bao gồm hai thành phần, vì thế việc sử dụng hóa mô miễn dịch để hỗ trợ là một điều cần thiết. Điều trị u nguyên bào phổi quan trọng là phát hiện và điều trị sớm, với phẫu thuật cắt bỏ u là lựa chọn ưu tiên khi bệnh khu trú. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 42 tuổi, được chẩn đoán phù hợp u nguyên bào phổi trên bệnh phẩm phẫu thuật. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt thùy phổi chứa u kèm hóa xạ trị bổ trợ theo phác đồ EP. Sau điều trị, tổng trạng bệnh nhân ổn định, không ghi nhận các biến chứng từ việc điều trị, thời gian sống còn không u ghi nhận đến hiện tại là 1 năm.

Từ khóa: phổi, u nguyên bào phổi

[1]Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[2]Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phúc Thục Uyên
ĐT: 0523188431
Email: ptuyen.ntgpb21@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

PULMONARY BLASTOMA: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Pulmonary blastoma is a rare and aggressive malignant neoplasm of the lung with a poor prognosis. This entity is characterized by biphasic pattern, comprising epithelial component resembling fetal lung tissue and primitive mesenchymal component. The histological pleomophism presents challenges in diagnosing the tumor in preoperative biopsy samples due to limited tissue, as well as in post-surgical diagnosis, where it must be differentiated from other neoplasms that also exhibit biphasic features. Thus, the use of immunohistochemistry is essential to aid in accurate diagnosis. Early detection and treatment of pulmonary blastoma are critical, with surgical resection being the preferred approach when the disease is localized. We report the case of a 42-year-old male patient who was definitively diagnosed with pulmonary blastoma based on the surgical specimen. The patient underwent lobectomy, followed by adjuvant chemoradiotherapy according to the EP protocol. Following treatment, the patient remained in stable condition without any reported complications related to the therapy and has experienced one year of disease-free survival so far.

Keywords: lung, pulmonary blastoma

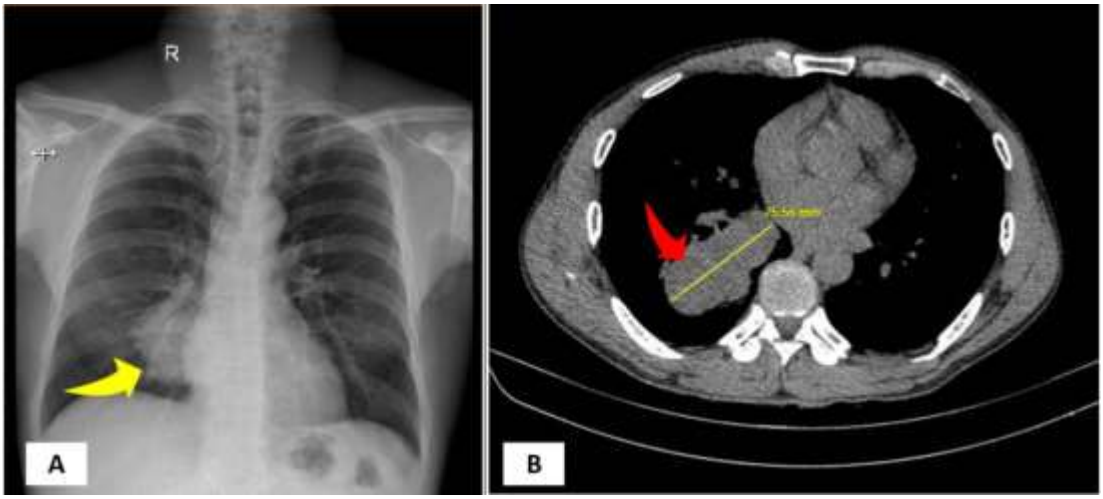
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào phổi là một tân sinh ác tính hiếm gặp, chiếm từ 0,25 đến 0,5% trong tổng số các bệnh lý ác tính nguyên phát tại phổi [7]. Bệnh lý này gặp chủ yếu ở người lớn, với triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học không đặc hiệu. Việc chẩn đoán xác định phải dựa trên đánh giá mô bệnh học của u, với sự hiện diện hai pha gồm tế bào biểu mô và trung mô chưa trưởng thành, cả hai dòng tế bào này đều bắt nguồn từ nguyên bào đa năng. Tuy nhiên đặc điểm mô bệnh học đa dạng tế bào khiến việc chẩn đoán u nguyên bào phổi gặp nhiều thách thức, dễ gây nhầm lẫn sang thực thể ác tính khác, đặc biệt trên mẫu sinh thiết phổi. Điều trị u nguyên bào phổi phụ thuộc và phân nhóm mô học và giai đoạn bệnh, bao gồm phẫu thuật, hóa trị và xạ trị. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 46 tuổi, mắc u nguyên bào phổi hai pha kinh điển, với mô học không điển hình trên mẫu sinh thiết phổi gây khó khăn trong chẩn đoán trước mổ. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ u và hóa xạ trị bổ trợ với phác đồ EP. Sau điều trị, bệnh nhân tổng trạng ổn, đến thời điểm hiện tại, ghi nhận thời gian sống còn không u đạt được 1 năm.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nam, 46 tuổi, đến khám vì tình trạng đau ngực âm ỉ kéo dài 2 tháng, không kèm các triệu chứng khác như sốt, ho, khó thở, sụt cân. Bệnh nhân chưa từng mắc các bệnh lý nội khoa hay ngoại khoa trước đây, không ghi nhận thói quen hút thuốc lá, rượu bia. Tiền căn gia đình không ghi nhận bất thường.

X quang ngực ghi nhận một khối mờ ở 1/3 dưới phổi phải, không xóa bờ tim (Hình 9A). CT-scan ngực ghi nhận có tổn thương choán chỗ thùy dưới phổi phải, kích thước 7,5x5,5cm, bờ khá rõ, kính mờ xung quanh, tổn thương này chèn ép mạch máu và các nhánh dẫn khí kế cận, u bắt thuốc mức độ trung bình (Hình 9B).



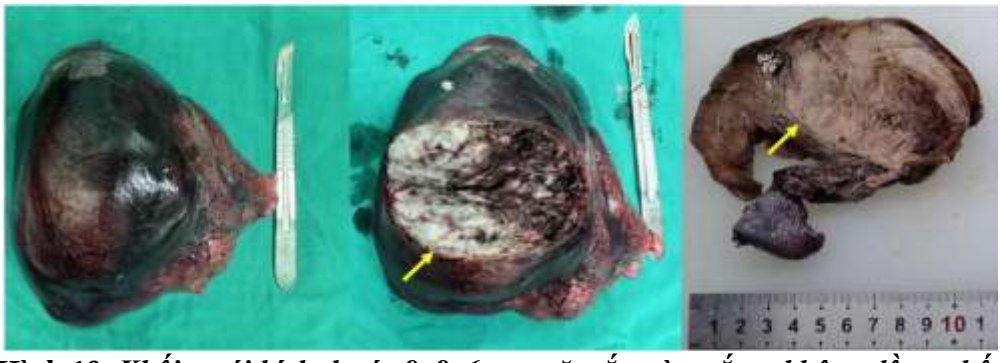
Hình 9: Xquang ngực thẳng ghi nhận khối mờ ở 1/3 dưới phổi phải (mũi tên) (Hình A) và CT scan ngực ghi nhận u này chèn ép mạch máu và các nhánh dẫn khí kế cận với đường kính u lớn nhất là 7,5cm (Hình B)

Bệnh nhân được sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của siêu âm để khảo sát đặc điểm mô học khối u. Trên vi thể, mẫu sinh thiết hiện diện các tế bào hình thoi với nhân

dài, tăng sắc, có bào tương ít, các tế bào này tạo thành từng đám, mô đệm xung quanh hiện diện nhiều mạch máu và thấm nhập tế bào viêm. Chẩn đoán trên mẫu sinh thiết là phù hợp u tế bào hình thoi không rõ loại.

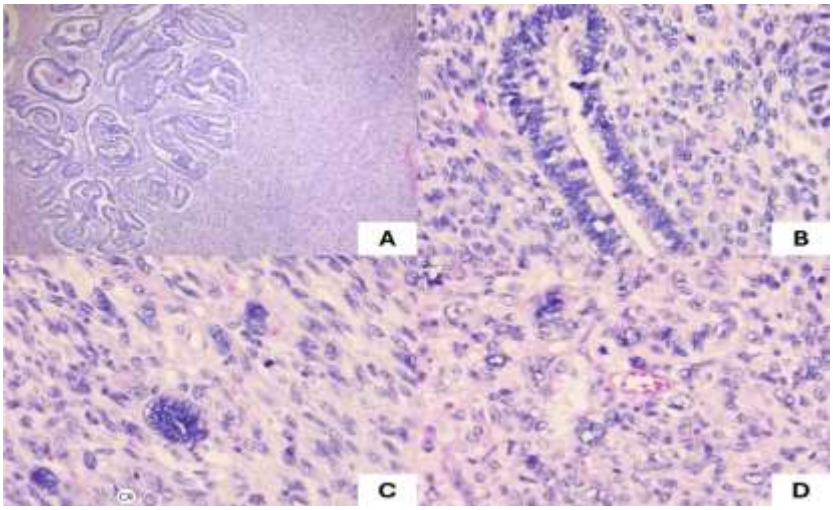
Bệnh nhâu sau đó được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ tổn thương qua đường mở ngực sau bên và đường mổ hỗ trợ ở vị trí khoang liên sườn. Mô u nằm ở thùy dưới phổi phải, kích thước 6x6cm, mật độ chắc, kèm có hạch trung thất nhóm N1 và nhóm N2. Sau khi cắt thùy dưới và nạo hạch trung thất nhóm N1-N2, bệnh nhân được đóng da và đặt dẫn lưu tại khoang liên sườn 7. Sau mổ, bệnh nhân hồi phục tốt, ăn uống được, tiêu tiểu được, đi lại được.

Bệnh phẩm bao gồm mô phổi chứa u và hạch được gửi đến khoa giải phẫu bệnh để kiểm tra. Trên đại thể, u nằm sát rìa diện cắt và cách màng phổi 0,2cm, u có kích thước 9x8x6cm, khi xẻ nhiều lát qua u, ghi nhận có mặt cắt không đồng nhất từ màu trắng đến màu vàng nâu, mật độ chắc, có vị trí xuất huyết, xơ hóa, u có giới hạn rõ với với nhu mô phổi lành xung quanh (Hình 10).

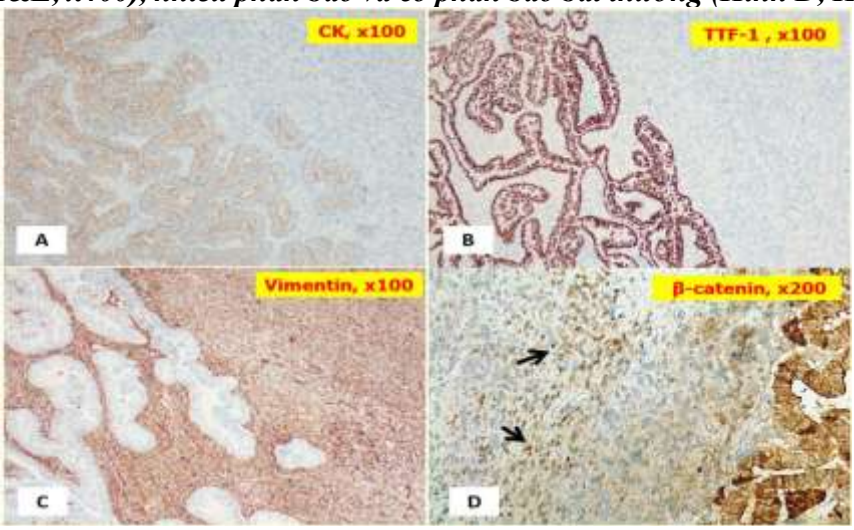


Hình 10: Khối u với kích thước 9x8x6cm, mặt cắt màu trắng, không đồng nhất, giới hạn rõ với nhu mô phổi xung quanh (mũi tên)

Trên vi thể, mô u gồm 2 thành phần: thành phần thứ nhất là cấu trúc tuyến gồm các tế bào trụ, nhân xếp giả tầng, nhân tròn, chất nhiễm sắc thô, có nhiều không bào cạnh nhân, giống với mô phổi thai nhi; thành phần thứ hai là mô đệm với các tế bào hình thoi, nhân to dị dạng, màng nhân không đều, bào tương ít, họp thành đám, hiện diện nhiều phân bào (Hình 11). Các chẩn đoán hàng đầu trên một khối u có hai dân số biểu mô dạng phôi và trung mô là u nguyên bào phổi, carcinosarcôm biến thể dạng u nguyên bào, ngoài ra chưa loại trừ thực thể carcinôm phôi đơn thuần. Mô u được nhuộm với hóa mô miễn dịch để hỗ trợ chẩn đoán, kết quả hai thành phần đều dương với beta-catenin, mô u có biểu hiện CK, TTF-1 trên thành phần biểu mô, biểu hiện Vimentin trên thành phần trung mô. Đặc điểm mô học và biểu hiện các dấu ấn miễn dịch phù hợp với u nguyên bào phổi, giai đoạn pT4 (kích thước u trên 7cm), với các rìa phẫu thuật và hạch âm tính. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ u, bệnh nhân được tiếp tục điều trị bổ trợ với phác đồ EP (Etoposide và Cisplatin kết hợp đồng thời với xạ trị trong 02 chu kỳ). Sau điều trị, bệnh nhân ăn uống được, đi lại được, các triệu chứng đau ngực, khó thở không còn ghi nhận, thời gian sống còn không u đạt được 1 năm, lần tái khám gần nhất không ghi nhận tổn thương mới.



Hình 11: Vi thể mô u hiện diện hai thành phần mô tuyến và mô đệm giàu tế bào hình thoi (Hình A, H&E, x40), trong đó, thành phần tuyến gồm các tế bào với nhân xếp giả tầng, với nhiều không bào cạnh nhân, giống với mô phổi thai nhi (Hình B, H&E, x400), mô đệm xung quanh giàu tế bào hình thoi với nhân tăng sắc, dị dạng (Hình C, H&E, x400), nhiều phân bào và có phân bào bất thường (Hình D, H&E, x400)



Hình 12: Hóa mô miễn dịch, thành phần biểu mô dương tính với CK (Hình A), TTF-1 (Hình B), thành phần trung mô dương tính với Vimentin (Hình C), thành phần biểu mô của u biểu hiện beta-catenin ở nhân và bào tương (Hình D, góc bên phải), thành phần trung mô biểu hiện beta-catinin ở nhân (Hình D, mũi tên)

IV. BÀN LUẬN

U nguyên bào phổi là một bệnh lý hiếm gặp chiếm 0,25 đến 0,5% tổng số bệnh ác tính gặp ở phổi, và chiếm chưa đến 0,1% tổng trường hợp ung thư phổi được phẫu thuật cắt bỏ [6,7]. Mô u được định nghĩa là một tân sinh gồm hỗn hợp hai thành phần: carcinôm tuyến của phôi độ thấp/biệt hóa tốt và thành phần trung mô nguyên thủy [4]. Theo phân loại tân sinh tại phổi của Tổ chức Y tế Thế giới phiên

bản lần thứ 5, u nguyên bào phổi nằm trong nhóm carcinôm dạng sarcôm, gồm u nguyên bào phổi, carcinosarcôm (u ác tính với hỗn hợp thành phần carcinôm và sarcôm dị loại như sụn, xương, cơ vân), carcinôm đa dạng (u với tính chất tương tự nhưng không có thành phần dị loại) [4]. Bởi vì suất độ mắc bệnh thấp trong cộng đồng, cùng với mô học đa dạng, diễn tiến bệnh nhanh và tiên lượng thường xấu, u nguyên bào phổi đặt ra thách thức trong cả chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

Về mặt lâm sàng, u nguyên bào phổi chủ yếu gặp ở bệnh nhân người lớn, với hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ. Bệnh nhân thường có các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu bao gồm ho, đau ngực, khó thở [2]. Xquang ngực cho thấy hình ảnh khối đơn độc giới hạn rõ, mô u có thể lan ra trung thất hoặc biểu hiện di căn trong phổi, ít khi di căn hạch bạch huyết [4]. Một số nghiên cứu ghi nhận phần lớn trường hợp u nằm ở thùy trên của phổi [8]. Bệnh nhân của chúng tôi là bệnh nhân nam 42 tuổi, không hút thuốc lá, với triệu chứng đau ngực âm ỉ một tháng, không khó thở, tổn thương phát hiện trên Xquang ngực với các đặc điểm u đơn độc, giới hạn rõ ở thùy dưới phổi và chèn ép mạch máu, đường dẫn khí xung quanh.

Đặc điểm mô học của u nguyên bào phổi đặc trưng bởi hai thành phần. Thành phần biểu mô trong u nguyên bảo phổi gồm các cấu trúc dạng ống, giàu glycogen, tế bào không có lông chuyển, giống mô phổi giả tuyến ở phổi thai nhi từ tuần thứ 10 đến tuần thứ 16 với các không bào chứa glycogen ở trên và dưới nhân. Thành phần mô đệm dạng phôi, hay còn lại là mô đệm nguyên thủy, với các tế bào hình thoi, kích thước nhỏ, và chất nền dạng nhầy, không biểu hiện dấu ấn cytokeratin, cũng như các dấu ấn của phổi trưởng thành [7]. Vì mô học mang hình thái đa dạng, việc chẩn đoán giải phẫu bệnh mô u trên mẫu sinh thiết trước phẫu thuật đặt ra nhiều thách thức. Y văn ghi nhận chỉ 1/3 trường hợp chẩn đoán được u nguyên bào phổi trước phẫu thuật [1]. Trong trường hợp của chúng tôi, trên mẫu sinh thiết chỉ bao gồm thành phần mô đệm giàu tế bào hình thoi, khiến việc chẩn đoán ở giai đoạn trước phẫu thuật gặp nhiều khó khăn.

Về biểu hiện hóa mô miễn dịch của u nguyên bào phổi, thành phần biểu mô dương tính lan tỏa với CK, CK7, TTF-1, CEA, thành phần trung mô sẽ dương lan toả với vimentin, SMA, có thể dương khu trú với CK [5]. Chẩn đoán phân biệt u nguyên bào phổi bao gồm carcinosarcôm biến thể dạng u nguyên bào và carcinôm phôi. Carcinosarcôm biến thể dạng u nguyên bào là một thực thể hiện diện thành phần dạng phôi độ cao, hoặc thành phần carcinôm tuyến tế bào sáng, nhưng không có đặc điểm phân tử của u nguyên bào [4]. Trong carcinosarcôm, thành phần tuyến độ cao biểu hiện beta-catenin chủ yếu chỉ ở màng, TTF-1 giảm hoặc mất biểu hiện, còn trong carcinôm phôi, thành phần tuyến dạng phôi biểu hiện beta-catenin cả ở bào tương và nhân, và biểu hiện mạnh với TTF-1. Hai dấu ấn này là hai công cụ có giá trị trong chẩn đoán phân biệt hai loại u. Một chẩn đoán phân biệt khác cần đặt ra là carcinôm phôi. Đây là một u đơn pha, không bao gồm thành phần trung mô nguyên thủy [8].

Trường hợp ca bệnh của chúng tôi, mô u hiện diện hai thành phần biểu mô dạng ống tuyến giàu glycogen trên và dưới nhân, tương tự như mô phổi thai nhi, kèm theo mô đệm giàu tế bào với nhân dị dạng, tăng sắc, phân bào nhiều. Chúng tôi đã thực hiện nhuộm CK, TTF-1, Vimentin, và beta-catenin để phân biệt u nguyên bào phổi, carcinosarcôm, và carcinôm phôi. Kết quả thành phần biểu mô dương ở nhân và bào tương với beta-cateinin, dương mạnh lan tỏa với CK, TTF-1, thành

phần trung mô dương nhân với beta-catenin, và dương mạnh lan tỏa với vimentin, qua đó loại trừ chẩn đoán carcinosarcôm, carcinôm phôi, phù hợp với u nguyên bào phổi.

U nguyên bào phổi có diễn tiến xâm nhập rất ác tính với tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong chung rất cao. Việc điều trị tối ưu khi bệnh còn khu trú là phẫu thuật, trong đó phẫu thuật cắt bỏ có giới hạn mang lại nhiều hiệu quả hơn cắt toàn bộ phổi [3]. Ngoài ra hóa trị bổ sung sau phẫu thuật bao gồm platinum và eptoside là hai nhóm thuốc đầu tay được nhiều nghiên cứu ghi nhận hữu ích trong kéo dài sống còn [8]. Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ u cao và khuyến cáo nên theo dõi thường xuyên, đặc biệt là trong năm đầu tiên. Bên cạnh đó, tỷ lệ tử vong trong vòng hai năm khá cao [4]. Bệnh nhân của chúng tôi được phẫu thuật cắt thùy dưới phổi phải chứa u, với các rìa phẫu thuật an toàn, không ghi nhận di căn hạch, không ghi nhận các biến chứng liên quan đến trong và sau phẫu thuật, bệnh nhân tổng trạng tốt, vết mổ lành tốt, ăn uống được, đi lại được. Bệnh nhân sau đó được điều trị bổ trợ với phác đồ EP, và theo dõi định kỳ. Sau 1 năm kể từ khi được chẩn đoán và điều trị, bệnh nhân chưa ghi nhận có tổn thương mới, tổng trạng ổn định.

V. KẾT LUẬN

U nguyên bào phổi hai pha là bệnh lý hiếm gặp, ác tính và diễn tiến nhanh. Chỉ một phần ba trường hợp có thể được chẩn đoán trên mẫu sinh thiết trước phẫu thuật. Việc chẩn đoán u khi hiện diện hai thành phần biểu mô giống mô phổi thai nhi, và trung mô nguyên thủy, cần sự hỗ trợ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch. Điều trị u nguyên bào phổi quan trọng là phát hiện và điều trị sớm. Phẫu thuật cắt bỏ u có giới hạn là ưu tiên và hóa trị hỗ trợ góp phần cải thiện sống còn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Francis D, Jacobsen M**. Pulmonary blastoma. Pulmonary Diseases: Clinicopathological Correlations. Springer; pp. 265-94. 1983.
2. **Koss MN, Hochholzer L, O'Leary T**. Pulmonary blastomas. Cancer. 1991;67(9):2368-81.
3. **Larsen H, Sorensen JB**. Pulmonary blastoma: a review with special emphasis on prognosis and treatment. Cancer Treatment Reviews. 1996;22(3):145-60.
4. **Nakatani Y, Boland JM, Kerr KM, Travis WD**. Pulmonary Blastoma. Lyon (France): WHO Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer; 2021. Available from: https://tumour classification.iarc.who.int/chapters/35.
5. **Nakatani Y, Miyagi Y, Takemura T, Oka T, Yokoi T, Takagi M, et al.** Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of β-catenin in classic pulmonary blastoma: β-catenin immunostaining is useful for distinguishing between classic pulmonary blastoma and a blastomatoid variant of carcinosarcoma. Am J Surg Pathol. 2004;28(7):921-7.
6. **Rossi G, Cavazza A, Sturm N, Migaldi M, Facciolongo N, Longo L, et al.** Pulmonary carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid, or sarcomatous elements: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 75 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 2003;27(3):311-24.
7. **Smyth RJ, Fabre A, Dodd JD, Bartosik W, Gallagher CG, McKone EF**. Pulmonary blastoma: a case report and review of the literature. The Annals of Thoracic Surgery. 2014;7:294. doi:10.1186/1756-0500-7-294.
8. **Yao H, Jiang X, Zeng Y, Wang X, Tang X**. Classic biphasic pulmonary blastoma: A case report and review of the literature from 2000 to 2022. Clin Respir J. 2023;17(11):1103-16.

MÔ LÁCH LẠC CHỖ TRONG PHỔI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phạm Duy Quang[1], Nguyễn Thị Mỹ Xuân An[2], Phạm Quang Thông[1], Lê Ngọc Diệu Thảo[1], Hoàng Văn Thịnh[1]

TÓM TẮT

Bệnh lý lách lạc chỗ là sự cấy ghép mô lách trưởng thành tự thân vào vị trí giải phẫu bất thường, xảy ra sau một chấn thương vỡ lách hoặc phẫu thuật cắt lách. Vị trí thường gặp là trong phúc mạc ổ bụng, quanh giường lách. Tuy nhiên vị trí ngoài phúc mạc ổ bụng cũng được ghi nhận, theo đó vị trí thường gặp nhất là trong lồng ngực, do có tiền sử chấn thương lách và cơ hoành cùng lúc. Vì tỷ lệ xuất hiện thấp, việc chẩn đoán lách lạc chỗ trong lồng ngực là một thách thức, đặc biệt khi tổn thương xuất hiện giống như một bệnh lý ác tính trên hình ảnh học. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 25 tuổi, nhập viện vì tổn thương ở phổi, theo dõi u phổi, với tiền sử bị tai nạn giao thông và phẫu thuật cắt lách. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy hình ảnh mô lách lành tính lạc chỗ ở vùng màng phổi-phổi.

Từ khoá: lách lạc chỗ trong lồng ngực

SUMMARY

THORACIC SPLENOSIS: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Splenosis is the autotransplantation of splenic tissue into an abnormal anatomical location, typically occurring after traumatic splenic rupture or splenectomy. The most common sites are within the abdominal peritoneum, particularly around the splenic bed. However, extra-abdominal locations have also been documented, with the thoracic cavity being the most frequent due to simultaneous trauma to the spleen and diaphragm. Due to its rarity, diagnosing thoracic splenosis is challenging, especially when the lesion mimics malignancy on imaging. We present the case of a 25-year-old male admitted to the hospital for lung lesions, initially suspected to be a lung tumor, with a history of a traffic accident and splenectomy. Pathology revealed benign ectopic splenic tissue in the lung-pleura region.

Keywords: thoracic splenosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

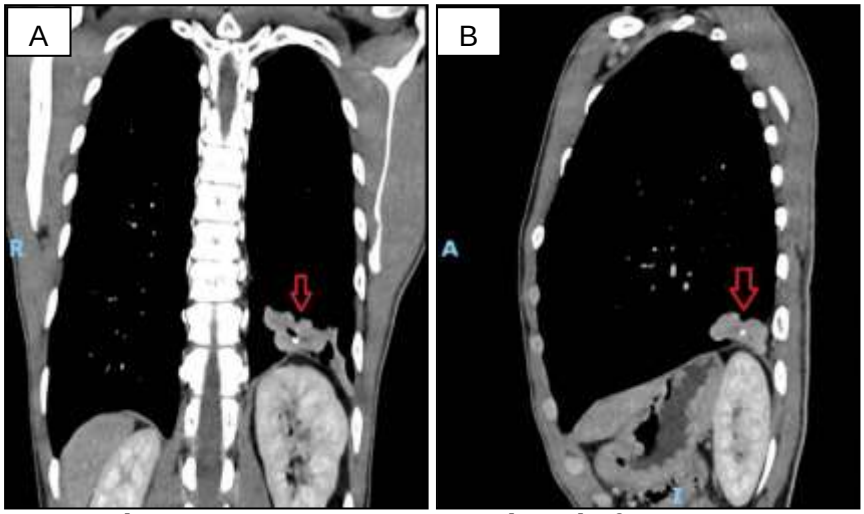
Lách lạc chỗ (splenosis) là tình trạng bệnh lý lành tính hiếm gặp, xảy ra do cấy ghép mô lách tự thân theo sau một tình trạng vỡ lách hoặc phẫu thuật cắt lách. Mô lách sẽ di chuyển khỏi vị trí giải phẫu bình thường, cấy ghép lên bề mặt thanh mạc ở vị trí khác, nhận nguồn máu nuôi cục bộ và phát triển thành các nốt mô lách trưởng thành [6]. Mặc dù, tình trạng lách lạc chỗ cũng được ghi nhận ở các cơ quan khác, tuy nhiên theo y văn, tình trạng lách lạc chỗ trong phổi vẫn là một bệnh lý ít gặp, chỉ có khoảng 90 bài báo ghi nhận tính đến năm 2024.

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh lý, Bệnh viện Chợ Rẫy*
[2]*Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Duy Quang
ĐT: 0905763108
Email: dr.duyquangbvcr@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

II. BÁO CÁO CA BỆNH

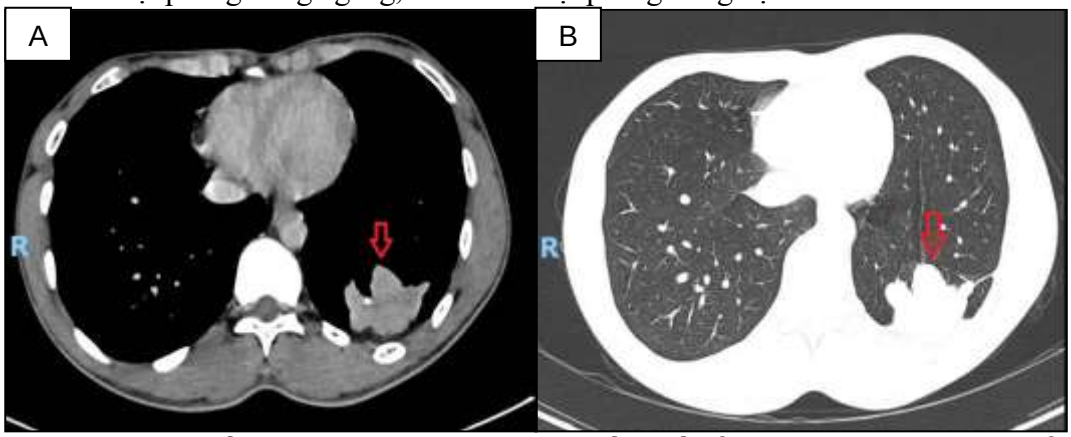
Bệnh nhân nam, 25 tuổi, có tiền sử bị tai nạn giao thông và đã cắt lách khoảng 4 năm trước. Cách nhập viện 2 tuần, bệnh nhân cảm giác mệt mỏi, thỉnh thoảng có cảm giác nặng ngực. Bệnh nhân đi khám ở bệnh viện tuyến trước thì phát hiện khối choán chỗ ở phổi trái, nghi ngờ ung thư nên được chuyển viện Chợ Rẫy. Khám lâm sàng chưa phát hiện các bất thường. Các xét nghiệm sinh hoá, huyết học trong giới hạn bình thường. Kết quả khí máu động mạch trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân cũng không ghi nhận tiền sử bệnh lý trước đây.

Bệnh nhân được thực hiện chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) ngực ở cửa sổ nhu mô và cửa sổ khí với kết quả như sau: khối choán chỗ phân thùy S9-S10, thùy dưới phổi trái, đường kính khoảng 4,5cm, bờ đa cung, giới hạn rõ, có vôi hoá thô bên trong, theo dõi u phổi-màng phổi trái. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật kết hợp với sinh thiết tức thì.



Hình 1: Hình chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) cho thấy khối tổn thương ở thùy dưới phổi trái, bờ đa cung, giới hạn rõ, có vôi hoá thô bên trong

Hình A: ở mặt phẳng đứng ngang, hình B: ở mặt phẳng đứng dọc



Hình 2: Hình chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) cho thấy khối tổn thương ở thùy dưới phổi trái, bờ đa cung, giới hạn rõ, có vôi hoá thô bên trong. Hình A: chụp ở cửa sổ nhu mô, hình B: chụp ở cửa sổ khí

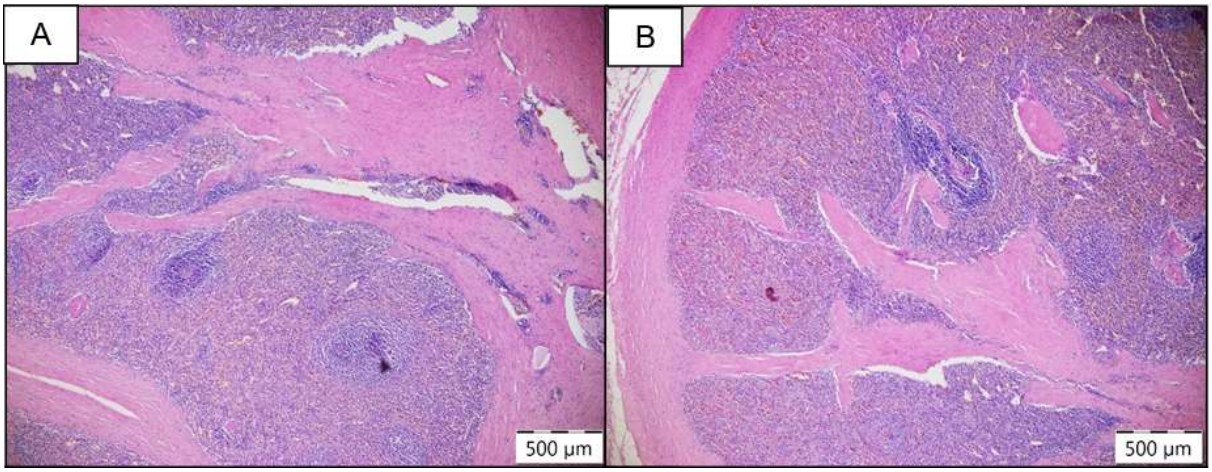
Trong lúc phẫu thuật, kết quả sinh thiết tức thì là mô viêm với ưu thế lymphô bào. Vì không có tế bào ác tính trong mẫu mô sinh thiết tức thì, phẫu thuật viên không thực hiện cắt bỏ toàn bộ thùy phổi mà chỉ cắt phổi hình nêm (wedge resection). Sau đó, bệnh phẩm được gởi đến khoa Giải phẫu bệnh để thực hiện xét nghiệm mô bệnh học thường quy.

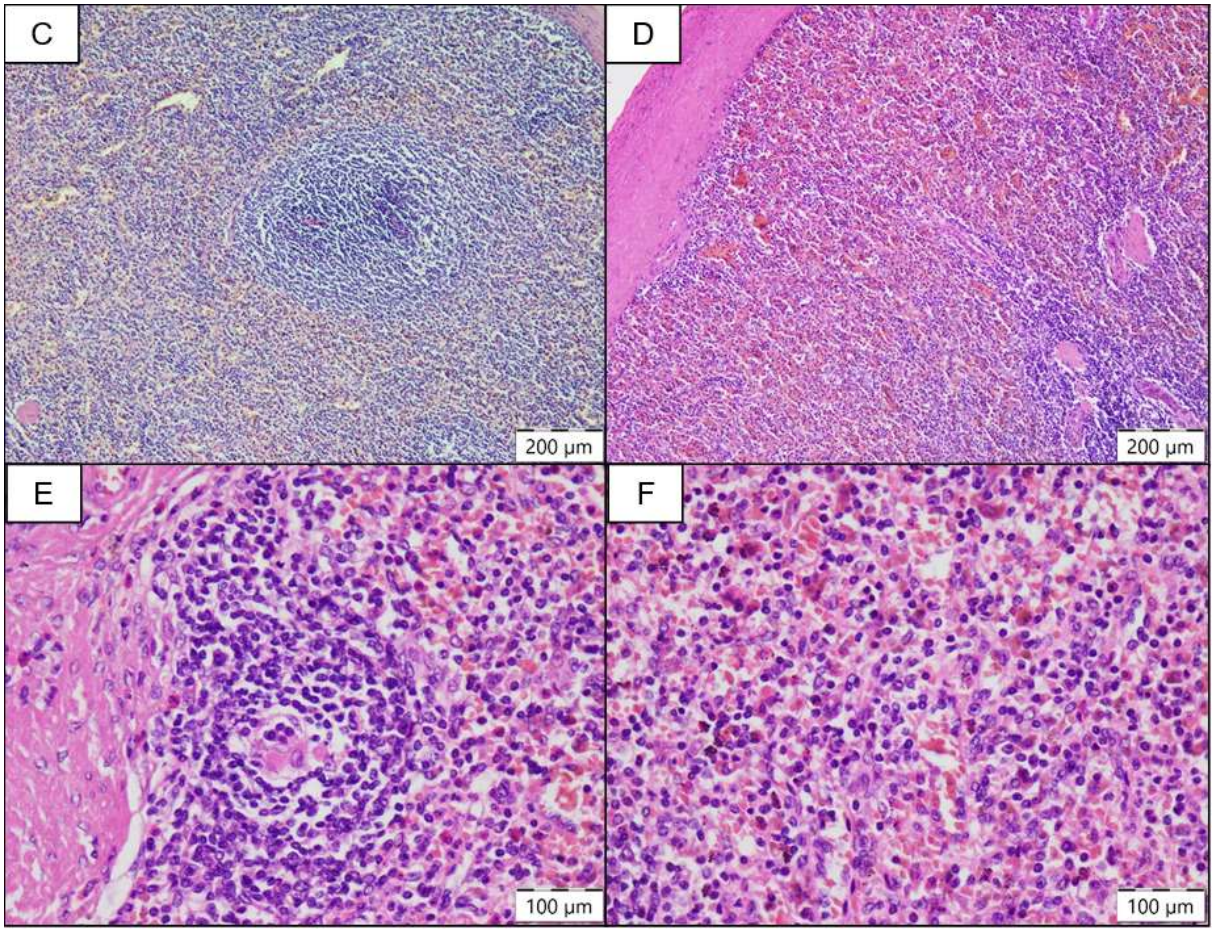
Hình ảnh đại thể cho thấy bệnh phẩm gồm một mẫu mô kích thước 4x3x3cm và ba mẫu mô rời có đường kính 1cm. Mặt cắt bệnh phẩm màu nâu đỏ, có nhiều dải xơ hoá màu trắng, mật độ chắc.



Hình 3: Hình ảnh đại thể của mô bệnh phẩm từ phẫu thuật cắt trọn tổn thương theo kỹ thuật cắt phổi hình chêm. Tổn thương có mặt cắt đặc, màu nâu đen, có hình ảnh xơ hoá nhiều

Trên vi thể, mẫu bệnh phẩm cho thấy hình ảnh tổn thương với vách xơ dày và cấu trúc dạng bè trên mô nền giàu lympho bào nhưng cấu trúc tuỷ đỏ và tuỷ trắng phân biệt rõ ràng, giống cấu trúc mô lách bình thường. Có một phần mô phổi đi kèm với tổn thương nhưng tổn thương có vách xơ rõ và dày, tách biệt rõ với mô phổi, không có hình ảnh xâm lấn mô phổi. Không có hình ảnh ác tính khác. Chẩn đoán giải phẫu bệnh kết luận: mô lách lạc chỗ ở vùng màng phổi – phổi.





Hình 4: Hình ảnh vi thể của tổn thương trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin

Hình A, B: hình ảnh tổn thương có vỏ bao xơ dày, giới hạn rõ, các vách xơ tiến sâu vào nhu mô tạo thành các bè. Độ phóng đại 40X. Hình C, D: hình ảnh cấu trúc tuỷ trắng, tuỷ đỏ ở độ phóng đại 100X. Hình E, F: hình ảnh cấu trúc tuỷ trắng với nang lymphô và tuỷ đỏ với dây Billroth và xoang máu ở độ phóng đại 400X.

III. BÀN LUẬN

Lách lạc chỗ (splenosis) được định nghĩa là sự tự cấy ghép của mô lách còn sống lên các vị trí giải phẫu khác nhau của cơ thể, được mô tả lần đầu tiên bởi Albrecht vào năm 1896 [7]. Von Küttner là người đầu tiên mô tả trường hợp lách lạc chỗ trong khoang phúc mạc vào năm 1910. Shaw và Shafi mô tả đầu tiên trường hợp lách lạc chỗ trong khoang màng phổi trái trên tử thiết vào năm 1937 [8].

Xét về phân bố theo giới tính, tình trạng lách lạc chỗ thường gặp ở giới nam hơn là giới nữ. Trong báo cáo của Maddamma S, tỉ lệ nam : nữ là 1,2:1 [5], còn trong báo cáo của Yammine JN thì tỉ lệ này là 3,75:1 [8]. Độ tuổi của bệnh nhân nằm trong khoảng 15-74 tuổi [8], phần lớn bệnh nhân thuộc độ tuổi trung niên, với độ tuổi trung bình là 53 [5].

Trên thực tế, lách lạc chỗ thường gặp ở vị trí trong khoang bụng hoặc khoang chậu hơn là ở vị trí lồng ngực [8]. Trong nghiên cứu của Yammine JN, tỉ lệ lách lạc chỗ trong khoang bụng chậu là 65% so với lồng ngực là 18% [8]. Đối với trường hợp lách lạc chỗ trong khoang bụng chậu, vị trí thường gặp là ở bề mặt thanh

mạc của ruột non hoặc ruột già, phúc mạc thành và mạc treo [7]. Đối với trường hợp lách lạc chỗ trong lồng ngực thì vị trí thường gặp là ở lồng ngực trái vì tương ứng với vị trị giải phẫu của lách [2,4-6]. Sự cấy ghép mô lách trong lồng ngực thường thấy ở khoang màng phổi hơn là trong nhu mô phổi [3-5].

Về nguyên nhân của lách lạc chỗ, hiện tượng này thường xảy ra sau một chấn thương vùng ngực bụng gây vỡ lách. Điều này dẫn đến hiện tượng cấy ghép những mảnh mô lách vương vãi vào các vị trí lân cận. Trong trường hợp lách lạc chỗ trong lồng ngực, hầu hết các bệnh nhân đều có tiền sử chấn thương đồng thời ở vùng ngực và vùng bụng, gây rách cơ hoành và vỡ mô lách [2,7]. Mô lách vỡ sẽ di chuyển vào khoang màng phổi thông qua đường vỡ của cơ hoành và hình thành nên mô lách lạc chỗ [1,3,6]. Một giả thuyết khác ít phổ biến hơn, cho rằng hiện tượng lách lạc chỗ là do sự lan tràn theo đường máu của các mô lách sau chấn thương và phát triển thành mô lách lạc chỗ do sự thiếu oxy của cơ quan đích [2,5,7]. Khoảng thời gian kể từ khi có chấn thương cho đến khi được chẩn đoán mô lách lạc chỗ biến thiên khá nhiều từ 1-47 năm, với khoảng thời gian trung bình là 18-27 năm tuỳ theo nghiên cứu [1,4,5,7,8]. Các nguyên nhân gây chấn thương có thể kể đến là tai nạn giao thông, vết thương do vũ khí như súng, mảnh bom hoặc đạn, v.v…[5,8]. Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi là nam thanh niên, 25 tuổi, có tiền sử chấn thương do tai nạn giao thông vào khoảng 4 năm trước và đã trải qua phẫu thuật cắt lách toàn phần.

Mô lách lạc chỗ trong lồng ngực thường biểu hiện ở dạng đa ổ trên phương diện hình ảnh học [1,5], cụ thể là 75% bệnh nhân có tổn thương đa ổ, 25% biểu hiện là nốt đơn độc [4,8]. Kích thước của tổn thương thường nhỏ, trong khoảng từ 18mm đến 100mm [5], có thể đạt tới kích thước 8,5cm [1,8]. Mặc dù, tổn thương lách lạc chỗ trong lồng ngực thường biểu hiện ở dạng đa ổ, nhưng các tổn thương này có giới hạn rõ và có vỏ bao [8], không có hình ảnh xâm lấn mô lân cận trên hình ảnh học, tăng kích thước chậm [2]. Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi có các đặc điểm phù hợp với mô tả của các tác giả khác như là kích thước nhỏ 4,5cm, giới hạn rõ, không có hình ảnh xâm lấn cấu trúc xung quanh trên hình ảnh học.

Trong hầu hết các trường hợp, bệnh nhân thường không có triệu chứng [1-6,8] hoặc nếu có thì triệu chứng thường mơ hồ, không có tính đặc hiệu cao như sốt, ho, khó thở, đau ngực [5]. Chỉ có một vài trường hợp được báo cáo với triệu chứng nặng như là đau kiểu màng phổi, ho ra máu [2,4,5,8]. Trên thực tế, vì tổn thương lách lạc chỗ trong lồng ngực thường không có triệu chứng hoặc triệu chứng không điển hình nên đa phần các trường hợp bệnh nhân được phát hiện tình cờ thông qua chụp Xquang ngực thường quy trong công tác khám sức khoẻ định kỳ [2-4,6,8]. Điều này dẫn đến hai hệ quả trực tiếp trong thực hành lâm sàng. Thứ nhất, tỉ lệ lưu hành của bệnh lách lạc chỗ trong lồng ngực bị đánh giá thấp hơn thực tế [1,4]. Thứ hai, vì bệnh cảnh không rõ ràng, không đặc hiệu, thêm vào đó tiền sử chấn thương lại xảy ra trước đó nhiều năm nên chẩn đoán tình trạng lách lạc chỗ trở thành thách thức trên lâm sàng [2,6]. Thực tế cho thấy, phần lớn ca bệnh lách lạc chỗ trong lồng ngực thường được chẩn đoán ban đầu là một u tân sinh ác tính của phổi [4,6], đặc biệt nếu bệnh nhân có đi kèm với tiền căn ung thư trước đó sẽ càng làm bác sĩ lâm sàng ít nghĩ tới bệnh cảnh lách lạc chỗ. Đối chiếu với ca lâm sàng của chúng tôi, bệnh nhân được phát hiện khối tổn thương phổi tình cờ khi đi khám vì triệu chứng hô hấp không điển hình. Bệnh nhân ban

đầu được chẩn đoán là nghi ngờ u phổi-màng phổi ác tính.

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh cảnh lách lạc chỗ là kỹ thuật chụp xạ hình với Technetium-99m gắn hồng cầu huỷ nhiệt (Tc-99m) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho mô lách, kèm với bệnh sử chấn thương trước đó [2,5]. Kỹ thuật này sử dụng hồng cầu được đánh dấu bằng chất phóng xạ, sau đó hồng cầu sẽ bị hệ thống lưới nội mô của lách thực bào. Kỹ thuật chụp xạ hình có thể sử dụng các chất đánh dấu thay thế khác như là keo sulfur Tc-99m hoặc tiểu cầu gắn indium-111 [2,5-7]. Một kỹ thuật hình ảnh khác cũng chú ý là kỹ thuật chụp cộng hưởng từ (MRI) ferumoxide cho ra hình ảnh lắng đọng oxid sắt siêu thuận từ trong hệ thống lưới nội mô của lách. Vẫn cần thêm các nghiên cứu để so sánh trực tiếp giá trị của kỹ thuật chụp cộng hưởng từ (MRI) ferumoxide và kỹ thuật chụp xạ hình trong chẩn đoán lách lạc chỗ [2]. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thông thường khác như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CT-scan), chụp mạch máu số hoá xoá nền (DSA) không đủ để chẩn đoán xác định bệnh cảnh lách lạc chỗ [6].

Trên thực tế, chẩn đoán bệnh lách lạc chỗ sẽ khó khăn nếu không có bệnh sử chấn thương gợi ý. Nếu bác sĩ lâm sàng không cân nhắc tới chẩn đoán lách lạc chỗ, bệnh nhân sẽ phải trải qua các thủ thuật xét nghiệm có tính xâm lấn cao như sinh thiết bằng kim nhỏ, sinh thiết xuyên thành ngực, nội soi khoang màng phổi thám sát hoặc phẫu thuật không cần thiết [4-6,8]. Trong nghiên cứu của Yammine JN, có tới 47% trường hợp được chẩn đoán lách lạc chỗ bằng phẫu thuật [8]. Trường hợp ca bệnh của chúng tôi cũng được chẩn đoán xác định dựa trên bệnh phẩm giải phẫu bệnh sau phẫu thuật. Cần lưu ý, nếu không có bệnh sử chấn thương định hướng, chẩn đoán giải phẫu bệnh trên tiêu bản chọc hút bằng kim nhỏ hoặc tiêu bản cắt lạnh có thể nhầm lẫn với bệnh cảnh tân sinh mô lymphô [2,8]. Tương tự như vậy, kỹ thuật phết máu ngoại vi tìm thể Howell-Jolly hay thể Heinz, hoặc hồng cầu rỗ cũng không có giá trị chẩn đoán vì độ nhạy và độ đặc hiệu thấp [2].

Mặc dù tình trạng lách lạc chỗ trong lồng ngực có thể gây các triệu chứng nặng như đau màng phổi, ho ra máu, mô lách lạc chỗ có thể tăng kích thước theo thời gian nhưng hiếm khi gây ra biến chứng và không gây tử vong [8]. Các tác giả đều đồng ý rằng, việc phẫu thuật cắt bỏ mô lách lạc chỗ là không cần thiết [8], thậm chí chỉ định phẫu thuật có thể gây ra biến chứng xuất huyết nghiêm trọng và tổn thương các cấu trúc xung quanh [2]. Đối với các tổn thương nhỏ, không triệu chứng thì chỉ cần theo dõi định kỳ [6]. Phẫu thuật được chỉ định trong những trường hợp hạn chế như là tổn thương lớn, gây triệu chứng nặng kéo dài, ảnh hưởng sinh hoạt cho bệnh nhân, hoặc những trường hợp mà bác sĩ lâm sàng không thể loại trừ bệnh cảnh ác tính [4,6]. Trong trường hợp phải chỉ định phẫu thuật, nên ưu tiên lựa chọn kỹ thuật xâm lấn tối thiểu như phẫu thuật nội soi lồng ngực có video hỗ trợ (Video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) [3]. Trên trường hợp ca bệnh của chúng tôi, tổn thương ở vị trí khó sinh thiết, có nhiều nguy cơ biến chứng, do đó việc chỉ định phẫu thuật cắt phổi hình chêm sau khi có kết quả sinh thiết tức thì là phù hợp, giúp điều trị bảo tồn phần lớn mô phổi cho bệnh nhân.

Dù rằng các tác giả đều đồng thuận với quan điểm điều trị bảo tồn, tránh phẫu thuật không cần thiết trong bệnh cảnh mô lách lạc chỗ, nhưng vẫn có các tranh cãi về vai trò của mô lách lạc chỗ trong quá trình miễn dịch bảo vệ chống lại nhiễm trùng sau phẫu thuật cắt lách toàn phần. Trong các nghiên cứu trên động vật, mô lách lạc chỗ có thể giúp chống

nhiễm trùng cho vật chủ, tuy nhiên cũng có các trường hợp tử vong do nhiễm trùng huyết được ghi nhận. Có thể lý giải rằng, mô lách còn sót lại có một phần vai trò miễn dịch, tuy nhiên không thể đáp ứng đầy đủ chức năng miễn dịch vì sự thiếu hụt khả năng opsonin hoá do cắt lách toàn phần [8]. Theo Lopes B, để đạt được khả năng miễn dịch đầy đủ thì đòi hỏi cần tối thiểu 50% mô lách nguyên thuỷ [4]. Trên thực tế, dù hình ảnh vi thể của mô lách lạc chỗ giống với mô lách bình thường, tuy nhiên bệnh nhân sau khi cắt lách toàn phần thì khả năng miễn dịch có sự sụt giảm vì thể tích của mô lách lạc chỗ thường bé (vài centimet) và chức năng không đầy đủ nên miễn dịch của cơ thể bệnh nhân không đủ sức chống lại hiện tượng nhiễm trùng sau phẫu thuật cắt lách, nhất là trên các bệnh nhân có kèm các bệnh lý huyết học [1]. Bệnh nhân có thể nhiễm trùng huyết nặng do phế cầu, vì vậy, các tác giả cho rằng việc tiêm chủng sớm và tiêm penicillin dự phòng vẫn cần thiết [2,6].

IV. KẾT LUẬN

Lách lạc chỗ trong lồng ngực là một hiện tượng hiếm gặp. Triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học của lách lạc chỗ không đặc hiệu, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý u ác tính của phổi-màng phổi. Tiền sử chấn thương ngực bụng, đặc biệt ở bên trái, là một chìa khoá giúp các bác sĩ nghĩ tới chẩn đoán thực thể này. Khuyến cáo chung là không phẫu thuật cắt bỏ mô lách lạc chỗ. Trong những trường hợp nghi ngờ là mô lách lạc chỗ thì nên thực hiện sinh thiết lõi kim trước khi phẫu thuật. Việc tiêm chủng vắc-xin ngừa phế cầu và điều trị phòng ngừa bằng kháng sinh là một biện pháp dự phòng cần thiết cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaraj AM, Chamoun RB, Dahdaleh NS, Sfeir PM, Miski MS, Otrock ZK, et al**. Thoracic splenosis mimicking thoracic schwannoma: case report and review of the literature. Surg Neurol. 2005;64(2):185-8.
2. **Ferrer Marrero TM, Prieto-Centurion V, Jaffe HA**. Thoracic splenosis: History is the key. Respir Med Case Rep. 2017;22:251-3.
3. **Kumbasar U, Doner E, Enon S, Akal M, Ozturk C**. Thoracic splenosis. Turk J Haematol. 2005;22(3):147-9.
4. **Lopes B, Almeida LR, Vicente AA, Marcellos DC, Corassa M, Romano RF, et al**. Thoracic splenosis as a differential diagnosis of juxtapleural nodules. Respir Med Case Rep. 2014;11:1-3.
5. **Maddamma S, Owusu-Ansah KG, Barreiro T**. Posttraumatic thoracic splenosis in a 77-year-old patient after a motor vehicle accident. Respir Med Case Rep. 2023;44:101860.
6. **Niu Y, Liu W, Xian L, Liu T, Huang C, Yang S**. Thoracic splenosis presenting as pulmonary space-occupying lesion. BMC Surg. 2018;18(1):119.
7. **Toh WS, Chan KS, Ding CSL, Tan CH, Shelat VG**. Intrahepatic splenosis: a world review. Clin Exp Hepatol. 2020;6(3):185-98.
8. **Yammine JN, Yatim A, Barbari A**. Radionuclide imaging in thoracic splenosis and a review of the literature. Clin Nucl Med. 2003;28(2):121-3.

U MÀNG NÃO NGUYÊN PHÁT Ở PHỔI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Trang Chấn Long[1], Hà Kiều Trang[1], Thái Anh Tú[2], Phan Đặng Anh Thư[1], Trần Vũ Thuận[2]

TÓM TẮT

U màng não nguyên phát ở phổi là loại u hiếm gặp, thường không có biểu hiện lâm sàng hay hình ảnh học đặc hiệu giúp chẩn đoán chính xác trước phẫu thuật. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 74 tuổi, nhập viện với nốt đơn độc ở thùy dưới phổi phải trên CT ngực, không có triệu chứng hô hấp. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt trọn khối u và xác định đặc điểm mô bệnh học. Trên vi thể, khối u có các đặc điểm điển hình của u màng não và sau đó được xác nhận lại bằng hóa mô miễn dịch. Việc nhận biết được các đặc điểm đặc trưng cũng như các dấu ấn miễn dịch đặc hiệu của u màng não giúp ích rất nhiều trong chẩn đoán u màng não ở phổi.

Từ khóa: u phổi, u màng não nguyên phát ở phổi, hóa mô miễn dịch, nốt đơn độc ở phổi.

SUMMARY

PRIMARY PULMONARY MENINGIOMA: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Primary pulmonary meningioma is a rare tumor, often presenting without specific clinical or radiological features that facilitate accurate preoperative diagnosis. We present a case of a 74-year-old male who was admitted with an incidental finding of a solitary nodule in the lower lobe of the right lung on chest CT, with no respiratory symptoms. The patient underwent complete surgical resection of the tumor. A histopathological examination was performed to identify the tumor characteristics. The tumor exhibited classic meningioma histological features, which immunohistochemistry further supported. Recognizing meningioma's distinctive histopathological features and immunohistochemical markers is crucial for accurately diagnosing primary pulmonary meningiomas.

Keywords: lung tumor, primary meningioma of the lung, immunohistochemistry, solitary pulmonary nodule.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U màng não thường gặp nhất là u nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương và chiếm khoảng 1/3 các khối u tân sinh ở hệ thần kinh trung ương [3]. U màng não nguyên phát lạc chỗ hay nằm ngoài hệ thần kinh trung ương là một khối u rất hiếm gặp, có thể xảy ra ở các vị trí như vùng đầu cổ, da, trung thất, sau phúc mạc, phổi và chiếm khoảng 2% trong các trường hợp u màng não [3,8]. Trong đó, u màng não nguyên phát ở phổi chỉ được báo cáo chưa đến 70 ca trong y văn kể từ khi trường hợp đầu tiên được mô tả bởi Kemnitz và cộng sự vào năm 1982 [3,8]. Biểu hiện lâm

[1]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Hà Kiều Trang
Email: hakieutrangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

sàng, hình ảnh học của u thường không đặc hiệu do đó thường khó có chẩn đoán chính xác trước phẫu thuật [3,8]. Đặc điểm trên mô bệnh học của u màng não là yếu tố quan trọng giúp định hướng và chẩn đoán chính xác bản chất khối u. Trong báo cáo này, chúng tôi bàn luận một ca bệnh u màng não nguyên phát ở phổi, giúp hiểu biết thêm về u màng não nguyên phát ở phổi từ đó nhấn mạnh các đặc điểm điển hình của u màng não để có thể dễ dàng chẩn đoán các trường hợp u màng não ngoài hệ thần kinh trung ương và các dấu ấn miễn dịch hỗ trợ trong những trường hợp khó khăn.

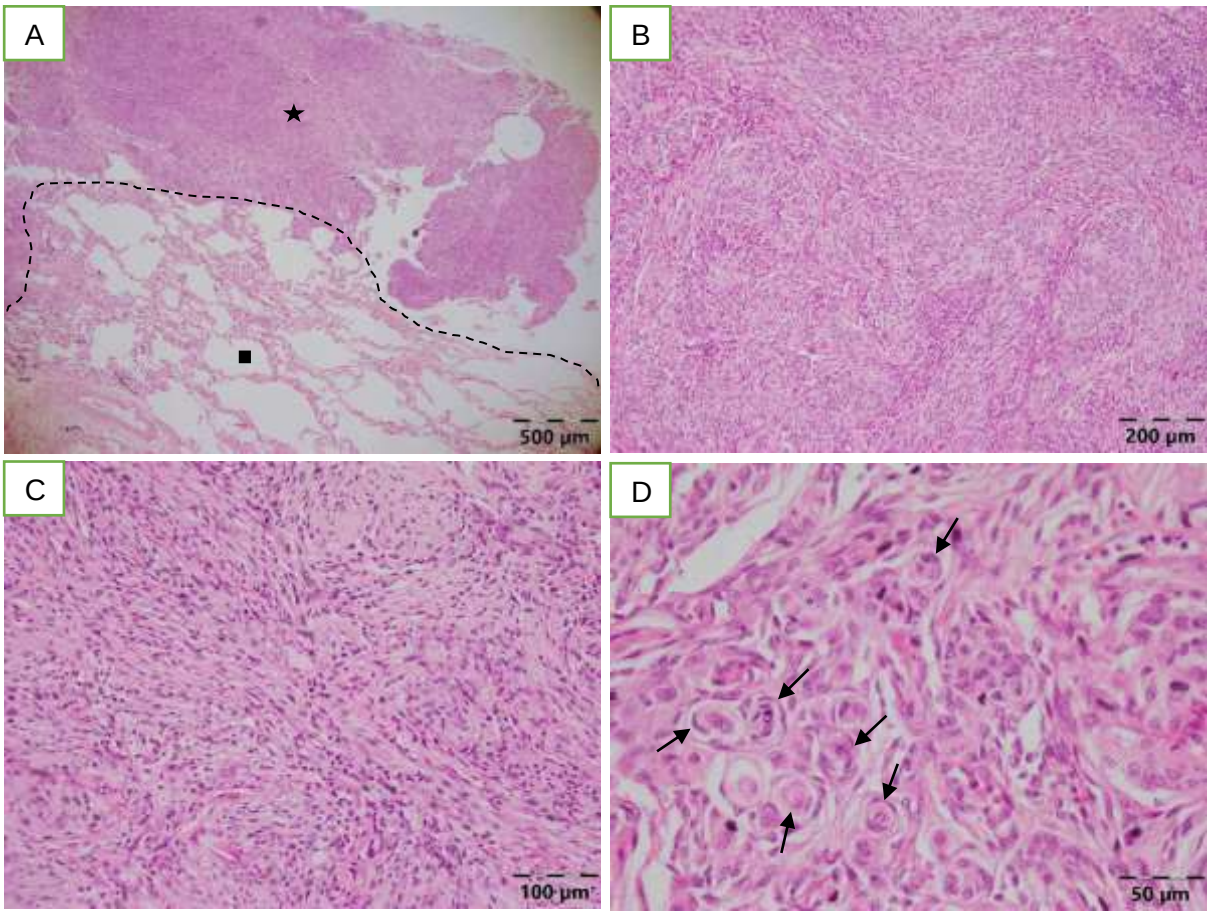
II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nam, 74 tuổi, nhập viện vì tình cờ phát hiện khối u ở phổi phải 1 tháng trước. Trong khoảng 1 tháng nay bệnh nhân không có các triệu chứng hô hấp. Tiền căn không ghi nhận hút thuốc lá, xạ trị vùng ngực, hay khối u ở phổi và hệ thần kinh trung ương trước đây. Khám lâm sàng không phát hiện bất thường.

Hình ảnh chụp CT ngực cho thấy tổn thương mô kẽ rác 2 bên phổi, có nốt đơn độc ở thùy dưới phổi phải, giới hạn tương đối rõ, đậm độ mô, kích thước khoảng 15 mm; kèm nhiều hạch trung thất, rốn phổi phải, hạch nách 2 bên không điển hình viêm; nhu mô phổi hai bên còn lại trong giới hạn bình thường. Sinh thiết hạch bằng lõi kim dưới hướng dẫn siêu âm cho thấy đều là hạch viêm. Nội soi khí phế quản bình thường, xạ hình xương bình thường. Chẩn đoán sơ bộ của bệnh nhân là u ác thứ phát của phổi.

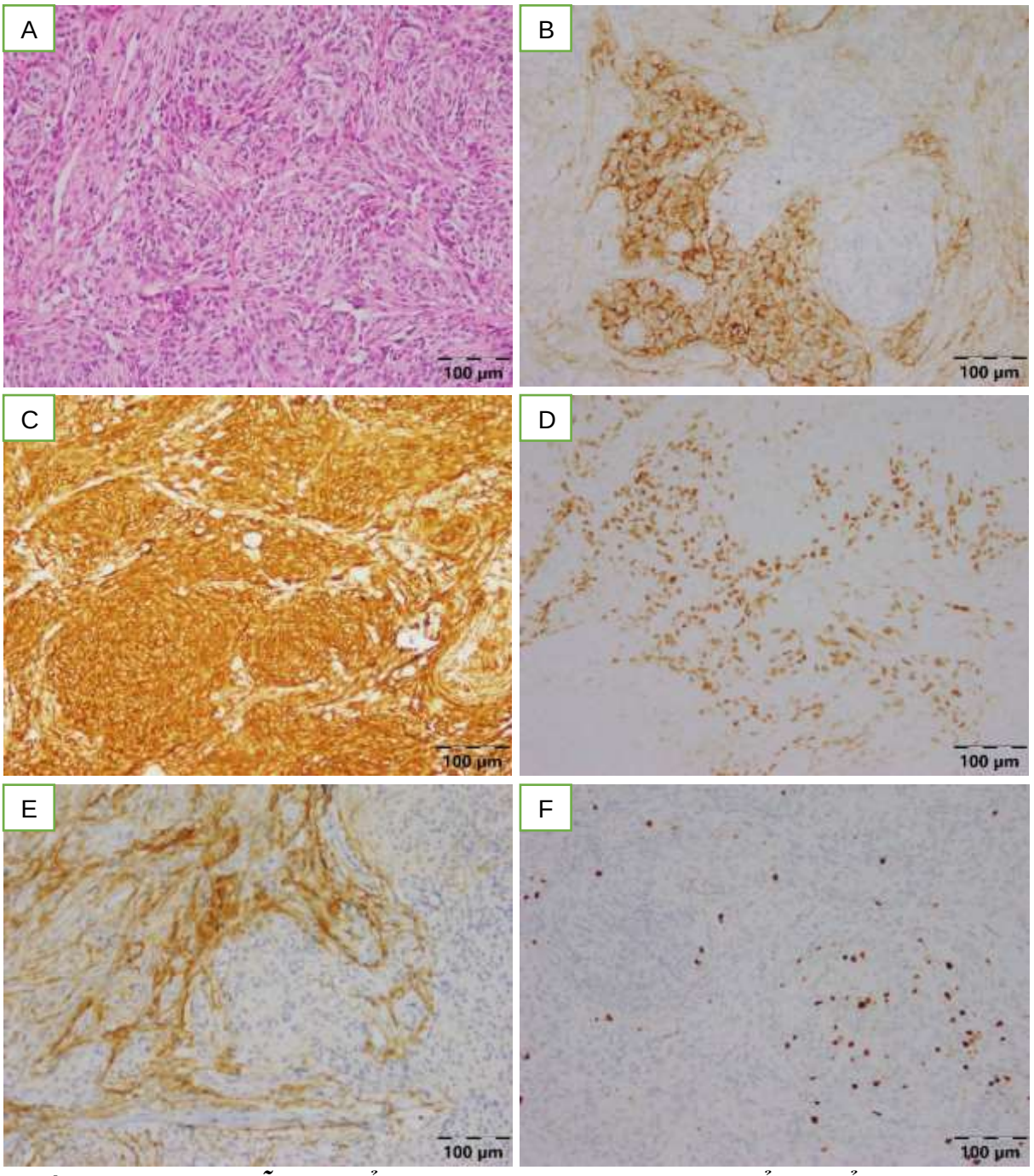
Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật mở lồng ngực kèm sinh thiết lạnh để đánh giá bản chất khối u. U nằm ở thùy dưới phổi phải, nằm trong nhu mô phổi, chưa xâm nhiễm màng phổi tạng, giới hạn rõ, tương đối tròn, kích thước khoảng 2x2 cm, mô u trắng vàng hơi sượng và tương đối đồng nhất. Sinh thiết lạnh cho thấy u trung mô loại tế bào hình thoi, nghĩ lành tính. Bệnh nhân được cắt trọn u phổi phải, bờ phẫu thuật không có tế bào u. Sau phẫu thuật, tình trạng sức khỏe bệnh nhân ổn định, vết mổ lành tốt.

Đặc điểm vi thể cho thấy mô u có ranh giới rõ, bờ đẩy so với mô phổi bình thường xung quanh (Hình 13A). Mô u có cấu trúc tiểu thùy được tạo bởi các tế bào dạng biểu mô sắp xếp tạo thành cấu trúc cuộn tròn (whorl), ranh giới các tế bào không rõ (giống hợp bào), bào tương hơi ái toan, nhân tròn hoặc oval, chất nhiễm sắc mịn, có khoảng sáng trong nhân và thể giả vùi. Xen kẽ các tiểu thùy hoặc cấu trúc xoáy lốc là các bó dạng sợi được tạo bởi các tế bào hình thoi, ranh giới các tế bào không rõ, bào tương ái toan, nhân hình thoi thuôn dài hoặc oval, chất nhiễm sắc mịn, ít thấy có khoảng sáng và thể giả vùi trong nhân, với mô đệm có chất nền sợi collagen ít, không có thấm nhập tế bào viêm. Phân bào rất ít, không xâm nhập mạch máu hay mạch lympho (Hình 13B-D).



Hình 13: (A) U màng não (dấu sao) ở phổi có giới hạn rõ (đường đứt nét) với mô phổi (dấu vuông) xung quanh (độ phóng đại 40x), (B) Tế bào u dạng biểu mô sắp xếp thành các cấu trúc dạng tiểu thùy (độ phóng đại 100x), (C) Tế bào u hình thoi tạo thành các bó xen lẫn giữa các cấu trúc tiểu thùy (độ phóng đại 200x), (D) Các cấu trúc cuộn tròn (dấu mũi tên) đặc trưng của u màng não (độ phóng đại 400x)

Kết quả hóa mô miễn dịch cung cấp thông tin bổ sung quan trọng cho chẩn đoán. Các tế bào u cho thấy âm tính hoàn toàn với các dấu ấn DOG1, desmin, SMA, CD34 và panCK; loại trừ các chẩn đoán phân biệt tương ứng như u mô đệm đường tiêu hóa, u cơ trơn, u sợi đơn độc, u trung biểu mô màng phổi (mesothelioma) và các loại u xuất phát từ biểu mô. Trong khi đó, dấu ấn EMA cho thấy dương tính khu trú trong các cấu trúc xoáy lốc; dấu ấn vimentin dương tính mạnh, lan tỏa trong bào tương ở cả 2 thành phần hợp bào dạng biểu mô và tế bào hình thoi định hướng đến khả năng u có nguồn gốc từ trung mô (Hình 14B-C). Dấu ấn CD56 dương tính khu trú trong các thành phần tế bào hình thoi (Hình 14E). Dấu ấn PR dương tính (Hình 14D). Chỉ số Ki67 khoảng 2% (Hình 14F).



Hình 14: Hóa mô miễn dịch điển hình của u màng não: (A) Đặc điểm vi thể trên tiêu bản H&E, (B) EMA biểu hiện khu trú quanh các cấu trúc tiểu thùy hay cuộn tròn, (C) Vimentin biểu hiện mạnh và lan tỏa, (D) PR dương tính với nhân tế bào u, (E) CD56 dương tính chủ yếu ở thành phần tế bào u hình thoi, (F) Ki67 biểu hiện khoảng 2%

Sau khi có kết quả hóa mô miễn dịch, bệnh nhân được chẩn đoán là u màng não, chưa rõ nguyên phát hay di căn. Bệnh nhân được cho chụp MRI sọ não để loại trừ di căn từ não, kết quả ghi nhận không có khối u bất thường ở não. Tổng hợp các đặc điểm lâm sàng, hình

ảnh học và các kết quả mô bệnh học, khối u được chẩn đoán xác định là u màng não, dạng chuyển tiếp, độ I theo phân loại WHO năm 2021, nguyên phát ở phổi.

III. BÀN LUẬN

U màng não nguyên phát ở phổi là khối u của mô lạc chỗ ở phổi, rất hiếm gặp, do đó khó có thể chẩn đoán chính xác trước mổ [8]. U thường rất ít biểu hiện triệu chứng lâm sàng, chủ yếu phát hiện tình cờ qua các xét nghiệm hình ảnh học [4,7]. Một số trường hợp có thể có các triệu chứng như đau ngực, khó thở, ho ra máu, ho khạc đàm, sụt cân và các triệu chứng không đặc hiệu khác [2,5,6]. U có khuynh hướng gặp ở nữ hơn, độ tuổi từ 10 đến 108 tuổi với trung vị là 56 tuổi. U có thể gặp ở bất kì phân thùy phổi nào, không có vị trí đặc hiệu cho u [7,8]. Trong ca bệnh của chúng tôi, bệnh nhân lớn tuổi (74 tuổi) phát hiện khối u tình cờ qua xét nghiệm hình ảnh học, không có bất kỳ triệu chứng hô hấp nào khá phù hợp với đặc điểm lâm sàng được ghi nhận trong y văn. Tuy nhiên, bệnh nhân là nam giới, cũng đã được báo cáo trước đây, nhưng với tỉ lệ thấp hơn so với nữ giới. Vị trí khối u nằm ở thùy dưới phổi phải, cũng đã được ghi nhận trong các báo cáo trước đây [8]. Dù cơ chế bệnh sinh của u màng não nguyên phát ở phổi vẫn chưa được hiểu rõ, y văn đã ghi nhận được một số giả thuyết giải thích cho sự tồn tại của thực thể này. Giả thuyết thứ nhất cho rằng u màng não nguyên phát ở phổi có thể là kết quả của sự tăng sản đám tế bào dạng màng nhện phôi thai lạc chỗ hoặc nốt nhỏ thượng mô màng não ở phổi [4-6]. Giả thuyết thứ hai lại cho rằng những khối u này xuất phát từ các tế bào gốc trung mô vạn năng nằm ngay dưới màng phổi [2].

Biểu hiện trên hình ảnh học thường không đặc hiệu, chủ yếu là nốt phổi đơn độc, giới hạn rõ, kích thước thay đổi từ 4-150 mm với trung vị khoảng 24 mm [7,8]. Hình ảnh trên CT ngực của bệnh nhân này cho thấy các đặc điểm điển hình theo y văn ghi nhận, tuy nhiên nhiều báo cáo trước cũng cho thấy nhiều trường hợp có hình ảnh tổn thương rải rác hoặc giới hạn không rõ, cho thấy hình ảnh học khá thay đổi và không đặc hiệu cho u màng não, do đó khó có thể định hướng được là u màng não trên CT ngực [8].

Trên đại thể, u là một khối tổn thương giới hạn rõ, mặt cắt màu trắng hoặc xám vàng, mật độ chắc. Khối u của bệnh nhân này cũng có các đặc điểm tương tự như y văn mô tả. Tuy nhiên những đặc điểm này không đặc hiệu và cũng rất khó để định hướng tới u màng não.

U màng não nguyên phát ở phổi cũng biểu hiện các đặc điểm mô học và hóa mô miễn dịch khá tương tự với u màng não ở hệ thần kinh trung ương hay ở các vị trí khác [7]. Với một nốt u phổi đơn độc trên bệnh nhân lớn tuổi, rất nhiều khả năng đây là một khối u ác tính. Việc tiếp cận và đánh giá bản chất khối u là rất quan trọng trong việc điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, việc đánh giá bản chất khối u dựa vào lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa và hình ảnh học đôi khi gặp chút khó khăn do các biểu hiện thường không đặc hiệu. Do đó, đánh giá trên giải phẫu bệnh trên mẫu mô phổi sinh thiết hoặc phẫu thuật lấy được là đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán xác định bản chất u. Phổi là vị trí có thể gặp rất nhiều loại mô học u nguyên phát khác nhau; bao gồm cả u lành và u ác như u biểu mô, u trung mô, u hệ tạo huyết-lympho và u của mô lạc chỗ. Ngoài ra đây còn là một trong những vị trí di căn xa nhiều nhất của u từ các cơ quan khác. Do có đa dạng kiểu hình mô học như thế nên có thể rất khó để xác định bản chất u trên vi thể đối với những nhà giải phẫu bệnh mới hoặc chưa có nhiều kinh nghiệm. Trong đó có rất

nhiều khối u rất hiếm gặp, khi đối mặt có thể gây khó khăn cho nhà giải phẫu bệnh khi lần đầu nhận diện. Nhờ vào việc nhuộm hóa mô miễn dịch hoặc sinh học phân tử có thể giúp ích rất nhiều trong việc xác định bản chất u. Trong đó u màng não nguyên phát ở phổi là khối u rất hiếm gặp, nhưng rất dễ nhận diện trên mô học vì có các đặc điểm vi thể đặc trưng, hoặc trong một số trường hợp khó khăn, nhuộm hóa mô miễn dịch có thể hỗ trợ cho việc chẩn đoán xác định. Theo bảng phân loại WHO 2021 [7], các yếu tố thiết yếu để chẩn đoán u màng não nguyên phát ở phổi là: (1) các khối u đặc có giới hạn rõ với kiểu tăng sinh tạo thành các cấu trúc dạng cuộn tròn và tiểu thùy, (2) không có u màng não ở hệ thần kinh trung ương, (3) các tế bào u không tăng sinh trong mô kẽ phổi hoặc quanh tiểu tĩnh mạch, (4) kích thước thường >4mm. Có thể thấy rằng trong các yếu tố chẩn đoán của WHO thì yếu tố đầu tiên là quan trọng nhất, là các đặc điểm mô học đặc trưng và giúp định hướng đến u màng não. Sau đó, cần phải đi loại trừ u ở hệ thần kinh trung ương di căn đến phổi bằng có xét nghiệm hình ảnh học.

Đặc điểm mô học giúp chúng tôi nhận diện và hướng đến u màng não như: đặc điểm tế bào là các tế bào thượng mô màng não tạo thành cấu trúc dạng hợp bào, màng bào tương không rõ giới hạn từng tế bào và bào tương ái toan, chất nhiễm sắc mịn và có khoảng sáng trong nhân hoặc thể giả vùi; u thường tạo thành các đám hợp bào cuộn tròn giống cấu trúc hạt màng nhện, và thể cát. Đây là những đặc điểm mô học điển hình của u màng não và khi thấy có những yếu tố này nên hướng đến u màng não để loại trừ di căn từ hệ thần kinh trung ương trước khi chẩn đoán là nguyên phát tại phổi. Tuy nhiên trong một số trường hợp có thể không gặp các đặc điểm đặc trưng nêu trên của u màng não, có thể cần phải thực hiện hóa mô miễn dịch để hỗ trợ chẩn đoán. Hóa mô miễn dịch điển hình biểu hiện dương tính với vimentin, EMA, PR, SSTR2A, S100 và CD56; âm tính với các dấu ấn như cytokeratin, HMB45, synaptophysin, chromogranin [7].

Trong trường hợp ca này, trên vi thể chúng tôi thấy được u có các đặc điểm điển hình của một u màng não: tế bào u dạng hợp bào tạo thành từng đám có cấu trúc tiểu thùy, bào tương ái toan, có khoảng sáng trong nhân, có các cuộn tròn, nhưng rất ít thể cát (Hình 13). Với những đặc điểm như thế có thể hướng đến chẩn đoán u màng não và làm thêm hóa mô miễn dịch hoặc xét nghiệm hình ảnh học từ đó đưa ra chẩn đoán xác định nhanh chóng để có hướng điều trị thích hợp và tiên lượng cho bệnh nhân. Tuy nhiên, với vài nhà giải phẫu bệnh ít tiếp cận với các khối u thuộc hệ thần kinh, đặc biệt là u màng não, có thể khó nhận ra các đặc điểm đặc trưng nhất là khi u có các vùng kiểu hình dạng sợi, tạo thành các bó hay dải tế bào giống như tế bào hình thoi làm nhận định nhầm đây có thể là u cơ trơn, u mô đệm đường tiêu hóa, u sợi đơn độc, u tế bào bao sợi thần kinh hoặc u tuyến ức dạng tế bào hình thoi. Trong đó u cơ trơn có các đặc điểm đặc trưng như các sợi cơ trơn hình thoi xếp thành từng bó dọc hoặc cắt ngang xếp đan xen nhau, với ranh giới giữa các tế bào không rõ, bào tương ái toan, nhân tế bào hình điếu xì gà và có hạt nhân nhỏ. Đặc điểm giúp có thể phân biệt với u màng não dạng sợi là không có các bó sợi collagen ái toan đan xen giữa các bó sợi cơ trơn. Ngoài ra, dấu ấn desmin và SMA âm tính cũng giúp loại trừ u cơ trơn trong trường hợp này. Đối với u mô đệm đường tiêu hóa với chủ yếu là thành phần tế bào hình thoi đôi khi có thể giống với u màng não dạng sợi, với các đặc điểm như các bó tế bào hình thoi đan xen nhau theo kiểu hình xoáy lốc (storiform), với nhân hình oval hoặc thuôn dài hai đầu tù, bào tương

ái toan, và có không bào sáng ở cạnh nhân. Tình huống trên với đặc điểm vi thể có các thành phần hình thoi xen kẽ giữa các đám tế bào dạng tiểu thùy tuy nhiên có nhiều đặc điểm không điển hình của u mô đệm đường tiêu hóa như tạo thành cấu trúc tiểu thủy và cuộn tròn. Khi này có thể cần hóa mô miễn dịch để hỗ trợ cho việc chẩn đoán như DOG1, có độ nhạy cao, khi âm tính giúp loại trừ u mô đệm đường tiêu hóa. Còn u sợi đơn độc gồm các tế bào hình thoi với ranh giới giữa các tế bào không rõ, bào tương ít, sắp xếp một cách vô tổ chức và tạo thành các bó sợi ngắn, bờ thường rõ, các mạch máu dạng sừng hươu. Mặc dù trong ca này không có các mạch máu dạng sừng hươu và các cấu trúc tiểu thùy với tế bào dạng biểu mô có cấu trúc giống hợp bào, nhưng không thể loại trừ các thành phần không điển hình và đang chuyển dạng ác tính của u sợi đơn độc, nên cần dấu ấn CD34 âm tính để loại trừ. Một chẩn đoán phân biệt cần phải nghĩ đến, đặc biệt khi trên vi thể có 2 thành phần tế bào dạng biểu mô và tế bào hình thoi, đó là u trung biểu mô màng phổi. Hóa mô miễn dịch đặc biệt quan trọng trong việc phân biệt với loại u trung biểu mô này, bằng một bộ ít nhất có 2 dấu ấn trung biểu mô (như calretinin, WT1, podoplanin, and CK5/6) và 2 dấu ấn ung thư biểu mô (như claudin-4, BerEP4, MOC31, B72.3, CEA, CD15, và BG8). Dù ca bệnh này không được làm các dấu ấn nêu trên, nhưng với dấu ấn panCK âm tính cũng giúp hướng đến chẩn đoán khác hơn là u trung biểu mô màng phổi. Ngoài ra, đặc điểm vi thể các tế bào dạng biểu mô có cấu trúc cuộn tròn hoặc dạng hợp bào có thể cần chẩn đoán phân biệt với carcinom kém biệt hóa do đó dấu ấn panCK âm tính giúp loại trừ loại tổn thương từ biểu mô.

Trong trường hợp ca bệnh này, các dấu ấn hóa mô miễn dịch cơ bản có thể giúp phân biệt và hướng đến u màng não, trong đó EMA và vimentin là 2 dấu ấn đáng tin cậy giúp hướng đến u màng não [3]. SSTR2A là một dấu ấn miễn dịch mới được chứng minh gần đây cho thấy có độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho u màng não ở hệ thần kinh trung ương cũng có thể sử dụng để chẩn đoán u màng não nguyên phát tại phổi [1]. Một dấu ấn khác là PR có độ nhạy thấp hơn nhưng mức độ biểu hiện có vẻ như tương quan nghịch với độ mô học của u màng não ở hệ thần kinh trung ương [1]. Nhưng trong u màng não nguyên phát tại phổi vẫn chưa có nhiều dữ liệu để chứng minh mối tương quan này.

Sau khi đã chẩn đoán u màng não trên mô học, cần xác định xem đây là u màng não di căn từ hệ thần kinh trung ương hay nguyên phát tại phổi bằng các xét nghiệm hình ảnh học như CT hoặc MRI sọ não. Trên MRI sọ não ca bệnh này cho thấy không có u và tiền căn cũng chưa từng ghi nhận u màng não, không có các triệu chứng đau đầu, rối loạn tri giác hay dấu thần kinh định vị; qua đó chẩn đoán xác định đây là u màng não nguyên phát ở phổi.

U màng não nguyên phát ở phổi được phân độ mô học tương tự như ở hệ thần kinh trung ương [7]. Dựa vào đặc điểm tế bào đồng nhất và lành tính, giới hạn khá rõ với nhu mô phổi xung quanh, phân bào rất ít, không hoại tử u, mật độ tế bào u không nhiều, tỉ lệ nhân trên bào tương thấp, không có hạt nhân rõ; do đó ca này được phân độ I theo phân loại WHO 2021.

Đây là một loại u thường tăng sinh tương đối chậm, nhất là khi không có các đặc điểm không điển hình hoặc thoái sản của u màng não theo phân loại của WHO [7]. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị được khuyến cáo đối với u màng não nguyên phát ở phổi [3]. Các báo cáo trên thế giới ghi nhận sau khi phẫu thuật hầu hết không cho tái phát hay di căn, với thời gian theo dõi sau khi xuất viện trung vị là 24 tháng [8].

IV. KẾT LUẬN

Tóm lại, u màng não nguyên phát ở phổi là khối u rất hiếm gặp nên khi tiếp cận một khối u ở phổi trên lâm sàng và hình ảnh học có thể không định hướng được đến chẩn đoán này. Các đặc điểm mô học của u màng não nguyên phát ở phổi rất tương tự với u màng não ở hệ thần kinh trung ương, có các đặc trưng vi thể điển hình giúp hướng chẩn đoán đến u màng não nhanh chóng. Bên cạnh đó, hóa mô miễn dịch cũng giúp ích rất nhiều trong định hướng u màng não, trong đó các dấu ấn SSTR2A, EMA, vimentin và PR là quan trọng nhất, khi dương tính sẽ giúp chẩn đoán u màng não dễ dàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Boulagnon-Rombi C, Fleury C, Fichel C, et al**. Immunohistochemical Approach to the Differential Diagnosis of Meningiomas and Their Mimics. J Neuropathol Exp Neurol. 2017;76(4):289-98.
2. **Incarbone M, Ceresoli GL, Di Tommaso L, et al**. Primary pulmonary meningioma: Report of a case and review of the literature. Lung Cancer. 2008;62(3):401-7.
3. **Liu X, Xu X, Zou Y**. Pulmonary primary meningioma: A report of two cases and review of the literature. Heliyon. 2023;9(6):e16705.
4. **Marchevsky AM**. Lung tumors derived from ectopic tissues. Semin Diagn Pathol. 1995;12(2):172-84.
5. **Masago K, Hosada W, Sasaki E, et al.** Is primary pulmonary meningioma a giant form of a meningothelial-like nodule? A case report and review of the literature. Case Rep Oncol. 2012;5(2):471-8.
6. **Spinelli M, Claren R, Colombi R, Sironi M**. Primary pulmonary meningioma may arise from meningothelial-like nodules. Adv Clin Path. 2000;4(1):35-9.
7. **Tsao MS, Znaor A, Travis WD, et al**. Tumours of the lung. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, editor. Thoracic tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2021.
8. **Zhang DB, Chen T**. Primary pulmonary meningioma: A case report and review of the literature. World J Clin Cases. 2022;10(13):4196-206.

KHẢO SÁT TỶ LỆ DẤU ẤN SINH HỌC PD-L1 TRÊN NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Ngô Thị Tuyết Hạnh[1], Hồ Hồng Hải[2], Hà Thị Anh[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm khảo sát kết quả tỷ lệ dương tính PD-L1 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với dòng kháng thể SP263 Ventana và đánh giá một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 109 đối tượng mẫu bệnh phẩm được chẩn đoán xác định ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ từ tháng 11-2023 đến tháng 08-2024. **Kết quả:** Tỷ lệ mẫu bệnh phẩm có kết quả biểu hiện chỉ số PD-L1 ở mức độ dương tính thấp đạt 40,4% (tương ứng 44 trường hợp), nhóm âm tính chiếm 44,0% (tương ứng 48 trường hợp) và dương tính cao chiếm 15,6% (tương ứng 17 trường hợp). Có 56,9% xuất hiện đột biến gen EGFR. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ dương tính PD-L1 gồm: Giai đoạn xấm lấn T4 (theo phân loại TNM) (chiếm 75,0% dương tính), giai đoạn di căn hạch N3 (chiếm 87,5% dương tính), giai đoạn di căn xa M1 (chiếm 70,4% dương tính), giai đoạn IV theo TNM (chiếm 78,6% dương tính), giới tính nam (OR 4,55 95%CI 1,19-8,41, p <0,05), yếu tố nguy cơ có hút thuốc lá (OR 1,96 95%CI 1,09-2,31, p <0,05), thể trạng thừa cân/béo phì (chiếm 88,9% dương tính), có đột biến EGFR (OR 1,85 95%CI 1,17-4,01, p <0,05). **Kết luận:** Trên 109 đối tượng ung thư phổi không tế bào nhỏ, biểu hiện của dấu ấn sinh học PD-L1 chiếm đa số với 56,0%, các yếu tố liên quan gồm giới tính, giai đoạn bệnh theo TNM, có hút thuốc lá và thể trạng thừa cân/béo phì.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, dấu ấn sinh học, PD-L1, yếu tố liên quan

SUMMARY

SURVEY OF PD-L1 BIOMARKER RATE IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND SOME RELATED FACTORSSUMMARY

Objective: The study aims to investigate the PD-L1 positivity rate by immunohistochemical staining with the SP263 Ventana antibody line and evaluate some related factors. **Methods:** Cross-sectional descriptive study on 109 subjects with confirmed diagnosis of primary non-small cell lung cancer from November 2023 to August 2024. **Results:** The majority of the specimens had PD-L1 expression results at low positivity levels (accounting for 40.4%, equivalent to 44 cases), the negative group accounted for 44.0% (equivalent to 48 cases) and high positivity accounted for 15.6% (equivalent to 17 cases). 56.9% had EGFR gene mutations. Factors related to PD-L1 positivity include: Invasive stage T4 (according to TNM classification) (accounting for 75.0% positive), lymph node metastasis stage N3 (accounting for 87.5% positive), distant metastasis stage M1 (accounting for 70.4% positive), stage IV according to TNM (accounting for 78.6% positive), male gender (OR 4.55 95%CI 1.19-8.41, p <0.05), risk factors of smoking (OR 1.96 95%CI 1.09-2.31, p <0.05), overweight/obese (accounting for 88.9%

[1] *Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2] *Bệnh viện Chợ Rẫy Thành phố Hồ Chí Minh*
[3] *Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Tuyết Hạnh
ĐT: 0918181722
Email: tuyethanhngo72@gmail.com
Ngày nhận bài: 27/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

positive), having EGFR mutation (OR 1.85 95%CI 1.17-4.01, p <0.05). **Conclusion:** In 109 subjects with non-small cell lung cancer, the expression of PD-L1 biomarker was the majority at 56.0%. Related factors included gender, TNM stage of disease, smoking, and overweight/obesity.

Keywords: non-small cell lung cancer, biomarkers, PD-L1, associated factors

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây trên thế giới bệnh ung thư phổi (UTP) là một trong ba ung thư thường gặp nhất trong nhiều thập kỷ qua và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên phạm vi toàn cầu. Theo Globocan năm 2020, UTP đã đứng thứ hai về tỷ lệ mắc mới và tử vong trong các loại ung thư trên toàn thế giới với gần 2,2 triệu ca mắc mới và 1,8 triệu ca tử vong (lần lượt chiếm 11,4% và 18% tổng số bệnh nhân ung thư), chiếm 1/5 các trường hợp tử vong do ung thư hằng năm [4]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), một trong hai phân nhóm chính của ung thư phổi, ước tính chiếm khoảng 85% trong tất cả các ca ung thư phổi. Hiện nay, liệu pháp miễn dịch là một phương pháp điều trị mới cho nhiều loại ung thư. Kháng thể đơn dòng nhắm thụ thể chết tế bào theo chương trình (programmed cell death 1-PD-1) hay phối tử của nó là (PD-L1) đã được nghiên cứu rộng rãi trong ung thư phổi, và đã được chứng minh có vai trò điều trị bước một hoặc bước hai cho bệnh nhân UTPKTBN tiến triển. Các báo cáo từ những thử nghiệm lâm sàng cho thấy mối tương quan giữa mức độ biểu hiện PD-L1 xác định bằng phương pháp hóa mô miễn dịch với tỷ lệ đáp ứng thuốc. Điều đó cho thấy rằng mức độ biểu hiện PD-L1 có thể là một dấu ấn sinh học có tính dự đoán đáp ứng điều trị áp dụng được cho lâm sàng [5]. Thực tế của việc đánh giá bộc lộ PD-L1 là hướng nghiên cứu có ý nghĩa thực tiễn và tính cập nhật mới cho việc điều trị bệnh nhân, một hướng điều trị mới còn đang được tập trung nghiên cứu trên thế giới. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả biểu hiện dấu ấn sinh học PD-L1 đối với người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Do đó nghiên cứu nhằm khảo sát tỷ lệ dương tính PD-L1 trên bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ và bước đầu đánh giá một số yếu tố liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: người bệnh có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư phổi không tế bào nhỏ và được xét nghiệm đánh giá biểu hiện của PD-L1 có tối thiểu 100 tế bào còn sống.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh phẩm là khối u di căn thứ phát ở phổi. Nghiên cứu tiến hành tại Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 11-2023 đến tháng 08-2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Xây dựng cỡ mẫu nghiên cứu dựa trên công thức ước lượng cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó n là cỡ mẫu tối thiểu, α là xác suất sai lầm loại 1, lấy α=0,05, Z là trị số phân phối chuẩn bình thường, với α =0,05, 1-α=0,95 tra bảng kết quả Z= 1,96. p được lấy theo tỷ lệ mắc bệnh của nhóm tương tự theo nghiên cứu trước. Theo nghiên cứu của tác giả Kerr KM [3], p=0,13 (13%). d là mức sai số tuyệt đối chấp nhận với p=0,13, chọn d=p/2=0,065. Như vậy thay vào công thức ước tính được cỡ mẫu tối thiểu cần 103 đối tượng nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ, thuận tiện, có chủ đích chúng tôi thu thập được 109 đối tượng nghiên cứu.

Biến số, chỉ số nghiên cứu:

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**:** Đặc điểm tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể theo BMI, yếu tố nguy cơ có hút thuốc lá, xuất hiện đột biến gen EGFR.

Phân loại giai đoạn bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ theo TNM (WHO 2015)**:** Phân mức độ xâm lấn theo T (Tumor) từ T1 đến T4; Phân mức độ di căn hạch vùng N (Node) từ N0 đến N3; Phân mức độ di căn M (Metastasis) từ M0 đến M1. Giai đoạn TNM chung từ giai đoạn I đến giai đoạn IV.

Phân loại cường độ biểu hiện dấu ấn sinh học PD-L1 được chia thành 3 mức độ: Kết quả được tính theo phương pháp TPS = Số tế bào u bắt màu màng bào tương/tổng số tế bào u trên mẫu xét nghiệm x 100% (với điểm cut off lấy tại 1%) [8]. Kết quả phân loại gồm:

Âm tính khi giá trị PD-L1 đạt <1%; Dương tính thấp (1%≤PD-L1<50%); Dương tính cao (PD-L1≥50%).

Đánh giá các yếu tố liên quan với kết quả dấu ấn sinh học PD-L1: Đánh giá liên quan với giai đoạn bệnh theo TNM; Nhóm tuổi; Giới tính; Yếu tố nguy cơ hút thuốc lá; Xuất hiện đột biến gen EGFR.

Quy trình nghiên cứu:

Bước 1: Lựa chọn đối tượng người bệnh UTPKTBN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn

Bước 2: Nghiên cứu mô bệnh học: các bệnh phẩm được sinh thiết cắt nhuộm HE đánh giá đặc điểm mô bệnh học.

Bước 3: Thực hiện hóa mô miễn dịch xác định kết quả PD-L1

Bước 4: Thu thập, xử lý kết quả nghiên cứu

Xử lý và phân tích số liệu: Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, được mã hóa xử lý bằng excel và phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng liên tục sẽ được miêu tả dưới dạng: giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất. Test thống kê so sánh hai giá trị trung bình (t-test), so sánh tỷ lệ (t-test). Kết quả sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05. Đánh giá sự tương quan sử dụng tỷ suất Odd (OR – Odd Ratio), độ tin cậy 95% (95%CI – 95% Confidence Interval).

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được sự đồng ý lãnh đạo bệnh viện Chợ Rẫy. Phiếu chấp thuận của hội đồng đạo đức số 10/PCT-HĐĐĐ-SĐH ngày 05/8/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

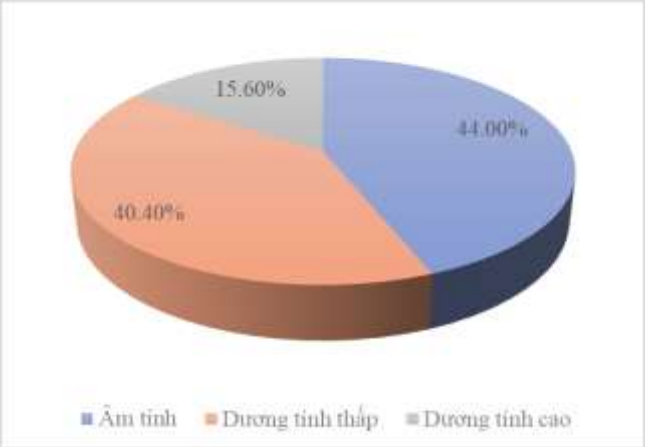
Nghiên cứu trên 109 đối tượng người bệnh UTPKTBN cho thấy đa số người bệnh ở nhóm tuổi từ 60 - <80 tuổi (chiếm 63,4%), còn nhóm tuổi 40 - <60 tuổi chiếm 33%, nhóm tuổi <40 tuổi và nhóm tuổi ≥80 tuổi đều chỉ chiếm 1,8%, với độ tuổi trung bình của 109 người bệnh là 61,8 ± 9,4 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ ≈ 1,7/1. Về chỉ số khối cơ thể theo BMI có 16,5% người bệnh có thể trạng cơ thể thừa cân/béo phì (chiếm 16,5%), chỉ số BMI trung bình đạt 20,8 ± 3,1 kg/m^2. Kết quả tìm đột biến gen EGFR cho thấy có 56,9% mẫu bệnh phẩm có đột biến gen EGFR, còn lại 43,1% nhóm người bệnh không phát hiện được đột biến gen EGFR. Đánh giá về yếu tố nguy cơ hút thuốc lá liên quan ung thư phổi, có 25,7% người bệnh có hút thuốc lá.

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm mô bệnh học theo TNM (n=109)

Phân loại TNM		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
T (Tumor)	1	17	15,6
	2	48	44,0
	3	22	20,2
	4	12	11,0
	Không xác định	10	9,2
N (Node)	0	25	22,9
	1	20	18,3
	2	40	36,7
	3	8	7,3
	Không xác định	16	14,7
M (Metastasis)	0	6	5,5
	1	29	26,6
	Không xác định	74	67,9
Giai đoạn TNM	I	1	0,9
	II	15	13,8
	III	65	59,6
	IV	28	25,7

Trong nhóm người bệnh chẩn đoán xác định được giai đoạn, giai đoạn xâm lấn (T2) chiếm tỷ lệ cao nhất với 44,0%, giai đoạn di căn hạch (N2) chiếm tỷ lệ cao nhất với 36,7%, giai đoạn di căn xa (M1) chiếm tỷ lệ cao nhất với 26,6% và giai đoạn TNM III chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,6%.

3.2. Kết quả biểu hiện PD-L1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ



Biểu đồ 1: Kết quả biểu hiện dấu hiệu PD-L1 (n=109)

Đa số mẫu bệnh phẩm có kết quả biểu hiện chỉ số PD-L1 ở mức độ dương tính thấp (chiếm 40,4% tương ứng 44 trường hợp), nhóm âm tính chiếm 44,0% (tương ứng 48 trường hợp) và dương tính cao chiếm 15,6% (tương ứng 17 trường hợp).

3.3. Một số yếu tố liên quan với kết quả dấu ấn sinh học PD-L1

Bảng 2: Liên quan giữa giai đoạn bệnh theo TNM và kết quả PD-L1

Yếu tố \ Kết quả PD-L1		Dương tính (n=61)		Âm tính (n=48)		p
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Giai đoạn T (Tumor)	1	7	41,2	10	58,8	0,01
	2	29	60,4	19	39,6	
	3	11	50,0	11	50,0	
	4	9	75,0	3	25,0	
	Không xác định	5	50,0	5	50,0	
Giai đoạn N (Node)	0	10	38,5	16	61,5	0,016
	1	14	70,0	6	30,0	
	2	24	60,0	16	40,0	
	3	7	87,5	1	12,5	
	Không xác định	6	40,0	9	60,0	
Giai đoạn M (Metastasis)	0	2	33,3	4	66,7	0,034
	1	21	72,4	8	27,6	
	Không xác định	38	51,4	36	48,6	
Giai đoạn TNM	I	0	-	1	100,0	0,014
	II	6	40,0	9	60,0	
	III	33	50,8	32	49,2	
	IV	22	78,6	6	21,4	

Đánh giá liên quan với giai đoạn bệnh phân loại theo TNM cho thấy xu hướng giai đoạn muộn ở các giai đoạn T,N,M và ở giai đoạn TNM chung có khả năng dương tính với PD-L1 cao hơn.

Bảng 3: Liên quan giữa kết quả PD-L1 và một số đặc điểm chung

Yếu tố \ Kết quả PD-L1		Dương tính (n=61)		Âm tính (n=48)		OR (95%CI) p
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	
Giới tính	Nam giới	50	82,0	24	50,0	4,55 (1,19-8,41) 0,001
	Nữ giới	11	18,0	24	50,0	
Độ tuổi	<60 tuổi	19	31,1	19	39,6	0,69 (0,19-1,51) 0,661
	≥60 tuổi	42	68,9	29	60,4	
Hút thuốc lá	Có	19	24,6	9	27,1	1,96 (1,09-2,31) 0,002
	Không	42	73,4	39	72,9	
Đột biến EGFR	Có đột biến	36	59,0	21	43,8	1,85 (1,17-4,01) 0,007
	Không đột biến	25	41,0	27	56,3	

Liên quan với các đặc điểm chung, kết quả cho thấy nhóm người bệnh giới tính nam có khả năng dương tính với PD-L1 cao gấp 4,55 lần so với nhóm nữ giới. Với OR 4,55 95%CI 1,19-8,41, p <0,05. Nhóm có hút thuốc lá có khả năng dương tính với PD-L1 cao hơn gấp 1,96 lần so với nhóm không hút thuốc lá với OR 1,96 95%CI 1,09-2,31, p <0,05. Nhóm có đột biến EGFR có khả năng dương tính với PD-L1 cao gấp 1,85 lần so với nhóm không có

đột biến EGFR với OR 1,85 95%CI 1,17-4,01, p <0,05.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm kết quả bộc lộ dấu ấn PD-L1, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số biểu hiện PD-L1 ở mức độ dương tính thấp (chiếm 40,4% tương ứng 44 trường hợp), nhóm âm tính chiếm 44,0% (tương ứng 48 trường hợp) và dương tính cao chiếm 15,6% (tương ứng 17 trường hợp). Tỷ lệ âm tính ở nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tươi (2023) nghiên cứu tại bệnh viện K là 34,2% [2]. Về kết quả dương tính với PD-L1, mức độ dương tính thấp (chiếm 57,8%) và dương tính cao chiếm 15,6%. Kết quả này ở nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tươi (2023) báo cáo tỷ lệ dương tính thấp/dương tính cao là 36,6%:18,3% [2]. Trong phân tích gộp của tác giả Zhang M (2017) báo cáo kết quả tỷ lệ bộc lộ PD-L1 của ung thư phổi không tế bào nhỏ là 13,5-53,6% [7]. So sánh với các nghiên cứu khác cho thấy kết quả bộc lộ dấu ấn sinh học PD-L1 có sự giao động lớn giữa các nghiên cứu, tuy nhiên kết quả của chúng tôi cho tỷ lệ dương tính cao hơn không đáng kể so với các nghiên cứu khác với 56,0% dương tính PD-L1. Kết quả này có thể liên quan do mức độ bệnh lý trong nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có nhiều đối tượng người bệnh giai đoạn muộn hơn so với các nghiên cứu khác.

Nhằm đánh giá kết quả PD-L1 và các yếu tố liên quan có thể ảnh hưởng tới dấu ấn sinh học PD-L1, nghiên cứu của chúng tôi khảo sát sự liên quan với các đặc điểm về bệnh lý (giai đoạn bệnh) và các đặc điểm chung của người bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy xu hướng giai đoạn muộn theo phân loại TNM có tỷ lệ dương tính PD-L1 cao hơn ở các đặc điểm xâm lấn (Tumor), di căn hạch (Node) và di căn xa (Metastasis), cụ thể giai đoạn T4 có 75,0% dương tính PD-L1 trong khi giai đoạn T2 và T3 tương ứng là 60,4% và 50,0%. Còn nhóm người bệnh giai đoạn di căn hạch N3 có 87,5% dương tính PD-L1 trong khi đó nhóm giai đoạn N0 có 38,5% và N2 có 60,0%. Tương tự ở giai đoạn di căn xa M1 có 72,4% dương tính PD-L1 cao hơn đáng kể so với giai đoạn M0 chỉ có 33,3% dương tính PD-L1. Về giai đoạn bệnh chung theo TNM, tỷ lệ dương tính PD-L1 ở các giai đoạn I, II, III, IV tương ứng lần lượt 0%, 40,0%, 50,8% và 78,6%. Sự liên quan giữa kết quả PD-L1 và giai đoạn bệnh theo TNM có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự liên quan đáng kể giữa mức độ nặng theo giai đoạn bệnh và khả năng biểu hiện dấu ấn sinh học PD-L1.

Liên quan với các đặc điểm chung, qua nghiên cứu cho thấy các yếu tố xu hướng tăng khả năng dương tính PD-L1 trên người bệnh UTPKTBN gồm giới tính nam (OR 4,55 95%CI 1,19-8,41, p <0,05), có hút thuốc lá (OR 1,96 95%CI 1,09-2,31, p <0,05) và có đột biến EGFR (OR 1,85 95%CI 1,17-4,01, p <0,05). Trong nghiên cứu Trần Thị Tươi (2023) báo cáo giới tính và độ tuổi không liên quan đến tỷ lệ dương tính PD-L1 tuy nhiên cũng có kết luận tương đồng về giai đoạn bệnh học I, II và III cho thấy tỷ lệ dương tính với PD-L1 tương ứng lần lượt là 0%, 56,3% và 71,2% [2]. Trong nghiên cứu của tác giả Trương Minh Tuấn (2022) đánh giá liên quan giữa khả năng dương tính PD-L1 và xuất hiện đột biến gen EGFR cho thấy nhóm có đột biến có tỷ lệ dương tính cao hơn (28,6% so với 18,2%), tuy nhiên mối liên quan không có ý nghĩa thống kê [1]. Hiện nay, đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi tiến triển dương tính với đột biến EGFR, EGFR-TKI được sử dụng như liệu pháp đầu tay. Sau đó, bệnh nhân sẽ được sinh thiết lại để xác định đột biến T790M, từ đó, xác định điều trị bằng

EGFR-TKI hoặc hóa trị liệu gây độc tế bào (+ anti-PD-1/PD-L1) như liệu pháp bậc hai. Gainor JF (2016) gần đây đã báo cáo khoảng 20% người bệnh UTPKTBN dương tính với đột biến EGFR có biểu hiện dấu ấn PD-L1 tăng lên ở các mẫu sau điều trị TKI so với các mẫu trước điều trị [3]. Do đó việc đánh giá các yếu tố liên quan với dấu ấn sinh học PD-L1 bước đầu xác định xây dựng mô hình tiên lượng mức độ nặng của bệnh, kết hợp với đánh giá đột biến EGFR đưa ra phác đồ điều trị phù hợp cho người bệnh UTPKTBN.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ người bệnh UTPKTBN dương tính PD-L1 tương đối cao, với các yếu tố liên quan đến khả năng dương tính PD-L1 gồm giai đoạn bệnh theo TNM, giới tính nam, có hút thuốc lá và có đột biến gen EGFR.

VI. LỜI CẢM ƠN

Trân trọng cám ơn bệnh viện Chợ Rẫy và Khoa y Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện thuận lợi cho nhóm nghiên cứu thu thập dữ liệu, nghiên cứu và báo cáo kết quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trương Minh Tuấn và Nguyễn Thị Thu Hường**. Đặc điểm bộc lộ PD-L1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại bệnh viện Đại Học Y Hà Nội. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;518(2):45-251.
2. **Trần Thị Tươi và Tạ Văn Tờ**. Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ của pd-l1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K. Tạp chí Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế. 2023;85:20-30.
3. **Gainor JF, Shaw AT và Sequist LV**. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. Clinical Cancer Research. 2016;22(18):4585-4593.
4. **Globocal**. Lung Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. 2020;http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
5. **Lantuejoul S, Sound-Tsao M và Cooper WA**. Pd-L1 testing for lung cancer in 2019 Perspective from the IASLC Pathology Committee. J Thorac Oncol. 2019;02(9):121-130.
6. **Planchard D, Popat S và Kerr K**. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018;29(4):192-237.
7. **Zhang M, Li G và Wang Y**. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. Sci Rep. 2017;7(1):10255.
8. **Zhou C, Srivastava MK, Xu H, et al**. Comparison of SP263 and 22C3 immunohistochemistry PD-L1 assays for clinical efficacy of adjuvant atezolizumab in non-small cell lung cancer: results from the randomized phase III IMpower010 trial. J Immunother Cancer. 2023;11:e007047.8

XÁC ĐỊNH TRÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN EGFR TRÊN BỆNH PHẨM PHẪU THUẬT BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ NĂM 2022 – 2023 TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thị Tươi[1], Lê Thị Thu Thủy[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng đột biến gen EGFR trên bệnh phẩm phẫu thuật bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K năm 2022 – 2023 và tìm mối liên quan của đột biến với tuổi, giới, giai đoạn bệnh và típ mô bệnh học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, được thực hiện trên 238 bệnh nhân phẫu thuật và được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện K. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến gen EGFR giai đoạn sớm chiếm 49,2% các trường hợp. Trong đó, phát hiện 1 đột biến (88,9%) hay gặp hơn 2 đột biến phối hợp. Đối với trường hợp đơn đột biến, vị trí Del exon 19 và đột biến L858R exon 21 chiếm phần lớn với tỷ lệ lần lượt 50,0% và 39,4%. Đột biến gen EGFR ở bệnh nhân nữ cao hơn nam. Các típ mô bệnh học như lót vách, nang, nhú, vi nhú cao hơn các típ đặc và típ biến thể. Tỷ lệ đột biến gen EGFR không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, giai đoạn, típ mô học của UTPKTBN . **Kết luận:** Đột biến gen EGFR trong UTPKTBN trên bệnh phẩm phẫu thuật chiếm tỷ lệ cao, trong đó hay gặp nhất là đột biến ở Del exon 19 và đột biến L858R exon 21. Tỷ lệ đột biến có liên quan đến giới.

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

[2]*Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Tươi

ĐT: 0988089283

Email: tuoitranthi84@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/09 và 28/09/2024

Ngày duyệt bài:15/10/2024

Từ khóa: UTPKTBN, EGFR, bệnh phẩm phẫu thuật, Del exon 19, L858R exon 21

SUMMARY

DETERMINING THE STATUS OF EGFR GENE MUTATION IN SURGICAL SPECIMENS OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN 2022 – 2023 AT K HOSPITAL

Objective: Determining the status of EGFR gene mutations in surgical specimens of non-small cell lung cancer patients at K Hospital in 2022 - 2023 and find the relationship of mutations with age, gender, stage and histopathological type. **Methods:** Cross-sectional descriptive study, conducted on 238 patients who had surgery and were diagnosed with non-small cell lung cancer at K hospital. **Results:** The rate of early-stage EGFR gene mutations accounts for 49.2% of cases. Among them, 1 mutation (88.9%) was detected, more often than 2 combined mutations. For single mutation cases, Del exon 19 position and L858R exon 21 mutation account for the majority with 50.0% and 39.4% respectively. EGFR gene mutations are higher in female patients than in males. Histopathological types such as lepidic, cystic, papillary, and papillary are higher than solid and variant types. The rate of EGFR gene mutations does not differ between age groups, stages, and histological types of NSCLC. **Conclusions:** EGFR gene mutations in NSCLC on surgical specimens account for a high rate, of which the most common are mutations in Del exon 19 and

L858R exon 21 mutations. The rate of genetic mutations is related to gender.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR, surgical specimens, Del exon 19, L858R exon 21

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 80% đến 85% các trường hợp (TH) ung thư phổi. Gần 30% bệnh nhân (BN) UTPKTBN đến khám khi bệnh còn trong giai đoạn sớm và có thể phẫu thuật được. Đột biến gen thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) là một đột biến quan trọng của bệnh UTPKTBN. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra lợi ích lâm sàng của liệu pháp nhắm trúng đích EGFR TKI dành cho nhóm BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR, giúp cải thiện đáng kể hiệu quả điều trị và kéo dài thời gian sống thêm. Tầm soát tìm đột biến gen EGFR đã được chứng minh có ý nghĩa lâm sàng ở tất cả BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa, vai trò của các liệu pháp nhắm trúng đích đang được làm rõ trong bối cảnh hiện nay đối với những BN ở giai đoạn sớm (giai đoạn IA – IIIA), phẫu thuật được (bao gồm giai đoạn sớm và một số TH giai đoạn IIIB). Thuốc TKI thế hệ 3 đã được chấp thuận điều trị cho BN UTPKTBN có đột biến EGFR sau phẫu thuật. Trước đây, các xét nghiệm EGFR được thực hiện chủ yếu trên bệnh phẩm sinh thiết cho các BN giai đoạn muộn (giai đoạn IIIB- IVB) để điều trị đích, tuy nhiên, trên các bệnh phẩm mổ chưa được quan tâm nhiều. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: ***Xác định tình trạng đột biến gen EGFR trên bệnh phẩm phẫu thuật bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ năm 2022-2023 tại Bệnh viện K.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

238 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IA-IIIB , được làm xét nghiệm bằng phương pháp Real - time PCR trên mẫu mô phẫu thuật tại Trung Tâm Giải phẫu bệnh & Sinh học phân tử, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN UTPKTBN, giai đoạn IA-IIIB, đã phẫu thuật, có sẵn mẫu mô FFPE để xét nghiệm đột biến gen EGFR và đầy đủ hồ sơ bệnh án tại cơ sở nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho 1 tỷ lệ:

$$\frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

Z: giá trị giới hạn tin cậy (α =5% = 0,05), và $Z_{1-\alpha/2}$=1,96.

p: tỷ lệ BN có đột biến EGFR trên bệnh phẩm phẫu thuật, p theo các nghiên cứu từ 0,3-0,6.

d: sai lệch chấp nhận được: d = 0,6/2.

Từ công thức trên chúng tôi dự kiến số lượng cần thiết là 200 bệnh nhân.

Thu thập được 238 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn nghiên cứu.

Biến số và chỉ số nghiên cứu:

Tỷ lệ % theo tuổi, giới, giai đoạn, típ mô học, đột biến EGFR

Tỷ lệ đột biến EGFR trong các nhóm tuổi, nhóm giới tính, giai đoạn, típ mô bệnh học.

Quy trình nghiên cứu:

Trên mẫu mô bệnh phẩm phẫu thuật được đánh giá típ mô bệnh học theo phân loại WHO 2015, đánh giá giai đoạn theo Hiệp Hội Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) phiên bản lần thứ 8.

Đánh giá số lượng tế bào u và khoanh vùng tế bào u có chất lượng (Tỉ lệ u/mô lành 30 – 50% và tổng số tế bào u đạt 200 – 400 trở lên trên lát cắt thì cho BN làm xét nghiệm Real – time PCR). Xét nghiệm đột biến EGFR (tách chiết AND, đo nồng độ DNA, PCR). XN đột biến gen EGFR bằng phương phương pháp Real - time PCR trên máy Real – time PCR Rotor-Gene®Q 5plex HRM® của Qiagen hoặc hệ thống Cobas 480 của Roche.

Phân tích đột biến:

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.

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.

Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0, áp dụng các thuật toán T-student, Chi-Square, phân tích đa biến.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông Hội đồng nghiệm thu bệnh viện K, số 2721/QĐ-BVK ngày 25/12/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học, tình trạng đột biến gen EGFR

Trong tổng số 238 ca UTPKTBN, chúng tôi thấy: tuổi mắc bệnh cao nhất là 77, thấp nhất là 31. Tuổi trung bình mắc là 60,61±8,69. Nam giới mắc UTPKTBN chiếm ưu thế với tỷ lệ mắc giữa nam: nữ là 1,7:1,0. Phần lớn các BN phát hiện UTPKTBN ở giai đoạn sớm, trong đó giai đoạn I chiếm 51,7% giai đoạn II là 68 TH chiếm 28,6% và giai đoạn III có 47 TH chiếm 19,7%.

Trong 238 BN UTPKTBN nghiên cứu có 235 TH ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) chiếm tỷ lệ cao nhất với 98,8%

UTBM tuyến dưới típ nang chiếm tỷ lệ cao nhất 29,4% với 69/235 ca. Đứng thứ 2 là UTBM tuyến típ đặc với 60/235 ca chiếm tỷ lệ 25,5%. Đứng thứ tiếp là UTBMT típ nhú, típ vi nhú, típ biến thể (tất cả các TH trong nghiên cứu là biến thể nhầy) 22,6%; 10,6%; 10,2%. Dưới típ chiếm tỷ lệ thấp nhất là dưới típ lót vách 1,7%.

Trong 238 BN nghiên cứu phát hiện thấy có 49,2% trường hợp có đột biến EGFR và 50,8% TH không mang đột biến.

Trong 104 BN phát hiện có đột biến đơn gen, đột biến mất đoạn ở exon 19 chiếm tỷ lệ cao nhất 50,0%, đột biến thay thế G719X ở exon 18 và đột biến thay thế L861Q chiếm tỷ lệ thấp 3,8%, Thấp nhất là đột biến điểm S768I ở exon 20 chiếm 1,0%.

Các TH có 2 đột biến thì hay gặp phối hợp đột biến exon 19 và 20; đột biến exon 20 và 21 chiếm tỷ lệ đều là 38,5% **.**

Bảng 1: Tỷ lệ % típ mô bệnh học của UTPKTBN

Số lượng / Các thứ típ	N	Tỷ lệ %
UTBM tuyến	235	98,8
UTBM tuyến vảy	2	0,8
UTBM biểu bì nhầy	1	0,4
Tổng	**238**	**100,0**

Bảng 2: Bảng tỷ lệ % típ mô bệnh học của UTBM tuyến

Số lượng / Các thứ típ UTBMT	N	Tỷ lệ %
UTBMT dưới típ lót vách	4	1,7
UTBMT dưới típ nang	69	29,4
UTBMT dưới típ nhú	53	22,6
UTBMT dưới típ vi nhú	25	10,6
UTBMT dưới típ đặc	60	25,5
UTBMT dưới típ biến thể (UTBM tuyến nhầy)	24	10,2
Tổng	**235**	**100,0**

Bảng 3: Tỷ lệ % đột biến gen EGFR

Phương pháp chẩn đoán		Số lượng	Tỷ lệ %
Có đột biến	1 đột biến	104	49,2
	2 đột biến	13	
Không đột biến		121	50,8
Tổng		**238**	**100,0**

Bảng 4: Các dạng đột biến gen EGFR với các TH 1 đột biến

Vị trí exon	Dạng đột biến	Số BN	%
Đột biến exon 18	G719X	4	3,8
Đột biến exon 19	Del	52	50,0
Đột biến exon 20	S768I	1	1,0
	InS	2	1,9
Đột biến exon 21	L858R	41	39,4
	L861Q	4	3,8
Tổng		**104**	**100,0**

Bảng 5: Các dạng đột biến gen EGFR với các trường hợp có 2 đột biến

Vị trí exon	Dạng đột biến gen EGFR	Số BN	%
Exon 18 và 20	G719X và S768I	2	23,0
	G719X và L861Q	1	
Exon 19 và 20	Del và T790M	1	38,5
	Del và INS	4	
Exon 20 và 21	T790M và L858R	2	38,5
	InS và L858R	3	
Tổng		**13**	**100,0**

3.2. Mối liên quan của đột biến EGFR với một số yếu tố

Tỷ lệ đột biến gen có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính với p <0,0001 (Chi-square Test). Nữ giới mang đột biến gen EGFR cao hơn so với nam giới với tỷ lệ tương ứng là 75% ở nữ và 34% ở nam. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi (p=0,053; Fisher's Exact Test) và giai đoạn bệnh đối với tỷ lệ đột biến gen EGFR (p=0,255; Chi-square Test).

Bảng 6: Tỷ lệ đột biến gen EGFR theo nhóm tuổi, giới, giai đoạn bệnh

Đặc điểm \ Đột biến		Không có đột biến EGFR		Có đột biến EGFR		Tổng số		P
		N	%	N	%	N	%	
Nhóm tuổi	31 – 40	5	71,4	2	28,6	7	100,0	0,053
	41 – 50	8	34,8	15	65,2	23	100,0	
	51 – 60	46	60,5	30	39,5	76	100,0	
	61 – 70	54	50,0	54	50,0	108	100,0	
	≥ 71	8	33,3	16	66,7	24	100,0	
Giới	Nam	99	66,0	51	34,0	150	100,0	<0,0001
	Nữ	22	25,0	66	75,0	88	100,0	
Giai đoạn	Giai đoạn I	57	46,3	66	53,7	123	100,0	0,255
	Giai đoạn II	40	58,8	28	41,2	68	100,0	
	Giai đoạn III	24	51,1	23	48,9	47	100,0	

Bảng 7: Tỷ lệ đột biến gen EGFR theo dưới típ UTBMT

Típ MBH \ Kết quả	EGFR (-)		EGFR (+)		Tổng		P
	n	%	N	%	n	%	
UTBMT lót vách	1	25,0	3	75,0	4	100,0	0,001
UTBMT nang	32	46,4	39	56,5	69	100,0	
UTBMT nhú	20	37,7	33	62,3	53	100,0	
UTBMT vi nhú	9	36,0	16	64,0	25	100,0	
UTBMT đặc	44	73,3	16	26,7	60	100,0	
UTBMT biến thể	13	54,2	11	45,8	24	100,0	
Tổng	**119**	**50,6**	**116**	**49,4**	**235**	**100,0**	

Tỷ lệ đột biến gen EGFR dương tính có sự khác biệt giữa các dưới típ mô học. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05; Fisher's Exact Test).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học, tình trạng đột biến gen EGFR

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học

Với 238 TH UTPKTBN được nghiên cứu, chúng tôi thấy: tuổi mắc bệnh cao nhất là 77, thấp nhất là 31. Tuổi trung bình mắc là 60,61±8,69. BN 63 tuổi có tần xuất xuất hiện cao nhất trong nghiên cứu. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam: nữ là 1,7:1,0. So sánh với một số tác giả khác, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhiều điểm tương đồng, nhóm tuổi từ 61-70 là nhóm tuổi hay gặp nhất và tỷ lệ mắc ở nam giới cao hơn nữ giới. Nghiên cứu của Kim YT, Seong YW, Jung YJ chỉ ra rằng tỷ lệ nam:nữ mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ là 1,5;1,0 [1].

Về đặc điểm giai đoạn bệnh, kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Lv C, An C, Feng Q, với tỷ lệ BN đang ở giai đoạn I và giai đoạn II-IIA lần lượt là 49% và 51% [2]. Đa số BN được chẩn đoán ở giai đoạn sớm một phần do chẩn đoán hình ảnh ngày càng phát triển, vậy nên chụp chiếu X quang hay CT giúp phát hiện sớm tổn thương ở phổi, kể cả những khối u có kích thước rất nhỏ ở giai đoạn sớm. Khám sàng lọc định kỳ và các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán ngày càng được nâng cao cũng là lý do khiến nhiều loại ung thư ngày nay được phát hiện ở giai đoạn rất sớm.

Về đặc điểm các típ mô bệnh học, trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến chiếm đa số với 235 TH lên đến 98,8%. UTBM tuyến dưới típ nang chiếm tỷ lệ cao nhất với 29,4%. Đứng thứ hai là UTBM tuyến típ đặc chiếm 25,5%; thứ tiếp là UTBMT típ nhú, típ vi nhú và típ biến thể với tỷ lệ lần lượt là 22,6%; 10,6%; 10,2%. Dưới típ chiếm tỷ lệ thấp nhất là lót vách chỉ chiếm 1,7%. Nghiên cứu của tác giả Kim YT, Seong YW, Jung YJ cho thấy với 863 BN, ung thư biểu mô tuyến có 636 TH chiếm 73,7%; 227 TH UTBM vảy chiếm 22,3% [1]. Nghiên cứu của Lai Y, Zhang Z, Li J gặp các típ của UTPKTBN đa dạng hơn và nghiên cứu đột biến EGFR trên 697 BN ở Trung Quốc thu được kết quả UTBM tuyến chiếm 42,1%, UTBM vảy chiếm 40,1%, UTBM tuyến vảy chiếm 12,4%, UTBM tế bào lớn chiếm 1,6%, UTBM dạng tế bào thoi chiếm 2,6%, UTBM dạng biểu bì nhầy chỉ 1,2% [3]. Như vậy trong tất cả các nghiên cứu, tỷ lệ UTBM tuyến đều chiếm tỷ lệ cao nhất. Tuy nhiên tỷ lệ các típ hiếm gặp cũng khác nhau cũng khác nhau giữa các nghiên cứu, có thể do cỡ mẫu có sự chênh lệch. Nếu cỡ mẫu càng lớn thì càng gặp nhiều hơn các típ mô học, đặc biệt là các típ hiếm.

Tình trạng đột biến gen EGFR (tỷ lệ đột biến gen EGFR và số lượng đột biến)

Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu về các đột biến gen ở BN UTPKTBN. Tác giả D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N nghiên cứu diễn biến lâm sàng khác biệt trên 1118 BN UTPKTBN, xác định 222 BN có đột biến EGFR (20%) và 227 BN có đột biến KRAS (27%) [4]. Các bệnh nhân có đột biến EGFR có nguy cơ tử vong thấp hơn nhóm BN không có đột biến EGFR. Còn theo tác giả Kim YT, Seong YW, Jung YJ kết luận rằng sự hiện diện của đột biến EGFR không phải là yếu tố tiên lượng cho kết quả lâu dài sau phẫu thuật. Nghiên cứu này cũng phát hiện tỷ lệ đột biến EGFR là 41% [1]. Theo Lai Y, Zhang Z, Li J, bệnh nhân có đột biến EGFR chiếm

33,7% [3]. Trong đó tỷ lệ đột biến mất đoạn Del ở exon 19 là 43,4%, đột biến điểm L858R, L861Q ở exon 21 là 48,1% và 1,7%, đột biến điểm G719X (bao gồm G719C, G719S, G719A) là 6,8%. Đột biến điểm T790M ở exon 20 được phát hiện trong 3 TH UTBM vảy và 3 TH UTBMT. Đột biến chèn đoạn Insertion ở exon 20 được phát hiện trong 2 TH BN UTBMT. Kết quả nghiên cứu của các tác giả này đã chỉ đột biến Del-exon 19 và L858R là 2 nhóm đột biến hay gặp nhất.[3] Kết luận rút ra cho thấy đột biến EGFR nên được xét nghiệm sau phẫu thuật ở BN Trung Quốc như một xét nghiệm thường quy. Theo tác giả Lv C, An C, Feng Q với 257 BN trong nghiên cứu có 138 ca có đột biến EGFR chiếm tỷ lệ 54%. Các TH có 1 đột biến exon 18 chiếm 3,0%, đột biến exon 19 chiếm 43,9%, đột biến exon 21 chiếm 53,0%, không có một 1 đột biến ở exon 20. Với các TH có 2 đột biến: đột biến exon 18 và 21 chiếm 50%, exon 19 và 21 chiếm 16,7%; exon 20 và 21 chiếm 33,3% [2]. Theo nghiên cứu của Yotsukura M, Yasuda H, Shigenobu T cho thấy tỷ lệ đột biến EGFR là 43,3%, trong đó đột biến ở exon 19 bị xóa (Del-19) và 90 (56,3%) là exon 21 điểm đột biến L858R [5].

Như vậy, các nghiên cứu ở trên chỉ ra tỷ lệ đột biến EGFR giai đoạn sớm chiếm từ 20% cho đến 54%. Nghiên cứu của chúng tôi là 49,2%, cũng nằm trong khoảng của đa phần các nghiên cứu và thuộc tỷ lệ đột biến ở mức cao. Đồng thời tỷ lệ đột biến của chúng tôi cũng hay gặp chủ yếu ở các exon 19 và 21 với 2 loại đột biến mất đoạn Del ở exon 19 và đột biến điểm ở exon 21. Cũng tương tự như các nghiên cứu khác chúng tôi cũng gặp một số TH có 2 đột biến ở 2 exon khác nhau phối hợp.

4.2. Mối liên quan của đột biến gen EGFR với một số yếu tố

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến EGFR không liên quan đến nhóm tuổi, giai đoạn và các típ của UTPKTBN (p >0,05) tuy nhiên có mối liên quan với giới tính (tỷ lệ đột biến ở giới nữ cao hơn nam p <0,0001), có liên quan đến các dưới típ mô bệnh học của UTBMT (hay gặp đột biến ở dưới típ như típ lót vách, típ nang, típ nhú, vi nhú, và ít gặp hơn ở típ đặc, típ biến thể p <0,05). Nghiên cứu của Lv C, An C, Feng Q cũng cho thấy 94 TH nữ có đột biến EGFR trong tổng số 149 ca bệnh là nữ, 44 trường hợp là nam có đột biến EGFR trong tổng số 108 ca bệnh là nam, tỷ lệ đột biến ở nữ cao hơn nam và khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,001 [2]. Theo tác giả Kim YT, Seong YW, Jung YJ, đột biến EGFR được phát hiện ở 354 BN và nó thường được quan sát thấy trong UTBM tuyến ở những phụ nữ trẻ, giai đoạn sớm. Trong phân tích đơn biến, giai đoạn sớm đối với nữ giới trẻ tuổi, mô hình UTBM phế quản phế nang và sự hiện diện của đột biến EGFR cho thấy khả năng sống sót lâu dài tốt hơn. Tuy nhiên, trong phân tích đa biến, tuổi tác và giai đoạn bệnh lý vẫn là những yếu tố tiên lượng quan trọng, trong khi đột biến EGFR thì không [1]. Đối với tái phát, giai đoạn bệnh lý là yếu tố tiên lượng độc lập duy nhất. Tuy nhiên, khi sử dụng EGFR TKI ở những BN bị đột biến EGFR, thời gian sống sót sẽ dài hơn so với những người được điều trị bằng hóa trị liệu thông thường. Nghiên cứu của Lai Y, Zhang Z, Li J cho thấy đột biến EGFR nhạy cảm với TKI thường được tìm

thấy nhiều hơn ở BN nữ (p <0,001) và UTBM tuyến (p <0,001) [3].

V. KẾT LUẬN

UTPKTBN là khối u ác tính với tỷ lệ có đột biến gen cao. Trong các típ mô bệnh học của UTPKTBN thì UTBM tuyến chiếm phần lớn với 98,8%. Tỷ lệ đột biến gen EGFR giai đoạn sớm chiếm 49,2%. Trong các TH xảy ra 1 đột biến, hay gặp đột biến Del exon 19 (50,0%) và L858R exon 21 (39,4%), một số ít TH có 2 đột biến phối hợp. Đột biến gen EGFR ở giới nữ cao hơn giới nam (khác biệt có ý nghĩa với p <0,0001). Tỷ lệ đột biến ở các típ như lót vách, nang, nhú, vi nhú cao hơn các típ đặc và típ biến thể (p <0,05). Tuy nhiên, tỷ lệ đột biến gen EGFR không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, giai đoạn, típ mô học của UTPKTBN (p >0,05).

VI. KHUYẾN NGHỊ

Tỷ lệ đột biến EGFR giai đoạn phẫu thuật khá cao. Nên xét nghiệm thường quy EGFR cho BN UTPKTBN trên mẫu bệnh phẩm phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kim YT, Seong YW, Jung YJ, et al**. The presence of mutations in epidermal growth factor receptor gene is not a prognostic factor for long-term outcome after surgical resection of non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2013;8(2):171-178.
2. **Lv C, An C, Feng Q, et al**. A Retrospective Study of Stage I to IIIa Lung Adenocarcinoma After Resection: What Is the Optimal Adjuvant Modality for Patients With an EGFR Mutation? Clin Lung Cancer. 2015;16(6):e173-e181.
3. **Lai Y, Zhang Z, Li J, et al**. EGFR mutations in surgically resected fresh specimens from 697 consecutive Chinese patients with non-small cell lung cancer and their relationships with clinical features. Int J Mol Sci. 2013;14(12):24549-24559.
4. **Riely GJ, D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, et al**. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2012;7(12):1815-1822.
5. **Yotsukura M, Yasuda H, Shigenobu T, et al**. Clinical and pathological characteristics of EGFR mutation in operable early-stage lung adenocarcinoma. Lung Cancer Amst Neth. 2017;109:45-51.

CHẨN ĐOÁN ĐỘT BIẾN EGFR TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ VỚI CÁC MẪU BỆNH PHẨM DỊCH KHOANG CƠ THỂ KHÔNG CÓ TẾ BÀO ÁC TÍNH

Nguyễn Sơn Lam[1], Trần Trang Thủy[1], Nguyễn Ngọc Vũ[1], Trần Tú Ni[1], Nguyễn Thị Mỹ Tuyền[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dựa vào tính chất các mẫu dịch khoang cơ thể có hiện diện các mảnh DNA lơ lửng giúp thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR. Từ nguyên lý này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau: (a) Khảo sát tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trong các mẫu bệnh phẩm mô học đúc khối paraffin. (b) Khảo sát tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trong các mẫu dịch khoang cơ thể. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Mô tả loạt ca lâm sàng, tiến cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Các trường hợp UTPKTBN được chẩn đoán đột biến EGFR bằng các Test EGFR Version 1 và EGFR Version 2. **Kết quả**: Có 117 ca bệnh trong nghiên cứu: Kết quả chẩn đoán đột biến gen EGFR trên mẫu mô học đúc khối paraffin: (+) 49 ca # 41,88%, đa số vẫn là hai loại đột biến Exon 19 Deletion và Exon 21 L858R (53% và 23%) nhạy với các thuốc ức chế tyrosin kinase nhóm I và II. Kết quả chẩn đoán đột biến EGFR trên các mẫu dịch khoang cơ thể với đa số mẫu dịch khoang cơ thể thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR là dịch màng phổi (91 ca tương đương 77,77%). Tỉ lệ phát hiện đột biến trong mẫu dịch màng phổi và dịch não tủy cao nhất (29,67% và 83,33%). So sánh tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trên mẫu dịch khoang cơ thể (35 /117 ca tương đương 29,91%) với tỉ lệ phát hiện trên mẫu mô học thấp hơn có ý nghĩa thống kê (29,91% so với 41,88%, giá trị p = 0,0125). **Kết luận**: Khảo sát chẩn đoán đột biến EGFR trong dịch các khoang cơ thể cho thấy đây là một bước ứng dụng mới giúp chẩn đoán đột biến EGFR ở các trường hợp khó lấy được mẫu bệnh phẩm mô học, đặc biệt trong các ca bệnh UTPKTBN tiến triển di căn. Cần nâng cao kỹ thuật thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR trong mẫu dịch khoang cơ thể.

Từ khóa: mẫu mô học đúc khối paraffin, dịch các khoang cơ thể, DNA tự do, DNA trong tế bào

SUMMARY

DIAGNOSIS OF EGFR MUTATIONS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH BODY CAVITY FLUID SAMPLES THERE ARE NO MALIGNANT CELLS

Objectives: Based on the nature of the body fluid samples, there are the presence of suspended DNA fragments that help to make an EGFR mutation diagnosis. From this principle, we conduct research with the following objectives: (a) Survey the detection rate of EGFR mutations in histological samples in paraffin blocks. (b) Survey the detection rate of EGFR mutations in body cavity fluid samples. **Methods**: Description of clinical case series, prospective, cross-sectional statistics. NSCLC cases were diagnosed with EGFR mutations using EGFR Test Version 1 and EGFR Version 2. **Results**: There were 117 cases in the study: Results of diagnosing EGFR gene

[1]*Khoa Giải Phẫu Bệnh, BV. Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam
ĐT: 0913148308
Email: drnsl1963@gmail.com
Ngày nhận bài: 18/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 24/09 và 28/09/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

mutations on paraffine block histological samples: (+) 49 cases # 41.88%, the majority were still two types of mutations: Exon 19 Deletion and Exon 21 L858R (53% and 23%) were sensitive to class I and II tyrosine kinase inhibitors. Results of EGFR mutation diagnosis on body cavity fluid samples with the majority of body cavity fluid samples diagnosed with EGFR mutation being pleural fluid (91 cases, equivalent to 77.77%). The mutation detection rate in pleural fluid and cerebrospinal fluid samples was highest (29.67% and 83.33%). Compare the detection rate of EGFR mutations on body cavity fluid samples (35/117 cases, equivalent to 29.91%) with the statistically significantly lower detection rate on histological samples (29.91% compared to 41.88%, p value = 0.0125). **Conclusions**: Surveying the diagnosis of EGFR mutations in body cavity fluids, showing that this is a new application to help diagnose EGFR mutations in cases where it is difficult to obtain histological specimens, especially in advanced NSCLC. It is necessary to improve techniques for diagnosing EGFR mutations in body cavity fluid samples.

Keywords: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue (FFPET), body cavity fluids, cell free DNA, cellular DNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ năm 2010 đến nay, Khoa Giải Phẫu Bệnh, bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (BVPNT) đã thực hiện được kỹ thuật chẩn đoán đột biến EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) bằng hệ thống cobas z 480 của Roche Ventana. Hằng năm, khoa thực hiện trên 1000 ca chẩn đoán đột biến EGFR với đủ các loại bệnh phẩm của phổi: mẫu mô học đúc khối paraffin (bệnh phẩm phẫu thuật, bệnh phẩm sinh thiết: sinh thiết qua soi phế quản, sinh thiết phổi dưới hướng dẫn chụp cắt lớp điện toán, sinh thiết màng phổi…); mẫu tế bào học (dịch phế quản, dịch rửa phế quản-phế nang, dịch màng phổi, dịch chọc hút tế bào học bằng kim nhỏ, đàm…) và mẫu huyết tương (sinh thiết lỏng: Liquid Biopsy) [4,7,8]. Tuy nhiên, đối với mẫu dịch các khoang cơ thể (Body Fluid: dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy) đôi khi số lượng tế bào ác tính quá ít tế bào (Khoảng vài tế bào trên một phiến kính, thường nhỏ hơn 100 tế bào) hay không có tế bào ác tính. Điều này đưa đến tình huống không tách chiết được đủ lượng DNA để chạy phản ứng RealTime PCR (Hệ thống sẽ báo lỗi "Invalid") [1,2].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã sử dụng mẫu dịch khoang cơ thể không có tế bào ác tính nhưng có các mảnh DNA lơ lửng trong các mẫu dịch để tách chiết và thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR. Từ nguyên lý này, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trong các mẫu bệnh phẩm mô học đúc khối paraffin.

2. Khảo sát tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trong các mẫu dịch khoang cơ thể.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp UTPKTBN có chẩn đoán đột biến EGFR bằng mẫu bệnh phẩm đúc khối paraffin và có mẫu bệnh phẩm dịch các khoang cơ thể (dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy) trong một năm (01/06/2019 - 31/05/2020).

Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các bệnh nhân ung thư phổi loại ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến triển di căn có các tiêu chí sau: Có sinh thiết được mẫu bệnh phẩm mô học để làm chẩn đoán đột biến gen EGFR, có thể là tại u nguyên phát (sinh thiết qua soi phế quản, sinh thiết qua hướng dẫn siêu âm, phẫu thuật phổi hở, VATs…) hay

tại nơi di căn (sinh thiết màng phổi, sinh thiết hạch, sinh thiết tổn thương di căn thành ngực…). Các mô này đã có làm hóa mô miễn dịch để xác định ung thư nguyên phát ở phổi. và có tổn thương gây tràn dịch ở các khoang cơ thể (dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy: với các loại dịch khoang cơ thể không có tế bào ác tính).

Tiêu chuẩn loại trừ: Tất cả các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển di căn có một trong các tiêu chí sau: Các ca bệnh không sinh thiết được mẫu bệnh phẩm mô học để làm chẩn đoán đột biến gen EGFR, có thể là tại u nguyên phát (sinh thiết qua soi phế quản, sinh thiết qua hướng dẫn siêu âm, phẫu thuật phổi hở, phẫu thuật nội soi lồng ngực hỗ trợ video (VATS) hay tại nơi di căn (sinh thiết màng phổi, sinh thiết hạch, sinh thiết tổn thương di căn thành ngực…) hoặc không có tổn thương gây tràn dịch ở các khoang cơ thể (dịch màng phổi, dịch màng tim, dịch màng bụng, dịch não tủy).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca lâm sàng, tiến cứu, thống kê mô tả cắt ngang. Chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu bệnh phẩm mô học đúc khối paraffin: dùng kỹ thuật RealTime PCR trên hệ thống cobas z 480 Roche Ventana với Test Kit Version 1 [5, 6]. Chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu dịch các khoang cơ thể: dùng kỹ thuật RealTime PCR trên hệ thống cobas z 480 Roche Ventana với Test Kit Version 2. Dựa trên nguyên lý các DNA tự do sẽ lơ lửng trong các mẫu dịch khoang cơ thể. Từ những mảnh DNA tự do này sẽ được thu nhặt lại để chạy phản ứng RealTime PCR chẩn đoán đột biến EGFR. Mẫu dịch sẽ được lấy khoảng 10 ml, quay ly tâm để loại bỏ hết tế bào và lấy lại 5ml dịch trong để tách chiết DNA. Trên mẫu dịch trong này sẽ thực hiện qui trình chẩn đoán giống như thực hiện với mẫu huyết tương [1,3,4,6-8]. Với cách lấy mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu: 117 ca trong một năm 2020 (Từ ngày 01/06/2019 đến ngày 31/05/2020).

Phân tích số liệu: Do số liệu thu thập đơn giản: số lượng và tỉ lệ phần trăm các ca có đột biến EGFR trong mẫu bệnh phẩm mô học và dịch khoang cơ thể; so sánh các số liệu thu nhận này với các nghiên cứu khác. Chúng tôi lựa chọn phần mềm thống kê Excel phiên bản 2013.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Sở Y Tế Thành phố Hố Chí, số 1956/QĐ-SYT ngày 01/04/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các số liệu chung

Tổng số ca thu nhận vào nghiên cứu: 117 ca trong một năm 2020 (Từ ngày 01/06/2019 đến ngày 31/05/2020). Phân phối giới tính, tổng số nam giới 47 ca chiếm tỉ lệ 40,17%, tổng số nữ giới 70 ca chiếm tỉ lệ 59,83% (Tỉ lệ nam giới/nữ giới khoảng 2/3). Độ tuổi trung bình các ca nghiên cứu 59,8 ± 8,43 tuổi (Độ tuổi này cũng tương đương với các thống kê về UTPKTN khác: tuổi trung bình khoảng 60 tuổi).

Bảng 1: Phân phối các loại mô học UTPKTBN trong nghiên cứu

Loại mô học	Số ca	Tỉ lệ phần trăm
Carcinôm tuyến	107	91,45
Carcinôm tế bào gai	2	1,71
Carcinôm tế bào lớn	5	4,27
Carcinôm không xếp loại NOS	3	2,57

Các kết quả trong bảng 1, cho thấy loại mô học đa số vẫn là carcinôm tuyến (91,45%). Điều này cũng phù hợp với các y văn đã mô tả bệnh cảnh lâm sàng UTPKTBN do loại carcinôm tuyến dễ di căn tới màng phổi, màng tim, màng bụng, di căn não, di căn gan…

3.2. Chẩn đoán đột biến gen EGFR trên mẫu bệnh phẩm mô học

Các loại bệnh phẩm dùng trong chẩn đoán:

Bảng 2: Phân phối các loại bệnh phẩm mô học chẩn đoán đột biến EGFR

Loại bệnh phẩm mô học	Số ca	Tỉ lệ phần trăm
Bệnh phẩm phẫu thuật phổi (phẫu thuật phổi hở và phẫu thuật nội soi)	5	4,27
Bệnh phẩm sinh thiết dưới hướng dẫn CT-Scan	39	33,33
Bệnh phẩm qua soi phế quản (sinh thiết u nội phế quản, sinh thiết xuyên phế quản)	48	41,03
Bệnh phẩm sinh thiết màng phổi (sinh thiết kim, sinh thiết qua nội soi màng phổi)	13	11,11
Bệnh phẩm sinh thiết các tổn thương di căn (hạch, mô mềm, mô cơ…)	12	10,26
Tổng cộng	117	100

Phân phối các loại bệnh phẩm vẫn đa số là các loại mô sinh thiết nhỏ, số ca có bệnh phẩm phẫu thuật ít (5 ca, tương đương 4,27%). Điều này cho thấy các ca bệnh đều là loại UTPKTBN giai đoạn trễ từ IIIB - IV, không còn khả năng phẫu thuật.

Kết quả chẩn đoán đột biến gen EGFR trên mẫu bệnh phẩm mô học:

Bảng 3: Phân phối các loại đột biến EGFR được chẩn đoán bằng mẫu bệnh phẩm mô học

Loại đột biến EGFR	Số ca	Tỉ lệ phần trăm
Exon 18 G719X	1	0,20
Exon 19 Deletion	26	53,06
Exon 20 Insertion	3	6,12
Exon 20 S768I	2	4,08
Exon 20 T790M	2	4,08
Exon 21 L858R	11	26,14
Exon 21 L861Q	1	0,20
Các loại đột biến kết hợp	3	6,12
Tổng cộng	49	100

Kết quả chẩn đoán các loại đột biến EGFR trên mẫu mô học: có 49 ca bệnh có biểu hiện đột biến EGFR trên 117 ca nghiên cứu (41,88%); đa số vẫn là hai loại đột biến nhạy cảm với các thuốc ức chế tyrosin kinase hóm I-II và III (Exon 19 Deletion và Exon 21 L858R) chiếm tỉ lệ 53,06% và 26,14%, tương tự như các thống kê ở các nghiên cứu khác.

3.3. Chẩn đoán đột biến EGFR với các mẫu dịch khoang cơ thể

Các loại dịch khoang cơ thể sử dụng để chẩn đoán: phân phối các loại bệnh phẩm dịch khoang cơ thể, cho thấy đa số là dịch màng phổi 91 ca chiếm tỉ lệ 77,77%, còn lại các loại khác chiếm tỉ lệ ít hơn: dịch màng tim 7,7% (9 ca), dịch màng bụng 9,4% (11 ca) và dịch

não tủy 5,13% (6 ca). Điều này cho thấy mô màng phổi là nơi các khối u UTPKTBN dễ di căn ra nhất.

Kết quả chẩn đoán đột biến EGFR trên mẫu dịch khoang cơ thể:

Bảng 4: Phân phối các loại đột biến EGFR chẩn đoán trên các mẫu dịch khoang cơ thể

Loại đột biến EGFR	Số ca	Tỉ lệ phần trăm
Exon 18 G719X	1	0,29
Exon 19 Deletion	19	53,06
Exon 20 Insertion	1	0,29
Exon 20 S768I	1	0,29
Exon 20 T790M	2	5,71
Exon 21 L858R	8	34,36
Exon 21 L861Q	1	0,29
Các loại đột biến kết hợp	2	5,71
Tổng cộng	35	100

Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trên các ca bệnh có dịch khoang cơ thể 29,92% (35 ca). Đa số vẫn là hai loại đột biến nhạy thuốc ức chế tyrosin kinase nhóm I-II và III (Exon 19 Deletion và Exon 21 L858R): 53,06% và 34,36%.

Tỉ lệ phát hiện được đột biến EGFR trên các mẫu dịch:

Bảng 5: Tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR tùy theo loại mẫu dịch khoang cơ thể

	Dịch màng phổi	Dịch màng tim	Dịch màng bụng	Dịch não tủy
Số ca & tỉ lệ % EGFR (+)	27/35 ca # 77,14%	2/35 ca # 5,71%	1/35 ca # 2,86%	5/35 ca # 14,29%
Tỉ lệ phát hiện	27/91 ca # 29,67%	2/9 ca # 22,22%	1/11 # 9,09%	5/6 ca # 83,33%

Bảng 6: So sánh kết quả các nghiên cứu khác trên thế giới

Nghiên cứu & Kỹ thuật thực hiện	Loại dịch	Kết quả	Trị số p
Kiyoaki N (7/2006) - ARMs	Dịch màng phổi	11%	0,00137 < 0,05
Junichi S (2006) - PNA-LNA PCR	Dịch màng phổi	47,54%	0,00159 < 0,05
Kimura H (2006) - ddPCR	Dịch màng phổi	25,58%	0,0683 > 0,05
Fiamma B (10/2012) - NGS	Các loại dịch khoang cơ thể	42%	0,0251 < 0,05
Fang W (2013) - EFIRM	Các loại dịch khoang cơ thể	14,2%	0,0264 < 0,05
Geoffrey R O (1/2014) - ddPCR	Các loại dịch khoang cơ thể	33,7%	0,059 > 0,05
Haihong Y (9/2014) - NGS	Dịch não tủy	43,33%	0,0059 < 0,05
Muyun P (2017) - NGS	Dịch màng phổi	58,5%	0,00248 < 0,05
Jiang R (2016) - NGS	Dịch não tủy	60%	0,00173 < 0,05
Ping Z (8/2019) - NGS	Các loại dịch khoang cơ thể	40%	0,0157 < 0,05
Nghiên cứu tại BVPNT (2019)-RT-PCR	Các loại dịch khoang cơ thể	29,92%	

ARMs: Amplification Refractory Mutation System, kỹ thuật khuyếch đại hệ thống gen;

PNA-LNA PCR: The peptide nucleic acid (PNA)-locked nucleic acid (LNA) polymerase

chain reaction (PCR) clamp, Kỹ thuật phát hiện chuỗi acid nucleic bằng gắn kết protein;

ddPCR: Droplet Digital PCR, kỹ thuật PCR kỹ thuật số dạng nhúng;

NGS: Next generation sequencing, giải trình tự gen thế hệ mới;

EFIRM: Electric Field Induced Release and Measurement, phương pháp đo và giải phóng điện trường trong dánh giá chuỗi PCR.

IV. BÀN LUẬN

Các kết quả ở Bảng 1 cho thấy, về giới tính tỉ lệ nam và nữ khoảng 2/3 cho thấy nữ giới chiếm đa số, có thể do nữ giới ít hút thuốc lá hơn nam giới và có biểu hiện mô học là carcinôm tuyến nên dễ có biểu hiện di căn ra các mô của khoang cơ thể [3,7]; về độ tuổi trung bình khoảng 60 tuổi (59,8 ± 8,43 tuổi) tương đương với nhiều thống kê tại Việt Nam và trên thế giới [1,3,6,7]. Phân phối các loại bệnh phẩm mô học chẩn đoán đột biến EGFR là các loại mô sinh thiết nhỏ đặc biệt là các mẫu mô qua soi phế quản (48 ca tương đương 41,03%) và sinh thiết phổi dưới hướng dẫn CT-Scan (39 ca tương đương 33,33%). Điều này cũng phù hợp với thực tế lâm sàng, đa số các ca bệnh trong nghiên cứu là UTPKTBN giai đoạn tiến triển (Bảng 2) [1,3,6]. Kết quả đột biến gen EGFR (+) 49 ca tương đương 41,88%, tương đương với các thống kê ở trong nước và thế giới, đặc biệt ở Châu Á, khoảng 40 - 45% [4,6]. Đa số vẫn là hai loại đột biến nhạy thuốc TKIs Exon 19 Deletion và Exon 21 L858R (53% và 23%) (Bảng 3) [1,3,4,6]. Trong số các loại mẫu dịch khoang cơ thể chẩn đoán đột biến EGFR đa số là dịch màng phổi (91 ca tương đương 77,77%). Điều này cũng phù hợp với thực tế lâm sàng, màng phổi là vị trí thường gặp các UTPKTBN di căn tới sớm nhất. Bảng 4 cũng cho thấy tỉ lệ phát hiện đột biến trong mẫu dịch màng phổi và dịch não tủy cao nhất (29,67% và 83,33%) với p = 0,00983 - 0,02756 < 0,05 [3,5-8], kế đến là dịch màng tim (22,22%) và dịch màng bụng (9,09%).

Độ tương đồng giữa chẩn đoán đột biến EGFR bằng mẫu mô đúc khối paraffin (49 ca bệnh có đột biến EGFR dương tính, tỉ lệ 41,88%) và bằng mẫu dịch các khoang cơ thể (35 ca bệnh có đột biến EGFR dương tính, tỉ lệ 29,92%) bằng phép kiểm T-Test và so sánh giá trị tương đương, nghiên cứu đã có được kết quả 71,42%. Tỉ lệ này khá cao và cũng tương đương với nhiều các nghiên cứu khác trên thế giới, với p = 0,08731 - 0,19352 > 0,05 [1,2,4,6,7]. So sánh tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR trên mẫu dịch khoang cơ thể (35/117 ca tương đương 29,91%) với tỉ lệ phát hiện trên mẫu mô học thấp hơn có ý nghĩa thống kê (29,91% so với 41,88% với p = 0,0125 < 0,05) (Bảng 3 và Bảng 4). So sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới ở Bảng 6, cho thấy đa số các nghiên cứu cho kết quả tỉ lệ phát hiện đột biến EGFR cao hơn so với nghiên cứu tại BVPNT. Điều này có thể lý giải, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện với kỹ thuật RealTime PCR có độ nhạy thấp hơn các kỹ thuật khác: ddPCR (PCR dạng vi giọt kỹ thuật số), NGS (Giải trình tự gen thế hệ mới), PNA-LNA PCR (Kỹ thuật phát hiện chuỗi acid nucleic bằng gắn kết protein: Peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection). Và có sự khác biệt của loại bệnh phẩm dịch các khoang cơ thể: có các nghiên cứu chỉ khảo sát trên dịch màng phổi hoặc chỉ khảo sát trên dịch não tủy [2,4-7].

V. KẾT LUẬN

Khảo sát chẩn đoán đột biến EGFR trong dịch các khoang cơ thể, đặc biệt trong các mẫu dịch có quá ít hoặc không có tế bào ác tính, kết

quả dương tính 29,92% cho thấy đây là một kết quả khích lệ và ủng hộ cho một ứng dụng mới giúp chẩn đoán đột biến EGFR ở các trường hợp khó lấy được mẫu bệnh phẩm mô học. Đặc biệt trong các ca bệnh UTPKTBN tiến triển di căn. Với tỉ lệ tương đồng với mẫu bệnh phẩm mô học 71,42%. Khả năng phát hiện đột biến EGFR cao nhất ở dịch màng phổi (29,67%) và dịch não tủy (83,33%). Cần nâng cao kỹ thuật thực hiện chẩn đoán đột biến EGFR trong mẫu dịch khoang cơ thể với các phương pháp có độ nhạy cao hơn như PCR kỹ thuật số, giải trình tự gen thế hệ mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Deepali J, Sinchita RC**. Molecular Pathology of Lung Cancer Cytology Specimens. Arch Pathology Laboratoey Medecine. 2018;142:1127-1133.
2. **Fang W, Chien CL, Szu CY, et al**. Electric Field Induced Release and Measurement (EFIRM) can detect EGFR mutations directly from body fluids of lung cancer patients. California University, Faculty of Medecine;pp.23-39. 2017.
3. **Fiamma B, Lara F, Maela DG, et al**. Effective Assessment of EGFR Mutation Status in Bronchoalveolar Lavage and Pleural Fluids by Next-Generation Sequencing. American Association for Cancer Research;pp.691-699. 2019.
4. **Jiyoul Y, Ok-Jun L, Seung-Myoung S, et al**. EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma-Associated Malignant Pleural Effusion and Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. Cancer Respiratory Treatment, 2018;50(3):908-916.
5. **Muyun P, Chen C, Alicia H, et al**. Non-blood circulating tumor DNA detection in cancer. Oncotarget. 2017;8(40):69162-69173.
6. **Ping Z, Xiaonan W, Min T, et al**. Detection of EGFR gene mutation status from pleural effusions and other body fluid specimens in patients with lung adenocarcinoma. Thoracic Cancer. 2019;12:1-11.
7. **Roshni AM, Ryali VSV, B-Shrikar R, et al**. Potential Utility of Liquid Biopsy as a Diagnostic and Prognostic Tool for the Assessment of Solid Tumors: Implications in the Precision Oncology. Journal of Clinical Medecine. 2019;8:362-373.
8. **Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A**. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(9):531-548.

U TUYẾN CẬN GIÁP ĐỒNG MẮC CARCINÔM TUYẾN GIÁP DẠNG NHÚ, U TÚI TUYẾN Ở GIÁP VÀ CARCINÔM TUYẾN ĐẠI TRÀNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Giang Mỹ Ngọc[1], Nguyễn Phúc Thục Uyên[1], Nguyễn Hồng Ngọc[1], Trần Hương Giang[1,2], Phạm Ngọc Trường Vinh[3], Hứa Thị Ngọc Hà[1,2]

TÓM TẮT

Sự kết hợp của u tuyến cận giáp (PA), carcinôm tuyến giáp dạng nhú (PTC) hoặc carcinôm tuyến đại tràng đã được báo cáo trong nhiều y văn[3]. Tuy nhiên, nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ về mối liên quan của chúng chưa rõ ràng. Ngoài ra, hiện nay chưa có báo cáo nào đồng mắc u tuyến cận giáp và u túi tuyến ở giáp (FA). Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 57 tuổi với u tuyến cận giáp, carcinôm tuyến giáp dạng nhú, carcinôm tuyến đại tràng và u túi tuyến ở giáp. Bệnh nhân tiêu ra máu chụp CT scan nghi ngờ ung thư đại tràng, không ghi nhận triệu chứng gì khác. Kết quả xét nghiệm cho thấy tăng calci máu, giảm phospho máu, và hormone cận giáp tăng cao. Siêu âm giáp phát hiện các nốt phản âm kém ở cả hai thùy phải, trái và thùy eo nghi ngờ ác tính. Sau khi làm chọc hút kim nhỏ (FNA), kết quả xác nhận PTC vùng eo. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp, tuyến cận giáp nghi ngờ và đoạn đại tràng chứa u. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy sự kết hợp của u tuyến cận giáp, PTC, FA, carcinôm tuyến đại tràng. Sau phẫu thuật, mức calci máu và hormone cận giáp của bệnh nhân đã trở lại bình thường. Trường hợp này nhấn mạnh rằng mặc dù sự kết hợp này rất hiếm, chẩn đoán kết hợp này nên được xem xét trong các trường hợp cường cận giáp nguyên phát (PHPT). Để tránh phẫu thuật nhiều lần, cần thận trọng sàng lọc các bệnh, do đó, chúng tôi khuyến cáo kiểm tra mức calci trước phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp và kiểm tra tuyến giáp trước phẫu thuật ở bệnh nhân có PHPT, cũng như trong carcinôm tuyến đại tràng.

Từ khóa: u tuyến cận giáp, carcinôm tuyến giáp dạng nhú, carcinôm tuyến đại tràng, u túi tuyến, cường cận giáp nguyên phát

[1]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

[3]*Khoa Ngoại tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

Chịu trách nhiệm chính: Giang Mỹ Ngọc

ĐT: 0972336455

Email: gmngoc.nt22@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/10 và 13/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

PARATHYROID ADENOMA COEXISTING WITH PAPILLARY THYROID CARCINOMA, FOLLICULAR THYROID ADENOMA AND COLON ADENOCARCINOMA: A RARE CASE REPORT

The combination of parathyroid adenoma (PA), papillary thyroid carcinoma (PTC), or colonic adenocarcinoma has been reported in several publications. However, the etiology and risk factors remain unclear. Additionally, no previous reports have documented the coexistence of parathyroid adenoma and follicular thyroid adenoma. We present the case of a 57-year-old female with parathyroid adenoma, PTC, colonic adenocarcinoma, and follicular thyroid adenoma. The patient presented with hematochezia, and a CT scan suggested colonic carcinoma, with no other clinical symptoms. Laboratory results revealed

hypercalcemia, hypophosphatemia, and elevated parathyroid hormone levels. Thyroid ultrasound revealed hypoechoic nodules in both thyroid lobes and the isthmus, raising suspicion of malignancy. Fine needle aspiration (FNA) confirmed PTC in the isthmus. The patient underwent thyroidectomy, parathyroidectomy, and resection of the colonic mass. Histopathological examination revealed a combination of parathyroid adenoma, PTC, and FA. Postoperatively, the patient's calcium and parathyroid hormone levels returned to normal. This case highlights the importance of considering this rare association in primary hyperparathyroidism (PHPT). To avoid multiple surgeries, comprehensive screening for concomitant diseases is essential. We recommend preoperative calcium level assessment in patients with thyroid carcinoma and a thorough thyroid evaluation in patients with PHPT, as well as for those with colonic adenocarcinoma.

Keywords: parathyroid adenoma, papillary thyroid carcinoma, colonic adenocarcinoma, follicular adenoma, primary hyperparathyroidism.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường cận giáp nguyên phát (PHPT) là một rối loạn chuyển hóa đặc trưng bởi mức độ hormone tuyến cận giáp (PTH) tăng hoặc không được ức chế do tiết quá mức từ một hoặc nhiều tuyến cận giáp bất thường. Tình trạng này là một rối loạn nội tiết tương đối phổ biến, với ước tính tỷ lệ mắc bệnh dao động từ 1 đến 7 trường hợp trên 1.000 ở người lớn và tỷ lệ mắc bệnh đang gia tăng, dẫn đến nhu cầu điều trị ngày càng tăng [8]. Hơn 75%-85% PHPT xuất hiện với nguyên nhân là u tuyến cận giáp (PA) [2].

Hiện nay, y văn chưa đồng thuận rõ ràng về việc PHPT có vai trò hay không trong quá trình sinh ung. Tuy nhiên một số giả thuyết về mối liên hệ giữa PHPT và nguy cơ phát triển khối u ác tính đã được đưa ra như sau: cân bằng calci và vitamin D bất thường, cũng như các yếu tố di truyền và môi trường. Tăng hoạt động phân bào do tăng calci huyết và hormone tuyến cận giáp (PTH) có tác dụng chống apoptosis (chết tế bào theo chương trình) và thúc đẩy sự phát triển khối u. Vitamin D có tác dụng thúc đẩy apoptosis, kích thích sự biệt hóa tế bào, nhờ đó tạo ra hiệu ứng chống ung thư. Các thụ thể vitamin D (VDR) hiện diện trong nhiều loại tế bào của cơ thể. Yếu tố di truyền do rối loạn các allele VDR có thể gây ra sự điều hòa bất thường của tuyến cận giáp, cũng như làm giảm apoptosis và tăng tỷ lệ xuất hiện các tổn thương tiền ung thư [4].

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp đã chỉ ra rằng có nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh khác nhau của nhiều loại khối u ác tính ở nhiều cơ quan khác, bao gồm ung thư tuyến giáp, vú, phổi, đại tràng…[3]. Sự hiện diện đồng thời PHPT và carcinôm tuyến giáp dạng nhú (PTC) đã được báo cáo trong nhiều y văn [2]. Một số báo cáo khác lại chỉ ra rằng tỉ lệ mắc carcinôm tuyến đại tràng đồng mắc PHPT cũng được báo cáo với tỉ lệ thấp hơn 4 lần so với đồng mắc PTC, trong đó đồng mắc PTC 32 trường hợp và carcinôm tuyến đại tràng là 4 trường hợp [1,3]. Tuy nhiên chưa thấy ghi nhận trường hợp nào đồng mắc PA, PTC, FA và carcinôm tuyến đại tràng trên cùng một bệnh nhân trong y văn.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ 57 tuổi, đến khám tại bệnh viện đa khoa Hồng Hưng vì tiêu ra máu kéo dài, triệu chứng cơ năng, thực thể chưa ghi nhận bất thường khác, không ghi nhận tiền căn gia đình, tiên căn bản thân bướu giáp đã phẫu thuật 10 năm không dùng thuốc.

Bệnh nhân tiến hành nội soi đại tràng, với kết quả: u sùi dạng vòng gần chỗ nối trực tràng-đại tràng sigma.

Kết quả sinh thiết: mẫu thử là mô đại tràng gồm các tế bào dị dạng, nhân quái, nhân tăng sắc. Các tế bào hợp thành dạng ống tuyến không rõ rệt. Mô đệm có phản ứng viêm. Kết luận: carcinôm tuyến, biệt hóa vừa. Chẩn đoán lâm sàng ban đầu là ung thư đại tràng chậu hông.

Bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, với các kết quả như sau:

CT scan ổ bụng: Dày thành không đều, mất cấu trúc lớp đại tràng chậu hông, kích thước 3cm, xâm nhiễm mỡ và hạch xung quanh nghĩ u.

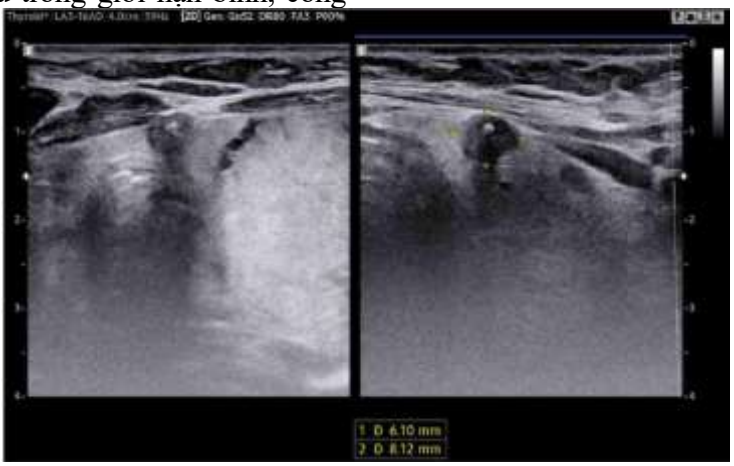
Chẩn đoán lâm sàng ban đầu ung thư đại tràng chậu hông cT4aN2M0.

Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt đoạn đại tràng chứa u. Ngoài ra, bệnh nhân ghi nhận có triệu chứng mệt mỏi, chán ăn và kém tập trung. Các xét nghiệm trước phẫu thuật: tổng phân tích nước tiểu trong giới hạn bình, công thức máu ghi nhận các kết quả bất thường sau: Định lượng calci máu toàn phần 3,31 mmol/L, phospho máu 0,52 mmol/L

Bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm tầm soát liên quan tăng calci máu và giảm phospho máu cho thấy định lượng PTH với kết quả: 257 pg/Ml.

CT scan cổ: Nhân giáp hai thùy. Thùy trái to đẩy lệch nhẹ khí quản sang phải, gây hẹp không đáng kể. Tuyến cận giáp trái dưới to, kích thước 15mm.

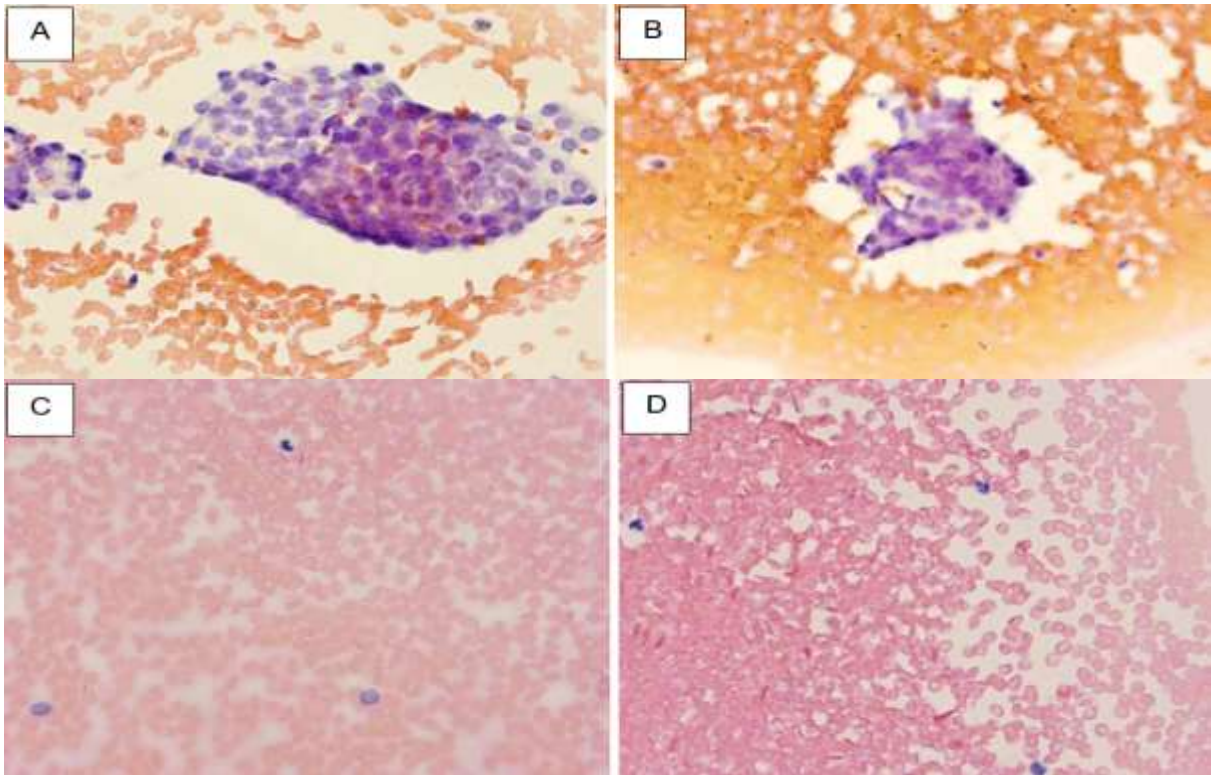
Siêu âm tuyến giáp: eo giáp có nhân đặc phản âm kém, kích thước 6x8mm, bờ không đều, trục ngang, có đóng vôi thô (7 điểm-TI RADS 5), thùy trái ½ dưới có nhân đặc đồng âm kích thước 25x35mm, bờ đều, trục ngang, không vôi hóa (3 điểm-TI RADS 3), thùy phải có nhân kích thước 10x14mm, bờ đều, trục ngang, mô đặc đồng phản âm, không vôi hóa (0 điểm-TI RADS 1) (Hình 1).



Hình 15: Siêu âm giáp

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA): dưới hướng dẫn của siêu âm: nhân giáp thùy eo: ghi nhân các đám tế bào u xếp thành cấu trúc dạng đám, mảng (Hình 2A), với đặc điểm tế bào kích thước lớn, tương đối đồng dạng, màng nhân không đều, nhân sáng, nhân có khía, không ghi nhận thể vùi trong nhân. Các tế bào dày đặc và chen chúc (Hình 2B). Nhân giáp thùy trái: Nền chủ yếu là hồng cầu, rải rác lymphô bào và bạch cầu nhân múi. (Hình 2C, D).

Kết luận FNA: Nhân giáp thùy eo: Tế bào học theo hệ thống Bethesda 2022 nhóm V: Nghi carcinôm tuyến giáp dạng nhú. Nhân giáp thùy trái: Tế bào học theo hệ thống Bethesda 2022 nhóm I.



Hình 16: Hình ảnh tế bào học nhân giáp thùy eo

A. Tế bào u xếp thành dạng đám, mảng (Papanicolaou 400x), B. Tế bào kích thước lớn, chen chúc, màng nhân không đều, gấp khúc, nhân sáng, có khía (Papanicolaou 400x) C, D. Nền chủ yếu là hồng cầu, rải rác lymphô bào và bạch cầu nhân múi (Papanicolaou 400x)

Chẩn đoán lâm sàng ban đầu của bệnh nhân là ung thư đại tràng chậu hông cT4aN2M0, nghi ngờ carcinôm tuyến giáp dạng nhú nhân giáp vùng eo, đa nhân giáp hai thùy và u tuyến cận giáp

Bệnh nhân được tiến hành cắt toàn bộ tuyến giáp và đoạn đại tràng chứa u cùng lúc.

Phẫu thuật đoạn đại tràng chứa u: u đại tràng chậu hông 1/3 dưới, với kích thước u 4x4cm, không xâm lấn các tạng xung quanh, nhiều hạch dọc bó mạc treo tràng dưới nghĩ di căn. Tiến hành cắt dưới u 5cm và trên u 10cm và nối đại trực tràng. Gửi giải phẫu bệnh đoạn đại tràng chứa u, hạch hạch vùng. Đồng thời, bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp. Vùng eo, nhân giáp mật độ cứng chắc, nhân phải 10mm, chưa xâm lấn vỏ bao giáp. Bên trái có vài nhân nhỏ 20mm, chưa xâm lấn vỏ bao giáp. Nhân giáp thùy eo 10mm chưa xâm lấn vỏ bao. Thám sát ghi nhận u cận giáp trái, nằm sau dưới tuyến giáp trái, kích thước 15mm, chưa xâm lấn xung quanh. Cắt tuyến cận giáp trái gửi giải phẫu bệnh và làm định lượng PTH 3 mẫu với kết quả lần lượt như sau:

Bảng 1: Định lượng PTH 3 lần trong phẫu thuật

	Kết quả	**Giá trị tham chiếu**	**Đơn vị**
Lần 1	257	16-65	pg/mL
Lần 2	130	16-65	pg/mL
Lần 3	169.3	16-65	pg/mL

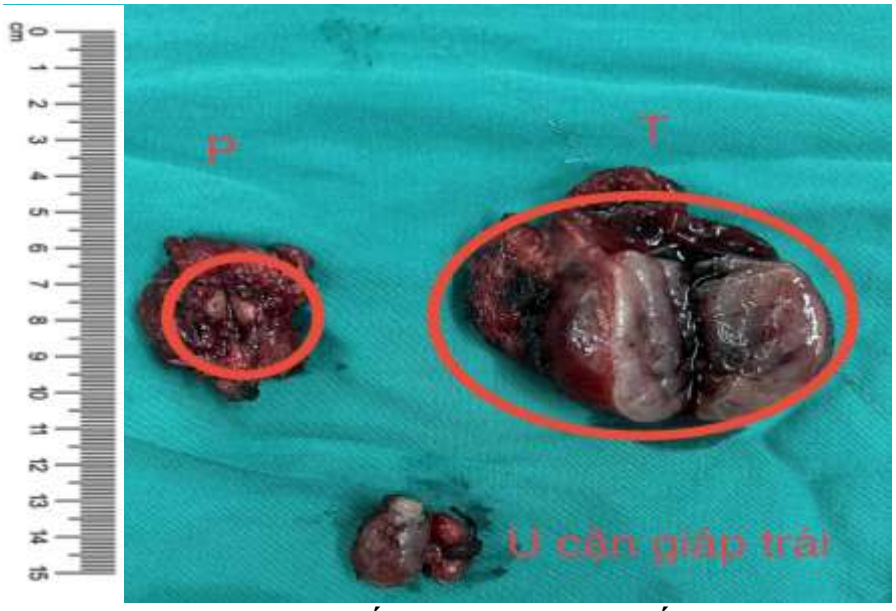
Kết quả PTH lần 2, 3 giảm hơn 50% so với lần 1 nên đánh giá trên lâm sàng là phẫu thuật thành công.

Đại thể đại tràng ghi nhận đoạn ruột kích thước 18cm, cách rìa diện cắt gần 4cm, có mô u dạng chồi sùi, loét trung tâm, kích thước 4x3cm (Hình 3).



Hình 17: Hình đại thể đoạn đại tràng chứa u

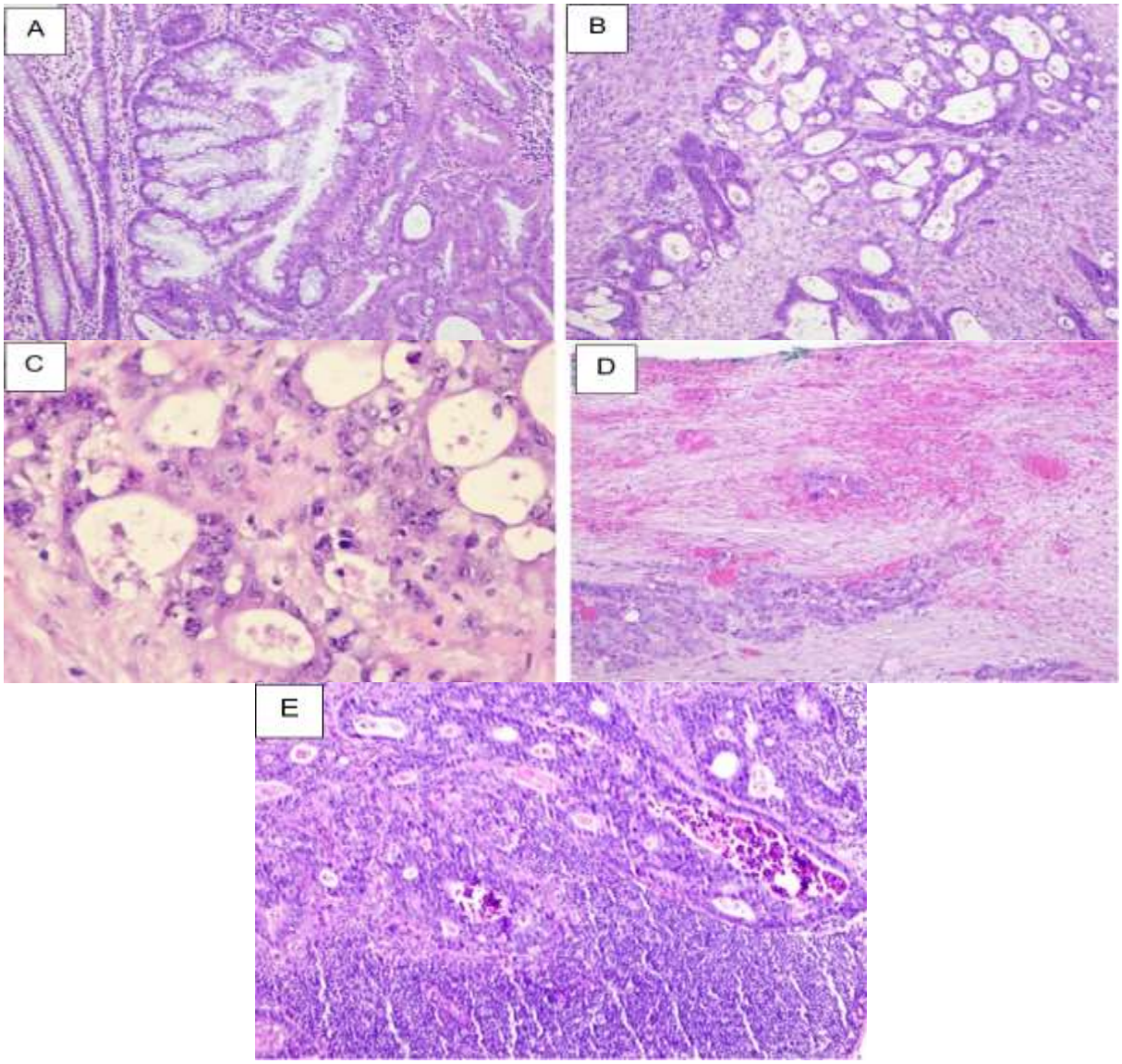
Đại thể: tuyến cận giáp cho thấy mô u kích thước 0,7x0,7x0,5cm, giới hạn rõ, mặt cắt màu trắng, đồng nhất, vài vị trí xuất huyết. Thùy phải tuyến giáp có nhân kích thước 1x0,5x0,5cm và eo có nhân kích thước 0,7x0,5x0,5cm, mặt cắt màu trắng, đồng nhất, giới hạn không rõ. Nhân chiếm gần trọn thùy trái kích thước 4x3x2cm mặt cắt trắng nâu, đồng nhất, giới hạn rõ, bên trong có xuất huyết (Hình 4).



Hình 18: Hình đại thể của nhân giáp và tuyến cận giáp

U đại tràng: Tế bào tăng sản, dị dạng, thước không đều, nhân quái, kích, nhân tăng sắc, tỉ lệ nhân/ bào tương lớn. Các tế bào này hợp thành dạng sàng, ống tuyến không rõ rệt, xâm nhập lớp dưới thanh mạc, nảy chồi u 1+, chưa xâm nhập mạch máu, thần kinh (Hình 5). Mẫu thử hiện hiện tế bào u ở 8 hạch.

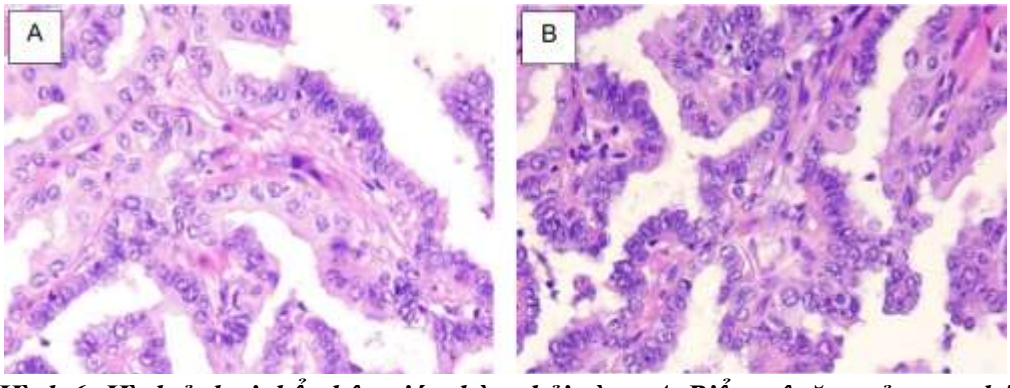
Kết luận vi thể: carcinôm tuyến không đặc hiệu, biệt hóa vừa, xâm nhập đến lớp dưới thanh mạc, không xâm nhập mạch máu, thần kinh, nảy chồi u 1+. Di căn 8/13 hạch được khảo sát (pT3N2Mx).



Hình 5: Hình vi thể: A. Vùng chuyển tiếp tuyến đại tràng bình thường và mô u (HE 100x) B. Tế bào u tạo cấu trúc sàng, ống tuyến không hoàn chỉnh (HE 100x) C. Tế bào u dị dạng, tăng sắc (HE 400x) D. Xâm nhập đến lớp dưới thanh mạc (mũi tên: thanh mạc đánh dấu mực) (HE 40x). E. Carcinôm tuyến di căn hạch (HE 100x)

Trên vi thể: Nhân giáp thùy eo và giáp phải: Mô u gồm tế bào biểu mô tuyến giáp tăng sản tạo nhú có trục liên kết mạch máu. Biểu mô tăng sản có nhân lớn, sáng, chất nhiễm sắc thô, trong nhân có khía. Các tế bào này có màng nhân không đều, chen chúc nhau (Hình 6). Đặc điểm nhân PTC 2-3 điểm. Đường kính lớn nhất mô u 6mm với nhân vùng eo và 1cm với nhân thùy phải. Mô u có 1 phân bào/ $2mm^2$, không xâm nhập mạch máu, mạch lymphô, thần kinh, không hoại tử. Không di căn 1 hạch dược khảo sát.

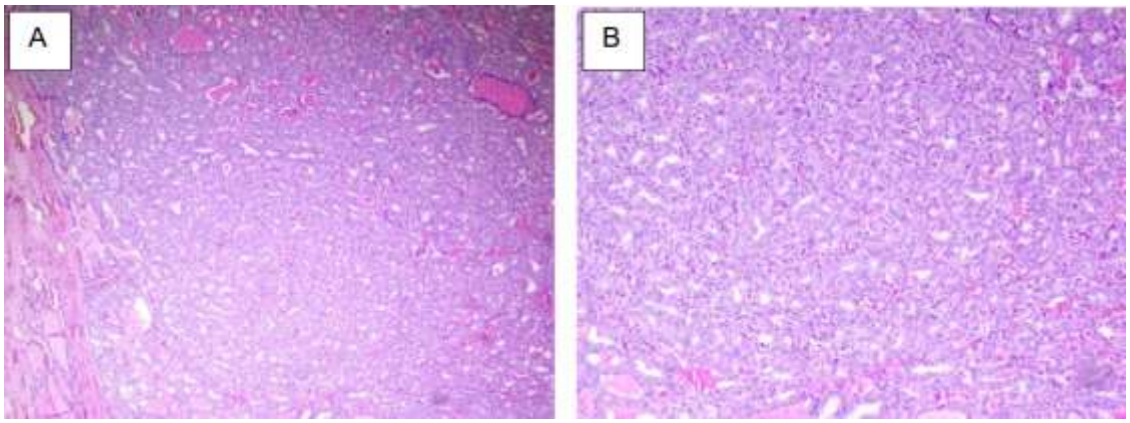
Kết luận vi thể: carcinôm tuyến giáp dạng nhú cổ điển, đường kính lớn nhất 0.7cm (eo) và 1cm (thùy phải), phân bào <5 phân bào/$2mm^2$, không xâm nhập mạch máu, thần kinh (pT1a(2)N0Mx).

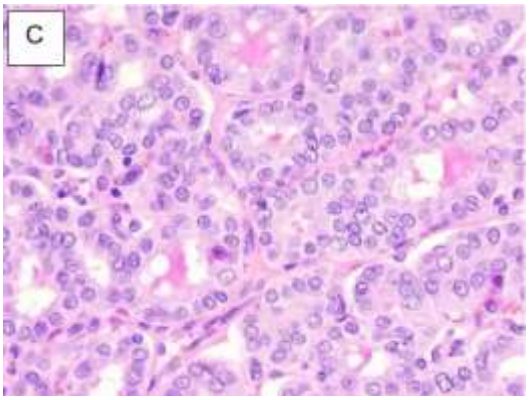


Hình 6: Hình ảnh vi thể nhân giáp thùy phải và eo A. Biểu mô tăng sản tạo nhú có trục liên kết mạch máu (HE 100x) B. Tế bào u chen chúc, có nhân sáng, nhân có khía, màng nhân không đều (HE 400x)

Nhân giáp thùy trái: Mô u có vỏ bao xơ mỏng bao quanh, các tế bào biểm mô tuyến giáp tăng sản tạo nang, kích thước nang tương đối đồng nhất. Biểu mô tăng sản chủ yếu là vuông đơn, nhân tròn nhỏ, nhân không tăng sắc, không thấy hạt nhân, đặc biểm nhân của PTC 0-1 điểm, không phân bào, không hoại tử, chưa ghi nhận bằng chứng xâm nhập. (hình 7)

Kết luận vi thể: u túi tuyến của tuyến giáp.

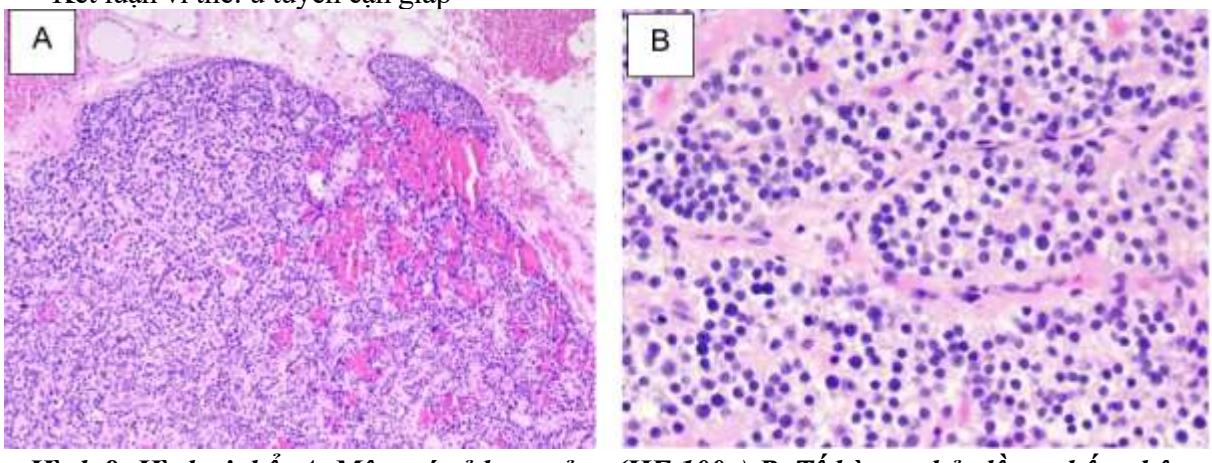




Hình 7: Hình vi thể A. Mô u có vỏ bao xơ mỏng (HE 40x) B. Biểu mô tăng sản có cấu trúc nang đồng nhất (HE 10x) c. Tế bào u có đặc điểm nhân PTC 0-1 điểm (HE 400x)

Nhân tuyến cận giáp: Mô u được bao quanh bởi vỏ bao xơ mỏng. Các tế bào chính tăng sản, kích thước nhỏ đồng nhất, nhân tròn nhỏ, bào tương ít, không thấy hạt nhân. Các tế bào này xếp thành dạng đám và dạng tuyến. Không ghi nhận phân bào và hoại tử (Hình 8).

Kết luận vi thể: u tuyến cận giáp



Hình 8: Hình vi thể: A. Mô u có vỏ bao mỏng (HE 100x) B. Tế bào u nhỏ, đồng nhất, nhân tròn nhỏ, tế bào chất ít, không thấy hạt nhân xếp thành đám, tuyến (HE 400x)

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp đặc biệt đồng thời mắc carcinôm tuyến đại tràng, PTC, FA và PHPT với nguyên nhân là u tuyến cận giáp ở một bệnh nhân nữ 57 tuổi. Theo GLOBOCAN 2022, carcinôm tuyến đại tràng là loại ung thư phổ biến thứ ba ở cả hai giới. Trong số các bệnh ung thư đại trực tràng, carcinôm tuyến chiếm 95%. Bên cạnh đó PTC chiếm 80% tân sinh ác tính của tuyến giáp và FA tuy dữ liệu về dịch tể học có chồng chéo với các nốt tăng sản nhưng nhìn chung khoảng 5% ở người lớn.

Theo y văn đã có nhiều báo cáo về sự xuất hiện đồng thời của carcinôm tuyến đại tràng và PTC. Vấn đề khác đáng chú ý trong trường hợp này là tình trạng tăng calci huyết nghiêm trọng. Kết quả xét nghiệm cho thấy mức PTH tăng cao, chẩn đoán mô học ghi nhận u tuyến cận giáp.

Trên thực hành lâm sàng, do phần lớn các trường hợp PHPT (80%) không có triệu chứng,

nên việc xác định thời điểm khởi phát dựa trên bệnh sử bệnh của bệnh nhân là rất khó khăn. Bệnh thường được phát hiện tình cờ với tình trạng tăng calci huyết. Độ tuổi mắc PHPT tăng dần theo tuổi, đa số các trường hợp xuất hiện ở bệnh nhân từ 50 đến 65 tuổi. Phụ nữ bị ảnh hưởng nhiều gấp đôi nam giới. Theo phân tích tổng hợp của Nipith Charoenngam trong nghiên cứu về Nguy cơ mắc khối u ác tính ở bệnh nhân cường tuyến cận giáp nguyên phát: Tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp, tỷ lệ PTPH đồng mắc tân sinh ác tính với độ tuổi mắc trung bình 48 đến 65 và phụ nữ mắc với tỷ lệ từ 57–89%. Nồng độ PTH huyết thanh trong các nghiên cứu trung bình là 234 ± 124 pg/mL, trong khi giá trị trung bình ± SD của nồng độ canxi huyết thanh là 11,4 ± 0,5 mg/dL. Loại khối u ác tính phổ biến nhất và được báo cáo ở những bệnh nhân mắc PHPT là PTC (tỉ lệ mới mắc dồn: 7%) và ung thư vú (5%). Các loại ung thư ít được báo cáo tại các cơ quan như phổi, phụ khoa, thận, đại tràng, tiền liệt tuyến, đường tiết niệu, biểu mô tế bào đáy da, bệnh ác tính về huyết học và dạ dày, với các giá trị tỷ lệ lưu hành gộp dao động từ 0–2% [3].

Sự tồn tại đồng thời của ung thư tuyến giáp và PHPT đã được báo cáo và ngày càng được nhiều bác sĩ lâm sàng quan tâm. U tuyến cận giáp xảy ra ở 75-85% bệnh nhân PHPT, và sự kết hợp của PTC và PHPT rất hiếm (2-18%), với chỉ một vài báo cáo liên quan [2].

Cơ chế cho xuất hiện đồng thời của PHPT và ung thư tuyến giáp còn chưa được rõ ràng. Một số giả thuyết được ủng hộ như sau: Thứ nhất, nồng độ cao của hormone cận giáp (PTH) có thể làm suy yếu hệ miễn dịch bằng cách ảnh hưởng đến chức năng của các tế bào miễn dịch như thực bào và tế bào T, B. PTH cũng có thể kích thích gan sản xuất yếu tố tăng trưởng giống insulin 1, góp phần thúc đẩy sự phát triển của các tế bào tuyến giáp. Thứ hai, tình trạng tăng calci huyết kéo dài, kết hợp với sản xuất quá mức calcitonin có thể đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển đồng thời của HPT và PTC. Cuối cùng, nồng độ vitamin D thấp có thể là một yếu tố nguy cơ đối với ung thư tuyến giáp, đặc biệt ở bệnh nhân mắc HPT. Vitamin D đóng vai trò ức chế sự tăng sinh tế bào và giảm viêm, do đó, việc thiếu hụt vitamin D có thể làm gia tăng nguy cơ ung thư và ảnh hưởng xấu đến tiên lượng bệnh [5].

Carcinôm tuyến đại tràng không phải là một trong những đặc điểm lâm sàng của hội chứng HPT. Mặc dù đã được báo cáo nhưng dữ liệu vẫn còn hạn chế và là một trong những tân sinh ác tính đồng mắc hiếm gặp của PHTH. Do carcinôm tuyến đại tràng thường gặp, nên việc xuất hiện đồng thời của hai bệnh lý này có thể chỉ là sự trùng hợp hoặc là một yếu tố nguy cơ. Chế độ ăn giàu chất béo đã được biết đến là một yếu tố nguy cơ cho ung thư đại tràng. Dạng ion hóa của axit béo và axit mật tự do (sản phẩm cuối cùng của chế độ ăn nhiều chất béo) có thể gây kích thích tân sinh trong niêm mạc đại tràng. Calci trong các khe tuyến kết hợp với axit béo và axit mật tự do, tạo thành muối không hòa tan, làm giảm sự tiếp xúc của niêm mạc đại tràng với các chất này. Ở những bệnh nhân mắc cường cận giáp nguyên phát, vitamin D cao giúp tăng cường hấp thụ calci từ khe tuyến, dẫn đến nồng độ calci trong lòng đại tràng thấp, sự tăng sinh của tế bào niêm mạc tăng lên. Do đó, bệnh nhân PHP được cho là có nguy cơ cao phát triển các khối u ở đại tràng, và điều này có thể giải thích vai trò của PHP trong quá trình sinh ung thư của bệnh nhân. Đồng thời, nồng độ PTH trong máu cao cũng làm tăng nguy cơ ung thư đại tràng qua hai cơ chế: giảm calci trong khe tuyến và ức chế quá trình chết tế bào. Điều này giải thích vì sao HPT có thể góp phần vào sự hình thành carcinôm tuyến đại tràng [6,7].

Hiện nay chưa có dữ liệu nào về u túi tuyến ở giáp và u tuyến cận giáp đồng mắc.

Sự hiện diện đồng thời của carcinôm tuyến đại tràng với u tuyến cận giáp, PTC và FA có thể là một gợi ý nghi ngờ về một hội chứng ung thư di truyền hoặc một yếu tố nguy cơ chung nào đó liên quan đến các bất thường trong gen và protein điều hòa chu kỳ tế bào. Tuy nhiên, do số trường hợp còn rất ít nên dữ liệu về vấn đề này còn hạn chế và chưa rõ ràng. Trong tương lai, các nghiên cứu bổ sung về mặt di truyền và sinh học phân tử sẽ rất cần thiết để làm sáng tỏ hơn mối liên hệ này và hỗ trợ trong việc phát triển các phương pháp chẩn đoán, điều trị và theo dõi hiệu quả hơn cho bệnh nhân có tình trạng bệnh lý đồng thời phức tạp như vậy.

IV. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng này nhấn mạnh sự phức tạp trong chẩn đoán và điều trị khi có sự xuất hiện đồng thời của u tuyến cận giáp, PTC, FA và ung thư đại tràng. Việc hiểu rõ mối liên quan giữa các bệnh lý này không chỉ giúp cải thiện việc quản lý điều trị mà còn có thể cung cấp thông tin quan trọng về cơ chế sinh bệnh tiềm ẩn, mở ra hướng đi mới trong nghiên cứu y học và điều trị ung thư.

Tóm lại, mối liên hệ giữa PHPT và ung thư rất đáng lưu tâm khi xây dựng kế hoạch điều trị và quản lý lâm sàng. Chúng tôi khuyến cáo nên sàng lọc nhân tuyến giáp bằng siêu âm và những u khác ở bệnh nhân PHPT hoặc kiểm tra PTH trên bệnh nhân có tân sinh ác tính từ bất kỳ cơ quan nào để tránh bỏ sót để có quyết định điều trị thích hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al Ameer AY, Alqawba AH, Alqarni DHE, Alsaluli RMA, Aboregela AM, Alqarni SA**. Primary hyperparathyroidism associated with colorectal cancer: case report. J Surg Case Rep. 2023;2023(5):1-4.
2. **Beebeejaun M, Chinnasamy E, Wilson P, Sharma A, Beharry N, Bano G**. Papillary carcinoma of the thyroid in patients with primary hyperparathyroidism: Is there a link? Medical Hypotheses. 2017;103:100-104.
3. **Charoenngam N, Rittiphairoj T, Wannaphut C, Pangkanon W, Saowapa S**. Risk of Malignant Neoplasm in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. Calcified Tissue International. 2024;115(1):1-13.
4. **Goswami S, Ghosh S**. Hyperparathyroidism: cancer and mortality. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(S2):S217-20.
5. **Jeong C, Kwon HI, Baek H, Kim HS, Lim DJ, Baek KH, Ha J, Kang MI**. Association of Hyperparathyroidism and Papillary Thyroid Cancer: A Multicenter Retrospective Study. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35(4):925-932.
6. **Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR**. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. J Natl Cancer Inst. 1984;72(6):1323-5.
7. **Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW**. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 2010;376(9754):1741-50.
8. **Russell P, Antony MA**. Coexistence of a Calcium-Sensing Receptor Mutation and Primary Hyperparathyroidism. Cureus. 2023;15(10):e46980.

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ CHUYỂN DẠNG BẤT THỤC SẢN TẠI HẠCH DI CĂN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Lã Thị Hải Yến[1], Phạm Thuần Mạnh[2], Trần Ngọc Minh[1], Nguyễn Diệu Hiền[1]

TÓM TẮT

Sự chuyển dạng ung thư biểu mô tuyến giáp bất thục sản (Anaplastic thyroid carcinoma-ATC) từ ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (Papillary thyroid carcinoma-PTC) đã được ghi nhận, tuy nhiên hiếm khi xảy ra tại hạch di căn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 82 tuổi có hạch thượng đòn, cùng với PTC ở tuyến giáp. Sau phẫu thuật, nhiều hạch di căn ATC được tìm thấy trong khi khối u nguyên phát chỉ có thành phần PTC. Thành phần bất thục sản tại hạch này dương tính với các dấu ấn CK7, PAX8, TTF1; âm tính với CK20, Thyroglobulin, Napsin A, RCC, CDX2, ER, PR, WT1; phù hợp với Ung thư biểu mô tuyến giáp bất thục sản.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến giáp bất thục sản, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, hạch di căn, chuyển dạng bất thục sản

SUMMARY

ANAPLATIC TRANSFORMATION OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA IN NECK NODE METASTASIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

The transformation of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) from papillary thyroid carcinoma (PTC) has been reported, but rarely in metastatic lymph nodes. We report a case of an 82-year-old female patient with supraclavicular lymphadenopathy, along with PTC. After surgery, many ATC metastases were found while the primary tumor had only a PTC component. The neoplastic components in this node are positive for the markers CK7, PAX8, TTF1; negative for CK20, Thyroglobulin, Napsin A, RCC, CDX2, ER, PR, WT1; consistent with anaplastic thyroid carcinoma.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, anaplastic thyroid carcinoma, lymph node metastasis, anaplastic transformation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (Papillary thyroid carcinoma-PTC) là ung thư biểu mô tuyến giáp phổ biến nhất (90%), có tiên lượng tốt với tỷ lệ sống sau 10 năm đạt 90% [1]. Ung thư biểu mô tuyến giáp bất thục sản (Anaplastic thyroid carcinoma-ATC) hiếm gặp, chỉ chiếm 2-5% ung thư tuyến giáp, nhưng tiến triển nhanh và có tiên lượng cực kỳ tệ [2]. Có nhiều bằng chứng cho thấy ATC có thể tiến triển từ ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa (Differentiated thyroid carcinoma – DTC), nhưng sự chuyển dạng tại hạch cổ di căn là rất hiếm [6]. Chúng tôi báo cáo một

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh-Tế bào học, Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Lã Thị Hải Yến
ĐT: 0973002352
Email: lahaiyen95@gmail.com
Ngày nhận bài: 18/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 24/09 và 11/10/ 2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

trường hợp ATC phát triển ở hạch cổ trong khi không có sự chuyển dạng ở u nguyên phát.

II. CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 82 tuổi, vào viện tháng 5 năm 2022 vì sờ thấy khối ở cổ trái, bệnh diễn biến 5 tháng. Khám lâm sàng ngoài các triệu chứng trên không phát hiện gì đặc biệt.

2.1. Kết quả các xét nghiệm cận lâm sàng

Siêu âm (Ultrasound) tuyến giáp: Thùy phải kích thước bình thường, không có khối bất thường, thùy trái nhu mô có nhân giảm âm kích thước 4x3mm, vôi hóa viền (TIRADS 4). Thượng đòn trái có vài hạch, hạch lớn nhất kích thước 20x25mm, bờ không đều, mất cấu trúc mỡ rốn hạch, trong có vôi hóa.

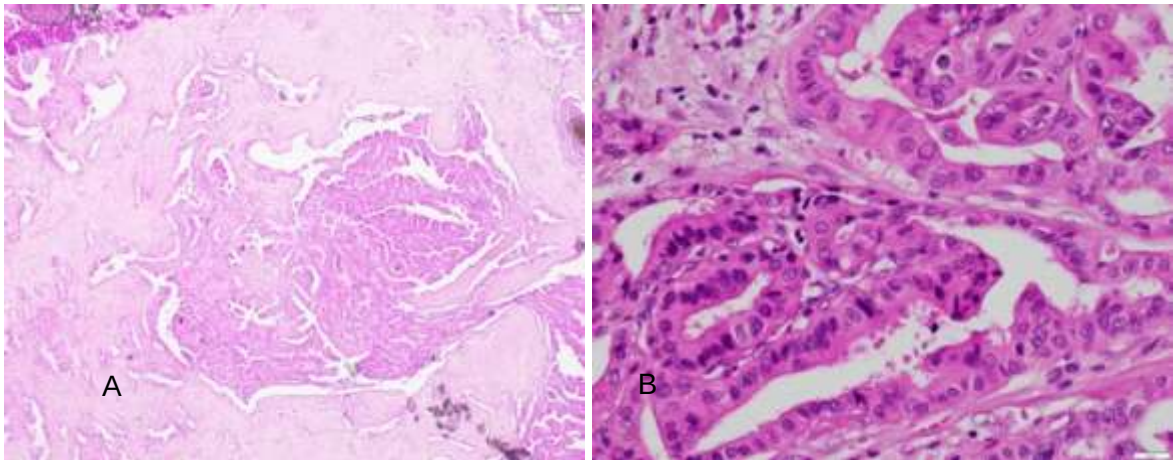
Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography- CT) ngực: Thượng đòn trái có khối hạch kích thước 28x30mm, bờ không đều, trong có vôi hóa, ngấm thuốc không đồng nhất sau tiêm. Ổ tổn thương vôi hóa thùy trái tuyến giáp 10,3mm.

Chụp PET/CT (Positron Emission Tomography/CT Scanner): Hình ảnh khối hạch thượng đòn trái kích thước 27x30mm, tăng chuyển hóa FDG do di căn, hình ảnh nốt vôi hóa thùy trái tuyến giáp đường kính 10mm, tăng chuyển hóa FDG. Chưa phát hiện hình ảnh tăng chuyển hóa FDG bất thường, khu trú tại các vị trí khác trên xạ hình PET/CT toàn thân.

Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.

2.2. Mô bệnh học

Thùy trái tuyến giáp: kích thước 30x25x10mm, cắt qua có 1 u đường kính 12x8x7mm, trắng chắc, sát vỏ. Hình ảnh vi thể cho thấy tế bào u có nhân lớn, màng nhân không đều, có nhân khía, giả thể vùi, sắp xếp tạo cấu trúc nhú, mô đệm xơ viêm mạn tính, không thấy vùng chuyển dạng bất thục sản.

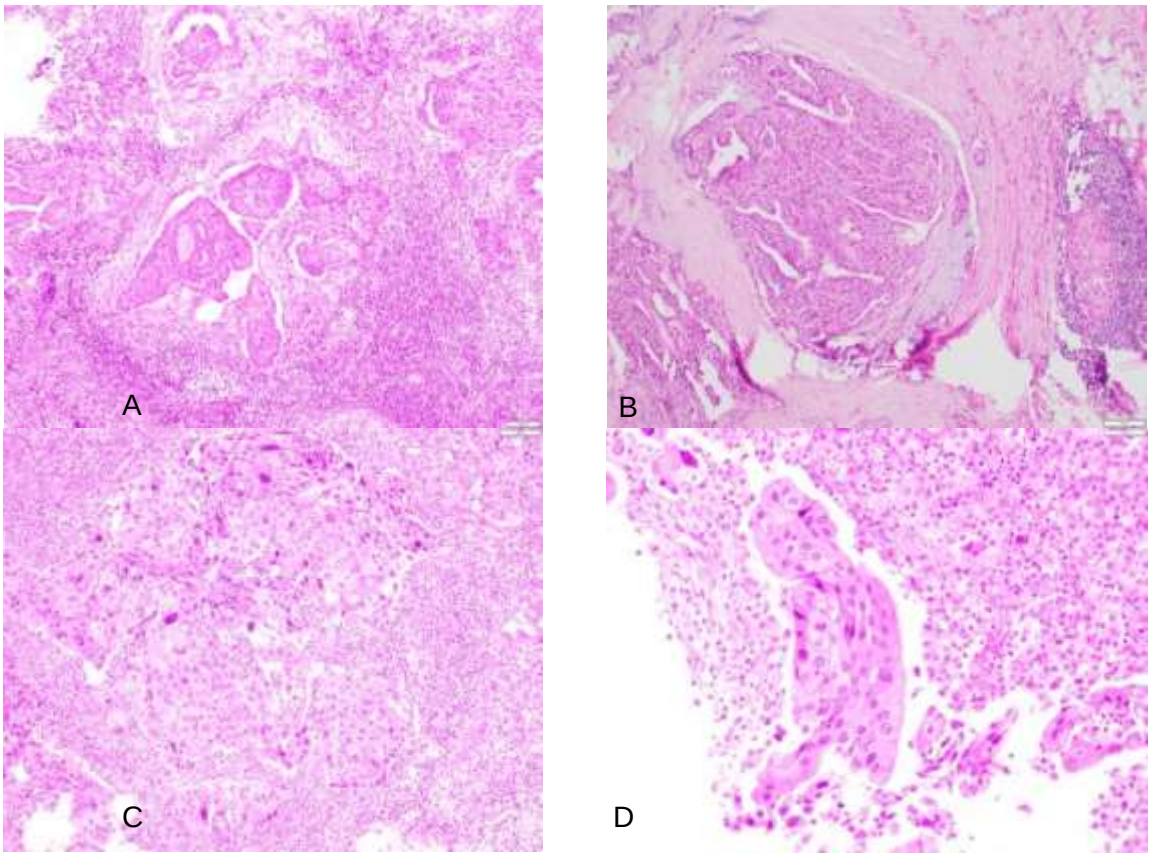


Hình 1: Mô bệnh học u tại thuỳ trái tuyến giáp (Hematoxylin-Eosin, Ax100, Bx400)

Mô u sắp xếp tạo cấu trúc nhú (A), gồm các tế bào u có đặc điểm nhân của PTC, nhân lớn, dạng kính mờ, màng nhân không đều, có giả thể vùi.

Hạch cổ trái: có kích thước 22 và 5mm, cắt qua trắng vàng hơi chắc. Hình ảnh mô bệnh học cho thấy 2/2 hạch bị phá vỡ cấu trúc bởi các tế bào u có nhân lớn, đa hình, kiềm tính, hạt nhân rõ, bào tương ái toan, nhân chia dễ thấy, sắp xếp tạo thành các đám đặc. Một số vùng, tế bào u có nhân lớn, màng nhân không đều, có nhân khía, giả thể vùi, sắp xếp tạo cấu trúc nhú.

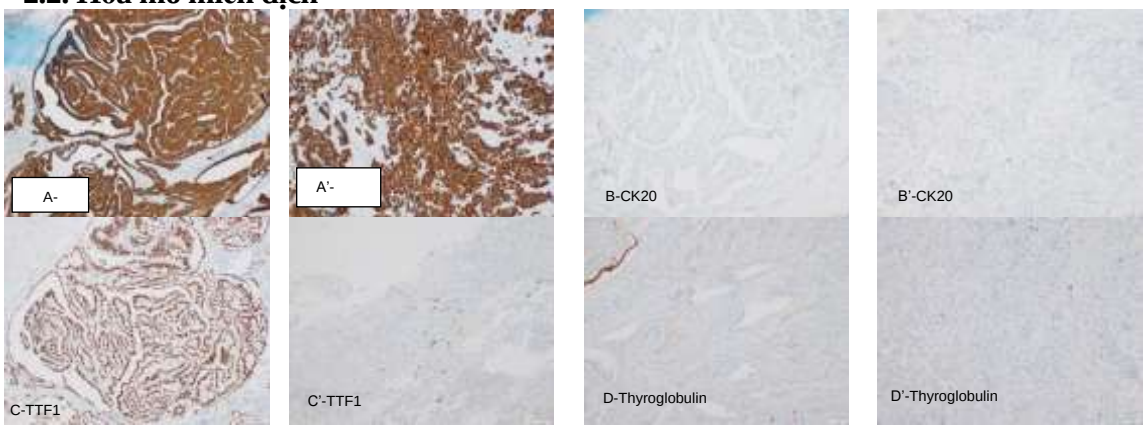
Hạch thượng đòn trái: gồm các bệnh phẩm kích thước từ 5-25mm, trắng mềm, có hình ảnh mô bệnh học tương tự hạch cổ trái.



Hình 2: Mô bệnh học tại hạch cổ trái (Hematoxylin-Eosin, A,B,Cx100, Dx200)

Hình ảnh Ung thư biểu mô di căn hạch có 2 thành phần. Thành phần biệt hoá cao, mô u sắp xếp tạo cấu trúc nhú, mang đặc điểm nhân của PTC (A,B). Thành phần kém biệt hoá, tế bào u có nhân lớn, đa hình, bào tương ái toan, tạo cấu trúc đặc, nhân chia dễ thấy (C,D).

2.2. Hóa mô miễn dịch





Hình 3: Hoá mô miễn dịch (HMMD) tại hạch cổ trái với vùng biệt hoá cao (A-Lx100) và vùng kém biệt hoá (A'-L'x100)

Tế bào u vùng biệt hoá cao có kiểu hình HMMD: CK7 dương tính (A), CK20 âm tính (B), TTF1 dương tính (C) Thyroglobulin dương tính (D), PAX8 dương tính (E), Napsin A (F), RCC (G), CDX2 (H), ER (I), PR (J), WT1 (K), p63 (L) âm tính. Tế bào u vùng kém biệt hoá có kiểu hình HMMD: CK7 dương tính (A'), CK20 âm tính (B'), TTF1 dương tính yếu, ổ (C') Thyroglobulin âm tính (D'), PAX8 dương tính (E'), Napsin A (F'), RCC (G'), CDX2 (H'), ER (I'), PR (J'), WT1 (K') âm tính, p63 (L') dương tính ổ.

2.3. Kết luận chẩn đoán mô bệnh học

Thuỳ trái tuyến giáp: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

Hạch cổ trái và hạch thượng đòn trái: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú di căn hạch, có vùng chuyển dạng Ung thư biểu mô tuyến giáp bất thục sản.

Sau mổ, bệnh nhân được hoá xạ trị và chăm sóc giảm nhẹ, tuy nhiên bệnh tiến triển nhanh, bệnh nhân tử vong sau phẫu thuật 6 tháng.

III. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (PTC) và Ung thư biểu mô tuyến giáp bất thục sản (ATC) đều có nguồn gốc từ tế bào nang giáp, nhưng ATC có tiên lượng tệ, chiếm tới 50% nguyên nhân tử vong do ung thư tuyến giáp [5]. Theo Phân loại lần thứ 5 của Tổ chức Y tế Thế giới, ATC được định nghĩa là u ác tính cao của tuyến giáp, gồm các tế bào nang giáp mất biệt hoá. ATC được đặc trưng bởi tính chất nhân đa hình, hoạt động phân bào tăng, xâm

lấn, hoại tử rộng. Đặc điểm vi thể của ATC đa dạng, nhưng có thể phân loại vào 3 nhóm hình thái chính: dạng sarcoma, tế bào khổng lồ và biểu mô. Các khối u thường không đồng nhất và mang một hoặc nhiều hình thái phát triển. Khi nhuộm hoá mô miễn dịch (HMMD) với các dấu ấn nguồn gốc tuyến giáp, tế bào u thường âm tính với Thyroglobulin, TTF1 nhưng dương tính với PAX8 [4,7]. ACT thường dương tính mạnh với p53, trong khi Ung thư biểu mô tuyến giáp kém biệt hoá (Poorly differentiated thyroid carcinoma – PDTC) và Ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá cao (Well differentiated thyroid carcinoma – WDTC) thường âm tính hoặc dương tính yếu [6].

Có nhiều giả thuyết cho rằng ATC được tiến triển từ DTC. Thông qua việc tích luỹ các đột biến, các tế bào trong ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá mất dần các đặc điểm nguồn gốc tuyến giáp ban đầu, mất biệt hoá và trở thành tế bào bất thục sản. Giả thuyết này được ủng hộ khi nghiên cứu về đặc điểm sinh học phân tử, ATC vẫn mang đột biến BRAF và RAS giống như DTC, tuy nhiên có thêm các đột biến trong các gen quan trọng như TP53, TERT [3]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy đột biến trình tự khởi động TERT có thể thúc đẩy chuyển dạng thành ATC, gây ra sự hoạt hoá bất thường của telomerase, liên quan tới tính chất tiến triển, di căn và tỷ lệ sống sót thấp của bệnh nhân [3,6]. Bất hoạt gen TP53 cũng được coi là dấu hiệu đặc trưng của ATC, ít gặp hơn ở PDTC và WDTC. Đột biến TP53 có thể được nhận biết bằng hoá mô miễn dịch khi tế bào u dương tính mạnh, lan toả với dấu ấn p53. Đột biến này dẫn tới bất thường trong các điểm kiểm soát chu kỳ tế bào và quá trình tự sửa chữa ADN, là một trong những sự kiện chính trong quá trình chuyển dạng bất thục sản [3].

Ngoài ra, 10-58% trường hợp ATC có kèm theo thành phần ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá hoặc có tiền sử chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hoá cũng ủng hộ giả thuyết ATC chuyển dạng từ DTC [8]. Trong ca lâm sàng mà chúng tôi báo cáo, tại hạch di căn có thành phần biệt hoá cao – PTC và thành phần kém biệt hoá ATC, tuy nhiên u nguyên phát tại tuyến giáp chỉ có thành phần PTC. Để loại trừ một ung thư biểu mô (UTBM) từ nơi khác di căn tới hạch, chúng tôi đã nhuộm hoá mô miễn dịch với CK7, CK20, TTF1, Thyroglobulin, PAX8, CDX2, Napsin A, p63, RCC, ER, PR, WT1. Tại vùng kém biệt hoá, tế bào u dương tính với CK7, PAX8, dương tính ổ với TTF1; các tế bào u âm tính với CK20, Thyroglobulin, Napsin A, RCC, CDX2, ER, PR, WT1, p63. Do đó, chúng tôi có thể loại trừ UTBM tuyến nguồn gốc phổi, ống tiêu hoá, UTBM tế bào thận di căn; hướng tới thành phần kém biệt hoá là ATC.

Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú chuyển dạng bất thục sản với thành phần biệt hóa có tiên lượng rất kém, phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, tỷ lệ thành phần biệt hóa, mức độ xâm lấn, mức độ đáp ứng điều trị. Mặc dù các phương pháp điều trị hiện tại vẫn còn hạn chế (phẫu thuật khối u, điều trị hoá chất và xạ trị bổ trợ), nhưng các nghiên cứu đang được tiến hành để tìm ra những phương pháp điều trị hiệu quả hơn.

IV. KẾT LUẬN

Tóm lại, đây là một trường hợp rất hiếm gặp khi PTC chuyển dạng ATC tại hạch cổ. Ca bệnh này là một ví dụ và giúp ủng hộ giả thuyết ATC có thể tiến triển từ PTC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al**. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocr Pathol. 2022;33(1):27-63.
2. **Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R, Mariani G**. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. Minerva Endocrinol. 2008;33(4):341-357.
3. **Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al**. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. 2016;126(3):1052-1066. doi:10.1172/JCI85271.
4. **Molinaro E, Romei C, Biagini A, et al**. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):644-660.
5. **Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC**. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Oncol. 2011;2011:542358. doi:10.1155/2011/ 542358.
6. **Oishi N, Kondo T, Ebina A, et al**. Molecular alterations of coexisting thyroid papillary carcinoma and anaplastic carcinoma: identification of TERT mutation as an independent risk factor for transformation. Mod Pathol. 2017;30(11):1527-1537.
7. **Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, Gandolfi G, Bisagni A, Piana S**. Update on Anaplastic Thyroid Carcinoma: Morphological, Molecular, and Genetic Features of the Most Aggressive Thyroid Cancer. Int J Endocrinol. 2014;2014:790834. doi:10.1155/2014/790834.
8. **Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al**. Dissecting Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Comprehensive Clinical, Histologic, Immunophenotypic, and Molecular Study of 360 Cases. Thyroid. 2020;30(10):1505-1517. doi:10.1089/thy.2020.0086.

BIỂU HIỆN PROTEIN TRK VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRONG UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Nguyễn Thanh Toàn[1,2], Phạm Quốc Thắng[2], Nguyễn Như Ngọc[1], Ngô Quốc Đạt[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 7 trong các bệnh ung thư có tỉ lệ mới mắc cao nhất trên thế giới, đặc biệt phổ biến ở các nước châu Á trong đó có Việt Nam. Trong số các dấu ấn sinh học phân tử liên quan đến bất thường gen, sự tái hợp nhất NTRK là một yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư tuyến giáp. Tái hợp nhất NTRK là một đích nhắm có giá trị trong việc điều trị ung thư tuyến giáp. **Mục tiêu:** Đánh giá biểu hiện của protein TRK và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mẫu block nến của 619 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư tuyến giáp tại bệnh viện Quân y 175 được phẫu thuật từ tháng 12/2019 đến tháng 7/2024 đã được thu thập, làm TMA tiến hành đánh giá đột biến NTRK bằng phương pháp hóa mô miễn dịch PAN- TRK, các trường hợp dương tính được đánh giá mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân. **Kết quả:** Trong tổng số 619 bệnh nhân ung thư tuyến giáp có 49 bệnh nhân có biểu hiện TRK ở các vị trí khác nhau chiếm tỉ lệ 7,92%. Biểu hiện protein TRK có liên quan tình trạng di căn hạch, giai đoạn TNM và kích thước nhân của tuyến giáp có ý nghĩa thống kê với p <0,05. **Kết luận:** Đột Biến NTRK có thể được xác định bằng phương pháp hóa mô miễn dịch Pan- TRK, đột biến có ý nghĩa trong lâm sàng đặc biệt các trường hợp di căn hạch.

Từ khóa: ung thư tuyến giáp, biểu hiện NTRK, hóa mô miễn dịch Pan – TRK, đặc điểm lâm sàng

SUMMARY

TRK PROTEIN EXPRESSION AND ITS CORRELATION WITH CLINICAL CHARACTERISTICS IN THYROID CANCER

Background: Thyroid cancer ranks seventh among cancers with the highest incidence globally and is particularly common in Asian countries, including Vietnam. Among the molecular biomarkers associated with genetic abnormalities, NTRK fusion genes are the recognized risk factor for thyroid cancer. It represents a valuable therapeutic target in thyroid cancer treatment. **Objectives:** This study aimed to evaluate the expression of TRK protein and its association with clinical characteristics in patients with thyroid carcinoma. **Methods**: Paraffin blocks from 619 thyroid cancer patients diagnosed at Military Hospital 175, who underwent surgery from December 2019 to July 2024, were collected. Tissue Microarray (TMA) was used to assess NTRK mutations via PAN-TRK immunohistochemistry. Positive cases were evaluated for their correlation with the patients' clinical characteristics. **Results:** Among the 619 thyroid cancer patients, 49 (7.92%) exhibited TRK protein expression in various locations. TRK expression was significantly associated with lymph node metastasis, TNM staging, and thyroid nodule size (p <0.05). **Conclusions:** NTRK mutations can be identified using Pan-TRK immunohistochemistry. These mutations are clinically significant, particularly in cases with

[1]*Bệnh viện Quân Y 175*
[2]*Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Toàn
ĐT: 0973879905
Email: nguyentoan175@gmail.com
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 08/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

lymph node metastasis.

Keywords: thyroid cancer, NTRK expression, Pan-TRK immunohistochemistry, clinical characteristics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 7 trong các bệnh ung thư có tỉ lệ mới mắc cao nhất trên thế giới, đặc biệt phổ biến ở các nước châu Á trong đó có Việt Nam. Tỉ lệ mắc ung thư tuyến giáp ở châu Á chiếm 72,6% so với trên toàn thế giới [1]. Trong thời gian gần đây, tỉ lệ mắc ung thư tuyến giáp được ghi nhận ngày càng tăng [7]. Bên cạnh đó, các phương tiện tầm soát ung thư tuyến giáp ngày càng hiện đại mức độ tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe tăng lên, ung thư tuyến giáp được phát hiện sớm, ngay từ khi kích thước còn rất nhỏ [1,7]. Ung thư tuyến giáp là một trong những ung thư có phương pháp điều trị hiệu quả, phẫu thuật có vai trò chủ đạo trong điều trị ung thư tuyến giáp. I^{131} là liệu pháp phổ biến có vai trò bổ trợ với nhóm bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hoá. Đa phần các bệnh nhân đáp ứng điều trị rất tốt, trên 90% bệnh nhân sống trên 20 năm. Tuy nhiên vẫn có một số bệnh nhân tái phát hay di căn hạch cổ, kháng với Iốt phóng xạ, có tiên lượng xấu. Bất thường gen nổi bật lên có sự tái hợp nhất liên quan đến một trong các gen kinase thuộc họ Neurotrophic tropomyosin receptor kinase (NTRK) là một yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư tuyến giáp. Dù hiện diện của Tái tổ hợp NTRK trong ung thư tuyến giáp chiếm chỉ khoảng 2,3% đến 3,4% trong nhóm người trưởng thành [5], Tái tổ hợp NTRK là một đích nhắm có giá trị trong việc điều trị ung thư tuyến giáp, nhất là đối với các ung thư tuyến giáp kháng với Iốt phóng xạ. Chẩn đoán tái tổ hợp NTRK có nhiều phương pháp bao gồm: hóa mô miễn dịch, lai tại chỗ, giải trình tự gen thế hệ mới, RT-PCR. Trong đó, hóa mô miễn dịch là phương pháp tiết kiệm chi phí, độ nhạy cao, có kết quả nhanh. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về tái tổ hợp gen NTRK trên các loại bướu đặc khác nhau [4]. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về NTRK được thực hiện chung với các đề tài về sử dụng thuốc trúng đích các loại ung thư và bằng các phương pháp chủ yếu là sinh học phân tử. Do đó nghiên cứu này nhằm giá biểu hiện của protein TRK và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tổng cộng có 619 ca (562 ca carcinôm tuyến giáp dạng nhú, 21 ca carcinôm tuyến giáp dạng nhú biến thể nang xâm nhập vỏ bao, 21 ca carcinôm tuyến giáp dạng nang, 12 ca carcinôm tuyến giáp dạng phồng bào, 3 ca carcinôm tuyến giáp biệt hóa độ ác cao), được chẩn đoán tại bệnh viện Quân y 175, đã phẫu thuật từ 12/2019 đến tháng 7/2024. Tất cả các mẫu thu thập đều được cố định paraffin. Dữ liệu lâm sàng và bệnh lý chi tiết được thu thập từ tất cả các bệnh nhân.

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) Có block bệnh phẩm, (2) Có đầy đủ thông tin nghiên cứu về thông tin hành chính, thông tin về đặc điểm lâm sàng, siêu âm của bệnh nhân, (3) Được phẫu thuật và có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Các trường hợp ung thư di căn đến tuyến giáp, (2) Các mẫu bệnh phẩm còn quá ít không đủ cắt lát nhuộm hóa mô miễn dịch, mẫu lưu trữ bị hỏng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: theo phương pháp mô tả loạt ca.

Phương pháp thực hiện

Sử dụng kỹ thuật sắp xếp dãy mô (TMAs) trong quá trình thu thập mẫu đúc paraffin các mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô tuyến giáp. Đây là phương pháp được thực hiện bằng các lấy các lõi được xếp trên một block paraffin mới, số lượng là 20 lõi trên một block paraffin.

Các block bệnh phẩm được cắt mỏng nhuộm đồng thời hai phương pháp Hematoxylin Eosin và nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể Pan-TRK bằng máy nhuộm hóa mô miễn dịch Ventana Benchmark Ultra.

Bảng 1: Quy trình nhuộm pan-TRK (EPR17341) với OptiView DAB

Tên giai đoạn	Máy Benchmark Ultra
Khử paraffin	Sử dụng
Bộc lộ kháng nguyên	Ultra CC1, 88 phút,100°C
Ức chế Peroxidase nội sinh	Sử dụng
Ủ trong kháng khể	32 phút, 36°C
Khuếch đại tín hiệu	Sử dụng, 8 phút
Nhuộm tương phản	Hematoxylin II, 4 phút
Sau nhuộm tương phản	Bluing, 4 phút

Biểu hiện pan-TRK (EPR17341), sự nhuộm màu được quan sát trong nhiều vị trí: nhân tế bào, tế bào chất và màng tế bào, với tỉ lệ bắt màu > 1% các tế bào bướu được xem là dương tính [7]. Tiêu bản được đọc bởi hai bác sĩ giải phẫu bệnh đủ tiêu chuẩn kết hợp với kiểm tra mô học, thông tin lâm sàng có liên quan và mẫu chứng thích hợp. Trong trường hợp có sự khác nhau giữa hai bác sĩ thì sẽ được đọc lại cùng nhau, lấy sự đồng thuận.

Xử lý số liệu:

Để phân tích và xử lý số liệu, chúng tôi dùng các thuật toán thống kê sử dụng phần mềm SPSS.20.

Các số liệu được trình bày bằng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. kiểm định $\chi 2$ so sánh hai hay nhiều tỉ lệ khác nhau, có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$ với khoảng tin cậy 95%. Sử dụng phép kiểm Sử dụng phép kiểm định T. Test để so sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm, phép kiểm định One-Way ANOVA để kiểm định sự khác nhau của giá trị trung bình khi so sánh nhiều hơn 2 nhóm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 811/HĐĐĐ- ĐHYD.

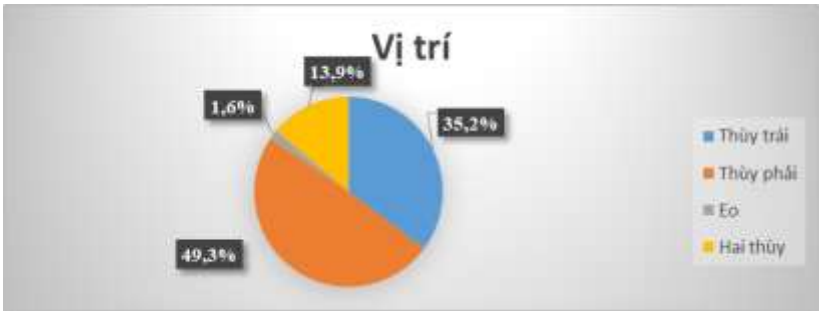
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Ung thư tuyến giáp trong nghiên cứu gặp trung bình là 45,36 ± 12,30 tuổi. Trong đó có 6 trường hợp nhỏ hơn 18 tuổi chiếm 0,96%. Bệnh gặp nhiều hơn ở bệnh nhân nữ chiếm 68,3%, bệnh nhân nam chiếm 31,7%, nữ/nam khoảng 2,16 lần. Tỉ lệ di căn hạch trong nhóm nghiên cứu là 9,89%.

Vị trí ung thư tuyến giáp tại thời điểm chẩn đoán (Biểu đồ 1).

Kích thước nhân tuyến giáp ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp trung bình là 6,85 ± 3,9 mm (Bảng 2), giai đoạn ung thư giáp (Bảng 3).



Biểu đồ 1: Vị trí ung thư tuyến giáp tại thời điểm chẩn đoán

Bảng 2: Kích thước nhân giáp ung thư

Kích thước nhân	Số lượng	Tỉ lệ %
Nhỏ hơn 10mm	553	89,3
11mm- 20mm	63	10,2
Lớn hơn 20mm	3	0,5
Tổng	619	100

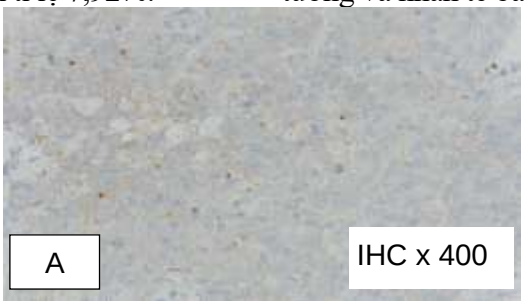
Bảng 3: Giai đoạn ung thư tuyến giáp

Giai đoạn bệnh	Số lượng	Tỉ lệ %
Giai đoạn I	564	89,3
Giai đoạn II	54	10,2
Giai đoạn IV	1	0,5
Tổng	**619**	**100**

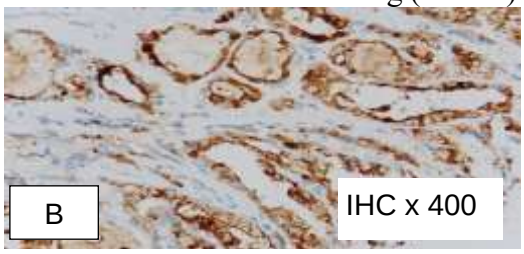
3.2. Biểu hiện TRK trong ung thư biểu mô tuyến giáp

Trong tổng số 619 bệnh nhân ung thư tuyến giáp có 49 bệnh nhân có biểu hiện TRK ở các vị trí khác nhau chiếm tỉ lệ 7,92%.

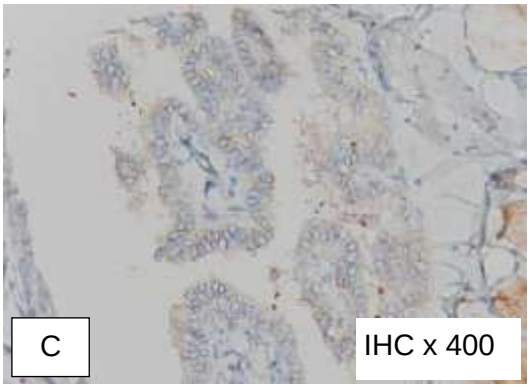
Trong số 49 bệnh nhân có biểu hiện protein TRK thì biểu hiện ở màng tế bào chiếm tỉ lệ cao nhất 35/49 trường hợp chiếm 71,43%, tiếp đến là trên bào tương 22,45% và kết hợp bào tương và nhân tế bào là 6,12%.



A: TRK bắt màu trên bào tương (ID 411)



B: TRK bắt màu ở bào tương và nhân (ID 386)



C: TRK bắt màu ở màng tế bào (ID 395)

Hình 1: Vị trí biểu hiện TRK trong ung thư biểu mô tuyến giáp

Mối liên quan biểu hiện TRK và đặc điểm lâm sàng, tổn thương ung thư tuyến giáp n=619

Bảng 4: Mối liên quan biểu hiện TRK và đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		TRK				P (χ2)
		Âm tính		Dương tính		
		n	%	n	%	
Giới tính	Nam	176	89,8	20	10,2	0,103
	Nữ	394	93,1	29	6,9	
Vị Trí	Thùy trái	201	92,2	17	7,8	0,425
	Thùy phải	277	90,82	28	9,18	
	Eo	10	100	0	0	
	Hai thùy	82	95,35	4	4,65	
Giai đoạn	Giai đoạn I	525	93,09	39	6,91	0,01
	Giai đoạn II	44	81,48	10	18,52	
	Giai đoạn IV	1	100	0	0	
Di căn hạch	Di căn	45	81,8	10	18,2	0,003
	Không di căn	525	93,1	39	6,9	
Kích thước nhân		6,71 ± 3,83		8,43 ± 4,97		0,004

Biểu hiện TRK không liên quan đến giới tính, vị trí khối ung thư với p >0,05. Biểu hiện TRK có liên quan với giai đoạn bệnh, di căn hạch và kích thước nhân giáp ung thư tại thời điểm chẩn đoán với p <0,05, phép kiểm χ^2.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Biểu hiện của TRK trong ung thư biểu mô tuyến giáp

Tỉ lệ biểu hiện của TRK trong ung thư biểu mô tuyến giáp bằng phương pháp xét nghiệm hóa mô miễn dịch với kháng thể Pan-TRK là 7,92%. Tỉ lệ này cao hơn nghiên cứu của Hondelink LM khi trong nghiên cứu đó, tỉ lệ biểu hiện của TRK là 6,3% [4]. Sự khác biệt này có thể là số mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 619 nhiều hơn nghiên cứu của Hondelink LM là 190 bệnh nhân. Đồng thời trong nghiên cứu của Hondelink LM, các bệnh nhân được kiểm chứng lại bằng xét nghiệm NGS. Chính vì việc kiểm tra đó làm cho tỉ lệ biểu hiện TRK của nghiên cứu đó thấp hơn của chúng tôi.

Vị trí bắt màu khi biểu hiện TRK

Trong 49 bệnh nhân có biểu hiện protein TRK thì biểu hiện ở màng tế bào chiếm tỉ lệ cao nhất chiếm 71,42%, tiếp đến là trên bào tương và kết hợp hai vị trí nhân và bào tương tế bào lần lượt là 22,56% và 6,12%, không có trường hợp biểu hiện trên nhân tế bào riêng lẻ. Kết quả này có sự khác biệt với tác giả Santoro M [7]. Khi tác giả cho thấy biểu hiện TRK bằng phương pháp xét nghiệm hóa mô miễn dịch chủ yếu là biểu hiện ở bào tương với tỉ lệ 74%. Sự khác biệt này có thể do tác giả nghiên cứu biểu hiện TRK trên các dạng bướu đặc với nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư phổi, ung thư đại trược tràng, ung thư tuyến giáp, ung thư vú,… Đồng thời trong nghiên cứu của tác giả sử dụng phương pháp NGS và FISH để kiểm chứng các trường hợp biểu hiện TRK. Phương pháp của chúng tôi chỉ hóa mô miễn dịch đơn thuần và chỉ dùng trên các bệnh nhân ung thư giáp. Do đó có thể một số trường hợp có tái tổ hợp gen TRK nhưng chưa biểu hiện trên protein nên chúng tôi chưa ghi nhận.

4.2. Mối liên quan giữa biểu hiện TRK với các đặc điểm của bệnh nhân

Mối liên quan giữa Biểu hiện TRK với giới

Mặc dù tỉ lệ bệnh nhân nữ mắc bệnh ung thư tuyến giáp cao gấp 2 lần so với bệnh nhân nam nhưng biểu hiện TRK hay gặp hơn ở các bệnh nhân nam chiếm tỉ lệ 10,2% so với các bệnh nhân nữ là 6,85%. Mối liên quan này không có ý nghĩa thống kê với p=0,103. Biểu hiện TRK trong ung thư tuyến giáp có thể cao hơn khi gặp ung thư tuyến giáp ở nam giới có thể liên quan đến các yếu tố liên quan đến vấn đề bức xạ do môi trường làm việc.

Mối liên quan giữa biểu hiện TRK với di căn hạch

Trong các đặc điểm về mặt giải phẫu bệnh của 619 bệnh nhân ung thư giáp thì có 9,89% các trường hợp di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán. Biểu hiện Protein TRK trong nhóm di căn hạch chiếm tỉ lệ cao và có ý nghĩa thống kê. Điều này có nghĩa xét về cơ chế bệnh sinh, nếu bệnh nhân nào có tái tổ hợp gen NTRK dẫn đến biến đổi protein TRK thì nguy cơ di căn hạch sẽ cao hơn các bệnh nhân có cơ chế bệnh sinh theo hướng khác. Đồng thời, các bệnh nhân qua quá trình điều trị nếu tái phát di căn hạch thì cần làm các xét nghiệm đánh giá điều trị và nên kết hợp xét nghiệm TRK, để mang lại hiệu quả cao nhất trong điều trị bệnh nhân.

Mối liên quan giữa biểu hiện TRK với kích thước nhân tuyến giáp

Ung thư giáp là một ung thư có tốc độ tiến triển chậm, đa phần các khối bướu sẽ có thời gian phát triển lâu hơn các loại ung thư khác. Tại thời điểm phát hiện ung thư giáp kích thước u lớn hơn cho thấy sự tiến triển của ung thư nhanh hơn các bệnh nhân khác hoặc bệnh nhân không thăm khám thường xuyên nên không phát hiện bướu ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên gần đây các phương tiện tầm soát ung thư phát triển mạnh nên việc đi khám sức khỏe của người dân cũng càng được quan tâm. Do biểu hiện protein TRK liên quan với kích thước khối u tại thời điểm chẩn đoán, xu hướng các bệnh nhân có biểu hiện protein TRK có kích thước lớn lớn hơn nhóm không có biểu hiện protein TRK cho thấy khối u tiến triển nhanh thì có khả năng biểu hiện TRK cao hơn các loại ung thư có tiến triển chậm.

Mối liên quan giữa biểu hiện TRK với giai đoạn TNM

Ung thư tuyến giáp đa phần được phát hiện ở giai đoạn sớm, các nghiên cứu cũng cho thấy các bệnh nhân đa phần phát hiện ở giai đoạn I và II, ít trường hợp phát hiện ở giai đoạn III, IV. Biểu hiện protein TRK gặp nhiều ở các bệnh nhân giai đoạn II khi chiếm 19% so với tỉ

lệ này ở nhóm giai đoạn I. Cũng giống như mối liên quan của việc biểu hiện TRK với kích thước khối bướu tại thời điểm chẩn đoán vì có thể việc biểu hiện này liên quan đến tốc độ tiến triển của khối bướu nhanh hơn các trường hợp khác. Tại thời điểm được chẩn đoán mà ung thư tuyến giáp ở giai đoạn muộn thì có tỉ lệ biểu hiện TRK nhiều hơn. Do vậy nếu bệnh nhân có tiến triển nhanh hoặc giai đoạn muộn thì nên làm xét nghiệm TRK để góp phần hướng dẫn điều trị cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Trong nhóm nghiên cứu bệnh nhân có độ tuổi từ 16 đến 84 tuổi, trung bình là 45,36 ± 12,30. Trong đó số lượng bệnh nhân nữ nhiều gấp 2,16 lần số bệnh nhân nam. Các khối ung thư tuyến giáp phần lớn nguyên phát bên thùy phải 49,3%. Kích thước nhân tuyến giáp ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp có kích thước từ 1 mm đến 27 mm trung bình là 6,85 ± 3,9 mm. Chia thành nhóm nhỏ hơn 10mm chiếm 89,3%. Điều này cho thấy vai trò các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trong tầm soát sớm bệnh ung thư tuyến giáp.

Trong tổng số 619 bệnh nhân ung thư tuyến giáp, bằng phương pháp hóa mô miễn dịch Pan-TRK phát hiện 49 bệnh nhân có biểu hiện TRK ở các vị trí khác nhau chiếm tỉ lệ 7,92%. Trong số đó, biểu hiện ở màng tế bào chiếm tỉ lệ cao nhất 35/49 trường hợp chiếm 71,43%, tiếp đến là trên bào tương 22,45% và kết hợp bào tương và nhân tế bào là 6,12%. Có thể sử dụng phương pháp Pan-TRK như là một phương pháp phát hiện đột biến TRK trong ung thư tuyến giáp.

Biểu hiện protein TRK có liên quan tình trạng di căn hạch, giai đoạn TNM và kích thước nhân của tuyến giáp có ý nghĩa thống kê với p <0,05. Đây cũng là yếu tố quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R, Soerjomataram I, Jemal A.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians. 2024; 229-263
2. **Capdevila J, Awada A, Fuhrer-Sakel D, Leboulleux S, Pauwels P.** Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. Cancer treatment reviews. 2022;106-117
3. **Hechtman JF.** NTRK insights: best practices for pathologists. Modern Pathology. 2022;35(3):298-305.
4. **Hondelink LM, Schrader AMR, Asri Aghmuni G, et al.** The sensitivity of pan-TRK immunohistochemistry in solid tumours: A meta-analysis. European Journal of Cancer. 2022;173:229-237.
5. **Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, Dal Maso L.** Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2021;9(4):225-234.
6. **Pham DX, Nguyen HD, Phung AHT, et al.** Trends in incidence and histological pattern of thyroid cancer in Ho Chi Minh City, Vietnam (1996-2015): a population-based study. BMC Cancer. 2021;21(1):296-304.
7. **Santoro M, Carlomagno F. Pathogenesis of Thyroid Carcinoma.** In: Vitti P, Hegedus L, eds. Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Springer International Publishing; pp.1-20. 2017.

ĐỘT BIẾN SINH DƯỠNG GEN RET TRONG CARCINÔM TUYẾN GIÁP DẠNG TỦY

Phạm Văn Hùng[1], Phạm Quốc Thắng[2], Ngô Nhất Hoa[2], Lưu Thị Thu Thảo[2], Nguyễn Hoàng Tuyết Minh[1], Đào Thị Minh Nhã[1], Thái Anh Tú[3], Hồ Quốc Chương[4], Ngô Quốc Đạt[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đột biến gen RET đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư tuyến giáp dạng tủy. Việc xác định đột biến gen RET có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, điều trị nhắm trúng đích và quản lý bệnh. **Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm xác định các đột biến trên vùng thường gặp đột biến nhất của gen RET là exon 11 và exon 16. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực hiện giải trình tự gen 33 mẫu mô vùi nến được chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng tủy tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2020 đến năm 2022. **Kết quả:** Nghiên cứu phát hiện 6 biến đổi gen (trên 11 trường hợp) tại vùng thường gặp đột biến của exon 11 và 16, trong đó có 4 đột biến gây bệnh, 1 biến thể được dự đoán có khả năng gây bệnh và 1 biến thể được dự đoán lành tính. Trong các trường hợp mang biến thể gen được phát hiện, có 10 trường hợp mang biến thể đơn nucleotit và chỉ có 1 trường hợp mang biến thể mất kèm chèn đoạn ngắn gây dịch khung đọc. Tất cả các biến đổi gen được phát hiện trên mô u đều không xuất hiện trên mô lành, cho thấy các biến đổi này không phải dòng mầm. **Kết luận:** Exon 11 và exon 16 là hai vùng gen có xuất độ đột biến cao được phát hiện từ mẫu mô u. Do đó khi phân tích gen RET ở bệnh lý ung thư tuyến giáp dạng tủy ở người bệnh Việt Nam cần đánh giá kỹ hai vùng gen này.

Từ khóa: RET, ung thư tuyến giáp dạng tủy

SUMMARY

RET SOMATIC MUTATIONS IN MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Background: Mutations in the RET gene play a crucial role in the pathogenesis of medullary thyroid carcinoma. Identifying RET gene mutations is essential for diagnosis, targeted therapy, and disease management. **Objectives:** This research aims to identify mutations in the most commonly mutated "hotspot" exons, including exon 11 and exon 16. **Methods:** The study involves sequencing the genes of paraffin-embedded tissue samples diagnosed with medullary thyroid carcinoma at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 2020 to 2022. **Results:** Our study identified 6 genetic alterations in the hotspot regions of exon 11 and exon 16, including 4 pathogenic mutations, 1 variant predicted to be pathogenic, and 1 variant predicted to be benign. Among the alterations, there were 10 single nucleotide variants and 1 short indel.

[1]Bộ môn Xét nghiệm, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[2]Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[3]Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh
[4]Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng
ĐT: 0783332527
Email: phamquocthang@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 22/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 29/09/2024
Ngày duyệt bài: 15/09/2024

All detected genetic alterations were found exclusively in tumor tissue and were absent in normal thyroid tissue, indicating that these alterations are not germline mutations. **Conclusions:** Exon 11 and exon 16 are regions of the RET gene with a high mutation frequency, as identified in tumor tissue samples. Therefore, when analyzing the RET gene in Vietnamese patients with medullary thyroid carcinoma, it is crucial to thoroughly examine these two regions.

Keywords: RET, Medullary thyroid carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gen RET được Takahashi và các cộng sự mô tả đầu tiên năm 1985. Nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 10 (10q11.2), gen này mã hóa cho một thụ thể Tyrosin kinase xuyên màng là trung gian của con đường tín hiệu nội bào [10]. Đột biến của gen RET được nghiên cứu cho thấy có vai trò trong sinh bệnh học của nhiều loại ung thư khác nhau trong đó có ung thư tuyến giáp dạng tủy [8]. Protein được mã hóa bởi gen RET gồm 3 vùng riêng biệt: vùng ngoại bào, vùng xuyên màng và vùng nội bào. Các đột biến thường gặp nhất đã được báo cáo bao gồm các đột biến điểm xuất hiện ở vùng ngoại bào giàu cystein (exon 11) và vùng nội bào Tyrosin kinase (exon 16) [9]. Do đó chúng tôi lựa chọn hai exon 11 và 16 để tiến hành giải trình tự bằng phương pháp Sanger.

Ngày nay, các thuốc điều trị trúng đích đặc hiệu RET (RET kinase inhibitors) đã cho thấy tính hiệu quả và an toàn trên các thử nghiệm lâm sàng, giảm độc tính so với các chất ức chế kinase không chọn lọc như trước đây. Do vậy việc xác định đột biến gen RET sẽ giúp ích cho người bệnh trong việc sử dụng thuốc điều trị trúng đích [11].

Đột biến gen RET ở bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy đã được nghiên cứu ở nhiều nước trên thế giới, tuy nhiên số lượng nghiên cứu ở Việt Nam vẫn còn hạn chế. Do đó, nghiên cứu này nhằm cung cấp thêm các thông tin về đột biến gen RET trên đối tượng người bệnh ở Việt Nam, qua đó ứng dụng trong chẩn đoán, điều trị và quản lý người bệnh tốt hơn trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên khối mô u vùi nến (FFPE) đã được chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng tủy tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ năm 2020 đến năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo loạt ca.

Phương pháp thực hiện

Các thông tin của đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập từ phần mềm lưu trữ kết quả bao gồm: tuổi (tại thời điểm được chẩn đoán bệnh), giới, kích thước u ghi nhận trên đại thể, vị trí của u.

Các khối mô vùi nến của đối tượng được thu thập, sau đó cắt mỏng nhuộm tiêu bản Hematoxyline và Eosin (H&E). Trên tiêu bản H&E các vùng mô u và mô lành được đánh dấu trước khi thu thập vào các ống mẫu riêng biệt để tách chiết DNA. Tất cả các mẫu mô u sẽ được phân tích. Các mẫu mô lành chỉ được phân tích trong trường hợp có phát hiện đột biến trên mẫu mô u nhằm xác định đột biến mầm hay sinh dưỡng. Các mẫu mô được tách chiết DNA bằng bộ kit ReliaPrep™ FFPE gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất. DNA sau đó được kiểm tra nồng độ, độ tinh sạch và được PCR khuếch đại vùng gen hot spot của 2 exon 11 và 16 theo trình tự mồi được thiết kế (Bảng 1).

Bảng 7: Trình tự mồi được thiết kế của nghiên cứu

Ký hiệu mồi	Trình tự mồi (5'→3')	Kích thước sản phẩm PCR (bp)
RET-11F	CATACGCAGCCTGTACCCAG	225
RET-11R	CCTCCGGAAGGTCATCTCAG	
RET-16F	CCTCCTTCCTAGAGAGTTAG	193
RET-16R	GGCCCCACTACATGTATAAG	

Thành phần của phản ứng PCR được thiết lập theo hướng dẫn của nhà sản xuất bộ kit Takara PCR (Takara Bio, Nhật Bản) sao cho đạt nồng độ cuối của mỗi hóa chất phù hợp. Chu kỳ nhiệt cho phản ứng PCR như sau: giai đoạn biến tính ở 98°C 3 phút, lặp lại 45 chu kỳ (biến tính 98°C 10 giây, gắn mồi 58°C, 30 giây, kéo dài 72°C, 40 giây), ổn định ở 72°C trong 2 phút.

Kết quả PCR sẽ được kiểm tra bằng cách điện di sản phẩm trên gel agarose 2% với đệm TBE 0,5X. Sau đó, sản phẩm PCR được tinh sạch bằng ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup (Thermo Fisher, Mỹ), thựa hiện phản ứng giải trình tự và tủa sản phẩm giải trình tự trước khi điện di mao quản trên máy giải trình tự ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem, Mỹ).

Trình tự các nucleotide được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5, xếp gióng cột và so sánh với trình tự chuẩn NG_007489.1 và NM_020630.7 trên NCBI.

Phân tích thống kê

Các đặc điểm của người tham gia nghiên cứu được phân tích bằng phần mềm STATA. Các biến định lượng sẽ được biểu diễn dưới dạng trung bình, độ lệch chuẩn nếu phân phối chuẩn hoặc trung vị, khoảng tứ phân vị nếu không phân phối chuẩn. Các biến định tính được thể hiện bằng số lượng và tỷ lệ phần trăm. Sự khác biệt về tỉ lệ giữa các nhóm được xác định thông qua kiểm định Chi bình phương. Trong trường hợp không thỏa điều kiện (có vọng trị nhỏ hơn 1 hoặc 20% vọng trị nhỏ hơn 5) thì sử dụng kiểm định Fisher's. Phép kiểm thống kê Student's t-test được áp dụng cho biến định lượng. Giá trị p-value <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức 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, số 916/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 10/10/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ nữ/nam của nghiên cứu này là 19/14. Độ tuổi trung vị của người bệnh tại thời điểm được chẩn đoán là 43. Trường hợp nhỏ tuổi nhất là 20 tuổi, lớn tuổi nhất là 76 tuổi. Kích thước mô u trung bình 28mm. Có 28 trường hợp chỉ có 1 u, 5 trường hợp còn lại có từ 2 u trở lên (Bảng 2).

Bảng 8: Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Các đặc điểm		Giá trị
Tuổi	Nhỏ nhất	25
	Trung vị	43
	Lớn nhất	76
Kích thước u (mm)		28 ± 18,4

Giới tính	Nữ	19 (58%)
	Nam	14 (42%)
Số lượng u	1	28 (85%)
	≥2	5 (15%)
Vị trí u trên tuyến giáp	Thùy trái	17 (52%)
	Thùy phải	12 (36%)
	Cả hai thùy	4 (12%)

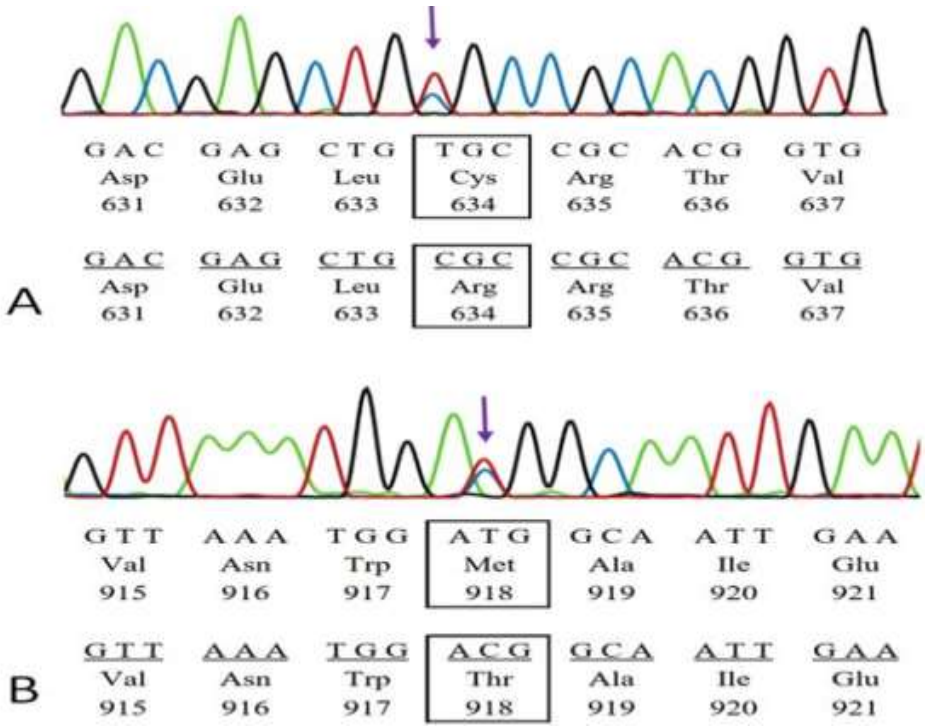
3.2. Kết quả giải trình tự

Trong số 33 mẫu được phân tích, tổng cộng 6 biến thể của gen RET được phát hiện trên 11 trường hợp, bao gồm 6 trường hợp được phát hiện ở exon 11 và 5 trường hợp được phát hiện trên exon 16. Trong đó, 10 biến thể được xác định là đột biến gây bệnh, còn lại 1 biến thể chưa rõ chức năng (Variant of uncertain significance). Ở exon 11 có 4 loại biến thể trong đó có 2 loại đột biến gây bệnh khác nhau cùng nằm ở vị trí codon số 634, một trong số đó có xuất độ cao nhất (p.C634R với 3 trường hợp). Ở exon 16 phát hiện 2 loại đột biến gây bệnh khác nhau, trong đó đột biến p.M918T chiếm tần suất cao ở exon này với 4 trường hợp được phát hiện, đột biến còn lại được phát hiện là R912Q với 1 trường hợp. Hầu hết các biến thể gen được phát hiện là biến thể thay thế một nucleotit dẫn đến thay đổi một axit amin, chỉ trừ một trường hợp biến thể mất đoạn 7 nucleotit kèm chèn 1 nucleotit dẫn đến dịch khung đọc. Các biến thể được xác định chức năng bằng các cơ sở dữ liệu Clivar, COSMIC, hoặc sử dụng công cụ PolyPhen-2, Mutationtaster để dự đoán chức năng (Bảng 3).

Bảng 9: Kết quả phân tích trình tự gen của mẫu nghiên cứu

Vị trí	Biến thể	Sự thay đổi protein	Số trường hợp	Loại đột biến	Chức năng/Dự đoán chức năng
Exon 11	c.1900T>C	p.C634R (p.Cys634Arg)	3	Thay thế nucleotit	Gây bệnh
	c.1900T>G	p.C634G (p.Cys634Gly)	1	Thay thế nucleotit	Gây bệnh
	c.1887_1893>A	p.C630_D631del (p.Cys630_Asp631del)	1	Mất kèm chèn đoạn	Khả năng lành tính (Mutationtaster)
	c.1993C>T	p.H665Y (p.His665Tyr)	1	Thay thế nucleotit	Khả năng gây bệnh (PolyPhen-2)
Exon 16	c.2753T>C	p.M918T (p.Met918Thr)	4	Thay thế nucleotit	Gây bệnh
	c.2735G>A	p.R912Q (p.Arg912Gln)	1	Thay thế nucleotit	Gây bệnh

Các mẫu mô lành của 11 trường hợp có biến đổi trình tự gen đã được phân tích và toàn bộ đều có kiểu gen bình thường (wild type).



Hình 19: Đột biến thường gặp nhất ở exon 11 và exon 16 của gen RET (p.C634R – hình A và p.M918T – hình B)

3.3. Mối liên quan giữa các trường hợp đột biến được phát hiện trên exon 11 và exon 16 với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Mối liên quan giữa các trường hợp đột biến với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Có đột biến	Không đột biến	p - value
Tuổi	<40	3	5	0,682
	40-60	6	12	
	>60	1	6	
Giới tính	Nữ	8	11	0,131
	Nam	2	12	
Số lượng u	Chỉ 1 u	9	19	1,000
	Từ 2 u trở lên	1	4	
Vị trí u	Thùy trái	5	12	1,000
	Thùy phải	4	8	
	Cả hai thùy	1	3	
Tuổi trung bình		41,3	49	0,15

Như vậy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nhóm tuổi, giới tính, số lượng, vị trí của u và độ tuổi trung bình giữa nhóm đối tượng có phát hiện đột biến với các đối tượng còn lại.

IV. BÀN LUẬN

Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam

công bố đột biến gen RET trên một loạt các trường hợp ung thư tuyến giáp dạng tủy. Trước đây chỉ có một nghiên cứu được công bố của tác giả Nguyễn Hải Hà đã phát hiện đột biến p.M918T dòng mầm ở một trường hợp mắc hội chứng đa u tuyến nội tiết típ 2B và đột biến này không di truyền cho thế hệ tiếp theo [1].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định các biến thể ở vùng thường gặp đột biến của cả hai exon 10 và 11 là 33% (11/33 trường hợp). Trong đó, codon 634 nằm trên exon 11 là vị trí đột biến có xuất độ cao nhất với 4 trường hợp được phát hiện. Đồng thời đột biến p.C634R trên exon này cũng là loại đột biến thường gặp với 3 trường hợp, ít hơn 1 trường hợp so với đột biến p.M918T trên exon 16 với 4 trường hợp được phát hiện. Trong tổng số 11 trường hợp phát hiện biến thể gen, chỉ có 1 biến thể mất kèm chèn đoạn ngắn (p.C630_D631del), kết quả này tương đồng với báo cáo trước đây, đột biến mất đoạn ít gặp trong ung thư tuyến giáp dạng tủy (khoảng 5% trên tổng số trường hợp ung thư tuyến giáp thể lẻ tẻ) [11]. Kết quả nghiên cứu tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu của Takahashi M, nhóm nghiên của ông công bố rằng đột biến gen RET trong ung thư tuyến giáp dạng tủy thường gặp các đột biến điểm, trong đó sự thay thế nucleotit thường thấy ở codon 630 và 634 trên exon 11; và codon 918 trên exon 16 [9]. Tuy nhiên trong số 33 trường hợp được phân tích, chúng tôi không phát hiện biến thể nào xuất hiện ở codon 630 trên dân số người bệnh Việt Nam.

Với tất cả các biến thể được phát hiện, chúng tôi tiến hành giải trình tự trên mẫu mô tuyến giáp lành, kết quả không phát hiện đột biến mầm. Kết quả này có sự phù hợp với độ tuổi của đối tượng tham gia nghiên cứu (tuổi trung vị tại thời điểm được chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng tủy là 43), theo y văn, đột biến sinh dưỡng của gen RET thường xảy ra ở độ tuổi 40 đến 60 [12]. Nhiều nghiên cứu tương tự trước đây cho thấy đột biến p.M918T là loại đột biến sinh dưỡng thường gặp nhất [3,6], thường gặp thứ hai là đột biến p.C634R [12], điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Theo Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ, khoảng 50% các trường hợp ung thư tuyến giáp dạng tủy thể lẻ tẻ có xuất hiện đột biến sinh dưỡng [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 2 exon 10 và 11 đã phát hiện đến 33% trường hợp có mang biến thể gen RET. Do đó có thể thấy rằng hai exon này có tần suất đột biến cao, cần phải đặc biệt quan tâm khi phân tích gen RET nếu người mắc bệnh không có tiền sử gia đình hay bệnh lý đa u tuyến nội tiết kèm theo.

Về hoạt động chức năng, trong điều kiện bình thường protein RET được hoạt hóa bởi một phức hợp bao gồm phối tử và một đồng thụ thể thuộc nhóm GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factors); phối tử gắn lên vùng ngoại bào của protein làm di – me hóa và phospho hóa thụ thể, tạo ra các vị trí liên kết nội bào cho các protein tín hiệu tiếp tục được kích hoạt theo con đường tín hiệu tế bào [7]. Các đột biến làm tăng chức năng dẫn đến ung thư tuyến giáp thường xảy ra do việc hoạt hóa protein RET độc lập với phối tử mà vốn dĩ buộc phải hiện diện trong điều kiện bình thường [2]. Đột biến trên exon 11 dẫn đến biến đổi ở vùng ngoại bào giàu cystein của protein do gen RET mã hóa, dẫn đến hiện tượng di-me hóa và do đó hoạt hóa thụ thể tyrosine kinase không còn phụ thuộc vào phối tử. Mặt khác, đột biến trên exon 16 dẫn đến thay đổi cấu trúc protein ở vùng nội bào, từ đó làm gia tăng việc liên kết ATP (adenosin triphosphat) nội bào lên thụ thể Tyrosine kinase [5]. Vai trò của gen RET đã được chứng minh trong sinh bệnh học ung thư tuyến giáp dạng tủy, nguyên nhân là

do các đột biến làm tăng chức năng, dẫn đến rối loạn con đường tín hiệu tế bào, làm rối loạn tăng sinh hay biệt hóa tế bào và từ đó hình thành ung thư [4].

Hạn chế: Nghiên cứu chỉ phân tích exon 11 và 16 của gen RET. Việc nghiên cứu phân tích các exon còn lại cần được thực hiện để có toàn bộ thông tin về đột biến gen này trên quần thể người bệnh ung thư tuyến giáp dạng tủy tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của nghiên cứu cho thấy exon 11 và exon 16 của gen RET là hai vùng xảy ra đột biến trong ung thư tuyến giáp dạng tủy với xuất độ cao trên người bệnh ở Việt Nam. Do đó khi thực hiện phân tích gen RET trên mô bệnh của bệnh lý này, cần phải khảo sát kỹ hai vùng gen kể trên.

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 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 114/2023/HĐ-ĐHYD ngày 14/09/2023.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hà NH, Yến TTH, Nhung VP, Thương MTH, Tôn NĐ, Hải NV**. Phát hiện đột biến gen RET ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể tủy. Tạp chí Công nghệ sinh học. 2016;14(3):405-410.
2. **Arighi E, Borrello MG, Sariola H**. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2005;16(4-5):441-67.
3. **Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al**. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. iScience. 2019;20:324-336.
4. **Elisei R, Bottici V, Cappagli V, et al**. Clinical utility of genetic diagnosis for sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma. Ann Endocrinol (Paris). 2019;80(3):187-190.
5. **Mulligan LM**. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. Nat Rev Cancer. 2014;14(3):173-86.
6. **Romei C, Ciampi R, Elisei R**. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(4):192-202.
7. **Taccaliti A, Silvetti F, Palmonella G, Boscaro M**. Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers. Curr Genomics. 2011;12(8):618-25.
8. **Takahashi M**. RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2022;98(3):112-125.
9. **Takahashi M, Kawai K, Asai N**. Roles of the RET Proto-oncogene in Cancer and Development. JMA J. 2020;3(3):175-181.
10. **Takahashi M, Ritz J, Cooper G**. Activation of a novel human transforming gene, ret. DNA Rearrangement. 1985;42(2):581-588.
11. **Verrienti A, Grani G, Sponziello M, et al**. Precision oncology for RET-related tumors. Frontiers in Oncology. 2022;12:992636.
12. **Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al**. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25(6):567-610.

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ TỦY

Thiều Mạnh Cường[1], Bùi Thị Mỹ Hạnh[2], Lê Thị Thu Thủy[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (UTBMTGTT) là u ác tính ít gặp, có hình thái rất đa dạng, dễ gây nhầm lẫn trong chẩn đoán. Việc nhận diện các hình thái này và xác định tỉ lệ bộc lộ của một số dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) giúp ích nhiều trong chẩn đoán vi thể. **Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm đại thể, vi thể và bộc lộ hóa mô miễn dịch của UTBMTGTT. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập được 68 trường hợp được chẩn đoán UTBMTGTT trên bệnh phẩm phẫu thuật, tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 01 năm 2017 đến hết tháng 06 năm 2024. **Kết quả:** U chủ yếu gặp ở một bên thùy giáp (89,7%), đa số u có kích thước từ 1 cm trở xuống (45,6%). Kiểu hình thông thường và hình thái tế bào đa diện hay gặp nhất (>80%), kiểu hình nang, nhú, tế bào thoi và dạng tương bào hiếm gặp. 79,4% u quan sát thấy lắng đọng amyloid. U bộc lộ cao với các dấu ấn thần kinh nội tiết: 100% dương tính với CD56; 90,5% dương tính với synaptophysin; 83,7% với chromogranin A. CEA và calcitonin dương tính với tỉ lệ lần lượt là 91,7% và 90,5%. **Kết luận:** UTBMTGTT rất đa dạng về cả cấu trúc lẫn hình thái tế bào. Các dấu ấn thần kinh nội tiết và CEA, calcitonin có tỉ lệ bộc lộ cao, giúp ích trong chẩn đoán xác định.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy, CEA, calcitonin

SUMMARY

PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

Background: Medullary thyroid carcinoma (MTC), an uncommon malignant entity with a huge range of morphology, causes plenty of challenges in diagnosis. Recognition of these varieties of morphological features may be crucial for diagnosis. **Objectives:** To describe some gross, microscopical, and immunohistochemical characteristics of MTC. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted at Vietnam National Cancer Hospital, Tan Trieu campus from January 2017 to June 2024. A total of 68 cases diagnosed as MTC were recruited for this study. **Results:** The majority of cases were unilateral (89.7%) and 1 cm or less in size (45.6%). The conventional pattern and polygonal morphology were the most common features (> 80%), while follicular pattern, papillary pattern, spindle cell, and plasmacytoid cell were rarely observed. Amyloid deposition was detected in 79.4% of cases. The proportion of immunoreactivity for CD56, synaptophysin, and chromogranin A was 100%, 90.5%, and 83.7% respectively. Immunopositivity for CEA and calcitonin were also frequently observed (91.7% and 90.5% respectively). **Conclusion:** MTC has a huge range of architecture and cellular morphology.

[1]*Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K*

[2]*Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Thiều Mạnh Cường

ĐT: 0898982608

Email: dr.tmcuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 15/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Neuroendocrine markers, CEA and calcitonin are highly expressed, which is crucial for diagnosis.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, calcitonin, CEA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến giáp xếp thứ 6 trong 10 loại ung thư hay gặp nhất ở Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022. Hơn 90% ung thư biểu mô tuyến giáp bắt nguồn từ tế bào nang, trong khi ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (UTBMTGTT), là u ác tính bắt nguồn từ tế bào cận nang (tế bào C) tiết calcitonin, ít gặp. Tại Hoa Kỳ, UTBMTGTT tuy chỉ chiếm khoảng 2% u ác tính ở tuyến giáp nhưng chiếm tới 8% số trường hợp tử vong do ung thư giáp [8]. Khoảng 25% số trường hợp bệnh là di truyền, do đột biến dòng mầm, có chức năng của tiền gen sinh u RET, gây nên hội chứng tân sinh đa tuyến nội tiết típ 2 (MEN2), di truyền trội [9].

Chuỗi trường hợp UTBMTGTT đầu tiên báo cáo năm 1959, khi đó Hazard đã mô tả u "kiểu hình đặc, không phải nang, mô đệm giàu chất dạng tinh bột và di căn hạch với tỉ lệ cao". Bảy năm sau, Williams công bố rằng UTBMTGTT bắt nguồn từ tế bào cận nang, cũng chính là tế bào chế tiết calcitonin [7]. Đến những năm 1993-1996, người ta thấy rằng đột biến tiền gen sinh u RET gặp ở gần như tất cả các trường hợp UTBMTGTT có tính gia đình và gặp với một tỉ lệ đáng kể trong các trường hợp UTBMTGTT lẻ tẻ [7].

Đặc điểm mô bệnh học (MBH) của UTBMTGTT rất đa dạng, với nhiều biến thể, dễ dẫn đến sai lầm trong chẩn đoán vi thể, và do vậy hóa mô miễn dịch (HMMD) luôn cần được thực hiện trước khi đưa ra kết luận cuối cùng. Việc nhận diện các hình thái đa dạng trong mô học cũng như xác định tỉ lệ dương tính của một số dấu ấn trong UTBMTGTT giúp ích nhiều trong chẩn đoán MBH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là UTBMTGTT trên bệnh phẩm phẫu thuật tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K, từ tháng 01 năm 2017 đến hết tháng 06 năm 2024.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Chất lượng tiêu bản kém, không còn khối nến để cắt nhuộm lại.
- Chỉ có bệnh phẩm sinh thiết hoặc bệnh phẩm hạch, không có bệnh phẩm mổ u tuyến giáp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Cách chọn mẫu: chọn mẫu không xác suất, lấy mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu: 68 trường hợp.

Các biến số trong nghiên cứu

Một số đặc điểm lâm sàng và đại thể: giới, tuổi, vị trí u, kích thước u, tình trạng hạch nhóm 6, tình trạng hạch cổ cùng bên

Một số đặc điểm MBH: kiểu hình (thông thường, nhú, nang...), hình thái tế bào (đa diện, thoi, dạng tương bào...), nhân không điển hình, lắng đọng amyloid.

Tỉ lệ bộc lộ HMMD của các dấu ấn: CD56, synaptophysin, chromogranin A, CEA, calcitonin, TTF-1.

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20, thống kê mô tả, trình bày số liệu dưới dạng bảng.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện K, số 1422/BVK-HĐĐĐ năm 2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu 68 trường hợp bệnh chúng tôi ghi nhận.

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng và đại thể

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	36	52,9
	Nữ	32	47,1
Tuổi trung bình		51,0 ± 11,21	
Vị trí	Thùy phải	31	45,6
	Thùy trái	30	44,1
	Eo giáp	0	0
	Hai bên	7	10,3
Kích thước u (cm)	≤1	31	45,6
	>1 - ≤2	20	29,4
	>2 - ≤4	9	13,2
	>4	8	11,8
Hạch nhóm 6	Di căn	32	47,1
	Không di căn	29	42,6
	Không phẫu tích	7	10,3
Hạch cổ cùng bên	Di căn	24	35,3
	Không di căn	19	27,9
	Không phẫu tích	25	36,8

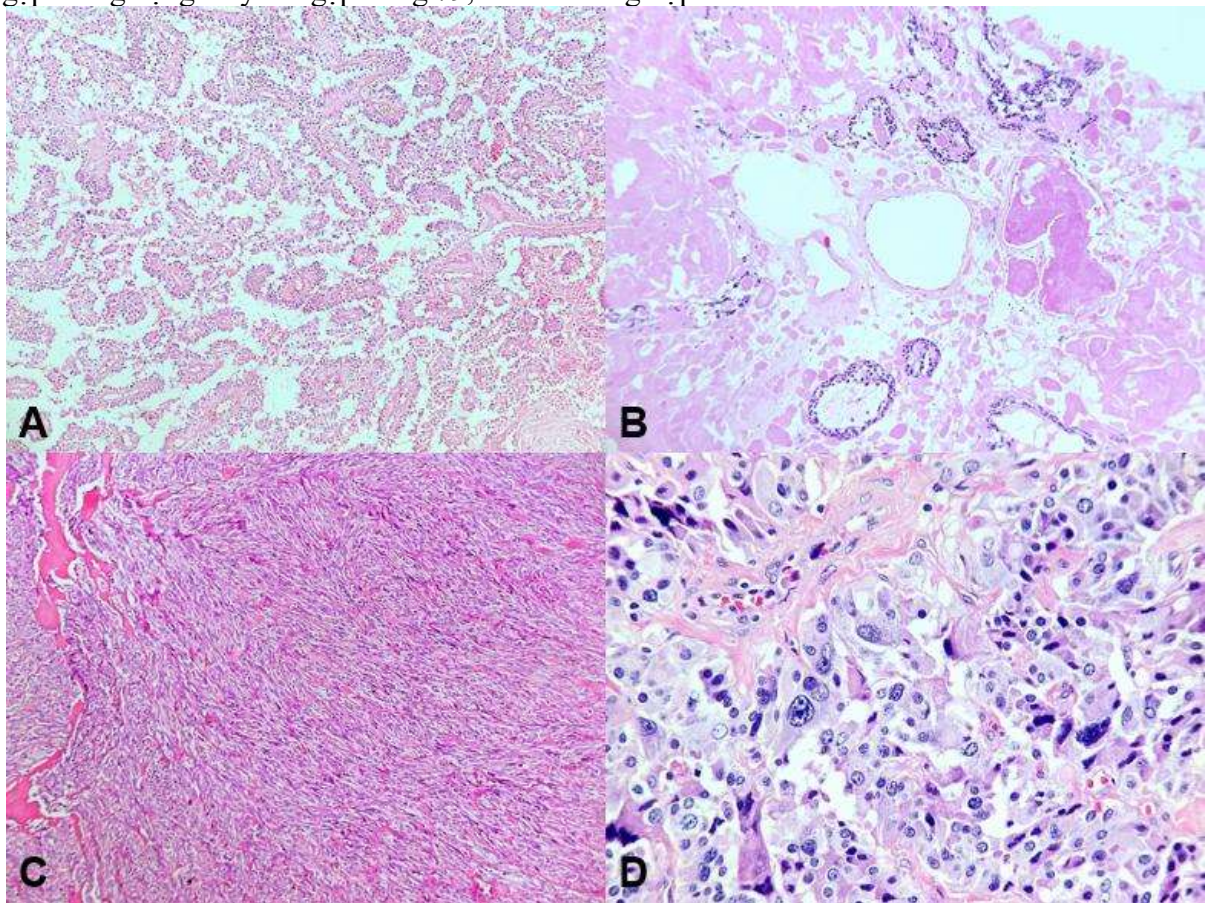
Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 51,0 ± 11,21 trong đó trường hợp ít tuổi nhất là 27 tuổi, lớn tuổi nhất là 75 tuổi. Tỉ lệ nam mắc bệnh hơi cao hơn nữ, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. 10,3% số trường hợp gặp u ở cả hai thùy tuyến giáp. Gần một nửa (45,6%) số trường hợp có u kích thước từ 1 cm trở xuống. Di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên hay gặp, với tỉ lệ lần lượt là 47,1% và 35,3%.

Bảng 2: Đặc điểm MBH

Đặc điểm mô bệnh học		n	%
Kiểu hình (pattern)	Thông thường	55	80,9
	Có vỏ	3	4,4
	TB nhỏ	1	1,5
	Nang	5	7,4
	Nhú	3	4,4
	Tế bào thoi	1	1,5
Hình thái tế bào	Đa diện	61	89,7
	Thoi	3	4,4
	Dạng tương bào	4	5,9

Đặc điểm mô bệnh học		n	%
Nhân không điển hình	Không	36	52,9
	Nhẹ	21	30,9
	Vừa	8	11,8
	Nặng	3	4,4
Lắng đọng amyloid	Có	54	79,4
	Không	14	20,6

Kiểu hình thông thường và hình thái tế bào đa diện hay gặp nhất, với tỉ lệ đều trên 80%. Kiểu hình nhú và nang, dễ gây nhầm lẫn trong chẩn đoán, gặp với tỉ lệ 4,4% và 7,4%. Trên 50% số trường hợp có nhân đồng đều, 30,9% có nhân không điển hình mức độ nhẹ. Nhân đa hình rất ít gặp. Lắng đọng amyloid gặp trong 79,4% số trường hợp.



Hình 1: Một số hình thái ít gặp của UTBMTGTT (nhuộm hematoxylin - eosin)

A: Kiểu hình nhú (Mã số GPB: K3-19-75441, độ phóng đại 100x). B: Kiểu hình nang, trên nền mô đệm giàu amyloid (K3-20-78838, 100x). C: Tế bào hình thoi (K3-22-00937, 100x). D: Nhân không điển hình mức độ nặng (K3-22-59120, 400x)

Bảng 3: Đặc điểm bộc lộ HMMD

Dấu ấn	Số trường hợp nhuộm	Số trường hợp dương tính	Tỉ lệ dương tính (%)
CD56	25	25	100
Synaptophysin	42	38	90,5
Chromogranin A	43	36	83,7
CEA	24	22	91,7
Calcitonin	42	38	90,5
TTF-1	38	30	78,9

Cả ba dấu ấn HMMD thường dùng cho tân sản thần kinh nội tiết đều dương tính với tỉ lệ cao trong UTBMTGTT, trong đó cao nhất là CD56 (100%). CEA và calcitonin cũng bộc lộ với tỉ lệ cao, lần lượt là 91,7% và 90,5%, thường là dương tính mạnh lan tỏa. TTF-1 bộc lộ trong 78,9% số trường hợp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về tuổi, giới và đại thể

Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ nam/nữ là 1,13/1, tuy số bệnh nhân nam cao hơn nữ nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu khác đưa ra con số trái ngược về tỉ lệ nam/nữ như sau: 1/1,26 (Xu B, Hoa Kỳ, 2023) [9], 1/1,23 (Moura MM, Italia, 2021) [7], 1,08/1 (Ngô Xuân Quý, 2024) [2]. Y văn cũng như các nghiên cứu gần đây đều chỉ ra rằng UTBMTGTT có tỉ lệ mắc tương đương giữa nam và nữ. Điều này khác hẳn với ung thư biểu mô tuyến giáp các thể biệt hóa thường gặp ở nữ, với tỉ lệ cao hơn nam tới hàng chục lần. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Ahn HY nghiên cứu 1790 trường hợp bệnh tại Hàn Quốc chỉ ra tỉ lệ giới tính và nhóm tuổi không thay đổi qua các năm từ 2004 đến 2016, chỉ có tỉ lệ mắc giảm nhẹ từ 0,25 trường hợp trên 100 000 người xuống còn 0,19 trên 100 000 người trong cùng giai đoạn [3].

Bảng 4: Kích thước u trong một số nghiên cứu

Kích thước u	Choi N (Hàn Quốc, 2011) [4]	Ngô Nhật Hoa (BV Ung bướu TPHCM, 2023) [1]	Chúng tôi (BV K, 2024)
Trung vị (cm)	2,24	2,8	1,2
Nhỏ nhất – Lớn nhất (cm)	0,57 – 9,0	0,6 – 8,0	0,1 – 6,0
≤1 cm	16,67%	9,1%	45,6%
>1 - ≤2 cm	83,33%	25,0%	29,4%
>2 - ≤4 cm		36,3%	13,2%
>4 cm		29,6%	11,8%

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 89,7% u gặp ở một bên, tỉ lệ gặp ở thùy phải và thùy trái là như nhau. Đáng chú ý, có tới 45,6% u có kích thước từ 1 cm trở xuống, còn gọi là vi UTBMTGTT (medullary microcarcinoma). Một số tác giả đề xuất nên giới hạn thuật ngữ vi ung thư này cho các u dưới 0,5 cm, do các u dưới kích thước này chưa từng ghi nhận di căn

hạch hoặc biến chứng tăng calcitonin máu sau mổ [8]. Trái ngược với kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của hai tác giả khác được trình bày trong bảng 4 cho thấy đa số UTBMTGTT có kích thước trên 1 cm, thậm chí theo Ngô Nhật Hoa có tới gần 30% u lớn hơn 4 cm, với cùng phương pháp thu thập số liệu là đo trên đại thể [1].

4.2. Đặc điểm vi thể

UTBMTGTT có hình ảnh vi thể rất đa dạng, cả về cấu trúc lẫn hình thái tế bào, với các kiểu hình mô học giống các u ác tính khác hiện diện ở tuyến giáp [8]. U điển hình có cấu trúc đặc, ổ, đảo hoặc bè bị ngăn cách bởi các vách xơ mạch. U có kiểu hình điển hình như vậy chiếm 80,9% trong nghiên cứu của chúng tôi, tương đương nghiên cứu của Moura MM (83,3%) và Ngô Nhật Hoa (72,3%) [1,7]. Các kiểu hình khác đều ít gặp, nổi bật trong đó là kiểu hình nang, lần lượt gặp với tỉ lệ 7,4%; 4,3% và 1,5% trong nghiên cứu của chúng tôi, Ngô Nhật Hoa và Moura MM [1,7]. Trong kiểu hình này, các tế bào u xếp tạo ống hoặc nang với chất ái toan trong lòng là calcitonin và các protein. Nhuộm HMMD thấy tế bào u và chất tiết dương tính với calcitonin và âm tính với thyroglobulin, trái ngược với kiểu hình HMMD trong u tuyến và UTBM tế bào nang thường gặp [8]. Kiểu hình nhú/giả nhú ít gặp trong nghiên cứu của chúng tôi và Moura (cùng 4,4%) nhưng Ngô Nhật Hoa hay gặp hơn với tí lệ 11,1% [1,7]. Kiểu hình nhú đặt ra thách thức thật sự, dễ chẩn đoán nhầm là UTBM thể nhú, do các tế bào u sắp xếp dọc theo trục liên kết xơ mạch thật, thậm chí còn có giả thể vùi trong nhân. Để phân biệt, nhú trong UTBMTGTT thường kính hóa và lắng đọng amyloid. Ngoài ra, cần tìm các vùng có kiểu hình điển hình của UTBMTGTT, do thường có phối hợp nhiều kiểu hình trong cùng một u. Đặc biệt, chúng tôi có gặp 01 trường hợp kiểu hình tế bào nhỏ, là kiểu hình rất hiếm gặp, với đặc điểm vi thể và HMMD giống UTBM thần kinh nội tiết tế bào nhỏ. Theo y văn, HMMD với calcitonin có thể âm tính trong kiểu hình này, thậm chí định lượng calcitonin huyết thanh chỉ tăng nhẹ hoặc trong giới hạn bình thường [8]. Trường hợp của chúng tôi calcitonin dương tính với tế bào u, giúp chẩn đoán xác định. Ngoài ra, Ki-67 cũng là một yếu tố gợi ý chẩn đoán phân biệt. Chỉ số Ki-67 trong trường hợp của chúng tôi là 20%, trong khi UTBM thần kinh nội tiết tế bào nhỏ có Ki-67 rất cao, thường trên 60%.

Về hình thái tế bào, tế bào u điển hình có hình đa diện với bào tương dạng hạt ưa toan nhẹ và chất nhiễm sắc mịn dạng muối tiêu, thường không thấy hạt nhân. Tế bào hình thoi và tế bào dạng tương bào cũng thường gặp, trong đó thường phối hợp nhiều hình thái TB giữa các vùng khác nhau của cùng một u. Giống như các tân sản thần kinh nội tiết khác, đa số UTBMTGTT (83,8% trong nghiên cứu của chúng tôi) có nhân đồng dạng, hoặc không điển hình mức độ nhẹ. Tuy nhiên, vẫn gặp một số trường hợp có nhân lớn, đa hình, thậm chí kì quái hoặc xen lẫn tế bào đa nhân. Lúc này, chẩn đoán phân biệt với UTBM bất thục sản cần đặt ra.

Về mô đệm u, y văn ghi nhận lắng đọng amyloid (chất dạng tinh bột) là hình ảnh mô bệnh học kinh điển trong UTBMTGTT. Amyloid gặp trong 50-90% số trường hợp, dưới dạng chất ái toan nhẹ vô định hình dưới kính hiển vi quang học, nổi bật hơn khi nhuộm đỏ Congo, bắt màu xanh táo dưới kính hiển vi

phân cực [8]. Phân tích quang phổ cho thấy calcitonin lắng đọng là thành phần chính trong amyloid, ngoài ra còn có một số protein khác như katacalcin, apolipoprotein E và vitronectin [8].

4.3. Đặc điểm HMMD

Calcitonin là chất tiết đặc hiệu trong UTBMTGTT, do vậy tỉ lệ dương tính với calcitonin trên HMMD luôn rất cao, trên 90% theo các nghiên cứu [1,6,8]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 04 trường hợp calcitonin âm tính, các trường hợp này đều có CEA dương tính lan tỏa. CEA trong nghiên cứu của chúng tôi dương tính trong 91,7% số trường hợp, tương đương tỉ lệ dương tính của calcitonin (90,4%). Matias-Guiu X cho rằng CEA đơn dòng (mCEA) là dấu ấn rất đáng tin cậy trong UTBMTGTT, có độ nhạy cao hơn calcitonin, và thường dương tính trong số ít trường hợp calcitonin âm tính [6]. Tác giả này và Gambardella C khuyến nghị bộ ba dấu ấn CEA, calcitonin và chromogranin A (3 chữ C) nên được chỉ định đồng thời như một panel cho các trường hợp nghi ngờ UTBMTGTT [5,6].

Là một tân sản thần kinh nội tiết, UTBMTGTT có tỉ lệ bộc lộ cao với các dấu ấn thần kinh nội tiết, tỉ lệ dương tính của các dấu ấn CD56, synaptophysin và chromogranin A trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 100%, 90,5% và 83,7%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của các tác giả khác về bộc lộ ba dấu ấn trên ở UTBMTGTT cũng như các tân sản thần kinh nội tiết khác, trong đó CD56 luôn là dấu ấn có độ nhạy cao nhất, còn chromogranin A tuy có độ nhạy thấp nhất nhưng là dấu ấn đặc hiệu nhất cho tân sản thần kinh nội tiết. Gambardella C ghi nhận tỉ lệ bộc lộ của chromogranin A là 95,3%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [5]. Sự khác biệt này có thể do chúng tôi thu nhập cả những mẫu khối nến từ năm 2017. Lưu trữ lâu năm có thể khiến sự bộc lộ kháng nguyên bị ảnh hưởng. Một dấu ấn khác thường được chỉ định trong UTBMTGTT là TTF-1, dương tính 78,9% trong nghiên cứu của chúng tôi. TTF-1 không chỉ bộc lộ ở tế bào nang bình thường và các tân sản có nguồn gốc tế bào nang, mà còn bộc lộ ở tế bào C và tân sản có nguồn gốc tế bào C như UTBMTGTT với cường độ thấp hơn [6,8]. Trong nghiên cứu của Ngô Nhật Hoa năm 2023, tỉ lệ bộc lộ của TTF-1 còn thấp hơn, chỉ 62,5% [1]. Rõ ràng TTF-1 là dấu ấn có độ nhạy thấp, cũng không giúp phân biệt UTBMTGTT với các u có nguồn gốc tế bào nang, do đó không cần thiết chỉ định dấu ấn này để chẩn đoán.

V. KẾT LUẬN

UTBMTGTT là u ác tính ít gặp, rất đa dạng về đặc điểm đại thể, cấu trúc, hình thái tế bào và mô đệm u, nhưng nhìn chung vẫn giữ đặc điểm của một tân sản thần kinh nội tiết. Việc nhận diện các đặc điểm hình thái đa dạng này giúp ích nhiều trong chẩn đoán. Bộc lộ HMMD với các dấu ấn thần kinh nội tiết và CEA, calcitonin đóng vai trò hỗ trợ trong chẩn đoán xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Nhật Hoa, Phạm Quốc Thắng, Thái Anh Tú, Ngô Quốc Đạt**. Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy. Tạp chí Y dược Huế. (số đặc biệt):255–62.

2. **Ngô Xuân Quý, Ngô Quốc Duy, Trần Đức Toàn, Lê Thế Đường, Lê Văn Quảng.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư tuyến giáp thể tủy tại bệnh viện K giai đoạn 2016-2023. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024;537(1):10–4.
3. **Ahn HY, Chae JE, Moon H, Noh J, Park YJ, Kim SG**. Trends in the Diagnosis and Treatment of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma in Korea. Endocrinol Metab. 2020;35(4):811–9.
4. **Choi N, Moon WJ, Lee JH, Baek JH, Kim DW, Park SW**. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. Acta Radiol Stockh Swed 1987. 2011;52(3):312–6.
5. **Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al.** Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: a challenging diagnosis or a medical dilemma? BMC Endocr Disord. 2019;19(Suppl 1):45.
6. **Matias-Guiu X, De Lellis R.** Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. Endocr Pathol. 2014;25(1):21–9.
7. **Moura MM, Cabrera RA, Esteves S, Cavaco BM, Soares P, Leite V.** Correlation of molecular data with histopathological and clinical features in a series of 66 patients with medullary thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest. 2021;44(9):1837–46.
8. **WHO.** WHO classification of tumors: Endocrine and Neuroendocrine Tumours. 5ed ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.
9. **Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al**. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2022;40(1):96–104.

NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG HỆ THỐNG XẾP ĐỘ MÔ HỌC QUỐC TẾ CHO UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ TỦY

Thiều Mạnh Cường[1], Bùi Thị Mỹ Hạnh[2], Lê Thị Thu Thủy[2], Trần Thị Phương Uyên[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (UTBMTGTT) là u ác tính ít gặp, tuy chỉ chiếm 2% u ác tính ở tuyến giáp nhưng chiếm tới 8% số trường hợp tử vong do ung thư giáp. Trước đây, UTBMTGTT chưa từng được xếp độ mô học. 5 năm gần đây, việc xếp độ mô học cho UTBMTGTT bắt đầu được nghiên cứu, dựa trên đánh giá mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki-67. Từ đây, người ta nhận thấy u độ cao và độ thấp có khác biệt lớn trong tiên lượng bệnh. **Mục tiêu:** Áp dụng hệ thống xếp độ mô học quốc tế cho ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy và đánh giá liên quan giữa độ mô học với một số yếu tố. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 68 trường hợp UTBMTGTT được chẩn đoán giải phẫu bệnh (GPB) tại bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 1 năm 2017 đến hết tháng 6 năm 2024. **Kết quả:** Tỉ lệ độ mô học thấp và cao lần lượt là 69,1% và 30,9%. Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa độ mô học với kích thước u, tình trạng hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên
(p <0,05). **Kết luận:** Hệ thống 2 mức độ mô học này, với yếu tố đầu vào đơn giản nhưng có nhiều ý nghĩa trong tiên lượng bệnh. Nên áp dụng hệ thống xếp độ mô học quốc tế cho UTBMTGTT trong thực hành chẩn đoán.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy, độ mô học

SUMMARY

APPLICATION OF THE INTERNATIONAL MEDULLARY THYROID CARCINOMA GRADING SYSTEM

Background: Medullary thyroid carcinoma (MTC) is an uncommon malignant entity. It accounts for approximately 2% of thyroid malignancies but 8% of thyroid cancer-related deaths. Previously, grading for MTC had not been used. In the last 5 years, some grading systems for MTC, based solely on morphologic assessment in conjunction with Ki-67 immunohistochemistry, have been proposed. It has been found that these systems were powerful predictors of adverse outcomes in MTC. **Objectives:** To apply the international medullary thyroid carcinoma grading system (IMTCGS) and evaluate the relationship between histological grade and some characteristics. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted at Vietnam National Cancer Hospital, Tan Trieu campus from January 2017 to June 2024. A total of 68 cases diagnosed as MTC were recruited for this study. **Results:** 69.1% of cases had low histological grade, and 30.9% had high grade. Our study showed that there was a relationship between histological grade and tumor size, level VI and ipsilateral cervical lymph node metastasis (p <0.05). **Conclusions:** This simple two-tiered international grading system has a significant impact on the outcome of MTC.

[1]*Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K*
[2]*Bộ môn Giải phẫu bệnh, trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Thiều Mạnh Cường
ĐT: 0898982608
Email: dr.tmcuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 15/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

We therefore recommend applying this system in routine practice.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, grading

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư biểu mô tuyến giáp xếp thứ 6 trong 10 loại ung thư hay gặp nhất ở Việt Nam. Hơn 90% ung thư biểu mô tuyến giáp bắt nguồn từ tế bào nang. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy (UTBMTGTT), là u ác tính bắt nguồn từ tế bào cận nang (tế bào C) tiết calcitonin, ít gặp hơn. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh và đặc điểm phân tử của bệnh, nhưng việc phân độ mô học cho UTBMTGTT đến gần đây vẫn chưa thực sự có một hệ thống phân độ mô học nào được áp dụng rộng rãi. Năm 2020, Alzumaili B đã tiến hành phân tích đa biến về các yếu tố mô bệnh học có ảnh hưởng tới tiên lượng sống của UTBMTGTT. Tác giả nhận thấy rằng, hoại tử u và số nhân chia (5 nhân chia/ 10 vi trường độ phóng đại lớn (HPF) là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm đặc hiệu bệnh (DSS). Dựa vào đây, tác giả đề xuất hệ thống phân độ mô học của UTBMTGTT bao gồm độ thấp và độ cao (Hệ thống MSKCC 2020) [2]. Ngoài ra, một nghiên cứu độc lập khác của Fuchs TL cũng đưa ra hệ thống phân độ mô học Sydney chia UTBMTGTT thành ba độ (thấp, trung gian, cao) dựa vào số nhân chia, chỉ số Ki-67 và hoại tử u (Hệ thống phân loại Sydney 2020) [5].

Từ hai hệ thống trên, năm 2022, Xu và cộng sự đã giới thiệu một hệ thống phân độ mới, gọi là hệ thống phân độ mô học quốc tế cho UTBMTGTT (International medullary thyroid carcinoma grading system - IMTCGS). Hệ thống này gồm 2 độ mô học. Theo đó, u có độ mô học cao được định nghĩa là các u có ít nhất 1 trong 3 tiêu chuẩn sau: ≥ 5 nhân chia/2mm^2, chỉ số Ki-67 ≥5%, có hoại tử u. Các trường hợp còn lại là u độ thấp [12]. Hệ thống phân độ này cũng sẽ được giới thiệu trong phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) sẽ ra mắt trong năm 2024 [11]. Xếp độ mô học cho u là việc rất có ý nghĩa. Trong các phân tích đơn biến, Xu B thấy rằng IMTCGS là một công cụ có giá trị tiên lượng cho thời gian sống thêm toàn bộ (OS), sống thêm đặc hiệu bệnh (DSS), sống thêm không di căn xa (DMFS) và sống thêm không tái phát tại vùng (LRRFS) [12]. Tại Bệnh viện K, từ trước đến nay, UTBMTGTT chưa từng được phân độ mô học. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm áp dụng xếp độ mô học cho UTBMTGTT và bước đầu đánh giá một số yếu tố có thể có liên quan đến độ mô học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

68 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTBMTGTT tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K, từ tháng 01/2017 đến tháng 06/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các trường hợp có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là UTBMTGTT trên bệnh phẩm phẫu thuật tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K, từ 01/2017 đến 06/2024.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Chất lượng tiêu bản kém, không còn khối nến để cắt nhuộm lại.

Chỉ có bệnh phẩm sinh thiết hoặc bệnh phẩm hạch, không có bệnh phẩm mổ u tuyến giáp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế và chọn mẫu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện. Thu thập được 68 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm chung và một số yếu tố của đối tượng nghiên cứu đánh giá: tuổi, giới, kích thước u, vị trí u, tình trạng hạch nhóm 6, hạch cổ cùng bên

Đặc điểm vi thể và phân độ mô học đánh giá: hoại tử u, nhân chia/ 2 mm^2, chỉ số Ki-67 (%).

Quy trình nghiên cứu

Ghi nhận các thông tin về tuổi, giới, kích thước u, tình trạng hạch nhóm 6, hạch cổ cùng bên.

Đọc tiêu bản và mô tả các đặc điểm mô bệnh học. Đếm nhân chia bằng vật kính có độ phóng đại 40x, thị kính đường kính 20mm. Nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki-67 cho các trường hợp chưa có tiêu bản. Đọc và đánh giá xếp độ mô học theo hệ thống IMTCGS.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0, áp dụng các thuật toán thống kê mô tả và phân tích T-student, Chi, kiểm định χ^2, Fisher's Exact, test t. Giá trị p được sử dụng để so sánh và phân tích mối liên quan, nếu p <0,05 là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê hoặc có mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện K, số 1422/BVK-HĐĐĐ năm 2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Một số đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Đặc điểm		Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	<55	42	61,7
	≥55	26	38,3
Giới	Nam	36	52,9
	Nữ	32	47,1
Vị trí u	Bên phải	31	45,6
	Bên trái	30	44,1
	Hai bên	7	10,3
Hạch nhóm 6	Không phẫu tích	7	10,3
	Không di căn	29	42,6
	Di căn	32	47,1
Hạch cổ cùng bên	Không phẫu tích	25	36,8
	Không di căn	19	27,9
	Di căn	24	35,3
Kích thước u trung vị (cm)		1,2	

Độ tuổi trung bình là 51,00 ± 11,21, trong đó tuổi mắc bệnh cao nhất là 75 tuổi, thấp nhất là 27 tuổi. Trong đó, nhóm tuổi <55 chiếm ưu thế với tỷ lệ 61,7%. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ là 1,13:1,0, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phần lớn khối u xuất hiện ở một bên thùy giáp, chiếm 89,7%. Tỉ lệ di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên lần lượt là 47,1% và 35,3%.

Bảng 2: Đặc điểm vi thể và độ mô học của UTBMTGTT

Đặc điểm		Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Hoại tử u	Có	17	25,0
	Không	51	75,0
Nhân chia/2mm²	<5	56	82,4
	≥5	12	17,6

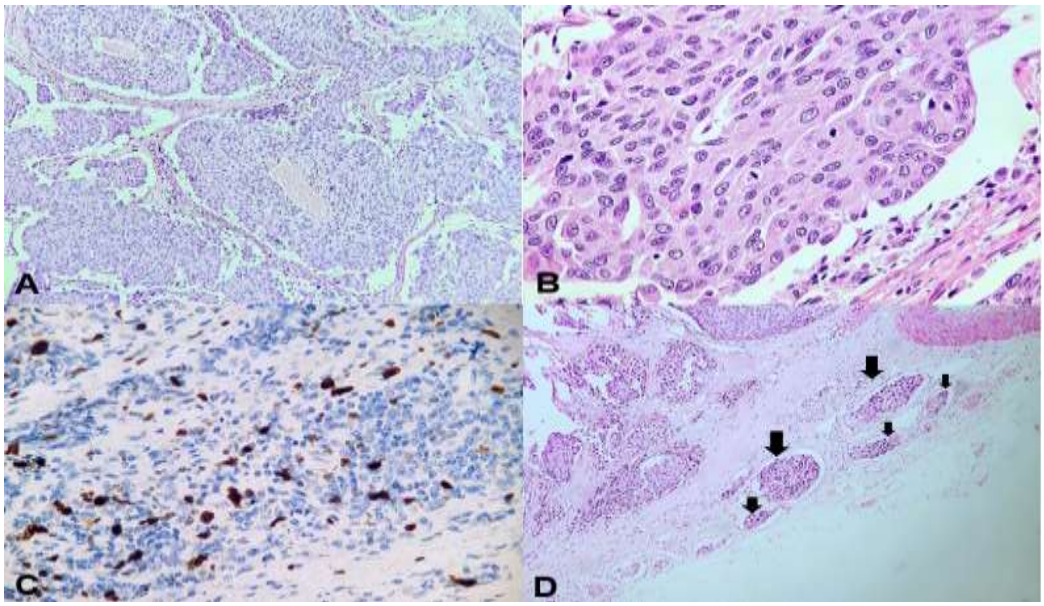
Chỉ số Ki-67 (%)	<5	60	88,2
	≥5	8	11,8
Độ mô học	Thấp	47	69,1
	Cao	21	30,9

U chủ yếu có độ mô học thấp, gặp 47 trường hợp, chiếm tỉ lệ 69,1%. Độ mô học cao chiếm 30,9%.

Bảng 3: Mối liên quan giữa độ mô học và một số yếu tố

Yếu tố \ **Độ mô học**		**Độ cao**	**Độ thấp**	**Tổng số**	**Giá trị p**
		n (%)			
Giới	Nữ	6 (18,8)	26 (81,2)	32 (100,0)	0,061
	Nam	15 (41,7)	21 (58,3)	36 (100,0)	
Kích thước u trung vị (cm)		2,2	0,95		0,000
Tuổi trung bình		51,52 ±11,66	50,77 ± 11,13		0,799
Hạch nhóm 6	Không di căn	1 (3,4)	28 (96,6)	29 (100,0)	0,000
	Di căn	19 (59,4)	13 (40,6)	32 (100,0)	
	Không phẫu tích	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100,0)	
Hạch cổ cùng bên	Không di căn	3 (15,8)	16 (84,2)	19 (100,0)	0,000
	Di căn	16 (66,7)	8 (33,3)	24 (100,0)	
	Không phẫu tích	2 (8,0)	23 (92,0)	25 (100,0)	

Trong 68 ca bệnh nghiên cứu, các trường hợp có độ mô học cao có kích thước u trung vị lớn hơn so với độ mô học thấp (2,2 cm và 0,95 cm), tỷ lệ di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên cao hơn với tỷ lệ lần lượt là 59,4% và 66,7%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa độ mô học thấp và cao đối với yếu tố kích thước u trung vị, tình trạng di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên ($p < 0,05$) và không có sự khác biệt đối với tuổi, giới ($p > 0,05$).



Hình 1: Một trường hợp UTBMTGTT độ cao (mã số GPB: K3-20-71601)

A: Nhuộm HE, độ phóng đại x100. U tạo cấu trúc đám đặc. Các ổ hoại tử u là đặc điểm của u độ cao. B: Nhuộm HE, x400. U có chỉ số nhân chia cao. Trên vi trường này, thấy 02 nhân chia. C: Nhuộm hóa mô miễn dịch với Ki-67, x400. U có chỉ số Ki-67 >5%. D: Nhuộm HE, x100. U xâm nhập mạch bạch huyết (mũi tên)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân mắc bệnh trẻ nhất là 27 tuổi, cao nhất là 75, độ tuổi trung bình là 51,00 ± 11,21. Trong đó, nhóm tuổi dưới 55 chiếm ưu thế. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam: nữ là 1,13:1,0. Đa số các khối u xuất hiện ở một bên thùy giáp với tỷ lệ bên phải và trái tương đương (45,6% và 44,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Hamdy O cũng cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, với độ tuổi trung bình là 39,9 và tỷ lệ nam:nữ = 1:1,5, tuy nhiên kích thước u trung bình cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (4cm) [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch bạch huyết nhóm 6 và hạch cổ cùng bên có tỷ lệ cao lần lượt là 47,1% và 35,3%. Tỷ lệ này không có nhiều khác biệt với nghiên cứu của tác giả Scollo C trên 101 trường hợp UTBMTGTT với 55% bệnh nhân có di căn hạch cổ hạch trung tâm [9]. Khi đó, phương pháp điều trị được ưu tiên là phẫu thuật hạch cổ trung tâm dự phòng kể cả khi không có bằng chứng di căn. Theo báo cáo của Machens A, sự liên quan giữa di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên là tỷ lệ thuận và tỷ lệ di căn của hạch cổ cùng bên tăng dần khi số lượng hạch nhóm 6 di căn tăng [8].

4.2. Độ mô học

Hệ thống phân độ mô học quốc tế cho UTBMTGTT được áp dụng để đánh giá phân độ cho các ca bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi, dựa trên 3 yếu tố: hoại tử u, số nhân chia trên 2 mm^2, chỉ số Ki-67. Chúng tôi, giống như tác giả Xu B, xác định hoại tử được coi là hoại tử u khi thấy đi kèm với bào tương thoái hóa và các mảnh vụn nhân đông, bất kể hoại tử ổ hay hoại tử rộng. Hoại tử kiểu thiếu dưỡng (infarct-like necrosis), thường đi kèm với mô đệm xơ hóa, chảy máu, hoặc đường chọc kim nhỏ rõ ràng, không được coi là hoại tử cần đánh giá trong hệ thống phân độ này [12]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy 25% số trường hợp có hoại tử u, cao hơn con số 14,1% của Xu B [12]. Tỉ lệ gặp hoại tử u này cũng cao hơn nhiều con số 6,8% của Ngô Nhật Hoa nghiên cứu tại bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh năm 2023, tuy nhiên chúng tôi không rõ định nghĩa hoại tử u của tác giả này [1]. Trái ngược lại, chỉ số nhân chia lại khá tương đồng giữa các tác giả, với tỉ lệ gặp từ 5 nhân chia trở lên trên 2mm^2 trong nghiên cứu của chúng tôi, Xu B, Ngô Nhật Hoa lần lượt là 17,6%, 9,5% và 15,9% [1,12]. Đối với chỉ số nhân chia và Ki67 được đánh giá bằng phương pháp tương tự đối với các tân sản thần kinh nội tiết ở cơ quan khác, đánh giá ở vùng hoạt động cao nhất (hot-spot) trên 500-2000 tế bào u, diện tích vùng đếm 2mm^2. Cần lưu ý rằng tỉ lệ nhân chia và chỉ số Ki-67 là những biến liên tục, cùng phản ánh sự tăng sinh của tế bào.

Tiên lượng bệnh sẽ xấu hơn nếu tế bào càng tăng sinh mạnh mẽ. Do vậy, nên ghi cụ thể số nhân chia và chỉ số Ki-67 trong phiếu trả lời kết quả giải phẫu bệnh, để định hướng tiên lượng tốt hơn cũng như làm dữ liệu cho các phân tầng nguy cơ sâu hơn về sau.

Áp dụng cùng một hệ thống phân độ mô học, nghiên cứu của chúng tôi có 30,9% trường hợp độ mô học cao. cao hơn so với Xu B (24,8%) [12]. Đây là những nghiên cứu sớm nhất áp dụng hệ thống xếp độ mô học này, có thể là những con số tham khảo hữu ích cho các nghiên cứu về sau. Trong các phân tích đơn biến, Xu B thấy rằng IMTCGS là một công cụ có giá trị tiên lượng cho thời gian sống thêm toàn bộ (OS), sống thêm đặc hiệu bệnh (DSS), sống thêm không di căn xa (DMFS) và sống thêm không tái phát tại vùng (LRRFS) [12].

4.3. Mối liên quan giữa độ mô học của UTBMTGTT với một số yếu tố

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân độ mô học của UTBMTGTT hai mức độ thấp - cao có mối liên quan ý nghĩa thống kê với yếu tố kích thước u, tình trạng di căn hạch nhóm 6, hạch cổ cùng bên ($p < 0,05$) và không liên quan đến tuổi, giới, vị trí u. So với bệnh nhân có khối u độ mô học thấp, những bệnh nhân có độ mô học cao có kích thước u lớn hơn, khả năng di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên cao hơn. Kết quả này cũng có điểm tương đồng với nghiên cứu của Xu B, phân tích đa biến, đã chỉ ra rằng có độ mô học có mối liên quan đến kích thước, tình trạng hạch di căn, tuổi, giới. Các yếu tố này ảnh hưởng đến khả năng sống sót của bệnh nhân trong các phân tích đơn biến [12]. Bên cạnh đó, tác giả cũng nhấn mạnh giá trị tiên lượng độc lập cao của hệ thống phân độ IMTCGS để phân tầng rủi ro và quyết định quản lý điều trị cho bệnh nhân UTBMTGTT. Trong nghiên cứu của Vissio E, phân tích đa trung tâm với mục đích so sánh ba hệ thống phân độ mô học gồm hệ thống MSKCC, Sydney và IMTCGS. Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy hệ thống IMTCGS hoạt động tốt hơn so với hai hệ thống phân độ còn lại, IMTCGS có liên quan đáng kể đến thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ngắn hơn và là hệ thống phân độ duy nhất chứng minh được có ảnh hưởng đáng kể lên tỷ lệ sống thêm đặc hiệu bệnh (DSS) [7,10]. Một nghiên cứu khác đánh giá trên 1237 bệnh nhân UTBMTGTT từ 2004 đến 2015 chỉ ra rằng kích thước u, độ tuổi, tình trạng di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ sống sót tổng thể và tỷ lệ sống bệnh [4]. Hệ thống phân độ IMTCGS được WHO 2022 công nhận là một thông số tiên lượng hữu ích và sẽ được đưa vào phân loại của WHO 2024 [11].

V. KẾT LUẬN

Áp dụng hệ thống phân độ mô học quốc tế (IMTCGS) cho 68 trường hợp UTBMTGTT tại bệnh viện K, chúng tôi thấy 30,9% trường hợp có độ mô học cao và 69,1% có độ mô học thấp. U độ mô học cao, có kích thước u lớn hơn, tỷ lệ di căn hạch nhóm 6 và hạch cổ cùng bên cao hơn so với các trường hợp độ mô học thấp. Hệ thống hai mức độ mô học này là công cụ tiên lượng mạnh mẽ, với các yếu tố đầu vào đơn giản dễ dàng áp dụng trong thực hành. Do vậy, chúng tôi khuyến nghị nên xếp độ mô học

cho UTBMTGTT trong chẩn đoán GPB thường quy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Nhật Hoa, Phạm Quốc Thắng, Thái Anh Tú, Ngô Quốc Đạt**. Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tủy. Tạp chí Y dược Huế. (số đặc biệt):255–62.
2. **Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, et al**. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. Mod Pathol. 2020;33(9):1690-1701.
3. **Barletta JA, Nose V, Sadow PM**. Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations. Endocr Pathol. 2021;32(1):35-43.
4. **Chen L, Wang Y, Zhao K, Wang Y, He X**. Postoperative Nomogram for Predicting Cancer-Specific and Overall Survival among Patients with Medullary Thyroid Cancer. Int J Endocrinol. 2020;2020:8888677.
5. **Fuchs TL, Nassour AJ, Glover A, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW, et al**. A Proposed Grading Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and Mitotic Count) and Coagulative Necrosis. Am J Surg Pathol. 2020;44(10):1419-1428.
6. **Hamdy O, Awny S, Metwally IH**: Medullary thyroid cancer: epidemiological pattern and factors contributing to recurrence and metastasis. Ann R Coll Surg Engl. 2020;102(7):499-503.
7. **Jung CK, Agarwal S, Hang JF, Lim DJ, Bychkov A, Mete O**. Update on C-Cell Neuroendocrine Neoplasm: Prognostic and Predictive Histopathologic and Molecular Features of Medullary Thyroid Carcinoma. Endocr Pathol. 2023;34(1):1-22.
8. **Machens A, Hauptmann S, Dralle H**. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. Br J Surg. 2008;95(5):586-591.
9. **Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al**. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(5):2070-2075.
10. **Vissio E, Maletta F, Fissore J, Osella Abate S, Retta F, Brizzi MP, et al**. External Validation of Three Available Grading Systems for Medullary Thyroid Carcinoma in a Single Institution Cohort. Endocr Pathol. 2022;33(3):359-370.
11. **WHO.** WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours, 5ed. International Agency for Research on Cancer. 2024.
12. **Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al**. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. J Clin Oncol. 2022;40(1):96-104.

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ PHƯƠNG PHÁP TẾ BÀO HỌC, SINH THIẾT TỨC THÌ TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN GIÁP DẠNG NHÚ

Ngô Thị Tuyết Hạnh[1,2], Hà Thị Anh[3], La Hoài Thành[4], Nguyễn Thị Thái Bình[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm khảo sát tỷ lệ ung thư tuyến giáp dạng nhú trong nhóm người bệnh u tuyến giáp được phẫu thuật và giá trị phương pháp xét nghiệm tế bào học, sinh thiết tức thì trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp dạng nhú. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, lấy số liệu kết hợp hồi cứu và tiến cứu trên 125 người bệnh u tuyến giáp tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 01/2024 đến tháng 08/2024. **Kết quả:** Trong 125 đối tượng người bệnh u tuyến giáp, tỷ lệ chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú chiếm 68,0%. Giá trị của phương pháp tế bào học: Độ nhạy đạt 68,2%, độ đặc hiệu đạt 90,0%, độ chính xác đạt 75,2%, giá trị dự báo dương tính đạt 93,5% và giá trị dự báo âm tính đạt 57,1%. Giá trị của phương pháp sinh thiết tức thì: Độ nhạy đạt 98,8%, độ đặc hiệu đạt 95,0%, độ chính xác đạt 97,6%, giá trị dự báo dương tính đạt 97,7% và giá trị dự báo âm tính đạt 97,4%. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu chứng minh giá trị của phương pháp sinh thiết tức thì (độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm tính và giá trị tiên đoán dương tính) đối với u tuyến giáp.

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Nguyễn Tri Phương*
[3]*Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng*
[4]*Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Tuyết Hạnh
ĐT: 0918181722
Email: ngothituyethanh@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 11/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú, xét nghiệm tế bào học, sinh thiết tức thì

SUMMARY

SURVEY ON THE VALUE OF INSTANT BIOPSY AND CYSTOLOGY IN THE DIAGNOSIS OF PAPILLAR THYROID CANCER

Objective: The study aims to investigate the rate of papillary thyroid cancer in the group of patients with thyroid tumors who underwent surgery and the value of cytological testing and immediate biopsy in diagnosing papillary thyroid cancer. **Methods**: Cross-sectional descriptive study, collecting data combining retrospective and prospective studies on 125 patients with thyroid tumors at the Department of Pathology - Cho Ray Hospital, from January 2024 to August 2024. **Results**: In 125 subjects with thyroid tumors, the rate of confirmed diagnosis of papillary thyroid carcinoma accounted for 68.0%. Value of cytological method: Sensitivity reached 68.2%, specificity reached 90.0%, accuracy reached 75.2%, positive predictive value reached 93.5% and negative predictive value reached 57.1%. Value of immediate biopsy method: Sensitivity reached 98.8%, specificity reached 95.0%, accuracy reached 97.6%, positive predictive value reached 97.7% and negative predictive value reached 97.4%. **Conclusion**: The study results demonstrate the value of immediate biopsy (sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value and positive predictive value) for thyroid tumors.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, Fine-needle aspiration biopsy, Intraoperative frozen section

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến giáp (UTBMTG) đang có xu hướng gia tăng trên toàn thế giới. Theo đó báo cáo năm 2022 trên toàn thế giới có khoảng 821.214 ca mới mắc UTBMTG và là nguyên nhân của 47.507 ca tử vong do ung thư tuyến giáp, loại ung thư này đứng thứ 9 trong danh sách các loại ung thư phổ biến trên toàn thế giới [4]. Tại Việt Nam, UTBMTG nằm trong nhóm các loại ung thư có tỷ lệ mắc cao, báo cáo năm 2018 có 5.418 ca mới mắc UTBMTG và 528 ca tử vong mỗi năm. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 3,52/100.000 dân, đứng thứ 6 ở nữ giới với tỷ lệ 7,8/100.000 dân [6]. UTBMTG trong thực hành lâm sàng thường được chia thành các típ mô học là nhú, nang, thoái sản, kém biệt hóa và tủy. Trong đó, ung thư biểu mô nhú tuyến giáp là típ hay gặp nhất, chiếm trên 80% các UTBMTG và thường có tiên lượng tốt [7]. Với sự phát triển của phương pháp chẩn đoán ít xâm lấn chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNAB- Fine-needle aspiration biopsy) có vai trò rất quan trọng trong việc phân biệt các nhân tuyến giáp lành tính với ác tính. Các nhân tuyến giáp rất phổ biến và có thể được phát hiện trên siêu âm từ 50-60% ở người lớn tuổi. Hầu hết các tổn thương lành tính và chỉ có 9% đến 13% các nhân được chọn để sinh thiết chọc hút kim nhỏ được chẩn đoán là ung thư tuyến giáp. Tuy nhiên, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có một hạn chế trong việc đưa ra chẩn đoán các tổn thương tế bào ác tính dạng nang hoặc dạng tế bào Hürthle. Trong hoàn cảnh đó, sinh thiết tức thì (hay còn được gọi là sinh thiết lạnh iFS-intraoperative frozen section) trở thành một phương pháp hữu ích cho phẫu thuật viên sử dụng như một công cụ thiết yếu trong việc xác định mức độ phẫu thuật tuyến giáp (cắt bỏ tuyến giáp toàn phần so với cắt bỏ một phần). Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích khảo sát giá trị của phương pháp tế bào học (bằng chọc hút tế bào kim nhỏ) và sinh thiết tức thì đối với nhóm ung thư tuyến giáp thể nhú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp người bệnh được phát hiện u tuyến giáp có hồ sơ bệnh án đầy đủ, có kết quả tế bào học, sinh thiết tức thì trong phẫu thuật và kết quả chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học sau phẫu thuật (lựa chọn ung thư thể nhú trong nhóm được chẩn đoán xác định ung thư bằng mô bệnh học). Các trường hợp ung thư di căn, đã có tiền sử phẫu thuật tuyến giáp, đã hóa/xạ trị tuyến giáp trước đó được loại ra khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 01/2024 đến tháng 08/2024.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, lấy số liệu kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

Cỡ mẫu: Với công thức ước lượng cỡ mẫu cho một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó n là cỡ mẫu tối thiểu. Với α=0,05, $Z_{(1-\alpha/2)}$ = 1,96. p lấy theo kết quả nghiên cứu tác giả Iuri Martin Goemann (2022), với p=0,809 (kết quả độ nhạy phương pháp sinh thiết tức thì trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp) [5]. d là sai số cho phép, lấy d=0,07. Thay vào công thức chúng tôi ước lượng cỡ mẫu tối thiểu cần thu thập là 121 đối tượng nghiên cứu. Với phương pháp lấy mẫu

toàn bộ, trong 8 tháng từ tháng 1/2024 đến tháng 8/2024 chúng tôi thu thập được 125 đối tượng nghiên cứu đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

Biến số nghiên cứu, các tiêu chuẩn đánh giá sử dụng trong nghiên cứu

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**:** Đặc điểm tuổi, giới tính. Tỷ lệ chẩn đoán xác định UTBMTG bằng mô bệnh học.

Kết quả xét nghiệm tế bào học**:** Ác tính; Nghi ngờ ác tính; Tổn thương dạng túi tuyến; Không điển hình/không xác định; Lành tính; Không xác định được/không đủ điều kiện chẩn đoán.

Kết quả xét nghiệm sinh thiết tức thì**:** Ác tính; Nghi ngờ ác tính; Lành tính [8].

Tiêu chuẩn đánh giá giá trị phương pháp tế bào học và sinh thiết tức thì:

Độ nhạy (Se): Độ nhạy phản ánh khả năng một người có bệnh được chẩn đoán chính xác. Với công thức tính độ nhạy: Se = a/(a+c) * 100%

Độ đặc hiệu (Sp): Độ đặc hiệu phản ánh khả năng một người khỏe mạnh được chẩn đoán chính xác (chẩn đoán chính xác không có bệnh), với công thức: Sp = d/(b+d) * 100%

Độ chính xác: Độ chính xác nhằm đánh giá tỷ lệ giữa âm tính thật và dương tính thật trên tổng số.

Giá trị tiên đoán dương tính (PPV): Là tỉ số dương tính thật trên dương tính thật và dương tính giả, với công thức: PPV = a/(a+b) * 100%

Giá trị tiên đoán âm tính (NPV): là tỉ số âm tính thật trên âm tính thật và âm tính giả. Với công thức: NPV = d/(c+d) * 100%.

Chú thích: a-dương tính thật; b-dương tính giả; c-âm tính giả; d-âm tính thật.

Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Người bệnh u tuyến giáp đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bước 2: Thực hiện chọc hút tế bào kim nhỏ nhân tuyến giáp

Bước 3: Tiến hành phẫu thuật, sinh thiết tức thì nhân tuyến giáp, phủ dung dịch cố định bằng gel tissue - tek, làm lạnh nhanh ở - 230C, sau đó cắt lát mỏng 0,3 micron. Lấy mảnh cắt cố định và nhuộm bằng phương pháp nhuộm Hematoxylin

Bước 4: Thu thập mẫu bệnh phẩm, xét nghiệm mô bệnh học, xử lý bệnh phẩm bằng phương pháp đúc, vùi, cắt mảnh, nhuộm theo phương pháp Hematoxylin-Eosin thường quy. Những trường hợp khó cần nhuộm thêm hóa mô miễn dịch với một số marker sau (tùy theo từng trường hợp): CK, CK19, TTF-1, Thyroglobulin, Calcitonin, CEA, HBME-1, TP53, Ki67.

Bước 5: Xử lý dữ liệu, hoàn thiện nghiên cứu

Xử lý và phân tích số liệu: Thu thập dữ liệu bằng phiếu thu thập thông tin nghiên cứu, nhập liệu trên Excel, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán xử lý gồm: Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$), tỷ lệ (%).

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Hồng Bàng, số 23/PCT-HĐĐĐ-SĐH ngày 05/08/2023 và Hội đồng Đạo đức của bệnh viện Chợ Rẫy, số 1824/GCN- HĐĐĐ ngày 27/06/2024.

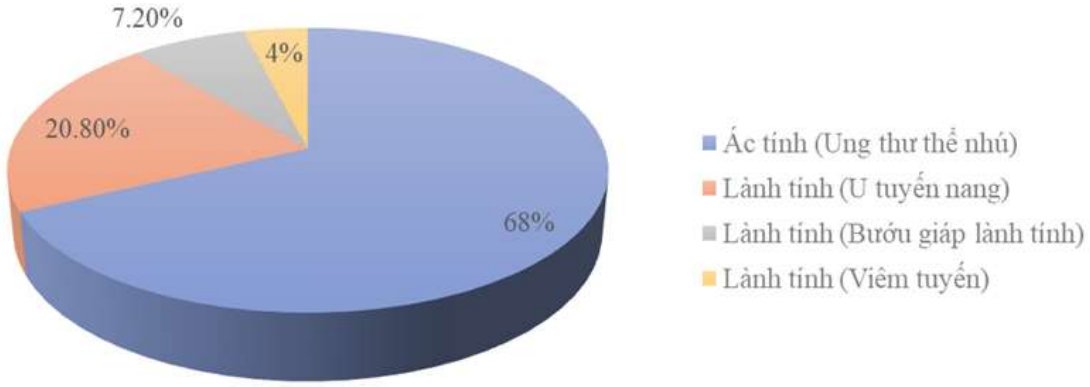
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Trong 125 đối tượng nghiên cứu u tuyến giáp được chẩn đoán xác định sau phẫu thuật bằng xét nghiệm mô bệnh học, có 85/125 người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư

tuyến giáp thể nhú và còn lại 40/125 người bệnh xác định lành tính. Về đặc điểm độ tuổi, độ tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất là nhóm từ 41 - <61 tuổi (chiếm 51,8%), trong khi đó ở nhóm không ung thư chiếm 47,5% với độ tuổi trung bình nhóm ung thư là 47,6 ± 11,9 tuổi so với nhóm không ung thư là 53,4 ± 13,7 tuổi. Về đặc điểm giới tính, tỷ lệ giới tính nam/nữ ở cả hai nhóm tương đồng nhau (đều ≈ 1/2,1).

3.2. Kết quả chẩn đoán xác định mô bệnh học



Biểu đồ 1: Kết quả chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp bằng mô bệnh học (n=125)

Kết quả xét nghiệm chẩn đoán xác định ung thư tuyến giáp bằng mô bệnh học cho thấy tỷ lệ người bệnh ung thư chiếm 68% (tương ứng 85 người bệnh), lành tính u tuyến nang chiếm 20,8% (tương ứng 26 người bệnh), lành tính dạng bướu giáp lành tính chiếm 7,2% (tương ứng 9 người bệnh), lành tính dạng viêm tuyến chiếm 4% (tương ứng 5 người bệnh).

3.3. Giá trị phương pháp tế bào học và sinh thiết tức thì trong chẩn đoán u tuyến giáp

Nghiên cứu cho thấy trong 58 ca nghi ngờ ác tính (bằng phương pháp chọc hút tế bào kim nhỏ) có 93,1% được khẳng định ác tính. Trong 19 ca Không điển hình/không xác định (bằng phương pháp chọc hút tế bào kim nhỏ) có 68,4% khẳng định ác tính. Trong 41 ca lành tính (bằng phương pháp chọc hút tế bào kim nhỏ) có 65,9% khẳng định lành tính.

Trong nhóm kết quả sinh thiết tức thì xác định ác tính, tỷ lệ cao kết quả khẳng định ác tính bằng mô bệnh học (chiếm 98,8%). Trong nhóm chẩn đoán sinh thiết tức thì nghi ngờ ác tính có 50% khẳng định ác tính và trong nhóm chẩn đoán sinh thiết tức thì lành tính có 97,4% khẳng định lành tính.

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm tế bào học (chọc hút tế bào kim nhỏ)

Mô bệnh học / Tế bào học		Ác tính (n=85)		Lành tính (n=40)	
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Ác tính		4	100,0	0	-
Nghi ngờ ác tính		54	93,1	4	6,9
Không ác tính	Tổn thương dạng túi tuyến	0	-	3	100,0
	Không điển hình/ không xác định	13	68,4	6	31,6
	Lành tính	14	34,1	27	65,9

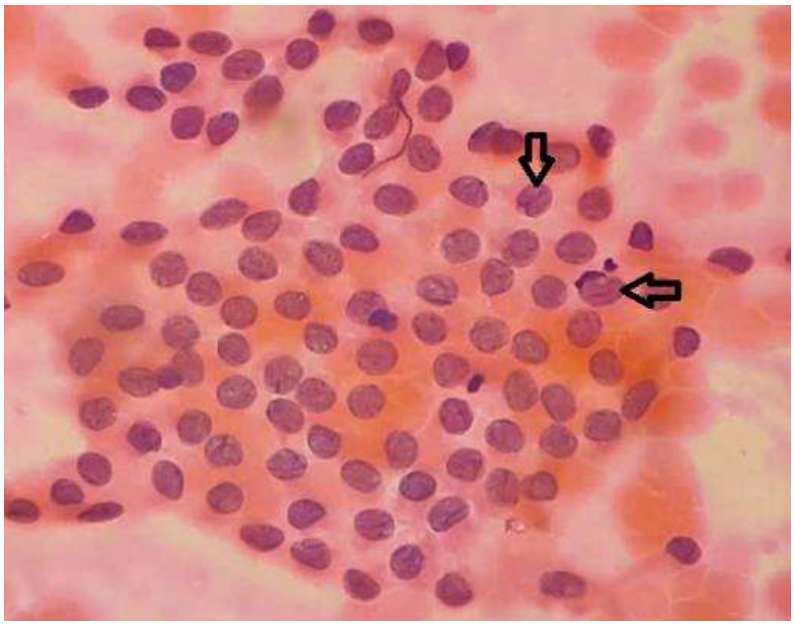
Bảng 2: Kết quả xét nghiệm sinh thiết tức thì

Mô bệnh học / Sinh thiết tức thì	Ác tính (n=85)		Lành tính (n=40)	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Ác tính (Thể nhú)	83	98,8	1	1,2
Nghi ngờ ác tính	1	50,0	1	50,0
Lành tính	1	2,6	38	97,4

Bảng 3: Kết quả giá trị phương pháp tế bào học và sinh thiết tức thì

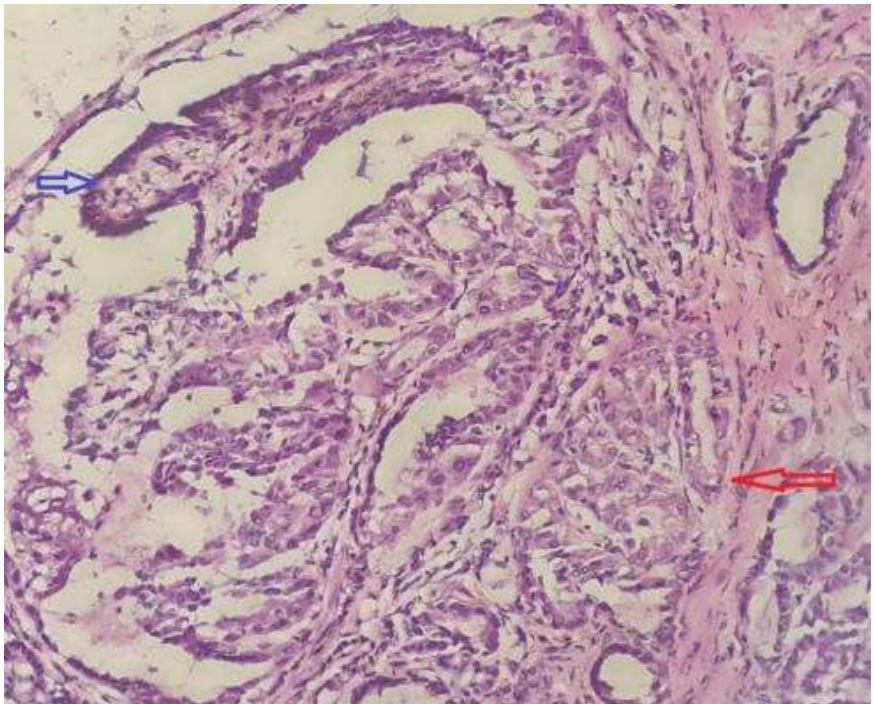
Giá trị	Phương pháp tế bào học	Phương pháp sinh thiết tức thì
Độ nhạy (Se)	Se = 58/85 = 68,2%	Se = 84/85 = 98,8%
Độ đặc hiệu (Sp)	Sp = 36/40 = 90,0%	Sp = 38/40 = 95,0%
Độ chính xác	94/125 = 75,2%	122/125 = 97,6%
Giá trị dự báo dương tính	PPV = 58/(4+58) = 93,5%	PPV = 84/(84+2) = 97,7%
Giá trị dự báo âm tính	NPV = 36 / (36+27) = 57,1%	NPV = 38/(1+38) = 97,4%

Giá trị của phương pháp tế bào học: Độ nhạy đạt 68,2%, độ đặc hiệu đạt 90,0%, độ chính xác đạt 75,2%, PPV đạt 93,5% và NPV đạt 57,1%. Giá trị của phương pháp sinh thiết tức thì: Độ nhạy đạt 98,8%, độ đặc hiệu đạt 95,0%, độ chính xác đạt 97,6%, PPV đạt 97,7% và NPV đạt 97,4%.



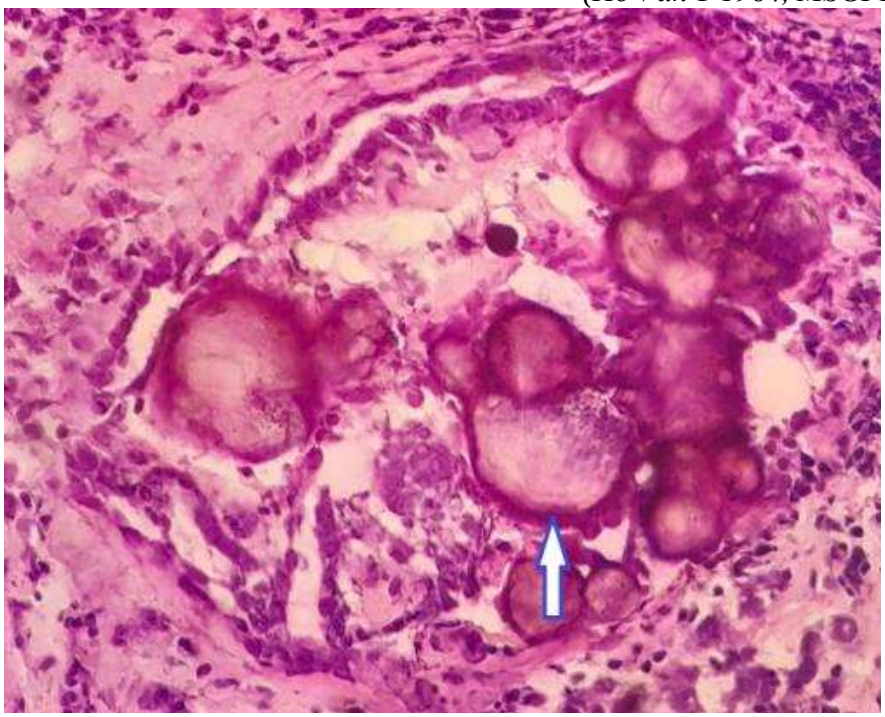
Hình 1: Chọc hút tế bào nghi ngờ carcinôm giáp nhú (Nhóm 5 theo hệ thống Bethesda) nhuộm Papanicolaou trên chọc hút tế bào, 400x

(Trần Thị Kim C 1985; MSTB: F24-687)



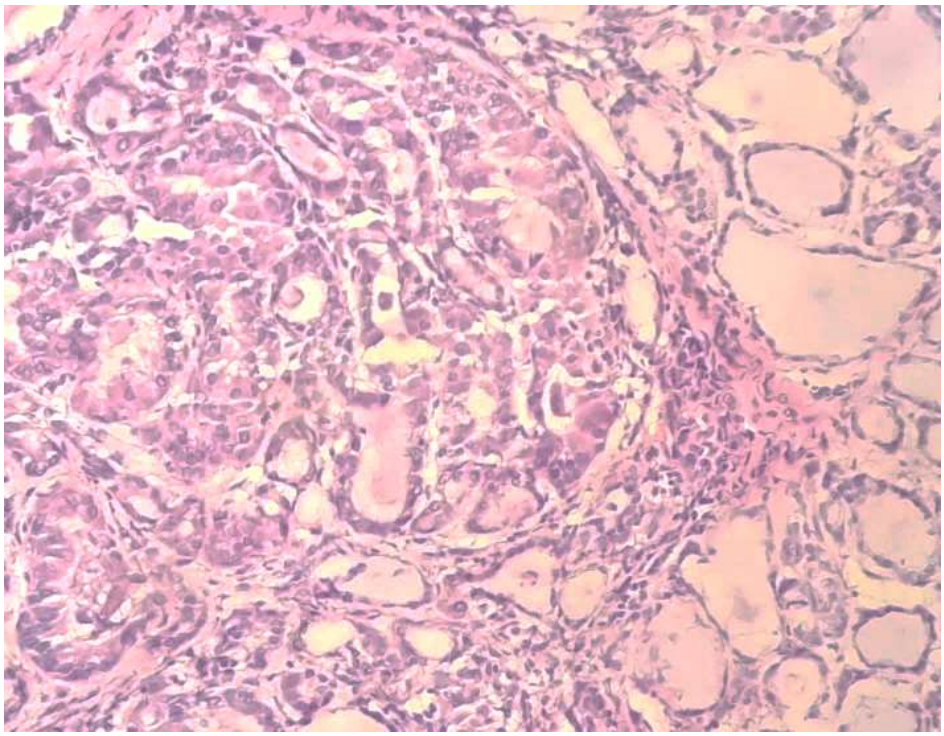
Hình 2: Hình ảnh vi thể của tiêu bản sinh thiết lạnh nhuộm HE (400x). Các tế bào có nhân tăng kích thước, xếp thành cấu trúc nhú, xâm lấn mô đệm

(Hồ Văn T 1984, MSGPB: 23-36645)



Hình 3: Hình ảnh thể cát (mũi tên trắng) trên tiêu bản sinh thiết lạnh một trường hợp carcinôm giáp nhú, nhuộm HE, 200x

(Ngô Văn Kh 1984, MSGPB: 23-24976)



Hình 4: Carcinôm tuyến giáp trên tiêu bản sinh thiết tức thì, nhuộm HE, 100x

(Nguyễn Thị K 1953, MSGPB: 24-17363)

IV. BÀN LUẬN

Trong 125 đối tượng nghiên cứu là người bệnh u tuyến giáp sau phẫu thuật được xét nghiệm mô bệnh học chẩn đoán xác định, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ người bệnh ung thư chiếm 68%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh An (2024) tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình báo cáo tỷ lệ chẩn đoán xác định UTBMTG thể nhú chiếm 90,8% [3]. Còn trong nghiên cứu của tác giả Vũ Mạnh Trường (2020) nghiên cứu tại bệnh viện Nội Tiết Trung Ương báo cáo kết quả sau phẫu thuật toàn bộ (100% người bệnh) được chẩn đoán xác định mô bệnh học UTBMTG [2]. Đặc điểm mô bệnh học của UTBMTG thể nhú thường rõ ràng, bao gồm các đặc điểm về cấu trúc nhú, đây là một trong những đặc điểm quan trọng của ung thư biểu mô nhú. Các nhú được cấu tạo bởi một lõi xơ mạch ở trung tâm, bên ngoài được phủ bởi một hàng biểu mô. Các nhú này có thể dài, ngắn khác nhau. Những nhú dài thường chia nhánh phức tạp, trong nhiều trường hợp nhú lại thon mảnh, xếp song song với nhau thành từng đám. Xen lẫn các nhú này có thể có các nang, trong lòng có chứa chất keo. Trường hợp điển hình thấy nhú phát triển trên một nền mô đệm xơ dày đặc. Về đặc điểm nhân tế bào, nhân lớn, hình tròn hoặc ovale. Nhân sắp xếp lên xuống hoặc thành đám chồng chất. Chất nhiễm sắc từ mịn đến phân tán hoặc sáng giống hình ảnh thủy tinh mờ. Nhân có khía dọc và giả thể vùi là hai đặc điểm kinh điển nhất trong ung thư nhú. Giả thể vùi là những khối tròn, ưa acid do thoát vị bào tương vào trong nhân. Trong thực tế quá trình đọc bệnh phẩm chọc hút tế bào, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thường được chẩn đoán dễ hơn do tổ chức lấy bằng kim nhỏ xác định

chính xác vị trí, lấy tổ chức nghi ngờ cao. Đối với nhóm thể nang, vị trí chọc kim và khả năng thực hiện kỹ thuật chọc hút tế bào kim nhỏ gặp khó khăn hơn trong xác định vị trí tổn thương. Thực tế quá trình nghiên cứu cho thấy ung thư biểu mô thể nhú thường thuận lợi hơn cho phương pháp chọc hút tế bào kim nhỏ.

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ trở thành biện pháp định hướng, chẩn đoán hiệu quả và được áp dụng rộng rãi bởi nhiều ưu điểm về mức độ can thiệp tối thiểu, khả năng triển khai dễ nhân rộng ở các cơ sở y tế tuyến dưới và chi phí thấp. Bên cạnh đó hiệu quả của phương pháp chọc hút tế bào kim nhỏ ngày càng được nâng cao về khả năng chẩn đoán, khẳng định bệnh hoặc định hướng phương pháp chẩn đoán tiếp theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ nhạy của phương pháp chọc hút tế bào đạt 68,2% (tức là trong 85 ca khẳng định dương tính bằng mô bệnh học, có 58 ca được phát hiện khẳng định bằng phương pháp chọc hút tế bào). Kết quả nghiên cứu cho thấy độ nhạy của phương pháp chọc hút tế bào đạt 68,2% (tức là trong 85 ca khẳng định ác tính bằng mô bệnh học, có 58 ca được phát hiện khẳng định ác tính hoặc nghi ngờ ác tính bằng phương pháp chọc hút tế bào). Tuy nhiên tỷ lệ khẳng định ác tính trong chọc hút tế bào bằng kim nhỏ chỉ đạt 4,7%. Kết quả thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hồng (2016) định độ nhạy của phương pháp chọc hút tế bào (tương ứng 83/88 bệnh nhân tương đương với 94,8%) [1]. Chọc hút tế bào tuyến giáp có tầm quan trọng trong việc đưa ra chẩn đoán trước phẫu thuật. Chọc hút tế bào kim nhỏ được phát hiện có độ nhạy và độ đặc hiệu cao để chẩn đoán các tổn thương tuyến giáp. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả về độ nhạy của phương pháp còn khá thấp hơn so với các nghiên cứu khác, liên quan đến tỷ lệ khẳng định ung thư trên tỷ lệ ung thư thật còn khá thấp. Do đó sinh thiết tức thì trở thành công cụ hiệu quả hỗ trợ phẫu thuật viên trong quá trình phẫu thuật đưa ra quyết định chính xác nhất. Sinh thiết tức thì là phương pháp ngày càng được áp dụng rộng rãi vì tính chính xác và thời gian đọc kết quả nhanh, giúp cho phẫu thuật viên có phương án xử lý trong quá trình phẫu thuật nhằm đạt hiệu quả cuộc mổ tối đa, bên cạnh đó cũng định hướng cho bác sĩ lâm sàng quá trình điều trị sau phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị của phương pháp sinh thiết tức thì khá cao, ở 125 mẫu bệnh phẩm cho thấy xu hướng các bệnh phẩm được chẩn đoán ác tính bằng sinh thiết tức thì có tỷ lệ cao kết quả khẳng định ác tính bằng mô bệnh học (chiếm 98,8%). Kết quả tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hồng (2016) với độ nhạy của phương pháp sinh thiết tức thì đạt 98,8% và độ đặc hiệu đạt 100%, với kết quả dự báo dương tính đạt 100% và dự báo âm tính đạt 98,8%, kết quả độ chính xác đạt 99,4% [1]. Ngày nay, mặc dù việc sử dụng sinh thiết tức thì trong quá trình cắt tuyến giáp đã giảm, nhưng đây vẫn là một phương pháp chẩn đoán giá trị như một phương pháp bổ sung cho các mục đích khác nhau trong khi phẫu thuật. Đặc biệt phương pháp sinh thiết tức thì chứng minh giá trị rõ ràng ở những trường hợp chẩn đoán tế bào học bằng chọc hút kim nhỏ không xác định hoặc nghi ngờ ác tính.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu chứng minh giá trị của phương pháp sinh thiết tức thì (độ nhạy, độ đặc

hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm tính và giá trị tiên đoán dương tính) đối với u tuyến giáp.

VI. LỜI CẢM ƠN

Tác giả xin trân trọng gửi lời cám ơn đến bệnh viện Chợ Rẫy đã tạo điều kiện trong quá trình nghiên cứu, thu thập dữ liệu, giúp hoàn thành công trình nghiên cứu khoa học có ý nghĩa. Xin gửi lời cám ơn đến đơn vị Khoa Y – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã chỉnh sửa và nghiệm thu đề tài nghiên cứu đảm bảo tính khoa học của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Hồng, Nguyễn Thị Thanh Hà, Dương Thị Lan Thu, et al**. Xác định giá trị phương pháp tế bào học và phương pháp sinh thiết tức thì trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2017;21(4):53-60.
2. **Vũ Mạnh Trường**. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bướu đơn nhân độc bằng phẫu thuật cắt một thuỳ tuyến giáp tại bệnh viện Nội Tiết Trung Ương. Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội. 2020.
3. **Nguyễn Hoàng Vũ, Vũ Hồng Thăng và Nguyễn Công Hoàng**. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng xạ phẫu và phác đồ paclitaxel – carboplatin. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024;537(2):42-50.
4. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al** (). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates ofincidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229-235.
5. **Goemann IM, Paixão F, Migliavacca A, et al**. Intraoperative frozen section performance for thyroid cancer diagnosis. Arch Endocrinol Metab. 2022;66(1):50-57.
6. **Max P, Fredie B và Ferly J**. Cancer Statistic GLOBOCAN CA. Cancer J Clin. 2018;pp.74-108.
7. **Lloyd RV, Osamura RY và Klöppel G**. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon. 2019.
8. **WHO**. World Health Organization classification of tumour: Pathology and genetics of tumours of endocrine orangs, 3rd Edition, Volume 8. 2017.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO NHỎ NGUYÊN PHÁT Ở DẠ DÀY BÁO CÁO CA BỆNH VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Dương Duy Hưng[1], Hà Kiều Trang[1], Trương Hoàng Yến Vy[2], Ngô Nhật Hoa[2], Phan Đặng Anh Thư[1]

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ nguyên phát ở dạ dày (PSCGC) là ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (NEC) độ cao, mức độ biệt hoá kém có nguồn gốc từ hệ thống thần kinh nội tiết dạ dày-ruột-tụy, và có những đặc điểm tương đồng với ung thư phổi loại tế bào nhỏ. Bệnh rất hiếm gặp, chỉ chiếm tỉ lệ dưới 0,1% các trường hợp ung thư dạ dày và xảy ra chủ yếu ở nam giới. Chúng tôi báo cáo một trường hợp: bệnh nhân nam, 54 tuổi, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết loại tế bào nhỏ ở dạ dày được phát hiện khi đã di căn gan, mạc treo và hạch ổ bụng mà có sự không tương hợp giữa lâm sàng, nội soi và hình ảnh học, và chỉ được khẳng định trên mô bệnh học. **Kết luận:** Ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở dạ dày rất hiếm gặp và tiên lượng xấu. Quá trình sinh bệnh, các phương pháp chẩn đoán và điều trị hiệu quả đặc biệt ở giai đoạn tiến triển cần được nghiên cứu nhiều hơn trong thời gian tới.

Từ khoá: ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở dạ dày, di căn gan, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết

[1]Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP HCM
[2]Khoa Giải phẫu bệnh lý – Bệnh viện Nguyễn Trãi
Chịu trách nhiệm chính: Phan Đặng Anh Thư
ĐT 0947877908
Email: phandanganhthu@gmail.com
Ngày nhận bài: 26/09/2024
Ngày phản biện: 07/10/2024
Ngày nhận bài: 15/10/2024

SUMMARY

PRIMARY SMALL CELL GASTRIC CARCINOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Primary small cell gastric carcinoma (PSCGC) is a malignant tumor arising from the neuroendocrine system of the gastroenteropancreatic tract. Classified as a high-grade, poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC), PSCGC shares several features with small cell lung carcinoma. It is an extremely rare condition, accounting for less than 0.1% of all gastric cancers, and predominantly affects males. Here, we present the case of a 54-year-old male diagnosed with small cell gastric carcinoma, which has metastasized to the liver, mesentery, and abdominal lymph nodes. The diagnosis was challenging due to discrepancies between clinical examination, endoscopy, and imaging, and was ultimately confirmed through histopathology. **Conclusions:** Small cell gastric carcinoma is a rare and highly aggressive malignancy. Further research is needed to better understand its pathogenesis, improve diagnostic approaches, and develop more effective treatments, particularly in advanced stages.

Keywords: small cell gastric carcinoma, liver metastases, neuroendocrine carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ nguyên phát ở dạ dày (PSCGC) là khối tân sinh ác tính có nguồn gốc từ hệ thống thần kinh nội tiết dạ dày-ruột-tụy [1,5]. Với đặc trưng của ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (NEC) độ cao, mức độ biệt hoá kém, PSCGC cũng có các đặc điểm

tương tự như ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ [1,2,4,6,8]. PGSCC rất hiếm gặp, chiếm tỉ lệ dưới 0,1% các trường hợp ung thư dạ dày và khoảng 0,1% ung thư biểu mô tế bào nhỏ ngoài phổi [6,8]. Nam giới chiếm đa số (tỉ lệ 5,4:1) và có sự liên quan mật thiết với phơi nhiễm khói thuốc lá [2,7]. Được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1976, PGSCC đặc trưng bởi mức độ ác tính rất cao, lan rộng nhanh và cho di căn sớm nên được xem là loại không thể điều trị bằng phẫu thuật, tuy nhiên thường đáp ứng tốt với phác đồ hoá trị có Platinum [6-8]. Tiên lượng sống kém với hầu hết bệnh nhân có thời gian sống sót trung bình dưới 12 tháng [1,4,8]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ít gặp: ung thư biểu mô tế bào nhỏ nguyên phát ở dạ dày ở bệnh nhân nam lớn tuổi được phát hiện khi đã di căn gan, mạc nối lớn và hạch ổ bụng tại bệnh viện Nguyễn Trãi.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 54 tuổi, đến khám vì đau thượng vị tăng dần trong vòng 1 năm dù đã được điều trị nhiều đợt với thuốc ức chế bơm proton và kháng axít dạ dày. Tiền căn: Gout, hút thuốc lá > 60 gói-năm. Kết quả nội soi tiêu hoá trên chỉ cho thấy: Viêm sung huyết hang vị rải rác (Hình 1), tuy nhiên trên siêu âm bụng phát hiện nhiều khối echo kém ở gan phải – theo dõi u gan đa ổ; Đại tràng góc lách thành dày, mất cấu trúc lớp, hẹp lòng, thâm nhiễm thanh mạc; Mạc nối lớn có nhiều hạch bất thường mất cấu trúc rốn hạch, nghĩ di căn (Hình 2). Nội soi tiêu hoá dưới chưa phát hiện bất thường. Bệnh nhân được chẩn đoán: Theo dõi ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) – chưa loại trừ u mô đệm đường tiêu hoá (GIST) và được chuyển đến bệnh viện tuyến trên điều trị.

Kết quả chụp cắt lớp vi tính (CT scan) ổ bụng có tiêm thuốc cản quang cho thấy: Tổn thương gan đa ổ giảm đậm độ, khối lớn nhất kích thước # 6,5 x 7 cm, bắt thuốc cản quang kém; ngoài ra có khối tổn thương choán chỗ liên quan với thành dạ dày bờ cong lớn đoạn thân vị kích thước # 6 x 5 x 8 cm, bờ đa cung, tăng bắt thuốc cản quang, thâm nhiễm mỡ kèm hình ảnh dày mạc nối, phúc mạc, vài hạch cạnh đường kính < 1 cm, hạch dạng tròn (Hình 3a, 3b) – kết luận hình ảnh học nghĩ nhiều ung thư dạ dày di căn gan, mạc nối, phúc mạc. Hình ảnh X quang tim phổi trong giới hạn bình thường, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực chỉ thấy hình ảnh xơ, hình kính mờ rải rác thuỳ dưới hai phổi. Các xét nghiệm máu thường quy trong giới hạn bình thường.

Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật cắt u kèm toàn bộ mạc nối lớn kết hợp với cắt dạ dày hình chêm. Quá trình phẫu thuật ghi nhận: khối u lớn kích thước # 7 cm, xung quanh có ít giả mạc, u thuộc mạc nối lớn, áp sát vào 1/3 giữa bờ cong lớn dạ dày và xâm lấn đến lớp dưới niêm dạ dày, nhiều nốt kích thước # 2 – 3 cm ở phúc mạc thành vùng thượng vị, nhu mô gan có nhiều khối u kích thước to nhỏ từ 3 đến 8 cm. Bệnh phẩm được gửi về khoa Giải phẫu bệnh lý.

Trên đại thể ghi nhận, khối u kích thước # 6 x 5 cm dạng phân thuỳ, giới hạn không rõ, liên tục với mạc nối, mặt cắt màu trắng sượng, hoại tử trung tâm kèm xuất huyết rải rác.

Trên vi thể, ở độ phóng đại thấp, khối u có dạng ổ đặc đến dạng bè xâm nhiễm mô đệm kèm hoại tử lan rộng, cùng nhiều hình ảnh xâm nhập mạch trên nền mô liên kết thưa có thấm nhập ít tế bào viêm nằm dưới lớp niêm mạc dạ dày gần như bình thường (Hình 4a). Mô u xâm lấn tới thanh mạc, xâm nhập mô mỡ sợi mạc nối. Ở độ phóng đại lớn, các tế bào u kích thước từ nhỏ đến trung bình, viền tế bào không rõ. Nhân hình tròn hoặc bầu dục, tăng sắc, tạo hình ảnh các nhân khớp với nhau. Hạt nhân không rõ, chất nhiễm sắc lốm đốm dạng "muối

tiêu". Bào tương hiếm thấy, tỉ lệ nhân/bào tương rất cao kèm vô số hình ảnh phân bào bất thường và thoái hoá (Hình 4b). Ngoài ra u di căn 18/18 hạch được khảo sát.

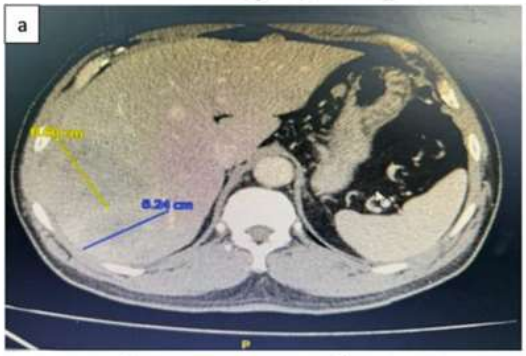
Kết quả hoá mô miễn dịch cho thấy mô bệnh học phù hợp với Carcinôm thần kinh nội tiết với Synaptophysin dương tính mạnh, Chromogranin A âm tính, Ki 67 dương tính với tỉ lệ khoảng 90% (Hình 5a,5b).



Hình 1: Hình ảnh nội soi cho thấy niêm mạc dạ dày tương đối bình thường, rải rác có viêm sung huyết hang vị



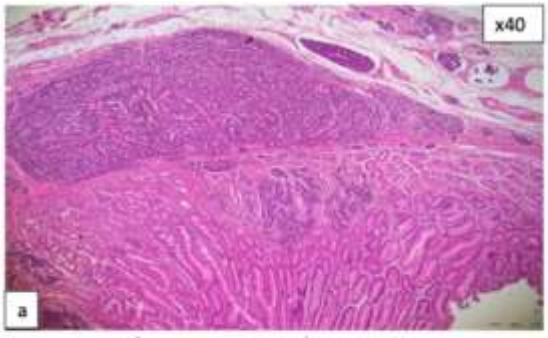
Hình 2: Siêu âm ổ bụng cho thấy gan phải có hiều khối echo kém, ổ lớn nhất kích thước # 73 x 61mm, halo dương tính, có tín hiệu doppler



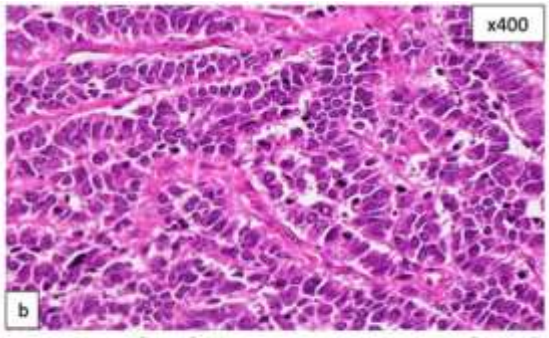
Hình 3a: Tổn thương gan đa ổ giảm đậm độ trên CT scan ổ bụng



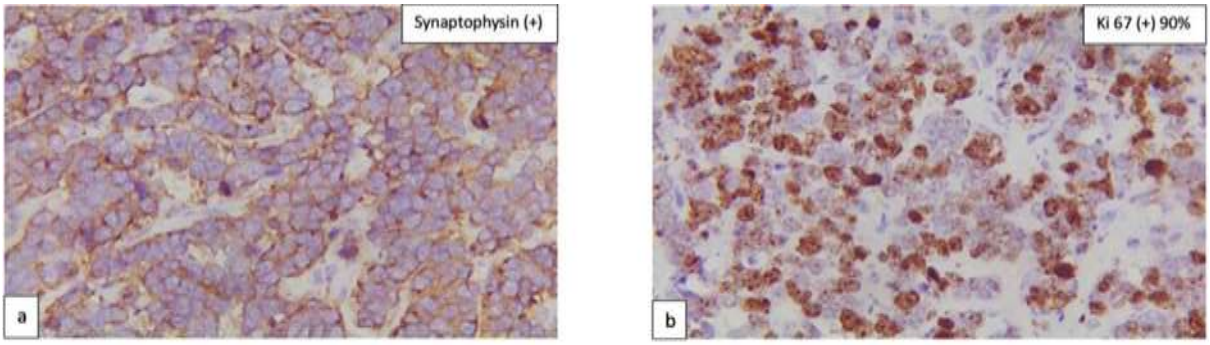
Hình 3b: Tổn thương ở bờ cong lớn dạ dày trên CT scan ổ bụng



Hình 4a: Khối u dạng đặc nằm dưới lớp niêm mạc dạ dày, xâm lấn đến thanh mạc, rải rác hình ảnh xâm nhập mạch máu (HE x40)



Hình 4b: U gồm tế bào nhỏ, nhân khớp, chất nhiễm sắc dạng muối tiêu kèm vô số phân bào bất thường (HE x 400)



Hình 5a, 5b: Kết quả hoá mô miễn dịch

III. BÀN LUẬN

Các tế bào thần kinh nội tiết phân bố ở nhiều vị trí khác nhau trên khắp cơ thể [5]. Ở đường tiêu hoá, giả thuyết về sự hình thành của hệ thống thần kinh nội tiết dạ dày-ruột-tuỵ (GEP) đặt ra bởi Langhans (1867) và Kulchitsky (1897), trong đó nổi bật là tế bào Enterochromaffin (EC) (còn được gọi là tế bào Kulchitsky) được cho là nguồn gốc của các khối u carcinoid xuất phát từ đường tiêu hoá, đặc biệt ở dạ dày [5].

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (NEC) là các khối u carcinoid ác tính được tìm thấy ở nhiều cơ quan khác nhau và chia làm nhiều phân nhóm dựa vào hình thái tế bào [1,4]. Trong đó, ung thư biểu mô loại tế bào nhỏ là nhóm được chú ý đặc biệt bởi cả các bác sĩ lâm sàng và giải phẫu bệnh bởi mức độ ác tính cao và tiên lượng rất xấu [4,7,8]. Về vị trí, ống tiêu hoá là cơ quan thường gặp thứ hai của loại ung thư này sau phổi [5,6].

Lần đầu tiên được báo cáo vào năm 1976, ung thư biểu mô tế bào nhỏ nguyên phát ở dạ dày (PSCGC) chỉ gặp ở dưới 1% trong số các khối u ác tính của ống tiêu hoá và khoảng 0,1% các trường hợp ung thư nguyên phát ở dạ dày [2,5-8]. Bệnh thường được báo cáo ở các quốc gia khu vực Đông Á như Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc; các quốc gia có tỉ lệ mắc ung thư dạ dày cao hơn mức trung bình chung của thế giới [3]. Độ tuổi khởi phát PSCGC trung bình lớn hơn 60, nam giới chiếm tỉ lệ cao gấp từ ba đến năm lần so với nữ giới và hút thuốc lá được xem như là yếu tố nguy cơ hàng đầu của bệnh [2,6-8]. Ở trường hợp chúng tôi báo cáo, bệnh nhân nằm ở nhóm tuổi < 60 nhưng tiền căn hút thuốc lá nhiều (>60 gói-năm) và điều này được xem như là một yếu tố gợi ý hàng đầu cho việc khởi phát sớm của người bệnh.

Đau thượng vị, khó nuốt, thiếu máu, sụt cân là những triệu chứng thường gặp của PSCGC [6]. Các đặc điểm này gần như tương tự với các bệnh lý dạ dày lành tính thường gặp và không thể phân biệt PSCGC với các loại ung thư dạ dày khác khi chỉ dựa vào biểu hiện lâm sàng [2,6]. Một báo cáo cho thấy, không có sự khác biệt đáng kể về tỉ lệ đau thượng vị và khó nuốt khi so sánh PSCGC với ung thư biểu mô tuyến dạ dày [2,6]. Mặt khác, hội chứng carcinoid có thể xuất hiện, đặc biệt ở giai đoạn di căn gan [1,4,6-8]. Tuy nhiên, bệnh

nhân PSCGC thường có triệu chứng lâm sàng được phát hiện ở giai đoạn trễ khi khối u đã có kích thước lớn và/hoặc di căn đa cơ quan [2,6]. Trường hợp chúng tôi báo cáo không có sự hiện diện của hội chứng Carcinoid mặc dù đã có di căn gan, điều này có thể được giải thích bởi có một tỉ lệ nhất định các ung thư thần kinh nội tiết không đi kèm hội chứng này [5,8]. Mặt khác, trong u thần kinh nội tiết ở dạ dày và phổi, hội chứng Carcinoid thường không điển hình [5,8].

Gan, hạch bạch huyết, xương và tuỷ xương là những vị trí di căn của PSCGC đã được báo cáo trong đó di căn đến gan chiếm tỉ lệ cao nhất [2,4,6-8]. Khi được chẩn đoán, hầu hết bệnh nhân đã có di căn hạch khu vực, một số đi kèm với di căn xa rõ được xác định trên các phương tiện hình ảnh học [2,6].

Nội soi tiêu hoá trên là lựa chọn hàng đầu đối với các trường hợp nghi ngờ PSCGC, tương tự như các ung thư dạ dày khác [1,3,6]. Tuy nhiên, tỉ lệ chẩn đoán thường không cao vì tổn thương có thể nằm dưới niêm mạc, và đôi khi gây nhầm lẫn với u mô đệm đường tiêu hoá (GIST) hay Lymphôm [4,6,7]. Chụp cắt lớp vi tính là lựa chọn thứ hai trong các trường hợp khó xác định PSCGC và chưa loại trừ được khả năng di căn lan rộng của khối u [6].

Trên vi thể, PSCGC thể hiện đầy đủ hình thái của một ung thư biểu mô thần kinh nội tiết loại tế bào nhỏ tương tự như ở phổi [1,5]. Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá kém hay Lymphôm B lớn lan toả là những chẩn đoán phân biệt có thể được đặt ra và việc nhuộm hoá mô miễn dịch với các dấu ấn đặc hiệu của thần kinh nội tiết (Chromogranin A, Synaptophysin, CD56 và INSM-1) rất có giá trị trong chẩn đoán xác định [1,2,4-8].

Mặt khác, việc phân biệt giữa ung thư biểu mô tế bào nhỏ nguyên phát hay di căn đến dạ dày là rất khó xác định và cần có sự kết hợp các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học với mô bệnh học và hoá mô miễn dịch với dấu ấn TTF1 trong những trường hợp chưa loại trừ nguồn gốc nguyên phát từ phổi [5,6]. Trường hợp chúng tôi báo cáo, bệnh nhân không có dấu hiệu tổn thương phổi nghi ngờ ác tính trên lâm sàng và trên hình ảnh học, các đặc điểm đều hướng đến một tổn thương nguyên phát từ đường tiêu hoá.

PSCGC có hai nhóm phân nhỏ hơn là thuần tuý và hỗn hợp [1,2,4,5]. Loại thuần tuý chỉ có các đặc điểm đơn thuần của ung thư biểu mô tế bào nhỏ trong khi loại hỗn hợp còn có thêm đặc điểm mô học khác, ví dụ như ung thư biểu mô tuyến [6]. Tuy vậy, biến thể hỗn hợp thường gặp hơn, chiếm từ 60 đến 70% các trường hợp được báo cáo [6-8]. Bệnh nhân được báo cáo có PSCGC thuộc loại thuần tuý vì chúng tôi không tìm thấy các đặc trưng mô học khác ngoài đặc điểm như mô tả của ung thư biểu mô tế bào nhỏ đơn thuần.

PSCGC thường có tiên lượng rất xấu ngay ở những trường hợp khối u khu trú tại chỗ [1,3,4,6,8]. Ở giai đoạn tiến triển, thời gian sống trung bình của bệnh nhân chỉ vỏn vẹn dưới 12 tháng [1,4,6]. Vì tỉ lệ hiếm gặp nên cho đến hiện nay vẫn chưa có một phác đồ điều trị cụ thể cho PSCGC [4,6,8]. Phương pháp điều trị thường được sử dụng tương tự như trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ với phẫu thuật triệt căn được coi là liệu pháp tiêu

chuẩn cho giai đoạn bệnh khu trú và hoá trị cho giai đoạn u đã lan tràn [4,6,8]. Tuy nhiên, PSCGC có tỉ lệ đáp ứng tốt với phác đồ hoá trị có Platinum, giúp cải thiện thời gian sống trung bình từ 6 đến 12 tháng đặc biệt đối với bệnh giai đoạn tiến triển [1,2,6,8].

Tóm lại, với việc kết hợp giữa lâm sàng, đặc biệt khai thác bệnh sử và yếu tố nguy cơ cùng với hình ảnh học và giải phẫu bệnh sẽ giúp chẩn đoán xác định những trường hợp ung thư thần kinh nội tiết khi những biểu hiện ban đầu không rõ ràng với có sự bất tương hợp giữa các chuyên khoa với nhau.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở dạ dày là dạng tân sinh thần kinh nội tiết ác tính hiếm gặp ở đường tiêu hoá. Việc chẩn đoán và phân loại thường rất khó khăn, có thể gây nhầm lẫn với các bệnh lý khác của ống tiêu hoá và các cơ quan trong ổ bụng vì vậy sự kết hợp giữa đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học với mô học và nhuộm hoá mô miễn dịch để đưa ra chẩn đoán cuối cùng là cần thiết. Hoá trị với Platinum được xem như là biện pháp đầu tay, nhằm cải thiện tiên lượng, kéo dài thời gian sống còn cho bệnh nhân đặc biệt ở giai đoạn ung thư tiến triển và lan tràn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amitabh S và Daniela S**. Gastrointestinal and Liver Pathology A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology;pp.126-129. Elsevier. 2024.
2. **Bakogeorgos M, et al.** Small cell carcinoma of the stomach: A report of two cases and a review of the literature. Molecular and Clinical Oncology. 2018;9(1):11-16.
3. **Deane C, Kelly O and O'Morain C**. Disparities in Gastric Cancer Screening Worldwide. Cancer Screening and Prevention. 2024;pp.1.
4. **Kim Y, et at.** Gastric neuroendocrine tumors according to the 2019 World Health organization grading system: a single-center, retrospective study. Gut and Liver. 2023;17(6):863.
5. **Lopes JM.** Neuroendocrine neoplasms: a brief overview emphasizing gastroenteropancreatic tumors. Autops Case Rep. 2017;7(1):1-4.
6. **Rathnakumar GR, et al.** A case of gastric small cell carcinoma with metastases to bone and liver. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2019;10(5):1027.
7. **Toyokawa T, et al.** Primary gastric small cell carcinoma: a series of seven cases. Anticancer Research. 2015;35(1):563-567.
8. **Wu QQ, et al.** Management of primary gastric small cell carcinoma in China. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(2):1589.

ÁP DỤNG PHÂN LOẠI WHO 2019 TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY: TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH

Lê Minh Huy[1], Nguyễn Thị Ngọc[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phân loại WHO 2019 về ung thư biểu mô tuyến dạ dày đại diện cho một bước tiến quan trọng, tinh chỉnh các tiêu chí chẩn đoán và cung cấp hướng dẫn rõ ràng hơn cho các bác sĩ giải phẫu bệnh. Nghiên cứu này điều tra tác động của việc đào tạo và hướng dẫn có cấu trúc lên việc áp dụng các hướng dẫn mới này bởi các bác sĩ giải phẫu bệnh, tập trung vào việc chuyển đổi kiến thức lý thuyết thành kỹ năng chẩn đoán thực hành. Một khảo sát đã được thực hiện trên 42 bác sĩ giải phẫu bệnh với các mức độ kinh nghiệm khác nhau để đánh giá tính rõ ràng, khả thi và các thách thức liên quan đến phân loại mới này. **Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu sử dụng sự kết hợp giữa các hội thảo đào tạo liên tục (CME) và các chương trình đào tạo sau đại học nhắm đến cả các bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm và ít kinh nghiệm hơn. Khảo sát đánh giá tính rõ ràng và khả năng áp dụng của các hướng dẫn WHO 2019, đồng thời so sánh độ chính xác và thời gian chẩn đoán với các hướng dẫn WHO trước đây. **Kết quả**: Khảo sát được thực hiện với 42 bác sĩ giải phẫu bệnh tham gia, với kinh nghiệm từ 1 đến 13 năm (trung vị: 4 năm). 57,1% là từ Thành phố Hồ Chí Minh (TPHCM), 42,8% từ các khu vực khác. Tính khả thi và độ rõ ràng: 97,6% người tham gia đồng ý rằng hướng dẫn WHO 2019 cải thiện độ chính xác chẩn đoán, mặc dù chỉ 76,2% cho rằng hướng dẫn dễ áp dụng. Thách thức: 50% người tham gia báo cáo phản hồi trung lập hoặc tiêu cực về sự dễ dàng trong việc áp dụng. So sánh với các hướng dẫn trước đây: Độ rõ ràng và độ chính xác chẩn đoán cải thiện đáng kể với WHO 2019, mặc dù thời gian chẩn đoán tăng lên, đặc biệt là đối với các bác sĩ có ít hơn 5 năm kinh nghiệm. Khác biệt vùng miền: Các bác sĩ giải phẫu bệnh tại TPHCM báo cáo thời gian chẩn đoán nhanh hơn và dễ áp dụng hơn. **Kết luận**: Phân loại WHO 2019 đã chuyển đổi thành công những tiến bộ lý thuyết thành lợi ích thực tiễn. Tuy nhiên, cần tiếp tục đào tạo, phân bổ tài nguyên và liên tục tinh chỉnh các hướng dẫn để đảm bảo áp dụng nhất quán. Nghiên cứu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kết hợp các hướng dẫn rõ ràng, tài nguyên đầy đủ và giáo dục có cấu trúc để cải thiện thực hành chẩn đoán.

Từ khóa: WHO 2019, ung thư biểu mô tuyến dạ dày, giáo dục giải phẫu bệnh, tích hợp thực hành lâm sàng.

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, 2 Bệnh viện đa khoa Khánh Hoà*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
ĐT: 0908190110
Email: leminhhuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30.09.2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

INTEGRATING WHO 2019 GUIDELINES FOR GASTRIC ADENOCARCINOMA INTO MEDICAL EDUCATION: FROM THEORY TO PRACTICE

Background: The WHO 2019 classification for gastric adenocarcinoma represents a significant advancement, refining diagnostic criteria and

offering clearer guidelines for pathologists. This study investigates the impact of structured education and training on the application of these new guidelines by pathologists, focusing on translating theoretical knowledge into practical diagnostic skills. A survey was conducted among 42 pathologists with varying levels of experience to assess the clarity, feasibility, and challenges related to the new classification. **Methods**: The study employed a combination of Continuing Medical Education (CME) workshops and integrated postgraduate training programs targeting both experienced and less experienced pathologists. The survey evaluated the clarity and applicability of WHO 2019 guidelines and compared diagnostic accuracy and time with previous WHO guidelines. **Results**: Survey response: 42 pathologists participated, with experience ranging from 1 to 13 years (median: 4 years). 57.1% were from Ho Chi Minh City (HCMC), and 42.8% from other regions. Feasibility and clarity: 97.6% agreed that the WHO 2019 guidelines improved diagnostic accuracy, although only 76.2% found the guidelines easy to apply. Challenges: 50% of participants reported neutral or negative responses regarding ease of application. Comparison with previous guidelines: Diagnostic clarity and accuracy improved significantly with WHO 2019, though diagnostic time increased, particularly for pathologists with less than 5 years of experience. Regional differences: Pathologists in HCMC reported faster diagnosis times and easier application. **Conclusion**: The WHO 2019 classification has successfully translated theoretical advancements into practical benefits. However, ongoing training, resource allocation, and continuous refinement of the guidelines are essential for consistent application. This study underscores the importance of combining clear guidelines, adequate resources, and structured education to enhance diagnostic practice.

Keywords: WHO 2019, gastric adenocarcinoma, pathology education, clinical practice integration

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phân loại WHO 2019 về ung thư biểu mô tuyến dạ dày đại diện cho một cập nhật quan trọng, tinh chỉnh các tiêu chí chẩn đoán và cung cấp hướng dẫn rõ ràng hơn cho các bác sĩ giải phẫu bệnh. Sự thay đổi này không chỉ bao gồm việc xác định các tiêu chuẩn mới và cụ thể hơn cho các biến thể của ung thư biểu mô tuyến dạ dày mà còn đòi hỏi sự hiểu biết sâu sắc và ứng dụng chính xác của các tiêu chí này trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Tuy nhiên, việc áp dụng thành công các hướng dẫn này vào thực hành lâm sàng không đơn thuần là một quá trình tự phát mà đòi hỏi sự đào tạo và hướng dẫn hiệu quả, đặc biệt trong bối cảnh các bác sĩ giải phẫu bệnh có mức độ kinh nghiệm và tiếp cận tài liệu khác nhau.

Nghiên cứu này được thiết kế nhằm điều tra tác động của việc đào tạo có cấu trúc, dựa trên các nguyên tắc giảng dạy y khoa hiện đại, đối với khả năng áp dụng hướng dẫn WHO 2019 của các bác sĩ giải phẫu bệnh. Chúng tôi đặc biệt tập trung vào việc chuyển đổi kiến thức lý thuyết thành kỹ năng chẩn đoán thực tế, đánh giá tính khả thi, độ chính xác và tính nhất quán trong chẩn đoán. Đồng thời, nghiên cứu cũng xem xét các thách thức kỹ thuật và tài liệu mà các bác sĩ có thể gặp phải trong quá trình áp dụng phân loại này. Kết quả của nghiên cứu hy vọng góp phần nhỏ trong đánh giá hiệu quả của chương trình đào tạo mà còn cung cấp những khuyến nghị cụ thể để cải thiện quá trình giảng dạy và thực hành chẩn đoán trong lĩnh vực giải phẫu bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện khảo sát trên 42 bác sĩ giải phẫu bệnh ở các mức độ kinh nghiệm khác nhau để đánh giá tính khả thi, độ chính xác và tính nhất quán trong việc áp dụng phân loại WHO 2019 về ung thư biểu mô tuyến dạ dày trong thực hành.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Trên cơ sở các hội thảo, CME và đào tạo lồng ghép trong chương trình đào tạo sau đại học về phân loại WHO 2019, nhắm vào cả các bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm và ít kinh nghiệm hơn. Các bác sĩ tham gia được khảo sát để đánh giá mức độ rõ ràng, tính khả thi và những thách thức liên quan đến các hướng dẫn mới. Khảo sát cũng đánh giá sự thay đổi trong thời gian và độ chính xác chẩn đoán, so sánh giữa WHO 2019 và các hướng dẫn WHO trước đó.

Nghiên cứu này khám phá hiệu quả của việc tích hợp phân loại WHO 2019 về ung thư biểu mô tuyến dạ dày vào đào tạo bác sĩ giải phẫu bệnh. Để đánh giá được hiệu quả của việc áp dụng phân loại WHO 2019 vào chẩn đoán carcinôm tuyến dạ dày, chúng tôi đã tiến hành 1 khảo sát được thiết kế theo thang đo Likert nhằm thu thập và phân tích dữ liệu về tính khả thi, thời gian chẩn đoán, độ chính xác và những khó khăn gặp phải của BS GPB khi áp dụng hệ thống phân loại mới, với các câu hỏi khảo sát được đánh giá 5 mức độ từ hoàn toàn không đồng ý đến hoàn toàn đồng ý sau:

Đánh giá tính khả thi của phân loại WHO 2019

WHO 2019 cung cấp hướng dẫn rõ ràng và dễ hiểu cho việc chẩn đoán

Phân loại WHO 2019 giúp cải thiện độ chính xác của chẩn đoán ở một số biến thể so với WHO 2010 do được xác định tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể hơn.

Phân loại WHO 2019 có thể áp dụng dễ dàng trong điều kiện thực tế của bệnh viện.

Phân loại WHO 2019 giúp tạo ra sự nhất quán trong chẩn đoán giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh.

Việc áp dụng phân loại WHO 2019 gặp nhiều khó khăn về mặt kỹ thuật và tài liệu.

Xin vui lòng mô tả các khó khăn cụ thể mà bạn gặp phải khi áp dụng phân loại WHO 2019 trong thực hành: câu hỏi mở.

Đo lường thời gian chẩn đoán

Thời gian trung bình để chẩn đoán một mẫu bệnh phẩm theo phân loại WHO 2019 là: Trên 30 phút, 20-30 phút, 10-20 phút, dưới 10 phút.

Thời gian trung bình để chẩn đoán một mẫu bệnh phẩm theo phân loại WHO 2010 là: Trên 30 phút, 20-30 phút, 10-20 phút, dưới 10 phút.

Xin vui lòng cung cấp thêm thông tin về các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian chẩn đoán của bạn: câu hỏi mở.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 850/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 28/09/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phản hồi khảo sát và ảnh hưởng của khu vực địa lý công tác

Cuộc khảo sát đã thu thập được 42 phản hồi từ các bác sĩ giải phẫu bệnh đang làm việc tại các cơ sở y tế khác nhau. Thời gian bắt đầu làm chuyên ngành giải phẫu bệnh của người tham gia trải dài từ 1 đến 13 năm, với trung vị là 4 năm, cho thấy mẫu khảo sát bao gồm cả những bác sĩ mới vào nghề và những bác sĩ có nhiều năm kinh nghiệm. Về phân bố địa lý, 57,1% người tham gia đến từ Thành phố Hồ Chí Minh (TPHCM), trong khi 42,8% còn lại

đến từ các khu vực khác. Sự đa dạng về kinh nghiệm và địa lý giúp nghiên cứu đánh giá toàn diện hơn về hiệu quả của việc áp dụng hướng dẫn WHO 2019 trong các bối cảnh khác nhau.

3.2. Tính khả thi và độ rõ ràng của hướng dẫn WHO 2019

Kết quả khảo sát cho thấy một sự đồng thuận cao (97,6%) về việc hướng dẫn WHO 2019 cung cấp các chỉ dẫn rõ ràng và góp phần cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Tuy nhiên, chỉ có 76,2% người tham gia đồng ý rằng các hướng dẫn này dễ dàng áp dụng trong thực hành lâm sàng, phản ánh một số khó khăn trong việc chuyển đổi lý thuyết thành thực hành, đặc biệt là trong môi trường lâm sàng thực tế.

3.3. Thách thức kỹ thuật và tài liệu

Mặc dù hướng dẫn WHO 2019 được đánh giá cao về tính rõ ràng, vẫn tồn tại những thách thức kỹ thuật và thiếu hụt tài liệu hỗ trợ, điều này đã làm giảm khả năng áp dụng dễ dàng của các hướng dẫn trong thực tế. Khoảng 50% người tham gia bày tỏ sự trung lập hoặc không đồng ý về sự dễ dàng trong việc áp dụng, do các vấn đề như tiêu chuẩn chẩn đoán chưa rõ ràng cho một số phân nhóm và thiếu hụt các dấu ấn miễn dịch cần thiết tại một số cơ sở y tế. Những khó khăn này cho thấy cần có thêm tài liệu hướng dẫn và hỗ trợ kỹ thuật để giảm bớt những trở ngại trong việc áp dụng hướng dẫn mới.

3.4. So sánh với các hướng dẫn trước đây (WHO 2010)

So với các hướng dẫn trước đây, WHO 2019 được đánh giá cao hơn đáng kể về độ rõ ràng và độ chính xác chẩn đoán. Phản hồi "hoàn toàn đồng ý" đã tăng lên 28,6% so với trước đây, cho thấy sự cải tiến đáng kể mà WHO 2019 mang lại. Tuy nhiên, một tác động không mong muốn của việc áp dụng WHO 2019 là thời gian chẩn đoán tăng lên, đặc biệt đối với những bác sĩ có kinh nghiệm dưới 5 năm. Điều này có thể là do các tiêu chuẩn chẩn đoán mới yêu cầu nhiều thời gian hơn để làm quen và áp dụng một cách chính xác.

3.5. Sự khác biệt giữa các khu vực

Kết quả khảo sát cũng cho thấy có sự khác biệt rõ rệt giữa các khu vực trong việc áp dụng hướng dẫn WHO 2019. Các bác sĩ từ TPHCM báo cáo rằng họ có thể chẩn đoán nhanh hơn và dễ dàng hơn so với các đồng nghiệp ở các khu vực khác. Nguyên nhân có thể đến từ việc các bác sĩ ở TPHCM có điều kiện tiếp cận tốt hơn với các tài nguyên kỹ thuật (như sách vở tài liệu, đồng nghiệp có kinh nghiệm trong thực hành) và các chương trình đào tạo nâng cao. Ngược lại, các khu vực khác, nơi mà điều kiện cơ sở vật chất và hỗ trợ kỹ thuật có thể không đầy đủ, gặp nhiều khó khăn hơn trong việc áp dụng các tiêu chuẩn mới.

IV. BÀN LUẬN

Việc áp dụng hướng dẫn WHO 2019 trong chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã mang lại những cải tiến rõ rệt về độ chính xác và tính nhất quán trong thực hành lâm sàng, phù hợp với những kết quả mà các nghiên cứu khác đã ghi nhận khi áp dụng các phân loại mới trong lĩnh vực bệnh học. Nghiên cứu tương tự tại các cơ sở y tế ở Châu Âu cũng cho thấy sự gia tăng đáng kể về độ chính xác chẩn đoán khi áp dụng hướng dẫn WHO 2019 so với các phân loại trước đó, nhờ vào các tiêu chuẩn chẩn đoán chi tiết và cụ thể hơn (Brown K, 2020) [1]. Các nghiên cứu đều cho thấy sự gia tăng độ chính xác này đi kèm với một chi phí về thời gian, đặc biệt là đối với các bác sĩ giải phẫu bệnh có ít kinh nghiệm.

So sánh với nghiên cứu của Lee H (2019) [2], nghiên cứu của chúng tôi xác nhận rằng các bác sĩ mới vào nghề gặp nhiều khó khăn

hơn trong việc áp dụng các hướng dẫn mới, dẫn đến thời gian chẩn đoán kéo dài. Điều này có thể do sự phức tạp của các tiêu chuẩn mới và sự thiếu kinh nghiệm trong việc xử lý các biến thể hiếm của ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cung cấp các khóa đào tạo chuyên sâu và liên tục để hỗ trợ nhóm đối tượng này, nhằm rút ngắn thời gian chẩn đoán mà không làm giảm độ chính xác.

Ngoài ra, sự khác biệt về khả năng áp dụng hướng dẫn WHO 2019 giữa các khu vực cho thấy tầm quan trọng của việc tiếp cận đồng đều với tài nguyên kỹ thuật và đào tạo. Các nghiên cứu trước đây, chẳng hạn như của Martínez F (2018) [3], cũng đã nhấn mạnh rằng sự chênh lệch về cơ sở vật chất và tài nguyên có thể ảnh hưởng đến khả năng áp dụng các hướng dẫn mới trong thực hành lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi tiếp tục củng cố quan điểm này, khi các bác sĩ tại TPHCM, nơi có điều kiện kỹ thuật và tài nguyên tốt hơn, đã báo cáo thời gian chẩn đoán ngắn hơn và khả năng áp dụng dễ dàng hơn so với các đồng nghiệp ở các khu vực khác.

Thêm vào đó, các thách thức kỹ thuật và thiếu hụt tài liệu, như đã được đề cập trong kết quả khảo sát, cũng là một yếu tố cần được giải quyết. Các nghiên cứu khác, chẳng hạn như của Gupta N (2021) [4], cũng chỉ ra rằng việc thiếu hụt tài liệu minh họa và dấu ấn miễn dịch cần thiết là rào cản lớn trong việc áp dụng các hướng dẫn mới. Những thách thức này không chỉ làm tăng thời gian chẩn đoán mà còn có thể ảnh hưởng đến tính nhất quán giữa các bác sĩ, đặc biệt khi đối mặt với các trường hợp phức tạp.

Từ những điểm thảo luận này, có thể thấy rằng mặc dù hướng dẫn WHO 2019 mang lại nhiều lợi ích về mặt lý thuyết, việc chuyển đổi chúng thành thực hành hiệu quả trong lâm sàng vẫn cần có sự hỗ trợ kỹ thuật, tài liệu, và đào tạo tương xứng. Điều này đòi hỏi một chiến lược tiếp cận đồng bộ, không chỉ tập trung vào việc phổ biến kiến thức mà còn phải đảm bảo rằng các bác sĩ, đặc biệt là những người ở khu vực có điều kiện hạn chế, được trang bị đầy đủ để áp dụng các hướng dẫn một cách hiệu quả và nhất quán.

Nghiên cứu này cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chuyển từ lý thuyết sang thực hành trong giáo dục y khoa. Sự thành công trong việc áp dụng phân loại WHO 2019 không chỉ phụ thuộc vào việc cung cấp thông tin lý thuyết mà còn đòi hỏi các chiến lược giáo dục phải hỗ trợ quá trình thực hành một cách toàn diện. Điều này bao gồm việc phát triển các chương trình đào tạo liên tục cho các bác sĩ ở mọi cấp độ kinh nghiệm, từ những người mới vào nghề đến những bác sĩ giàu kinh nghiệm, nhằm đảm bảo rằng mọi người đều có đủ kỹ năng và sự tự tin để áp dụng hướng dẫn mới một cách chính xác và hiệu quả.

Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy rằng sự kết hợp giữa các hướng dẫn rõ ràng, tài nguyên kỹ thuật đầy đủ và giáo dục có cấu trúc là nền tảng quan trọng để cải thiện chất lượng thực hành chẩn đoán trong giải phẫu bệnh. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh hiện nay khi mà các tiêu chuẩn y khoa liên tục được cập nhật và yêu cầu sự nhanh nhạy trong việc nắm bắt và triển khai các kiến thức mới vào thực tiễn. Việc phát triển và áp dụng những chiến lược giáo dục thích hợp không chỉ giúp nâng cao chất lượng chẩn đoán mà còn góp phần vào việc chuẩn bị tốt hơn cho thế hệ bác sĩ giải phẫu bệnh tương lai, đảm bảo rằng họ sẵn sàng đối mặt với những thách thức của ngành y khoa hiện đại.

V. KẾT LUẬN

Phân loại WHO 2019 về ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã thể hiện rõ ràng vai trò quan trọng trong việc chuyển đổi những cải tiến lý thuyết thành các lợi ích thực tiễn trong chẩn đoán của các bác sĩ giải phẫu bệnh. Đây là minh chứng cho thấy khi lý thuyết được cụ thể hóa thông qua các hướng dẫn chi tiết và rõ ràng, kết hợp với một nền tảng giáo dục y khoa được tổ chức bài bản, thì khả năng áp dụng thực tế sẽ được nâng cao một cách đáng kể. Tuy nhiên để thực sự tối ưu hóa những kết quả này trong thực hành lâm sàng, cần có sự đầu tư liên tục vào các chương trình đào tạo chuyên sâu, phân bổ tài nguyên một cách hợp lý và không ngừng tinh chỉnh các hướng dẫn dựa trên phản hồi từ thực tiễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brown K, Smith J, Wilson A**. Impact of the WHO 2019 classification on the accuracy of gastric adenocarcinoma diagnosis: A European multicenter study. J Clin Pathol. 2020;73(5):293-299. doi:10.1136/jclinpath-2019-206120.
2. **Lee H, Park S, Kim Y**. Challenges in implementing the WHO 2019 classification for young pathologists: A study on the learning curve in gastric cancer diagnosis. Histopathology. 2019;75(2):200-207. doi:10.1111/his.13891.
3. **Martínez F, Garcia A, Lopez M**. Regional disparities in the application of new WHO classifications in pathology: The role of infrastructure and resources. Int J Health Plann Manage. 2018;33(4):e1183-e1191. doi:10.1002/hpm.2620.
4. **Sharma R, Gupta N, Patel A**. Addressing the technical challenges in the adoption of WHO 2019 guidelines: The need for standardized immunohistochemical protocols. J Med Diagn Pathol. 2021;8(1):12-18. doi:10.4172/2168-9784.1000398.

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH VÀ TỶ LỆ CÁC LOẠI UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY THEO PHÂN LOẠI WHO 2019

Lê Minh Huy[1], Nguyễn Thị Ngọc[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tuyến dạ dày là loại ung thư phổ biến nhất ở dạ dày và là nguyên nhân chính gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn thế giới. Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới về u đường tiêu hóa (WHO) năm 2019 đã giới thiệu nhiều cập nhật mới trong việc phân loại mô học ung thư biểu mô tuyến dạ dày nhằm nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán và chiến lược điều trị. Nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm và tỷ lệ các loại ung thư biểu mô dạ dày theo phân loại WHO 2019, dựa trên các trường hợp được chẩn đoán tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 185 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày được chẩn đoán tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 8/2023 đến tháng 9/2024. Các đặc điểm mô bệnh học được phân loại theo hướng dẫn của WHO 2019. Nghiên cứu đã phân tích sự phân bố của các loại mô học, giai đoạn tiến triển của khối u (pT), sự xâm nhập mạch máu và xâm nhập thần kinh. **Kết quả:** Trong 185 trường hợp, loại mô học phổ biến nhất là ung thư biểu mô tuyến ống, chiếm 74,6%, tiếp theo là ung thư biểu mô kém kết dính (19,5%), ung thư biểu mô hỗn hợp (3,8%) và ung thư biểu mô tuyến dạng nhầy (1,6%). Loại ung thư biểu mô dạng nguyên bào ruột rất hiếm, chỉ xuất hiện ở 0,5% các trường hợp. Các khối u chủ yếu được chẩn đoán ở giai đoạn pT4 (50,8%), cho thấy mức độ xâm lấn lớn vào các cấu trúc lân cận. Xâm nhập mạch máu và thần kinh phổ biến, đặc biệt là ở các trường hợp ung thư biểu mô kém kết dính, với tỷ lệ lần lượt là 41,48% và 83,33%. **Bàn luận:** Phân bố mô học trong nghiên cứu phù hợp với dữ liệu quốc tế, mặc dù tỷ lệ một số loại hiếm có sự khác biệt do yếu tố địa lý và di truyền. Giai đoạn tiến triển cao (pT4) chiếm ưu thế trong nghiên cứu này, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm. Xâm nhập mạch và thần kinh được xác định là các yếu tố tiên lượng quan trọng, đặc biệt trong các trường hợp ung thư biểu mô kém kết dính. **Kết luận:** Phân loại WHO 2019 cung cấp hướng dẫn hữu ích trong việc chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Nghiên cứu này cung cấp dữ liệu quan trọng về đặc điểm mô học của ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Việt Nam, hỗ trợ các bác sĩ cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán và phương pháp điều trị. Cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận các kết quả này và nghiên cứu tiềm năng ứng dụng của chẩn đoán sinh học phân tử.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến dạ dày, phân loại WHO 2019

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*

[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đa khoa Khánh Hoà*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy

ĐT: 0908190110

Email: leminhhuy@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 09/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

HISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS AND PREVALENCE OF GASTRIC ADENOCARCINOMA SUBTYPES ACCORDING TO THE WHO 5th EDITION

Introduction: Gastric adenocarcinoma is the most common malignancy of the stomach and is a leading cause of cancer-related death worldwide. The 2019 World Health Organization (WHO) classification introduced several updates to the histopathological categorization of gastric adenocarcinomas, aiming to enhance diagnostic accuracy and treatment strategies. This study aims to describe the characteristics and prevalence of different types of gastric adenocarcinoma based on the 2019 WHO classification, with data derived from cases diagnosed at the University Medical Center, Ho Chi Minh City. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 185 gastric adenocarcinoma cases diagnosed at the University Medical Center from August 2023 to September 2024. Histopathological features were classified according to the 2019 WHO guidelines. The study analyzed the distribution of histological subtypes, stages of tumor progression (pT), vascular invasion, and perineural invasion. Results: Of the 185 cases, the most common subtype was tubular adenocarcinoma, accounting for 74.6%, followed by poorly cohesive carcinoma (19.5%), mixed adenocarcinoma (3.8%), and mucinous adenocarcinoma (1.6%). The Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation was rare, observed in only 0.5% of cases. Tumors were predominantly diagnosed at pT4 stage (50.8%), indicating advanced invasion into adjacent structures. Vascular and perineural invasions were common, especially in poorly cohesive carcinomas, with rates of 41.48% and 83.33%, respectively. **Results:** The histological distribution observed aligns with international data, though the prevalence of some rare subtypes differed due to geographical and genetic factors. Advanced tumor stages (pT4) were prevalent in this cohort, underscoring the importance of early detection. Vascular and perineural invasions were identified as significant prognostic factors, particularly in poorly cohesive carcinomas. **Conclusion:** The 2019 WHO classification offers valuable guidance in diagnosing and managing gastric adenocarcinoma. This study contributes important local data on the histopathological spectrum of gastric adenocarcinomas in Vietnam, aiding clinicians in improving diagnostic precision and therapeutic approaches. Further studies with larger cohorts are recommended to confirm these findings and explore the potential for incorporating molecular diagnostics.

Keywords: gastric adenocarcinoma, WHO 2019 classification

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là loại ung thư phổ biến thứ năm trên thế giới và là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ ba trong các loại ung thư. Tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng thứ năm về tỷ lệ mắc và thứ ba về tỷ lệ tử vong. Trong đó, ung thư biểu mô tuyến dạ dày chiếm tỷ lệ cao nhất, khoảng 90% các trường hợp ung thư dạ dày.

Phân loại mô học đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày. Hệ thống phân loại của WHO 2019 đã có nhiều cải tiến so với phiên bản trước, đặc biệt là việc bổ sung các loại mô học hiếm gặp và phân loại theo sinh học phân tử [1]. Mục tiêu của nghiên cứu này là mô tả đặc điểm và tỷ lệ các loại ung thư biểu mô dạ dày theo phân loại WHO 2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 185 trường hợp (TH) ung thư biểu mô tuyến dạ dày (carcinôm tuyến dạ dày).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: được thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm dạ dày được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến dạ dày, thu thập tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 08/2023 đến tháng 09/2024

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: phương pháp lấy mẫu thuận tiện. Mô bệnh học được phân loại theo tiêu chuẩn WHO 2019 dựa trên hình ảnh mô bệnh học thường quy và các dấu ấn hoá mô miễn dịch cần thiết để cho chẩn đoán cuối cùng.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 850/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 28/09/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 185 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày (carcinôm tuyến dạ dày) ghi nhận tuổi trung vị là 63, tuổi trung bình là 62,32±11,8. Tuổi mắc bệnh thấp nhất là từ 32 tuổi, tuổi cao nhất là 90 tuổi. Trong đó, nhóm tuổi phổ biến là 61- 70 tuổi, xuất độ mắc bệnh cũng cao hơn ở nhóm tuổi này

Carcinôm tuyến dạ dày gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỉ lệ gặp ở nam 71,4%, tỉ lệ gặp ở nữ 28,6% (tỉ lệ nam:nữ = 2,49:1).

3.1. Phân loại mô học

Theo hệ thống phân loại WHO 2019 [1], carcinôm tuyến dạ dày được chia thành các loại sau:

Carcinôm tuyến dạ dày dạng ống tuyến (Tubular adenocarcinoma): Đây là loại mô học phổ biến nhất trong nghiên cứu với 138 trường hợp, chiếm 74,6%. Ung thư biểu mô tuyến ống tuyến thường xuất hiện dưới dạng các cấu trúc tuyến dạng ống, với sự sắp xếp tế bào hình trụ hoặc khối và đôi khi có sự hiện diện của chất nhầy trong lòng tuyến. Đặc điểm này thường gặp ở các bệnh nhân lớn tuổi và có xu hướng phát triển chậm hơn so với các loại khác.

Carcinôm tuyến dạ dày dạng kém kết dính (Poorly cohesive carcinoma): Được ghi nhận trong 36 trường hợp, chiếm 19,5%. Loại ung thư này bao gồm cả dạng tế bào nhẫn (Signet-ring cell carcinoma) và các loại tế bào kém kết dính khác. Đây là loại có tiên lượng xấu hơn so với các loại khác, với tỷ lệ sống sau 5 năm thường thấp, đặc biệt ở những trường hợp có xâm nhập thần kinh và mạch máu.

Carcinôm tuyến dạ dày dạng hỗn hợp (Mixed adenocarcinoma): Ghi nhận 7 trường hợp, chiếm 3,8%. Loại này có sự kết hợp giữa các đặc điểm của mô học tuyến và kém kết dính, tạo ra một thách thức trong chẩn đoán và điều trị. Đặc điểm hỗn hợp này đòi hỏi sự can thiệp từ các bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm để đảm bảo độ chính xác trong chẩn đoán.

Carcinôm tuyến dạ dày dạng nhầy (Mucinous adenocarcinoma): Có 3 trường hợp, chiếm 1.6%. Đặc trưng bởi sự hiện diện của chất nhầy ngoại bào chiếm trên 50% thể tích khối u. Các tế bào ung thư thường nổi trên nền nhầy, tạo ra một hình ảnh vi thể đặc biệt mà các bác sĩ giải phẫu bệnh có thể nhận diện.

Carcinôm tuyến dạ dày dạng nguyên bào ruột (Adenocarcinoma with enteroblastic differentiation): Ghi nhận 1 trường hợp, chiếm 0,5%. Loại này được WHO 2019 xếp vào nhóm Carcinôm tuyến dạ dày dạng tế bào gan và các thực thể liên quan khác. Đây là một dạng hiếm gặp và có sự liên quan mật thiết với yếu tố môi trường và di truyền. Loại này thường có cấu trúc giống với niêm mạc ruột và

có thể đáp ứng khác nhau với các liệu pháp điều trị.

3.2. Phân bố theo giai đoạn u (pT)

Trong số 185 trường hợp, phân bố giai đoạn u được ghi nhận như sau:

Giai đoạn pT4: Chiếm tỷ lệ cao nhất với 50.8%, cho thấy mức độ xâm lấn cao vào các cơ quan lân cận và khả năng di căn lớn. Những trường hợp ở giai đoạn này thường có tiên lượng kém và đòi hỏi điều trị tích cực.

Giai đoạn pT3: Chiếm 22,7%, cho thấy khối u đã xâm lấn sâu vào lớp cơ, nhưng chưa lan ra ngoài thành dạ dày.

Giai đoạn pT1: Ghi nhận 17,3%, chủ yếu là những khối u nhỏ, chưa xâm lấn vào lớp cơ. Những bệnh nhân ở giai đoạn này thường có tiên lượng tốt hơn và có nhiều lựa chọn điều trị.

Giai đoạn pT2: Chiếm 9,2%, với khối u đã xâm lấn một phần vào lớp cơ, nhưng chưa lan ra ngoài.

3.3. Xâm nhập mạch và thần kinh

Xâm nhập mạch: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 56/185 trường hợp có xâm nhập mạch (30,3%). Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận mối liên quan giữa xâm nhập mạch và giai đoạn u có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher, độ tin cậy 95%, p = 0,004). Tỷ lệ xâm nhập mạch cao nhất được ghi nhận ở giai đoạn pT4 với 41,48%. Sự xâm nhập mạch được coi là một yếu tố tiên lượng xấu, đặc biệt là khi liên quan đến khả năng di căn xa.

Xâm nhập thần kinh: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối quan hệ giữa xâm nhập thần kinh và loại mô học, giai đoạn u có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher, độ tin cậy 95%, p <0,001). Tỷ lệ xâm nhập thần kinh cũng cao nhất ở giai đoạn pT4, với 76,6%. Xâm nhập thần kinh được xác định là một yếu tố tiên lượng độc lập, đặc biệt là ở các bệnh nhân chưa có di căn hạch. Đáng chú ý, xâm nhập thần kinh có mối liên quan chặt chẽ với loại mô học, đặc biệt là trong các trường hợp carcinôm tuyến dạ dày dạng kém kết dính, với tỷ lệ xâm nhập thần kinh lên đến 83,33%.

Bảng 1: Xâm nhập mạch và giai đoạn u

Đặc điểm		Xâm nhập mạch			
		Có		Không	
		Số TH	Tỉ lệ (%)	Số TH	Tỉ lệ (%)
Giai đoạn u	pT1	3	9,34	29	90,64
	pT2	4	23,53	13	77,47
	pT3	10	23,81	32	77,19
	pT4	39	41,48	55	59,52

Bảng 2: Xâm nhập thần kinh và loại mô học

Đặc điểm		Xâm nhập thần kinh			
		Có		Không	
		Số TH	Tỉ lệ (%)	Số TH	Tỉ lệ (%)
Loại mô học	Carcinôm tuyến dạng ống tuyến	64	46,37	74	53,63
	Carcinôm tuyến dạng kém kết dính	30	83,33	6	16,67
	Carcinôm tuyến dạng hỗn hợp	3	42,86	4	57,14
	Carcinôm tuyến dạng nhầy	0	0	3	100
	Carcinôm tuyến dạng nguyên bào ruột	1	100	0	0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Phân loại mô học

Phân loại mô học theo WHO 2019 mang đến một cái nhìn chi tiết và toàn diện hơn về các loại ung thư biểu mô tuyến dạ dày, đặc biệt là sự bổ sung các loại hiếm gặp như dạng tế bào Paneth và dạng vi nhú. Sự phân bố tỷ lệ các loại mô học trong nghiên cứu này phản ánh một phần sự đa dạng và phức tạp của các dạng ung thư biểu mô dạ dày, đồng thời nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cập nhật và ứng dụng hệ thống phân loại mới nhất trong chẩn đoán [2].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ và đặc điểm mô học giữa các dạng carcinôm tuyến dạ dày. Trong đó, carcinôm tuyến ống tuyến là dạng phổ biến nhất, phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong khi các dạng hiếm gặp như carcinôm tuyến dạ dày dạng nguyên bào ruột và carcinôm tuyến dạ dày dạng tế bào Paneth ít gặp hơn nhưng có đặc điểm chẩn đoán đặc thù.

4.2. Giai đoạn u và các yếu tố liên quan

Phân tích về giai đoạn u cho thấy tỷ lệ giai đoạn pT4 chiếm ưu thế, phản ánh một thực tế là nhiều bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, khi khối u đã có sự xâm lấn sâu và di căn. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của việc phát hiện sớm và can thiệp kịp thời để cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Xâm nhập mạch và thần kinh được ghi nhận là những yếu tố tiên lượng xấu và có mối liên hệ chặt chẽ với giai đoạn u cũng như loại mô học. Đặc biệt, sự hiện diện của xâm nhập thần kinh ở các dạng carcinôm tuyến kém kết dính là một yếu tố cần được quan tâm đặc biệt trong chẩn đoán và điều trị.

4.3. So sánh với các nghiên cứu trước đây

Kết quả của nghiên cứu này có sự tương đồng với các nghiên cứu quốc tế, đặc biệt là về tỷ lệ các loại mô học và mối liên hệ giữa xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh với giai đoạn u. Tuy nhiên, một số khác biệt về tỷ lệ và đặc điểm của các dạng hiếm gặp cũng được ghi nhận, có thể do yếu tố địa lý, di truyền, và môi trường sống của bệnh nhân Việt Nam [3,4,5,6].

Những phát hiện này không chỉ cung cấp dữ liệu quan trọng cho việc cập nhật và ứng dụng hệ thống phân loại WHO 2019 mà còn góp phần nâng cao nhận thức về sự đa dạng của ung thư biểu mô dạ dày, từ đó hỗ trợ các bác sĩ trong việc đưa ra các quyết định điều trị hiệu quả hơn.

Hạn chế của nghiên cứu

Một số hạn chế của nghiên cứu bao gồm cỡ mẫu chưa đủ lớn để đại diện cho toàn bộ bệnh nhân ung thư dạ dày ở Việt Nam và việc thực hiện nghiên cứu chỉ tại một bệnh viện, điều này có thể làm giảm tính khái quát của kết quả. Bên cạnh đó, một số loại carcinôm hiếm gặp có thể không được phát hiện đầy đủ do thiếu các kỹ thuật nhuộm đặc biệt cần thiết. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và áp dụng đồng thời nhiều kỹ thuật tiên tiến hơn để cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về carcinôm tuyến dạ dày.

V. KẾT LUẬN

Phân loại WHO 2019 là một công cụ hữu ích trong việc phân loại và chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Nghiên cứu này đã cung

cấp những dữ liệu quan trọng về đặc điểm mô học và mối liên hệ giữa các yếu tố tiên lượng của ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Việt Nam. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu sâu rộng hơn để làm rõ hơn những phát hiện này và cải thiện quy trình chẩn đoán, điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bosman FT CF, Hruban RH. et al.** WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2019.
2. **Crețu OI, Stepan AE, Simionescu CE, Marinescu D, Stepan MD**. Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas. Curr Health Sci J. 2022;48(3):284-291.
3. **Li C, Wang M, Cheng X, Jiang Y, Xiao H**. Nerve invasion as an independent predictor of poor prognosis in gastric cancer after curative resection. Medicine (Baltimore). 2022;101(33):e30084.
4. **Roviello F, Marano L, Ambrosio MR, et al**. Signet ring cell percentage in poorly cohesive gastric cancer patients: A potential novel predictor of survival. Eur J Surg Oncol. 2022;48(3):561-569.
5. **Sumiyoshi S, Ohashi T, Kubota T, et al**. Lymphovascular invasion is associated with poor long-term outcomes in patients with pT1N0-3 or pT2-3N0 remnant gastric cancer: a retrospective cohort study. World J Surg Oncol. 2024;22(1):86.
6. **Nguyễn Tài Tiến, Lê Trung Thọ**. Tình trạng di căn hạch và mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023. doi:10.51298/vmj.v522i1.4238.

TỶ LỆ VÀ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH POLYP DẠ DÀY

Lê Minh Huy[1], Nguyễn Thị Thu Thảo[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Polyp dạ dày là những tổn thương nhô lên từ niêm mạc dạ dày, có thể phát sinh từ nhiều cấu trúc mô học khác nhau. Tỷ lệ phát hiện polyp dạ dày đã tăng lên nhờ việc sử dụng phổ biến các quy trình nội soi. Mặc dù phần lớn polyp dạ dày không có triệu chứng và được phát hiện tình cờ trong quá trình nội soi, một số polyp có nguy cơ ác tính, đặc biệt là những polyp có đặc điểm mô học đặc hiệu. Việc chẩn đoán chính xác mô bệnh học là rất quan trọng để quản lý các polyp này một cách hiệu quả và ngăn ngừa nguy cơ chuyển thành ác tính. **Mục tiêu**: Nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ và các đặc điểm giải phẫu bệnh của polyp dạ dày, cũng như đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm mô học của chúng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu được thực hiện trên các bệnh nhân đã nội soi cắt polyp tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2023. Nghiên cứu bao gồm 568 mẫu sinh thiết từ 545 bệnh nhân được chẩn đoán có polyp dạ dày. Các mẫu được tiến hành kiểm tra mô bệnh học và phân tích thống kê nhằm xác định các mối tương quan giữa các đặc điểm lâm sàng và mô học. **Kết quả**: Polyp không tân sinh chiếm đa số (89,4%), trong đó polyp tuyến đáy vị (80,8%) là loại phổ biến nhất, tiếp theo là polyp tăng sản (8,6%). Polyp tân sinh hiếm gặp (0,6%), bao gồm u tuyến và các giai đoạn sớm của ung thư biểu mô. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,2 tuổi, và nữ giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (81,3%). Phần lớn polyp nằm ở thân vị (84%), và 87,3% có kích thước nhỏ hơn 10 mm. Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước polyp với tình trạng viêm và nghịch sản ($p < 0,001$). Các polyp lớn hơn có nguy cơ nghịch sản cao hơn, trong khi không có mối liên quan đáng kể giữa kích thước polyp và nhiễm Helicobacter pylori. **Kết luận**: Polyp dạ dày phần lớn là không tân sinh, với polyp tuyến đáy vị là loại phổ biến nhất. Nữ giới, đặc biệt ở độ tuổi 50-69, bị ảnh hưởng nhiều hơn. Các polyp lớn hơn có liên quan đến nguy cơ nghịch sản cao hơn, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và quản lý đúng cách để ngăn ngừa chuyển dạng ác tính.

Từ khóa: polyp dạ dày, polyp tuyến đáy vị, giải phẫu bệnh, tỷ lệ, nghịch sản, nội soi

SUMMARY

PREVALENCE AND HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF GASTRIC POLYPS

Background: Gastric polyps are elevated lesions arising from the gastric mucosa, originating from different histological structures. With the widespread use of endoscopic procedures, the detection rate of gastric polyps has increased. While most gastric polyps are asymptomatic and incidentally found during endoscopy, some carry a risk of malignancy, particularly those with specific histological characteristics. Accurate histopathological diagnosis is crucial to manage these polyps effectively and to prevent potential malignant transformation. **Objective**: This study

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Trường Đại học Trà Vinh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
ĐT: 0908190110
Email: leminhhuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 12/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

aims to determine the prevalence and histopathological characteristics of gastric polyps and to assess the relationship between their various histological features. **Methods**: A cross-sectional, retrospective study was conducted on patients who underwent endoscopy at University Medical Center Ho Chi Minh City from January to December 2023. The study included 568 biopsy samples from 545 patients diagnosed with gastric polyps. Histological examination was performed, and statistical analysis was applied to determine correlations between clinical and histopathological features. **Results**: Non-neoplastic polyps accounted for the majority (89.4%), with fundic gland polyps (80.8%) being the most common type, followed by hyperplastic polyps (8.6%). Neoplastic polyps were rare (0.6%), including adenomas and early-stage carcinomas. The average patient age was 56.2 years, and women were predominantly affected (81.3%). Most polyps were located in the gastric body (84%), and 87.3% were less than 10 mm in size. A significant correlation was found between polyp size and both inflammation and dysplasia ($p < 0.001$). Larger polyps were more likely to show dysplasia, while there was no significant relationship between polyp size and Helicobacter pylori infection. **Conclusion**: Gastric polyps are predominantly non-neoplastic, with fundic gland polyps being the most common. Women, particularly those aged 50-69, are more frequently affected. Larger polyps are associated with an increased risk of dysplasia, highlighting the importance of early detection and management to prevent malignant transformation.

Keywords: gastric polyps, fundic gland polyps, histopathology, prevalence, dysplasia, endoscopy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Polyp dạ dày là những tổn thương nhô lên từ niêm mạc dạ dày và có thể phát triển từ nhiều nguồn gốc mô học khác nhau, bao gồm niêm mạc và các cấu trúc mô học bên dưới. Với sự phát triển của các phương pháp nội soi và việc sử dụng ngày càng rộng rãi các xét nghiệm này, tỷ lệ phát hiện polyp dạ dày đang ngày càng gia tăng. Polyp dạ dày không chỉ trở thành một vấn đề lâm sàng phổ biến mà còn tiềm ẩn nguy cơ chuyển dạng ác tính ở một số loại polyp nhất định [6].

Hầu hết các polyp dạ dày không có triệu chứng và chỉ được phát hiện tình cờ qua nội soi đường tiêu hóa. Tuy nhiên, một số polyp có khả năng hóa ác, đặc biệt là các loại có tính chất mô học đặc biệt, có thể tiến triển thành ung thư dạ dày nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Ung thư dạ dày hiện nay là một trong những bệnh lý ung thư phổ biến nhất, đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc và đứng thứ 3 về nguyên nhân gây tử vong trên toàn thế giới. Tỷ lệ tử vong cao là do hầu hết các trường hợp chỉ được chẩn đoán ở giai đoạn muộn [4,6].

Việc xác định chính xác loại polyp dạ dày là vô cùng quan trọng vì nguy cơ chuyển dạng ác tính phụ thuộc vào bản chất mô bệnh học của từng loại polyp. Bên cạnh đó, polyp dạ dày còn có thể gây ra các biến chứng khác như chảy máu ẩn, thiếu máu do loét bề mặt hoặc thậm chí gây hẹp môn vị nếu polyp có kích thước lớn và nằm ở vùng hang vị.

Tỷ lệ các loại polyp dạ dày cũng thay đổi tùy theo vị trí địa lý và các yếu tố nguy cơ liên quan như tuổi tác, nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (Hp), viêm dạ dày, sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI), và bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP). Đặc biệt, tình trạng nhiễm Hp có tầm ảnh hưởng lớn đến sự xuất hiện của polyp dạ dày, với tỷ lệ nhiễm khác nhau giữa các quốc gia: 50% trên toàn thế giới, 30% ở Hoa Kỳ và lên đến 90% ở các nước đang phát triển [3,4].

Theo phân loại u hệ tiêu hóa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phiên bản thứ 5 năm 2019, việc chẩn đoán sớm polyp dạ dày là cần

thiết để có thể điều trị kịp thời và phòng ngừa những biến chứng nguy hiểm như ung thư. Tuy nhiên, tại Việt Nam, từ khi áp dụng phân loại này, chưa có nhiều nghiên cứu khảo sát chi tiết về đặc điểm giải phẫu bệnh và tỷ lệ của các loại polyp dạ dày.

Trong bối cảnh các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là nội soi, ngày càng phát triển và trở nên phổ biến hơn trước, cùng với sự gia tăng nhận thức về sức khỏe và tần suất khám sức khỏe định kỳ của người dân, tỷ lệ phát hiện polyp dạ dày cũng ngày càng cao. Vì vậy, chúng tôi đặt ra câu hỏi nghiên cứu: tỷ lệ của các loại polyp dạ dày ở Việt Nam hiện nay như thế nào?

Với mục tiêu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm khảo sát tỷ lệ và đặc điểm giải phẫu bệnh của các loại polyp dạ dày, đồng thời phân tích mối liên quan giữa các đặc điểm giải phẫu bệnh của polyp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân đã thực hiện nội soi dạ dày ghi nhận có polyp dạ dày và được cắt polyp, mẫu bệnh phẩm được gửi đến Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tất cả các trường hợp được chẩn đoán có polyp dạ dày dựa trên kết quả nội soi dạ dày và được cắt polyp, làm xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Có đầy đủ thông tin cần thiết như: tên, tuổi, giới tính, và kết quả nội soi thực quản – dạ dày – tá tràng.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Mẫu bệnh phẩm không thể được khảo sát về mặt mô học do tiêu bản không đạt yêu cầu (nhuộm H&E không đạt) hoặc khối vùi sáp bị thất lạc, hoặc mẫu mô còn lại trong khối vùi sáp không đủ để thực hiện cắt mỏng thêm làm lam tiêu bản mới.

Bệnh phẩm được lấy từ dạ dày nhưng trên mô học chẩn đoán là ung thư di căn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang hồi cứu.

Cỡ mẫu: Nghiên cứu thực hiện trên 568 mẫu polyp dạ dày được thu thập từ 545 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 922/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 10/10/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện khảo sát trên 568 trường hợp polyp dạ dày từ 545 bệnh nhân được chẩn đoán và cắt polyp qua nội soi dạ dày tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023. Các kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm về tuổi và giới tính

Tổng cộng có 545 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, với độ tuổi trải dài từ 22 đến 90 tuổi. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 56,2 ± 12,1 tuổi, trong đó 73,8% (402 bệnh nhân) từ 50 tuổi trở lên. Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 50 – 69 tuổi chiếm 59,8% (326 bệnh nhân), và nhóm ít gặp nhất là ≥80 tuổi chiếm 2% (11 bệnh nhân).

Về giới tính, phần lớn bệnh nhân là nữ giới, chiếm Tỷ lệ 81,3% (443 bệnh nhân), trong khi nam giới chiếm 18,7% (102 bệnh nhân). Tỷ lệ nữ:nam là 4,3:1.

3.2. Tỷ lệ các loại polyp dạ dày

Trong 568 mẫu sinh thiết polyp dạ dày, polyp không tân sinh chiếm ưu thế với 89,4% (508 trường hợp), và polyp tân sinh chỉ chiếm

0,6% (03 trường hợp) . Phân loại cụ thể của các loại polyp bao gồm polyp tuyến đáy vị chiếm 80,8% (459 trường hợp), polyp tăng sản chiếm 8,6% (49 trường hợp, u tuyến tiết axit chiếm 0,2% (01 trường hợp), carcinôm tuyến trong niêm mạc chiếm 0,2% (01 trường hợp) và nghịch sản trên tổn thương viêm giả polyp chiếm 0,2% (01 trường hợp). Ngoài ra, 9,8% (56 trường hợp) được chẩn đoán viêm dạ dày mạn tính và 0,2% (01 trường hợp là u hạt mỡ vàng.

3.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh của polyp dạ dày

Đặc điểm đại thể

Vị trí polyp: Polyp xuất hiện chủ yếu ở thân vị chiếm 84% (477 trường hợp), ít gặp nhất ở tâm vị với 0,7% (04 trường hợp). Các vị trí khác bao gồm: hang môn vị 8,3% (47 trường hợp) và đáy vị 7% (40 trường hợp).

Số lượng polyp: Số bệnh nhân có hơn 1 polyp chiếm tỷ lệ cao hơn với 52,1% (296 trường hợp) so với số bệnh nhân có 1 polyp là 47,9% (272 trường hợp).

Kích thước polyp: Polyp có kích thước <10 mm chiếm tỷ lệ cao nhất với 87,3% (496 trường hợp), tiếp theo là kích thước từ 10 – 19 mm chiếm 11,8% (67 trường hợp) và từ 20 – 29 mm chiếm 0,9% (05 trường hợp).

Tình trạng cuống: Polyp dạ dày không có cuống chiếm phần lớn với 98,2% (558 trường hợp), trong khi có cuống chỉ chiếm 1,8% (10 trường hợp).

Đặc điểm mô bệnh học

Tình trạng viêm: Polyp không kèm theo viêm chiếm tỷ lệ 76,4% (435 trường hợp), trong khi polyp có viêm chiếm 23,6% (134 trường hợp).

Nhiễm *Helicobacter pylori* (Hp): Tỷ lệ polyp nhiễm Hp là 1,6% (09 trường hợp), không nhiễm Hp là 98,4% (559 trường hợp).

Tình trạng nghịch sản: Tỷ lệ polyp có nghịch sản là 1,2% (07 trường hợp), tất cả đều là nghịch sản mức độ thấp và nghịch sản kiểu ruột.

Bảng 1: Tỷ lệ các loại polyp dạ dày

Chẩn đoán		Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)	Tổng số trường hợp (n)
Polyp không tân sinh	Polyp tuyến đáy vị	459	80,8	568
	Polyp tăng sản	49	8,6	
Polyp tân sinh	U tuyến tiết axit	1	0,2	
	Nghịch sản trên tổn thương viêm giả polyp	1	0,2	
	Carcinôm tuyến trong niêm mạc	1	0,2	
Khác	Viêm dạ dày mạn tính (Viêm giả polyp)	56	9,8	
	U hạt mỡ vàng	1	0,2	

3.4. Mối liên quan giữa tuổi, giới và các đặc điểm giải phẫu bệnh với nhau

Mối liên quan giữa tuổi và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Không có mối liên quan có ý nghĩa về mặt thống kê giữa tuổi và số lượng polyp, kích thước cũng như tình trạng viêm, nghịch sản.

Mối liên quan giữa giới tính và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Số lượng polyp và giới tính: Số lượng polyp ở nữ giới cao hơn nam giới với mối liên quan có ý nghĩa về mặt thống kê (p=0,001). Tuy nhiên, không có mối liên quan có ý nghĩa giữa giới tính và vị trí polyp, tình trạng viêm, hay nhiễm Hp.

Mối liên quan giữa vị trí và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Có mối liên quan có ý nghĩa giữa vị trí polyp và chẩn đoán mô học của polyp dạ dày (p <0,001). Polyp tuyến đáy vị thường xuất hiện ở thân vị và đáy vị, trong khi polyp tăng sản và viêm dạ dày mạn tính giả polyp chủ yếu ở thân vị và hang môn vị.

Mối liên quan giữa kích thước và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Kích thước polyp càng lớn thì nguy cơ viêm và nghịch sản càng cao, với mối liên quan có ý nghĩa thống kê (p <0,001). Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa kích thước và tình trạng nhiễm Hp. Nghiên cứu cũng không thấy mối liên quan giữa số lượng polyp hoặc tình trạng cuống polyp với tình trạng nghịch sản.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ các loại polyp dạ dày

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận polyp không tân sinh chiếm ưu thế (89,4%), trong đó polyp tuyến đáy vị có tỷ lệ cao nhất (80,8%). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới như nghiên cứu tai Việt Nam của Lê Đình Quang [1] và Carmack SW (2009) [3] tại Hoa Kỳ, ghi nhận tỷ lệ polyp tuyến đáy vị cao (77%). Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nghiên cứu ở các khu vực địa lý khác nhau cũng đáng chú ý, chẳng hạn như tỷ lệ polyp tăng sản đứng đầu ở một số nghiên cứu châu Âu và Nam Mỹ, điều này có thể liên quan đến yếu tố địa lý và tỷ lệ nhiễm *Helicobacter pylori* (Hp) khác nhau giữa các quốc gia.

4.2. Đặc điểm tuổi và giới tính

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 56,2 ± 12,1 tuổi, tương đồng với các nghiên cứu của Elhanafi S (2015) [4] và García-Alonso FJ (2011) [5], khi độ tuổi trung bình là từ 55 đến 65 tuổi. Độ tuổi mắc bệnh thường gặp nhất là 50-69 tuổi (59,8%), điều này cho thấy tỷ lệ polyp dạ dày cao ở người lớn tuổi, một kết quả phù hợp với các nghiên cứu khác. Về giới tính, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nữ giới chiếm ưu thế hơn nam giới với tỷ lệ nữ:nam là 4,3:1, cao hơn so với các nghiên cứu tại Tây Ban Nha và Ấn Độ .

4.3. Vị trí và số lượng polyp

Vị trí polyp ở thân vị chiếm ưu thế trong nghiên cứu của chúng tôi (84%), tương đồng với các nghiên cứu của Gao W (2021) [5] và Argüello VL (2017) [2]. Tuy nhiên, tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu khác, có thể do sự khác biệt trong phương pháp chẩn đoán và quần thể bệnh nhân. Về số lượng, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ >1 polyp cao hơn 1 polyp, điều này phù hợp với nghiên cứu của Gao W [5] và Argüello VL [2], nhưng khác biệt với nghiên cứu của García-Alonso FJ [6], có tỷ lệ 1 polyp cao hơn.

4.4. Kích thước và tình trạng cuống

Phần lớn các polyp trong nghiên cứu của chúng tôi có kích thước <10 mm (87,3%), kết quả này tương đồng với các nghiên cứu tại Trung Quốc, Tây Ban Nha và Ấn Độ. Ngoài ra, 98,2% các polyp trong nghiên cứu của chúng tôi không có cuống, tương tự với các báo cáo khác trong y văn. Kết quả này nhấn mạnh tính chất lành tính của phần lớn các polyp dạ dày trong nghiên cứu.

4.5. Tình trạng viêm, nhiễm Hp và nghịch sản

Polyp không kèm theo tình trạng viêm chiếm ưu thế (76,4%), và tỷ lệ nhiễm Hp trong polyp rất thấp (1,6%). Kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Elhanafi S [4], cho thấy sự khác biệt về dịch tễ học Hp giữa các khu vực địa lý. Viêm dạ dày do Hp có thể dẫn đến quá trình viêm teo, chuyển sản ruột, nghịch sản, ung thư. Hp có mối liên quan rõ với viêm giả polyp, polyp tăng sản nhưng vai trò sinh bệnh đối với các loại polyp khác ở dạ

dày là không rõ ràng. Polyp tuyến đáy vị có xu hướng phổ biến hơn ở những bệnh nhân được điều trị PPI kéo dài. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ nghịch sản thấp (1,2%), tất cả đều là nghịch sản mức độ thấp và kiểu ruột, tương đồng với các nghiên cứu khác như của Kővári B [7].

4.6 Mối liên quan giữa các đặc điểm giải phẫu bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một số mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, kích thước polyp lớn hơn có xu hướng liên quan đến tình trạng nghịch sản và tình trạng viêm cao hơn, điều này cho thấy polyp có kích thước lớn cần được theo dõi chặt chẽ hơn. Ngoài ra, mối liên quan giữa vị trí polyp và tình trạng nhiễm Hp cũng có ý nghĩa thống kê, với tỷ lệ nhiễm Hp cao hơn ở thân vị và hang môn vị .

Hạn chế của nghiên cứu: Mặc dù số liệu nghiên cứu của chúng tôi thu thập được tương đối lớn, tuy nhiên qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy được kết quả nghiên cứu không đại diện cho toàn bộ polyp dạ dày nhất là các loại polyp dạ dày chiếm tỷ lệ nhỏ: đây là 1 hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Polyp dạ dày phần lớn là không tân sinh, với polyp tuyến đáy vị là loại thường gặp nhất. Nữ giới, đặc biệt ở độ tuổi 50-69, bị ảnh hưởng nhiều hơn. Polyp ở hang vị thường kèm nhiễm Hp hơn các vị trí khác. Các polyp lớn hơn có liên quan đến nguy cơ nghịch sản cao hơn, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và quản lý đúng cách để ngăn ngừa chuyển dạng ác tính.

VI. KIẾN NGHỊ

Khuyến cáo nội soi kiểm tra định kỳ cho những bệnh nhân có polyp dạ dày, đặc biệt là các trường hợp có polyp tuyến và kích thước lớn hơn 1 cm, nhằm phát hiện sớm và điều trị kịp thời các tổn thương có nguy cơ ác tính.

Thực hiện nghiên cứu với số liệu lớn hơn, đa trung tâm để có thể có một dữ liệu hoàn chỉnh hơn về tỷ lệ tất cả các loại polyp dạ dày nhất là những loại polyp dạ dày hiếm gặp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Đình Quang, Quách Trọng Đức**. Khảo sát đặc điểm polyp dạ dày. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2017;21(1):97.
2. **Argüello VL, Córdova H, Uchima H, et al**. Gastric polyps: Retrospective analysis of 41,253 upper endoscopies. Gastroenterologia Y Hepatologia. 2017;40(8):507-514.
3. **Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH**. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. The American Journal of Gastroenterology. 2009;104(6):1524-32.
4. **Elhanafi S, Saadi M, Lou W, et al**. Gastric polyps: Association with Helicobacter pylori status and the pathology of the surrounding mucosa, a cross sectional study. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy. 2015;7(10):995-1002.
5. **Gao W, Huang Y, Lu S, Li C**. The clinicopathological characteristics of gastric polyps and the relationship between fundic gland polyps, Helicobacter pylori infection, and proton pump inhibitors. Annals of Palliative Medicine. 2021;10(2):2108-2114.
6. **García-Alonso FJ, Martín-Mateos RM, González Martín JA, Foruny JR, Vázquez-Sequeiros E, Boixeda de Miquel D**. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in our center. Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2011;103(8):416-20.
7. **Kővári B, Kim BH, Lauwers GY**. The pathology of gastric and duodenal polyps: current concepts. Histopathology. 2021;78(1):106-124.

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP: CHUYỂN DẠNG ÁC TÍNH CỦA U QUÁI TRƯỞNG THÀNH Ở RUỘT NON

Dương Thu Anh[1], Nguyễn Hoàng Vinh[2], Trần Hương Giang[1,2]

TÓM TẮT

U quái trưởng thành là loại u tế bào mầm thường gặp nhất của buồng trứng, chiếm khoảng 20% tổng số các loại u buồng trứng. U quái chuyển dạng ác tính rất hiếm gặp, chỉ dưới 2%. Trong đó, thành phần biểu mô chuyển dạng ác tính thường gặp nhất là carcinôm tế bào gai, chiếm khoảng 80%, tiếp đến là carcinôm tuyến chiếm khoảng 7%. U quái nguyên phát ở ruột non là cực kì hiếm gặp, trên thế giới chỉ ghi nhận 5 trường hợp được báo cáo trên y văn, tuy nhiên tất cả trong số đó đều là lành tính. Chúng tôi ghi nhận một trường hợp u quái trưởng thành ở ruột non với chuyển dạng ác tính đồng thời cả thành phần tế bào gai và thành phần tuyến. Bệnh nhân nam 49 tuổi được nhập viện vì đau bụng hạ sườn trái âm ỉ diễn tiến một tháng nay. Chụp cắt lớp vi tính có cản quang cho thấy một khối u ở đoạn gần hỗng tràng với kích thước 8x8,5cm với đậm độ không đồng nhất. Vi thể cho thấy các tế bào u gồm cả thành phần carcinôm tế bào gai và carcinôm tuyến, xâm nhập đến lớp dưới niêm, xuất phát trên nền u quái trưởng thành ở hỗng tràng.

Từ khoá: u quái trưởng thành, u quái ruột non, u quái chuyển dạng ác tính

[1]*Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Vinh
ĐT: 0906628422
Email: vinh.nh@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 08/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

MALIGNANT TRANSFORMATION OF PRIMARY MATURE TERATOMA OF THE SMALL INTESTINE: A CASE REPORT

Mature teratomas are the most common ovarian germ cell tumors, accounting for about 20% of ovarian tumors. Teratoma-associated somatic malignancy was only found in less than 2%, which invasive squamous cell carcinoma being most common – accounting for about 80% follow by adenocarcinoma – representing for 7%. Primary intestinal teratomas are extremely rare and have been reported in only five cases without malignant transformation. Here we report a case of primary mature teratoma of the small intestine with synchronous squamous cell carcinoma and adenocarcinoma components. A 49-year-old man was admitted to our hospital due to chronic left hypochondriac pain persisting a month. Enhanced abdominal computed tomography revealed a 8x8,5cm heterogeneous solid mass in the proximal jejunum. Histopathological examination demonstrated that tumor cells had invaded the submucosa layer, originating from squamous and gastrointestinal epithelium within mature teratoma.

Keywords: mature teratomas, small intestinAL teratomas, malignant transformation

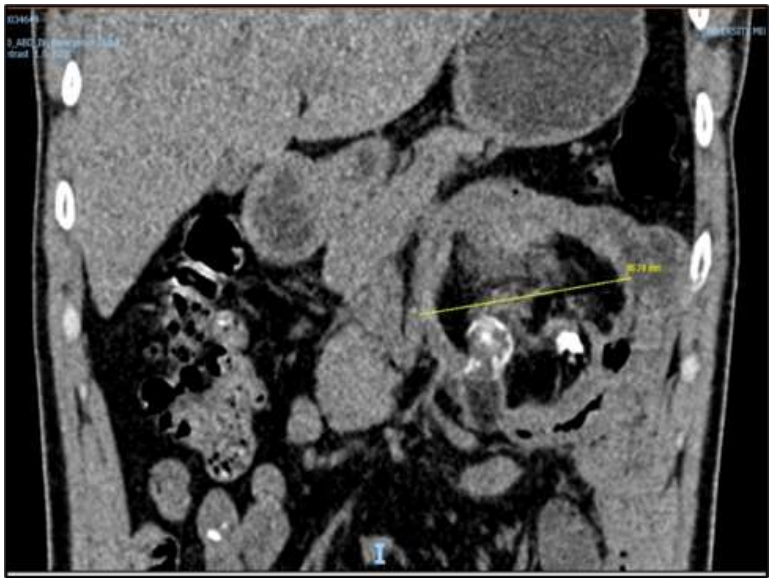
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U quái trưởng thành là loại u tế bào mầm thường gặp nhất của buồng trứng, chiếm khoảng 20% trong tổng số tân sinh ở buồng trứng [2]. Chúng chứa thành phần mô trưởng thành xuất phát từ ba lá phôi: ngoại bì, trung bì

và nội bì, trong đó thành phần ngoại bì thường phổ biến hơn. Biểu hiện lâm sàng thường là những khối u ở một bên buồng trứng, tuy nhiên cũng có 10-15% gặp ở cả hai bên. U thường không gây triệu chứng, đôi khi các triệu chứng: đau bụng, nặng bụng,.. có thể xuất hiện do sự sự tăng dần của kích thước u gây chèn ép vào ổ bụng hoặc mô xung quanh. U quái trưởng thành thường lành tính, có thể điều trị khỏi bằng phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng. Tuy nhiên, một số trường hợp hiếm gặp (khoảng 2%) u quái có thể chuyển dạng ác tính, thành phần phổ biến nhất là carcinôm tế bào gai (chiếm khoảng 80%), theo sau là carcinôm tuyến (chiếm khoảng 7%), carcinôm tế bào nhỏ, sarcôm và melanôm [3]. U tế bào mầm ngoài sinh dục tương đối hiếm gặp, chỉ khoảng 1-5% tổng số u tế bào mầm, bao gồm một phổ hình thái rộng, trong đó u quái trưởng thành ngoài sinh dục là một trong những dạng thường gặp hơn và có thể gặp ở cả hai giới [4]. Chúng được cho là có nguồn gốc từ những tế bào mầm tiền thân bị dừng lại trong quá trình di cư ở phôi thai và ở vị trí "lạc chỗ" [5]. Những khối u điển hình sẽ xuất phát từ đường giữa cơ thể như trung thất, ngoài ra còn có thể gặp ở các vị trí đặc biệt khác, phổ biến nhất là vùng cùng cụt, vùng cổ, sau phúc mạc,…[5] U quái nguyên phát ở ruột non là cực kì hiếm gặp, trên trên thế giới chỉ ghi nhận 5 trường hợp được báo cáo trên y văn, tuy nhiên tất cả trong số đó đều là lành tính [1]. Chúng tôi báo cáo về một trường hợp đầu tiên về u quái trưởng thành ở hỗng tràng với chuyển dạng ác tính đồng thời cả thành phần tế bào gai và thành phần tuyến. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm của u quái chuyển dạng ác tính ngoài sinh dục thấp hơn nhiều so với ở buồng trứng/ tinh hoàn (26,8% so với 80,6% ở nam, và 65,6% so với 72,9% ở nữ), việc chẩn đoán chính xác giúp hướng dẫn điều trị cắt bỏ phối hợp hoá trị hỗ trợ giúp cải thiện hầu hết tiên lượng của bệnh nhân [6].

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 49 tuổi, đến khám Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh vì đau hạ sườn trái âm ỉ diễn tiến khoảng một tháng nay. Không ghi nhận tiền căn phẫu thuật hay bệnh lý trước đây. Thăm khám lâm sàng cho thấy bệnh nhân tổng trạng trung bình, sinh hiệu trong giới hạn bình thường, bụng mềm và ấn đau hạ sườn trái. Chụp cắt lớp vi tính có cản quang cho thấy tổn thương choán chỗ ở ¼ trên trái ổ bụng, kích thước 8x8,4x8,2cm, đậm độ hỗn hợp (chứa thành phần đậm độ thấp không bắt thuốc, mỡ đại thể, vôi thô và mô đặc bắt thuốc), giới hạn không rõ với tá tràng D4 – đoạn đầu hỗng tràng (Hình 1). Dày thành không đều đoạn ruột non này, mất cấu trúc lớp, bề dày ≤1,5cm, thâm nhiễm mỡ xung quanh, lan ra và dính với mạc thận trước bên trái, dính và gây dày thành đại tràng xuống lân cận, mất lớp mỡ phân cách với động mạch thân tạng và động mạch mạc treo tràng trên, nghĩ khả năng u quái không trưởng thành hoặc sarcôm mỡ. Nhiều hạch quanh tổn thương dày thành ruột, hình tròn và bầu dục, kích thước ≤13mm, nghĩ hạch thứ phát.



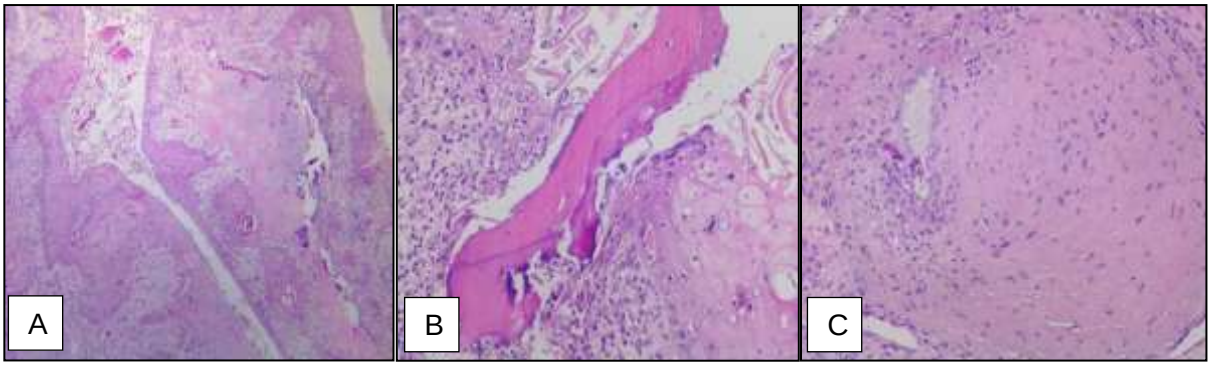
Hình 1: Chụp cắt lớp vi tính có cản quang vùng bụng chậu cho thấy tổn thương ở đoạn cuối tá tràng và đoạn gần hỗng tràng, chứa thành phần đậm độ thấp không bắt thuốc, mỡ đại thể, vôi thô và mô đặc bắt thuốc

Đại thể ghi nhận khối u kích thước 10x8x8 cm dính vào một phần thành ruột, giới hạn tương đối rõ, màu trắng ngà, mềm, bên trong u xen kẽ mô mỡ không đồng nhất. Một phần ruột nằm sát u có dạng thâm nhiễm, cứng, nghĩ xâm lấn ruột non (Hình 2).



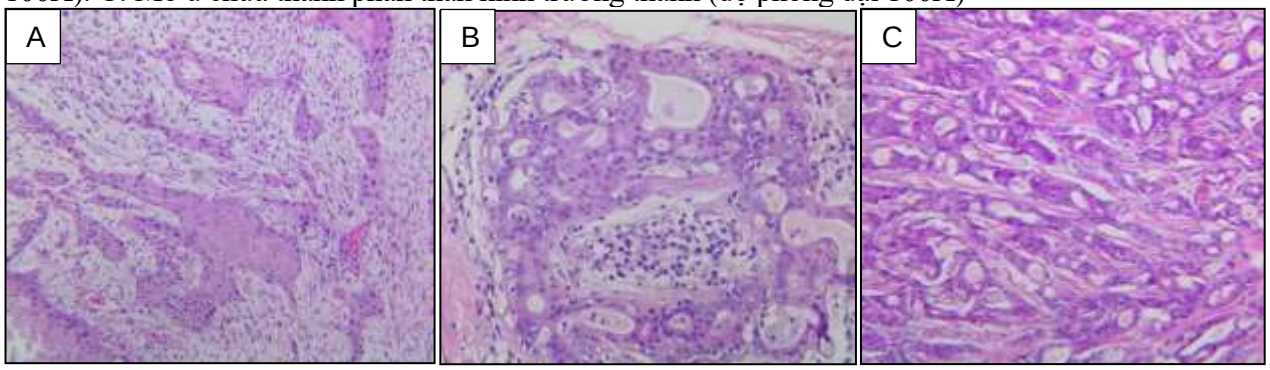
Hình 2: Hình ảnh đại thể của khối u dính với một phần ruột non. giới hạn tương đối rõ, màu trắng ngà, mềm, bên trong u xen kẽ mô mỡ không đồng nhất

Về vi thể, mô u hiện diện thành phần 3 lá phôi (nội bì, trung bì và ngoại bì) biệt hoá thành biểu mô gai, tuyến, mô thần kinh trưởng thành và trung mô gồm sụn, xương, mỡ. Các thành phần biểu mô có hình ảnh chuyển dạng ác tính, tạo thành các đám tế bào gai xâm lấn đến mô đệm dưới niêm mạc, chưa xâm lấn đến lớp cơ trơn của thành ruột. Ngoài ra một phần nhỏ u tạo cấu trúc tuyến dị dạng, xâm nhập vào mô đệm (Hình 3,4). Rìa diện cắt không có tế bào ác tính và không khảo sát hạch.



Hình 3: Mô u chứa thành phần ngoại bì và trung bì trưởng thành (Nhuộm H&E)

A: Mô u chứa thành phần biểu mô gai và tạo chất sừng bên trong. Bên cạnh còn có mô sụn trưởng thành (Độ phóng đại 40X). B: Mô u chứa thành phần trung bì: mô xương (Độ phóng đại 100X). C: Mô u chứa thành phần thần kinh trưởng thành (độ phóng đại 100X)



Hình 4: Mô u chứa thành phần biểu mô gai và tuyến chuyển dạng ác tính (Nhuộm H&E)

A: Các đám tế bào gai dị dạng xâm nhập mô đệm. B,C: Các đám tuyến dị dạng xâm nhập mô đệm (Độ phóng đại 100X)

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp u quái trưởng thành ở ruột non chuyển dạng ác tính với đồng thời hai thành phần là carcinôm tế bào gai và carcinôm tuyến. Đây là trường hợp đầu tiên chuyển dạng ác tính đồng thời ở ruột non được ghi nhận trong y văn, bổ sung thêm vào những báo cáo hiếm hoi trước đó chỉ mô tả các trường hợp u quái lành tính ở ruột non (Bảng 1). Chẩn đoán này cho thấy tầm quan trọng của việc cân nhắc đến các u tế bào mầm trong chẩn đoán phân biệt của các khối u ruột, đặc biệt khi các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu so với các bệnh lí khác của đường tiêu hoá. Việc phát hiện sớm và can thiệp phẫu thuật kịp thời phối hợp hoá trị hỗ trợ giúp tăng khả năng sống còn cho người bệnh.

Bảng 1: Tóm tắt các trường hợp u quái ở ruột non được báo cáo trên y văn

Đặc điểm	TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5
Tác giả	Joshi et al.	Chaudhari et al.	Puri et al.	Chansoon et al.	Bilal Chamaa et al.
Năm	2017	2015	2018	2020	2021
Tuổi	7 ngày tuổi	7 ngày tuổi	2 tuổi	31 tuổi	26 tuổi
Giới	Nữ	Nữ	Nữ	Nam	Nam

Đặc điểm	TH 1	TH 2	TH 3	TH 4	TH 5
Triệu chứng lâm sàng	Tắc ruột	Tắc ruột	Tình cờ phát hiện khối u	Bán tắc ruột	Đau thượng vị, nôn sau ăn, tiêu phân đen
Thăm khám	Thoát vị rốn	Thoát vị rốn	Khối u giới hạn rõ, chắc, di động ở hạ sườn	Khối sờ thấy giới hạn không rõ vùng bụng bên trái	Khối sờ thấy ở thượng vị
Hình ảnh học	Không phát hiện khối u	Khối u	Khối u phức tạp gồm 2 thành phần đặc – nang	U dạng nang đa thuỳ ở sau phúc mạc	Khối u đặc không đồng nhất và thành phần nang ở tá tràng
Điều trị	Cắt bỏ bằng phẫu thuật mở bụng cấp cứu	Cắt bỏ bằng phẫu thuật mở bụng cấp cứu	Phẫu thuật cắt bỏ theo chương trình	Phẫu thuật 2 thì: đầu tiên nối dạ dày - hỗng tràng, sau đó cắt bỏ u	Cắt bỏ và nối tá – hỗng tràng bằng phẫu thuật mở bụng chương trình

TH: trường hợp

Chẩn đoán u quái ngoài sinh dục: Mô u chứa thành phần trưởng thành của 3 lá phôi. Gồm ngoại bì (biểu mô gai, tuyến mồ hôi, mô thần kinh) và trung bì (sụn, xương và mỡ). U quái trưởng thành thường xuất hiện ở tuyến sinh dục như buồng trứng và tinh hoàn. U quái ngoài sinh dục rất hiếm gặp, nhất là ở đường tiêu hóa. Những khối u điển hình sẽ xuất phát từ đường giữa cơ thể như trung thất, ngoài ra còn có thể gặp ở các vị trí đặc biệt khác, phổ biến nhất là vùng cùng cụt với 67%, vùng cổ, sau phúc mạc,…[5]. Chính vì thế, trường hợp chúng tôi báo cáo là vô cùng hiếm gặp.

Sự chuyển dạng ác tính của u quái: Thông thường, u quái dạng bọc hầu hết lành tính, còn u quái đặc lại có xu hướng ác tính hơn. Sự chuyển dạng ác tính trong u quái trưởng thành rất hiếm, chỉ xảy ra ở dưới 2% trường hợp. Trong đó, carcinôm tế bào gai là loại ác tính phổ biến nhất, chiếm đến 80% các trường hợp chuyển dạng, tiếp theo là carcinôm tuyến, chỉ chiếm khoảng 7%. Trong ca bệnh này, sự kết hợp của cả hai loại ác tính là một điểm hiếm gặp và đặc biệt, minh chứng cho tính đa dạng của các loại tế bào trong u tế bào mầm, có khả năng biệt hóa thành nhiều loại tế bào biểu mô khác nhau, bao gồm cả những tế bào ác tính.

Cơ chế chuyển dạng ác tính: Cơ chế chuyển dạng ác tính trong u quái vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Một số nghiên cứu gợi ý rằng quá trình viêm mạn tính, các đột biến gen, hoặc kích thích hormone kéo dài có thể góp phần vào sự tiến triển từ u lành tính sang ác tính. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác chỉ ra rằng các đột biến trong các gen ức chế khối u (như p53) và gen sinh ung thư (như c-myc) cũng có thể đóng vai trò trong quá trình chuyển dạng ác tính.

Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán: Việc phân biệt giữa u quái lành và chuyển dạng ác

tính cần phối hợp dữ kiện lâm sàng, hình ảnh học và các dấu ấn khối u, từ đó hướng dẫn ra quyết định điều trị u quái ngoài sinh dục. Lâm sàng của u quái ngoài sinh dục thường không có triệu chứng đặc hiệu, đặc biệt khi khối u xuất hiện ở các vị trí hiếm gặp như ruột non. Bệnh nhân của chúng tôi xuất hiện các triệu chứng đau hạ sườn trái âm ỉ mạn tính, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý tiêu hóa phổ biến như viêm - loét dạ dày - tá tràng hoặc viêm ruột do các nguyên nhân khác. Trong các trường hợp như vậy, chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là chụp cắt lớp vi tính, có giá trị lớn trong việc phát hiện các khối u hỗn hợp với thành phần mỡ, vôi hoá và mô đặc. Các đặc điểm hình ảnh học gợi ý ác tính trên u quái gồm: phần lớn u dạng đặc với dày thành không đều, lan rộng ra mô xung quanh, hạch vùng to và có di căn xa. Xét nghiệm mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán. Trong trường hợp của bệnh nhân này, mô học cho thấy các tế bào gai và tuyến xâm nhập đến lớp dưới niêm mạc ruột, xác nhận sự chuyển dạng ác tính. Tuy nhiên cần làm thêm xét nghiệm hoá mô miễn dịch để xác định nguồn gốc của thành phần tuyến ác tính.

Điều trị và tiên lượng: Phẫu thuật cắt bỏ là phương pháp điều trị chính cho các trường hợp u quái. Trong trường hợp có chuyển dạng ác tính, kết hợp hoá trị hỗ trợ với cisplatin, etoposide và bleomycin được khuyến cáo để cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân [6]. Tuy nhiên, tiên lượng cho các bệnh nhân có u quái chuyển dạng ác tính thường xấu hơn nhiều so với u lành tính. Tỷ lệ sống sau 5 năm đối với các u quái ngoài sinh dục, đặc biệt là các trường hợp có thành phần ác tính, thấp hơn nhiều so với u quái sinh dục. Chẳng hạn, nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân nam có u quái ngoài sinh dục chuyển dạng thành carcinôm tế bào gai có tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ khoảng 26,8%, trong khi ở nữ giới là 65,6% [6]. Do đó, việc theo dõi lâu dài là rất cần thiết để phát hiện sớm các dấu hiệu tái phát hoặc di căn.

Tổng quan y văn: từ năm 2014 đến nay, chỉ có 5 ca u quái ở ruột non được báo cáo trên y văn [1]. Trong số đó, một nửa trường hợp là u quái ở người lớn. Tuy nhiên tất cả các ca đều không ghi nhận tình trạng chuyển dạng ác tính. Trường hợp của chúng tôi báo cáo là ca u quái ruột non đầu tiên có chuyển dạng ác tính cả thành phân tế bào gai và thành phần tuyến. Trên thế giới, cũng ghi nhận một trường hợp chuyển dạng ác tính đồng thời 2 thành phần trên ở u quái trung thất [7]. Trường hợp của chúng tôi cung cấp thêm thông tin quý giá cho y văn và cho thấy các bác sĩ cần thận trọng khi gặp các khối u phức tạp ở ruột, đặc biệt là khi hình ảnh học cho thấy các thành phần không đồng nhất.

Ứng dụng lâm sàng: Ca bệnh này nhấn mạnh một số điểm quan trọng trong thực hành lâm sàng: U quái trưởng thành nên được cân nhắc trong chẩn đoán phân biệt của các khối u đường tiêu hóa phức tạp, dù rất hiếm gặp ở vị trí này. Sự chuyển dạng ác tính, dù hiếm, đòi hỏi phải có kế hoạch phẫu thuật cẩn thận, kết hợp hoá trị hỗ trợ và xét nghiệm mô học chi tiết để xác định bản chất của khối u, từ đó theo dõi lâu dài bệnh nhân để phát hiện sớm các trường hợp tái phát hoặc di căn, đặc biệt là trong các u quái chuyển dạng ác tính.

IV. KẾT LUẬN

Tóm lại, trường hợp u quái trưởng thành ở ruột non với sự hiện diện đồng thời của hai thành phần ác tính, bao gồm carcinôm tế bào gai và carcinôm tuyến, là một tình trạng hiếm gặp và cần được chú ý đặc biệt. Điều này mở rộng sự hiểu biết hiện có về bệnh lý hiếm gặp này và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nghiên cứu thêm và theo dõi chặt chẽ trong quản lý các trường hợp tương tự.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chamaa B, Terro J, Mneimneh M, et al.** Duodenal teratoma: Rare case of extragonadal germ cell tumors and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2021;86:106377.
2. **Kurman RJ CM, Herrington CS, Young RH.** WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Female Genital Tumours. 2020; https://tumourclassification.iarc.who.int.
3. **Marisa R, Nucci M, Carlos PH.** Gynecologic Pathology, 2nd Edition, pp.730. 2020. https://shop.elsevier.com/books/ gynecologic-pathology/nucci/978-0-323-35909-2.
4. **McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV.** Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. Adv Anat Pathol. 2007;14(2):69-92.
5. **O'Donovan EJ, Thway K, Moskovic EC.** Extragonadal teratomas of the adult abdomen and pelvis: a pictorial review. Br J Radiol. 2014;87(1041):20140116.
6. **Sun H, Ding H, Wang J, et al.** The differences between gonadal and extra-gonadal malignant teratomas in both genders and the effects of chemotherapy. BMC Cancer. 2019;19:408.
7. **Yeh KY, You JY, Lin CM, et al.** Simultaneous adenocarcinoma and squamous cell carcinoma arising from a mediastinal cystic teratoma: Case report and literature review. Respiratory Medicine Extra. 2006;3(1):1-5.

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NẢY CHỒI U TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Đào Thị Luận[1,2], Đỗ Thị Yến[3], Nguyễn Văn Chủ[4,5], Trần Thị Hoa[1], Nguyễn Kim Đồng[2,5]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư đại trực tràng là bệnh lý ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa với tỷ lệ tử vong cao. Típ thường gặp nhất trong ung thư biểu mô đại trực tràng là típ tuyến thông thường. Nảy chồi u là một yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến di căn hạch, di căn xa, tái phát tại chỗ, thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh xấu hơn. **Mục tiêu nghiên cứu**: xác định tình trạng nảy chồi u và mối liên quan giữa nảy chồi u với một số đặc điểm mô bệnh học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: nghiên cứu mô tả trên 107 người bệnh chẩn đoán ung thư biểu mô đại trực tràng nguyên phát tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2017 và 2018. **Kết quả**: Tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm phát hiện bệnh là 63,33±12,68 tuổi, trong đó nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ nhiều nhất (36,4%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,23/1. Vị trí u gặp nhiều nhất là trực tràng (30,8%), thứ 2 là đại tràng sigma (24,3%). Kích thước u từ 4,5cm chiếm tỷ lệ 51,4%. Phần lớn các trường hợp là ung thư biểu mô tuyến thông thường (83,2%) và biệt hóa vừa (80,4%). Mức độ xâm lấn trên vi thể cho thấy xâm lấn đến dưới thanh mạc hoặc mô xung quanh đại trực tràng (pT3) chiếm tỷ lệ nhiều nhất (57,0%). Tỷ lệ di căn hạch là 42,1%, tỷ lệ xâm nhập mạch và thần kinh lần lượt là 39,3% và 36,4%. Tỷ lệ nảy chồi u độ thấp chiếm 61,7%, độ cao chiếm 17,8%. Tỷ lệ nảy chồi u độ cao ở nhóm có độ xâm lấn sâu, kém biệt hóa, xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch là cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05). **Kết luận**: Nảy chồi u độ cao là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư biểu mô đại trực tràng.

Từ khóa: nảy chồi u, ung thư biểu mô đại trực tràng

SUMMARY

STUDYING THE TUMOR BUDDING IN COLORECTAL CARCINOMA

Introduction: Colorectal cancer is the most common malignant disease of the gastrointestinal tract with a high mortality rate. The most common type of colorectal carcinoma is the conventional adenocarcinoma type. Tumor budding is an important prognostic factor associated with lymph node metastasis, distant metastasis, local recurrence, and reduced overall survival and disease-free survival. **Objectives**: To assess the tumor budding and its relation with several histopathological factors. **Methods**: Descriptive study on 107 patients diagnosed with primary colorectal carcinoma at the Department of Pathology - Hanoi Medical University Hospital in 2017-2018. **Results**: The mean age of patients was

[1]*Bộ môn Giải phẫu bệnh-Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*
[3]*Khoa Huyết học và Chẩn đoán tế bào-Bệnh viện Nội tiết Trung Ương*
[4]*Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện K*
[5]*Khoa Kỹ thuật Y học - Trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Luận
ĐT: 0369386666
Email: daothiluan@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 24/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 30/09 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

63.33±12.68 years, the 60-69 age group being the most common (36.4%). The male/female ratio was 1.23/1. The most common tumor location was the rectum (30.8%), followed by the sigmoid colon (24.3%). Tumor size of 4.5cm accounted for 51.4%. Most cases were conventional adenocarcinoma (83.2%) and moderately differentiated (80.4%). The density of microscopic invasion to subserosa or surrounding tissues of the colorectal area (pT3) accounted for the majority (57.0%). The lymph node metastasis rate was 42.1%, and the rates of lymphovascular invasion and perineural invasion were 39.3% and 36.4%, respectively. Low-grade tumor budding accounted for 61.7%, and high-grade for 17.8%. The rate of high-grade tumor budding was higher in groups with higher pT, poorly differentiated grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, and lymph node metastasis, with statistically significant differences (p <0.05). **Conclusion**: High-grade tumor budding is a poor prognostic factor in colorectal carcinoma.

Keywords: tumor budding, colorectal carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa, theo số liệu thống kê ung thư toàn cầu GLOBOCAN năm 2022, UTĐTT chiếm 9,6% tỷ lệ mắc bệnh ung thư trên toàn thế giới, đứng thứ ba sau ung thư phổi và ung thư vú và là nguyên nhân gây ra 9,3% trường hợp tử vong do ung thư, đứng thứ 2 chỉ sau ung thư phổi. Việt Nam có 16.835 trường hợp mắc mới UTĐTT, đứng thứ tư sau các ung thư của vú, gan và phổi [6]. Một số yếu tố quan trọng trong tiên lượng của UTĐTT bao gồm típ mô bệnh học (MBH), độ mô học, giai đoạn, xâm nhập mạch, thần kinh. Trong UTĐTT, típ bệnh phổ biến nhất là ung thư biểu mô tuyến. Gần đây, nảy chồi u (NCU) độ cao đã được đánh giá là một yếu tố tiên lượng độc lập cho di căn hạch, di căn xa, tái phát tại chỗ, thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh xấu hơn [4]. Tại Việt Nam hiện chỉ có rất ít các cơ sở giải phẫu bệnh đánh giá về NCU và chưa có nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò của NCU trong ung thư nói chung cũng như UTĐTT nói riêng. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: ***Xác định tình trạng NCU và mối liên quan giữa NCU với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô đại trực tràng.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô đại trực tràng (UTBMĐTT) nguyên phát tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2018.

Tiêu chuẩn chọn lựa: các bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u đại trực tràng và được chẩn đoán MBH là UTBMĐTT nguyên phát, chưa điều trị hóa trị tân bổ trợ và có hồ sơ bệnh án đủ các thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không còn tiêu bản hoặc tiêu bản bị hỏng, mốc không đảm bảo chất lượng hoặc bệnh phẩm không đủ để cắt nhuộm lại Hematoxyline Eosin (HE).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Cỡ mẫu:

Nghiên cứu sử dụng công thức tính ước lượng cỡ mẫu tối thiểu:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p.(1-p)}{d^2}$$

n: Cỡ mẫu nghiên cứu.

Z: Hệ số tin cậy, chọn độ tin cậy 95% vậy Z=1,96.

p: Là tỷ lệ kết quả NCU cao trong ung thư biểu mô đại - trực tràng, theo nghiên cứu của tác giả Đoàn Minh Khuy thì p = 11,9% [1].

d: Là sai số cho phép, chọn d = 0,07.

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là n = 83. Chúng tôi chọn tất cả bệnh nhân theo tiêu chuẩn chọn mẫu và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ, số lượng mẫu là 107.

Quy trình nghiên cứu:

Thông tin lâm sàng của người bệnh được trích xuất từ hồ sơ bệnh án, bao gồm tuổi, giới, vị trí và kích thước khối u, ngày chẩn đoán. Tiêu bản HE và khối nến kèm theo tương ứng của từng người bệnh được thu thập, trường hợp không còn tiêu bản HE thì sẽ được cắt nhuộm lại từ khối nến để đọc kết quả vi thể. Trên tiêu bản HE đánh giá các biến số bao gồm: típ MBH, mức độ xâm lấn của mô u, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh, NCU tại vị trí mặt trước vùng xâm lấn. Các tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học độ phóng đại 40, 100, 200, 400 lần. Típ MBH theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019 [5]. Phân độ mô học theo tiêu chuẩn của TCYTTG năm 2019 và AJCC bản thứ 8 năm 2017, chỉ áp dụng cho các trường hợp ung thư biểu mô tuyến típ thông thường [5,7]. Mức độ xâm lấn và tình trạng di căn hạch vùng theo phân loại của AJCC bản thứ 8 [7]. Nảy chồi u được đánh giá trên tiêu bản nhuộm HE thường quy trên 1 vi trường 0,785mm^2 (tương đương vật kính x20) ở vùng có nhiều nảy chồi nhất. NCU được phân loại theo hội nghị quốc tế về NCU (International Tumor Budding Consensus Conference - ITBCC) [5], chia thành 3 mức độ như sau: độ thấp 0-4 chồi u, độ trung gian 5-9 chồi u, độ cao ≥10 chồi u.

Xử lý số liệu: Các trường hợp nghiên cứu được ghi nhận đầy đủ thông tin và mã hóa dữ liệu, nhập số liệu bằng phần mềm Excel, xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20. Các thông tin cá nhân được mã hóa để đảm bảo các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Test $\chi 2$ sử dụng để so sánh 2 hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Trường hợp mẫu quan sát dưới 5 sẽ dùng phương pháp kiểm định chính xác (Exact Probability Test: Fisher và Phi and Cramer's). Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi p <0,05.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội, số 922/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 07 tháng 6 năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Phân tích 107 bệnh nhân trong nghiên cứu, thu được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		Số lượng (n=107)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	<40	4	3,7
	40-49	15	14,0
	50-59	16	15,0

	60-69	39	36,4
	>=70	33	30,8
Giới	Nam	59	55,1
	Nữ	48	44,9

Tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm phát hiện bệnh là 63,33±12,68 tuổi; tuổi nhỏ nhất là 32, tuổi lớn nhất là 88, trong đó nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ nhiều nhất (36,4%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,23/1.

Bảng 2: Đặc điểm vị trí và kích thước khối u

Đặc điểm		**Số lượng (n=107)**	**Tỷ lệ (%)**
Vị trí	Trực tràng	33	30,8
	Sigma	26	24,3
	Đại tràng trái	9	8,4
	Đại tràng ngang	8	7,5
	Đại tràng phải	24	22,4
	Manh tràng	7	6,5
Kích thước	<4,5cm	52	48,6
	≥4,5cm	55	51,4

Vị trí u gặp nhiều nhất là trực tràng (30,8%), thứ 2 là đại tràng sigma (24,3%). Kích thước u từ 4,5cm chiếm tỷ lệ 51,4%.

3.2. Một số đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3: Một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm		**Số lượng (n=107)**	**Tỷ lệ (%)**
Độ biệt hóa	Cao	11	10,3
	Vừa	86	80,4
	Kém	10	9,3
Típ MBH	Tuyến	89	83,2
	Nhầy	16	15,0
	Khác	2	1,8
Giai đoạn T	1	5	4,7
	2	12	11,2
	3	61	57,0
	4	29	27,1
Hạch di căn	Không	62	57,9
	N1	34	31,8
	N2a	7	6,5
	N2b	4	3,7

Phần lớn các trường hợp là ung thư biểu mô tuyến thông thường (83,2%), và biệt hóa vừa (80,4%), có 1 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẫn và 1 trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhú. Mức độ xâm lấn trên vi thể cho thấy xâm lấn đến dưới thanh mạc hoặc mô xung quanh đại trực tràng - pT3 chiếm tỷ lệ nhiều nhất (57,0%). Tỷ lệ di căn hạch là 42,1%.

Bảng 4: Tình trạng xâm nhập mạch và thần kinh

Đặc điểm		Số lượng (n=107)	Tỷ lệ (%)
Xâm nhập mạch	Không	65	60,7
	Có	42	39,3
Xâm nhập thần kinh	Không	68	63,6
	Có	39	36,4

Tỷ lệ xâm nhập mạch và thần kinh lần lượt là 39,3% và 36,4%.

Bảng 5: Tình trạng nảy chồi u

Nảy chồi u	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ (%)
Độ thấp	66	61,7
Độ trung gian	22	20,6
Độ cao	19	17,8
Tổng	107	100

Tỷ lệ NCU độ thấp chiếm 61,7%, độ cao chiếm 17,8%.

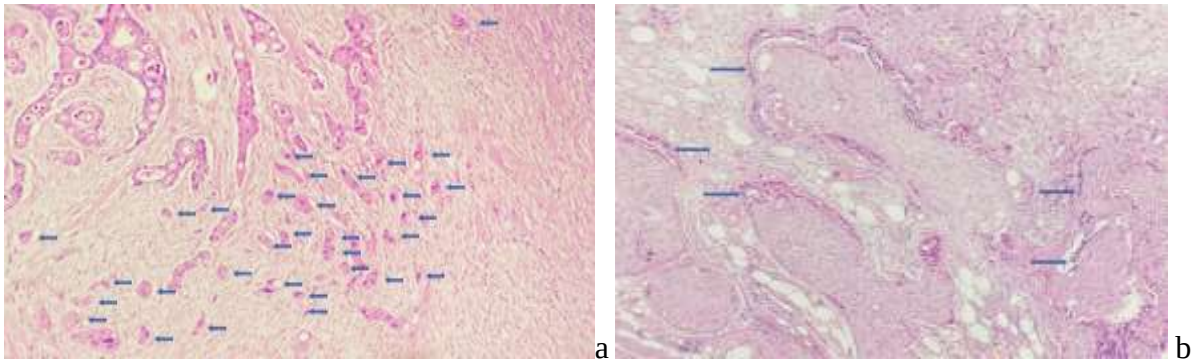
3.3. Mối liên quan giữa đặc điểm nảy chồi u với một số đặc điểm mô bệnh học

Bảng 6: Mối liên quan giữa đặc điểm nảy chồi u với một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm		Nảy chồi u			p
		Độ thấp	Độ trung gian	Độ cao	
Mức độ xâm lấn trên vi thể	pT1	5 (100)	0	0	0,015*
	pT 2	12 (100)	0	0	
	pT 3	37 (60,7)	12 (19,70)	12 (19,7)	
	pT 4	12 (41,4)	10 (34,5)	7 (24,1)	
Độ biệt hóa	Cao	11 (100)	0	0	0,015*
	Vừa	52 (59,8)	18 (20,9)	16 (18,4)	
	Kém	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	
Xâm nhập mạch	Không	49 (75,4)	11 (16,9)	5 (7,7)	<0,001**
	Có	17 (40,5)	11 (26,2)	14 (33,3)	
Xâm nhập thần kinh	Không	53 (77,9)	10 (14,7)	5 (7,4)	<0,001**
	Có	13 (33,3)	12 (30,8)	14 (35,9)	
Hạch di căn	Không	47 (75,8)	10 (16,1)	5 (8,1)	<0,001*
	N1	17 (50,0)	6 (17,6)	11 (32,4)	
	N2a	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)	
	N2b	0	3 (75,0)	1 (25,0)	

**Fisher exact test, **χ^2 test*

Tỷ lệ NCU độ cao cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn sâu, kém biệt hóa, xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).



a b

Hình 1: Hình ảnh nảy chồi u độ cao (a) và xâm nhập quanh thần kinh (b) (HE, x200)

IV. BÀN LUẬN

UTĐTT là bệnh lý ác tính thường gặp nhất của đường tiêu hóa với tỷ lệ tử vong rất cao. Các nghiên cứu cho thấy UTĐTT gia tăng theo tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi gồm 107 bệnh nhân UTBMĐTT cho thấy tuổi trung bình là 63,33±12,68 tuổi, phần lớn bệnh nhân có độ tuổi trên 60. Tỷ lệ nam/nữ là 1,23/1. Các kết quả này phù hợp với y văn và nhiều nghiên cứu khác, như của Đoàn Minh Khuy (2021), Phạm Hiện Đình Nghi (2024), Dawson H (2019), Van Wyk HC (2019) đều thống nhất rằng UTĐTT thường gặp ở bệnh nhân có tuổi cao trên 60 và nam giới hay gặp hơn nữ giới [1,2,3,8].

Một số yếu tố quan trọng trong tiên lượng của UTĐTT bao gồm dưới típ MBH, độ mô học, giai đoạn, xâm nhập mạch, thần kinh. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa phần là ung thư biểu mô tuyến thông thường (83,2%), biệt hóa vừa (80,4%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Hiện Đình Nghi (2024) (ung thư biểu mô tuyến thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất 78,4%, độ biệt hóa vừa thường gặp nhất với 73,95%), Dawson H (2019) cho thấy 84,4% là ung thư biểu mô tuyến và phần lớn u biệt hóa vừa [2,3]. Về mức độ xâm lấn của u trên vi thể, nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng giai đoạn pT3 – u xâm lấn đến dưới thanh mạc hoặc mô xung quanh trực tràng chiếm tỷ lệ nhiều nhất 57,0% và u giai đoạn sớm chiếm tỷ lệ thấp nhất 4,7%. Kết quả này cũng tương tự kết quả trong nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước như Đoàn Minh Khuy (2021) với giai đoạn pT3 chiếm 58,4%, Phạm Hiện Đình Nghi (2024) tỷ lệ này là 39,8%, Dawson H (2019) giai đoạn pT3 chiếm 50,1%, Van Wyk HC (2019) giai đoạn pT3 chiếm 54%, pT1 chiếm 4% [1,2,3,8].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ di căn hạch là 42,1%, đa phần là di căn giai đoạn N1 (31,8%), kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy với tỷ lệ hạch di căn là 46,8%, N1 chiếm 28,6%, Dawson H (2019) ghi nhận 50% ca bệnh có di căn hạch, N1 là 31,1%, Van Wyk HC ghi nhận 27% có di căn hạch giai đoạn N1 [1,3,8]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ xâm nhập mạch và thần kinh lần lượt là 39,3% và 36,4%. Nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy cho thấy tỷ lệ xâm nhập mạch, thần kinh lần lượt là 24,2% và 19,7% [1]. Nghiên cứu của Dawson H cho thấy tỷ lệ xâm nhập mạch máu là 41,6%, xâm nhập mạch bạch huyết là 59,7% và xâm nhập thần kinh là (20,2%) [3], Van Wyk HC ghi nhận 34% ca bệnh có xâm nhập mạch máu [8].

Khi đánh giá về đặc điểm NCU trong 107 ca bệnh nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận NCU độ thấp chiếm 61,7%, độ trung gian chiếm 20,6%, độ cao chiếm 17,8%. Kết quả này

tương tự với một số nghiên cứu trong nước và nước ngoài như Đoàn Minh Khuy (2021) cho thấy tỷ lệ NCU độ thấp, trung gian và cao lần lượt là 67,3%; 20,8% và 11,9% [1]. Nghiên cứu của Phạm Hiện Đình Nghi (2024) ghi nhận tỷ lệ NCU độ thấp là 47,7%, trung gian là 12,5%, độ cao là 39,8% [2]. Nghiên cứu của Dawson H cho thấy NCU độ thấp, trung gian và cao lần lượt là 39,3%; 26,7% và 34% [3]. Nghiên cứu của Van Wyk HC cho thấy 28% ca bệnh có NCU độ cao [8].

Khi đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ NCU và một số đặc điểm mô bệnh học chúng tôi ghi nhận NCU độ cao gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân có mức độ xâm lấn sâu hơn, biệt hóa kém, có xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh và di căn hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong nước như Đoàn Minh Khuy, hay Phạm Hiện Đình Nghi đều cho thấy tỷ lệ NCU độ cao gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân có độ mô học cao, xâm lấn sâu, di căn hạch, xâm nhập mạch và thần kinh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$ [1,2].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương đồng với một số nghiên cứu nước ngoài như nghiên cứu của Dawson H cho thấy tỷ lệ NCU độ cao có liên quan đến độ biệt hóa, độ xâm lấn, di căn hạch, xâm nhập mạch và thần kinh ($p < 0,001$) [3]. Nghiên cứu của Van Wyk HC ghi nhận NCU độ cao liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh, xâm nhập mạch, giảm thời gian sống thêm không bệnh và là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm của người bệnh [8].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ NCU độ thấp là 61,7%, độ trung bình chiếm 20,6%, độ cao chiếm 17,8%. Tình trạng nảy chồi u độ cao gặp nhiều hơn ở nhóm u có mức độ xâm lấn sâu hơn, độ biệt hóa kém, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh và di căn hạch. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Khuy Đoàn Minh, Mai Hoàng Thị Ngọc và Hạnh Bùi Thị Mỹ**. Nảy chồi u: Một số yếu tố mô bệnh học mới trong ung thư biểu mô đại trực tràng. Tạp Chí Y Học Lâm Sàng. 2021;120:89–95.
2. **Nghi Phạm Hiện Đình, Minh Đỗ Đạt, Bình Nguyễn Như và cộng sự**. Đặc điểm lâm sàng, sự nảy chồi u và mô bệnh học của ung thư biểu mô đại - trực tràng tại Bệnh viện ung bướu Cần Thơ và Bệnh viện Đại học Y dược Cần Thơ năm 2022-2023. Tạp Chí Dược Học Cần Thơ. 2024;71:89–95.
3. **Dawson H, Galuppini F, Träger P, et al**. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference 2016 recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer. Hum Pathol. 2019;85:145–151.
4. **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.
5. **Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al**. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. 2020;76(2):182–188.
6. **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 Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249.
7. **Weiser MR**. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1454–1455.
8. **Van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P, et al**. The Relationship Between Tumor Budding, Tumor Microenvironment, and Survival in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2019;26(13):4397–4404.

SARCÔM MỠ HỒI BIỆT HOÁ NGUYÊN PHÁT Ở ĐẠI TRÀNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hà Kiều Trang[1], Dương Duy Hưng[1]
Phạm Quốc Thắng[1], Nguyễn Vũ Thiện[1,2]

TÓM TẮT

Sarcôm mỡ hồi biệt hoá (SMHBH) là một dạng u trung mô ác tính có liên quan đến quá trình tái phát và tiến triển của khối u mỡ không điển hình hay sarcôm mỡ biệt hoá tốt ở người lớn. SMHBH nguyên phát chủ yếu gặp ở sau phúc mạc và tại mô mềm các chi, hiếm gặp ở đường tiêu hoá và đặc biệt chỉ có khoảng 10 trường hợp được báo cáo ở đại trực tràng. Trong đó, vị trí của khối u được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong SMHBH nguyên phát ở đường tiêu hoá. Chúng tôi báo cáo một trường hợp: bệnh nhân nam, 57 tuổi có biểu hiện nghi do u đại tràng. Khảo sát về bệnh học cho thấy u ở thành đại tràng ngang, trong lòng không có u. Kết quả vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch với Vimentin (+), p16 (+), S100 (-), SMA (-), CD117 (-), DOG-1 (-) và Ki 67 (+) rải rác với tỉ lệ khoảng 2% phù hợp với Sarcôm mỡ hồi biệt hoá nguyên phát. **Kết luận:** Chúng tôi báo cáo một trường hợp Sarcôm mỡ hồi biệt hoá nguyên phát ở thành đại tràng ở nam giới, 57 tuổi. Đây là trường hợp hiếm gặp. Báo cáo này sẽ góp phần vào bệnh học của đường tiêu hóa.

Từ khoá: sarcôm mỡ hồi biệt hoá, sarcôm mỡ nguyên phát ở đại tràng, ung thư đại tràng

[1]Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP HCM
[2]Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Nhân dân 115
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vũ Thiện
ĐT: 0917437657
Email: nvuthien@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

PRIMARY DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA OF COLON: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Dedifferentiated liposarcoma (DDLPS) is a malignant mesenchymal tumor frequently arising and recurrences from atypical lipomatous tumors or well-differentiated liposarcomas in adults. The primary sites of DDLPS are most commonly the retroperitoneum or soft tissues of the extremities. It is rare in the gastrointestinal tract, particularly the colon. Only about 10 cases have been reported in the literature. The site of DDLPS is considered the most important prognostic factor in primary gastrointestinal DDLPS. We report a 57-year-old male patient who was initially suspected to have colorectal cancer. Pathologically, there is a tumor in the wall of the transverse colon and no tumor in the lumen. The histological features and immunohistochemical staining with Vimentin (+), p16 (+), S100 (-), SMA (-), CD117 (-), DOG-1 (-), and Ki 67 (+) scattered about two percent suggested DDLPS. **Conclusions:** We report a case of primary dedifferentiated liposarcoma of the colon wall in a 57-year-old man. This is a rare case. This report will contribute to the pathology of the gastrointestinal tract.

Keywords: dedifferentiated liposarcoma, primary liposarcoma of colon, colorectal cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm mỡ hồi biệt hoá (SMHBH) là một phân nhóm của u trung mô với thành phần mỡ ác tính đặc trưng bởi sự chuyển tiếp về mặt

hình thái từ vùng tế bào mỡ biệt hoá cao sang vùng tế bào kém biệt hoá, không sinh mỡ [1,5,8]. SMHBH thường phát sinh ở sau phúc mạc và mô mềm các chi, chỉ một số ít trường hợp nguyên phát được ghi nhận ở đường tiêu hoá [1,4,8]. Lần đầu tiên được báo cáo vào năm 1989 bởi Wood và Morgenstern, sarcôm mỡ nguyên phát ở đại tràng trong đó SMHBH là cực kỳ hiếm gặp và tính đến nay chỉ có khoảng dưới 10 trường hợp đã được báo cáo trên thế giới [8]. SMHBH thường gặp ở nhóm tuổi trên 50 và hầu như không có sự khác biệt về mặt giới tính [1-4,6,8]. Trong đó, chỉ có khoảng 10% các trường hợp SMHBH có liên quan đến sự tái phát của khối u mỡ không điển hình hay sarcôm mỡ biệt hoá tốt, đặc biệt là những vị trí khối u nằm ở sâu trong ổ bụng, còn lại trên 90% là các đột biến mới phát sinh ("de novo") liên quan đến các gen MDM2, CDK4 [2,5]. SMHBH nguyên phát ở đại tràng biểu hiện dưới dạng tắc ruột có thể tương tự như ung thư biểu mô tuyến đại tràng lan tỏa hoặc u mô đệm đường tiêu hóa (GIST) khi khám thăm khám lâm sàng và cả trên các phương tiện hình ảnh học [3,6-8]. Việc phát hiện các thành phần của SMHBH trên vi thể cùng với việc nhuộm hoá mô miễn dịch một số dấu ấn đặc hiệu sẽ giúp chẩn đoán xác định và mang lại hiệu quả cả cho việc điều trị cũng như tiên lượng cho bệnh nhân [1-3,5,6]. Chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp: bệnh nhân nam, 57 tuổi vào viện do có biểu hiện lồng ruột, tắc ruột nghi ngờ do ung thư đại tràng. Với các đặc điểm về đại thể, vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch phù hợp với SMHBH nguyên phát.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 57 tuổi nhập viện với lý do theo dõi khối u ổ bụng ở bệnh viện tỉnh.

Hình ảnh trên chụp cắt lớp vi tính đa lát cắt (MSCT Aquilion không và có tiêm thuốc cản quang) cho thấy: Lồng ruột đại tràng-đại tràng. Đầu khối lồng vùng đại tràng ngang có khối mật độ mô mềm – mỡ, kích thước 15 x 7 cm. Thương tổn bắt thuốc cản quang vừa phải và không đồng nhất. Chùm hạch mạc treo hông phải 7 x 11 cm. Kết luận hình ảnh học: Lồng đại tràng có khả năng do Sarcôm mỡ thành đại tràng di căn hạch.

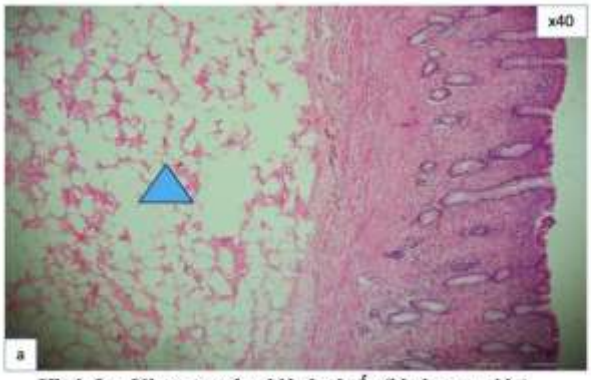
Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt bỏ một phần đại tràng kèm mạc nối lớn. Bệnh phẩm được gửi về khoa Giải phẫu bệnh.

Trên đại thể ghi nhận, mẫu mô kích thước 11 x 9 x 6 cm, chứa nhiều thuỳ màu vàng xen lẫn với vùng màu trắng xám, bên trong chia nhiều nốt đường kính 1 – 5 cm nằm dưới lớp niêm mạc của đại tràng (Hình 1).

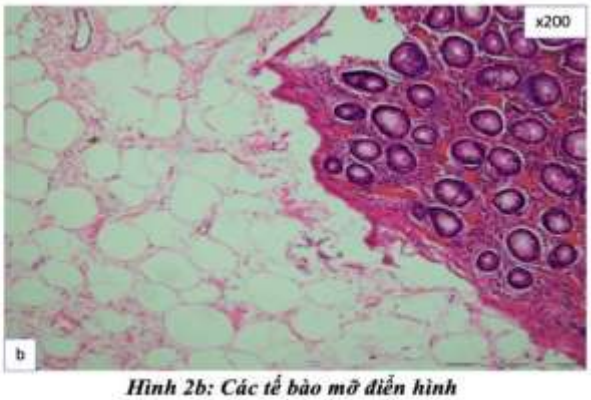
Trên vi thể, mẫu mô đại tràng gồm các tế bào mỡ tăng sản, có nơi có tế bào dạng nguyên bào mỡ, mạch máu có vùng dạng chân chim, mô đệm dạng niêm. Các tế bào hình thoi xếp thành bó, dạng xoáy lốc, tế bào dị dạng, rải rác đại bào, phân bào bất thường (Hình 2). Kết quả hoá mô miễn dịch cho thấy cho thấy Vimentin (+), p16 (+), S100 (-), SMA (-), CD117 (-), DOG-1 (-) và Ki 67 (+) rải rác với tỉ lệ khoảng 2%. Kết quả này phù hợp với Sarcôm mỡ hồi biệt hoá, độ cao (Hình 3).



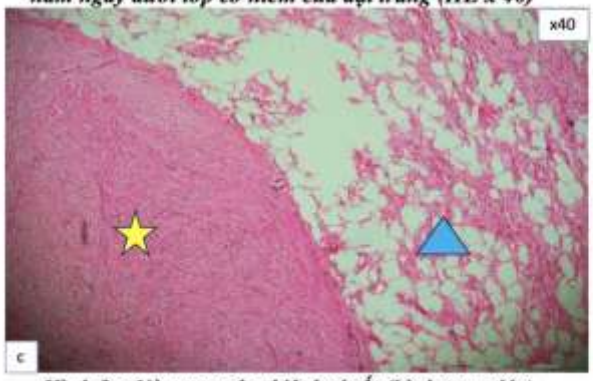
Hình 1: Tổn thương trên đại thể



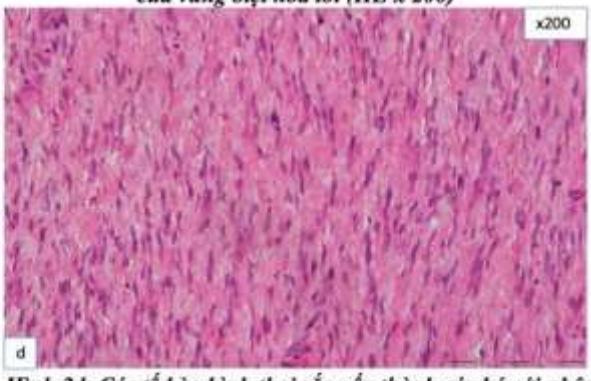
Hình 2a: Vùng sarcôm biệt hoá tốt (hình tam giác) nằm ngay dưới lớp cơ niêm của đại tràng (HE x 40)



Hình 2b: Các tế bào mỡ điển hình của vùng biệt hoá tốt (HE x 200)

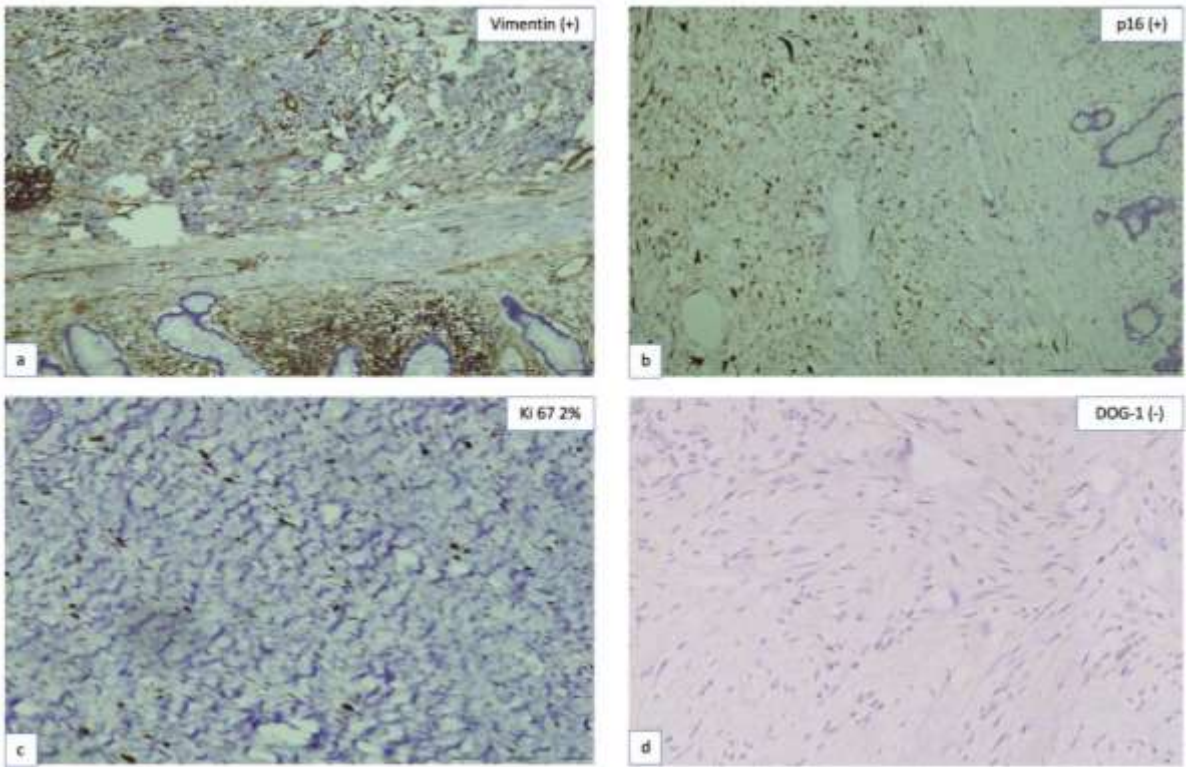


Hình 2c: Vùng sarcôm biệt hoá tốt (hình tam giác) và vùng sarcôm hỗi biệt hoá không tạo mỡ (hình sao) (HE x 40)



Hình 2d: Các tế bào hình thoi sắp xếp thành các bó với nhân không điển hình, không tạo mỡ ở vùng hỗi biệt hoá (x200)

Hình 2: Hình ảnh vi thể phù hợp với SMHBH ở đại tràng (HE)



Hình 3: Hình ảnh hóa mô miễn dịch các dấu ấn Vimentin(+), p16(+), Ki-67 (khoảng 2%) và DOG-1(-)

III. BÀN LUẬN

Sarcôm mỡ là một loại ung thư trung mô thường gặp ở phần mềm và sau phúc mạc, đặc trưng bởi các tế bào u biệt hoá mỡ ở các mức độ khác nhau [1,2,5]. Theo phân loại u mô mềm và xương của Tổ chức y tế Thế giới, phiên bản lần thứ 5 (2020), có năm phân nhóm sarcôm mỡ: biệt hóa rõ, hồi biệt hoá, dạng niêm, đa dạng và dạng niêm đa dạng [2]. Trong đó, loại biệt hoá rõ chiếm tỉ lệ từ 40 – 45%, dạng niêm chiếm từ 20 – 30%, loại hồi biệt hoá từ 15 – 20% và loại đa dạng chỉ xảy ra ở 5 – 10% các trường hợp [1]. Phân độ giống như các khối u ở phần mềm khác, dựa trên các tiêu chí như độ biệt hoá, mức độ phân bào và hoại tử u [2]. Về vị trí cũng có sự khác biệt, loại hồi biệt hoá và đa dạng chủ yếu được ghi nhận ở mô mềm các chi, trong khi đó loại biệt hoá rõ và dạng niêm chủ yếu xảy ra sau phúc mạc [1,2,5,8].

Sarcôm mỡ nguyên phát ở đường tiêu hóa rất ít gặp, hầu hết xảy ra ở thực quản với tổn thương dạng polyp [4,6-8]. Năm 1989, Wood và Morgenstern đã báo cáo trường hợp đầu tiên về sarcôm mỡ nguyên phát ở đại tràng [3,8]. Từ đó cho đến nay vẫn chỉ có một số ít các trường hợp sarcôm mỡ nguyên phát ở đại tràng đã được ghi nhận và báo cáo [8]. Phần lớn các trường hợp là những khối u đơn độc. Độ tuổi trung bình dao động từ 32 đến 84 tuổi, nữ giới ưu thế nhẹ so với nam [8]. Kích thước trung bình lớn nhất của khối u dao động trung bình từ 3,5 đến 23cm [8]. Trong các loại mô học, sarcôm mỡ biệt hoá rõ chiếm số lượng nhiều nhất, tiếp đến là dạng niêm, đa dạng và loại hồi biệt hoá [2,5,8] (Bảng 1).

Bảng 1: Đối chiếu một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học những ca bệnh sarcôm mỡ nguyên phát đã được báo cáo ở đại tràng với ca bệnh được chúng tôi ghi nhận

Tác giả	Năm	Tuổi/Giới	Vị trí	Kích thước lớn nhất (cm)	Loại Sarcôm mỡ
Wood DL và cs	1989	62/Nữ	Van hồi manh tràng	12	Dạng niêm
Parks RW và cs	1994	54/Nữ	Đại tràng lên	6	Đa dạng
Magro và cs	2000	65/Nữ	Manh tràng	5	Biệt hoá rõ
Chen KT	2004	52/Nữ	Đại tràng xuống	7,5	Biệt hoá rõ
Gutsu E và cs	2006	46/Nam	Đại tràng lên	12	Dạng niêm
Shahidzadeh và cs	2007	56/Nam	Đại tràng góc gan	3,5	Biệt hoá rõ
Chaudhary A và cs	2007	66/Nữ	Đại tràng xuống	4,5	Biệt hoá rõ
Jarboui S và cs	2009	69/Nam	Đại tràng xuống	7	Hồi biệt hoá
D'Annibale M và cs	2009	79/Nữ	Đại tràng ngang	5,4	Đa dạng
Choi YY và cs	2010	41/Nam	Đại tràng lên	20	Dạng hỗn hợp
Türko˘glu MA và cs	2014	71/Nữ	Đại tràng ngang	23	Hồi biệt hoá
Kito Y và cs	2014	81/Nữ	Đại tràng lên	10	Hồi biệt hoá
Rudnicki C và cs	2015	34/Nam	Đại tràng sigma	4	Biệt hoá rõ
Fernandes SR và cs	2016	32/Nữ	Đại tràng sigma	3,5	Biệt hoá rõ
Chou CK và cs	2016	62/Nam	Đại tràng lên	14	Dạng niêm
Sawayama H và cs	2017	52/Nữ	Đại tràng lên	6,5	Biệt hoá rõ/Hồi biệt hoá
Hollowoa B và cs	2018	64/Nam	Đại tràng góc gan	11,8	Hồi biệt hoá
Sultania M và cs	2019	57/Nữ	Đại tràng lên	22,5	Biệt hoá rõ và hỗn hợp
Guadagno và cs	2019	53/Nam	Đại tràng góc gan	4	Hồi biệt hoá
Serafini và cs	2020	75/Nam	Đại tràng xuống	8	Hồi biệt hoá
Gajzer và cs	2020	81/Nữ	Đại tràng lên	8,8	Biệt hoá rõ
Sukumaran và cs	2021	61/Nam	Đại tràng ngang	15	Hồi biệt hoá
Chúng tôi	**2024**	**57/Nam**	**Đại tràng ngang**	**11**	**Hồi biệt hoá**

Các triệu chứng của SMHBH nguyên phát ở đại tràng phụ thuộc vào vị trí của khối u, từ hoàn toàn không có triệu chứng đến biểu hiện bằng khối trong ổ bụng có thể sờ thấy và/hoặc đi kèm các triệu chứng không đặc hiệu như đau bụng, tiêu chảy, sụt cân, thiếu máu, đại tiện ra máu và táo bón [3,4,6-8]. Một số báo cáo ghi nhận, các khối u SMHBH xuất phát từ trong thành của đại tràng thường gây triệu chứng tắc ruột trong khi các khối u nằm ngoài lớp thanh mạc thường biểu hiện đau bụng và sờ thấy khối trong ổ bụng [4,8]. Trường hợp chúng tôi báo cáo, bệnh nhân nhập viện với một tình trạng tắc nghẽn đại tràng do lồng ruột bởi khối u nằm trong thành của đại tràng, điều này là phù hợp với các báo cáo ghi nhận trước đó [3,4,6-8].

Việc đánh giá hình ảnh học bằng chụp cắt lớp vi tính (CT) và/hoặc cộng hưởng từ (MRI) có thể đem lại lợi ích trong việc xác định vị trí của các vùng biệt hoá tốt và vùng mô đặc của hồi biệt hoá, kích thước u, tình trạng di căn từ

đó giúp cho việc định hướng chẩn đoán một cách dễ hơn [4,8].

Trên vi thể, hình ảnh đặc trưng của SMHBH là sự chuyển tiếp về mặt hình thái một cách đột ngột hoặc từ từ giữa vùng mỡ biệt hoá tốt gần như tương tự với mô mỡ bình thường sang vùng hồi biệt hoá chứa các tế bào kém biệt hoá, không sinh mỡ [1,2,5]. Các tế bào này có dạng hình thoi sắp xếp thành các bó với nhân không điển hình hoặc đa hình, mô đệm hyalin hoá [1,2,5]. Điều này cần phân biệt với các khối u trung mô từ đường tiêu hoá khác, đặc biệt là u mô đệm đường tiêu hoá (GIST) dựa trên các đặc điểm về hình ảnh học, mức độ dị dạng, tỉ lệ phân bào bất thường và cũng như các dấu ấn hoá mô miễn dịch DOG-1, CD117 [4,8]. Trong một số trường hợp SMHBH tế bào u có hình ảnh xoáy lốc, dạng màng não tương tự sarcôm sợi bì lồi kết hợp với dị sản dạng xương [1,2,5]. Trong mô u cũng có thể có nguyên bào mỡ, tế bào tròn, tế bào dạng biểu mô hay thành phần giống u quanh mạch nhưng hiếm gặp [1,2,5]. Ngoài ra có từ 5 đến 10% SMHBH có dị sản biệt hoá u kiểu nguyên bào cơ vân, cơ trơn, xương, sụn và mạch máu [1,2]. Trường hợp chúng tôi báo cáo, bệnh nhân có gần như đầy đủ các hình ảnh đặc trưng của SMHBH, đặc biệt vị trí rất hiếm gặp ngay dưới lớp cơ niêm của đại tràng. Tại vùng hồi biệt hoá, tế bào dạng hình thoi nhưng chỉ khoảng 5 phân bào trên 10 vi trường có độ phóng đại lớn (HPF). Các dấu ấn hoá mô miễn dịch như CD117, DOG-1 âm tính giúp loại trừ chẩn đoán GIST. Ngoài ra, kết quả S100, SMA âm tính giúp loại trừ nguồn gốc thần kinh và cơ trơn. Mặt khác, theo nhiều nghiên cứu, dấu ấn p16 dương tính trên hoá mô miễn dịch sẽ giúp phân biệt sarcôm mỡ, đặc biệt là dạng biệt hoá tốt với khối u mỡ lành tính [3,4,6-8]. Sawayama H lần đầu báo cáo biểu hiện và vai trò của p16 (+) kèm CDK4, MDM2 trên hoá mô miễn dịch ở một trường hợp SMHBH đại tràng [3]. Ở trường hợp chúng tôi, mặc dù do điều kiện chưa thể khảo sát biểu hiện của MDM2 và CDK4 nhưng vì đặc điểm hình thái trên HE đặc trưng kèm một số dấu ấn hoá mô miễn dịch khác như Vimentin (+), DOG-1 (-), SMA (-), S100 (-) và đặc biệt dấu ấn p16 (+) giúp hướng tới chẩn đoán cuối cùng phù hợp SMHBH độ cao ở đại tràng.

Bảng 2: So sánh đặc điểm một số dấu ấn hoá mô miễn dịch trong các trường hợp SMHBH ở đại tràng đã được báo cáo với ca bệnh được chúng tôi ghi nhận

Tác giả	**Năm**	**Dấu ấn hoá mô miễn dịch**					
		S100	**SMA**	**CD117**	**p16**	**MDM2**	**CDK4**
Jarboui S và cs	2009	Dương tính	----	Âm tính	----	Dương tính	Dương tính
Türkoğlu MA và cs	2014	Dương tính	Âm tính	Âm tính	----	----	Dương tính
Kito Y và cs	2014	----	----	Âm tính	----	Dương tính	Dương tính
Sawayama H và cs	2017	----	----	----	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Guadagno và cs	2019	Dương tính	Dương tính	Âm tính	----	----	----
Serafini và cs	2020	Âm tính	----	Âm tính	----	Dương tính	----
Sukumaran vs cs	2021	Âm tính	Dương tính	Âm tính	----	----	----
Chúng tôi	**2024**	**Âm tính**	**Âm tính**	**Âm tính**	**Dương tính**	----	----

Về mặt điều trị, vì sự hiếm gặp của tổn thương nên cho đến hiện nay vẫn chưa có một phác đồ điều trị cụ thể cho SMHBH ở đại tràng [1,3,4,6-8]. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, ngăn ngừa tái phát bằng cách cắt bỏ rộng, triệt để vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu tương

tự như ở ung thư mô mềm khác [1,8]. Vai trò của xạ trị vẫn còn nhiều tranh cãi [1-4,6-8]. Với liệu pháp hoá trị, trong một số nghiên cứu và báo cáo cho thấy vị trí nguyên phát của sarcôm mỡ hồi biệt hoá có ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng điều trị, trong đó các khối u ở phần mềm có tỉ lệ đáp ứng với phác đồ Doxorubicin/ Ifosfamide hoặc Gemcitabine/Docetaxel tốt hơn ở các vị trí khác [1,8]. Ngoài ra liệu pháp nhắm trúng đích với thuốc ức chế CDK4/CDK6 hoặc chất đối kháng với MDM2 mang lại hiệu quả điều trị đặc biệt trong việc ngăn chặn sự tiến triển và cải thiện tiên lượng của SMHBH, nhất là các khối u có vị trí nằm ở sau phúc mạc và/hoặc đã tiến triển, di căn xa[1,3,4,6-8].

SMHBH ở đại tràng có tiên lượng xấu với tỉ lệ tái phát tại chỗ rất cao (83%) [1,4,8]. Di căn xa hiện diện ở 15–20% các trường hợp, với tỷ lệ tử vong chung là 28–30% khi theo dõi 5 năm [4,6,8]. Các yếu tố tiên lượng của SMHBH như kích thước khối u (5–15 cm so với ≤ 5 cm, p = 0,03; hoặc > 15 cm so với ≤ 5 cm, p <0,0001), vị trí nguyên phát không phải ở chi (p = 0,0016), độ mô học cao (p = 0,001), cắt bỏ không hoàn toàn (p <0,0001), cắt bỏ cơ quan lân cận (trừ cắt bỏ thận; p = 0,05) và tuổi (p = 0,03) được xác định là các yếu tố tiên lượng bất lợi độc lập có ý nghĩa thống kê [4,6,8]. Trong trường hợp của chúng tôi, khối u đã được cắt bỏ hoàn toàn nhưng bệnh nhân có thể đã có di căn hạch trên hình ảnh học.

IV. KẾT LUẬN

Tóm lại, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam giới, 57 tuổi có u ở thành đại tràng, hiếm gặp. Các đặc điểm đại thể, vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch phù hợp với Sarcôm mỡ hồi biệt hoá nguyên phát. Kết quả này sẽ đóng góp thêm về bệnh học ở đường tiêu hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Đức Hùng**. Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch sarcom mỡ. Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội. 2020.
2. **Dei Tos, Angelo P**. Dedifferentiated liposarcoma, WHO Classification of Tumours 5th Edition Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 2020.
3. **Sawayama H, Yoshida N, Miyamoto Y, et al**. Primary colonic well-differentiated/ dedifferentiated liposarcoma of the ascending colon: a case report, Surg Case Rep. 2017;3(1):96.
4. **Li W, Liu Q, Mu Y, Zhang K Liu T**. Dedifferentiated liposarcoma (DDLPS) in the rectum: A case report, J Int Med Res. 2022;50(6):3000605221102081.
5. **Lindberg and Matthew R**. Dedifferentiated Liposarcoma, Diagnostic Pathology Soft tissue Tumors. Elsevier Health Sciences, pp.100-107. 2024.
6. **Sunil N, Raghavendra D, Mekala L, Reddy PK, Jameel JKA**. Giant De-Differentiated Liposarcoma of the Ascending Colon – A Rare Entity. Surgical Case Reports. 2021;pp.2613-5965. doi: 10.31487/ j.SCR.2021.07.11.
7. **Serafini L, Lauro A, Eusebi LH, et al**. Dedifferentiated Liposarcoma of the Descending Colon: A Case Report and Review of the Literature, Digestive Diseases and Sciences. 2020;65(6):1643-1651.
8. **Sukumaran R, Ramadas PT and Raveendran S**. Primary Dedifferentiated Liposarcoma of the Colon - Report of a Rare Case with Review of Literature, Clinical Cancer Investigation Journal. 2022;11(1):10-15.

SARCÔM MÔ BÀO Ở TRỰC TRÀNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Lê Thị Quỳnh Mai[1], Hà Kiều Trang[1], Hoàng Thắng[2], Thái Anh Tú[2], Hứa Thị Ngọc Hà[1,3]

TÓM TẮT

Sarcôm mô bào là một loại u huyết học cực kỳ hiếm gặp, đặc trưng bởi sự tân sinh của các tế bào ác tính với các đặc điểm mô bệnh học và kiểu hình miễn dịch của mô bào trưởng thành. Chỉ chiếm dưới 1% các trường hợp u của hệ tạo huyết. Lâm sàng không đặc hiệu và sự chồng lắp về mặt mô học với nhiều loại u nên thường được chẩn đoán nhầm với các loại tân sinh tế bào lớn khác. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 43 tuổi nhập viện vì đau bụng vùng hạ vị kèm đại tiện lắt nhắt và ra máu kéo dài 2 tháng cùng với triệu chứng sốt. Nội soi đại tràng phát hiện cách bờ hậu môn 10 cm có u sùi hẹp lòng. Trên vi thể, cho thấy kiểu hình phân bố lan toả với các tế bào có kích thước lớn, dị dạng, bào tương nhiều ái toan, nhân hình thận, có khía hoặc nếp gấp không đều, màng nhân méo mó, chất nhiễm sắc thô, một hoặc nhiều hạt nhân rõ ái toan, đan xen những tế bào hai nhân. Hiện diện tế bào u đang thực bào và phân bào bất thường. Mô đệm thấm nhập nhiều loại tế bào viêm. Kết quả hoá mô miễn dịch giúp xác định chẩn đoán sarcôm mô bào.

Từ khoá: Sarcôm mô bào, trực tràng

[1]Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP.HCM
[2]Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM
[3]Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM
Chịu trách nhiệm chính: Hà Kiều Trang
ĐT: 0985149543
Email: hakieutrangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài: 22/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 25/09 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

HISTIOCYTIC SARCOMA OF RECTUM: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Histiocytic sarcoma is an extremely rare hematolymphoid tumor characterized by the neoplasm of malignant cells with histopathological features and the immunophenotype of mature histiocytes. It accounts for less than 1% of tumors in the hematopoietic system. The clinical presentation is nonspecific, and the histological overlap with various tumor types often leads to misdiagnosis as other large cell neoplasms. We report a case of a 43-year-old male patient who was admitted to the hospital with hypogastric abdominal pain, intermittent bowel movements, a sensation of incomplete evacuation, hematochezia lasting for two months, and fever. Colonoscopy revealed a protruding tumor located 10 cm from the anal margin, narrowing the lumen. Microscopically, the tumor showed a diffuse distribution pattern with large, pleomorphic cells, abundant eosinophilic cytoplasm, and nuclei that were reniform, grooved or irregularly folded, with distorted nuclear membranes, coarse chromatin, and one or more distinct eosinophilic nucleoli, as well as occasional binucleated cells. Tumor cells exhibited phagocytosis and abnormal mitotic figures. The stroma was infiltrated by various inflammatory cells. Immunohistochemical findings confirmed the diagnosis of histiocytic sarcoma.

Keywords: Histiocytic sarcoma, rectum.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

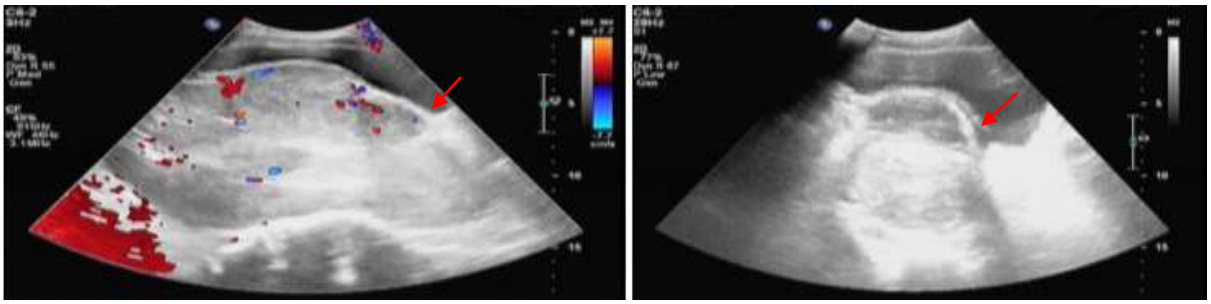
Sarcôm mô bào là một loại tân sinh ác tính hiếm gặp có đặc điểm hình thái và kiểu hình miễn dịch của đại thực bào, không bao gồm

các trường hợp tăng sinh tế bào liên quan đến bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính. Sarcôm mô bào có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 46 tuổi. Tỉ lệ mắc ở nam và nữ là tương đương nhau [2]. Khoảng 1/3 trường hợp được báo cáo xảy ra ở hạch lympho, trong khi tỉ lệ mắc ở cơ quan ngoài hạch như đường tiêu hoá, lách, mô mềm và da là thấp hơn [8]. Tiên lượng sống của bệnh nhân mắc sarcôm mô bào sau thời gian theo dõi trung bình 7 tháng là dưới 50%. Trong đó, mức độ lan rộng của bệnh và kích thước u lớn là yếu tố tiên lượng kém [4,7]. Do tính hiếm gặp và sự chồng lắp về mặt mô học với nhiều loại u khác, việc chẩn đoán sarcôm mô bào có thể cực kỳ khó khăn. Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp sarcôm mô bào ở trực tràng, nhằm khảo sát các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của sarcôm mô bào, đánh giá phù hợp hay không phù hợp với y văn.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nam, 43 tuổi nhập viện vì đau bụng vùng hạ vị kèm đại tiện lắt nhắt và ra máu kéo dài 2 tháng cùng với triệu chứng sốt. Tiền căn bệnh nhân chưa ghi nhận các bệnh lý về đường tiêu hoá, huyết học trước đây. Khám lâm sàng ghi nhận ấn đau nhiều ở vùng hạ vị.

Trên siêu âm bụng ghi nhận vùng chậu có khối to, kích thước 220x100 mm, tăng sinh mạch máu nhẹ, ranh giới với cơ bàng quang không rõ (Hình 20).



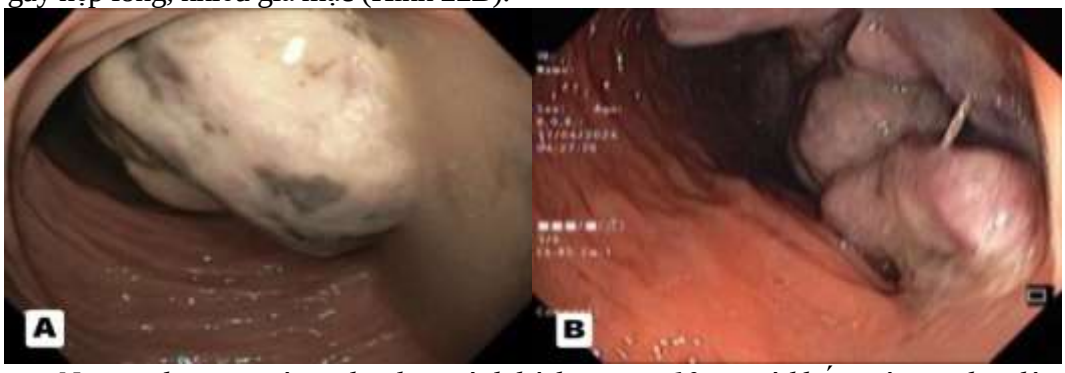
Hình 20: Siêu âm Doppler các khối u trong ổ bụng

Chụp CT scan ghi nhận tổn thương khối lớn từ trực tràng cao, bắt thuốc cản quang mạnh và không đồng nhất, kích thước 115x116 mm nghĩ ác tính, thâm nhiễm mỡ mạc treo kế cận. Tổn thương khối mô cạnh cơ psoas (T) kích thước 36x34 mm nghĩ tổn thương gieo rắc. Hạch chậu ngoài (P) kích thước < 12 mm (Hình 21A). Sau 1 tháng chụp lại CT scan cho thấy tổn thương tiến triển với kích thước 150x110 mm (Hình 21B).



Hình 21: CT scan bụng ghi nhận khối u lớn ở trực tràng (A). CT scan bụng sau 1 tháng ghi nhận khối u tiến triển (B)

Nội soi đại trực tràng ghi nhận cách bờ hậu môn 10 cm có u sùi gây hẹp lòng ống soi không qua được (Hình 22A). Sau 1 tháng lặp lại nội soi đại trực tràng, u tiến triển sùi nhiều tăng kích thước gây hẹp lòng, nhiều giả mạc (Hình 22B).

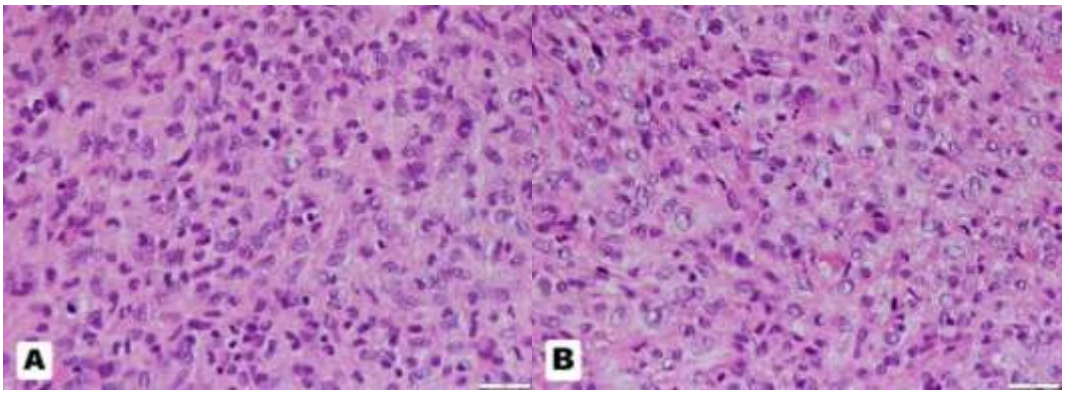


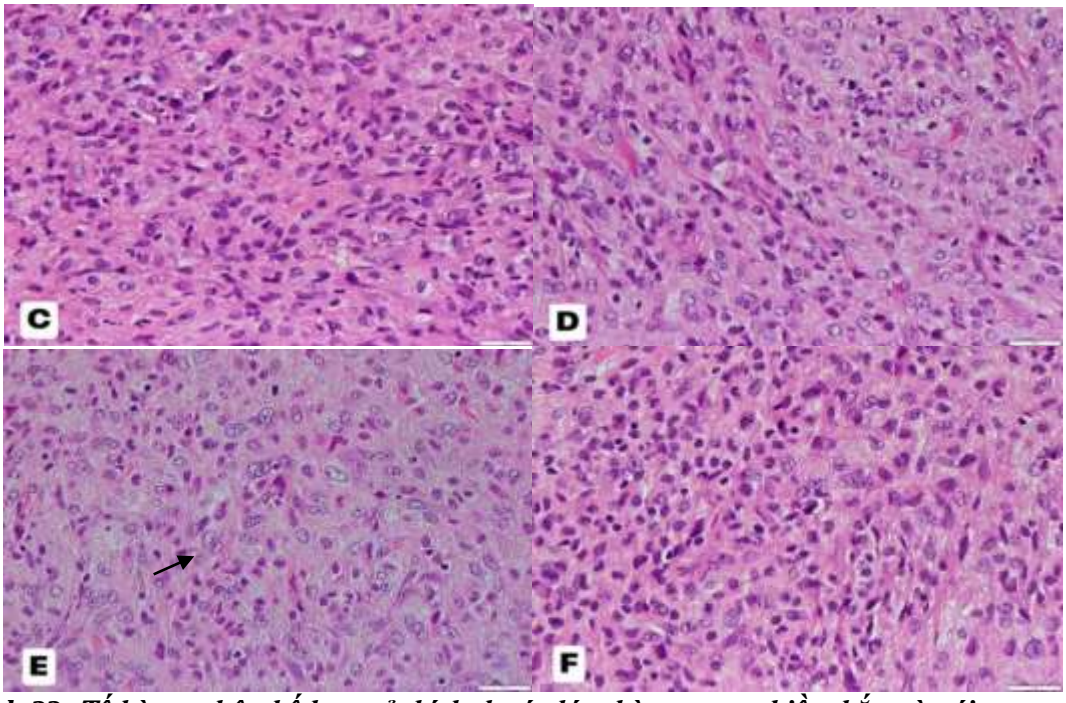
Hình 22: Nội soi đại trực tràng ghi nhận cách bờ hậu môn 10 cm có khối u sùi gây hẹp lòng (A). Nội soi đại trực tràng sau 1 tháng ghi nhận khối u tiến triển (B)

Chẩn đoán lâm sàng ban đầu của bệnh nhân là ung thư trực tràng cao xâm lấn vùng chậu.

Bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật mở bụng thăm dò – sinh thiết khối u trực tràng – hậu môn nhân tạo đại tràng ngang: ghi nhận đại thể vùng đại tràng sigma, trực tràng cao tạo thành khối dính cứng vùng chậu kích thước 150 mm, áp sát mặt sau bàng quang, tạo ổ áp xe, không bóc tách cắt đoạn đại tràng được, tiến hành sinh thiết bướu nhiều mẫu 5-10 mm gửi giải phẫu bệnh ghi nhận mô sượng, trắng nhạt, bên trong có mô bở trắng.

Trên vi thể, mô u có giới hạn không rõ, nhiều tế bào u dạng mô bào tăng sinh lan toả, không điển hình với kích thước lớn, bào tương nhiều, bắt màu ái toan nhạt, ranh giới tế bào không rõ, nhân lớn, tròn hoặc bầu dục, đa hình thái với mức độ dị dạng thay đổi, có tế bào nhân hình thận, có khía hoặc nếp gấp không đều, tỉ lệ nhân/bào tương tăng, màng nhân méo mó, chất nhiễm sắc thô, một hoặc nhiều hạt nhân rõ ái toan, đan xen những tế bào hai nhân. Hiện diện tế bào u đang thực bào. Có nhiều phân bào, trong đó có 6 phân bào bất thường/10 quang trường lớn. Mô đệm thấm nhập nhiều loại tế bào viêm với bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế. Có vùng tế bào hình thoi khu trú (Hình 23). Với các đặc điểm mô bệnh học này, phù hợp với các chẩn đoán: (1) lymphôm tế bào lớn thoái sản, (2) lymphôm tế bào B lớn lan toả, (3) bệnh mô bào Langerhans, (4) sarcôm tế bào tua gai, (5) u mô đệm đường tiêu hoá (GIST), (6) sarcôm mô bào. Cần thực hiện xét nghiệm hoá mô miễn dịch để phân biệt.

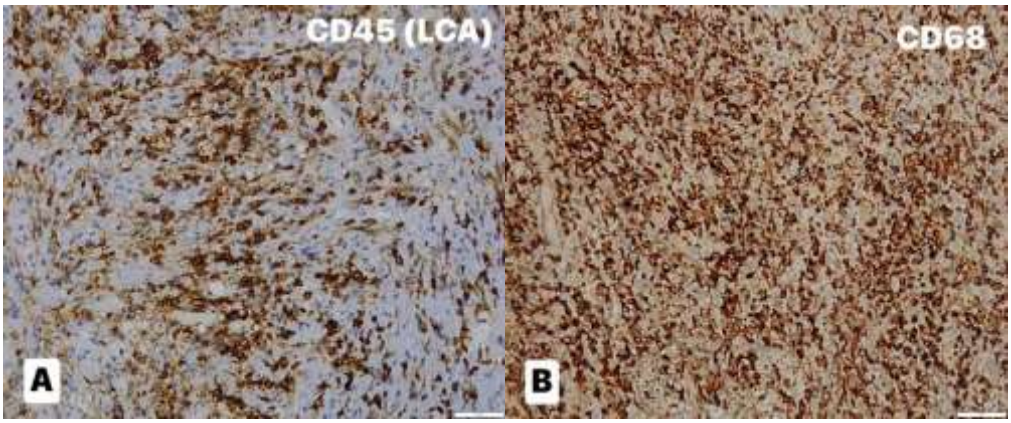


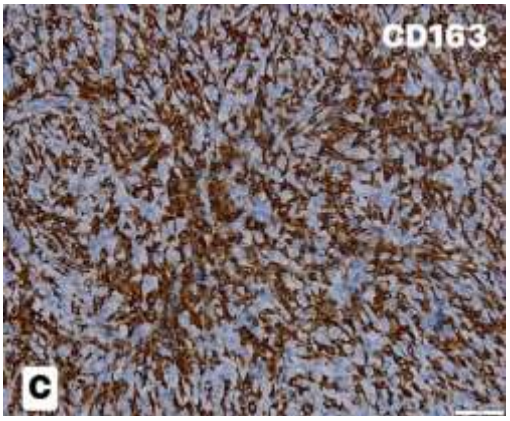


Hình 23: Tế bào u phân bố lan toả, kích thước lớn, bào tương nhiều, bắt màu ái toan nhạt, ranh giới tế bào không rõ, nhân lớn, tròn hoặc bầu dục, đa hình thái nhân có khía hoặc nếp gấp không đều, màng nhân méo mó, một hoặc nhiều hạt nhân rõ ái toan. Hiện diện phân bào bất thường (mũi tên đỏ), tế bào hai nhân (mũi tên xanh), tế bào u đang thực bào (mũi tên đen) (A-F, HE, độ phóng đại 400x)

Kết quả hoá mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính khu trú với CD45 (LCA) (màng bào tương và bào tương), dương tính mạnh và lan toả với CD68 (màng bào tương và bào tương), CD163 (màng bào tương và bào tương) (Hình 24). Trong khi tế bào u âm tính với CD3, CD20, CD1a, CD21, CD23, ALK, CD30, pancytokeratin, S100, SMA, CD34, CD117, DOG1.

Chẩn đoán xác định: Hình ảnh mô bệnh học và hoá mô miễn dịch phù hợp với sarcôm mô bào.





Hình 24: Tế bào u dương tính khu trú với CD45 (LCA) (A, độ phóng đại 200x). Tế bào u dương tính mạnh, lan toả với CD68 (B, độ phóng đại 200x). Tế bào u dương tính mạnh, lan toả với CD163 (C, độ phóng đại 200x).

III. BÀN LUẬN

Sarcôm mô bào là khối u ác tính hiếm gặp có nguồn gốc từ hệ tạo huyết với rất ít trường hợp được báo cáo. Tỷ lệ mắc sarcôm mô bào là 0,17/1000000. Bệnh có thể gặp ở bất kỳ độ tuổi nào, trung bình là 46 tuổi và không có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ mắc ở hai giới. Đường tiêu hoá là cơ quan ngoài hạch phổ biến nhất ở bệnh lý này [2]. Trong y văn thế giới, đã có 8 trường hợp sarcôm mô bào ở ruột già được báo cáo, trong đó 4 trường hợp xảy ra tại trực tràng [1]. Bệnh nhân thường biểu hiện triệu chứng lâm sàng với u đơn độc không gây triệu chứng ở cơ quan khởi phát, có thể có biểu hiện đau bụng, tắc ruột, đi tiêu ra máu đối với u ở đường tiêu hoá kèm các triệu chứng toàn thân không đặc hiệu như sốt, mệt mỏi, sụt cân [5]. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán ở tuổi 43, nhập viện vì đau bụng vùng hạ vị kèm đại tiện lắt nhắt và ra máu kéo dài 2 tháng cùng với triệu chứng sốt, kiểm tra qua CT scan và nội soi phát hiện thấy u đơn độc ở trực tràng phù hợp với y văn.

Về đại thể, sarcôm mô bào thường hiện diện u đơn độc, giới hạn rõ hoặc có bờ thâm nhiễm. Kích thước trung bình là 70 mm (có thể lên đến 120 mm). Mặt cắt u đồng nhất, màu vàng nhạt hoặc trắng, có thể có hoại tử và xuất huyết [2,5,6]. Ở bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận đại thể u qua mẫu sinh thiết có mô sượng, trắng nhạt, bên trong có mô bở trắng. Trên CT scan ghi nhận kích thước u lên đến 150 mm.

Ở khía cạnh mô bệnh học, đặc trưng của sarcôm mô bào là sự phá huỷ cấu trúc mô học bình thường bởi sự tăng sinh lan toả của tế bào u dạng mô bào. Các tế bào tân sinh có kích thước lớn, bào tương nhiều ái toan, nhân hình thận, tròn hoặc bầu dục, có khía hoặc nếp gấp không đều, màng nhân méo mó, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ, xen kẽ các tế bào khổng lồ nhiều nhân. Nhân không điển hình, đa dạng hình thái. Hiện tượng thực bào có thể quan sát thấy. Hình ảnh phân bào phổ biến trong mô u. Có thể hiện diện vùng tế bào hình thoi khu trú, vùng hoại tử. Mô đệm thấm nhập đa dạng loại tế bào viêm bao gồm lymphô bào, tương bào, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan và mô bào lành tính [2,5,8]. Để chẩn đoán sarcôm mô bào, cần thiết phải nhận diện sự biệt hóa mô bào dựa vào sự biểu hiện của tế bào u với ít nhất hai dấu ấn của mô bào bao gồm CD163 (biểu hiện bào tương trong 100%

trường hợp), CD68 (biểu hiện bào tương trong 86% trường hợp), PU.1 (biểu hiện nhân trong 75% trường hợp), lysozyme (33% trường hợp), CD31 (50% trường hợp), CD45 (80% trường hợp) và CD4 (80% trường hợp). Dấu ấn S100 có thể dương tính yếu và khu trú (33% trường hợp). Trong khi, tế bào u âm tính với dấu ấn của tế bào Langerhans (CD1a, CD207), tế bào tua gai vùng nang (CD21, CD23, CD35, CAN.42), tế bào tuỷ (myeloperoxidase, CD13, CD33), tế bào hắc tố (SOX10, HMB45, Melan A), tế bào biểu mô (pancytokeratin, EMA), dấu ấn mạch máu (ERG), tế bào dòng B và T (CD20, CD3, PAX5), dấu ấn của u lymphô tế bào lớn thoái sản (ALK, CD30), dấu ấn của u mô đệm đường tiêu hoá (CD117, DOG1). Ngoài ra, tế bào u thường biểu hiện thay đổi với các dấu ấn mô bào khác như CD11c, CD14, CD15, CD43, MAC387, HLA-DR [2,3,8].

Khi khảo sát vi thể trên mẫu sinh thiết nhỏ, mô u của bệnh nhân chúng tôi không rõ giới hạn, nhiều tế bào u dạng mô bào tăng sinh lan toả, không điển hình với kích thước lớn, bào tương nhiều, bắt màu ái toan nhạt, ranh giới tế bào không rõ, nhân lớn, tròn hoặc bầu dục, đa hình thái với mức độ dị dạng thay đổi, có tế bào nhân hình thận, có khía hoặc nếp gấp không đều, tỉ lệ nhân/bào tương tăng, màng nhân méo mó, chất nhiễm sắc thô, một hoặc nhiều hạt nhân rõ ái toan đan xen những tế bào hai nhân. Hiện diện tế bào u đang thực bào. Có nhiều phân bào, trong đó có 6 phân bào bất thường/10 quang trường lớn. Mô đệm thấm nhập nhiều loại tế bào viêm với bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế. Có vùng tế bào hình thoi khu trú. Không thấy hình ảnh hoại tử u và các tế bào nhiều nhân. Với các đặc điểm mô bệnh học này, phù hợp với các chẩn đoán:

(1) Lymphôm tế bào lớn thoái sản do xâm nhiễm lan toả các tế bào tân sinh lớn, không đều, dị dạng, hạt nhân rõ, hiện diện tế bào nhân hình thận tuy nhiên tế bào u âm tính với ALK, CD30 nên loại trừ.

(2) Lymphôm tế bào B lớn lan toả do kiểu hình phân bố lan toả tế bào lớn không điển hình, hạt nhân rõ tuy nhiên tế bào u âm tính với CD20 nên loại trừ.

(3) Bệnh mô bào Langerhans do tế bào u lớn, nhân có khía, chia thuỳ, màng nhân không đều, bào tương nhiều ái toan tuy nhiên tế bào u âm tính với CD1a, S100 nên loại trừ.

(4) Sarcôm tế bào tua gai do tế bào u tròn hoặc bầu dục, có vùng tế bào hình thoi, mô đệm thấm nhập nhiều loại tế bào viêm, tuy nhiên tế bào u âm tính với CD21, CD23 nên loại trừ.

(5) U mô đệm đường tiêu hoá do tế bào lớn, bào tương nhiều ái toan, có vùng tế bào hình thoi tuy nhiên tế bào u âm tính với CD117, DOG1 nên loại trừ.

(6) Sarcôm mô bào do sự tân sinh lan toả của các tế bào có kích thước lớn, bào tương nhiều, ái toan; tế bào u dị dạng với nhân hình thận, có khía hoặc nếp gấp không đều và hạt nhân rõ. Tế bào u dương tính khu trú với CD45 (LCA), dương tính mạnh và lan toả với CD68, CD163. Trong khi tế bào u âm tính với CD3, CD20, CD1a, CD21, CD23, ALK, CD30, pancytokeratin, S100, SMA, CD34, CD117, DOG1 phù hợp với thực thể sarcôm mô bào theo y văn và nghiên cứu ca lâm sàng được báo cáo trước đó.

Chúng tôi ít nghĩ đến tăng sinh mô bào phản ứng vì thực thể này đặc trưng bởi những mô bào lớn, bào tương nhiều, bắt màu nhạt, hạt nhân nổi bật, thường hiện diện hiện tượng thực bào giả (emperipolesis), tuy nhiên tế bào không dị dạng, phân bào rất ít, không hiện diện phân bào bất thường, mô đệm thấm nhập nhiều tương bào, dương tính mạnh với dấu ấn S100 giúp làm nổi bật hiện tượng thực bào giả.

Những đặc điểm này không phù hợp với ca bệnh của chúng tôi. Hơn nữa, ở bệnh nhân của chúng tôi, bệnh tiến triển nhanh chóng với kích thước u tăng nhanh, thâm nhiễm cấu trúc xung quanh, thể hiện đặc điểm của bệnh lý ác tính.

Sarcôm mô bào chưa có phác đồ điều trị cụ thể. Phẫu thuật lấy rìa diện cắt rộng giúp cải thiện tiên lượng sống còn ở bệnh nhân có u khu trú. Mặc dù kết hợp hoá trị, xạ trị tích cực nhưng nhiều bệnh nhân vẫn tử vong vì bệnh. Tiên lượng sống của bệnh nhân mắc sarcôm mô bào sau thời gian theo dõi trung bình 7 tháng là dưới 50%. Trong đó, mức độ lan rộng của bệnh và kích thước u lớn là yếu tố tiên lượng kém [4,7]. Khối u ở trực tràng của bệnh nhân mà chúng tôi báo cáo có kích thước lớn (150 mm) kèm thâm nhiễm cấu trúc xung quanh không thuận lợi cho việc cắt bỏ u, triệu chứng lâm sàng không cải thiện sau một tháng điều trị chăm sóc giảm nhẹ.

Kết hợp các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch của bệnh nhân mà chúng tôi báo cáo phù hợp chẩn đoán sarcôm mô bào.

IV. KẾT LUẬN

Sarcôm mô bào là một bệnh cảnh ác tính rất hiếm gặp với tiên lượng xấu và đáp ứng kém với điều trị. Lâm sàng không đặc hiệu và thường chẩn đoán nhầm với các loại u tế bào lớn khác. Chẩn đoán bệnh cần được xác định bằng mô bệnh học phối hợp hoá mô miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bodh V, Sharma R, Sharma B, et al**. Case Report Extranodal Histiocytic Sarcoma Rectum: A Case Report. The Indian practitioner. 2020;73(11):39-41.
2. **Chan J, Coupland SE, Takahashi E, Hung YP**. Histiocytic sarcoma. World Health Organization Classification of Tumors: Haematolymphoid Tumours. 5th ed. WHO's IARC. 2024.
3. **Hung YP, Lovitch SB, Qian X**. Histiocytic sarcoma: New insights into FNA cytomorphology and molecular characteristics. Cancer cytopathology. 2017;125(8):604-614.
4. **Medeiros LJ**. Ioachim's lymph node pathology. 5th ed. Wolters Kluwer; pp.1971-1989. 2021.
5. **Medeiros LJ, Miranda RN**. Diagnostic Pathology Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas. 3rd ed. Elsevier;pp.940-949. 2018.
6. **Park IM, Song KS, Kang DY**. Histiocytic Sarcoma of Rectum: A case report. The Korean Journal of Pathology. 2006;40(2):156-159.
7. **Shimono J, Miyoshi H, Arakawa F, et al**. Prognostic factors for histiocytic and dendritic cell neoplasms. Oncotarget. 2017; 8(58):98723-98732.
8. **Takahashi E, Nakamura S**. Histiocytic sarcoma: An updated literature review based on the 2008 WHO classification. J Clin Exp Hematop. 2013;53(1):1-8.

UNG THƯ TUYẾN TẾ BÀO ĐÀI RUỘT THỪA: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ CẬP NHẬT PHÂN LOẠI WHO PHIÊN BẢN 5

Lê Minh Huy[1], Trương Hoàng Mỹ Duyên[1], Dương Huỳnh Trà My[2], Nguyễn Minh Trí[3]

TÓM TẮT

Ung thư tế bào đài (Goblet Cell Carcinoma - GCC) của ruột thừa là một loại u hiếm gặp với các đặc điểm mô học của cả tế bào tuyến và tế bào nội tiết thần kinh. Bệnh thường được chẩn đoán muộn do triệu chứng không điển hình, dẫn đến việc điều trị và tiên lượng khó khăn. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày trường hợp bệnh nhân nam 46 tuổi xuất hiện triệu chứng viêm ruột thừa cấp và được chẩn đoán ung thư tế bào đài sau khi phẫu thuật cắt ruột thừa. Chúng tôi cũng thảo luận về các đặc điểm bệnh học, kết quả mô bệnh học và phân loại dựa trên hướng dẫn của WHO 2019.

Từ khóa: ung thư tuyến tế bào đài

SUMMARY

GOBLET CELL CARCINOMA OF THE APPENDIX: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE WHO CLASSIFICATION 5TH EDITION

Goblet cell carcinoma (GCC) of the appendix is a rare neoplasm with histological features of both adenocarcinomas and neuroendocrine tumors. Due to its aggressive nature and the often non-specific symptoms, it is frequently misdiagnosed as acute appendicitis, leading to delayed treatment and a poorer prognosis. In this case report, we present a 46-year-old male who presented with symptoms of acute appendicitis. After undergoing laparoscopic appendectomy, the final histopathological examination confirmed the diagnosis of goblet cell carcinoma. We discuss the clinical presentation, histological findings, immunohistochemical profile, and treatment recommendations based on the WHO 2019 classification system. Surgical resection remains the primary treatment, with right hemicolectomy recommended in cases of extensive invasion. Adjuvant chemotherapy is also considered in more advanced stages.

Keywords: goblet cell carcinom

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư ruột thừa là một nhóm bệnh lý hiếm gặp, chiếm dưới 1% các trường hợp cắt ruột thừa. Trong đó, ung thư tế bào đài (Goblet Cell Carcinoma - GCC) là một loại u hiếm, chiếm khoảng 14-19% các ca ung thư ruột thừa [1]. GCC có đặc điểm là hỗn hợp các tế bào giống tế bào tuyến và nội tiết thần kinh, và thường có diễn biến ác tính hơn các khối u nội tiết thần kinh thông thường [2]. Phân loại WHO 2019 hiện chia GCC thành ba nhóm chính dựa trên sự hiện diện của các tế bào ác tính và mức độ xâm lấn [3]. Chẩn đoán thường được xác định nhờ các xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch sau phẫu thuật cắt ruột thừa [1].

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh,*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Lê Văn Thịnh,*
[3]*Bệnh viện ĐK Tâm Trí – Hồng Ngự*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
ĐT: 0908190110
Email: leminhhuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

II. TRÌNH BÀY CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 46 tuổi nhập viện vì đau bụng dữ dội ở vùng hố chậu phải. Trước nhập viện 2 ngày bệnh nhân bắt đầu bị đau bụng nhiều quanh rốn, ăn uống kém. Cách nhập viện 2h bị đau nhiều vùng hố chậu phải, tăng dần, điều trị không giảm → đi khám (22/06/2024), nhập viện. Tiền sử bệnh lý bao gồm sỏi thận hai bên, không có tiền sử phẫu thuật trước đó. Khám lâm sàng cho thấy bụng mềm nhưng có ấn đau hố chậu phải, với dấu hiệu McBurney dương tính.

Kết quả xét nghiệm máu cho thấy CRP tăng cao (42,57 mg/L), chỉ điểm viêm rõ ràng. Chụp cắt lớp vi tính (CT) ổ bụng cho thấy ruột thừa có d#12mm, có sỏi phân trong lòng ruột thừa, xâm nhiễm mỡ xung quanh, thành bắt thuốc cản quang. Chẩn đoán hình ảnh phù hợp với viêm ruột thừa cấp. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt ruột thừa nội soi [1,4].



Hình 1: CT-scan ổ bụng cho thấy ruột thừa có d#12mm, có sỏi phân trong lòng ruột thừa, xâm nhiễm mỡ xung quanh

Kết quả mô bệnh học

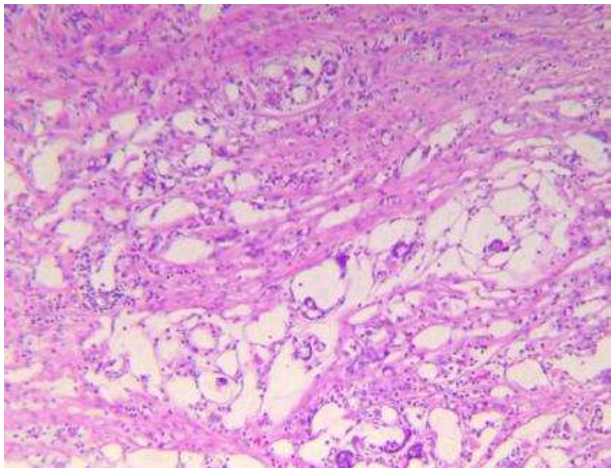
Đại thể: Ruột thừa có kích thước 4 x 0,6 cm, có dấu hiệu vỡ và hoại tử. Không thấy hình ảnh sỏi phân trong lòng ruột thừa. Lòng ruột thừa không thấy tổn thương. Thành ruột thừa có nơi có chất nhầy.

Vi thể (hình 1,2): Mô học cho thấy sự hiện diện của các tế bào u thâm nhiễm dưới dạng tế bào chế nhầy với bào tương chế nhầy, nhân lệch một bên. Tế bào u có nơi hình thành các đám tế bào chế nhầy hay các ống tuyến chế nhầy. U xâm lấn đến thanh mạc ruột thừa, xâm nhập thần kinh, xâm nhập mạch máu. Mô mỡ xung quanh và mạc treo viêm mạn tính. Niêm mạc lòng ruột thừa không có tế bào u.

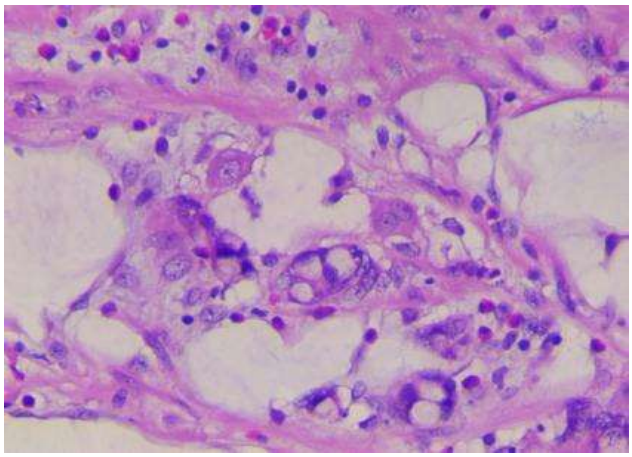
Hóa mô miễn dịch:

- CK20: Dương tính (hình 2d)
- Synaptophysin: Dương tính (hình 2f)
- Chromogranin: Dương tính (hình 2e)
- Alcian blue: Dương tính với chất nhầy trong tế bào u và chất nhầy ngoại bào. (hình 2c)

Kết quả này phù hợp với chẩn đoán ung thư tế bào đài của ruột thừa, độ 2, xâm lấn đến thanh mạc với LVI (+), PNI (+).

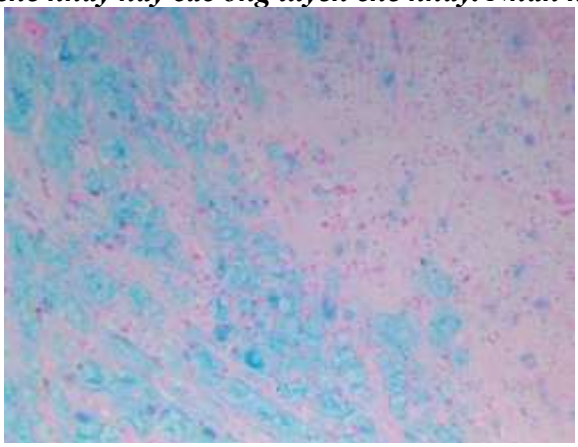


Hình 2a: HE x100

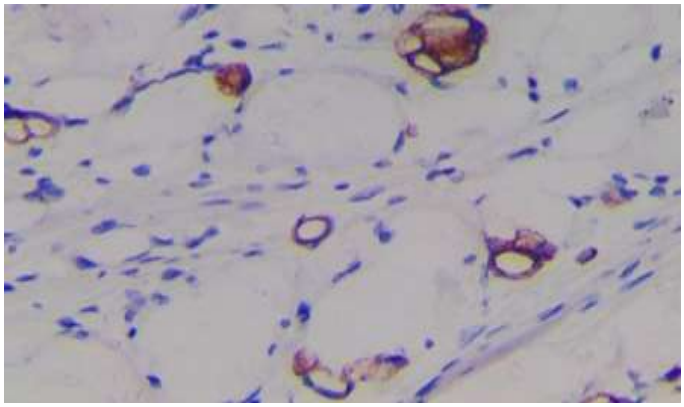


Hình 2b: HE x400

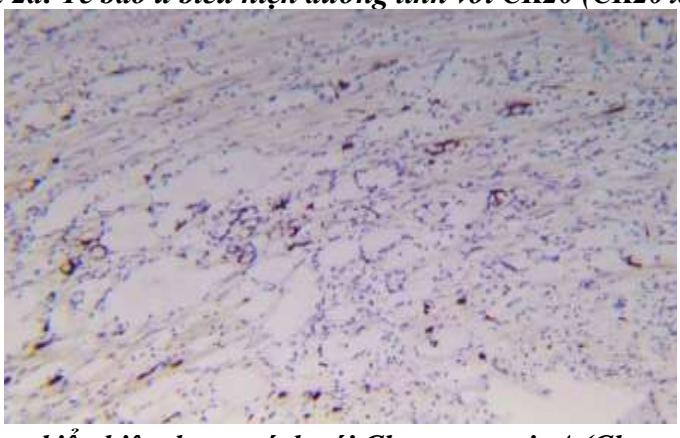
Hình 2 a,b: Các tế bào u thâm nhiễm dưới dạng tế bào chế nhầy với bào tương chế nhầy, nhân lệch một bên, xếp dạng đám nhỏ hay ống tuyến nhỏ. Tế bào u có nơi hình thành các đám tế bào chế nhầy hay các ống tuyến chế nhầy. Nhân không điển hình



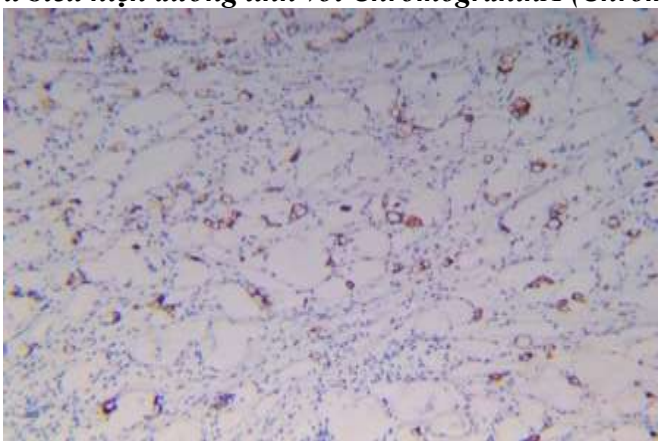
Hình 2c: Chất nhầy trong tế bào u và chất nhầy ngoại bào bắt màu xanh trên tiêu bản nhuộm AB (AB x100)



Hình 2d: Tế bào u biểu hiện dương tính với CK20 (CK20 x400)



Hình 2e: Tế bào u biểu hiện dương tính với ChromograninA (ChromograninA x100)



Hình 2f: Tế bào u biểu hiện dương tính với Synaptophysin (Synaptophysin x100)

III. BÀN LUẬN

Ung thư tế bào đài của ruột thừa là một loại u hiếm và ác tính, thường bị chẩn đoán nhầm với viêm ruột thừa do biểu hiện lâm sàng tương tự [3]. Theo phân loại của WHO 2019, GCC có thể được phân loại thành ba mức độ khác nhau tùy thuộc vào sự hiện diện và tỷ lệ của các thành phần tế bào ác tính [1]. Hóa mô miễn dịch là phương pháp cần thiết để xác nhận chẩn đoán, với các dấu ấn CK20 và Synaptophysin đóng vai trò quan trọng [4].

Định nghĩa: Theo WHO 2019 [1], carcinôm tuyến tế bào đài ruột thừa (appendiceal goblet cell adenocarcinoma) là một u hỗn hợp gồm các tế bào chế nhầy giống tế bào đài, cùng với số lượng thay đổi các tế bào nội tiết và tế bào giống Paneth, thường sắp xếp dạng ống giống như ống tuyến ruột.

Vị trí: thường ở đầu xa ruột thừa.

Triệu chứng lâm sàng: u thường biểu hiện bằng các triệu chứng của viêm ruột thừa hoặc đau bụng không đặc hiệu, nhưng cũng có thể được phát hiện tình cờ trong mẫu ruột thừa được cắt bỏ vì các chỉ định khác. U cũng có thể biểu hiện dưới dạng một khối u bụng, đặc biệt ở phụ nữ có bệnh di căn đến buồng trứng [2,3,4,5].

Dịch tễ: tỉ lệ nam nữ bằng nhau, mặc dù trong một số nghiên cứu cho thấy nữ nhiều hơn nam. Độ tuổi mắc bệnh là người trưởng thành 30-85 tuổi, độ tuổi trung bình là 50-60. Nguyên nhân không rõ.

Đại thể: ruột thừa có thể nhìn bình thường hoặc dày lên, và khối u dễ bị bỏ sót khi quan sát bằng mắt thường. Khối u lớn, độ cao có thể gây thâm nhiễm và cứng.

Vi thể:

Tiêu chuẩn chẩn đoán: để được phân loại là carcinôm tuyến tế bào đài, khối u phải có ít nhất một thành phần carcinôm tuyến tế bào đài độ thấp kinh điển. U thường di lan theo chu vi thành ruột thừa mà không gây phản ứng mô đệm. Thành phần u độ thấp kinh điển có dạng các ống tuyến chứa tế bào chế nhầy giống tế bào đài và số lượng thay đổi các tế bào nội tiết, tế bào giống Paneth với bào tương ái toan dạng hạt. Một số đám tế bào u không tạo lòng ống và xuất hiện dưới dạng các đám nhỏ tế bào giống tế bào đài gắn kết nhau. Có thể rối loạn cấu trúc nhẹ hoặc hợp nhất các ống tuyến. Nhân có mức độ không điển hình nhẹ và ít phân bào. Chất nhầy ngoại bào thường có và đôi khi rất nhiều.

Đặc điểm mô học độ cao gồm: tế bào u thâm nhiễm dưới dạng tế bào chế nhầy hoặc không chế nhầy đơn lẻ, các ống tuyến thông nối nhau phức tạp, khối dạng sàng, mảng tế bào u, và các đám tụ tập lớn tế bào giống tế bào đài hoặc giống tế bào nhẫn. Trong một số trường hợp có thể thấy thành phần carcinôm tuyến quy ước, với các ống tuyến méo mó được lót bởi tế bào trụ có nhân ác tính rõ. Có thể gặp: phản ứng mô đệm, đặc điểm tế bào độ cao, nhiều phân bào kèm theo phân bào không điển hình, và hoại tử.

Xâm nhập quanh thần kinh thường gặp, ở tất cả các mức độ và không có ý nghĩa về mặt tiên lượng. Ở các u độ cao thường gặp xâm nhập mạch máu, mạch lymphô hơn u độ thấp.

Nhuộm hóa mô miễn dịch: tế bào nội tiết biểu hiện với chromogranin và synaptophysin, nhưng phép nhuộm này không bắt buộc để chẩn đoán.

Bảng 1: Hệ thống phân độ mô học ba mức độ mô học cho carcinôm tuyến tế bào đài, dựa trên tỉ lệ kiểu hình độ thấp và độ cao trong mô u

Độ mô học (Grade)	Tăng trưởng dạng ống tuyến hoặc đám (kiểu hình độ thấp)	Mất sự tăng trưởng dạng ống tuyến hoặc đám (bất kì sự kết hợp nào của các kiểu hình độ cao)
1	> 75%	< 25%
2	50 – 75%	25 – 50%
3	< 50%	> 50%

Carcinôm tuyến tế bào nhẫn: gồm các tế bào nhẫn với đặc điểm độ cao, mất cấu trúc và kém kết dính, phát triển lan rộng (> 50%). Carcinôm tuyến loại tế bào nhẫn khác với carcinôm tuyến tế bào đài độ cao ở chỗ không có thành phần carcinôm tuyến tế bào đài độ thấp. Thuật ngữ "carcinôm hỗn hợp tuyến-thần kinh nội tiết" hàm ý các thành phần carcinôm tuyến và thần kinh nội tiết dộ cao riêng biệt, mỗi thành phần chiếm ≥ 30% khối u. Và tốt nhất nên tránh dùng thuật ngữ này trong bối cảnh carcinôm tuyến tế bào đài. Carcinôm tuyến di căn đến ruột thừa có thể nhìn giống với carcinôm tuyến tế bào đài.

Tiêu chuẩn chẩn đoán cần thiết [1]:

Carcinôm tuyến tế bào đài độ thấp: tế bào chế nhầy giống tế bào đài tạo dạng ống tuyến; tế bào nội tiết và tế bào giống Paneth với bào tương ái toan dạng hạt, nhân không điển hình nhẹ và ít phân bào (cũng có thể thấy sự hợp nhất ống tuyến và các nhóm nhỏ tế bào giống tế bào đài gắn kết nhau); chất nhầy ngoại bào (có thể nhiều); tế bào u lan rộng u theo chu vi của thành ruột thừa, không có phản ứng mô đệm.

Carcinôm tuyến tế bào đài độ cao: tế bào u thâm nhiễm dưới dạng các tế bào đơn lẻ, chế nhầy hoặc không chế nhầy, các ống tuyến thông nối phức tạp, tạo khối dạng sàng, các mảng hoặc các đám tụ tập lớn của tế bào giống tế bào đài hoặc giống tế bào nhẫn, với các đặc điểm tế bào độ cao, nhiều phân bào kèm theo phân bào không điển hình, và hoại tử (một số trường hợp thấy thành phần carcinôm tuyến quy ước); phản ứng mô đệm sợi xơ.

Phân giai đoạn (staging): giống với các carcinôm tuyến ở ruột thừa.

Về mặt điều trị:

Phẫu thuật là phương pháp chính, trong đó cắt đoạn đại tràng phải được khuyến cáo trong trường hợp khối u xâm lấn [2]. Các bệnh nhân có GCC giai đoạn T3 trở lên, có xâm lấn hạch hoặc rìa phẫu thuật dương tính, được khuyến cáo phẫu thuật mở rộng kèm hóa trị bổ trợ với phác đồ 5-FU [3,6,7].

Vai trò của hóa trị

Vai trò của hóa trị trong điều trị GCA phụ thuộc vào giai đoạn và mức độ lan rộng của bệnh. Đối với bệnh nhân ở giai đoạn sớm, đặc biệt là những người có di căn hạch (giai đoạn III), hóa trị bổ trợ có thể giúp giảm nguy cơ tái phát và cải thiện thời gian sống. Tuy nhiên, lợi ích của hóa trị bổ trợ chưa được khẳng định chắc chắn qua các nghiên cứu lớn, và do đó, vẫn cần thêm bằng chứng để xác định hiệu quả cụ thể. Đối với bệnh nhân có GCA tiến triển hoặc tái phát với thành phần ung thư tuyến chiếm ưu thế, các phác đồ hóa trị như FOLFOX hoặc CAPOX thường được áp dụng và đã cho thấy khả năng kiểm soát triệu chứng và kéo dài thời gian sống, đặc biệt khi khối u có phản ứng tốt với hóa trị.

Theo dõi sau điều trị

Theo dõi chặt chẽ sau điều trị là yếu tố quan trọng để phát hiện sớm tái phát và di căn xa. GCA là loại u có tính xâm lấn cao hơn NET, do đó, việc theo dõi sau phẫu thuật thường được thực hiện tương tự như ung thư đại trực tràng. Chiến lược theo dõi có thể bao gồm các xét nghiệm dấu ấn ung thư (CEA, CA 19-9, CA-125) và hình ảnh định kỳ để phát hiện sớm tái phát. Đối với thành phần ung thư tuyến, thời gian theo dõi khuyến cáo là 5 năm, trong khi thành phần NET có thể cần theo dõi lên đến 10 năm do nguy cơ tái phát kéo dài.

Tiên lượng: tiên lượng phụ thuộc vào giai đoạn và độ mô học u (tumor grade). Hầu hết bệnh nhân với carcinôm tuyến tế bào đài độ thấp có bệnh ở giai đoạn I hoặc II, mặc dù có tới 1/3 bệnh nhân có di căn trong một nghiên cứu. Ngược lại, 50-70% carcinôm tuyến tế bào

đài độ cao có bệnh ở giai đoạn IV. Các vị trí di căn thường gặp nhất là phúc mạc, mạc nối, thành bụng và buồng trứng. Carcinôm tế bào đài độ thấp có thời gian sống còn nói chung là 84-204 tháng. U độ vừa có thời gian sống còn nói chung là 60-86 tháng. U độ cao và di căn thường tiến triển nhanh, thời gian sống còn nói chung là 29-45 tháng. Trong một nghiên cứu, phẫu thuật cắt giảm tế bào u (cytoreductive surgery) và hóa trị trong phúc mạc với nhiệt độ cao (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) không cải thiện được thời gian sống còn cho bệnh nhân mắc carcinôm tuyến tế bào đài độ cao.

Tóm lại, tiên lượng của GCA phụ thuộc vào sự kết hợp của nhiều yếu tố, bao gồm mức độ tiến triển của bệnh và sự đáp ứng với các liệu pháp bổ trợ. Phẫu thuật triệt để và hóa trị bổ trợ (khi phù hợp) là những yếu tố quan trọng để kiểm soát bệnh. Việc giám sát sau điều trị cần được thực hiện chặt chẽ để tối ưu hóa kết quả điều trị và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân [5,7].

IV. KẾT LUẬN

Ung thư tế bào đài của ruột thừa là một bệnh lý hiếm gặp nhưng cần được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân có triệu chứng viêm ruột thừa. Chẩn đoán và điều trị sớm có thể cải thiện kết quả cho bệnh nhân. Việc áp dụng phân loại WHO 2019 giúp định hình chiến lược điều trị và theo dõi phù hợp, đặc biệt đối với những trường hợp có tiên lượng xấu hơn do xâm lấn sâu hoặc di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bosman FTCF, Hruban RH, et al**. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 2019.
2. **Gilmore G, Jensen K, Saligram S, Sachdev TP, Arekapudi SR**. Goblet Cell Carcinoid of the Appendix – Diagnostic Challenges and Treatment Updates: A Case Report and Review of the Literature. J Med Case Rep. 2018; 12:275. doi: 10.1186/ s13256-018-1789-6.
3. **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.
4. **Kabani S, Saedi A, Lehr A, O'Brien L**. Goblet Cell Carcinoma of the Appendix: A Case Report on Goblet Cell Carcinoid. HCA Healthc J Med. 2020;1(6):489-493. doi: 10.36518/2689-0216.1021.
5. **Palmer K, Weerasuriya S, Chandrakumaran K, Rous B, White BE, Paisey S, Srirajaskanthan R, Ramage JK**. Goblet Cell Adenocarcinoma of the Appendix: A Systematic Review and Incidence and Survival of 1,225 Cases From an English Cancer Registry. Front Oncol. 2022;12:915028.
6. **Umetsu SE, Kakar S**. Staging of Appendiceal Mucinous Neoplasms: Challenges and Recent Updates. Human Pathology. 2023;132:65-76. doi: 10.1016/ j.humpath.2022.07.004.
7. **Veerapong J, Hosseini M**. Goblet cell adenocarcinoma. Semin Diagn Pathol. 2024;41(5):230-234. doi:10.1053/j.semdp. 2024.08.003.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN DẠNG SARCÔM: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Nguyễn Thị Thuý Nga[1], Nguyễn Thị Khuyên[2], Trịnh Quang Diện[2], Tạ Văn Tờ[2]

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm (Sarcomatoid Hepatocellular Carcinoma – SHCC) là một loại u gan nguyên phát ác tính hiếm gặp. Bên cạnh vùng biệt hoá biểu mô dạng tế bào gan rõ trên mô bệnh học, SHCC còn có vùng biệt hoá dạng sarcôm với các tế bào u hình thoi. SHCC thường tiến triển nhanh, dễ tái phát và di căn xa. Cho đến nay cơ chế gây biến đổi dạng sarcôm của ung thư biểu mô tế bào gan vẫn chưa được sáng tỏ. Báo cáo này trình bày một trường hợp bệnh nhân nữ, 54 tuổi, tiền sử viêm gan B, vào viện vì đau hạ sườn phải. Chẩn đoán hình ảnh cho thấy gan trái có khối tổn thương lớn hơn 9cm hướng tới ung thư biểu mô tế bào gan, sau đó bệnh nhân được điều trị phẫu thuật cắt gan trái. Kết quả mô bệnh học và hoá mô miễn dịch phù hợp với ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm.

Từ khoá: ung thư biểu mô tế bào gan, u gan ác tính, dạng sarcôm

SUMMARY

SARCOMATOID HEPATOCELLULAR CARCINOMA: A RARE CASE REPORT

Sarcomatoid Hepatocellular Carcinoma – SHCC is a rare primary malignant liver tumor. Besides the area showing hepatocellular differentiation, SHCC also has areas with sarcomatoid morphology, predominantly spindle cells. SHCC often progresses rapidly, recurs and metastases distantly. The pathogenesis of sarcomatoid transformation of hepatocellular carcinoma has not yet been proven. The report presents a case of a 54-year-old female patient with a history of hepatitis B and right upper quadrant abdominal pain. Imaging showed that the left liver had a mass larger than 9cm, which was likely hepatocellular carcinoma. The patient was then treated with left hepatectomy. The histopathological and immunohistochemical results were consistent with sarcomatoid hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma, malignant liver tumor, sarcomatoid

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma – HCC) là nguyên nhân gây tử vong liên quan đến ung thư phổ biến thứ 4 trên toàn thế giới và phần lớn các trường hợp xảy ra ở châu Á (72%) [5]. Ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm (Sarcomatoid Hepatocellular Carcinoma – SHCC), cũng được biết với tên gọi HCC tế bào hình thoi, là một típ hiếm gặp, chiếm khoảng 1,8-3,9% trường hợp HCC [1]. SHCC là khối u gan ác tính nguyên phát với các vùng biệt hoá HCC thông thường và các vùng có hình thái dạng sarcôm, chủ yếu là tế bào hình thoi. Ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm khi được chẩn đoán thường có kích thước khối u lớn hơn, độ mô học cao hơn so với HCC thông

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thuý Nga
ĐT: 0342793407
Email: ngamit1111@gmail.com
Ngày nhận bài: 28/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 30/09 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

thường. Tiên lượng của SHCC cũng kém hơn so với HCC không phải dạng sarcôm do u thường tái phát và di căn xa. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ, 54 tuổi, có tiền sử viêm gan B, vào viện vì đau bụng hạ sườn phải và có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 54 tuổi, tiền sử viêm gan B phát hiện cách 10 năm không điều trị, vào viện tháng 8 năm 2023 vì đau bụng hạ sườn phải, đau nhiều đi lại khó khăn, mệt mỏi, không gầy sút, bệnh diễn biến khoảng 10 ngày. Khám lâm sàng, ấn đau hạ sườn phải, gan lách không to, không vàng da vàng mắt.

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

+ Sinh hoá máu: AST 26.8 (<40) U/L, ALT 22,3 (<40) U/L, billirubin toàn phần 7.4 (<20) µmol/L, ure 3,5 (2,5 – 8,21) mmol/L, creatinin 61 (44 – 106) µmol/L.

+ Xét nghiệm huyết học: số lượng hồng cầu 4 (3,9-5,2) T/L, huyết sắc tố 121 (120 – 145) g/L, hematocrit 0,367 (0,37 – 0,42) L/L, số lượng bạch cầu 6,9 (4 – 10) G/L, số lượng tiểu cầu 217 (150 – 450) G/L.

+ Xét nghiệm miễn dịch: AFP >3000 (<20) ng/mL, HbsAg dương tính, HCV âm tính.

+ Chụp cắt lớp vi tính (computed tomography – CT) ổ bụng: nhu mô gan trái có khối tổn thương kích thước 76 x 95mm, bờ không đều, đẩy lồi bao gan, hoại tử bên trong kèm thành phần tăng tỷ trọng tự nhiên trước tiêm dạng chảy máu, sau tiêm ngấm thuốc ít, không đồng nhất.

+ Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.

Chẩn đoán trước mổ của bệnh nhân là ung thư biểu mô tế bào gan, được phẫu thuật cắt gan trái.



Hình 1: Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng. Nhu mô gan trái có khối kích thước 76x95 mm, bờ không đều, hoại tử (mũi tên đỏ) kèm chảy máu (mũi tên vàng) trong khối u, sau tiêm thuốc cản quang, khối ngấm thuốc ít, không đồng nhất

A: mặt cắt đứng dọc, B: thì không tiêm, C: thì động mạch, D: thì tĩnh mạch, E: thì muộn

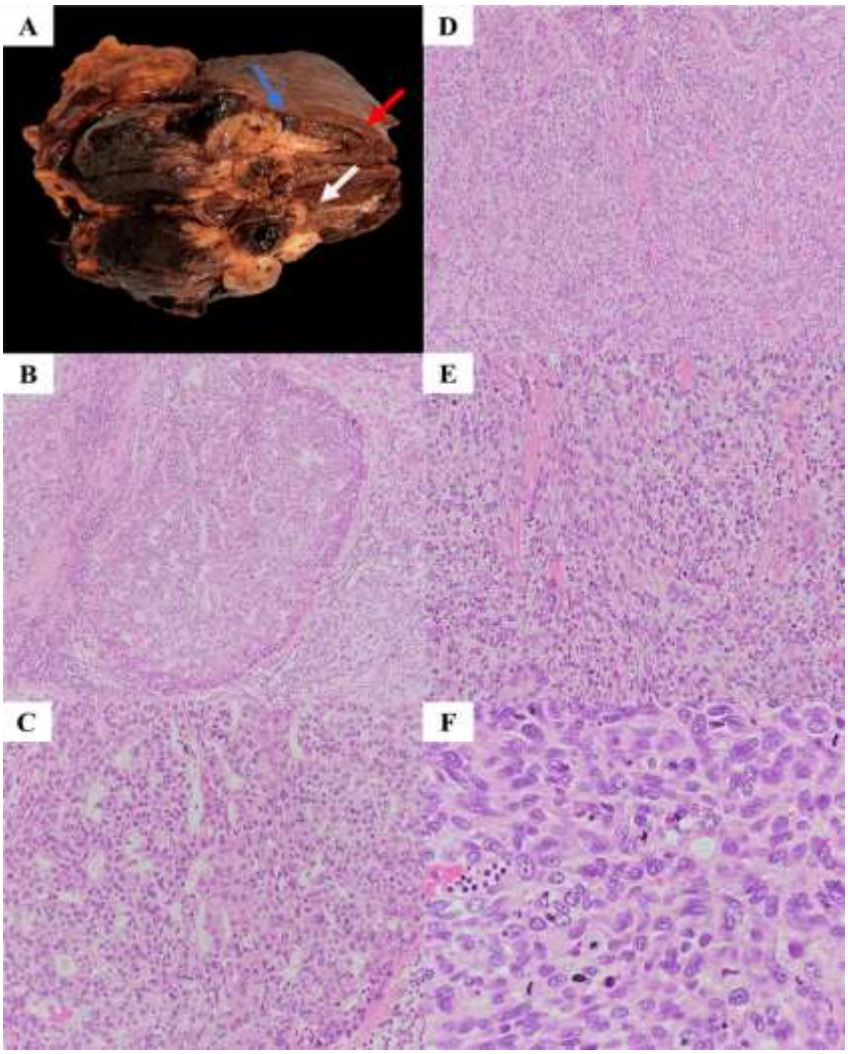
Kết quả mô bệnh học:

+ Đại thể: Khối u kích thước 7 x 6 x 5 cm, ranh giới u không rõ, diện cắt qua u hồng vàng, bóng, có vùng trắng xám, mềm. Mô u chảy

máu, hoại tử ~5%.

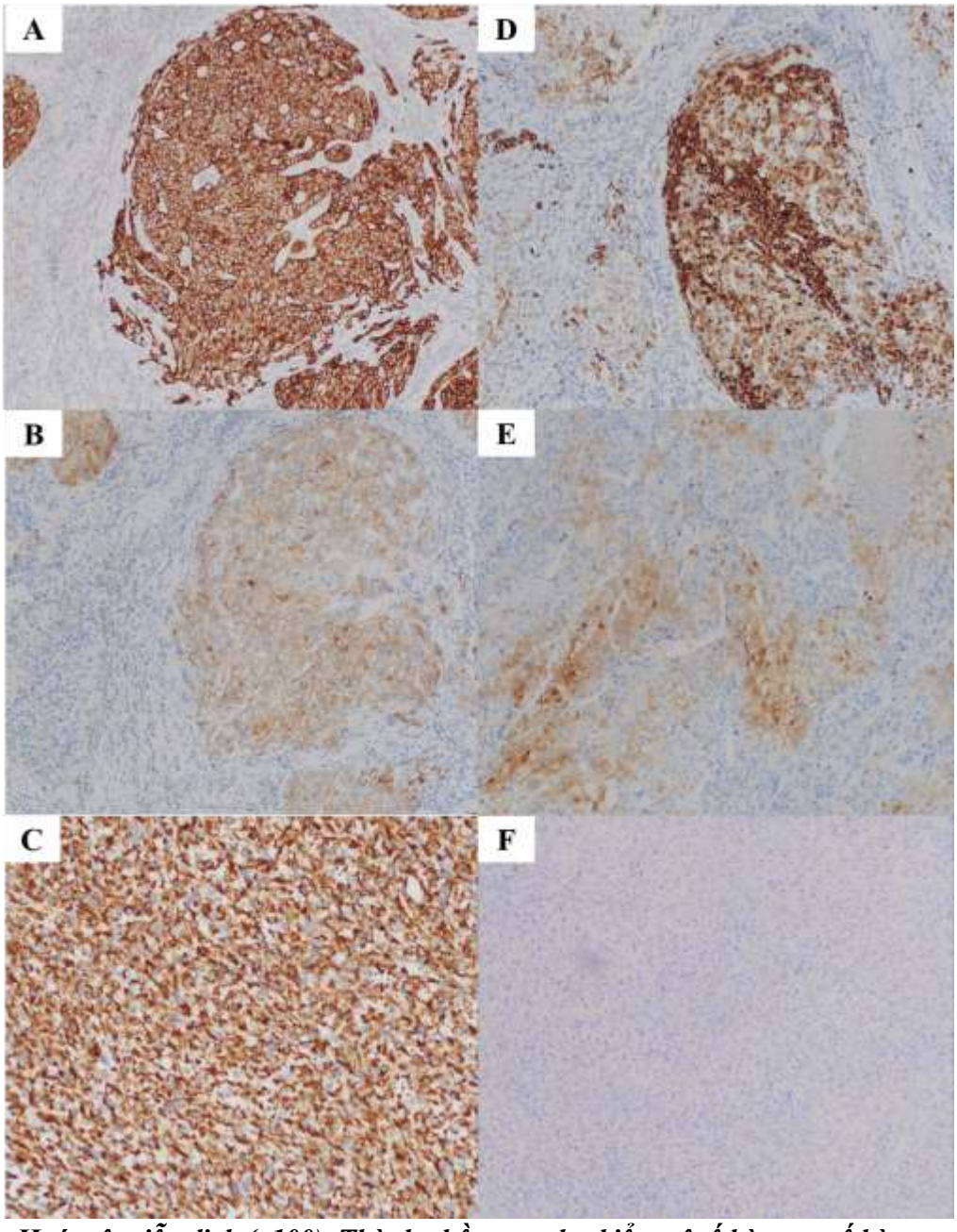
+ Vi thể: Trên tiêu bản thấy mô gan và mô u. Mô u gồm các tế bào u hình đa diện, nhân to nhỏ không đều, hạt nhân rõ, sắp xếp thành cấu trúc bè, đảo hoặc giả tuyến; một số vùng xen lẫn các tế bào u dạng hình thoi, nhân lớn bầu dục, tăng sắc, sắp xếp lộn xộn. Mô u hoại tử, chảy máu 5%, nhiều nhân chia (Hình 2B-F).

+ Hoá mô miễn dịch: Thành phần ung thư biểu mô tế bào gan dương tính với CKAE1/AE3, Heppar-1, Glypican-3, Arginase-1 thành phần tế bào hình thoi dương tính với Vimentin, âm tính với CKAE1/AE3 (Hình 3).



Hình 2: Giải phẫu bệnh (Hematoxylin-Eosin). Đại thể: khối u ranh giới không rõ, mật độ không thuần nhất với vùng màu nâu xám mềm (mũi tên trắng), vùng vàng hồng bóng (mũi tên đỏ), vùng chảy máu (mũi tên xanh dương)

(A). Vi thể: mô u gồm 2 thành phần: tế bào hình đa diện, nhân lớn, hạt nhân rõ, sắp xếp cấu trúc bè, đảo, giả tuyến (B, C); tế bào hình thoi, nhân lớn bầu dục, tăng sắc, sắp xếp lộn xộn (D, E), nhiều nhân chia (F). (B, Dx100; C, Ex200; Fx400)



Hình 3: Hoá mô miễn dịch (x100). Thành phần ung thư biểu mô tế bào gan tế bào gan dương tính với CK AE1/AE3, Heppar-1, Glypican-3, Arginase-1. Thành phần tế bào hình thoi dương tính với Vimentin, âm tính với CK AE1/AE3

A: CK AE1/AE3, B: Glypican-3, C: Vimentin, D: Heppar-1 , E: Arginase-1, F: CK AE1/AE3

Kết luận chẩn đoán mô bệnh học sau mổ: Ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm.

III. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm là một típ hiếm gặp bao gồm các tế bào u biểu mô và trung mô hình thoi. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) năm 2010, SHCC là một típ đặc biệt, được chẩn đoán khi

thành phần tế bào hình thoi ác tính chiếm ưu thế, đôi khi khó phân biệt với sarcôm. SHCC thường gặp chủ yếu ở bệnh nhân nam giới, độ tuổi trung bình từ khoảng 54 đến 77 tuổi [1].

Yếu tố nguy cơ của SHCC bao gồm xơ gan, viêm gan B, viêm gan C, tương tự như HCC không phải dạng sarcôm. Một số nghiên cứu đã chỉ ra mối liên hệ chặt chẽ giữa sự xuất hiện tế bào dạng sarcôm trong HCC và các liệu pháp chống ung thư như hoá chất và xạ trị [3]. Sự xuất hiện biến đổi dạng sarcôm được gây ra do các liệu pháp chống ung thư đẩy nhanh sự tăng sinh của các tế bào dạng sarcôme tồn tại sẵn trong khối u ban đầu. Đối chiếu với ca bệnh này, bệnh nhân chưa từng được điều trị trước đây, được chẩn đoán u gan lần đầu tiên. Thực tế, các báo cáo y văn đã có SHCC xảy ra ở những trường hợp chưa nhận được bất kỳ liệu pháp can thiệp nào trước đó, như ca bệnh này [6]. Ngoài ra, có thể có các kiểu di truyền khác biệt của SHCC so với HCC. Một nghiên cứu của Zhang C đã chứng minh SHCC có tỷ lệ cao sắp xếp lại và xoá các đồng hợp tử trong gen CDKN2A, một gen ức chế khối u [8].

Về lâm sàng, giống như các bệnh lý ác tính khác, SHCC thường có biểu hiện không điển hình như đau bụng, sụt cân, mệt mỏi hoặc được phát hiện tình cờ khi khám sức khoẻ định kỳ… Tuy nhiên, SHCC thường được phát hiện ở giai đoạn tiến triển, kích thước khối u thường lớn, thường có di căn xa hơn so với HCC thông thường [8].

Mối liên quan giữa nồng độ AFP trong máu với SHCC còn nhiều mâu thuẫn giữa các nghiên cứu. Một nghiên cứu ở Trung Quốc chỉ ra rằng nồng độ AFP máu không có khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm [8]. Ca bệnh này có nồng độ AFP máu khá cao (>3000 ng/ml), tuy nhiên khó có thể nhận định được mối liên quan giữa AFP máu và sự chuyển dạng sarcôm một cách chính xác.

Về chẩn đoán hình ảnh, khác với HCC thông thường có đặc điểm ngấm thuốc nhanh thì động mạch, thải thuốc nhanh thì tĩnh mạch, SHCC lại có đặc điểm ngấm thuốc và thải thuốc chậm ở cả 2 thì trên CT ổ bụng tiêm thuốc. Đây có thể coi là hình ảnh khá đặc trưng của SHCC trên CT ổ bụng. Đặc điểm của SHCC trên CT ổ bụng thường có hoại tử hoặc chảy máu trung tâm, ngấm thuốc không đồng nhất, bờ không đều. Nguyên nhân có thể do thành phần dạng sarcôm thường kém biệt hoá, phát triển nhanh, mạch máu tân tạo không cung cấp đủ oxy và máu dẫn đến các tế bào u hoại tử.

Với đặc điểm mô bệnh học, về đại thể, khối u thường có ranh giới không rõ, khối chia thuỳ, có thể có vùng hoại tử ở trung tâm và mặt cắt qua u không đồng nhất, có màu vàng hồng. Về vi thể, mô u gồm 2 thành phần biểu mô và dạng sarcôm. Thành phần dạng sarcôm chủ yếu là tế bào hình thoi ác tính với nhân lớn, tăng sắc, hạt nhân rõ, nhiều nhân chia. Tuy nhiên thành phần tế bào hình thoi ác tính này không có bằng chứng biệt hoá trung mô đặc hiệu như sarcôm cơ trơn, sarcôm cơ vân… Vì vậy SHCC cần chẩn đoán phân biệt với các sarcôm nguyên phát ở gan hoặc di căn đến gan, dựa trên hình ảnh mô bệnh học và hoá mô miễn dịch, ví dụ thành phần tế bào hình thoi sẽ âm tính với các dấu ấn như desmin, myoglobin, SMA, S100… Tuy nhiên, thành phần mô u tế bào gan điển hình thường tồn tại giúp đưa ra chẩn đoán xác định SHCC. Các thành phần dạng sarcôm có thể gồm nhiều loại như dạng vân (rhabdoid), sụn, xương,… Về hoá mô miễn dịch, thành phần tế bào dạng sarcôm dương tính với Vimentin, CK và âm tính với các dấu hiệu tế bào gan như Heppar-1, Arginase-1, ngược lại thành phần HCC thông thường âm tính với Vimentin. Ngoài ra dấu ấn AFP cũng có thể dương tính với thành phần dạng sarcôm khoảng 60% trường hợp, tương tự Vimentin và CK [4].

Trường hợp chúng tôi báo cáo có đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học phù hợp với các tiêu chuẩn của SHCC. Ở bệnh nhân này không có vùng biệt hoá sarcôm đơn thuần, do đó loại trừ

được sarcôm nguyên phát ở gan hoặc di căn tới.

Về điều trị, phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u là phương pháp điều trị hiệu quả nhất của SHCC. Ngoài ra, có nhiều phương pháp điều trị khác như hoá chất, xạ trị, điều trị miễn dịch, ghép gan… có thể phối hợp với nhau. Tuy nhiên, SHCC hiếm gặp nên hiện tại chưa có sự đồng thuận về việc quản lý điều trị SHCC. Trong một phân tích đa biến, hoá trị đã được chứng minh là có liên quan đến cải thiện khả năng sống thêm chung [7]. So với HCC thông thường, SHCC thường tái phát tại chỗ, di căn hạch, di căn xa sau phẫu thuật do sự phát triển nhanh và độ biệt hoá kém của khối u [2]. Tiên lượng của SHCC tương đối xấu, tỷ lệ sống thêm 3 năm sau phẫu thuật khoảng 18,2% [2].

IV. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào gan dạng sarcôm là một loại HCC hiếm gặp, tiến triển nhanh và có tỷ lệ tái phát cao. SHCC có một số đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch giúp chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt với HCC thông thường. Tuy nhiên, cơ chế bệnh sinh của SHCC vẫn chưa rõ ràng, phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ khối u, vai trò hoá trị và xạ trị vẫn còn đang được nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Giannis D, Morsy S, Geropoulos G, Esagian SM, Sioutas GS, Moris D**. The Epidemiology, Staging and Outcomes of Sarcomatoid Hepatocellular Carcinoma: A SEER Population Analysis. In Vivo. 2021;35(1):393-399.
2. **Hwang S, Lee SG, Lee YJ, et al**. Prognostic impact of sarcomatous change of hepatocellular carcinoma in patients undergoing liver resection and liver transplantation. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2008;12(4):718-724.
3. **Koda M, Maeda Y, Matsunaga Y, Mimura K ichi, Murawaki Y, Horie Y**. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising after radiofrequency ablation for well-differentiated hepatocellular carcinoma. Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol. 2003;27(2):163-167.
4. **Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Takenaka K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M**. Spindle cell hepatocellular carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 15 cases. Cancer. 1996;77(1):51-57.
5. **Singal AG, Lampertico P, Nahon P**. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. J Hepatol. 2020;72(2):250-261.
6. **Yokomizo J, Cho A, Yamamoto H, et al**. Sarcomatous hepatocellular carcinoma without previous anticancer therapy. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(3):324-327.
7. **Zakka K, Jiang R, Alese OB, et al**. Clinical outcomes of rare hepatocellular carcinoma variants compared to pure hepatocellular carcinoma. J Hepatocell Carcinoma. 2019;6:119-129.
8. **Zhang C, Feng S, Tu Z, et al**. Sarcomatoid hepatocellular carcinoma: From clinical features to cancer genome. Cancer Med. 2021;10(18):6227-6238.

CARCINÔM - SARCÔM TRONG GAN VỚI THÀNH PHẦN CARCINÔM ĐƯỜNG MẬT TRONG GAN: BÁO CÁO CA VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Thái Thị Thu Nga[1], Nguyễn Đức Duy[2], Lê Hồ Ngọc Trâm[1], Trần Hương Giang[1,2], Đoàn Thị Phương Thảo[2]

TÓM TẮT

Carcinôm - sarcôm trong gan là khối u ác tính hiếm gặp (<1% trong ung thư gan) với hai thành phần biểu mô và trung mô. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 41 tuổi đến khám vì đau hạ sườn phải hơn hai tháng. Các chỉ số sinh hóa của chức năng gan bình thường. Các dấu hiệu huyết thanh của viêm gan B và C đều âm tính. Chụp cắt lớp vi tính có thuốc cản quang cho thấy tổn thương khối choán chỗ kích thước 11x11x18 cm, đậm độ thấp ở phân thùy giữa và phân thùy bên, có tăng sinh mạch máu bên trong. Bệnh nhân được cắt bỏ gan trái và hạ phân thùy I kèm nạo hạch với rìa phẫu thuật an toàn. Xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch giúp hỗ trợ chẩn đoán carcinôm - sarcôm trong gan với thành phần carcinôm đường mật. Một tháng sau hậu phẫu, các chỉ số sinh hóa và hình ảnh học trở về bình thường, bệnh nhân bắt đầu hóa trị với phác đồ Gemcitabine và Cisplatin.

Từ khóa: carcinôm - sarcôm, carcinôm đường mật, carcinôm tế bào gan dạng sarcôm

[1]Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
[2]Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Duy
ĐT: 0904974422
Email: duy.nd1@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

INTRAHEPATIC CARCINOSARCOMA WITH CHOLANGIOCARCINOMA ELEMENTS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Carcinosarcoma of the liver is a rare and aggressive malignant tumor that comprises both epithelial and mesenchymal components. We present the case of a 41-year-old male who reported right hypochondrial pain lasting over two months. His liver function tests were normal, and serological markers for hepatitis B and C were negative. A computed tomography scan revealed a mass lesion measuring 11x11x18cm, with low density in the medial and lateral segments, and increased vascularity within the tumor. The patient underwent a left hepatectomy, resection of segment I, and lymph node dissection. Histopathology and immunohistochemitry confirmed the diagnosis of intrahepatic carcinosarcoma with cholangiocarcinoma elements. One month after surgery, the patient started chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin. Biochemical markers and imaging results have normalized.

Keywords: carcinosarcoma, cholangiocarcinoma, sarcomatoid hepatocellular carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

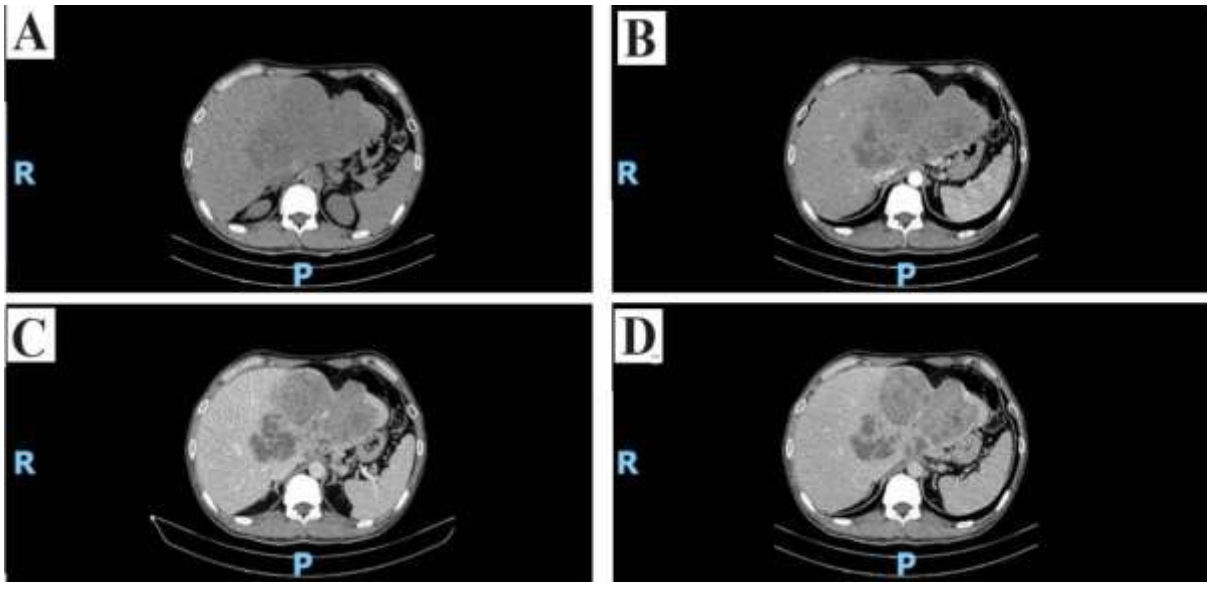
Theo GLOBOCAN 2022, ung thư gan là loại ung thư phổ biến đứng sáu và có tỉ lệ tử vong cao thứ ba toàn cầu. Gánh nặng về ung thư gan ngày càng gia tăng nhưng bệnh lại thường không có triệu chứng ở giai đoạn đầu,

thường được chẩn đoán khi bệnh đã tiến triển. Ung thư gan có nhiều đặc điểm mô học khác nhau, trong đó carcinôm tế bào gan và carcinôm đường mật trong gan là những loại ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất.[5] Một dạng ung thư hiếm gặp là carcinôm - sarcôm tại gan, chiếm dưới 1% các trường hợp và có tiên lượng xấu hơn so với ung thư biểu mô tế bào gan [7]. Loại ung thư này bao gồm hai thành phần: thành phần biểu mô và thành phần trung mô. Dạng này phân biệt với carcinôm dạng sarcôm bởi mức độ biệt hóa của thành phần sarcôm và phép nhuộm miễn dịch [7]. Tuy nhiên vẫn nhiều tác giả sử dụng hai thuật ngữ này thay thế cho nhau. Việc sử dụng không nhất quán các thuật ngữ này khiến việc chẩn đoán trở nên khó khăn và có thể nói rằng carcinôm - sarcôm trong gan là một trong những khối u ít được hiểu biết nhất của gan [5]. Hiện tại vẫn có nhiều giả thuyết xoay quanh cơ chế bệnh sinh về carcinôm - sarcôm trong gan [6,8]. Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, hình ảnh học không có cơ sở dữ liệu vì vậy chẩn đoán trước phẫu thuật thường rất khó khăn. Sinh thiết gan trước phẫu thuật có thể trả kết quả nhầm lẫn nếu chỉ lấy được một trong hai thành phần khối u. Cần dựa vào xét nghiệm mô bệnh học trên mẫu bệnh phẩm lớn và hóa mô miễn dịch sau phẫu thuật hay thậm chí là khám nghiệm tử thi. Tiên lượng carcinôm - sarcôm trong gan xấu [4]. Trong báo cáo này, chúng tôi bàn luận một trường hợp carcinôm - sarcôm trong gan với thành phần carcinôm đường mật trong gan. Từ đó, nhấn mạnh cách nhận biết bệnh và một số chẩn đoán phân biệt cần chú ý khi tiếp cận thực thể hiếm gặp này.

II. BÁO CÁO CA

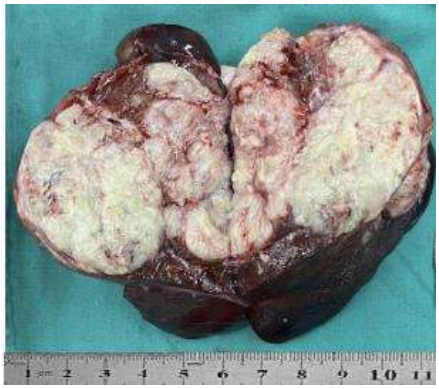
Bệnh nhân nam, 41 tuổi đến khám vì đau hạ sườn phải hơn hai tháng. Chưa ghi nhận tiền căn bệnh lí gan mật và bệnh lí ung thư hay di truyền tước đây. Các xét nghiệm chức năng gan bình thường như AST 17,51 U/L, ALT 21 U/L, PT 14,4 giây, Bilirubin trực tiếp 0.51 mg/dl, Protein toàn phần tăng nhẹ (86,1 g/L) và Albumin giảm nhẹ (33 g/L). Dấu ấn huyết thanh HBsAg và Anti – HCV đều âm tính. Alpha-fetoprotein không tăng (2,1 ng/mL), CA 19-9 tăng rất cao (4814 ng/mL). Chụp cắt lớp vi tính (CT Scan) cho thấy tổn thương là một khối choán chỗ kích thước 11x11x18 cm, đậm độ thấp ở phân thùy giữa và phân thùy bên (Hình 25A) bắt thuốc chậm và tiến triển từ thì động mạch đến thì tĩnh mạch (Hình 25B-D), nghĩ đến carcinôm đường mật trong gan. Vì vậy bệnh nhân được sinh thiết gan để chẩn đoán [6]. Mô bệnh học thấy tổn thương gồm thành phần tế bào hình thoi tăng sản, đi thành bó hướng đến chẩn đoán sarcôm và nhuộm hóa mô miễn dịch. Với kết quả CD117 (-), Desmin (-), CD34 (-), S100 (-), Glypican3 (-), Vimentin (+), Ki-67 5% (Bảng 10), chẩn đoán của bệnh nhân là u tế bào hình thoi phù hợp sarcôm biệt hóa kém ở gan. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan trái kèm hạ phân thùy I kèm nạo hạch nhóm 12a, 12b, 7, 5, 3. Quan sát đại thể cho thấy bề mặt gan trơn láng, mô u kích thước khá lớn 16x11x9,5 cm, sát rìa diện cắt trên đại thể, mặt cắt trắng, mật độ bở (Hình 26). Trên tiêu bản H&E, ta thấy rõ hai thành phần. Thứ nhất là thành phần dạng biểu mô tạo thành đám, tạo tuyến, tế bào dị dạng mức độ trung bình, phân bào ít (Hình 27A). Còn lại là thành phần trung mô, chủ yếu là các tế bào hình thoi, có vùng tăng sản, có nhiều phân bào

xen giữa các đám biểu mô (Hình 27B). Ngoài ra có một vài vị trí xuất huyết và giãn đường mật trong gan. Kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy thành phần biểu mô dương tính CA19-9 và CK7, thành phần trung mô âm tính với CK7, CA19-9, dương tính cường độ trung bình một phần với Actin và cả hai thành phần đều âm tính với Desmin (Hình 28, Hình 29, Bảng 10). Kết hợp lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học, chẩn đoán của bệnh nhân là carcinôm - sarcôm trong gan với thành phần carcinôm đường mật trong gan. Tế bào u chưa xâm lấn ra ngoài vỏ bao gan, rìa diện cắt không có tế bào u. Khối u không xâm lấn mạch máu và dây thần kinh và di căn một trong tổng số mười hai hạch được bóc tách. Mô gan còn lại có hiện tượng viêm mạn tính và xơ hóa, xếp giai đoạn theo METAVIR là A3F2 (Hình 27C). Sau một tháng phẫu thuật bệnh nhân này bắt đầu hóa trị với Gemcitabine kết hợp Cisplatin và xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi mỗi tuần, AST, ALT, Bilirubin toàn phần, trực tiếp mỗi hai tuần. Theo dõi tới thời điểm hiện tại, sau bảy tháng phẫu thuật, bệnh nhân đã hoàn thành hóa trị Gemcitabine-Cisplatin đợt 8. Bệnh nhân không còn đau bụng, ăn uống được, tiêu tiểu không bất thường. Kết quả AST, ALT, Bilirubin toàn phần và trực tiếp ở mức bình thường. Chụp cắt lớp vi tính thời điểm một tháng và bốn tháng sau phẫu thuật thấy nhu mô gan còn lại không to, bờ đều, không thấy hình ảnh tổn thương. Bệnh nhân có biểu hiện tác dụng phụ của hóa trị là giảm bạch cầu hạt không sốt, buồn nôn và nôn ói.

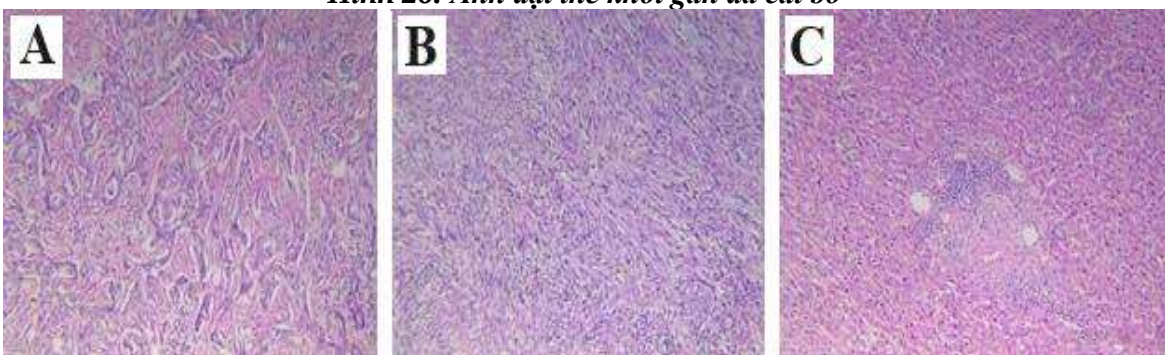


Hình 25: Ảnh chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang mặt phẳng axial

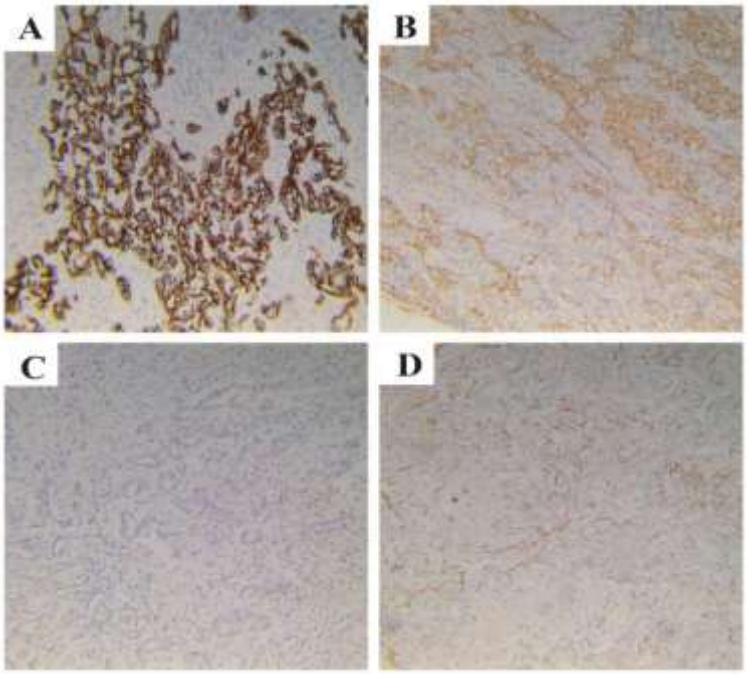
(A) Trước tiêm thuốc cản quang: khối choán chỗ đậm độ thấp so với nhu mô gan xung quanh, tổn thương nằm ở hạ phân thùy giữa và hạ phân thùy bên, co kéo bờ gan. (B-D) Tổn thương bắt thuốc nhẹ và tăng dần từ thì động mạch đến thì tĩnh mạch, thì muộn



Hình 26: Ảnh đại thể khối gan đã cắt bỏ

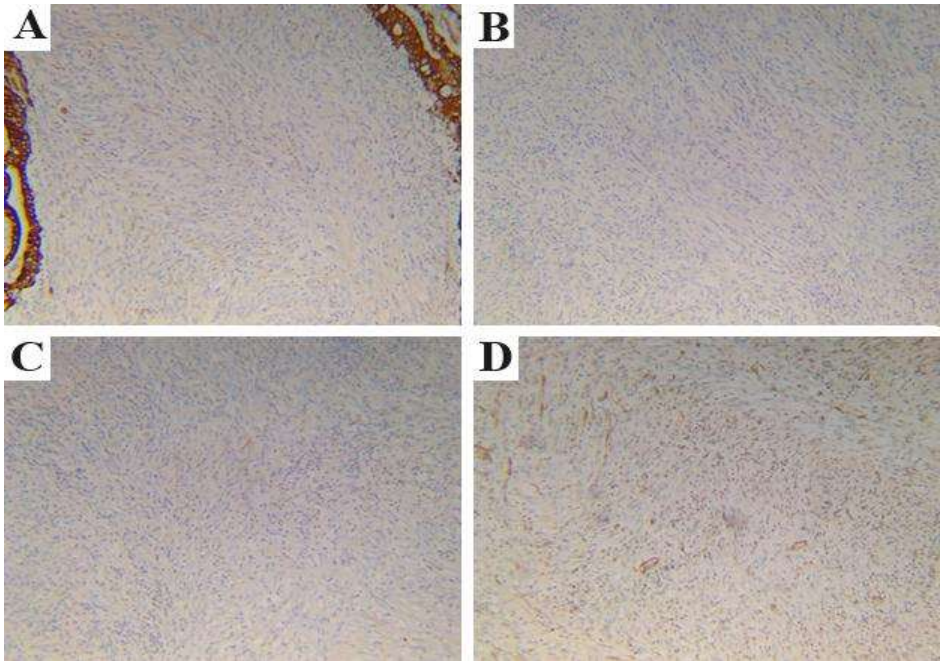


Hình 27: (A) Thành phần biểu mô (H&E x100). (B) Thành phần trung mô (H&E x100). (C) Mô gan viêm mạn tính còn lại (H&E x100)



Hình 28: Thành phần biểu mô của u trên nhuộm hóa mô miễn dịch

(A) CK7 (+) (x100). (B) CA 19-9 (+) (x100). (C) Desmin (-) (x100). (D) Actin (-) (x100)



Hình 29: Thành phần trung mô của u trên nhuộm hóa mô miễn dịch

(A) CK7 (-) (x100). (B) CA 19-9 (-) (x100). (C) Desmin (-) (x100). (D) Actin (+) cường độ trung bình trên một phần tế bào u (x100)

Bảng 10: Thông tin và biểu hiện các dấu ấn miễn dịch trên mẫu sinh thiết và mẫu phẫu thuật

	Tên kháng thể hóa mô miễn dịch	**Biểu hiện trên mẫu**	**Nhóm chứng**	**Clone/Hệ**
Mẫu sinh thiết	CD117	(-)	GIST có biểu hiện (+)	Dòng EP10 (Monoclonal Rabbit)
	Desmin	(-)	Cơ trơn	Dòng DE-R-11 (Monoclonal Mouse)
	CD34	(-)	Mạch máu	Dòng QBEnd 10 (Monoclonal Mouse) đậm đặc
	S100	(-)	Melanoma	Dòng 4C4.9 (Mouse)
	Glypican3	(-)	Carcinôm tế bào gan có biểu hiện (+)	Dòng 1G12
	Vimentin	(+)	Melanoma	Dòng V9 (Mouse)
	Ki-67	5%	Mô amidan	Dòng 30-9
Mẫu phẫu thuật	CK7	Thành phần biểu mô: (+) Thành phần trung mô: (-)	Mô tụy	Dòng OV-TL 12/30
	CA19-9	Thành phần biểu mô: (+) Thành phần trung mô: (-)	Mô tuyến nước bọt	Dòng 121SLE

	Desmin	(-)	Mô ruột non	Dòng DE-R-11 (Monoclonal Mouse)
	Actin	Thành phần biểu mô: (-) Thành phần trung mô: (+) cường độ trung bình một phần	Mô ruột thừa	Dòng 1A4 (Monoclonal Mouse)

III. BÀN LUẬN

Năm 2000, hệ thống phân loại của Tổ chức Y tế thế giới lần đầu tiên đề cập carcinôm - sarcôm trong gan [2]. Đây là khối u hỗn hợp ác tính hiếm gặp với tần suất <1% carcinôm ở gan. Bao gồm hai thành phần là biểu mô và trung mô. Trên thế giới, vẫn có ít số ca carcinôm - sarcôm trong gan được báo cáo đầy đủ từ lâm sàng, hình ảnh học, mô bệnh học. Do tỉ lệ mắc bệnh thấp như vậy nên cũng có ít hoặc không có cơ sở để biết về dịch tễ, yếu tố nguy cơ, tiền căn bệnh gan trước đó. Tiên lượng của carcinôm - sarcôm trong gan xấu hơn so với carcinôm tế bào gan và carcinôm đường mật do dễ xâm nhập mạch máu và di căn xa [4]. Tần suất bệnh thấp kèm theo các đặc diểm lâm sàng không đặc hiệu làm chẩn đoán chính xác trước phẫu thuật là một thách thức lớn cho các bác sĩ.

So với carcinôm tế bào gan, thì về mặt lâm sàng và hình ảnh học, tổn thương này có nhiều sự khác biệt [1,4]. Triệu chứng không đặc hiệu thường gặp là đau hạ sườn phải, chướng bụng, chán ăn và sụt cân. Các triệu chứng thường được phát hiện khi bệnh đã tiến triển, vì vậy kích thước khối u tương đối lớn, hơn nữa khối u này lại tiến triển nhanh. Về mặt hình ảnh học, các đặc điểm hình ảnh của carcinôm - sarcôm chồng chéo một phần với các đặc điểm của carcinôm tế bào gan, carcinôm đường mật và sarcôm. Các nghiên cứu thấy rằng hình ảnh phổ biến trên CT-scan là tổn thương không đồng nhất, đậm độ thấp, hoại tử trung tâm tổn thương, tăng cường mạch máu [1,4]. Trong ca bệnh này, bệnh nhân chỉ có triệu chứng đau hạ sườn phải là nổi bật và chỉ được phát hiện khi u khá lớn. CT-scan thấy tổn thương bắt thuốc chậm, từ thì động mạch, thì tĩnh mạch và thì muộn, không đồng nhất, hình ảnh này đặc trưng trong 80% ca carcinôm đường mật trong gan. Kết hợp với sự tăng rất cao nồng độ CA 19-9 có thể giúp chẩn đoán carcinôm đường mật trong gan, nhưng xét nghiệm này thiếu độ đặc hiệu [5].

Chẩn đoán phân biệt carcinôm - sarcôm với các u ác tính dạng tế bào hình thoi khác ở gan là quan trọng. Trên tiêu bản H&E của carcinôm – sarcôm trong gan gồm hai thành phần là carcinôm (có thể là carcinôm tế bào gan hoặc carcinôm đường mật hoặc kết hợp cả hai trong một số trường hợp hiếm) và sarcôm (có thể biệt hóa khác nhau: tế bào hình thoi biệt hóa kém, sarcôm sụn, sarcôm xương, sarcôm cơ trơn, sarcôm cơ vân...). Nhuộm hóa mô miễn dịch quan trọng trong xác định chẩn đoán và phân biệt với chẩn đoán khác như carcinôm tế bào gan dạng sarcôm. Thành phần carcinôm biểu hiện cytokeratin. Carcinôm tế bào gan biểu hiện với CK8, CK18 trong khi tế bào đường mật biểu hiện với CK7, CK19... và thành phần trung mô biểu hiện với Vimentin và một số marker để chỉ điểm thành phần sarcôm biệt hóa như: Desmin cho mô cơ, Actin cho cơ trơn,... Nếu thành phần trung mô chỉ bao gồm các tế bào thoi chưa biệt hóa thì cần phân biệt với carcinôm dạng sarcôm. Trong ca bệnh này, chúng tôi đã loại trừ carcinôm tế bào gan dạng sarcôm cũng như GIST khi kết hợp với các dấu ấn miễn dịch trên mẫu sinh thiết trước. Giống carcinôm - sarcôm, cũng gồm hai

thành phần nhưng thành phần trung mô chỉ bao gồm các tế bào thoi ác tính có các đặc điểm biểu mô dựa trên mô học và nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính với các dấu ấn của keratin. Tổ chức Y tế thế giới cũng đã nhấn mạnh carcinôm - sarcôm trong gan cần phân biệt với carcinôm tế bào gan dạng sarcôm và cả trường hợp hai khối u (carcinôm và sarcôm) cùng tồn tại một vị trí giải phẫu. Trường hợp hai loại khối u khác nhau phát triển cùng một vị trí rất hiếm, và hai khối u này tồn tại như các khối riêng biệt với đặc tính mô học khác nhau và không hòa lẫn vào nhau.

Cơ chế bệnh sinh của carcinôm - sarcôm trong gan vẫn là chủ đề còn tranh luận. Hiện tại xoay quanh hai giả thuyết chính. Một số suy đoán rằng hai thành phần đều bắt nguồn từ một tế bào gốc duy nhất trải qua quá trình biệt hóa khác biệt trong giai đoạn đầu của quá trình tiến hóa của khối u. Nghiên cứu của Claudio Luchini[6] ủng hộ giả thuyết đơn dòng này khi phát hiện cùng một đột biến trong cả hai thành phần. Giả thuyết thứ hai có khả năng nhất cho quá trình sinh bệnh của carcinôm - sarcôm trong gan có liên quan nhiều đến quá trình EMT [8]. Đây là một quá trình mà các tế bào carcinôm có thể chuyển đổi và có được các đặc điểm của tế bào trung mô (sarcôm) và cuối cùng phát triển thành carcinôm - sarcôm. Tuy không giải thích toàn bộ nguồn gốc của tổn thương vì carcinôm - sarcôm có cả thành phần sarcôm thực sự không mang tính chất của carcinôm, bằng chứng là âm tính với keratin, nhưng EMT vẫn có thể đóng vai trò trong việc tạo ra sự phức tạp của khối u [8].

Vì cơ chế bệnh sinh chưa rõ, nên vẫn chưa có cơ sở cho các liệu pháp điều trị hiện tại. Hầu hết các lựa chọn điều trị đều đến từ kinh nghiệm tích lũy của các báo cáo ca tương tự trên thế giới. Theo đó, phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ phần gan bị tổn thương bởi u là phương pháp điều trị duy nhất mang lại tiên lượng thuận lợi cho nhóm bệnh này [1,3,4]. Ghép gan là chống chỉ định đối bệnh nhân mắc carcinôm – sarcôm gan.[1] Đối với các bệnh nhân tái phát hay di căn sớm, nên xem xét đến liệu pháp toàn thân. Hóa trị có thể giảm kích thước hạch tái phát cũng như kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân so với phẫu thuật đơn thuần [1,3]. Việc theo dõi cẩn thận bằng các xét nghiệm huyết thanh và hình ảnh học rất cần thiết để xác định đầy đủ các yếu tố nguy cơ tái phát sớm và di căn sau phẫu thuật cũng như mức độ hiệu quả của phương pháp điều trị [1,3,4].

Tiên lượng sau phẫu thuật phụ thuộc nhiều yếu tố. Những bệnh nhân xâm nhập mạch hay xâm lấn các cơ quan lân cận, di căn xa có thời gian sống ngắn hơn. Các vị trí di căn thường gặp là là phổi, phúc mạc, cơ hoành, túi mật, tuyến thượng thận,... [1,4]. Bệnh nhân có xâm nhập tĩnh mạch cửa đơn thuần tiên lượng tốt hơn so với xâm lấn cơ quan lân cận hay di căn xa.[1] Di căn thành phần trung mô tiên lượng xấu hơn so với di căn thành phần biểu mô. Hầu hết các bệnh nhân di căn thành phần trung mô đều biểu hiện tái phát và di căn sau phẫu thuật [3]. Vị trí tái phát phổ biến nhất là phúc mạc, tiếp theo là gan, phổi và hạch cạnh động mạch chủ [3]. Ngoài ra, tiên lượng sau phẫu thuật của bệnh nhân còn phụ thuộc vào các yếu tố cơ địa như tuổi, bệnh lý nền hay hệ miễn dịch của bệnh nhân [1,3,4].

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp carcinôm - sarcôm trong gan hiếm gặp và khó khăn trong chẩn đoán chính xác trước phẫu thuật, dễ nhầm lẫn với ung thư khác. Tỉ lệ xâm lấn và di căn cao, tiên lượng xấu cho nên chẩn

đoán chính xác và kịp thời thông qua lấy mẫu mô kỹ lưỡng và phân tích mô bệnh học và hóa mô miễn dịch là rất quan trọng. Các nghiên cứu trong tương lai là rất cần thiết để khám phá cơ chế bệnh sinh làm cơ sở cho các liệu pháp hiệu quả hơn nhằm kéo dài thời gian sống sót và cải thiện chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân mắc carcinôm - sarcôm trong gan.

V. THUẬT NGỮ ANH-VIỆT

Carcinosarcoma: carcinôm - sarcôm

Cholangiocarcinoma: carcinôm đường mật

Sarcomatoid hepatocellular carcinoma: carcinôm dạng sarcôm

GIST: gastrointestinal stromal tumor

EMT: epithelial-mesenchymal transition

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bin F, Chen Z, Liu P, Liu J, Mao Z**. The Clinicopathological and Imaging Characteristics of Primary Hepatic Carcinosarcoma and a Review of the Literature. Journal of Hepatocellular Carcinoma. 2020;7:169-180.
2. **Ishak KG, Anthony PP, Niederau C**. Mesenchymal tumours of the liver. WHO international histological classification of Tumours, Pathology & Genetics of the Tumours of the digestive system. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2000.
3. **Kurita D, Mokuno Y, Matsubara H, et al**. Primary hepatic carcinosarcoma with multimodal treatment. Nagoya Journal of Medical Science. 2018;80(3):423-429.
4. **Li J, Liang P, Zhang D, Liu J, Zhang H, Qu J, Gao J**. Primary carcinosarcoma of the liver: imaging features and clinical findings in six cases and a review of the literature. Cancer Imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society. 2018;18:7.
5. **Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL**. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Education;pp.643-655. 2022.
6. **Luchini C, Capelli P, Fassan M, Simbolo M, Mafficini A, Pedica F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Corbo V, Scarpa A**. Next-Generation Histopathologic Diagnosis: A Lesson From a Hepatic Carcinosarcoma. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(17):63-66.
7. **Torbenson M, Zen Y, Yeh MM**. Tumors of the Liver. AFIP Atlas of tumor pathology Series 4. American Registry of Pathology. 2018;27:67-68.
8. **Zhang M, Yang D, Li L, Liu L, Wang T, Liu T, Li L, Liu Y**. Case report: ZEB1 expression in three cases of hepatic carcinosarcoma. Frontiers in Oncology. 2022;12:972650.

POLYP CHOLESTEROL TÚI MẬT UNG THƯ HÓA - BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP

Đặng Đức Thịnh[1,2], Trần Ngọc Minh[1,2], Ân Thị Thùy Ngân[1]

TÓM TẮT

Polyp cholesterol được coi là tổn thương dạng polyp của tình trạng dư thừa cholesterol, đặc trưng bởi sự tích tụ các đại thực bào bọt ăn lipid trong mô đệm niêm mạc túi mật. Theo y văn, đây là polyp thường gặp nhất của túi mật, không có tính chất u và là tổn thương lành tính. Trong báo cáo này chúng tôi ghi nhận một trường hợp hiếm gặp ung thư hóa của polyp cholesterol túi mật. Người bệnh nữ, 71 tuổi, tiền sử đái tháo đường điều trị thường xuyên, đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, có biểu hiện đau bụng âm ỉ hạ sườn phải trong nhiều tháng. Siêu âm ổ bụng phát hiện phía đáy túi mật có đám tổ chức đồng âm với nhu mô gan kích thước 26x14 mm cần phân biệt giữa bùn mật hoặc u. Kết quả cộng hưởng từ cho đó là sỏi bùn túi mật. Người bệnh tiếp theo được mổ cắt túi mật nội soi. Trên đại thể, túi mật nhận được có tổn thương polyp dạng súp lơ, chiếm diện tích khoảng 30x20 mm, chỗ dày nhất khoảng 10 mm, màu vàng xám, mật độ mềm. Hình ảnh vi thể tương ứng là một polyp cholesterol giàu đại thực bào bọt kèm phản ứng viêm mạn tính hoạt động. Tuy nhiên, nhiều vùng biểu mô phủ và tuyến của polyp có hình ảnh biến đổi loạn sản độ thấp xen lẫn loạn sản độ cao tương đương ung thư biểu mô tại chỗ. Không thấy hình ảnh xâm nhập. Ngoài ra, niêm mạc túi mật lân cận cũng có phản ứng viêm mạn tính hoạt động kèm rải rác các ổ dị sản ruột, loạn sản độ cao. Chẩn đoán mô bệnh học được đưa ra là polyp cholesterol túi mật có loạn sản biểu mô đường mật độ cao tương đương ung thư biểu mô đường mật tại chỗ.

Từ khóa: ung thư biểu mô tại chỗ, loạn sản độ cao, polyp cholesterol, túi mật

SUMMARY

GALLBLADER CANCERIZATION ARISING IN A CHOLESTEROL POLYP A RARE CASE REPORT

Cholesterol polyps are the polypoid variant of cholesterolosis, characterized by aggregates of foamy macrophages in the mucosa of the gallbladder wall. They are considered benign, non-neoplastic and are the most prevalent type of gallbladder polyps according to literature. In this report, we describe a rare case of cancerization of an intracystic cholesterol polyp. A 71-year-old female patient with a history of diabetes and thyroidectomy complained of mild, consistent pain in the upper right quadrant for several months. Abdominal ultrasound revealed a 26x14 mm isoechoic mass relative to liver parenchyma in the fundus of the gallbladder, suspicious for sludge or neoplasm. However, the MRI result suggested gallbladder sludge. Subsequently, laparoscopic cholecystectomy was performed. Grossly, there was a soft, grayish yellow, cauliflower-like polyp in the gallbladder fundus, measuring 30 x 20 mm, with the thickest part reaching up to 10 mm.

[1]*Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội*

[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Đức Thịnh

ĐT: 0376505677

Email: dangducthinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài:28/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/09 và 09/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Microscopic examination showed a cholesterol polyp rich in foamy macrophages with an active chronic inflammatory response. However, many regions of the polyp's epithelial lining and glands exhibited low grade dysplasia intermingled with high grade dysplasia, corresponding to intramucosal carcinoma. No evidence of invasiveness was found. Additionally, the nearby gallbladder mucosa also harbored active chronic inflammation, scattered foci of intestinal metaplasia and highgrade dysplasia. The final histopathologic diagnosis was cholesterol polyp with high grade dysplasia corresponding to intramucosal carcinoma of the gallbladder.

Keywords: intramucosal carcinoma, high grade dysplasia, cholesterol polyp, gallbladder

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

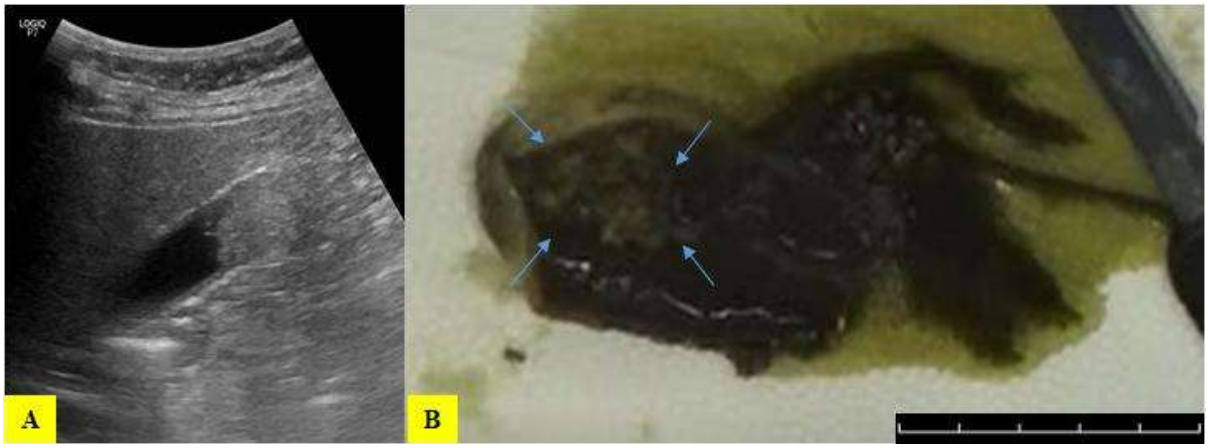
Polyp cholesterol là polyp thường gặp nhất, chiếm khoảng 60-90% các polyp túi mật nói chung [2]. Đây được coi là tổn thương dạng polyp của tình trạng dư thừa cholesterol của túi mật – cholesterolosis. Polyp này thường được phát hiện ngẫu nhiên qua siêu âm ổ bụng hoặc trên phẫu tích bệnh phẩm cắt túi mật vì lí do khác do phần lớn bệnh không gây ra các triệu chứng lâm sàng. Chẩn đoán xác định polyp cholesterol phải dựa vào xét nghiệm mô bệnh học. Trên đại thể, polyp cholesterol có cuống, ranh giới rõ, chia thùy múi dạng súp lơ - cauliflower, thường có kích thước nhỏ dưới 1 cm và xuất hiện nhiều polyp. Trên vi thể, polyp có hình ảnh tích tụ nhiều đại thực bào ăn lipid – đại thực bào bọt trong mô đệm và hiếm khi có tổn thương loạn sản biểu mô phủ và tuyến kèm theo. Đặc điểm vi thể này phù hợp với diễn biến lâm sàng cho thấy polyp cholesterol là một tổn thương lành tính của túi mật và không có nguy cơ ác tính đã được ghi nhận trong y văn nói chung. Do đó, thông thường người bệnh bị polyp cholesterol không cần thiết phải phẫu thuật cắt bỏ túi mật trừ khi nó gây ra các triệu chứng lâm sàng.

II. CA BỆNH

Người bệnh nữ, 71 tuổi, tiền sử đái tháo đường điều trị thường xuyên, đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp, có biểu hiện đau bụng âm ỉ hạ sườn phải trong nhiều tháng. Siêu âm ổ bụng cho hình ảnh gan nhiễm mỡ, phía đáy túi mật có đám tổ chức đồng âm với nhu mô gan, không có bóng cản, không thay đổi hình thái khi di chuyển tư thế, không tụ dịch xung quanh, kích thước 26x14 mm cần phân biệt giữa bùn mật hoặc u. Cộng hưởng từ tầng trên ổ bụng cho thấy gan nhiễm mỡ, túi mật có cấu trúc tăng tín hiệu T1W, giảm tín hiệu T2W dạng sỏi bùn lấp đầy túi mật, không ngấm thuốc sau tiêm và sau nhịn ăn thêm 8 tiếng thì cấu trúc này tập trung ở phần đáy túi mật. Sinh hóa máu không thấy có tình trạng nhiễm mỡ máu, tuy nhiên có tăng men gan: AST 60 U/l, ALT 76 U/l, GGT 50 U/l, tăng bilirubin trực tiếp 4,1 µmol/l, có đái tháo đường với HbA1c là 7,7%. Các dấu ấn chỉ điểm ung thư AFP, CEA, CA 12-5 bình thường, CA 19-9 tăng nhẹ ở mức 39,7 U/ml. Người bệnh được chỉ định mổ cắt túi mật nội soi không kèm gan, sau mổ ổn định.

Bệnh phẩm nhận được tại khoa của chúng tôi là túi mật toàn bộ, kích thước 100x30 mm, không phẫu tích thấy hạch cổ túi. Mở ra thấy đáy túi mật có vùng nổi gồ dạng polyp, chia thùy múi dạng súp lơ, màu vàng xám, mật độ

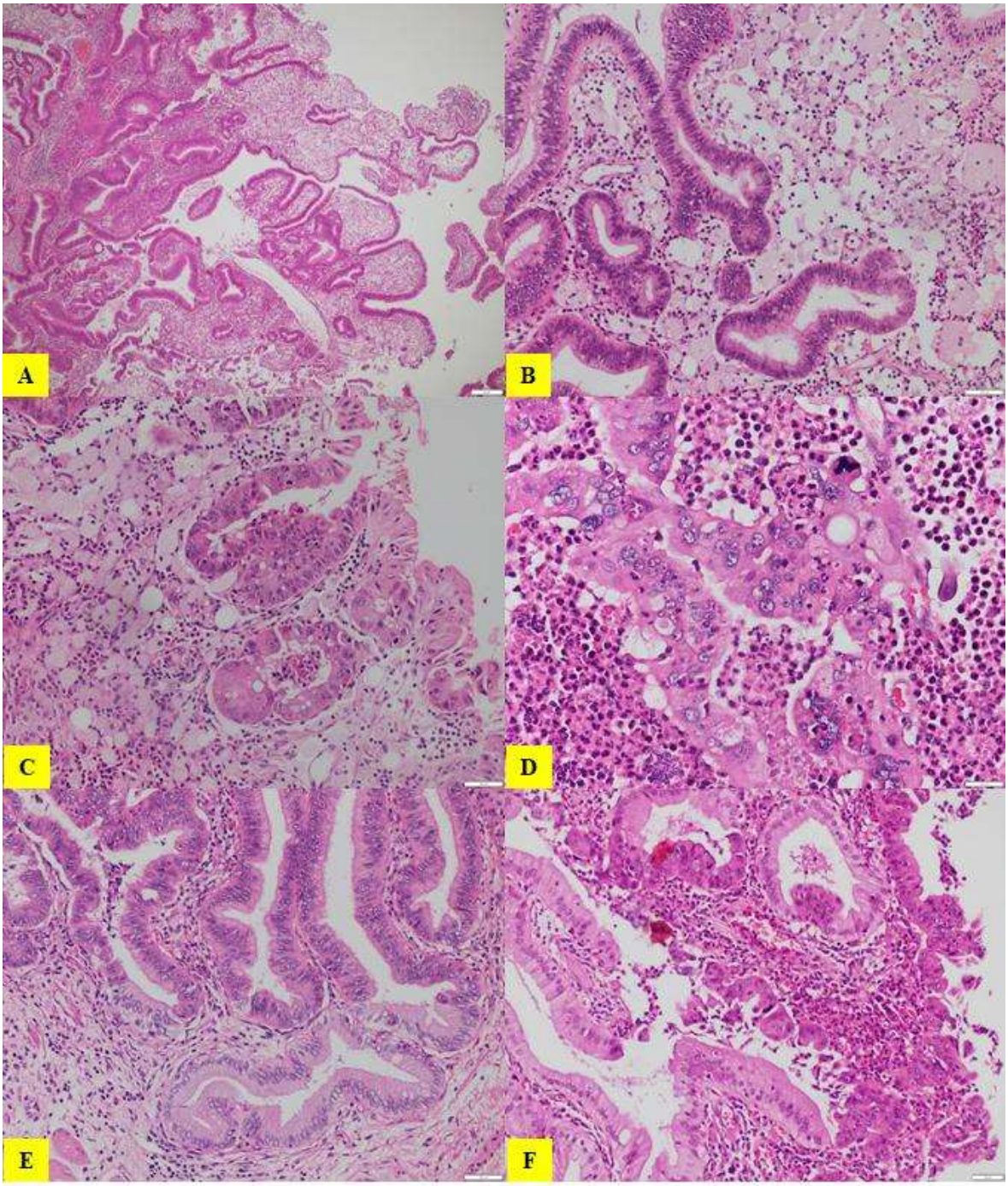
mềm, chiếm diện tích khoảng 30x20 mm, chỗ dày nhất khoảng 10 mm, thanh mạc túi mật tương ứng nhẵn. Thành và niêm mạc túi mật còn lại mềm mại, mỏng nhẵn, không có polyp hoặc u nào khác. Không thấy sỏi kèm theo (Hình 1).



Hình 1: Hình ảnh siêu âm và đại thể

(A): Siêu âm ổ bụng phát hiện đám tổ chức đồng âm nhu mô gan, kích thước 26x14 cm chưa phân biệt được là sỏi hoặc u. (B): Đại thể túi mật mở qua thấy có tổn thương nổi gồ dạng polyp, chia thùy múi dạng súp lơ, chiếm diện tích khoảng 30x20 mm, chỗ dày nhất khoảng 10mm

Trên vi thể thấy toàn bộ vùng tổn thương nổi gồ này là một polyp cholesterol có cấu trúc chia thùy dạng súp lơ với hình ảnh tích tụ các đại thực bào bọt với mật độ thay đổi trong mô đệm niêm mạc túi mật. Biểu mô phủ và tuyến túi mật nhiều vùng có tổn thương loạn sản độ thấp xen lẫn biến đổi phản ứng. Một số vùng thấy các tế bào biểu mô giảm biệt hóa hơn, với nhân lớn, không đều, kiềm tính, hạt nhân to rõ, bào tương hẹp, mất cực tính, sắp xếp tạo các tuyến méo mó bất thường hoặc dạng sàng, tuy nhiên không thấy phản ứng xâm nhập, xơ hóa mô đệm xung quanh. Những đặc điểm này phù hợp với tổn thương loạn sản biểu mô độ cao tương đương ung thư biểu mô tại chỗ của polyp cholesterol. Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận niêm mạc túi mật lân cận và polyp cholesterol đang có tình trạng viêm mạn tính hoạt động rõ rệt với nhiều tế bào viêm cấp và mạn trong mô đệm và viêm, vi áp xe tuyến. Một điểm đáng chú ý khác là niêm mạc túi mật lân cận polyp cũng có các ổ ngắt quãng dị sản ruột kèm loạn sản biểu mô độ cao. Chẩn đoán mô bệnh học được đưa ra là polyp cholesterol túi mật có Loạn sản biểu mô đường mật độ cao tương đương ung thư biểu mô đường mật tại chỗ (Hình 2).



Hình 2: Hình ảnh vi thể polyp, nhuộm hematoxylin và eosin

(A) Cấu trúc chia thùy múi dạng súp lơ (x50). (B) Loạn sản biểu mô độ thấp kèm xâm nhập nhiều đại thực bào bọt trong mô đệm (x200). (C) Loạn sản biểu mô độ cao/ung thư biểu mô tại chỗ kèm xâm nhập nhiều đại thực bào bọt trong mô đệm (x200). (D) Loạn sản biểu mô độ cao/ung thư biểu mô tại chỗ với mô đệm phản ứng viêm mạn tính hoạt động (x400). (E) Biểu mô đường mật lành tính xen lẫn loạn sản biểu mô độ thấp ở gốc polyp (x200). (F) Niêm

mạc túi mật lân cận polyp có phản ứng viêm trợt mạn tính hoạt động kèm các ổ loạn sản biểu mô độ cao (x200)

III. BÀN LUẬN

Chẩn đoán mô bệnh học của polyp cholesterol thường không có gì khó khăn do hình ảnh vi thể rất đặc trưng. Tuy nhiên, ca bệnh của chúng tôi có kèm theo các tổn thương loạn sản và ung thư biểu mô tại chỗ với phổ hình thái khá đa dạng, lan rộng gần như toàn bộ polyp do đó việc đặt ra chẩn đoán phân biệt với các tân sản có tính chất nhú hoặc dạng polyp tương tự là rất cần thiết. Cụ thể, trong trường hợp này cần phân biệt với tân sản nhú nội túi mật - intracholecystic papillary neoplasm và tân sản ống nhỏ không nhày nội túi mật - intracholecystic tubular nonmucinous neoplasm.

Có tới khoảng 15% các polyp cholesterol hầu như không có các đại thực bào bọt trong mô đệm mà thay vào đó là mô đệm phù lan tỏa [8]. Đặc biệt, khi các polyp dạng này có cấu trúc chia nhiều nhánh, trở nên phức tạp hơn so với thông thường, kèm theo các biến đổi phản ứng hoặc loạn sản thực sự có thể gây nhầm lẫn với tân sản nhú nội túi mật, hay còn được biết với các tên gọi cũ hiện không được khuyến cáo sử dụng là u tuyến đường mật, u tuyến nhú, u tuyến ống nhú, tân sản nhú/ống nhú nội túi mật. Polyp ở ca bệnh của chúng tôi cũng có chia nhánh phức tạp, và vùng rìa có ổ mô đệm phù nhẹ không có đại thực bào bọt kèm theo tổn thương loạn sản biểu mô. Tuy nhiên tân sản nhú nội túi mật thường đặc trưng bởi cấu trúc nhú chiếm chủ yếu xen lẫn cấu trúc tuyến; các tuyến có mật độ cao, tựa sát lưng vào nhau tạo hình ảnh "back to back". Loạn sản biểu mô thường có sự phối hợp của kiểu hình mật, dạ dày, ruột và ái toan. Trong khi đó, ca bệnh của chúng tôi không có cấu trúc nhú, mật độ tuyến rất thay đổi giữa các vùng, biểu mô phủ loạn sản chỉ mang hình thái của kiểu hình mật, và mô đệm ngoại trừ vùng rìa kể trên thì đều chứa đại thực bào bọt (Hình 2A-C).

Tân sản ống nhỏ không nhày nội túi mật là một khái niệm mới được cập nhật gần đây và hiện không nằm trong phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019. Đây mặc định là một tân sản độ cao tuy nhiên không phát hiện thấy có liên quan tới ung thư xâm nhập, có tiên lượng tốt [4]. Tân sản ống nhỏ không nhày nội túi mật cũng có hình ảnh chia thuỳ múi dạng súp lơ, cuống nhỏ tương tự polyp cholesterol và trên vi thể cũng có các đại thực bào bọt trong mô đệm với mật độ đa dạng; niêm mạc túi mật lân cận cũng hay có tình trạng tích tụ cholesterol [4]. Tuy nhiên, tân sản này còn có các hình ảnh đặc trưng khác gồm mật độ cao các tuyến ống nhỏ tựa sát lưng nhau tạo hình ảnh "back to back", các vùng nhân u có đặc điểm giống nhân của tế bào ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú và các nốt đặc dạng vảy hoặc màng não, các vùng mô đệm kính hóa giống amyloid - đều là các đặc điểm vi thể không có ở ca bệnh của chúng tôi.

Mặc dù cơ chế hình thành chưa được thống nhất nhưng polyp cholesterol vẫn đang được coi là biểu hiện dạng polyp thay vì dạng lan tỏa hoặc dạng khu trú của tình trạng dư thừa cholesterol túi mật. Nguyên nhân của sự dư thừa này có thể do chuyển hóa ở gan làm tăng bài tiết cholesterol vào dịch mật đồng thời dịch mật vẫn đảm bảo được khả năng este hóa giúp hòa tan cholesterol trong nước nhờ axit mật và phospholipid. Từ đây dẫn đến sự tăng hấp thụ cholesterol vào niêm mạc thay vì bị cô đặc trong lòng túi mật và tạo điều kiện hình thành sỏi cholesterol. Sự dư thừa cholesterol trong niêm mạc sẽ hấp dẫn các đại thực bào tới xử lí, tạo hình ảnh giàu đại thực bào bọt trong mô

đệm trên vi thể và tương ứng là các mảng lốm đốm xám vàng đặc trưng của niêm mạc túi mật trên đại thể. Vì vậy, có thể thấy rằng polyp cholesterol giống như là kết quả của các biến đổi chuyển hóa hơn là một tổn thương tân sản và không có tính chất ác tính. Một nghiên cứu của Tây Ban Nha còn cho thấy tình trạng dư thừa cholesterol túi mật có thể là yếu tố bảo vệ trước ung thư túi mật [5]. Bên cạnh đó, rất hiếm khi phát hiện thấy tổn thương loạn sản biểu mô phủ và tuyến của polyp cholesterol. Nghiên cứu của Taskin OC (2020) trên 174 trường hợp polyp cholesterol túi mật chỉ phát hiện 05 trường hợp (xấp xỉ 3%) có ổ nhỏ, kín đáo loạn sản biểu mô đường mật độ thấp [8].

Tính đến thời điểm hiện tại, gần như có rất ít các báo cáo về polyp cholesterol liên quan với ung thư túi mật. Theo tổng hợp của chúng tôi, hiện có 03 quan điểm chính liên quan đến sự hình thành của ung thư trên polyp cholesterol túi mật. Giả thuyết thứ nhất đó là sự tồn tại song hành, hòa lẫn vào nhau giữa một tân sản với polyp cholesterol. Giả thuyết này liên quan đến đã có báo cáo cho thấy từ đại thể lẫn vi thể cho thấy có 2 vùng u và polyp cholesterol rõ rệt, phát triển và đan xen vào nhau [6]. Tuy nhiên, cũng chính báo cáo này cho thấy 2 vùng u và polyp cholesterol có chung một cuống, đồng thời cuống phủ hoàn toàn bởi niêm mạc đường mật lành tính. Điều này cho thấy cả 2 vùng kể trên đều có chung một nguyên uỷ tổn thương, do đó giả thuyết này thiên nhiều về tính lí thuyết hơn. Giả thuyết thứ hai cho rằng chính cholesterol là nguyên nhân gây ra kích thích chuyển dạng ác tính của các tế bào biểu mô phủ và tuyến trong polyp cholesterol [5]. Ở giả thuyết thứ ba, ung thư là tổn thương có trước, sau đó chính sự dư thừa cholesterol trong dịch mật mới dẫn đến sự hấp thụ lipid của cả các tế bào biểu mô u và đại thực bào trong mô đệm [6]. Điểm bất hợp lí trong cả 2 giả thuyết sau đó là tần suất gặp ung thư túi mật liên quan tình trạng dư thừa cholesterol túi mật thực tế là rất hiếm. Ca bệnh của chúng tôi vẫn còn rải rác các vùng ở gốc và quanh chân polyp có biểu mô đường mật lành tính liên tiếp với vùng loạn sản (Hình 2E). Hơn nữa, dù mật độ không đồng đều, nhưng gần như gần như toàn bộ mô đệm của polyp đều có sự xuất hiện của các đại thực bào bọt (Hình 2B, 2C). Điều này phù hợp nhiều với tình trạng loạn sản, ung thư hoá trên nền polyp cholesterol hơn. Ngoài ra, ở trường hợp này, tình trạng viêm mạn tính của polyp và niêm mạc túi mật lân cận thể hiện rất rõ qua hình ảnh dị sản ruột tế bào biểu mô và sự xâm nhập nhiều tế bào viêm mạn tính trong mô đệm. Viêm mạn tính từ lâu đã được công nhận là một yếu tố nguy cơ lớn trong việc hình thành ung thư túi mật [2]. Việc tiến triển từ viêm mạn tính đến dị sản ruột, loạn sản độ thấp và ung thư hóa như ở ca bệnh chúng tôi là phù hợp với cơ chế sinh ung thư đại cương. Không những thế, ung thư xuất hiện ở các vùng khác nhau, không liên tục trên polyp cholesterol và kể cả ở vùng niêm mạc túi mật lân cận polyp vùng đáy túi. Theo chúng tôi điều này phù hợp với quan điểm "hiệu ứng vùng tổn thương" trong phát sinh các loạn sản độ cao - ung thư tại chỗ của niêm mạc túi mật.

Theo hướng dẫn thực hành lâm sàng của hiệp hội Y khoa Ung thư Châu Âu - ESMO, các polyp túi mật kích thước từ 20 mm trở lên nên được xử lí như là ung thư. Theo dõi bằng siêu âm nên được thực hiện cho các polyp có kích thước từ 6 đến 9 mm (6 tháng một lần

trong năm đầu sau đó hằng năm trong 5 năm kế tiếp) và phẫu thuật nên được thực hiện ở các polyp lớn từ 10 đến 20 mm [6]. Hiệp hội Ngoại khoa Gan-Mật-Tụy Nhật Bản - JSHBPS đưa ra khuyến cáo cắt túi mật dự phòng cho các tổn thương dạng polyp của túi mật mà không có cuống, đường kính bằng hoặc lớn hơn 10 mm, và/hoặc phát triển nhanh do lo ngại nguy cơ ung thư [6]. Mặc dù đã có rất nhiều các nghiên cứu cố gắng tìm ra các yếu tố dự đoán về khả năng ung thư trên polyp túi mật, tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào về khả năng ung thư hóa được thực hiện trên polyp cholesterol - polyp thường gặp hàng đầu, chiếm đến 60-90% các polyp túi mật [2], bất chấp đã có rải rác các báo cáo về sự xuất hiện của tổn thương ác tính trên loại polyp này [1,6,7]. Từ trường hợp ca bệnh này và các báo cáo trước đó, chúng tôi thấy rằng kích thước polyp vẫn là yếu tố quan trọng trong việc tiên đoán khả năng ung thư khi tiếp nhận người bệnh lần đầu. Do đó, kể cả khi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện nay có gợi ý một khả năng cao của polyp cholesterol, nhưng nếu kích thước của nó vượt từ 10 mm trở lên thì ít nhất nên được theo dõi tích cực hoặc phẫu thuật cắt túi mật dự phòng khi có điều kiện. Mặc dù vậy, khuyến nghị này của chúng tôi vẫn cần thêm các bằng chứng y khoa khác để củng cố.

IV. KẾT LUẬN

Mặc dù polyp cholesterol túi mật rất thường gặp và được coi là không có nguy cơ ung thư nhưng vẫn có rải rác các ca bệnh hiếm gặp ghi nhận tình trạng ung thư hóa xảy ra trên tổn thương này. Tình trạng viêm mạn tính, dị sản dẫn đến loạn sản, ung thư hóa của polyp cholesterol có thể là một cơ chế sinh u. Tuy còn cần thêm các bằng chứng y khoa khác nữa nhưng theo chúng tôi cần có thái độ xử trí tích cực hơn ở các polyp cholesterol có kích thước từ 10 mm trở lên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Akiyama T, Sahara H, Seto K, et al**. Gallbladder cancer associated with cholesterosis. J Gastroenterol. 1996;31(3):470-4.
2. **Andrén-Sandberg A**. Diagnosis and management of gallbladder polyps. N Am J Med Sci. 2012;4(5):203-11.
3. **Espinoza JA, Bizama C, García P, et al**. The inflammatory inception of gallbladder cancer. Biochim Biophys Acta. 2016;1865(2):245-54.
4. **Pehlivanoglu B, Balci S, Basturk O, et al**. Intracholecystic tubular non-mucinous neoplasm (ICTN) of the gallbladder: a clinicopathologically distinct, invasion-resistant entity. Virchows Arch. 2021;478(3):435-447.
5. **Roa I, de Aretxabala X, Ibacache G, et al**. Association between cholesterolosis and gallbladder cancer. Rev Med Chil. 2010;138(7):804-8.
6. **Sasaki T, Kajiwara M, Ishii F, et al**. Gallbladder Intramucosal Carcinoma Arising in a Cholesterol Polyp: A Case Report. Cureus. 2022;14(3):e22898.
7. **Shimada K, Yamamoto J, Kosuge T, et al**. Adenocarcinoma confined to a cholesterol polyp of the gallbladder. Am J Gastroenterol. 1999;94(9):2568-9.
8. **Taskin OC, Bellolio E, Dursun N, et al**. Non-neoplastic Polyps of the Gallbladder: A Clinicopathologic Analysis of 447 Cases. Am J Surg Pathol. 2020;44(4):467-476.

PHÂN LOẠI U BIỂU MÔ LÀNH VÀ TỔN THƯƠNG TIỀN UNG CỦA TÚI MẬT THEO TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI 2019

Trương Hoàng Yến Vy[1], Hoàng Thị Hoàng Uyên[1], Nguyễn Vũ Thiện[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tổn thương tân sinh ống nhú trong túi mật chiếm 0,4% đến 1,5% các trường hợp cắt túi mật. Phân loại u hệ tiêu hóa của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019 đã có thay đổi trong nhóm u biểu mô lành và tổn thương tiền ung thư của túi mật, bao gồm: u tuyến môn vị, tân sinh trong biểu mô đường mật (BilIN) và tân sinh nhú trong túi mật (ICPN) do khả năng tiến triển thành ung thư khác nhau. Tổn thương loạn sản ở túi mật có thể tiến triển thành UTTM và tăng nguy cơ phát triển ung thư tại các phần khác của đường mật. Hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu áp dụng bảng phân loại Tổ chức Y tế Thế giới 2019 cho các tổn thương trong nhóm này của túi mật ở Việt Nam. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm mô bệnh học u biểu mô lành và tổn thương tiền ung túi mật theo Tổ chức Y tế Thế giới 2019. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu báo cáo loạt ca bệnh trên 56 trường hợp u biểu mô lành và tổn thương tiền ung của túi mật được chẩn đoán tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** Trong 95 trường hợp trường hợp u biểu mô được chẩn đoán trên giải phẫu bệnh, chúng tôi ghi nhận có 56 trường hợp (58,95%) được xếp vào nhóm u biểu mô lành và tổn thương tiền ung. Tuổi trung bình: 49,63 ± 15,31 tuổi, lớn nhất là 87 tuổi, nhỏ nhất là 20 tuổi. Tỷ lệ nữ/nam = 1,4/1. Trong 56 ca bệnh có 4 ca u tuyến môn vị (7,14%), 11 ca BilIN (19,64%) (với 6 ca (54,55%) độ thấp, 5 ca (45,45%) độ cao), và 41 ca ICPN (73,21%) (với 32 ca (78,05%) độ thấp, 9 ca (21,95%) độ cao), cầu dạng gai hiện diện ở 11/56 trường hợp, 37,5% trường hợp có kèm viêm túi mật mạn. Trên đại thể, tổn thương dạng polyp chiếm 60,71%, thường gặp ở đáy túi mật. **Kết luận:** Nhóm u biểu mô lành và tổn thương tiền ung thư của túi mật là tổn thương ít gặp với đặc điểm mô bệnh học đa dạng, dễ chồng lấp, cần sự kết hợp chặt chẽ của lâm sàng, hình ảnh học trong xác định đặc tính của tổn thương.

Từ khóa: u biểu mô lành, tổn thương tiền ung, tân sinh trong biểu mô, túi mật

SUMMARY

CLASSIFICATION OF GALLBLADDER BENIGN EPITHELIAL TUMOURS AND PRECURSORS ACCORDING TO WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019

Background: Intracholecystic papillary tubular neoplasm in the gallbladder accounts for 0.4% to 1.5% of cholecystectomy cases. The World Health Organization's 2019 classification of digestive system tumors has changed in the group of benign epithelial tumors and precursors of the gallbladder, including: pyloric adenoma, biliary intraepithelial neoplasia. and intracholecystic papillary neoplasm due to their different potential

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nguyễn Trãi TP. Hồ Chí Minh*

[2]*Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*

Chịu trách nhiệm chính: Trương Hoàng Yến Vy

ĐT: 0888543333

Email: truonghyvy@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 30/09 và 09/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

for progression to cancer. Dysplastic lesions in the gallbladder can progress to gallbladder cancer and increase the risk of developing cancer in other parts of the bile duct. At present, there are not many studies applying this classification to gallbladder lesions. **Objectives:** To evaluate pathological features of the gallbladder benign epithelial tumors and precursors according to the classification of the World Health Organization in 2019. **Methods:** A case series study based on 56 cases of gallbladder benign epithelial tumors and precursors were diagnosed at the University Medical Center of Ho Chi Minh City from January 2018 to December 2022. **Results:** In 95 cases of epithelial tumors diagnosed on pathology, we recorded 56 cases (58.95%) classified as benign epithelial tumors and precursors. Average age: 49.63 ± 15.31 y/o, the oldest is 87 y/o, the youngest is 20 y/o. Female/male ratio = 1.4/1. In our study, there were 4 cases of pyloric adenoma (7.14%), 11 cases of BilIN (19.64%) (with 6 cases (54.55%) present with low-grade neoplasia, 5 cases (45.45%) present with high-grade neoplasia), and 41 cases of ICPN (73.21%) (with 32 cases (78.05%) present with low-grade neoplasia, 9 cases (21.95%) present with high-grade neoplasia), squamoid morules are present in 11/56 cases, 37.5% of cases accompanied by chronic cholecystitis. Macroscopically, polypoid lesions account for 60.71% and they are often found at the base of the gallbladder. **Conclusions:** Benign epithelial tumors and precursors of the gallbladder are rare lesions with diverse and easily overlapping histopathological characteristics, that require a close combination of clinical and imaging features.

Keywords: gallbladder, benign epithelial tumors, precursors, intraepithelial neoplasia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh lý của túi mật tương đối phổ biến, ảnh hưởng 10-15% dân số trưởng thành, đặc biệt là sỏi đường mật. Tỷ lệ ung thư túi mật trên toàn thế giới chỉ dưới 2/100.000 người [2]. Tổn thương tân sinh ống nhú trong túi mật chiếm 0,4% đến 1,5% các trường hợp cắt túi mật và 6% carcinôm túi mật phát sinh từ tổn thương này [6,8].

Phân loại các tổn thương túi mật còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Bảng phân loại u hệ tiêu hóa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019 đã có thay đổi về định nghĩa và phân độ mô học của các tổn thương tiền ung thư của túi mật, bao gồm: u tuyến môn vị (PGA), tân sinh trong biểu mô đường mật (BilIN) và tân sinh nhú trong túi mật (ICPN) do khả năng tiến triển thành ung thư khác nhau [5].

Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu trong nước khảo sát về vấn đề này. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để áp dụng bảng phân loại mới của WHO 2019 cho các tổn thương u biểu mô lành và tổn thương tiền ung của túi mật. Kết quả của nghiên cứu này sẽ giúp có hướng xử lý và tiên lượng phù hợp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu báo cáo loạt ca trên 56 trường hợp u biểu mô lành và tổn thương tiền ung được chẩn đoán tại bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Mẫu bệnh phẩm phẫu thuật túi mật được lấy từ bệnh nhân ≥ 18 tuổi, từ 01/2018 đến 12/2022.

Có chẩn đoán xác định giải phẫu bệnh thuộc nhóm u biểu mô túi mật.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được hóa trị, xạ trị, hoặc điều trị phẫu thuật liên quan túi mật trước đây.

Các TH có tiêu bản HE không đạt yêu cầu và khối vùi sáp bị thất lạc hoặc mẫu mô còn lại không đủ để thực hiện cắt mỏng thêm.

Các trường hợp u ác tính ở túi mật (nguyên phát, thứ phát) và các trường hợp viêm đơn thuần không kèm các tổn thương khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu:

Lấy số liệu từ phần mềm lưu trữ kết quả của khoa Giải phẫu bệnh từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022. Có 56 trường hợp đáp ứng tiêu chuẩn chọn vào và tiêu chuẩn loại trừ.

Thu thập thông tin bệnh nhân đủ tiêu chuẩn. Thu thập số liệu gồm hành chính, các đặc điểm giải phẫu bệnh. Ghi nhận đặc điểm vi thể bằng kính hiển vi quang học dưới sự hỗ trợ của người hướng dẫn.

Phân loại u biểu mô túi mật theo 2 nhóm dựa theo tiêu chuẩn được công bố của WHO 2019: u biểu mô lành tính và tổn thương tiền ung, u biểu mô ác tính.

Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và lưu trữ trong phần mềm Excel 2019, được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata 17, được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số: 1130/HĐĐĐ-ĐHYD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

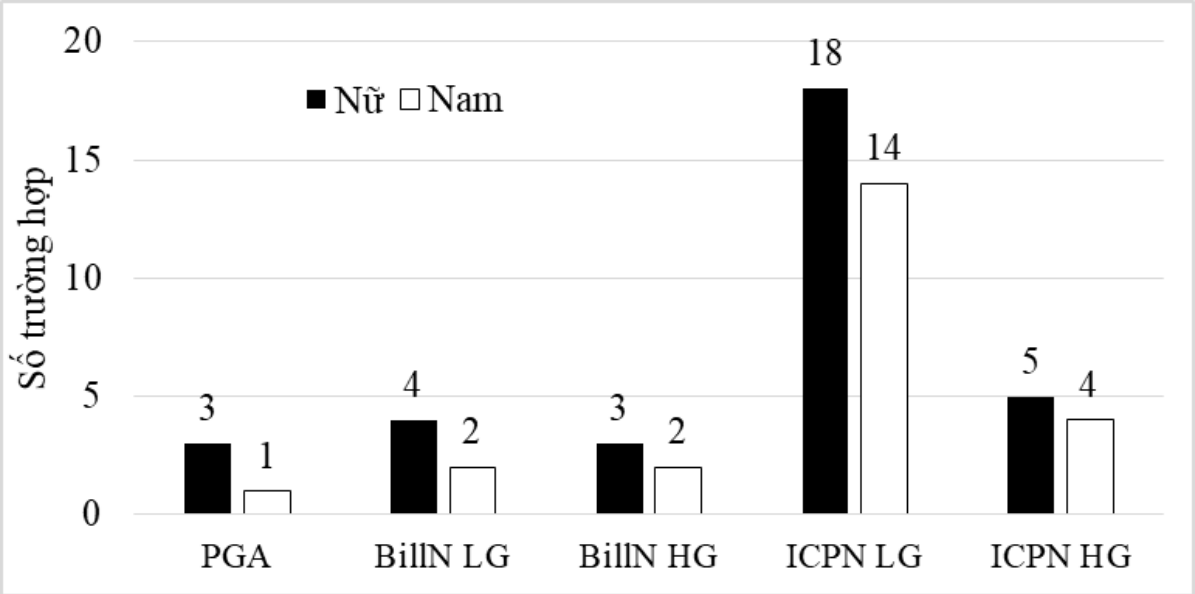
Theo phân loại của WHO 2019, u biểu mô lành tính và tổn thương tiền ung bao gồm u tuyến môn vị, tân sinh trong biểu mô đường mật (BilIN) độ thấp (LG) và độ cao (HG), tân sinh nhú trong túi mật (ICPN) với tân sinh trong biểu mô độ thấp và độ cao [8].

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập 56 trường hợp gồm 33 nữ (58,93%) và 23 nam (41,07%) u biểu mô lành và tổn thương tiền ung trong 95 trường hợp u biểu mô được chẩn đoán trên giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2022.

Tỷ lệ nữ/nam là 1,4/1, tuổi bệnh nhân có dạng phân phối chuẩn (Kiểm định Shapiro-Wilk) từ 20 đến 87 tuổi, tuổi trung bình là 49,63 ± 15,31 tuổi. Trường hợp lớn tuổi nhất (87 tuổi) mắc BilIN LG. Trường hợp nhỏ tuổi nhất (20 tuổi) mắc ICPN LG.

Trong 56 trường hợp u lành và tổn thương tiền ung được khảo sát, chúng tôi ghi nhận: 4 trường hợp (7,14%) u tuyến môn vị, 11 trường hợp (19,64%) BilIN gồm 6 trường hợp độ thấp, 5 trường hợp độ cao và 41 trường hợp (73,21%) ICPN gồm 32 trường hợp LG và 9 trường hợp HG.

ICPN LG thường gặp nhất với 32 trường hợp (18 nữ và 14 nam), u tuyến môn vị ít gặp nhất (4 trường hợp gồm 3 nữ, 1 nam) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Phân bố đặc điểm giới tính theo phân loại u biểu mô lành và tổn thương tiền ung

PGA: u tuyến môn vị; BilIN: tân sinh trong biểu mô; ICPN: tân sinh nhú trong túi mật; LG: độ thấp; HG: độ cao.

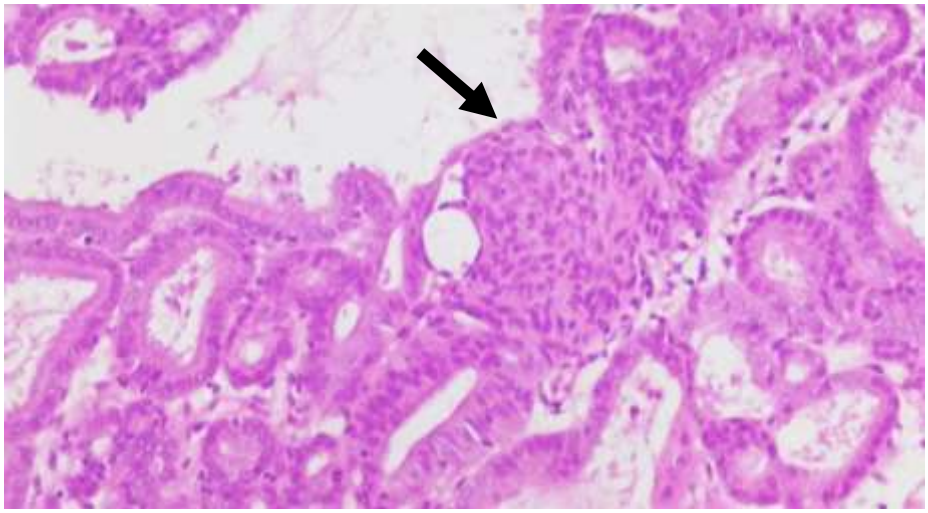
Dựa vào mức độ không điển hình của tế bào và cấu trúc u, phân độ mô học gồm: độ thấp đặc trưng bởi tế bào biểu mô không điển hình nhẹ, nhân phân tầng, tỷ lệ nhân/bào tương cao, tăng sắc, hạt nhân rõ; và độ cao biểu hiện nhiều đặc điểm phức tạp hơn như vi nhú hay nhú cao, tế bào mất phân cực hoàn toàn, nhân không điển hình rõ, nhiều phân bào. Trong 56 trường hợp, chúng tôi ghi nhận: 75% tân sinh độ thấp và 25% tân sinh độ cao.

Về đại thể, chúng tôi ghi nhận 15 (26,79%) trường hợp tổn thương không được mô tả hình dạng hoặc quá nhỏ - không thấy được trong quá trình phẫu tích được xếp vào nhóm không xác định. Trong 41 trường hợp (73,21%) ghi nhận được hình dạng tổn thương, dạng polyp chiếm nhiều nhất với 34 trường hợp, 5 trường hợp có dạng u sùi và 2 trường hợp có tổn thương đa dạng được xếp vào nhóm dạng kết hợp gồm: 1 trường hợp ICPN kèm tân sinh trong biểu mô độ thấp có dạng polyp kèm u sùi, 1 trường hợp ICPN kèm tân sinh trong biểu mô độ cao có dạng u sùi kết hợp với nốt sượng.

48 trường hợp không xác định được vị trí u trên đại thể (85,71%), 8 trường hợp vị trí u được mô tả trong quá trình phẫu tích bao gồm: 2 trường hợp ở cổ túi mật có 1 tổn thương dạng u sùi và 1 tổn thương không xác định dạng, 5 trường hợp ở đáy túi mật có dạng polyp, 1 trường hợp túi mật có 2 polyp ở đáy và thân.

Về vi thể, có 12 trường hợp (21,43%) hiện diện bọt bào trong mô đệm của tổn thương tân sinh gồm: 1 trường hợp u tuyến môn vị, 8 trường hợp ICPN LG và 3 trường hợp có ICPN HG.

Trong 56 trường hợp u biểu mô lành và tổn thương tiền ung, cầu dạng gai được ghi nhận trong 11 trường hợp gồm 3 trường hợp u tuyến môn vị, 7 trường hợp ICPN LG và 1 trường hợp ICPN HG.



Hình 1: U tuyến môn vị. Cầu dạng gai (mũi tên).
(Mô rã đông FS22-257, nhuộm HE, độ phóng đại 200x)

Tổn thương không u đi kèm gồm 21 trường hợp viêm túi mật mạn, 8 trường hợp viêm túi mật cấp, 5 trường hợp có polyp cholesterol, 18 ca có bệnh cơ tuyến chiếm (32,14%) và 12 ca có chuyển sản ruột. Không ghi nhận được hiện diện sỏi túi mật trong mô tả quá trình phẫu tích.

IV. BÀN LUẬN

Tiêu chuẩn trong bảng phân loại u túi mật của WHO 2019 yêu cầu sự kết hợp chặt chẽ của đặc điểm đại thể và vi thể để đưa ra chẩn đoán phù hợp, phân biệt các tổn thương phẳng hoặc tạo u thấy được trên đại thể, cũng như các tổn thương chỉ được xác định trên vi thể [8].

Trong 95 ca u biểu mô túi mật, có 56 trường hợp (58,95%) thuộc nhóm u biểu mô lành và tổn thương tiền ung được phân loại theo bảng phân loại u hệ tiêu hóa năm 2019 của WHO.

Độ tuổi trung bình của 56 ca u biểu mô lành và tổn thương tiền ung là 49 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 1,4/1.

Bảng 11: Đặc điểm tuổi, giới của nhóm u biểu mô lành và tổn thương tiền ung một số nghiên cứu

Tác giả	Năm nghiên cứu	Số trường hợp	Tổn thương	Tuổi trung bình	Tỷ lệ nữ/nam
Chúng tôi	2023	56	U biểu mô lành và tổn thương tiền ung	49,63 ± 15,31	1,4/1
Singh[7] và cs	2022	22	Loạn sản độ thấp	42	2/1
			Loạn sản độ cao	45	2/1
			ICPN	41	0/1
Adsay[2] và cs	2012	123	ICPN (≥ 1 cm)	61	2,1/1
Tuyến NĐ[1] và cs	2013	330	polyp	44,3 ± 11,6	
Albores-Saavedra[3] và cs	2012	91 (201 polyp)	U tuyến	60	2,2/1 (nữ 69%)

Nghiên cứu của tác giả Singh N [7] khảo sát trên 50 trường hợp bệnh lý tân sinh túi mật ghi nhận 22 trường hợp của nhóm loạn sản và ICPN và nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Tuyến [1] có độ tuổi trung bình và tỷ lệ giới tính gần tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình thấp hơn nghiên cứu của tác giả Adsay[2] và của tác giả Albores-Saavedra J [3].

Sự khác biệt do tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu và vùng dịch tễ. Tác giả Adsay V khảo sát các tổn thương từ 1cm trở lên [2]. Tác giả Albores-Saavedra J khảo sát các u tuyến túi mật [3]. Cả 2 nghiên cứu trên không khảo sát các tổn thương không thấy được trên đại thể. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên đối tượng là người Việt Nam trưởng thành bao gồm cả các tổn thương tân sinh không xâm nhập mà không thấy được trên đại thể và u của túi mật. Từ đó, chúng tôi đã phát hiện các tổn thương tân sinh trong biểu mô chỉ phát hiện trên vi thể bên cạnh các tổn thương tân sinh nhú trong túi mật và u tuyến môn vị.

Chúng tôi phân 2 độ mô học tân sinh gồm 75% trường hợp có tân sinh độ thấp, 25% tân sinh độ cao khác biệt với tác giả Nguyễn Đình Tuyến chia 3 độ loạn sản nhẹ (6/66), vừa (6/66), nặng (1/66) và 53/66 trường hợp không mô tả [1].

Về đại thể, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 41 trường hợp xác định được dạng tổn thương và 8 ca xác định được vị trí u, 48 trường hợp còn lại (85,71%) không xác định có thể do các nguyên nhân: (1) tổn thương nhỏ không thấy được trên đại thể, (2) u rơi trong lòng túi mật, không xác định được chân u, (3) nghiên cứu hồi cứu.

Trong 8 trường hợp thu thập được vị trí u, chúng tôi ghi nhận 5 trường hợp (62,5%) ở đáy túi mật tương tự với các nghiên cứu của tác giả Adsay V [2] (vị trí thường gặp nhất là đáy và thân túi mật (88%)).

Về vi thể, trong toàn bộ 56 trường hợp u biểu mô lành và tổn thương tiền ung của nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 7,14% u tuyến môn vị, 10,71% BilIN độ thấp, 8,93% BilIN độ cao, 57,14% ICPN với tân sinh trong biểu mô độ thấp, 16,07% ICPN với tân sinh trong biểu mô độ cao. Kết quả của nghiên cứu này khác biệt với nghiên cứu của tác giả Singh N với loạn sản độ thấp 20%, loạn sản độ cao 22%, ICPN 2% [7]. Nghiên cứu của chúng tôi khác với tác giả Singh N ở một số yếu tố: thiết kế nghiên cứu khác nhau, cỡ mẫu nhỏ hơn, tác giả không phân độ tân sinh trong biểu mô của tổn thương ICPN.

Năm 2012, nghiên cứu của tác giả Albores-Saavedra J khảo sát 201 u tuyến túi mật của 91 bệnh nhân ghi nhận 165 tổn thương dạng u tuyến môn vị (82%), 28 u tuyến ruột (14%), 5 u tuyến dạ dày (2,4%), 3 u tuyến mật (1,4%) [3]. Nghiên cứu chúng tôi không phân các kiểu mô học cho ICPN (ruột, dạ dày, mật tụy và phồng bào) do phần lớn các tổn thương kết hợp nhiều kiểu mô học, nghiên cứu hồi cứu hồ sơ, tiêu bản, khối đúc block không đảm bảo được mô u được lấy toàn bộ, đặc điểm mô học của các kiểu chồng lấp, khó khăn trong phân loại, không có sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch và các kiểu mô học này không ảnh hưởng đến chỉ định điều trị. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy kiểu hình mật tụy chiếm uu thế có thể liên quan carcinôm xâm nhập [8].

Đối với Tổn thương không u đi kèm, chúng tôi ghi nhận có các tổn thương viêm túi mật mạn, viêm túi mật cấp, chuyển sản ruột, bệnh cơ tuyến và polyp cholesterol.

Tổn thương không u đi kèm thường gặp nhất là viêm túi mật mạn (21/56 trường hợp, 37,56%) so với viêm túi mật cấp (8/56 trường hợp,14,29%) phù hợp với yếu tố nguy cơ viêm kéo dài trên con đường từ tân sinh trong biểu mô trở thành carcinôm [8]. 8,93% trường hợp có kèm polyp cholesterol/ cholesterosis gần tương đương nghiên cứu của Adsay V (6,5%) [2].

Cầu dạng gai là cấu trúc thường gặp trong PGA của túi mật. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, cấu trúc cầu dạng gai hiện diện trong 11/56 trường hợp (19,64%) u biểu mô lành và tổn thương tiền ung thấp hơn nghiên cứu tại Mexico của tác giả Albores-Saavedra J (58 tổn thương chiếm 35%) [3]. Chúng tôi ghi nhận 3 trong 4 trường hợp (75%) PGA và 8 trường hợp ICPN có hiện diện cầu dạng gai khác biệt với nghiên cứu tại Tokyo của tác giả He C (20,8% trường hợp PGA) [4].

V. KẾT LUẬN

Trong 56 trường hợp u biểu mô lành và tổn thương tiền ung, chúng tôi nhận thấy: độ tuổi trung bình là 49 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 1,4/1.

Trong các trường hợp xác định được dạng và vị trí tổn thương trên đại thể, 34 trường hợp có dạng polyp và u thường gặp ở đáy túi mật.

Nhóm u biểu mô lành tính và tổn thương tiền ung thường gặp nhất là ICPN (73,21%) mà chủ yếu là tân sinh trong biểu mô độ thấp (57,14%).

Cầu dạng gai (19,64%) có thể hiện diện ở nhiều loại tổn thương gồm: PGA, ICPN LG và ICPN HG.

Các bệnh lý đi kèm thường là viêm túi mật (51,79%) và bệnh cơ tuyến túi mật (32,14%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Đình Tuyến**. Nghiên cứu lâm sàng, hình ảnh siêu âm và hình thái mô bệnh học của polyp túi mật. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược TP.HCM. 2013.
2. **Adsay V, Jang KT, Roa JC, et al**. Intracholecystic papillary-tubular neoplasms (ICPN) of the gallbladder (neoplastic polyps, adenomas, and papillary neoplasms that are >/=1.0 cm): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 123 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36(9):1279-301.
3. **Albores-Saavedra J, Chablé-Montero F, González-Romo MA, et al**. Adenomas of the gallbladder. Morphologic features, expression of gastric and intestinal mucins, and incidence of high-grade dysplasia/ carcinoma in situ and invasive carcinoma. Hum Pathol. 2012;43(9):1506-13.
4. **He C, Fukumura Y, Toriyama A, et al**. Pyloric Gland Adenoma (PGA) of the Gallbladder: A Unique and Distinct Tumor from PGAs of the Stomach, Duodenum, and Pancreas. Am J Surg Pathol. 2018;42(9):1237-45.
5. **Koshiol J, Bellolio E, Vivallo C, et al**. Distribution of dysplasia and cancer in the gallbladder: an analysis from a high cancer-risk population. Hum Pathol. 2018;82:87-94.
6. **Nakanuma Y, Nomura Y, Watanabe H, et al**. Pathological characterization of intracholecystic papillary neoplasm: A recently proposed preinvasive neoplasm of gallbladder. Ann Diagn Pathol. 2021;52:151723.
7. **Singh N, Zaidi A, Kaur R, et al**. Incidental Gallbladder Neoplasms: A Growing Global Burden. Cureus. 2022;14(6):e25805.
8. **WHO**. Tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Klimstra DS (eds). WHO Classification of Tumours 5th Edition: Digestive System Tumours, 5th ed, IARC Lyon, p.265-92. 2019.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO THẬN KỴ MÀU VI NANG SẮC TỐ: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Ngô Thị Minh Hạnh[1], Nguyễn Trung Đức[2], Nguyễn Thị Ngọc Ánh[1], Nguyễn Văn Phú Thắng[1,2], Lê Thị Trang[1]

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) là loại ung thư chiếm khoảng 2% trong tổng số loại ung thư, nhưng là nguyên nhân tử vong đứng thứ 3 của hệ thống đường tiết niệu - sinh dục. Phân loại các thể mô bệnh học của RCC dựa vào đặc điểm cấu trúc u và hình thái bào tương tế bào u không phải lúc nào cũng dễ nhận định, nhất là các biến thể u hiếm gặp như ung thư biểu mô tế bào thận kỵ màu vi nang sắc tố (PMChRCC). PMChRCC là một biến thể hiếm gặp của ung thư biểu mô thận tế bào kỵ màu, gây khó khăn trong thực hành chẩn đoán. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ, 44 tuổi vào viện phẫu thuật vì đau tức vùng lưng phải do khối u cực trên thận phải kích thước 38 x 36 mm. Khối u có vỏ xơ rõ, phân biệt với nhu mô thận lành với mặt cắt màu vàng xám. Đặc điểm mô bệnh học và hình ảnh đại thể khối u là vấn đề thách thức trong chẩn u lành hay ác tính. Về vi thể, u có cấu trúc dạng vi nang gồm vùng dạng sàng và hình thành dạng cấu trúc u tuyến. Đặc điểm tế bào trong cấu trúc dạng u tuyến khác nhau gồm các tế bào nhạt màu đến bào tương ưa axit. Bên cạnh đó có những ổ nhỏ chứa sắc tố màu nâu có ở trong và ngoài tế bào, những ổ vi canxi. Nhuộm hoá mô miễn dịch các tế bào u dương tính với dấu ấn CK7, E-carderin, EpCAM, âm tính với CD10, CD117 và GATA3. Với những đặc điểm khối u thu nhận được, cần phân biệt khối u thận lành tính cũng như các thể bệnh khác của khối u ác tính. Chúng tôi báo cáo ca bệnh và hồi cứu y văn nhằm cung cấp thêm kiến thức giúp nâng cao chất lượng chẩn đoán khối u hiếm gặp, giúp cho các nhà lâm sàng có chiến lược điều trị và theo dõi bệnh nhân được tốt hơn.

Từ khoá: u tế bào kỵ màu, ung thư biểu mô tế bào thận

SUMMARY

PIGMENTED MICROCYSTIC CHROMOPHOBE RENAL CELL CARCINOMA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Renal cell carcinoma (RCC) is a cancer type accounting for around 2% of all cancers but is the third leading cause of death in the genitourinary system. Classification of histopathological types of RCC based on tumor structure and cell cytoplasmic morphology is not always easy to identify, especially with rare tumor variants such as pigmented microcystic chromophobe renal cell carcinoma (PMChRCC). PMChRCC a variant of chromophobe renal cell carcinoma which has caused difficulties in diagnosis. In this paper, we are going to report the case of a 44-year-old female patient was admitted to a hospital for surgery because of pain in her right back and bearing a tumor in the upper

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện TWQĐ 108*
[2]*Trung tâm chẩn đoán hình ảnh - BV TWQĐ 108*
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thị Minh Hạnh
ĐT: 0983341004
Email: ngominhhanh108@gmail.com
Ngày nhận bài:26/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 28/09 và 02/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

pole of the right kidney, measuring 38 x 36 mm. The tumor had a clear fibrous capsule distinct from the healthy renal parenchyma, and the gross section was grayish-yellow. Regarding the histopathological characteristics and gross images, diagnosing whether it was a benign or malignant tumor was challenging. Microscopically, the microcystic structure included a cribriform pattern and formed a glandular structure. The cell fetures in the glandular structure were different, including pale cells and acidophilic cytoplasm. In addition, there were small foci containing brown pigments inside and outside the tumor cells, and microcalcification foci. Immunohistochemical stain showed that tumor cells were positive for CK7, E-carderin, and EpCAM, and negative for CD10, CD117, and GATA3. With the obtained tumor characteristics, it is necessary to distinguish benign renal tumors as well as other forms of malignant tumors. We report the case and review the literature in the hope of providing more knowledge to help improve the quality of diagnosis of rare tumors, suggesting clinicians better treatment strategies and patient monitoring.

Keywords: chromophobe cell tumor, renal cell carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào thận (RCC) chiếm khoảng 2% trong tổng số bệnh lý ung thư và là bệnh lý phổ biến đứng thứ 3 trong các bệnh lý ung thư đường tiết niệu sinh dục, tỷ lệ tử vong do bệnh chiếm 2% [8]. Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán khẳng định khối u lành tính hay ác tính. Về mặt hình thái mô bệnh học kinh điển, RCC có những thể chính bao gồm ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào ky màu, ung thư biểu mô nhú và ung thư biểu mô dạng sarcomatoid. Tuy nhiên, trong số biến thể RCC có biến thể vô cùng hiếm gặp và trong suốt nhiều thập kỷ cũng chỉ được báo cáo từng ca bệnh và gây không ít khó khăn cho các nhà Giải phẫu bệnh trong thực hành chẩn đoán phân biệt giữa khối u lành tính và ác tính. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nữ có khối u thận ở cực trên thận phải đã được phẫu thuật thành công với chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào thận ky màu vi nang sắc tố nhằm cung cấp thêm thông tin, đặc điểm mô bệnh học, dữ liệu lâm sàng để nâng cao năng lực chẩn đoán khối u hiếm gặp, đưa ra kết luận chính xác giúp các nhà lâm sàng quyết định phác đồ điều trị, theo dõi cũng như tiên lượng chính xác cho bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 44 tuổi; cách 2 tháng vào viện bệnh nhân đau vùng lưng phải, đau quặn từng cơn, không lan, không sốt, không tiêu buốt, không tiểu dắt, không tiểu máu, không tiểu ra sỏi. Bệnh nhân dùng thuốc nội khoa không đỡ, bệnh nhân vào viện khám và được làm các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh. Các xét nghiệm huyết học, sinh hoá và nước tiểu trong giới hạn bình thường.

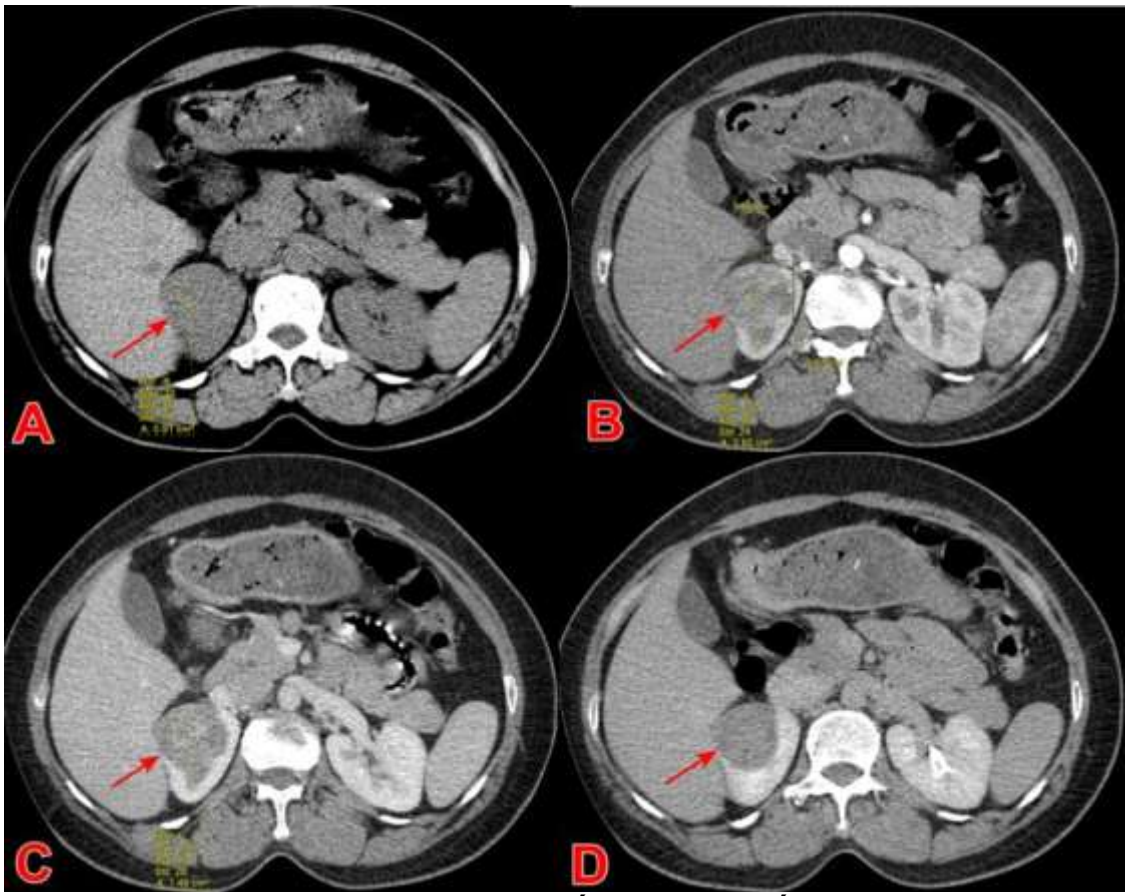
2.1. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm ổ bụng: Thận phải: kích thước bình thường nhu mô cực trên có khối tăng âm kích thước 38 x 36 mm, đài bể thận không giãn, không có sỏi. Phân biệt tuỷ và vỏ. Niệu quản không giãn, không có sỏi (Hình 1). Thận trái không phát hiện bất thường.



Hình 1: Hình ảnh siêu âm khối tăng âm cực trên thận phải. Hình ảnh các lát cắt trên siêu âm cho thấy khối tăng âm kích thước 38 x 36 mm

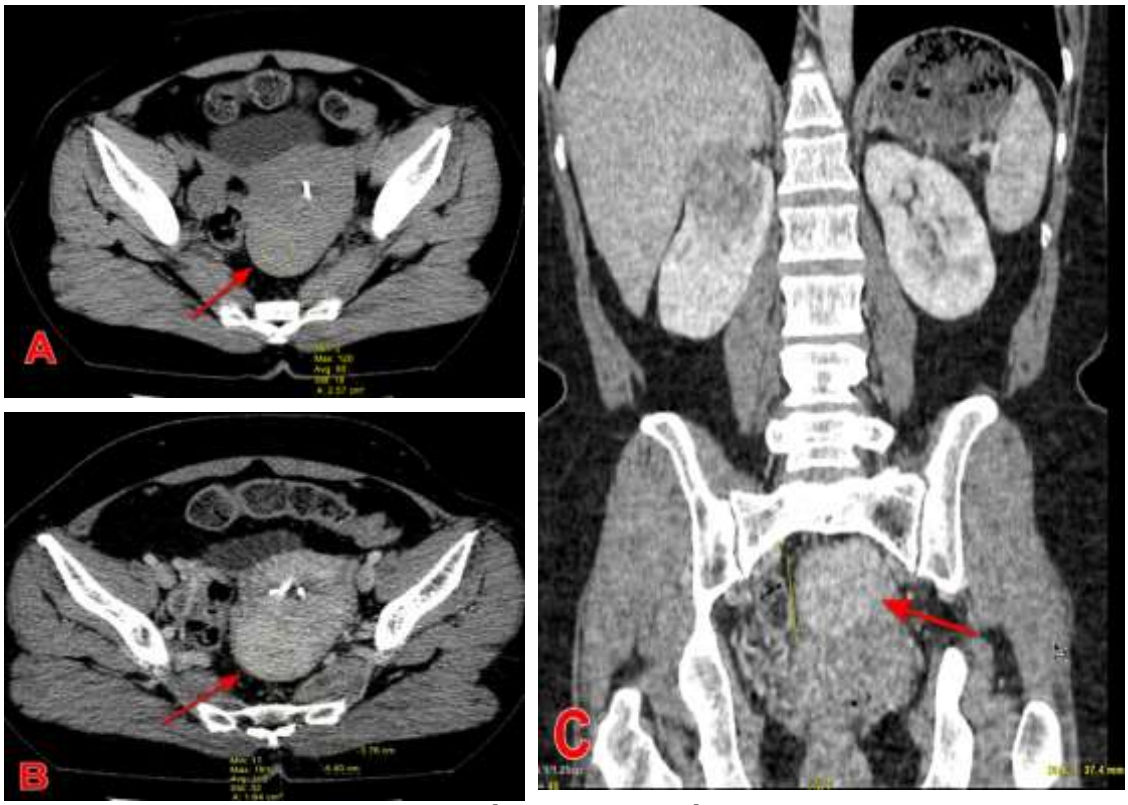
Chụp cắt lớp vi tính (CT): Hai thận không to, nhu mô cực trên thận phải có khối bất thường, kích thước 35 x 37 mm, tỷ trọng trước tiêm 35 HU, đẩy lồi đường bờ thận, sau tiêm động mạch 65 HU, thì tĩnh mạch 80HU, thì muộn 60 HU, thì tĩnh mạch thấy mạch máu quy tụ về trung tâm khối, đài bể thận và niệu quản hai bên không giãn, không thấy sỏi ở hai thận và niệu quản (Hình 2).



Hình 2: Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính khối u thận

Khối u cực trên thận phải (mũi tên) có kích thước 35x36x39mm, đồng tỷ trọng với nhu mô thận ở thì trước tiêm (Hình 2A), ngấm thuốc mạnh thì động mạch (Hình 2B), ngấm kém hơn vỏ thận ở thì tĩnh mạch cửa (Hình 2C) và thì muộn (Hình 2D).

Thành sau tử cung có khối tỷ trọng mô mềm, kích thước 38 x 44 x 37 mm, bờ viền rõ, đẩy lồi bờ tử cung, ngấm thuốc khá mạnh, đồng nhất sau tiêm, không thấy xâm lấn tổ chức xung quanh (Hình 3).



Hình 3: Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính khối u thành sau tử cung

Khối u kích thước 38x44x37mm (mũi tên), ở thì trước tiêm mặt phẳng cắt ngang (Hình 3A) có tỷ trọng trung bình 55HU, thì tĩnh mạch cửa (Hình 3B) có tỷ trọng trung bình 104HU và trên mặt phẳng đứng ngang (Hình 3C)

2.2. Kết quả giải phẫu bệnh

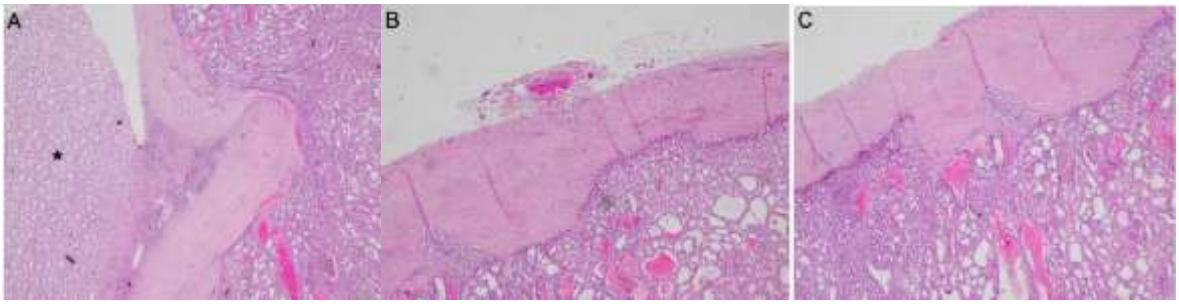
Đại thể: Thận phải kích thước 11 x 5 x 3,5 cm kèm theo niệu quản dài 7 cm. Cực trên thận có khối u kích thước 3,5 cm, vỏ xơ rõ, phân biệt nhu mô thận, mặt cắt khối u màu vàng xám, có vùng xuất huyết.

Vi thể: Khối u cấu trúc ưu thế gồm các vi nang hoặc dạng phế nang (microalveolar) trong thành phần giống dạng sàng thành ổ với những biểu hiện cấu trúc dạng ống tuyến tương đối đơn dạng, có vùng nổi bật với các bó xơ hoặc hyalin hoá tập trung thành đám. Các vi nang hoặc vùng dạng sàng bao gồm xen kẽ các tế bào kích thước lớn hơn màu nhạt màu với vùng tế bào nhỏ hơn ái toan với đặc điểm màng nhân nhân méo mó, có quầng sáng quanh nhân. Đặc điểm tế bào trong cấu trúc dạng ống tuyến là khác biệt. Các tế bào có dạng trụ với nhân bầu dục khá đều, nằm vị trí màng đáy, bào tương ưa toan. Bên cạnh đó có

những những ổ nhỏ chứa sắc tố xuất hiện ở trong tế bào u hay ở ngoài tế bào trong lớp mô đệm liên kết, một vài ổ vi canxi, thấy rõ hơn ở vùng phía ngoại vi khối u (Hình 5, 6, 7).

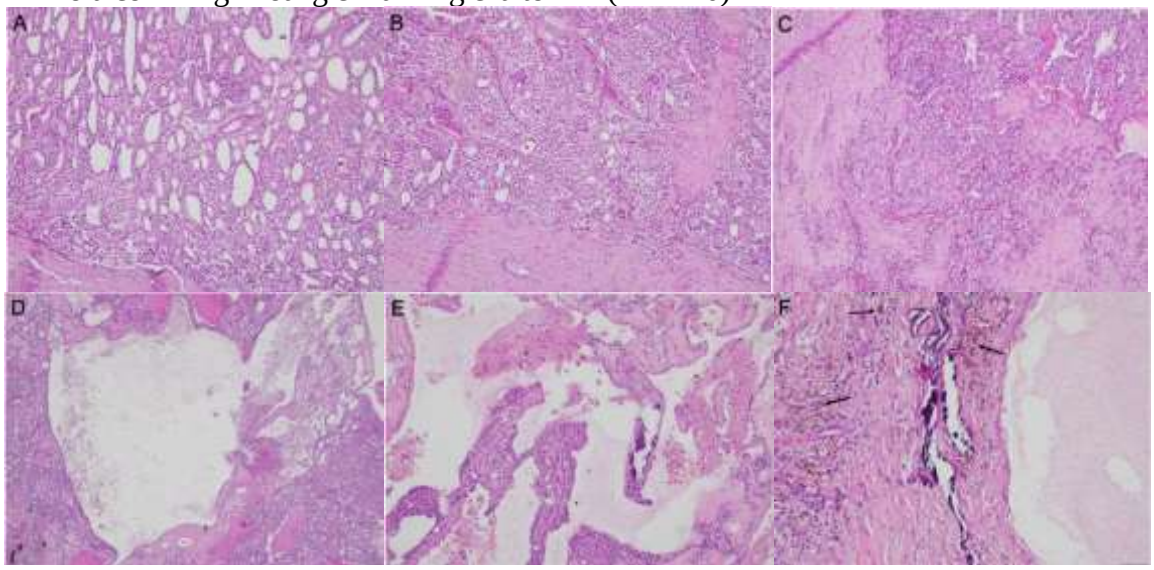
Kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch: Các tế bào u dương tính với CK7, EpCAM, E-cadherin, âm tính với CD10, CD117, GATA3, Vimentin (Hình 8).

Kết quả nhuộm sắt xanh Perls Pusian cho thấy có biểu hiện lắng đọng sắt trong bào tương tế bào u rải rác và lắng đọng ngoài tế bào u, nhiều trong các khoang, hốc của u và mô đệm liên kết (Hình 8H).

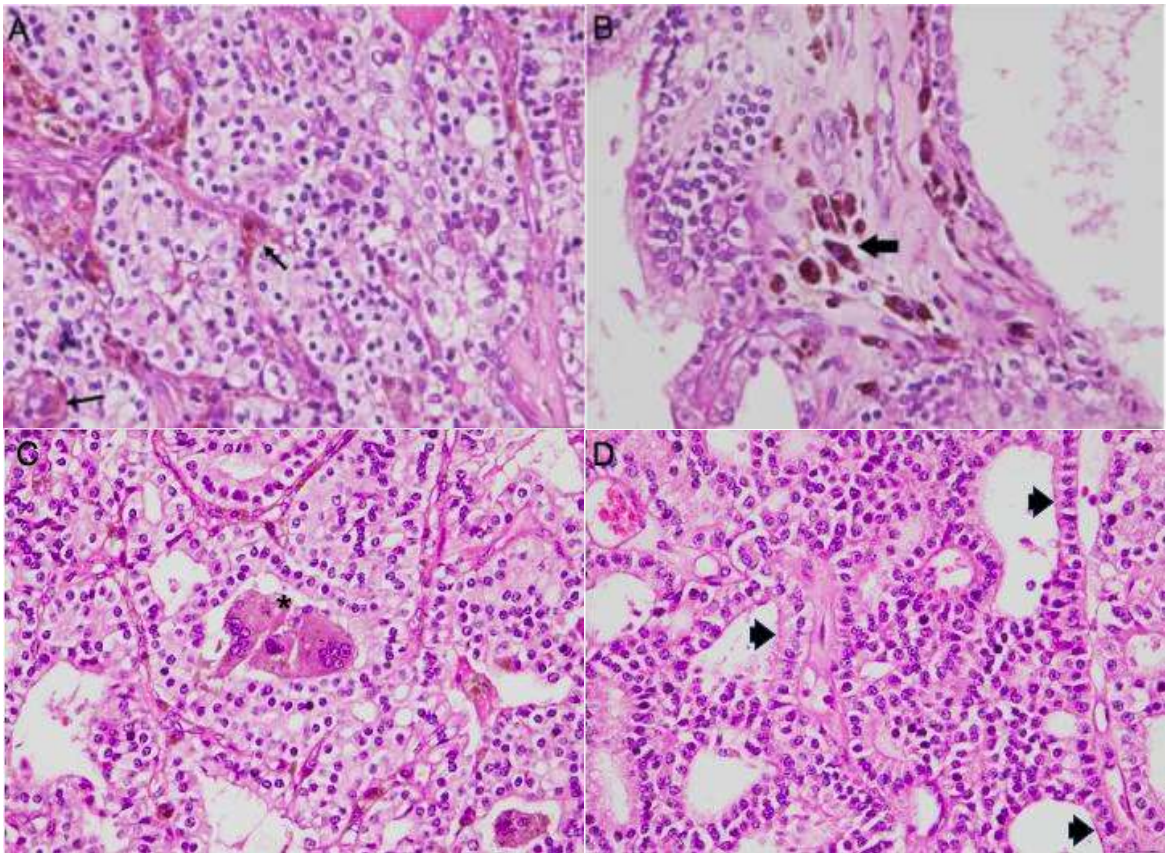


Hình 5: U có vỏ xơ rõ

A. Mô u phân biệt rõ với vùng tuỷ thận (dấu *). B. Vùng vỏ xơ có phần mô liên kết xơ mỡ, mạch máu nhỏ phía ngoài vỏ u. C. Các đám tế bào u có xu hướng phát triển, đẩy lồi về phía vỏ u. Phần mô u có những khoang chứa hồng cầu to nhỏ (HE x 40)

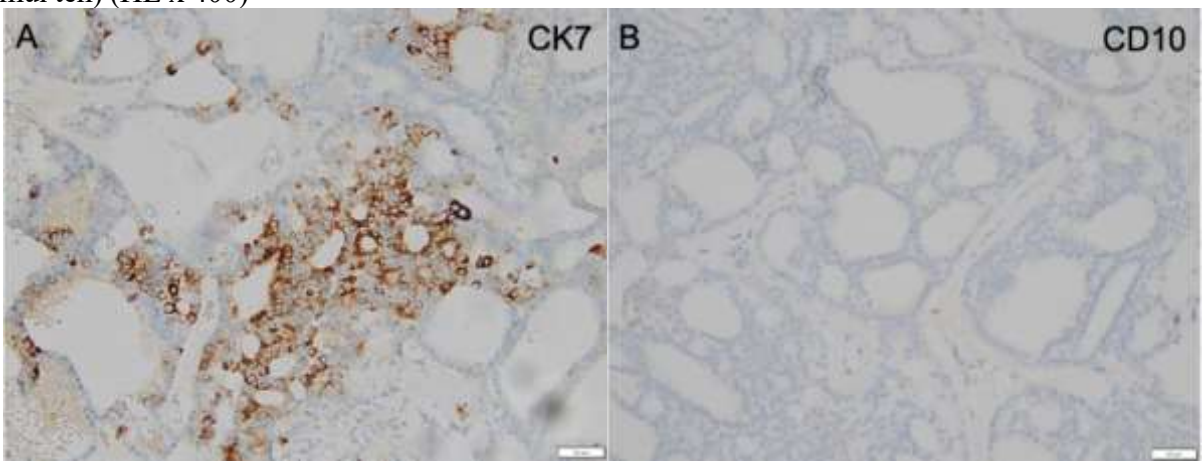


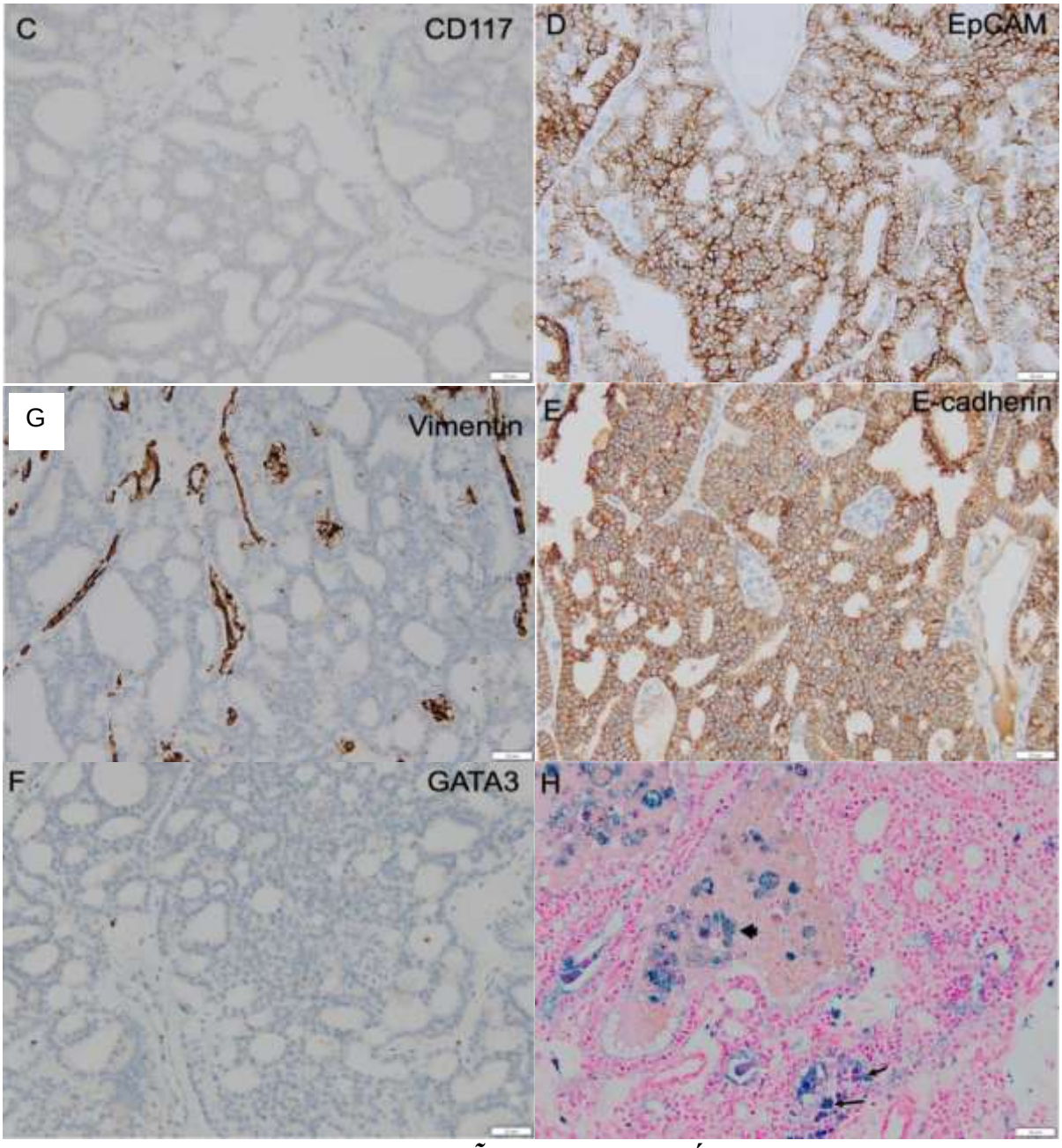
Hình 6: Cấu trúc u gồm: (A) Thành phần dạng sàng gồm các vi nang; (B) Cấu trúc đặc chia tách bởi vách xơ mạch mỏng dạng u tuyến, (C) Mô u có vùng xơ tăng sinh xen kẽ; (D), (E), (F) gồm nhiều nang lớn, nang chia vách là các đám tế bào u và chứa hồng cầu giáng hoá (E), mô liên kết vách nang có vùng canxi hoá (F, mũi tên)(HE x 100)



Hình 7: Đặc điểm tế bào u PMChRCC

(A). Vùng tế bào u có đặc điểm ChRCC, rải rác có tế bào chứa sắc tố trong bào tương tế bào u (mũi tên nhỏ); (B). Tế bào chứa sắc tố ở mô đệm liên kết ngoài tế bào u (mũi tên lớn); (C). Tế bào khổng lồ nhiều nhân có chứa sắc tố trong bào tương tế bào (hình *); (D). Các tế bào tạo dạng ống tuyến với hình thái tế bào dạng trụ, nhân bầu dục nằm sát màng đáy, bào tương ưa toan (hình đầu mũi tên) (HE x 400)





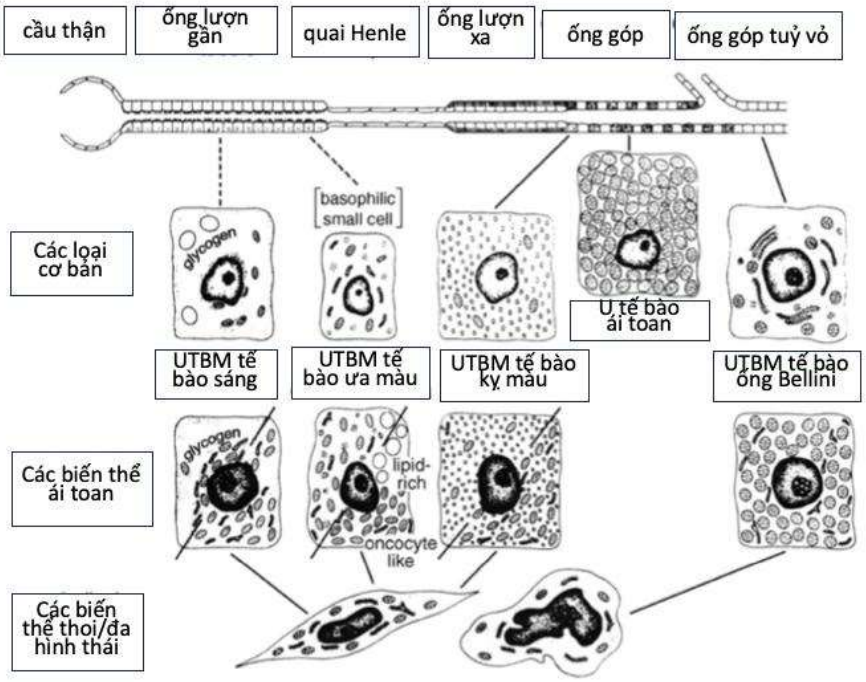
Hình 8: Hình ảnh hoá mô miễn dịch và nhuộm sắt xanh Perls Pusian

Các tế bào u dương tính dạng ổ với dấu ấn CK7 (A), dương tính lan toả và mạnh với Ep-CAM (D), E-cadherin (G), âm tính với các dấu ấn CD10 (B), CD117 (C), Vimetin (E), GATA3 (F); Các tế bào bắt màu xanh, lắng đọng sắt trong bào tương (mũi tên) và ngoài tế bào trong các nang chứa đầy sắc tố sắt (đầu mũi tên) (H)

III. BÀN LUẬN

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới, năm 2022, ung thư biểu mô thận tế bào kỵ màu (Chromophobe renal cell carcinoma - ChRCC) được đặc trưng bởi các tế bào nhạt màu lớn và các tế bào u kích thước nhỏ ưa axit với nhân nhăn nheo và thể vùi quanh nhân [8].

Năm 1986, Thoenes W đề nghị hệ thống phân loại Mainz về dưới typ tế bào khối u thận dựa trên đặc điểm ưu thế của bào tương (Hình 9) [7]. Phân loại này chia tách RCC tế bào sáng khỏi nhóm ChRCC và bổ sung thêm thể ung thư biểu mô ống Bellini dựa trên nguồn gốc tế bào. Các tế bào của ChRCC được phân biệt với tế bào sáng và tế bào ưa toan của ung thư nhú dạng ưa màu (Chromophilic papillary carcinoma). Dựa trên đặc tính của tế bào u, ChRCC có 2 thể cổ điển gồm các tế bào kích thước lớn giống tế bào thực vật và biến thể ái toan kích thước nhỏ với nhân xoắn vặn, có quầng sáng quanh nhân. PMChRCC là biến thể duy nhất của ChRCC được mô tả lần đầu tiên vào năm 1998 với chùm 5 ca bệnh [7]. Biến thể này rất hiếm gặp, chỉ báo cáo thành những ca bệnh nên chưa đưa vào hệ thống phân loại chi tiết của biến thể ChRCC.



Hình 9: Hệ thống phân loại Maiz

Năm 2017, Qutierrez FJQ nghiên cứu 42 ca PMChRCC trong suốt hơn 20 năm (1989 - 2013) cho thấy rõ hơn đặc điểm hoá mô miễn dịch, nhiễm sắc thể tế bào u [6]. Các nghiên cứu cho thấy về đặc điểm mô học của ChRCC nói chung chiếm ưu thế dạng đặc, phân tách nhau bởi vách mạch máu. Một số khối u có dạng ổ, dạng bè, dạng nang, vi nang thậm chí thành phần nhú khác nhau, có tỷ lệ nhỏ thành phần dạng sarcôm. Các khối u cổ điển có đặc điểm bào tương nhạt màu đến bào tương sáng. Bào tương trong với dạng lưới mịn và đôi khi có dạng vi túi. Một số tế bào lớn với bào tương rộng hay bào tương dạng bọt thường thấy trong các tế bào nhạt màu. Tế bào ưa axit có đặc điểm bào tương dạng hạt hoặc ái toan đậm. Nhân tăng sắc với viền nhân bất thường hoặc nhăn nheo giống dạng "nho khô" là đặc trưng nhất. Đặc điểm biểu hiện khác như xuất hiện quầng sáng bào tương quanh nhân (gọi là halos quanh nhân). Trong hầu hết các trường hợp, đều có tế bào 2 nhân. Màng bào tương luôn viền rõ (giống tế bào thực vật) - một tiêu chuẩn quan trọng phân biệt với u tuyến. Nhân kiểu

nhân quái (bizzare), bắt màu kiềm đậm không hay gặp như trong u tuyến tế bào ái toan. Trong khi đó, đặc điểm nhận thấy biến thể PMChRCC có dạng vi nang hoặc dạng vi hốc (microalveolar) trong các thành phần dạng sàng. Trong trường hợp ca bệnh của chúng tôi có hầu hết các đặc điểm vi thể khối u trừ đặc điểm dạng sarcôm, nhân bizzare gây khó khăn cho chẩn đoán khối u ác tính. U có đặc điểm lắng đọng sắt, sắc tố màu nâu xuất hiện ở trong bào tương tế bào u và ngoài tế bào trong mô đệm liên kết của khối u (Hình 7A,B). Một số vùng, khoảng vi nang chứa hồng cầu thoái hoá (Hình 6D,E), có vùng chứa ổ canxi nhỏ. Các thành phần vi nang hoặc vi hốc không không thực sự đặc hiệu cho PMChRCC. Tuy nhiên, khi kết hợp với sắc tố, vi canxi với đặc điểm cấu trúc thì những thành phần vi nang hoặc vi hốc là điển hình cho PMChCC. Mặt khác, sự hình thành dạng u tuyến là không hay gặp trong ChRCC điển hình. Trong trường hợp của chúng tôi, các cấu trúc dạng u tuyến được hình thành bởi các tuyến ống hoặc cấu trúc dạng sàng. Các tế bào trong dạng u tuyến phần lớn dạng trụ với tỷ lệ bào tương khác nhau, nhân nằm ở cực đáy (Hình 7D).

Chẩn đoán PMChRCC cần phân biệt với u tuyến tế bào ái toan và biến thể ái toan của RCC tế bào sáng và RCC nhú. Thực sự đôi khi khó phân biệt PMChRCC với u tuyến tế bào ái toan. Cấu trúc của u tuyến tế bào ái toan gồm ống, dạng nang-ống hoặc sắp xếp dạng nang tương tự như PMChRCC. U tuyến tế bào ái toan điển hình u đồng dạng với bào tương tế bào dạng hạt ái toan. Hoá mô miễn dịch có thể giúp phân biệt ChRCC, đặc biệt là u tuyến tế bào ái toan và ChRCC [9]. Các đám tế bào u dương tính với dấu ấn CK7 không biểu hiện ở u tuyến tế bào ái toan nhưng có thể dương tính ở xung quanh sẹo trung tâm khối u tuyến tế bào ái toan (oncocytic adenoma). CD117 và Ksp-Cadherin dương tính lan toả chủ yếu trong ung thư thận tế bào ái toan kỵ màu. Hầu hết các trường hợp PMChRCC dương tính với EpCAM, Claudin-7. CD10 thường âm tính nhưng có thể dương tính ổ [4]. Các tế bào dương tính với CK7 hiếm (< 5% tế bào đơn lẻ không thành đám) được xem như yếu tố hỗ trợ cho chẩn đoán u tuyến tế bào ái toan [8].

Trường hợp của chúng tôi đã được nhuộm sắt cho thấy các tế bào u lắng đọng ở trong và ngoài tế bào u (Hình 8H). Dấu ấn hoá mô miễn dịch âm tính với CD117 trong khi ChRCC nói chung thường dương tính mạnh và lan toả, tuy nhiên, trong biến thể PMChCC đã không thể hiện rõ (Hình 8C). Dấu ấn CK7 dương tính tuy nhiên không phải dương tính mạnh và lan toả, CK7 dương tính từng vùng và cũng không rõ nét hết viền tế bào (Hình 8A). Sự chồng lấp mô học giữa u tế bào ái toan và ung thư tế bào thận tế bào kỵ màu phản ánh sự không đồng nhất của ung thư tế bào thận kỵ màu hơn là biến thể của nó [2].

Về đặc điểm sinh học phân tử: Trong phân loại về khối u thận của Tổ chức Y tế Thế giới lần thứ 5 đã xác định về đặc điểm phân tử các khối u [8]. Phân loại RCC dựa trên đặc điểm cấu trúc mô, ưu thế bào tương và tiếp theo liên quan đến kiểu hình - kiểu gen cụ thể như phân loại RCC tế bào sáng và RCC nhú. Bệnh sinh ChRCC mất NST 1,2,6,10,13,17, 21 và Y [3]. Nghiên cứu của Gutiérrez FJQ cho thấy PMChRCC có trường hợp 1 NST 7 và 17, còn phần lớn đa NST 7 và 17 [6].

Về đặc điểm chẩn đoán hình ảnh khối u khó phân biệt RCC với u tuyến. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân có khối u thành sau tử cung dưới lớp thanh mạc, có tỷ trọng mô mềm (55HU) khá đồng nhất, không có phần dịch, vôi hóa trong khối, sau tiêm khối ngấm thuốc mạnh tương đối đều (tỷ trọng trung bình thì tĩnh mạch cửa 104HU), ranh giới của khối

với lớp cơ xung quanh còn khá rõ, khối đẩy lồi thanh mạc tử cung, không thấy phá vỡ lớp thanh mạc xâm lấn ra phía ngoài tổ chức mỡ hay các tạng xung quanh. Với tính chất của khối u như vậy trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính nghĩ nhiều tới u cơ trơn tử cung (Leiomyoma).

Tiên lượng: ChRCC có tiên lượng tốt so với RCC tế bào sáng hoặc nhú, với tỷ lệ sống 5 năm là 76-100%. Biến thể PMChRCC tốt, độ ác tính thấp trừ thành phần dạng sarcomatoid chuyển dạng di căn [6,7]. Vì chưa có kinh nghiệm nên lúc đầu chúng tôi chẩn đoán trường hợp này là u tuyến. Nhưng chưa giải thích hết đặc điểm kiểu hình cũng như những dấu ấn hoá mô miễn dịch. Chúng tôi đã hội chẩn với chuyên gia Giải phẫu bệnh Nhật Bản (Giáo sư Masahiro Nakashima, trường đại học Nagasaki) và Úc (Giáo sư Fionna Raggett, khoa Giải phẫu bệnh Douglass Hanly Moir, Sydney). Tất cả đều đồng thuận là PMChRR.

IV. KẾT LUẬN

PMChRCC là một biến thể của ChRCC rất hiếm gặp, có đặc điểm dạng u tuyến với đặc điểm ChRCC, dễ nhầm lẫn chẩn đoán với trường hợp u tuyến lành. Đặc điểm cấu trúc vi nang kết hợp với sắc tố trong và ngoài tế bào u cũng như vi canxi cho dấu hiệu đặc hiệu trong chẩn đoán. Hoá mô miễn dịch giúp phân loại và chẩn đoán chính xác thể bệnh. Qua hồi cứu y văn với trường hợp ca bệnh hiếm gặp cụ thể giúp cho chúng ta củng cố thêm kiến thức, nâng cao năng lực chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dundr P, Pesl M, Povysil C, et al.** Pigmented microcystic chromophobe renal cell carcinoma. Pathology-Reacher and Practice. 2007;203:593 - 597.
2. **Holge M, Riuko O.** Chromophobe renal cell carcinoma: current and controversial issues. Pathology. 2021;pp.1-5.
3. **Kovacs G, Akhtar M, Becwith BJ, et al.** The Heidelberg classification of renal cell tumors, J. Pathol. 1997;183:131 - 133.
4. **Martignoni G, Pea M, Brunelli M, et al.** CD10 is expressed in a subset of chromophobe renal cell carcinomas. Mod Pathol. 2004;17:1455-63.
5. **Michal M, Hes O, Sˇvec A, et al.** Pigmented microcystic chromophobe cell carcinoma: a unique variant of renal cell carcinoma. Ann Diagn Pathol. 1998;2:149 -153.
6. **Qutierrez FJQ, Panizo A, Tienza A, et al.** Cytogenetic and immunohistochemical study of 42 pigmented microcystic chromophobe renal cell carcinoma (PMChRCC). Virchows Arch. 2018;473(2):209 - 217.
7. **Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ.** Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas, and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. Pathol Res Pract. 1986;181:125-43.
8. **WHO.** Classification of tumours of the urinary system and male genital organs ed. 5, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2022.
9. **Williamson SR, Gadde R, Trpkov K, et al.** Diagnostic criteria for oncocytic renal neoplasms: a survey of urologic pathologists. Hum Pathol. 2017;63:149 - 56.

U TẾ BÀO CẬN CẦU THẬN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Võ Lê Hồng Nhật[1,2], Đặng Minh Xuân[3], Nguyễn Hoàng Vinh[3], Trần Hương Giang[1,3], Đoàn Thị Phương Thảo[1,3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U tế bào cận cầu thận là một tân sinh hiếm gặp ở thận với đặc trưng gây tăng tiết renin vào máu, dẫn đến tăng huyết áp thứ phát. Ca bệnh được báo cáo lần đầu vào năm 1967 và đến nay đã có gần 200 trường hợp được ghi nhận trên thế giới, chủ yếu ở nữ trẻ. **Báo cáo ca**: Chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh nhân nữ 28 tuổi phát hiện tăng huyết áp trong vòng ba năm không đáp ứng điều trị nội khoa. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ghi nhận một khối u 2,5 cm ở cực trên thận trái và nồng độ renin máu tăng dẫn đến nghi ngờ khối u tiết renin. Sau phẫu thuật cắt bỏ khối u, huyết áp và nồng độ renin máu của bệnh nhân trở lại bình thường. Kết quả giải phẫu bệnh xác định u tế bào cận cầu thận với biểu hiện hóa mô miễn dịch phù hợp: dương tính với CD34, âm tính với SMA và CD117. **Bàn luận**: U tế bào cận cầu thận là nguyên nhân hiếm gặp gây tăng huyết áp thứ phát có thể chữa khỏi. Phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp điều trị tiêu chuẩn và hiệu quả, nên cần xem xét chẩn đoán này ở bệnh nhân trẻ có khối u thận và nồng độ renin máu cao. **Kết luận**: Phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp điều trị hiệu quả.

Từ khóa: tăng huyết áp, renin, u tế bào cận cầu thận

SUMMARY

JUXTAGLOMERULAR CELL TUMOR: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Introduction: Juxtaglomerular cell tumor (JCT) is a rare renal neoplasm characterized by excessive renin secretion, which leads to secondary hypertension. First reported in 1967, fewer than 200 cases have been documented worldwide, with a predominance in young females. **Case report**: We report a case of a 28-year-old female who presented with a three-year history of hypertension unresponsive to drug therapy. CT scan revealed a 2.5 cm mass in the upper pole of the left kidney and increased serum renin level raised suspicion of a renin-secreting tumor. Following partial nephrectomy, both blood pressure and renin levels normalized. Pathological result confirmed the diagnosis of JCT, with immunohistochemistry showing CD34 positivity and SMA and CD117 negativity. **Discussion**: JCT is an important yet rare cause of curable secondary hypertension. **Conclusion**: Surgical excision of the tumor is the standard and effective treatment, highlighting the need to consider this diagnosis in young patients with renal masses and elevated renin levels.

Keywords: hypertension, renin, juxtaglomerular cell tumor

[1]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh*
[3]*Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Đặng Minh Xuân
ĐT: 0367455596
Email: xuan.dangminh83@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 08/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

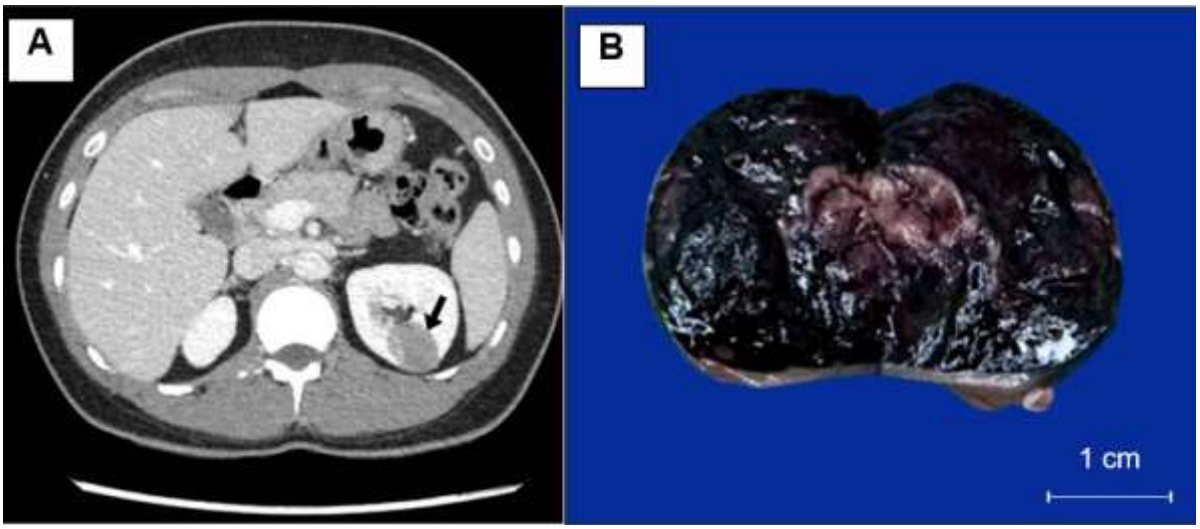
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào cận cầu thận (juxtaglomerular cell tumor) là một tân sinh hiếm gặp ở thận, xuất phát từ các tế bào cơ trơn nằm ở tiểu động mạch đến của phức hợp cận cầu thận [6]. Ca bệnh được báo cáo lần đầu vào năm 1967 và đến nay có gần 200 trường hợp được ghi nhận trên toàn thế giới [7]. Đặc trưng của u là tăng tiết quá mức renin, dẫn đến tăng huyết áp, hạ kali máu và tăng aldosterone. Bệnh thường gặp ở người trẻ, đặc biệt là nữ giới với biểu hiện tăng huyết áp không đáp ứng điều trị nội khoa [6]. Việc chẩn đoán chính xác u tế bào cận cầu thận rất quan trọng vì đây là nguyên nhân gây tăng huyết áp có thể điều trị khỏi thông qua phẫu thuật loại bỏ khối u.

II. BÁO CÁO CA

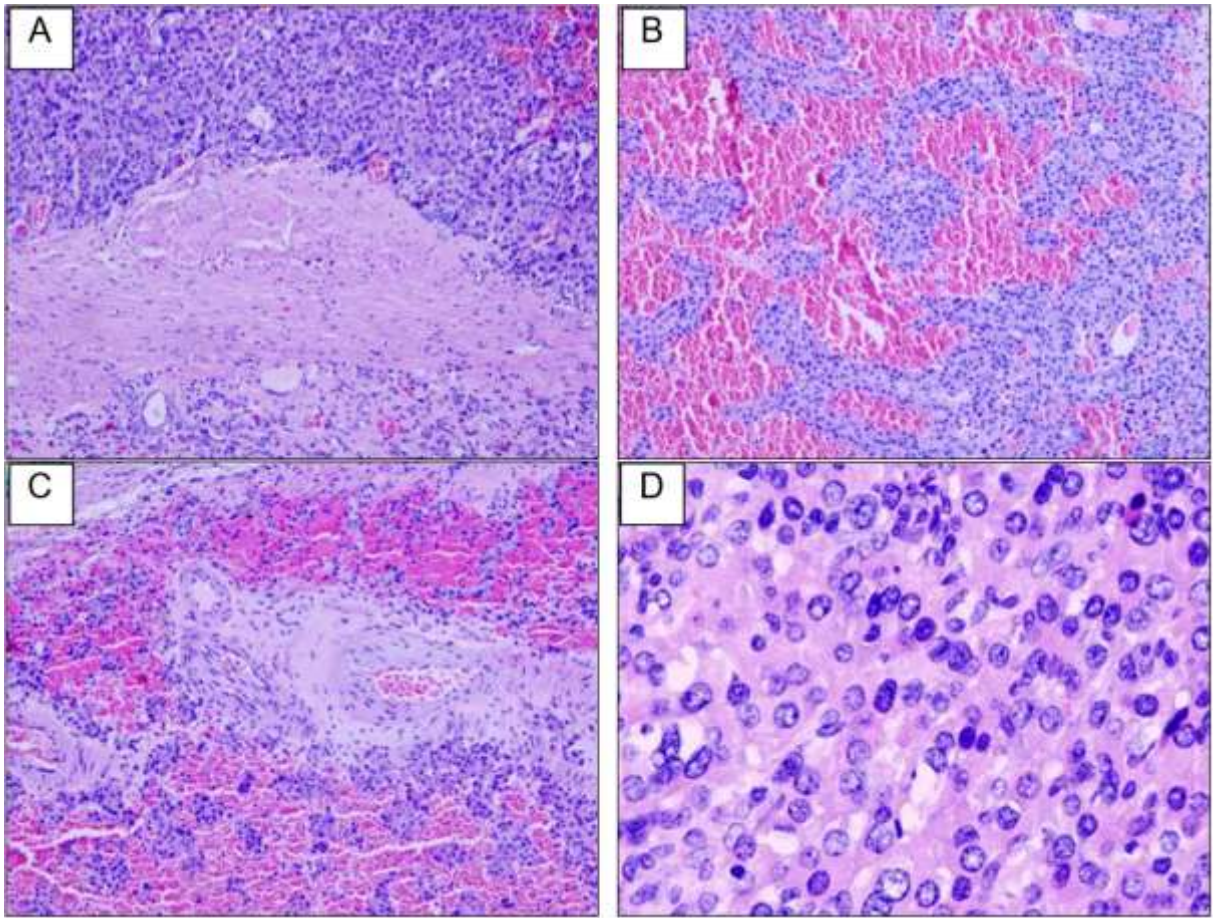
Bệnh nhân nữ 28 tuổi có tiền căn tăng huyết áp trong vòng ba năm. Các xét nghiệm ban đầu nhằm tìm nguyên nhân tăng huyết áp thứ phát ddefu âm tính: siêu âm Doppler mạch máu thận không thấy xơ vữa mạch máu, hình ảnh học không thấy khối u tuyến thượng thận, nồng độ cortisol máu buổi sáng trong giới hạn bình thường, catecholamin, aldosteron và renin máu trong giới hạn bình thường CT bụng ghi nhận vị trí 1/3 trên thận trái có nang kích thước 22 mm, đậm độ cao trên thì không thuốc, không bắt thuốc, khả năng chứa dịch giàu protein. Bệnh nhân được chỉ định tiếp tục điều trị nội khoa.

Kết quả CT bụng lần thứ hai sau 3 năm theo dõi, cho thấy kích thước tổn thương thận trái tăng (25x26 mm), giới hạn rõ, bờ đều, có thành phần bắt thuốc và tăng mạch máu nuôi dưỡng (Hình 1A), không thấy hẹp động mạch thận hai bên. Đồng thời, nồng độ renin trong máu bệnh nhân tăng cao, lên đến 2075 pg/L (ngưỡng bình thường trong khoảng từ 1,94 đến 31,99 pg/mL, phụ thuộc tư thế bệnh nhân nằm hay đứng). Điều này đặt ra chẩn đoán khối u thận gây tăng tiết renin, và là nguyên nhân gây tăng huyết áp thứ phát ở ca bệnh. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt phần thận chứa u.



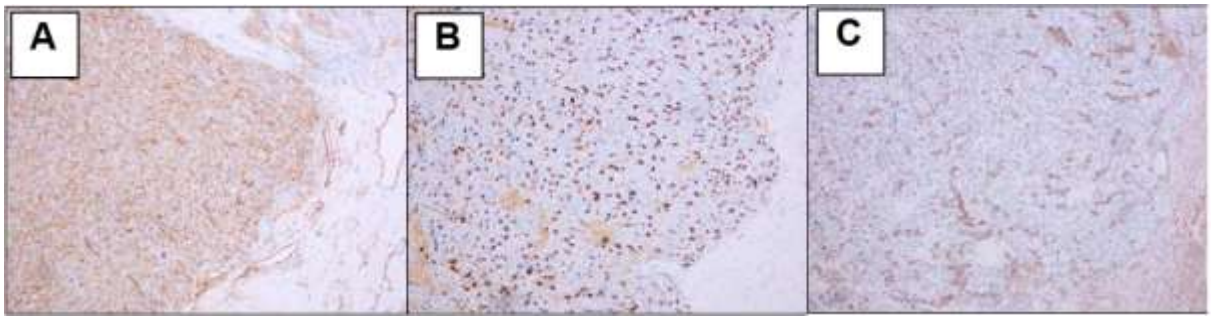
Hình 01: A. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ổ bụng thì tĩnh mạch: tổn thương giới hạn rõ, bờ đều ở thận trái (mũi tên màu đen). B. Hình ảnh đại thể khối u cực trên thận, đã được xẻ đôi. Mô u đặc, có giới hạn rõ, mặt cắt màu nâu đen, đồng nhất

Trên khảo sát đại thể, u có mặt cắt màu nâu đen, giới hạn rõ, mật độ mềm (Hình 1B). Trên vi thể, mô u có vỏ bao xơ với các tế bào u sắp xếp thành mảng, trên nền nhiều mạch máu kèm các vùng xuất huyết, tương tự hình ảnh u chu bào mạch máu. Một số vùng hiện diện các mạch máu thành dày sắp xếp thành cụm và các mạch máu nhỏ chia nhánh. Tế bào u có nhân tròn, nhỏ, đồng dạng, tỉ lệ nhân: bào tương không tăng, bào tương nhạt màu hoặc ái toan, viền tế bào không rõ. Rải rác có lympho bào thấm nhập trong u. Không quan sát thấy phân bào hay hoại tử u (Hình 2A-D). Hình thái học trên vi thể gợi ý đến hai chẩn đoán phù hợp là u tiết Renin hoặc u cuộn mạch. Kết quả hóa mô miễn dịch ghi nhận tế bào u biểu hiện dương tính với CD34 lan tỏa, Synaptophysin khu trú và âm tính với các dấu ấn SMA, CD117 (Hình 3A-C). Kết quả này hướng đến chẩn đoán u tế bào cận cầu thận. Sau phẫu thuật cắt bỏ khối u, nồng độ renin huyết thanh của bệnh nhân giảm rõ rệt, và huyết áp được kiểm soát ở ngưỡng bình thường.



Hình 2: Đặc điểm vi thể của mô u (H&E)

A. U có vỏ bao xơ giới hạn rõ với các tế bào u sắp xếp thành mảng (100x). B. Tế bào u tập trung quanh mạch giống u chu bào mạch máu (100x). C. Mạch máu thành dày xếp thành cụm trong mô u (100x). D. Tế bào u đồng dạng, nhân tròn, nhỏ, bào tương nhạt màu hoặc ái toan, ranh giới tế bào không rõ (400x)



Hình 3: Biểu hiện hóa mô miễn dịch của tế bào u (100x)

A. Các tế bào u biểu hiện lan toả với CD34 trên màng tế bào. B. Tế bào u âm tính với CD117. C. Tế bào u âm tính với SMA

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp u tế bào cận cầu thận ở bệnh nhân nữ 28 tuổi có tiền căn tăng huyết áp trong vòng ba năm. Đặc điểm vi thể với các tế bào u có nhân nhỏ, đồng dạng, sắp xếp thành mảng kèm nhiều mạch máu hướng đến các chẩn đoán u tế bào cận cầu thận, u cuộn mạch hoặc u sợi đơn độc (tên gọi trước đây là u chu bào mạch máu). U tế bào cận cầu thận thường gồm nhiều mạch máu thành mỏng xen với mạch máu thành dày, có thể hiện diện các mao mạch phân nhánh như u sợi đơn độc. U cuộn mạch chỉ có các mạch máu thành mỏng, giãn hoặc phân nhánh. Tế bào u cận cầu thận biểu hiện hoá mô miễn dịch dương tính lan toả với CD34 và Renin, gần như âm tính với SMA; trong khi u cuộn mạch có biểu hiện ngược lại với SMA dương tính lan tỏa và âm tính với CD34 và Renin. U sợi đơn độc biểu hiện CD34 và STAT6 lan tỏa [1]. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch giúp loại trừ u cuộn mạch. Kết hợp với lâm sàng bệnh nhân có tăng huyết áp và tăng renin huyết thanh giúp chẩn đoán xác định đây là u tế bào cận cầu thận.

U tế bào cận cầu thận là một tân sinh hiếm gặp ở thận và gần như lành tính. U có nguồn gốc từ các tế bào cơ trơn thành tiểu động mạch đến của phức hợp cận cầu thận. Đến nay, trên thế giới chỉ có gần 200 ca bệnh được báo cáo. U thường gặp ở người trẻ, đặc biệt là nữ giới. Triệu chứng thường gặp là tăng huyết áp, tăng aldosterone và hạ kali máu do u tăng tiết renin. Khác với bệnh nhân bị tăng aldosterone nguyên phát, bệnh nhân có u tế bào cận cầu thận có tỉ số aldosterone: renin bình thường [6]. Tăng huyết áp thứ phát do u tế bào cận cầu thận tăng tiết renin kém hoặc không đáp ứng với điều trị thuốc thông thường. Vì vậy, ở bệnh nhân trẻ tăng huyết áp kém kiểm soát kèm khối u ở thận nên loại trừ u tế bào cận cầu thận trước khi nghĩ đến các nguyên nhân khác. Phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp điều trị tiêu chuẩn. Sau phẫu thuật, 90% bệnh nhân có mức huyết áp bình thường và khoảng 10% tăng huyết áp nhẹ [5]. Dù là tân sinh lành tính nhưng vẫn có một trường hợp ghi nhận u di căn phổi và một số trường hợp tử vong do biến chứng tăng huyết áp nặng [2,3,4].

Ở bệnh nhân của chúng tôi, tuổi, giới tính và biểu hiện lâm sàng phù hợp với y văn. Sau

điều trị cắt bỏ khối u, lượng renin huyết thanh giảm mạnh về mức bình thường và huyết áp của bệnh nhân được kiểm soát. Khảo sát mô bệnh học và kết quả hóa mô miễn dịch phù hợp với chẩn đoán u tế bào cận cầu thận. Đây là tân sinh hiếm gặp nhưng là nguyên nhân tăng huyết áp thứ phát có thể điều trị khỏi nên cần được nghĩ đến khi tiếp cận bệnh nhân tăng huyết áp có khối u ở thận.

IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi chẩn đoán xác định một trường hợp u tế bào cận cầu thận dựa trên các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học đặc trưng. Phẫu thuật cắt bỏ khối u giúp kiểm soát huyết áp hiệu quả trên ca bệnh. U tế bào cận cầu thận là một nguyên nhân hiếm gặp nhưng quan trọng gây tăng renin máu và tăng huyết áp thứ phát ở người trẻ, đặc biệt là nữ giới. Việc chẩn đoán chính xác và điều trị phẫu thuật kịp thời là yếu tố quyết định giúp cải thiện tiên lượng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Demicco EG, Harms PW, Patel RM, et al**. Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. American Journal of Clinical Pathology. 2015;143(5):672-82.
2. **Duan X, Bruneval P, Hammadeh R, et al**. Metastatic juxtaglomerular cell tumor in a 52-year-old man. The American Journal of Surgical Pathology. 2004;28(8):1098-102.
3. **Gherardi GJ, Arya S, Hickler RB. Juxtaglomerular body tumor: a rare occult but curable cause of lethal hypertension**. Human Pathology. 1974;5(2):236-40.
4. **Lachvac L, Svajdler M, Valansky L, et al**. Juxtaglomerular cell tumor, causing fetal demise. International Urology and Nephrology. 2011;43(2):365-70.
5. **Martin SA, Mynderse LA, Lager DJ, Cheville JC**. Juxtaglomerular cell tumor: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature. American Journal of Clinical Pathology. 2001;116(6):854-63.
6. **Moch H**. Urinary and Male Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, Volume 8. 2022.
7. **Skarakis NS, Papadimitriou I, Papanastasiou L, et al**. Juxtaglomerular cell tumour of the kidney: a rare cause of resistant hypertension. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports. 2022.

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG LYMPHÔ BÀO THẤM NHẬP KHỐI U TRONG MÔ ĐỆM Ở CARCINÔM NIỆU MẠC XÂM NHẬP CỦA BÀNG QUANG

Nguyễn Phúc Thục Uyên[1], Phạm Quốc Thắng[1], Lưu Thị Thu Thảo[1], Nguyễn Ngọc Minh Tâm[2], Ngô Quốc Đạt[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vi môi trường khối u (TME) đóng vai trò quan trọng trong sự tiến triển và tiên lượng của nhiều loại ung thư. Một thành phần quan trọng của TME là lymphô bào thấm nhập khối u (TILs), đại diện cho đáp ứng miễn dịch tại chỗ chống lại khối u. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh TILs là một yếu tố tiên lượng độc lập, đặc biệt trong ung thư bàng quang. Phương pháp đánh giá TILs theo hướng dẫn của Nhóm Chuyên gia TILs Quốc Tế (ITWG) trên tiêu bản HE là một quy trình đơn giản, chi phí thấp, và dễ thực hiện trong thực hành lâm sàng hằng ngày. Tuy nhiên, các nghiên cứu đánh giá sTILs trên tiêu bản HE trong ung thư bàng quang còn hạn chế về dữ liệu. **Mục tiêu**: Khảo sát tình trạng sTILs và đánh giá mối liên quan giữa sTILs với một số đặc điểm mô bệnh học trong carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang. **Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu được thực hiện trên 107 bệnh nhân phẫu thuật cắt toàn phần bàng quang, có chẩn đoán carcinôm niệu mạc xâm nhập tại Bệnh viện Bình Dân, từ ngày 01/01/2020 đến 30/06/2023. Tình trạng sTILs được đánh giá theo phương pháp chuẩn hóa của ITWG, với ngưỡng cắt là 10%. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Stata 14.2 để xác định mối liên quan giữa sTILs và một số đặc điểm mô bệnh học. **Kết quả**: Tỷ lệ sTILs thấp và cao trong nghiên cứu lần lượt là 42,1% và 57,9%. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng sTILs với các đặc điểm mô học như phân nhóm mô học, giai đoạn pT, phân độ mô học, xâm nhập mạch máu, xâm nhập quanh thần kinh hoặc di căn hạch. **Kết luận**: Nhóm sTILs cao chiếm ưu thế hơn so với nhóm sTILs thấp. Tuy nhiên, không có mối liên quan đáng kể giữa sTILs và các đặc điểm mô học. Cần thêm các nghiên cứu quy mô lớn hơn để hiểu rõ hơn về vai trò của sTILs trong tiên lượng và điều trị lâm sàng.

Từ khóa: ung thư bàng quang, carcinôm niệu mạc, lymphô bào thấm nhập khối u

SUMMARY

STUDY OF STROMAL TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER

Background: The tumor microenvironment (TME) plays a crucial role in the progression and prognosis of various cancers. One important component of the TME is tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), which represent the local antitumor immune response. Numerous studies have demonstrated that TILs are an independent prognostic marker, particularly in bladder cancer. The method of assessing TILs following the guidelines of the International TILs Working Group (ITWG) on hematoxylin and eosin (HE) slides is a simple, low-cost, and easily applicable

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Bình Dân Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng
ĐT: 0783332527
Email: phamquocthang@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 24/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 28/09 và 07/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

procedure in daily clinical practice. However, data on evaluating sTILs on HE slides in bladder cancer remain limited. **Objectives**: To investigate the status of sTILs and evaluate the relations between sTILs and some histopathological characteristics in invasive urothelial carcinoma of the bladder. **Methods**: This study included 107 patients who underwent radical cystectomy with a diagnosis of invasive urothelial carcinoma at Bình Dân Hospital from January 1, 2020, to June 30, 2023. The sTILs status was assessed using the standardized method from the ITWG, with a 10% cutoff threshold. Data were analyzed using Stata 14.2 software to explore the correlation between sTILs and various histopathological characteristics. **Results**: The proportions of low and high sTILs were 42.1% and 57.9%, respectively. No statistically significant correlation was found between sTILs status and histopathological characteristics such as histological subtype, pT stage, histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, or lymph node metastasis. **Conclusions**: This study assessed sTILs using the standardized ITWG method in invasive urothelial carcinoma of the bladder and found that the high sTILs group predominated over the low sTILs group. However, there was no significant correlation between sTILs status and histopathological features. Further studies with larger sample sizes are needed to understand better the role of sTILs in prognosis and clinical management.

Keywords: bladder cancer, urothelial carcinoma, tumor-infiltrating lymphocytes

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi môi trường u (Tumor microenvironment - TME) là hệ sinh thái bao quanh khối u bao gồm một mạng lưới các tế bào u, mạch máu, bạch huyết, nguyên bào sợi cơ, nguyên bào sợi, tế bào mỡ, tế bào miễn dịch, và chất nền ngoại bào. TME thường cung cấp những thông tin quan trọng về diễn tiến của bệnh, tiên lượng và đáp ứng với điều trị [1]. Một thành phần quan trọng của TME là các lymphô bào thấm nhập khối u (tumor-infiltrating lymphocytes - TILs), đại diện cho đáp ứng miễn dịch tại chỗ chống lại sự phát triển của khối u. Đánh giá tình trạng TILs đang dần trở nên quan trọng trong việc tìm kiếm các dấu ấn sinh học tối ưu để chọn lựa những bệnh nhân có khả năng đáp ứng cao nhất với liệu pháp miễn dịch [1]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng TILs là một dấu hiệu tiên lượng độc lập trong nhiều loại ung thư khác nhau, trong đó có ung thư bàng quang [1,2]. TILs được phân chia thành TILs trong mô đệm (sTILs) và TILs trong u (iTILs), cả hai đều hiện diện trong khối u. sTILs là các lymphô bào phân tán trong mô đệm khối u, trong khi iTILs nằm trực tiếp trong các ổ tế bào ung thư, tiếp xúc trực tiếp với chúng. sTILs dễ nhận biết hơn nhờ phương pháp nhuộm H&E mà không cần kỹ thuật hóa mô miễn dịch bổ sung, khiến cho chúng trở thành thông số có độ lặp lại cao hơn.

Các nghiên cứu trước đây cho thấy TILs có thể là dấu hiệu hữu ích để dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân ung thư bàng quang xâm nhập cơ [3,8]. Tuy nhiên, dữ liệu hiện có còn hạn chế và việc so sánh giữa các nghiên cứu gặp khó khăn do sự khác biệt trong phương pháp đánh giá và đối tượng nghiên cứu không đồng nhất. Do đó, chấm điểm TILs vẫn chưa được áp dụng thường quy trong báo cáo giải phẫu bệnh ung thư bàng quang [8]. Nhiều phương pháp khác nhau đã được sử dụng để đánh giá mật độ TILs. Trong khi hầu hết các nghiên cứu sử dụng hóa mô miễn dịch, một số tác giả đã tiến hành phân tích đa

omics để lập hồ sơ miễn dịch [3,7]. Tuy nhiên, các phương pháp này tốn nhiều thời gian và chi phí, do đó không phù hợp cho thực hành hàng ngày. Năm 2014, Nhóm Chuyên gia TILs Quốc tế (ITWG) đã công bố một phương pháp chuẩn hóa để đánh giá TILs mô đệm (sTILs) trên các lát cắt nhuộm HE trong ung thư vú [6]. Đến năm 2017, nhóm chuyên gia Quốc tế về Dấu ấn sinh học Miễn dịch - Ung thư đã mở rộng phương pháp này cho các loại u đặc khác dựa trên hướng dẫn của ITWG. Phương pháp chuẩn hóa này đã chứng minh được tính đơn giản, hiệu quả và khả năng áp dụng thực tiễn trong nhiều loại u đặc khác nhau, trở thành một hệ thống định lượng TILs có tính khả thi cao trong thực hành hàng ngày [1,3]. Trên thế giới, chỉ một vài nghiên cứu sử dụng phương pháp chuẩn hóa do ITWG khuyến nghị để đánh giá sTIL và mối liên quan của nó với các yếu tố lâm sàng – mô bệnh học trong ung thư bàng quang [3,8]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào ghi nhận đặc điểm tình trạng sTILs trong carcinôm niệu mạc xâm nhập. Do đó, chúng tôi đặt ra câu hỏi "Tình trạng sTILs trong carcinôm niệu mạc bàng quang là như thế nào và có mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học hay không?". Từ đó, chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu tình trạng lymphô bào thấm nhập khối u trong mô đệm ở carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang" với mục tiêu khảo sát tình trạng sTILs và đánh giá mối liên quan giữa sTILs với một số đặc điểm mô bệnh học trong carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang để hiểu hơn về loại tân sinh ác tính này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nghiên cứu được thực hiện trên 107 trường hợp được phẫu thuật cắt bàng quang toàn phần có chẩn đoán giải phẫu bệnh là carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang (theo "Phân loại U tiết niệu và sinh dục nam" của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022) tại bệnh viện Bình Dân trong khoảng thời gian từ 01/01/2020 đến 30/06/2023. Các trường hợp đưa vào nghiên cứu được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ không đủ thông tin. Không có tiêu bản và khối nến để cắt lại tiêu bản. Bệnh nhân đã được hóa – xạ trị trước phẫu thuật. Bệnh nhân có ung thư cơ quan khác đồng thời.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca.

Cỡ mẫu: 107 trường hợp cứu được đưa vào nghiên cứu với phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Phân tích số liệu: Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2. Mối liên quan giữa các yếu tố được khảo sát bằng kiểm định chi bình phương (χ^2) hoặc kiểm định Fisher. Mối liên quan được xem là có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

Các biến số nghiên cứu chính:

107 trường hợp được thu thập thông tin hồ sơ về tuổi lúc chẩn đoán và giới tính. Tiêu bản H&E được đánh giá và ghi nhận về một số đặc điểm mô bệnh học: phân nhóm mô học, độ mô học (theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022), mức độ xâm nhập (giai đoạn pT) (theo AJCC phiên bản 8), xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh, di căn hạch, tình trạng lymphô bào thấm nhập khối u trong mô đệm (sTILs). Các tiêu bản được đánh giá độc lập bởi hai bác sĩ giải phẫu bệnh. Kết quả các trường hợp không

đồng thuận sẽ được đem ra bàn luận và đánh giá lại. Kết luận của Phạm Quốc Thắng là kết quả cuối cùng.

Phương pháp đánh giá sTILs:

Chúng tôi đánh giá sTILs theo phương pháp đánh giá TILs dành cho các u đặc dựa trên hướng dẫn của ITWG [2]. sTILs được đánh giá trong thành phần mô đệm carcinôm niệu mạc xâm nhập, được tính bằng phần trăm (%) diện tích mô đệm bị tế bào viêm đơn nhân (lymphô bào và tương bào) chiếm chỗ, chia cho tổng diện tích mô đệm trong carcinôm niệu mạc xâm nhập, làm tròn đến 5% gần nhất, loại trừ các khu vực khối u có hiện tượng xảo ảnh, hoại tử và hyalin hóa, cũng như ở các vị trí sinh thiết trước đó. Mỗi trường hợp được đánh giá trên 01 tiêu bản HE (4-5µm, độ phóng đại x200-400), tiêu bản này cần chứa vùng u xâm nhập, ít hoại tử, có chất lượng nhuộm H&E tốt. Tình trạng sTILs trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 2 giá trị, dựa theo nghiên cứu của Sikic D [7]:

- sTILs < 10% được xem là thấp.
- sTILs ≥ 10% được xem là cao.

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, số 808/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 22/09/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

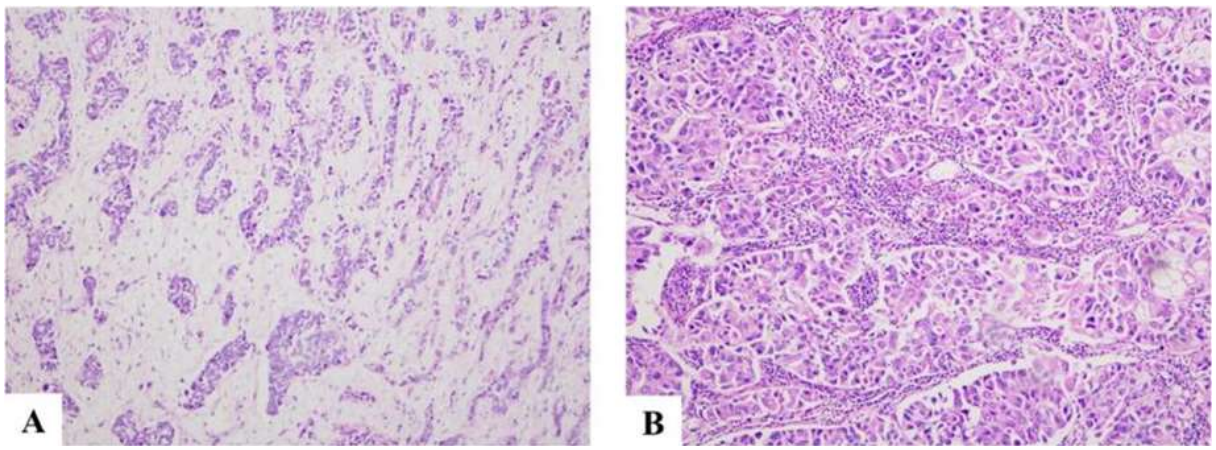
3.1. Đặc điểm tuổi, giới và mô bệnh học của dân số nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới và mô bệnh học của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Tuổi (n = 107)		
< 60 tuổi	26	24,3
≥ 60 tuổi	81	75,7
Giới tính (n = 107)		
Nam	94	87,8
Nữ	13	12,2
Giai đoạn pT (n = 107)		
pT1	17	15,9
pT2	45	42,1
pT3	32	29,9
pT4	13	12,1
Phân nhóm mô học (n = 107)		
Thông thường	82	76,6
Biệt hóa gai	15	14
Biệt hóa tuyến	4	3,7
Dạng vi nhú	5	4,7
Dạng sarcôm	1	0,9
Phân độ mô học (n = 107)		

Thấp	7	6,5
Cao	100	93,5
Xâm nhập mạch (n = 107)		
Không	69	64,5
Có	38	35,5
Xâm nhập quanh thần kinh (n = 107)		
Không	75	70,1
Có	32	29,9
Di căn hạch (n = 99)		
Không	72	72,7
Có	27	27,3
sTILs (n = 107)		
Thấp (< 10%)	45	42,1
Cao (≥ 10%)	62	57,9

Đặc điểm về tuổi, giới và mô bệnh học của 107 bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày ở Bảng 1. Tuổi trung bình là 66,1 ± 11,6 tuổi với hơn 75% bệnh nhân được chẩn đoán sau 60 tuổi. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nam/nữ là 7,2/1. Phần lớn bệnh nhân có u xâm nhập tới lớp cơ (pT2) hoặc mô mỡ quanh bàng quang (pT3). Phân nhóm mô học carcinôm niệu mạc thông thường chiếm ưu thế, đa số các trường hợp ghi nhận carcinôm niệu mạc độ cao. Tỷ lệ u xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh, hoặc di căn hạch xấp xỉ 1/3 dân số nghiên cứu, và chúng tôi nhận thấy các đặc điểm này thường đi kèm với nhau ($p < 0,05$ khi so sánh từng cặp đặc điểm với nhau, phép kiểm Chi bình phương) và có hơn một nửa số trường hợp có sTILs ≥ 10%.



Hình 1: Hình ảnh TILs mô đệm

(A) sTILs thấp (HE, 100x, mã số BD23-10615). (B) sTILs cao (HE, 100x, mã số BD23-13944)

3.2. Mối liên quan giữa tình trạng sTILs với các đặc điểm mô bệnh học

Bảng 2: Mối liên quan giữa tình trạng sTILs với một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	sTILs, n (%)		p
	Thấp (< 10%)	Cao (≥ 10%)	
Giai đoạn pT (n = 107)			
pT1	7 (15,5)	10 (16,1)	0,936[a]
pT2 – 4	38 (84,5)	52 (83,9)	
Phân nhóm mô học (n = 107)			
Thông thường	38 (84,4)	44 (71,0)	0,207[b]
Biệt hóa gai	3 (6,7)	12 (19,4)	
Biệt hóa tuyến	1 (2,2)	3 (4,8)	
Dạng vi nhú	3 (6,7)	2 (3,2)	
Dạng sarcôm	0 (0)	1 (1,6)	
Độ mô học (n = 107)			
Thấp	5 (11,1)	2 (3,2)	0,129[b]
Cao	40 (88,9)	60 (96,8)	
Xâm nhập mạch (n = 107)			
Không	27 (60,0)	42 (67,7)	0,409[a]
Có	18 (40,0)	20 (32,3)	
Xâm nhập quanh thần kinh (n = 107)			
Không	31 (68,9)	44 (71,0)	0,817[a]
Có	14 (31,1)	18 (29,0)	
Di căn hạch (n = 99)			
Không	30 (69,8)	42 (75,0)	0,562[a]
Có	13 (30,2)	14 (25,0)	

[a]Kiểm định Chi bình phương; [b]Kiểm định chính xác Fisher

Các mối liên quan không có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng sTILs với phân nhóm mô học, giai đoạn pT, phân độ mô học, tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh và di căn hạch (Bảng 2). Khi phân tích trong nhóm u có xâm nhập cơ (pT2 trở lên), chúng tôi cũng không nhận thấy mối liên hệ giữa sTILs và các đặc điểm trên (p >0,05, phép kiểm Chi bình phương).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này ghi nhận khoảng 42,1% số trường hợp thuộc nhóm sTILs thấp, chiếm ít hơn so với nhóm sTILs cao, chiếm 57,9% (Bảng 1). Ledderose S cũng đánh giá sTILs theo phương pháp chuẩn hóa của ITWG, ghi nhận số trường hợp sTILs mức thấp và mức cao xấp xỉ nhau, lần lượt là 48,8% và 52,2% khi sử dụng ngưỡng cắt 10% [3]. Tương tự, Sikic D báo cáo tỷ lệ sTILs < 10% và sTILs ≥ 10% lần lượt là 44,4% và 55,6% [8]. Những kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

Nếu như các báo cáo đều cho thấy một tỷ lệ đáng kể các trường hợp ung thư bàng quang có sTILs cao, thì mối liên quan giữa tình trạng sTILs và các đặc điểm mô bệnh học lại có sự khác biệt giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu của Ma G trên 581 bệnh nhân ghi nhận các trường hợp ung thư bàng quang xâm nhập cơ trở lên có sTILs cao hơn đáng kể so với nhóm không xâm nhập cơ (p <0,001) [4]. Nghiên cứu Sikic D cho thấy những bệnh nhân sTILs cao có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn pT thấp hơn (p = 0,015), giai đoạn pN thấp hơn (p = 0,028), tỷ lệ xâm nhập mạch bạch huyết thấp hơn (p = 0,0003) và xâm nhập mạch máu thấp hơn (p = 0,01) [8]. Ledderose S báo cáo nhóm bệnh nhân có sTILs thấp có tỷ lệ di căn hạch cao hơn đáng kể so với nhóm có sTILs cao [3]. Những sự khác biệt này có thể là do một số yếu tố, bao gồm sự khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, quần thể bệnh nhân và phương pháp tiếp cận, nhưng trên hết là tính phức tạp và tính không đồng nhất của các dòng tế bào miễn dịch trong vi môi trường khối u.

Lymphô bào thấm nhập khối u (TILs) là các tế bào miễn dịch nằm trong vi môi trường khối u và đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch của cơ thể với ung thư [4]. Sự hiện diện của sTILs đã được chứng minh là liên quan với tiên lượng tốt trong ung thư bàng quang [3,8]. Theo báo cáo của Sikic D, điểm sTILs trên tiêu bản H&E phản ánh đúng tình trạng miễn dịch của ung thư bàng quang và có mối tương quan đáng kể với sự thấm nhập miễn dịch của tế bào T (tế bào T toàn thể, tế bào T gây độc), tế bào NK và đại thực bào, từ đó phản ánh tình trạng thấm nhập của các tế bào miễn dịch gây độc liên quan đến đáp ứng miễn dịch chống khối u và giám sát [8]. Do đó, đánh giá sTILs dựa trên tiêu bản HE là một công cụ tiên lượng đáng tin cậy ở bệnh nhân carcinôm niệu mạc xâm nhập cơ ở bàng quang [3,8]. Ngoài ra, phương pháp đánh giá dựa theo ITWG đã được chuẩn hóa, chi phí thấp và có tiềm năng trong áp dụng thực hành lâm sàng thường quy. Bên cạnh đó, đánh giá sTILs có thể hữu ích trong việc nhận định những bệnh nhân có khả năng hưởng lợi từ hóa trị (tân) bổ trợ hoặc liệu pháp miễn dịch [5,8].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi là công trình đầu tiên áp dụng phương pháp đánh giá sTILs chuẩn hóa của ITWG trong ung thư bàng quang tại Việt Nam. Các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để xác định liệu sTILs có nên được đưa vào các hướng dẫn phân loại giai đoạn và cách chúng có thể hỗ trợ trong việc ra quyết định điều trị.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sTILs theo phương pháp chuẩn hóa của ITWG trong carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang và ghi nhận nhóm sTILs cao chiếm tỷ lệ 57,9%. Tình trạng sTILs không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các đặc điểm mô bệnh học. Cần thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để khảo sát mối liên hệ giữa tình trạng sTILs với các đặc điểm mô bệnh học và kết cục lâm sàng.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ tài chính từ đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả xin gửi lời tri ân đến Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện và cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 124/2024/HĐ-ĐHYD ngày 17/4/2024. Chúng tôi cũng xin trân trọng cảm ơn tập thể khoa Giải Phẫu Bệnh - Bệnh viện Bình Dân đã tạo điều kiện thuận lợi cho chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al.** Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. Advances in Anatomic Pathology. 2017;24(5):235-251.
2. **Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al.** Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. Advances in Anatomic Pathology. 2017;24(6):311-335.
3. **Ledderose S, Rodler S, Eismann L, Ledderose G, Ledderose C.** Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in ≥ pT2 urothelial bladder cancer. Pathology, Research and Practice. 2022;237:154037.
4. **Ma G, Jia H, Zhang G, et al.** Presence, Subtypes, and Prognostic Significance of Tertiary Lymphoid Structures in Urothelial Carcinoma of the Bladder. The Oncologist. 2023;29(2):e248-e258.
5. **Miyake M, Hori S, Owari T, et al.** Clinical Impact of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1-Positive Cells as Prognostic and Predictive Biomarkers in Urological Malignancies and Retroperitoneal Sarcoma. Cancers. 2020;12(11):3153.
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. Annals of Oncology. 2015;26(2):259-71.
7. **Shi MJ, Meng XY, Wu QJ, Zhou XH.** High CD3D/CD4 ratio predicts better survival in muscle-invasive bladder cancer. Cancer Management and Research. 2019;11:2987-2995.
8. **Sikic D, Weyerer V, Geppert CI, et al.** Utility of stromal tumor infiltrating lymphocyte scoring (sTILs) for risk stratification of patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer after radical cystectomy. Urologic Oncology. 2022;40(2):63.e19-63.e26.

NGHIÊN CỨU BIỂU HIỆN PD-L1 Ở CARCINÔM NIỆU MẠC XÂM NHẬP CỦA BÀNG QUANG

Nguyễn Phúc Thục Uyên[1], Phạm Quốc Thắng[1], Lưu Thị Thu Thảo[1], Nguyễn Ngọc Minh Tâm[2], Ngô Quốc Đạt[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư bàng quang xâm nhập là một trong những loại tân sinh ác tính thường gặp với tiên lượng kém. Trong những năm gần đây, liệu pháp miễn dịch nổi lên như một chiến lược điều trị mới đầy triển vọng và hứa hẹn cho bệnh nhân ung thư bàng quang giai đoạn tiến triển. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng PD-L1 có thể là một dấu ấn sinh học đầy tiềm năng trong định hướng điều trị và chọn lựa bệnh nhân cho liệu pháp miễn dịch. Các nghiên cứu về biểu hiện PD-L1 và mối liên quan với các yếu tố lâm sàng – mô bệnh học của ung thư bàng quang vẫn còn nhiều tranh luận. **Mục tiêu:** Khảo sát biểu hiện hóa mô miễn dịch PD-L1 (22C3) và đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với một số đặc điểm mô bệnh học của carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang. **Đối trượng và Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu trên 107 trường hợp phẫu thuật cắt bàng quang toàn phần có chẩn đoán carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang tại bệnh viện Bình Dân từ 01/01/2020 đến 30/06/2023. Sử dụng nhuộm hóa mô miễn dịch PD-L1 trên dãy mô nhỏ (Tissue Microarray – TMA), biểu hiện PD-L1 được đánh giá bằng chỉ số kết hợp dương tính (CPS). Số liệu được phân tích bằng phần mềm Stata 14.2 để khảo sát mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với một số đặc điểm mô bệnh học. **Kết quả:** Tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính là 21,5%. Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 và phân nhóm mô học (p=0,023), với tỉ lệ cao hơn đáng kể ở carcinôm niệu mạc biệt hóa gai. Tỉ lệ PD-L1 dương tính cao hơn ở nhóm có xâm nhập cơ (p=0,042) và sTILs mức cao (p=0,032). Tuy nhiên, không có mối liên quan ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-L1 với phân độ mô học, tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh hoặc di căn hạch. **Kết luận:** Tỉ lệ biểu hiện PD-L1 chiếm khoản 1/5 số trường hợp carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang. Tình trạng PD-L1 dương tính có xu hướng hiện diện nhiều hơn ở carcinôm niệu mạc biệt hóa gai, có xâm nhập cơ và sTILs mức cao. Chúng tôi cho rằng những bệnh nhân này có thể được hưởng lợi nhiều nhất từ liệu pháp miễn dịch, tuy nhiên cần thêm nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng trong tương lai để kiểm chứng giả thuyết.

Từ khóa: ung thư bàng quang, carcinôm niệu mạc, PD-L1

SUMMARY

STUDY OF PD-L1 EXPRESSION IN INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA OF THE BLADDER

Background: Invasive bladder cancer is one of the common malignant neoplasms with poor prognosis. In recent years, immunotherapy has emerged as a promising new treatment strategy for patients with advanced bladder cancer. Numerous studies suggest that PD-L1 could be a potentially valuable biomarker for guiding treatment and selecting patients for immunotherapy. However, research on PD-L1 expression and its relations with clinical and histopathological factors in bladder

[1]*Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Bình Dân*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng
ĐT: 0783332527
Email: phamquocthang@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

cancer remains controversial. **Objectives:** To investigate PD-L1 (22C3) immunohistochemical expression and assess its relations with and some histopathological features of invasive urothelial carcinoma of the bladder. **Methods:** This study analyzed 107 cases of radical cystectomy with a diagnosis of invasive urothelial carcinoma of the bladder at Binh Dan Hospital from January 1, 2020, to June 30, 2023. PD-L1 expression was assessed using immunohistochemical staining on a tissue microarray (TMA) and evaluated by the combined positive score (CPS). Data were analyzed using Stata 14.2 to examine the relations between PD-L1 expression and histopathological features. **Results:** The rate of positive PD-L1 expression was 21.5%. A statistically significant correlation was found between PD-L1 expression and histological subtypes (p=0.023), with a significantly higher rate of urothelial carcinoma with squamous differentiation. PD-L1 status was also associated with muscular invasion (p=0.042) and high levels of sTILs (p=0.032). However, there was no statistically significant relation between PD-L1 expression and histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, or lymph node metastasis. **Conclusions:** PD-L1 expression is found in about 1/5 of cases of invasive urothelial carcinoma of the bladder. Positive PD-L1 expression is more likely to occur in urothelial carcinoma with squamous differentiation, muscle invasion, and high sTILs status. We suggest that these patients may benefit the most from immunotherapy, but further research and clinical trials are needed to validate this hypothesis.

Keywords: bladder cancer, urothelial carcinoma, PD-L1

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư bàng quang là một trong những loại tân sinh ác tính thường gặp, xếp vị trí thứ 10 về mức độ phổ biến, đồng thời cũng là nguyên nhân gây tử vong liên quan đến ung thư thứ 13 trên thế giới [3]. Trong đó, hơn 90% số trường hợp là carcinôm niệu mạc, xuất nguồn từ các tế bào niệu mạc lót thành bàng quang, trước đây gọi là tế bào chuyển tiếp. Tuy chỉ chiếm 30% carcinôm niệu mạc tại bàng quang nhưng những trường hợp u xâm nhập cơ là tân sinh có độ ác cao với diễn tiến xấu và di căn nhanh chóng. Do đó, những chiến lược điều trị mới như liệu pháp miễn dịch và liệu pháp nhắm trúng đích trở nên thật sự cần thiết và nhiều hứa hẹn.

Phối tử chết theo chương trình 1 (PD-L1) là một protein xuyên màng có vai trò ức chế miễn dịch. Sự tương tác của PD-L1 với thụ thể của nó (PD-1) dẫn đến ức chế hoạt hóa tế bào T thông qua việc gây ra quá trình chết theo chương trình, giảm tăng sinh và ức chế tiết cytokine. Lợi dụng cơ chế này, tế bào u lẩn trốn hệ miễn dịch bằng cách biểu hiện quá mức PD-L1. Hiện nay, nhiều thử nghiệm lâm sàng thuốc ức chế PD-L1/PD-1 nhằm phong tỏa con đường PD-1/PD-L1 đã chứng minh được hiệu quả điều trị lâm sàng và đem lại những kết quả khả quan [6]. Trong đó, pembrolizumab và atezolizumab đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận điều trị cho những bệnh nhân ung thư bàng quang di căn không đủ điều kiện hóa trị và có biểu hiện quá mức PD-L1 trên hóa mô miễn dịch (HMMD) [8]. Liệu pháp miễn dịch đang dần trở thành một phương pháp điều trị đầy tiềm năng và hứa hẹn, mở ra hy vọng sống cho bệnh nhân ung thư bàng quang.

Đánh giá biểu hiện PD-L1 có thể hữu ích trong định hướng điều trị và chọn lựa bệnh nhân cho liệu pháp miễn dịch trong ung thư bàng quang. Các nghiên cứu về biểu hiện PD-L1 và mối liên quan với các yếu tố lâm sàng – mô bệnh học của ung thư bàng quang vẫn còn nhiều tranh luận. Tại Việt Nam, chưa có công trình nào nghiên cứu đặc điểm biểu hiện PD-L1 trong carcinôm niệu mạc xâm nhập. Do đó,

chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu biểu hiện PD-L1 ở carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang" với mục tiêu khảo sát tỉ lệ biểu hiện PD-L1 và đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với một số đặc điểm mô bệnh học ở carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân được phẫu thuật cắt bàng quang toàn phần có chẩn đoán giải phẫu bệnh là carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang (theo "Phân loại U tiết niệu và sinh dục nam" của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022) tại bệnh viện Bình Dân trong khoảng thời gian từ 01/01/2020 đến 30/06/2023.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ không đủ thông tin. Không đủ khối mô vùi nến đề làm HMMD. Bệnh nhân đã được hóa – xạ trị trước phẫu thuật.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca.

Cỡ mẫu: 107 trường hợp được đưa vào nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Phân tích số liệu: Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2. Mối liên quan giữa các yếu tố được khảo sát bằng kiểm định chi bình phương (χ^2) hoặc kiểm định Fisher. Mối liên quan được xem là có ý nghĩa khi p <0,05.

Các biến số nghiên cứu chính:

107 trường hợp được thu thập thông tin hồ sơ về tuổi lúc chẩn đoán và giới tính. Tiêu bản H&E được đánh giá và ghi nhận về một số đặc điểm mô bệnh học: phân nhóm mô học, độ mô học (theo phân loại Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022), mức độ xâm nhập (giai đoạn pT) (theo AJCC phiên bản 8), xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh, di căn hạch, tình trạng lymphô bào thấm nhập khối u trong mô đệm (sTILs) (theo phương pháp chuẩn hóa của ITWG).

Hóa mô miễn dịch PD-L1 và phương pháp đánh giá:

Đối với mỗi trường hợp, ba vùng đại diện của mô u sẽ được chọn để tạo sắp xếp dãy mô nhỏ (Tissue Microarray – TMA), thỏa các tiêu chí:

- Bao gồm ít nhất 1 vùng trung tâm u và 1 vùng ngoại vi u [4].
- Đối với các trường hợp có mô học đa dạng, chúng tôi lựa chọn vùng đặc trưng cho phân nhóm mô học.
- Hiện diện ít nhất 100 tế bào u mỗi vùng.
- Không lấy vùng hoại tử.

Hóa mô miễn dịch PD-L1 được nhuộm trên tiêu bản TMA tại bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh bằng máy nhuộm HMMD tự động BenchMarkXT của hãng Roche - Ventana với kháng thể Dako 22C3. Đánh giá biểu hiện PD-L1 trong carcinôm niệu mạc xâm nhập được xác định bằng cách sử dụng điểm dương tính kết hợp (CPS):

$$\text{CPS} = \frac{\text{Số lượng tế bào bắt màu PD-L1 (tế bào u,lymphô bào,đại thực bào)}}{\text{Tổng số tế bào u}} \times 100$$

Tiêu chí lựa chọn và loại trừ tử số CPS:

Tế bào u bắt màu PD-L1 một phần hoặc toàn bộ màng bào tương (ở bất kỳ cường độ nào).

Lympho bào và đại thực bào (tế bào viêm đơn nhân) trong mô u và/hoặc mô đệm liền kề bắt màu màng bào tương và/hoặc bào tương (ở bất kỳ cường độ nào).

Chỉ các tế bào viêm đơn nhân liên quan trực tiếp đến đáp ứng chống lại khối u mới được tính điểm.

Các tế bào bình thường, tế bào u chỉ bắt

màu bào tương, nguyên bào sợi và tế bào hoại tử đã bị loại khỏi tử số.

CPS trên mỗi trường hợp: giá trị trung bình của tất cả các lõi TMA thu được từ cùng một bệnh nhân [4].

Biểu hiện PD-L1: Gồm 2 giá trị: dương và âm.

- CPS ≥ 10 được xem là dương tính.
- CPS < 10 được xem là âm tính.

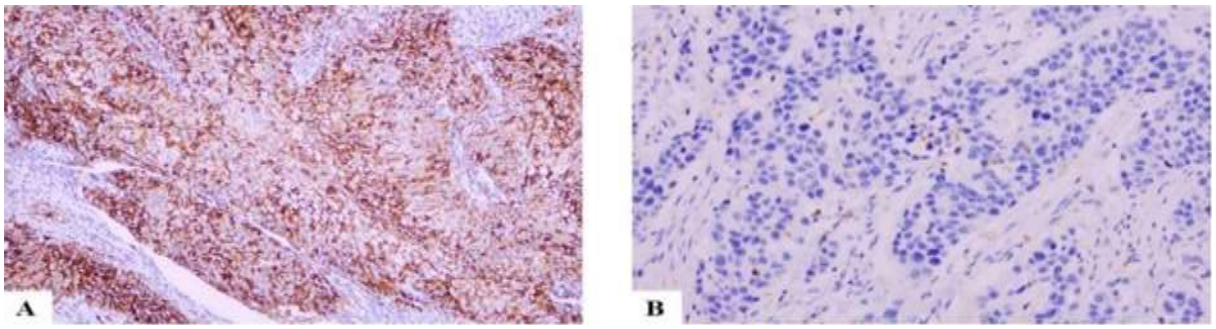
Tiêu bản hóa mô miễn dịch PD-L1 được đánh giá độc lập bởi hai bác sĩ giải phẫu bệnh. Kết quả các trường hợp không đồng thuận sẽ được đem ra bàn luận và đánh giá lại.

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, số 808/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 22/09/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm biểu hiện PD-L1

Số trường hợp biểu hiện dương tính với PD-L1 trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 21,5% (23/107 trường hợp), số trường hợp âm tính chiếm đa số với tỷ lệ 78,5% (84/107 trường hợp).



Hình 1: Biểu hiện PD-L1 trong carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang

(A) Hình ảnh biểu hiện PD-L1 dương tính (CPS ≥10) (200x, mã số BD23-13969). (B) Hình ảnh biểu hiện PD-L1 âm tính (CPS < 10) (200x, mã số BD23-15564)

3.2. Mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 và một số đặc điểm mô bệnh học

Bảng 1: Biểu hiện PD-L1 theo phân nhóm mô học

Phân nhóm	Biểu hiện PD-L1		Tổng	p value
	Âm tính (CPS < 10)	Dương tính (CPS ≥ 10)		
Carcinôm niệu mạc quy ước	68 (81,9%)	15 (18,1%)	83	0,023*
Carcinôm niệu mạc biệt hóa gai	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15	
Carcinôm niệu mạc biệt hóa tuyến	4 (100%)	0 (0%)	4	
Carcinôm niệu mạc dạng vi nhú	5 (100%)	0 (0%)	5	
Carcinôm niệu mạc dạng sarcôm	0 (0%)	1 (100%)	1	

** Fisher's exact test*

Tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính ở carcinôm niệu mạc quy ước là 18,1%. Đáng chú ý, carcinôm niệu mạc biệt hóa gai có tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính cao, đạt gần phân nửa số trường hợp với 46,7%. Ngược lại, tất cả các trường hợp carcinôm niệu mạc biệt hóa tuyến và carcinôm niệu mạc dạng vi nhú đều âm tính với PD-L1. Ngoài ra, nghiên cứu cũng ghi nhận 1 trường hợp carcinôm niệu mạc dạng sarcôm dương tính với PD-L1. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,023) (Bảng 1).

Bảng 2: Mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với các đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	Biểu hiện PD-L1		Tổng	p value
	Âm tính (CPS<10)	Dương tính (CPS≥10)		
Mức độ xâm nhập (pT)				
pT1	17 (100%)	0 (0%)	17	0,013*
pT2	36 (80%)	9 (20%)	45	
pT3	20 (62,5%)	12 (37,5%)	32	
pT4	11 (84,6%)	2 (15,4%)	13	
Phân độ mô học				
Độ thấp	7 (100%)	0 (0%)	7	0,342*
Độ cao	77 (77%)	23 (23%)	100	
Xâm nhập mạch				
Có	27 (71,1%)	11 (28,9%)	38	0,164**
Không	57 (82,6%)	12 (17,4%)	69	
Xâm nhập quanh thần kinh				
Có	23 (71,9%)	9 (28,1%)	32	0,276**
Không	61 (81,3%)	14 (18,7%)	75	
Di căn hạch				
Có	20 (74,1%)	7 (25,9%)	27	0,352**
Không	61 (84,7%)	11 (15,3%)	72	
Tình trạng sTILs				
Thấp (≤10%)	40 (88,9%)	5 (11,1%)	45	**0,032***
Cao (>10%)	44 (71%)	18 (29%)	62	

** Fisher's exact test, ** Chi-Square test*

Về mức độ xâm nhập (giai đoạn pT), chúng tôi ghi nhận tỉ lệ biểu hiện PD-L1 cao nhất ở nhóm xâm nhập mô mỡ quanh bàng quang (pT3), kế đến là nhóm xâm nhập lớp cơ (pT2) và xâm nhập cơ quan lân cận (pT4), riêng nhóm xâm nhập lớp đệm (pT1) không trường hợp nào dương tính với PD-L1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,013). Khi so sánh giữa hai nhóm có xâm nhập cơ (pT2-4) và chưa xâm nhập cơ (pT1) cho thấy tỉ lệ biểu hiện PD-L1 trong nhóm pT2-4 cao hơn đáng kể so với nhóm pT1, chiếm tỉ lệ lần lượt là 24,7% và 0%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,042, phép kiểm Chi bình phương) (Bảng 2). Chúng tôi cũng ghi nhận tình trạng PD-L1 dương tính có mối liên quan với sTILs mức cao (p = 0,032), không ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 với các yếu tố phân độ mô học, tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh và di căn hạch (Bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 107 trường hợp carcinôm niệu mạc xâm nhập của bàng quang cho thấy có 23 trường hợp dương tính với PD-L1, chiếm tỷ lệ 21,5%. Trên thế giới, các báo cáo ghi nhận sự thay đổi đáng kể về tỷ lệ dương tính với PD-L1 giữa các nghiên cứu, dao động xấp xỉ từ 10% đến 45% [1-7]. Nhìn chung sự chênh lệch về tỉ lệ biểu hiện PD-L1 có thể do sử dụng các dòng kháng thể và phương pháp tính điểm khác nhau, ngưỡng cắt khác nhau, việc sử dụng lõi TMA hay toàn bộ lát cắt, cỡ mẫu, dân số nghiên cứu và độ tuổi của khối nến.

Ngoài ra, sự khác nhau giữa các nhà quan sát cũng có thể là một yếu tố bổ sung.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ biểu hiện PD-L1 dương tính trong carcinôm niệu mạc biệt hóa gai cao hơn gấp đôi so với carcinôm niệu mạc quy ước, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,023). Phát hiện này tương đồng với các nghiên cứu trước đây và gợi ý rằng những trường hợp này có thể hưởng lợi nhiều hơn từ liệu pháp miễn dịch [3,7]. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng để kiểm chứng giả thuyết trên.

Chúng tôi ghi nhận biểu hiện PD-L1 có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng xâm nhập cơ (p = 0,042), phù hợp với một số nghiên cứu trước đây [2,5]. Biểu hiện PD-L1 trên tế bào u có thể hữu ích trong đánh giá mức độ ác tính của khối u [2]. Sự hiện diện của glycoprotein PD-L1 trên bề mặt các tế bào u có thể ảnh hưởng đến quá trình diễn tiến bằng cách làm suy yếu miễn dịch chống khối u của cơ thể, điều này có thể giải thích mối tương quan thuận giữa biểu hiện PD-L1 và các yếu tố tiên lượng nguy cơ cao [2]. Những nhận định trên cũng được ủng hộ bởi nghiên cứu của Le Goux C, ghi nhận tỉ lệ biểu hiện quá mức mRNA của PD-L1 trong mô ung thư bàng quang không xâm nhập cơ thấp hơn đáng kể so với mô ung thư bàng quang xâm nhập cơ, và gần như không có sự khác biệt so với mô bàng quang bình thường, gợi ý rằng các điểm kiểm soát miễn dịch có thể tham gia vào cơ chế bệnh sinh của ung thư bàng quang xâm nhập cơ [5]. Ngược lại, một số nghiên cứu khác cho thấy rằng biểu hiện PD-L1 không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn pT [3]. Sự khác biệt này có thể do dòng kháng thể và ngưỡng cắt của PD-L1, cỡ mẫu và đối tượng nghiên cứu khác nhau. Do đó, cần thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và đặt trong tương quan với các yếu tố nguy cơ cao khác để kiểm chứng mối liên hệ này.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy biểu hiện PD-L1 có mối liên quan với tình trạng sTILs cao (p = 0,032), phù hợp với nghiên cứu của Baras AS [1], trong đó tác giả đã ghi nhận một mối tương quan mạnh giữa biểu hiện PD-L1 trên tế bào u với mật độ TILs trong ung thư bàng quang (p <0,0001). Liên quan này cũng được tìm thấy khi phân loại TILs dựa trên nhuộm CD8 (p = 0,002) hoặc nhuộm FOXP3 (p <0,0001). Những phát hiện này ủng hộ giả thuyết rằng biểu hiện PD-L1 có thể là dấu hiệu của "kháng miễn dịch thích nghi", khi biểu hiện PD-L1 trên tế bào u có khả năng được kích thích bởi các cytokine tiền viêm do tế bào T hiệu ứng tiết ra. Baras AS cũng ghi nhận rằng dưới 10% trường hợp carcinôm niệu mạc xâm nhập cơ có biểu hiện PD-L1 trên tế bào u đáng kể mà không có sự thấm nhập lympho tương ứng. Nhóm nhỏ này có thể đại diện cho "kháng miễn dịch bẩm sinh", trong đó biểu hiện PD-L1 được điều chỉnh bởi các con đường sinh ung [1].

Một hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là việc đánh giá PD-L1 được thực hiện trên các mẫu TMA. Mặc dù phương pháp TMA khá phổ biến trong các nghiên cứu về tình trạng PD-L1 trong ung thư bàng quang, biểu hiện PD-L1 có thể không đồng nhất trong khối u, do đó, tình trạng PD-L1 dựa trên các mẫu TMA và sinh thiết nhỏ có thể không tương hợp với lát cắt mô toàn bộ. Vì vậy, để giảm thiểu vấn đề trên, chúng tôi lấy mẫu ba lõi TMA trên mỗi trường hợp và điểm PD-L1 được tính trung bình giữa các lõi, dựa theo nghiên cứu của Hodgson A và báo cáo của Munari E thực hiện nghiên cứu về biểu hiện PD-L1 SP263 ở carcinôm phổi không tế bào nhỏ bằng lõi TMA 1 mm, tác giả này cho rằng ba lõi bệnh phẩm sinh thiết trở lên giúp đạt độ nhạy trên 90% so với lát cắt toàn bộ [4,6]. Bên cạnh đó, chúng tôi sử dụng lõi TMA đường kính 4 mm, lớn hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, giúp góp

phần tăng tính tin cậy cho nghiên cứu này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy 21,5% các trường hợp ung thư bàng quang được nghiên cứu có kết quả dương tính với PD-L1. Chúng tôi ghi nhận mối liên quan giữa biểu hiện PD-L1 và phân nhóm mô học, tình trạng xâm nhập cơ và sTILs cao. Không có mối liên quan đáng kể nào được tìm thấy giữa biểu hiện PD-L1 với các đặc điểm mô học còn lại. Kết quả chỉ ra rằng liệu pháp miễn dịch có thể có lợi cho các bệnh nhân carcinôm niệu mạc biệt hóa gai, xâm nhập cơ và tình trạng sTILs cao.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ tài chính từ đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả xin gửi lời tri ân đến Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện và cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 124/2024/HĐ-ĐHYD ngày 17/4/2024. Chúng tôi cũng xin trân trọng cảm ơn tập thể khoa Giải Phẫu Bệnh - Bệnh viện Bình Dân đã tạo điều kiện thuận lợi cho chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baras AS, Drake C, Liu JJ, et al.** The ratio of CD8 to Treg tumor-infiltrating lymphocytes is associated with response to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. Oncoimmunology. 2016;5(5):e1134412.
2. **Ding X, Chen Q, Yang Z, et al.** Clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. Cancer Management and Research. 2019;11:4171-4184.
3. **Gulinac M, Dikov D, Velikova T, Belovezhdov V.** Increased PD-L1 expression in high-grade bladder cancer with squamous cell differentiation in Bulgarian and French patients' samples. Annals of Diagnostic Pathology. 2020;49:151640.
4. **Hodgson A, Slodkowska E, Jungbluth A, et al.** PD-L1 Immunohistochemistry Assay Concordance in Urothelial Carcinoma of the Bladder and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. The American Journal of Surgical Pathology. 2018;42(8):1059-1066.
5. **Le Goux C, Damotte D, Vacher S, et al.** Correlation between messenger RNA expression and protein expression of immune checkpoint-associated molecules in bladder urothelial carcinoma: A retrospective study. Urologic Oncology. 2017;35(5):257-263.
6. **Munari E, Zamboni G, Lunardi G, et al.** PD-L1 Expression Heterogeneity in Non-Small Cell Lung Cancer: Defining Criteria for Harmonization between Biopsy Specimens and Whole Sections. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13(8):1113-1120.
7. **Reis H, Serrette R, Posada J, et al.** PD-L1 Expression in Urothelial Carcinoma With Predominant or Pure Variant Histology: Concordance Among 3 Commonly Used and Commercially Available Antibodies. The American Journal of Surgical Pathology. 2019;43(7):920-927.
8. **Suzman DL, Agrawal S, Ning YM, et al.** FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. The Oncologist. 2019;24(4):563-569.

ĐẶC ĐIỂM SIÊU CẤU TRÚC TỔN THƯƠNG THẬN GHÉP MẠN TÍNH TRÊN KÍNH HIỂN VI ĐIỆN TỬ TRUYỀN QUA

Lê Tài Thế[1,4], Tưởng Phi Vương[1], Nguyễn Sỹ Lánh[2], Trần Ngọc Dũng[3], Trần Ngọc Minh[4]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm siêu cấu trúc tổn thương mạn tính mô thận ghép trên kính hiển vi điện tử truyền qua. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến hành nghiên cứu trên người bệnh sau ghép thận có rối loạn chức năng thận ghép bằng phương pháp lấy mẫu thuận tiện tại Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Quân y 103. Các mẫu được làm tiêu bản siêu cấu trúc và soi trên kính hiển vi điện tử truyền qua và kính hiển vi quang học theo các chỉ tiêu đánh giá của Banff 2019. Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Hà Nội cho phép thực hiện. **Kết quả:** Có sự biến đổi siêu cấu trúc trong nội mô mao mạch cầu thận, màng đáy mao mạch cầu thận, màng đáy mao mạch quanh ống thận, màng đáy ống thận, biểu mô ống thận, mô kẽ. Hình ảnh xuất hiện chủ yếu gồm sưng phồng nội mô, dày màng đáy, màng đáy đôi, màng đáy hình răng cưa, mất chân tế bào có chân, mất lỗ thông màng đáy cầu thận, màng đáy mao mạch quanh ống thận nhiều lớp, xơ hóa mô kẽ, màng đáy ống thận mỏng nhiều lớp, xâm nhập tế bào viêm, lắng đọng chất đặc điện tử ở nội mô và màng đáy. **Kết luận:** Hình ảnh tổn thương siêu cấu trúc thận ghép ở nhóm người bệnh nghiên cứu góp phần hỗ trợ chẩn đoán mô bệnh học và chi tiết mức độ tổn thương thận ghép.

Từ khóa: sinh thiết thận ghép, siêu cấu trúc thận ghép, tổn thương thận ghép mạn tính, phân loại tiêu chí Banff

[1]*Viện 69, BTL 969*
[2]*Bệnh viện Việt Đức*
[3]*Học viện Quân y*
[4]*Trường Đại học y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Tài Thế
ĐT: 0966166668
Email: 01230047@daihocyhanoi.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 10/10 và 11/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC ALLOGRAFT INJURY ON TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPE

Objective: To describe some ultrastructural characteristics of chronic transplanted renal tissue injuries by transmission electron microscopy. **Methods:** Research on transplanted kidney biopsy specimens from patients who had transplanted renal dysfunction using convenient sampling method at Viet Duc Hospital and 103 Medicin Military Hospital. The samples were analyzed for ultrastructure on transmission electron microscopy according to Banff 2019 criteria. The study was approved by the Hanoi Medical University Institutional Ethical Review Board. **Results:** There were changes in ultrastructural injury images included swelling of glomerular endothelial cells; basement membrane thickening; double contours of glomerular basement membranes; expansion of the lamina rara interna; lamellation of glomerular basement membranes; serrated basement membrane; foot process effacement; loss of endothelial fenestration; peritubular capillary basement membrane multilayering; swelling of peritubular capillary endothelial cells; interstitial

fibrosis; ; thin tubular basement membrane; adhesion, infiltration of inflammatory cells to glomerular endothelium and/or peritubular capillary endothelium, and electron-dense deposition in the endothelium and basement membrane. **Conclusion:** Ultrastructural features help to analyze in detail chronic kidney transplant injury in some studied patients, contributing to accurate histopathological diagnosis.

Keywords: kidney transplant biopsy, ultrastructural transplanted renal injury, chronic allograft injury, Banff criteria clarification

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là một phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối, bởi vì nó mang lại lợi ích cả về kéo dài sự sống, nâng cao chất lượng cuộc sống và mức chi phí phù hợp [1,8]. Mặc dù có những tiến bộ trong phương pháp phẫu thuật và ức chế miễn dịch, nhưng tác dụng lâu dài của thận ghép, không thay đổi đáng kể trong hai thập kỷ qua. Tổn thương thận ghép (TTTG) mãn tính là nguyên nhân phổ biến nhất của suy thận ghép và mất ghép [8].

Tổn thương thận ghép mạn (TTTGm) được chính thức đưa ra sử dụng để chẩn đoán các bệnh lý thận mạn tính sau ghép từ Hội nghị Banff 2005 [1]. Đặc điểm tổn thương đặc trưng quan trọng của TTTGm là xơ cứng cầu thận, teo ống thận, thay đổi tắc mạch máu và xơ hóa kẽ. Các kỹ thuật hiện tại để đánh giá TTTGm là xét nghiệm nồng độ creatinine máu, protein nước tiểu, tốc độ lọc cầu thận ước tính và sinh thiết thận ghép (STTG). Trong đó, kỹ thuật quan trọng và chính xác hơn cả để chẩn đoán là STTG. Kỹ thuật này được coi là lựa chọn vàng để phân tích TTTG và phân biệt giữa các nguyên nhân khác nhau [8]. Các nguyên nhân thường gặp của TTTGm gồm tăng huyết áp, ngộ độc thuốc ức chế calcineurin (CNI), thải ghép qua trung gian kháng thể mạn (TGDTm), bệnh cầu thận ghép mạn (BCTGm), nhiễm virus BK [1]. Do vậy, những người bệnh (NB) nghi ngờ TTTGm, nếu không có chống chỉ định, cần tiến hành STTG để được chẩn đoán chính xác.

Đánh giá mô bệnh học (MBH) mảnh STT thường chỉ thực hiện trên kính hiển vi quang học (HVQH) đối với tiêu bản nhuộm thông thường và quan sát sự biểu lộ dấu ấn của hóa mô miễn dịch (HMMD). Tuy nhiên, theo khuyến cáo của các hội nghị Banff 2015, 2017, 2019 đều nhấn mạnh vai trò của kính hiển vi điện tử (HVĐT), khuyến nghị cần đánh giá SCT đối với các TTTGm, TGDTm và BCTGm. Đồng thời, cũng chỉ ra việc sử dụng kính HVĐT ở một số trường hợp có thể giúp phát hiện sớm các tổn thương khi trên tiêu bản vi thể không rõ ràng. Vì vậy, việc sử dụng đủ các kỹ thuật đánh giá mảnh STT gồm HVQH, HMMD và HVĐT là tốt nhất để chẩn đoán tổn thương thận ghép, giúp bác sỹ giải phẫu bệnh, bác sỹ lâm sàng đưa ra phương hướng điều trị và dự phòng sớm cho NB, tránh được các rủi ro cho thận ghép và ngăn ngừa nguy cơ mất thận ghép từ sớm.

Kính hiển vi điện tử truyền qua (HVĐTTQ) giúp nghiên cứu chi tiết về cấu trúc mô tế bào ở cấp độ nano. Nguyên lý tạo ảnh của kính HVĐTTQ là truyền chùm năng lượng electron qua mẫu sao cho chùm tia sẽ được hấp thụ và tán xạ, tạo ra hình ảnh tương phản của các cấu trúc. HVĐTTQ là một thiết bị hiện đại giúp chẩn đoán bổ sung rất có giá trị và hữu ích trong nhiều trường hợp. Để nghiên cứu siêu cấu trúc (SCT) bên trong của mẫu đòi hỏi mẫu phải được chuẩn bị theo quy

trình chặt chẽ, phải giữ ổn định cấu trúc tốt nhất và đặc biệt là các lát cắt mẫu cần đủ mỏng (khoảng 50-90nm) để cho phép các hạt electron xuyên qua, Tiếp theo là cần có thuốc nhuộm tương phản bằng kim loại nặng thích hợp để tao ra hình ảnh mẫu tốt nhất. Nhiều báo cáo thấy rằng tỷ lệ TTTGm gây mất thận vẫn không cải thiện đáng kể so với trước đây. Điều này đòi hỏi cần có những chiến lược trong quản lý NB ghép thận, theo dõi và định kỳ kiểm tra nhằm phát hiện sớm các TTTG tiềm tàng. Theo khuyến cáo của Banff 2019, cần thiết phải tiến hành sinh thiết thận ghép với bất kỳ người bệnh sau ghép thận và lưu giữ mẫu sinh thiết thận trong khối nhựa chuyên dụng (epoxy) để có thể đánh giá bằng tiêu bản bán mỏng hoặc SCT khi cần thiết. Điều này rất có giá trị với NB nghi ngờ BCTGm sớm và có nguy cơ TGDTm. Đồng thời SCT mô thận ghép còn giúp phát hiện sớm một số bệnh sau ghép khác như bệnh thận ghép tái phát, ngộ độc CNI [4].

Trong bài viết này, chúng tôi sẽ mô tả một số đặc điểm SCT của TTTGm soi HVĐTTQ, phân tích các chỉ tiêu đánh giá thải ghép thận mạn tính trên hình ảnh SCT nhằm làm rõ hơn nguyên nhân, hình thái TTTG.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu trên 3 mẫu bệnh phẩm thận ghép của NB có rối loạn chức năng thận ghép, được chẩn đoán TTTGm, TGDTm, BCTGm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình thực hiện:

- Thu thập thông tin chẩn đoán MBH của NB;
- Thu thập thông tin NB;
- Thu thập tiêu bản và khối nến;

-Làm tiêu bản SCT mẫu mô thận (cả mẫu mô được sinh thiết và mẫu đúc paraffin)

- Soi tiêu bản vi thể trên kính HVQH Olympus BX43 với camera DP 23;
- Soi tiêu bản SCT trên kính HVĐTTQ Jeol 1400 của Nhật bản.

Kỹ thuật sử dụng:

Mẫu sau khi sinh thiết được chia làm 2 phần, một phần được cố định trong formalin 10% đệm trung tính và đúc trong paraffin. Mỗi lát cắt dày 4 µm được cắt từ khối parafin, làm tiêu bản vi thể nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE), nhuộm periodic acid - Schiff (PAS), nhuộm HMMD với C4d… Soi tiêu bản trên kính HVQH ở các độ phóng đại 20, 40 lần.

Một phần mẫu khác được pha thành khối kích thước 1mm^3 (lấy được phần có cầu thận), sau đó cố định trong glutaraldehyd 2,5%, đệm cacodylat pH 7,3. Cố định tiếp trong Osmic axit 1%, sau đó khử nước bằng ethanol nồng độ tăng dần (50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% và 100%), chuyển đúc trong hỗn hợp propylen oxide và epon 812. Tiếp theo trùng hợp hỗn hợp Epon 812 thành khối nhựa epoxy theo khuôn có sẵn.

Đối với mẫu đúc paraffin: Soi tiêu bản trên kính quang học, lựa chọn vùng nghiên cứu, cắt khỏi khối nến để tiến hành khử nến. Quy trình chuẩn bị mẫu như sau: Ngâm trong xylen ở 60^{o}C trong 30 phút x 2 lần; tiếp tục ngâm trong xylen trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Bù nước mẫu bằng xylene–ethanol (1:1); trong ethanol giảm dần từ 100%, 95%, 80%, 70%. Rửa mẫu trong đệm cacodylat 0,1M. Sau đó thực hiện đúc mẫu trong epoxy như quy trình với mẫu tươi ở trên.

Cắt mẫu: Cắt bán mỏng (1 µm) để nhuộm Xanh toludin 1%, soi định hướng trên kính HVQH Olympus.

Cắt siêu mỏng (60 nm) trên máy siêu cắt ultramicrotome UC7 (Leica) với lưỡi dao kim

cương đạt tiêu chuẩn.

Vớt các lát cắt lên lưới đồng loại 200 lỗ. Nhuộm tương phản với uranyl acetate 1% và chì citrate.

Các tiêu bản SCT được soi trên kính HVĐTTQ Jeol 1400 (Nhật bản).

Các kỹ thuật áp dung theo quy trình ISO 9001:2015 của Viện 69 đã được phê duyệt.

Các chỉ tiêu đánh giá:

Với tiêu bản vi thể: Đánh giá mức độ tổn thương dựa theo thang điểm của tiêu chuẩn Banff 2019 với các trường hợp thải ghép thận. Chỉ tiêu về viêm cầu thận ký hiệu g, bệnh cầu thận - cg, chất nền gian mạch - mm, viêm mô đệm - i, xơ hóa mô đệm - ci, viêm mô đệm ở vùng xơ hóa - i-IFTA, viêm ống thận - t, teo ống thận - ct, viêm động mạch - v, viêm mao mạch quanh ống thận - ptc, xơ hóa nội mạc mạch - cv, hyalin hóa tiểu động mạch - ah. Mức độ tổn thương đánh giá từ 0 đến 3 cho mẫu loại.

Chẩn đoán TGDTm gồm: BCTGm (cg >0), không có bằng chứng của huyết khối vi mạch mạn tính hoặc viêm cầu thận mạn tính tái phát/mới phát sinh; Màng đáy mao mạch cầu thận là màng đôi; màng đáy mao mạch quanh ống thận nhiều lớp; Xơ hóa nội mạc động mạch mới xuất hiện, loại trừ các nguyên nhân khác [4].

Với tiêu bản SCT:

- Tổn thương cầu thận: Phát hiện hình ảnh sưng phồng nội mô; dính tế bào viêm với nội mạc cầu thận; mất lỗ thông nội mô cầu thận; đường đôi của màng đáy; giãn rộng lớp sáng màng đáy, nhiều lớp màng đáy; khía răng cưa nội mô; không bào hóa nội mô; mất chân tế bào có chân podocyte; tăng sinh tế bào gian mạch; Tình trạng lắng đọng đặc điển tử, thay đổi các bào quan trong tế bào.

- Tổn thương mao mạch quanh ống thận: Sưng phồng tế bào nội mô mao mạch; dính tế bào viêm vào nội mô; Khía răng cưa nội mô; Nhiều lớp màng đáy mao mạch quanh ống thận (NLMMOT).

- Tổn thương ống thận: Nhiều lớp màng đáy ống thận; Không bào hóa ống thận; Bất thường ty thể; Nhân tế bào biểu mô ống thận teo, bất thường màng nhân; Xâm nhập tế bào viêm (tế bào đơn nhân) biểu mô ống thận. Xâm nhập sợi xơ.

- Tổn thương mô kẽ: Tình trạng các sợi xơ, tình trạng thoái hóa, xâm nhập các tế bào viêm.

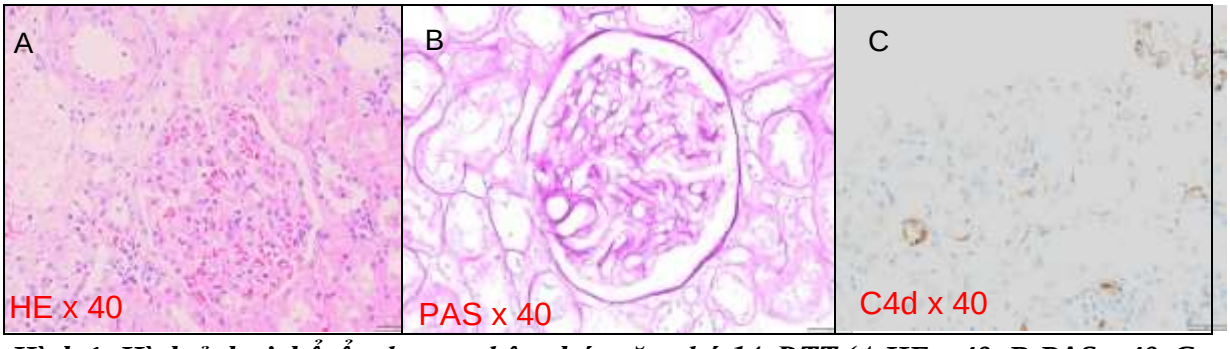
Theo tiêu chuẩn Banff 2019, chẩn đoán TTTGm/TGDTm chỉ có thể quan sát thấy trên kính HVĐTTQ là có ≥ 7 lớp màng đáy ở ít nhất một mao mạch quanh ống thận hoặc ≥ 5 lớp màng đáy ở ít nhất hai mao mạch quanh ống thận. Hoặc bệnh cầu thận ghép với thay đổi trên HVĐTTQ tương đương từ giai đoạn cg1a (giai đoạn nhẹ, sớm, không có đường viền đôi GBM bằng LM nhưng có tân sinh dưới nội mô ở ≥3 mao mạch cầu thận bằng EM với sự phì đại tế bào nội mô liên quan và/hoặc sự mở rộng trong suốt điện tử dưới nội mô) [4].

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Hà Nội, số: NCS2024/GCN-HMUIRB ngày 15/05/2024.

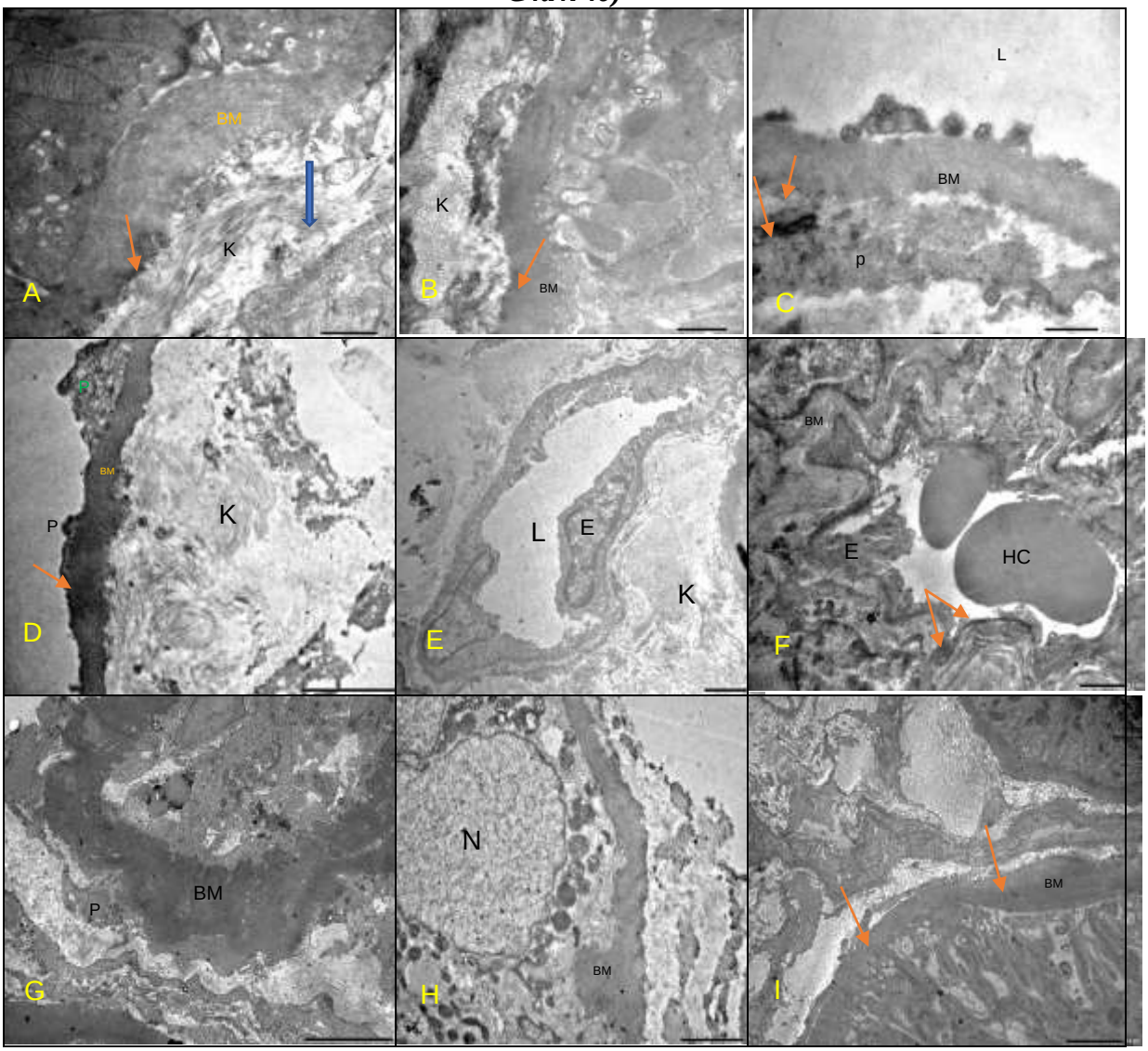
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Trường hợp 1

BN Đặng Thành T (ĐTT), nam giới, 46 tuổi, ghép thận năm 2010 (năm thứ 14), chẩn đoán lâm sàng tăng creatinine máu. Trên tiêu bản vi thể chẩn đoán MBH là thải ghép dịch thể mạn tính, hoạt động nhẹ. Thang điểm Banff: g1, ptc1, t0, v0, i0, cg0, cv1, C4d+.



Hình 1: Hình ảnh vi thể tổn thương thận ghép năm thứ 14, ĐTT (A-HE x 40; B-PAS x 40, C-C4d x 40)

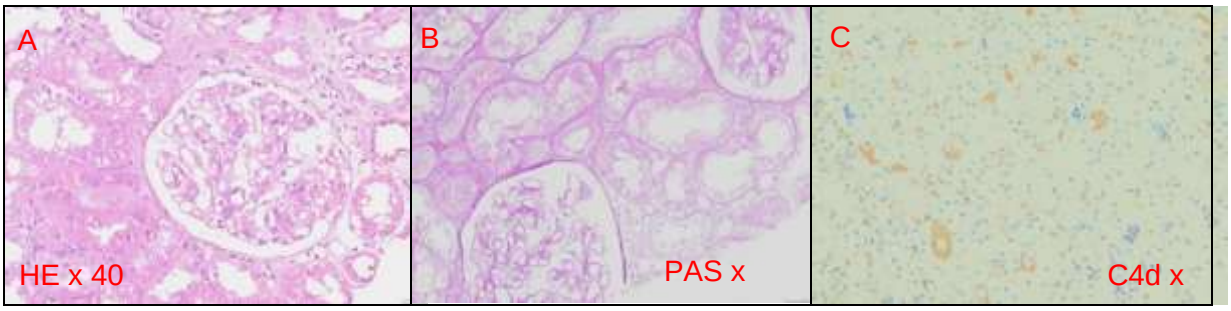


Hình 2: Hình ảnh siêu cấu trúc tổn thương thận sau ghép 14 năm, (ĐTT), HVĐTTQ x 6000 (BM – màng đáy; E – tế bào nội mô; P – tế bào có chân Podocyte; K – mô kẽ; L – Lòng mạch)

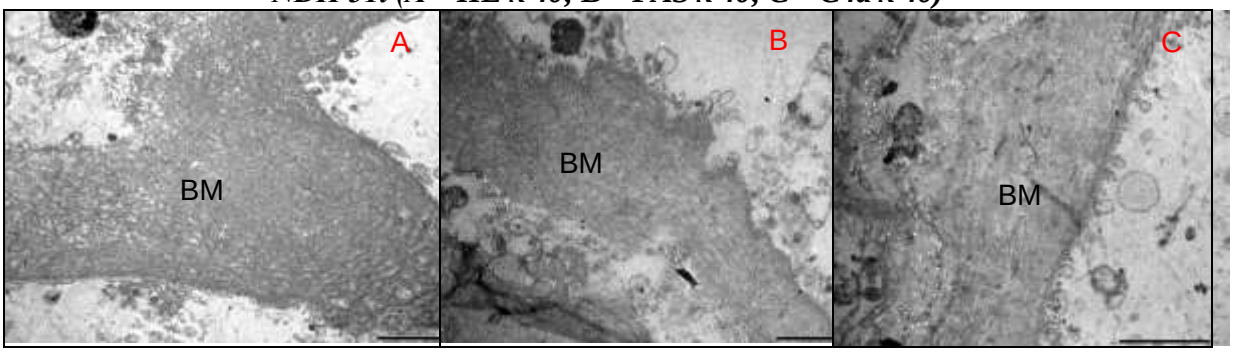
Kết quả quan sát thấy hình A, B -Dày màng đáy, nhiều lớp, lắng đọng điện tử ở màng đáy (→), mất tế bào podocyte, không bào hoá nội mô, xơ hoá sợi collagen mô kẽ; C -Dày màng đáy, sợi xơ xâm nhập chân tế bào podocyte ;D -Xơ mô kẽ dày đặc sợi collagen, tế bào poddocyte thưa, mất chân, lắng đọng đặc điện tử (→); E -Dày sưng phồng lớp nội mô mao mạch, xuất hiện khoảng trống nội mô và màng đáy; Xơ hoá mô kẽ dày dặc sợi collagen; F -Mao mạch quanh ống thận nhiều lớp, nội mô mao mạch sưng phồng, xâm nhập tế bào viêm, lắng đọng đặc điện tử màng đáy mao mạch ống thận; G -Dày màng đáy cầu thận, màng đáy từ 5-7 lớp, nhân đôi màng đáy, nội mô hình răng cưa, chất gian mạch giãn, xuất hiện xơ hoá trong chất gian mạch, mất lỗ thông mao mạch, viêm dính, xoá chân tế bào podocyte , lắng động điện tử tế bào podocyte; H, I -Màng đáy ống thận mỏng, chia tách, xâm nhập sợi xơ mô kẽ, không bào hoá biểu mô ống thận, tập trung nhiều thể vùi dạng ống đậm đặc điện tử quanh nhân tế bào biểu mô. Hình ảnh này phù hợp với tổn thương thải ghép mạn tính qua trung gian kháng thể đang hoạt động.

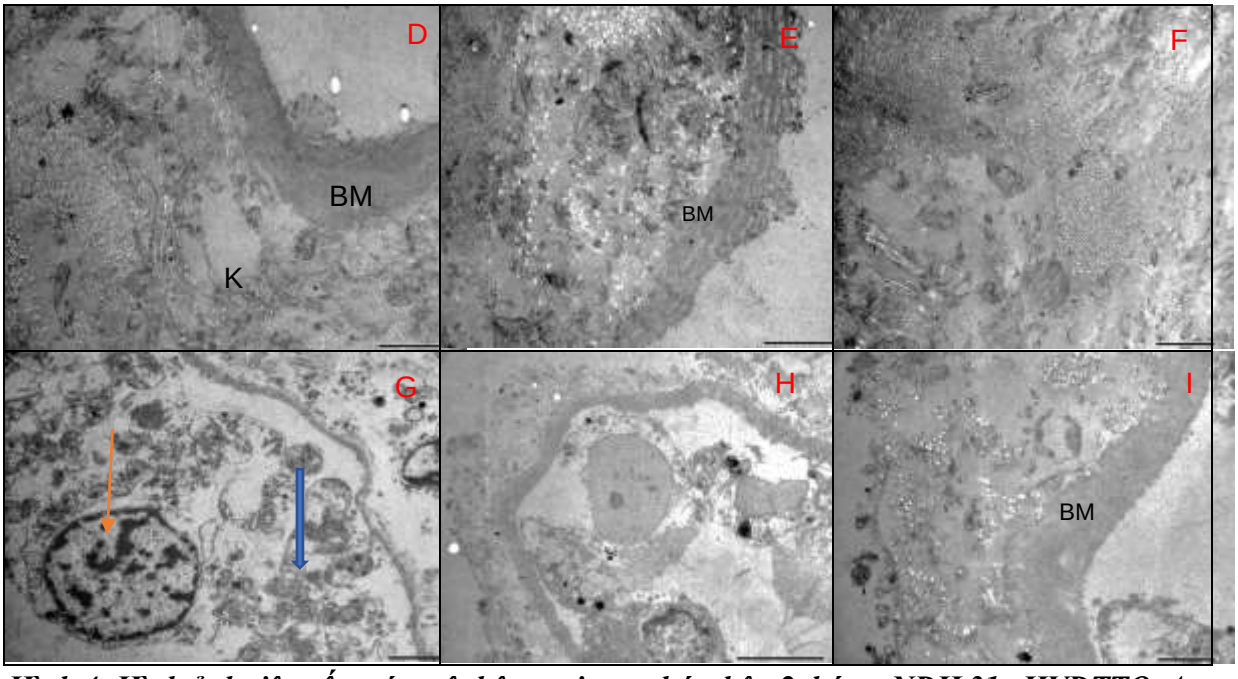
3.2. Trường hợp 2

BN Nguyễn Đăng H (NĐH), nam giới 31 tuổi, ghép thận tháng thứ 2, chẩn đoán tăng creatinin máu, nhiễm Papravirus B19 sau ghép thận 2 tháng. Chẩn đoán MBH là thải ghép dịch thể mạn tính, hoạt động nhẹ. Thang điểm Banff: g0, ptc1, v0, i1, t0, C4d+.



Hình 3: Hình ảnh vi thể mô bệnh học người bệnh sau ghép 2 tháng, NĐH 31t (A – HE x 40; B – PAS x 40; C – C4d x 40)





Hình 4: Hình ảnh siêu cấu trúc mô thận tươi sau ghép thận 2 tháng, NĐH 31t. HVĐTTQ, A x 8000, B, C x 6000; D, E, F, G, H, I x 5000. (BM – Màng đáy, K – Mô kẽ)

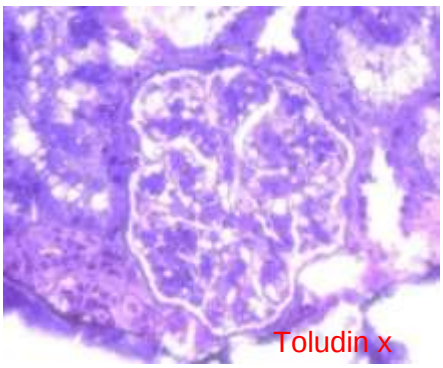
Quan sát thấy màng đáy dày, nhiều lớp chồng khít nhau (Hình A), khía răng cưa nổi bất (Hình B). Hình 3C thấy nhiều đám tế bào bám dính màng đáy ống thận, quan sát thấy có các đám sáng trắng nhỏ tập trung ở vùng mô kẽ. Đây có thể là đặc điểm của tổn thương do người bệnh bị nhiễm Paprovirus B19 làm biến đổi cấu trúc của mô đệm, nhất là các sợi collagen mô kẽ. Hình 3-G có thể là hình thái của virus paprovirus ở trong biểu mô ống thận. Hình ảnh màng đáy ống thận dày, xuất hiện 6-7 lớp màng đáy ở hình A, B, C, D, E và I.

Hình ảnh SCT phù hợp với tổn thương mạn tính giai đoạn sớm do thải ghép thận kết hợp nhiễm virus.

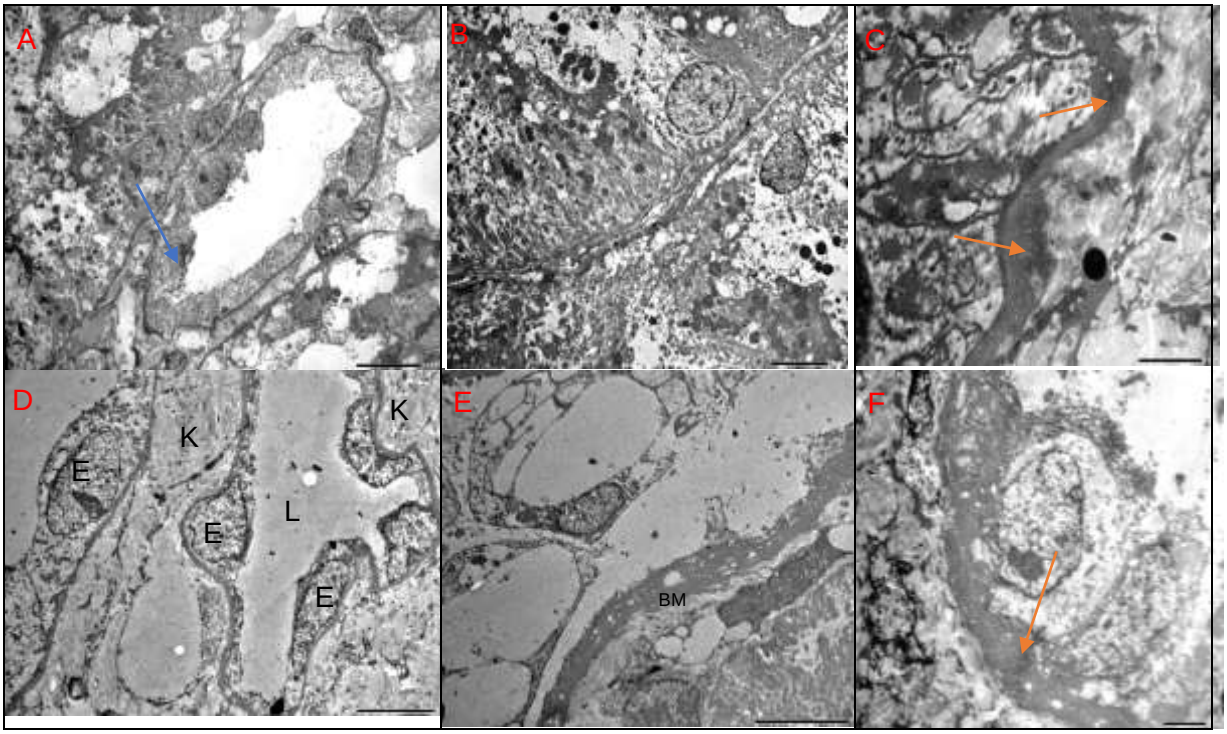
3.3. Trường hợp 3

BN Trần Văn M (TVM), 27 tuổi, nam giới, sau ghép 14 tháng. Chẩn đoán MBH Theo dõi thải ghép dịch thể mạn tính, ngộ độc CNI, bệnh cầu thận mạn sau ghép. Thang điểm Banff: g1, ptc0, v0, i1, ci0, cv0, ct1, C4d+.

Sử dụng mẫu đã đúc paraffin để làm tiêu bản bán mỏng và siêu cấu trúc:



Hình 5: Cầu thận sau ghép 14 tháng (TVM), nhuộm Xanh Toludin x 40



Hình 6: Hình ảnh tổn thương siêu cấu trúc thận sau ghép 14 tháng (TVM), HVĐTTQ x 4000 (L – lòng mạch, E, tế bào nội mô, K – Mô kẽ)

Trên hình 6 quan sát thấy: A – Màng đáy mỏng, các tế bào nội mô tăng sinh; B- Nhân tế bào biểu mô ống thận điển hình, các bào quan trong tế bào biểu mô bắt màu đậm điện tử rải rác nhiều không bào hốc hoá. C- Màng đáy ống thận mỏng không đều, nhiều lớp màng đáy. Tổ chức xơ mô kẽ có đám bắt màu đậm điện tử. D- Mao mạch quanh ống thận sưng nội mô. Màng đáy mao mạch quanh ống thận mỏng, thấy có 3-5 lớp, lớp sáng trong giãn. E – Màng đáy ống thận nhiều lớp, 6-7 lớp, các dải xơ bám dính màng đáy. F- Tế bào nội mô tăng sinh bám dính màng đáy cầu thận. màng đáy hình răng cưa với nhiều lớp không phân biệt rõ. Tế bào podocyte thoái biến, mất chân. Không quan sát thấy lỗ thông màng đáy.

IV. BÀN LUẬN

Sử dụng kính hiển vi điện tử truyền qua là để tăng khả năng quan sát các chi tiết siêu cấu trúc của mẫu vật theo cách không thể thực hiện được bằng kỹ thuật hoặc thiết bị khác, do bước sóng của ánh sáng được tạo ra bởi chùm electron tán xạ xuyên qua. Trong bệnh lý thận, kính HVĐT thường được thực hiện trên mẫu sinh thiết được cố định bằng glutaraldehyde và nhúng nhựa epoxy. Đôi khi, khi sinh thiết cố định glutaraldehyde bị thiếu, mô nhúng parafin cố định formalin phải được sử dụng cho kính hiển vi điện tử theo quy trình nhúng lại các phần parafin vào nhựa epoxy. Với trường hợp số 3 và 4, chúng tôi tiến hành xử lý lại mô thận đã đúc trong paraffin theo quy trình, sau đó cắt bán mỏng để soi định hướng và đánh giá nhanh hình ảnh vi thể. Quan sát hình ảnh không khác biệt so với tiêu bản nhuộm HE. Qua soi định hướng còn giúp quá trình cắt siêu mỏng được chính xác vùng cần nghiên cứu.

Ở NB thứ nhất, tổn thương SCT phù hợp với tổn thương thải ghép thận mạn tính. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của

Wavamunno MD (2007) [7], de Kort H (2015) [2]. Đối với trường hợp số 2 các tổn thương siêu cấu trúc cũng cho hình ảnh tương tự. Kết quả này tương đồng với báo cáo của Oramas DM năm 2017 [6]. Theo tiêu chí Banff 2019 tiêu chuẩn chẩn đoán TGDT đòi hỏi sự hiện diện của ba đặc điểm: bằng chứng huyết thanh học về kháng thể đặc hiệu của người hiến, bằng chứng về tương tác nội mô kháng thể-mạch máu (được định nghĩa là dương tính với sản phẩm thoái hóa bổ thể C4d, tổn thương vi mạch hoặc thay đổi phiên mã gen cho thấy tổn thương nội mô) và dấu hiệu hình thái của tổn thương mô mãn tính bao gồm bệnh cầu thận ghép dựa trên phân tích HVQH hoặc kính HVĐT, khởi phát mới đầu là dày lên nội mạc động mạch hoặc NLMMOT. Hình ảnh NLMMOT được báo cáo lần đầu tiên vào năm 1973 bởi Zollinger. Các nghiên cứu sau đó đã báo cáo NLMMOT gặp trong khoảng 90% thận ghép với BCTG. Qua đó gợi sự liên hệ đến tình trạng thải ghép mãn tính. Sau đó, NLMMOT được đề xuất như một dấu hiệu chẩn đoán sớm của TGDT bên cạnh BCTG. Hình ảnh tổn thương NLMMOT đặc biệt hữu ích trong mẫu ST mà không chứa cầu thận. Như vậy, tiêu chí Banff đã được sửa đổi để bao gồm một dạng BCTG chỉ bằng kính hiển vi điện tử, được mã hóa là bệnh cầu thận cấy ghép cg1a [3,4].

Nhiều nghiên cứu gần đây đã tập trung vào việc xác định TGDT ở giai đoạn sớm hơn. Các tế bào nội mô, bao gồm cả các tế bào của vi tuần hoàn thận, là mục tiêu chính của tổn thương qua trung gian kháng thể. BCTGm là một tổn thương tiến triển chậm mãn tính đối với thành mao mạch cầu thận, được cho là hậu quả của kích hoạt và tổn thương nội mô cầu thận mãn tính, với việc sửa chữa và tu sửa màng đáy diễn ra liên tục. Những thay đổi sớm nhất bao gồm sưng tế bào nội mô cầu thận, giảm mật độ podocyte, phù nề chân tế bào podocyte, tách nội mô cầu thận khỏi màng đáy và mở rộng lớp sáng trong của màng đáy cầu thận đóng một vai trò trong tổn thương cầu thận sau ghép. Ở giai đoạn sau, dẫn đến mất nhiều lớp nội mô cầu thận, nhiều lớp màng đáy cầu thận, đường viền kép màng đáy cầu thận và xoá chân tế bào podocyte. Ba đặc điểm gồm đường viền kép màng đáy cầu thận, sưng tế bào nội mô cầu thận + mở rộng lớp sáng trong + đường viền kép màng đáy cầu thận đã được tìm thấy là đặc hiệu cho TGDT. Như vậy các trường hợp nghiên cứu của chúng tôi đều cho thấy có những tổn thương trong nội mô cầu thận, màng đáy và tế bào podocyte. Phù hợp với những nghiên cứu và báo cáo trước đây về vai trò và việc sử dụng kính HVĐTTQ trong đánh giá tổn thương thận sau ghép.

Kỹ thuật tái dùng mô đúc paraffin để nghiên cứu SCT có thể tạo ra sự biến dạng nhân tạo của kiến trúc chất nền tế bào và lưới ngoại bào, nhưng chúng tôi thấy nó đủ để phát hiện nhiều thay đổi siêu cấu trúc thận như sự hiện diện và vị trí của lắng đọng dày đặc điện tử ở màng đáy cầu thận và mức độ xóa chân tế bào podocyte. Kính HVĐTTQ đã có thể quan sát được các tổn thương mạch máu, ống thận và mô kẽ. Ngoài ra quan sát có thể cho thấy sự hiện diện của thoái hóa biểu mô, hoại tử hoặc lắng đọng fibrin trong thành mạch. Tuy nhiên, vì mẫu đã cố định formalin sẽ ảnh hưởng đến độ dày màng đáy, do đó màng đáy có vẻ mỏng hơn.

Trường hợp số 3, tiêu bản SCT được làm từ mẫu thận ghép đã đúc paraffin, một số đặc điểm có lẽ đã thay đổi đôi chút như độ dày màng đáy, độ tương phản của mẫu giảm. Ngoài ra do mỗi lõi sinh thiết sẽ cắt nhiều lát để nhuộm các thuốc nhuộm khác nhau và nhuộm miễn dịch, nên lượng mẫu còn lại rất ít. Nếu kỹ thuật xử lý không thích hợp thì khó có

được kết quả hình ảnh rõ ràng. Hình ảnh này gần như tương đương với đặc điểm của mô tươi khi soi trên kính HVĐTTQ.

Như vậy, mặc dù mẫu mô đã qua cố định formalin và đúc paraffin nhưng mức độ bảo tồn một số cấu trúc vẫn có thể giúp quan sát được. Điều này có được là do TTTGm đã hình thành theo thời gian cùng với quá trình điều trị thường xuyên, tạo ra các tổn thương không hồi phục được, vì vậy mức độ tổn thương sẽ thay đổi hình thái không đáng kể khi có phương pháp xử lý thích hợp.

V. KẾT LUẬN

Các trường hợp báo cáo đã cho thấy một số hình ảnh đặc trưng tổn thương siêu cấu trúc của bệnh thận ghép mạn tính góp phần hỗ trợ cho chẩn đoán mô bệnh học rõ ràng chính xác và chi tiết về mức độ tổn thương thận ghép mạn tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hội ghép tạng Việt Nam (VSOT**). Hướng dẫn ghép thận Việt Nam. Nhà xuất bản y học chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh, pp.1-344. 2017.
2. **De Kort H, Moran L, Roufosse C**. The role of electron microscopy in renal allograft biopsy evaluation. Current Opinion in Organ Transplantation. 2015;20: 333–342. doi.org/ 10.1097/MOT.0000000000000183.
3. **Lighezan R, Baderca F, Alexa A, et al.** The value of the reprocessing method of paraffin-embedded biopsies for transmission electron microscopy. Rom J Morphol Embryol. 2009;50(4):613-7.
4. **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 20:2318–2331. doi.org/10.1111/ajt.15898.
5. **Mielańczyk Ł, Matysiak N, Klymenko O, Wojnicz R.** Transmission Electron Microscopy of Biological Samples In: Maaz K., ed. The Transmission Electron Microscope - Theory and Applications. InTech. 2015.
6. **Oramas DM, Setty S, Yeldandi V, Cabrera J, Patel T**. A Case Report of Parvovirus B19 Infection in a Renal Allograft. International Journal of Surgical Pathology. 2017;25:648–651. doi.org/ 10.1177/1066896917712452.
7. **Wavamunno MD, O'Connell PJ, Vitalone M, et al.** Transplant Glomerulopathy: Ultrastructural Abnormalities Occur Early in Longitudinal Analysis of Protocol Biopsies. American Journal of Transplantation. 2007;7**:**2757–2768. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01995.x.
8. **Zheng X, Li M, Wang P, et al**. Assessment of chronic allograft injury in renal transplantation using diffusional kurtosis imaging. BMC Medical Imaging. 2021;21:63. doi.org/ 10.1186/s12880-021-00595-3.

BIỂU HIỆN PROTEIN P57KIP2 TRONG BỆNH LÝ THAI TRỨNG TOÀN PHẦN VÀ BÁN PHẦN

Võ Thị Ngọc Diễm[1], Lưu Thị Thu Thảo[1], Đặng Hoàng Minh[1], Dương Ngọc Thiên Hương[1], Hoàng Lê Quỳnh Anh[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thai trứng là một thai kỳ bất thường, phổ biến nhất ở Đông Nam Á với tỷ lệ mắc 2-13/1000. Thai trứng có thể diễn tiến thành tân sinh nguyên bào nuôi, với tỷ lệ tử vong cao. Hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$ giúp chẩn đoán xác định thai trứng toàn phần giai đoạn sớm và chẩn đoán phân biệt thai trứng toàn phần với bán phần. Tại Việt Nam chưa có công trình nào nghiên cứu biểu hiện $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý thai trứng. Nghiên cứu này nhằm hiểu rõ hơn về biểu hiện $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý thai trứng. **Mục tiêu:** Đánh giá biểu hiện protein $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý thai trứng toàn phần, thai trứng toàn phần giai đoạn sớm và thai trứng bán phần. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả, gồm 88 bệnh phẩm thai trứng tại Bệnh viện Hùng Vương từ tháng 07/2022 đến tháng 03/2024. Quy trình nghiên cứu bao gồm đánh giá các đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$. Số liệu được phân tích bằng phần mềm STATA 14.0, với $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Trong 88 mẫu thai trứng, đặc điểm mô bệnh học phổ biến nhất là viền lông nhau dạng vỏ sò và nguyên bào nuôi không điển hình (87,5%). Phân loại mô bệnh học cho thấy 15 trường hợp thai trứng toàn phần giai đoạn sớm (17%), 54 trường hợp thai trứng toàn phần (61,4%), và 19 trường hợp thai trứng bán phần (21,6%). Trong đó, thai trứng toàn phần/thai trứng tòan phần giai đoạn sớm biểu hiện $p57^{KIP2}$ âm tính ở 63 trường hợp (91,3%), dương tính 2 trường hợp (2,9%) và bất tương hợp 4 trường hợp (5,8%). Tất cả 100% trường hợp thai trứng bán phần biểu hiện $p57^{KIP2}$ dương tính. **Kết luận:** $P57^{KIP2}$ là dấu ấn quan trọng trong chẩn đoán thai trứng toàn phần với tỷ lệ âm tính cao. Các trường hợp không tương xứng giữa hình thái học và $p57^{KIP2}$ cần xác định kiểu gen để hiểu rõ hơn. Tất cả thai trứng bán phần đều dương tính, khẳng định tính đáng tin cậy của dấu ấn này.

Từ khóa: thai trứng, hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$

SUMMARY

PROTEIN P57KIP2 EXPRESSION IN COMPLETE AND PARTIAL HYDATIDIFORM MOLES

Background: Hydatidiform mole is an abnormal pregnancy most prevalent in Southeast Asia, with an incidence of 2-13 per 1,000 pregnancies. Hydatidiform mole can progress to trophoblastic neoplasia, associated with high mortality rates. Immunohistochemical staining for $p57^{KIP2}$ aids in the definitive diagnosis of early complete hydatidiform mole and differentiates complete from partial moles. Nowadays, there have

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Hùng Vương*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diễm
Email: votngocdiem@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 11/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

been no studies in Vietnam examining $p57^{KIP2}$ expression in hydatidiform mole. This research aims to better understand $p57^{KIP2}$ expression in this condition. **Objectives:** To evaluate $p57^{KIP2}$ protein expression in complete hydatidiform mole, early complete hydatidiform mole, and partial hydatidiform mole. **Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted, comprising 88 hydatidiform mole samples at Hung Vuong Hospital from July 2022 to March 2024. The study process involved assessing histopathological features and immunohistochemical staining for $p57^{KIP2}$. Data were analyzed using STATA 14.0 software, with $p < 0.05$ considered statistically significant. **Results:** Among the 88 hydatidiform mole samples, the most common histopathological features were scalloped villi and atypical trophoblasts (87.5%). Histopathological classification revealed 15 cases of early complete hydatidiform mole (17%), 54 cases of complete hydatidiform mole (61.4%), and 19 cases of partial hydatidiform mole (21.6%). Notably, complete hydatidiform moles/early complete hydatidiform moles showed $p57^{KIP2}$ negativity in 63 cases (91.3%), positivity in 2 cases (2.9%), and discordance in 4 cases (5.8%). All partial hydatidiform moles demonstrated 100% $p57^{KIP2}$ positivity. **Conclusion:** $P57^{KIP2}$ is a crucial marker in diagnosing complete hydatidiform moles, showing a high negativity rate. Cases with discrepancies between histomorphology and $p57^{KIP2}$ should undergo genotyping for further understanding. All partial moles tested positive, affirming the reliability of this marker.

Keywords: hydatidiform mole, immunohistochemistry $p57^{KIP2}$

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai trứng là một thai kỳ bất thường, đặc trưng bởi sự tăng sinh các nguyên bào nuôi và lông nhau thoái hóa nước, gồm thai trứng toàn phần và thai trứng bán phần. Bệnh lý này phổ biến nhất ở khu vực Đông Nam Á, tỷ lệ bệnh hiện mắc 2-13/1000 thai kỳ [8]. Đặc biệt, ở miền Nam tập trung nhiều ở bệnh viện Từ Dũ và bệnh viện Hùng Vương. Thai trứng thường ảnh hưởng đến phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có độ tuổi trung bình khoảng 30 tuổi [11]. Theo nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 956 bệnh nhân thai trứng tại Thụy Điển của Joneborg U, có khoảng 8% trường hợp thai trứng diễn tiến thành tân sinh nguyên bào nuôi [4]. Trong đó, tỷ lệ tử vong của thai trứng xâm lấn là 15%, tỷ lệ này ở ung thư đệm nuôi gần như 100% khi đã di căn [3].

Hiện nay, chẩn đoán thai trứng bằng mô bệnh học sớm hơn trước đây vào khoảng 9 tuần [11]. Vào thời điểm này các đặc điểm hình thái vi thể điển hình của thai trứng có thể chưa rõ ràng khiến các tổn thương trở nên khó chẩn đoán hơn đối với các nhà giải phẫu bệnh [10]. Do đó, không phải tất cả các trường hợp thai trứng có thể được giải quyết bằng hình thái mô bệnh học trên tiêu bản H&E. Những trường hợp cần chẩn đoán xác định và phân biệt thai trứng toàn phần với thai trứng bán phần và sản phẩm thai không phải thai trứng dùng hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$ hoặc định kiểu gen các đoạn gen trình tự lặp lại ngắn. $P57^{KIP2}$ là phương pháp ưu tiên hơn, do giá thành hợp lý và tiết kiệm thời gian hơn, góp phần giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân. Giới hạn của $p57^{KIP2}$ là không phân biệt được thai trứng bán

phần với sản phẩm thai không phải thai trứng [2]. Tuy nhiên, nguy cơ diễn tiến tân sinh nguyên bào nuôi của thai trứng bán phần (0,1-5%) thấp hơn hẳn so với thai trứng toàn phần (15-20%) [8,11].

Tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu nào đi sâu vào phân tích các đặc điểm mô bệnh học và biểu hiện hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý thai trứng. Bên cạnh việc phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải đối mặt với gánh nặng bệnh tật của thai trứng. Đồng thời, việc hiểu rõ hơn về các đặc điểm mô bệnh học và biểu hiện $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý này sẽ góp phần chẩn đoán sớm và chính xác. Chính vì những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu biểu hiện protein $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý thai trứng toàn phần và bán phần" với mục tiêu nghiên cứu**:**

1. Mô tả đặc điểm mô bệnh học thai trứng toàn phần, thai trứng toàn phần giai đoạn sớm và thai trứng bán phần.

2. Đánh giá biểu hiện protein $p57^{KIP2}$ trong bệnh lý thai trứng toàn phần, thai trứng toàn phần giai đoạn sớm và thai trứng bán phần.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh phẩm hút nạo có kết quả giải phẫu bệnh là thai trứng tại khoa Giải phẫu bệnh – tế bào, Bệnh viện Hùng Vương từ tháng 7/2022 đến tháng 03/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Các bệnh phẩm hút nạo có kết quả giải phẫu bệnh là thai trứng và có diễn tiến β-hCG sau hút nạo trở về âm tính trong vòng 6 tháng kể từ thời điểm chẩn đoán.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Thai trứng diễn tiến bệnh lý tân sinh nguyên bào nuôi.
- Tiêu bản Hematoxylin & Eosin (H&E) không đạt và mất khối vùi nến hoặc khối vùi nến không còn mô thai trứng đủ để thực hiện thêm hóa mô miễn dịch (HMMD) và khảo sát thêm H&E.
- Tiêu bản HMMD không đạt để đánh giá.
- Các trường hợp không có đủ các thông tin lâm sàng cho việc nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu: Tỷ lệ bệnh hiện mắc 2/1000 thai kỳ, là bệnh hiếm gặp ở dân số nữ. Chọn mẫu thuận tiện 88 trường hợp.

Quy trình nghiên cứu

- Trích lục các tiêu bản H&E thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.
- Đánh giá các đặc điểm và phân loại mô bệnh học các tiêu bản bằng kính hiển vi.
- Trích lục các mẫu vùi sáp và thực hiện cắt mỏng.
- Tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch dấu ấn $p57^{KIP2}$ với tất cả trường hợp, với nội chứng dương là nguyên bào nuôi trung gian và/hoặc tế bào màng rụng, nội chứng âm là hợp bào nuôi.
- Đánh giá tiêu bản nhuộm $p57^{KIP2}$ theo tỷ lệ nhân bắt màu của tế bào nuôi và tế bào mô đệm lông nhau. Hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$ có bốn cách biểu hiện, bao gồm âm tính, dương tính, bất tương hợp và phân kỳ; được định nghĩa theo Bảng 1.

Bảng 1: Định nghĩa các kết quả của nhuộm hóa mô miễn dịch p57^{KIP2}

STT	Kết quả	Định nghĩa
1	Âm tính	Trên cùng một lông nhau, tế bào nuôi và tế bào mô đệm lông nhau có nhân bắt màu <10%; đồng thời nội chứng dương bắt màu.
2	Dương tính	Trên cùng một lông nhau, tế bào nuôi và tế bào mô đệm lông nhau có nhân bắt màu ≥10%; đồng thời không có lông nhau nào chỉ có một trong hai loại tế bào trên dương tính và không có lông nhau nào âm tính.
3	Bất tương hợp	Trên cùng một lông nhau, tế bào nuôi (+)/ tế bào mô đệm lông nhau (-) hoặc ngược lại, tế bào nuôi (-)/ tế bào mô đệm lông nhau (+).
4	Phân kỳ	Khi có 2 quần thể lông nhau, có hai hình thái khác nhau và biểu hiện nhuộm khác nhau, một quần thể dương tính và một quần thể âm tính

Xử lý và phân tích số liệu:

- Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 14.0.

- Giá trị p <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê ở tất cả phép kiểm định.

Đạo đức nghiên cứu:

- Đây là nghiên cứu hồi cứu dựa vào các thông tin lưu trữ trên cơ sở dữ liệu điện tử tại khoa GPB-TB – Bệnh viện Hùng Vương đã được chấp thuận thông qua hội đồng đạo đức của Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (Mã số 814/HĐĐĐ-ĐHYD) ngày 22/09/2023.

- Nghiên cứu thu thập các dữ liệu liên quan đề tài, một số thông tin cá nhân được thu thập liên quan đến bệnh nhân, chúng tôi xin cam kết chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu và sẽ được bảo mật tuyệt đối. Nghiên cứu sử dụng mẫu vùi sáp và tiêu bản của bệnh nhân từ bệnh phẩm để thu thập dữ liệu, không can thiệp hoặc ảnh hưởng trên kết quả điều trị cũng như diễn tiến bệnh của bệnh nhân.

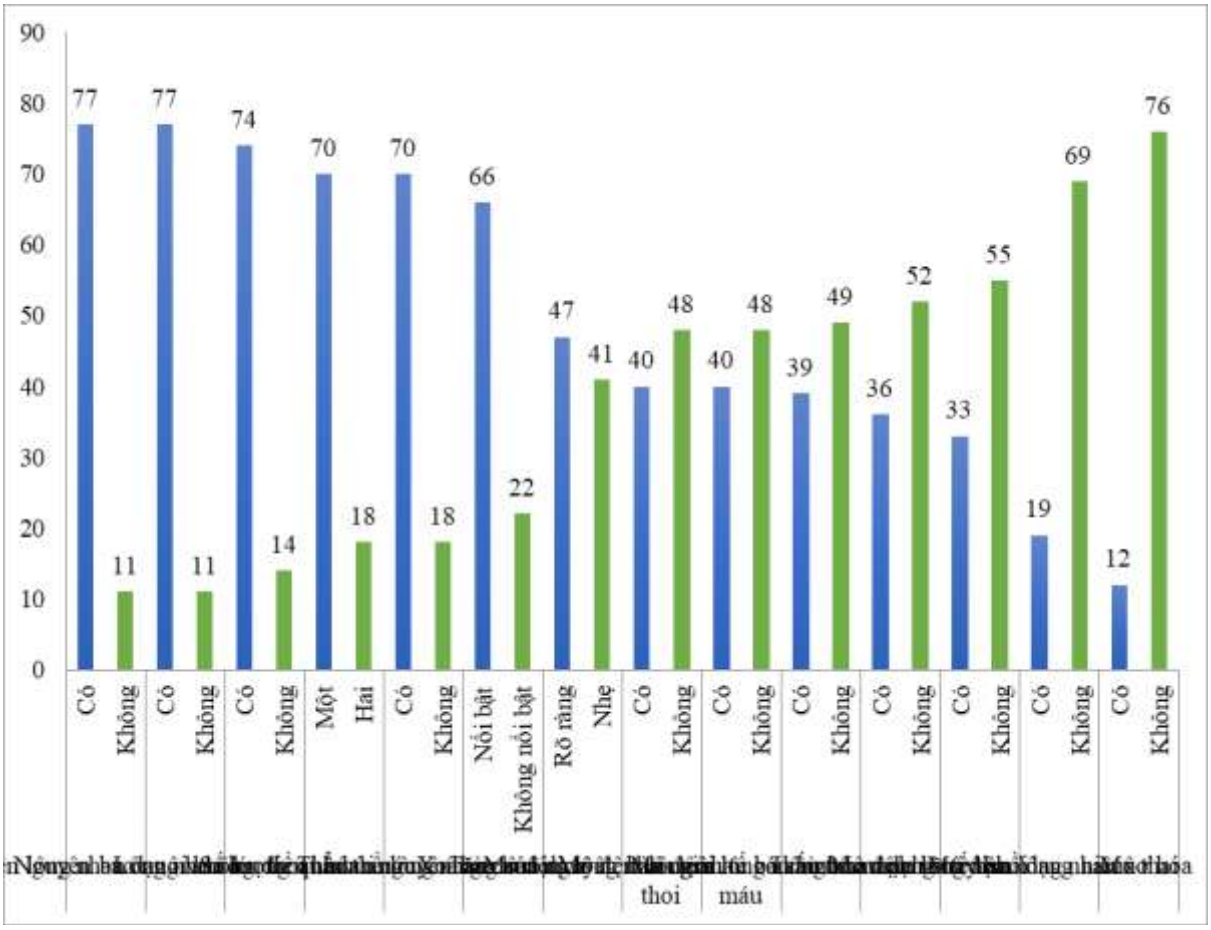
- Kết quả nghiên cứu của chúng tôi dùng cho mục đích khoa học, góp phần vào y văn và được ứng dụng vào quá trình thực hành chẩn đoán bệnh theo khuyến cáo của tổ chức y tế thế giới, không mang mục đích thương mại.

- Từ các cơ sở trên, chúng tôi có thể khẳng định nghiên cứu này không vi phạm về vấn đề Y đức của ngành y.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mô bệnh học của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm viền lông nhau dạng vỏ sò và nguyên bào nuôi không điển hình có tỷ lệ cao nhất trong các đặc điểm khảo sát (87,5%). Một quần thể lông nhau, lông nhau lớn thoái hóa nước, xoang chứa dịch nổi bật, thể vùi nguyên bào nuôi, tăng sản nguyên bào nuôi rõ ràng/toàn chu vi chiếm tỷ lệ dao động từ 53,4% đến 84,1%. Hai quần thể lông nhau, lông nhau dạng nảy chồi, mô đệm lông nhau dạng niêm, mô đệm lông nhau giàu tế bào hình thoi, mô đệm lông nhau có mảnh vỡ tế bào, mô đệm lông nhau có cấu trúc mạch máu và tăng sản nguyên bào nuôi nhẹ/khu trú chiếm tỷ lệ dao động từ 20,4% đến 46,6%. Đặc điểm mô thai xuất hiện với tỷ lệ thấp (13,6%) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Đặc điểm mô bệnh học của mẫu nghiên cứu

3.2. Phân loại mô bệnh học của mẫu nghiên cứu

Chúng tôi phân loại mô bệnh học của 88 trường hợp**,** như sau: thai trứng toàn phần giai đoạn sớm có 15 trường hợp (chiếm 17%), thai trứng toàn phần có 54 trường hợp (chiếm 61,4%) và thai trứng bán phần có 19 trường hợp (chiếm 21,6%) (Bảng 2).

Bảng 2: Phân loại mô bệnh học của mẫu nghiên cứu

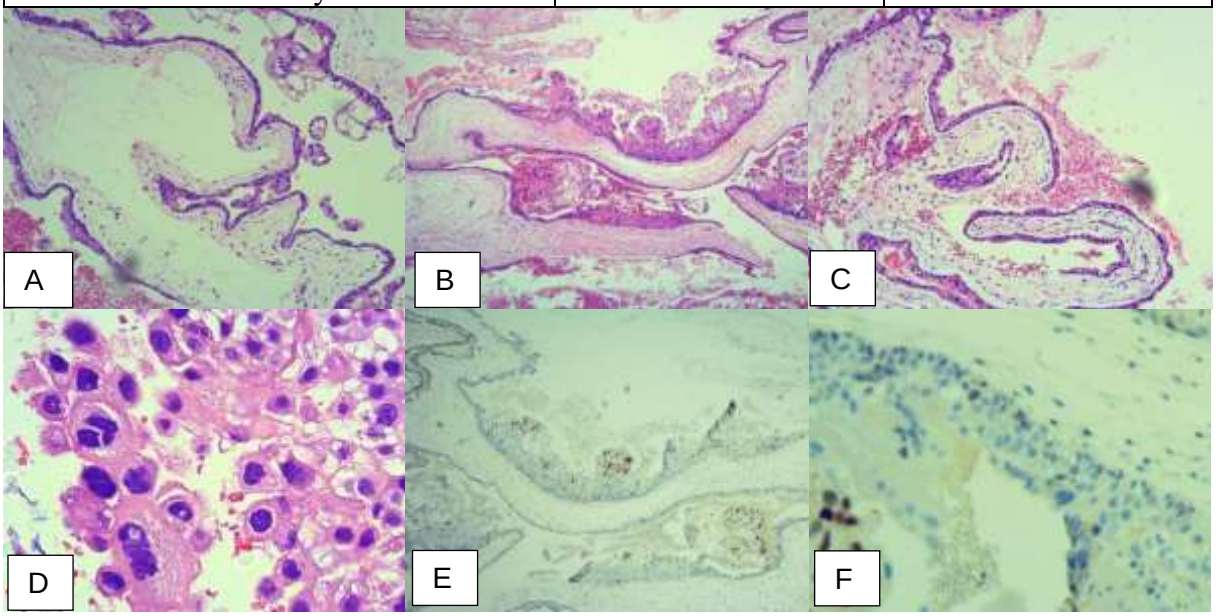
Phân loại mô bệnh học (N=88)	Số TH (n)	Tỷ lệ (%)
Thai trứng toàn phần giai đoạn sớm	15	17,0
Thai trứng toàn phần	54	61,4
Thai trứng bán phần	19	21,6

3.3. Biểu hiện dấu ấn $p57^{KIP2}$ của mẫu nghiên cứu

Biểu hiện âm tính với 63 trường hợp (71,6%); biểu hiện dương tính có 21 trường hợp (23,9%); biểu hiện bất tương hợp có 4 trường hợp (4,5%), trong đó 3 trường hợp tế bào nuôi (+)/tế bào mô đệm lông nhau (-) và 01 trường hợp tế bào nuôi (-)/tế bào mô đệm lông nhau (+); và không ghi nhận trường hợp nào biểu hiện phân kỳ (Bảng 3).

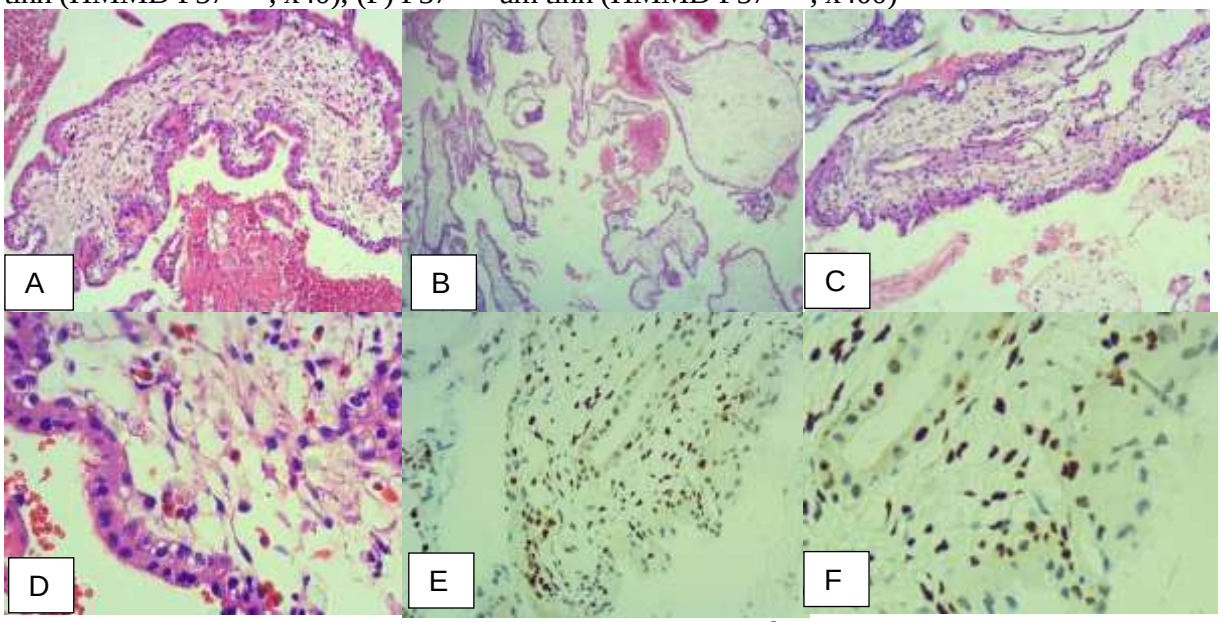
Bảng 3: Biểu hiện dấu ấn p57^{KIP2} của mẫu nghiên cứu

Biểu hiện p57^{KIP2} (N = 88)	**Số TH (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Âm tính	63	71,6
Dương tính	21	23,9
Bất tương hợp	4	4,5
Phân kỳ	0	0



Hình 1: Thai trứng toàn phần

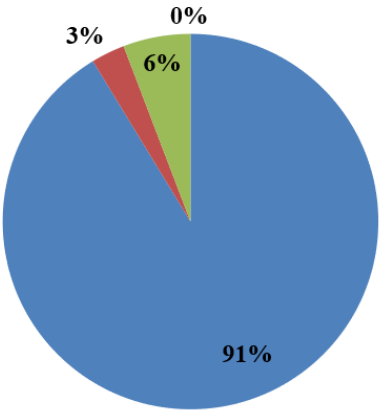
(A) Xoang chứa dịch nổi bật (H&E, x100); (B) Lông nhau lớn, tăng sản NBN rõ ràng (H&E, x40); (C) Thể vùi NBN (H&E, x100); (D) NBN không điển hình (H&E, x400); (E) P57^{KIP2} âm tính (HMMD P57^{KIP2}, x40); (F) P57^{KIP2} âm tính (HMMD P57^{KIP2}, x400)



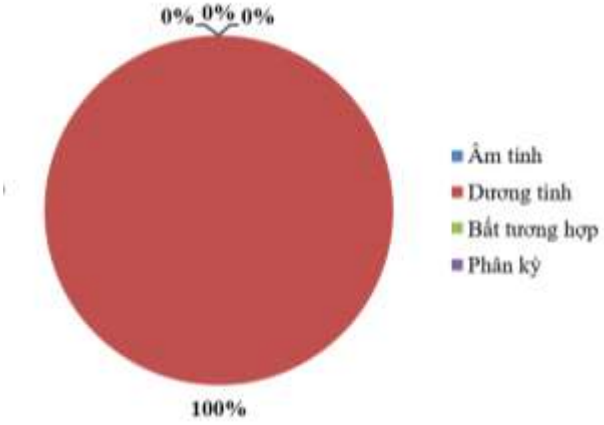
Hình 2: Thai trứng bán phần

(A) Lông nhau dạng vỏ sò (H&E, x100); (B) Hai quần thể lông nhau (H&E, x40); (C) Lông nhau xơ hóa (H&E, x100); (D) Hồng cầu có nhân (H&E, x400); (E) $P57^{KIP2}$ dương tính (HMMD $P57^{KIP2}$, x200); (F) $P57^{KIP2}$ dương tính (HMMD $P57^{KIP2}$, x400)

3.4. Mối liên quan giữa phân loại mô bệnh học thai trứng với biểu hiện dấu ấn $p57^{KIP2}$



Thai trứng toàn phần/thai trứng toàn phần giai đoạn sớm



Thai trứng bán phần

Biểu đồ 2: Phân loại mô bệnh học thai trứng và biểu hiện $p57^{KIP2}$ của mẫu nghiên cứu

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mô bệnh học của mẫu nghiên cứu

Những đặc điểm chiếm tỷ lệ cao như lông nhau lớn thoái hóa nước, viền lông nhau dạng vỏ sò, thể vùi nguyên bào nuôi và nguyên bào nuôi không điển hình. Trong đó thể vùi nguyên bào nuôi và nguyên bào bào không điển hình là những đặc điểm có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với biểu hiện $p57^{KIP2}$. Hai đặc điểm này cũng là đặc điểm khác biệt giữa thai trứng bán phần với thai trứng toàn phần giai đoạn sớm [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm mô thai chiếm tỷ lệ thấp, chỉ hiện diện ở 12 trong 19 trường hợp thai trứng bán phần, không gặp ở thai trứng toàn phần/thai trứng toàn phần giai đoạn sớm. Điều này phù hợp

với ghi nhận của y văn, sự hiện diện của mô bào thai, bao gồm các tế bào hồng cầu có nhân hoặc màng bào thai ủng hộ thai trứng bán phần hơn thai trứng toàn phần. Thai trứng toàn phần hiếm khi có mô của thai nhi, gặp ở thai trứng toàn phần có sinh đôi hoặc thai trứng toàn phần thể khảm [10].

4.2. Phân loại mô bệnh học thai trứng của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi phân loại mô bệnh học thai trứng dựa vào đặc điểm hình thái mô bệnh học theo hướng dẫn của Blaustein's pathology of the female genital tract. Trong đó chẩn đoán thai trứng toàn phần giai đoạn sớm khi có 6 đặc điểm mô bệnh học sau: lông nhau dạng nảy chồi, mô đệm lông nhau giàu tế bào hình thoi, mô đệm lông nhau có cấu trúc mạch máu, mô đệm lông nhau có mảnh vỡ tế bào, tăng sản nguyên bào nuôi nhẹ/khu trú, và nguyên bào nuôi không điển hình. Thai trứng toàn phần có cả hai đặc điểm mô bệnh học trên tiêu bản H&E: một quần thể lông nhau lớn thoái hóa nước với xoang chứa dịch nổi bật và tăng sản nguyên bào nuôi rõ ràng/toàn chu vi hoặc có thể nhẹ/khu trú. Thai trứng bán phần có ít nhất 3 trong 5 đặc điểm mô bệnh học trên tiêu bản H&E, gồm: hai quần thể lông nhau, viền lông nhau dạng vỏ sò, xoang chứa dịch, tăng sản NBN nhẹ/khu trú, thể vùi NBN [5]. Trường hợp xếp vào nghi ngờ thai trứng khi hình thái mô bệnh học vừa có đặc điểm của thai trứng bán phần và thai trứng toàn phần giai đoạn sớm hay có hình thái nghi ngờ thai trứng bán phần cần phân biệt với sản phẩm thai không phải thai trứng.

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi đồng thuận chẩn đoán 91,4%, còn lại 8,6% nghi ngờ thai trứng. Tỷ lệ trường hợp khó khăn trong chẩn đoán nghi ngờ thai trứng của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu tại tại Vương quốc Anh (4%) [9]. Theo y văn, nguyên nhân gây khó khăn trong chẩn đoán do lượng bệnh phẩm ít, bệnh phẩm chủ yếu màng rụng chỉ hiện diện ít lông nhau rải rác, bệnh phẩm hoại tử hay bệnh phẩm được lấy vào giai đoạn sớm khi các đặc điểm hình thái đặc trưng chưa rõ ràng.

4.3. Biểu hiện dấu ấn $p57^{KIP2}$ của mẫu nghiên cứu

Biểu hiện phân kỳ rất ít gặp, trong nghiên cứu của Xing D ghi nhận 10 trường hợp phân kỳ trong tổng số 1050 trường hợp thai trứng được nhuộm [12]. Thực tế, nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào biểu hiện phân kỳ nào, giống với nghiên cứu của Banet N [1].

Bảng 4: So sánh biểu hiện $p57^{KIP2}$ của thai trứng với các nghiên cứu khác

Tác giả		**Chúng tôi**	**Xing và cs[9]**	**Banet và cs[10]**
Nơi nghiên cứu		Việt Nam	Hoa Kỳ	Hoa Kỳ
Năm nghiên cứu		2024	2021	2014
Cỡ mẫu (N)		88	1050	355
Thai trứng toàn phần, bao gồm giai đoạn sớm	Dương tính	2	1	1
	Âm tính	63	553	199
	Bất tương hợp	4	0	0
	Phân kỳ	0	10	0
Thai trứng bán	Dương tính	19	481	153

Tác giả		Chúng tôi	Xing và cs[9]	Banet và cs[10]
phần	Âm tính	0	5	2
	Bất tương hợp	0	0	0
	Phân kỳ	0	0	0

4.4. Thai trứng toàn phần

Nghiên cứu ghi nhận thai trứng toàn phần biểu hiện $p57^{KIP2}$ âm tính ở 63 trường hợp (91,3%), dương tính 2 trường hợp (2,9%) và bất tương hợp 4 trường hợp (5,8%). Tương tự, nghiên cứu của Xing D trên 564 trường hợp thai trứng toàn phần cho kết quả $p57^{KIP2}$ âm tính 98%, dương tính 0,2%, phân kỳ 1,8% và không ghi nhận biểu hiện bất tương hợp [12]. Và nghiên cứu của Banet N cũng ghi nhận $p57^{KIP2}$ âm tính 99,5% và dương tính 0,5% trong 200 trường hợp (Bảng 4).

Đối với 2 trường hợp $p57^{KIP2}$ không tương xứng với tiêu chuẩn đoán mô bệnh học, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Xing D tỷ lệ này là 0,2% [12]. Theo y văn bằng phương pháp sinh học phân tử người đã chứng minh thai trứng toàn phần có biểu hiện $p57^{KIP2}$ dương tính do còn nhiễm sắc thể số 11 của mẹ [7]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế khi chưa xác định được kiểu gen của 2 trường hợp này.

Ngoài ra, theo nghiên cứu của Lewis GH, biểu hiện bất tương hợp đặc trưng cho hợp thể khảm/thể khảm lưỡng tính/tính cha [6]. Tổn thương này có đặc điểm hình thái mô bệnh học và nguy cơ diễn tiến bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ giống như thai trứng toàn phần [6]. Vì thế, trong nghiên cứu chúng tôi 04 trường hợp thai trứng có kết quả biểu hiện $p57^{KIP2}$ phân kỳ được phân loại là thai trứng toàn phần/thai trứng toàn phần giai đoạn sớm. Việc sử dụng xét nghiệm FISH và định kiểu gen các đoạn gen ngắn có trình tự lặp lại (STR) trong các nghiên cứu khác giúp phân loại rõ ràng hơn tổn thương này [6]. Tuy nhiên, giới hạn của nghiên cứu chúng tôi chưa thực hiện được các xét nghiệm này.

4.5. Thai trứng bán phần

Đối với thai trứng bán phần, nghiên cứu ghi nhận 19 trường hợp, tất cả đều dương tính với $p57^{KIP2}$ và không có trường hợp nào biểu hiện bất tương xứng giữa hình thái và $p57^{KIP2}$. Kết quả nghiên cứu chúng tôi giống với các nghiên cứu trước đó. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đó, cho thấy $p57^{KIP2}$ dương tính ở 99% và 98,7% trường hợp thai trứng bán phần (Bảng 4).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy hóa mô miễn dịch $p57^{KIP2}$ là dấu ấn chỉ điểm quan trọng trong chẩn đoán thai trứng toàn phần, với tỷ lệ âm tính trên 90% các trường hợp. Hai trường hợp bất tương hợp phải được xác định kiểu gen mới có đủ tiêu chuẩn kết luận. Đối với thai trứng bán phần, tất cả các trường hợp đều dương tính với $p57^{KIP2}$, góp phần khẳng định độ tin cậy cao của xét nghiệm này. Kết quả nghiên cứu cũng đồng nhất với các nghiên cứu trước đó, cho thấy $p57^{KIP2}$ là công cụ hữu ích trong chẩn đoán thai trứng.

Có đề nghị gì thêm cho thực hành thường quy? Dựa trên kết quả thu được từ nghiên cứu với 88 trường hợp thai trứng với các đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng và giải phẫu bệnh tại mẫu tại Khoa Giải phẫu bệnh – Tế bào, Bệnh viện Hùng Vương cũng như đánh giá biểu hiện của $p57^{KIP2}$ trên phương pháp hóa mô miễn dịch mẫu vùi nến FFPE, chúng tôi đề nghị sử dụng hóa mô miễn dịch dấu ấn $p57^{KIP2}$ trong trường hợp chẩn đoán xác định thai trứng có sự không tương hợp giữa lâm sàng và mô bệnh

học và trong trường hợp chẩn đoán phân biệt thai trứng toàn phần/thai trứng toàn phần giai đoạn sớm với thai trứng bán phần.

V. LỜI CẢM TẠ

Nghiên cứu được sự hỗ trợ kinh phí từ 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 125/2024/HĐ-ĐHYD ngày 17 tháng 04 năm 2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Banet N, DeScipio C, Murphy KM, et al**. Characteristics of hydatidiform moles: analysis of a prospective series with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping. Modern Pathology. 2014;27(2):238-254.
2. **Giacometti C, Bellan E, Ambrosi A, Dei Tos AP, Cassaro M, Ludwig K**. While there is p57, there is hope. The past and the present of diagnosis in first trimester abortions: diagnostic dilemmas and algorithmic approaches. A review. Placenta. 2021;116:31-37.
3. **John R, Lurain M.** Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(6):531-9.
4. **Joneborg U, Folkvaljon Y, Papadogiannakis N, Lambe M, Marions L**. Temporal trends in incidence and outcome of hydatidiform mole: a retrospective cohort study. Acta Oncologica. 2018;57(8):1094-1099.
5. **Kurman RJ**. Blaustein's pathology of the female genital tract. Springer Science & Business Media; pp.1307-1374. 2019.
6. **Lewis GH, DeScipio C, Murphy KM, et al.** Characterization of androgenetic/biparental mosaic/chimeric conceptions, including those with a molar component: morphology, p57 immnohistochemistry, molecular genotyping, and risk of persistent gestational trophoblastic disease. International Journal of Gynecological Pathology. 2013;32(2):199-214.
7. **McConnell TG, Norris-Kirby A, Hagenkord JM, Ronnett BM, Murphy KM**. Complete hydatidiform mole with retained maternal chromosomes 6 and 11. The American Journal of Surgical Pathology. 2009;33(9):1409-1415.
8. **Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al**. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018;143:79-85.
9. **Paradinas FJ**. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Centre in London. Int J Gynaecol Obstet. 1998;60:S57-S64.
10. **Sebire N**. Histopathological diagnosis of hydatidiform mole: contemporary features and clinical implications. Fetal Pediatric Pathology. 2010;29(1):1-16.
11. **Sun SY, Melamed A, Joseph NT, et al**. Clinical presentation of complete hydatidiform mole and partial hydatidiform mole at a regional trophoblastic disease center in the United States over the past 2 decades. International Journal of Gynecologic Cancer. 2016;26(2):367.
12. **Xing D, Adams E, Huang J, Ronnett BM**. Refined diagnosis of hydatidiform moles with p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: updated analysis of a prospective series of 2217 cases. Modern Pathology. 2021;34(5):961-982.

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ VÚ DỊ SẢN TẠI BỆNH VIỆN K

Bùi Thị Mỹ Hạnh[1], Diệp Quốc Dũng[1], Đinh Hữu Tâm[2]

TÓM TẮT

Mục đích: (1) Xác định tỷ lệ các dưới típ mô bệnh học của ung thư biểu mô vú dị sản; (2) Mô tả một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô (UTBM) vú dị sản. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 77 bệnh nhân ung thư biểu mô vú dị sản, đã được phẫu thuật điều trị cắt vú tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 8 năm 2023. **Kết quả:** có 6 dưới típ mô bệnh học của UTBM vú dị sản theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 2019 được ghi nhận; UTBM tế bào vảy chiếm tỷ lệ cao nhất 44,2% (34/77), UTBM tuyến vảy độ thấp chiếm tỷ lệ thấp nhất 1,3% (1/77). UTBM nội ống kết hợp gặp trong 23,4%. Độ mô học III chiếm đa số với 94,8%. Tỷ lệ xâm nhập mạch và xâm nhập quanh thần kinh chiếm lần lượt 16,7% và 11,7%; tỷ lệ di căn hạch là 23,4%. Phần lớn UTBM vú dị sản thuộc nhóm tiên lượng trung bình (NPI 3,4-5) với 72,7%. **Kết luận:** UTBM vú dị sản đa dạng các thành phần, ghi nhận 6 dưới típ theo phân loại Tổ chức y tế thế giới năm 2019. UTBM tế bào vảy và UTBM hỗn hợp là dưới típ thường gặp nhất. Phần lớn UTBM vú dị sản có độ mô học III; tỷ lệ xâm nhập mạch, quanh thần kinh thấp và thường ít di căn hạch. Nhóm u này có chỉ số tiên lượng NPI thuộc nhóm tiên lượng trung bình, xấu. Thành phần ung thư biểu mô nội ống không thường gặp. Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh UTBM vú dị sản giúp hiểu rõ hơn đặc tính sinh học của u, góp phần điều trị và tiên lượng bệnh.

Từ khóa: ung thư vú, ung thư biểu mô vú dị sản, mô bệnh học

SUMMARY

SOME HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF METAPLASTIC BREAST CARCINOMA AT K HOSPITAL

Objective: (1) To evaluate the proportion of histological pattern of metaplastic breast carcinoma (2) To describe histopathological characteristics of metaplastic carcinoma. **Methods**: We conducted a cross-sectional study on 77 metaplastic carcinoma patients who underwent a mastectomy at K Hospital from january 2017 to august 2023. **Results**: 6 patterns of metaplastic carcinoma (Mpc) according to the WHO 2019 classification were recorded. The squamous cell carcinoma pattern accounted for the highest rate at 44,2% (34/77); low-grade adenosquamous carcinoma was the least common at 1.3% (1/77). The ductal carcinoma in situ component was founded in 23.4%. The most common histological grade was III (94.8%). Vascular and perineural invasion were present in 16.7% and 11.7% of cases, respectively; while lymph node metastasis was found in 23.4%. The majority of metaplastic carcinoma cases fell within the moderate prognostic group (NPI 3.4-5) accounted for 72.7%. **Conclusions**: Metaplastic carcinoma has heterogenerous component; 6 patterns of MpC are recorded. The squamous cell carcinoma and mixed metaplastic carcinoma are the most common pattern. Histological grade III is predominant. The

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*

[2]*Bệnh viện 108*

Chịu trách nhiệm chính: Diệp Quốc Dũng

ĐT: 0976634565

Email: dungdiep0307@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 08/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

proportion of vascular, perineural invasion and lymph node metastasis is low. According to Nottingham prognosis index, Mpc has moderate and poor prognosis. The ductal carcinoma in situ is infrequent. Research on pathological features of Mpc provides deeper insights into biological characteristics of the tumor, contributing to improved treatment appoaches and prognosis.

Keywords: breast cancer, metaplastic carcinoma, histopathology

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô thể dị sản là loại ung thư hiếm gặp, chiếm 0,25-1% các trường hợp ung thư xâm nhập. U lần đầu được mô tả bởi Huvos và cộng sự, tuy nhiên phải đến năm 2000, ung thư biểu mô (UTBM) dị sản mới được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phân loại là một típ ung thư vú riêng biệt, đặc trưng bởi sự biệt hóa các thành phần biểu mô thành các dạng khác như vảy hoặc các thành phần trung mô như sarcoma, xương, sụn. Các nghiên cứu chỉ ra rằng, UTBM vú dị sản thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, kích thước lớn, dễ tái phát và di căn xa tuy nhiên tỷ lệ di căn hạch lại thấp. U đặc trưng bởi bộ ba âm tính, tiên lượng xấu, các phương án điều trị thiếu hiệu quả so với các típ ung thư vú khác. Các nghiên cứu về ung thư biểu mô dị sản còn hạn chế do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Một số đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô vú dị sản tại bệnh viện K" nhằm mục tiêu: ***Xác định tỷ lệ các dưới típ mô bệnh học của UTBM vú dị sản và mô tả đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô vú dị sản.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

77 trường hợp ung thư biểu mô vú dị sản được chẩn đoán tại Trung tâm giải phẫu bệnh- Sinh học phân tử, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 01/2017 đến tháng 08/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân được chẩn đoán UTBM vú dị sản trên bệnh phẩm phẫu thuật cắt bỏ u vú và vét hạch nách; chưa điều trị hóa xạ tiền phẫu; Có đầy đủ thông tin cần nghiên cứu trong hồ sơ, bệnh án; có đủ các tiêu bản và/hoặc khối nến bệnh phẩm nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp thư vú tái phát; Ung thư thứ phát tại vú; Bệnh nhân ung thư vú là nam giới.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và chọn mẫu: Cỡ mẫu 77 BN, chọn mẫu toàn bộ thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

Quy trình nghiên cứu

Ghi nhận thông tin về tên, tuổi, vị trí u từ phiếu trả lời kết quả GPB

Thu thập các tiêu bản HE được lưu trữ (đối với trường hợp hồi cứu) hoặc phẫu tích bệnh phẩm, chuyển đúc cắt nhuộm thường quy (đối với trường hợp tiến cứu)

Đánh giá tiêu bản nhuộm HE, phân các dưới típ theo phân loại TCYTTG năm 2019 và nhận xét các đặc điểm GPB:

+ Đánh giá độ mô học theo Scarff Bloom và Richardson (thang điểm Nottingham).

+ Đánh giá xâm nhập mạch vùng ngoại vi khối u theo tiêu chuẩn Rosen (1983).

+ Đánh giá xâm nhập quanh thần kinh khi tế bào u xuất hiện trong hoặc quanh dây thần kinh.

+ Xác định tình trạng di căn hạch theo AJCC ấn bản thứ 8.

+ Đánh giá thành phần UTBM nội ống theo tiêu chuẩn TCYTTG 2019.

+ Chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI) đánh giá theo công thức Nottingham.

Xử lý số liệu: Số liệu thu thập trình bày trong mẫu bệnh án nghiên cứu. Mã hoá dữ liệu và xử lý thông tin bằng phần mềm SPSS20.

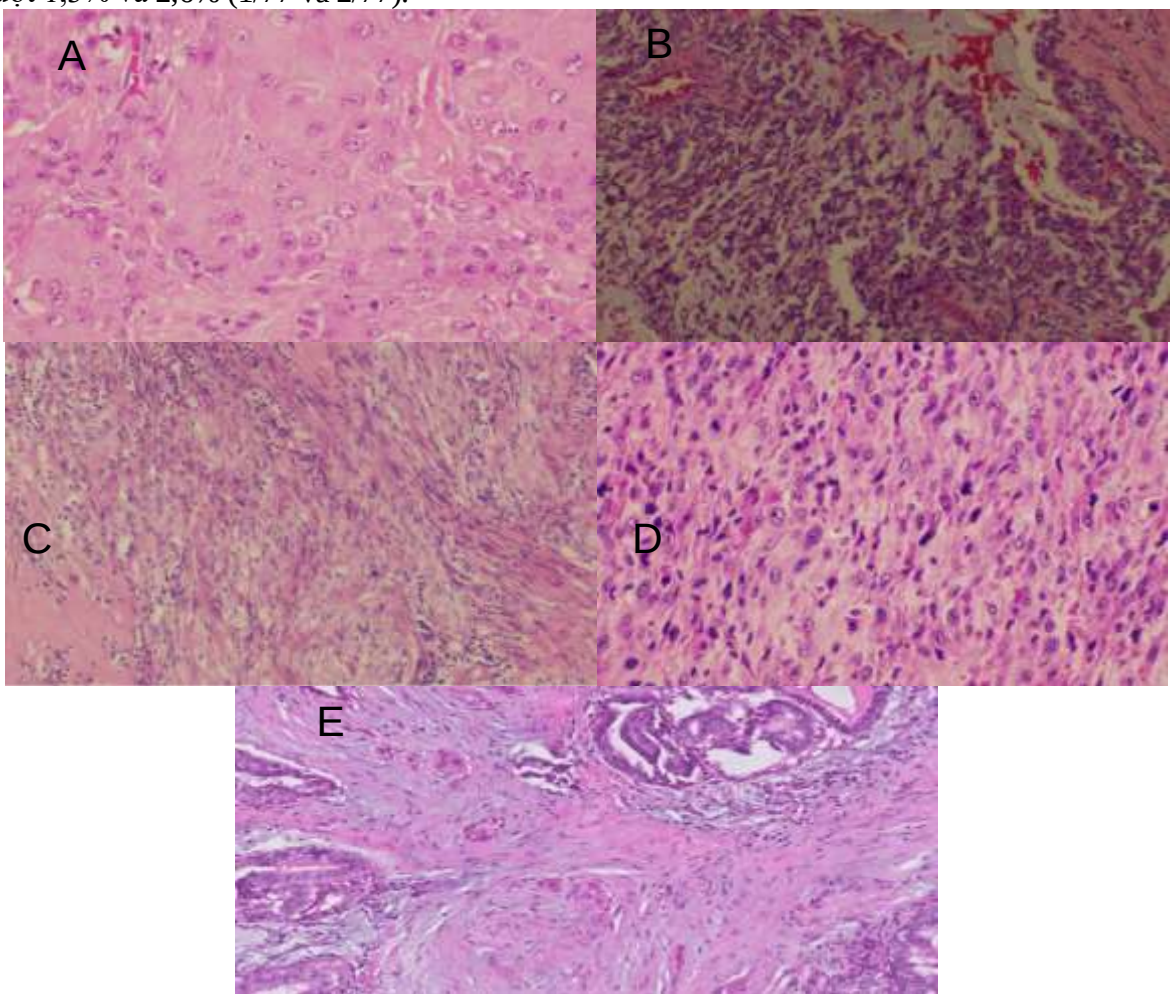
Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học bệnh viện K, số: 2708/QĐ-BVK ngày 25/12/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Tỷ lệ dưới típ MBH của UTBM vú dị sản (n=77)

Dưới típ	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
UTBM tuyến vảy độ thấp	1	1,3
UTBM vú dị sản dạng xơ	2	2,6
UTBM vú dị sản vảy	34	44,2
UTBM vú dị sản tế bào hình thoi	4	5,2
UTBM vú dị sản có sự biệt hóa trung mô	11	14,3
UTBM vú dị sản hỗn hợp	25	32,5

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 6 dưới típ của ung thư biểu mô vú dị sản trong đó 2 nhóm thường gặp nhất là UTBM vảy và UTBM hỗn hợp chiếm lần lượt 44,2% và 32,5% (34/77 và 11/77), UTBM tuyến vảy độ thấp và UTBM dị sản dạng xơ ít gặp nhất chiếm lần lượt 1,3% và 2,6% (1/77 và 2/77).



Hình 1: Các dưới típ mô bệnh học UTBM vú dị sản theo phân loại TCYTTG 2019

UTBM dị sản vảy (A, HEx200), UTBM có biệt hoá trung mô (B, HEx100), UTBM dị sản dạng xơ (C,HEx100), UTBM tế bào hình thoi (D,HEx200), UTBM tuyến vảy độ thấp (E,HEx100).

Bảng 2: Một số đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô vú dị sản

Đặc điểm mô bệnh học			Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Độ mô học	Độ I		0	0,0
	Độ II		4	5,2
	Độ III		73	94,8
Xâm nhập mạch	Có		11	16,7
	Không		66	83,3
Xâm nhập quanh thần kinh	Có		9	11,7
	Không		68	88,3
Di căn hạch	Có	1-3	13	16,9
		>3	5	6,5
	Không		59	76,6
UTBM nội ống	Có		18	23,4
	Không		59	76,6
Chỉ số tiên lượng NPI	<3,4		0	0,0
	3,4-5,4		56	72,7
	>5,4		21	27,3

Ung thư biểu mô vú dị sản độ mô học III chiếm đa số 94,8% (74/77), không ghi nhận độ mô học I. Tỷ lệ xâm nhập mạch bạch huyết, quanh thần kinh thấp, chiếm lần lượt 16,7% và 11,7%. Đa số trường hợp không có di căn hạch chiếm 76,6 (59/77). Di căn hạch chiếm tỷ lệ 23,4% (18/77) trong đó di căn 1-3 hạch chiếm tỷ lệ 16,9%, di căn >3 hạch chiếm tỷ lệ 6,5%. Phần lớn trường hợp UTBM vú dị sản không bắt gặp thành phần nội ống với 59 trường hợp (76,6%); 18 trường hợp có UTBM nội ống kết hợp chiếm tỷ lệ 23,4%. Chỉ số NPI chỉ phân bố trong 2 nhóm 3,4-5,4 và >5,4; trong đó nhóm tiên lượng trung bình (3,4-5,4) có tỷ lệ cao nhất với 56 trường hợp (72,7%). Nhóm tiên lượng xấu (NPI >5,4) có 21 trường hợp chiếm 27,3%. NPI trung bình của UTBM vú dị sản là 5 ± 0,8.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ các dưới típ UTBM vú dị sản

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 6 dưới típ của ung thư biểu mô dị sản theo phân loại TCYTTG năm 2019. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với Jung SY (2010) và Lee H (2012) khi UTBM tế bào vảy là dưới típ chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm với tỷ lệ 60% và 52,2% [5,6]. Nhìn chung UTBM vú dị sản dạng xơ và UTBM tuyến vảy độ thấp là các dưới típ ít gặp. Phân bố các dưới típ mô bệnh học của UTBM vú dị sản trong các nghiên cứu rất khác biệt giữa các chủng tộc, vùng địa lý. Điều này chủ yếu do hạn chế số lượng mẫu trong các nghiên cứu vì tính chất hiếm gặp, sự khác biệt trong phân loại cũng như ngưỡng cut-off các thành phần u trong nghiên cứu.

Ung thư biểu mô dị sản vảy được xác định khi thành phần biệt hoá vảy chiếm chủ yếu trong mô u. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng giá trị cut-off thành phần UTBM vảy là

trên 90%. Dưới típ mô bệnh học này hoàn toàn có thể chẩn đoán dựa trên hình thái học đơn thuần gồm các tế bào có bào tương rộng, ưa toan, có cầu nối gian bào, có vùng sừng hoá hoặc tạo cầu sừng.

Mô u thường tạo cấu trúc nang với hoại tử trung tâm, thành nang lợp bởi biểu mô vảy. Một số tác giả nước ngoài ghi nhận tổn thương ly gai (Acantholytic pattern) do sự hình thành các khoảng, vách lợp bởi tế bào vảy không điển hình tạo hình ảnh giả tuyến hoặc giả sarcoma mạch, tuy nhiên trong nghiên cứu chúng tôi không bắt gặp hình ảnh này [4]. Chẩn đoán phân biệt quan trọng cần đặt ra đối với UTBM vú dị sản vảy là các UTBM vảy nguyên phát từ da hoặc di căn UTBM vảy từ các cơ quan khác, do đó cần kết hợp các đặc điểm lâm sàng để loại trừ do không có dấu ấn HMMD đặc hiệu nào có thể phân biệt được.

Ung thư biểu mô tế bào thoi là một thể ít gặp, u có hình thái giống u mô mềm ác tính với đặc điểm gồm các đám tế bào hình thoi có cấu trúc đa dạng, đặc điểm nhân không điển hình, nhiều nhân chia, có hoại tử. Sự hiện diện của thành phần biệt hoá dòng biểu mô như UTBM tại chỗ, NST, các ổ biệt hoá vảy giúp định hướng tới UTBM vú dị sản. Tuy nhiên trong thực tế nhiều trường hợp u chỉ gồm các tế bào hình thoi đơn thuần, do đó các dấu ấn miễn dịch dòng biểu mô là rất cần thiết để chẩn đoán xác định. Việc khai thác kỹ bệnh phẩm, tìm sự hiện diện của thành phần biểu mô cũng như sử dụng dấu ấn dòng CK, p63 để xác định là điều cần làm khi tiếp cận hình thái dạng trung mô ác tính ở các tổn thương vú.

UTBM vú dị sản biệt hoá trung mô trong nghiên cứu chúng tôi quan sát thấy u thường gồm 2 thành phần là UTBM và thành phần biệt hoá trung mô, 2 thành phần này thường có sự chuyển tiếp đột ngột (từ biểu mô sang trung mô) hoặc xen giữa là thành phần tế bào hình thoi. Các ca bệnh của chúng tôi không quan sát thấy thành phần trung mô đơn thuần mà thường kèm vùng biệt hoá biểu mô như UTBM NST hoặc UTBM vảy. Thành phần trung mô thường gặp là mô sụn nhầy, xương, sụn với mức độ biệt hoá cao, không có hình thái dị sản dạng trung mô ác tính.

UTBM dạng xơ là dưới típ hiếm gặp. U thường có đặc điểm hình thái giống u dạng xơ ở vú gồm các tế bào hình thoi mảnh, đều nhau, nhân độ thấp, ít nhân chia, không có hoại tử, sắp xếp dạng bó và đặc biệt là xâm nhập vào mô mỡ xung quanh với bờ không đều; các ổ biệt hoá biểu mô trong u góp phần định hướng chẩn đoán. Với đặc điểm hình thái như vậy, chúng được coi là UTBM thể dị sản độ thấp với tiên lượng tốt hơn so với các dưới típ khác [3]. UTBM vú dị sản dạng xơ có đặc điểm hình thái học giống với các tổn thương tế bào hình thoi khác như u xơ, u phyllope, u dạng xơ hay đôi khi cả mô đệm xơ hoá do viêm. Trong các trường hợp này các dấu ấn dòng biểu mô như CK hay p63 sẽ có giá trị trong chẩn đoán.

Ung thư biểu mô tuyến vảy độ thấp là dưới típ ít được ghi nhận nhất trong nghiên cứu với 1 trường hợp, u có đặc điểm hình thái độ mô học thấp với nhân nhỏ đều nhau tạo thành các cấu trúc tuyến ống mềm mại giữa mô đệm xơ hoá mạnh. U xâm nhập nhiều lympho bào, đặc biệt là vùng ngoại vi, tạo hình ảnh quả cầu lympho (canonball-like). Mô u không đơn thuần là thành phần tuyến độ thấp mà thường xen lẫn nhiều vùng biệt hoá vảy giống trong UTBM vảy đơn thuần. Cũng giống như UTBM vú dị sản dạng xơ, UTBM tuyến vảy độ thấp có tiên lượng tốt, hình thái học với đặc điểm độ mô học thấp và xâm nhập nhiều lympho bào trong mô u cũng ủng hộ điều này.

Ung thư biểu mô hỗn hợp là dưới típ thường gặp trong nghiên cứu (NC) với hình thái học chủ yếu là UTBM vảy kết hợp UTBM

xâm nhập típ không đặc biệt. Ngoài ra thể mô học này có thể có thể bắt gặp nhiều thành phần dị sản khác như tế bào hình thoi và các thành phần trung mô khác như xương, sụn kết hợp với UTBM xâm nhập thông thường. Khi chẩn đoán dưới típ này tỷ lệ các thành phần dị sản trong mô u cũng nên được báo cáo lại bởi các thành phần dị sản có tiên lượng xấu hơn UTBM xâm nhập thông thường.

4.2. Một số đặc điểm giải phẫu bệnh UTBM vú dị sản

Độ mô học là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng cũng như liên quan đến sự bộc lộ phân tử, tiến triển của khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn UTBM vú dị sản có độ mô học III chiếm đến 94,8%, không ghi nhận độ mô học I. Độ mô học II chiếm 5,2% và chỉ chỉ gặp ở trường hợp UTBM vú dị sản độ thấp như UTBM dạng xơ, UTBM tuyến vảy độ thấp. Trong ung thư biểu mô thể dị sản, các thành phần trong u đa dạng, nhân thường đa hình thái, ít biệt hoá cấu trúc ống tuyến và tỷ lệ nhân chia cao do đó u có độ mô học II, III là điều hợp lý.

NC của chúng tôi cho thấy tỷ lệ xâm nhập mạch và di căn hạch lần lượt là 16,7% và 23,4%. Xâm nhập mạch từ lâu đã được xem là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư vú và được đánh giá thường quy theo các tiêu chuẩn của các hiệp hội giải phẫu bệnh trên toàn thế giới. Nhìn chung tỷ lệ xâm nhập mạch thấp hơn so với di căn hạch và hai tỷ lệ này thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo Abada E (2022) trong 115 trường hợp UTBM vú dị sản, tỷ lệ xâm nhập mạch chiếm 28%, trong đó di căn hạch là 30% [1]. Theo Rakha EA (2014) nghiên cứu đa trung tâm trên 405 bệnh nhân, tỷ lệ xâm nhập mạch và di căn hạch tương ứng là 21% và 29% [8]. Đánh giá xâm nhập mạch là cần thiết trong ung thư vú tuy nhiên kết quả lại có sự biến thiên đáng kể giữa các nhà giải phẫu bệnh và tính tái lập thấp. Nguyên nhân giải thích cho điều này là do đánh giá xâm nhập mạch mang tính chất chủ quan, hiện tượng tách mô gây khó khăn trong chẩn đoán, các lát cắt không đại diện được hết tổn thương, ngoài ra nghiên cứu thiếu sự hỗ trợ của các dấu ấn HMMD giúp bộc lộ mạch nên đôi khi bỏ sót tổn thương. Cùng với xâm nhập mạch, di căn hạch là một trong những chỉ số tiên lượng quan trọng trong ung thư vú, di căn hạch không chỉ là dấu hiệu của giai đoạn muộn mà thường đi kèm với những típ ung thư biểu mô có độ ác tính cao. Tuy nhiên trong NC này cũng như các nghiên cứu khác trên thế giới cũng chỉ ra rằng, tỷ lệ hạch âm tính thường chiếm đa số. Như vậy, tuy thuộc nhóm ung thư có bộ ba thụ thể nội tiết âm tính, độ mô học cao tuy nhiên UTBM thể dị sản có tỷ lệ di căn hạch thấp. Các trường hợp di căn thường chỉ xảy ra trên UTBM vú dị sản có thành phần biểu mô đơn thuần. Tỷ lệ xâm nhập quanh thần kinh trong nhóm nghiên cứu là 11,7%. Mặc dù một số nghiên cứu đánh giá vai trò của xâm nhập quanh thần kinh như một yếu tố tiên lượng tuy nhiên hiện nay giá trị của yếu tố này vẫn còn gây tranh cãi.

UTBM nội ống là tổn thương ung thư tại chỗ, là giai đoạn tiềm tàng để tiến triển thành ung thư xâm nhập. NC của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thành phần UTBM tại chỗ thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu trên thế giới với 23,4%. Theo Rakha EA (2016) trong 405 trường hợp UTBM vú dị sản có 42% đi kèm UTBM nội ống [8]. NC của Adaba E (2021) trong 125 trường hợp ghi nhận 37% có UTBM nội ống [1]. Ung thư biểu mô nội ống đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán UTBM thể dị sản đặc biệt là trong trường hợp hình thái học không thể hiện biệt hoá biểu mô.

Chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI) là một trong những chỉ số tiên lượng của ung thư vú, được tính toán dựa theo kích thước u, độ mô học và giai đoạn di căn hạch. NPI phản ánh đặc tính di căn, tốc độ phát triển và sự mất ổn định hệ gen trong ung thư vú [2]. NC của chúng tôi cho giá trị NPI trung bình là 5±0,8. Trong đó chiếm đa số là NPI tiên lượng trung bình với 72,7%, tiên lượng xấu chiếm 27,3%. NPI phụ thuộc vào 3 yếu tố, trong đó giai đoạn di căn hạch được biết đến như là yếu tố tiên lượng có giá trị nhất. Hạch di căn càng nhiều, tiên lượng u càng xấu. Mặc dù tỷ lệ di căn hạch của UTBM vú dị sản không cao tuy nhiên u phần lớn có độ mô học III, kích thước u lớn hơn so với nhóm ung thư vú xâm nhập khác. Nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Langlands F (2016) khi nhóm tiên lượng trung bình chiếm chủ yếu với tỷ lệ 83,3%, nhóm tiên lượng xấu chiếm 9% trong khi nhóm tiên lượng tốt chiếm ít nhất với 7,3% [7].

V. KẾT LUẬN

UTBM vú dị sản 6 dưới típ theo phân loại TCYTTG 2019 trong đó UTBM tế bào vảy và UTBM hỗn hợp là thường gặp nhất, ít gặp nhất là UTBM tuyến vảy độ thấp. UTBM vú dị sản hầu hết có độ mô học III. Tỷ lệ xâm nhập mạch, quanh thần kinh thấp và thường ít di căn hạch. Nhóm u này có chỉ số tiên lượng NPI thuốc nhóm tiên lượng trung bình, xấu. Thành phần ung thư biểu mô nội ống kết hợp không thường gặp. Nghiên cứu các đặc điểm giải phẫu bệnh giúp hiểu rõ hơn các đặc tính sinh học của u, giúp ích cho điều trị và tiên lượng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abada E, Daaboul F, Ebare K, et al.** Clinicopathologic Characteristics and Outcome Descriptors of Metaplastic Breast Carcinoma. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2022;146(3):341–350.
2. **Albergaria A, Ricardo S, Milanezi F, et al**. Nottingham Prognostic Index in Triple-Negative Breast Cancer: a reliable prognostic tool? BMC Cancer, 2011;11(1):299.
3. **Dwyer JB và Clark BZ.** Low-grade fibromatosis-like spindle cell carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(4):552–557.
4. **Eusebi V, Lamovec J, Cattani MG, et al**. Acantholytic Variant of Squamous-Cell Carcinoma of the Breast. The American Journal of Surgical Pathology. 1986;10(12):855–861.
5. **Lee H, Jung SY, Ro JY, et al**. Metaplastic breast cancer: clinicopathological features and its prognosis. J Clin Pathol. 2012;65(5):441–446.
6. **Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al**. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;120(3):627–637.
7. **Langlands F, Cornford E, Rakha E, et al**. Imaging overview of metaplastic carcinomas of the breast: a large study of 71 cases. BJR. 2016;89(1064):20140644.
8. **Rakha EA, Tan PH, Varga Z, et al**. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study. Br J Cancer. 2015;112(2):283–289.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HOÁ MÔ MIỄN DỊCH CỦA EGFR VÀ CÁC DẤU ẤN CK, P63, VIMENTIN TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ VÚ DỊ SẢN TẠI BỆNH VIỆN K

Diệp Quốc Dũng[1], Bùi Thị Mỹ Hạnh[1], Đinh Hữu Tâm[2]

TÓM TẮT

Mục đích: (1) Xác định tỷ lệ bộc lộ CK, p63, Vimentin, EGFR trong ung thư biểu mô vú dị sản (2) Đối chiếu tỷ lệ bộc lộ EGFR với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô vú dị sản. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 77 bệnh nhân Ung thư biểu mô vú dị sản, đã được phẫu thuật điều trị cắt vú tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 8 năm 2023. **Kết quả:** Tỷ lệ dương tính CK trong ung thư biểu mô (UTBM) vú dị sản là 94,8% (73/77) trong đó UTBM tế bào hình thoi và UTBM dạng xơ dương tính với tỷ lệ là 100%. Tỷ lệ dương tính p63 là 70,1% (50/77), trong đó UTBM tế bào hình thoi dương tính với tỷ lệ 75% (3/4). Vimentin bộc lộ 59,7% (46/77) trong UTBM vú dị sản. Tỷ lệ EGFR dương tính trong UTBM vú dị sản là 70,1% (52/77), trong đó UTBM tế bào vảy có tỷ lệ dương tính là 82,4%; UTBM tế bào hình thoi có tỷ lệ dương tính EGFR thấp nhất là 50%. Tỷ lệ dương tính EGFR cao hơn ở nhóm có xâm nhập mạch, di căn hạch và xâm nhập quanh thần kinh; tuy nhiên giá trị này không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Ung thư biểu mô dị sản là nhóm u có sự đa dạng về hình thái; kết hợp dấu ấn CK, p63 trong các trường hợp u tế bào hình thoi không có biệt hoá biểu mô mang lại nhiều giá trị chẩn đoán. EGFR dương tính khá cao trong UTBM vú dị sản hứa hẹn mở ra phương pháp điều trị đích và tiên lượng bệnh.

Từ khóa: ung thư biểu mô dị sản, CK, p63, Vimentin, EGFR

SUMMARY

A STUDY OF IMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF EGFR AND CK, P63, VIMENTIN IN METAPLASTIC CARCINOMA AT K HOSPITAL

Objective:(1) To evaluate the proportion of CK, p63, Vimentin, EGFR expression in metaplastic carcinoma (2) To compare the proportion of EGFR expression with some histological characteristics of metaplastic carcinoma. **Methods**: We conducted a cross-sectional descriptive study on 77 MpC patients who underwent a mastectomy at K Hospital from January 2017 to August 2023. **Results**: The positive rate of CK in metaplastic carcinoma (Mpc) was 94.8% (73/77), with spindle cell carcinoma and fibromatosis-like metaplastic carcinoma showed a 100% positivity rate. The positive rate of p63 was 70.1% (50/77), with spindle cell carcinoma showed a positivity rate of 75% (3/4). Vimentin was expressed in 59.7% (46/77) of metaplastic carcinoma. The EGFR positive rate in metaplastic carcinoma was 70.1% (52/77) with squamous cell carcinoma; showed a positivity rate of 82.4%, while spindle cell carcinoma had the lowest EGFR positivity rate at 50%. The EGFR positivity rate was higher in groups with vascular invasion, lymph node metastasis and perineural invasion; however,

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện 108*
Chịu trách nhiệm chính: Diệp Quốc Dũng
ĐT: 0976634565. Email: dungdiep0307@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 05/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

this value was not statistically significant. **Conclusions:** Metaplastic carcinoma is a group of tumors with diverse morphology; the combination of CK and p63 markers in spindle cell neoplasm without epithelioid diferentiation provides significant diagnostic value. The high positivity rate of EGFR in Mpc offers promising potential for targeted therapy and disease prognosis.

Keywords: metaplastic carcinoma, CK, p63, Vimentin, EGFR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô dị sản là típ ung thư xâm nhập hiếm gặp đặc trưng bởi sự đa dạng các thành phần bao gồm sự biệt hoá thành phần biểu mô thành các dạng khác như vảy hay thành phần trung mô như sarcoma, xương, sụn,… Tổn thương trong UTBM vú dị sản có sự đa dạng về hình thái học đặc biệt trong trường hợp u tế bào hình thoi, do đó một số trường hợp cần sự hỗ trợ của các dấu ấn hoá mô miễn dịch như CK, p63 nhằm phát hiện sự biệt hoá biểu mô hay Vimentin để phát hiện thành phần chuyển dạng trung mô. Ngoài ra u thuộc nhóm bộ ba âm tính, có độ ác tính cao, các phương án điều trị còn hạn chế và sự bộc lộ quá mức EGFR cao trong nhóm u này thúc đẩy các nghiên cứu nhằm tìm ra các liệu phát điều trị đích mới.

Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu đặc điểm hoá mô miễn dịch của EGFR và các dấu ấn CK, P63, Vimentin trong ung thư biểu mô vú dị sản" nhằm mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ bộc lộ CK, p63, Vimentin, EGFR trong ung thư biểu mô vú dị sản; (2) Đối chiếu sự bộc lộ EGFR với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô vú dị sản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

77 trường hợp ung thư biểu mô vú dị sản được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm giải phẫu bệnh- Sinh học phân tử, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 01/2017 đến tháng 08/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân được chẩn đoán UTBM vú dị sản trên bệnh phẩm phẫu thuật cắt bỏ u vú và vét hạch nách; chưa điều trị hóa xạ tiền phẫu; Có đầy đủ thông tin cần nghiên cứu trong hồ sơ, bệnh án; có đủ các tiêu bản và/hoặc khối nến bệnh phẩm nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp thư vú tái phát; Ung thư thứ phát tại vú; Bệnh nhân ung thư vú là nam giới

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và chọn mẫu*:*

Cỡ mẫu 77 BN, chọn mẫu toàn bộ thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

Quy trình nghiên cứu:

Ghi nhận thông tin về tên, tuổi, vị trí u từ phiếu trả lời kết quả GPB.

Thu thập các tiêu bản HE được lưu trữ (đối với trường hợp hồi cứu) hoặc phẫu tích bệnh phẩm, chuyển đúc cắt nhuộm thường quy (đối với trường hợp tiến cứu).

Đánh giá tiêu bản nhuộm HE, phân các dưới típ theo phân loại TCYTTG năm 2019, đánh giá một số đặc điểm giải phẫu bệnh .

Nhuộm HMMD các dấu ấn CK, p63, Vimentin, EGFR bằng hệ thống nhuộm HMMD tự động của hãng Ventana (Mỹ):

Bảng 1: Đặc điểm về kỹ thuật nhuộm HMMD các dấu ấn CK, p63, Vimentin, EGFR

TT	Dấu ấn	Clone	Hãng SX	Cách bắt màu
1	CK	AE1/3	Ventana	Bào tương
2	p63	4A4	Ventana	Nhân
3	Vimentin	3B4	Ventana	Bào tương
4	EGFR	2-18C9	Ventana	Màng bào tương

Đánh giá kết quả:

Dương tính (+): CK bắt màu bào tương vừa, mạnh ít nhất 10% tế bào u.

P63 bắt màu nhân vừa, mạnh ít nhất 5% tế bào u.

Vimentin bắt màu bào tương vừa, mạnh ít nhất 10% tế bào u.

EGFR bắt màu màng bào tương mức độ yếu, trung bình từ 10% tế bào u (2+) hoặc mức độ mạnh trên 30% tế bào u (3+).

Xử lý số liệu: Số liệu thu thập trình bày trong mẫu bệnh án nghiên cứu. Mã hoá dữ liệu và xử lý thông tin bằng phần mềm SPSS20. Sử dụng kiểm định Chi-square 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.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học bệnh viện K, số: 2708/QĐ-BVK ngày 25/12/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2: Tỷ lệ bộc lộ CK, p63, Vimentin, EGFR trong các dưới típ

Dưới típ	CK	P63	Vimentin	EGFR
UTBM tuyến vảy độ thấp	1 (100%)	1 (100%)	0 (0,0%)	1 (100%)
UTBM dạng xơ	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)
UTBM có biệt hoá trung mô	9 (81,8%)	5 (55,5%)	10 (90,9%)	5 (51,9%)
UTBM hỗn hợp	23 (92,0%)	16 (69,5%)	16 (64,0%)	14 (56,0%)
UTBM vảy	34 (100%)	28 (82,3%)	14 (41,2%)	28 (82,4%)
UTBM tế bào hình thoi	4 (100%)	3 (75,0%)	4 (100%)	2 (50,0%)
Tổng	73 (94,8%)	50 (70,1%)	46 (59,5%)	52 (67,5%)

Trong NC của chúng tôi tỷ lệ dương tính CK chung là 94,8% trong đó dương tính cao nhất ở nhóm UTBM tuyến vảy, UTBM dạng xơ, UTBM vảy với lần lượt 1, 2 và 34 ca cùng chiếm tỷ lệ 100%, thấp nhất ở nhóm UTBM có biệt hoá trung mô dương tính 81,8% (9/11).

Tỷ lệ dương tính p63 là 70,1% trong đó cao nhất ở nhóm UTBM tuyến vảy với tỷ lệ 100% (1/1), thấp nhất ở nhóm UTBM dạng xơ với tỷ lệ 50% (1/2). UTBM vảy dương tính p63 với tỷ lệ 82,3% (28/34). Tỷ lệ dương tính Vimentin là 59,5% trong đó cao nhất ở nhóm UTBM dạng xơ, UTBM tế bào hình thoi cùng chiếm tỷ lệ 100% (2/2 và 4/4), trong khi đó UTBM vảy dương tính 64% (16/25) còn UTBM tuyến vảy độ thấp không bộc lộ dấu ấn này.

Tỷ lệ dương tính EGFR là 67,5% (52/77) trong đó cao nhất ở nhóm UTBM dạng xơ và UTBM tuyến vảy độ thấp với 100% (2/2 và 1/1), thấp nhất ở nhóm UTBM tế bào hình thoi với 50% (2/4). Tỷ lệ UTBM vảy dương tính với EGFR là 82,4% (28/34).

3.1. Đối chiếu tỷ lệ bộc lộ EGFR với một số yếu tố giải phẫu bệnh

Bảng 3: Đối chiếu tỷ lệ bộc lộ EGFR với một số yếu tố giải phẫu bệnh (n=77)

Đặc điểm	EGFR		p
	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)	
Xâm nhập mạch			
Có	4(30,8%)	9(69,2%)	0,218
Không	21(32,8%)	43(67,2%)	
Xâm nhập thần kinh			
Có	4(44,4%)	5(55,6%)	0,284
Không	21(30,9%)	47(69,1%)	
Di căn hạch			
N0	21(35,6%)	38(64,4%)	0,289
N+	4(22,2%)	14(77,8%)	
Độ mô học			
Độ II	0 (0%)	4 (100%)	0,154
Độ III	25 (34,3%)	48 (65,8%)	
	TB ± ĐLC	**TB ± ĐLC**	
Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán (năm)	50,3±10,7	50,5±13,1	0,947
Kích thước u (cm)	3,7±2,6	3,4±1,8	0,475
Chỉ số tiên lượng NPI	5±0,7	5±0,8	0,920

Qua phân tích đặc điểm giải phẫu bệnh và sự bộc lộ EGFR ở 77 trường hợp UTBM vú dị sản, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân có EGFR+ có tỷ lệ xâm nhập mạch cao hơn (p=0,218), tỷ lệ xâm nhập thần kinh cao hơn (p=0,284), tỷ lệ di căn hạch cao hơn (p=0,289), tỷ lệ độ mô học III cao hơn (p=0,154) trong khi độ tuổi trung bình, kích thước u, chỉ số tiên lượng NPI tương đương nhóm EGFR-; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sự bộc lộ các dấu ấn CK, p63, Vimentin, EGFR

Tỷ lệ dương tính CK trong nhóm nghiên cứu là rất cao chiếm 94,8%, các Dưới típ có tỷ lệ dương tính từ 81,8% đến 100%. Han R (2023) nghiên cứu trên 52 trường hợp UTBM vú dị sản, tỷ lệ dương tính CK của UTBM vảy, UTBM tuyến vảy độ thấp là 100%; UTBM có biệt hoá trung mô bộc lộ ở 95,8%; UTBM hỗn hợp dương tính 71,4%; UTBM tế bào hình thoi dương tính với tỷ lệ 57% [2]. CK là dấu ấn hoá mô miễn dịch cơ bản, có độ nhạy cao để phát hiện sự biệt hoá biểu mô và quả thật CK dương tính mạnh, lan toả trên nhóm UTBM vú dị sản biệt hoá biểu mô, tuy nhiên thường dương tính dạng đám, ổ trên nhóm UTBM vú dị sản có thành phần biệt hoá trung mô hay tế bào hình thoi. Sự bộc lộ CK là dấu hiệu gợi ý cho thấy ung thư thể dị sản có nguồn gốc từ thành phần biểu mô ống tuyến vú, đặc biệt là ở các các trường hợp dị sản thành phần trung mô, tế bào hình thoi.

p63 từ lâu đã được sử dụng rộng rãi như marker của tế bào cơ biểu mô cùng với CK5/6 để phân biệt giữa thành phần tại chỗ

và xâm nhập, ngoài ra đây là dấu ấn hữu hiện để đánh giá các thành phần biệt hoá UTBM vảy. Trong NC này tỷ lệ bộc lộ p63 là khá cao (70,1%) trong đó UTBM có biệt hoá vảy có tỷ lệ dương tính >80%; UTBM tế bào hình thoi dương tính trong 75% trường hợp. Theo Reis- Filho JS (2006) UTBM vú dị sản bộc lộ p63 trong 50/65 TH, chiếm 80%, trong đó UTBM tế bào hình thoi dương tính với tỷ lệ 90%, UTBM vảy là 89% [7]. UTBM vú dị sản thường có thể chẩn đoán dễ dàng dựa trên hình thái học đơn thuần dựa vào các thành phần như dị sản vảy, biệt hoá trung mô bên cạnh thành phần UTBM xâm nhập, tại chỗ. Tuy nhiên thách thức đặt ra ở các trường hợp u tế bào hình thoi không có sự biệt hoá biểu mô, khi đó hoá mô miễn dịch đóng vai trò quan trọng, đặc biệt là trên các mảnh sinh thiết nhỏ. Các nghiên cứu thấy rằng dấu ấn CK nhiều trường hợp âm tính với tổn thương vú dạng sarcoma tuy nhiên chẩn đoán UTBM vú dị sản vẫn được đưa ra nếu u dương tính với các dấu ấn cơ biểu mô như p63, CD10, SMA [4], do đó kết hợp dấu ấn CK, P63 là rất cần thiết trong chẩn đoán các trường hợp tổn thương tế bào hình thoi ở vú.

Về tỷ lệ bộc lộ Vimentin, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khá tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác khi tỷ lệ dương tính cao nhất ở nhóm có biệt hoá trung mô rõ ràng như UTBM tế bào hình thoi, UTBM dạng xơ và UTBM có biệt hoá trung mô. Theo Zhou S (2018) hiện tượng EMT bắt gặp nhiều trong UTBM vú dị sản và tỷ lệ bộc lộ vimentin trong UTBM tế bào hình thoi và UTBM biệt hoá trung mô là 100% (22/22). Sự bộc lộ Vimentin trong UTBM thể dị sản được cho là ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh và thời gian sống thêm trung bình theo đó trong nghiên cứu cho răng tăng bộc lộ Vimentin có liên quan đến tiên lượng xấu (p=0,042) [8]. Hiện tại cơ chế bệnh sinh của UTBM vú dị sản vẫn chưa thực sự rõ ràng, có một số giả thuyết được đưa ra nhằm giải thích sự đa dạng về hình thái học trong u, một trong số đó là cơ chế về sự chuyển dạng biểu mô- trung mô. Trong quá trình chuyển sang hình thái trung mô, hệ thống cytokeratin neo vào các thể liên kết của tế bào biểu mô bị phá huỷ, các khung xương tế bào bị tái cấu trúc dẫn đến sự bộc lộ protein của trung mô như Vimentin và kết qủa của quá trình này dẫn tới sự xâm nhập, di căn của tế bào u.

EGFR là thụ thể yếu tố phát triển biểu bì đóng vai trò quan trọng trong điều hoà sự tăng trưởng, phân chia, sống sót của tế bào. Những tín hiệu bất thường thông qua sự bộc lộ quá mức EGFR liên quan đến sự tăng sinh u, di cư, xâm nhập mô đệm, tăng sinh mạch và kháng lại hiện tượng chết theo chương trình. Nghiên cứu trên 77 bệnh nhân UTBM vú dị sản, EGFR có bộc lộ quá mức ở 67,5% trường hợp; trong đó UTBM vảy dương tính 82,6%. Theo Reis-Filho JS (2006) trên 65 trường hợp UTBM vú dị sản, tỷ lệ bộc lộ quá mức chiếm 56,9% trong đó nhóm UTBM vảy chiếm tỷ lệ cao nhất với 73,7%, UTBM hỗn hợp chiếm 71,4% và UTBM tế bào hình thoi chiếm 56,9%, tỷ lệ bộc lộ quá mức thấp nhất ở UTBM biệt hoá thành phần trung mô với 27,8% [7]. Theo Rhaka EA (2016) UTBM vảy có tỷ lệ bộc lộ quá mức EGFR tương đồng với NC chúng tôi với 83%,trong đó UTBM hỗn hợp là 85%, UTBM có biệt

hoá trung mô tỷ lệ dương tính là 72% [5]. Hiện nay chưa có phác đồ điều trị tối ưu cho UTBM vú thể dị sản, mức độ đáp ứng hóa chất của u kém do đó nghiên cứu về các liệu pháp điều trị đích đặc biệt là các liệu pháp ức chế tyrosine kinase hay kháng thể đơn dòng EGFR do sự bộc lộ EGFR cao ở nhóm u này là rất cần thiết. Vì vậy, chúng tôi cho rằng đánh giá tình trạng bộc lộ/ khuếch đại gene EGFR một cách thường quy trên UTBM vú dị sản là rất đáng cân nhắc.

4.2. Đối chiếu sự bộc lộ EGFR và một số yếu tố giải phẫu bệnh

Qua phân tích đặc điểm giải phẫu bệnh đối chiếu sự bộc lộ dấu ấn EGFR chúng tôi ghi nhận nhóm EGFR+ xâm nhập mạch, di căn hạch nhiều hơn (p=0,218 và 0,289), độ mô học III nhiều hơn (p=0,154). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Do hạn chế về thời gian nghiên cứu nên nghiên cứu của chúng tôi không thu thập được dữ liệu về tỷ lệ tái phát và thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Reis-Filho JS (2005) trong 25 bệnh nhân UTBM thể dị sản đánh giá sự bộc lộ EGFR và khuếch đại gene bằng phương pháp lai tại chỗ đã không ghi nhận được mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ EGFR với các đặc điểm giải phẫu bệnh với kích thước u ở 2 nhóm là tương đương nhau (p >0,05), tỷ lệ xâm nhập mạch, di căn hạch cao hơn ở nhóm EGFR+ (p >0,05). Phân tích Kaplan-Meiner cho thấy bệnh nhân có khuếch đại gene EGFR có thời gian sống không bệnh và thời gian sống trung bình thấp hơn. (p=0,016 và 0,1184) [6]. Hiện nay các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự bộc lộ EGFR và các đặc điểm giải phẫu bệnh còn hạn chế, chưa tìm thấy mối liên quan rõ rệt nào giữa các đặc điểm nghiên cứu. Điều này một phần là do hiện chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này, các nghiên cứu thường có số lượng mẫu ít, không mang tính chất đại diện.

Sự bộc lộ quá mức EGFR liên quan đến thụ thể nội tiết âm tính, kích thước u lớn, độ mô học cao và tiên lượng xấu đặc biệt ở bệnh nhân đồng bộc lộ EGFR và Her2 [1]. Các thử nghiệm cho thấy, dòng tế bào dạng đáy nhạy cảm với các thuốc ức chế EGFR hơn so với dòng tế bào lòng ống. Khối u thuộc nhóm dạng đáy nhạy cảm nhất với carboplatin, chất có tác dụng hiệp đồng với Cetuximab [3]. Các nghiên cứu chưa cho thấy mối liên quan rõ ràng giữa EGFR+ và các đặc điểm giải phẫu bệnh tuy nhiên với tỷ lệ bộc lộ cao, có giá trị tiên lượng thời gian sống cũng như các nghiên cứu thử nghiệm trên thụ thể EGFR mang lại kết quả tích cực do đó cần có thêm các nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn, đánh giá chi tiết hơn vai trò EGFR trong điều trị và tiên lượng UTBM vú dị sản.

V. KẾT LUẬN

Trong UTBM vú dị sản, tỷ lệ dương tính CK rất cao, trong đó UTBM có biệt hoá trung mô, UTBM tế bào hình thoi và UTBM dạng xơ dương tính từ 81,8%-100%. UTBM vú dị sản có tỷ lệ dương tính p63 là 70,1%, trong đó UTBM dạng xơ, UTBM có biệt hoá trung mô và UTBM tế bào hình thoi dương tính từ 50%-75%. Sử dụng dấu ấn CK kết hợp p63 có giá trị hỗ trợ chẩn đoán khi mô bệnh học không rõ ràng, đặc biệt là các trường hợp không có thành phần biệt hoá biểu mô. Vimentin bộc lộ với tỷ lệ 59,5% trong khi tỷ lệ EGFR bộc lộ quá mức trong UTBM vú dị sản (67,5%) đặt biệt cao nhất ở

nhóm UTBM vảy, UTBM vú dị sản dạng xơ và UTBM tuyến vảy độ thấp (82,6%-100%). Tỷ lệ dương tính EGFR cao hơn ở nhóm có xâm nhập mạch, di căn hạch và xâm nhập quanh thần kinh; tuy nhiên, giá trị này không có ý nghĩa thống kê. Sự bộc lộ quá mức EGFR hứa hẹn mở ra phương pháp điều trị đích và tiên lượng bệnh; do đó các nghiên cứu đánh giá khuếch đại gen EGFR cần được tiến hành thêm nhằm đạt hiệu quả tối ưu nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, et al**. Relationship of Epidermal Growth Factor Receptor Expression to ErbB-2 Signaling Activity and Prognosis in Breast Cancer Patients. JCO. 2005;23(6):1152–1160.
2. **Han R, Nofech-Mozes S, Boles D, et al**. Immunohistochemical Characterization of a Large Cohort of Triple Negative Breast Cancer. Int J Surg Pathol. 2023;32(2):239-251.
3. **Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, et al**. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype. BMC Genomics. 2007;8(1):258.
4. **Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, et al**. Metaplastic Breast Carcinomas: Are They of Myoepithelial Differentiation?: Immunohistochemical Profile of the Sarcomatoid Subtype Using Novel Myoepithelial Markers. The American Journal of Surgical Pathology. 2005;29(3): 347–353.
5. **Rakha EA, Tan PH, Varga Z, et al**. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: a multi-institutional study. Br J Cancer. 2015;112(2):283–289.
6. **Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, et al.** Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. Breast Cancer Res. 2005;7(6):R1028.
7. **Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, et al**. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. Histopathology. 2006;49(1):10–21.
8. **Zhou S, Sun X, Yu L, et al.** Differential expression and clinical significance of epithelial-mesenchymal transition markers among different histological types of triple-negative breast cancer. J Cancer. 2018;9(3):604–613.

MÔ THỪA DẠNG BƯỚU (HAMARTOMA) CƠ TRƠN TẠI VÚ VỚI ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH HỌC ÁC TÍNH: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Đinh Việt Hưng[1], Nguyễn Đức Quang[1]

TÓM TẮT

Mô thừa dạng bướu (Hamartoma) tại vú là một thực thể hiếm gặp được xếp vào nhóm các bướu lành của vú, chỉ chiếm tỉ lệ từ 0,7-5%. Hiện nay các nghiên cứu về nguồn gốc của chúng còn chưa rõ ràng và việc quản lý thực thể này trên lâm sàng cũng chưa được mô tả cụ thể. Mô thừa dạng bướu cơ trơn có tỉ lệ xuất hiện rất thấp trong nhóm mô thừa dạng bướu tại vú, với các đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học trải dài từ lành tính đến khó phân biệt với tình trạng ác tính. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 41 tuổi ghi nhận tình trạng đau vú kéo dài và hình ảnh tổn thương vú nghi ngờ ác tính. Sự không tương hợp giữa kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ và sinh thiết lõi với kết quả hình ảnh học đưa đến xử trí sinh thiết lấy trọn bướu. Trên vi thể, mô bướu có sự phân bố không đồng nhất thành phần tuyến vú lành tính và các thành phần mô đệm tế bào hình thoi với đặc điểm nhân đơn điệu và không có hình ảnh phân bào. Kết quả hóa mô miễn dịch có Desmin dương tính bào tương và SMA dương tính màng lan tỏa giúp xác định nguồn gốc biệt hóa hướng cơ trơn. Cùng với biểu hiện âm tính của các dấu ấn pan Keratin, CD34, beta-catenin, p63, chẩn đoán xác định mô thừa dạng bướu cơ trơn tại vú được đặt ra.

Từ khóa: mô thừa cơ trơn dạng bướu tại vú, tổn thương vú lành tính

SUMMARY

MYOID HAMARTOMA OF THE BREAST MIMICKING MALIGNANCY ON IMAGING: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Myoid hamartoma of the breast is a rare entity classified among benign breast tumors, accounting for only 0.7-5% of cases. Currently, the origin of these tumors is still unclear and their clinical management has not been specifically described. Myoid hamartoma of the breast has a very low incidence within the group of hamartomas of the breast, with clinical and imaging characteristics ranging from benign to difficult-to-distinguish malignant conditions. We report a case of a 41-year-old female patient who presented with persistent breast pain and imaging findings suspicious for malignancy. The discordance between the results of fine needle aspiration and core biopsy with the imaging findings led to the decision for an excisional biopsy. Microscopic examination revealed a heterogeneous distribution of benign breast glandular components and spindle-shaped stromal cell components characterized by monotonous nuclei without mitotic figures. Immunohistochemical results showed cytoplasmic positivity of Desmin and diffuse membrane positivity of SMA, indicating differentiation towards smooth muscle origin. Along with the

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Đinh Việt Hưng
ĐT: 0918746636
Email: viethungdinh2106@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30-9-2024
Ngày nhận phản biện: 08/10 và 11/10/2024
Ngày duyệt đăng bài báo: 15/10/2024

negative expression of pan Keratin, CD34, beta-catenin, and p63, the diagnosis of myoid hamartoma of the breast was confirmed.

Keywords: myoid hamartoma of the breast, benign breast leisions

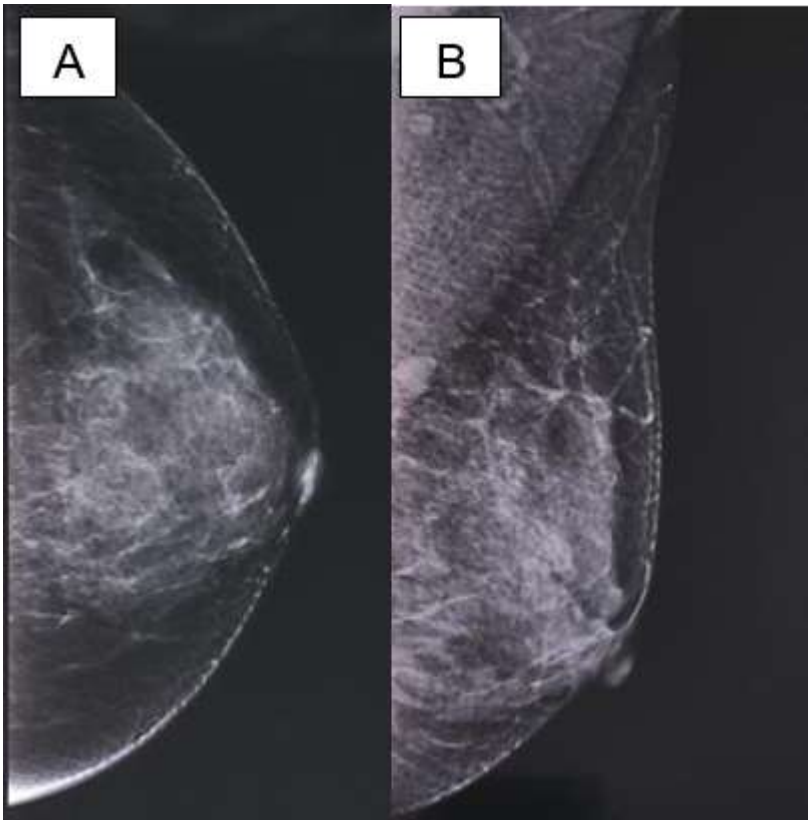
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mô thừa dạng bướu (Hamartoma) tại vú chiếm ít hơn 5% các trường hợp bướu lành của vú, xuất hiện nhiều ở nữ giới, trung bình ở độ tuổi 50 và chưa rõ tiềm năng ác tính [1,2]. Cho đến nay, đã có các báo cáo ghi nhận tái phát mô thừa dạng bướu sau phẫu thuật cắt trọn bướu tuy nhiên chưa ghi nhận bất kỳ trường hợp mô thừa dạng bướu cơ trơn tại vú hóa ác nào [1]. Mô thừa dạng bướu cơ trơn là một phân nhóm mô học hiếm gặp của mô thừa dạng bướu tại vú với đặc trưng là sự có mặt của thành phần mô cơ trơn lành tính nhưng phân bố bất thường, ngẫu nhiên gây xáo trộn thành phần mô đệm và tuyến vú bình thường. Tần suất mắc mô thừa dạng bướu cơ trơn chưa được thống kê cụ thể với số lượng ca bệnh được báo cáo chưa đến 100 ca trên thế giới và chưa có ca nào được báo cáo tại Việt Nam. Về nguồn gốc của thực thể này, rất nhiều giả thuyết được đưa ra nhằm lý giải sự xuất hiện thành phần cơ trơn lành tính như nguồn gốc biệt hóa từ tế bào cơ biểu mô [3], nguyên bào sợi cơ của mô đệm hoặc từ tế bào gốc trong mô đệm. Tuy nhiên chưa có bằng chứng cụ thể lý giải cho nguồn gốc bệnh sinh của thực thể này. Trong thực hành hiện tại, phẫu thuật cắt toàn bộ bướu và gửi sinh thiết trọn là phương thức chẩn đoán cũng như điều trị lựa chọn vì các lo ngại liên quan đến khả năng hóa ác và tránh việc đánh giá không chính xác trên mẫu sinh thiết lõi [1,4-6,8]. Với sự phát triển của các phương tiện hình ảnh học cũng như chương trình tầm soát vú định kì được chú trọng, khả năng phát hiện các tổn thương lành tính của vú cũng ngày càng tăng lên. Do đó việc nhận diện được mô thừa dạng bướu cơ trơn tại vú trên mô học là cần thiết để tránh bỏ sót chẩn đoán, giúp lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cũng như tư vấn và theo dõi cho người bệnh sau mổ. Sau đây chúng tôi xin báo cáo một trường hợp mô thừa dạng bướu cơ trơn có hình ảnh học nghi ngờ ác tính nhằm đưa ra ví dụ về các vấn đề có thể gặp phải khi tiếp cận cũng như đặc điểm mô học và hóa mô miễn dịch giúp gợi ý cho thực thể này.

II. BÁO CÁO CA

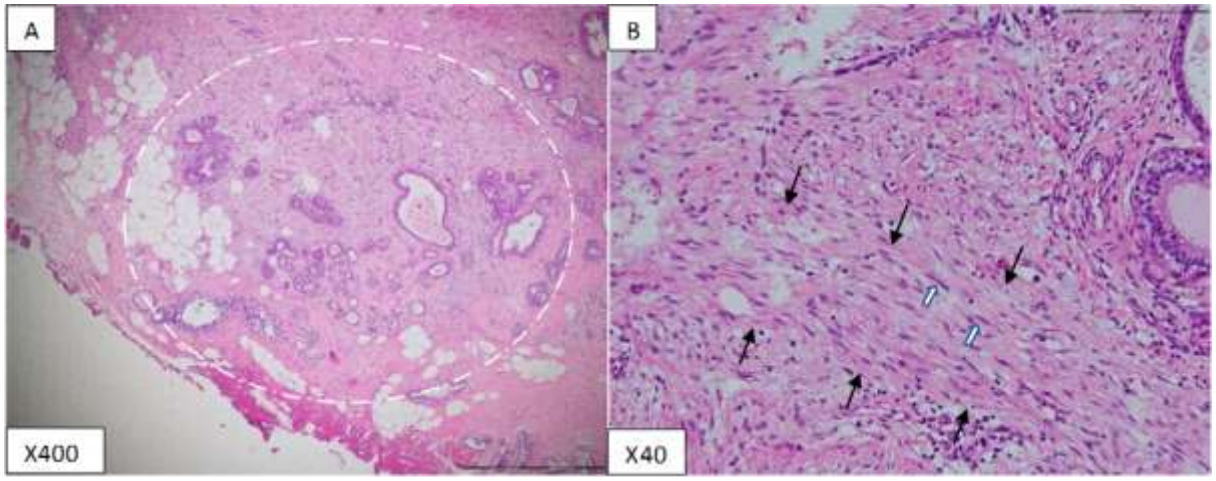
Một bệnh nhân nữ, 41 tuổi, nhập viện với than phiền sưng đau vú trái nhiều. Cách nhập viện 3 năm, bệnh nhân phát hiện khối ở vú trái, khối không tăng kích thước nhưng hiện nay triệu chứng đau tăng nhiều. Vào tháng 11/2023, bệnh nhân khi khám bệnh tại địa phương được thực hiện siêu âm tuyến vú ghi nhận tổn thương vú trái BIRADS 4A và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ với kết quả phù hợp thay đổi sợi bọc. Tiền căn gia đình bệnh nhân có mẹ mắc ung thư tuyến giáp. Bệnh nhân có PARA 2012 hiện chưa mãn kinh, có cho con bú và không ghi nhận điều trị nội tiết trước đó. Khám tại thời điểm nhập viện tháng 1/2024 ghi nhận vú trái sưng đau, không có dấu da cam, không tiết dịch núm vú, không có hạch ngoại vi sờ chạm. Chụp nhũ ảnh cho kết quả vú trái vùng khung 1/2 ngoài cách núm vú 4cm có xáo trộn cấu trúc, đậm độ trung bình, giới hạn không rõ, kích thước 12x13mm. Trên siêu âm vú trái, tại vị trí 2 giờ, rìa vú có cấu trúc echo kém, không đồng nhất, giới hạn không rõ, bờ không đều, kích thước 16x10mm không vôi hóa, phân bố mạch máu ngoại vi. Hạch nách trái nhóm I có vài khối hạch echo kém, không rõ rốn hạch, kích thước 5-12mm. Kết luận trên siêu âm là sang thương vú trái vị trí 2 giờ có BIRADS US 4C, hạch nách trái không điển

hình hạch viêm, đa bướu vú hai bên dạng bướu sợi tuyến. Bệnh nhân được thực hiện sinh thiết lõi dưới hướng dẫn siêu âm với kết quả thay đổi sợi bọc kèm tăng sản ống tuyến vú và viêm tuyến vú nên được hẹn tái khám và theo dõi. Siêu âm tháng 5/2024 ghi nhận vú trái vị trí 2 giờ cách núm vú 4cm có cấu trúc echo kém, bờ không đều, giới hạn không rõ, kích thước 29x17mm, có hình ảnh vi vôi hóa và tăng sinh mạch máu nghĩ tổn thương ác tính.



Hình 4: Hình ảnh tổn thương trên nhũ ảnh vú trái thế CC (A) và thế MLO (B)

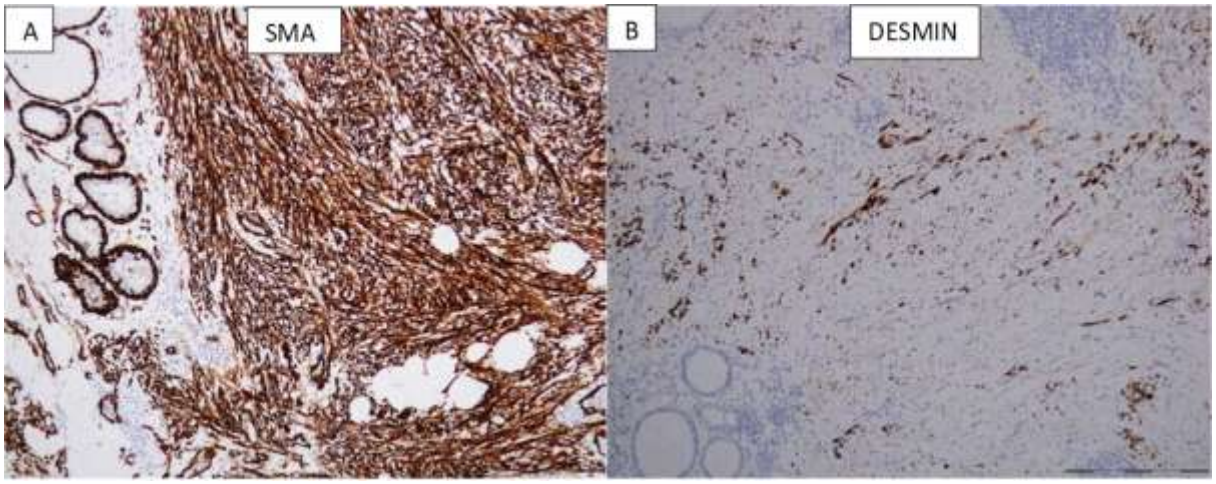
Sau khi siêu âm đánh dấu vị trí, tổn thương được sinh thiết trọn và gửi giải phẫu bệnh. Trên đại thể, mặt cắt tổn thương màu trắng, mật độ sượng, không có vỏ bao và có giới hạn không rõ. Trên vi thể, nhuộm HE cho thấy tổn thương bao gồm tăng sinh thành phần mô đệm và thành phần tuyến theo tỉ lệ khác nhau gây xáo trộn cấu trúc, trong đó thành phần mô đệm chiếm ưu thế. Các biến đổi của ống tuyến vú được quan sát thấy bao gồm thay đổi sợi bọc, chuyển sản đỉnh tiết và tăng sản điển hình ống tuyến vú. Phần lớn thành phần mô đệm của tổn thương hiện diện các tế bào hình thoi có nhân thon dài, xếp dạng bó ngắn và sắp xếp ngẫu nhiên không theo một hướng xác định. Bên cạnh đó, mô đệm còn chứa thành phần mô mỡ và mô sợi rải rác. Không ghi nhận hoại tử cũng như hình ảnh phân bào trong thành phần mô đệm.

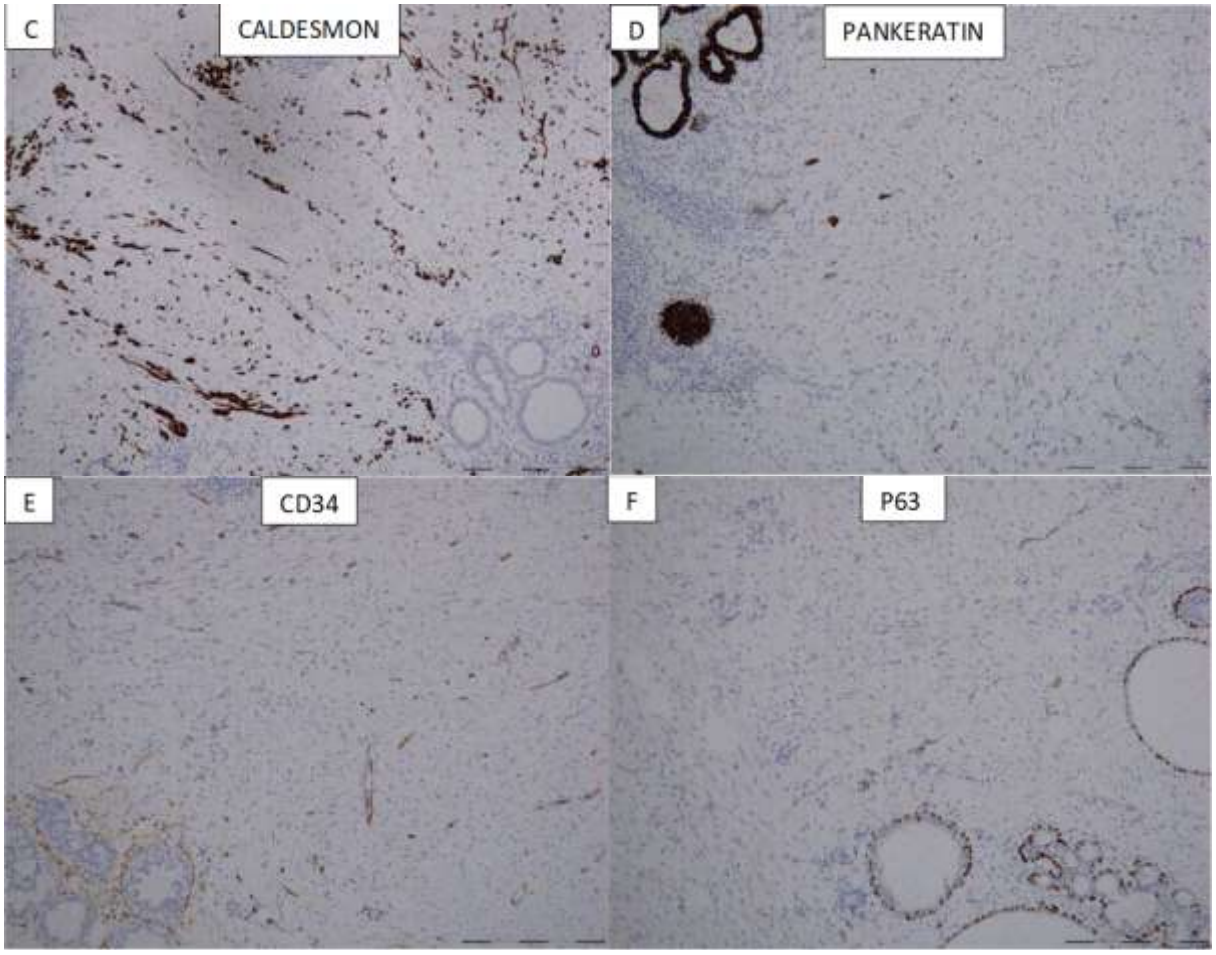


Hình 5: Hình ảnh vi thể tổn thương nhuộm Hematoxylin-Eosin

A. độ phóng đại x40 lần, ghi nhận tăng sinh thành phần tuyến và mô đệm theo không đồng nhất, xáo trộn cấu trúc tiểu thùy tuyến vú bình thường, B. độ phóng đại x400 lần, tế bào bướu có hình thoi, nhân thon dài (mũi tên màu trắng), xếp dạng bó ngắn và sắp xếp theo các hướng ngẫu nhiên (mũi tên màu đen)

Hóa mô miễn dịch được thực hiện cho thấy các tế bào hình thoi mô đệm biểu hiện đặc tính mô cơ trơn với kết quả dương tính lan tỏa của dấu ấn SMA, dương tính với Desmin, Caldesmon và âm tính với pan-Keratin, CD34 cũng như p63. Cả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đều nướng đến chẩn đoán mô thừa dạng bướu cơ trơn tại vú. Do đó, xử trí cắt trọn khối u là đã đầy đủ, bệnh nhân được hẹn tái khám và theo dõi trong các tháng tiếp theo.





Hình 6: Nhuộm hóa mô miễn dịch, độ phóng đại x100 lần
A. SMA (+) B. Desmin (+) C. Caldesmon (+) D. Pan Keratin (-) E. CD34 (-) F. P63 (-)

III. BÀN LUẬN

Mô thừa dạng bướu cơ trơn được mô tả lần đầu vào năm 1973 bởi tác giả Davies và Riddell, như một phân nhóm của mô thừa dạng bướu tại vú khi thành phần cơ trơn chiếm ưu thế trong tổn thương. Bệnh cảnh khi phát hiện thường do xuất hiện khối mềm, sờ thấy được ở vú hoặc không có triệu chứng nào và chỉ tình cờ phát hiện trên hình ảnh học khi tầm soát. Mô thừa dạng bướu chiếm nhỏ hơn 5% số ca bướu lành tuyến vú và mô thừa dạng bướu cơ trơn chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ, chưa được thống kê cụ thể trong nhóm thực thể này [2]. Nguồn gốc bệnh sinh của mô thừa dạng bướu cơ trơn đến nay vẫn chưa được mô tả rõ ràng, thành phần cơ trơn trong tổn thương được cho rằng có thể bắt nguồn từ tế bào cơ trơn của mạch máu, núm vú, hay từ thành phần mô đệm chưa biệt hóa của vú hoặc từ chính các tế bào cơ biểu mô [3].

Các báo cáo trước đây mô tả mô thừa dạng bướu là một tổn thương dạng khối tròn hoặc bầu dục có bờ rõ, trên siêu âm có thể thấy hình ảnh phản âm kém hoặc không đồng nhất [2]. Trên lâm sàng ca bệnh được trình bày, tổn thương có bờ không đều, giới hạn không rõ và phản âm kém nên một chẩn đoán phân biệt với tổn thương ác tính cần được đặt ra. Quyết định

sinh thiết lõi để đánh giá mô học của tổn thương là phù hợp với hoàn cảnh lâm sàng và đánh giá hình ảnh học. Tuy nhiên, một số báo cáo cho rằng chẩn đoán mô thừa dạng bướu cơ trơn trên các mẫu sinh thiết nhỏ có thể gây nhầm lẫn và đề nghị sinh thiết mở lấy trọn bướu là cần thiết cho một chẩn đoán mô học chính xác [1,4-6]. Các thành phần mô học của mô thừa dạng bướu có sự thay đổi phụ thuộc vào tỉ lệ của mô tuyến vú, mô mỡ, mô sợi và thành phần dạng mô cơ trơn. Hình ảnh các bó cơ trơn có thể sắp xếp khu trú thành cấu trúc giống bướu lành cơ trơn hoặc phân bố phân tán hơn, xen lẫn vào thành phần tuyến và mô sợi, mỡ như trong trường hợp này. Các tế bào cơ trơn thường có dạng tế bào hình thoi với nhân bầu dục hoặc thuôn dài.

Các chẩn đoán phân biệt cần đặt ra là bướu sợi biểu mô của vú như bướu sợi tuyến, bướu diệp thể; các tổn thương với biệt hóa cơ trơn như bướu lành cơ trơn, bướu nguyên bào sợi cơ dạng cơ trơn và các tổn thương tế bào hình thoi khác tại vú như viêm cân dạng nốt, bệnh sợi, sarcôm vú nguyên phát và carcinôm chuyển sản [7]. Hình ảnh nhuộm HE không ghi nhận tăng sinh mô đệm quanh tiểu thùy và gian tiểu thùy khiến chẩn đoán bướu sợi tuyến ít được nghĩ đến. Với lâm sàng bướu có kích thước nhỏ, không tăng kích thước nhanh chóng và mô học không có hình ảnh tăng sinh mô đệm sợi nhanh chóng, bướu diệp thể cũng không phù hợp trong trường hợp này. Sự xuất hiện của mô tuyến vú bình thường cũng như thành phần sợi mỡ trong bướu bên cạnh các tế bào biệt hoá dạng cơ trơn giúp loại trừ chẩn đoán bướu lành cơ trơn cũng như bướu nguyên bào sợi cơ dạng cơ trơn. Do thành phần bướu có đặc điểm nhân đơn điệu, không có hình ảnh nhân không điển hình cũng như phân bào, các thực thể ác tính như sarcôm hay carcinôm chuyển sản tế bào hình thoi ít được nghĩ đến. Tuy nhiên đối với carcinôm chuyển sản giống bệnh sợi (fibromatosis-like metaplastic carcinoma), các đặc điểm ác tính cũng không rõ nét với nhân không điển hình mức độ nhẹ đến trung bình, tỉ lệ phân bào thấp hoặc không có và hình ảnh các tuyến vú lành tính kẹt giữa đám tế bào bướu hình thoi khá tương tự phân bố các thành phần trong mô thừa dạng bướu cơ trơn [7]. Ngoài ra viêm cân dạng nốt hay bệnh sợi cũng có hình ảnh tổn thương tế bào hình thoi với nhân thuôn dài hoặc dạng gợn sóng và hiếm xuất hiện phân bào [7].

Các trường hợp còn nghi ngờ cần sử dụng hóa mô miễn dịch giúp làm nổi bật lên đồng thời phân biệt nguồn gốc tế bào bướu. Hóa mô miễn dịch biểu hiện dương tính lan tỏa ở các tế bào hình thoi đối với dấu ấn SMA và desmin cho thấy nguồn gốc cơ trơn cũng như giúp loại trừ chẩn đoán viêm cân dạng nốt, thường âm tính với desmin [1,4-8]. Các dấu ấn biểu mô như keratin trọng lượng phân tử cao và cơ biểu mô như p63 thường biểu hiện âm tính giúp phân biệt với các carcinôm có tế bào hình thoi. Việc sử dụng thêm các dấu ấn như CD34, beta-catenin giúp loại trừ các chẩn đoán phân biệt như bệnh sợi (fibromatosis) [7]. Mô thừa dạng bướu cơ trơn ở vú hiện chưa có báo cáo ca bệnh nào chuyển dạng ác tính và tỉ lệ tái phát rất thấp, với rất ít trường hợp báo cáo ca có tổn thương tái phát [8]. Việc phẫu thuật cắt bướu không hoàn toàn có thể là yếu tố góp phần cho tình trạng tái phát tại vùng. Do đó, việc bóc trọn bướu với các rìa cắt không còn tế bào bướu là hướng xử trí phù hợp và đầy đủ cho điều trị mô thừa dạng bướu cơ trơn mà không cần bất cứ điều trị bổ trợ nào sau mổ.

IV. KẾT LUẬN

Mô thừa dạng bướu cơ trơn tại vú là một bệnh cảnh hiếm gặp với lâm sàng không đặc hiệu và biểu hiện trên hình ảnh học có thể thay

đổi từ lành tính đến nghi ngờ ác tính. Việc sinh thiết lõi có thể giúp ích cho chẩn đoán nếu lấy đủ mẫu các thành phần tuyến và mô đệm trong tổn thương. Tuy nhiên phẫu thuật cắt bỏ bướu triệt để được áp dụng do đảm bảo khảo sát được toàn bộ tổn thương trên mô học cũng như là điều trị lựa chọn cho tổn thương này. Đặc điểm mô học chính của tổn thương là sự phân bố không đồng nhất của các thành phần lành tính trong mô tuyến vú và các tế bào bướu hình thoi biệt hóa theo hướng cơ trơn. Các chẩn đoán phân biệt cần được đặt ra, trong đó quan trọng nhất là loại trừ các tổn thương ác tính, đặc biệt là carcinôm chuyển sản. Với sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch, chẩn đoán chính xác thực thể lành tính hiếm gặp của vú là hoàn toàn có thể. Từ đó bác sĩ lâm sàng có thể quyết định các điều trị cũng như tư vấn và theo dõi tiếp theo cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aminpour N, Sogunro O, Towfighi P, Park BU, Boisvert M**. Clinical management of myoid hamartomas of the breast: A case report and literature review. Heliyon. 2022;8(11).
2. **Gary T, Puay HT**. Hamartoma, WHO classification of tumours online 5th ed. IARC Press:chap Breast tumors. 2024.
3. **Hoda SA BE, Koerner FC, Rosen PP**. Rosen's breast pathology. vol 4th ed. Wolters Kluwer Health; 2014:1379.
4. **Kajo K, Zubor P, Danko J**. Myoid (Muscular) Hamartoma of the Breast: Case Report and Review of the Literature. Breast Care (Basel). 2010;5(5):331-334.
5. **Kim NI**. Myoid Hamartoma of the Breast: A Case Report. J Breast Dis 2020:129-133.
6. **Mizuta N, Sakaguchi K, Mizuta M, et al**. Myoid hamartoma of the breast that proved difficult to diagnose: a case report. World J Surg Oncol. 2012;10:12.
7. **Puay HT**. Atlas of Differential Diagnosis in Breast Pathology. Springer Nature; 2017:375-416.
8. **Prabhu J, Moyle P**. Recurrent myoid hamartoma of the breast mimicking malignancy. Radiol Case Rep. 2021;16(2):295-299.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: BỆNH U SỢI Ở VÚ CÓ LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH TƯƠNG TỰ UNG THƯ VÚ

Lê Minh Huy[1], Hoàng Đình Tuy[1], Dương Huỳnh Trà My[2], Phan Điền Mạnh Nguyên[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh u sợi dạng gân (desmoid fibromatosis - DF) ở vú là một khối u lành tính nhưng xâm lấn, tái phát tại chỗ, hiếm gặp, thường có biểu hiện lâm sàng và hình ảnh giống với ung thư vú. Khối u này chiếm chưa đến 0,2% trong tổng số các khối u vú và việc chẩn đoán thường gặp khó khăn do sự tương đồng với ung thư vú. **Báo cáo ca lâm sàng**: Chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh nhân nữ 41 tuổi có khối u ở vú trái, không đau, phát triển dần trong hơn một năm qua. Khám lâm sàng ghi nhận khối u chắc, giới hạn không rõ, da trên u bị co kéo. Nhiều lần siêu âm đã chỉ ra tổn thương dạng BI-RADS 4-5, làm tăng nghi ngờ ung thư. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) được thực hiện ba lần, với kết quả không đặc hiệu hoặc lành tính, gợi ý tổn thương sợi tuyến. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ khối u rộng 14 tháng sau khi chẩn đoán ban đầu. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy các tế bào hình thoi xâm lấn mô vú và cơ xung quanh, phù hợp với bệnh u sợi dạng gân. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy dương tính mạnh với actin cơ trơn (SMA) và âm tính với CD34 và cytokeratin, xác nhận chẩn đoán. **Bàn luận**: Bệnh sợi dạng gân ở vú gây khó khăn trong chẩn đoán do sự chồng lấn về hình thái học với các tổn thương tế bào hình thoi ác tính. Mặc dù lành tính, u sợi dạng gân cần được chẩn đoán phân biệt với các khối u xâm lấn để tránh điều trị quá mức. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kết hợp đánh giá lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học trong chẩn đoán và quản lý bệnh lý hiếm gặp này. **Kết luận**: Bệnh u sợi dạng gân là một khối u lành tính hiếm gặp ở vú nhưng có thể giả ung thư vú. Chẩn đoán chính xác thông qua đánh giá kết hợp lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học là điều cần thiết để tránh điều trị triệt để không cần thiết.

Từ khóa: u sợi dạng gân, u vú, tổn thương tế bào hình thoi

SUMMARY

DESMOID FIBROMATOSIS OF THE BREAST MIMICKING BREAST CANCER: A CASE REPORT

Background: Desmoid fibromatosis (DF) of the breast is a rare, benign, but locally aggressive tumor, often mimicking malignancy in clinical and radiological presentation. This tumor accounts for less than 0.2% of all breast tumors, and its diagnosis remains challenging due to its resemblance to breast cancer. **Case Report**: We present a case of a 41-year-old female with a growing, painless mass in her left breast over the past year. Clinical examination revealed a firm, poorly defined mass with overlying skin retraction. Multiple ultrasound evaluations suggested a BI-RADS 4-5 lesion, raising suspicion of malignancy. Fine-needle aspiration (FNA) was performed three

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu Bệnh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh,*
[2]*Bệnh viện Lê Văn Thịnh*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Huy
ĐT: 0908190110
Email: leminhhuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

times, yielding inconclusive or benign results, suggestive of a fibroepithelial lesion. The patient underwent wide local excision 14 months after initial diagnosis. Histopathological examination revealed spindle-shaped cells infiltrating the surrounding breast tissue and muscle, consistent with desmoid fibromatosis. Immunohistochemistry showed strong positivity for smooth muscle actin (SMA) and negative staining for CD34 and cytokeratin, confirming the diagnosis. **Discussion**: DF of the breast poses diagnostic difficulties due to its overlap with malignant spindle cell lesions. Although benign, DF requires differentiation from invasive malignancies to prevent overtreatment. This case emphasizes the importance of a multidisciplinary approach, including imaging, cytology, and histopathology, in the diagnosis and management of this rare entity. **Conclusion**: Desmoid fibromatosis is a rare, benign breast tumor that can mimic breast carcinoma. Accurate diagnosis through combined clinical, imaging, and histological evaluation is critical to avoid unnecessary radical treatment.

Keywords: desmoid fibromatosis, breast tumor, spindle cell lesion

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh u sợi dạng gân (desmoid fibromatosis) ở vú là một khối u hiếm gặp, lành tính nhưng có tính xâm lấn tại chỗ và có thể tái phát, phát sinh từ các tế bào nguyên bào sợi cơ. Bệnh chiếm chỉ 0,2% trong số các khối u vú, và do có hình ảnh lâm sàng và X-quang giống với ung thư vú, việc chẩn đoán thường gặp nhiều thách thức. Mặc dù u không di căn, nhưng nó có đặc điểm là tái phát tại chỗ sau khi phẫu thuật không triệt để. Báo cáo này trình bày một trường hợp u sợi ở vú trái ở nữ bệnh nhân 41 tuổi.

II. CA BỆNH

2.1. Thông tin bệnh nhân

Bệnh nhân nữ 41 tuổi, phát hiện khối u ở vú trái không đau, to dần trong vòng một năm qua. Bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý gì đặc biệt. Bệnh nhân không có chấn thương hoặc phẫu thuật nào trước khi xuất hiện khối u. Không ghi nhận yếu tố nguy cơ gia đình.

Khám lâm sàng trước phẫu thuật cắt bỏ u:

Bệnh nhân có 1 khối u vú trái, vị trí 4-5h cách rìa núm vú 3 cm. Khối u có mật chắc, giới hạn không rõ, ít di động. Da phía trên u co kéo, cảm giác khối u dính vào mạc cơ ngực lớn. Không có tiết dịch núm vú.

2.2. Siêu âm vú

Siêu âm vú vào lần FNA đầu tiên: ghi nhận có tổn thương vú trái, phản âm kém, dạng đường, kích thước 2,9x0,7cm. Siêu âm hướng nghĩ u vú trái BRADS 4.

Siêu âm vú vào lần FNA thứ 2: ghi nhận có tổn thương vú trái, phản âm kém, dạng đường, kích thước 1cm. Siêu âm hướng nghĩ u vú trái BRADS 4.

Siêu âm vú vào lần FNA thứ 3: ghi nhận có tổn thương vú trái, phản âm kém, kích thước 2cm. Siêu âm hướng nghĩ u vú ác tính (BRADS 5).

Siêu âm vú trước phẫu thuật cắt bỏ u (lần 4) cho thấy ở vú bên trái có 1 tổn thương khu trú ở vị trí 6h cách núm vú 3 cm có cấu trúc phản âm rất kém, với kích thước 37 x 20 mm, có bóng lưng, bên trong tổn thương không bắt tín hiệu doppler, bờ và hình dạng không đều, len lỏi trong mô vú, kéo dài hướng lan lên gần bề mặt da

Kết luận: Theo dõi ổ dịch viêm trong mô vú trái.

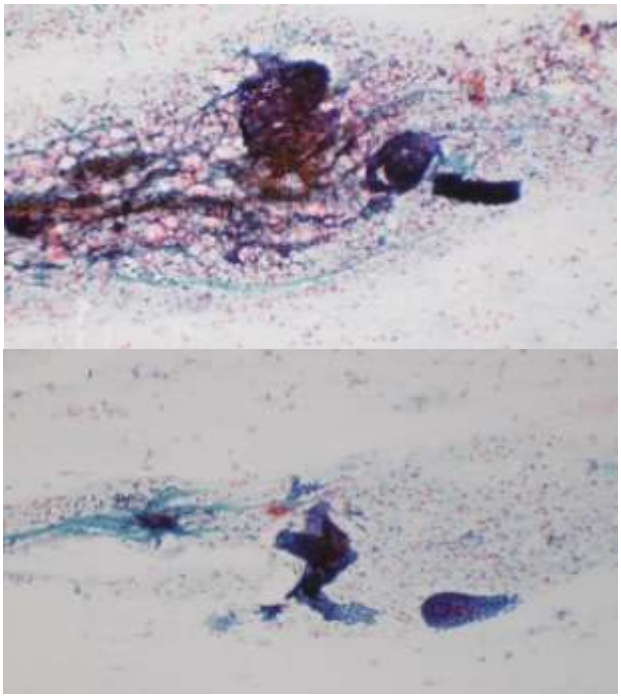
Chẩn đoán phân biệt: Tổn thương vú xếp loại BI-RADS 5.



Hình 1: Cấu trúc phản âm rất kém, với kích thước 37 x 20 mm, có bóng lưng, bên trong tổn thương không bắt tín hiệu doppler, bờ và hình dạng không đều, len lỏi trong mô vú (siêu âm vú trước phẫu thuật cắt bỏ u (lần 4)

2.3. FNA

Bệnh nhân đã thực hiện chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) dưới hướng dẫn siêu âm lần đầu vào năm 2023 (cách phẫu thuật cắt bỏ u vú 16 tháng), lần 2 sau FNA thứ nhất 4 tháng và lần 3 sau FNA thứ hai 6 tháng được làm lại FNA ở vị trí tổn thương: cả 3 lần đều với phết có mật độ tế bào ít đến trung bình, hiện diện rải rác các đám mô sợi mỡ, các đám tế bào biểu mô - cơ biểu mô xếp dạng đám nhỏ hay dạng nhú nhỏ phân nhánh. Với hình ảnh tiêu bản tế bào học này gợi ý một kết quả lành tính, hướng nghĩ u lành sợi tuyến. Mặc dù được khuyến cáo phẫu thuật ở các lần khám sau khi có kết quả siêu âm và FNA, bệnh nhân từ chối lúc đầu nhưng 14 tháng sau đó đồng ý phẫu thuật khi khối u tiếp tục phát triển.



Hình 2: FNA ở vị trí tổn thương: cả 3 lần đều với phết có mật độ tế bào ít đến trung bình

Điều trị: Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u với rìa diện cắt rộng

2.4. Giải phẫu bệnh

Đại thể: Có 2 mẫu mô được cắt bỏ với kích thước 2,8cm và 4,5cm với mô mỡ xung quanh. Mẫu mô 2,8cm có khối u màu trắng vàng, đồng nhất ở giữa với mật độ chắc, giới hạn rõ. Mẫu mô 4,5cm có 3 khối u màu trắng vàng, đồng nhất, kích thước 2 u nhỏ là 0,5cm và u lớn 2,5cm, giới hạn không rõ.

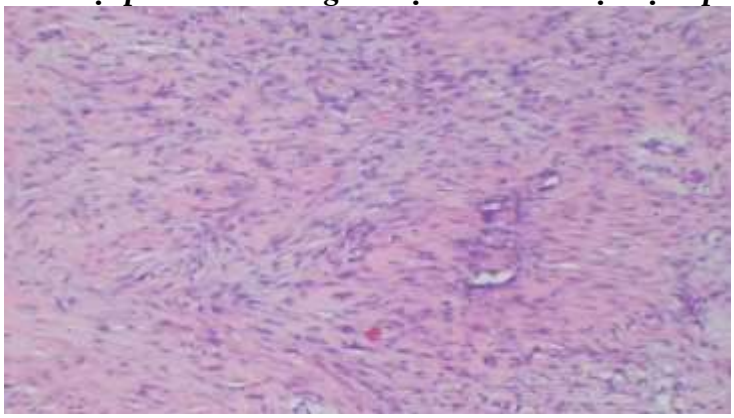
Vi thể: Tổn thương gồm các tế bào hình thoi tăng sản, với nhân tế bào khá đồng dạng, hạt nhân rõ. Các bó tế bào sợi có nơi xen lẫn với mô sợi collagen với số lượng thay đổi, có nơi hơi nhầy. Các tế bào u xếp thành bó đan xen nhau. Các tế bào u xếp thành bó thâm nhiễm vào mô mỡ và mô tuyến vú xung quanh và mô cơ vân với các nhánh dạng ngón tay (hay dạng lưỡi) tại ngoại vi tổn thương. Không có sự hiện diện của tế bào viêm như limphô bào, mô bào trong mô u. Ở vài vùng ngoại vi tiếp giáp u có các lymphô bào tụ thành đám. Không thấy dị dạng nhân hoặc phân bào. Không thấy hoại tử u. Không có sự hiện diện của các ông tuyến hay mô mỡ trong mô u. Không có hoại tử mỡ ở mô xung quanh. Không có xâm nhập mạch máu hay thần kinh. Có hình ảnh các tiểu thuỳ vú nhỏ, có nơi tăng sản biểu mô tuyến đơn giản.

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho thấy dương tính với SMA, trong khi CD34, cytokeratin đều âm tính.

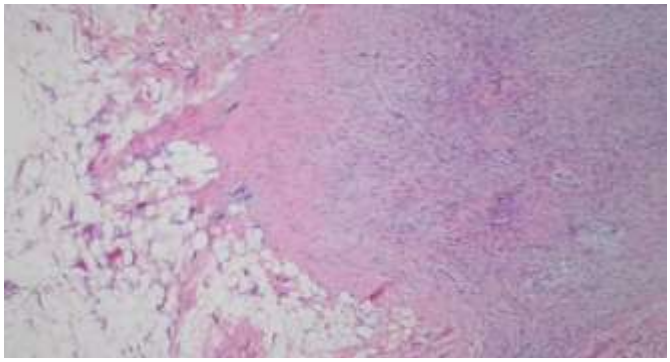
Chẩn đoán giải phẫu bệnh phù hợp trong trường hợp này là bệnh u sợi dạng gân (desmoid fibromatosis) ở vú.



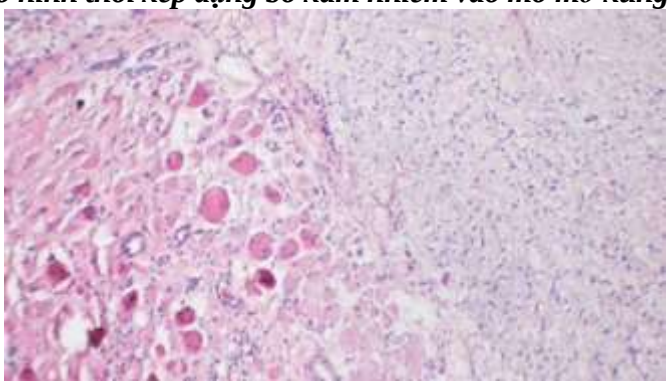
Hình 3: Một phần tổn thương còn lại sau khi cắt lọc bệnh phẩm



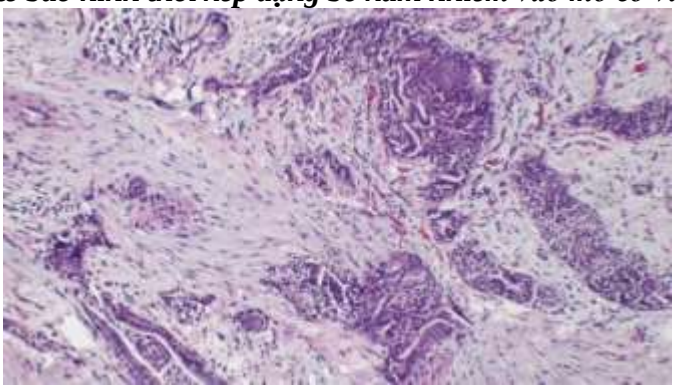
Hình 4: Các tế bào hình thoi tăng sản (HE x100)



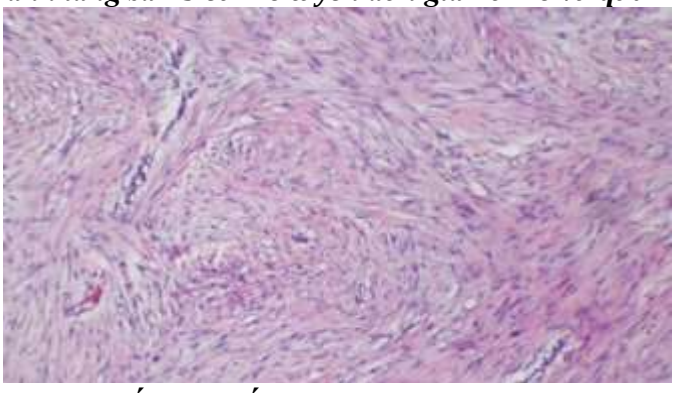
Hình 5: Các tế bào hình thoi xếp dạng bó xâm nhiễm vào mô mỡ xung quanh (HE x100)



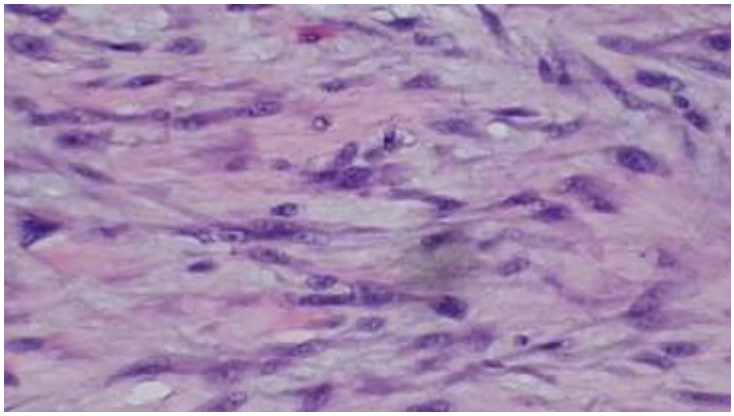
Hình 6: Các tế bào hình thoi xếp dạng bó xâm nhiễm vào mô cơ vân (HE x100)



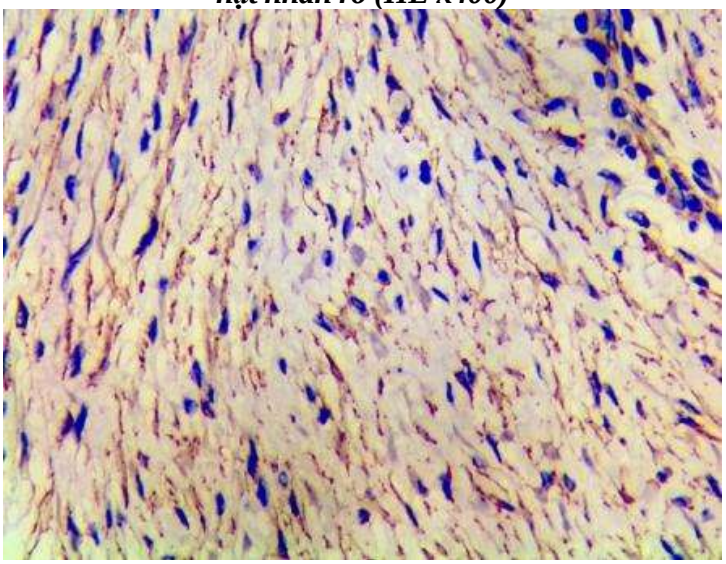
Hình 7: Hình ảnh tăng sản biểu mô tuyến đơn giản ở mô vú quanh u (HE x100)



Hình 8: Các tế bào u xếp thành bó đan xen nhau (HE x100)



Hình 9: Các tế bào hình thoi tăng sản, với nhân tế bào khá đồng dạng, hạt nhân rõ (HE x400)



Hình 10: Hóa mô miễn dịch cho thấy dương tính với SMA (HE x400)

III. BÀN LUẬN

Bệnh u sợi dạng gân ở vú là một tổn thương khó chẩn đoán, có thể có hình ảnh lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh khó phân biệt với các bệnh lý ác tính khác như ung thư vú và có khả năng tái phát tại chỗ [7]. Ở trường hợp ca bệnh này, lâm sàng và siêu âm có hình ảnh khó phân biệt ung thư vú.

Các tổn thương tế bào hình thoi lành tính ở vú bao gồm một nhóm không đồng nhất của các thực thể giống u và u, dao động từ các tổn thương phản ứng (như phản ứng tăng sản sợi/sẹo phì đại, viêm cân dạng nốt, u giả viêm) đến các khối u ác tính độ thấp có tiềm năng tái phát, di căn. Do đó, việc chẩn đoán phân biệt giữa các tổn thương tế bào hình thoi lành tính và các khối u có khả năng xâm lấn là bắt buộc để tránh chẩn đoán quá mức và điều trị quá mức. Tuy nhiên, sự phân biệt này thường gặp khó khăn trong thực hành hàng ngày, do sự chồng lấn về hình thái học và hóa mô miễn dịch giữa các tổn thương khác nhau, thường tương tự với các đặc điểm hình thái tế bào hình thoi lành tính của nguyên bào sợi/nguyên bào sợi cơ, được sắp xếp lộn xộn hoặc theo các bó ngắn hoặc bệnh lại, cuộn lại với nhau và nằm

trong một nền mô sợi collagen, nhầy thay đổi. Việc nhận diện một tổn thương chủ yếu là dạng nguyên bào sợi hay nguyên bào sợi cơ có thể giúp trong việc tiếp cận chẩn đoán. Các tổn thương dạng nguyên bào sợi chủ yếu hoặc hoàn toàn bao gồm các tế bào hình thoi kéo dài với bào tương nhạt màu đến hơi ưa eosin, nhân kéo dài với hạt nhân không rõ hoặc không có. Nguyên bào sợi thường được nhuộm dương tính với vimentin và CD34, là các dấu ấn trung mô chung không đặc hiệu cho bất kỳ dòng tế bào biệt hóa nào. Có thể thấy nhuộm yếu và khu trú với α-actin cơ trơn. Ngược lại, nguyên bào sợi cơ - là các nguyên bào sợi biến đổi có khả năng co lại – "mập" hơn nguyên bào sợi, có bào tương ưa eosin từ nhạt đến đậm và nhân hình bầu dục, có thể có hạt nhân rõ. Khác với nguyên bào sợi, nguyên bào sợi cơ thể hiện nhuộm dương tính mạnh và lan rộng hơn với α-actin cơ trơn; một số tổn thương, như u nguyên bào sợi cơ, thường nhuộm dương tính với desmin nhiều hơn so với α-actin cơ trơn.

Theo WHO, bệnh u sợi dạng gân (desmoid fibromatosis) là một tân sinh tế bào hình thoi với khả năng xâm lấn tại chỗ, được đặc trưng bởi sự biệt hóa nguyên bào sợi/ nguyên bào sợi cơ và sự kích hoạt con đường WNT/β-catenin. Mã ICD-O: 8821/1 [7]. Bệnh u sợi dạng gân được chia thành loại trong ổ bụng và ngoài ổ bụng. Vị trí phổ biến nhất của bệnh u sợi dạng gân ngoài ổ bụng là các chi. bệnh u sợi dạng gân (desmoid fibromatosis) ở vú là một tổn thương cực kỳ hiếm gặp. Mặc dù hầu hết các trường hợp u sợi là phát hiện tình cờ, nhưng cũng có một số ca liên quan đến chấn thương, phẫu thuật trước đó hoặc mang tính gia đình.

Bệnh u sợi có thể phát sinh chủ yếu ở nhu mô vú (bệnh u sợi ở vú nguyên phát), nhưng có nhiều u xuất nguồn từ cân cơ ngực (pectoral fascia) và lan rộng thứ phát vào vú. Đôi khi u khu trú ở lớp bì hoặc hạ bì. U thường đơn độc, mặc dù cũng có trường hợp u ở hai bên (đồng thời hoặc không đồng thời).

Ở trường hợp điển hình, u là một khối chắc, sờ thấy được, ranh giới không rõ ràng, không đau và tiến triển chậm. Các triệu chứng hiếm gặp bao gồm da co lại hoặc lõm, tiết dịch núm vú và đau. Tổn thương có thể liên quan đến mô mềm ở nách và không nên nhầm lẫn với bệnh hạch lymphô. Trên hình ảnh học biểu hiện dưới dạng một khối có bờ viền không đều, tua gai, không vôi hóa, tương tự hình dạng khối u ác tính [2,4,5].

Bệnh u sợi chiếm tỉ lệ < 0,2% trong tổng số các u vú. U có thể gặp ở bất kì độ tuổi nào, độ tuổi trung bình của bệnh nhân khi phát hiện bệnh là từ thập niên thứ ba đến thứ năm của cuộc đời. Phần lớn trường hợp xảy ra ở phụ nữ. Tuổi của trường hợp hiện tại là 41 tuổi, thuộc độ tuổi đỉnh điểm có tỉ lệ cao nhất.

Nguyên nhân: hơn 90% bệnh u sợi xuất hiện lẻ tẻ, phần còn lại phát sinh trong bệnh cảnh bệnh polyp tuyến gia đình (familial adenomatous polyposis). Đến 44% trường hợp có mối liên quan rõ ràng với tổn thương mô trước đó, bao gồm phẫu thuật.

Sinh bệnh học (pathogenesis): đột biến kích hoạt CTNNB1 được phát hiện trong 83-95% trường hợp bệnh u sợi lẻ tẻ. Các đột biến này có khuynh hướng mạnh đối với exon 3 của β-catenin. Các đột biến kích hoạt CTNNB1 hoặc các đột biến bất hoạt/xóa bất hoạt của APC dẫn đến sự gia tăng trong tín hiệu phiên mã thông qua con đường WNT/β-catenin, qua đó thúc đẩy sự tăng sinh tế bào. Các đột biến của cả CTNNB1 và APC đều ức chế sự phân hủy β-catenin qua trung gian APC, sau đó chuyển đến nhân, nơi điều hòa biểu hiện gen.

Đại thể: u có giới hạn không rõ, kích thước lớn nhất dao động từ < 1 cm đến > 10 cm. Mặt cắt có màu trắng nâu đến xám, hình dạng vòng xoắn hoặc dạng bè.

Vi thể: các tế bào hình thoi, mảnh, đồng dạng, tạo thành các bó vòng cung, đan xen nhau với số lượng tế bào thay đổi; thâm nhiễm một cách đặc trưng vào các mô lân cận, chẳng hạn như ống dẫn/ tiểu thùy vú, mô mỡ và cơ vân. Nhân tế bào tương đối nhỏ, nhạt màu, có thể chứa một vài hạt nhân nhỏ. Phân bào thường không có hoặc hiếm. Bào tương ái toan và có kết cấu dạng sợi. Sợi collagen với số lượng thay đổi xen kẽ giữa các tế bào, làm cho u có phổ hình thái rộng, có khi giống với sẹo lồi. Mặc dù mô đệm của các tổn thương mới phát có thể nhìn giống như mô đệm nhầy niêm hơn, nhưng các tổn thương lâu năm có thể tạo thành vôi hóa hoặc chuyển sản sụn-xương. Các đám lymphô bào tụ tập thường được thấy ở ngoại vi. Các đặc điểm hình thái không phải lúc nào cũng phân biệt được bệnh u sợi với u diệp thể hoặc carcinôm chuyển sản, phải loại trừ bằng các phương pháp phân tử và/ hoặc hóa mô miễn dịch. FNA có thể cho hình ảnh các mảnh mô đệm sợi, tuy nhiên một số trường hợp có thể khó khăn do mật độ tổn thương chắc. Ở ca bệnh này, có sự hiện diện của tăng sản biểu mô ống tuyến vú đơn giản ở rìa tổn thương – đây có thể là lý do dẫn đến hình ảnh các đám tế bào biểu mô xếp dạng đám hay nhú nhỏ phân nhánh [4,5,7].

Hóa mô miễn dịch: 76-100% trường hợp có biểu hiện β-catenin ở nhân tế bào, mặc dù các kiểu hình phản ứng miễn dịch đôi khi khó diễn giải. Sự biểu hiện ở nhân của β-catenin không đáng tin cậy để phân biệt giữa bệnh u sợi với carcinôm chuyển sản hoặc u diệp thể. Cytokeratin không biểu hiện (dùng kháng thể cytokeratin phổ rộng) là cần thiết để loại trừ carcinôm chuyển sản, đặc biệt là subtype có hình thái giống bệnh u sợi. p63 không biểu hiện cũng giúp phân biệt bệnh u sợi với một nhóm trong carcinôm chuyển sản. Bệnh u sợi không biểu hiện CD34, không giống như trong u nguyên bào sợi cơ và mô đệm của u diệp thể. ER, PR và ERBB2 (HER2) thường không biểu hiện. Hầu hết bệnh u sợi biểu hiện SMA và calponin. Đôi khi desmin biểu hiện ở một phần nhỏ của các tế bào tân sinh [5,7].

Tiêu chuẩn chẩn đoán [7]:

Thông thường (cần thiết): tế bào hình thoi nhìn hiền lành; không có nhân tế bào dị dạng và phân bào không điển hình; không có giới hạn rõ ràng kèm theo sự xâm nhiễm các mô lân cận; loại trừ các khối u tế bào hình thoi có biệt hóa biểu mô, cơ biểu mô, bao dây thần kinh ngoại biên, nội mô và cơ, bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc phân tử.

Tối ưu: bằng chứng về kích hoạt WNT/β-catenin bằng biểu hiện β-catenin trong nhân tế bào bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch, hoặc bằng chứng phân tử về đột biến bất hoạt APC hoặc đột biến kích hoạt CTNNB1.

Tiên lượng: bệnh u sợi phát triển xâm nhiễm tại chỗ, không có tiềm năng di căn hoặc tiến triển thành ác tính độ cao. Một trường hợp ngoại lệ hiếm gặp là hiện tượng sarcôm do xạ trị liên quan tới bệnh u sợi đã chiếu xạ. Tái phát tại chỗ trong 25–29% trường hợp tổn thương vú sau khi phẫu thuật, nhưng giá trị dự đoán của tình trạng rìa phẫu thuật vẫn chưa chắc chắn. Sự thay thế serine thành phenylalanine ở codon 45 của exon 3 (p.Ser45Phe) dường như báo hiệu nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn ở bệnh u sợi lẻ tẻ. Nhìn chung u phát triển dai dẳng, nhưng sự quan tâm mới trong việc điều trị không phẫu thuật đã cho thấy sự ngừng phát triển u xảy ra ở một nhóm đáng kể những bệnh nhân không trải qua phẫu thuật.

Trước đây, phẫu thuật là phương pháp điều trị chính. Tuy nhiên, hướng dẫn của ESMO hiện nay khuyến nghị giám sát tích cực ban đầu đối với bệnh nhân không có triệu chứng hoặc bệnh ổn định, và chỉ can thiệp phẫu thuật

khi có triệu chứng tiến triển . Trong trường hợp này, phẫu thuật được lựa chọn do khối u tiếp tục phát triển và yêu cầu của bệnh nhân [1,3].

IV. KẾT LUẬN

Bệnh u sợi dạng gân (desmoid fibromatosis), hiếm gặp, càng đặc biệt hiếm gặp hơn ở vú. Bệnh u sợi dạng gân mặc dù lành tính, vẫn cần được phân biệt kỹ với các bệnh ác tính. Việc chẩn đoán phân biệt giữa các tổn thương tế bào hình thoi lành tính và các khối u có khả năng xâm lấn là bắt buộc để tránh chẩn đoán quá mức và điều trị quá mức. Tuy nhiên, sự phân biệt này thường gặp khó khăn trong thực hành hàng ngày, do sự chồng lấn về hình thái học và hóa mô miễn dịch giữa các tổn thương khác nhau, thường tương tự với các đặc điểm hình thái tế bào hình thoi lành tính của nguyên bào sợi/nguyên bào sợi cơ, được sắp xếp lộn xộn hoặc theo các bó ngắn hoặc bệnh lại, cuộn lại với nhau và nằm trong một nền mô sợi collagen, nhầy thay đổi. Chẩn đoán chính xác thông qua đánh giá kết hợp lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học là điều cần thiết để tránh điều trị triệt để không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Duazo-Cassin L, Le Guellec S, Lusque A, et al**. Breast desmoid tumor management in France: toward a new strategy. Breast Cancer Res Treat. 2019;176(2):329-335. doi: 10.1007/s10549-019-05245-5.
2. **Hammood ZD, Salih AM, Kakamad FH, et al**. Desmoid fibromatosis of the breast; a rare case report. Int J Surg Case Rep. 2021;87:106363. doi: 10.1016/j.ijscr.2021. 106363.
3. **Kangas-Dick A, Ali M, Poss M, et al**. Diagnosis and Management of Desmoid Fibromatosis of the Breast. World J Oncol. 2024;15(3):394-404. doi: 10.14740/ wjon1844.
4. **Lorenzen J, Cramer M, Buck N, et al**. Desmoid Type Fibromatosis of the Breast: Ten-Year Institutional Results of Imaging, Histopathology, and Surgery. Breast Care (Basel). 2021;16(1):77-84. doi: 10.1159/ 000507842.
5. **Magro G, Salvatorelli L, Puzzo L, et al**. Practical approach to diagnosis of bland-looking spindle cell lesions of the breast. Pathologica. 2019;111(4): 344-360. doi: 10.32074/1591-951X-31-19.
6. **Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, et al**. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. 2019.
7. **Wuyts L, De Schepper A**. Desmoid-type Fibromatosis of the Breast Mimicking Carcinoma. J Belg Soc Radiol. 2019; 103(1):13. doi: 10.5334/jbsr.1612.

UNG THƯ BIỂU MÔ THẦN KINH NỘI TIẾT TẾ BÀO NHỎ NGUYÊN PHÁT Ở VÚ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Thiều Mạnh Cường[1], Nguyễn Thị Hương[2]

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ (UTBM TKNT TB nhỏ) nguyên phát ở vú rất hiếm gặp, chỉ chiếm dưới 0,1% ung thư ở vú. Chẩn đoán xác định dựa vào đặc điểm mô bệnh học. Để khẳng định u nguyên phát ở vú, cần tìm ung thư biểu mô (UTBM) nội ống, hoặc khẳng định không có u ở các vị trí khác dựa vào chẩn đoán hình ảnh và chụp PET. Trong bài viết này, chúng tôi trình bày trường hợp một bệnh nhân nữ, 48 tuổi được chẩn đoán là UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát ở vú, và hồi cứu y văn.

Từ khóa: ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ, vú

SUMMARY

PRIMARY SMALL CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE BREAST: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast (SCNCB) is extremely rare, with an incidence of less than 0.1% of all breast cancers. A definite diagnosis can be made based on the histological characteristic, while the presence of ductal carcinoma in situ or the absence of tumors in other organs on radiologic imaging can confidently confirm the diagnosis as a primary breast tumor. Herein, we report the morphological features of SCNCB incidentally diagnosed in a 48-year-old woman along with a literature review.

Keywords: small cell neuroendocrine carcinoma, breast

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết (UTBM TKNT) được định nghĩa là UTBM xâm nhập có hình thái thần kinh nội tiết độ cao đặc trưng, có hạt chế tiết trong bào tương và dương tính với một hoặc một số dấu ấn thần kinh nội tiết [6]. UTBM TKNT tế bào (TB) nhỏ hay gặp nhất ở phổi và ống tiêu hóa, chiếm tới trên 97%, các vị trí ngoài phổi ít hoặc hiếm gặp [2]. Ở vú, UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát cực kì hiếm gặp, chỉ chiếm dưới 0,1% tổng số trường hợp ung thư vú, và chiếm từ 3 đến 10% số trường hợp UTBM TKNT TB nhỏ ngoài phổi [6]. Chỉ số một số ít báo cáo về u nguyên phát ở vú trong y văn, trong đó đa phần là báo cáo các trường hợp bệnh lẻ tẻ. Trong bài viết này chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh gặp ở bệnh nhân nữ 48 tuổi, tập trung vào vấn đề chẩn đoán giải phẫu bệnh.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

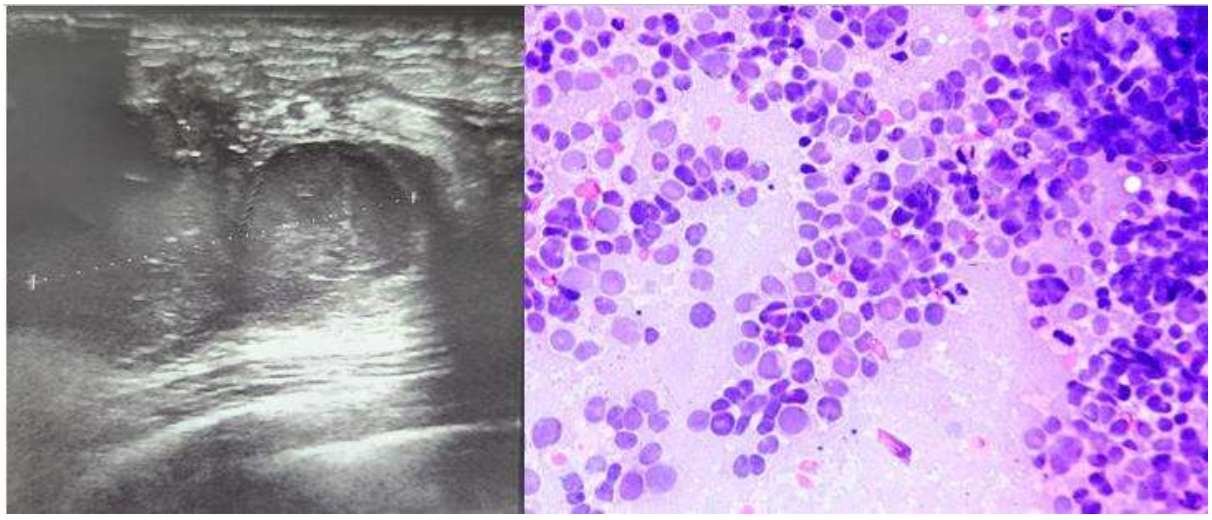
Bệnh nhân nữ, 48 tuổi, đến khám vì tự sờ thấy khối ở vú phải. Bệnh nhân chưa mãn kinh, tiền sử khỏe mạnh, chưa từng phẫu thuật.

[1]*Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K*
[2]*Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, trường Đại học Y Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Thiều Mạnh Cường
ĐT: 0898982608
Email: dr.tmcuong@gmail.com
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 08/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Khám lâm sàng thấy vú phải vị trí 2h cách núm vú 3,5 cm có khối chắc, kém di động, ranh giới không rõ. Bệnh nhân được chỉ định siêu âm vú hai bên, chọc hút tế bào và một số xét nghiệm cơ bản khác.

Siêu âm vú hai bên thấy vú phải tại vị trí tương ứng có khối giảm âm bờ đa cung kích thước 28 x 21 mm, BI-RADS 5. Vú trái nhu mô đồng nhất, không thấy khối bất thường. Siêu âm không thấy hạch nách, hạch cổ, hạch thượng đòn hai bên.

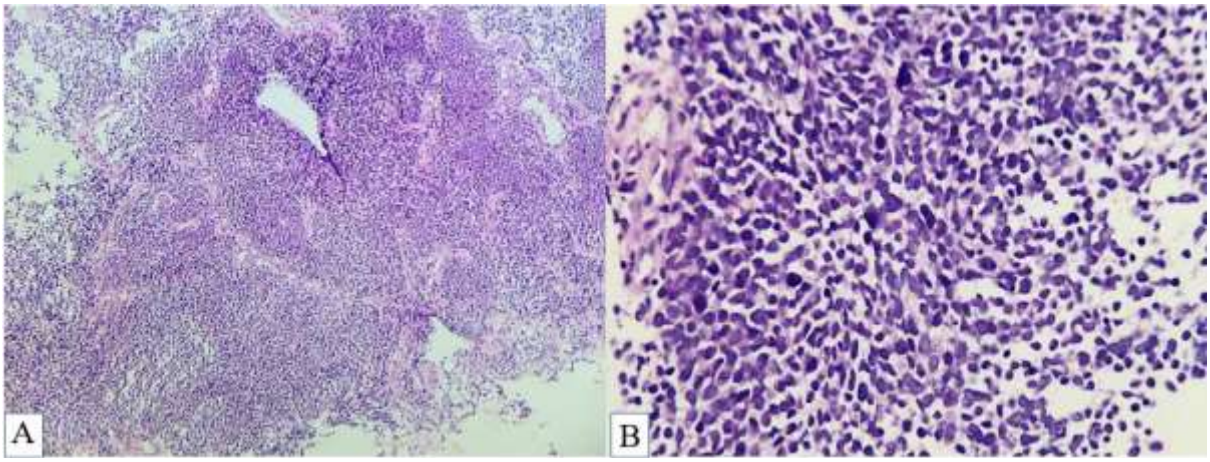
Chọc hút tế bào u vú phải bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm, trên vi thể thấy phiến đồ giàu tế bào, bên cạnh hồng cầu và bạch cầu đa nhân thấy các tế bào u có mật độ cao, đứng rời rạc hoặc thành đám nhỏ. Tế bào u có nhân kích thước nhỏ hoặc trung bình, màng nhân méo mó, chất nhiễm sắc thô tuy nhiên không thấy hạt nhân. Bào tương tế bào hẹp hoặc khó thấy. Nhân chia dễ thấy đếm được trên 30 nhân chia trên 2mm^2, gợi ý tổn thương u có độ ác tính cao. Kết luận tế bào học: U ác tính, khó phân biệt UTBM và u lympho độ cao trên tế bào học, đề nghị sinh thiết để chẩn đoán xác định.



Hình 1: Hình ảnh siêu âm (trái) và chọc hút tế bào (phải, nhuộm Giemsa, độ phóng đại 400x)

Bệnh nhân được sinh thiết u, mẫu bệnh phẩm gửi giải phẫu bệnh gồm 5 mảnh sinh thiết kim dài từ 0,5 đến 0,8 cm.

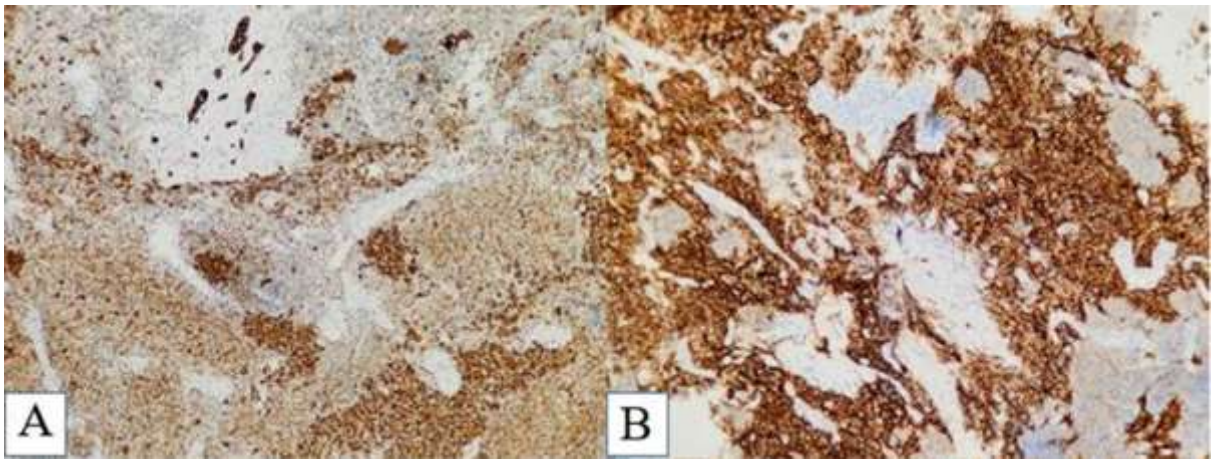
Trên vi thể, thấy toàn bộ các mảnh sinh thiết lấy vào mô u, chỉ sót lại một vài ống tuyến vú lành bị vùi giữ trong mô u. U gồm các tế bào tạo thành đám đặc, mật độ cao, hoại tử u chiếm khoảng 40% bệnh phẩm. Tế bào u có nhân kích thước nhỏ hoặc trung bình, màng nhân méo mó, tăng sắc, chất nhiễm sắc thô, bào tương khó thấy. Hay gặp hình ảnh nhân đúc khuôn và nhân chia. Trên sinh thiết không thấy UTBM nội ống hay UTBM xâm nhập khác của vú. Kết luận mô bệnh học: Hình ảnh UTBM TKNT TB nhỏ, cần nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) để chẩn đoán xác định và phân biệt với u lympho độ cao.

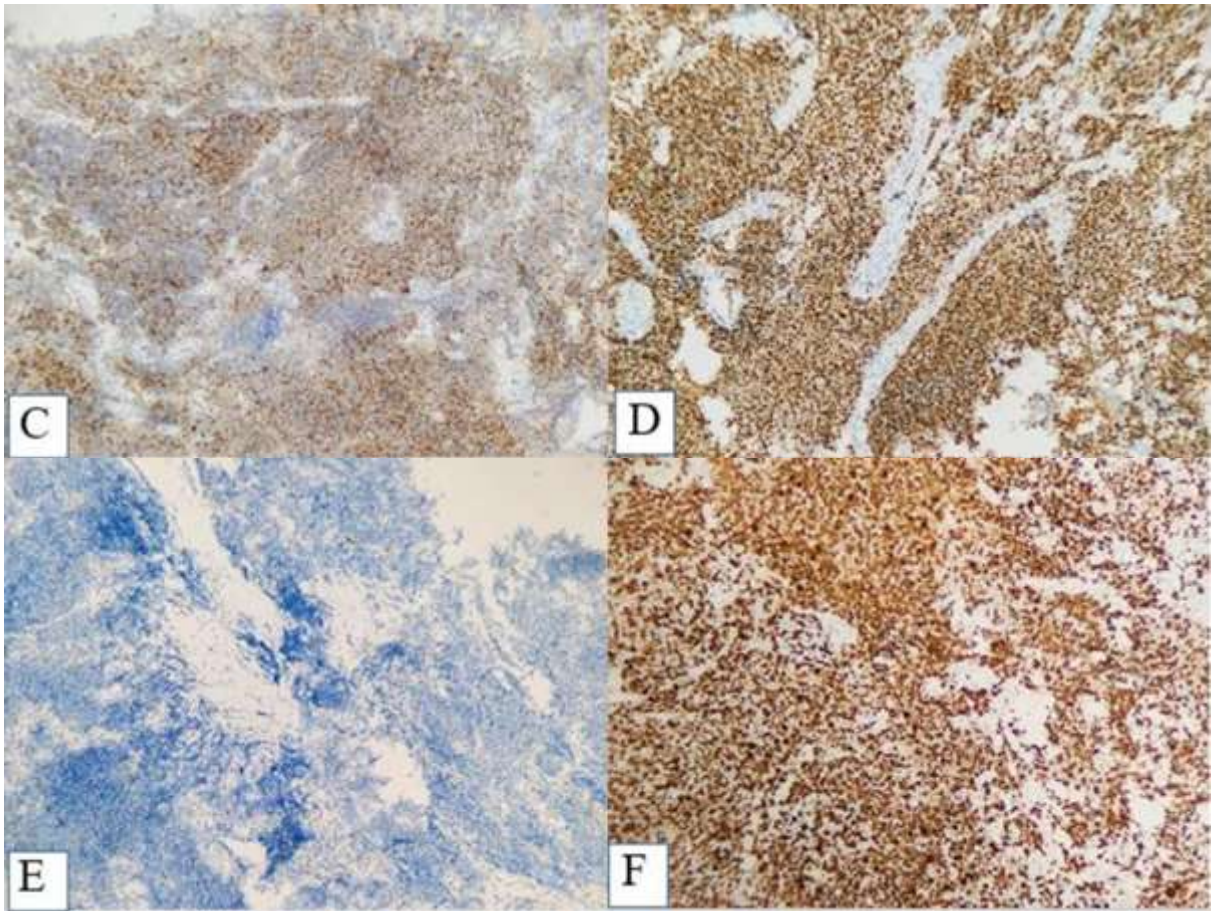


Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học, nhuộm Hematoxylin – Eosin
(Mã số giải phẫu bệnh: K3-24-24507)

A (Độ phóng đại x100) Mật độ tế bào u rất cao, nhân kiềm tính mạnh, bào tương hẹp hoặc không rõ. B (Độ phóng đại x400) Tế bào u có nhân kích thước nhỏ - trung bình, kiềm tính mạnh, thấy nhiều nhân đúc khuôn, nhân chia

Nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính lan tỏa với CKAE1/AE3 và CK7, dương tính dạng khảm (có vùng dương tính màng, có vùng dương tính cả màng và bào tương, có vùng chỉ dương tính dạng hạt trong bào tương). Với các dấu ấn thần kinh nội tiết, u dương tính mạnh lan tỏa với Synaptophysin và CD56, âm tính với Chromogranin A. Ki-67 và p53 dương tính mạnh, lần lượt là 90% và 100%. Các thụ thể nội tiết ER, PR và HER2/neu âm tính. LCA, TTF-1, CK20, CDX2, PAX8 âm tính. Kết luận chẩn đoán: Hình ảnh mô bệnh học và HMMD phù hợp với UTBM TKNT TB nhỏ.





Hình 3: Nhuộm HMMD (Mã số giải phẫu bệnh: K3-24-24507)

A (Độ phóng đại x100) CKAE1/AE3 dương tính dạng khảm (mosaic), gợi ý tổn thương không phải UTBM thông thường. B (x400) CD56 dương tính mạnh lan tỏa. C (x400) Synaptophysin dương tính. D (x400) p53 dương tính trên 90%. E (x100) ER âm tính. Nội chứng là ống tuyến vú lành (góc 12h). F (x400) Ki-67 bộc lộ rất cao trên 90%

Các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh khác (chụp cắt lớp vi tính, chụp PET) của bệnh nhân không phát hiện u ở vị trí khác trong cơ thể, do đó kết luận đây là một trường hợp UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát ở vú. Bệnh nhân có chỉ định nhập viện điều trị hóa chất tân bổ trợ.

III. BÀN LUẬN

UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát ở vú rất hiếm gặp. Biểu hiện của u trên lâm sàng giống các carcinoma vú thông thường khác, với kích thước u trung vị là 2,6 cm [6]. Đa số bệnh nhân đến khám vì tự sờ thấy khối ở vú, hoặc khối ở nách. Tuy nhiên, u gặp đa phần ở độ tuổi trên 60, cao hơn UTBM vú thông thường. 50-67% số trường hợp bệnh được báo cáo đã có di căn hạch ở thời điểm chẩn đoán [5].

Có nhiều giả thuyết đã được nêu ra để giải thích cơ chế sinh u của các tế bào thần kinh nội tiết ở mô vú. Gần đây, các u thần kinh nội tiết nói chung ở vú được cho là bắt nguồn từ sự biệt hóa khác nhau (theo hướng ngoại tiết hay nội tiết) của tế bào tiền thân biểu mô tân sản,

không phải từ tế bào gốc thần kinh nội tiết sẵn có [2]. Nói cách khác, giả thuyết này cho rằng UTBM vú và u thần kinh nội tiết ở vú đều bắt nguồn từ cùng một loại tế bào. Một số đặc điểm vi thể cũng ủng hộ giả thuyết này. Thứ nhất, u thần kinh nội tiết ở vú trên vi thể thường khá giống UTBM vú thông thường, chứ không tạo cấu trúc và có hình thái tế bào dễ nhận biết như ở các cơ quan khác. Thứ hai, tất cả UTBM vú đều được ghi nhận có thể bộc lộ dấu ấn thần kinh nội tiết [2]. Ngoài ra, chúng tôi thu thập được thông tin về hai giả thuyết cũ hơn ghi nhận trong y văn. Theo đó, người ta cho rằng u thần kinh nội tiết ở vú có nguồn gốc từ tế bào mào thần kinh di cư đến vú trong quá trình phát triển phôi. Một giả thuyết khác nêu rằng u thần kinh nội tiết bắt nguồn từ chính tế bào thần kinh nội tiết hiện hữu ở mô vú [1].

Chẩn đoán xác định UTBM TKNT TB nhỏ ở vú, theo WHO, dựa hoàn toàn vào hình ảnh mô bệnh học thường quy. U độ cao, có đặc điểm hình thái giống UTBM TKNT TB nhỏ ở phổi là đủ để chẩn đoán [6]. Do hình ảnh mô bệnh học của UTBM thần kinh nội tiết ở vú nhiều trường hợp khá giống UTBM thông thường, các dấu ấn thần kinh nội tiết như synaptophysin, chromogranin A, CD56, NSE thường được bác sĩ giải phẫu bệnh sử dụng. Tuy nhiên, trong UTBM TKNT TB nhỏ, không phải lúc nào các dấu ấn này cũng bộc lộ, do vậy HMMD không được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán UTBM TKNT TB nhỏ ở vú.

Để khẳng định chẩn đoán tân sản thần kinh nội tiết nguyên phát ở vú, trước tiên cần loại trừ u nguyên phát ở các vị trí khác di căn vú, bằng chụp cắt lớp vi tính và chụp PET. Về giải phẫu bệnh, thành phần nội ống đi kèm u, nếu có, giúp chẩn đoán xác định u nguyên phát [6]. Tuy nhiên, trên bệnh phẩm sinh thiết kim không phải lúc nào cũng gặp thành phần nội ống. Trong trường hợp này, HMMD dương tính với CK7, âm tính với TTF-1 và CK20 rất ủng hộ giả thuyết u nguyên phát. Nếu u chỉ dương tính với ER thôi là chưa đủ để kết luận u có nguồn gốc vú, do không phải mọi u từ vú đều bộc lộ ER, và ER cũng dương tính trong các u nói chung, u thần kinh nội tiết từ một số vị trí khác, như đường sinh dục nữ. Có thể nhuộm thêm HMMD với GATA3, GCDFP-15 và/hoặc mammaglobin để hỗ trợ chẩn đoán [1].

Các dấu ấn HMMD khác ghi nhận sự bộc lộ khác nhau, tùy theo từng nghiên cứu. ER dương tính các mức độ trong 35-54% UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát ở vú, trong khi PR bộc lộ với tỉ lệ thấp hơn. Her2/neu luôn âm tính [1]. Trường hợp của chúng tôi, ER, PR, HER2/neu đều âm tính, xếp vào nhóm bộ ba âm tính. Chỉ số tăng sinh Ki-67, là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không bệnh, rất cao trường hợp của chúng tôi. Một dấu ấn khác bộc lộ rất cao là p53, dương tính tới trên 90% tế bào u. Một nghiên cứu chùm 19 trường hợp bệnh, giải trình tự gen thế hệ mới cho thấy đột biến TP53 gặp trong 75% số trường hợp, có liên quan đến tiên lượng xấu [1].

Tiếp cận điều trị cho UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát ở vú hiện tại tương tự UTBM khác ở vú, do chưa có phác đồ điều trị nào dành riêng cho u này. Phẫu thuật cắt u hoặc cắt vú toàn bộ vẫn là đầu tay. Hóa trị có thể điều trị bổ trợ, hoặc tân bổ trợ tùy theo giai đoạn và đặc điểm phân tử của từng trường hợp bệnh. Điều trị hormon tùy theo tình trạng thụ thể nội tiết, không có chỉ định trong trường hợp của chúng tôi [3]. Vai trò của xạ trị hiện vẫn còn tranh cãi, một số tác giả cho rằng xạ trị giúp cải thiện nhất định thời gian sống thêm, nhưng Hare F cho rằng với UTBM TKNT TB nhỏ, xạ trị hoàn toàn không mang lại lợi ích [4]. Bệnh nhân của chúng tôi hiện tại đang tiến hành điều trị tân bổ trợ, sau đó xem xét phẫu thuật. Nhìn

chung, UTBM TKNT TB nhỏ nguyên phát ở vú có tiên lượng rất xấu [1].

IV. KẾT LUẬN

UTBM TKNT TB nhỏ ở vú là u rất hiếm gặp. Chẩn đoán u nguyên phát ở vú cần tìm thành phần nội ống, và loại trừ nguyên phát ở các vị trí khác bằng cắt lớp vi tính hoặc chụp PET. HMMD có vai trò hỗ trợ trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán nguyên phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abou DI, Abbas J, Boulos F, Salem Z, Assi HI**. Primary small cell carcinoma of the breast: a case report. J Med Case Reports. 2017;11:290.
2. **Adams RW, Dyson P, Barthelmes L**. Neuroendocrine breast tumours: breast cancer or neuroendocrine cancer presenting in the breast. Breast Edinb Scotl. 2014;23(2):120–7.
3. **Han YJ, Kim YM, Kim HJ**. Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: A Case Report With Literature Review. Investig Magn Reson Imaging. 2022;26(3):161–5.
4. **Hare F, Giri S, Patel JK, Hahn A, Martin MG**. A population-based analysis of outcomes for small cell carcinoma of the breast by tumor stage and the use of radiation therapy. SpringerPlus. 2015;4:138.
5. **Tremelling A, Samuel S, Murray M**. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast – A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2017;38:29–31.
6. **WHO.** WHO Classification of Tumours: Breast Tumours, 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2019. https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/32/46.
7. **Thomas C, Limper A**. Current insights into the biology and pathogenesis of Pneumocystis pneumonia. Nat Rev Microbiol. 2007;5:298–308.

ĐÁNH GIÁ BIỂU HIỆN CỦA THỤ THỂ ANDROGEN TRÊN BỆNH UNG THƯ VÚ BỘ BA ÂM TÍNH BẰNG PHƯƠNG PHÁP HÓA MÔ MIỄN DỊCH

Vũ Huyền Trang[1], Trần Long Huy[1], Âu Nguyệt Diệu[1,2], Trương Kim Phượng[3], Nguyễn Hoài Thu[4]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư vú bộ ba âm tính cho thấy kết cục xấu hơn so với các phân nhóm ung thư vú khác, chủ yếu là do lựa chọn điều trị còn hạn chế. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã đề xuất sử dụng liệu pháp nhắm đích thụ thể androgen (AR) trên nhóm bệnh nhân này. Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá biểu hiện AR của bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính và mối tương quan của nó với các đặc điểm lâm sàng bệnh học sử dụng các điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10%. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 72 bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính đã được đánh giá biểu hiện AR (AR441) bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và sắp xếp dãy mô với điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10% bắt màu nhân tế bào bướu. Mối tương quan giữa biểu hiện AR với các đặc điểm lâm sàng bệnh học bao gồm tuổi, kích thước bướu, loại mô học, độ mô học, di căn hạch, xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết và tế bào lymphô thâm nhiễm bướu được phân tích. **Kết quả:** Biểu hiện AR dương tính được quan sát thấy ở 23 (31,9%) và 19 (26,4%) trong số 72 trường hợp với điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10% tương ứng. Mối quan hệ giữa tình trạng AR và độ mô học tại điểm cắt ≥ 1% có ý nghĩa thống kê (p = 0,031), ung thư vú bộ ba âm tính dương tính với AR thường có độ mô học thấp hơn, độ 1-2; nhưng không có tương quan nào được quan sát thấy tại điểm cắt ≥ 10%. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện AR với các đặc điểm lâm sàng bệnh học khác ở cả hai điểm cắt này. **Kết luận:** Nghiên cứu thí điểm này chứng minh rằng một số lượng lớn bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính biểu hiện AR với cả điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10%. Thụ thể AR có thể có vai trò tiềm năng như một chỉ dấu tiên lượng và điều trị trong ung thư vú bộ ba âm tính, với các nghiên cứu sâu hơn cần được tiến hành. Nghiên cứu này có thể có lợi cho các nghiên cứu trong tương lai về liệu pháp nhắm đích thụ thể AR trong ung thư vú bộ ba âm tính.

Từ khóa: thụ thể Androgen, ung thư vú bộ ba âm tính, hóa mô miễn dịch, TMA

SUMMARY

EVALUATION OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY METHODS

Background: Triple-negative breast cancer has shown outcomes inferior to those of other breast cancer subtypes, mainly due to the limited treatment options. Recently, researchers have proposed the use of androgen receptor (AR)-targeted therapies in this subset of patients. The purpose of this study was to evaluate AR expression in triple-negative breast cancer patients

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh-Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM*
[2]*Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
[3]*Khoa Công nghệ Sinh học - Trường Đại học Mở TP.HCM*
[4]*Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Huyền Trang
ĐT: 0376789953
Email: bs.vhtrang91@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 05/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

and its correlation with clinicopathological characteristics using cutpoints ≥ 1% and ≥ 10%. **Methods:** 72 triple-negative breast cancer patients were evaluated for the AR expression (clone AR441) by immunohistochemistry and tissue microarray technology with cutpoints of ≥ 1% and ≥ 10% tumors' nuclei stained. The AR expression correlation with the clinicopathologic features including age, tumor size, histological subtypes, histologic grades, lymph node metastasis, lymphovascular invasion and tumor-infiltrating lymphocytes were analyzed. **Results:** Positive immunoreactivity for AR was observed in 23 (31,9%) and 19 (26,4%) out of 72 cases with cutpoints ≥ 1% and ≥ 10%, respectively. The relationship between AR status and histologic grades at the cutpoint ≥ 1% was statistically significant (p = 0,031), AR-positive triple-negative breast cancer is more likely to have lower grades, grades 1-2, but no correlation was observed at the cutpoint ≥ 10%. There was no statistically significant association between AR expression and other clinicopathological characteristics with both these cutpoints. **Conclusion:** This pilot study demonstrated that a large number of triple-negative breast cancer patients expressed AR with both ≥ 1% and ≥ 10% thresholds. The androgen receptor may have the potential role as a prognostic and therapeutic marker in triple-negative breast cancer, with further research warranted. This research may benefit future studies investigating AR receptor-targeted therapies in triple-negative breast cancer.

Keywords: androgen receptor, triple-negative breast cancer, immunohistochemistry, TMA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ung thư vú (UTV) đang là một thách thức lớn đối với sức khỏe phụ nữ toàn cầu. Mỗi năm, hơn 2,3 triệu phụ nữ trên thế giới và 24.563 phụ nữ Việt Nam được chẩn đoán mắc bệnh này [7]. Trong đó ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) chiếm tới 20% các trường hợp mắc UTV [3]. Đa số các trường hợp mắc TNBC đều có tiên lượng xấu và bị hạn chế trong hướng điều trị.

Thụ thể androgen (AR) nổi lên như một giải pháp mới đầy hứa hẹn trong điều trị TNBC. Thụ thể AR là một thụ thể nội tiết steroid, thuộc họ thụ thể nhân cùng với thụ thể estrogen (ER) và progesterone (PR). Gen AR nằm trên nhiễm sắc thể Xq11-12 mã hóa cho một polypeptide tế bào chất 110 kDa, đóng vai trò như một liên kết cho các protein điều hòa [8]. Birell SN đã phát hiện ra rằng androgen có thể tạo ra tác dụng ức chế tăng trưởng hoặc kích thích tăng sinh tế bào, tùy thuộc vào dòng tế bào UTV đang được nghiên cứu, với tác dụng ức chế tăng trưởng được quan sát thấy trên các dòng tế bào biểu hiện ER, PR và AR, và kích thích tăng sinh được quan sát thấy trên các dòng tế bào âm tính với ER và PR nhưng dương tính với AR [4].

Việc sử dụng phương pháp hóa mô miễn dịch (HMMD) để đánh giá biểu hiện của thụ thể AR đang ngày càng khẳng định vai trò quan trọng trong việc cá nhân hóa điều trị UTV. Các nghiên cứu cho thấy rằng thụ thể androgen được biểu hiện ở khoảng 70 - 90% các ca UTV và biểu hiện của nó thay đổi từ 10% đến 50% ở TNBC [8]. Điều này cho thấy AR có thể là một đích nhắm quan trọng trong điều trị UTV, đặc biệt là đối với bệnh nhân (BN) ung thư vú bộ ba âm tính. Thông qua việc xác định mức độ biểu hiện AR, các bác sĩ có thể lựa chọn phác đồ điều trị nhắm trúng đích hiệu quả hơn. Thuốc đối kháng AR, chẳng hạn như bicalutamide và enzalutamide, hoặc thuốc ngăn chặn tổng hợp androgen nội sinh abiraterone đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng pha II, III cho bệnh nhân TNBC, cho thấy kết quả khả quan về mặt lợi ích lâm sàng sau khi điều trị. Các chiến lược điều trị mới, chẳng hạn như sự kết hợp của hóa

trị với thuốc kháng AR, có thể dẫn đến sự giảm bậc hóa trị ở phân nhóm BN này. Ngoài ra, việc đánh giá biểu hiện AR cũng giúp cho việc tiên lượng bệnh chính xác hơn, TNBC có biểu hiện AR thường có tiên lượng tốt hơn, ít đáp ứng với hóa trị và đạt đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học thấp hơn sau khi điều trị tân bổ trợ [8]. Việc ứng dụng rộng rãi phương pháp này không chỉ nâng cao hiệu quả điều trị mà còn góp phần cải thiện sống còn của bệnh nhân UTV trên toàn thế giới, bao gồm cả Việt Nam.

HMMD dấu ấn AR trên bệnh nhân TNBC là một lĩnh vực khá mới trong thực hành lâm sàng tại Khoa Giải phẫu bệnh của bệnh viện Ung Bướu chúng tôi nói riêng và ở Việt Nam nói chung. Hiện nay trên thế giới chưa có Hướng dẫn cách tính điểm cho thụ thể nội tiết AR trong UTV, cách tính điểm và điểm cắt dương tính tùy thuộc vào từng nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát mối tương quan giữa biểu hiện của thụ thể AR và các yếu tố lâm sàng bệnh học trên bệnh nhân TNBC với điểm cắt biểu hiện dương tính lần lượt là ≥ 1% và ≥ 10% nhân tế bào bướu bắt màu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

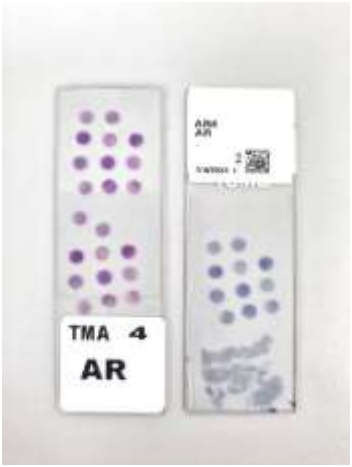
Bệnh nhân được chẩn đoán UTV trên kết quả giải phẫu bệnh (GPB) và có kết quả HMMD: ER âm tính (-), PR âm tính (-), HER2 âm tính (-) (HER2 1+ hoặc 2+ và kết quả FISH không có khuếch đại HER2) tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ 01/2023 - 01/2024, có đầy đủ lam, mẫu bệnh phẩm vùi nến và hồ sơ bệnh án điện tử được thu nhận. Loại trừ những BN có ung thư thứ hai đi kèm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Quy trình thực hiện: Dựa trên hồ sơ bệnh án điện tử của BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, ghi nhận thông tin tuổi và kích thước bướu (T). Các lam và mẫu bệnh phẩm vùi nến của các BN trên được thu thập. Đầu tiên, bác sĩ chuyên khoa Giải phẫu bệnh tiến hành quan sát vùng ung thư trên lam để đánh giá các yếu tố: loại mô học, độ mô học, di căn hạch (N), xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết (LVI), tế bào lymphô thâm nhiễm bướu (TILs) và khoanh vùng bướu trên lam. Sau đó, kỹ thuật viên khoa GPB áp dụng phương pháp sắp xếp dãy mô (TMA) để chọn lấy vùng ung thư tương ứng trên mẫu vùi nến sau khi đã đối chiếu với lam của BN. Các mẫu TMA được cắt mỏng và nhuộm HMMD với kháng thể AR (AR441). Cuối cùng, bác sĩ chuyên khoa GPB tiến hành đánh giá biểu hiện thụ thể AR theo các điểm cắt lần lượt là ≥ 1% và ≥ 10% nhân tế bào bướu bắt màu.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 26.0. Sử dụng kiểm định $\chi 2$ hay Fisher khi xét mối tương quan giữa hai biến định tính. Ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi p <0,05 với độ tin cậy 95%.



Hình 1: Đánh giá biểu hiện AR (AR441) bằng phương pháp hóa mô miễn dịch và sắp xếp dãy mô với điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10% nhân tế bào bướu bắt màu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thu nhận được 72 mẫu chẩn đoán TNBC phù hợp với tiêu chí của nghiên cứu đề ra và có kết quả nghiên cứu được trình bày như ở Bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Số bệnh nhân (%)
Tuổi	49,4 (39,5 – 59,3)
< 50	44 (61,1)
50 – 70	28 (38,9)
Kích thước bướu (mm)	37,5 (1,9 – 73,1)
≤ 20	24 (33,3)
> 20 - ≤ 50	32 (44,4)
> 50	16 (22,2)
Loại mô học	
Carcinôm vú xâm nhiễm dạng không đặc hiệu	65 (90,3)
Carcinôm vú dạng chuyển sản	6 (8,3)
Carcinôm bọc dạng tuyến	1 (1,4)
Độ mô học	
Độ 1-2	24 (33,3)
Độ 3	48 (66,7)
Di căn hạch	
Có	17 (23,6)
Không	55 (76,4)
Xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết	
Có	8 (11,1)
Không	64 (88,9)
Tế bào lymphô thâm nhiễm bướu	
Biểu hiện thấp (≤ 10%)	41 (56,9)
Biểu hiện trung bình (> 10 - ≤ 40%)	22 (30,6)
Biểu hiện cao (> 40%)	9 (12,5)
Tổng	72 (100)

Phần lớn BN ≤ 50 tuổi với 44 trường hợp, chiếm 61,1%. Tuổi trung bình mắc bệnh là 49,4 ± 9,9 tuổi, tuổi mắc bệnh thấp nhất từ 30 tuổi đến cao nhất là 74 tuổi. Kích thước bướu > 20 và ≤ 50 mm (44,4%) thường gặp hơn so với bướu ≤ 20 mm (33,3%) và > 50 mm (22,2%); tương ứng với T2 thường gặp hơn T1 và T3. Trong 72 ca chúng tôi khảo sát, chỉ ghi nhận 3 loại mô học: carcinôm vú xâm nhiễm dạng không đặc hiệu chiếm phần lớn với 90,3%; tiếp đến là carcinôm vú dạng chuyển sản (8,3%) và 1 ca carcinôm bọc dạng tuyến chiếm 1,4%. Bệnh nhân TNBC thường có độ mô học cao: 48 trường hợp, chiếm 66,7%. Bướu thường không di căn hạch (76,4%) và không xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết (88,9%). Hơn 50% trường hợp tế bào lymphô thâm nhiễm bướu biểu hiện thấp; chỉ có 9 trường hợp biểu hiện cao.

3.2. Mối liên quan giữa biểu hiện thụ thể AR với các yếu tố lâm sàng bệnh học

Tỷ lệ biểu hiện thụ thể AR trên bệnh nhân TNBC với các điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10% lần lượt là 23 trường hợp (31,9%) và 19 trường

hợp (26,4%). Bảng 2 tóm tắt mối liên quan giữa biểu hiện thụ thể AR với các yếu tố lâm sàng bệnh học.

Bảng 2: Mối liên quan giữa biểu hiện thụ thể AR với các yếu tố lâm sàng bệnh học

	AR dương tính (%)			
	Điểm cắt ≥ 1%	**p**	**Điểm cắt ≥ 10%**	**p**
Tuổi				
< 50	12 (27,3)	0,311	10 (22,7)	0,419
50 – 70	11 (39,3)		9 (32,1)	
Kích thước bướu (mm)				
≤ 20	6 (25)	0,375	5 (20,8)	0,699
> 20 - ≤ 50	13 (40,6)		10 (31,3)	
> 50	4 (25,0)		4 (25,0)	
Loại mô học				
Carcinôm vú xâm nhiễm dạng không đặc hiệu	22 (33,8)	0,766	18 (27,7)	1
Carcinôm vú dạng chuyển sản	1 (16,7)		1 (16,7)	
Carcinôm bọc dạng tuyến	0 (0)		0 (0)	
Độ mô học				
Độ 1-2	12 (50,0)	0,031	11 (45,8)	0,12
Độ 3	11 (22,9)		8 (16,7)	
Di căn hạch				
Có	19 (34,5)	0,554	16 (29,1)	0,531
Không	4 (23,5)		3 (17,6)	
Xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết				
Có	22 (34,4)	0,422	19 (29,7)	0,1
Không	1 (12,5)		0 (0)	
Tế bào lymphô thâm nhiễm bướu				
Biểu hiện thấp (≤ 10%)	13 (31,7)	1	10 (24,4)	0,864
Biểu hiện trung bình (> 10 - ≤ 40%)	7 (31,8)		6 (27,3)	
Biểu hiện cao (> 40%)	3 (33,3)		3 (33,3)	
Tổng (%)	23 (31,9)		19 (26,4)	

Biểu hiện thụ thể AR có liên quan với độ mô học và không liên quan với các yếu tố khác. Trong đó: Mối liên quan giữa độ thấp (độ 1-2) và biểu hiện thụ thể AR có ý nghĩa thống kê (p = 0,031), nhưng số trường hợp độ thấp chỉ nhiều hơn độ cao (độ 3) 1 trường hợp, nên không đủ để xác định mối liên quan này.

Ngoài ra, các yếu tố tuổi, kích thước bướu, loại mô học, di căn hạch, tình trạng xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết và tế bào lymphô thâm nhiễm bướu không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê (p >0,05).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình khi chẩn đoán TNBC là 49,4, dao động từ 39,5 – 59,3 tuổi, thấp hơn so với độ

tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Dubrava AL là 65,1; nhưng tương đồng với độ tuổi được thấy trong các nghiên cứu tương tự (45,3 – 58,4 tuổi) [6].

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy biểu hiện AR dương tính trong TNBC thay đổi từ 18,8 đến 41% [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở điểm cắt ≥ 1% có 23 trường hợp (chiếm 31,9%) TNBC biểu hiện AR. Đây là tỷ lệ phần trăm tương đối cao so với phạm vi 18,8 - 41% được thấy trong các bài báo tương tự. Các nghiên cứu đó, bao gồm cả nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng điểm cắt < 1% để xác định trường hợp TNBC âm tính với AR. Tuy nhiên, nhiều bài báo khác chọn điểm cắt nhuộm AR của họ ở mức ≥ 10%, vì vậy tỷ lệ TNBC dương tính với AR trong các nghiên cứu này dao động từ 17,1 - 38% [6]. Và với điểm cắt ≥ 10%, có 19 trường hợp (chiếm 26,4%) trong nghiên cứu của chúng tôi dương tính với AR. Việc thay đổi điểm cắt dương tính từ 1% lên 10% có thể dẫn tới một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân TNBC được cho là âm tính với AR và mất cơ hội điều trị với các thuốc nhắm đích thụ thể này. Vì vậy, chúng tôi đề xuất sử dụng 1% làm điểm cắt tối thiểu cần thiết cho AR dương tính; tương tự như các hướng dẫn của ASCO/CAP mới nhất về đánh giá thụ thể nội tiết ER, PR [2]. ASCO đã đề cập đến giá trị ngưỡng cho mức dương tính đối với thụ thể ER là 1% nhuộm nhân tế bào thay vì 10% để cho phép số lượng bệnh nhân lớn nhất được hưởng lợi từ liệu pháp đối kháng thụ thể ER.

Nghiên cứu này hạn chế về loại mô học TNBC, chỉ ghi nhận 3 loại mô học, trong đó carcinôm vú xâm nhiễm dạng không đặc hiệu chiếm hơn 90% trường hợp. Điều này phù hợp với loại mô học ống tuyến vú được chẩn đoán nhiều nhất trong các loại UTV. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận 6 BN có chẩn đoán mô học là carcinôm vú dạng chuyển sản và 1 ca carcinôm bọc dạng tuyến; đây là các dạng mô học thường biểu hiện âm tính với ER, PR, HER2.

Biểu hiện AR trong TNBC là một khái niệm mới, với các nghiên cứu cho ra các kết luận khác nhau về mối tương quan của AR với các đặc điểm lâm sàng bệnh học. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ đã phân tích biểu hiện AR dương tính ở điểm cắt ≥ 1% nhân tế bào bắt màu và mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của 232 bệnh nhân TNBC, cho thấy rằng kiểu hình AR+/ER- chiếm tỷ lệ cao ở độ mô học 1-2, ở nhóm không di căn hạch, chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI) tốt và trung bình, không xâm nhập mạch máu; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p <0,05 [1]. Một nghiên cứu của Mỹ trên 135 bệnh nhân TNBC cho thấy biểu hiện dương tính với AR thường gặp ở bướu có kích thước lớn hơn và có di căn hạch bạch huyết. Kết quả này cũng được thấy trong các bài báo khác sử dụng 10% làm điểm cắt nhuộm AR dương tính [5]. Một phân tích tổng hợp gần đây của Gerratana L phân tích dữ liệu từ 2826 phụ nữ mắc TNBC từ 13 thử nghiệm được tiến hành từ năm 2007 đến năm 2015, cho thấy AR có liên quan đáng kể đến tình trạng sau mãn kinh, độ mô học thấp và có di căn hạch. Tác giả đã báo cáo một cách nhất quán mối liên quan giữa AR và giai đoạn lâm sàng thấp và cấp độ nhân, trong số 23 bệnh nhân mắc TNBC. Gerratana L đã chỉ ra rằng TNBC độ mô học cao biểu hiện AR thấp hơn (p <0,01). Trong một nhóm 203 bệnh nhân châu Á, TNBC dương tính với AR cho thấy chỉ số tăng sinh Ki67 thấp hơn và chỉ ra tỷ lệ di căn xa cao hơn ở các bướu âm tính với AR [8].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa độ mô học và tình trạng dương tính AR với điểm cắt ≥ 1%, độ thấp 1-2 thường biểu

hiện AR hơn độ 3; với điểm cắt ≥ 10% thì không thấy sự khác biệt này. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu phân tích tổng hợp của tác giả Brumec M [5], bệnh nhân không biểu hiện AR thường có độ mô học cao hơn và tác giả Gerratana L**,** TNBC dương tính với AR thường có độ mô học thấp [8]. Các đặc điểm khác bao gồm loại mô học, di căn hạch, xâm nhiễm mạch máu - mạch bạch huyết, tế bào lymphô thâm nhiễm bướu không cho thấy mối liên quan với biểu hiện AR dương tính ở cả 2 điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10%. Sự khác biệt về kết quả này có thể là do áp dụng các phương pháp khác nhau khi tiến hành nghiên cứu. Những điều này bao gồm quy mô và đặc điểm của dân số nghiên cứu, điểm cắt cho thụ thể AR dương tính trong TNBC, tính không đồng nhất giữa các bác sĩ GPB khi đánh giá các đặc điểm mô bệnh học, độ tương hợp giữa mẫu TMA và mẫu bệnh phẩm mổ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu thí điểm này chứng minh rằng một số lượng lớn bệnh nhân TNBC có biểu hiện AR với cả điểm cắt ≥ 1% và ≥ 10%; do đó, có thể hữu ích khi nhuộm hóa mô miễn dịch AR thường xuyên trên các đối tượng này. Nhu cầu về liệu pháp ức chế AR ở TNBC có thể được đảm bảo nếu một tỷ lệ lớn dân số biểu hiện AR. Mối liên quan giữa tình trạng AR với độ mô học có ý nghĩa thống kê khi AR dương tính ≥ 1%. Mặc dù không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện AR và các đặc điểm lâm sàng bệnh học khác, đây là một lĩnh vực nghiên cứu mới, cần tiến hành các nghiên cứu nhóm lớn hơn và thiết lập một hệ thống tính điểm cho AR với điểm cắt thích hợp. Các liệu pháp nhắm đích như chất ức chế ER và HER2 đã thành công trong việc cải thiện kết quả của BN mắc UTV, tuy nhiên, vai trò của chúng trong TNBC rất hạn chế. Vì vậy, ức chế AR đã trở thành một mục tiêu điều trị mới và các liệu pháp nhắm đích AR có thể hữu ích để nghiên cứu ở TNBC. Hơn nữa, loại nghiên cứu này có thể bổ sung cho các nghiên cứu trong tương lai về biểu hiện thụ thể AR trên bệnh nhân TNBC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Chủ, Mai Thị Nhung.** Đánh giá sự bộc lộ thụ thể androgen trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập ER âm tính. Journal of Clinical Medicine - Hue Central Hospital. 2022. doi:10.38103/jcmhch.82.11.
2. **Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M.** Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(12):1346-1366.
3. **Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE.** Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. PLoS One. 2018;13(6):e0197827.
4. **Birell SN, Hall RE, Tilley WD.** Role of the androgen receptor in human breast cancer. J Mammary Gland Biol Neoplasia 1998;3:95–103.
5. **Brumec M, Sobočan M, Takač I.** Clinical Implications of Androgen-Positive Triple-Negative Breast Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(7):1642.
6. **Dubrava AL, Kyaw PSP, Newman J.** Androgen Receptor Status in Triple Negative Breast Cancer: Does It Correlate with Clinicopathological Characteristics? Breast Cancer (Dove Med Press). 2023;11;15:359-371.
7. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I.** Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021. doi: 10.1002/ijc.33588.
8. **Gerratana L, Basile D, Buono G.** Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. Cancer Treat Rev. 2018;68:102-110.

ĐỒNG MẮC CARCINÔM TUYẾN Ở BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT CÓ DI CĂN XA VÀ U DIỆP THỂ ÁC HIỆN DIỆN THÀNH PHẦN BIỆT HÓA SARCÔM DỊ LOẠI Ở VÚ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hồ Thị Hồng Phát[1], Lương Anh Khoa[1], Hứa Thị Ngọc Hà[1,2], Nguyễn Sào Trung[3], Đoàn Thị Phương Thảo[2], Hoàng Danh Tấn[2], Đoàn Trọng Nghĩa[2], Trần Hương Giang[1,2]

TÓM TẮT

Đồng mắc carcinôm tuyến từ buồng trứng tái phát có di căn xa và u diệp thể ác hiện diện thành phần biệt hóa sarcôm dị loại ở vú là rất hiếm và chưa từng được ghi nhận trong y văn. Đây là hai tân sinh ác tính có bệnh sinh, diễn tiến và điều trị khác biệt. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 52 tuổi đồng hiện diện carcinôm tuyến từ buồng trứng tái phát, di căn gan và đại tràng, kèm u diệp thể ác ở vú hiện diện chủ yếu thành phần biệt hóa sarcôm sụn và sarcôm xương. Trong bối cảnh hiện diện u ở nhiều cơ quan, sinh thiết toàn bộ các vị trí trong khả năng cho phép và sử dụng hóa mô miễn dịch để hỗ trợ chẩn đoán là cần thiết. Điều trị tiêu chuẩn u diệp thể ác là phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú chứa u, trong khi điều trị ung thư buồng trứng tái phát tập trung đánh giá loại tái phát và tình trạng kháng thuốc hóa trị, vì các bệnh nhân thông thường sẽ đáp ứng với hóa trị dựa trên platinum. Bệnh nhân của chúng tôi được phẫu thuật cắt tuyến vú chứa u không nạo hạch, kèm hóa trị bổ trợ với Carboplatin, Gemcitabin, Bevacizumab. Sau ba tháng, bệnh nhân không có dấu hiện tiến triển. Y văn ghi nhận, cho đến nay, vẫn chưa có bất kỳ đột biến gen hay cơ chế bệnh sinh nào đã được chứng minh là có liên quan đến việc đồng mắc hai loại u này, cũng như chưa có nghiên cứu nào khẳng định rằng liệu pháp hóa trị cho u buồng trứng có thể gây u diệp thể. Tuy nhiên, trường hợp của chúng tôi vẫn dấy lên những nghi vấn về sự tồn tại của các mối liên hệ này. Trong tương lai, chúng tôi hy vọng rằng sẽ có thêm nhiều báo cáo về các trường hợp tương tự, từ đó nâng cao hiểu biết về những thực thể hiếm gặp này, góp phần cải thiện việc điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân.

Từ khóa: đồng mắc, carcinôm tuyến, buồng trứng, đại tràng, u diệp thể ác tính, tuyến vú

[1]Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh
[2]Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh
[3]Trung tâm chẩn đoán Y khoa Medic, Thành phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hương Giang; ĐT: 0933551778; Email: tranhuonggiangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 11/10 và 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

COEXISTENCE OF DISTANT METASTATIC RECURRENT OVARIAN CARCINOMA AND MALIGNANT PHYLLODES TUMOR WITH HETEROLOGOUS SARCOMATOUS DIFFERENTIATION IN THE BREAST: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Coexistense of recurrent ovarian carcinoma with distant metastasis and a malignant phyllodes tumor primarily composed of heterologous

sarcomatous differentiation in the breast is extremely rare. We report the case of a 52-year-old female with recurrent ovarian carcinoma, metastasized to the colon and liver, along with a malignant phyllodes tumor in the breast, predominantly composed of chondrosarcoma and osteosarcoma differentiation. Due to the involvement of multiple organs, thorough gross examination of the breast tumor and immunohistochemical staining of tumor tissue from the colon and liver were crucial for accurate diagnosis. For recurrent ovarian cancer, evaluating the type of recurrence and chemotherapy resistance is essential, as patients usually respond to platinum-based chemotherapy. Our patient underwent mastectomy without lymph node dissection, followed by postoperative chemotherapy with Carboplatin, Gemcitabin, and Bevacizumab. The postoperative course and three-month follow-up indicated no further disease progression. The existing literature suggests that, as of now, no genetic mutations or pathogenesis mechanisms have been proven to be associated with the co-occurrence of these two tumor types, nor has any studies confirmed that chemotherapy for ovarian cancer could lead to phyllodes tumors. We hope that future similar case reports may enhance our understanding of these rare entities and contribute to improved treatment and prognosis for patients.

Keywords: endometrioid carcinoma, liver, colon, malignant phyllodes, breast, recurrent, metastasis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U diệp thể ác gồm chủ yếu thành phần trung mô dị loại ác tính ở vú là một tân sinh hiếm gặp, chỉ gặp ở 0,5% tất cả các trường hợp u ác tính ở vú [8]. Độ tuổi mắc u diệp thể ác không khác biệt với u diệp thể lành, các nước phương Tây trong độ tuổi từ 35 đến 53, ở các nước châu á, bệnh nhân có thể ở độ tuổi trẻ hơn [2]. Vì số lượng ít nên đặc điểm hình ảnh học của thực thể này vẫn chưa được nghiên cứu và hiểu rõ. Carcinôm tuyến ở buồng trứng là một tân sinh phụ khoa ác tính có thể gây tử vong với tỷ lệ mắc bệnh cao ở các nước Đông Nam Á [6]. Đồng hiện diện u diệp thể ác với carcinôm tuyến ở buồng trứng di căn xa là chưa từng ghi nhận trong y văn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp đồng hiện diện carcinôm tuyến ở buồng trứng tái phát đã di căn đại tràng, di căn gan, kèm u diệp thể ác ở vú hiện diện chủ yếu thành phần biệt hóa sarcôm sụn và sarcôm xương, từ đó hồi cứu y văn và bàn luận về các thách thức cũng như bài học kinh nghiệm trong chẩn đoán thực thể này.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ, 52 tuổi, đến khám vì sờ thấy khối u lớn ở vú trái, không đau.

2.1. Tiền căn

Cách ba năm, bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư buồng trứng và đã phẫu thuật cắt tử cung kèm hai phần phụ và mạc nối lớn. Kết quả mô học là carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung ở buồng trứng, giai đoạn IC1, cùng với lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng bên có khối u. Sau phẫu thuật, bệnh nhân được hóa trị với Carboplatin và Paclitaxel, không ghi nhận tái phát trong hai năm sau đó. Bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ gây u diệp thể ở vú như xạ trị, thuốc tránh thai, liệu pháp thay thế hormon. Không có yếu tố tiền căn gia đình người thân cấp 1 mắc ung thư.

2.2. Lâm sàng

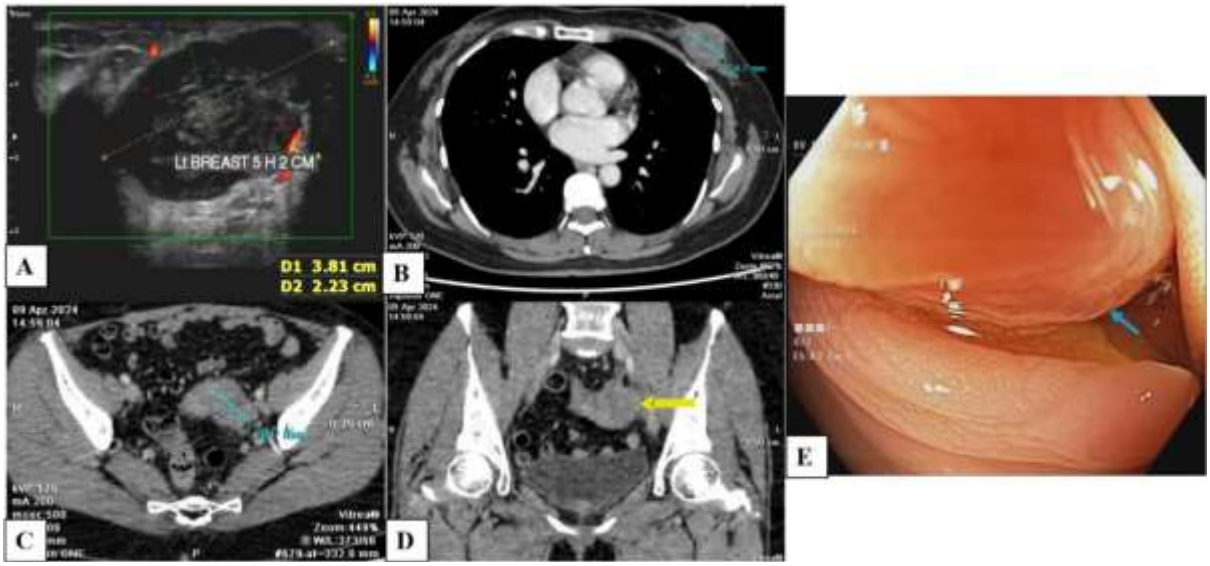
Vú trái vị trí 5 giờ có khối u kích thước 5cm, kém di động, không sờ thấy hạch nách cùng bên.

2.3. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm vú trái ghi nhận vị trí 5 giờ cách núm 2cm có nhân echo kém, bờ đa cung không đều, có vi vôi, trục xéo da, kích thước

38x23mm, tăng tưới máu, có co rút mô xung quanh và xâm nhiễm da, đánh giá BI-RAD5 (Hình 1A). CT-scan ngực có tiêm thuốc cản quang ghi nhận tổn thương 35mm bắt thuốc cản quang mạnh và có xâm nhiễm mô dưới da (Hình 1B).

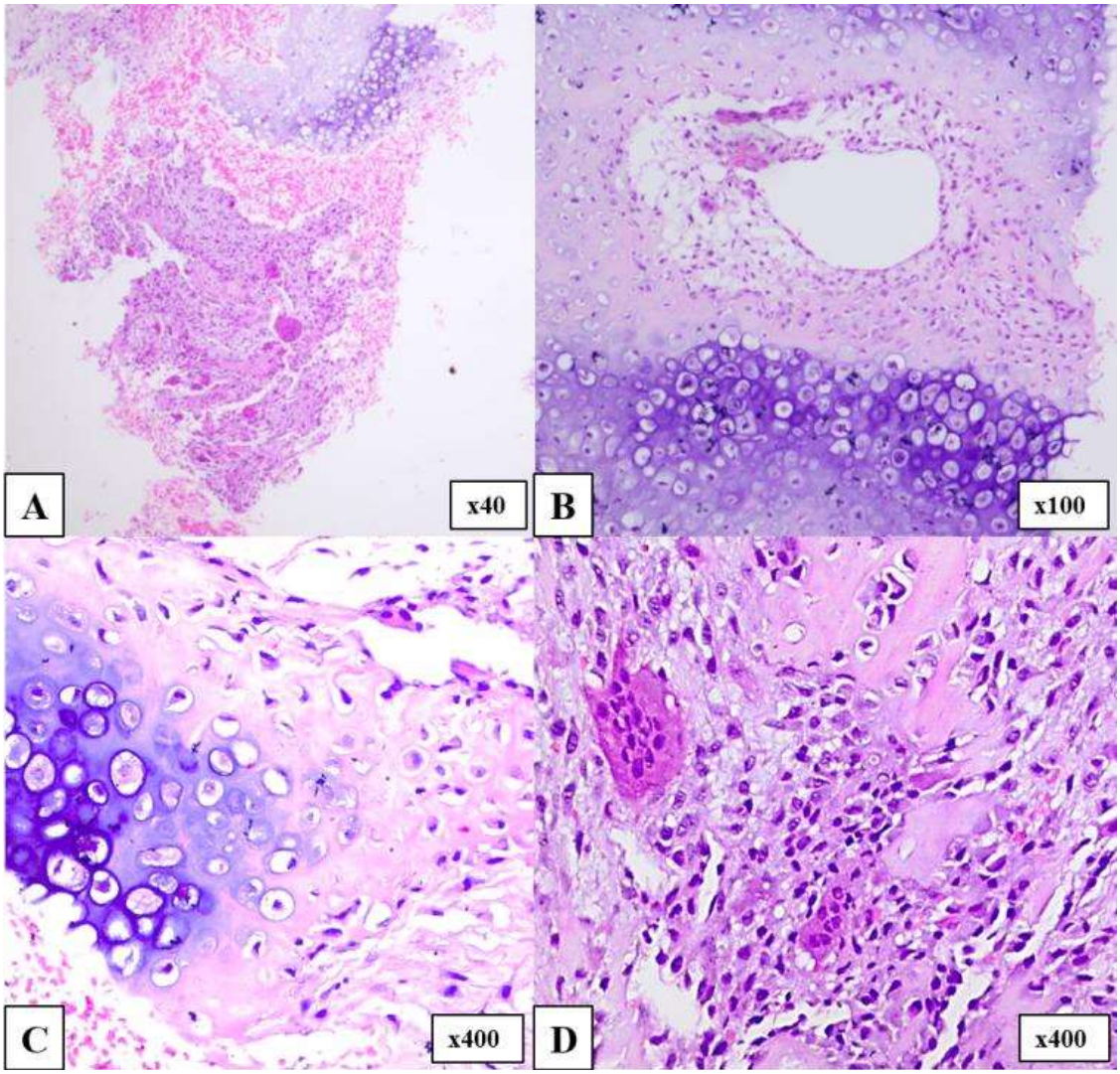
CT-scan bụng có tiêm thuốc cản quang phát hiện nhiều tổn thương gan gồ ghề kích thước 5 đến 15mm bắt thuốc cản quang, và một khối u vùng chậu trái kích thước 30mm xâm lấn đại tràng sigma, gây tắc nghẽn niệu quản trái. (Hình 1C, D). Nội soi đại trực tràng khảo sát tổn thương ghi nhận cách bờ hậu môn 18cm có khối u làm hẹp lòng, không đưa ống soi qua được (Hình 1E).



Hình 1: Tổn thương vú trái ở vị trí 5 giờ trên siêu âm (hình A) và trên CT-scan ngực (hình B). CT-scan bụng ghi nhận có tổn thương vùng chậu trái xâm lấn đại tràng và niệu quản trái gây ứ nước thận trái độ I (hình C, D). Nội soi đại trực tràng ghi nhận tổn thương dạng chồi sùi gây hẹp lòng (hình E)

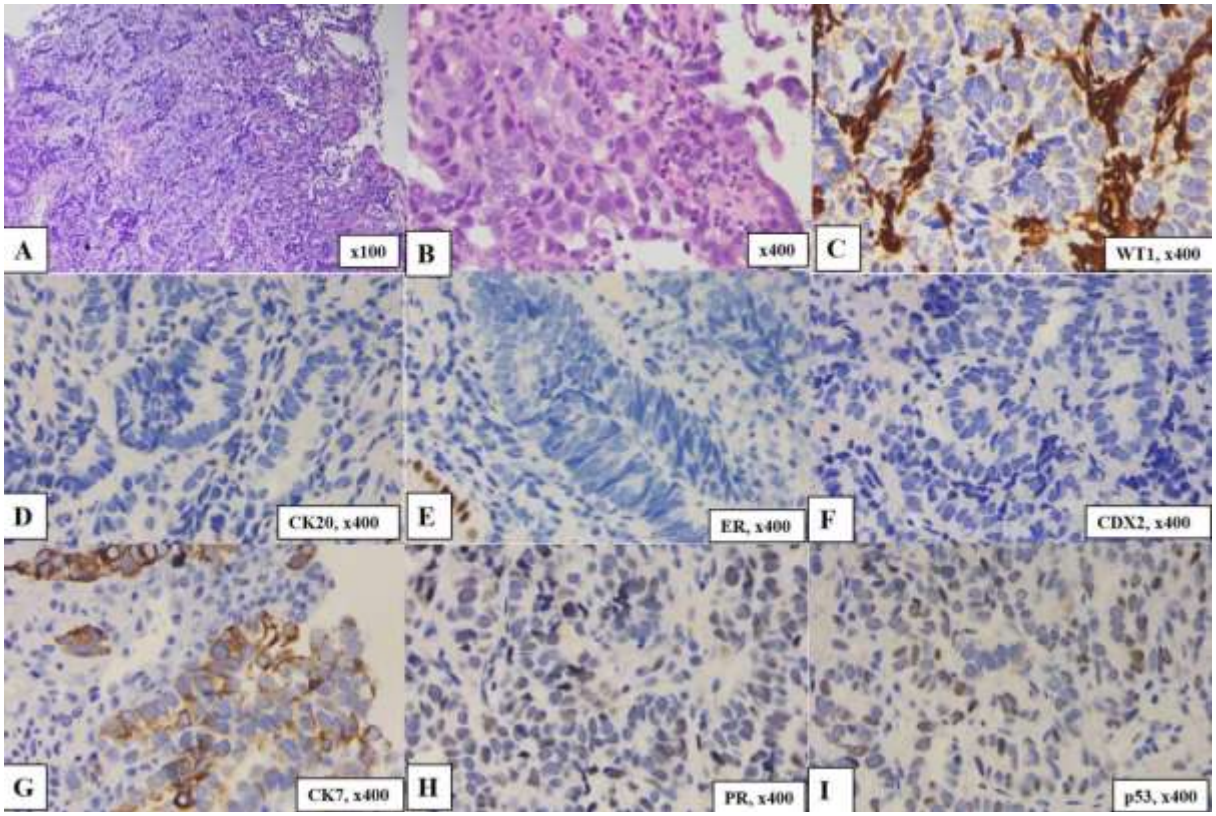
2.4. Các mẫu sinh thiết trước phẫu thuật

Bệnh nhân được sinh thiết tổn thương tại vú, tại đại tràng và gan để khảo sát mô bệnh học. Mẫu sinh thiết lõi kim ở vú hiện diện chủ yếu mô đệm gồm thành phần các tế bào sụn với nhân dị dạng, tăng sắc, tập hợp thành các cụm, nằm xen kẽ với chất dạng xương ái toan, hiện diện các tế bào khổng lồ giống hủy cốt bào, không quan sát thấy thành phần biểu mô tuyến vú (Hình 2). Các chẩn đoán được đặt ra theo thứ tự ưu tiên giảm dần là u diệp thể ác tính, carcinôm chuyển sản và sarcôm nguyên phát ở vú. Các chẩn đoán này chưa thể phân biệt trên mẫu sinh thiết lõi do tính chất giới hạn mẫu mô, vì thế chúng tôi quyết định chờ thêm bệnh phẩm phẫu thuật để khảo sát đầy đủ khối u.

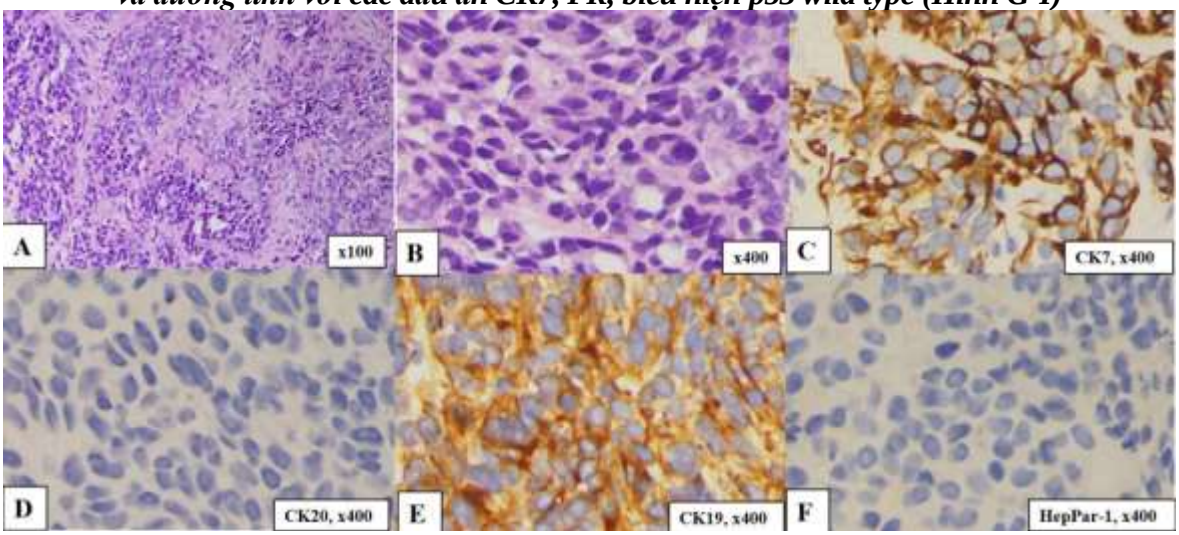


Hình 2: Hình ảnh nhuộm H&E mẫu sinh thiết lõi kim khối u vú trái vị trí 5 giờ, mẫu thử chủ hiện diện mô đệm (Hình A, B) với thành phần sụn ác tính (Hình C), và thành phần xương ác tính (Hình D)

Mẫu sinh thiết đại tràng và gan hiện diện các tế bào u với nhân tăng sắc, dị dạng, tỷ lệ nhân trên bào tương cao, các tế bào này tạo thành các đám xâm nhập mô đệm, có một số vị trí tạo lòng tuyến, mô đệm xung quanh u có phản ứng tăng sản sợi xơ hóa và thấm nhập tế bào viêm mạn tính. Nhuộm hóa mô miễn dịch ghi nhận mô u tại đại tràng có biểu hiện CK7, PR, p53 wildtype và không biểu hiện với WT1, CK20, CDX2, ER (Hình 3). Mô u tại gan dương tính mạnh với CK7 và CK19, trong khi âm tính với CK20, HepPar-1 (Hình 4). Từ đó, chúng tôi loại trừ khả năng u nguyên phát tại hai cơ quan này. Mô u dương với CK7, âm tính CK20, bệnh nhân không ghi nhận tổn thương tại các cơ quan như tuyến giáp, phổi, nội mạc tử cung, tiền căn bệnh nhân từng mắc ung thư ở buồng trứng, phù hợp với nguồn gốc mô u tại đại tràng và gan là carcinôm tuyến di căn từ buồng trứng.



Hình 3: Mẫu sinh thiết tổn thương tại đại tràng hiện diện các tế bào u sắp xếp thành dây, thành cụm, có vị trí tạo lòng tuyến, xâm lấn mô đệm và mô ruột xung quanh (Hình A, nhuộm H&E), các tế bào u có tỷ lệ nhân trên bào tương cao, hình dạng nhân dị dạng và tăng sắc (Hình B, nhuộm H&E), tế bào u âm tính với các dấu ấn: WT1, CK20, ER, CDX2 (Hình C-F), và dương tính với các dấu ấn CK7, PR, biểu hiện p53 wild type (Hình G-I)

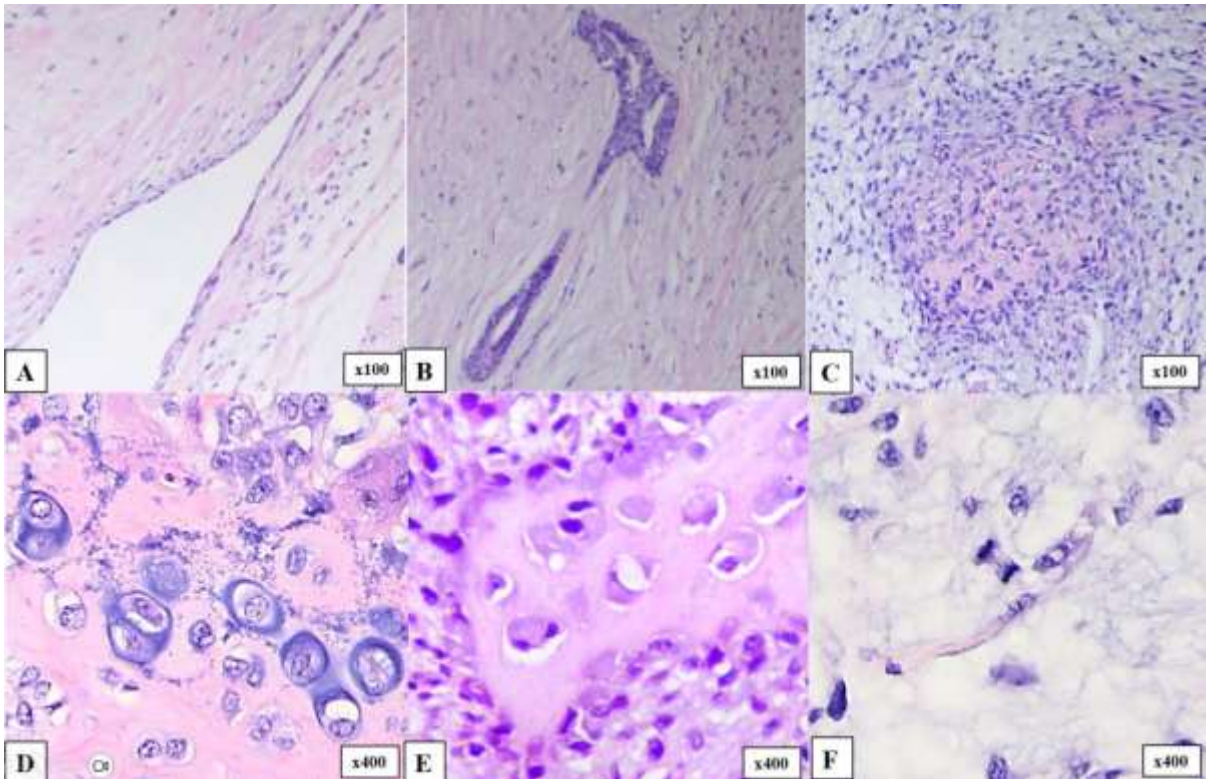


Hình 4: Trên mẫu sinh thiết gan, hiện diện các tế bào u có đặc điểm tương tự tế bào u ở tổn thương tại đại tràng (Hình A, B, H&E), các tế bào này biểu hiện CK7, CK19 (Hình C, E), và âm tính với CK20, HepPar-1 (Hình D, F)

2.5. Giải phẫu bệnh sau mổ

Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật trọn tuyến vú trái chứa u, không kèm hạch nách. Trên đại thể ghi nhận khối u kích thước 8x5,5x5,5cm, mặt cắt u màu trắng vàng, không đồng nhất, hiện diện các rãnh trong u, có vị trí mật độ chắc, có vị trí dịch trong ánh nhầy. Trên vi thể, u hiện diện chủ yếu các tế bào mô đệm tăng sản với nhân dị dạng, tăng sắc, kèm thành phần tế bào xương ác tính và tế bào sụn ác tính với nhân lớn, dị dạng, rải rác thành phần biểu mô tuyến vú tăng sản, bờ viền u là bờ xâm nhập. Ghi nhận 15 phân bào trên 10 quang trường độ phóng đại cao ở vùng mô đệm của u. Các rìa phẫu thuật không hiện diện tế bào u. Khoảng cách u đến rìa phẫu thuật trước trên và trước dưới 2mm, đến rìa cân cơ 5mm. Các đặc điểm trên phù hợp với chẩn đoán u diệp thể ác tính hiện diện thành phần sarcôm sụn và xương, giai đoạn pT2.

Sau mổ u vú, bệnh nhân ăn uống được, đi lại được, vết mổ lành tốt, siêu âm lại vị trí mổ ở vú không phát hiện bất thường. Bệnh nhân tiếp tục được hóa trị bổ trợ với Carboplatin, Gemcitabin, Bevacizuma, tái khám mỗi tháng. Sau ba tháng theo dõi, bệnh nhân tổng trạng ổn định, chưa được làm lại xét nghiệm hình ảnh học để đánh giá diễn tiến khối u.



Hình 5: Trên vi thể nhuộm H&E, mô u hiện diện rải rác một vài vị trí tuyến vú với xung quanh là mô đệm tăng sinh (Hình A), các tế bào biểu mô tuyến vú có hình ảnh tăng sản (Hình B), phần lớn mô u là mô đệm tăng sinh với thành phần sụn và xương ác tính (Hình C), với các tế bào biệt hóa hướng sarcôm sụn và xương có nhân lớn, dị dạng, tăng sắc, ghi nhận được 15 phân bào trên 10 quang trường lớn (Hình E-F)

III. BÀN LUẬN

U diệp thể ác là một loại tân sinh sợi biểu mô ở vú cực kỳ hiếm gặp, chỉ chiếm 0,5% trong tất cả u ác tính ở vú [8]. U diệp thể ác đặc trưng bao gồm hai thành tăng sinh phần mô đệm và biểu mô tuyến vú, và thỏa năm đặc điểm giải phẫu bệnh gồm mô đệm giàu tế bào rõ rệt, mô đệm không điển hình rõ rệt, mô đệm tăng sinh, bờ u là bờ xâm nhiễm, từ 10 phân bào trên 10 quang trường có độ phóng đại cao [7]. U diệp thể cũng được phân loại thành ác tính khi hiện diện thành phần trung mô dị loại ác tính, không tính thành phần sarcôm mỡ biệt hóa tốt, bất chấp năm đặc điểm trên [7]. Mô đệm ác tính thường mang đặc điểm sarcôm sợi, khá hiếm gặp thành phần biệt hóa sarcôm dị loại như sarcôm sụn, xương, mỡ, cơ vân, mạch máu. Trong ca bệnh của chúng tôi, mô u tăng sinh cả hai thành phần biểu mô và mô đệm, với chủ yếu là thành phần mô đệm tăng sinh rõ rệt và tế bào sụn và xương ác, rải rác vài vị trí hiện diện thành phần biểu mô tuyến vú tăng sinh, ghi nhận 15 phân bào trên 10 quang trường lớn. Các đặc điểm trên giúp loại trừ sarcôm nguyên phát ở vú – một chẩn đoán chưa loại trừ được trên mẫu sinh thiết lõi. Y văn khuyến cáo cần sử dụng thêm các dấu ấn hóa mô miễn dịch để phân biệt u diệp thể ác với carcinôm chuyển sản, tuy nhiên ca bệnh của chúng tôi hiện diện thành phần biểu mô tăng sinh rải rác, bị mô đệm xung quanh ép dẹt tạo hình ảnh chiếc lá, và mô đệm với các đặc điểm rất ác tính, tương đối điển hình cho u diệp thể ác hiện diện thành phần sarcôm, nên chúng tôi không cần nhuộm thêm. Một số nghiên cứu ghi nhận, phần sarcôm dị loại trong u diệp thể ác có liên quan đến tăng nguy cơ di căn xa, và dự hậu kém, vì thế nên được báo cáo trong kết quả giải phẫu bệnh [5].

Carcinôm tuyến ở buồng trứng được chia thành các nhóm dịch trong, dịch nhầy, dạng nội mạc và tế bào sáng dựa trên hình thái học và dấu ấn hóa mô miễn dịch bao gồm PAX8, WT1, p53, ER, PR, Napsin A [6]. Hóa mô miễn dịch là cần thiết trong chẩn đoán u biệt hóa kém di căn xa. Bệnh nhân của chúng tôi hiện diện u ở đại tràng và gan. Mô u ở đại tràng âm tính với CK20, CDX2, WT1, ER, dương với CK7, PR, p53 wild type, từ đó chúng tôi loại trừ u nguyên phát ở đại tràng. Mô u ở gan âm tính với HepPar-1, CK20, dương tính với CK7, CK19 cũng giúp chúng tôi loại khả năng u nguyên phát ở gan. Tiền căn bệnh nhân từng mắc ung thư buồng trứng, không ghi nhận tiền căn u ở nội mạc tử cung, ở vú, mô u di căn dương tính với CK7, PR, âm tính với CK20, phù hợp với nguồn gốc u từ buồng trứng. Bệnh nhân có tiền căn lạc nội mạc tử cung và carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung ở buồng trứng cách ba năm, biểu hiện p53 wild type, WT1 âm tính, mô u di căn xa trong trường hợp này có thể là carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung ở buồng trứng di căn. Tuy nhiên, y văn ghi nhận 5-7% carcinôm tế bào sáng ở buồng trứng có biểu hiện PR [6]. Vì thế việc đề nghị Napsin A kết hợp PR nên được thực hiện để hỗ trợ chẩn đoán bản chất u tốt hơn. Đây là một giới hạn trong báo cáo của chúng tôi.

Y văn chưa ghi nhận phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân hiện diện đồng thời cả u diệp thể ác và carcinôm buồng trứng di căn, tuy nhiên có những phương pháp hiệu quả điều trị riêng từng u. Với u diệp thể ác, phẫu thuật là phương pháp đầu tay. Phương pháp phẫu thuật và khoảng cách của rìa phẫu thuật đến u là hai yếu tố quan trọng trong tiên lượng tái phát u [8]. Phẫu thuật toàn bộ tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn với rìa phẫu thuật phải cách u ít nhất 1cm để giảm nguy cơ tái phát tại chỗ. Việc nạo hạch thường không được thực hiện

thường quy vì u diệp thể ác di căn hạch rất hiếm gặp[8]. Tác động của hóa trị và xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật lên sống còn của bệnh nhân vẫn còn nhiều tranh cãi. Một số tác giả đề nghị biện pháp điều trị bổ trợ ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát[2]. Bệnh nhân của chúng tôi được phẫu thuật toàn bộ tuyến vú chứa u không nạo hạch, với rìa diện cắt cách u dưới 1cm.

Carcinôm tuyến ở buồng trứng ở các phân nhóm mô học có điều trị tương tự nhau, khuyến cáo cắt bỏ khối u và hóa trị dựa trên platinum-taxane. Sau các bước này, bệnh nhân thường không được điều trị thêm mà theo dõi cho đến khi có bằng chứng u tái phát. Trong trường hợp tái phát sau hóa trị, hai việc quan trọng thứ nhất là đánh giá tái phát lâm sàng (có triệu chứng lâm sàng hoặc phát hiện tổn thương trên hình ảnh học), hay tái phát sinh hóa (chỉ tăng CA125), thứ hai là đánh giá lại tình trạng kháng với thuốc hóa trị, dựa trên thời gian không u với mốc thời gian là 6 tháng kể từ khi kết thúc đợt hóa trị cuối cùng. Bệnh nhân của chúng tôi phát hiện tổn thương mới trên hình ảnh học là tái phát lâm sàng, và tái phát sau hóa trị trên 6 tháng nên được đánh giá là vẫn còn nhạy với platinum. Điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn di căn xa là phẫu thuật giảm khối tế bào di căn xa và hóa trị hỗ trợ dựa trên platinum. Ca bệnh của chúng tôi bên cạnh ung thư buồng trứng di căn xa, còn hiện diện u ở vú kích thước lớn, có khoảng cách u đến rìa diện cắt dưới 1cm là các yếu tố nguy cơ tái phát u diệp thể ác ở vú, kết hợp các yếu tố này, bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ phẫu thuật giảm khối u tái phát và hóa trị. Bệnh nhân của chúng tôi đã từ chối phẫu thuật, và tiếp tục được hóa trị theo phác đồ Carboplatin, Gemcitabin, Bevacizumab để cải thiện tình trạng sống còn. Sau ba tháng, bệnh nhân tổng trạng ổn định, ăn uống được, đi lại được.

Trên thế giới, các báo cáo ca về đồng mắc hai u ác tính buồng trứng và ở vú khá hiếm gặp. Tác giả Jayasinghe Y [3] và Gojnic M [1] ghi nhận tổng cộng ba trường hợp đồng mắc u diệp thể ác ở vú và u buồng trứng loại giáp biên ở nữ trẻ dưới 20 tuổi. Tác giả Kazmi S ghi nhận một trường bệnh nhân nữ người da trắng, 43 tuổi, mắc u diệp thể ác trong bối cảnh hội chứng Lynch [4]. Ca bệnh của chúng tôi là bệnh nhân nữ, người châu Á, 42 tuổi, không tiền căn gia đình ghi nhận nhiều ung thư, được chẩn đoán ung thư buồng trứng và điều trị bằng phẫu thuật kèm hóa trị bổ trợ, sau đó ghi nhận bệnh nhân mắc u diệp thể ác tính. Tuy vẫn chưa có bất kỳ đột biến gen hay cơ chế bệnh sinh nào đã được chứng minh có liên quan đến việc đồng mắc hai loại u này, cũng như chưa có nghiên cứu nào khẳng định rằng liệu pháp hóa trị cho u buồng trứng có thể gây u diệp thể, nhưng trường hợp của chúng tôi vẫn dấy lên những nghi vấn về sự tồn tại của các mối liên hệ này. Trong tương lai, chúng tôi hy vọng rằng sẽ có thêm nhiều báo cáo về các trường hợp tương tự, từ đó nâng cao hiểu biết về những thực thể hiếm gặp này và góp phần cải thiện việc điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân.

IV. KẾT LUẬN

Đồng mắc u diệp thể ác tính ở vú và carcinôm tuyến ở buồng trứng di căn xa khá hiếm gặp, cần kết hợp chẩn đoán hình ảnh tìm kiếm đánh giá các vị trí di căn, với mô bệnh học và các dấu ấn hóa mô miễn dịch để chẩn đoán u. U diệp thể ác thường có xu hướng tái phát tại chỗ, cần phẫu thuật toàn bộ tuyến vú

với rìa phẫu thuật cách u ít nhất 1cm để giảm nguy cơ tái phát. Hóa trị dựa trên platinum có vai trò quan trọng giúp tăng tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gojnic M, Dugalic V, Vidaković S, Papic M, Jeremic K, Pervulov M, et al.** Breast cancer and borderline ovarian carcinoma in young patients--case report. European journal of gynaecological oncology. 2005; 26(5):579-80.
2. **Hauser H, Hammer R, Schöllnast H, Humer-Fuchs U, Kriegl D, Fuchsjäger M, et al.** Malignant phyllodes tumor of the breast with axillary lymph node metastasis: case report and review of the literature. 2022;54(3):156-62.
3. **Jayasinghe Y, Simmons PSJJoP, Gynecology A**. Occurrence of two rare malignant neoplasms (breast and ovarian) in an adolescent female. 2009;22(5):e99-e103.
4. **Kazmi S, Wagner S, Heintzelman R, Corbman MJJoMCR**. Malignant phyllodes tumor in Lynch syndrome: A case report. 2019;13:1-7.
5. **Koh VCY, Thike AA, Nasir NDM, Yip GWC, Bay BH, Tan PHJVA**. Size and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. 2018;472:615-21.
6. **McCluggage WG, Lax SF, Soslow RA, Malpica A, Longacre TA**. Tumours of the ovary: Introduction. In: Gilks CB, editor. Female genital tumours. WHO classification of tumours series. 4. 5th ed. ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.
7. **Tan PH, Tse G, Thike AA, Koo JS**. Phyllodes tumour. In: Board WHOCoTE, editor. Breast Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2. 2019.
8. **Zhang H, Tang S, Biskup E**. Long-term survival after diverse therapeutic modalities in malignant phyllodes tumors of the breast. Technol Cancer Res Treat. 2022;21: 15330338221121086. doi: 10.1177/ 15330338221121086.

BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM: U HỖN HỢP Ở DA CÓ CHUYỂN SẢN MỠ LAN RỘNG

Gion Đinh Thùy Dương[1], Lê Khắc Bình[1], Nguyễn Phan Hoàng Đăng[1]

TÓM TẮT

U hỗn hợp ở da (cutaneous mixed tumor) là một tổn thương tân sinh hiếm gặp của phần phụ da với tần suất gặp < 0,01% các u ở da, thường xuất hiện dưới dạng một khối lớn chậm và không triệu chứng, ở đầu và cổ, ít gặp ở những vị trí khác trong cơ thể. Mặc dù tổn thương này thường diễn tiến lành tính nhưng vẫn có trường hợp chuyển dạng ác tính và di căn. Trong bài này, chúng tôi trình bày một trường hợp u hỗn hợp ở da trên một bệnh nhân nam 29 tuổi, có tổn thương kích thước 2cm, ở vị trí hiếm gặp là hõm ức.

Từ khoá: u hỗn hợp của da, phần phụ da, nhà giải phẫu bệnh

SUMMARY

A CASE REPORT: MIXED TUMOR OF THE SKIN WITH EXTENSIVE LIPOMATOUS METAPLASIA

Mixed tumor of the skin (MTS) is a rare neoplasm derived from the sweat glands with a reported frequency < 0.01% among all primary skin tumors. It typically presents as an asymptomatic, slowly growing mass, most commonly found in the head and neck region, although it can rarely appear on other body parts. Although MTS is generally benign, malignant cases and metastasis have been reported. Here, we present a case of MTS located in the sternum of a 29-year-old man.

Keywords: mixed tumor of the skin, sweat gland, pathologist

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U hỗn hợp ở da (tên gọi cũ: u ống tuyến mồ hôi dạng sụn - chondroid syringoma) là một tổn thương tân sinh lành tính của phần phụ da, được mô tả lần đầu tiên bởi Billroth vào năm 1859 để chỉ một nhóm các khối u của tuyến nước bọt có chứa thành phần nhầy và sụn [5]. Đến năm 1961, thuật ngữ "chondroid syringoma" được Hirsch và Helwig đặt ra sau khi hồi cứu lại 188 ca tổn thương ở da đầu có thành phần sụn [2]. Sau đó nhiều báo cáo tổn thương tương tự ở vị trí khác có thêm thành phần niêm, nhầy. Triệu chứng lâm sàng của tổn thương không rõ ràng: là một khối lớn chậm, không đau, tròn, chắc, di động. Vì vậy, chẩn đoán lâm sàng là điều khó khăn, chỉ dựa vào mô học mới cho ra chẩn đoán xác định. Hình ảnh mô học cho thấy nổi bật là chất nền niêm hoặc sụn, có các ống tuyến với các tế bào biểu mô lót bên trong, có bào tương hồng, nhân ở trung tâm tế bào và bên ngoài là lớp tế bào cơ biểu mô. Phương pháp điều trị tốt nhất là cắt bỏ hoàn toàn khối u.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 29 tuổi, đến khám vì xuất hiện khối to ở hõm ức, không triệu chứng.

Thăm khám lâm sàng ghi nhận có một khối u ở da vùng hõm ức, không đau, giới hạn rõ, kích thước khoảng 3 cm, mật độ chắc, di động, không làm thay đổi màu da, không loét. Bệnh nhân chỉ có một tổn thương da đơn độc, giới

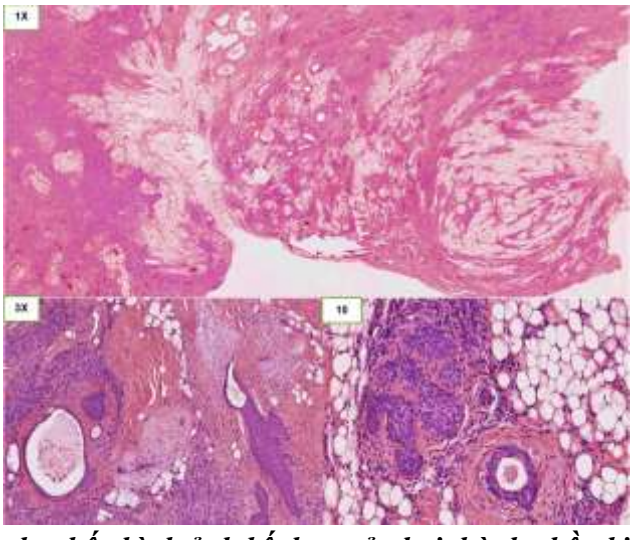
[1]*Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Gion Đinh Thùy Dương
ĐT: 0989499599
Email: d.gionduong23@gmail.com
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 01/10 và 02/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

hạn rõ, kích thước tương đối lớn, nên nghĩ đến tổn thương tân sinh hơn là bệnh lý viêm da. Bệnh nhân được phẫu thuật lấy trọn khối tổn thương gửi khoa Giải Phẫu Bệnh, bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh.

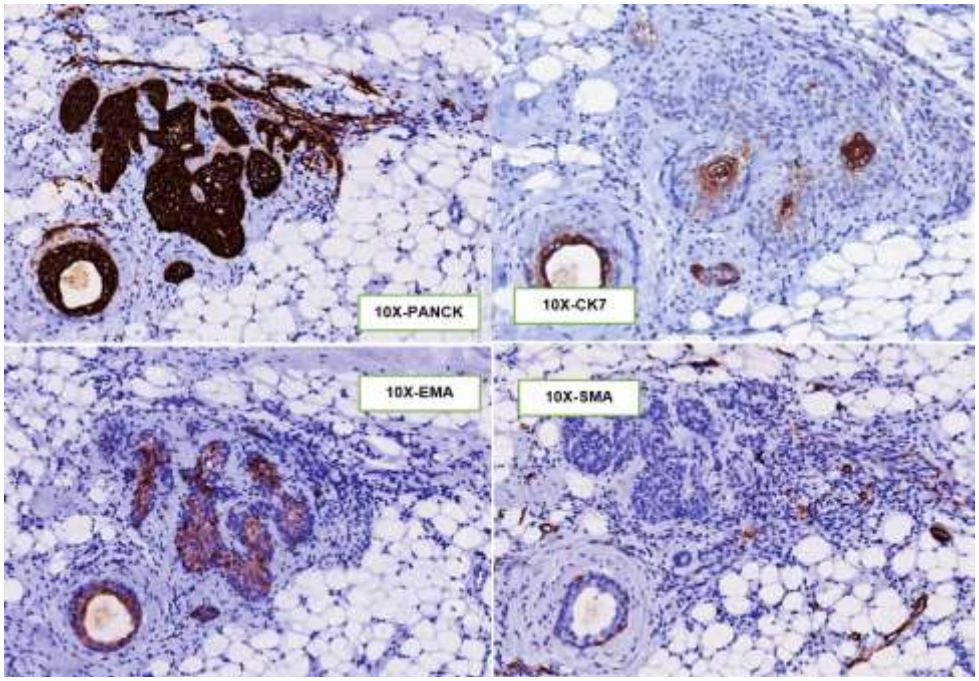
Về đại thể, khối u có kích thước 34x18 mm, giới hạn rõ, không có vỏ bao, mặt cắt không đồng nhất, màu vàng nhạt. Tiến hành lấy 3 lát từ u để làm tiêu bản nhuộm hematoxylin-eosin (HE).

Quan sát tiêu bản nhuộm HE dưới kính hiển vi (Hình 1) ghi nhận u nằm ở lớp bì, giới hạn không rõ, không liên tục với lớp thượng bì, không làm loét và phá huỷ lớp thượng bì. Khối u có sự tăng sinh hai thành phần biểu mô và trung mô. Thành phần biểu mô gồm chủ yếu là cấu trúc dạng ống kéo dài, có chỗ tạo bọc, hoặc tạo thành đám đặc; cấu trúc ống có hai lớp tế bào, lớp bên ngoài là tế bào cơ biểu mô hình vuông và lớp bên trong là tế bào biểu mô hình trụ với bào tương ưa axít. Thành phần trung mô chủ yếu trong trường hợp này có hình ảnh chuyển sản mỡ lan rộng, thành phần mô đệm niêm điển hình ít gặp hơn. Có thể thấy hình ảnh tuyến bã và tuyến mồ hôi. Chứng tỏ u hỗn hợp của da này thuộc týp đỉnh tiết (aprocrine). Tế bào u đồng nhất, không dị dạng, cũng không tìm thấy phân bào, hoại tử hay hiện tượng xâm lấn phá hủy mô xung quanh trong vùng mô được khảo sát, phù hợp với đặc điểm của một tổn thương tân sinh lành tính.

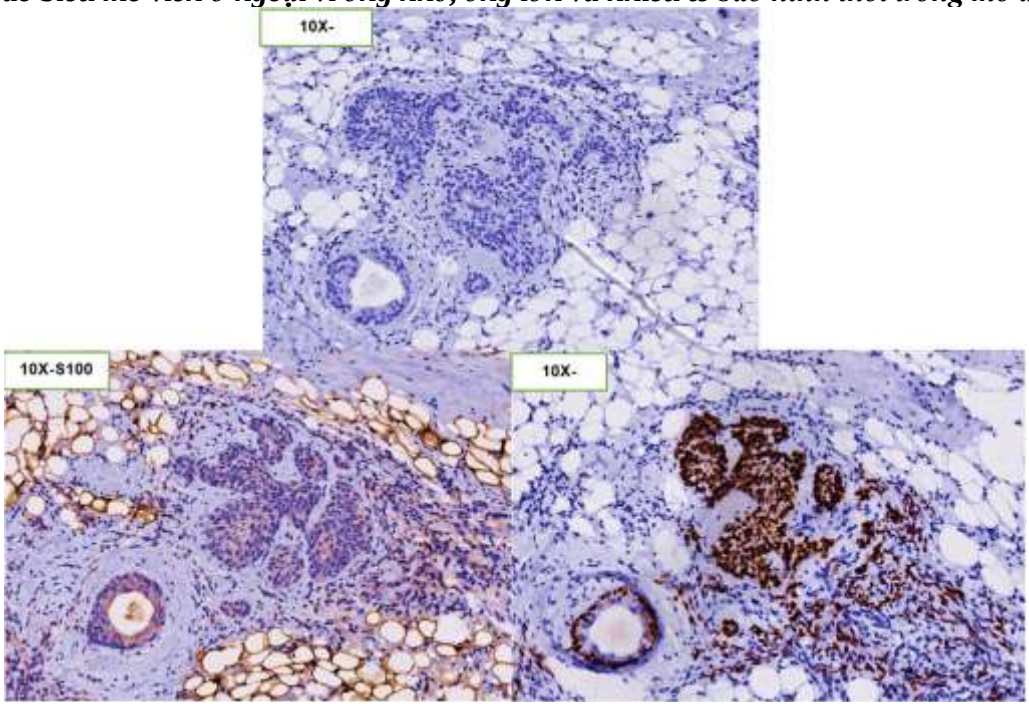
Chúng tôi đề nghị nhuộm hoá mô miễn dịch để khảo sát thêm về đặc tính sinh học của u với các dấu ấn: PanCK, CK7, EMA, SMA, S100, P63, GFAP; ghi nhận kết quả như sau: PanCK: (+) với tế bào biểu mô, loại tế bào hình thoi trong mô đệm. CK7: (+) tế bào biểu mô lót lòng các ống tuyến, nhiều loại tế bào hình thoi trong mô đệm, (-) tế bào biểu mô ngoại vi. EMA: (+) tế bào biểu mô lót lòng ống và đa số các tế bào biểu mô trung tâm, (-) tế bào biểu mô ngoại vi, các tế bào hình thoi trong mô đệm. SMA: (+) tế bào biểu mô viền ở ngoại vi ống nhỏ, ống lớn và nhiều tế bào hình thoi trong mô đệm (Hình 2), S100: (+) tế bào mỡ P63: (+) đa số các tế bào biểu mô, nhiều loại tế bào hình thoi trong mô đệm, (-) các tế bào biểu mô lót lòng ống GFAP: (-) (Hình 3).



Hình 1: Trên HE cho thấy hình ảnh kết hợp của hai thành phần biểu mô và mô đệm, với các tế bào biểu mô xếp thành cấu trúc dạng đặc và ống với hai lớp tế bào trên nền mô đệm dạng niêm và sự chuyển sản mỡ lan rộng



Hình 2: PanCK: (+) với tế bào biểu mô, loại tế bào hình thoi trong mô đệm. CK7: (+) tế bào biểu mô lót lòng các ống tuyến, nhiều loại tế bào hình thoi trong mô đệm, (-) tế bào biểu mô ngoại vi. EMA: (+) tế bào biểu mô lót lòng ống và đa số các tế bào biểu mô trung tâm, (-) tế bào biểu mô ngoại vi, các tế bào hình thoi trong mô đệm. SMA: (+) tế bào biểu mô viền ở ngoại vi ống nhỏ, ống lớn và nhiều tế bào hình thoi trong mô đệm



Hình 3: S100: (+) tế bào mỡ P63: (+) đa số các tế bào biểu mô, nhiều loại tế bào hình thoi trong mô đệm, (-) các tế bào biểu mô lót lòng ống GFAP: (-)

III. BÀN LUẬN

U hỗn hợp ở da (hay còn gọi là u ống tuyến mồ hôi dạng sụn) là tổn thương tân sinh hiếm gặp ở phần phụ da. Ở đây, chúng tôi báo cáo một ca bệnh hiếm gặp với 2 đặc điểm không đặc trưng ở u hỗn hợp thường gặp khác.

Đặc điểm đầu tiên là vị trí của tổn thương. U hỗn hợp ở da thường gặp nhiều nhất ở đầu và cổ. Ngoài ra, cũng có thể gặp ở mũi và má với tần suất tương tự, những vị trí khác thì hiếm gặp hơn [3]. Chẩn đoán u hỗn hợp ở da khá khó khăn trên lâm sàng do không có bệnh cảnh lâm sàng đặc hiệu. Tổn thương này thường bị bỏ qua hoặc nhầm lẫn với các tổn thương khác như bọc bì, u sợi thần kinh, u sợi bì, carcinôm tế bào đáy, u biểu mô hóa vôi, u mô bào, và u gai sắc tố,…[5,6]. Vị trí ở hõm ức cũng chưa được báo cáo trước đây. Vì vậy, cần khảo sát mô bệnh học của tổn thương để chẩn đoán xác định.

Đặc điểm mô học của các u hỗn hợp ở da khác nhau có thể rất khác nhau, nhưng thành phần chính chủ yếu của tổn thương vẫn là hình ảnh các đám tế bào biểu mô với chất nền đa dạng như: niêm, sụn, sợi/hyalin, nhầy hoặc kết hợp các chất nền với nhau với các tỉ lệ khác nhau. Chất nền chuyển sản có thể gặp bao gồm chuyển sản mỡ, sụn, xương. U hỗn hợp ở da được chia làm 2 týp dựa trên số lớp tế bào biểu mô. Đối với týp toàn tiết (eccrine), các tế bào biểu mô dạng ống chỉ có 1 lớp tế bào phẳng hoặc vuông, các ống nhỏ, tròn, khá đồng dạng. Còn đối với týp đỉnh tiết (apocrine) thì gồm 2 lớp tế bào, tế bào cơ biểu mô bên ngoài và bên trong là tế bào biểu mô, tạo thành các ống hoặc bọc nhánh (cystic branching). Đối với týp đỉnh tiết, có thể có nhiều chuyển sản và biệt hoá khác nhau, dễ bị bỏ qua bởi các nhà giải phẫu bệnh và chẩn đoán nhầm với tổn thương khác [3].

Trường hợp chưa chắc chắn thì nhuộm hóa mô miễn dịch là cần thiết cho mục đích chẩn đoán. Mặc dù có nhiều ý kiến về nguồn gốc biệt hóa ra các thành phần của u hỗn hợp của da: một là cơ chế giả sụn (pseudo cartilaginous) biệt hóa từ các tế bào cơ biểu mô [8], hai là tân sinh từ các tế bào đơn dòng bắt chước khả năng biệt hóa theo hướng trung mô và biểu mô [4]. Nhưng về mặt hóa mô miễn dịch, kiểu biểu hiện của các thành phần trong u hỗn hợp tương đối đơn giản. Các thành phần ống tuyến trong u hỗn hợp của da gồm có hai lớp tế bào với kiểu hình hóa mô miễn dịch khác nhau. Lớp tế bào ở trong biểu hiện dương tính với các dấu ấn dòng biểu mô (CK, EMA, CEA), ngược lại lớp tế bào phía ngoài thường biểu hiện với cả dòng trung và biểu mô (p63, vimentin, S100, NSE và có thể cả GFAP) [1,7]. Các thành phần mô đệm biểu hiện hóa mô miễn dịch giống với kiểu biểu hiện của chúng trong mô bình thường như tế bào mỡ chuyển sản biểu hiện S100, tế bào sợi cơ biểu hiện SMA.

Đặc điểm khác biệt thứ hai của ca bệnh này là hình ảnh chuyển sản mỡ lan rộng, nổi bật, chiếm hơn 50% tổn thương, trong khi mô đệm dạng niêm điển hình thì lại chiếm ít hơn. Mặc dù có thể ghi nhận hình ảnh chuyển sản mỡ trong 44 % các trường hợp u hỗn hợp ở da, nhưng đối với việc chuyển sản mỡ chiếm ưu thế và lan rộng như trường hợp này thì hiếm gặp và chỉ được ghi nhận ở 3 trong 244 trường hợp u hỗn hợp ở da týp đỉnh tiết theo ghi nhận của tác giả Kazakov DV [3]. Chính vì vậy, các chẩn đoán phân biệt được đưa ra như: u xâm nhập mô mỡ trong lớp hạ bì, u mỡ, u mỡ không điển hình, u mỡ tế bào hình thoi, u sợi tuyến. U giới hạn rõ, thành phần mỡ nằm nằm trọn vẹn trong u nên không nghĩ đến tình trạng u xâm nhập mô mỡ. Các chẩn đoán phân biệt với các loại u khác được loại trừ dựa vào vị trí,

giới tính cũng như dựa vào đặc điểm mô bệnh học hướng đến u hỗn hợp ở da đã phân tích ở trên.

Mặc dù u hỗn hợp ở da là một tổn thương lành tính và sẽ không tái phát nếu như được cắt trọn [6]. Tuy nhiên vẫn có thể ác tính: thường gặp ở nữ trẻ, vị trí ở thân mình và các chi, kích thước từ 3 cm trở lên kèm với xâm lấn tại chỗ. Về vi thể có thể thấy nhân không điển hình, xấm lấn vỏ bao, xâm lấn rìa, có nốt vệ tinh, hoại tử bướu hoặc xâm lấn cấu trúc lân cận, phá huỷ mô xung quanh được cho là dấu hiệu chuyển dạng ác tính. Nhiều trường hợp ác tính lại có hình ảnh vi thể không khác gì so với lành tính. Đã có nhiều trường hợp báo cáo nhầm lẫn lành tính thành ác tính [5]. Hóa mô miễn dịch chưa giúp ích trong việc phân biệt lành ác. Chính vì tiềm năng ác tính, việc khảo sát mô bệnh học cẩn thận và điều trị cắt trọn khối bướu là hết sức cần thiết. Bệnh nhân cũng cần được theo dõi cẩn thận để phát hiện nếu bệnh diễn tiến.

Tóm lại, u hỗn hợp ở da tuy là một thực thể lành tính với một số đặc điểm mô bệnh học đặc trưng nhưng có thể nhầm lẫn với các tổn thương da khác nên cần thận trọng. Nên lưu ý tiềm năng ác tính của loại u này do bệnh cảnh tổn thương dạng nốt phát triển chậm dưới da có thể khiến bác sĩ điều trị thiếu cẩn trọng trong việc phẫu thuật lấy trọn tổn thương cũng như có chiến lược theo dõi phù hợp.

IV. KẾT LUẬN

U hỗn hợp ở da nói chung và ở vị trí hõm ức của cũng như hình ảnh chuyển sản mỡ lan rộng ca bệnh này nói riêng, là tình huống rất hiếm gặp. Tổn thương tuy lành tính nhưng cần hết sức cẩn trọng khi khảo sát và chẩn đoán để tránh nhầm lẫn với các tổn thương khác. Phương pháp điều trị đối với tổn thương này là cắt trọn và tiếp tục theo dõi sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Argenyi ZB, Balogh K, Goeken JA**. Immunohistochemical characterization of chondroid syringomas. Am J Clin Pathol. 1988;90(6):662-9.
2. **Hirsch P and Helwig EB**. Chondroid syringoma: Mixed tumor of skin, salivary gland type. Arch Dermatol. 1961;84:835–847.
3. **Kazakov DV, Belousova IE, Bisceglia M, Calonje E, Emberger M, Grayson W, Hantschke M, Kempf W, Kutzner H, Michal M, et al**. Apocrine mixed tumor of the skin (‘mixed tumor of the folliculosebaceous-apocrine complex’). Spectrum of differentiations and metaplastic changes in the epithelial, myoepithelial, and stromal components based on a histopathologic study of 244 cases. J Am Acad Dermatol. 2007;57:467–483.
4. **Mills SE**. Mixed tumor of the skin: a model of divergent differentiation. J Cutan Pathol. 1984;11(5):382-6.
5. **Sungur N, Uysal A, Gümüs M, Kocer U**. An unusal chondroid syringoma. Dermatol Surg. 2003;29:977-9.
6. **Sari A, Yavuzer R, Basterzi Y, et al**. Chondroid syringoma: a diagnosis more frequent than expected. Dermatol Surg. 2003;29:179-81.
7. Sheikh SS, Pennanen M, Montgomery E. Benign chondroid syringoma: report of a case clinically mimicking a malignant neoplasm. J Surg Oncol. 2000;73(4):228-30.
8. **Varela-Duran J, Diaz-Flores L, Varela-Nunez R**. Ultrastructure of chondroid syringoma: role of the myoepithelial cell in the development of the mixed tumor of the skin and soft tissues. Cancer. 1979;44(1):148-56.

NGHIÊN CỨU DẤU HIỆU LÂM SÀNG VÀ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH CỦA BỆNH VIÊM DA CƠ

Hà Kiều Trang[1], Phan Đặng Anh Thư[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc chẩn đoán bệnh lý viêm da cơ (DM) đòi hỏi phải phân tích toàn diện liên quan đến các biểu hiện lâm sàng và kết quả mô học. Nghiên cứu này nhằm mục đích cung cấp cái nhìn sâu sắc về các khía cạnh lâm sàng cũng như mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của DM. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Loạt ca hồi cứu này bao gồm 14 bệnh nhân được chẩn đoán mắc DM tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, từ năm 2019 đến năm 2023. Các dấu hiệu lâm sàng, mô học và biểu hiện hóa mô miễn dịch đã được phát hiện. **Kết quả**: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 53±20,68 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 2,5:1. Với các dấu hiệu lâm sàng: Dấu Heliotrope (Heliotrope rash) 35,7 % trường hợp, dấu Gotton (Gotton drop) 50%, sẩn Gotton (Gotton pal) 21,4% trường hợp, dấu chữ "v" (V sign drop) gặp ở 42,9% trường hợp, dấu tăng sắc tố (Poikiloderma) gặp ở 35,7% trường hợp, dấu khăn choàng (Shawl sign) gặp ở 21,4% trường hợp. Sự thâm nhiễm tế bào viêm vào nội mạc gặp ở 57,1% trường hợp, teo quanh bó được tìm thấy ở 50% và hoại tử sợi được quan sát thấy ở 21,4% trường hợp. Không trường hợp nào có không bào có viền hiện diện. Hóa mô miễn dịch cho thấy tỷ lệ dương tính sau: HLA-ABC (57,1%), HLA-DR (21,4%), C5b-9 (35,7%) và Mx1/2/3 cao (42,9%). Không trường hợp nào có sự lắng đọng không bào p62. Sự kết hợp giữa phức hợp tấn công màng và phức hợp tương hợp mô học chính I đã giúp phát hiện DM trong 85% trường hợp. **Kết luận**: Việc chẩn đoán DM phải dựa trên các đặc điểm lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học. Hóa mô miễn dịch đóng một vai trò quan trọng trong chẩn đoán và phân biệt bệnh lý này.

Từ khóa: viêm da cơ, HMMD, viêm cơ, DM, IIM

SUMMARY

RESEARCH ON THE CLINICAL SIGNS AND PATHOLOGICAL FEATURES OF DERMATOMYOSITIS

Objectives: Diagnosing dermatomyositis (DM) necessitates a comprehensive evaluation of clinical and histopathological characteristics. This study aims to provide a detailed examination of the clinical, histological, and immunohistochemical features of DM. **Methods:** The study involves a retrospective review of 14 patients diagnosed with DM at the Department of Pathology, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, between 2019 and 2023. The study focused on analyzing their clinical presentations, histological patterns, and immunohistochemical profiles. **Results:** The average age of the patients was 53 ± 20.68 years, with a female-to-male ratio of 2.5:1. Clinical signs observed included Heliotrope rash in 35.7% of patients, Gottron's papules in 50%, and the Shawl sign in 21.4%. 57.1% of cases showed endomysial inflammation, 50% had perifascicular

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Hà Kiều Trang
ĐT: 0985149543
Email: hakieutrangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài: 29/9/2024
Ngày phản biện khoa học: 2/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

atrophy, and 21.4% showed muscle fiber necrosis. Immunohistochemical analysis revealed positivity for HLA-ABC in 57.1%, HLA-DR in 21.4%, and C5b-9 in 35.7%, with elevated Mx1/2/3 levels in 42.9%. No cases showed p62 vacuolar deposition. The detection rate of DM reached 85% when combining MAC and MHC I markers. **Conclusions:** DM diagnosis requires integrating clinical, histopathological, and immunohistochemical data, with immunohistochemistry playing a crucial role in identifying and differentiating the disease.

Keywords: dermatomyositis, immunohistochemical, inflammatory myopathy, DM, IIM

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da cơ (DM) là một bệnh tự miễn hiếm gặp, chủ yếu ảnh hưởng đến cơ và da và có đặc điểm là yếu cơ và phát ban [1]. Ngoài ra, một số bệnh nhân còn bị đau khớp hoặc sưng tấy [1]. Viêm da cơ là một trong những bệnh lý viêm cơ vô căn và có các biểu hiện ở cơ (tức là yếu cơ ở phần gần cơ, tăng nồng độ enzyme trong huyết thanh có nguồn gốc từ cơ xương, thay đổi bệnh cơ bằng điện cơ và bằng chứng sinh thiết cơ về tình trạng viêm) cũng như nhiều biểu hiện ở da khác nhau, chẳng hạn như như phát ban heliotrope và mụn sẩn Gottron [1,5,7]. Tuy nhiên, một số bác sĩ da liễu đã nhận thấy những cá nhân có biểu hiện tổn thương da đặc trưng của bệnh viêm da cơ là một dấu hiệu lâm sàng riêng biệt và không bị yếu cơ trong một thời gian dài [5]. Tuy nhiên, sinh thiết cơ là tiêu chuẩn vàng để xác nhận chẩn đoán DM [1,4]. Việc chẩn đoán bệnh lý viêm da cơ (DM) đòi hỏi phải phân tích toàn diện liên quan đến các biểu hiện lâm sàng và kết quả mô học. Nghiên cứu này nhằm mục đích cung cấp cái nhìn sâu sắc về các khía cạnh lâm sàng cũng như mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của DM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các trường hợp được chẩn đoán viêm da cơ có sinh thiết cơ. Những bệnh nhân này trước đó được sinh thiết kê vì có lâm sàng nghi ngờ bệnh cơ do viêm khi có một hoặc nhiều tiêu chí của tiêu chuẩn Bohan-Peter. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ của Bohan và Peter năm 1975, gồm có 5 yếu tố:

Yếu cơ vùng gốc chi đối xứng 2 bên,

Sinh thiết cơ có bằng chứng của viêm cơ: hoại tử, hiện tượng tái sinh sợi cơ, teo cơ quanh bó và thoát tế bào viêm quanh mạch,

Men cơ trong huyết thanh tăng,

Điện cơ có dấu hiệu của viêm cơ,

Tổn thương da điển hình của viêm da cơ (ban Gottron, ban màu đỏ hoặc tím ở vùng mi mắt, ban đỏ ở ngực và cổ hình chữ V, ban đỏ và giãn mạch ở quanh móng, bàn tay thợ máy).

Các mẫu sinh thiết cơ được bảo quản bằng nitơ lỏng và isopentane, sau đó nhuộm bằng hematoxylin và eosin, Gomori Trichrome, PAS và NADH. Hóa mô miễn dịch được tiến hành trên các phần đông lạnh bằng cách sử dụng nhóm kháng thể sau: HLA-ABC, HLA-DR, C5b-9, Anti-SQSTM1/p62 và Mx1/2/3.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ năm 2019 đến 2023.

Thiết kế nghiên cứu: Loạt ca hồi cứu.

Cỡ mẫu: 14 trường hợp.

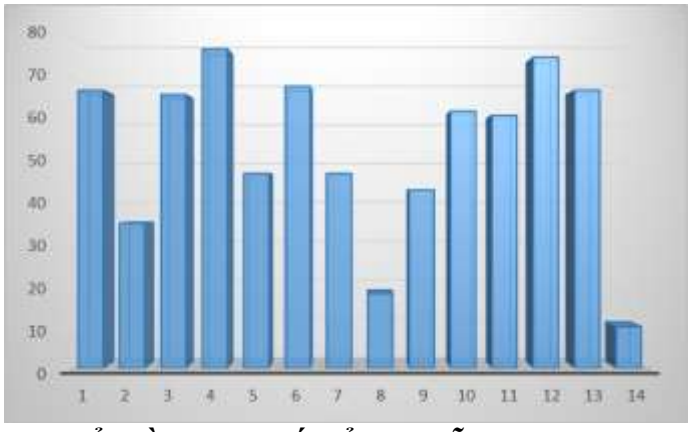
Phân tích số liệu: Kiểm định $\chi 2$ của Pearson (hoặc kiểm định chính xác của Fisher) được sử dụng để đánh giá mối quan hệ giữa

các cặp biến phân loại. Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị p <0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Các biến số nghiên cứu chính: Nghiên cứu thu thập dữ liệu lâm sàng về độ tuổi, giới tính, các dấu hiệu ở da, vị trí yếu cơ, sức cơ, nồng độ creatine phosphokinase (CK) trong máu, kết quả điện cơ và các tự kháng thể cụ thể được ghi trong mẫu yêu cầu giải phẫu bệnh. Phân tích mô học và hóa mô miễn dịch được sử dụng để đánh giá sự hiện diện và phân bố của các tế bào viêm trong mô cơ, cũng như sự xuất hiện của teo quanh bó (PFA), hoại tử, thực bào và không bào có viền.

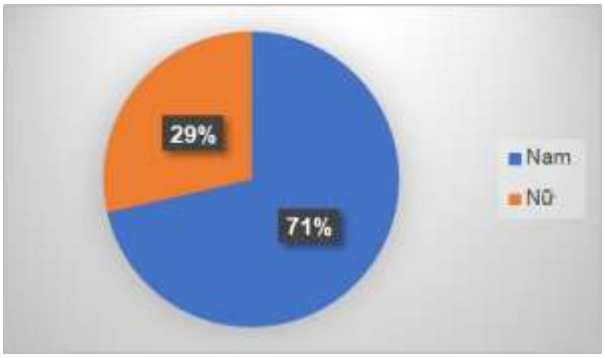
Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số: 476/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 29/9/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1: Phân bố tuổi của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân được làm xét nghiệm CK, CK trung bình là 3369U/L, CK nhỏ nhất 76U/L và CK lớn nhất 11948U/L. Có 13 bệnh nhân có CK bất thường tức CK lớn hơn 174U/L ở nam và 140U/L ở nữ chiếm tỉ lệ 92,9% và chỉ có 1 bệnh nhân có CK bình thường chiếm tỉ lệ 7,1% (Biểu đồ 1, 2).



Biểu đồ 2: Tỉ lệ giới tính của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 5 bệnh nhân có dấu heliotrope, chiếm 35,7%. Có 9 bệnh nhân không có dấu heliotrope chiếm 64,3%. Không biểu hiện dấu sẩn Gotton chiếm ưu thế với 11 trường hợp chiếm 78,6%, có 3 trường hợp biểu hiện chiếm 21,4%. 7 bệnh nhân có dấu Gotton chiếm 50%. Trong nghiên cứu này ghi nhận 6 bệnh nhân có dấu chữ "v"

chiếm 42,9%, 8 bệnh nhân không biểu hiện dấu chữ "v" chiếm 57,1%. Có 5 trường hợp có dấu tăng sắc tố chiếm 35,7%, và 9 trường hợp không có biểu hiện chiếm 64,3%. Chúng tôi ghi nhận không biểu hiện dấu khăn choàng chiếm ưu thế với 11 trường hợp chiếm 78,6%, có 3 trường hợp biểu hiện chiếm 21,4%. Không trường hợp nào có biểu hiện dấu bàn tay máy và Hiker's feet (Bảng 1).

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 100% có biểu hiện ở da.

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

	Số trường hợp biểu hiện	**Tỉ lệ biểu hiện**	**Số trường hợp không biểu hiện**	**Tỉ lệ không biểu hiện**
Dấu Heliotrope	5	35,7 %	9	64,3%
Dấu Gotton	7	50%	7	50%
Sẩn Gotton	3	21,4%	11	78,6%
Dấu bàn tay máy	0	0%	14	100%
Hiker's feet	0	0%	14	100%
Dấu chữ "v"	6	42,9%	8	57,1%
Dấu tăng sắc tố	5	35,7%	9	64,3%
Dấu khăn choàng	3	21,4%	11	78,6%

Đặc điểm mô học trong nghiên cứu chúng tôi khảo sát gồm teo cơ, hoại tử sợi cơ, xơ hóa, thể vùi, thấm nhập lymphô, viêm mạch. Nghiên cứu ghi nhận 50% (7 trường hợp) có teo cơ. Trong 14 trường hợp có 57,1% mẫu sinh thiết có thấm nhập tế bào viêm, 42,9% trường hợp không có thấm nhập tế bào viêm. Chúng tôi ghi nhận 21,4% (3 trường hợp) có hoại tử sợi cơ, 78,6% (11 trường hợp) không có hoại tử sợi cơ. Có 21,4% trường hợp viêm cơ có xơ hoá nội cơ, 78,6% trường hợp không có xơ hoá nội cơ. Hình ảnh xơ hoá nội cơ không phải là đặc điểm đặc thường gặp trong bệnh viêm cơ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 100% trường hợp không có thể vùi và viêm mạch (Bảng 2).

Bảng 2: Một số đặc điểm mô bệnh học của mẫu nghiên cứu

	Số trường hợp biểu hiện	**Tỉ lệ biểu hiện**	**Số trường hợp không biểu hiện**	**Tỉ lệ không biểu hiện**
Teo cơ	7	50%	7	50%
Thấm nhập lymphô	8	57,1%	6	42,9%
Hoại tử sợi cơ	3	21,4%	11	78,6%
Viêm mạch	0	0%	14	100%
Xơ hóa nội cơ	3	21,4%	11	78,6%
Thể vùi	0	0%	14	100%

Chúng tôi nhận thấy, HLA ABC dương tính trong phần lớn các trường hợp (57,1%). Âm tính 42,9% các trường hợp. HLA ABC cho thấy vai trò trong chẩn đoán viêm cơ. Những trường hợp HLA ABC âm tính có thể kết hợp các dấu ấn khác để chẩn đoán. Trong nghiên cứu này, HLA DR dương tính trong 21,4% các trường hợp. Âm tính 78,6% các

trường hợp. MAC dương tính trong 5 trường hợp (35,7%) và âm tính 64,3% các trường hợp. Khi kết hợp HLA ABC và MAC, chúng tôi thấy: MHC-I - MAC dương tính trong phần lớn các trường hợp (85,7%). Âm tính 14,3% các trường hợp. Chúng tôi cũng ghi nhận Mx1/2/3 dương tính trong 42,9% các trường hợp, chủ yếu tại vị trí teo cơ quanh bó. Âm tính 57,1% các trường hợp (Bảng 3).

Bảng 3: Một số đặc điểm hóa mô miễn dịch của mẫu nghiên cứu

	Số trường hợp dương tính	**Tỉ lệ dương tính**	**Số trường hợp âm tính**	**Tỉ lệ âm tính**
HLA ABC	8	57,1%	6	42,9%
HLA DR	3	21,4%	11	78,6%
C5b9 (MAC)	5	35,7%	9	64,3%
MHC1 + MAC	12	85,7%	2	14,3%
P62	0	0%	14	100%
MXA (Mx1/2/3)	6	42,9%	8	57,1%
CD4	10	71,4%	4	28,6%
CD8	1	7,1%	13	92,9%

Trong đánh giá huyết thanh học, tỷ lệ chẩn đoán dương tính là 5 trên 14 trường hợp (35,7%). Trong số đó, một trường hợp dương tính với hai kháng thể anti-Mi2 và anti-TIF1. Ngoài ra, 3 trường hợp (21,4%) dương tính với một kháng thể anti-Mi2 và 1 trường hợp (7,1%) dương tính với 1 kháng thể anti-TIF1 đã góp phần phân loại các phân nhóm viêm da cơ.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình là 53 tuổi với độ tuổi thấp nhất là 10 và độ tuổi cao nhất là 77 tuổi. Giới tính nam chiếm ưu thế với 10 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 71,4%. Nữ chiếm tỉ 28,6% với 4 bệnh nhân, phù hợp với nghiên cứu của Chen Z, người đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu dựa trên dân số về dân số Trung Quốc với độ tuổi trung bình là 51,2 tuổi [2]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Robinson AB [4]. Tuy nhiên độ tuổi trung bình của nghiên cứu chúng tôi cao hơn một chút so với nghiên cứu của Shen H năm 2011 nghiên cứu trên 21 bệnh nhân viêm da cơ với độ tuổi trung bình 42,7 và nghiên cứu của Shinjo SK cho thấy độ tuổi trung bình là 42 [5,6].

Bệnh nhân được làm xét nghiệm CK, CK trung bình là 3369U/L, CK nhỏ nhất 76U/L và CK lớn nhất 11948U/L. Có 13 bệnh nhân có CK bất thường tức CK lớn hơn 174U/L ở nam và 140U/L ở nữ chiếm tỉ lệ 92,9% và chỉ có 1 bệnh nhân có CK bình thường chiếm tỉ lệ 7,1%. Shinjo SK cũng ghi nhận kết quả tương tự với nồng độ CK bất thường ở bệnh nhân DM trưởng thành [6]. Tuy nhiên, như đã được ghi nhận, CK có thể bình thường, nhưng nồng độ CK tăng cũng có thể xảy ra và thay đổi đáng kể tùy theo nguồn gốc: Bệnh nhân người Mỹ gốc Phi có nồng độ CK cao hơn bệnh nhân da trắng [2]. Mức CK bình thường thậm chí có thể khác nhau ở những người khỏe mạnh, trong đó nam giới có cao hơn phụ nữ nên giá trị bình thường sẽ thay đổi tương ứng. Điều gây nhầm lẫn là 10–20% bệnh nhân viêm cơ

có nồng độ CK bình thường khi xét nghiệm lần đầu, đặc biệt là những bệnh nhân mắc bệnh DM và IBM [5,7].

Theo nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở bệnh nhân DM, 100% trường hợp có tổn thương da, trong đó các tổn thương cụ thể (dấu heliotrope, dấu Gottron và sẩn Gottron) được quan sát thấy ở 7 trong số 14 trường hợp (50%). Các tổn thương da còn lại bao gồm dấu tăng sắc tố (35,7%), dấu chữ v (42,9%) và các tổn thương không đặc hiệu (46,1%). Đặc điểm da đặc trưng của bệnh DM là các sẩn Gottron và ban dạng heliotrope [4-6]. Các sẩn hồng ban có vảy hoặc phát ban Gottron xuất hiện chủ yếu là các khớp ngón tay và các khớp liên đốt gần và xa của bàn tay [4]. Khi điều này xảy ra ở các cơ duỗi của đầu gối, khuỷu tay và mắt cá chân, nó được gọi là dấu hiệu Gottron [4]. Phát ban heliotrope dữ dội bùng phát ở mí mắt trên và hiếm khi ở mí mắt dưới. Nó thường gây ngứa và sưng tấy. Có tới 80% bệnh nhân mắc bệnh DM có một trong những phát ban này [3,4]. Các đặc điểm khác của da là dấu hiệu chữ "v" nhạy cảm với ánh sáng trên thành ngực trước hoặc ban đỏ ở mặt liên quan đến nếp gấp mũi và trán [3,4].

Dấu hiệu bệnh lý chính của bệnh DM là sự phân bố của các teo sợi cơ, thoái hóa và tái tạo ở ngoại vi của bó; teo quanh bó bao gồm cả sợi cơ loại 1 và loại 2, có thể ảnh hưởng từ 2 đến 10 lớp và hỗ trợ mạnh mẽ cho chẩn đoán bệnh đái tháo đường, ngay cả khi không có viêm [6,7]. Teo các sợi cơ, đặc biệt là xung quanh ngoại vi của bó cơ, là một đặc điểm mô bệnh học đặc trưng của viêm da cơ [3]. Có thể quan sát thấy các sợi cơ thoái hóa và tái tạo ở vùng quanh bó cơ. Do đó, DM chủ yếu được coi là một bệnh lý vi mạch qua trung gian bổ thể dẫn đến tình trạng bong mao mạch, hoại tử các sợi cơ và teo quanh bó. Bệnh teo quanh vành và bệnh lý vi mạch hỗ trợ mạnh mẽ cho chẩn đoán viêm da cơ [6]. Trong 14 trường hợp DM chúng tôi nghiên cứu có 57,1% mẫu sinh thiết có thấm nhập tế bào viêm, 42,9% trường hợp không có thấm nhập tế bào viêm. Chúng tôi ghi nhận 21,4% (3 trường hợp) có hoại tử sợi cơ, 78,6% (11 trường hợp) không có hoại tử sợi cơ. Có 21,4% trường hợp viêm cơ có xơ hoá nội cơ, 78,6% trường hợp không có xơ hoá nội cơ. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 50% (7 trường hợp) có teo cơ thấp hơn so với nghiên cứu do Uruha A [7]. Tỷ lệ teo sợi cơ thấp hơn được quan sát trong nghiên cứu của chúng tôi có thể liên quan đến chuyên môn và lựa chọn địa điểm sinh thiết. Việc sử dụng hóa mô miễn dịch Mx1/2/3 là công cụ cải thiện việc xác định các sợi cơ teo, trong đó nêu bật vai trò quan trọng của hóa mô miễn dịch Mx1/2/3 trong chẩn đoán bệnh DM [2].

Đối với phân tích bệnh lý miễn dịch, sự biểu hiện của phức hợp tương hợp mô chính HLA ABC trên tế bào đích là điều kiện tiên quyết để gây độc tế bào qua trung gian tế bào T đặc hiệu của kháng nguyên [5]. Các sợi cơ bình thường không biểu hiện phức hợp này [3,4], nhưng nó biểu hiện quá mức trong các bệnh viêm cơ. Tương tự như vậy, sự biểu hiện quá mức của HLA ABC, chủ yếu ở vùng quanh bó, đã được mô tả ở bệnh đái tháo đường trưởng thành, ngay cả trong các sinh thiết cơ không có đặc điểm điển hình, như thâm nhiễm viêm và teo quanh bó [8]. Chúng tôi nhận thấy, HLA ABC dương tính trong phần lớn các trường hợp (57,1%). Âm tính 42,9% các trường hợp. HLA ABC cho thấy vai trò trong chẩn đoán viêm cơ. Những trường hợp HLA ABC âm tính có thể kết hợp các dấu ấn khác để chẩn đoán.

Trong nghiên cứu này, HLA DR dương tính trong 21,4% các trường hợp. Âm tính

78,6% các trường hợp. Ngược lại với HLA ABC, HLA DR được biểu hiện trên các tế bào trình diện kháng nguyên và cần thiết để kích hoạt tế bào lympho T trợ giúp và bắt đầu phản ứng miễn dịch. Nó thường không được biểu hiện trên các sợi cơ bình thường mà được biểu hiện trên các nguyên bào cơ trong môi trường nuôi cấy hoạt động như các tế bào trình diện kháng nguyên. Tuy nhiên, chức năng thực tế của HLA DR trong bệnh lý viêm cơ vẫn còn gây tranh cãi trong tài liệu [3].

Sự biểu hiện quá mức của HLA ABC và HLA DR trong sinh thiết cơ được chứng minh là một yếu tố độc lập không chỉ với thời gian mắc bệnh và mức độ tổn thương cơ (được xác định bằng mức độ sức mạnh cơ được ghi nhận trong quá trình khám lâm sàng hoặc enzyme cơ (Phép đo matic) mà còn cả những phát hiện mô học cơ [5-7]. Trên thực tế, mặc dù không có thâm nhiễm tế bào viêm và/hoặc teo quanh bó, sự biểu hiện quá mức HLA ABC và/hoặc HLA DR vẫn được phát hiện rõ ràng trong sinh thiết cơ từ những bệnh nhân có đặc điểm lâm sàng của bệnh đái tháo đường, như đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu khác [2,3,7]. MAC dương tính trong 5 trường hợp (35,7%) và tính 64,3% các trường hợp. Khi kết hợp HLA ABC và MAC, chúng tôi thấy: MHC-I - MAC dương tính trong phần lớn các trường hợp (85,7%). Âm tính 14,3% các trường hợp. Nghiên cứu của Panicker JB cho thấy MAC có độ nhạy 90,9% và độ đặc hiệu 64,4% trong chẩn đoán bệnh cơ viêm (p=0,000). MAC có độ nhạy 95,7% và độ đặc hiệu 58% trong chẩn đoán viêm da cơ (p=0,0001) và độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 46% trong chẩn đoán viêm đa cơ (p=0,376) [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Panicker JB, tỉ lệ dương tính với MAC 35,59%, khi kết hợp giữa MHC-I và MAC cho thấy dương tính trong 73% [3].

Chúng tôi cũng ghi nhận Mx1/2/3 dương tính trong 42,9% các trường hợp, chủ yếu tại vị trí teo cơ quanh bó. Âm tính 57,1% các trường hợp. Mx1/2/3 đặc hiệu trong các trường hợp DM. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch đối với protein kháng myxovirus A (MxA hay Mx1/2/3), một chất thay thế để kích hoạt con đường IFN1, đã được công nhận là một dấu ấn nhạy và đặc hiệu cho bệnh viêm da cơ [7,8]. Viêm da cơ kháng thể âm tính có thể được xác định dựa trên mức độ biểu hiện của MxA (Mx1/2/3) trên sinh thiết cơ.

Phân loại viêm da cơ đang chuyển từ phân loại lâm sàng- bệnh học sang phân loại lâm sàng- bệnh học- kháng thể. Viêm da cơ có thể được phân loại bởi DMSA thành sáu nhóm nhỏ với các đặc điểm lâm sàng khác nhau: viêm da cơ anti-TIF1-g, viêm da cơ anti-NXP-2, Viêm da cơ anti- Mi-2, Viêm da cơ anti-MDA5, viêm da cơ anti-SAE, và viêm da cơ kháng thể âm [2]. Viêm da cơ anti-TIF1-g có liên quan đến tỷ lệ ung thư cao hơn đặc biệt là ung thư buồng trứng [2]. Một số nghiên cứu cho thấy tăng nguy cơ phát triển ung thư trong viêm da cơ anti- NXP-2 trong khi nguy cơ trong viêm da cơ anti-Mi-2 đang gây tranh cãi [2]. Kháng thể kháng NXP-2 phổ biến hơn ở bệnh nhân vị thành niên và liên quan đến thiếu máu cơ và bệnh nặng hơn so với viêm da cơ thiếu niên anti -TIF1-g và viêm da cơ thiếu niên anti- MDA5 [7]. Anti-NXP-2 cũng liên quan đến vôi hóa dưới da ở cả bệnh nhân người lớn và thiếu niên [7]. Mặc dù viêm da cơ anti- TIF1-g có liên quan đến mô học viêm da cơ điển hình, nhưng viêm da cơ Anti-NXP-2 có xu hướng liên quan đến thiếu máu cục bộ cho thấy mất mao mạch, mất tơ cơ (myofibrillary) và vi nhồi máu

(microinfarction) [7]. Trong một nghiên cứu, sự hiện diện của phức hợp tấn công màng mao mạch (MAC, C5b-9) và các sợi không bào trong viêm da cơ anti- TIF1-g được chứng minh là có liên quan đến viêm cơ liên quan đến ung thư [7].

V. KẾT LUẬN

Việc chẩn đoán DM phải dựa trên các đặc điểm lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học. Hóa mô miễn dịch đóng một vai trò quan trọng trong chẩn đoán và phân biệt bệnh lý này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Civatte M, Schleinitz N, Krammer P, et al**. Class I MHC detection as a diagnostic tool in noninformative muscle biopsies of patients suffering from dermatomyositis (DM). Neuropathology and applied neurobiology. 2003;29(6):546-552.
2. **Chen Z, Hu W, Wang Y, Guo Z, Sun L & Kuwana M.** Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/ dermatomyositis. Clinical rheumatology. 2015;34:1627-1631.
3. **Panicker JB, Chacko G, Patil AKB, Alexander M & Muliyil J.** Immunohistochemical differentiation of inflammatory myopathies. Neurology India. 2011;59(4):513-520.
4. **Robinson AB & Reed AM.** Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. Nature Reviews Rheumatology. 2011;7(11):664-675.
5. **Shen H, Xia L, Lu J, et al**. Interleukin-17 and interleukin-23 in patients with polymyositis and dermatomyositis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2011;40(3):217-220.
6. **Shinjo SK, Sallum AME, Silva CA, et al**. Skeletal muscle major histocompatibility complex class I and II expression differences in adult and juvenile dermatomyositis. Clinics. 2012;67(8):885-890.
7. **Uruha A, Suzuki S & Nishino I.** Diagnosis of dermatomyositis: autoantibody profile and muscle pathology. Clinical and Experimental Neuroimmunology. 2017;8(4):302-312.
8. **Yin R, Wang G, Zhang L, et al**. Dermatomyositis: immunological landscape, biomarkers, and potential candidate drugs. Clinical Rheumatology. 2021;40:2301-2310.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA HÓA MÔ MIỄN DỊCH VỚI C3D VÀ C4D TRONG BỆNH BÓNG NƯỚC DẠNG PEMPHIGUS

Lưu Nguyễn Anh Thư[1], Trần Hương Giang[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh lý bóng nước tự miễn đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể chống lại kháng nguyên đích đặc hiệu trong thượng bì hoặc ở màng đáy; trong đó bóng nước dạng pemphigus (bullous pemphigoid-BP) là bệnh thường gặp nhất. Chẩn đoán dựa vào lâm sàng, giải phẫu bệnh và miễn dịch huỳnh quang (tiêu chuẩn vàng). Tuy nhiên, chỉ một số ít cơ sở y tế triển khai thực hiện được; hoặc khi không thể sinh thiết lặp lại bóng nước cho chỉ định miễn dịch huỳnh quang, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá khả năng thay thế hoặc hỗ trợ của hóa mô miễn dịch với các thành phần của bổ thể C3d và C4d trên mô vùi paraffin. **Mục tiêu:** xác định giá trị chẩn đoán (độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương-PPV, gía trị tiên đoán âm-NPV) của hóa mô miễn dịch với bổ thể C3d và C4d so với miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu với 162 ca bóng nước được chẩn đoán xác định bằng kết hợp lâm sàng – mô bệnh học- miễn dịch huỳnh quang so sánh với hóa mô miễn dịch C3d và C4d, thực hiện tại Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ ngày 01/09/2019 đến 01/05/2024. **Kết quả:** Nghiên cứu có 61 ca bóng nước trong thượng bì (chiếm 37,7%) và 101 ca bóng nước dưới thượng bì (chiếm 62,3%). Vị trí của C3d: 27 ca âm tính (16,7%); 26 ca dương tính ở trần bóng nước (6%); 65 ca dương tính ở sàn bóng nước (40,1%) và 44 ca dạng lưới (27,2%). Vị trí của C4d: 87 ca âm tính (53,7%); 35 ca dương tính ở sàn bóng nước (21,6%); 24 ca dương tính ở trần bóng nước (14,8%) và 16 ca dạng lưới (9,9%). C3d có độ nhạy 95,4%, độ đặc hiệu 30,67%; PPV 61,48%, NPV 85,19%, độ chính xác 65,43%. C4d có độ nhạy 65,5%, độ đặc hiệu 76%; PPV 76%, NPV 65,5%, độ chính xác 68,46%. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp C3d và C4d trong BP: độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 83,3%, PPV 81,4%, NPV 65,9%. **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy khi kết hợp cả hai dấu ấn thì độ đặc hiệu và PPV đạt gần 82%; trong khi đó độ nhạy và NPV khoảng 63%. Hóa mô miễn dịch có thể được sử dụng như một phương pháp hỗ trợ chẩn đoán ban đầu và là công cụ bổ sung quan trọng khi không thể thực hiện miễn dịch huỳnh quang hoặc kết quả không rõ ràng. Cụ thể, khi lâm sàng và mô bệnh học phù hợp, kế đến là C3d và C4d đều dương tính dạng đường thì chẩn đoán là BP (dương giả thấp 18%); khi C3d hoặc C4d âm tính thì cần thực hiện miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. Đặc biệt, việc thực hiện C3d và C4d có ý nghĩa quan trọng trong nhiều trường hợp không thể nhuộm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp hoặc không thể sinh thiết lại bóng nước; ngoài ra khi nghi ngờ kết quả miễn dịch huỳnh quang bị dương giả thì có thể kết hợp thêm C3d và C4d.

[1]*Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh*

[2]*Bộ môn Mô Phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Nguyễn Anh Thư

ĐT: 0933846947

Email: bsthubenhviendalieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 07/10 và 09/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Từ khóa: bóng nước dạng pemphigus, C3d, C4d, miễn dịch huỳnh quang trực tiếp, pemphigus, pemphigoid

SUMMARY

A STUDY ON DIAGNOSTIC VALUES OF C3D AND C4D IMMUNOHISTOCHEMICAL STAININGS IN BULLOUS PEMPHIGOID

Background: Autoimmune bullous diseases are characterized by autoantibodies against structural proteins in the epidermis or basement membrane zone; bullous pemphigoid (BP) is the most frequent disease of this entity. The diagnosis of BP is based on the combination of clinical, histological, and direct immunofluorescent (DIF) findings; the latter plays a vital role and remains the gold standard. However, only a few medical institutions are available to DIF. Therefore, in case of lacking of facilities or failure to repeat biopsy, we conduct this study to find out whether immunohistochemical (IHC) stainings on formalin-fixed and paraffin-embedded tissues (FFPE) with complement components such as C3d and C4d could support or replace indications of DIF. **Objective:** This study aimed to determine diagnostic values (sensitivity, specificity, positive predictive value-PPV, negative predictive value-NPV, accuracy) of C3d and C4d IHC stainings in comparision with DIF in BP. **Methods:** A total of 162 patients diagnosed with BP by DIF at Department of Embryology, Histology and Pathology of University of Medicine and Pharmacy in Ho Chi Minh City from September 1st,2019 to May 1st,2024. **Results:** 61 intraepidermal blisters accounting for 37.7% and 101 subepidermal blisters accounting for 62.3%. Staining site for C3d: 27 cases with negativity (16.7%); 26 cases on blister roof (6%); 65 cases on blister floor (40.1%) and 44 cases with intracellular fishnet-like stainings (27.2%). Staining site for C4d: 87 cases with negativity (53.7%); 35 cases on blister roof (21.6%); 24 cases on blister floor (14.8%) and 44 cases with intercellular fishnet-like stainings (9.9%). In diagnosing BP, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of C3d reached 95.4%, 30.67%, 61.48%,85.19% and 65.43% respectively. The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of C4d reached 65.5%, 76%, 76%, 65.5% and 68.46% respectively. In combination of C3d and C4d, the sensitivity, specificity, PPV, NPV reached 62.5%, 83.3%, 81.4% and 65.9%. **Conclusions:** C3d IHC in combination with C4d in BP performed the specificity and PPV approximately 82%; meanwhile the sensitivity and NPV reached 63%. Besides, these markers also provide details about staining sites which could be a screening method in approaching with cutaneous blisters. Specifically, when in concordance with clinical and histological findings, C3d and C4d IHC simultaneously positive stainings lead to the diagnosis of BP (with a low false positive rate of 18%); C3d and C4d IHC negativity demands further confirmation by DIF. Importantly, C3d and C4d IHC are mostly useful in circumstances when DIF is not available or failure to rebiopsy the lesions. Finally, C3d and C4d IHC provide valuable clues for cases suspected to be false positive on DIF.

Keywords: bullous pemphigoid, C3d, C4d, direct immunofluorescence, immuno-histochemical

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bóng nước tự miễn (BNTM) là một nhóm các bệnh lý khá thường gặp trong bệnh học da liễu và là một thách thức trong chẩn đoán. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của kháng thể chống lại kháng nguyên đích đặc hiệu trong thượng bì hoặc ở màng đáy; trong đó bóng nước dạng pemphigus (bullous pemphigoid -

BP) là bệnh lý BNTM thường gặp nhất. Sinh bệnh học liên quan sự sản xuất tự kháng thể chống lại BP230 và BP180 là các kháng nguyên hiện diện trong các liên kết hemidesmosome nối các tế bào đáy với màng đáy. Sau khi kháng thể gắn lên kháng nguyên đích, dòng thác bổ thể được kích hoạt và xảy ra phản ứng viêm, tạo men tiêu hủy protein chất nền làm suy yếu vùng nối bì-thượng bì từ đó hình thành bóng nước dưới thượng bì.

Chẩn đoán dựa vào lâm sàng, giải phẫu bệnh và miễn dịch huỳnh quang (MDHQ); trong đó MDHQ đóng vai trò rất quan trọng như là tiêu chuẩn vàng, giúp chẩn đoán xác định. Việc nhận diện các kháng thể bằng MDHQ từng là phương pháp chẩn đoán chắc chắn duy nhất. Tuy nhiên, chỉ một số ít cơ sở y tế triển khai thực hiện kỹ thuật này do quy trình phức tạp đòi hỏi cắt lạnh và nhuộm huỳnh quang quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. Do đó, đối với trường hợp chưa thực hiện được kỹ thuật này hoặc chưa được trang bị cơ sở vật chất hoặc không thể sinh thiết lặp lại bóng nước cho chỉ định MDHQ, câu hỏi đặt ra về "Giá trị chẩn đoán (GTCĐ) của hóa mô miễn dịch trong các mẫu sinh thiết thường quy với mô vùi paraffin có thể hỗ trợ hoặc thay thế MDHQ trong bóng nước dạng pemphigus?". Trong đó, hệ thống bổ thể hoạt hóa bởi các tự kháng thể thường được sử dụng làm dấu ấn chẩn đoán cho BNTM.

Thành phần bổ thể C3d và C4d là các sản phẩm phân tách cuối cùng của C3 và C4 nên bền vững, dễ phát hiện. Tại Việt Nam nhiều cơ sở y tế thực hiện được hóa mô miễn dịch (HMMD) nhưng có rất ít cơ sở y tế thực hiện MDHQ. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định khả năng thay thế hoặc hỗ trợ của HMMD với các thành phần của bổ thể như C3d và C4d trên mô vùi paraffin (FFPE) trong BP, với các mục tiêu:

Xác định các đặc điểm nhuộm HMMD C3d và C4d: vị trí phân tách bóng nước, kiểu hình và mức độ lắng đọng.

Xác định GTCĐ (độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm) của HMMD với bổ thể C3d và C4d so với MDHQ trực tiếp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh phẩm sinh thiết bóng nước ở da có kết quả xác định bằng MDHQ tại Bộ Môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh của Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/09/2019 đến 01/05/2024.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Mẫu nghiên cứu phải:

Có đầy đủ thông tin về mã số bệnh nhân, tuổi và giới tính.

Có đầy đủ khối mô bóng nước vùi nến.

Các trường hợp chẩn đoán xác định là BP trên MDHQ (lắng đọng dạng đường C3 ± IgG) và có mô bệnh học H&E phù hợp (bóng nước dưới thượng bì ± eosinophil).

Nhóm chứng: các trường hợp bệnh bóng nước không phải BP.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu sinh thiết da gởi đến làm MDHQ không được ngâm hoặc giữ trong gạc tẩm nước muối NaCl 0,9% hoặc đã giữ trong nước muối NaCl 0,9% mà không có bảo quản lạnh 2-4 độ C.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang so sánh với tiêu chuẩn vàng (MDHQ).

Cỡ mẫu: (sai số ước tính ε = 0,05: N bệnh ≥ 1,96^2x0,9x(1-0,9)/0,05^2 = 138,3.

N tổng = N bệnh/(1-tỷ lệ lưu hành) = 149 bệnh nhân (với tỷ lệ lưu hành Prev = 0,012).

Cỡ mẫu của chúng tôi: 149 bệnh nhân. 149 trường hợp được chẩn đoán bệnh bóng nước (bao gồm BP và nhóm chứng là bóng nước khác)

Trên thực tế, chúng tôi thu thập 162 ca hồi cứu bao gồm BP, BNTM khác và bóng nước không tự miễn (BNKTM).

Cách thu thập số liệu:

Phân tích số liệu**:** Dữ liệu thô được quản lý và mã hoá bằng phần mềm Excel. Số liệu được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ. Các tỷ lệ và phép so sánh, kiểm định cơ bản và các hệ số được tính toán bằng phần mềm SPSS 20.0.

Tổng hợp các giá trị của HMMD so với tiêu chuẩn vàng theo bảng 2x2 phát hiện ở mẫu nghiên cứu. Tìm giá trị của hệ số kappa thể hiện mức độ đồng thuận (tương hợp) giữa các phương pháp XN.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 803/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 22/9/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Trong 162 ca có 98 nữ (60,5%) và 64 nam (39,5%). Tỷ lệ nữ/nam là 1,53/1. Độ tuổi trung bình là 55,41 ± 21,97 tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 4 tuổi và cao nhất là 95 tuổi.

3.2. Tỷ lệ và số lượng các bệnh bóng nước

Trong số 162 ca, có 87 ca BP (53,7%), 39 ca pemphigus thường (24,1%), 12 ca pemphigus lá (7,4%), 1 ca pemphigus do thuốc (0,6%), 8 ca bệnh IgA đường (4,9%), 1 ca viêm da dạng herpes (0,6%), 1 ca lupus đỏ da bóng nước (0,6%); 13 ca BNKTM (8,1%).

3.3. Các đặc điểm nhuộm bổ thể C3d và C4d

Hình ảnh vị trí phân tách bóng nước trên nhuộm HE tương hợp 100% khi đối chiếu với vị trí phân tách bóng nước trên HMMD C3d và C4d. Nghiên cứu có 61 ca bóng nước trong thượng bì (chiếm 37,7%) và 101 ca bóng nước dưới thượng bì (chiếm 62,3%).

Bảng 1: Tỷ lệ các mức độ nhuộm của C3d và C4d

Mức độ	Âm tính	1+	2+	3+
C3d	16,7%	20,3%	30,9%	32,1%
C4d	53,8%	36,4%	6,7%	3,1%

Vị trí của C3d và C4d:

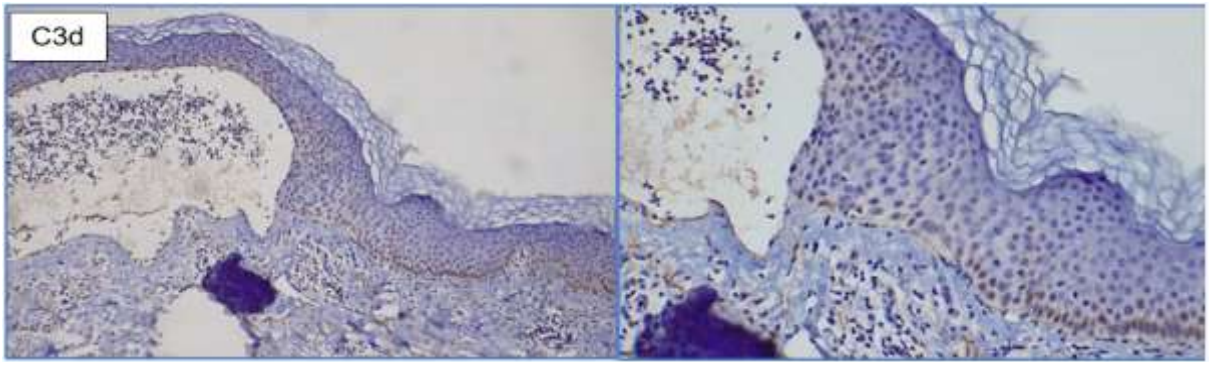
*Vị trí của C3d: 27 ca âm tính (16,7%); 44 ca dạng lưới (27,2%); 26 ca dương tính ở trần bóng nước (chiếm 16%); 65 ca dương tính ở sàn bóng nước (chiếm 40,1%).

*Vị trí của C4d: 87 ca âm tính (chiếm 53,7%); 35 ca dương tính ở sàn bóng nước (chiếm 21,6%); 24 ca dương tính ở trần bóng nước (chiếm 14,8%) và 16 ca dương tính dạng lưới (9,9%).

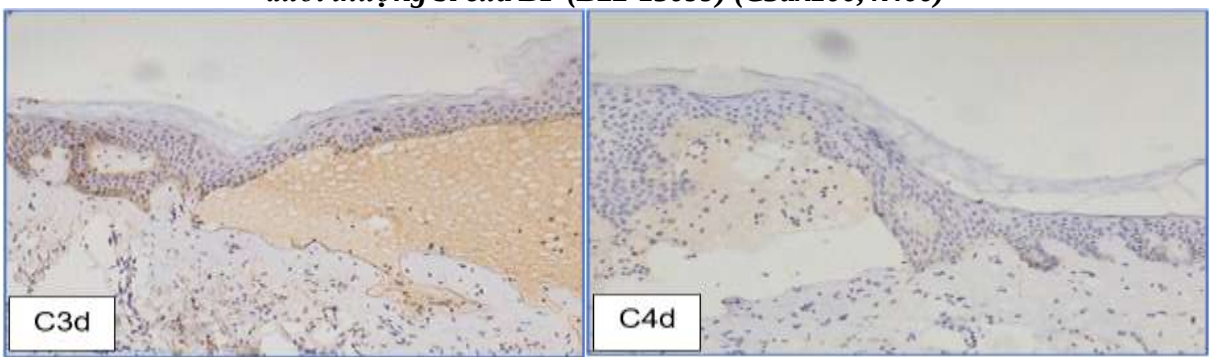
C3d có độ nhạy 95,4%, độ đặc hiệu 30,67%; PPV 61,48%, NPV 85,19%, độ chính xác 65,43%. C4d có độ nhạy 65,5%, độ đặc hiệu 76%; PPV 76%, NPV 65,5%, độ chính xác 68,46%.

Giá trị chẩn đoán khi kết hợp C4d và C3d trong BP: độ nhạy 62,5%. Độ đặc hiệu 83,3%. PPV 81,4%. NPV 65,9%.

Hệ số Kappa giữa C3d và C4d: 0,259 với p <0,01: đồng thuận kém.



Hình 1: C3d dương tính dạng đường ở trần và sàn bóng nước mức độ 3+ trong bóng nước dưới thượng bì của BP (B22-15099) (C3dx100, x400)



Hình 2: Bóng nước dưới thượng bì có C3d (3+) và C4d (1+) ở sàn bóng nước (x40) (B21-03348)

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ các bệnh bóng nước tương đồng với các NC khác, tỷ lệ các bệnh BNTM khác và BNKTM đều thấp, dao động 6%-8%.

Nghiên cứu của chúng tôi có 64 nam (39,5%) và 98 nữ (60,5%), phù hợp với Trần Ngọc Ánh và Lê Thị Ái Nhân và các nghiên cứu khác: nữ chiếm ưu thế trong bệnh BNTM (khoảng 60-62%) [1,2].

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với Trần Ngọc Ánh và Popescu IA về độ tuổi: 50-60 tuổi chiếm 48% [6]; trên 50 tuổi chiếm 69,4% và dưới 40 tuổi có tỷ lệ không đáng kể. Hầu hết BNTM gặp ở người lớn tuổi và rất hiếm gặp ở trẻ em.

Mức độ dương tính của C3d cao hơn của C4d trong BP và Pemphigus, đậm độ rõ ràng hơn C4d; phù hợp với Magro CM và Thakur N [3,7]. Điều này có thể được lý giải là do C3d hiện diện trung tâm trong các con đường bổ thể, trong khi C4d chỉ hiện diện trong con đường cổ điển; do đó nồng độ thấp hơn.

Thakur N và Oryani AM cũng ghi nhận có nhiều ca được chẩn đoán BP hơn khi sử dụng HMMD C3d so với C4d như nghiên cứu của chúng tôi [5,7]. C3 có vai trò trung tâm trong dòng thác bổ thể, góp mặt trong cả 2 con đường và có chức năng điều hòa miễn dịch

quan trọng. Theo Oryani AM, ở những ca dương tính với cả 2 dấu ấn C3d và C4d, đậm độ của C3d cao hơn C4d. Về vị trí, Oryani AM có 73,3% biểu hiện C4d; 86,7% biểu hiện C3d ở vùng màng đáy [5].

Theo Magro CM, C3d dương tính dạng lưới trong pemphigus là hình ảnh soi gương tương ứng của lắng đọng IgG dạng lưới trên DIF [3]; điều này đúng với NC của chúng tôi (hơn 88% pemphigus có HMMD C3d dạng mạng lưới và 100% có IgG dạng lưới trên DIF).

Lắng đọng C3d và C4d ở sàn bóng nước thường gặp hơn ở trần bóng nước, cho thấy tín hiệu ở sàn nhạy hơn ở trần bóng nước, phù hợp với y văn ghi nhận bổ thể (nhất là C3 và C4) lắng đọng trên da chủ yếu ở vị trí bờ viền nhú bì (sàn bóng nước) và hiếm khi ở trần bóng nước hay ở lớp đáy/cận đáy. Bổ thể C3d, sau đó là C4d, chủ yếu lắng đọng ở sàn bóng nước trong BP và ở gian bào trong pemphigus.

4.1. Giá trị chẩn đoán của C3d

Nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy C3d rất cao, phù hợp với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, độ đặc hiệu lại khá thấp. C3d dương tính trong hầu hết BP và Pemphigus, vốn là hai loại BNTM chính. Mặc dù đây là một bất lợi nhưng hình ảnh nhuộm C3d rõ ràng và chi tiết trong BP và Pemphigus giúp nhận diện phân loại bóng nước tương hợp với kiểu hình nhuộm bằng DIF.

Hệ số kappa của C3d dương tính dạng đường và DIF kết quả BP là 0,838 (p <0,01): mức gần tuyệt đối và rất cao so với các nghiên cứu khác.

4.2. Giá trị chẩn đoán của C4d

Oh H cho thấy C4d có độ nhạy và độ đặc hiệu dao động quanh 70% giống với nghiên cứu của chúng tôi và PPV là 76% [4]. C4d là một dấu ấn rất hữu ích có GTCĐ cao. Thực hiện C4d trước khi sinh thiết lại có thể giúp chẩn đoán những ca nghi ngờ BP.

Hệ số kappa của C4d dương tính dạng đường với DIF kết quả BP là 0,514 (p <0,01): giá trị tương hợp trung bình cho thấy các kết quả C4d là chấp nhận được.

Lắng đọng dọc theo BMZ là dạng lắng đọng chính trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác (86-90%): mức độ dương tính của C4d ở bóng nước dưới thượng bì cao hơn so với bóng nước trong thượng bì.

4.3. Giá trị chẩn đoán khi kết hợp C3d và C4d

C4d không phù hợp để sàng lọc BP do độ nhạy dưới 80%. C3d phù hợp sàng lọc BP nhưng C3d dễ dương giả; do đó cần thực hiện C4d tiếp theo giúp độ đặc hiệu tăng lên và dương tính giả giảm xuống (còn 16,7%).

Việc phân tích dạng lắng đọng là rất quan trọng quyết định chẩn đoán cao hơn cả dương tính hay âm tính trong DIF; do đó mặc dù C3d dương giả nhiều nhưng dạng lắng đọng lại làm nổi bật chẩn đoán, ví dụ như dạng đường thì hướng tới BP và dạng lưới ở cận đáy thì hướng tới pemphigus thường, dạng lưới ở dưới lớp hạt thì hướng tới pemphigus lá.

Nghiên cứu của chúng tôi khi phối hợp C3d và C4d có PPV là 81,4% và NPV là 65,9%; như vậy xác suất chẩn đoán đúng BP cho một kết quả dương tính cả 2 dấu ấn là 81,4%.

Độ chính xác của C3d là tương đương nhau, nhưng độ chính xác của C4d trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Thakur N [7].

Nghiên cứu của chúng tôi giống với Oryani AM [5]: kết quả dương tính với C3d và C4d có thể xác nhận chẩn đoán BP; nhưng kết quả âm tính lại cần khẳng định bằng DIF.

Điểm hạn chế là khi hai dấu ấn đều âm tính thì không loại trừ được BP và pemphigus. HMMD dễ bị âm giả hơn DIF nhưng DIF dễ

dương giả hơn HMMD. Do đó, HMMD là một hình thức hỗ trợ sàng lọc ban đầu để tiếp theo có thể chỉ định hoặc không chỉ định DIF; hoặc dùng trong trường hợp không thể sinh thiết lại bóng nước.

Hệ số Kappa giữa C3d và C4d: tương hợp khá (κ=0,259, p <0,01). κ này tương đương Oh với sự tương hợp ở mức thấp (κ đối với C3d và C4d lần lượt là 0,344 và 0,227). Mặc dù κ chưa cao, đây lại là lợi thế khi kết hợp 2 xét nghiệm khác nhau. C3d ưu thế về độ nhạy và vị trí cùng với kiểu hình dương tính (tương đương kiểu hình của miễn dịch huỳnh quang) giúp ích nhiều và then chốt cho chẩn đoán bóng nước; sau đó cần thêm C4d để ủng hộ cho chẩn đoán BP. So với DIF phải thực hiện 5 loại kháng thể có thể gây phức tạp trong diễn giải; việc sử dụng kết hợp C3d và C4d đem lại khả năng chẩn đoán chính xác BP lên đến 81,4%.

C3d và C4d hầu như âm tính ở nhóm bệnh BNTM khác và BNKTM; mức độ đồng thuận của C3d và C4d trong nhóm bệnh này cao. Khi kết quả C3d và C4d đều âm tính thì hướng đến 2 nhóm bệnh này.

HMMD vẫn còn một số hạn chế so với DIF là không phân biệt được các bệnh BNTM dưới thượng bì và các bệnh BNKTM.

V. KẾT LUẬN

Hóa mô miễn dịch được sử dụng như một phương pháp hỗ trợ chẩn đoán ban đầu và là công cụ bổ sung quan trọng khi không thể thực hiện miễn dịch huỳnh quang hoặc kết quả không rõ ràng. Cụ thể, khi lâm sàng và mô bệnh học phù hợp, kế đến là C3d và C4d đều dương tính dạng đường thì chẩn đoán là BP (dương giả thấp 18%); khi C3d hoặc C4d âm tính thì cần thực hiện miễn dịch huỳnh quang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Ngọc Ánh**. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tự kháng thể của một số bệnh da bóng nước tự miễn tại Bệnh Viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội. 2010.
2. **Lê Thị Ái Nhân**. Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp trong chẩn đoán bệnh da BN tự miễn. Luận văn Bác sỹ nội trú, Đại Học Y dược TP.Hồ Chí Minh. 2021.
3. **Magro CM, Dyrsen ME**. The use of C3d and C4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. J Am Acad Dermatol. 2008;59:822-833. doi.org/10.1016/j.jaad.2008.06.022.
4. **Oh H, Kim CH, Lee YJ, et al**. Bullous pemphigoid diagnosis: the role of routine formalin-fixed paraffin-embedded skin tissue immunochemistry. Sci Rep. 2022;12:10519. doi.org/10.1038/s41598-022-14950-z.
5. **Oryani AM, Tayebi-Meybodi N, Nahidi Y, et al**. Immunohistochemical Evaluation of C4d and C3d Markers in Bullous Pemphigoid as a Substitute for Direct Immunofluorescence Technique. Indian J Dermatol. 2023;68(5): 541–545. doi: 10.4103/ijd.ijd_386_22.
6. **Popescu IA, Vata D, Olinici DT, et al**. Epidemiological Study of Autoimmune Bullous Dermatoses in Northeastern Romania. Diagnostics. 2024:14(1):57. doi.org/10.3390/diagnostics14010057.
7. **Thakur N, Dipankar De, Chatterjee D, et al**. Utility of C3d and C4d immunohistochemical staining in formalin-fixed skin or mucosal biopsy specimens in diagnosis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. Nature. Scientific Reports. 2023;13:11283.

U BAO LÔNG TIẾN TRIỂN: BÁO CÁO 1 TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Trần Hòa[1], Nguyễn Thị Hà My[1], Lê Thị Tâm[2], Võ Hoài Bảo[3], Nguyễn Thị Lâm[1], Lê Thị Anh Đào[1], Đinh Ngọc Anh Dũng[1], Nguyễn Ngọc Sơn[2], Huỳnh Thị Lệ Hằng[2]

TÓM TẮT

U bao lông tiến triển (PTT) là tổn thương hiếm gặp của rễ vỏ ngoài nang lông, hình ảnh vi thể có những nét tương đồng với ung thư tế bào gai (SCC), điều quan trọng cần phải hiểu biết về hình ảnh tế bào học và mô học của khối u nhiều biến động này để có những nhận định và đánh giá phù hợp tránh sai sót. Chúng tôi thông báo 1 trường hợp u bao lông tiến triển trên bệnh nhân nam 46 tuổi có tổn thương ở vùng thái dương (P) da đầu đã nhiều năm, kích thước 1,5 x 1,7cm, khu trú, không đau, bề mặt trơn láng, hơi đỏ, chắc, chẩn đoán lâm sàng là u mỡ. Xét nghiệm mô bệnh học sau mổ là u bao lông tiến triển, mà trước đó tổn thương được chẩn đoán là SCC. PTT chỉ chiếm 0,1% u phần phụ da, đa số được tìm thấy ở da đầu (90%), ở trong lứa tuổi 40 – 80, đỉnh cao là lứa tuổi trên 60, nữ giới chiếm ưu thế. U xuất hiện đơn độc, nổi lên trên bề mặt da, kích thước từ 1 – 10cm, hói và loét trên u có thể được nhìn thấy. Về mô bệnh học, các tế bào biểu mô gai co cụm thành nốt hoặc thùy, đặc hoặc tạo nang, các tế bào dạng đáy xếp thành hàng rào ở xung quanh dựa trên 1 màng đáy dày hyalin, trung tâm có hình ảnh sừng hóa nang lông. Chẩn đoán PTT dựa trên hình ảnh giải phẫu bệnh tuy nhiên sự có mặt hình ảnh tế bào bất thường và hoạt động phân bào là những thách thức cho chẩn đoán, nhiều khi u có những biểu hiện mô học tương tự như SCC nên bị chẩn đoán quá mức là tổn thương ác tính. Khối u, đặc biệt ở những vị trí ngoài da đầu, tiến triển nhanh, xâm lấn có kích thước > 5cm và có hình ảnh phân bào cần phải được lưu ý đến trường hợp ác tính. Cắt bỏ hoàn toàn với bờ tự do sạch (tối thiểu 1cm) và theo dõi lâu dài là phương pháp điều trị được lựa chọn.

Từ khóa: u bao lông tiến triển, nhầm lẫn, ung thư tế bào gai

SUMMARY

THE PROLIFERATING TRICHILEMMAL (PILAR) TUMOR: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Proliferating trichilemmal tumor or proliferating pilar tumor (PPT) is a rare tumor of external root sheath of hair follicular. Microscopically, it mimics squamous cell carcinoma hence, it is important to understand the cytology as well as histological features of this tumor diligently. Here we are reporting a case of 46 years old male with skin tumor in a form of lobulated mass on his right temporal area of the scalp for many years (#10 years) and measuring 1.5 x 1.7cm, a localized, painless mass with smooth surface, firm. Clinically, this tumor was diagnosed as a lipoma. The surgery is a treatment of choice.

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện C Đà Nẵng*
[2]*Khoa Xét nghiệm, Bệnh viên Gia đình Đà Nẵng*
[3]*Khoa Ngoại Bệnh viện Gia đình Đà Nẵng*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hòa
ĐT: 0905325858
Email: tranhoadok@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30-9-2024
Ngày nhận phản biện: 06/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt đăng bài báo: 15/10/2024

The postoperative pathohistological examination was indicative of PTTs; which the lesion previously diagnosed as SCC. PTT is a rare tumor that correspond to 0.1% of cutaneous tumors. PTT most commonly occur on the scalp (90%) during the fourth to eight decades of live with peak in incidence the sixth decades and have a distinct predilection for female. It is presented as a solitary, nodular and exophytic tumor. The size may vary from 1cm to 10cm in its largest diameter. Alopecia and ulceration can be observed. Histopathologically, characteristic proliferating of the follicular outer root sheath, consist of well defined lobulated, or nodular organization, solid and cystic mass of proliferating squamous epithelium, surrounded by thick hyalinized basement membrane, central trichilemmal keratinization and peripheral palisading of small basaloid cells may be seen. Diagnosis of PTT is primarily based on pathologic features but the presence of cellular atypia dyskeratotic cells and mitotic figures may lead to a diagnostic challenge on PPT and that has the histologic capacity to simulate SCC concluded few characteristics of histopathology that serve to diagnose the PPT over SCC.The tumor especially located out of the scalp, with recent rapid growth, a size larger than 5cm, infiltrative growth and cytologic atypia with mitotic activity should also be regarded as malignancy. The complete local excision with margin of normal tissue (at least 1cm) and longterm follow-up is the treatment of choice.

Keywords: proliferating trichilemmal tumor, mistakenly, squamous cell carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U bao lông tiến triển (PTT) là bệnh lý hiếm gặp, thường lành tính. Y văn mô tả, tổn thương có ranh giới rõ của da hoặc mô dưới da với hình ảnh tế bào dạng gai và hình ảnh sừng hóa dạng bao lông. Đặc điểm vi thể có những nét tương đồng với các tổn thương khác ở da, đặc biệt là với ung thư tế bào gai (SCC) biệt hóa tốt; nếu không cẩn thận, thiếu vắng kinh nghiệm và chủ quan trong nhận định cấu trúc tổn thương, không có sự kết hợp với lâm sàng rất dễ đưa ra những kết luận không đúng với bản chất sinh học của u, đem lại việc điều trị không phù hợp cho bệnh nhân.

Trong năm 2023, chúng tôi có ghi nhận được 1 trường hợp u bao lông tiến triển những biểu hiện mô bệnh học đã gây ra một số khó khăn trong chẩn đoán giải phẫu bệnh. Chúng tôi thông báo trường hợp này và hồi cứu y văn nhằm mục đích rút kinh nghiệm để trong quá trình chẩn đoán u bao lông được chính xác hơn.

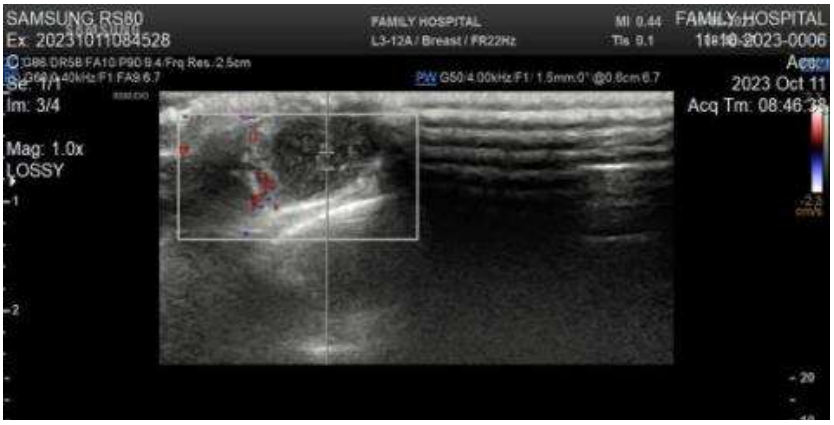
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân: E. Tvorogov, 46 tuổi, Nam giới, Quốc tịch Nga đang định cư tại Quảng Nam.

Bệnh nhân có khối u da đầu vùng thái dương (P), xuất hiện hơn 10 năm, nay có vẻ lớn dần, không đau, đỏ, bề mặt u trơn láng, không có tóc mọc trên u, di động tương đối, kích thước 1,5 x 1,7cm. Các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường, siêu âm cho thấy: U mô mềm vùng thái dương (P), cấu trúc hồi âm, không đồng nhất, kích thước 10 x 17mm, gồm phần đặc, phần dịch, có tăng âm sau, có tăng sinh mạch, phần dịch không có tín hiệu Doppler, bản ngoài xương thái dương không thấy bất thường, chẩn đoán lâm sàng u mỡ vùng thái dương P, (Hình 1&2).

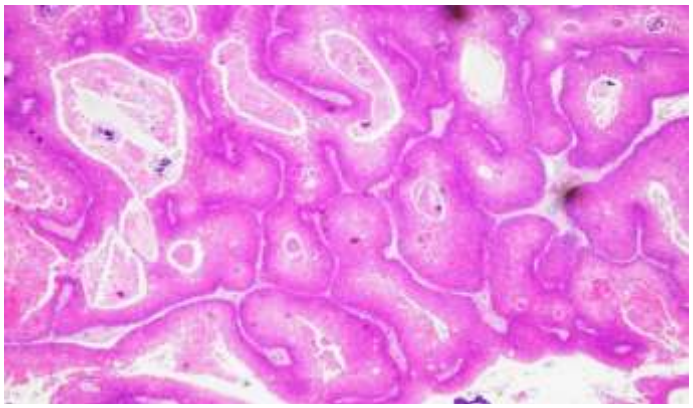


Hình 1: Siêu âm khối u

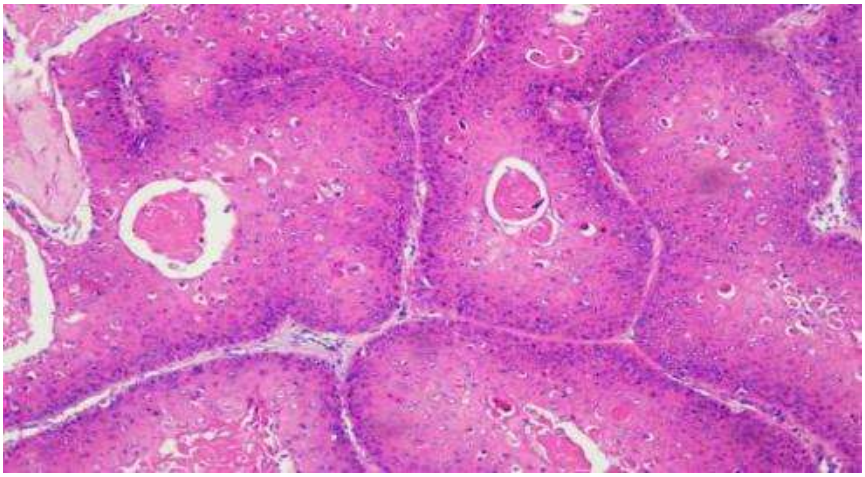


Hình 2: Siêu âm Doppler khối u

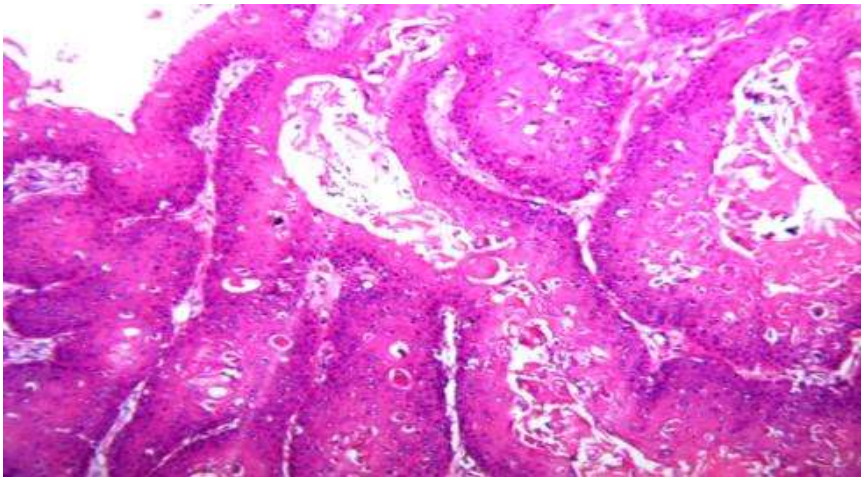
Bệnh nhân được tiểu phẫu, lấy u làm Giải phẫu bệnh: U mật độ chắc, kích thước 1,5 x 2cm, ranh giới rõ, mặt cắt không đồng nhất, nâu xám. Chẩn đoán ban đầu nghĩ đến trường hợp SCC biệt hóa tốt. Kết hợp lâm sàng, đánh giá lại vi thể cho thấy u thể hiện hình ảnh: các tế bào gai quá sản mạnh, co cụm thành ổ hoặc thùy, các tế bào dạng cận đáy sắp xếp xung quanh, trưởng thành về trung tâm thùy, có hình ảnh sừng hóa nang lông, màng đáy còn nguyên vẹn có ít nhân chia ở vùng thấp tế bào, lan tỏa trong lớp chân bì sâu, mô đệm phù nề xơ hóa, ít tế bào viêm xâm nhiễm. (Hình 3, 4, 5, 6, 7&8).



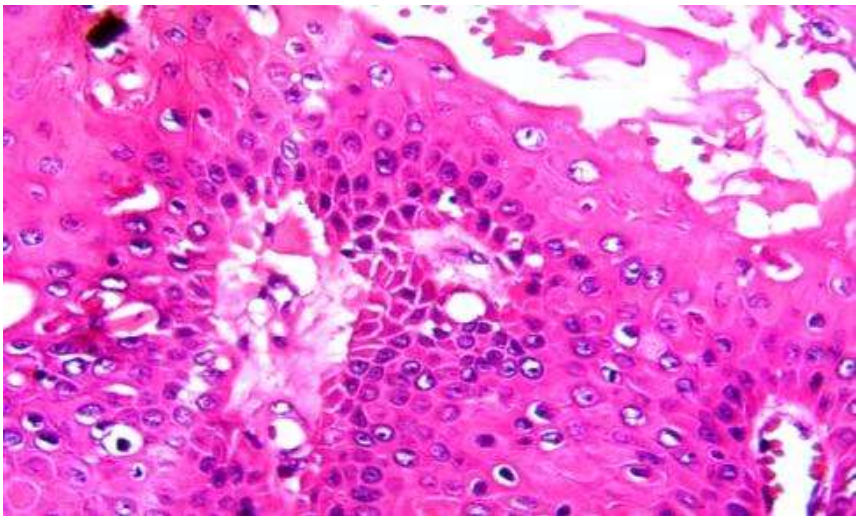
Hình 3: Tiêu bản H23-4844 x4.H&E



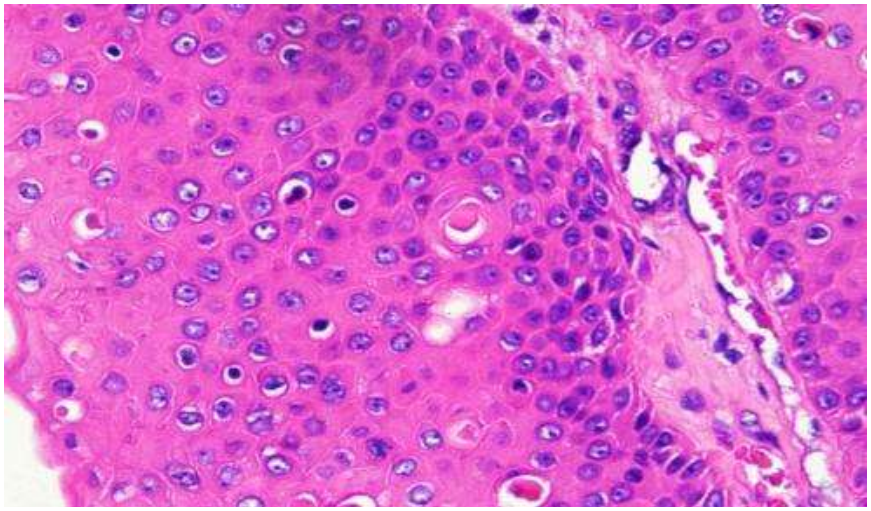
Hình 4: Tiêu bản H23-4844 x10.H&E



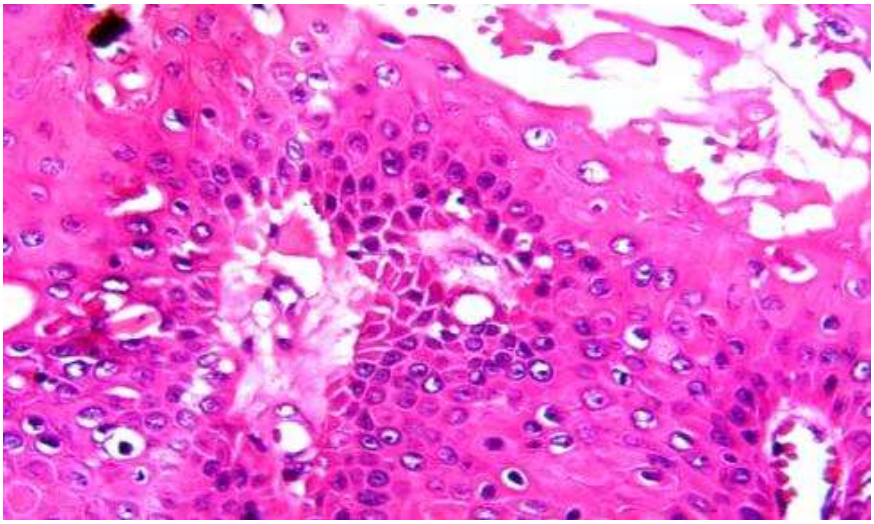
Hình 5: Tiêu bản H23-4844 x10.H&E



Hình 6: Tiêu bản H23-4844 x40.H&E



Hình 7: Tiêu bản H23-4844 x40.H&E



Hình 8: Tiêu bản H23-4844 x40.H&E

Chẩn đoán: phù hợp với U bao lông tiến triển

Tiêu bản được đánh giá lại khi bệnh nhân về Nga mổ lại lần 2 với cắt bờ rộng rãi hơn, đồng thuận với chẩn đoán của chúng tôi. Hiện tại bệnh nhân trở lại Việt Nam vẫn ổn định.

III. BÀN LUẬN

Các thông báo cho thấy u bao lông tiến triển là tổn thương hiếm gặp, tỉ lệ mắc bệnh được ghi nhận là 0,1% u lành tính ở da và có thể có từ trước hoặc đồng thời với nang lông hoặc có thể là hực thể riêng rẽ [4]. U có nguồn gốc từ vỏ rễ bao ngoài của nang lông hoặc tổn thương được biệt hóa từ vùng eo của nang lông [2,3]. Đôi khi PTT được cho là giả u do sự quá sản giả biểu mô hơn là tân sinh u thật sự [2]. Nhiều tác giả cho rằng do tác động của chấn thương, nhiễm khuẩn, viêm hoặc kích thích lên nang lông trước đó, là điều kiện để phát triển u [1]. PTT có thể là sự phức tạp hóa nang lông, điều này được xác nhận khi thấy vết nứt trên thành nang lông, thành nang lông bị phá hủy và tế bào viêm xâm nhập vào đó và không thay thế cho thành nang, điều này có thể đi theo sau sự lành sẹo từ bờ của vết nứt, rồi thoái hóa

thành túi lan đến lớp biểu bì và cuối cùng là phân giải tự nhiên hay tiến triển đến quá trình thay đổi giả biểu mô, nhiều PTT không có khác biệt tính chất khi so sánh với nang lông bình thường và nang lông bình thường còn thể hiện những vùng quá sản như PTT [7]. Ngoài ra nhiễm HPV cũng được ghi nhận trong vài trường hợp [9].

40 năm qua, nhiều thuật ngữ được đưa ra để mô tả tổn thương: Proliferating epidermoid cyst, pilar tumor of the scalp, proliferating trichilemmal cyst, giant hair matrix tumor, hydatidiform keratinous cyst, trichochlamydocarcinoma, invasive hair matrix tumor, carcinoma in sebaceous cyst, invasive pilomatrixoma [2,7]. Sự phong phú về những thuật ngữ sử dụng thể hiện sự phức tạp về mặt sinh học của PTT. Năm 1966 Wilson-Jones, người đầu tiên mô tả u như thực thể lâm sàng và mô bệnh học mô phỏng như ung thư tế bào gai [2]. Cho đến năm 1981 Brownstein và Arluk mới đặt ra thuật ngữ U bao lông tiến triển (Proliferating trichilemmal cyst) [7].

PPT thường thể hiện 1 khối u đơn độc ở da, mô dưới da: 79,5% - 87% có khi lên đến 90% gặp ở phụ nữ [2,4], lứa tuổi dao động từ 21 – 88 tuổi, trung bình là 62,4 tuổi, hay gặp nhất trong nhóm tuổi từ 40 trở lên, đỉnh cao là lứa tuổi 60 tuổi [1,2,4]. 85,4 – 90% tìm thấy ở da đầu, nhất là phụ nữ >50 tuổi, 10% còn lại thấy ở lưng và các vị trí khác hiếm gặp như vùng trước trán, mặt, mũi, mí mắt, môi, khoang miệng, cổ, thân mình, mông, vùng sinh dục ngoài (âm hộ), vú, chi trên, chi dưới [1,2,4,]. U hay gặp ở vùng da có tóc mọc, có ảnh hưởng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời [1]. Hay gặp ở bệnh nhân tóc dày hơn là người hói đầu [5]. Kích thước dao động từ <1cm đến 12cm trung bình là 3,3cm; khối u lớn nhất được báo cáo là 25cm [1,2]. U hiện diện như nốt trồi lên trên bề mặt da hoặc có dạng nhú, màu nhạt hoặc đỏ, bề mặt có khi có loét hay hói [1,5,10]. U thường tiến triển chậm trong nhiều năm có khi trên 10 năm và rồi tiến triển nhanh trong vài tháng đến 1 năm ngay tại vị trí có trước [2,4]. Vị trí và sự tiến triển của u là tiêu chí quan trọng góp phần trong xác định bản chất sinh học của u. Lâm sàng hầu như rất khó khăn trong chẩn đoán và thường nhầm lẫn với các tổn thương lành tính khác như u mỡ, u tuyến đa hình, u bao thần kinh, hạch viêm phản ứng, u phó hạch, u mạch máu, u thể cảnh và u khe mang [9] đôi khi cũng nhầm lẫn với tổn thương ác tính: K tế bào gai, K tế bào đáy, melanoma, keratoacanthoma [1] hoặc u tuyến mồ hôi, sarcoma xơ [4] (bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán U mỡ).

Về đại thể, không có tính đặc hiệu, rất ít được các tác giả đánh giá chi tiết, u có giới hạn rõ, có thùy hay nhiều thùy, phân định rõ ràng với mô xung quanh, mặt cắt thể hiện có vùng đặc, xen lẫn nang, có những nang chứa chất sừng với ổ vôi hóa, đôi khi có dạng tổ ong [1,3,9].

Vi thể, cho đến thời điểm này,phương pháp nhuộm thường quy H&E vẫn còn nguyên giá trị trong việc chẩn đoán PPT. Tùy theo tác giả , đặc trưng của u là thể hiện sự biệt hóa tế bào u từ vỏ rễ ngoài bao lông, các tế bào gai quá sản tạo thành những thùy có ranh giới khá rõ ràng, sự tiến triển tế bào gai tạo những ổ đặc hoặc nang, có hình ảnh sừng hóa nang lông, trung tâm thùy có dạng "xoáy gai", có các tế bào dạng đáy xếp thành hàng rào xung quanh được giới hạn bởi màng đáy hyalin điển hình, rồi hội tụ vào trung tâm và trở nên nhạt màu và có

nhiều glycogen hơn và có sự chuyển dạng đột ngột thành lớp sừng mà không có sự hiện diện của lớp hạt, đôi khi có hình ảnh sừng hóa cá biệt hoặc biệt hóa theo dạng cấu trúc bã lông. Ở vùng xung quanh có sự tan rã các tế bào cận sừng, có ổ vôi hóa không định hình trong lớp sừng, có khi các tế bào gai sắp xếp lộn xộn với bào tương ưa acid và sừng hóa đột ngột, các tinh thể cholesterol có thể được nhìn thấy, các tế bào bóng ma thể hiện sự biệt hóa gian bào, biệt hóa đỉnh tiết và tế bào thoi có thể được ghi nhận [3,7]. Ngoài ra, PTT còn thể hiện những dải rộng tế bào gai không chỉ sắp xếp quanh vùng nang mà còn kết nối với nhau hoặc bị chia cắt bởi hình ảnh xơ hóa. Ở những dải băng này các tế bào dạng đáy nhỏ cũng được thấy như hàng rào sắp xếp xung quanh và lớn dần và gai hóa khi đi vào trung tâm. Phản ứng dị vật kèm hình ảnh lông bị hủy hoại, mô hoại tử, vôi hóa cũng có thể nhìn thấy [5,8]. Điểm nổi bật trong u bao lông tiến triển là biểu hiện sừng hóa nang lông, được Maurer mô tả lần đầu tiên vào năm 1895, năm 1969 Holmes mới đề cập trở lại và sau đó Pinkees xác định chắc chắn quá trình sừng hóa nang lông là quá trình biệt hóa đặc biệt trong hình thành bao lông [7] và là đặc trưng của U bao lông tiến triển: sự chuyển dạng đột ngột từ tế bào biểu mô có nhân sang không nhân mà vắng mặt lớp hạt, một lượng lớn tế bào một nhân khi cắt dọc biểu hiện sự sừng hóa không có các hạt keratohyaline. Sừng hóa được tìm thấy ở vùng eo, nơi mà bên ngoài của vỏ rễ chân tóc không được che phủ bởi phần vỏ rễ bên trong của bao lông [1,3,4,6]. Tiêu chí chẩn đoán u bao lông tiến triển: có biểu hiện nang hoặc nốt tế bào gai từ tế bào nhỏ ở ngoại vi lớn dần vào trong, có hình ảnh sừng hóa nang lông ở trung tâm [4,5].

Một đặc điểm luôn gây ra tranh cãi trong mô bệnh học là sự bất thường tế bào với nhân đa hình, có thể liên quan đến nhân chia, hoạt động nhân chia hay gặp nằm ở vị trí đáy tế bào và luôn thể hiện các thành phần biểu mô thay đổi từ đơn dạng không có nhân chia đến đa dạng có hình ảnh nhân chia và có sự thay đổi nhân không điển hình từ mức độ thấp, kín đáo đến mức độ cao rất tương đồng với hình ảnh ung thư tế bào gai biệt hóa tốt [2,6].

Trong khi đó đánh giá sự biến đổi ác tính luôn được dựa trên sự bất thường tế bào và các hoạt động phân bào. Tuy nhiên, hình ảnh phân bào vẫn còn nhiều tranh cãi khi u có ít hoặc không có bất thường tế bào nhưng nó vẫn có thể có hành vi sinh học ác tính, bất thường về hình thái tế bào có trong u nhưng vẫn là tổn thương lành tính, cho thấy hình ảnh mô học không nhất thiết phải tương quan với hành vi sinh học của u [6]. PTT vẫn được xem như là u lành tính, thể hiện tính chất tiến triển của bao lông, sự hiện diện tế bào bất thường, tế bào nghịch sừng, có hình ảnh phân bào có thể dẫn đến suy nghĩ ác tính; tuy nhiên, bản chất sinh học vẫn là lành tính [6]. PTT lại có những biểu hiện rất gần với SCC nên nhiều trường hợp đã chẩn đoán quá mức như SCC. Những đặc điểm bất thường tế bào và sự tiến triển xâm lấn, đã cho thấy tiến triển của u không thể dự đoán được [6]. Có tác giả vẫn cho rằng PTT là dạng SCC xuất phát từ tuyến bã để giải thích cho sự biệt hóa tế bào được ghi nhận [7].

Hình ảnh ủng hộ cho sự lành tính của u là giới hạn tổn thương rõ ràng, sắc nét, có sừng hóa nang lông, thiếu vắng sự kết nối với lớp biểu bì và hoạt động phân bào thấp [2].

Đặc điểm ác tính là tổn thương khu trú quanh đơn vị nang lông - tuyến bã, bao gồm sự

bất thường tế bào, bào tương nhạt màu, màng đáy đủ dày giữa các nang lông lan tỏa và có sự kết nối với lớp biểu bì, và việc loại trừ sự ác tính của PTT còn dựa vào đặc điểm: cấu trúc nang rõ ràng, tụ tập tạo thùy, có sừng hóa nang lông, bờ rìa ngoại vi trơn nhẵn, vắng mặt hoặc không dễ thấy bất thường nhân và hoạt động phân bào tối thiểu; được giới hạn bởi màng đáy hyalin ái toan dày quanh u,. Tăng sinh xơ cứng và/hoặc có những ổ tế bào gai lộn xộn đi vào trong mô đệm chỉ là hình ảnh giả xâm lấn không được nhầm lẫn với SCC [6]. Đánh giá cấu trúc u toàn diện và hệ thống dưới vật kính có độ phóng đại thấp là đề xuất quan trọng cho quá trình chẩn đoán về bản chất tổn thương [2,6]. Các tiêu bản bị phân mảnh do cạo hoặc những sinh thiết nhỏ lấy ra từ tổn thương lớn có tiềm năng ác tính, có thể gia tăng nguy cơ không hiện diện các tổn thương và sẽ có những giải thích không đúng, do vậy khi chẩn đoán PTT lành tính cần phải cẩn thận và có thể gặp khó khăn trong một số trường hợp phân biệt với SCC [2]. Ở mẫu sinh thiết phân mảnh cần phân biệt với u mầm lông giai đoạn sớm, Keratoacanthoma và các biến thể của ung thư tế bào gai [2].

Hầu hết các tác giả khuyến cáo và nhấn mạnh trước tiên là cần phải chẩn đoán phân biệt giữa PTT với ung thư tế bào gai, trong SCC có hoạt động phân bào, bất thường nhân, hình ảnh cầu sừng, không có sự giới hạn màng đáy, có tổn thương tiền ung thư ở lớp biểu bì. (đây là nhầm lẫn trong lần chẩn đoán đầu tiên của chúng tôi).

Sự kết hợp với lâm sàng là cần thiết cho chẩn đoán: U tiến triển nhanh, lưu ý u có vị trí ngoài vùng da đầu, kích thước >5cm và có tính chất xâm lấn; có bất thường về tế bào và có hoạt động nhân chia là những tiêu chí cho một tổn thương ác tính [6,9].

Để thuận lợi trong việc xử trí và theo dõi, Ya đã chia u thành 3 nhóm hình thái dựa vào cấu trúc mô học và tiềm năng ác tính của tế bào u:

* Nhóm 1 (u lành tính): tỉ lệ mắc 67%, lành tính thật sự, có giới hạn rõ ràng, có bờ rìa xơ dày, có sừng hóa nang lông, tế bào bất thường ở mức độ nhẹ, kín đáo, thiếu vắng phân bào bệnh lý, không có hoại tử, không có xâm lấn thần kinh, mạch máu. Mô đệm có xâm nhập tế bào viêm đơn nhân, tương bào, tế bào khổng lồ.

* Nhóm 2 (u độ ác thấp): tỉ lệ mắc 26,9 %, có tiềm năng tiến triển và tái phát tại chỗ, có cấu trúc gần giống nhóm 1 nhưng hình ảnh thùy (nang) không đều được thể hiện rõ, bất thường tế bào ở mức độ vừa phải, sừng hóa đột ngột, có ổ hoại tử đồng nhất, xâm lấn tại chỗ kèm theo thâm nhiễm vào lớp bì sâu và dưới da. Tỉ lệ tái phát 15%.

* Nhóm 3 (u độ ác cao): tỉ lệ mắc 6,1%, có tiềm năng tái phát cao và di căn, có hình ảnh tiến triển mạnh ở vùng xâm lấn, nhân bất thường rõ, có thể có nhân thoái sản, có phân bào bệnh lý kèm theo các ổ hoại tử, mô đệm có phản ứng xơ cứng, có hoặc không có xâm lấn vào cấu trúc mạch máu, thần kinh [10].

Vai trò HMMD: PTT bộc lộ cytokin nang lông thai và CK7 nhưng không có vai trò rõ ràng, rất ít tác giả đề cập, HMMD không được sử dụng để chẩn đoán PPT và cũng không dùng để chẩn đoán phân biệt với ung thư tế bào gai [3]. Tuy nhiên, có tác giả cho rằng HMMD giúp thể hiện rõ sự sừng hóa nang lông và hoạt hóa với AE13, AE14 và CK15 có thể giúp cho việc chẩn đoán phân biệt giữa PTT có nguy cơ

ác tính cao với ung thư tế bào gai, trong trường hợp PTT ác tính cho thấy CD34 (-) [2]. Ngoài ra HMMD còn hỗ trợ cho việc phân loại các nhóm PTT chính xác hơn như PTT nhóm 1, dương tính với CK10 và involucrin, trong khi đó PTT nhóm 3 bộc lộ kháng nguyên tiến triển nhân, CK16 và không bộc lộ CD34 [1].

Do sự đa dạng về biểu hiện hình thái học của u bao lông tiến triển, theo Alarcón CE [1] cũng cần phân biệt PPT với các tổn thương và u ở da và phần phụ da (Bảng 1).

Bảng 1: Phân biệt PPT với các tổn thương và u ở da và phần phụ da

Tổn thương cần phân biệt	Hình ảnh vi thể cần lưu ý	Hóa mô miễn dịch
- U bao lông lành tính - Dày sừng bao lông (Trichilemmal keratosis) - U ống mồ hôi tế bào sáng (Clear-cell syringoma) - U tuyến mồ hôi (Hidradenoma)	Vắng mặt hình ảnh phát triển xâm lấn các thành phần u,không có tinh chất tế bào bất thường như trong PPT Trong dày sừng nang lông đôi khi cũng thấy bất thường về nhân tế bào ở một mức độ nhất định nào đó với nhiều phân bào và có rối loạn nhẹ về cấu trúc.	CD34 (+) CK8 (+)
Ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)	Tế bào có bào tương nhạt hoặc sáng, phản ảnh sự thay đổi do thoái hóa tế bào có thể được tìm thấy trong SCC	AE13 và AE14: CK 34βE12/CK903 (+) CK8 (-) CK14 (+)
U tuyến mồ hôi ác tính	Vắng mặt sự sắp xếp các tế bào dạng hàng rào ở ngoại vi, có sự hiện diện của sự biệt hóa ống tuyến và túi tuyến	CEA (+)
U tuyến bã ác tính	Các tế bào tuyến bã biệt hóa với bào tương có hốc sáng, giàu lipid và có nhân lõm khu trú ở trung tâm	EMA (+) PGRMC 1 (+) ABHD 5 (+) CK7 (+)

Về điều trị: PTT là bệnh lý hiếm gặp, chưa có hướng dẫn chuẩn để xử lý, phẫu thuật cắt bỏ với rìa an toàn (sạch) và theo dõi là phương pháp điều trị tốt nhất được lựa chọn; tỷ lệ tái phát 1,7% sau 87 tháng theo dõi hoặc từ 3,7% đến 6,6% trong vòng 6 tháng đến 10 năm theo dõi tùy theo tác giả [1]. Với bờ tự do từ 0,5 đến 1cm (kỹ thuật MMS) được coi là chỉ định tốt, mặc dù chưa có đầy đủ chứng cứ khoa học nhưng cũng cho thấy có giảm đi nguy cơ tái phát và di căn [1,4]. Diện cắt sạch vẫn là chìa khóa thành công cho điều trị [5,6].

IV. KẾT LUẬN

U bao lông tiến triển là phân nhóm u phần phụ da hiếm gặp, có đặc điểm tổn thương khu trú rõ với các hình ảnh tế bào dạng biểu mô gai và hình ảnh sừng hóa nang lông, đặc điểm lâm sàng nổi bật là thường gặp ở vùng da đầu. Chúng tôi thông báo và hồi cứu của y văn trường hợp bệnh lý này nhằm rút kinh nghiệm cho chẩn đoán bởi lẽ: tổn thương có những đặc điểm gần giống với trường hợp ung thư tế bào gai, nếu thiếu kinh nghiệm và không thận trọng

trong đánh giá sẽ có chẩn đoán không phù hợp. Sự phối hợp lâm sàng dựa trên vị trí tổn thương, sự tiến triển, xâm lấn của u, biểu hiện phân bào để đưa ra chẩn đoán phù hợp với bản chất sinh học của u. Phẫu thuật cắt bỏ u với bờ tự do tối thiểu là 1cm là phương pháp điều trị được lựa chọn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alarcón Pérez CE, Gómez Ángulo D, Olmos Pérez M, et al**. Management of 3 Proliferating Pilar Tumors: Definition, Differential Diagnosis, and Treatment Options. Actas Dermosifiliograficas. 2019; 110(10):850-854.
2. **Bury Y, Bloxham C**. Proliferating trichilemmal tumour. Diagnostic Histopathology. 2009;15(5):273-278.
3. Fonseca TC, Bandeira CL, Sousa BA, et al. Proliferating trichilemmal tumor case report. J Bras Patol Med Lab. 2016;52(2):120-123.
4. **Gomides MDA, Berbert ALCV**. Exuberant Proliferating Trichilemmal Tumor in a young person – Surg Cosmet Dermatol. Rio de Janeiro. 2020;12(S1):66-69.
5. **Imran FH, Imami NH, Wen APY.** Rare Diagnosis of a Proliferating Pilar Tumor in a Facial Hairline Cryst. Folia Medica Indonesiana. 2022;58(1):56–60.
6. **Kaushik B, Azad S, et al.** Proliferating Trichilemmal Tumor of Scalp—An Eye Opener for a Pathologist. Indian Journal of Clinical Medicine. 2023;13(1):60-62.
7. **Lee IJ, Lee ES and Lee SH**. Proliferating Trichilemmal Tumor in Uncommon Site. Ann Dermatol. 1993;5(2):151-154.
8. **Parambeth HK, Udhayam N, Agarwal S, et al**. A large helmet-shaped proliferating trichilemmal tumor of the scalp: Is definitive radiotherapy the treatment? A case report. Journal of Egyptian National Cancer Institute. 2019;31:7. doi: https://doi.org/10.1186/s43046-019-0007-y.
9. **Yakar F, Imre P, Deniz G, Celtikci E**. Proliferating Trichilemmal Tumor of the Scalp. EJMO. 2018;2(1):43-45.
10. **Ye J, Nappi O, Swanson PE, et al**. Proliferating pilar tumors: a clinicopathologic study of 76 cases with a proposal for definition of benign and malignant variants. Am J Clin Pathol. 2004;122:566-574.

U TẾ BÀO TẠO HẮC TỐ SPITZ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Lương Anh Khoa[1], Trương Hoàng Mỹ Duyên[1], Phạm Huỳnh Đình Triệu[1], Nguyễn Ngọc Lâm[2], Trần Quốc Ân[1], Trần Hương Giang[1,2]

TÓM TẮT

U tế bào tạo hắc tố Spitz (còn gọi là u Spitz không điển hình) là thực thể hiếm gặp trong các tân sinh của tế bào tạo hắc tố. U có đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học trung gian giữa nêvi và ung thư tế bào tạo hắc tố. Vì vậy, việc chẩn đoán lâm sàng cũng như giải phẫu bệnh gặp khá nhiều khó khăn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 21 tuổi, có u da vùng đùi kích thước khoảng 2cm, được chẩn đoán u tế bào tạo hắc tố Spitz. Phương pháp điều trị được lựa chọn là phẫu thuật cắt trọn u. Tình trạng tái phát và di căn không được ghi nhận sau một năm điều trị và theo dõi. Mô bệnh học có nhiều đặc điểm chồng lấp với ung thư tế bào tạo hắc tố và tiềm năng ác tính không xác định là hai vấn đề quan trọng cần được lưu ý khi chẩn đoán và điều trị một trường hợp u tế bào tạo hắc tố Spitz.

Từ khóa: u tế bào tạo hắc tố Spitz, u Spitz không điển hình

SUMMARY

SPITZ MELANOCYTOMA: A RARE CASE REPORT

Spitz melanoma, also called an atypical Spitz tumor, is a rare variant within the spectrum of melanocytic neoplasms. It presents clinical and histopathological features that overlap between benign nevi and malignant melanoma, making accurate diagnosis challenging. In this report, we present a case of a 21-year-old male with a 2 cm skin lesion on the thigh, diagnosed as Spitz melanoma. The patient underwent a complete surgical excision as the treatment of choice. After one year of follow-up, no evidence of recurrence or metastasis was observed. Two key challenges in diagnosing and treating Spitz melanocytoma are its histopathological similarities to melanoma and its uncertain malignant potential.

Keywords: Spitz melanocytoma, atypical Spitz tumor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào tạo hắc tố Spitz (còn gọi là u Spitz không điển hình) là một tổn thương hiếm gặp của tế bào tạo hắc tố, hiện diện một hoặc nhiều đặc điểm không điển hình nhưng không đủ để chẩn đoán ung thư tế bào tạo hắc tố. Mặc dù được mô tả lần đầu tiên vào năm 1948 [7], cho đến nay việc chẩn đoán và điều trị u tế bào tạo hắc tố Spitz vẫn còn nhiều tranh cãi. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu thực hiện trên 1663 trường hợp u tế bào tạo hắc tố Spitz trong 13 năm (1999-2012) chỉ ghi nhận 17 trường hợp là u tế bào tạo hắc tố Spitz [5]. Những tổn thương này có tiềm năng ác tính chưa xác định,

[1]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trương Hoàng Mỹ Duyên
ĐT: 0358082963
Email: truonghoangmyduyen88@gmail.com
Ngày nhận bài: 30-9-2024
Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

có khả năng di căn đến hạch canh gác, nhưng tiên lượng bệnh thường khả quan với tỷ lệ sống sót lên đến 99% [3]. Đây là loại u gây nhiều tranh cãi giữa các nhà giải phẫu bệnh do sự không đồng nhất về mặt mô bệnh học và sự chồng lấp với ung thư tế bào tạo hắc tố.

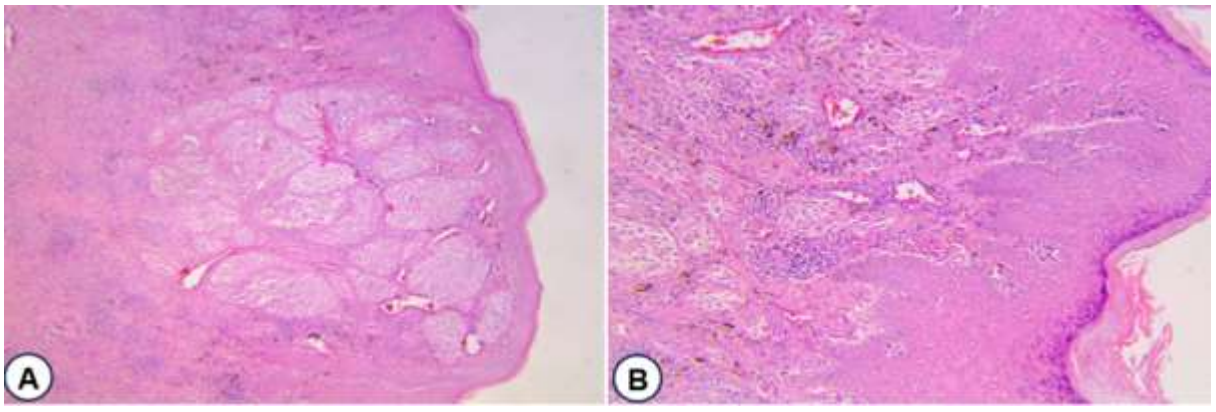
II. BÁO CÁO CA BỆNH

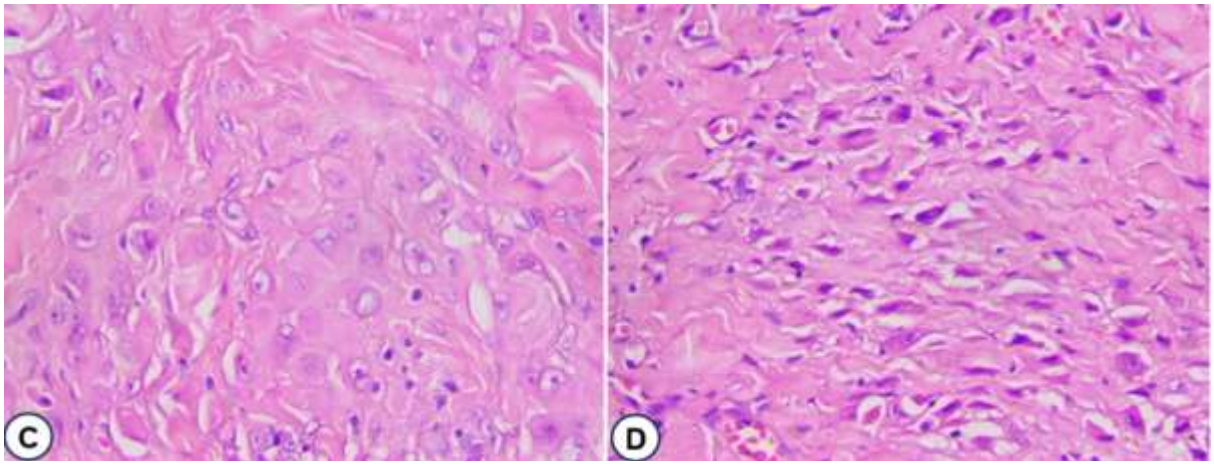
Bệnh nhân nam, 21 tuổi, mắc một khối u da ở vùng đùi kích thước khoảng 2cm, không rõ thời gian khởi phát, ngoài ra không có triệu chứng nào khác. Tiền căn bản thân và gia đình chưa ghi nhận bất thường. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt trọn u.



Hình 7: Hình ảnh lâm sàng cho thấy tổn thương là một u ở da trồi lên, không loét, giới hạn tương đối rõ, đối xứng, tăng sắc tố nhẹ

Xét nghiệm giải phẫu bệnh đã được tiến hành. Trên vi thể, mẫu mô da có lớp thượng bì bình thường. Trong lớp bì, các tế bào tạo hắc tố hình thoi và dạng biểu mô tăng sản, sắp xếp thành đám hoặc lan tỏa, có giới hạn không rõ với mô bì xung quanh. U gồm các ổ tế bào có kích thước nhỏ dần khi đi từ lớp bì nông tới lớp bì sâu. Đồng thời, mật độ tế bào u cũng giảm dần khi càng xuống dưới. Bên cạnh đó, lớp bì thấm nhập rải rác lymphô bào.

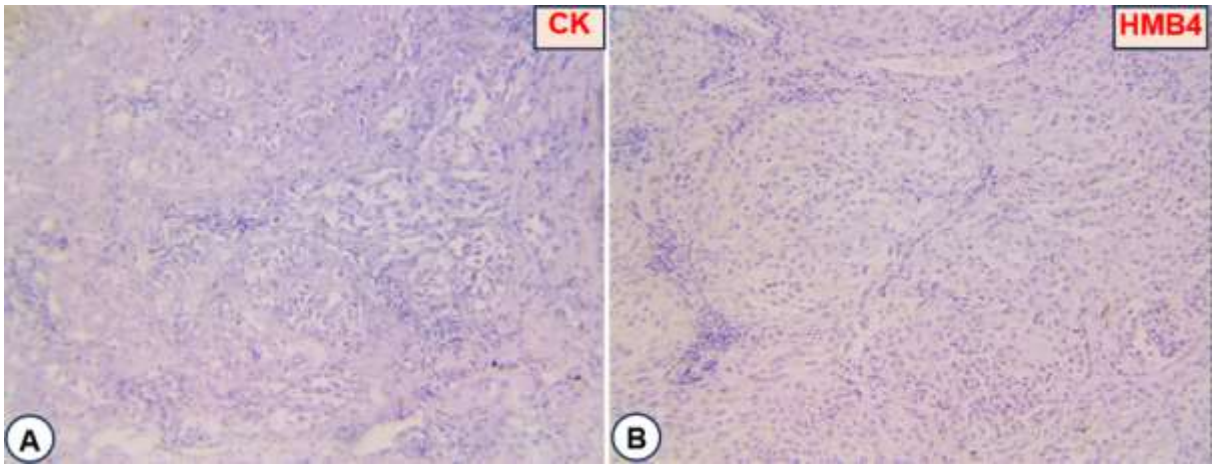


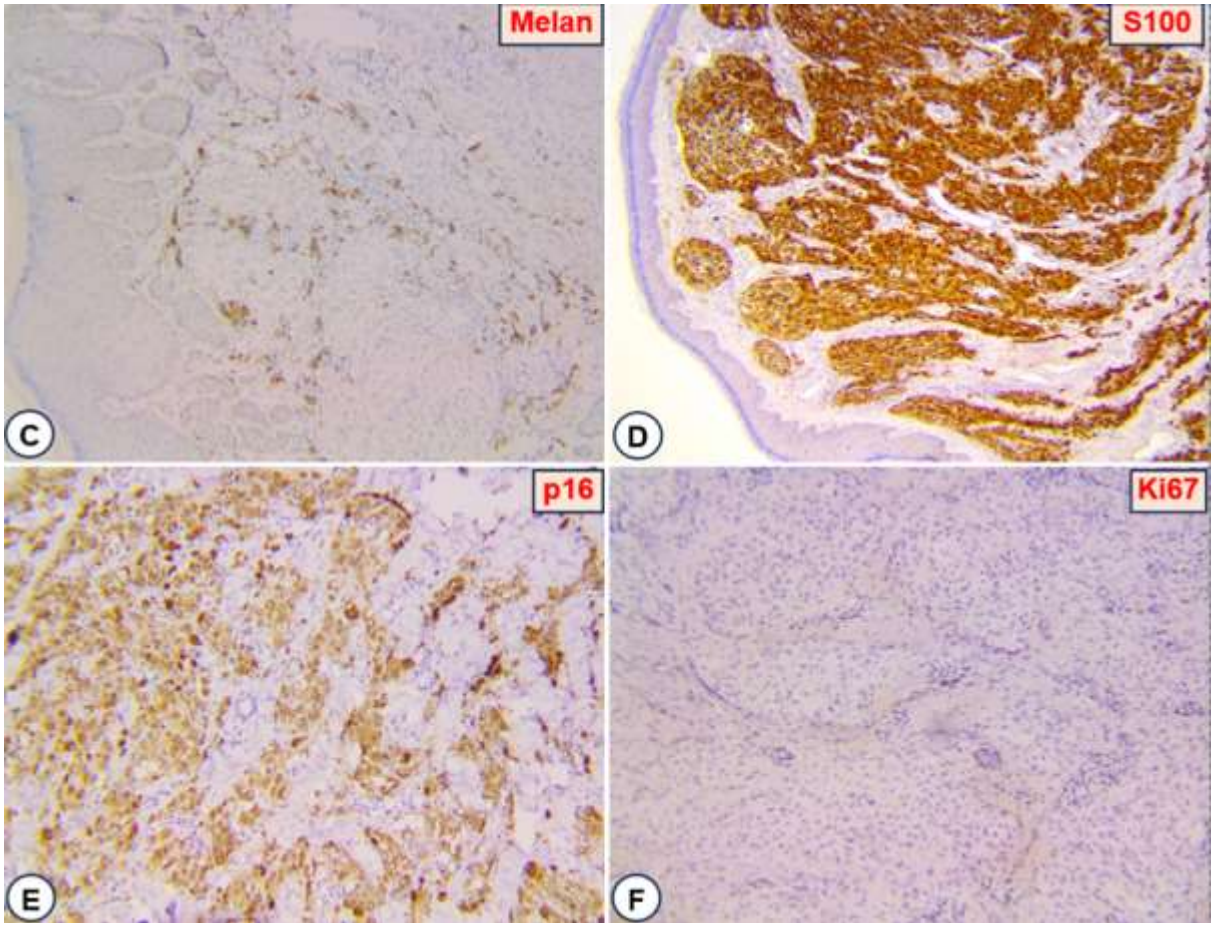


Hình 8: Hình ảnh vi thể

Tế bào u dạng biểu mô và dạng hình thoi, bào tương nhiều và ái toan, vài nơi chứa chất hắc tố, nhân lệch tâm, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân rõ. Mức độ không điển hình của nhân có thể gây lo lắng, tuy nhiên khi khảo sát hết u, chúng tôi không ghi nhận hình ảnh phân bào, cũng như không có hình ảnh hoại tử, đồng thời không có tình trạng loét. Ở lớp bì sâu, tế bào u có mật độ thấp hơn nằm xen kẽ trong mô sợi collagen, bào tương dạng kính mờ rõ hơn, hình thái nhân cũng hiền lành hơn, điều này cho thấy u này mặc dù không điển hình nhưng vẫn còn sự trưởng thành.

Hóa mô miễn dịch đã được đề nghị để đưa ra chẩn đoán xác định, gồm: CK, Melan A, S100, HMB45, p16, Ki67. CK âm tính giúp loại trừ carcinôm biệt hóa kém. Melan A dương tính rải rác và S100 dương tính mạnh lan tỏa giúp chẩn đoán u thuộc nhóm tân sinh của tế bào tạo hắc tố. HMB45 dương tính ở phần u trong lớp bì nông và âm tính ở phần u trong lớp bì sâu, điều này thể hiện kiểu hình trưởng thành của tế bào u. Bên cạnh đó, p16 dương tính mạnh lan tỏa và chỉ số Ki67 dưới 1% cho thấy đây là một tổn thương tế bào tạo hắc tố lành tính.





Hình 9: Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

Sau cùng, bệnh nhân được chẩn đoán u tế bào tạo hắc tố Spitz. Quá trình theo dõi sau một năm cho thấy bệnh nhân không bị tát phát hoặc di căn.

III. BÀN LUẬN

Nhóm tân sinh tế bào tạo hắc tố Spitz gồm ba phân loại chính: nêvi Spitz, u tế bào tạo hắc tố Spitz và ung thư tế bào tạo hắc tố dạng Spitz [4]. Thuật ngữ u tế bào tạo hắc tố Spitz thay đổi theo lịch sử và giữa các chuyên gia, bao gồm "u Spitz có tiềm năng ác tính không xác định (Spitz tumor of undetermined malignant potential – STUMP)", "tăng sinh tế bào tạo hắc tố không điển hình ở bề mặt có ý nghĩa không xác định (superficial atypical melanocytic proliferation of uncertain significance – SAMPUS)". Theo Bảng Phân Loại U lần thứ 5 của Tổ Chức Y Tế Thế Giới, thuật ngữ u tế bào tạo hắc tố Spitz đã được sử dụng để gọi tên các tổn thương thuộc nhóm tân sinh Spitz có các đặc điểm trung gian giữa nêvi và ung thư tế bào tạo hắc tố.

U tế bào tạo hắc tố Spitz có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, nhưng thường gặp ở trẻ em hoặc thanh niên hơn người lớn tuổi. Độ tuổi trung bình khi chẩn đoán mắc u tế bào tạo hắc tố Spitz được báo cáo trong một nghiên cứu trên 60 bệnh nhân là 23,7 tuổi, trong đó 61% bệnh nhân là nữ, 30% bệnh nhân có u nằm ở chi dưới và 28% bệnh nhân có u nằm ở đầu và cổ [5].

U tế bào tạo hắc tố Spitz thường ẩn chứa những bất thường về số lượng nhiễm sắc thể, tuy nhiên hầu hết các trường hợp đều diễn tiến chậm. Thách thức trong chẩn đoán u tế bào tạo hắc tố Spitz dẫn đến việc cần kết hợp các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và sinh học phân tử, bao gồm cả các bất thường về nhiễm sắc thể, chẳng hạn như mất CDKN2A đồng hợp tử. Về mặt đại thể, chúng thường xuất hiện dưới dạng u da gồ lên màu hồng đến đỏ, hình vòm, kích thước lớn hơn 10mm, thường không đối xứng, có bờ không đều và bề mặt có thể bị loét [6]. Về mặt vi thể, u tế bào tạo hắc tố Spitz gồm các dải hoặc ổ tế bào tạo hắc tố dạng biểu mô và hoặc hình thoi phát triển lan rộng làm chèn ép mô đệm xung quanh [4]. U tế bào tạo hắc tố Spitz biểu hiện một số đặc điểm tương tự nêvi Spitz, chẳng hạn như tế bào u có hình thoi tăng sản trong thượng bì, hoặc hình thành các ổ tế bào u trong vùng nối bì – thượng bì "tràn xuống" theo hướng thẳng đứng. Ngoài ra, các đặc điểm mô học đáng lo ngại chồng lấp với ung thư tế bào tạo hắc tố thường khiến cho việc chẩn đoán u tế bào tạo hắc tố Spitz gặp nhiều thách thức. Các đặc điểm này bao gồm kích thước lớn (đường kính thường lớn hơn 10 mm), mất tính đối xứng, giới hạn không rõ, bờ đẩy, loét, nhân không điển hình độ cao, xâm lấn sâu, mật độ tế bào u cao, tế bào u đa hình, tế bào thiếu/ không trưởng thành, tăng phân bào ở lớp sâu hoặc ở rìa [6]. Một khối u tế bào tạo hắc tố Spitz phải chứa các đặc điểm không điển hình đủ để loại trừ nêvi Spitz, nhưng không đủ để xếp vào ung thư tế bào tạo hắc tố.

Khi quan sát một khối u tế bào tạo hắc tố Spitz cần lưu ý xem xét những đặc điểm sau để chẩn đoán phân biệt với nêvi Spitz cũng như ung thư tế bào tạo hắc tố Spitz: kích thước, sự đối xứng, ranh giới, sự phân bố dạng Paget, loét, sự phá hủy lớp thượng bì, mật độ tế bào u, sự trưởng thành, mức độ không điển hình, phân bào và hoại tử u. Đối với kích thước u, nêvi Spitz thường có kích thước dưới 6mm, u tế bào tạo hắc tố Spitz thường có kích thước từ 5 đến 10mm, còn ung thư tế bào tạo hắc tố thường lớn hơn 10mm. Về sự đối xứng, nêvi Spitz có sự đối xứng rõ rệt, ung thư tế bào tạo hắc tố thường mất đối xứng, trong khi u tế bào tạo hắc tố Spitz có thể mất đối xứng hoặc không. Về ranh giới u, nêvi Spitz có giới hạn rõ, ung thư tế bào tạo hắc tố thường giới hạn không rõ, trong khi u tế bào tạo hắc tố Spitz có thể có giới hạn rõ hoặc không. Hình ảnh Pagetoid thường khu trú và giới hạn trong nêvi Spitz cũng như u tế bào tạo hắc tố Spitz, ngược lại thường lan tỏa trong ung thư tế bào tạo hắc tố. Về yếu tố loét, nêvi Spitz thường không loét, ung thư tế bào tạo hắc tố thường loét rộng, trong khi u tế bào tạo hắc tố Spitz cũng có thể có loét nhưng khu trú. Sự phá hủy thượng bì là sự xâm nhập của tế bào u vào thượng bì và làm mỏng lớp thượng bì bên trên, gặp trong ung thư tế bào tạo hắc tố, không gặp trong nêvi Spitz và u tế bào tạo hắc tố Spitz. Mật độ tế bào thường thấp trong nêvi Spitz, nhưng lại tăng trong u tế bào tạo hắc tố Spitz cũng như ung thư tế bào tạo hắc tố. Sự trưởng thành của tế bào u cũng là một yếu tố quan trọng, gặp trong nêvi Spitz, mất trong ung thư tế bào tạo hắc tố và có thể mất hoặc không trong u tế bào tạo hắc tố Spitz. Mức độ không điển hình tế bào thường rất rõ ràng trong ung thư tế bào tạo hắc tố, trung gian trong u tế bào tạo hắc tố Spitz; trong khi đối với nêvi Spitz, tế bào thường điển hình hoặc chỉ không điển hình mức độ nhẹ. Hoại tử u và phân bào là hai yếu

tố cần lưu ý, vì hoại tử khu trú vẫn có thể gặp trong u tế bào tạo hắc tố Spitz. Tương tự, số lượng phân bào nhiều vẫn có thể gặp trong u tế bào tạo hắc tố Spitz và điểm cut - off phân bào được lựa chọn để phân biệt lành và ác trong trường hợp này là 6 phân bào trên 1 mm^2 [1].

Việc phân biệt u tế bào tạo hắc tố Spitz và ung thư tế bào tạo hắc tố dạng Spitz bằng hóa mô miễn dịch cũng là một thách thức lớn vì sự khác biệt của nhóm tân sinh này so với các tổn thương tế bào tạo hắc tố thông thường. Sự biểu hiện p16 và sự âm tính với PRAME có thể giúp tách biệt các tân sinh tế bào tạo hắc tố lành tính thông thường khỏi ung thư tế bào tạo hắc tố, tuy nhiên điều này lại khác biệt trong nhóm u tế bào tạo hắc tố Spitz. Cụ thể là, biểu hiện p16 thường được bảo tồn trong nêvi Spitz, nhưng chỉ gặp trong một tỷ lệ nhỏ các trường hợp u tế bào tạo hắc tố Spitz và cũng tương tự đối với ung thư tế bào tạo hắc tố Spitz. Trong trường hợp của chúng tôi, điều may mắn là p16 vẫn còn dương tính lan tỏa trên mô u, giúp hướng chẩn đoán đến lành tính. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng sự mất biểu hiện p16 trong u tế bào tạo hắc tố Spitz cũng thường xảy ra và không phải là yếu tố quyết định để chẩn đoán ác tính. Tương tự, PRAME thường biểu hiện trong ung thư tế bào tạo hắc tố thông thường, nhưng vẫn có thể dương tính lan tỏa trong nêvi Spitz hay u tế bào tạo hắc tố Spitz. Hơn thế nữa, HMB45 từ lâu đã được biết đến như một dấu ấn chứng minh sự trưởng thành của các tế bào tạo hắc tố trong các nêvi và u tế bào tạo hắc tố có thành phần trong lớp bì. Tuy nhiên, kiểu hình HMB45 âm tính ở lớp bì sâu lại có thể không xuất hiện ở ung thư tế bào tạo hắc tố Spitz, gây thách thức lớn cho chẩn đoán. Chính vì vậy, việc kết hợp toàn bộ các yếu tố tuổi, lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch đặc biệt quan trọng khi chẩn đoán một tổn thương thuộc nhóm u Spitz.

Biểu hiện của các dấu ấn hóa mô miễn dịch về sự tăng sinh như Ki-67 ngày càng trở nên quan trọng trong việc chẩn đoán xác định ung thư tế bào tạo hắc tố [6]. Mặc dù cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để chuẩn hóa, biểu hiện của Ki-67 có thể hữu ích trong việc phân tầng nguy cơ đối với u tế bào tạo hắc tố Spitz. Ví dụ, nghiên cứu của Kapor được thực hiện gần đây đã chỉ ra rằng u tế bào tạo hắc tố Spitz có chỉ số Ki-67 trung bình là 10% so với 0,53% ở nêvi thông thường, 5,04% ở nêvi Spitz và 36,83% ở ung thư tế bào tạo hắc tố thông thường [2]. Nghiên cứu của Vollmer cho thấy chỉ số tăng sinh Ki-67 là dưới 2% ở nêvi Spitz, lớn hơn 10% gợi ý ung thư tế bào tạo hắc tố và các chỉ số từ 2 đến 10% là không rõ ràng (theo đánh giá của tác giả, các chỉ số như vậy có thể gợi ý u tế bào tạo hắc tố Spitz và cũng có khả năng là khối u không xác định được về mặt sinh học) [8].

Điều trị u tế bào tạo hắc tố Spitz là một vấn đề gây thách thức và còn nhiều tranh cãi vì vẫn tồn tại sự không đồng thuận đáng kể giữa các nhà giải phẫu bệnh trong chẩn đoán xác định, ngay cả với các chuyên gia về da; bên cạnh đó, cũng chưa có sự thống nhất giữa các phác đồ điều trị. Nhìn chung, đến hiện tại, do tiên lượng khá tốt, bệnh nhân được chỉ định cắt bỏ trọn u và tái khám định kỳ để phát hiện tái phát. Do vậy, việc chẩn đoán chính xác giúp tránh bỏ sót điều trị hoặc điều trị quá mức.

IV. KẾT LUẬN

U tế bào tạo hắc tố Spitz là một thực thể hiếm gặp và gây khó khăn cho các bác sĩ lâm sàng đưa ra chẩn đoán xác định. Tuy nhiên,

việc kết hợp với mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử có thể giúp đưa ra chẩn đoán chính xác giúp quyết định phương pháp điều trị tối ưu nhất cho bệnh nhân. Phẫu thuật cắt trọn u được lựa chọn đối với trường hợp bệnh nhân của chúng tôi và hiện tại sau một năm điều trị bệnh nhân hiện vẫn chưa tái phát. Việc theo dõi lâu dài sau phẫu thuật là cần thiết vì đây là loại u hiếm gặp và có tiềm năng ác tính chưa xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Harms KL, Lowe L, Fullen DR, Harms PW.** Atypical Spitz tumors: a diagnostic challenge. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2015;139(10):1263-1270.
2. **Kapur P, Selim MAa, Roy LC, et al.** Spitz nevi and atypical Spitz nevi/tumors: a histologic and immunohistochemical analysis. Modern Pathology. 2005;18(2):197-204.
3. **Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, et al.** Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. The Lancet Oncology. 2014;15(4):e178-e183.
4. **Lott JP, Wititsuwannakul J, Lee JJ, et al.** Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: the Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;71(6):1077-1082.
5. **Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, et al.** The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution. Cancer. 2009;115(3):631-641.
6. **McCormack CJ, Conyers RK, Scolyer RA, et al.** Atypical Spitzoid neoplasms: a review of potential markers of biological behavior including sentinel node biopsy. Melanoma Research. 2014;24(5):437-447.
7. **Spitz S**. Melanomas of childhood. The American Journal of Pathology. 1948;24(3):591.
8. **Vollmer RT**. Use of Bayes rule and MIB-1 proliferation index to discriminate Spitz nevus from malignant melanoma. American Journal of Clinical Pathology. 2004;122(4):499-505.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM SARCÔM TẠO XƯƠNG THEO PHÂN LOẠI WHO 2020 VỀ U XƯƠNG VÀ PHẦN MỀM

Ngô Quốc Đạt[1], Diệp Thế Hoà[2], Dương Thanh Tú[1], Lý Thanh Thiện[1], Vũ Tuấn Dũng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phiên bản WHO 2020 về u xương và phần mềm cập nhật một số những thay đổi trong chẩn đoán cũng như đưa ra định nghĩa cụ thể trong chẩn đoán các phân nhóm của sarcôm tạo xương. **Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm khảo sát các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của sarcôm tạo xương theo phân loại WHO 2020 về u xương và phần mềm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu gồm 115 trường hợp được chẩn đoán sarcôm tạo xương tại bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** Sarcôm tạo xương thường gặp từ 10-16 tuổi, các vị trí thường gặp nhất là xương đùi, xương chày và xương cánh tay. Đa số các trường hợp có hình ảnh huỷ xương, phản ứng màng xương và hình ảnh xương. Sarcôm tạo xương loại nguyên bào xương chiếm phần lớn, với các đặc điểm mô học như chất dạng xương và phân bào. Có mối liên quan giữa phân nhóm nguyên bào xương với đặc điểm hình ảnh tạo xương và phân bào trên mô học (p <0,05). **Kết luận:** Ứng dụng phân loại WHO 2020 về u xương và phần mềm trong thực hành, cần phối hợp giữa các yếu tố lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học để góp phần chẩn đoán chính xác bệnh lý ác tính sarcôm tạo xương.

Từ khóa: sarcôm tạo xương, WHO 2020

[1]Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh
[2]Bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình, TP. Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Tuấn Dũng
ĐT: 0986941286
Email: vutuandungyds@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 08/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

INVESTIGATING OSTEOSARCOMA CHARACTERISTICS FOLLOWING THE 2020 WHO CLASSIFICATION OF TUMORS OF SOFT TISSUE AND BONE

Background: The 2020 WHO classification of tumors of soft tissue and bone updates some changes in diagnosis as well as provides specific definitions in the diagnosis of osteosarcoma subtypes. **Objective:** The study aims to investigate the clinical and histopathological features of osteosarcoma according to the 2020 WHO classification of tumors of soft tissue and bone. **Methods:** a cross-sectional study with 115 cases of osteosarcoma diagnosed at Hospital for Traumatology and Orthopaedic at Ho Chi Minh city from 01/2019 to 12/2022. **Results:** Osteosarcoma is most seen in individuals aged 10 to 16, with the most frequent sites being the femur, tibia, and humerus. Most cases exhibit features such as bone destruction, periosteal reaction, and bone formation on imaging. The osteoblastic subtype of osteosarcoma accounts for the majority of cases, with histological characteristics such as osteoid formation and mitosis. There is a correlation between the osteoblastic subtype and the radiographic features of bone formation and mitosis on histology (p <0.05). **Conclusion:** The application of the 2020 WHO classification of bone and soft tissues tumors in practice requires the integration of clinical, imaging, and

histopathological factors to contribute to the accurate diagnosis of the malignant condition osteosarcoma.

Keywords: osteosarcoma, WHO 2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phân loại WHO 2020 về u xương và phần mềm đã mang đến một hệ thống cập nhật và toàn diện, giúp định hướng chẩn đoán và điều trị các loại u xương, trong đó nổi bật là sarcôm tạo xương (osteosarcoma), một trong nhưng loại u xương ác tính phổ biến nhất. Phân loại không chỉ nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phân biệt các loại u dựa trên đặc điểm mô bệnh học mà còn yêu cầu sự kết hợp chặt chẽ với các yếu tố lâm sàng và hình ảnh học. Sarcôm tạo xương hiện được chia thành 3 độ chính bao gồm độ thấp với sarcôm tạo xương trung tâm độ thấp, sarcôm cận vỏ; độ trung gian với sarcôm màng xương; độ cao là sarcôm tạo xương quy ước, giả bọc phình mạch, tế bào nhỏ và bề mặt độ cao. Các phân nhóm mô học sẽ có đặc điểm hình ảnh học cũng như mô bệnh học riêng biệt, tuy nhiên điểm thiết yếu trong chẩn đoán vẫn là hiện diện thành phần chất dạng xương trên vi thể. Nghiên cứu được thiết kế nhằm áp dụng phân loại WHO 2020 về u xương và phần mềm trong chẩn đoán sarcôm tạo xương, khảo sát tỷ lệ các phân nhóm mô học, các đặc điểm lâm sàng tương ứng, giúp cung cấp thêm thông tin về thực thể ác tính hiếm gặp này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp được chẩn đoán sarcôm tạo xương tại Khoa Bệnh học, Bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình, Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian 01/2019 đến 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Các trường hợp được chẩn đoán sarcôm tạo xương dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được hoá trị trước đó.

Mất mô vùi nến.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành

Trích lọc dữ liệu bệnh nhân trong khoảng thời gian 01/2019 đến 12/2022, thỏa tiêu chí chọn mẫu.

Thu thập thông tin tình trạng khử canxi, đánh giá lam H&E ghi nhận đặc điểm mô bệnh học.

Xử lý số 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 R. Khảo sát mối liên quan bằng kiểm định Chi bình phương và Fisher. Tương quan được xem là có ý nghĩa thống kê khi phép kiểm có $p < 0,05$.

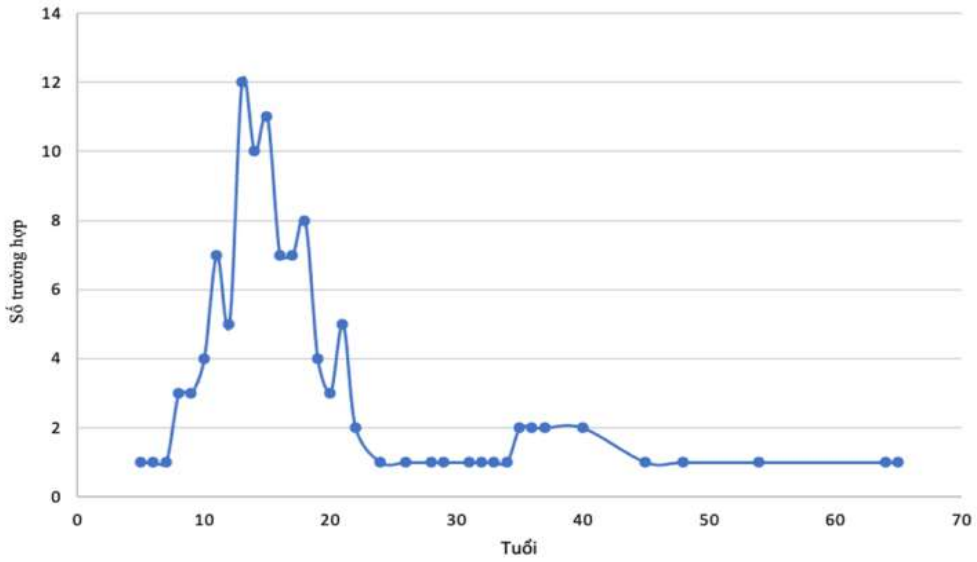
Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 120/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 03/02/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

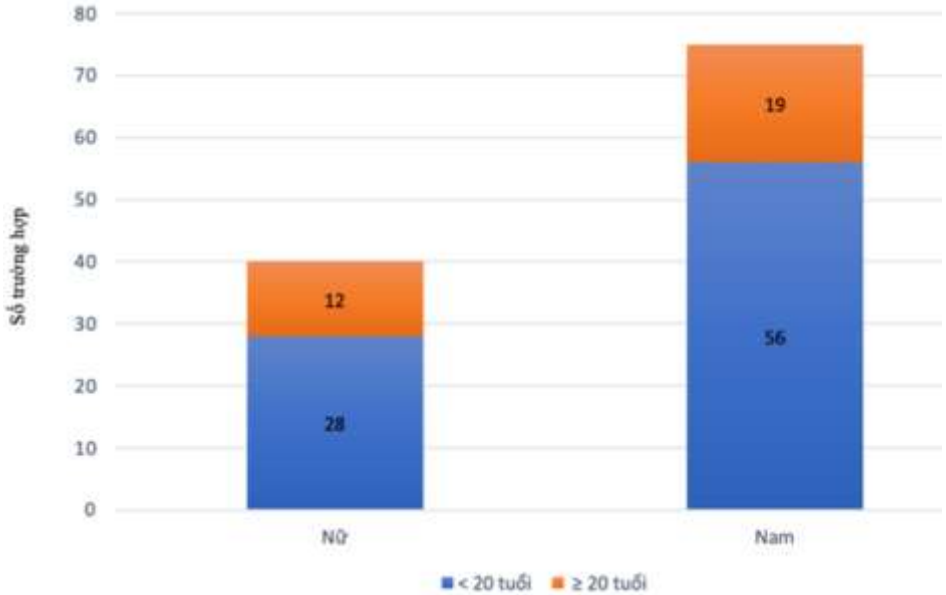
Nghiên cứu đánh giá trên 115 trường hợp mẫu sinh thiết sarcôm tạo xương, chúng tôi thu được kết quả sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 1: Phân bố tuổi trong nghiên cứu

Theo Biểu đồ 1 bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 5 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất 65 tuổi, trong đó số lượng bệnh nhân chẩn đoán dưới 20 tuổi chiếm hơn 75%. Độ tuổi phổ biến nhất của sarcôm tạo xương được ghi nhận trong nghiên cứu từ 10 đến 16 tuổi và ngoài ra có sự tăng nhẹ các ca mắc ở nhóm tuổi 35 – 40 tuổi.



Biểu đồ 2: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính

Theo Biểu đồ 2, nhóm dưới 20 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất 73% (84/115 trường hợp), gấp khoảng 3 lần so với nhóm trên 20 tuổi chiếm 27% (31/115 trường hợp). Tỷ lệ của nam và nữ trong nhóm dưới 20 tuổi có phần cao hơn so với nhóm trên 20 tuổi, với tỷ lệ nam/nữ của nhóm tuổi dưới 20 và trên 20 lần lượt là 2 và 1,6. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam/nữ chung là 1,9:1.



Sơ đồ 1: Phân bố các vị trí của sarcôm tạo xương



Hình 1: Các đặc điểm hình ảnh của sarcôm tạo xương

A: Hình ảnh huỷ xương xen lẫn với tạo xương và phản ứng màng xương loại tam giác Codman trong sarcôm tạo xương quy ước (Trần Hải Đ., 22/17952). B: Phản ứng màng xương ác tính dạng đầu đinh gặp trong sarcôm tạo xương màng xương (Lê Mạnh H., 22/20601)

Về hình ảnh học, theo sơ đồ 1, vị trí thường gặp nhất của sarcôm tạo xương trong nghiên cứu là xương đùi, sau đó là xương chày. Có 2 vị trí ít gặp được ghi nhận trong nghiên cứu với 1 trường hợp mỗi vị trí là xương ngón tay và xương gót. Đa số các trường hợp sarcôm tạo xương đều có hình ảnh huỷ xương, phản ứng màng xương và hình ảnh tạo xương với tỷ lệ lần lượt là 93,1%, 83,5% và 87,6% (Hình 1).

3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 12: Đặc điểm mô bệnh học của sarcôm tạo xương

Đặc điểm		Số trường hợp (n) (%)
Khử canxi	Có	7 (6,1%)
	Không	108 (93,9%)
Phân nhóm OS	COS	108 (94%)
	TAEOS	5 (4%)
	LGCOS	1 (1%)
	PeOS	1 (1%)
Phân nhóm COS	Osteoblastic	58 (53,7%)
	Chondroblastic	22 (20,4%)
	Fibroblastic	22 (20,4%)
	Giant cell rich	6 (5,5%)
Chất dạng xương	Có	102 (88,7%)
	Không	13 (11,3%)
Thành phần sụn	Có	38 (33%)
	Không	77 (67%)
Phân bào	Có	104 (91%)
	Không	11 (9%)
Hoại tử	Có	43 (37,4%)
	Không	72 62,6%)

Conventional Osteosarcoma (COS): Sarcôm tạo xương quy ước, Telangiectatic Osteosarcoma (TAEOS): sarcôm tạo xương loại giả bọc phình mạch, Low-grade central Osteosarcoma (LGCOS): sarcôm tạo xương trung tâm độ thấp, Periosteal Osteosarcoma (PeOS): sarcôm tạo xương màng xương

Theo Bảng 1, khoảng 94% mô học là sarcôm tạo xương quy ước, trong đó phân nhóm nguyên bào xương chiếm đa số, kế đến là nguyên bào sụn, nguyên bào sợi và giàu đại bào. Hầu hết mô học có hiện diện thành phần chất dạng xương và hình ảnh phân bào, các đặc điểm khác như thành phần sụn và hoại tử hiện diện ít hơn.

3.3. Mối liên quan giữa phân nhóm mô học sarcôm tạo xương với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học khác

Bảng 2: Mối liên quan giữa phân nhóm mô học COS với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học khác

Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học khác		Phân nhóm mô học COS (n)					p
		Nguyên bào xương	Nguyên bào sụn	Nguyên bào sợi	Giàu đại bào	Khác	
Nhóm tuổi	< 20 tuổi	44	15	16	3	5	0,79*
	≥ 20 tuổi	14	6	6	3	2	
Giới	Nam	42	1	13	4	4	0,44*
	Nữ	16	10	9	2	3	
Vị trí	Xương đùi, xương chày	47	18	20	5	6	0,88*

	Khác	11	3	2	1	1	
Hình ảnh huỷ xương	Có	33	10	11	4	6	0,14*
	Không	2	2	0	0	1	
Phản ứng màng xương	Có	35	10	9	1	6	0,07*
	Không	4	2	3	3	0	
Hình ảnh tạo xương	Có	38	10	10	0	6	<0,05*
	Không	1	2	2	4	0	
Phân bào	Có	36	9	12	4	4	<0,05*
	Không	3	3	0	0	2	
Hoại tử	Có	11	5	6	0	2	0,46*
	Không	28	7	6	4	4	

** Fisher's exact test*

Theo Bảng 2, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm mô học khi so sánh với đặc điểm tuổi, giới, các đặc điểm về hình ảnh học như vị trí, hình ảnh huỷ xương, phản ứng màng xương, hay đặc điểm mô học hoại tử. Tuy nhiên ghi nhận các trường hợp nguyên bào xương có hình ảnh tạo xương và hiện diện phân bào trên mô học chiếm tỷ lệ cao hơn so với các nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

IV. BÀN LUẬN

Sarcôm tạo xương là u ác tính nguyên phát hiếm gặp của xương được đặc trưng bởi các tế bào ác tính sản xuất ra chất nền dạng xương [7]. Tân sinh ác tính của xương này ở Việt Nam không phổ biến nhưng cũng ngày càng gia tăng theo xu hướng chung. Sarcôm tạo xương đã được nghiên cứu với khá nhiều công trình từ nhỏ đến lớn trên thế giới, riêng Việt Nam với số lượng nghiên cứu còn khiêm tốn. Nhìn chung so sánh giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu khác trong nước như tác giả Phạm Thị Hân (6-68 tuổi, M/F:1,28:1), Nguyễn Quốc Dũng (4-69 tuổi, M/F:1,78:1), không có khác biệt nhiều về phổ tuổi và tỷ lệ giới tính. Theo WHO 2020, phần lớn người bệnh là trẻ nhỏ và vị thành niên từ 14 đến 18 tuổi, ngoài ra lứa tuổi > 40 cũng chiếm khoảng 30% trường hợp, kết quả này cũng được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số vị trí nằm ở xương dài với 96,5%, xương dẹt chỉ chiếm 3,5% trong đó toàn bộ là xương chậu. Ở các trường hợp xương chậu, 75% gặp ở nhóm tuổi > 20. Tác giả Phạm Thị Hân [2] cũng cho kết quả tương tự với 95,1% là xương dài và 4% xương dẹt, trong đó ngoài 4 trường hợp xương chậu, tác giả còn ghi nhận thêm 1 trường hợp xương hàm, và đa số trong đó gặp ở người trưởng thành. Trong phân loại WHO 2020 của u xương và phần mềm, COS có thể gặp ở bất kỳ xương nào, nhưng chiếm đa số là ở xương dài của chi gồm đầu xa xương đùi, đầu gần xương chày và cánh tay, đứng ở vị trí thứ 4 là xương hàm – một loại xương dẹt.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các đặc điểm hình ảnh học như hình ảnh huỷ xương, phản ứng màng xương và hình ảnh tạo xương đều hiện diện đa số trong các trường hợp sarcôm tạo xương. Các nghiên cứu khác đều có kết quả tương tự, trong đó tác giả Nguyễn Quốc Dũng báo cáo các đặc điểm chiếm tỷ lệ lần lượt là 98%, 94% và 75% [1]. Cụ thể, hình ảnh huỷ xương kiểu mối ăn chiếm 68%, còn phản ứng màng xương ác tính loại tam giác Codman và dạng tóc đầu đinh chiếm phần lớn

với 83%. Tác giả Phạm Thị Hân ghi nhận 95,9% trường hợp có hình ảnh huỷ xương và 69,9% trường hợp có hình ảnh tạo xương [2]. Khi đánh giá mối liên quan giữa các phân nhóm mô học của COS với các đặc điểm hình ảnh học, chúng tôi ghi nhận các trường hợp nguyên bào xương có hình ảnh tạo xương nhiều hơn so với các mô học khác (p <0,05), tuy nhiên theo WHO 2020, chẩn đoán COS có thể dựa trên đặc điểm hình ảnh học, còn các phân nhóm mô học thường khó nhận diện.

Theo phân loại của WHO 2020 về u phần mềm và xương, sarcôm tạo xương quy ước được chia thành nhiều nhóm mô học khác nhau dựa vào thành phần chiếm ưu thế, cụ thể là loại nguyên bào xương (76-80%), nguyên bào sụn (10-13%), nguyên bào sợi (10%), ngoài ra còn có loại ít gặp hơn như giàu đại bào, loại giống u nguyên bào xương, dạng biểu mô, tế bào sáng, và loại giống nguyên bào sụn [7]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận phân nhóm nguyên bào xương chiếm nhiều nhất với 53,7%, theo sau đó là nguyên bào sụn, nguyên bào sợi và ít nhất là loại giàu đại bào. Tuy nhiên các phân nhóm còn lại có tỷ lệ thay đổi, nguyên nhân một phần có thể do mô học của sarcôm tạo xương khá đa dạng, tuỳ thuộc vào vị trí sinh thiết có thể cho hình ảnh mô học khác nhau. Các nghiên cứu cho tới thời điểm hiện tại đều ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong sự đáp ứng về mặt mô học của các phân nhóm với điều trị trước phẫu thuật, cụ thể nhóm nguyên bào sợi cho đáp ứng tốt hơn và nhóm nguyên bào sụn đáp ứng kém hơn khi so sánh với nhóm nguyên bào xương, tuy nhiên lại không thay đổi trong tiên lượng sống còn giữa các phân nhóm với nhau [5,8].

Sarcôm tạo xương quy ước có một phổ mô bệnh học lớn trong đó điều thiết yếu giúp chẩn đoán vẫn là xác định được sự tạo xương tân sinh. Thành phần tạo xương có thể hiện diện ở bất kỳ mức độ và chỉ cần hiện diện tối thiểu cũng đủ để giúp đưa ra chẩn đoán [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 88,7% trường hợp hiện diện, thấp hơn so với các nghiên cứu của Nguyễn Quốc Dũng và Nguyễn Thị Như Quỳnh với báo cáo thành phần chất dạng xương hiện diện trên 100% số trường hợp [1,3]. Sự khác biệt này có thể do tác giả Nguyễn Quốc Dũng lựa chọn mẫu u lớn [1], có thể cắt lọc được 2-3 vị trí hay tác giả Nguyễn Thị Như Quỳnh lựa chọn mẫu có đường kính tối thiểu >1cm sẽ cho nhiều dữ liệu hơn trên mô học [3]. Trong số 13 trường hợp không hiện diện thành phần chất dạng xương, 10 trường hợp được chẩn đoán là sarcôm tạo xương loại nguyên bào sợi, 2 trường hợp là loại giả bọc phình mạch, 1 trường hợp là loại giàu đại bào. Theo các báo cáo y văn, đây là các trường hợp hiện diện ít thành phần chất dạng xương và dễ gây chẩn đoán nhầm với các thực thể khác, đòi hỏi sự cẩn thận trong kết hợp giữa các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học để đưa ra chẩn đoán chính xác nhất [4, 6].

Phân bào trong sarcôm tạo xương thông thường nhiều với hình ảnh phân bào bất thường, là một công cụ hữu ích trong phân biệt với các thực thể lành tính giống với sarcôm tạo xương [7]. Nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Nguyễn Quốc Dũng đều báo cáo đa số các trường hợp hiện diện phân bào [1]. Cụ thể hơn, tác giả Nguyễn Quốc Dũng và Nguyễn Thị Như Quỳnh đều báo cáo số trường hợp có phân bào lớn hơn 10/10 HPF chiếm phần lớn [1,3]. Sự khác biệt giống như đã nêu ở trên, có thể do kích thước mẫu bệnh phẩm của 2 tác giả người Việt lớn hơn nên cung cấp nhiều thông tin mô học hơn. Ngoài ra khi so sánh giữa các phân nhóm mô học, chúng tôi ghi nhận các trường hợp nguyên bào xương sẽ cho hình ảnh phân bào hiện diện nhiều hơn so với các nhóm mô học khác (p <0,05).

V. KẾT LUẬN

Sarcôm tạo xương thường gặp từ 10-16 tuổi, các vị trí thường gặp nhất là xương đùi, xương chày và xương cánh tay. Đa số các trường hợp có hình ảnh huỷ xương, phản ứng màng xương và hình ảnh xương. Sarcôm tạo xương loại nguyên bào xương chiếm phần lớn, với các đặc điểm mô học như chất dạng xương và phân bào. Có mối liên quan giữa phân nhóm nguyên bào xương với đặc điểm hình ảnh tạo xương và phân bào trên mô học (p <0,05).

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 xin trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo hợp đồng 13/2023/HĐ-ĐHYD ngày 21/3/2023.

Chúng tôi cũng chân thành cảm ơn tập thể Khoa Bệnh học, Bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình đã tạo điều kiện thuận lợi cho chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Quốc Dũng, Diệp Thế Hòa, Lê Chí Dũng, Ngô Quốc Đạt.** Đặc điểm giải phẫu bệnh sarcôm tạo xương. Tạp chí Y học TPHCM. 2015;19(5):274-80.
2. **Phạm Thị Hân, Tạ Văn Tờ.** Phân loại mô bệnh học sarcom xương nguyên phát theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (who) năm 2013 và tìm hiểu mối liên quan với tiên lượng bệnh. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;506(2):177-181.
3. **Nguyễn Thị Như Quỳnh.** Đặc điểm mô bệnh học và hình ảnh x quang sarcom xương trẻ em. 2020.
4. **Desai D, Pandith S, Jeergal PA, Arathi K, Saini R.** Fibroblastic variant of osteosarcoma: a challenge in diagnosis & management. Open Dent J. 2010;4:211-7.
5. **Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC.** Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. Eur J Cancer. 2002;38(9):1218-25.
6. **Mallick A, Shah N, Mahmud SA, Das SK.** Giant cell-rich osteosarcoma - A rare case. J Oral Maxillofac Pathol. 2020;24(Suppl 1):S67-s72.
7. **Moch H.** Soft Tissue and Bone Tumours WHO Classification of Tumours/Volume 3. WHO Classification of Tumours. 2020.
8. **Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al.** Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. Eur J Cancer. 2019;109:36-50.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ GIẢI PHẪU BỆNH CỦA SARCÔM TẠO XƯƠNG VỚI DẤU ẤN SATB2

Ngô Quốc Đạt[1], Diệp Thế Hoà[2], Lý Thanh Thiện[1], Dương Thanh Tú[1], Vũ Tuấn Dũng[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dấu ấn SATB2 đóng vai trò trong hỗ trợ chẩn đoán sarcôm tạo xương khi giúp phân biệt với các thực thể tương tự khác. Nghiên cứu được đặt ra nhằm khảo sát thêm mối liên quan giữa SATB2 với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của sarcôm tạo xương. **Mục tiêu:** Khảo sát mối liên quan giữa biểu hiện SATB2 với đặc điểm tuổi, giới, hình ảnh học Xquang và mô bệnh học của sarcôm tạo xương. **đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu gồm 115 trường hợp được chẩn đoán sarcôm tạo xương theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2020 về u phần mềm và xương tại Bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** Dấu ấn SATB2 biểu hiện độc lập với hầu hết các đặc điểm về lâm sàng như tuổi, giới, hình ảnh học cũng như đặc điểm về mô bệnh học như phân nhóm mô học, chất dạng xương, thành phần sụn, phân bào hay hoại tử. Nghiên cứu ghi nhận các trường hợp nguyên bào sợi có biểu hiện SATB2 yếu hơn và đặc điểm chất dạng xương sẽ liên quan với mức độ biểu hiện SATB2 mạnh hơn. **Kết luận:** Dấu ấn SATB2 thể hiện vai trò trong biệt hoá chất dạng xương và kém biểu hiện hơn ở phân nhóm mô học nguyên bào sợi. Cần thêm các nghiên cứu đánh giá về mức độ biểu hiện SATB2 với ngưỡng cắt phù hợp.

Từ khóa: SATB2, sarcôm tạo xương

SUMMARY

A RELATION BETWEEN SOME CLINICAL AND HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF OSTEOSARCOMA WITH SATB2 MARKER

Background: The SATB2 marker plays a role in supporting the diagnosis of osteosarcoma by helping to distinguish it from other similar entities. The study aims to further investigate the relationship between SATB2 and the clinical and histopathological features of osteosarcoma. **Objective:** to investigate the relations between SATB2 expression with the features of age, sex, radiology and histopathology of osteosarcoma. **Methods:** a cross-sectional study with 115 cases of osteosarcoma diagnosed by the 2020 World Health Organization classification of Soft tissue and Bone tumors at Hospital for Traumatology and Orthopaedic at Ho Chi Minh city from 01/2019 to 12/2022. **Results:** The SATB2 marker is expressed independently of most clinical features such as age, gender, imaging, as well as histopathological characteristics like histological subtypes, osteoid formation, cartilage component, mitosis, or necrosis. The study noted that cases with a fibroblastic subtype exhibited weaker SATB2 expression, while the presence of osteoid was associated with stronger SATB2 expression. **Conclusion:** The SATB2 marker plays a role in osteoid differentiation and shows lower expression in the fibroblastic histological subtype. Further

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình, Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Tuấn Dũng
ĐT: 0986941286
Email: vutuandungyds@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 08/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

studies are needed to assess SATB2 expression levels with appropriate cut-off thresholds.

Keywords: SATB2, osteosarcoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo định nghĩa của WHO 2020, sarcôm tạo xương (OS) là u ác tính nguyên phát hiếm gặp của xương được đặc trưng bởi các tế bào ác tính sản xuất ra chất nền dạng xương [8]. Với khoảng 800 ca mới được chẩn đoán mỗi năm ở Mỹ, OS là một bệnh hiếm nhưng tiên lượng lại rất xấu [2]. OS ở Việt Nam không phổ biến nhưng cũng ngày càng gia tăng theo xu hướng chung. Theo số liệu của bệnh viện K từ năm 2014 đến 2015, số ca phẫu thuật tăng từ 40 lên 76 ca [1], phần nào phản ánh gánh nặng tăng lên trong chẩn đoán và điều trị của OS. Từ những năm 1970, sự thay đổi trong liệu pháp điều trị OS bao gồm kết hợp giữa tân hoá trị với phẫu thuật cắt bỏ đã cải thiện tiên lượng sống còn 10 năm chung đáng kể, tuy nhiên kể từ đó, tỷ lệ sống còn đi ngang từ những năm 1990 cho tới nay, đòi hỏi cần có thêm những nghiên cứu về OS, nhằm cải thiện hơn nữa tiên lượng của bệnh lý ác tính này. SATB2 ngoài vai trò hỗ trợ trong chẩn đoán OS, các nghiên cứu khác khi nhận sự biểu hiện lên hay xuống của dấu ấn này có vai trò trong ức chế hay thúc đẩy phát triển từng loại u khác nhau. Trong báo cáo của tác giả Fang W [5] đã ghi nhận biểu hiện mạnh SATB2 trên những tế bào gốc ung thư của OS có liên quan với tiên lượng kém hơn, cụ thể là tỷ lệ sống còn thấp (p <0,05) và tỷ lệ sống còn không di căn phổi thấp (p <0,05). Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện việc đánh giá mối liên quan giữa dấu ấn SATB2 với các đặc điểm của OS phần nào có thể cho thêm cái nhìn về OS - thực thể ác tính với tiên lượng xấu này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp được chẩn đoán sarcôm tạo xương theo phân loại u phần mềm và xương của Tổ chức Y tế thế giới 2020 tại Khoa Bệnh học, Bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình, Thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian 01/2019 đến 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Các trường hợp được chẩn đoán sarcôm tạo xương dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đã được hoá trị trước đó.

Mẫu vụn nát, không đủ mô cho làm hoá mô miễn dịch.

Mất vô vùi nến.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

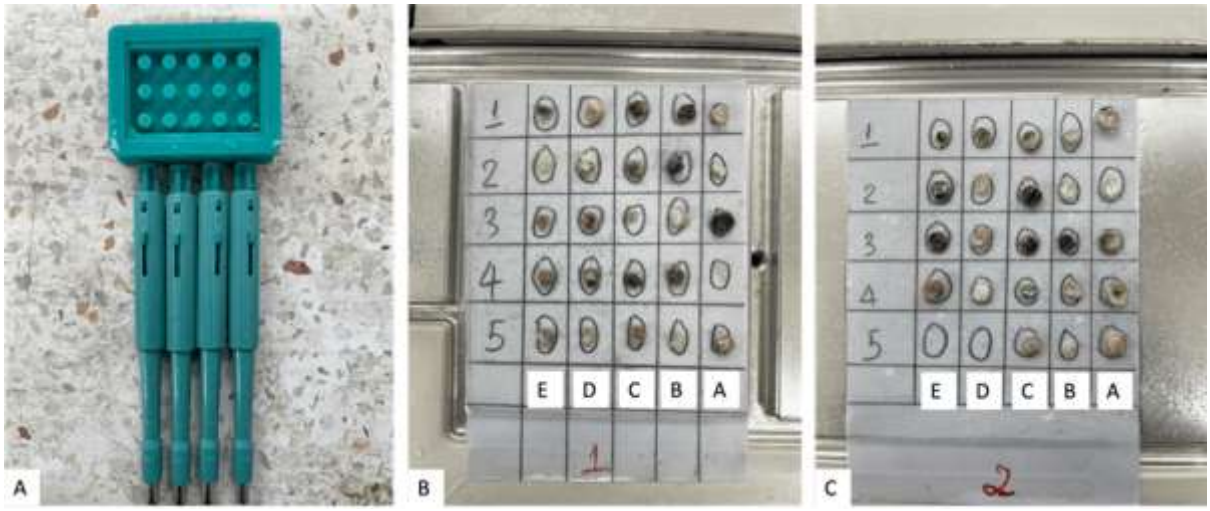
Các bước tiến hành

Trích lọc dữ liệu bệnh nhân trong khoảng thời gian 01/2019 đến 12/2022, thỏa tiêu chí chọn mẫu.

Thu thập thông tin tình trạng khử canxi, đánh giá lam H&E ghi nhận đặc điểm mô bệnh học.

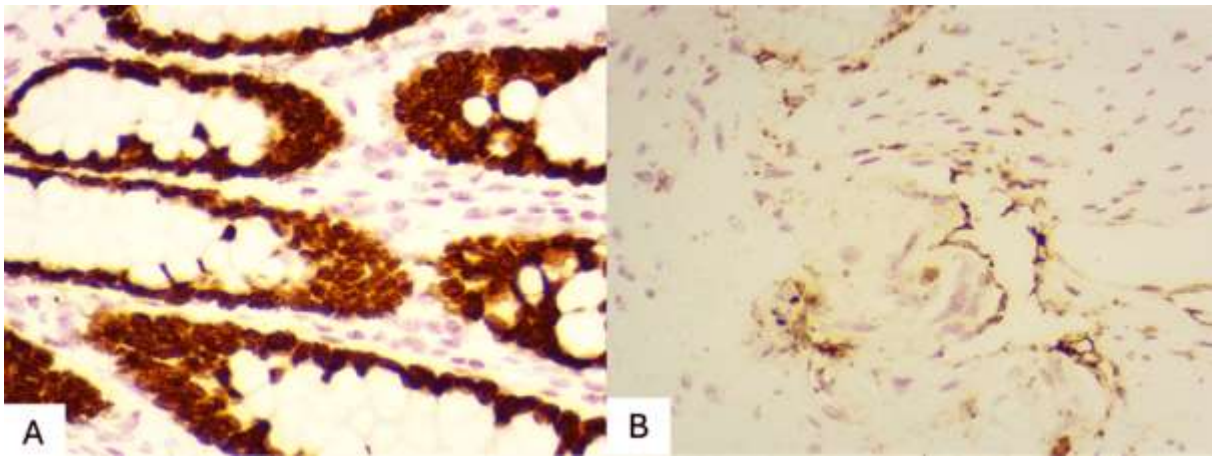
Hoá mô miễn dịch SATB2 và phương pháp đánh giá.

Đối với mẫu sinh thiết mở, một vùng đại diện mô u sẽ được chọn để làm sắp xếp dãy mô nhỏ (Tissue Microarray – TMA), còn mẫu sinh thiết lõi nhỏ sẽ được lấy hết. Kháng thể kháng SATB2 nguyên phát đơn dòng của thỏ (dòng EP281, CELL MARQUE) độ pha loãng 1:200 được sử dụng trong nghiên cứu. Quá trình nhuộm hoá mô miễn dịch diễn ra hoàn toàn tự động bằng thiết bị BenchMark XT automated slide stainer (Ventana).



Hình 1: TMA. A: Block TMA và lõi đục. B: Mô được sắp xếp theo trật tự

Các tế bào u bắt màu nhân với tỷ lệ phần trăm tế bào u phản ứng với kháng thể SATB2 trong đó: 1(+) <5%, 2(+) 5%-25%, 3(+) 26%-50%, 4(+) 51%-75%, 5(+) >75%. Âm tính khi không có tế bào u nào bắt màu. Mức độ biểu hiện SATB2 gồm 3 giá trị: yếu, trung bình và mạnh. Trong đó nhân tế bào u dương tính mức độ mạnh tương đương với nhân tế bào biểu mô đại tràng, còn mức độ trung bình yếu tương đương với nhân tế bào hạch thần kinh đám rối Auerbach và Meissner của mô chứng đại tràng.



Hình 2: Mô chứng dương cho dấu ấn SATB2

A: Nhân tế bào biểu mô đại tràng dương tính mạnh. B: Nhân tế bào hạch thần kinh dương tính trung bình-yếu

Xử lý số 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 R. Khảo sát mối liên quan bằng kiểm định Chi bình phương và Fisher. Tương quan được xem là có ý nghĩa thống kê khi phép kiểm có p <0,05.

Đạo đức 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, số 120/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 03/02/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đánh giá trên 115 trường hợp mẫu sinh thiết sarcôm tạo xương được nhuộm hoá mô miễn dịch với SATB2, chúng tôi thu được kết quả sau:

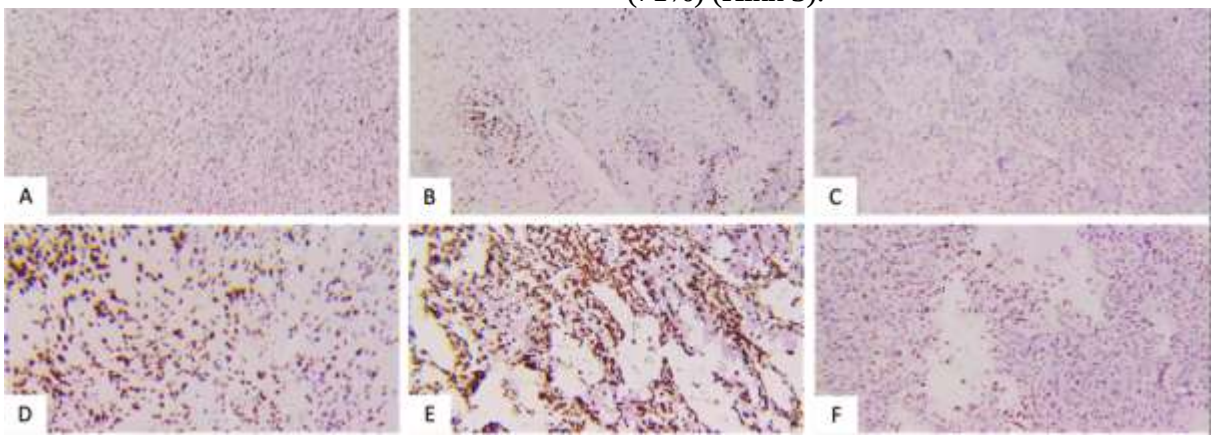
3.1. Đặc điểm biểu hiện SATB2

Bảng 1: Tỷ lệ biểu hiện SATB2 (n)

Chẩn đoán	SATB2 âm tính	SATB2 1+	SATB2 2+	SATB2 3+	SATB2 4+	SATB2 5+
COS (Nguyên bào xương)	0	4	1	4	14	35
COS (Nguyên bào sụn)	1	1	2	4	7	7
COS (Nguyên bào sợi)	0	1	3	7	4	7
COS (Giàu đại bào)	0	0	2	0	0	4
TAEOS	0	0	1	0	2	2
LGCOS	0	0	1	0	0	0
PeOS	0	0	0	0	0	1

Conventional Osteosarcoma (COS): Sarcôm tạo xương quy ước, Telangiectatic Osteosarcoma (TAEOS): sarcôm tạo xương loại giả bọc phình mạch, Low-grade central Osteosarcoma (LGCOS): sarcôm tạo xương trung tâm độ thấp, Periosteal Osteosarcoma (PeOS): sarcôm tạo xương màng xương

Trong 114 trường hợp biểu hiện SATB2 (99,1%), điểm tỷ lệ biểu hiện trung vị là 4+ và đa số có biểu hiện SATB2 mức độ mạnh (71%) (Hình 3).



Hình 3: Biểu hiện SATB2 trên sarcôm tạo xương

A: COS loại nguyên bào sợi, nhân tế bào dương tính trung bình yếu, 4+ (100x). B: COS loại nguyên bào sụn, nhân tế bào dương tính mạnh, 2+ (100x). C: COS loại nguyên bào xương, nhân tế bào dương tính trung bình yếu, 1+ (100x). D: COS loại nguyên bào sụn, nhân tế bào dương tính mạnh, 4+ (100x). E: COS loại nguyên bào xương, nhân tế bào dương tính mạnh, 5+ (100x). F: COS loại giàu đại bào, nhân tế bào dương tính trung bình yếu, 3+ (100x).

3.2. Mối liên quan giữa biểu hiện SATB2 và đặc điểm tuổi, giới tính

Bảng 2: Mối liên quan giữa biểu hiện SATB2 với tuổi và giới tính

Đặc điểm tuổi, giới tính		SATB2 (n)(%)		p	SATB2 (n)(%)		p
		Dương tính	Âm tính		Mạnh	Trung bình yếu	
Nhóm tuổi	< 20 tuổi	83 (98,8%)	1 (1,2%)	1,00*	60 (72,3%)	23 (27,7%)	0,80**
	≥ 20 tuổi	31 (100%)	0 (0%)		21 (67,7%)	10 (32,3%)	
Giới	Nam	74 (98,6%)	1 (1,4%)	1,00*	54 (73%)	20 (27%)	0,69**
	Nữ	40 (100%)	0 (0%)		27 (67,5%)	13 (32,5%)	

** Fisher's exact test, ** χ^2 test*

Theo Bảng 2, đa số các trường hợp ở đều có biểu hiện với SATB2 và có mức độ biểu hiện mạnh, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

Bảng 3: Mối liên quan giữa biểu hiện SATB2 với đặc điểm hình ảnh học

Đặc điểm hình ảnh học		SATB2 (n)(%)		p	SATB2 (n)(%)		p
		Dương tính	Âm tính		Mạnh	Trung bình yếu	
Vị trí	Xương đùi	70 (98,6%)	1 (1,4%)	1,00*	50 (71,4%)	20 (28,6%)	0,44*
	Xương chày	26 (100%)	0 (0%)		19 (65,4%)	7 (34,6%)	
	Xương cánh tay	8 (100%)	0 (0%)	1,00*	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
	Xương chậu	4 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	2 (0%)	
	Xương mác	4 (100%)	0 (0%)		2 (100%)	2 (0%)	
	Xương ngón tay	1 (100%)	0 (0%)		1 (100%)	0 (0%)	
	Xương gót	1 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (100%)	
Hình ảnh huỷ xương	Có	67 (98,5%)	1 (1,5%)	1,00*	48 (70,6%)	20 (29,4%)	0,63*
	Không	5 (100%)	0 (0%)		3 (60%)	2 (40%)	
Phản ứng màng xương	Có	60 (98,4%)	1 (1,6%)	1,00*	44 (72,1%)	17 (27,9%)	0,49*
	Không	12 (100%)	0 (0%)		7 (58,3%)	5 (41,7%)	
Hình ảnh tạo xương	Có	63 (98,4%)	1 (1,6%)	1,00*	46 (71,8%)	18 (28,2%)	0,44*
	Không	9 (100%)	0 (0%)		5 (55,5%)	4 (44,5%)	

** Fisher's exact test, ** χ^2 test*

Theo Bảng 3, đa số các trường hợp sarcôm ở xương đùi, xương chày và xương cánh tay đều cho biểu hiện SATB2 mức độ mạnh. Các đặc điểm hình ảnh học như hủy xương, tạo xương hay phản ứng màng xương cũng có mức độ biểu hiện SATB2 mạnh chiếm ưu thế, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

3.3. Mối liên quan giữa biểu hiện SATB2 với một số đặc điểm mô bệnh học

Bảng 4: Mối liên quan giữa biểu hiện và mức độ biểu hiện SATB2 với một số đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm mô bệnh học		SATB2 (n)(%)		p	SATB2 (n)(%)		p
		Dương tính	Âm tính		Mạnh	Trung bình yếu	
Phân nhóm COS	Nguyên bào xương	58 (100%)	0 (0%)	0,46*	49 (84,5%)	9 (15,5%)	<0,05*
	Nguyên bào sụn	21 (95%)	1 (5%)		15 (71,4%)	6 (28,6%)	
	Nguyên bào sợi	22 (100%)	0 (0%)		9 (41%)	13 (59%)	
	Giàu đại bào	6 (100%)	0 (0%)		4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Chất dạng xương	Có	101 (99%)	1 (1%)	1,00*	77 (76,2%)	24 (23,8%)	<0,05*
	Không	13 (100%)	0 (0%)		4 (30,7%)	9 (69,3%)	
Thành phần sụn	Có	77 (98,7%)	1 (1,3%)	0,33*	29 (78,4%)	8 (21,6%)	0,33**
	Không	37 (100%)	0 (0%)		52 (67,5%)	25 (32,5%)	
Phân bào	Có	103 (99%)	1 (1%)	1,00*	76 (73,8%)	27 (26,2%)	0,07*
	Không	11 (100%)	0 (0%)		5 (45,4%)	6 (54,6%)	
Hoại tử	Có	42 (97,7%)	1 (2,3%)	0,37*	28 (66,7%)	14 (33,3%)	0,57**
	Không	72 (100%)	0 (0%)		53 (73,6%)	19 (26,4%)	

** Fisher's exact test, ** χ^2 test*

Biểu hiện SATB2 cũng như mức độ biểu hiện SATB2 nhìn chung độc lập với các yếu tố mô bệnh học. Các trường hợp phân nhóm COS nguyên bào sợi có biểu hiện SATB2 yếu hơn. Hiện diện chất dạng xương trong mô học có liên quan đến mức độ biểu hiện SATB2 mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ SATB2 dương tính chiếm đa số ở cả 2 nhóm tuổi dưới 20 và trên 20, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Biểu hiện SATB2 mạnh ở 2 nhóm tuổi khá tương đồng, chiếm hơn 67% so với mức độ biểu hiện trung bình yếu. Kết quả này tương đồng với vài nghiên cứu trước đó, cho thấy biểu hiện SATB2 không liên quan với tuổi bệnh nhân. Tác giả Milton S [7] ghi nhận SATB2 dương tính phần lớn trong cả 2 nhóm tuổi và báo cáo không có sự khác biệt giữa biểu hiện SATB2 với 2 nhóm tuổi dưới 20 và trên 20 (p >0,99). Nghiên cứu của tác giả Davis JH cũng không ghi nhận sự tương quan giữa tuổi bệnh nhân với biểu hiện SATB2 (phép kiểm tổng thứ hạng Wilcoxon, p=0,13) [4]. Còn tác giả Fang W [5] khi so sánh mức độ biểu hiện SATB2 mạnh và yếu với 2 nhóm tuổi dưới và trên 20 (p=0,7), ghi nhận trong nhóm tuổi dưới 20, tỷ lệ biểu hiện SATB2 yếu lại cao hơn (58,3%), còn trong nhóm tuổi trên 20, tỷ lệ biểu hiện SATB2 mạnh và yếu tương đương nhau. Sự khác biệt này so với nghiên cứu của chúng tôi có thể do số lượng mẫu nghiên cứu cũng như lựa chọn dòng kháng thể và nồng độ khác nhau (nghiên cứu của tác giả Fang W trên 32 bệnh nhân sarcôm tạo xương, sử dụng SATB2 dòng EPNCIR130, nồng độ 1:1000).

Về giới tính, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện của SATB2 hay mức độ biểu hiện của SATB2 với 2 nhóm nam và nữ. Tác giả Milton S [7] và Davis JL [4] khi so sánh biểu hiện của SATB2 với 2 nhóm giới tính cũng cho kết quả tương tự (p >0,99). Còn tác giả Fang W [5] khi so sánh mức độ biểu hiện của SATB2 với 2 nhóm giới tính cũng không ghi nhận tương quan có ý nghĩa, tuy nhiên tác giả ghi nhận tỷ lệ biểu hiện SATB2 mức độ yếu đều cao hơn trong cả 2 giới nam nữ (57,1% và 54,5%). Sự khác biệt này so với nghiên cứu của chúng tôi có thể cùng nguyên nhân đã đề cập phía trên.

Về vị trí của sarcôm tạo xương, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện SATB2 với các vị trí trên xương. Tác giả Milton S [7] cũng ghi nhận không có mối liên quan giữa các vị trí khi phân thành nhóm xương đùi và xương chày với các xương khác so với biểu hiện SATB2. Biểu hiện mạnh của SATB2 trên các vị trí thường gặp như xương đùi, xương chày và xương cánh tay nhìn chung đều chiếm đa số, ở các vị trí khác có thay đổi đa dạng hơn. Tác giả Fang W chia vị trí của sarcôm tạo xương cụ thể hơn [5], trong đó nhóm đầu xa xương đùi và đầu gần xương chày đều ghi nhận tỷ lệ biểu hiện SATB2 mức độ yếu đều cao hơn (57,1% và 62,5%), nhóm đầu gần xương cánh tay thì ngược lại, có tỷ lệ biểu hiện SATB2 mức độ mạnh cao hơn (57,1%), còn vị trí đầu gần xương đùi thì tỷ lệ biểu hiện mạnh yếu tương đương.

Theo Bảng 3, đa số các trường hợp có đặc điểm hình ảnh học như hình ảnh huỷ xương, phản ứng màng xương và hình ảnh tạo xương đều biểu hiện SATB2, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có đặc điểm hình trên. Khi so sánh mức độ biểu hiện SATB2, ghi nhận tỷ lệ biểu hiện mạnh đều cao hơn trên cả những trường hợp có hay không có các đặc điểm hình ảnh học nêu trên.

Khi so sánh các phân nhóm của sarcôm tạo xương quy ước, chúng tôi ghi nhận những trường hợp nguyên bào xương, nguyên bào sụn và giàu đại bào có biểu hiện SATB2 mức độ mạnh hơn so với các trường hợp nguyên bào sợi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p <0,05). Kết quả tương tự cũng được ghi nhận bởi tác giả Li M [6], tác giả giải thích rằng có thể do các trường hợp nguyên bào sợi biệt hoá kém theo hướng tạo xương dẫn đến mức độ biểu hiện của SATB2 thấp hơn. Tác giả Conner JR ghi nhận các trường hợp nguyên bào sụn và nguyên bào sợi biểu hiện SATB2 giới hạn và chỉ cho phản ứng khu trú khi so sánh với nhóm nguyên bào xương [3]. Ngược lại, tác giả Milton S không ghi nhận mối liên quan giữa các nhóm mô học với mức độ biểu hiện của SATB2 [7], tác giả báo cáo rằng ngưỡng cắt trong mức độ biểu hiện khá chủ quan, do đó cần có thêm nghiên cứu chặt chẽ hơn để đánh giá đặc điểm này.

Theo Bảng 4, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận SATB2 biểu hiện độc lập với các đặc điểm chất dạng xương, thành phần sụn, hoại tử hay phân bào. Tác giả Milton S cũng báo cáo kết quả tương tự cho thấy biểu hiện của SATB2 không liên quan với các yếu tố của mô bệnh học [7], không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của chất dạng xương hay không. Đối với mức độ biểu hiện của SATB2, chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa thành phần chất dạng xương với mức độ biểu hiện của SATB2,

cụ thể các trường hợp có hiện diện chất dạng xương có biểu hiện SATB2 mạnh hơn so với những trường hợp không có (p <0,05), góp phần khẳng định vai trò trong biệt hoá nguyên bào xương của SATB2.

V. KẾT LUẬN

Dấu ấn SATB2 biểu hiện độc lập với hầu hết các đặc điểm về lâm sàng như tuổi, giới, hình ảnh học cũng như đặc điểm về mô bệnh học như phân nhóm mô học, chất dạng xương, thành phần sụn, phân bào hay hoại tử. Nghiên cứu ghi nhận các trường hợp nguyên bào sợi có biểu hiện SATB2 yếu hơn và đặc điểm chất dạng xương sẽ liên quan với mức độ biểu hiện SATB2 mạnh hơn.

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 xin trân trọng cảm ơn Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài 13/2023/HĐ-ĐHYD ngày 21/3/2023.

Chúng tôi cũng chân thành cảm ơn tập thể Khoa Bệnh học, Bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình đã tạo điều kiện thuận lợi cho chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bệnh viện K.** Data from: Báo cáo hoạt động ngoại khoa hàng năm. 2015.
2. **American Cancer Society.** What are the key statistics about osteosarcoma? URL: www.cancer.org/cancer/osteosarcoma/detailed guide/ osteosarcoma-key-statistics.
3. **Conner JR, Hornick JL.** SATB 2 is a novel marker of osteoblastic differentiation in bone and soft tissue tumours. Histopathology. 2013;63(1):36-49.
4. **Davis JL, Horvai AE.** Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB 2) expression is sensitive but may not be specific for osteosarcoma as compared with other high-grade primary bone sarcomas. Histopathology. 2016;69(1):84-90.
5. **Fang W, Huang ZW, Lu JC, Wang YQ, Tang QL, et al.** Metformin reduces SATB2-mediated osteosarcoma stem cell-like phenotype and tumor growth via inhibition of N-cadherin/NF-kB signaling. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(20):4516-28.
6. **Li M, Cai Y, Lu K, Chen Y, Zhu X, Yin Y, et al.** Significance of SATB2 in the pathologic diagnosis of osteosarcoma. Zhonghua Bing li xue za zhi= Chinese Journal of Pathology. 2016;45(9):631-5.
7. **Milton S, Prabhu AJ, Titus V, John R, Backianathan S, Madhuri V.** Special AT-rich sequence-binding protein 2 (SATB2) in the differential diagnosis of osteogenic and non-osteogenic bone and soft tissue tumors. Journal of Pathology and Translational Medicine. 2022;56(5):270-80.
8. **WHO.** Soft Tissue and Bone Tumours WHO Classification of Tumours 5th Edition, Volume 3. WHO. 2020; https://publications. iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Soft-Tissue-And-Bone-Tumours-2020.

MỘT TRƯỜNG HỢP SARCÔM BAO HOẠT DỊCH CÓ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC GIỐNG VỚI BƯỚU GIÃN MẠCH HYALIN HÓA ĐA DẠNG

Thái Anh Tú[1], Phạm Minh Tâm[1], Nguyễn Hồng Ngọc[2], Giang Mỹ Ngọc[2]

TÓM TẮT

Sarcôm bao hoạt dịch (SS) là loại sarcôm tế bào hình thoi đơn hình biểu hiện sự biệt hóa dạng biểu mô. Sinh học phân tử của bệnh cho thấy có sự hợp nhất gen SS18-SSX1/2/4. SS có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là bằng nhau. Hơn 50% bệnh nhân là thanh thiếu niên hoặc người trẻ tuổi. SS thường gặp ở mô mềm sâu của chi dưới và chi trên (chiếm 70% các trường hợp), đặc biệt ở các vị trí cạnh khớp. Ngoài ra, SS cũng có thể gặp ở thân mình (15% trường hợp), đầu mặt cổ (7% trường hợp). Tuy nhiên, SS tại trung thất rất hiếm gặp. Về mô học, SS bao gồm đơn pha, hai pha và không biệt hóa. Trong đó, kiểu hình đơn pha chiếm phần lớn trường hợp. Trong SS một pha và hai pha, các tế bào thoi sắp xếp thành các đám tế bào hoặc dạng bó, xen kẽ với ít mô đệm collagen, các dải collagen có thể hyalin hóa. Tuy nhiên, SS có kiểu hình giống khối u hyalin hóa mạch máu đa hình (PHAT) là không thường gặp. Bởi SS tại trung thất và có kiểu hình giống PHAT rất hiếm gặp. Do đó, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 19 tuổi với chẩn đoán là sarcôm bao hoạt dịch có đặc điểm mô bệnh học bắt chước PHAT ở trung thất. Bệnh nhân có khối u ở trung thất, xét nghiệm AFB tăng trong máu và có hội chứng hạn chế. CT cho thấy có khối choáng chỗ trung thất trước, kích thước 8,5 × 6,5 × 6 cm, bờ đều, đậm độ hỗn hợp dịch và mô đặc, bắt thuốc không đồng nhất. Về mặt vi thể, tế bào hình thoi thưa thớt, xen lẫn mô đệm hyaline hóa, lắng đọng fibrin. Có mạch máu giãn, phân bào ít và rải rác các tế bào viêm. Kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy CD34 dương khu trú, TLE1 dương tế bào hình thoi, phù hợp sarcôm bao hoạt dịch.

Từ khóa: sarcôm bao hoạt dịch, bướu giãn mạch hyaline hóa đa dạng (PHAT)

SUMMARY

A CASE REPORT OF SYNOVIAL SARCOMA WITH HISTOPATHOLOGICAL FEATURES SIMILAR TO PLEOMORPHIC HYALINIZING ANGIECTATIC TUMOR - PHAT

Synovial sarcoma (SS) is a monomorphic blue spindle cell sarcoma showing variable epithelial differentiation. SS is characterized by a specific SS18-SSX1/2/4 fusion gene. SS may occur at any age and is equally distributed between the sexes. More than half of the patients are adolescents or young adults. SSs arise in the deep soft tissue of the lower and upper extremities (70% of cases), often in juxta-articular locations. About 15% arise in the trunk and 7% in the head and neck region. However, SS in the mediastinum is very rare. Histologically, SS includes monophasic, biphasic, and undifferentiated. The monophasic phenotype accounts for the majority of cases. In monophasic

[1]*Bệnh viên Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Ngọc
ĐT: 0382365453
Email: hongngoc903@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10 và 11/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

and biphasic SS, the spindle cells are arranged in clusters or bundles, interspersed with little collagen stroma, the collagen bands may be hyalinized. However, SS with a phenotype resembling polymorphous vascular hyalinizing tumor (PHAT) is uncommon. Because SS in the mediastinum and PHAT-like phenotype are very rare. So, we report a case of a 19-year-old male patient with a diagnosis of low-grade sarcoma mimicking a pleomorphic hyalinizing tumor (PHAT) in the mediastinum. The patient had a mediastinal mass, increased AFB in the blood, and restrictive syndrome. CT showed an anterior mediastinal mass, 8.5 × 6.5 × 6 cm, with regular margins, mixed density of fluid and solid tissue, and heterogeneous enhancement. Microscopically, spindle-shaped cells were sparse, interspersed with hyaline stroma and fibrin deposits. There were dilated blood vessels, little mitosis, and scattered inflammatory cells. Immunohistochemistry results showed focal positive CD34, positive TLE1, consistent with synovial sarcoma.

Keywords: synovial sarcoma, pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor (PHAT)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm bao hoạt dịch (SS) là tân sinh trung mô chưa rõ dòng biệt hóa, nguyên nhân do có sự chuyển đoạn cân bằng t(X;18) [4]. SS có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là bằng nhau [5]. Hơn 50% bệnh nhân mắc bệnh là thanh thiếu niên hoặc người trẻ tuổi [5]. SS thường gặp ở mô mềm sâu của chi dưới và chi trên (chiếm 70% các trường hợp), đặc biệt ở các vị trí cạnh khớp. Ngoài ra, SS cũng có thể gặp ở thân mình (15% trường hợp), đầu mặt cổ (7% trường hợp) [5]. Tuy nhiên, SS tại trung thất rất hiếm gặp.

Về mô học, SS bao gồm các kiểu hình đơn pha, hai pha và không biệt hóa. Trong đó, kiểu hình đơn pha chiếm phần lớn trường hợp. Thông thường, SS một pha và hai pha có các tế bào thoi sắp xếp thành các đám tế bào hoặc dạng bó, xen kẽ với ít mô đệm collagen, các dải collagen có thể hyaline hóa. Các tế bào hình thoi phân mảnh, khá đồng đều và tương đối nhỏ, với tế bào chất ít, tỉ lệ nhân/bào tương cao, nhân hình bầu dục, tăng sắc với nhiễm sắc chất mịn, hạt nhân không rõ [7]. Tuy nhiên, kiểu hình với các tế bào hình thoi thưa thớt, xen lẫn mô đệm hyaline hóa nổi bật, lắng đọng fibrin kèm các mạch máu giãn rộng với vi thể bắt chước đặc điểm mô bệnh học của PHAT. Theo hiểu biết của chúng tôi, chỉ có một trường sarcôm bao hoạt dịch có đặc điểm mô bệnh học giống với bướu giãn mạch hyalin hóa đa dạng (PHAT) đã được báo cáo [3]. Vì vậy, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 19 tuổi với chẩn đoán là sarcôm bao hoạt dịch có đặc điểm mô bệnh học bắt chước PHAT ở trung thất.

Bướu giãn mạch hyalin hóa đa dạng (PHAT) là một khối u mô mềm đặc biệt ở người trưởng thành. Lâm sàng, bệnh nhân thường không có triệu chứng, u phát triển chậm và thường gặp chi dưới. Các vị trí hiếm gặp khác bao gồm cánh tay, thành ngực, nách, bụng, niêm mạc má, phúc mạc sau, bẹn, hố khoeo, đáy chậu, mông và vú. Phụ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam giới. PHAT thường tái phát, tuy nhiên tình trạng di căn xa chưa được báo cáo [3].

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Lâm sàng: Bệnh nhân nam, 19 tuổi, đi khám vì tình cờ phát hiện u trung thất trước, ngoài ra không có triệu chứng gì khác. Chưa ghi nhận tiền căn bản thân và gia đình. Khám lâm sàng không ghi nhận bất thường.

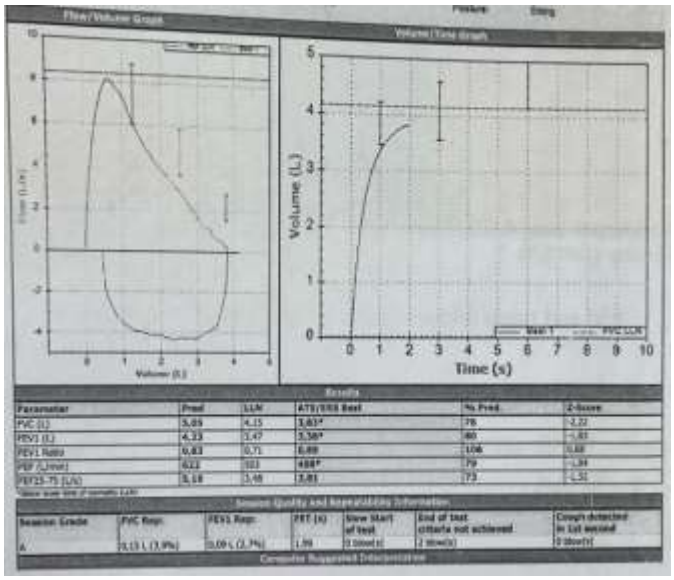
Xét nghiệm: AST, ALT tăng; AFB tăng (32,68 IU/ml).

Hô hấp ký: Hội chứng hạn chế.

X quang ngực thẳng: Trung thất có tổn thương bóng mờ chồng ảnh trung thất 1/3 giữa phải, bờ ngoài đều rõ, kích thước 50 × 70mm. Kết luận: Theo dõi u trung thất 1/3 giữa phải (Chẩn đoán phân biệt: U phổi xâm lấn trung thất).

CTscan: Khối choáng chỗ trung thất trước, kích thước 8,5 × 6,5 × 6cm, bờ đều, đậm độ hỗn hợp dịch và mô đặc, bắt thuốc không đồng nhất. Kết luận: U trung thất trước chưa rõ bản chất.

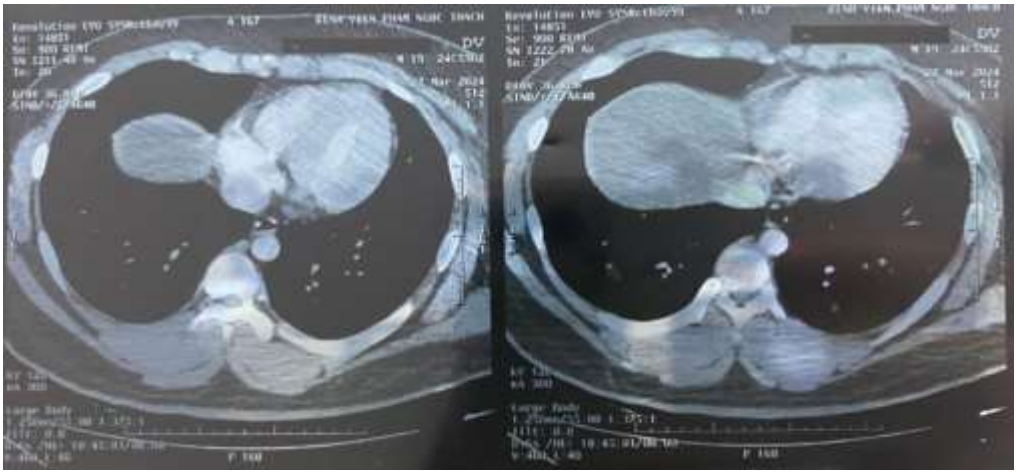
Điều trị ban đầu: Bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u, sau đó gửi bệnh phẩm đến khoa giải phẫu bệnh.



Hình 1: Kết quả hô hấp ký: Bệnh nhân có hội chứng hạn chế



Hình 2: Kết quả X quang ngực: tổn thương bóng mờ chồng ảnh trung thất, bờ ngoài đều rõ, kích thước 50 × 70mm



Hình 3: CTscan ngực có khối choáng chỗ trung thất trước, kích thước 8,5 × 6,5 × 6cm, bờ đều, đậm độ hỗn hợp dịch và mô đặc, bắt thuốc không đồng nhất

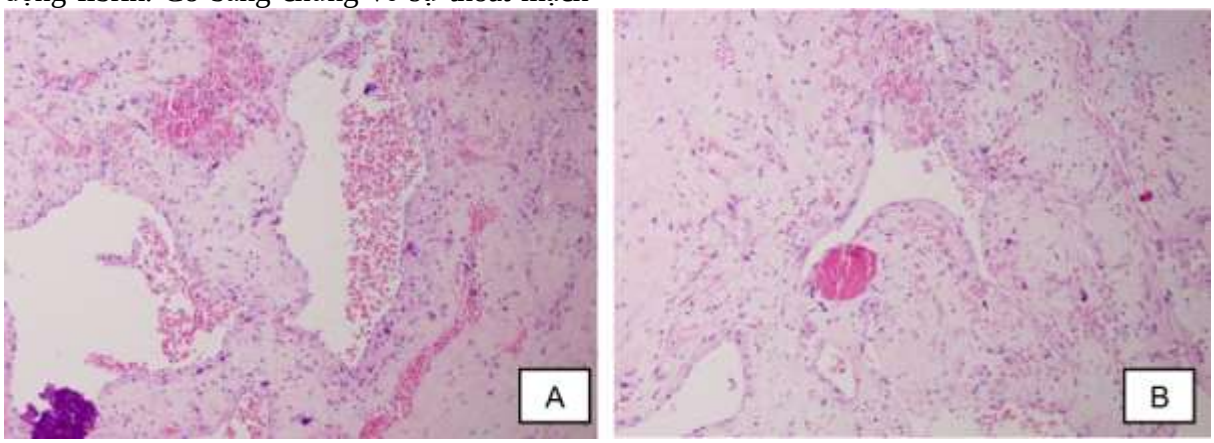
Giải phẫu bệnh:

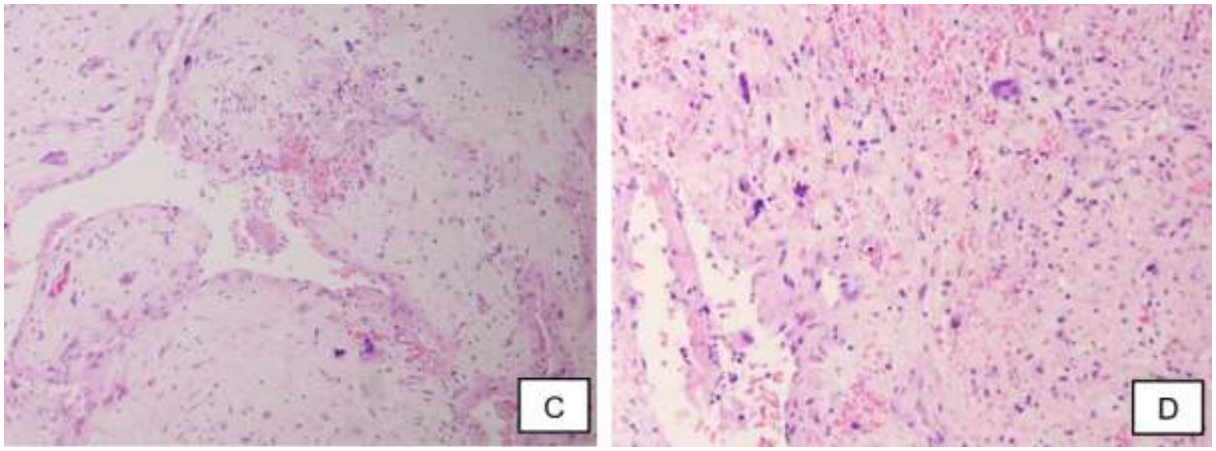
Về đại thể, cho thấy khối u ở trung thất có hình tròn, giới hạn rõ, có lớp vỏ bao mỏng, mật độ mềm, đồng nhất, mặt cắt màu hồng nâu, kích thước u 8,5 × 6,5 × 6 cm.

Về vi thể, các tế bào hình thoi thưa thớt, xen lẫn mô đệm hyaline hóa nổi bật. Phần lớn các tế bào hình thoi có nhân không điển hình mức độ nhẹ, các tế bào hình thoi phân mảnh, khá đồng đều và tương đối nhỏ với tế bào chất ít, tỉ lệ nhân/bào tương cao, nhân hình bầu dục, tăng sắc với nhiễm sắc chất mịn, hạt nhân không rõ. Rải rác các tế bào đa hình. Khối u có mạch máu giãn, được lót bởi tế bào nội mô. Mô đệm hyaline hóa nổi bật và có sự lắng đọng fibrin. Có bằng chứng về sự thoát mạch của hồng cầu và lắng đọng hemosiderin. Phân bào ít, không dễ nhận thấy và rải rác các tế bào viêm.

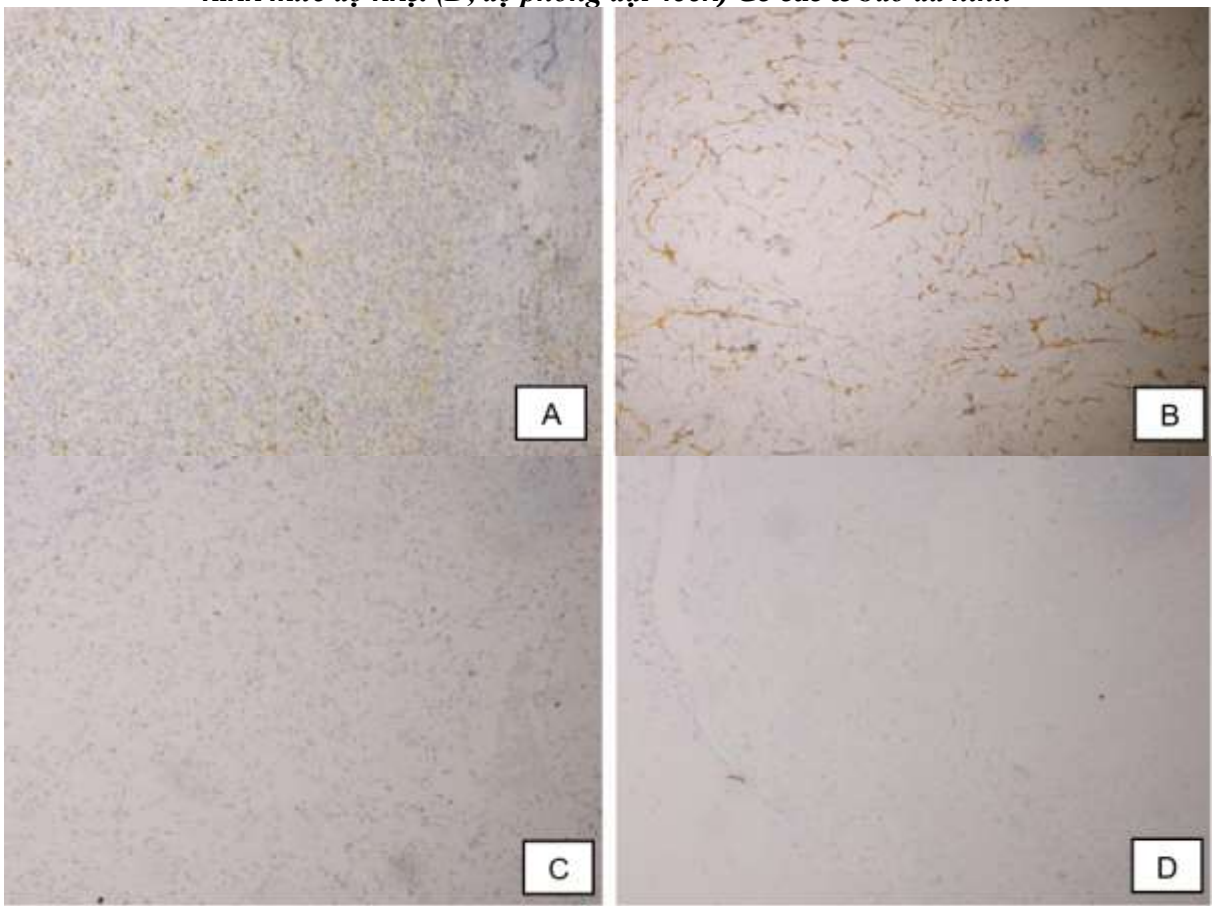
Hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào hình thoi âm tính với CD34, CD34 làm nổi bật các mạch máu. TLE1 dương tính mạnh, đồng nhất trong nhân của các tế bào hình thoi. Các tế bào này âm tính với S100, EMA và desmin. Chỉ số tăng sinh thấp (Ki67 <5%). Sau cùng bệnh nhân chẩn đoán sarcôm bao hoạt dịch.

Sau phẫu thuật 5 tháng, bệnh nhân được chụp CT phát hiện sarcôm bao hoạt dịch di căn phổi, màng phổi và tràn dịch màng phổi lượng vừa. Sau đó, bệnh nhân được chuyển qua khoa chăm sóc giảm nhẹ.





Hình 4: (A, B, độ phóng đại 200x) Mạch máu giãn, mô đệm hyaline hóa, lắng đọng fibrin, xuất huyết và lắng đọng hemosiderin. (C, độ phóng đại 200x) Các tế bào hình thoi không điển hình mức độ nhẹ. (D, độ phóng đại 400x) Có các tế bào đa hình



Hình 5: Các tế bào u dương tính với TLE1 (A, độ phóng đại 200x), tế bào nội mô mạch máu có CD34 dương (B, độ phóng đại 200x), tế bào u âm tính với S100 (C, độ phóng đại 100x), CK (D, độ phóng đại 100x)

III. BÀN LUẬN

Theo y văn, SS là tân sinh trung mô biệt hóa không chắc chắn, nguyên nhân do có sự chuyển đoạn cân bằng t(X;18) [1,4]. SS có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi và tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ là bằng nhau [5]. Hơn 50% bệnh nhân mắc bệnh là thanh thiếu niên hoặc người trẻ tuổi [5]. SS thường gặp ở mô mềm sâu của chi dưới và chi trên (chiếm 70% các trường hợp), đặc biệt ở các vị trí cạnh khớp. Ngoài ra, SS cũng có thể gặp ở thân mình (15% trường hợp), đầu mặt cổ (7% trường hợp) [5]. PHAT là một khối u mô mềm đặc biệt ở người trưởng thành. Bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng, khối u phát triển chậm, thường ở chi dưới. Các vị trí hiếm gặp khác bao gồm cánh tay, thành ngực, nách, bụng, niêm mạc má, phúc mạc sau, bẹn, hố khoeo, đáy chậu, mông và vú. Nam giới bị ảnh hưởng nhiều hơn nữ giới. PHAT là một khối u độ thấp, thường tái phát tại chỗ hơn so với sarcôm bao hoạt dịch độ cao (có khả năng di căn và tỷ lệ sống sót chung kém) [3]. Trong ca của chúng tôi, bệnh nhân là nam giới, 19 tuổi, lâm sàng phù hợp với SS hơn PHAT. SS tại trung thất rất hiếm gặp và trên bệnh nhân này, chúng tôi lấy khối u ở trung thất.

Lâm sàng của SS thường biểu hiện khối sưng, có thể kèm theo đau. Khối u phát triển chậm, kích thước từ 3-10 cm. Tuy nhiên, đối với khối u có kích thước nhỏ (< 1 cm), có thể chẩn đoán nhầm là tổn thương lành tính sau khi thăm khám lâm sàng và hình ảnh học. Về đại thể, màu sắc và mật độ của khối u tỷ lệ thuận với số lượng tế bào, collagen hóa và dạng nhầy hoặc xuất huyết. Màu sắc từ rám nắng, xám, vàng hoặc hồng. Mật độ khối u từ mềm đến cứng. Đối với bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân tình cờ phát hiện khối u trung thất, không gây đau, kích thước u 8,5 × 6,5 × 6 cm, giới hạn rõ, có lớp vỏ bao mỏng, mật độ mềm, đồng nhất, mặt cắt màu hồng nâu, hoàn toàn phù hợp với y văn.

Mô học của SS bao gồm đơn pha, hai pha và không biệt hóa. Trong đó, kiểu hình đơn pha chiếm phần lớn trường hợp. Trong SS một pha và hai pha, các tế bào thoi sắp xếp thành các đám tế bào hoặc dạng bó, xen kẽ với ít mô đệm collagen, các dải collagen có thể hyalin hóa. Các tế bào hình thoi phân mảnh, khá đồng đều và tương đối nhỏ với tế bào chất ít, tỉ lệ nhân/bào tương cao, nhân hình bầu dục, tăng sắc với nhiễm sắc chất mịn, hạt nhân không rõ. SS hai pha gồm có thành phần tế bào biểu mô và tế bào thoi, với tỷ lệ khác nhau. Các tế bào biểu mô sắp xếp thành các tổ, dây, tuyến ống, nang hoặc nhú. Tế bào biểu mô có hình khối hoặc hình trụ, có nhân bầu dục, tế bào chất ưa eosin, lòng tuyến chứa chất nhầy [7].

Ở quang trường 40x, PHAT cho thấy mạch máu giãn rộng với các kích thước khác nhau, thành mỏng, nằm rải rác khắp tổn thương, có thể kèm huyết khối. Các tế bào khối u sắp xếp thành đám hoặc bó. Tế bào dạng biểu mô hoặc hình thoi, có thể có tế bào đa hình. Phân bào thấp, nhiều sắc tố hemosiderin. Các mạch máu giãn rộng được bao quanh bởi chất vô định hình ưa eosin và thường liên quan đến xơ hóa [6].

Trên bệnh nhân này, mật độ các tế bào hình thoi thay đổi, có các vùng dày đặc tế bào xen kẽ với các vùng tế bào sắp xếp lỏng lẻo

hơn. Phần lớn các tế bào hình thoi không điển hình mức độ nhẹ, có tế bào đa hình. Tập hợp các kênh mạch máu giãn, được lót bởi tế bào nội mô. Mô đệm hyaline hóa và có sự lắng đọng fibrin. Có bằng chứng về sự thoát mạch của hồng cầu và lắng đọng hemosiderin. Phân bào ít, không dễ nhận thấy. Rải rác các tế bào viêm. Dựa vào H&E, chẩn đoán ban đầu là PHAT.

Về hóa mô miễn dịch của SS, EMA thường dương tính trong các phân nhóm của SS, đặc biệt là phân nhóm đơn pha và kém biệt hóa. Trong khi đó, cytokeratin dương tính 50% trường hợp SS phân nhóm không biệt hóa. CD34 thường âm tính ở SS đơn pha, trái ngược với PHAT. Các tế bào u trong PHAT biểu hiện CD34. Phần lớn các SS dương tính với BCL2 và CD99, nhưng các dấu hiệu này không đặc hiệu chẩn đoán SS (những marker này có thể dương trong sarcôm Ewing). S100 thường âm tính, tuy nhiên có thể dương khu trú (40% trường hợp) [3,6].

Trong SS, TLE1 dương nhân, tuy nhiên, TLE1 vì cũng có thể dương tính ở các khối u khác như u vỏ bao thần kinh ngoại biên ác tính (MPNST) và u sợi đơn độc (SFT). Tuy nhiên, các khối u khác cho thấy TLE1 bắt màu từ yếu đến trung bình hoặc không đồng nhất, ngược lại với sarcôm bao hoạt dịch có TLE1 bắt màu nhân mạnh. Theo bài nghiên cứu của Wai Chin Foo, các khối u khác, chỉ có 7 MPNST (15%) và 4 SFT (8%) dương tính với TLE1 với cường độ bắt màu yếu [2]. Vì vậy, TLE1 có cường độ bắt màu nhân mạnh, đồng nhất có độ nhạy và độ đặc hiệu với sarcôm bao hoạt dịch cao và có thể hữu ích để phân biệt sarcôm bao hoạt dịch với các khối u khác [2].

Như trên H&E, chúng tôi nghĩ nhiều đến PHAT, ngoài ra, để loại trừ các carcinôm, chúng tôi đã cho nhuộm bộ panel như sau: CK, CD34, ERG. Kết quả CK âm tính trên tế bào hình thoi, CD34, ERG dương tính tế bào nội mô mạch máu. CK âm tính kèm kiểu hình tế bào hình thoi, không nghĩ đến chẩn đoán carcinôm. Với CD34 âm tính trên các tế bào u, chúng tôi đi tìm các chẩn đoán phân biệt khác của PHAT, trong đó có sarcôm bao hoạt dịch. Chúng tôi đề nghị thêm TLE1, S100. Kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy TLE1 dương tính mạnh, đồng nhất trên tế bào hình thoi, S100 âm tính. Như đã nói trên, TLE1 có cường độ bắt màu nhân mạnh có độ nhạy và độ đặc hiệu với sarcôm bao hoạt dịch cao và có thể hữu ích để phân biệt sarcôm bao hoạt dịch với các khối u khác [2]. Ngoài ra, trên bệnh nhân này cho thấy S100 âm tính, nên không nghĩ MPNST. Đồng thời, đặc điểm H&E không phù hợp với SFT bao gồm: Mật độ tế bào thay đổi, các tế bào thoi có nhân hình bầu dục, nhiều mao máu phân nhánh (hình sừng hươu), nhân đa hình rất hiếm gặp. Hạn chế của chúng tôi là không có sinh học phân tử để chứng minh sự kết hợp gen SS18-SSX1/2/4 để góp phần củng cố chẩn đoán.

IV. KẾT LUẬN

SS tại trung thất và có kiểu hình giống PHAT rất hiếm gặp. Dựa trên sự hiện diện của các đặc điểm mô học giống PHAT, chỉ nên chẩn đoán PHAT sau khi lấy mẫu đủ cùng với các đặc điểm mô bệnh học, kiểu hình miễn

dịch và tế bào học thích hợp. Tóm lại, hai khối u tương tự về mặt hình thái, vì vậy các bác sĩ giải phẫu bệnh cần thận trọng trong chẩn đoán phân biệt hai khối u này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen H, Zhang S, Wen JC, et al**. Several types of soft tissue sarcomas originate from the malignant transformation of adipose tissue-derived stem cells. Molecular Medicine Reports. 2010;3(3):441-448.
2. **Cruise MW, Foo WC, Wick MR, Hornick JL.** Immunohistochemical staining for TLE1 distinguishes synovial sarcoma from histologic mimics. Am J Clin Pathol. 2011;135(6):839-44.
3. **Gupta N, Kenan S, Kahn LB**. Synovial Sarcoma Mimicking Pleomorphic Hyalinizing Angiectatic Tumor of Soft Parts: A Case Report. Int J Surg Pathol. 2018;26(1):73-77.
4. **Reeves B, Smith S, Fisher C, et al.** Characterization of the translocation between chromosomes X and 18 in human synovial sarcomas. Oncogene. 1989;4(3):373-378.
5. **Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Saab R, Yasir S, Casanova M, Ferrari A.** Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. Cancer. 2009; 115(15): 3537-47. doi:10.1002/ cncr.24424.
6. **Weiss SW, Folpe AL.** Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor: analysis of 41 cases supporting evolution from a distinctive precursor lesion. Am J Surg Pathol. 2004;28(11): 1417-25. doi:10.1097/01.pas. 0000141406.02581.fb.
7. **Wright PH, Sim F, Soule E, Taylor W.** Synovial sarcoma. JBJS. 1982;64(1):112-122.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH SARCOMA MÀNG HOẠT DỊCH TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thị Phương Uyên[1], Bùi Thị Mỹ Hạnh[1,2], Lương Viết Hưng[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học của sarcoma màng hoạt dịch; xác định tỉ lệ bộc lộ của một số dấu ấn hóa mô miễn dịch và đối chiếu với típ mô bệnh học. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện ở 50 trường hợp sarcoma màng hoạt dịch được chẩn đoán dựa trên đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2024**. Kết quả:** Dưới típ mô bệnh học tế bào hình thoi phổ biến nhất (72%), tiếp theo là hai pha (20%) và kém biệt hóa (8%). TLE1 và SS18-SSX có tỷ lệ bộc lộ cao nhất, lần lượt là 98% và 92%. **Kết luận:** Sarcoma màng hoạt dịch có đặc điểm hình thái và dấu ấn hóa mô miễn dịch đa dạng. Kháng thể SS18-SSX có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, đặc biệt trong điều kiện hạn chế về xét nghiệm sinh học phân tử.

T*ừ khóa:* Sarcoma màng hoạt dịch, SS18-SSX

SUMMARY

PATHOHISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SYNOVIAL SARCOMA AT K HOSPITAL

Objective: To describe the histopathological characteristics of synovial sarcoma and determine the expression rates of several immunohistochemical markers in relation to histological subtypes. **Methods**: A cross-sectional descriptive study was conducted on 50 cases of synovial sarcoma diagnosed based on histopathological and immunohistochemical features at the Department of Pathology and Molecular Biology, K Hospital, from January 2018 to July 2024. **Results**: The most common histological subtype was spindle cell (72%), followed by biphasic (20%) and poorly differentiated (8%). TLE1 and SS18-SSX showed the highest expression rates, at 98% and 92%, respectively. **Conclusion**: Synovial sarcoma exhibits diverse morphological and immunohistochemical features. The SS18-SSX antibody plays a crucial role in diagnosis, particularly in settings with limited access to molecular biology testing.

Keywords: synovial sarcoma, SS18-SSX

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma màng hoạt dịch (Sarcoma MHD, Synovial sarcoma) là một u trung mô ác tính hiếm gặp, chiếm tỉ lệ từ 5-10% trong tổng số sarcoma mô mềm. Mặc dù có tên gọi như vậy nhưng nguồn gốc chính xác của u vẫn chưa rõ. Vì vậy, trong phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) năm 2020, sarcoma MHD được xếp vào nhóm các u có sự biệt hóa không chắc chắn. U có thể gặp ở nhiều vị trí khác nhau trên cơ thể, nhưng phổ biến nhất là ở chi trên và chi dưới. Các nghiên cứu về di truyền đã xác định sarcoma MHD liên quan đến sự

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Phương Uyên
ĐT: 0396643989
Email: uyen2485@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10 và 11/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

chuyển vị nhiễm sắc thể t(X;18)(p11.2;q11.2), dẫn đến sự hợp nhất của gen SS18 trên nhiễm sắc thể 18 với một trong ba gen tương tự (SSX1, SSX2, hoặc SSX4) trên nhiễm sắc thể X. Sự hợp nhất này được xác định ở hơn 90% trường hợp, tạo ra một dấu ấn di truyền đặc trưng cho loại u này [4].

Về mặt mô bệnh học, sarcoma MHD là khối u hai pha, gồm thành phần tế bào hình thoi và thành phần biểu mô. Dựa vào sự có mặt của các thành phần này, u được chia thành 3 dưới típ: tế bào hình thoi, hai pha và kém biệt hóa. Do có sự phức tạp về mặt hình thái, sarcoma MHD dễ bị nhầm lẫn với các u tế bào hình thoi hoặc u tế bào tròn nhỏ khác như sarcoma xơ, u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (UVTKNVAT), u xơ đơn độc...Vì vậy, để chẩn đoán xác định sarcoma MHD, bên cạnh mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử đóng vai trò quan trọng. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch như CK, EMA, CD99 và Bcl2 có thể dương tính nhưng không đặc hiệu. TLE1 là một dấu ấn được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán sarcoma MHD, dương tính mạnh trong 80-90% trường hợp, nhưng cũng bộc lộ ở một số khối u khác. Gần đây, kháng thể SS18-SSX đã được chứng minh có độ nhạy cao (87-95%) và độ đặc hiệu lên đến 100%, mở ra hướng mới cho chẩn đoán chính xác sarcoma MHD thông qua nhuộm hóa mô miễn dịch, thay thế cho các phương pháp di truyền tế bào và phân tử [1,8].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về sarcoma MHD còn hạn chế, và giá trị của các dấu ấn hóa mô miễn dịch, đặc biệt là tỉ lệ bộc lộ, cường độ bộc lộ và mức độ bộc lộ của kháng thể SS18- SSX vẫn chưa được đánh giá đầy đủ. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với hai mục tiêu: (1) Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học của sarcoma MHD theo phân loại của TCYTTG 2020; (2) Xác định tỷ lệ bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong sarcoma MHD và đối chiếu với dưới típ mô bệnh học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

50 trường hợp (TH) được chẩn đoán sarcoma MHD dựa trên đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch tại Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu, chọn mẫu: Lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích

Quy trình nghiên cứu:

- Ghi nhận các thông tin chung về tuổi, giới, kích thước, vị trí u từ hồ sơ bệnh án.

- Nghiên cứu mô bệnh học: Đánh giá các đặc điểm về hình thái của tế bào, nhân chia, hoại tử u, mạch máu hình sừng hươu, canxi hóa, dưỡng bào, phân loại mô bệnh học theo TCYTTG 2020, phân độ mô học theo Hiệp hội quốc gia các trung tâm chống ung thư Pháp (FNCLCC).

- Nghiên cứu hóa mô miễn dịch: tất cả 50 TH đều được nhuộm với các kháng thể CK, EMA, CD99, Bcl2, TLE1 và SS18-SSX trên máy nhuộm tự động.

Bảng 1: Các dấu ấn hóa mô miễn dịch sử dụng trong nghiên cứu

STT	Dấu ấn	Clone	Hãng sản xuất
1	CK	AE1/3	Dako
2	EMA	E29	Dako
3	CD99	12E7	Dako
4	Bcl2	124	Dako
5	TLE1	1F5	Dako
6	SS18-SSX	RBT-SS18-SSX	BioSB

CK, EMA, CD99, Bcl2 dương tính khi bộc lộ màng/bào tương vừa, mạnh trên 10% tế bào u. TLE1 dương tính khi bộc lộ nhân trên 5% tế bào u. SS18-SSX: đánh giá mức độ bộc lộ SS18-SSX dựa vào tỉ lệ nhân tế bào u dương tính, chia thành các nhóm: 0 (0%); 1+ (<5%); 2+ (5-25%); 3+ (26-50%); 4+ (51-75%); 5+ (76-100%). SS18-SSX dương tính khi bộc lộ trên 5% tế bào u (từ 2+ trở lên) [1].

Phân tích số liệu:

Số liệu được lưu trữ bằng phần mềm Excel microsoft 365. Thống kê và kiểm định y học bằng phần mềm SPSS 20.0. Tính tỷ lệ phần %, trung bình, độ lệch chuẩn, T-test, kiểm định khi bình phương, Fisher' Exact test (ý nghĩa thống kê khi p <0,05).

Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Nghiên cứu Khoa học bệnh viện K, số: 1582/QĐ-BVK ngày 26/04/2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung

Tuổi: Tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là 39 ± 12,9. Tuổi trung bình của nam là 35,8 ± 14,8 không khác biệt với tuổi trung bình của nữ là 40,6 ± 11,7 (T- test, p=0,21). Trong đó, tuổi trẻ nhất là 11 tuổi, già nhất là 71 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 40- 49 tuổi chiếm 34%.

Giới tính: Tỉ lệ gặp ở nữ giới là 66%, ở nam giới là 34%, tỷ lệ nam/nữ là 0,52.

Vị trí u: Trong nghiên cứu này, 68% trường hợp sarcoma MHD xuất hiện ở các chi, trong đó chi dưới chiếm tỉ lệ cao nhất với 56%, chi trên chiếm 12%, vùng thân mình 10%, và vùng đầu mặt cổ chiếm 8%.

Kích thước u: 50 TH nghiên cứu có kích thước từ 1,2 cm đến 18cm. Kích thước trung bình là 5,5 ± 3,4. U có kích thước ≥ 5cm chiếm tỉ lệ 52%.

3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 2: Một số đặc điểm mô bệnh học của sarcoma MHD

Đặc điểm		n	%
Dưới típ mô bệnh học	Tế bào hình thoi	36	72
	Hai pha	10	20
	Kém biệt hóa	4	8
Canxi hóa	Có	8	16
	Không	42	84
Dưỡng bào	Có	10	20
	Không	40	80
Mạch máu hình sừng	Có	21	42

Đặc điểm		n	%
hươu	Không	29	58
Nhân chia /10HPF	0-9	25	50
	10-19	10	20
	≥ 20	15	30
Hoại tử	Không	31	62
	Hoại tử < 50%	17	34
	Hoại tử ≥ 50%	2	4
Độ mô học theo FNCLCC	Độ 1	0	0
	Độ 2	30	60
	Độ 3	20	40

Trong các dưới típ mô bệnh học của sarcoma MHD, tế bào hình thoi phổ biến nhất chiếm 72%, hai pha chiếm 20% và kém biệt hóa ít gặp nhất chiếm 8%. Canxi hóa và dưỡng bào lần lượt chiếm tỉ lệ 16% và 20%. Mạch máu hình sừng hươu hiện diện ở 42% TH. Một nửa số u có số lượng nhân chia thấp (0-9 nhân chia/10HPF). Hoại tử u chỉ gặp 38% TH, chủ yếu là hoại tử dưới 50% u. Độ mô học của sarcoma MHD gồm 60% độ 2 và 40% độ 3.

3.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Bảng 3: Sự bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch trong sarcoma MHD

Dấu ấn / Biểu hiện	CK	EMA	CD99	Bcl2	TLE1	SS18-SSX
Dương tính	32 64%	37 74%	20 40%	43 86%	49 98%	46 92%
Âm tính	18 36%	13 26%	30 60%	7 14%	1 2%	4 8%
Tổng	50	50	50	50	50	50

Qua 50 TH nghiên cứu, TLE1 dương tính trong 98% TH, SS18-SSX dương tính trong 92% TH, Bcl2 dương tính trong 86% số TH. CK và EMA có tỷ lệ dương tính lần lượt là 64% và 74% số TH, trong khi CD99 có tỷ lệ dương tính thấp nhất, chỉ chiếm 40% số TH.

Bảng 4: Cường độ bộc lộ của SS18-SSX trong sarcoma MHD

Cường độ bộc lộ SS18-SSX	Số TH	%
Yếu	6	13,0
Vừa	19	41,3
Mạnh	21	45,7
Tổng số	46	100

Phần lớn u có cường độ bộc lộ từ vừa đến mạnh (87%), cường độ bộc lộ yếu chỉ chiếm 13%.

Bảng 5: Mức độ bộc lộ của SS18-SSX trong sarcoma MHD

Mức độ bộc lộ SS18-SSX	Số TH	%
0	4	8
1+	0	0
2+	7	14
3+	5	10
4+	13	26
5+	21	42
Tổng số	50	100

Phần lớn u dương tính ở mức 4+ và 5+ (68%), trong đó 42% u dương tính ở mức 5+. Các mức độ bộc lộ 2+ và 3+ có tỉ lệ thấp hơn, lần lượt là 14% và 10%.

Bảng 6: Sự bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch theo dưới típ mô bệnh học

Típ MBH / Dấu ấn	Tế bào hình thoi		Hai pha		Kém biệt hóa		p
	n	%	n	%	n	%	
CK	21	58,3	10	100	1	25	0,005
EMA	24	66,7	10	100	3	75	0,085
CD99	12	33,3	6	60	2	50	0,322
Bcl2	32	88,9	8	80	3	75	0,484
TLE1	35	97,2	10	100	4	100	1,000
SS18-SSX	32	88,9	10	100	4	100	0,690
Tổng số	36		10		4		

CK bộc lộ cao nhất ở dưới típ hai pha (100%), thấp hơn ở típ tế bào hình thoi (58,3%) và kém biệt hóa (25%), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,005). SS18-SSX và TLE1 đều bộc lộ cao nhất ở dưới típ hai pha và kém biệt hóa (100%), thấp hơn ở dưới típ tế bào hình thoi (88,9% và 97,2%). EMA bộc lộ thấp nhất ở dưới típ tế bào hình thoi (66,7%) so với hai pha (100%) và kém biệt hóa (75%). Bcl2 bộc lộ tương đối cao ở các dưới típ, lần lượt là (88,9%; 80%; 75%). CD99 bộc lộ thấp hơn ở các dưới típ, lần lượt là (33,3%; 60%; 50%). Sự khác biệt trong bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch với dưới típ mô bệnh học không có ý nghĩa thống kê (p >0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung

Về tuổi: Sarcoma MHD thường gặp ở người trẻ tuổi và trung niên. Theo dữ liệu của chương trình SEER từ Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, tuổi trung bình phát hiện bệnh là 34 tuổi với 77% các TH thuộc nhóm dưới 50 tuổi [7]. Theo nghiên cứu của Bianchi G, tuổi trung bình chẩn đoán là 42 tuổi [2]. Các kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Tuổi cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với sarcoma MHD, trong đó tuổi càng cao có nguy cơ tử vong cao hơn so với tuổi trẻ.

Về giới: Tỉ lệ giới tính trong các nghiên cứu sarcoma MHD có sự khác nhau giữa các tác giả. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nữ giới chiếm 66%, cao hơn so với tỉ lệ 51,2% trong nghiên cứu của Palmerini F [6]. Mặc dù tỉ lệ giới tính khác nhau giữa các nghiên cứu nhưng chưa có nghiên cứu nào

cho thấy mối liên quan giữa giới tính với các yếu tố tiên lượng.

Về vị trí u: Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng sarcoma MHD phổ biến nhất ở các chi, đặc biệt là chi dưới. Theo Sultan I , có 70% sarcoma MHD ở chi, 15% ở thân mình, 7% ở đầu mặt cổ và 8% ở các vị trí khác [7]. Các kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Về kích thước u: Trong nghiên cứu của chúng tôi, u có kích thước trung bình là 5,5cm với 52% TH có kích thước ≥ 5cm. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Palmerini F, trong đó 55% TH u có kích thước ≥ 5cm [6]. Kích thước u là một yếu tố tiên lượng quan trọng, u ≥ 5cm thường liên quan đến yếu tố tiên lượng xấu, bao gồm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ và giảm thời gian sống thêm không bệnh.

4.2. Đặc điểm mô bệnh học

Sarcoma MHD theo phân loại của TCYTTG năm 2020 được chia thành 3 dưới típ: tế bào hình thoi, hai pha và kém biệt hóa. Trong đó, sarcoma MHD tế bào hình thoi là dưới típ phổ biến nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dưới típ này chiếm 72% các TH sarcoma MHD, cao hơn so với nghiên của Palmerini F (62%) và nghiên cứu của Miettinen M (43,6%) [5,6]. Mặc dù phổ biến nhưng sarcoma MHD tế bào hình thoi lại gây khó khăn nhất trong chẩn đoán do dễ nhầm lẫn với các u khác như u xơ đơn độc hay UVTKNVAT. Đặc điểm mô học của sarcoma MHD tế bào hình thoi thường bao gồm mật độ tế bào cao, sắp xếp thành bó, tế bào khá đồng đều và tương đối nhỏ, nhân tăng sắc tố và chồng lấn nhau, hạt nhân không rõ, bào tương rất ít. So sánh với u xơ đơn độc, tế bào u thường hình tròn hoặc hình thoi, sắp xếp lộn xộn trong mô đệm giàu collagen và có các mạch máu hình sừng hươu đặc trưng. Ngược lại, UVTKNVAT có mật độ tế bào thay đổi và gồm các vùng giàu và nghèo tế bào xen kẽ, tế bào hình thoi đơn dạng và nhân lượn sóng. Ngoài ra, có các đặc điểm khác cũng khá đặc trưng trong sarcoma MHD đã được một số tác giả đề cập tới:

- Canxi hóa khu trú, có hoặc không có cốt hóa có thể gặp ở khoảng 30% sarcoma MHD, có thể có ở tất cả các típ mô bệnh học, nhưng hay gặp nhất ở típ hai pha. Quá trình canxi hóa có thể do cấu trúc tuyến bị tắc nghẽn hoặc vôi hóa kiểu loạn lưỡng. Các khối u có canxi hóa cho thấy tiên lượng tốt hơn và thường gặp ở chi dưới hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, canxi hóa được nhận thấy ở 8/50 TH (16%), trong đó có 5/8 TH gặp ở chi dưới.

- Sự xâm nhập của dưỡng bào trong mô đệm cũng được ghi nhận ở sarcoma MHD và được xem là một yếu tố tiên lượng tốt. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy dưỡng bào gặp ở 10/50 TH (20%), chủ yếu với số lượng thấp (< 20 dưỡng bào/10 HPF).

- Mạch máu hình sừng hươu, với thành mạch giãn mỏng và phân nhánh thường gặp ở u xơ đơn độc và cũng xuất hiện trong sarcoma MHD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 21/50 TH (42%) có đặc điểm mạch máu hình sừng hươu.

Nhìn chung, chẩn đoán Sarcoma MHD hai pha thường không quá khó khăn vì có mặt đồng thời của thành phần tế bào biểu mô và tế bào hình thoi, điều này gần như không gặp ở các khối u khác. Thành phần biểu mô thường tạo cấu trúc tuyến với tế bào hình vuông hoặc hình trụ, nhân hình tròn hoặc hình trứng, và có nhiều tế bào chất ưa eosin màu nhạt hơn so với thành phần tế bào hình thoi. Thông thường, tuyến được hình thành với lòng tuyến tương đối rõ và có thể tạo ra các cấu trúc nhú. Các thành phần biểu mô ít

biệt hóa hơn, tạo thành cấu trúc đặc, trong đó thỉnh thoảng có các lòng tuyến nhỏ. Hiếm khi các tế bào biểu mô biểu hiện dị sản vảy có sừng hóa. Nghiên cứu của chúng tôi có 10/50 TH sarcoma MHD hai pha (20%), thấp hơn so với nghiên cứu Palmerini F (33,6%) và Miettinen M (40%) [5,6]. Trong tất cả TH dưới típ hai pha, thành phần biểu mô đều cấu tạo bởi cấu trúc tuyến, không có TH biệt hóa vảy nào được ghi nhận.

Trong sarcoma MHD tế bào hình thoi hoặc hai pha, có thể tìm thấy các vùng kém biệt hóa với số lượng nhân chia cao và hoại tử rộng, tế bào không điển hình với đặc điểm mật độ cao, nhân không đồng đều, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân nhìn thấy rõ. Hiếm khi sarcoma màng kém biệt hóa hoàn toàn. Các vùng kém biệt hóa có thể rất giống với các u tế bào tròn nhỏ như sarcoma Ewing. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có 4/50 TH sarcoma MHD kém biệt hóa (8%), trong đó 3/4 TH xảy ra ở bệnh nhân trên 40 tuổi.

Về độ mô học, Hiệp hội quốc gia các trung tâm chống ung thư Pháp (FNCLCC) đưa ra hệ thống phân độ dựa trên đánh giá 7 yếu tố: sự biệt hóa khối u, mật độ tế bào, nhân không điển hình, sự xuất hiện của tế bào khổng lồ ác tính, số lượng nhân chia, mức độ hoại tử và sự có mặt của huyết khối. Phân tích đa biến chứng minh rằng sự biệt hóa u, hoại tử u và nhân chia là quan trọng nhất trong tiên lượng. Cho đến nay, hệ thống phân độ của FNCLCC vẫn được áp dụng rộng rãi cho sarcoma mô mềm ở người lớn. Theo hệ thống này, sarcoma MHD xếp vào nhóm 3 điểm trong điểm biệt hóa u, và thuộc độ 2 hoặc 3 tùy vào số lượng nhân chia và hoại tử u. Đặc điểm này đã cho thấy sarcoma MHD có độ ác tính cao. Theo nghiên cứu của Bianchi G, 59% là u độ 2 và 41% là u độ 3 [2]. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

4.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

CK và EMA là hai dấu ấn của biểu mô được sử dụng rộng rãi trong sarcoma MHD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, CK được ghi nhận dương tính ở 64% (32/50 TH), trong khi EMA có tỉ lệ dương tính cao hơn với 74% (37/50 TH). Trong tất cả 10 TH sarcoma MHD hai pha, cả CK và EMA đều biểu hiện dương tính. Khi so sánh giữa các dưới típ mô bệnh học, EMA cho thấy tỉ lệ dương tính cao hơn so với CK ở cả dưới típ tế bào hình thoi và kém biệt hóa, lần lượt là 66,7% và 75%. Kết quả này phản ánh sự khác biệt về biểu hiện hóa mô miễn dịch giữa các dưới típ mô bệnh học khác nhau, cho thấy EMA có vai trò đặc biệt trong phát hiện các dưới típ mô bệnh học không có sự biệt hóa biểu mô. Sự khác biệt về biểu hiện CK giữa các dưới típ mô bệnh học có ý nghĩa thống kê, với tỉ lệ bộc lộ cao nhất ở dưới típ hai pha, thấp hơn ở tế bào hình thoi và kém biệt hóa. Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sử dụng đồng thời cả CK và EMA trong chẩn đoán, vì nhiều TH dương tính với CK nhưng lại âm tính với EMA và ngược lại.

Ngoài các dấu ấn liên quan đến sự biệt hóa biểu mô như CK và EMA, sarcoma MHD còn biểu hiện một số dấu ấn hóa mô miễn dịch khác, như CD99 và Bcl2. Theo nghiên cứu của Stephen, CD99 dương tính trong 70% các TH sarcoma MHD, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (40%). Tương tự, Bcl2 cũng có tỷ lệ dương tính cao, dao động từ 70- 100% trong các nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên, giống như CD99, Bcl2 không phải là một dấu ấn đặc hiệu, vì chúng cũng được phát hiện dương tính trong nhiều loại u khác. Do vậy, việc chẩn đoán chỉ dựa vào CD99 và Bcl2 là không đủ, cần sự phối

hợp giữa đặc điểm hình thái mô học và biểu hiện của các dấu ấn hóa mô miễn dịch khác để đưa ra chẩn đoán chính xác.

TLE1 là một gen thuộc họ TLE nằm trên nhiễm sắc thể 9q21, đóng vai trò quan trọng trong con đường truyền tín hiệu Wnt/β-catenin, thường được kích hoạt trong sarcoma MBH. Trong nghiên cứu của chúng tôi, TLE1 được ghi nhận dương tính mạnh và lan tỏa ở 49/50 trường hợp (98%), chỉ có một trường hợp âm tính với TLE1 nhưng dương tính với SS18-SSX. Điều này cho thấy sử dụng đồng thời cả hai dấu ấn này có thể nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán. Với độ nhạy cao trong sarcoma MHD, TLE1 có thể sử dụng như một dấu ấn sàng lọc quan trọng đối với các u tế bào hình thoi. Tuy nhiên, điểm hạn chế là TLE1 không đặc hiệu hoàn toàn, được phát hiện dương tính ở 15% các trường hợp MPNST và 8% các trường hợp u xơ đơn độc [4]. Do đó trong các trường hợp u tế bào hình thoi, TLE1 dương tính mạnh kết hợp với sự dương tính của các dấu ấn biểu mô như CK hoặc EMA sẽ là bằng chứng quan trọng ủng hộ cho chẩn đoán sarcoma MHD. Ngoài ra, TLE1 cũng có giá trị trong phân biệt sarcoma MHD kém biệt hóa với các u tế bào xanh tròn nhỏ, đặc biệt là sarcoma Ewing. Sarcoma Ewing thường âm tính với TLE1, giúp loại bỏ khả năng chẩn đoán nhầm lẫn giữa hai loại u này.

Về mặt di truyền, hơn 90% sarcoma MHD liên quan đến sự chuyển vị nhiễm sắc thể t(X;18), dẫn đến sự hợp nhất của gen SS18-SSX. Chẩn đoán sarcoma MHD bằng các xét nghiệm di truyền tế bào và phân tử vẫn là phương pháp chẩn đoán tối ưu nhất, nhưng chi phí cao, yêu cầu trang thiết bị hiện đại, nên phương pháp này khó áp dụng rộng rãi, đặc biệt là ở Việt Nam. Gần đây, Baranov và cộng sự đã đề xuất sử dụng hai loại kháng thể đặc hiệu có khả năng phát hiện sự hợp nhất gen SS18-SSX bằng hóa mô miễn gồm kháng thể SS18-SSX và kháng thể SSX C-terminus. Qua 400 TH sarcoma mô mềm, bao gồm 100 TH sarcoma MHD, Baranov E nhận thấy, SS18-SSX có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 100% đối với sarcoma MHD. Trong khi đó, SSX C-terminus có độ nhạy cao hơn (100%) nhưng độ đặc hiệu lại thấp hơn (96%) [1]. Một nghiên cứu khác của Zaborowski M cũng cho thấy kết quả tương tự, với độ nhạy và độ đặc hiệu của SS18-SSX lần lượt là 87% và 100%, còn đối với SSX C-terminus là 92% và 93 [8]. Những kết quả này cho thấy khả năng sử dụng đồng thời hai kháng thể SS18-SSX và SSX C-terminus có thể thay thế xét nghiệm di truyền tế bào và phân tử trong hầu hết các trường hợp. Theo tiêu chí đánh giá của Baranov E, SS18-SSX được coi là dương tính khi mức độ bộc lộ trên 5% tế bào u (từ 2+ trở lên). Trong nghiên cứu của chúng tôi, 46/50 TH (92%) dương tính với SS18-SSX, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đó. Về mức độ bộc lộ, 68% trường hợp biểu hiện mức độ 4+ và 5+, thấp hơn so với hai nghiên cứu trên. Sự khác biệt này có thể do xử lý mẫu mô chưa tối ưu. Trong các trường hợp dương tính, 87% biểu hiện cường độ từ vừa đến mạnh, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng giữa cường độ bộc lộ và mức độ bộc lộ, trong đó hầu hết u có mức độ bộc lộ 4+ và 5+ đều có cường độ bộc lộ từ vừa đến mạnh. 04 trường hợp âm tính với SS18-SSX đều thuộc típ tế bào hình thoi. Các trường hợp này có sự phù hợp về mặt mô bệnh học với sarcoma MHD, dương tính mạnh lan tỏa với TLE1, dương tính ít nhất một trong hai dấu ấn CK và EMA. Đồng thời chúng tôi cũng đã nhuộm các dấu ấn hóa mô miễn dịch khác để loại trừ những chẩn đoán

phân biệt có thể xảy ra. Điểm hạn chế ở nghiên cứu của chúng tôi là chưa có điều kiện sử dụng kháng thể SSX C-terminus, và việc xác định lại các trường hợp âm tính bằng xét nghiệm di truyền tế bào và phân tử vẫn chưa được thực hiện. Do đó, để khẳng định chắc chắn về kết quả chẩn đoán, các trường hợp âm tính với SS18-SSX vẫn nên được kiểm tra lại bằng xét nghiệm di truyền tế bào và phân tử.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 50 TH sarcoma MHD chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Về đặc điểm mô bệnh học của sarcoma MHD: típ tế bào hình thoi là phổ biến nhất, chiếm 72%, trong khi típ hai pha và kém biệt hóa ít phổ biến hơn. Độ mô học hay gặp nhất là độ 2 (chiếm 60%).

- Về đặc điểm hóa mô miễn dịch của sarcoma MHD: TLE1 và SS18-SSX có tỉ lệ bộc lộ cao, lần lượt 98% và 92%. CK, EMA, CD99 và Bcl2 cho thấy tính ứng dụng trong chẩn đoán nhưng vẫn cần phối hợp để đạt độ chính xác cao nhất. Kháng thể SS18-SSX có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, đặc biệt trong điều kiện hạn chế về xét nghiệm di truyền tế bào và phân tử.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baranov E, et al.** A novel SS18-SSX fusion-specific antibody for the diagnosis of synovial sarcoma. The American Journal of Surgical Pathology. 2020;44(7):922-933.
2. **Bianchi G, et al**. Histology and grading are important prognostic factors in synovial sarcoma. European Journal of Surgical Oncology. 2017;43(9):1733-1739.
3. **Clark J, et al**. Identification of novel genes, SYT and SSX, involved in the t (X; 18)(p11. 2; q11. 2) translocation found in human synovial sarcoma. Nature Genetics. 1994; 7(4):502-508.
4. **Foo WC, et al**. Immunohistochemical staining for TLE1 distinguishes synovial sarcoma from histologic mimics. American Journal of Clinical Pathology. 2011;135(6):839-844.
5. **Miettinen M, et al.** Patterns of keratin polypeptides in 110 biphasic, monophasic, and poorly differentiated synovial sarcomas. Virchows Archiv. 2000;437:275-283.
6. **Palmerini E, et al**. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. Cancer. 2009;115(13):2988-2998.
7. **Sultan I, et al.** Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2009;115(15):3537-3547.
8. **Zaborowski M, et al**. When used together SS18–SSX fusion-specific and SSX C-terminus immunohistochemistry are highly specific and sensitive for the diagnosis of synovial sarcoma and can replace FISH or molecular testing in most cases. Histopathology. 2020;77(4):588-600.

U XƠ SỤN NHÀY: BÁO CÁO LOẠT CA BỆNH VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hồ Anh Thi[1], Hà Kiều Trang[1], Lê Hồ Ngọc Trâm[1], Vũ Tuấn Dũng[1], Phan Đặng Anh Thư[1,2] Ngô Quốc Đạt[1,2], Phạm Quốc Thắng1,2

TÓM TẮT

U xơ sụn nhày là một khối u lành tính hiếm gặp, chiếm dưới 0,5% các khối u xương, với nguy cơ chuyển ác tính khoảng 1-2%. Chẩn đoán dựa trên tam giác chẩn đoán của Jaffe, bao gồm các yếu tố lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Chúng tôi báo cáo bốn trường hợp u xơ sụn nhày, bao gồm một trường hợp ở xương ngón tay – một vị trí rất hiếm gặp, với độ tuổi trung bình là 25 tuổi. Về vi thể, khối u có dạng tiểu thùy gồm tế bào hình sao trong mô đệm niêm hoặc sụn ở trung tâm, và ở ngoại vi là các tế bào không điển hình cùng tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào. Đặc điểm mô bệnh học là yếu tố quan trọng trong chẩn đoán phân biệt u xơ sụn nhày với các khối u xương khác.

Từ khóa: u xơ sụn nhày, xương ngón tay

SUMMARY

CHONDROMYXOID FIBROMA: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

Chondromyxoid fibroma is a rare benign neoplasm of cartilaginous origin, accounting for less than 0.5% of all primary bone tumors, with a malignant transformation rate of approximately 1-2%. Diagnosis of chondromyxoid fibroma primarily relies on Jaffe's classic diagnostic triad, with diagnostic accuracy being positively correlated with the alignment among clinical, imaging, and pathological findings. This study presents four cases of chondromyxoid fibroma located at relatively diverse anatomical sites, including an atypical location in the phalanx of a finger, with a mean patient age of 25 years. Microscopic analysis demonstrates characteristic lobules composed of central stellate cells with round nuclei and eosinophilic cytoplasm, situated within a myxoid or chondroid matrix. The peripheral areas exhibit numerous atypical cells with bizarre, hyperchromatic, and pleomorphic nuclei, as well as osteoclast-like giant cells. These histopathological features are essential for the differential diagnosis of bone tumors, specifically chondromyxoid fibroma.

Keywords: chondromyxoid fibroma, phalanx

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U xơ sụn nhày là một khối tân sinh trung mô lành tính hiếm gặp được đặc trưng bởi các cấu trúc chia thùy gồm sụn, mô đệm dạng niêm và nguyên bào sợi cơ, trong đó sụn và mô đệm dạng niêm là hai thành phần nằm ở vùng trung tâm của tiểu thùy còn nguyên bào sợi cơ là các tế bào có mặt ở vùng ngoại vi. U xơ sụn nhày chiếm tỉ lệ dưới 0,5% trong tất cả khối u xương thường gặp [4,7]. Tuy nhiên vẫn có khả

[1]*Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh*
[2]*Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quốc Thắng
ĐT: 0783332527
Email: phamquocthang@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

năng chuyển ác tính khoảng 1-2% [5]. Khối u được mô tả lần đầu tiên vào năm 1948 bởi Jaffe và Lichtenstein dựa vào các đặc điểm lâm sàng lành tính và mô học đặc biệt thông qua tám trường hợp và đồng thời cũng nhấn mạnh nguy cơ nhầm lẫn khối u lành tính này với một tổn thương ác tính, đó là sarcôm sụn [7]. Độ tuổi thường gặp của u xơ sụn nhày nằm trong khoảng từ 10 - 30 tuổi, nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ 1,5:1 [2]. Phần lớn tổn thương xảy ra ở vùng chuyển tiếp của xương dài, hiếm gặp ở các xương ngắn của tay và chân [2,7]. Để có thể đưa ra được một chẩn đoán chính xác cho các bệnh lý về xương nói chung và u xơ sụn nhày nói riêng, Jaffe đã đề xuất ra một tam giác chẩn đoán - vẫn là một tiêu chuẩn trong thực hành các bệnh lý về xương gồm ba yếu tố chủ đạo là lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh, cách tiếp cận này giúp hạn chế được sự ưu tiên quá mức một khía cạnh nào đó trong biểu hiện của khối u, do đó nó có thể góp phần làm tăng độ chính xác cho chẩn đoán [2]. Tuy nhiên, với những thành tựu mới trong lĩnh vực y học, sinh học phân tử đã dần bổ sung và hỗ trợ cho các công cụ chẩn đoán trước đó, đặc biệt trong chẩn đoán phân biệt bệnh lý về xương. Sinh học phân tử đã trở thành một yếu tố mới giúp mở rộng tam giác chẩn đoán ban đầu của Jaffe trở thành tứ giác chẩn đoán kết hợp cùng với lâm sàng, hình học học và giải phẫu bệnh từ đó đem lại hiệu quả trong chẩn đoán cũng như điều trị [2]. Đối với u xơ sụn nhày phương pháp điều trị bao gồm cắt bỏ từng khối, nạo hoặc kết hợp nạo với ghép xương, nguy cơ tái phát cục bộ được báo cáo là có thể dao động từ 4% đến cao nhất là 80% tùy thuộc vào từng loại điều trị phẫu thuật [3].

II. BÁO CÁO LOẠT CA

Trong báo cáo này, chúng tôi bàn luận bốn trường hợp có bất thường ở xương được chẩn đoán xác định u xơ sụn nhày với vị trí tương đối khác nhau (chủ yếu là xương dài) ở độ tuổi trung bình là 25 tuổi tại bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Từ đó, nhấn mạnh vai trò hình ảnh vi thể đặc trưng giúp chẩn đoán xác định một thực thể lành tính hiếm gặp có thể bị chẩn đoán nhầm với một khối u ác tính dẫn đến việc điều trị quá mức.

Các ca bệnh được báo cáo đều có sự chấp thuận của người bệnh.

Bốn trường hợp được báo cáo bao gồm hai nam và hai nữ độ tuổi trung bình là 25 tuổi với một số các yếu tố lâm sàng có ảnh hưởng đến chẩn đoán được ghi nhận ở Bảng 1.

Bảng 13: Thông tin lâm sàng

STT	Tuổi	Giới	Vị trí	Chẩn đoán lâm sàng	Điều trị (Nạo xương)
1	12	Nữ	Ngón V tay phải	Theo dõi u đại bào xương	Có
2	13	Nam	Xương đùi phải	Gãy 1/3 dưới thân xương đùi phải	-
3	21	Nữ	Đầu dưới xương chày phải	Theo dõi u xơ sụn nhày	Có
4	55	Nam	Đầu trên xương chày phải	Theo dõi u xơ sụn nhày tái phát	Có

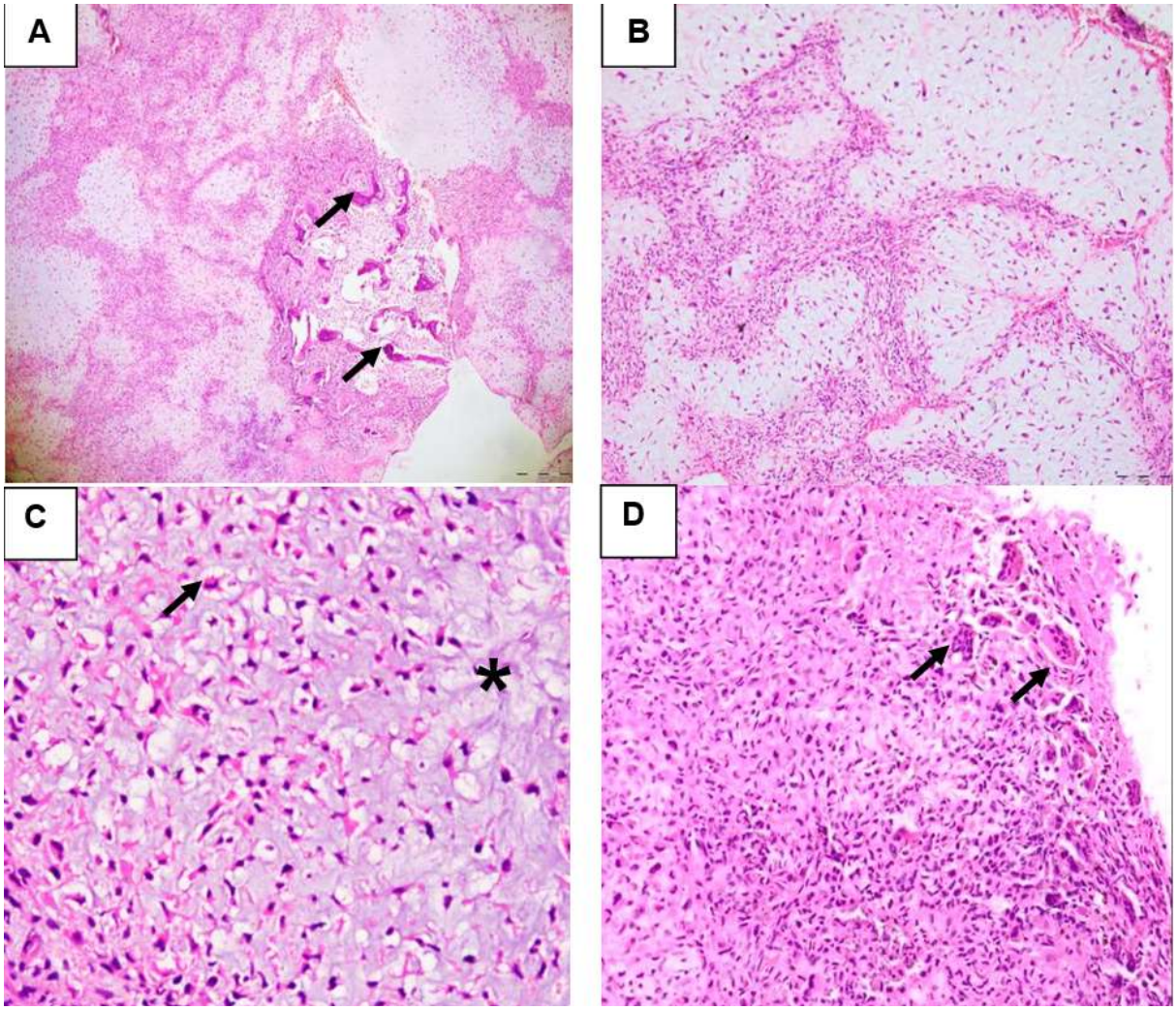


Hình 10: U có hình ảnh huỷ xương, giới hạn rõ trên X quang

A, B: Huỷ xương ở đốt xa ngón V trên bệnh nhân nữ, 12 tuổi (Hình tròn). C, D: Sang thương huỷ xương và gãy xương bệnh lý ở 1/3 dưới xương đùi phải trên bệnh nhân nam, 13 tuổi (Mũi tên)

Các bệnh phẩm trên đại thể có kích thước nhỏ, trung bình từ 1-2 cm, dạng rắn, mật độ chắc, màu trắng xám, chia thùy, đàn hồi, giới hạn rõ.

Trên vi thể, khối u có hình ảnh tăng trưởng dạng tiểu thùy. Trung tâm tiểu thùy mật độ tế bào ít gồm các tế bào hình thoi và hình sao với nhân tròn và bào tương ái toan cùng nằm trong mô đệm niêm (Hình 2A,B), tỷ lệ nhân và bào tương tương đương nhau. Ở ngoại vi, mật độ tế bào cao hơn so với vùng trung tâm, trong đó có các tế bào với nhân không điển hình, nhân tăng sắc ngoài ra còn thấy hiện diện thêm nhiều tế bào khổng lồ nhiều nhân. Các tiểu thùy có giới hạn rõ với cấu trúc xương bình thường, hình ảnh vôi hóa có thể hiện diện, gặp trong trường hợp bệnh nhân nữ, 21 tuổi và bệnh nhân nam, 55 tuổi, cả hai đều là tổn thương xảy ra ở xương chày (Hình 2A). Tất cả các trường hợp đều không thấy hình ảnh phân bào.



Hình 11: Hình ảnh HE

Các tiểu thùy lớn có ranh giới rõ ràng với xương và hiện tượng vôi hóa (mũi tên) (A: độ phóng đại 40x, B: độ phóng đại 100x). Trung tâm tiểu thùy với tế bào hình sao với bào tương ái toan (mũi tên) nằm trong mô đệm niêm (Dấu hoa thị) (C: độ phóng đại 400x). Ngoại vi tiểu thùy với các tế bào không điển hình, nhân tăng sắc và tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào (mũi tên) (D: độ phóng đại 400x)

Với những đặc điểm mô bệnh học đặc trưng như vậy kết hợp thêm với yếu tố lâm sàng và hình ảnh học thì cả bốn trường hợp chúng tôi báo cáo đều được chẩn đoán xác định là u xơ sụn nhày.

III. BÀN LUẬN

U xơ sụn nhày là một khối u lành tính hiếm gặp có nguồn gốc từ sụn [7]. Trong tất cả các khối u xương thường gặp thì u xơ sụn nhày chỉ chiếm vỏn vẹn dưới 0,5% và 10-30 tuổi là độ tuổi thường gặp nhất của loại u này [7]. Trong một loạt trường hợp, Wu CT [8] đã báo cáo rằng tỉ lệ bệnh nhân dưới 40 tuổi chiếm khoảng 72% với độ tuổi trung bình là 31,1 tuổi so với độ tuổi trung bình các trường hợp chúng tôi báo cáo là 25 tuổi. Bên cạnh yếu tố về tuổi có ảnh hưởng đến chẩn đoán

thì vị trí xương tổn thương cũng gợi ý phần nào đó, điều này đã được Jaffe nhấn mạnh [2]. Theo hầu hết các y văn thì vị trí thường gặp nhất của u xơ sụn nhày là ở các xương dài, đặc biệt là chi dưới như xương đùi và xương chày [7]. Tuy nhiên sự xuất hiện tổn thương ở các xương ngắn hiếm gặp như ở các đốt ngón tay hoặc xương bàn tay cũng được báo cáo trong một số nghiên cứu [2,3]. Trong bốn ca bệnh chúng tôi báo cáo, ba trường hợp bệnh nhân có khối u nằm ở vị trí thường gặp là xương đùi và xương chày tuy nhiên có một trường hợp khối u xuất hiện ở xương ngón tay cụ thể ở ngón V bàn tay phải, đây là một vị trí rất hiếm gặp đã được báo cáo trong bài báo riêng biệt [1].

Các tổn thương xương thường được chú ý trên lâm sàng do có các triệu chứng điển hình như sưng tấy và đau cục bộ, có thể có hoặc không có gãy xương bệnh lý kèm theo [2,7,8]. Có 3/4 trường hợp được báo cáo vào viện chỉ đơn thuần do sưng và đau cục bộ tại vị trí tổn thương, riêng có một trường hợp ngoài hai triệu chứng thường gặp thì còn kèm theo một tình trạng gãy 1/3 dưới xương đùi được xác định trên X quang. Hình ảnh X quang đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý u xương, là công cụ hỗ trợ đắc lực cho các bác sĩ lâm sàng cũng như các giải phẫu bệnh bên cạnh một số đặc điểm lâm sàng như độ tuổi, tiền căn, triệu chứng và vị trí tổn thương ban đầu [2].

Chẩn đoán ban đầu của khối u xương trên X quang bắt đầu bằng cách chia các tổn thương thành các loại xâm lấn hay không xâm lấn trên cơ sở các đặc điểm như bờ tổn thương, độ giãn nở của xương, phản ứng màng xương và độ lan rộng tại mô mềm [2]. Như vậy hình ảnh X quang điển hình của u xơ sụn nhày được mô tả là sự hiện diện tổn thương không xâm lấn, hiện tượng tiêu xương dạng thùy, lệch tâm, đơn độc, thuộc nhóm típ IA theo phân độ của Lodwick [2,7]. Các trường hợp của chúng tôi đa số đều có hình ảnh là những tổn thương lệch tâm, tiêu xương với viền xơ cứng, đều đặc trưng cho một khối u lành tính nhưng trong số đó có một trường hợp bệnh nhân có khối u lan rộng kèm gãy xương do đó cần phải đặt ra chẩn đoán phân biệt với một khối u ác tính hay gặp là sarcôm sụn. Tuy nhiên, khi xét về phương diện dịch tễ và hình ảnh học, trong sarcôm sụn thì độ tuổi thường gặp từ 60-80 tuổi với hình ảnh X quang hầu hết là một tổn thương xâm lấn, do đó chúng tôi hướng nhiều đến chẩn đoán của một khối u xương lành tính hơn, thêm vào đó để chẩn đoán chính xác hơn vẫn còn cần phải kết hợp với hình ảnh trên vi thể [1,8].

Ở khía cạnh mô bệnh học, bốn trường hợp chúng tôi báo cáo đều có những đặc điểm mô bệnh học khá điển hình giúp chúng tôi hướng đến một chẩn đoán có thể là u xơ sụn nhày. U xơ sụn nhày có hình ảnh đặc trưng là các cấu trúc tiểu thùy giới hạn rõ, với mật độ tế bào ít ở vùng trung tâm và tăng dần về phía ngoại vi. Trung tâm tiểu thùy là những tế bào hình sao và hình thoi với nhân tròn hoặc bầu dục, bào tương ái toan cùng nằm trong một vùng mô đệm niêm hoặc dạng sụn. Ngược lại ở vùng ngoại vi, mật độ tế bào nhiều hơn, chủ yếu là các tế bào không điển hình có nhân tăng sắc và đa dạng nhưng tỉ lệ nhân và bào tương không thay đổi, ngoài ra còn có nhiều tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào [6,8]. Mặt khác, tuy hình ảnh vi thể có thể gợi ý nhiều đến u xơ sụn nhày nhưng một số chẩn đoán phân biệt có thể được đặt ra cho các trường hợp báo cáo bao gồm sarcôm sụn nhầy, u nhầy sụn xương, u nguyên bào sụn và u đại bào vì một số đặc điểm vi thể tương đồng có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm,

trong đó, sarcôm sụn nhầy là chẩn đoán phân biệt hàng đầu [2,4]. Về mặt hình ảnh mô học, sarcôm sụn nhầy tuy cũng có cấu trúc dạng tiểu thuỳ, mô đệm dạng niêm nhưng hình ảnh đặc trưng là các tế bào u sụn ác tính, với mật độ tế bào nhiều, chen chúc, nhiều phân bào bất thường, thiếu hình ảnh các tế bào khổng lồ ở ngoại vi và xâm lấn mô, cấu trúc xung quanh [2,4]. Đặc biệt sụn hyalin hóa thường gặp trong sarcôm sụn trong khi đó hình ảnh này chỉ gặp ở 19% các trường hợp trong nghiên cứu lâm sàng của Mayo và trong các trường hợp của chúng tôi không thấy hình ảnh này [7]. Như vậy, trường hợp có đi kèm gãy xương được báo cáo có hình ảnh vi thể hoàn toàn phù hợp với u xơ sụn nhày mặc dù trên X quang có hướng tới chẩn đoán phân biệt với một tổn thương ác tính.

Với u nhầy sụn xương, hình ảnh đặc trưng là các tế bào u hình đa diện hoặc hình sao xếp thành các tiểu thuỳ cùng với chất nền sụn – xương trong mô đệm dạng niêm [2,4]. Nhưng khác với u xơ sụn nhày, trong tiểu thuỳ không có sự phân vùng tế bào. Với u nguyên bào sụn, thường xảy ra ở vùng đầu xương chưa trưởng thành trên bệnh nhân trẻ tuổi với hình ảnh các đảo tế bào đơn nhân ranh giới rõ, nhân có khía đi kèm với hình ảnh vôi hoá giống như "lồng gà" – các đặc điểm không hiện diện trong u xơ sụn nhày [2,4]. Ngoài ra, với u đại bào, hình ảnh nổi bật là các tế bào khổng lồ nhiều nhân dạng huỷ cốt bào nhưng không có các cấu trúc tiểu thuỳ [2,4]. Như vậy sau khi phân tính các đặc điểm mô bệnh học và những chẩn đoán phân biệt có thể được đặt ra thì chúng tôi nhận thấy cả bốn trường hợp được báo cáo đều có thể đưa ra được một chẩn đoán xác định là u xơ sụn nhày dựa vào giải phẫu bệnh.

Bên cạnh ba yếu tố chủ đạo trong tam giác chẩn đoán của Jaffe, sự ra đời của sinh học phân tử đã mở rộng sơ đồ chẩn đoán cho các bệnh lý về xương, trở thành tứ giác chẩn đoán góp phần làm tăng độ chính xác và tính đồng nhất trong chẩn đoán. Tứ giác chẩn đoán được tiếp cận thông qua việc phân tích từng bước thông qua sự tương quan giữa lâm sàng, hình ảnh học, giải phẫu bệnh và sinh học phân tử [2]. Sinh học phân tử phát triển giúp tìm ra những đặc tính sinh học của các dòng tế bào tạo xương, là một dấu ấn tiềm năng để chẩn đoán phân biệt các khối u xương, làm thay đổi mô hình thực hành cả trong lâm sàng và giải phẫu bệnh [2]. Tuy nhiên, việc ứng dụng sinh học phân tử còn rất mới do vậy mà các trường hợp của chúng tôi chủ yếu phân tích dựa vào tam giác chẩn đoán vì đó vẫn được coi là tiêu chuẩn thực hành các bệnh lý về xương [2].

Thêm vào đó, theo Tổ chức Y tế Thế giới lần thứ 5 (2020) về phân loại u xương và phần mềm, bản chất sụn của khối u xơ sụn nhày có thể được phản ánh bằng hóa mô miễn dịch, tuy nhiên điều này là không bắt buộc đối với thực hành lâm sàng thường quy [4]. Các dấu ấn như S100, Ki 67 có thể được sử dụng trong phân biệt với Sarcôm sụn nhầy [2,4]. Với S100, cả hai loại u đều dương tính do nguồn gốc từ tế bào sụn, nhưng sarcôm sụn có xu hướng dương tính mạnh và lan toả hơn [2,4] Mặt khác, tỉ lệ Ki 67 dương tính mức độ cao đi kèm với dấu ấn p53 dương tính là những đặc điểm trong sarcôm sụn giúp phân biệt với u xơ sụn nhày [2,4]. Các trường hợp của chúng tôi báo cáo, vì hình ảnh vi thể khá đặc trưng nên việc xét nghiệm hóa mô miễn dịch không được đề cập đến. Như vậy có thể nói rằng vai trò của giải phẫu bệnh trong tam giác chẩn đoán của Jaffe là một yếu tố quan trọng giúp đưa đến một chẩn đoán xác định cùng với sự kết hợp của lâm sàng và hình ảnh học.

Việc đưa ra một chẩn đoán xác định đúng sẽ góp phần giúp bệnh nhân có một phương pháp điều trị phù hợp. Cắt bỏ từng khối, nạo hoặc kết hợp nạo với ghép xương là các phẫu thuật thường được lựa chọn, nguy cơ tái phát cục bộ được báo cáo là có thể dao động từ 4% đến cao nhất là 80% và thường phổ biến hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi [3,5]. Ngược lại trong báo cáo của chúng tôi, một trường hợp bệnh nhân 55 tuổi đã tái phát sau 6 tháng điều trị. Tuy nhiên, u xơ sụn nhày thường có tiên lượng tốt và việc tái phát hầu như không ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn của bệnh nhân [4].

IV. KẾT LUẬN

U xơ sụn nhày là một tổn thương sụn lành tính hiếm gặp. Xương dài là vị trí thường được báo cáo tuy nhiên cũng có thể phát hiện ở xương ngắn như xương ngón tay, bàn tay. Việc chẩn đoán phân biệt với một khối tân sinh ác tính là cần thiết, giúp bệnh nhân tránh nguy cơ điều trị quá mức. Điều này cần phải có sự kết hợp của bộ ba yếu tố lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh, đây vẫn là tiêu chuẩn trong thực hành các bệnh lý về xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anderson WJ and Bowers WH**. Chondromyxoid fibroma of the proximal phalanx. A tumour that may be confused with chondrosarcoma. The Journal of Hand Surgery. 1986;11(1):144-146.
2. **Dorfman HD and Czerniak B**. Chondromyxoid fibroma, 2nd ed, Dorfman and Czerniak's bone tumors; pp 1-3, 57-93, 425-426. 2016.
3. **Hau M**. Chondromyxoid fibroma of the metacarpal. Skeletal Radiology. 2001;30: 719-721.
4. **Judith Bovée VMG.** Chondromyxoid fibroma, WHO Classification of Tumours 5th. Soft Tissue and Bone Tumours; pp.362-364. 2020.
5. **Lodhia J, Goodluck G, Amsi P, Mremi A**. Chondromyxoid fibroma: A rare benign tumor with potential for local recurrence, SAGE Open Med Case Rep. 2023;11:2050313x231152367.
6. **Soni R, Kapoor C, Shah M, Turakhiya J and Golwala P**. Chondromyxoid Fibroma: A Rare Case Report and Review of Literature. Cureus. 2016;8(9):803.
7. **Unni KK, Inwards CY, Garcia RA**. Chondromyxoid fibroma, 6th ed, Dahlin's Bone Tumors. Semin Diagn Pathol. 2011;28(1):73-85. doi: 10.1053/j.semdp. 2011.02.013.
8. **Wu CT, Inwards CY, O'laughlin S, et al**. Chondromyxoid fibroma of bone: a clinicopathologic review of 278 cases. Human pathology. 1998;29(5):438-446.

U SỢI SINH XƯƠNG THỂ THANH XUÂN DẠNG THỂ CÁT TÁI PHÁT Ở XƯƠNG TRÁN: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phạm Thị Như Diễm[1], Lương Thị Ngọc Châu[1], Phạm Hồng Tài[1], Trần Hương Giang[1,2], Đoàn Thị Phương Thảo[1,2]

TÓM TẮT

U sợi sinh xương thể thanh xuân dạng thể cát (JPOF) là một loại u lành tính nhưng hiếm gặp, với đặc điểm phát triển nhanh và tỷ lệ tái phát cao, đặc biệt ở vị trí xương sọ mặt. Chúng tôi báo cáo trường hợp một bệnh nhân nữ, 19 tuổi, với khối u tái phát hai lần tại vùng xương trán, xâm lấn vào xoang cạnh mũi. Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u. Chẩn đoán JPOF cần dựa trên tam giác chẩn đoán bao gồm lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Đặc điểm mô bệnh học đặc trưng của khối u là sự tăng sinh của các cầu xương giống thể cát trên nền mô đệm sợi. Các lựa chọn điều trị hàng đầu bao gồm cắt bỏ toàn phần hoặc một phần khối u, tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân. Việc chẩn đoán và điều trị JPOF đòi hỏi sự phối hợp đa ngành và theo dõi chặt chẽ, do nguy cơ tái phát cao ngay cả sau phẫu thuật toàn bộ.

Từ khóa: u sợi sinh xương thể thanh xuân, u sợi sinh xương thể thanh xuân dạng thể cát, tái phát

SUMMARY

RECURRENT JUVENILE PSAMMOMATOID OSSIFYING FIBROMA OF THE FRONTAL BONE: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Juvenile psammomatoid ossifying fibroma (JPOF) is a rare benign tumor characterized by rapid growth and a high recurrence rate, particularly in the craniofacial bones. We report the case of a 19-year-old female patient with a tumor that recurred twice in the frontal bone, invading the paranasal sinuses. The patient underwent total tumor resection. Diagnosis of JPOF requires a combination of clinical, radiological and pathological features. The characteristic histopathological feature of the tumor is the proliferation of fibroblastic stroma and ossicles resembling psammoma bodies. Treatment options include total or partial resection, depending on the patient's condition. The diagnosis and treatment of JPOF require multidisciplinary collaboration and close follow-up due to the high risk of recurrence even after total surgery.

Keywords: Juvenile ossifying fibroma, juvenile psammomatoid ossifying fibroma, recurrent.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U sợi sinh xương thể thanh xuân (Juvenile Ossifying Fibroma - JOF), một dạng lành tính hiếm gặp của u sợi sinh xương (Ossifying Fibroma - OF), thường xảy ra ở trẻ em và thanh thiếu niên, đặc trưng bởi tính chất xâm lấn và tỷ lệ tái phát cao, ưu thể ở khu vực xương sọ mặt. Không giống như OF thông thường, là loại u phát triển chậm và có khả năng tái phát thấp, JOF thường có đặc tính phát triển nhanh và phá hủy cấu trúc xương. Điều này ảnh hưởng đến các cấu trúc

[1]*Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bộ môn Mô phôi - Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Như Diễm
ĐT: 0347122304
Email: diem.ptn@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

sọ mặt và các biểu hiện lâm sàng thay đổi dựa trên vị trí của khối u, có thể bao gồm tắc nghẽn mũi, sưng mặt, hoặc lồi mắt. Sự thay đổi trong các đặc điểm mô học của JOF đã dẫn đến việc Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phân loại JOF thành hai phân nhóm chính: U sợi sinh xương thể thanh xuân dạng bè (Juvenile Trabecular Ossifying Fibroma - JTOF) và U sợi sinh xương thể thanh xuân dạng thể cát (Juvenile Psammomatoid Ossifying Fibroma - JPOF) [7].

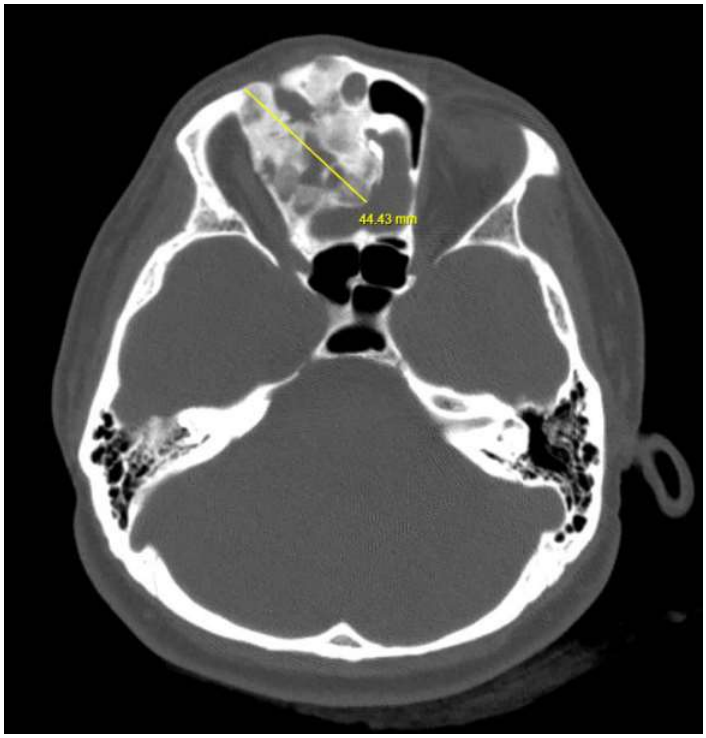
JPOF thường được chẩn đoán ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 15 tuổi, với tỷ lệ trên 79%, nhưng cũng có thể gặp ở người lớn [5]. Khoảng 90% các trường hợp xảy ra ở các xoang cạnh mũi và xương ổ mắt [7]. JPOF có nhiều đặc điểm chung với các dạng u sợi sinh xương khác, do đó chẩn đoán xác định JPOF nên dựa trên tam giác chẩn đoán, bao gồm các triệu chứng lâm sàng, đặc điểm hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Mặc dù hầu hết các JPOF không có triệu chứng, nhưng các JPOF phát triển nhanh có thể gây ra các triệu chứng nghẹt mũi, chảy máu cam, lồi mắt và rối loạn thị giác, tùy thuộc vào vị trí của khối u. Về mặt mô học, các JPOF được ghi nhận là các khối u đặc có sự tăng sinh sợi và các cầu xương giống thể cát. Vị trí tổn thương và độ đặc xương có thể được xác định trên hình ảnh X-quang hoặc CT-scan, qua đó cũng cung cấp thông tin về các tổn thương xương lân cận. Phẫu thuật là lựa chọn điều trị hàng đầu cho JPOF do tính xâm lấn của các khối u này, nhưng phẫu thuật xâm lấn tối thiểu cũng có thể được áp dụng trong một số tình huống. JPOF tái phát ở khoảng 30% các trường hợp sau phẫu thuật, nhưng không có đặc điểm nào dự đoán được tái phát [7]. Trong bài báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp JPOF ở xương trán tái phát hai lần ở thanh thiếu niên, sau đó, bàn luận về các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của ca bệnh và đối chiếu với các trường hợp tương tự đã được báo cáo trong y văn.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ, 19 tuổi, nhập viện vì lồi mắt phải và đau nhức vùng trán - thái dương dai dẳng trong 4 tháng qua. Cách nhập viện 5 năm, bệnh nhân xuất hiện khối u xương ở vùng sọ mặt (không rõ vị trí) và được phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Tai mũi họng TP.HCM, không rõ chẩn đoán. Cách nhập viện 2 năm, bệnh nhân được phẫu thuật mở vì u xương tái phát tại Bệnh viện Tai mũi họng TP.HCM, chẩn đoán là phù hợp U sợi sinh xương thể thanh xuân dạng thể cát.

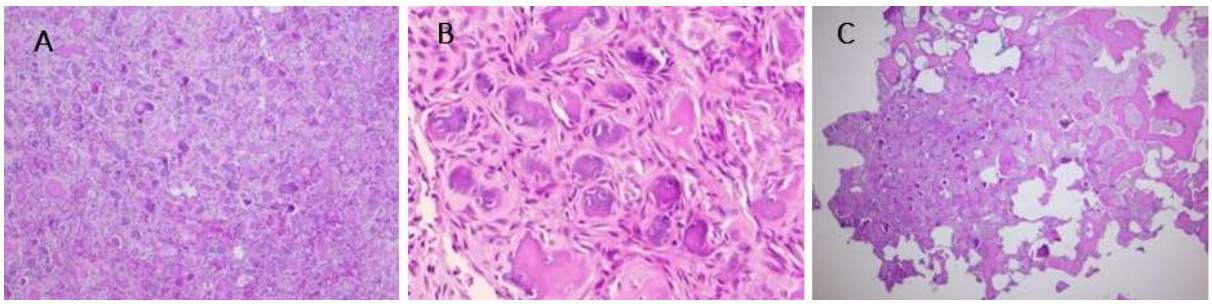
Khám lâm sàng cho thấy bệnh nhân tỉnh táo, có dấu hiệu lồi mắt và thị lực bình thường. Không có dấu hiệu liệt vận động, rối loạn cảm giác hoặc nhiễm trùng.

Hình ảnh CT-scan ghi nhận khối u xương trán phải, lan vào xoang trán và xoang sàng trước phải, lấn vào ổ mắt phải, lồi vào và chèn ép thùy trán phải, không thấy tổn thương nhu mô não và phù não.



Hình 1: Hình ảnh CT-scan cho thấy khối u ở xương trán, lan vào xoang trán và xoang sàng phải, lồi vào ổ mắt phải

Sau đó, bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật cắt u qua đường ngoài; đại thể ghi nhận khối u màu trắng, vỡ vụn, mật độ cứng chắc. Hình ảnh vi thể cho thấy tăng sinh nhiều ổ xương nhỏ hình cầu trên nền mô đệm giàu tế bào hình thoi. Những ổ xương hình cầu này có kích thước nhỏ và tương đối đồng đều, không có viền nguyên bào xương. Ở vùng ngoại vi tổn thương, các ổ xương kết hợp với nhau tạo thành bè xương. Không có phân bào và hoại tử. Chẩn đoán xác định sau phẫu thuật là U sợi sinh xương thể thanh xuân dạng thể cát tái phát ở xương trán.



Hình 2: Hình ảnh vi thể cho thấy tăng sinh nhiều ổ xương nhỏ hình cầu giống thể cát trên nền mô đệm giàu tế bào hình thoi (A, x40; B, x400); vùng ngoại vi tổn thương, các ổ xương kết hợp với nhau tạo thành bè xương (C, x40)

III. BÀN LUẬN

JPOF được coi là một thực thể riêng biệt so với các dạng OF khác do tính chất xâm lấn mạnh, đây cũng là một loại u hiếm gặp ảnh hưởng ở vùng sọ mặt, thường thấy ở thanh thiếu niên và người trẻ, với hầu hết các trường hợp xảy ra trong độ tuổi từ 16 đến 33. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán lần đầu năm 14 tuổi, phù hợp với một số báo cáo trước đây cho thấy có xu hướng phổ biến ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 15 tuổi, với hơn 79% các ca bệnh xảy ra ở độ tuổi này [5].

Phần lớn các trường hợp JPOF bắt nguồn từ các xoang cạnh mũi hoặc xương hàm, hốc mắt, hoặc xương trán. Theo Nelson BL [4], JPOF thường gặp ở vùng xoang cạnh mũi, đặc biệt là xoang sàng và xoang trán, giống như trường hợp của bệnh nhân của chúng tôi. Triệu chứng lâm sàng của JPOF phụ thuộc nhiều vào vị trí của khối u, các bệnh nhân thường có triệu chứng về lồi mắt, rối loạn thị lực, đau đầu, nghẹt mũi, viêm xoang tái phát, mất răng, và các khối u lớn trên khuôn mặt [5,7]. Đối với các khối u nằm ở vùng xoang cạnh mũi hoặc hốc mắt, bệnh nhân thường có triệu chứng lồi mắt, nghẹt mũi, và đau đầu - những triệu chứng tương đồng với ca bệnh của chúng tôi. Một báo cáo của Zhang X [8] về đặc điểm lâm sàng của JPOF ở các xoang cạnh mũi cho thấy lồi mắt và đau đầu là hai triệu chứng phổ biến nhất, với tỷ lệ xuất hiện ở hơn 80% các trường hợp. So với các ca bệnh khác, bệnh nhân của chúng tôi cũng có triệu chứng đau đầu kéo dài và lồi mắt phải, tuy nhiên thị lực không bị ảnh hưởng nghiêm trọng, điều này khác biệt so với một số báo cáo có triệu chứng rối loạn thị giác.

Đặc điểm hình ảnh học chính của u sợi sinh xương là tổn thương dạng kính mờ trên X-quang và CT-scan ở giai đoạn đầu, tổn thương với mật độ hỗn hợp khi khối u lớn dần, và cuối cùng được bao bọc bởi một lớp mỏng viền thấu quang. Những đặc điểm hình ảnh học đặc trưng này rất quan trọng cho việc chẩn đoán và quản lý chính xác [1]. Các biến thể ở trẻ em như JTOF và JPOF cho thấy các kiểu phát triển xâm lấn mạnh hơn, có thể dẫn đến phá hủy vỏ xương, xâm lấn các cấu trúc lân cận. JPOF, thường nằm ở các xoang, đặc biệt là xoang sàng, và xuất hiện nhiều thể cát nhỏ trên hình ảnh học, nổi bật nhờ các đặc điểm lâm sàng và bệnh học riêng biệt, do đó việc phân biệt các biến thể này trở nên cần thiết trong quá trình đánh giá [4]. Đánh giá mô bệnh học bổ sung cho các đặc điểm hình ảnh học để có thể đánh giá một cách toàn diện và đầy đủ tổn thương. JPOF được đặc trưng bởi các cầu xương nhỏ, được gọi là thể cát, có thể hợp nhất thành các vùng khoáng hóa lớn hơn là bè xương, đôi khi có thoái hóa nang, giúp phân biệt nó với các u sợi sinh xương khác [4].

Một dạng khác của JOF là JTOF, thường xuất hiện ở xương hàm và ít có xu hướng xâm lấn vào các cấu trúc sọ mặt, với tỷ lệ tái phát thấp hơn so với JPOF. Trên hình ảnh học, JTOF thường có giới hạn rõ, mật độ đồng nhất hơn, ít hoặc không có viền thấu quang và ít khi xuất hiện vôi hóa dạng thể cát. Về mô bệnh học, JTOF có đặc điểm là các bè xương trưởng thành hơn, với sự hiện diện của viền nguyên bào xương bao quanh các bè xương. JTOF không có thể cát và sự tăng sinh của các tế bào sợi trong JTOF không rõ rệt như ở JPOF.

JPOF cũng cần được chẩn đoán phân biệt với các khối u khác ở vùng sọ mặt. U sợi sinh xương thể thông thường (OF) có thể có

hình ảnh học tương tự JPOF, nhưng OF thường có một lớp vỏ xương mỏng và thường gặp hơn ở xương hàm dưới, trong khi JPOF thường xuất hiện ở vùng sọ mặt và có xu hướng xâm lấn mạnh hơn. Loạn sản sợi thường có hình ảnh thấu quang dạng kính mờ trên phim X-quang và liên tục với mô xương bình thường, khác với JPOF, thường có giới hạn khá rõ. Về mô học, loạn sản sợi có các bè xương chưa trưởng thành tạo thành dạng chữ tàu, không có viền nguyên bào xương, và có sự liên tục giữa mô u và mô xương bình thường, điều này không xảy ra ở JPOF. Cuối cùng, u màng não ngoài sọ dạng thể cát cũng là một chẩn đoán phân biệt cần loại trừ do sự hiện diện của các thể cát giống JPOF. Tuy nhiên, u màng não có đặc điểm tế bào dạng biểu mô hoặc hình thoi với thể vùi trong nhân và không tạo thành các bè xương như trong JPOF. Ở những trường hợp khó phân biệt, có thể nhuộm hóa mô miễn dịch SSTR2A và EMA, dấu ấn biểu hiện trong u màng não. Việc kết hợp hình ảnh học và mô bệnh học là cần thiết để chẩn đoán chính xác và phân biệt JPOF với các tổn thương khác.

Do khả năng phát triển nhanh và tái phát, phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ là phương pháp điều trị ưu tiên hàng đầu cho JPOF. Tuy nhiên, việc cắt bỏ toàn bộ có thể gặp khó khăn về mặt thẩm mỹ và chức năng. Đối với khối u ở các xoang cạnh mũi, xoang trán và ổ mắt, phẫu thuật nội soi là phương pháp được ưa chuộng. Cần lưu ý lâm sàng và tiền sử phẫu thuật trước đó để lựa chọn phương pháp phẫu thuật phù hợp; đồng thời, do sự hiện diện của tăng sinh mạch máu trong khối u, lượng máu mất có thể khá đáng kể. Do đó, cần có kế hoạch rõ ràng cho việc quản lý chảy máu và luôn sẵn sàng đối phó khi xảy ra tình huống này. Việc sử dụng xạ trị không được khuyến khích do nguy cơ chuyển dạng ác tính và các biến chứng tiềm ẩn sau này [6].

Tỷ lệ tái phát của JPOF trong các báo cáo y văn dao động từ 30% đến 56%, tùy thuộc vào vị trí khối u và phương pháp phẫu thuật được thực hiện. Trong một nghiên cứu của Eversole LR [2] trên 64 bệnh nhân u sợi sinh xương, tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân bị JPOF là khoảng 30%. Các yếu tố liên quan đến nguy cơ tái phát cao bao gồm khối u lớn, vị trí ở vùng xoang cạnh mũi hoặc ổ mắt, và phẫu thuật không cắt bỏ hoàn toàn. Một nghiên cứu cũng cho thấy rằng những bệnh nhân có tiền sử mất máu trong mổ đáng kể hoặc mô u xâm lấn vào các cấu trúc giải phẫu nền sọ quan trọng sẽ đối mặt với nguy cơ tái phát cao hơn sau can thiệp phẫu thuật [3]. Trong trường hợp của chúng tôi, khối u xâm lấn mạnh vào các xoang cạnh mũi và hốc mắt, tương tự như các ca bệnh có tỷ lệ tái phát cao đã được báo cáo trong các nghiên cứu khác.

IV. KẾT LUẬN

JPOF là một bệnh lý lành hiếm gặp ở trẻ em và thanh thiếu niên, được đặc trưng bởi sự phát triển tại chỗ và tỷ lệ tái phát cao. Chẩn đoán và điều trị JPOF đòi hỏi sự phối hợp đa chuyên khoa bao gồm lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Phương pháp điều trị hàng đầu là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ hoặc một phần, tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân. Tiên lượng nhìn chung là tốt trong phần lớn các trường hợp, theo dõi lâu dài sau phẫu thuật là cần thiết để phát hiện và can thiệp kịp thời khi tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahmad M and Gaalaas L**. Fibro-Osseous and Other Lesions of Bone in the Jaws. Radiol Clin North Am. 2018;56(1):91-104.
2. **Eversole LR, Leider AS and Nelson K.** Ossifying fibroma: a clinicopathologic study of sixty-four cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1985;60(5):505-11.
3. **Ma J, Zhou B, Huang Q, et al.** Prognostic factors in transnasal endoscopic surgery for paediatric patients with ossifying fibroma of the paranasal sinuses and skull base. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2023;52(1):48.
4. **Nelson BL andPhillips BJ.** Benign Fibro-Osseous Lesions of the Head and Neck. Head Neck Pathol. 2019;13(3):466-475.
5. **Saranya R, Chandini R, Mohideen K, et al.** Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the maxilla and mandible: A systematic review of published case reports. Clin Exp Dent Res, 2023, 9(1), 186-197.
6. **Sindwani BR**. Endoscopic surgery of the orbit E-book. Elsevier Health Sciences, 2020.
7. **WHO.** Head and neck tumours: WHO Classification of Tumours Editorial Board, Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 5th, 2023.
8. **Zhang X, Pang W, Jiang Y, et al.** Clinical characteristics and surgical treatment analysis of paranasal ossifying fibroma. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2020;34(4):351-355.

BÁO CÁO CA BỆNH: U TẾ BÀO SCHWANN NGUYÊN PHÁT TẠI XƯƠNG NGÓN TAY

Lê Phong Thu[1], Trần Thị Kim Phượng[1], Đoàn Văn Khương[2], Hoàng Ngọc Thạch[3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U tế bào Schwann là khối u tế bào vỏ dây thần kinh ngoại biên, hiếm gặp ở xương. Vị trí thường gặp ở hay gặp nhất ở xương là xương hàm dưới và xương cùng. Tuy nhiên, u tế bào Schwann nguyên phát tại xương, đặc biệt ở xương ngón tay thì rất hiếm gặp, chưa thấy báo cáo nào. Vì vậy, chúng tôi báo cáo ca bệnh được chẩn đoán u tế bào Schwann nguyên phát tại xương ngón tay là trường hợp hiếm gặp. **Ca bệnh**: Nữ, 34 tuổi, sưng đau đốt 2 ngón áp út bàn tay phải khoảng 5-6 tháng, đau ngày càng tăng. Chụp phim X-Quang bàn tay kết quả: Hình ảnh u sụn lành tính. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật nạo bỏ tổ chức u và ghép xương cánh chậu tự thân. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật tổ chức u, làm hóa mô miễn dịch phù hợp với U tế bào Schwann lành tính. Các kết quả xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường. Theo dõi kết quả sau phẫu thuật 1 năm, bệnh nhân ổn định, không đau, không có dấu hiệu tái phát trên phim chụp X Quang. **Kết luận:** U tế bào Schwann nguyên phát hiếm gặp ở xương, đặc biệt là ở xương ngón tay. Giải phẫu bệnh mô bệnh học thường quy kết hợp nhuộm hóa mô miễn dịch giúp chẩn đoán xác định.

Từ khóa: u tế bào Schwann, u xương, hóa mô miễn dịch, X quang xương

SUMMARY

CASE REPORT: PRIMARY SCHWANNOMA IN FINGER BONE

Background: Schwannoma is a peripheral nerve sheath cell tumor, rare in bone. The most common locations in bone are the mandible and sacrum. However, intraosseous schwannoma in bone, especially in the finger bone, is very rare and has not been reported. Therefore, we report a case of primary schwannoma in the finger bone, which is a rare location reported of schwanoma. **Case presentation**: Female, 34 years old, painful swelling of the 2nd ring finger of the right hand for about 5-6 months, the pain had been increasing. Hand X-ray results: Image of benign cartilaginous tumor. The patient was indicated for surgery to remove tumor tissue and autologous pelvic bone grafting. The results of post-surgical pathology of tumor tissue, immunohistochemistry were consistent with schwannoma. Follow-up results after 1 year of surgery, the patient was stable, painless, no signs of recurrence on X-ray. **Conclusion:** Intraosseous schwannoma can occur in finger bone. Routine histopathology combined with immunohistochemical staining helps to confirm the diagnosis.

Keywords: Schwannoma, bone tumor, immunohistochemistry, bone X-ray

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tế bào Schwann nguyên phát ở xương rất

[1]*Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên.*
[2]*Bệnh viện C Thái Nguyên*
[3]*Bệnh viện Nhi Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Phong Thu
ĐT: 0976888383
Email: lephongthu@tnmc.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10 và 11/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

hiếm gặp. Ước tính khoảng 0,2% trong số các khối u xương nguyên phát [6]. Khối u này có thể gặp ở bất kỳ xương nào. Xương hàm dưới, xương cùng được cho là hay gặp nhất rồi đến xương hàm trên, xương thái dương. Các khối u này được cho là xuất phát từ các dây thần kinh nằm trong các ống tủy và lỗ liên hợp. Chúng không thực sự phát triển từ bản chất của các tế bào cấu tạo mô xương. Trong số 17 ca lâm sàng được tổng hợp và báo cáo của Ida CM không có trường hợp nào là khối u tế bào Schwann nguyên phát ở vị trí xương ngón tay [2]. Một số bài báo cáo ca bệnh khác gặp U tế bào Schwann ở xương dài như xương đùi [4,7], xương cánh tay [5]. Do vậy, chúng tôi báo cáo ca bệnh này nhằm cung cấp thêm cho y văn về ca bệnh hiếm gặp được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân Bùi Thị H., 34 tuổi. Địa chỉ: Minh Đức- Phổ Yên- Thái Nguyên. Vào viện ngày 01/08/2023 với lý do sưng đau ngón tay 5-6 tháng.

Tiền sử bản thân và gia đình không có gì đặc biệt.

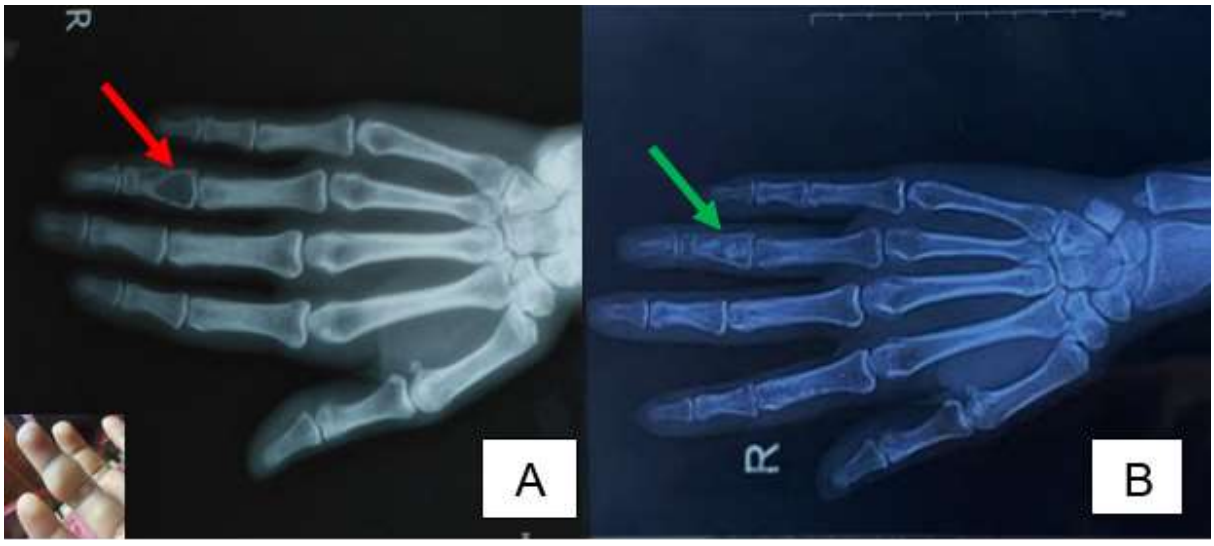
Bệnh sử: Bệnh nhân thấy sưng đau đốt 2 ngón áp út bàn tay phải khoảng 5-6 tháng nay, đau ngày càng tăng nên nhập viện khám và điều trị.

Kết quả xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu: Trong giới hạn bình thường.

Kết quả chụp X-Quang đốt 2 ngón IV tay phải: Ổ khuyết xương phát triển từ ống tủy, bờ đều rõ, dày, làm mỏng vỏ xương, vùng chuyển tiếp hẹp, không có phản ứng màng xương, không xâm lấn phần mềm xung quanh, vôi hóa bên trong. Có hình ảnh mất liên tục vỏ xương và sưng nề phần mềm quanh xương. Kết luận: U nội sụn đốt 2 ngón IV (Hình 1A).

Chẩn đoán lâm sàng: U xương đốt 2 ngón IV bàn tay phải.

Chỉ định mổ cắt u xương kết hợp xương cánh chậu tự thân.



Hình 1. Hình ảnh XQ xương bàn ngón tay

A: Trước mổ. B: Sau mổ 12 tháng

Giải phẫu bệnh bệnh phẩm mổ (Số B21-685) kết quả như sau:

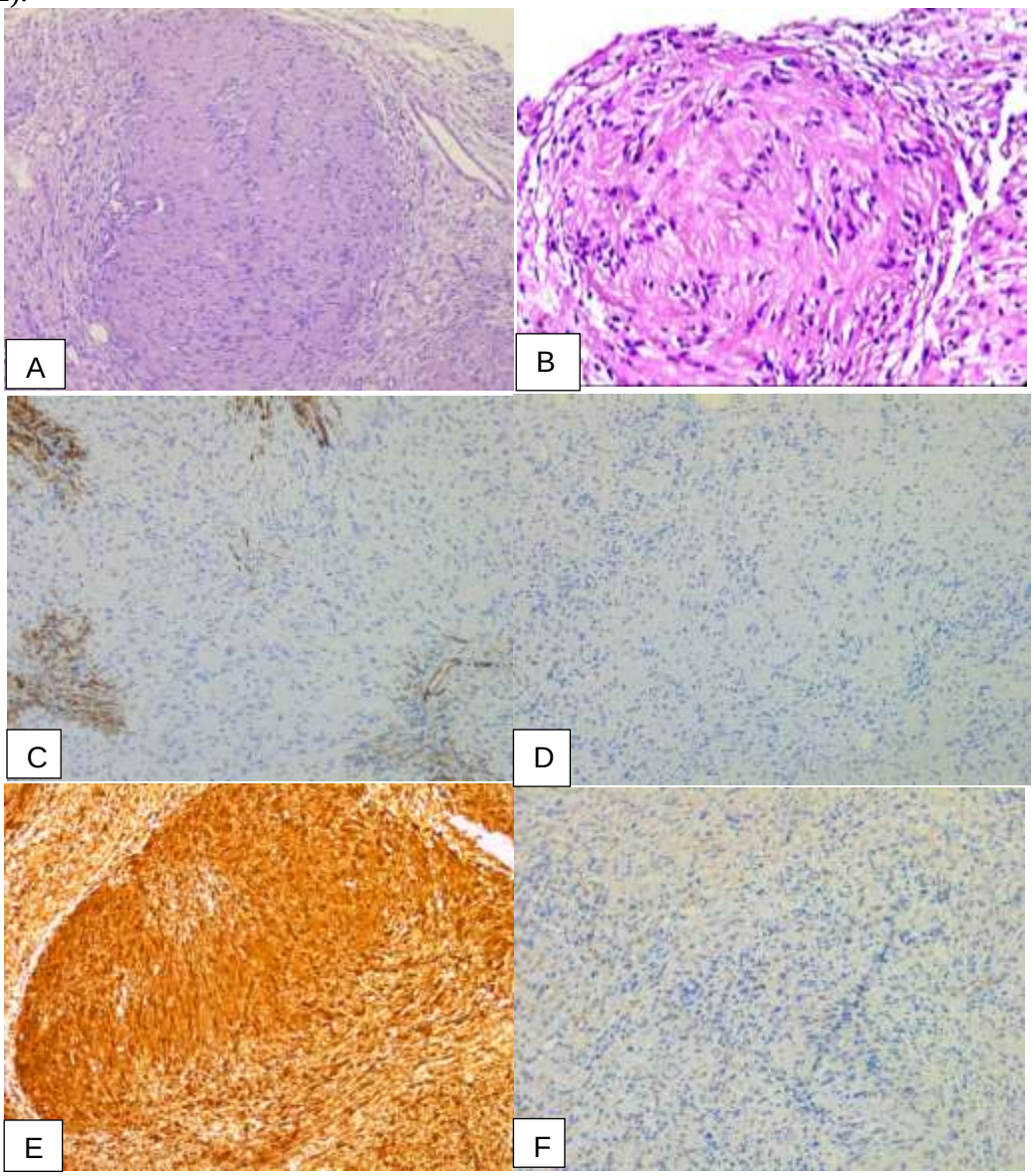
Đại thể: Bệnh phẩm gồm nhiều mảnh nhỏ, mật độ mềm, trắng đục.

Vi thể: Trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin –Eosin thấy các tế bào u hình thoi, sắp xếp

song song tạo thành thể Verocay. Mật độ tế bào u nhiều. Không thấy hình ảnh nhân chia. Một số thành mạch máu kính hóa. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với một số dấu ấn (Hình 2):

S100: Dương tính (+++) CD34: Âm tính EMA: Âm tính. Desmin: Âm tính.

Kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với U tế bào Schwann lành tính.



Hình 2: Hình ảnh vi thể mô bệnh học HE và Hóa mô miễn dịch

A,B: Hematoxylin -Eosin. C: CD34 âm tính. D: Desmin âm tính. E: S100 dương tính. F: EMA âm tính

Sau phẫu thuật 12 tháng, hiện tại bệnh nhân không sưng đau, chụp Xquang kết quả bình thường, không có dấu hiệu tái phát.

III. BÀN LUẬN

U tế bào Schwann là khối u phát triển từ vỏ dây thần kinh ngoại biên, được cấu tạo từ các tế bào Schwann, tế bào hình thành và duy trì vỏ myelin ở dây thần kinh ngoại biên.

Các dây thần kinh cảm giác có ưu thế phát triển u bao sợi thần kinh bởi chúng có tỷ lệ tế bào Schwann trên sợi trục cao nhất. Phần lớn u bao sợi thần kinh gặp ở mô mềm, đặc biệt ở vùng đầu cổ và rất hiếm khi phát triển trong xương [1,3]. Vị trí thường gặp nhất là ở xương hàm dưới, xương cùng [6], vì dây thần kinh hàm dưới là một dây thần kinh cảm giác khá lớn, chủ yếu đi qua một ống tủy dài và vì có nhiều rễ dây thần kinh cảm giác, vận động đi qua vô số lỗ xương cùng.

Lứa tuổi thường gặp trong khoảng 20-50. Tuy nhiên, có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, bao gồm cả ở trẻ em. Theo nghiên cứu của tác giả Ida CM năm 2011, tìm hiểu 17 ca u tế bào Schwann nguyên phát ở xương, tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 35, ưu thế ở nữ [2]. Ca bệnh chúng tôi gặp cũng là một bệnh nhân nữ, 34 tuổi.

Nhiều ca bệnh báo cáo thường gặp ở xương dài như xương đùi [4,7] , xương cánh tay [5], chưa thấy ca bệnh nào báo cáo gặp ở xương ngón tay như ca bệnh chúng tôi chẩn đoán.

Về mặt lâm sàng, khối u tiến triển chậm, triệu chứng đau phổ biến hơn cả [2]. Ca bệnh chúng tôi báo cáo đi khám và điều trị cũng vì lý do sưng đau ngón tay, thời gian khoảng 5-6 tháng. Không giống các khối u phần mềm khác, u tế bào Schwann ở xương thường không có vỏ.

U tế bào Schwann nguyên phát ở xương được xác định phát triển trong khoang tủy. Đặc điểm kết quả chụp X quang xương giống với u xương nguyên phát khác. Hầu hết các khối u Schwann nguyên phát ở xương đều có đặc điểm trên X quang hay CT là có vị trí trung tâm của khoang tủy, một số hình thành màng xương hoặc xương mới. Một số xâm lấn ra mô mềm, nhưng không có trường hợp nào gây gãy xương bệnh lý. Trên hình ảnh Xquang có đặc điểm của khối u xương lành tính [2]. Có trường hợp được báo cáo giống u xương ác tính [5]. Báo cáo ca bệnh của McAleese T ở trường hợp bệnh nhân nữ, 55 tuổi được chẩn đoán u tế bào Schwann nguyên phát ở xương đùi, trên hình ảnh phim chụp X quang có hình ảnh tiêu xương, ranh giới xơ cứng, đường viền dạng lưới, không có hình ảnh canxi hóa vùng trung tâm. Trong ca này tác giả khó phân biệt trên phim chụp X quang một số bệnh lý khác như nang xương đơn độc, u sụn lành tính, u tế bào khổng lồ và u xơ dạng sụn. Trên hình ảnh chụp MRI, u tế bào Schwann trong xương có hình ảnh tương tự như ở mô mềm với cường độ đồng đều với cơ xương trên hình ảnh chụp có trọng số T1 và cường độ cao trên ảnh chụp có trọng số T2. Ca bệnh chúng tôi chẩn đoán trên hình ảnh phim chụp X quang cũng có đặc điểm tương tự. Tuy nhiên, khối u xuất hiện ở xương đốt ngón tay nên được hướng đến u nội sụn (Hình 1A). Bệnh nhân của chúng tôi không chụp MRI.

U tế bào Schwann nguyên phát ở xương không thể phân biệt được về mặt lâm sàng và hình ảnh trong chẩn đoán hình ảnh như chụp X quang hay cộng hưởng từ và tỷ lệ mắc rất thấp nên thường được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả mô bệnh học. Hầu hết các tổn thương bao gồm các tế bào Schwann với mật độ khác nhau. Thể Antoni A có mật độ tế bào nhiều, thể antoni B có mật độ tế bào ít. Nhân tế bào sắp xếp thành hình dậu (Thể Verocay). Thể Antoni B thường có đặc điểm mạch máu giãn và kính hóa thành mạch, có liên quan đến sự xuất hiện của các đại thực bào bọt, đôi khi có thể thấy hình ảnh vi nang. Nghiên cứu của Ida CM cho thấy 88% các ca nghiên cứu có biểu hiện viêm mạn tính quanh mạch. Sự mở rộng khối u vào xương xốp gặp ở 8/17 khối u (47%), trong khi tỷ lệ

nhân chia thấp hoặc không thấy [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mật độ tế bào Schwann tương đối nhiều, nhân sắp xếp hình dậu tạo thể Verocay, không thấy hình ảnh nhân chia (Hình 2A,B) cũng tương tự như phần lớn các ca được báo cáo. Đặc điểm hóa mô miễn dịch đối với các khối u tế bào Schwann, 100% tế bào u dương tính với S100, collagen IV [2,4]. Ca bệnh trên cũng cho kết quả dương tính với S100, âm tính với Desmin, CD34 và EMA (Hình 2C,D,E,F). Kết quả mô bệnh học và hoá mô miễn dịch phù hợp với U tế bào Schwann lành tính. Có trường hợp được báo cáo bởi Monte SM, biến thể của thể Antoni A nhưng không có hình ảnh thể Verocay. Mật độ tế bào từ trung bình đến cao, có thể thấy hoạt động tăng sinh tế bào với 4 hình ảnh nhân chia trên 10 vi trường ở độ phóng đại lớn. Đôi khi có thể thấy các ổ hoại tử nhỏ trên hình ảnh vi thể [1].

Mặc dù, có thể gặp u tế bào Schwann ác tính ở mô mềm, nhưng các trường hợp u tế bào Schwann nguyên phát ở xương được báo cáo đều là u lành tính [2,5].

IV. KẾT LUẬN

U tế bào Schwann nguyên phát ở xương đặc biệt ở vị trí xương ngón tay là khối u hiếm gặp. Trên hình ảnh chụp X Quang xương ngón tay có thể nhầm với u nội sụn. U tế bào Schwann nguyên phát ở xương là khối u lành tính. Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch với S100 dương tính mạnh. Điều trị bằng phẫu thuật và hiếm khi tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **De la Monte SM.** Intraosseous schwannoma: histologic features, ultrastructure, and review of the literature. Hum Pathol. 1984;15(6):551-8.
2. **Ida CM, et al.** Primary schwannoma of the bone: a clinicopathologic and radiologic study of 17 cases. Am J Surg Pathol. 2011; 35:989-97.
3. **Knight DM, Birch R and Pringle J**. Benign solitary schwannomas: a review of 234 cases. J Bone Joint Surg Br. 2007;89(3):382-7.
4. **McAleese T, et al.** Intraosseous schwannoma of the femur in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Int J Surg Case Rep, 2020;72:494-498.
5. **Sun N, et al.** Successful management of a rare radius schwannoma mimicking malignant bone tumors: A case report and literature review. Front Surg. 2023;10: 1108942.
6. **Unni KK, Inwards CY , Bridge JA, et al.** Miscellaneous tumors. In: Silverberg SG, Sobin LH, eds. Tumors of the Bones and Joints. American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC, pp.309–319. 2005.
7. **Wahyudi M, Clevfirstarachma RP and Djailani M.** Intraosseous schwannoma of distal femur: A case report. Int J Surg Case Rep. 2022;99:107643.

NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP HOÁ MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN CÁC BỆNH VIÊM CƠ VÔ CĂN

Ngô Quốc Đạt[1], Lê Trí Sĩ[2], Phan Hoàng Phương Khanh[3], Lý Thanh Thiện[1], Đặng Hoàng Minh[1], Nguyễn Ngọc Khánh Linh[4], Hà Kiều Trang[1], Phan Đặng Anh Thư[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh viêm cơ vô căn là một nhóm bệnh lý cơ mắc phải không đồng nhất với nhiều đặc điểm mô học chồng chéo nhau, đôi khi khiến việc chẩn đoán mô học trở nên khó khăn. **Mục tiêu:** Xác định đặc điểm biểu hiện của hoá mô miễn dịch của các dấu ấn (MHC1, MHCII, C5b9, p62, MxA) trong bệnh viêm cơ vô căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu hàng loại ca với 80 trường hợp viêm cơ vô căn tại Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (TP.HCM). Các trường hợp sinh thiết cơ có lâm sàng nghi ngờ bệnh cơ do viêm khi có một hoặc nhiều tiêu chí của tiêu chuẩn Bohan- Peter (chẩn đoán mức độ có thể theo tiêu chẩn Bohan-Peter) và mẫu cố định lạnh đủ lớn để nhuộm hoá mô miễn dịch. Hóa mô miễn dịch được tiến hành trên các phần đông lạnh bằng cách sử dụng nhóm kháng thể sau: HLA-ABC, HLA-DR, C5b-9, p62 và Mx1/2/3. **Kết quả**: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 47,96 ± 16,543 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 2:1. 80 ca viêm cơ được phân thành, 7 phân nhóm viêm cơ với số lượng và tỷ lệ như sau: IMNM 42 (52,5%), DM 14 (17,5%), OM 7 (8,75%), ASS 4 (5%), IBM 1 (1,25%), PM 3 (3,75%), viêm cơ không đặc hiệu 9 (11,25%). 3,8% có teo cơ. 68,75% có hoại tử sợi cơ. 75% trường hợp viêm cơ không có xơ hoá nội cơ. Đa số các trường hợp không có thể vùi (98,8%). 66,25% mẫu sinh thiết có thấm nhập tế bào viêm. Hóa mô miễn dịch cho thấy tỷ lệ dương tính sau: HLA-ABC (91,2%%), HLA-DR (21,4%), C5b-9 (55%), p62 (8,7%) và Mx1/2/3 (11,3%). Sự kết hợp giữa phức hợp tấn công màng và phức hợp tương hợp mô học chính I đã giúp tăng phát hiện lên 92,5% trường hợp. **Kết luận**: Sự kết hợp giữa đặc điểm điện cơ và mô bệnh học, đặc điểm huyết thành cùng với áp dụng panel miễn dịch gồm các dấu ấn MHC-I, MHC-II, MAC, p62, MXA (Mx1/2/3) trong chẩn đoán viêm cơ vô căn góp phần đưa ra chẩn đoán bệnh cơ viêm.

Từ khóa: viêm cơ vô căn, viêm cơ không đặc hiệu, teo cơ, hoại tử sợi cơ

[1]Bộ môn Mô Phôi – Giải Phẫu bệnh, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

[2]Khoa Thần Kinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

[3]Khoa Thần Kinh, Bệnh viện Ngoại Thần Kinh Quốc Tế

[4]Bộ môn xét nghiệm, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Đặng Anh Thư

ĐT: 0947877908

Email: phandanganhthu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 11/10/2024

Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

RESEARCH ON THE APPLICATION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL METHODS IN THE DIAGNOSIS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

Background: Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are a heterogeneous group of acquired muscle diseases with overlapping histopathological features, sometimes making histopathological diagnosis challenging. **Objectives:** To characterize the immunohistochemical expression patterns of markers (MHC1, MHCII, C5b9, p62, MxA) in patients with idiopathic inflammatory myopathy. **Methods:** A retrospective study of 80 cases of IIM at the Department of Embryology - Anatomic Pathology - University of Medicine and Pharmacy Ho Chi Minh City was conducted. Muscle biopsy cases with clinical suspicion of inflammatory myopathy based on one or more criteria of the Bohan-Peter criteria (probable diagnosis according to Bohan-Peter criteria) and large enough frozen samples for immunohistochemical staining were included. Immunohistochemistry was performed on frozen sections using the following panel of antibodies: HLA-ABC, HLA-DR, C5b-9, p62, and Mx1/2/3. **Results:** The mean age of patients was 47,96 ± 16,543 years, with a female-to-male ratio of 2.6:1. The 80 cases of myositis were classified into 7 subgroups with the following numbers and proportions: IMNM 42 (52.5%), DM 14 (17.5%), OM 7 (8.75%), ASS 4 (5%), IBM 1 (1.25%), PM 3 (3.75%), and non-specific myositis 9 (11.25%). 3.8% had muscle atrophy. 68.75% had muscle fiber necrosis. 75% of cases of myositis had no endomysial fibrosis. The majority of cases did not have inclusions (98.8%). 66.25% of biopsy samples had inflammatory cell infiltration. Immunohistochemistry showed the following positivity rates: HLA-ABC (91.2%), HLA-DR (21.4%), C5b-9 (55%), p62 (8.7%), and Mx1/2/3 (11.3%). The combination of the membrane attack complex and major histocompatibility complex class I helped increase the detection rate to 92.5%. **Conclusion:** The combination of electromyographic features, and histopathological features, serological features, along with the application of an immunohistochemical panel including MHC-I, MHC-II, MAC, p62, and MXA (Mx1/2/3) markers in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies contributes to the diagnosis of inflammatory myopathies.

Keywords: idiopathic inflammatory myopathies, non-specific myositis, muscle atrophy, muscle fiber necrosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, khi tiếp cận các trường hợp bệnh cơ, khám lâm sàng kết hợp với khảo sát điện sinh lý, xét nghiệm kháng thể, khảo sát di truyền học có thể giúp các bác sĩ lâm sàng xác định nguyên nhân hoặc phân loại bệnh cơ. Bên cạnh đó cho đến nay, hình thái mô bệnh học (sinh thiết cơ) vẫn đóng một vai trò lớn giúp phân loại các phân nhóm bệnh cơ theo đặc điểm bệnh học thành các nhóm lớn như bệnh cơ loạn dưỡng, bệnh cơ bẩm sinh, bệnh cơ chuyển hóa và bệnh cơ do viêm [3]. Trong đó, bệnh cơ do viêm là nhóm các bệnh lý có thể chữa trị được và rất cần có quy trình sinh thiết cơ chuẩn mực với bộ kháng thể (panel) nhuộm hóa mô miễn dịch [3]. Bệnh cơ là một nhóm bệnh khó và hiếm, đòi hỏi nhiều phương tiện chẩn đoán phức tạp đặc biệt là sinh thiết cơ. Tại Việt Nam, việc chẩn đoán các bệnh cơ bằng sinh thiết cơ vẫn còn thô sơ, gây hạn chế trong chẩn đoán các bệnh cơ do viêm và bệnh loạn dưỡng cơ.

Viêm cơ vô căn (IIMs- Idiopathic Inflammatory Myopathies) bao gồm các phân nhóm nhỏ không đồng nhất của một tình trạng viêm cơ qua trung gian miễn dịch và thường được gọi tắt là viêm cơ hay bệnh cơ do viêm [4]. Phân loại của các bệnh cơ do viêm thay đổi rất nhiều trong thời gian gần đây và vẫn là một đề tài nghiên cứu nhiều tiềm năng do vấn đề điều trị, chẩn đoán và phân loại bệnh viêm cơ còn nhiều tranh cãi và không thống nhất ở các trung tâm khác

nhau trên thế giới [4]. Các bệnh viêm cơ vô căn bao gồm: viêm da cơ, viêm đa cơ, viêm cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch, viêm cơ thể vùi và thể không đặc hiệu. Việc chẩn đoán vẫn còn là thách thức do có sự trùng lặp về các đặc điểm lâm sàng, mô học và hoá mô miễn dịch. Sinh thiết cơ có thể không cho thấy hiện tượng viêm và các bệnh cơ khác không phải viêm cơ cũng có thể cho thấy thâm nhiễm của các tế bào viêm. Liệu các biểu hiện của dấu ấn miễn dịch có giúp giúp tăng khả năng chẩn đoán các bệnh cơ do viêm vô căn hay không. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu ứng dụng phương pháp hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán các bệnh viêm cơ vô căn" nhằm đánh giá biểu hiện hóa mô miễn dịch trong sinh thiết cơ và ứng dụng trong chẩn đoán viêm cơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

80 trường hợp viêm cơ vô căn tại Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh – Đại học Y Dược TP.HCM.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp sinh thiết cơ có lâm sàng nghi ngờ bệnh lý cơ do thần kinh, do chuyển hoá, bệnh cơ bẩm sinh hoặc bệnh cơ di truyền.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hàng loại ca

Quy trình nghiên cứu:

Các trường hợp sinh thiết cơ có lâm sàng nghi ngờ bệnh cơ do viêm khi có một hoặc nhiều tiêu chí của tiêu chuẩn Bohan- Peter (chẩn đoán mức độ có thể theo tiêu chẩn Bohan-Peter) [2,3] và mẫu cố định lạnh đủ lớn để nhuộm hoá mô miễn dịch.

Các mẫu sinh thiết cơ được bảo quản bằng nitơ lỏng và isopentane, sau đó nhuộm bằng hematoxylin và eosin, Gomori Trichrome, PAS và NADH. Hóa mô miễn dịch được tiến hành trên các phần đông lạnh bằng cách sử dụng nhóm kháng thể sau: HLA-ABC, HLA-DR, C5b-9, Anti-SQSTM1/p62 và Mx1/2/3. Nhuộm bằng máy nhuộm tự động BenchMart XT (Ventana). Chứng âm: không bỏ kháng thể thứ 2. Đánh giá biểu hiện bằng hóa mô miễn dịch:

- Biểu hiện trong lưới nội sinh chất: HLA ABC (class I), HLA-DR, C5b-9 (MAC),MxA (Mx1/2/3, H-285), p62.
- Biểu hiện màng sợi cơ: HLA ABC (class I), HLA-DR, C5b-9 (MAC).
- Biểu hiện trong thể vùi: p62.
- Biểu hiện ở PFA: HLA ABC (class I), MxA (Mx1/2/3, H-285).
- Các biểu hiện trong sợi cơ hoại tử là dương tính không đặc hiệu.

Nghiên cứu đã thu thập dữ liệu lâm sàng về độ tuổi, giới tính, các dấu hiệu ở da, vị trí yếu cơ, sức cơ, nồng độ creatine phosphokinase (CK) trong máu, kết quả điện cơ và các tự kháng thể cụ thể được ghi trong mẫu yêu cầu giải phẫu bệnh. Phân tích mô học và hóa mô miễn dịch được sử dụng để đánh giá sự hiện diện và phân bố của các tế bào viêm trong mô cơ, cũng như sự xuất hiện của teo quanh bó (PFA), hoại tử, thực bào và không bào có viền.

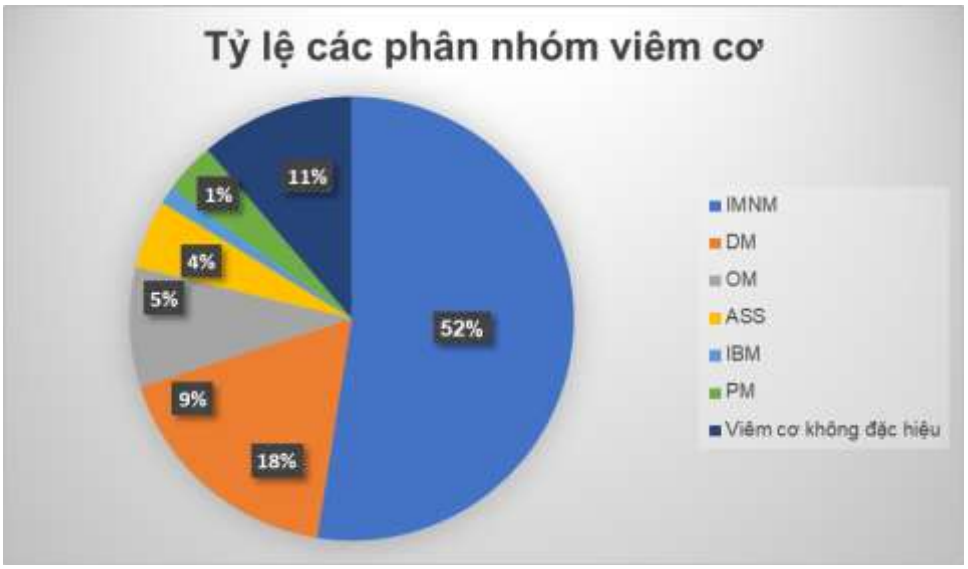
Xử lý số liệu: Kiểm định $\chi 2$ của Pearson (hoặc kiểm định chính xác của Fisher) được sử dụng để đánh giá mối quan hệ giữa các cặp biến phân loại. Tất cả các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

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, số: 476 /HĐĐĐ-ĐHYD ngày 29/09/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 87 trường hợp nghi ngờ viêm cơ được sinh thiết cơ, sau khi xác định mô bệnh học bằng các phép nhuộm HE, NADH, trichrome và nhuộm hoá mô miễn dịch với bộ kháng thể MHC-I, MHC-II, MAC, p62, Mx1/2/3, chúng tôi xác định còn 80 trường hợp viêm cơ thật sự. Các chẩn đoán xác định viêm cơ dựa vào sinh thiết cơ, các xét nghiệm kháng thể và lâm sàng. Việc phân loại phân nhóm viêm cơ đều dựa vào đánh giá lâm sàng có phối hợp với kết quả xét nghiệm kháng thể viêm cơ và sinh thiết cơ có nhuộm hóa mô miễn dịch.

Theo ghi nhận của chúng tôi, trong 80 ca viêm cơ được phân thành, 7 phân nhóm viêm cơ với số lượng và tỷ lệ như sau: IMNM (bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch) 42 (52,5%), DM (bệnh viêm da cơ) 14 (17,5%), OM (bệnh cơ viêm kết hợp) 7 (8,75%), ASS (hội chứng Anti-synthetases) 4 (5%), IBM (bệnh viêm cơ thể vùi) 1 (1,25%), PM (viêm đa cơ) 3 (3,75%), viêm cơ không đặc hiệu 9 (11,25%) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1: Tỷ lệ các phân nhóm viêm cơ

Số bệnh nhân nữ chiếm ưu thế trong mẫu nghiên cứu với tỉ số nam:nữ là 1:2,6.

Tuổi của mẫu nghiên cứu tuân theo quy luật phân phối chuẩn. Độ tuổi trung bình là 47,96 ± 16,543 tuổi với bệnh nhân trẻ nhất 10 tuổi và bệnh nhân lớn nhất 79 tuổi. Bệnh gặp nhiều ở giai đoạn 40-55 tuổi.

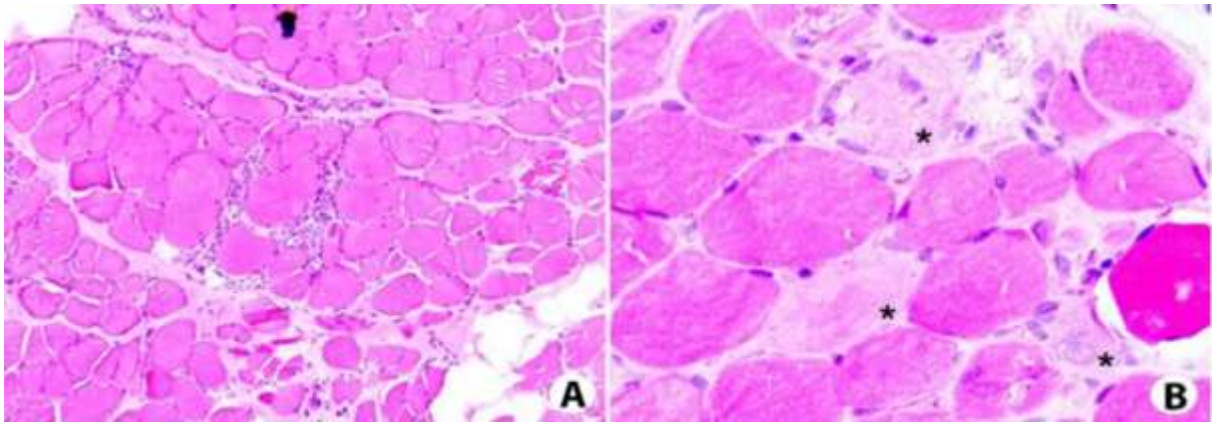
Trong 80 trường hợp chẩn đoán viêm cơ, 1,25% (1 trường hợp) có kết quả điện cơ bình thường. 47,5% (38 trường hợp) có kích thích điện cơ hay nghi ngờ bệnh cơ. 51,25% (41 trường hợp) không có kết quả điện cơ.

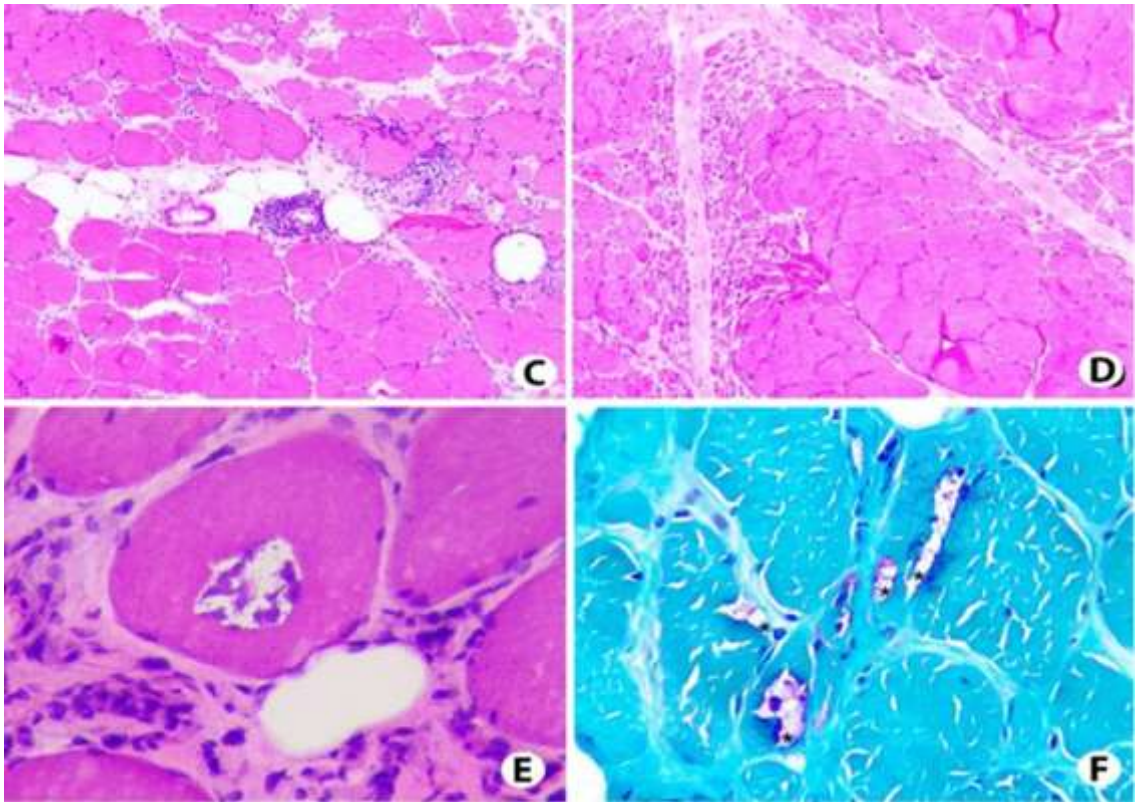
46,25% các trường hợp có kết quả kháng thể. 53,75% các trường hợp không có kết quả kháng thể. Có 37 trường hợp có kháng thể, bao gồm các kháng thể HMGCR (4,6%), NXP2 (2,3%), Mi2 (3,4%), SRP (14,9%), PM-Scl (2,3%), EJ (1,1%), Jo1 (1,1), TTF1 (3,4%), Ku (2,3%). Có 9 trường hợp có hơn 1 kháng thể.

Bảng 1: Biểu hiện mô bệnh học trong các nhóm bệnh cơ viêm

		DM	IMNM	PM	Bệnh có thể vùi	Viêm cơ kết hợp	ASS	Viêm cơ không đặc hiệu	Tổng cộng
Hoại tử	Có	3	39	2	0	5	4	2	55
	Không	11	3	1	1	2	0	7	25
Xơ hoá nội cơ	Có	3	8	2	1	4	1	1	20
	Không	11	34	1	0	3	3	8	60
Thể vùi	Có	0	0	0	1	0	0	0	1
	Không	14	42	3	0	7	4	9	79
Thấm nhập lympho	Có	12	35	2	1	6	3	8	60
	Không	2	7	1	0	1	1	1	20
Viêm mạch	Có	0	5	1	0	3	3	1	11
	Không	14	37	2	1	4	1	8	69
Tổng		14	42	3	1	7	4	9	80

33,8% (27 trường hợp) có teo cơ . 66,3% (53 trường hợp) không có teo cơ. Đa số các trường hợp có thoái hoá sợ cơ trong đó thoái hoá nhẹ (72,2%) và thoái hoá vừa (9,3%). Không có thoái hoá 16,7%. 31,25% (25 trường hợp) không có hoại tử sợi cơ, 68,75% (55 trường hợp) có hoại tử sợi cơ. Các trường hợp viêm cơ IMNM, ASS có hiện tượng hoại tử cơ nhiều nhất trong các nhóm viêm cơ[5]. 75% trường hợp viêm cơ không có xơ hoá nội cơ. 25% trường hợp có xơ hoá nội cơ. Hình ảnh xơ hoá nội cơ không phải là đặc điểm đặc thường gặp trong bệnh viêm cơ. Đa số các trường hợp không có thể vùi (98,8%). 1 trường hợp có thể vùi (1,2%) là ca viêm cơ thể vùi. Có thể thấy các trường hợp nghi ngờ viêm cơ mà có thể vùi trong sinh thiết cơ cần phải loại trừ IBM hoặc các bệnh cơ mãn tính có thể vùi.

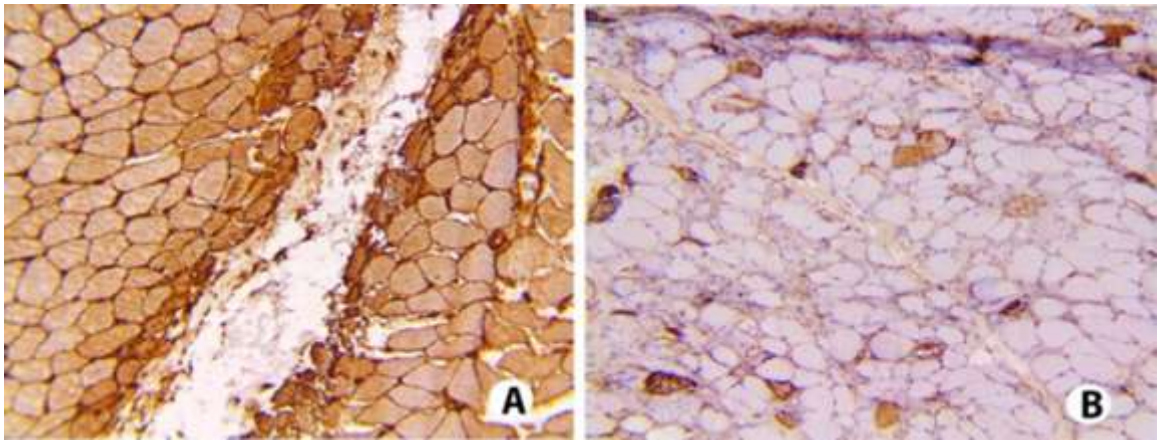


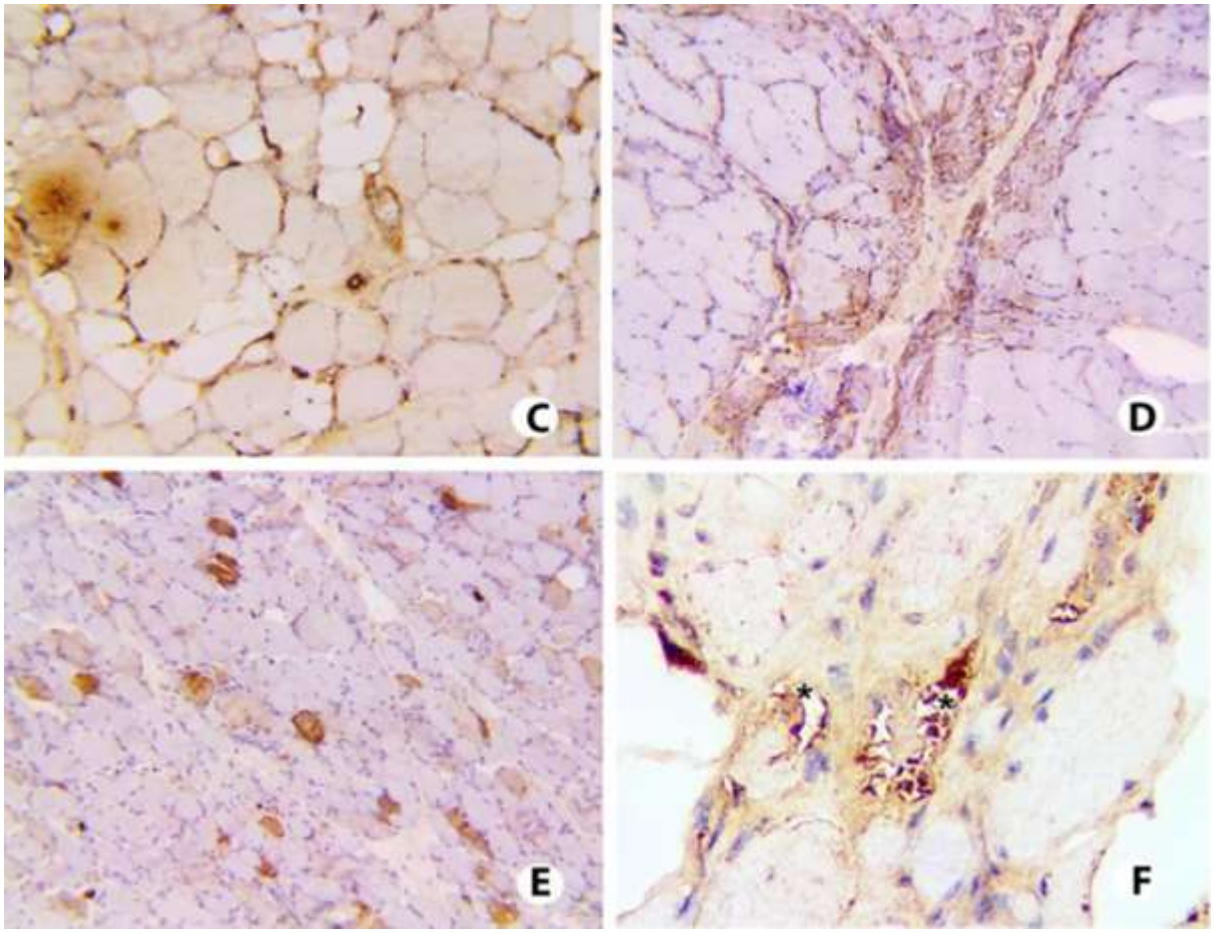


Hình 1: Hình ảnh mô bệnh học các trường hợp bệnh cơ viêm

(A) Thấm nhập tế bào viêm trong gian cơ (H&E, x100). (B) Hoại tử sợi cơ (H&E, x400). (C) Thấm nhập tế bào viêm quanh bó và quanh mạch máu (H&E, x100). (D) Teo quanh bó (H&E, x100). (D) Thể vùi (H&E, x400). (F) Thể vùi (mGT, x400)

Trong 80 trường hợp có 66,25% mẫu sinh thiết có thấm nhập tế bào viêm, 33,75% trường hợp không có thấm nhập tế bào viêm. Hầu hết các trường hợp viêm cơ đều có thấm nhập tế bào viêm; những trường hợp không có thấm nhập tế bào viêm, cũng không thể loại trừ viêm cơ, những trường hợp này cần kết hợp HMMD để xác định chẩn đoán. 75% trường hợp thấm nhập lympho bào trong nội cơ và quanh bó cơ. 13,8% trường hợp viêm mạch. Những bệnh viêm cơ dạng PM, IMNM, ASS, OM sẽ có hình ảnh viêm mạch.





Hình 2: Biểu hiện hoá mô miễn dịch của bệnh cơ viêm

A: Biểu hiện MHC-I, B: Biểu hiện MAC; C: Biểu hiện MAC ở mạch máu D: Biểu hiện Mx1/2/3, E: Biểu hiện p62 trong bào tương; F: Biểu hiện p62 trong thể vùi

MHC-I dương tính trong phần lớn các trường hợp (91,2%). Âm tính 8,8% các trường hợp. MHC-I cho thấy vai trò trong chẩn đoán viêm cơ. Những trường hợp MHC-I âm tính có thể kết hợp các dấu ấn khác để chẩn đoán. MHC-II dương tính trong 22,5% các trường hợp. Âm tính 77,5% các trường hợp. MAC dương tính trong phần lớn các trường hợp (55%). Âm tính 45% các trường hợp.

Khi kết hợp MHC-I và MAC, chúng tôi thấy:

MHC-I - MAC dương tính trong phần lớn các trường hợp (92,5%). Âm tính 7,5% các trường hợp. Việc kết hợp MHC-I và MAC giúp tăng khả năng chẩn đoán viêm cơ lên 37,5%.

P62 dương tính 8,7% các trường hợp, trong đó dương tính đặc hiệu trong thể vùi là 100% trường hợp IBM. Âm tính 91,3% các trường hợp. p62 dương tính đặc hiệu trong các bệnh thể vùi đặc biệt là IBM [7].

Mx1/2/3 dương tính trong 11,3% các trường hợp, chủ yếu tại vị trí teo cơ quanh bó. Âm tính 88,7% các trường hợp. Mx1/2/3 đặc hiệu trong các trường hợp DM. Âm tính hoàn toàn trong ASS. Dương không đặc hiệu trong vài trường hợp như PM.

Bảng 2: Biểu hiện HMMD trong các nhóm bệnh cơ viêm

		DM	IMNM	PM	Bệnh có thể vùi	Viêm cơ kết hợp	ASS	Viêm cơ không đặc hiệu	Tổng cộng
MHC-I	Âm tính	0	4	0	0	1	0	0	7
	Dương tính dạng PFA	4	0	0	0	0	3	0	7
	Dương tính trong màng bào tương	8	38	3	1	6	1	9	66
MHC-II	Âm tính	13	29	3	1	6	2	8	62
	Dương tính	1	13	0	0	1	2	1	18
MAC	Âm tính	9	16	0	0	3	1	7	36
	Dương tính	5	26	3	1	4	3	2	44
MAC và MHC-I	Âm tính	2	1	0	0	0	0	3	6
	Dương tính	12	41	3	1	7	4	6	74
p62	Âm tính	14	38	3	0	7	2	9	73
	Dương tính trong thể vùi	0	0	0	1	0	0	0	1
	Dương tính không đặc hiệu	0	4	0	0	0	2	0	6
Mx1/2/3	Âm tính	8	42	2	1	7	3	8	71
	Dương tính	6	0	1	0	0	1	1	9
Tổng		14	42	3	1	7	4	9	80

Với xét nghiệm kháng thể, tỷ lệ chẩn đoán dương tính là 18/37(48,6%), trong số đó 5 trường hợp dương tính với hơn một kháng thể (đã loại trừ Ro- 52) với đặc điểm lâm sàng trái ngược nhau (MDA5- PL7, Mi2-SRP, NXP2-SRP, PM-Scl – EJ, PM-Scl – Jo1), do đó với 18 trường hợp còn lại dương tính rõ với 1 kháng thể khả năng phân loại được phân nhóm là 32/47(68%).

Với sinh thiết cơ, nếu không nhuộm hóa mô miễn dịch khả năng chẩn đoán dương tính là 57/87 (65,5%) trong đó bất thường của tình trạng viêm cơ là 11,3%; Khả năng phân loại thành các phân nhóm của sinh thiết cơ là 33/80 (41,25%). Bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch, khả năng chẩn đoán dương tính tình trạng viêm cơ là 80/87 (91,9%), trong đó viêm không đặc hiệu chiếm 17/80 (21,3%). Do đó, với nhuộm hóa mô miễn dịch, khả năng phân loại thành các phân nhóm đạt được ở 63/80 (78,75%)

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình là 47,96 ± 16,543 tuổi với bệnh nhân trẻ nhất 10 tuổi và bệnh nhân lớn nhất 79 tuổi. Bệnh gặp nhiều ở giai đoạn 40-55 tuổi. Tuổi của mẫu nghiên cứu tuân theo quy luật phân phối chuẩn, phù hợp với độ tuổi trung bình nghiên cứu ở các nước Châu Âu và Bắc Mỹ [4]. Số bệnh nhân nữ chiếm ưu thế trong mẫu nghiên cứu với tỉ số nam:nữ là 1:2,6.

Đa số các trường hợp có thoái hoá sợ cơ trong đó thoái hoá nhẹ (72,2%) và thoái hoá vừa (9,3%). Không có thoái hoá 16,7%. 31,25% (25 trường hợp) không có hoại tử sợi cơ, 68,75% (55 trường hợp) có hoại tử sợi cơ. Các trường hợp viêm cơ IMNM, ASS có hiện

tượng hoại tử cơ nhiều nhất trong các nhóm viêm cơ. 75% trường hợp viêm cơ không có xơ hoá nội cơ. 25% trường hợp có xơ hoá nội cơ. Hình ảnh xơ hoá nội cơ không phải là đặc điểm đặc thường gặp trong bệnh viêm cơ. Đa số các trường hợp không có thể vùi (98,8%). 1 trường hợp có thể vùi (1,2%) là ca viêm cơ thể vùi. Có thể thấy các trường hợp nghi ngờ viêm cơ mà có thể vùi trong sinh thiết cơ cần phải loại trừ IBM hoặc các bệnh cơ mãn tính có thể vùi.

Sự xâm nhập của tế bào lympho vào mô sinh thiết là một đặc điểm đặc trưng ban đầu được mô tả trong tiêu chuẩn mô bệnh học để chẩn đoán bệnh đái tháo đường bởi Bohan A và Peter JB vào những năm 1970 [2,3]. Tuy nhiên, hiện tượng này cũng có thể gặp ở các tình trạng khác có đặc điểm là sự phân hủy các sợi cơ, chẳng hạn như chứng loạn dưỡng cơ Duchenne hoặc Becker. Sự thâm nhiễm tế bào lympho có thể không được phát hiện trong trường hợp bệnh đái tháo đường amyopathic, và nó có thể không được phát hiện ở những bệnh nhân đã được điều trị ức chế miễn dịch trước đó [5]. Trong 80 trường hợp có 66,25% mẫu sinh thiết có thấm nhập tế bào viêm, 33,75% trường hợp không có thấm nhập tế bào viêm. Hầu hết các trường hợp viêm cơ đều có thấm nhập tế bào viêm; những trường hợp không có thấm nhập tế bào viêm, cũng không thể loại trừ viêm cơ, những trường hợp này cần kết hợp HMMD để xác định chẩn đoán.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận biểu hiện MHC-I cao trong hầu hết các trường hợp viêm cơ. Trong khi biểu hiện MHC-II thấp hơn. Theo Pas JV [8], nghiên cứu trên 208 mẫu sinh thiết cơ thì MHC-I có kiểu biểu hiện lan tỏa trong tất cả các mẫu trong màng và bào tương sợi cơ. Biểu hiện của MHC-I được thấy trong 67% sinh thiết cơ từ bệnh nhân viêm da cơ (DM), 61% bị viêm đa cơ (PM) và 96% bị viêm cơ toàn thân. Không có biểu hiện MHC-I ở bất kỳ bệnh nhân mắc bệnh cơ bẩm sinh hoặc chuyển hóa hoặc rối loạn thần kinh, hoặc ở nhóm chứng khỏe mạnh. Biểu hiện của MHC-I được tìm thấy trong 11% số ca sinh thiết từ bệnh nhân loạn dưỡng cơ và 4% trong số những người bị rối loạn thần kinh cơ khác. Hầu hết các bệnh nhân dương tính giả (7 trường hợp) đều bị loạn dưỡng cơ (ba bệnh nhân thuộc loại Duchenne; hai bệnh nhân mắc chứng loạn dưỡng cơ nhị đầu; một người mắc chứng loạn dưỡng hầu họng) [7].

Cũng theo tác giả này, độ nhạy để phát hiện biểu hiện MHC- I trên tế bào cơ để chẩn đoán IIM là 78% (KTC 95%, 66% đến 88%), với độ đặc hiệu là 95% (91% đến 98%). Độ nhạy trước khi bắt đầu điều trị ức chế miễn dịch là 89% (76% đến 96%). Độ nhạy không thay đổi khi bao gồm tất cả bệnh nhân đã được điều trị ức chế miễn dịch dưới bốn tuần trước khi sinh thiết cơ (độ nhạy 90% (79% đến 97%)).

Cơ chế điều hòa phức tạp MHC trong DM là kết quả của một phản ứng không đặc hiệu đối với quá trình tái tạo và thoái hóa cơ hoặc từ một quá trình bệnh cụ thể vẫn chưa được hiểu đầy đủ[6]. Các cytokine gây viêm được biểu hiện nhiều trong DM, chẳng hạn như INFγ và TNFα, đã được báo cáo là gây ra biểu hiện MHC-I trong các xét nghiệm in vitro [6]. Sự biểu hiện quá mức của phức hợp MHC cũng có thể là thứ phát sau sự khuếch tán các cytokine được tiết ra bởi các tế bào viêm gần vùng cơ được sinh thiết, vì sự điều hòa tăng của interleukin-1 thậm chí có thể phản ánh phản ứng căng thẳng thứ phát sau tổn thương sợi cơ do thiếu máu cục bộ sớm [6].

Sự biểu hiện quá mức của MHC I và II trong sinh thiết cơ được chứng minh là một yếu tố độc lập không chỉ của thời gian bệnh và mức độ tổn thương cơ (được xác định bằng mức độ cơ được ghi lại khi khám lâm sàng

hoặc đo enzym cơ) mà còn là các phát hiện mô học cơ. Trên thực tế, mặc dù không có thâm nhiễm tế bào viêm và / hoặc teo quanh bó, nhưng biểu hiện quá mức MHC I và / hoặc II đã được phát hiện rõ ràng trong sinh thiết cơ của những bệnh nhân có các đặc điểm lâm sàng của DM. Biểu hiện MHC-I độc lập với ngay cả liệu pháp corticosteroid được dùng trước khi sinh thiết cơ [3].

Theo tác giả Aouizerate J [1]: Hình thái biểu hiện của MHC-II trên sợi cơ được phân loại là (i) quanh bó perifascicular, (ii) mảng không đều hoặc (iii) âm tính, và so sánh mù so với chẩn đoán lâm sàng. Biểu hiện đáng kể của MHC-II đã được quan sát thấy trong 22/236 trường hợp (9,3%), với kiểu hình quanh bó ở 10/22 trường hợp và dạng mảng ở 12/22 trường hợp. Bệnh nhân có MHC-II quanh bó hầu hết có bệnh lý quanh bó (8/10) tương ứng với viêm cơ kết hợp lên 6/8 trường hợp. Bệnh nhân có MHC-II dạng mảng có viêm cơ thể vùi (IBM) trong 9/12 trường hợp. Trong số các trường hợp được sinh thiết, tất cả các trường hợp có DM hoặc IMNM đều âm tính với MHC-II. Biểu hiện của MHC-II chủ yếu liên quan đến viêm cơ kết hợp (quanh bó) và IBM (mảng), và không có trong DM.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các trường hợp MHC-I dương tính có MAC dương và tỉ lệ MAC dương tính gần như tương tự MHC-I, khá cao trong mẫu nghiên cứu. Theo Panicker J MAC dương tính ở mao mạch với độ nhạy 95,7% [7], mạch máu trong nội cơ, gian cơ và các sợi cơ hoại tử trong chẩn đoán DM. Nhưng độ đặc hiệu chỉ 58%, với tỷ lệ dương tính giả cao, vì biểu hiện MAC tương tự được thấy trong viêm đa cơ, loạn dưỡng cơ Duchenne, viêm mạch, bệnh cơ không đặc hiệu, teo cơ thần kinh và teo cơ tủy sống. Nghiên cứu của Kissel JT [6], cho thấy biểu hiện MAC, chỉ trong bệnh viêm da cơ. Tương tự, Brunn A cho rằng biểu hiện MAC phân biệt giữa viêm đa cơ, DM, IBM và dysferlinopathies [5]. Khi xét nghiệm hàng loạt MHC-I và MAC, bệnh cơ viêm có thể được loại trừ với độ chắc chắn 86,5%, và khi xét nghiệm song song với tình trạng viêm, bệnh cơ có thể được loại trừ với độ chắc chắn là 95%.

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận biểu hiện Mx1/2/3 dương trên nhóm bệnh cơ DM, IMNM, PM, ASS. Theo tác giả Uruha A [9]: Độ nhạy và độ đặc hiệu của biểu hiện Mx1/2/3 trong bào tương của sợi cơ tương ứng là 71% và 98%. Trong khi độ đặc hiệu gần như tương đương với PFA và lắng đọng MAC trong mao mạch, độ nhạy cao hơn, với PFA cho thấy độ nhạy 47% và độ đặc hiệu 98% và lắng đọng MAC trong mao mạch cho thấy độ nhạy 35% và độ đặc hiệu 93%. Đáng chú ý, ở những bệnh nhân DM có phát ban da điển hình nhưng không có PFA, 44% số mẫu có biểu hiện Mx1/2/3 trong bào tương sợi cơ, cao hơn độ nhạy 17% của lắng đọng MAC ở mao mạch trong dân số. Trong bất kỳ dạng DM nào, biểu hiện MxA trong sợi cơ cho thấy độ nhạy cao hơn RIG-I và PFA. Một số mẫu DM dương tính với kháng thể kháng MDA5 cho thấy biểu hiện rải rác của Mx1/2/3. Không có mẫu ASS nào có biểu hiện MxA tương tự mặc dù sáu bệnh nhân bị phát ban da DM.

Biểu hiện p62 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp do tỉ lệ IBM thấp. Theo Brady S [4]: Hình thái và sự biểu hiện của p62 ở IBM là đặc trưng và trong một bệnh cơ với không bào viền, sự kết hợp biểu hiện p62 và sự gia tăng biểu hiện MHC-I hoặc tế bào T trong nội cơ được chẩn đoán cho IBM với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu là 100%. Trong bệnh cơ viêm thiếu không bào viền, sự hiện diện của những thay đổi trong ty thể có độ nhạy 100% và đặc hiệu 73% đối với IBM; biểu hiện p62 đặc hiệu (91%), nhưng độ nhạy (44%).

V. KẾT LUẬN

Hóa mô miễn dịch với các dấu ấn MHC-I, MHC-II, MAC, p62, MXA (Mx1/2/3) có ý nghĩa trong chẩn đoán phân nhóm bệnh cơ viêm đặc biệt khi kết hợp với lâm sàng và mô bệnh học thường qui. Hoá mô miễn dịch làm tăng độ chính xác khi chẩn đoán phân nhóm viêm cơ so với mô bệnh học thông thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aouizerate J, Amer YB, et al**. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for overlap myositis and inclusion body myositis. Neuromuscular Disorders. 2015;S236-237.
2. **Bohan A, Peter JB**. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975;292:344–347.
3. **Bohan A, Peter JB**. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 1975;292:403–407.
4. **Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, et al**. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. BMJ Open. 2014;4:e004552.
5. **Brunn A, Schroder R, Deckert M**. The inflammatory reaction pattern distinguishes primary dysferlinopathies from idiopathic inflammatory myopathies: An important role for the membrane attack complex. Acta Neuropathol. 2006;112:325-32.
6. **Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW**. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. N Engl J Med. 1986;314:329-34.
7. **Panicker JB, Chacko G et al**. Immunohistochemical differentiation of inflammatory myopathies. Neurology India. 2011;59(4):513-520.
8. **Pas JVD, Hengstman GJD, Laak HJ et al**. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:136–139.
9. **Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al**. Sarcoplasmic MxA expression: a valuable marker of dermatomyositis. Neurology. 2017;88:493–500.

LYMPHÔM HODGKIN VỚI PHẢN ỨNG U HẠT: MỘT NHẦM LẪN TRONG CHẨN ĐOÁN TỪ TẾ BÀO HỌC ĐẾN GIẢI PHẪU BỆNH

Trần Nguyễn Kim Thủy[1], Giang Mỹ Ngọc[2], Nguyễn Hồng Ngọc[2], Nguyễn Đức Quang[1], Thái Anh Tú[1]

TÓM TẮT

Lymphôm Hodgkin (HL) là một khối u tân sinh có nguồn gốc từ tế bào B của trung tâm mầm, đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào Hodgkin và Reed-Sternberg (HRS) với tỷ lệ thấp (0,1-10%) xen lẫn trong nền giàu tế bào miễn dịch phản ứng. Trong lymphôm, môi trường vi mô tế bào không phải u xung quanh các tế bào HRS ngày càng được công nhận là một yếu tố quan trọng trong sinh học và sự tiến triển của HL, cũng như trong tiên lượng và đáp ứng với điều trị. Nó thay đổi theo phân loại mô học và trạng thái liên quan EBV. Các tế bào lymphô nền trong hầu hết các trường hợp là tế bào T kèm theo số lượng bạch cầu ái toan, mô bào, bạch cầu trung tính và tương bào khác nhau. U hạt dạng biểu mô có thể khu trú hoặc đôi khi chiếm ưu thế. Trong một số trường hợp, phản ứng này có thể lan tỏa, khiến các tế bào u bị che khuất, đặc biệt khi mật độ tế bào khối u thấp. Điều này dễ dẫn đến nhầm lẫn với tổn thương lành tính trong các kết quả tế bào học. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 26 tuổi đến khám với tình trạng nổi hạch cổ. Hình ảnh học gợi ý lymphôm, và chọc hút bằng tế bào bằng kim nhỏ cho thấy có các tế bào dạng biểu mô chiếm ưu thế và rải rác các tế bào Hodgkin và Reed-Sternberg. Sinh thiết trọn hạch xác nhận chẩn đoán HL với phản ứng u hạt. Hóa mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính mạnh với CD30 và biểu hiện PAX5 yếu, khẳng định chẩn đoán.

Từ khóa: lymphôm Hodgkin, phản ứng u hạt

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Giang Mỹ Ngọc
ĐT: 0972336455
Email: giangmngocc@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 08/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

HODGKIN'S LYMPHOMA WITH GRANULOMATOUS REACTION: A DIAGNOSTIC PITFALL FROM CYTOLOGY TO HISTOPATHOLOGY

Hodgkin lymphoma (HL) is a neoplasm of B-cell origin, characterized by the presence of Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells, which constitute a small fraction (0.1–10%) of the tumor, amidst a rich background of reactive immune cells. In HL, the tumor microenvironment composed of non-neoplastic cells surrounding the HRS cells is increasingly recognized as a critical factor in the biology, progression, prognosis, and treatment response of the disease. This environment varies with histological classification and EBV status. The background lymphocytes in most cases are T-cells, accompanied by varying amounts of eosinophils, histiocytes, neutrophils, and plasma cells. Granulomatous epithelioid reactions can be focal or occasionally predominant. In some instances, this reaction can become diffuse, obscuring the neoplastic cells, especially when tumor cell density is low, leading to potential confusion with benign lesions in cytological assessments. We report a case of a 26-year-old female who presented with persistent cervical lymphadenopathy. Imaging suggested lymphoma, and fine-needle aspiration (FNA) revealed predominantly epithelioid cells with

scattered HRS cells. Excisional lymph node biopsy confirmed HL with a significant granulomatous reaction. Immunohistochemistry revealed strong CD30 positivity and dim PAX5 expression, confirming the diagnosis.

Keywords: Hodgkin lymphoma, granulomatous reaction

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm Hodgkin (HL) là một tân sinh của tế bào B thuộc trung tâm mầm, thường được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào u thấp xen lẫn nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm lymphô bào, bạch cầu nhân múi, mô bào, tương bào, cũng như nguyên bào sợi và sợi collagen. Các nghiên cứu đã cung cấp bằng chứng chứng minh rằng khoảng 9% các trường hợp HL đi kèm với u hạt biểu mô không có hoại tử bã đậu. Tuy nhiên, lymphôm Hodgkin với sự hình thành u hạt rõ rệt hiếm khi được báo cáo. Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) là một công cụ chẩn đoán phổ biến trong đánh giá bệnh lý hạch trong giai đoạn đầu. Sự hiện diện của phản ứng u hạt lan rộng có thể che khuất và gây bỏ sót chẩn đoán lymphôm HL, hơn nữa trên giải phẫu bệnh, phản ứng này có thể gây chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác của hạch điều này đã được ghi nhận rõ ràng trong nhiều báo cáo. Chúng tôi báo cáo ca là bệnh nhân nữ, 26 tuổi, nhập viện vì nổi hạch cổ kéo dài và trên CT scan ngực ghi nhận tổn thương đa nốt, theo dõi lymphôm tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

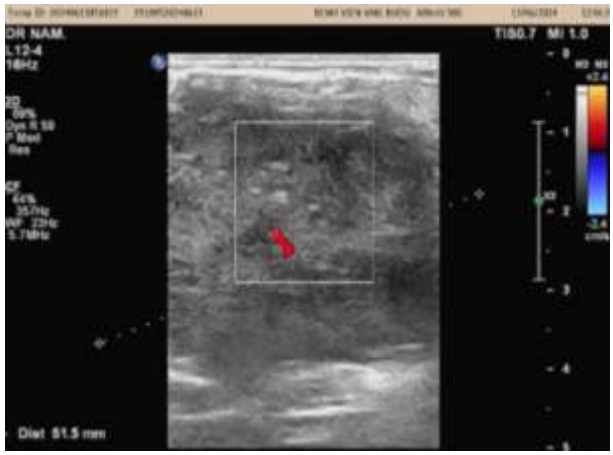
II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 26 tuổi, nổi hạch vùng cổ kéo dài, không ghi nhận tiền căn trước đây, trên CT scan ngực ghi nhận hạch cổ hai bên nhóm II, III, IV, V nhiều nốt, bắt thuốc cản quang mạnh và tương đối đồng nhất, kích thước lớn nhất 48x45mm, nghi ngờ lymphôm. Ngoài ra còn nhiều tổn thương đa nốt vùng quanh xương ức, hạch trung thất, hạ phân thùy III gan trái, theo dõi lymphôm. Tiền căn bệnh nhân và gia đình chưa ghi nhận các bệnh lý huyết học và ung bướu trước đây. Quá trình thăm khám lâm sàng thấy hạch cổ 2 bên 1-3cm, mật độ chắc.

Siêu âm phần mềm ghi nhận hạch nách và hạch dưới đòn hai bên dạng hạch di căn, hạch bẹn hai bên không thấy hạch bệnh lý. Siêu âm Doppler ghi nhận hạch cổ hai bên và quanh khí quản dạng hạch di căn.



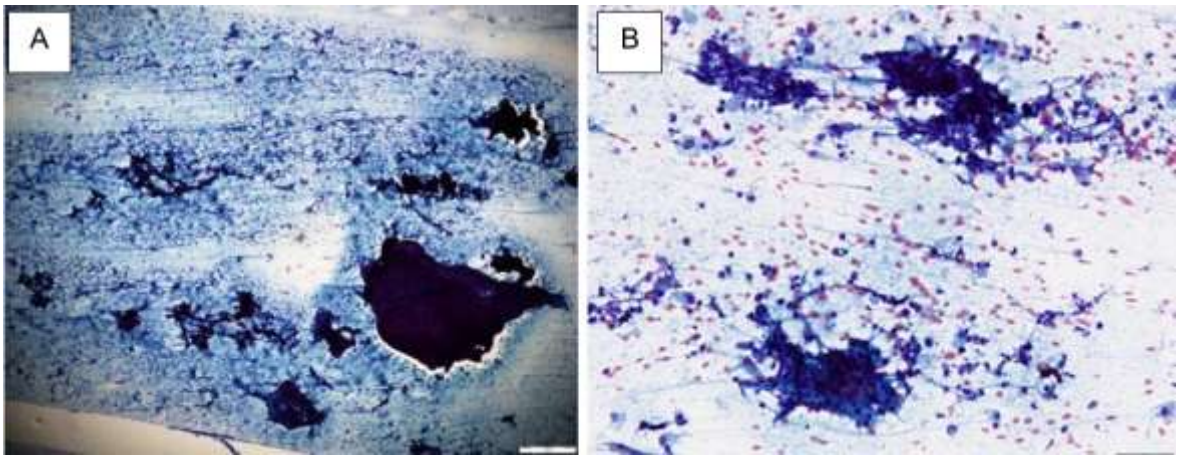
Hình 12: Hình ảnh siêu âm phần mềm

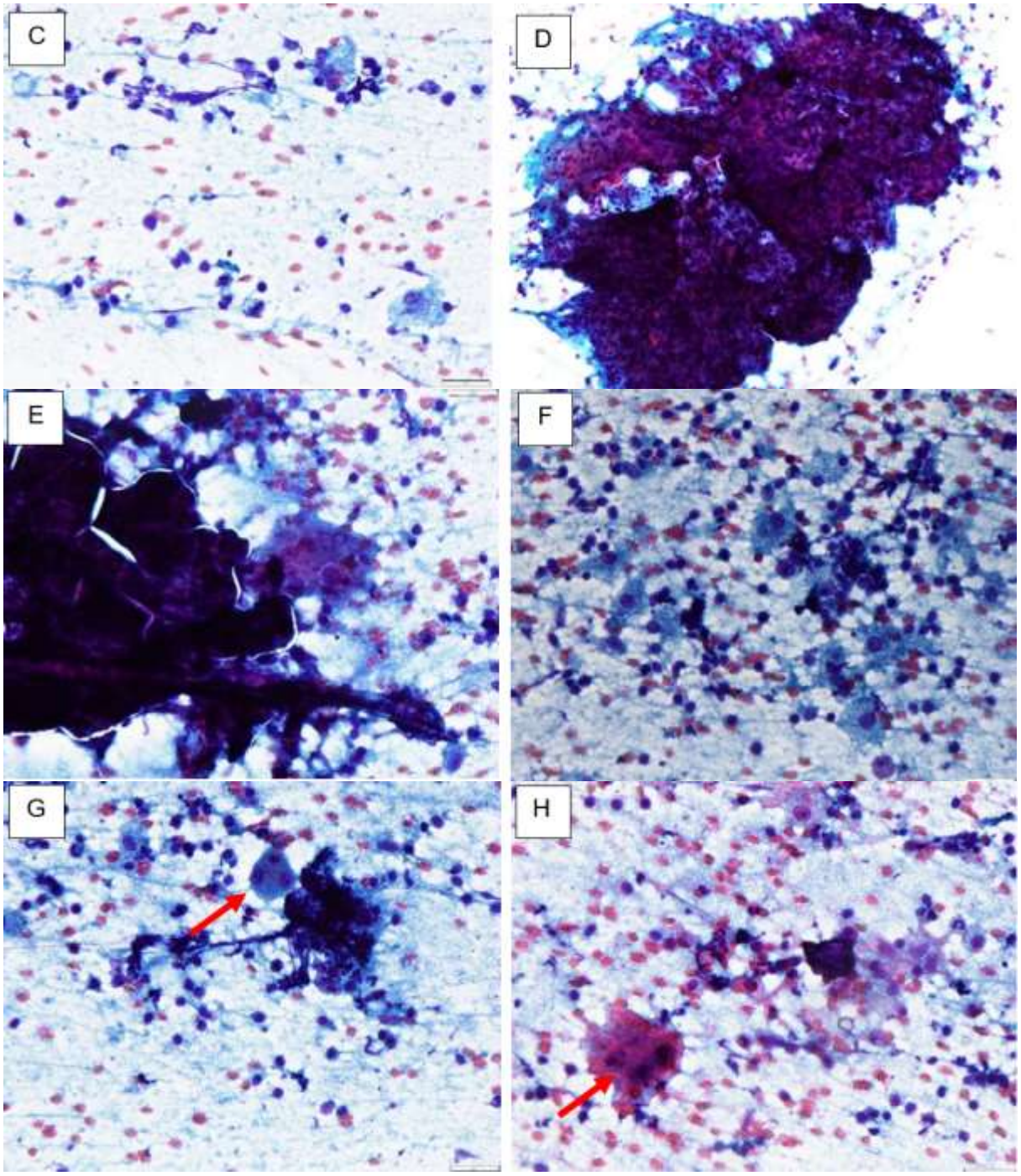


Hình 13: Siêu âm Doppler

Chẩn đoán lâm sàng ban đầu của bệnh nhân là nghi ngờ hạch di căn. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi ghi nhận tăng bạch cầu ($23,9x10^9$/L) trong đó ưu thế bạch cầu trung tính 88%, tăng tiểu cầu ($845x10^9$/L) và thiếu máu đẳng sắc đẳng bào.

Bệnh nhân được thực hiện chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) hạch cổ. Độ phóng đại nhỏ nền giàu và đa dạng các loại tế bào, tạo thành cụm dầy đặc khó xác định hình thái tế bào (hình 3A), khi quan sát trên các độ phóng đại lớn hơn ghi nhận các cụm giàu tế bào này là lymphô bào nhỏ, có kích thước bằng hồng cầu xen lẫn nhiều mô bào (Hình 3B,C); hoặc cụm tế bào dạng biểu mô đi kèm với tế bào khổng lồ nhiều nhân giống đại bào Langhans gặp trong hình ảnh viêm hạt, nhưng những tế bào khổng lồ nhiều nhân đi kèm đặc điểm khác là nhân lớn và tiểu hạch rõ (Hình 3D,E) tuy nhiên khi tập trung quan sát vào các vùng thưa hơn ghi nhận hiện diện tế bào có bào tương ít, nhân lớn và tiểu hạch lớn xen lẫn với nhiều mô bào xung quanh cũng kèm nhân có tiểu hạch (Hình 3F), tế bào có hai nhân, kèm tiểu hạch to ở giữa nhân gợi ý đến hình ảnh mắt cú của tế bào Reed-Sternberg (HRS) trong HL (Hình 3G), và tế bào có nhân dị dạng (Hình 3H). Vì số lượng tế bào nghi ngờ u rất ít trên mẫu FNA nên bệnh nhân được chẩn đoán nghi nhờ bướu ác tính kém biệt hóa di căn hạch và được đề nghị sinh thiết hạch để đánh giá rõ bản chất.



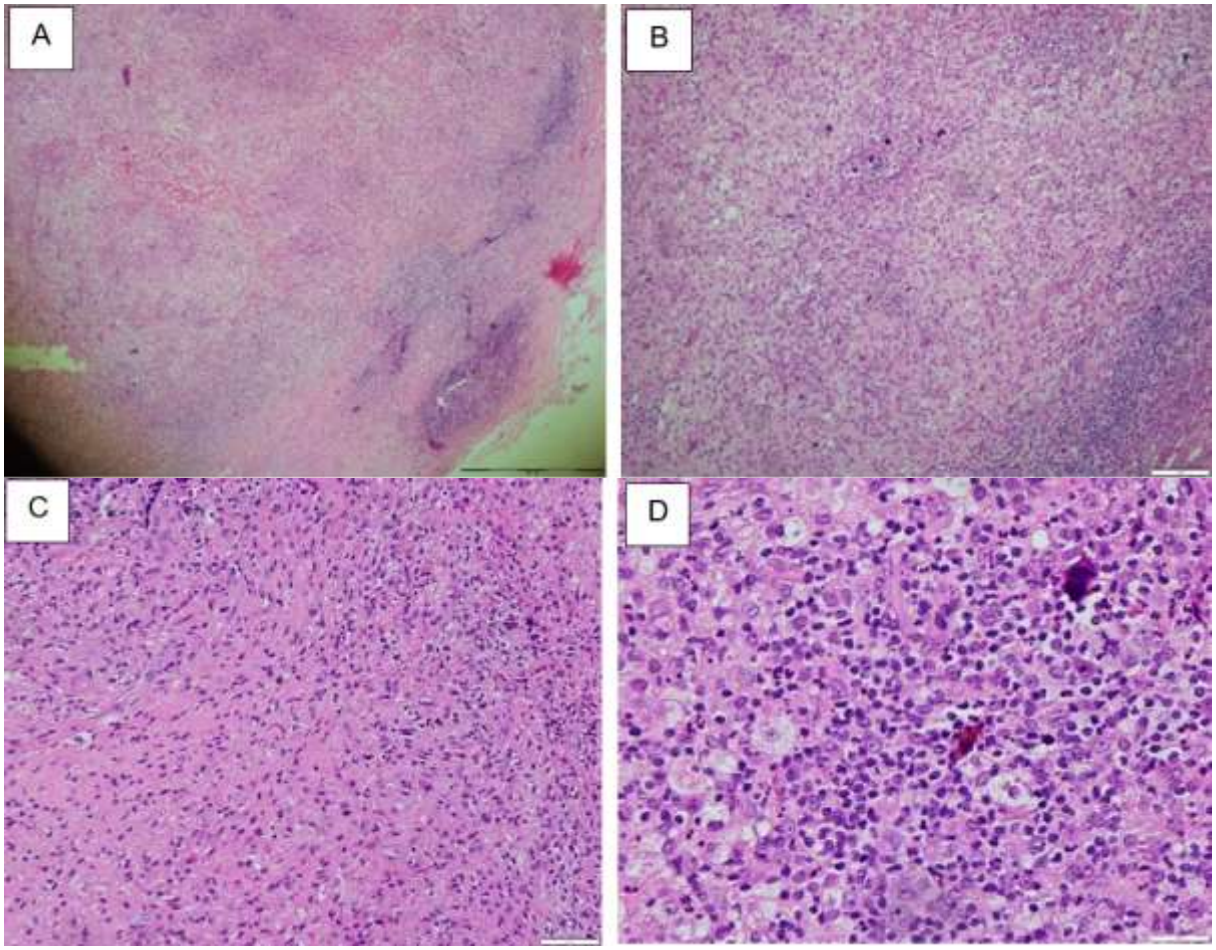


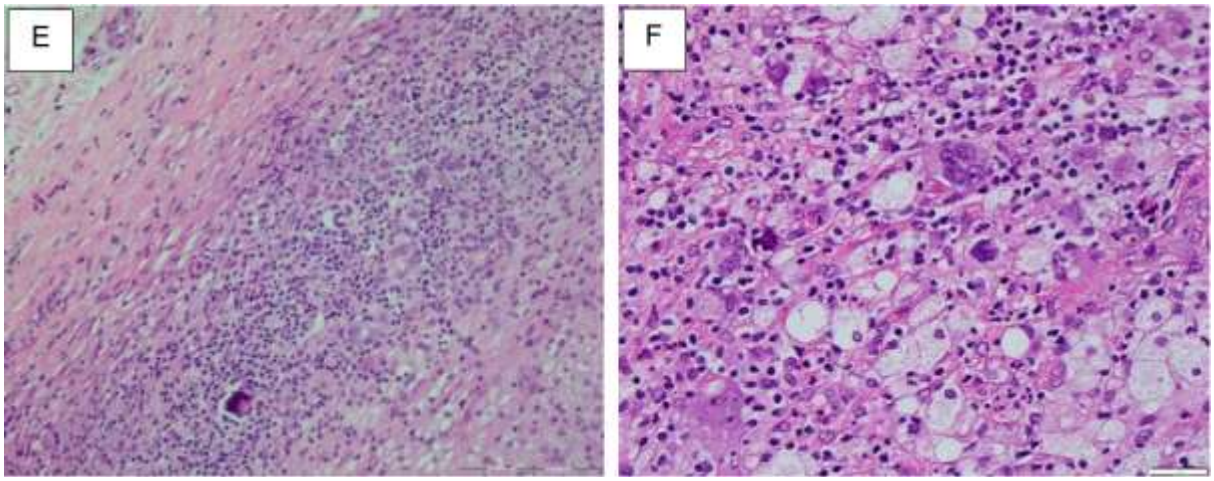
Hình 14: Hình ảnh tế bào hạch cổ

A. Nền giàu và đa dạng các loại tế bào, tạo thành cụm dầy đặc (Papanicolaou 40x). B. Lymhô bào xen kẽ mô bào (Papanicolaou 200x). C. Lymhô bào xen kẽ mô bào (Papanicolaou 400x). D. Cụm tế bào dạng biểu mô kèm với đại bào (Papanicolaou 200x). E. Đại bào có đặc điểm khác là nhân lớn và tiểu hạch rõ (Papanicolaou 400x). F. Tế bào có bào

tương ít, nhân lớn và tiểu hạch lớn (Papanicolaou 400x). G. Tế bào có hai nhân, kèm tiểu hạch to ở giữa nhân gợi ý HRS (Mũi tên) (Papanicolaou 200x). H. Tế bào có nhân dị dạng (mũi tên) (Papanicolaou 400x)

Phân tích trên hình ảnh vi thể HE, ghi nhận, mô hạch phần lớn bị xóa cấu trúc, thay thế chủ yếu bởi đám lớn mô bào kèm lymphô bào nhỏ, bạch cầu, tương bào, xen lẫn là vùng tế bào dạng biểu mô; tuy nhiên ghi nhận vùng gần vỏ hạch có những cấu trúc tạo thành nốt (Hình 4A,B,C), khi quan sát trên các độ phóng đại lớn hơn ghi nhận giữa mô bào hiện hiện những tế bào lớn, tròn, bào tương ít, nhân tăng sắc, di dạng, nhân to kèm tiểu hạch lớn và đỏ, phân bào bất thường (Hình 4B,D), khi quan sát ở vị trí tạo nốt ghi nhận các tế bào có nhân lớn tăng sắc và dị dạng, tế bào có hai hoặc nhiều nhân với tiểu hạch đỏ ở trung tâm nhân (Hình E, F). Những hình ảnh này gợi ý đến các tế bào Hodgkin và các tế bào HRS có hai hoặc nhiều nhân.

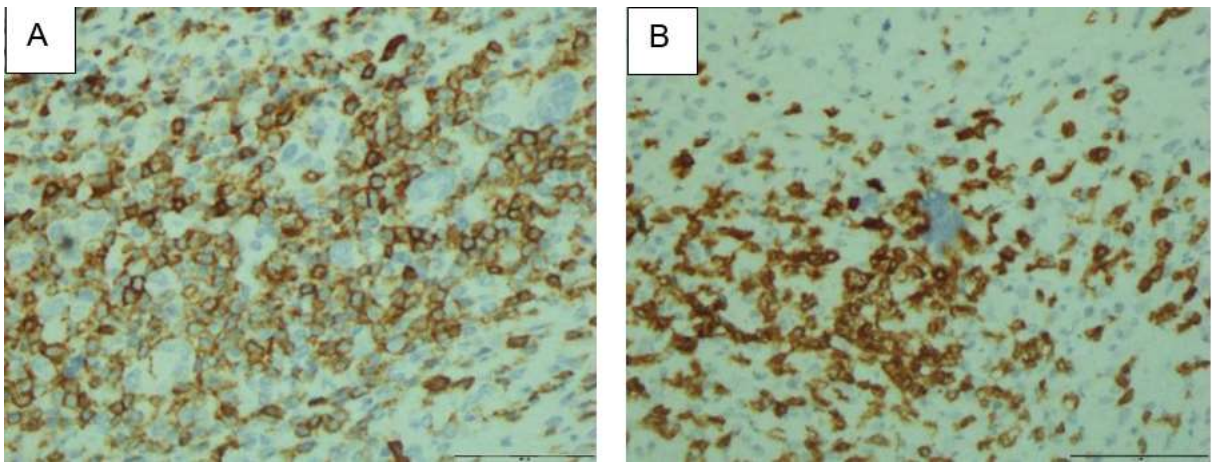


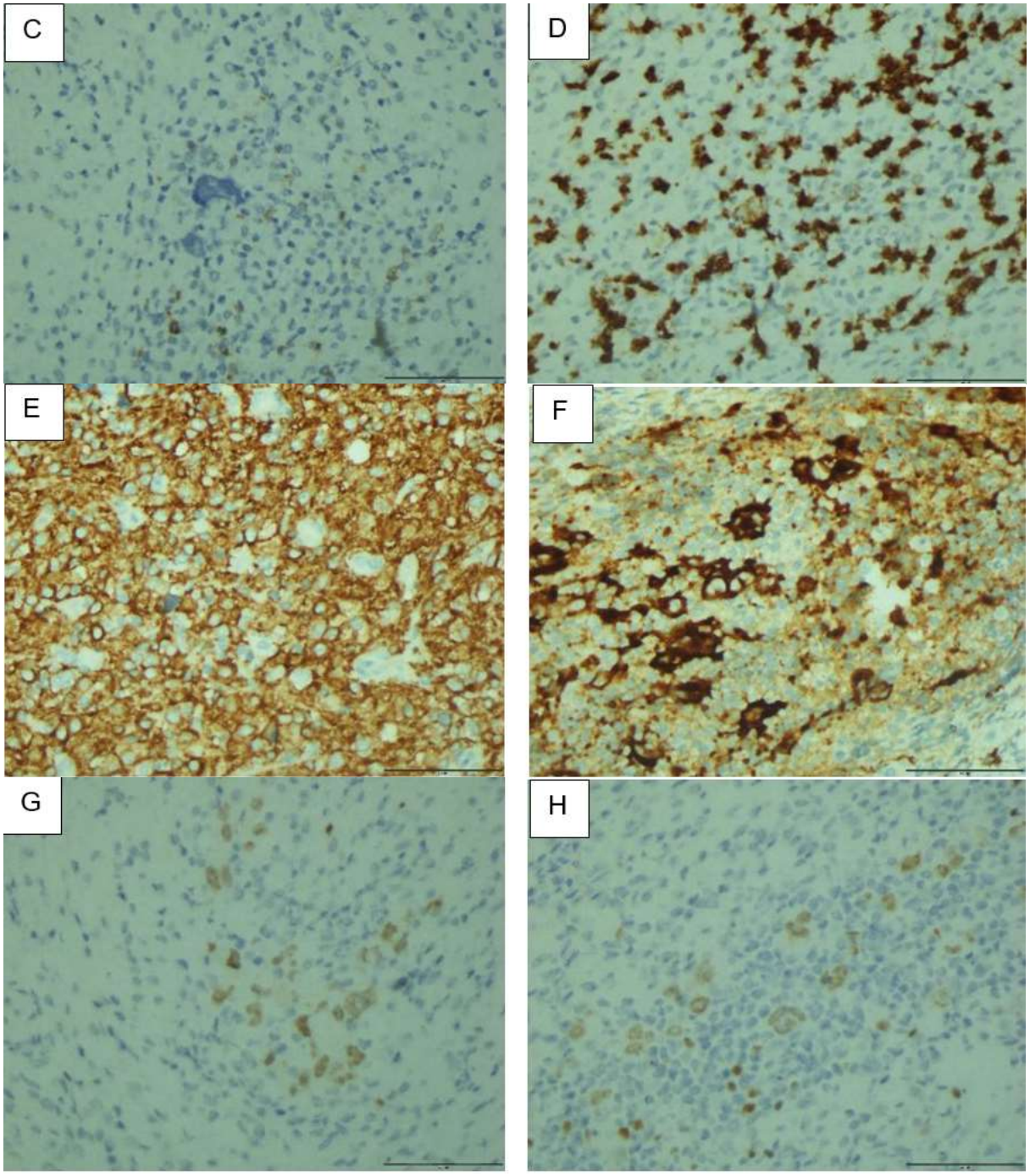


Hình 15: Hình vi thể HE

A. Cấu trúc tạo dạng nốt (HE 40x). B. Cấu trúc tạo dạng nốt (HE 100x). C. Cấu trúc tạo dạng nốt (HE 200x). D. Giữa mô bào hiện hiện những tế bào lớn, tròn, bào tương ít, nhân tăng sắc, di dạng, nhân to kèm tiểu hạch lớn và đỏ (mũi tên đỏ), phân bào bất thường (mũi tên xanh) (HE 400x). E. Vị trí tạo nốt: tế bào nhân lớn, tăng sắc, nhiều nhân, tiểu hạch rõ (HE 200x). F. Vị trí tạo nốt: tế bào nhân lớn, tăng sắc, nhiều nhân, tiểu hạch rõ (HE 400x)

Phân tích hoá mô miễn dịch cho thấy các tế bào Hodgkin và các tế bào Reed-Sternberg không biểu hiện với các dấu ấn CD45, CD3, CD20, CD15, CD163. CD30 dương tính mạnh ở màng và golgi của tế bào Hodgkin và các tế bào Reed-Sternberg, kèm thêm khi phân tích trên tế bào u CD15 và PAX5 có biểu hiện dương yếu (Hình 5).





Hình 5: Kết quả hóa mô miễn dịch 400X

A. CD45 B. CD3 C. CD20 D. CD15 E. CD163 F. CD30 G, PAX5 (độ phóng đại 400X)

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân đến khám với triệu chứng nổi hạch cổ, kèm ở các vị trí khác như hạch trên đòn và trung thất với kích thước lớn. Đánh

giá trên tế bào học ghi nhận hình ảnh phản ứng u hạt lẫn bọt bào lan tỏa gần như che lấp sự hiện diện các tế bào bất thường, rất dễ hướng nhận định ban đầu đến chẩn đoán các bệnh lý viêm hạch nhiễm trùng lao, bệnh mèo cào hay bệnh lý hạch phản ứng như sarcoidosis, bệnh Kikuchi là những nhóm bệnh ghi nhận phản ứng viêm hạt có hoặc không kèm hoạt tử. Bên cạnh đó việc đánh giá nhầm lẫn giữa tế bào bất thường nhiều nhân của hạch với nguyên bào miễn dịch có nhiều nhân phản ứng trên nền viêm lan tỏa, nhiều bọt bào cũng không tránh khỏi việc bỏ sót bệnh lý hạch ác tính.

Hút tế bào bằng kim nhỏ (FNA) là một kỹ thuật chẩn đoán ban đầu được sử dụng rộng rãi để đánh giá các bệnh lý hạch. Trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán viêm hạch bạch huyết mạn tính dạng u hạt dựa vào các đặc trưng như nền giàu tế bào viêm, hoại tử, xen lẫn cụm tế bào dạng biểu mô, đại bào, là một chẩn đoán bệnh lý hạch thường gặp trong các mẫu tế bào học. Đôi khi trong chẩn đoán bệnh lý u lymphô, u hạt lan rộng có thể che lấp chẩn đoán. Các trường hợp u lymphô đi kèm với phản ứng u hạt đã được ghi nhận rõ ràng trong y văn [5]. Việc xuất hiện sarcoidosis kèm với u lymphô Hodgkin (HL) hoặc u lymphô không Hodgkin hiếm gặp, nhưng cũng đã được báo cáo [7]. Ngoài ra, phản ứng u hạt sau khi điều trị hóa trị cho u lymphô Hodgkin cũng đã hiện diện. Một trường hợp HL nguyên phát ở lách với phản ứng u hạt lan rộng cũng đã được mô tả. Do đó, trong trường hợp của chúng tôi để chẩn đoán xác định bệnh lý cần phối hợp thêm các kết quả khác.

Với thông tin ghi nhận từ lâm sàng và hình ảnh học đều hướng đến bệnh một cảnh ác tính của hạch, đặt ra thách thức cho nhà giải phẫu bệnh cần phân tích rõ thêm về bản chất các tế bào có nhân lớn không điển hình, tế bào đa nhân liệu có thể là ác tính. Với hình ảnh giải phẫu bệnh hiện diện các tế bào nhân lớn hoặc nhiều nhân, tiểu hạch đỏ đôi khi có những tế bào nhân dị dạng tăng sắc, phân bào bất thường phân bố rời rạc, đơn lẻ, đôi khi theo cụm nốt giàu lymphô bào nhỏ xung quanh trên một nền hạch giàu mô bào, tế bào dạng biểu mô không kèm hoạt tử giúp ta loại được gần như các thực thể lành tính nêu trên, như lao hoặc các nhiễm trùng đặc hiệu khác. Các nốt viêm hạt do nhiễm lao thường có hình dạng không đều, với sự hiện diện của nhiều đại bào Langhans và hoại tử bã đậu điển hình. Nhuộm AFB hoặc kết hợp PCR lao để xác định chẩn đoán. Sarcoidosis là một trong những nguyên nhân phổ biến gây u hạt dạng biểu mô, không hiện diện hoại tử, thường gây tổn thương lan rộng ở hạch bạch huyết với sự hình thành các nốt xơ hóa, tương tự như u hạt trong trường hợp này. Tuy nhiên, sarcoidosis có xu hướng ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan và thường gặp ở hạch bạch huyết ở vùng rốn phổi hai bên, cũng như một số thực thể ác tính như carcinôm di căn trên bệnh nhân trẻ tuổi, sarcôm và melanôm. Về mặt nghi ngờ bệnh lý hạch ác tính trên bệnh nhân trẻ tuổi, kèm với hình thái giải phẫu bệnh nêu trên khiến cho chúng ta không thể bỏ qua bệnh lý HL, với phân nhóm HL hỗn hợp tế bào, bên cạnh nhận định kết quả này cũng cần được xác định lại bằng hóa mô miễn dịch để lại loại trừ một số lymphôm dòng tế bào B và T. Với kết quả hóa mô miễn dịch nêu trên phù hợp với chẩn đoán u lympho Hodgkin cổ điển (cHL) – loại hỗn hợp tế bào.

Virus Epstein-Barr (EBV) ban đầu được cho là có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của cHL khi có bằng chứng cho thấy bệnh nhân có mức độ kháng thể cao đối với các kháng

nguyên của EBV trong máu. Hơn nữa, các mức độ cao này cũng được phát hiện ở bệnh nhân trước khi xuất hiện triệu chứng của cHL. Dựa theo NCCN có nhiều kỹ thuật xác định nhiễm EBV trên mâu mô bệnh và máu. Kỹ thuật Southern blotting đã được sử dụng lần đầu để xác định sự có mặt của DNA EBV trong mô của bệnh nhân cHL. EBV được xác định trong các tế bào HRS (Hodgkin-Reed-Sternberg) thông qua thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang kháng bổ thể và bằng phương pháp lai tại chỗ (ISH) với DNA EBV. Ngoài ra, ISH cũng được sử dụng để phát hiện hai loại RNA đặc trưng của virus Epstein-Barr, được gọi là EBER1 và EBER2. Vai trò nguyên nhân của EBV trong cHL được hỗ trợ bởi việc phát hiện các bộ gen virus có trình tự kết hợp giống nhau trong các mẫu sinh thiết. Do đó, sự hiện diện của các bộ gen virus đơn dòng trong cHL cho thấy rằng nhiễm trùng có thể là một sự kiện xảy ra sớm. EBV được duy trì liên tục trong quá trình tiến triển của bệnh, điều này cho thấy nó là cần thiết để duy trì đặc điểm khối u.

Trong trường hợp ca bệnh này chúng tôi không đánh giá sự hiện diện của EBV. Mặc dù bằng chứng ghi nhận trong các y văn gần đây cho thấy EBV có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của HL, tuy nhiên tỷ lệ biểu hiện EBV trung bình được báo cáo giao động 40-60% và các liệu pháp điều trị HL liên quan EBV chưa được ghi nhận [3]. Bên cạnh đó các nghiên cứu về tỷ lệ EBV dương tính xét trên các yếu tố khác cho thấy theo thường gặp bệnh nhân lớn tuổi và trẻ em so với bệnh nhân trẻ tuổi, tỷ lệ biểu hiện EBV bệnh nhân nam hơn so với nữ, cũng như tỷ lệ cao ở các nước nghèo, kiểu hình HL hỗn hợp tế bào có tỷ lệ dương tính cao hơn, trong khi đó theo WHO, LDCHL hiếm gặp (≤ 2%) lại có liên quan chặt chẽ với EBV [7]. Xét ca bệnh này, bệnh nhân nữ, trẻ tuổi được chẩn đoán HL hỗn hợp tế bào dựa vào việc phát hiện kiểu hình tế bào Reed-Sternberg (HRS) điển hình thông qua việc phối hợp kết quả khám lâm sàng, hình ảnh học, tế bào học, hình ảnh giải phẫu bệnh và kết quả hóa mô miễn dịch, kèm ghi nhận nêu trên thì việc tư vấn bệnh nhân thực hiện xét nghiệm chẩn đoán EBV cũng gặp phải khó khăn, do đó việc không đánh giá biểu hiện EBV qua hóa mô miễn dịch hoặc ISH có thể khiến chúng tôi có nguy cơ bỏ sót việc đánh giá một số thực thể ác tính khác cần chẩn đoán phân biệt như các thực thể dòng B giống HRS có liên quan EBV có đồng biểu hiện CD30, CD15 dương tính (68%) như u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu có EBV (+) hoặc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa kết hợp viêm mạn tính, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa kết hợp fibrin, bệnh hạt dạng lymphô (Lymphomatoid Granulomatosis) ghi nhận CD30 và EBV(+), với biểu hiện marker dòng B là CD20 âm tính đóng vai trò rất quan trọng trong bệnh cảnh khi hỗ trợ trong chẩn đoán loại trừ các thực thể trên cũng như phân biệt được các thực thể theo WHO như u lymphô tế bào T nang hỗ trợ, loại nguyên bào miễn dịch với tế bào miễn dịch phản ứng hoặc các tế bào B lớn giống tế bào HRS cũng biểu hiện CD30 và EBV+ khác nhau, tuy nhiên cũng ghi nhận biểu hiện CD20 (+) [2,7]. Đôi khi một số trường hợp tế bào dòng B giống HRS có EBV (+) và (-) thỉnh thoảng cũng được ghi nhận trong u lymphô tế bào T ngoại vi không đặc hiệu (PTCL NOS) không nên nhầm lẫn với CHL cũng cần được chú ý. Mặc dù hiếm nhưng các trường hợp về u lymphô Hodgkin dạng ưu thế lymphô bào dạng nốt dương tính với EBV, u lymphô tế bào B trung thất nguyên phát và u lymphô vùng xám trung

thất dương tính với EBV (PMGZL) đã được mô tả trong các báo cáo [7].

Với sự hiện diện phản ứng viêm hạt như trong ca bệnh của chúng tôi cũng là một trong những đặc điểm được ghi nhận trong WHO về cHL, cHL là một bệnh lý hiếm gặp nhưng có tiên lượng tốt nếu được điều trị kịp thời. Các tế bào khối u của cHL có nguồn gốc từ tế bào lympho B trưởng thành và bằng chứng về đột biến tế bào soma cho thấy chúng phát triển từ trung tâm mầm, hoặc có nhiều khả năng hơn là tế bào B hậu trung tâm mầm. Bệnh phân loại thành hai nhóm chính: lymphôm Hodgkin kinh điển và lymphôm Hodgkin dạng ưu thế lympho bào dạng nốt. Đặc điểm điển hình của cHL là hiện diện của các tế bào Hodgkin và Reed-Sternberg xen lẫn nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm lymhô bào, bạch cầu nhân múi, mô bào, tương bào, cũng như nguyên bào sợi và sợi collagen. Môi trường vi mô khối u (TME) đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển, tiến triển và kháng hóa trị liệu, đặc biệt là u lymphô Hodgkin cổ điển. Tổn thương gen sớm ở tế bào HRS kích hoạt các con đường tín hiệu và yếu tố phiên mã, dẫn đến việc tiết ra các yếu tố tăng trưởng, chemokin và cytokine, góp phần hình thành và điều chỉnh TME. Một số bằng chứng cho thấy EBV chịu trách nhiệm một phần nhỏ trong việc định hình lại TME này thông qua biểu hiện của các gen tiềm ẩn, và cũng như thông qua chu kỳ ly giải nhưng hạn chế. Ngược lại, TME trong cHL cũng có thể điều chỉnh biểu hiện gen vi-rút trong các tế bào khối u và các chức năng gây ung thư của EBV. Ví dụ, LMP1 có thể làm tăng biểu hiện của thụ thể miền discoidin 1 (DDR1), một thụ thể collagen dẫn đến sự sống sót tăng lên của các tế bào u lymphô [7]. Trong trường hợp phản ứng u hạt chiếm ưu thế trong cHL đặt ra nhiều thách thức trong chẩn đoán, đặc biệt là trên mẫu tế bào học. Cơ chế của sự xuất hiện phản ứng u hạt vẫn chưa được hiểu rõ. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng có mối liên quan đến phản ứng viêm không đặc hiệu qua trung gian tế bào T và phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào Th1 đối với các kháng nguyên khối u, liên quan đến cytokine và kích thích liên tục kháng nguyên khối u, thường dẫn đến xơ hóa và hình thành u hạt sau đó [1,6]. Tiên lượng của phản ứng u hạt trong lymphôm còn nhiều tranh cãi[5]. Một số nghiên cứu trước đây cho thấy u hạt liên quan đến tiên lượng tốt hơn và được xem như một phản ứng bảo vệ của cơ thể [8]. TAMs có thể phân cực thành hai dạng: M1, được cho là có hoạt động chống ung thư, và M2, thúc đẩy ung thư, ức chế hoạt động của tế bào T gây độc, và thu hút Tregs. Tuy nhiên, sự phân cực của TAMs phức tạp hơn rất nhiều và không đơn giản nằm trong hai dạng M1 hoặc M2. Do đó, chúng thường được phân loại là "giống M1" hoặc "giống M2". Sự phân cực của TAMs được kiểm soát bởi nhiều con đường và phân tử khác nhau. Các nghiên cứu dùng hóa mô miễn dịch để phát hiện tế bào "giống M1" (CD68+ CD86+) hoặc "giống M2" (CD163+ CD206+). Một số nghiên cứu cho thấy TAMs "giống M2" liên quan đến tiên lượng xấu [6].

IV. KẾT LUẬN

Lymphôm Hodgkin là một bệnh lý ác tính nguồn gốc từ tế bào B. Trong khi chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

thường cung cấp kết quả rõ ràng, việc đánh giá trên mẫu tế bào học lại gặp khó khăn, đặc biệt khi có sự xuất hiện của phản ứng u hạt. Phản ứng này có thể làm che khuất tế bào u, dẫn đến nhầm lẫn trong chẩn đoán và làm chậm trễ trong quá trình điều trị. Báo cáo trường hợp này không chỉ giúp làm nổi bật những thách thức trong việc chẩn đoán lymphôm Hodgkin, mà còn gợi ý thực hiện sinh thiết toàn bộ hạch, kèm theo việc áp dụng hóa mô miễn dịch nếu cần thiết, để đảm bảo việc phát hiện và phân loại chính xác. Qua đó, các bác sĩ lâm sàng sẽ có cơ sở để lựa chọn phương thức điều trị phù hợp và hiệu quả cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dargent JL, Schandené L, Kornreich A, et al.** TH1-type immune response in lymphocyte-predominance Hodgkin's disease. Br J Haematol. 1995;91(3):775-6. doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb05388.x
2. **Dojcinov SD, Fend F and Quintanilla-Martinez L.** EBV-positive lymphoproliferations of B-T-and NK-cell derivation in non-immunocompromised hosts. Pathogens, 2018;7(1):28.
3. **Gul, G, Özcan MA and Özkal S.** EBER In Situ Hybridization Experience In Hodgkin Lymphoma. Journal of Basic and Clinical Health Sciences. 2021;5(3):201-204.
4. **Khan A, Hill JM, MacLellan A, et al**. Improvement in delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease with transfer factor: lymphapheresis and cellular immune reactions or normal donors. Cancer. 1975;36(1):86-9.
5. **Macák J, Smyslová O, Krc I, et al.** [Hodgkin's disease with epithelioid granulomatous reaction]. Cesk Patol. Jul 1998;34(3): 89-93. Hodgkinova nemoc s epiteloidně granulomatózní reakcí.
6. **Menéndez V, Solórzano JL, Fernández S, et al.** The Hodgkin Lymphoma Immune Microenvironment: Turning Bad News into Good. Cancers (Basel). 2022. doi:10.3390/cancers14051360
7. **Vrzalikova K, Pugh M, Mundo L.** The contribution of ebv to the pathogenesis of classical hodgkin lymphoma. Ann Lymphoma. 2021;5:30. doi:10.21037/aol-21-8.
8. **Wu CY, Wang RC, Chen BJ, et al.** Granuloma With an Underlying Lymphoma: A Diagnostic Challenge and a Wider Histologic Spectrum Including Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2020; 28(4): 316-324. doi:10.1097/PAI. 0000000000000731.

U LYMPHO NANG NGUYÊN PHÁT Ở GAN: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Thiều Mạnh Cường[1]

TÓM TẮT

U lympho nguyên phát ở gan rất hiếm gặp, chỉ chiếm 0,0016% tổng số trường hợp u lympho không Hodgkin. Típ mô bệnh học chủ yếu là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, các típ khác, trong đó có u lympho nang, cực kì hiếm gặp. Trong bài viết này chúng tôi giới thiệu một trường hợp bệnh nhân nữ 69 tuổi, vào viện vì đau bụng thượng vị, phát hiện khối ở gan trái. Bệnh nhân sau mổ cắt gan trái được chẩn đoán giải phẫu bệnh là u lympho nang, độ mô học 1. Đây là trường hợp u lympho nang có đặc điểm gợi ý nguyên phát ở gan được công bố ở Việt Nam.

Từ khóa: u lympho nang, u lympho nguyên phát ở gan

SUMMARY

PRIMARY HEPATIC FOLLICULAR LYMPHOMA: A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Primary hepatic lymphoma (PHL) is an exceedingly rare malignancy, constituting only 0.0016% of all cases of non-Hodgkin's lymphoma. The predominant histological type is diffuse large B-cell lymphoma, while other types such as follicular lymphoma (FL) are scarcely seen. Herein, we present the case of a 69-year-old woman, admitted to a local hospital due to upper abdominal pain. Imaging studies showed a non-specific mass in the left liver. She underwent a left hepatectomy, and the postoperative pathological report indicated FL grade 1. To the best of our knowledge, this is the first report of FL with features suggestive of primary hepatic lymphoma in Vietnam. Due to the rarity and favorable outcome of primary hepatic FL, understanding its clinicopathological is essential for accurate diagnosis by clinicians and pathologists.

Keywords: follicular lymphoma, primary hepatic lymphoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nang thuộc nhóm các u lympho không Hodgkin, là tân sản của các tế bào B của trung tâm mầm, với tỉ lệ thay đổi gồm tâm bào, nguyên tâm bào hoặc các tế bào lớn chuyển dạng, có ít nhất một vùng thấy cấu trúc nang. U lympho nang kinh điển chiếm 10-20% u lympho nói chung, nhìn chung có tiên lượng tốt [6]. U lympho nang có tới hơn 90% gặp ở hạch, ít gặp tổn thương ngoài hạch. Vị trí ngoài hạch chủ yếu là ống tiêu hóa, da, vùng đầu cổ [1]. Gan và đường mật là vị trí cực kì hiếm gặp u lympho nang, nhất là bệnh cảnh u lympho nang nguyên phát. Bệnh cảnh này được báo cáo lần đầu trong y văn hiện đại bởi Tores A năm 1969 [2]. Từ đó đến nay, y văn chỉ ghi nhận dưới 20 trường hợp bệnh, tất cả đều được chẩn đoán xác định trên bệnh phẩm sinh thiết gan hoặc bệnh phẩm mổ, kết hợp với các đặc điểm khác để khẳng định nguyên phát tại gan.

[1]*Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Thiều Mạnh Cường
ĐT: 0898982608
Email: dr.tmcuong@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30/09/2024
Ngày nhận phản biện: 08/10 và 10/10/2024
Ngày duyệt đăng bài báo: 15/10/2024

Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo một trường hợp u lympho nang nguyên phát ở gan điển hình trên giải phẫu bệnh nhằm làm phong phú thêm dữ liệu về bệnh cảnh hiếm gặp này.

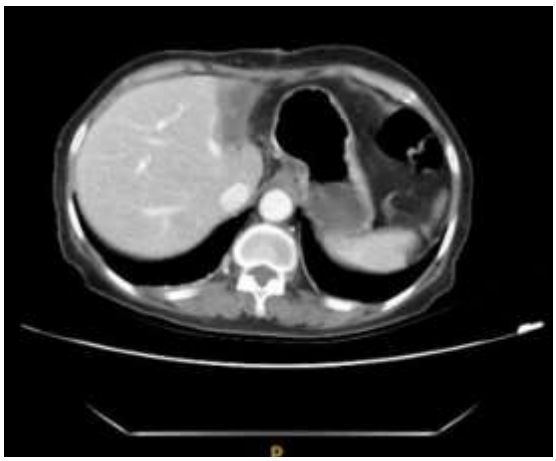
II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ 69 tuổi, tới khám tại bệnh viện địa phương vì đau bụng âm ỉ vùng thượng vị. Khám lâm sàng thấy toàn trạng ổn định, ấn đau vùng thượng vị, gan lách không to. Hạch ngoại vi không sờ thấy. Khai thác tiền sử không có gì đặc biệt. Siêu âm ổ bụng thấy gan trái có khối hỗn hợp âm kích thước 7,4 x 6,5 cm, ranh giới không rõ, cần đánh giá thêm trên chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ, tuy nhiên không rõ kết quả chụp cắt lớp vi tính tại bệnh viện địa phương. Tổng phân tích máu ngoại vi kết quả bình thường. Đo hoạt độ aspartate aminotransferase (AST) và alanine aminotransferase lần lượt là 29,39 và 16,36 U/L, định lượng bilirulin toàn phần 11,89 µmol/l. Định lượng các dấu ấn αFP, CEA, CA199 trong huyết thanh không tăng. Xét nghiệm cho thấy âm tính với viêm gan B, viêm gan C và HIV. Bệnh nhân được chẩn đoán u gan theo dõi ác tính, được phẫu thuật cắt gan trái tại bệnh viện địa phương.

Trong mổ thấy gan trái có khối tổn thương đơn độc đường kính 7 cm, xâm lấn đến bao gan mặt hoành, xâm lấn tới rãnh dọc trái. Bề mặt khối nhẵn, ranh giới không rõ, không có khối vệ tinh. Gan phải trơn nhẵn, không thấy xơ gan trên đại thể, không có khối. Không thấy hạch cuống gan và trong ổ bụng. Lách kích thước bình thường, không có khối. Tiến hành cắt gan trái kèm u.

Sau mổ bệnh nhân toàn trạng ổn định, vết mổ khô, đã rút dẫn lưu. Giải phẫu bệnh u nghi ngờ u lympho không Hodgkin, đề nghị chuyển bệnh viện K định loại cụ thể và tiếp tục điều trị.

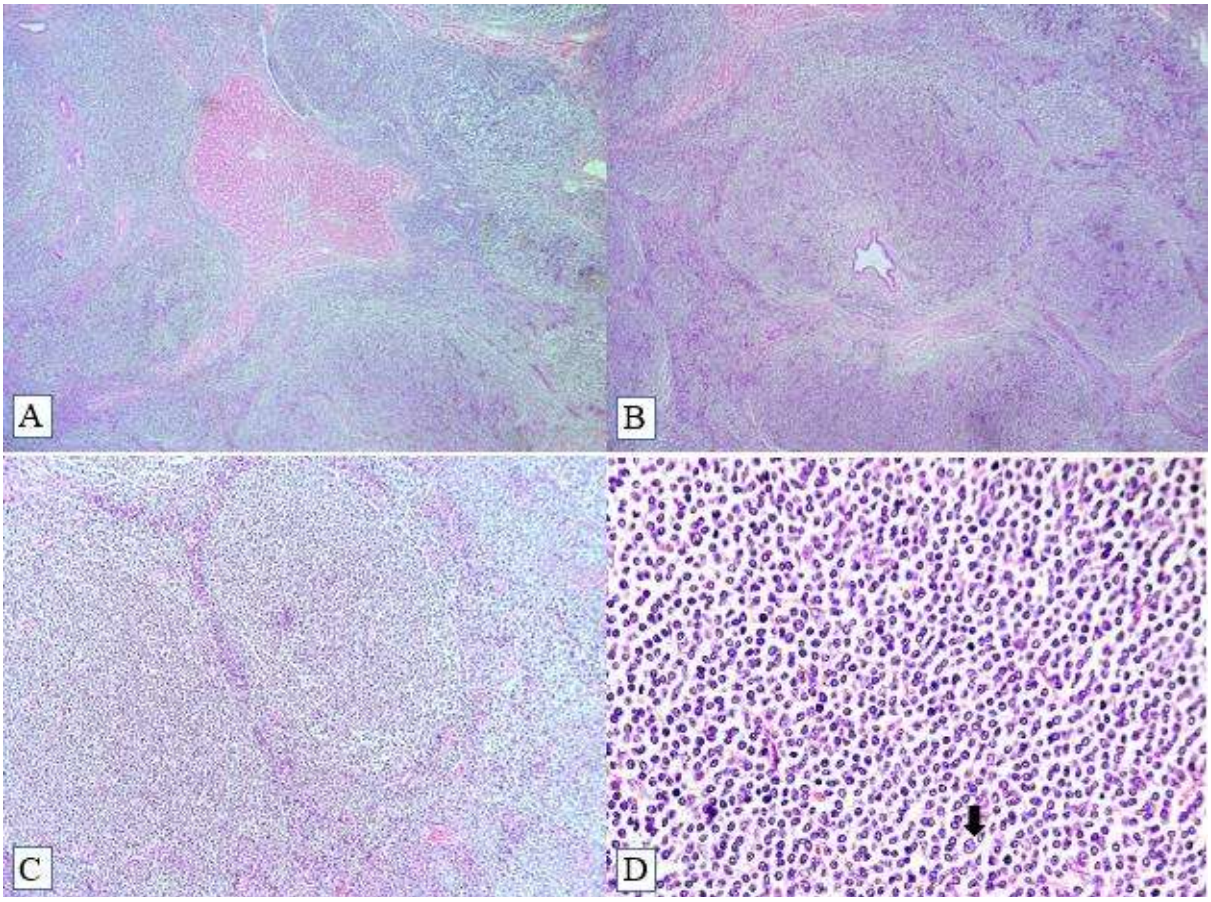
Tại bệnh viện K, chụp cắt lớp vi tính với bề dày lớp cắt 5 mm, có tiêm thuốc cản quang thấy: Gan không to, bờ gan đều, nhu mô gan sát diện phẫu thuật có đám ngấm thuốc kém kích thước 39 x 21 mm thâm nhiễm xung quanh. Tĩnh mạch cửa không giãn. Đường mật trong và ngoài gan không giãn. Hạch không đặc hiệu sau phúc mạc đường kính ngang 6 mm.



Hình 1: Chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang, thì tĩnh mạch. Sau phẫu thuật, thấy nhu mô gan sát diện phẫu thuật có đám ngấm thuốc kém thâm nhiễm xung quanh

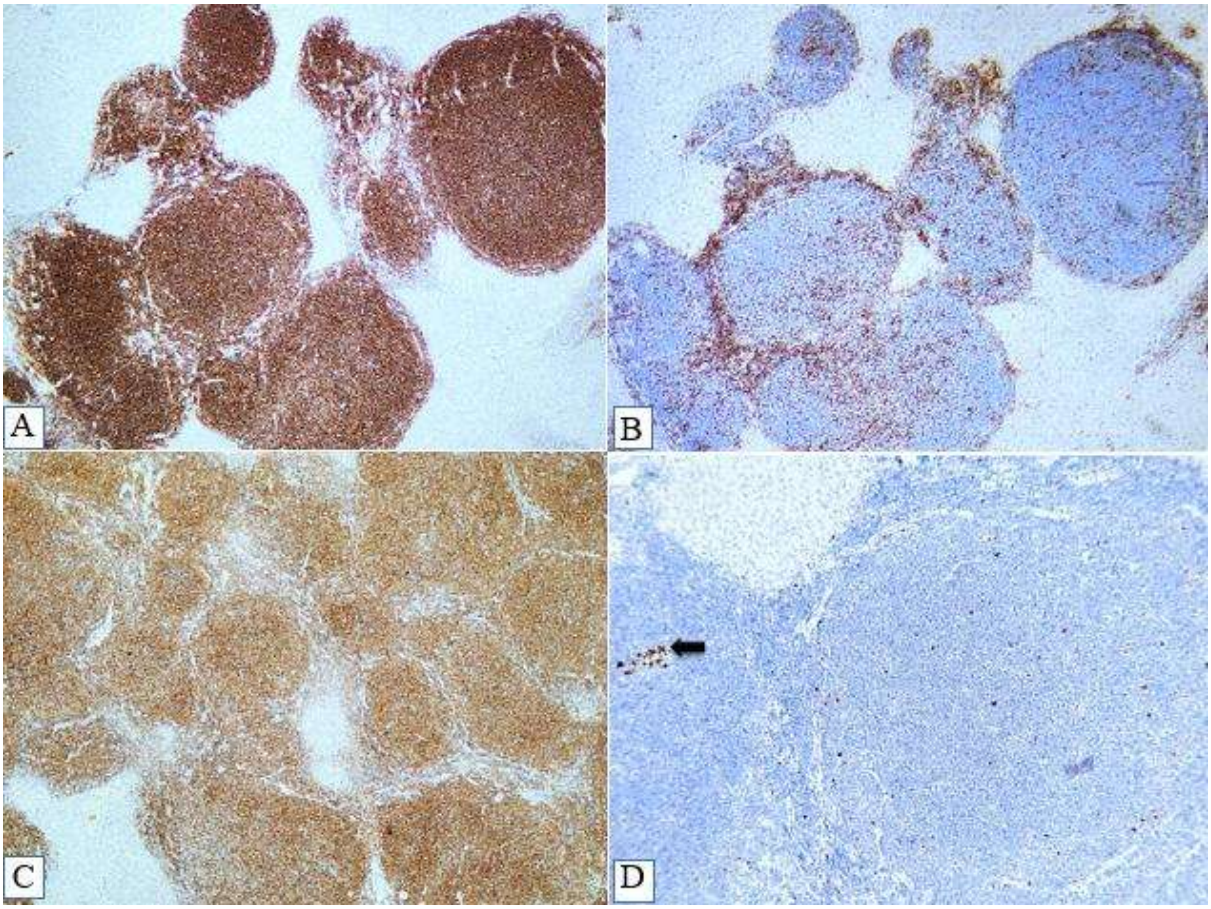
Hội chẩn giải phẫu bệnh tiêu bản của bệnh viện địa phương, thấy mô gan có u ranh giới không rõ, xâm lấn và vùi giữ mô gan và đường mật lành. Toàn bộ u là các nang tân sản, không còn thấy phân cực nang, đại thực bào tâm nang và vùng rìa. Nang chủ yếu là các tế bào giống tâm bào, nguyên tâm bào chỉ đếm được trung bình 03 tế bào/1 vi trường độ phóng đại lớn (HPF). Nhuộm hóa mô miễn dịch thấy u dương tính mạnh lan tỏa với CD20, CD10 và BCL-2, âm tính với CD3, CD5, BCL-6, CyclinD1. Ki-67 thấp khoảng 5%. Kết luận: Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với u lympho nang, độ mô học 1.

Hiện tại, bệnh nhân ổn định, nhập viện để hội chẩn xét điều trị hóa chất R-CHOP.



Hình 2: Vi thể của u lympho nang ở gan. Nhuộm Hematoxylin – Eosin (HE)

A và B: U gồm các cấu trúc nang tân sản, xâm lấn vùi giữ mô gan lành (độ phóng đại x40). C: Các nang tân sản không còn tâm mầm, vùng rìa, không còn phân cực nang (x100). D: Tế bào u chủ yếu giống tâm bào, số lượng nguyên tâm bào ít (mũi tên) (x 400)



Hình 3: Nhuộm hóa mô miễn dịch

A: CD20 dương tính mạnh lan tỏa (x40). B: CD3 âm tính (x40). C: BCL-2 dương tính mạnh lan tỏa tại nang tân sản (x40). D: Ki-67 thấp, khoảng 5%. Tâm mầm teo nhỏ còn sót lại có chỉ số Ki-67 cao hơn (mũi tên) (x100)

III. BÀN LUẬN

U lympho nguyên phát ở gan: U lympho không Hodgkin gặp ở gan trong hai bệnh cảnh. Hay gặp hơn là trường hợp u lympho có tổn thương gan thứ phát. Có tới 21% u lympho không Hodgkin giai đoạn III, IV có tổn thương ở gan [2]. Hiếm gặp hơn nhiều là bệnh cảnh u lympho nguyên phát ở gan, chỉ chiếm 0,4% u lympho không Hodgkin ngoài hạch và 0,016% u lympho không Hodgkin nói chung [3,4]. Tiêu chuẩn chẩn đoán u lympho nguyên phát ở gan đến nay vẫn chưa được làm rõ. Lei Y đưa ra các tiêu chuẩn sau để khẳng định gan là vị trí nguyên phát của u lympho: Thứ nhất, triệu chứng khi phát hiện bệnh chủ yếu liên quan tới gan; thứ hai, hạch ngoại vi không sờ thấy và cũng không có hạch bệnh lí trên các thăm dò chẩn đoán hình ảnh; và thứ ba, quan sát trên phiến đồ phết máu ngoại vi không có leukemia. Trường hợp của chúng tôi, tuy bệnh nhân có một hạch nhỏ (đường kính ngang 6mm) ở sau phúc mạc nhưng chẩn đoán u lympho nguyên phát ở gan vẫn phù hợp, do hạch nhỏ không nghi ngờ bệnh lí, các triệu

chứng và hình ảnh đều cho thấy tổn thương rõ ràng, đơn độc ở gan trái.

U lympho nguyên phát ở gan gặp ở nhiều lứa tuổi, tập trung ở độ tuổi trung niên với tuổi trung vị là 50. Đa số trường hợp bệnh là nam giới, tỉ lệ nam/nữ mắc bệnh là 2,3/1 theo một nghiên cứu năm 2016 [4]. Triệu chứng của bệnh rất đa dạng, đa số bệnh nhân có đau bụng vùng hạ sườn phải hoặc thượng vị. Một số triệu chứng khác như sốt nhẹ, chán ăn, nôn, buồn nôn, vàng da… đều không đặc hiệu. Triệu chứng B điển hình là sốt và sụt cân gặp ở một phần ba số trường hợp. Khám lâm sàng thấy ấn đau vùng hạ sườn phải hoặc thượng vị, đa số trường hợp thấy gan to. Trên chẩn đoán hình ảnh, u lympho nguyên phát ở gan đa phần là khối đơn độc, bờ không rõ với tính chất ngấm thuốc không điển hình [3].

Vì các dấu hiệu lâm sàng, xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh đều không đặc hiệu, giải phẫu bệnh đóng vai trò quyết định trong chẩn đoán xác định. Các nghiên cứu đều cho thấy u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là típ hay gặp nhất, chiếm 54,3% đến 80% u lympho nguyên phát ở gan [4,6]. Các típ mô bệnh học khác ít gặp hơn, bao gồm MALT lymphoma, u lympho nang, u lympho Burkitt và các u lympho tế bào T [5].

U lympho nang nguyên phát ở gan: Năm 2007, Gomyo H tóm tắt đặc điểm của 09 trường hợp u lympho nang nguyên phát ở gan, nhận thấy bệnh đều gặp ở người trung niên và người già với tuổi trung vị khi chẩn đoán là 63 tuổi. Con số này cao hơn so với con số tương ứng của u lympho nang nói chung (59 tuổi). Tác giả này cũng ghi nhận có 55,5% số trường hợp được phát hiện qua khám sức khỏe định kì, không có triệu chứng. Các trường hợp còn lại bệnh nhân đều có đau hoặc khó chịu vùng bụng trên, không thấy có triệu chứng toàn thân [2]. Trường hợp của chúng tôi, bệnh nhân có triệu chứng đau bụng và khám phát hiện khối ở thượng vị, do u có kích thước khá lớn (7,6 cm) so với gan trái. Gomyo cho thấy có 4 trong số 9 bệnh nhân có từ hai tổn thương trở lên ở gan [2]. Trường hợp của chúng tôi trong mổ ghi nhận tổn thương là khối đơn độc.

Trên vi thể, ở vật kính độ phóng đại nhỏ có thể thấy các tế bào dòng lympho thâm nhập len lỏi đan xen với nhu mô gan, tạo thành cấu trúc nốt, có thể có đám lan tỏa. Báo cáo trường hợp bệnh trên thế giới đa phần chẩn đoán trên mảnh sinh thiết gan, do đó các trường hợp u lympho nang không thể thấy được cấu trúc nang đầy đủ. Trong trường hợp của chúng tôi, bệnh viện địa phương đã lựa chọn phẫu thuật cắt gan trái, giúp nhà giải phẫu bệnh chúng tôi có cơ hội hiếm hoi quan sát toàn bộ cấu trúc nang lympho tân sản xâm nhập nhu mô gan. Hóa mô miễn dịch thấy tế bào u dương tính lan tỏa với CD20, BCL-2 và CD10 giúp chẩn đoán xác định u lympho nang.

U lympho nang nói chung, theo nghiên cứu của Trịnh Ngọc Sơn năm 2020, có đến 81,2% có độ mô học thấp, tuy nhiên chủ yếu là độ 2, chỉ 11,4% có độ mô học 1 [1]. Riêng ở gan, u lympho nang nguyên phát, theo Gomyo H, có tới 7/9 (77,8%) trường hợp có độ mô học 1, tương tự như trường hợp của chúng tôi. 2 trường hợp còn lại không tìm được thông tin về xếp độ mô học [2]. U lympho nang độ mô học 1 có đáp ứng điều trị tốt, tiên lượng tốt và

gần như không có nguy cơ chuyển dạng thành DLBCL [1]. Do u lympho nguyên phát ở gan, nhất là u lympho nang, rất hiếm gặp, nên không có khuyến cáo đồng thuận nào về điều trị. Bệnh nhân có thể được phẫu thuật, hóa trị, xạ trị hoặc kết hợp đa mô thức, thậm chí có trường hợp ghép gan [5]. Hóa trị với phác đồ CHOP kết hợp với Rituximab là lựa chọn đầu tay. Người ta nhận thấy bệnh nhân được điều trị kết hợp hóa trị và phẫu thuật có tiên lượng sống tốt hơn bệnh nhân chỉ hóa trị đơn thuần. Ở gan, y văn có nhắc tới đốt sóng cao tần (RFA) để điều trị u lympho, tuy nhiên chỉ áp dụng cho các khối nhỏ hơn 2 cm, có chẩn đoán rõ ràng trên sinh thiết [5].

IV. KẾT LUẬN

U lympho nang nguyên phát ở gan rất hiếm gặp. Các dữ liệu về đặc điểm lâm sàng, bệnh học, chẩn đoán và điều trị còn rất ít, mới chỉ dừng lại là báo cáo chuỗi các trường hợp bệnh. Do rất hiếm gặp và không có dấu hiệu đặc trưng trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm sinh thiết hoặc bệnh phẩm mổ có vai trò quyết định. U lympho nang nguyên phát ở gan hầu hết có độ mô học 1, đáp ứng tốt với phác đồ hóa trị kết hợp phẫu thuật, có tiên lượng tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trịnh Ngọc Sơn**. Nghiên cứu mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong u lympho nang. Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội. 2021.
2. **Gomyo H, Kagami Y, Kato H, et al.** Primary hepatic follicular lymphoma: a case report and discussion of chemotherapy and favorable outcomes. J Clin Exp Hematop. 2007;47(2):73–7.
3. **Noronha V, Shafi NQ, Obando JA, et al.** Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver. Crit Rev Oncol Hematol. 2005;53(3):199–207.
4. **Peng Y, Qing AC, Cai J, et al**. Lymphoma of the liver: Clinicopathological features of 19 patients. Exp Mol Pathol. 2016;100(2):276–80.
5. **Wang Q, Wu K, Zhang X, et al.** Primary hepatopancreatobiliary lymphoma: Pathogenesis, diagnosis, and management. Front Oncol. 2022.
6. **WHO**. WHO classification of tumours of the Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG GIẢI PHẪU BỆNH LYMPHÔM T GIỐNG VIÊM MỠ DƯỚI DA: NGHIÊN CỨU ĐA TRUNG TÂM

Lê Ngọc Quỳnh Thơ[1], Trần Hương Giang[1,2], Nguyễn Thanh Tú[1], Lưu Đức Tùng[1], Đinh Gia Khánh[2,3], Nguyễn Hoàng Thiên[3], Nguyễn Viết Trung[4], Chu Thị Trang[5], Nguyễn Đức Duy[1], Đoàn Thị Phương Thảo[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Lymphôm T giống viêm mỡ dưới da (SPTCL) là một lymphôm nguyên phát ở da đặc trưng bởi thấm nhập lympho bào T trong mô mỡ dưới da, giả dạng viêm mỡ. **Mục tiêu:** Mô tả các đặc điểm lâm sàng giải phẫu bệnh của bệnh nhân SPTCL tại Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi thu thập dữ liệu lâm sàng – giải phẫu bệnh của 29 bệnh nhân SPTCL được chẩn đoán tại 10 trung tâm y khoa tại Việt Nam. **Kết quả:** Tuổi trung bình là 26 tuổi (6-64), chủ yếu là nữ (1:2.2). Hầu hết bệnh nhân biểu hiện với các nốt dưới da, hiếm khi loét, khu trú hoặc lan toả toàn thân. Có 38% bệnh nhân xuất hiện hội chứng thực bào máu (HLH) dẫn đến tử vong 36% (4/11). Có 60% (12/20) bệnh nhân được điều trị đầu tay với hoá trị liệu. Về giải phẫu bệnh, tất cả các bệnh nhân đều có thấm nhập tế bào u quanh mô mỡ dưới da, có thể lan lên lớp bì sâu nhưng không lan đến thượng bì, thấm nhập ít tương bào, lympho bào B CD20+ và Ki67 thường > 10%. **Kết luận:** Đây là nghiên cứu báo cáo loạt ca đầu tiên về SPTCL tại Việt Nam. Các đặc điểm mô bệnh học có thể hữu ích giúp phân biệt SPTCL với chẩn đoán phân biệt. Tiến triển lâm sàng đa dạng với tỉ lệ HLH cao, việc chẩn đoán nhanh chóng và chính xác là vô cùng cần thiết.

Từ khóa: Lymphôm giống viêm mỡ dưới da, SPTCL, hội chứng thực bào máu, HLH

SUMMARY

CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SUBCUTANEOUS ANNICULITIS-LIKE T-CELL LYMPHOMA: A MULTICENTER STUDY

Background: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) is a primary cutaneous lymphoma characterized by infiltration of T lymphocytes into the subcutaneous fat tissue, mimicking panniculitis. **Objectives:** To describe the clinical and pathological features of SPTCL patients in Vietnam. **Methods:** We collected clinical and pathological data of 29 SPTCL patients diagnosed at 10 centers in Vietnam. **Results:** The average age was 26 years (6-64), with a predominance of females (1:2.2). Most patients presented with subcutaneous nodules, rarely ulcerated, either localized or diffuse across the body. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) occurred in 38% of patients, leading to a mortality rate of 36% (4/11). About 60% (12/20) of patients received first-line treatment with chemotherapy. Pathologically, all patients showed tumor cell infiltration around subcutaneous fat, which could

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[3]*Bệnh viện truyền máu huyết học TP. Hồ Chí Minh*
[4]*Bệnh viện Bạch Mai*
[5]*Bệnh viện K cơ sở Tân Triều*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hương Giang
ĐT:0933551778
Email: giang.th@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 13/10 và 14/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

extend to the deep dermis but did not reach the epidermis, with minimal infiltration of plasma cells, CD20+ B lymphocytes, and Ki67 usually > 10%. **Conclusions:** This is the first case series report on SPTCL in Vietnam. The histopathological features may be helpful in distinguishing SPTCL from differential diagnoses. The clinical progression is varied with a high rate of HLH, making rapid and accurate diagnosis extremely important.

Keywords: subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm tế bào T giống viêm mỡ dưới da (SPTCL) là một nhóm nhỏ hiếm gặp của tế bào T gây độc. Phân loại về khối u hệ tạo máu và bạch huyết của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2008 xác định SPTCL là một thực thể riêng biệt của lymphôm tế bào T có tiến triển lâm sàng xâm lấn [1]. Kiểu hình miễn dịch thường dương tính với CD3, CD8 và âm tính với CD4, CD56.

Về lâm sàng, SPTCL biểu hiện bằng các nốt và mảng dưới da đơn lẻ hoặc nhiều, chủ yếu ảnh hưởng đến các chi dưới và thân người [7]. Các triệu chứng hệ thống ban đầu như sốt, mệt mỏi và sụt cân thường gặp, và HLH có thể xuất hiện, cho thấy diễn tiến nhanh và tiên lượng xấu.

Về mặt mô học, SPTCL được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm dưới da của các tế bào lympho T nhỏ đến vừa, đa hình, bao quanh các tế bào mỡ riêng lẻ, trong khi biểu bì và trung bì thường không bị ảnh hưởng. Thêm vào đó, hoại tử, phân hạch nhân, vỡ bạch cầu và thực bào tế bào thường có mặt. Tính miễn dịch thường là CD3+, CD4−, CD8+, CD56−, và các protein gây độc tế bào thường được biểu hiện [3]. Đáp ứng với điều trị thường tốt, với tỷ lệ sống sau 5 năm hơn 80%, và nếu không có HLH thì tỷ lệ này thậm chí lên tới 91% [3,4].

Cho đến nay, chỉ có một vài nghiên cứu về SPTCL, chủ yếu mô tả các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của các trường hợp lẻ tẻ, đặc biệt là ở Việt Nam. Do đó, chúng tôi đã thực hiện một phân tích toàn diện về lâm sàng, hóa mô miễn dịch ở các bệnh nhân SPTCL người Việt Nam và trình bày kết quả ở đây.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả các ca được chẩn đoán lymphôm T giống viêm mỡ dưới da từ 10 trung tâm y khoa tại Việt Nam trong thời gian 1/2018 – 12/2023 thoả các tiêu chuẩn sau về lâm sàng – giải phẫu bệnh: Một hoặc nhiều nốt dưới da; Thấm nhập tế bào u lympho T gây độc không điển hình ở mô mỡ dưới da với kiểu hình miễn dịch CD3+, CD20-, CD4-, CD8+, CD56-.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có tiền căn bệnh tự miễn, hoặc có các xét nghiệm nghi ngờ lupus.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả

Biến số nghiên cứu:

Lâm sàng: Tuổi, giới tính, loại sang thương da, số lượng tổn thương (toàn thân, nhiều vị trí, khu trú), hội chứng thực bào máu (theo tiêu chuẩn HLH 2004), điều trị ban đầu, và kết cục (sống, chết).

Giải phẫu bệnh:

- Loại thâm nhiễm (chỉ trong hạ bì, hạ bì – bì); tỉ lệ % thâm nhiễm tương bào, ổ viêm hạt (có, không); hoại tử (hoại tử điểm, hoại tử lan rộng).

- Hoá mô miễn dịch: Tỉ lệ % bắt màu của Ki67 của tế bào u trên tổng số lympho bào thấm nhập quanh mô mỡ. Tỉ lệ % bắt màu của tế bào lymphô CD20+ trên tổng số lymphô bào thấm nhập quanh mô mỡ.

Xử lý số liệu: Các số liệu sau khi đánh giá được thu thập, xử lí bằng phần mềm R 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 Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số: 90/GCN-HĐĐĐ ngày 01/12/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh

Tại Việt Nam, bệnh nhân SPTCL có độ tuổi khởi phát bệnh trẻ với nữ giới chiếm ưu thế. Hầu hết chỉ biểu hiện bởi các nốt dưới da khu trú, hiếm khi đi kèm các sang thương khác như loét hay dát/mảng. Gần một nửa các bệnh nhân thoả các tiêu chí chẩn đoán HLH và là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong của toàn bộ 4 bệnh nhân trong nghiên cứu này. Hoá trị liệu vẫn là liệu pháp điều trị đầu tay hàng đầu, theo sau là corticoid.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng lymphôm T giống viêm mỡ dưới da

Tuổi trung bình (năm)	26 (6 – 64)
Giới (Nam:Nữ)	1:2.2
Nam	9 (31%)
Nữ	20 (69%)
Loại sang thương da	
Chỉ có nốt dưới da	28 (97%)
Dát/Mảng	0
Loét	1 (3%)
Số lượng tổn thương	
Toàn thân	4 (14%)
Nhiều vị trí	7 (24%)
Khu trú	18 (62%)
Hội chứng thực bào máu	
Có	11 (38%)
Không	12 (41%)
Không xác định	6 (21%)
Điều trị đầu tay	
Hoá trị liệu	12 (41%)
Corticoid	8 (28%)
Không xác định	9 (31%)
Kết cục	
Tử vong	4 (14%)
Sống	21 (72%)
Không xác định	4 (14%)

Về mặt giải phẫu bệnh, các tế bào u thường tập trung trong hạ bì hoặc lớp bì sâu, đặc biệt quanh phần phụ da. Các tế bào u viền xung quanh tế bào mỡ dưới da kèm thấm nhập ít tương bào và ổ viêm hạt. Hoại tử điểm dễ thấy nhưng không có hoại tử lan rộng. Số lượng lympho bào B phản ứng thường rất ít, và không bao giờ tạo nang trên CD20. Chỉ số tăng

trưởng tế bào Ki67 thường >30%.

Bảng 2: Đặc điểm giải phẫu bệnh lymphôm T giống viêm mỡ dưới da

	N (%)
Loại thâm nhiễm	
Chỉ trong hạ bì	20 (69)
Hạ bì – bì	9 (31)
Thâm nhiễm tương bào	
≤10%	20 (69)
10 – 30%	9 (31)
>30%	0
Ổ viêm hạt	
Có	4 (14)
Không	25 (86)
Hoại tử	
Hoại tử điểm	20 (69)
Hoại tử lan rộng	0
Không	9 (31)
CD20 trên lympho bào phản ứng	
Âm tính	26 (90)
Rải rác	3 (10)
Tạo nang	0
Ki67	
≤10%	0
10 – 30%	4 (14)
>30%	25 (86)

3.2. Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh

Tất cả 4 bệnh nhân tử vong đều liên quan đến HLH, nữ giới, ≤ 40 tuổi và được điều trị đầu tay với hoá trị liệu. Các đặc điểm giải phẫu bệnh không đặc hiệu để dự đoán kết cục của bệnh nhân.

Bảng 3: Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh với kết cục

Đặc điểm	**Kết cục N (%)**			**p**
	Tổng (n=25)	**Sống sót (n=21)**	**Tử vong (n=4)**	
Tuổi (n = 25)				
≤ 40	19 (76)	15 (72)	4 (100)	> 0.05
> 40	6 (24)	6 (28)	0 (0)	
Giới (n = 25)				
Nam	8 (32)	8 (38)	0 (0)	> 0.05
Nữ	17 (68)	13 (62)	4 (100)	
Hội chứng thực bào máu (n = 22)				

Không	11 (50)	11 (61)	0 (0)	> 0.05
Có	11 (50)	7 (38)	4 (100)	
Điều trị đầu tay (n = 15)				
Corticoid	6 (40)	6 (50)	0 (0)	> 0.05
Hoá trị liệu	9 (60)	6 (50)	3 (100)	
Số lượng tổn thương (n = 25)				
Khu trú	15 (60)	14 (67)	1 (25)	> 0.05
Nhiều vị trí	6 (24)	5 (23)	1 (25)	
Toàn thân	4 (16)	2 (10)	2 (50)	
Xâm nhập lớp bì (n = 25)				
Không	18 (72)	16 (76)	2 (50)	> 0.05
Có	7 (28)	5 (24)	2 (50)	
Mật độ tương bào (n = 25)				
< 10%	18 (72)	14 (67)	4 (100)	> 0.05
10% - 30%	7 (28)	7 (33)	0 (0)	
Ổ viêm hạt (n = 25)				
Không	22 (88)	19 (90)	3 (75)	> 0.05
Có	3 (12)	2 (10)	1 (25)	
CD20 trên lympho bào phản ứng (n = 25)				
Âm tính	22 (88)	18 (86)	4 (100)	> 0.05
Rải rác	3 (12)	3 (14)	0 (0)	

Các bệnh nhân có HLH hầu hết trẻ tuổi, thường là trẻ em. Số lượng sang thương da nhiều liên quan đến sự xuất hiện HLH (p = 0.03). Đáng chú ý, lựa chọn điều trị đầu tay không khác nhau giữa việc có hay không HLH. Về mặt mô bệnh học, các ca HLH thường có xu hướng ít tương bào và lympho bào B (CD20 âm tính trên lympho bào phản ứng).

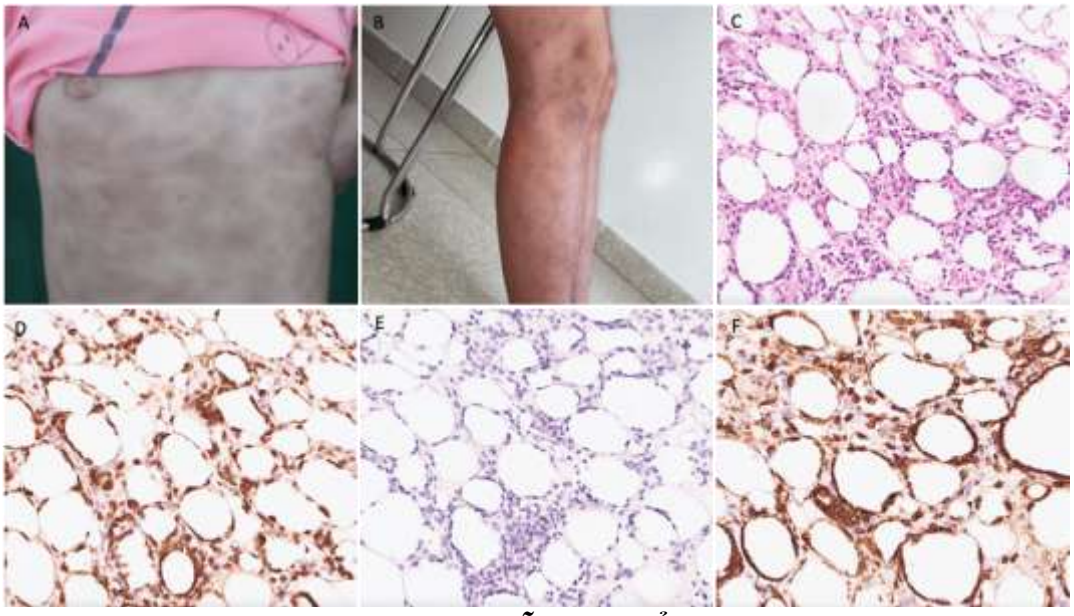
Bảng 4: Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng – giải phẫu bệnh với hội chứng thực bào máu

Đặc điểm	**Hội chứng thực bào máu**			**p**
	Tổng	**Không**	**Có**	
Tuổi (n = 23)				
≤ 40	18 (78)	8 (67)	10 (91)	> 0.05
> 40	5 (22)	4 (33)	1 (9)	
Giới (n = 23)				
Nam	7 (30)	4 (33)	3 (27)	> 0.05
Nữ	16 (70)	8 (67)	8 (73)	
Điều trị đầu tay (n = 14)				
Corticoid	5 (36)	3 (38)	2 (33)	> 0.05

Hoá trị liệu	9 (64)	5 (62)	4 (67)	
Số lượng tổn thương (n = 23)				
Khu trú	12 (52)	9 (75)	3 (28)	0.030
Nhiều vị trí	7 (31)	3 (25)	4 (36)	
Toàn thân	4 (17)	0 (0)	4 (36)	
Xâm nhập lớp bì (n = 23)				
Không	15 (65)	8 (67)	7 (64)	> 0.05
Có	8 (35)	4 (33)	4 (36)	
Mật độ tương bào (n = 23)				
< 10%	16 (70)	7 (58)	9 (82)	> 0.05
10% - 30%	7 (30)	5 (42)	2 (18)	
Ổ viêm hạt (n = 23)				
Không	19 (83)	10 (83)	9 (82)	> 0.05
Có	4 (17)	2 (17)	2 (18)	
CD20 trên lympho bào phản ứng (n = 23)				
Âm tính	20 (87)	9 (75)	11 (100)	> 0.05
Rải rác	3 (13)	3 (25)	0 (0)	



Hình 1: Các ca bệnh liên quan đến hội chứng thực bào máu thường ở trẻ em, có triệu chứng phù mặt tạo nên kiểu hình đặc trưng trên lâm sàng



Hình 2: Lâm sàng – giải phẫu bệnh điển hình của SPTCL

(A), (B) biểu hiện bằng những nốt đỏ dưới da, không loét ở thân người hoặc chi. (C) Trên mô bệnh học, các tế bào u thâm nhiễm tạo viền quanh tế bào mỡ, ít tương bào, hoại tử điểm (40x). Các tế bào u biểu hiện (D) CD3 (40x), (E) CD20 âm tính (40x), (F) CD8 dương viền quanh tế bào mỡ (40x)

IV. BÀN LUẬN

Lymphôm T giống viêm mỡ dưới da (SPTCL) là bệnh hiếm gặp, đa phần tiến triển chậm, chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng cũng như giải phẫu bệnh thường rộng. Các chẩn đoán này bao gồm các bệnh không u như viêm mỡ lupus ban đỏ, viêm mỡ sau viêm tuỵ cấp đến các loại lymphôm có tiến triển nhanh như lymphôm tế bào NK/T hay lymphôm Berti. Khoảng 20% các bệnh nhân có hội chứng thực bào máu (HLH), thậm chí dẫn đến tử vong [7,8]. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá các đặc điểm và mối tương quan giữa lâm sàng – giải phẫu bệnh trên bệnh nhân SPTCL Việt Nam.

Về mặt lâm sàng, nghiên cứu này ghi nhận các đặc điểm tương tự với y văn khi cho thấy SPTCL thường xảy ra ở bệnh nhân trẻ (trung bình 26 tuổi), nữ giới chiếm ưu thế. Sang thương da là các nốt dưới da và hiếm khi loét, đa số khu trú ở thân người và chi. Tất cả các bệnh nhân có sang thương da lan toả toàn thân đều xuất hiện HLH. Bệnh nhân thường xuất hiện các sang thương ở mặt tạo ra kiểu hình phù mặt, mi mắt đặc trưng (Hình 1) [6]. Tỉ lệ HLH (38%) cao hơn so với các nghiên cứu khác ở phương Tây (17%) [3,4,8]. Điều này có thể do sự khác biệt về dân số. Gần đây, đột biến dòng mầm gen HAVCR2 được báo cáo có liên quan đến tăng nguy cơ HLH trên bệnh nhân SPTCL [2]. Có khoảng 2% dân số Việt Nam mang allen chứa đột biến này. Vì vậy, đây cũng có thể là một trong những nguyên nhân khiến HLH phổ biến hơn trong dân số Việt Nam. Mối liên quan này cần được đánh giá cụ thể hơn trong các nghiên cứu sau này.

Hiện nay, SPTCL thường được điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch như corticoid cho thấy hiệu quả tương đương và hạn chế các tác dụng phụ do hoá trị liệu gây ra [3,7]. Trong các trường hợp bệnh tiến triển nặng, hoá trị liệu vẫn được cân nhắc. Chúng tôi ghi nhận xu hướng sử dụng thuốc ức chế miễn dịch và hoá trị liệu như nhau. Điều này có thể do tỉ lệ bệnh nhân diễn tiến nặng với HLH cao hơn, hoặc khuynh hướng điều trị tích cực hơn của các nhà lâm sàng với lymphôm T nói chung.

SPTCL nhìn chung có tiên lượng tốt với tỉ lệ sống còn 5 năm >80% [7,8]. Trong số 29 bệnh nhân của chúng tôi, có 4 bệnh nhân tử vong do HLH tiến triển. Tỉ lệ sống còn 5 năm giảm xuống còn 46% khi bệnh nhân có HLH. Các bệnh nhân này đều là nữ, ≤ 40 tuổi và được điều trị với hoá trị liệu đầu tay. Điều này có thể do nữ giới chiếm ưu thế trong SPTCL và các ca có HLH thường được điều trị tích cực ngay từ đầu.

Về mặt mô bệnh học, các tế bào u thường viền quanh mô mỡ dưới da, có thể lan lên bì sâu, đặc biệt quanh phần phụ da, không có tính hướng thượng bì. Kiểu hình miễn dịch của tế bào T gây độc với CD3+, CD8+ (Hình 2) [1,7]. Những đặc điểm này chồng lấp với các lymphôm tiến triển nhanh khác như lymphôm tế bào NK/T hay lymphôm Berti. Các loại lymphôm ác tính này thường gây ra loét, tế bào u thấm nhập lên lớp bì nông và thượng bì. Ngoài ra, âm tính với CD56 hay EBER-ISH cũng giúp loại trừ các chẩn đoán phân biệt này. Tương bào thường thấm nhập ít, và không phải dân số chủ yếu (≤ 30%) [4,8]. Các lympho bào phản ứng thường ít lympho bào B với tỉ lệ bắt màu CD20 thấp trong mô mỡ dưới da, đặc biệt không tạo các nang lympho. Đây là những đặc điểm giúp phân biệt với viêm mỡ do lupus với tỉ lệ thấm nhập tương bào cao, tăng sinh lympho bào B CD20+ ở vùng mô sợi giữa các đảo mỡ. Ngoài ra, tỉ lệ Ki67 thường cao ủng hộ bản chất tân sinh hơn một tình trạng viêm phản ứng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không quan sát thấy mối liên quan giữa các đặc điểm giải phẫu bệnh – hoá mô miễn dịch với các kết cục xấu trên lâm sàng hay HLH. Dường như các đặc điểm mô bệnh học đóng vai trò quan trọng trong xác lập chẩn đoán hơn là dự đoán tiến triển nặng của SPTCL.

Nghiên cứu này có nhiều hạn chế. Đầu tiên, số lượng mẫu thu thập nhỏ nên không thể khẳng định các mối tương quan. Thứ hai, thời gian theo dõi ngắn, không thể dự đoán tỉ lệ sống còn 5 năm, không có ghi nhận tỉ lệ tái phát sau điều trị. Thứ ba, nghiên cứu không khảo sát đột biến gen dòng mầm HAVCR2, không thể khảo sát trực tiếp mối tương quan giữa đột biến này với HLH trong bệnh nhân SPTCL Việt Nam. Vì vậy, các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn với các xét nghiệm sinh học phân tử là cần thiết.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân SPTCL Việt Nam thường gặp ở người trẻ tuổi, nữ chiếm ưu thế. Sang thương thường là nốt dưới da, khu trú ở chi và thân người. Nếu lan toả thường liên quan đến HLH. Tỉ lệ HLH cao có thể là nguyên nhân của việc sử dụng hoá trị liệu đầu tay phổ biến cũng như

tỉ lệ tử vong cao. Không có tính hướng thượng bì, hiếm khi gây loét, thấm nhập ít tương bào và lympho bào B CD20+ là các đặc điểm giải phẫu bệnh đặc trưng giúp phân biệt SPTCL với các bệnh lý khác.

VI. LỜI CẢM ƠN

Bài báo được hỗ trợ kinh phí đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của Bệnh viện Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh. Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Bệnh viện Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số 232/2023/HĐ-ĐHYD ngày 27/09/2023.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES**. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011;117(19):5019–5032.
2. **Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, Pratt J, Jabado N et al**. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome. Nat Genet. 2018;50(12):1650-1657.
3. **Go RS, Wester SM**. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcome, treatment, and prognostic factors in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL): sys- tematic analysis of 156 cases reported in the literature. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14):6601–6601.
4. **Lee DW, Yang JH, Lee SM, Won CH, Chang S, Lee MW, Choi JH, Moon KC**. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 14 Korean patients. Annals of Dermatology. 2011;23(3):329-37.
5. **Van-Heertum RL, Scarimbolo R, Wolodzko JG, Klencke B, Messmann R, Tunc F et al**. Lugano 2014 criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2017;13(11):1719–1728.
6. **Velez NF, Ishizawar RC, Dellaripa PF, Saavedra AP, Laga AC, Murphy GF, Fisher DC, Kupper TS, Vleugels RA**. Full facial edema: a novel presentation of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(25):e233-6.
7. **Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH et al**. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703–14.
8. **Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C et al**. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. Blood. 2008;111(2):838–845.

LYMPHÔM TẾ BÀO LỚN THOÁI SẢN GIẢ DẠNG CARCINÔM DI CĂN HẠCH LYMPHÔ

Phạm Huỳnh Đình Triệu[1], Lương Anh Khoa[1], Nguyễn Đức Duy[2], Bùi Thị Huyền Thương[1], Trần Hương Giang[1,2]

TÓM TẮT

Lymphôm tế bào lớn thoái sản (ALCL) là một thực thể lymphôm hiếm gặp có tiên lượng kém. ALCL có phổ hình thái rộng, có thể giả dạng nhiều loại khối u ác tính khác về mô bệnh học và gây khó khăn trong tiếp cận chẩn đoán bệnh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ALCL ALK âm tính ở một bệnh nhân nữ, 80 tuổi với mô bệnh học chồng lấp với carcinôm di căn hạch chưa rõ cơ quan nguyên phát. Với kiểu hình xâm lấn hạch trên mẫu hạch thượng đòn ban đầu, bệnh nhân được chẩn đoán carcinôm di căn hạch dựa trên các dữ kiện lâm sàng nghèo nàn, vì thế các chỉ định hóa mô miễn dịch ban đầu theo định hướng carcinôm thay vì lymphôm. Khảo sát hình ảnh học phát hiện tình trạng hạch toàn thân là dấu chỉ quan trọng giúp tiếp cận ca bệnh này bên cạnh hóa mô miễn dịch. Từ đó chúng tôi nhận thấy được tầm quan trọng của sự phối hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh trong việc nhận diện đúng ALCL. Vai trò của dấu ấn p63 cũng được bàn luận trong báo cáo này.

Từ khóa: lymphôm tế bào lớn thoái sản, ALCL, giả dạng carcinôm

SUMMARY

ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA MIMICKING A LYMPH NODE ETASTATIC CARCINOMA

Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a rare entity with a poor prognosis. ALCL has a broad morphological spectrum that can mimic various other malignant tumors histologically, complicating the diagnostic approach. We report a case of ALK-negative ALCL in an 80-year-old female patient with overlapping histopathology with metastatic carcinoma of unknown primary origin. Due to the invasive phenotype in the initial supraclavicular lymph node sample, the patient was diagnosed with metastatic carcinoma based on poor clinical data; thus, the initial immunohistochemical assays were directed toward carcinoma rather than lymphoma. In conjunction with pathology, imaging studies detecting systemic lymphadenopathy are an important indicator in approaching this case. From this, we recognize the importance of close collaboration between clinical, imaging, and pathology assessments in correctly identifying ALCL. The role of the p63 marker is also discussed in this report.

Keywords: anaplastic large cell lymphoma, ALCL, carcinomatous mimicking

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphôm tế bào lớn thoái sản là một loại lymphôm hiếm gặp có tiên lượng kém thuộc nhóm lymphôm dòng T trưởng thành, nhóm lymphôm tế bào lớn thoái sản được chia thành 3 thực thể gồm ALCL ALK dương tính, ALCL ALK âm tính và ALCL liên quan cấy ghép vú theo Phân loại về khối u hệ tạo máu và bạch huyết của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Phân nhóm ALCL ALK âm tính đã được công nhận

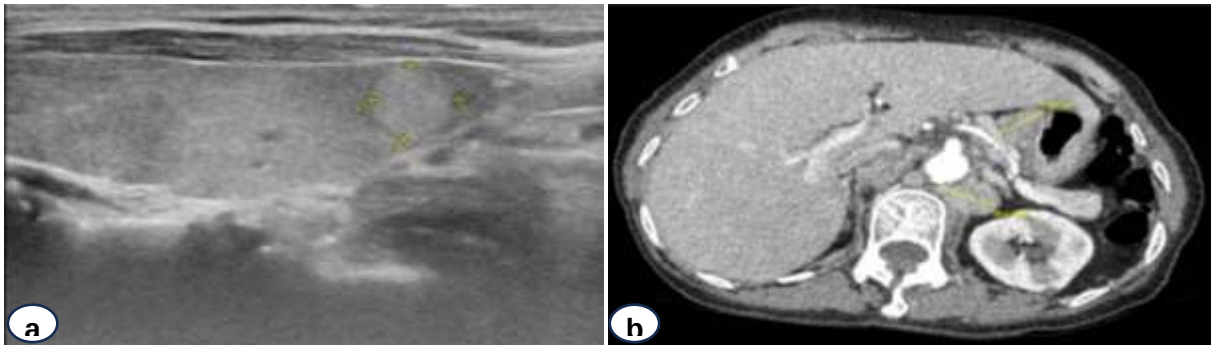
[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Hương Giang
ĐT: 0933551778
Email: tranhuonggiangdhyd@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30/09/2024
Ngày nhận phản biện: 13/10/2024
Ngày duyệt đăng bài báo: 15/10/2024

là một thực thể xác định kể từ ấn bản lần thứ tư, chiếm 5,5-15% trong nhóm tân sinh tế bào lymphô dòng T trưởng thành, có biểu hiện nguyên phát ở hạch hay cơ quan ngoài hạch với xuất độ như nhau và có độ tuổi trung bình từ 18-89 tuổi, gặp nhiều hơn ở nam giới (tỷ lệ nam:nữ là 1,6:1) [4]. Mặc dù ALCL có kiểu hình và biểu hiện miễn dịch đặc trưng với các tế bào lymphô tân sinh lớn, giàu bào tương, nhân dị dạng, nhân hình móng ngựa kèm CD30 dương tính mạnh đồng nhất. Tuy nhiên việc tiếp cận các ca bệnh này vẫn còn gặp nhiều khó khăn bởi sự chồng lấp về biểu hiện lâm sàng và hình thái tế bào học với một số loại ung thư phổ biến hơn như carcinôm, sarcôm và nhiều loại u ác tính khác. Báo cáo của tác giả Ross CW về 2 ca bệnh ALCL lần lượt ở đại tràng sigma và thực quản - dạ dày cho thấy hình thái u biểu hiện ở cơ quan nguyên phát và hạch sau phúc mạc trùng lấp với carcinôm tuyến và hạch di căn tương ứng [6]. Năm 2015, tác giả Price A mô tả một trường hợp ALCL giả dạng carcinôm tế bào gai biệt hóa kém bởi sự hiện diện thành phần tăng sinh giả carcinôm [5]. Bài viết khác về một trường hợp bệnh nhân nam 62 tuổi mang một khối u vùng đùi có hình thái mô bệnh học trên kết quả sinh thiết kim nhỏ ban đầu rất giống sarcôm mô mềm độ cao, sau cùng được chẩn đoán ALCL ALK âm tính cần nhờ vào sinh thiết lõi phối hợp với hóa mô miễn dịch [3]. Việc nhận dạng và định hướng chẩn đoán đúng giúp bệnh nhân có cơ hội được tiếp nhận sớm điều trị cũng như tiên lượng phù hợp dựa trên các phương tiện kết hợp khác như sinh học phân tử. Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp ALCL ALK âm tính có mô bệnh học chồng lấp với carcinôm biểu hiện lâm sàng di căn hạch nhiều nơi ở bệnh nhân nữ 80 tuổi.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

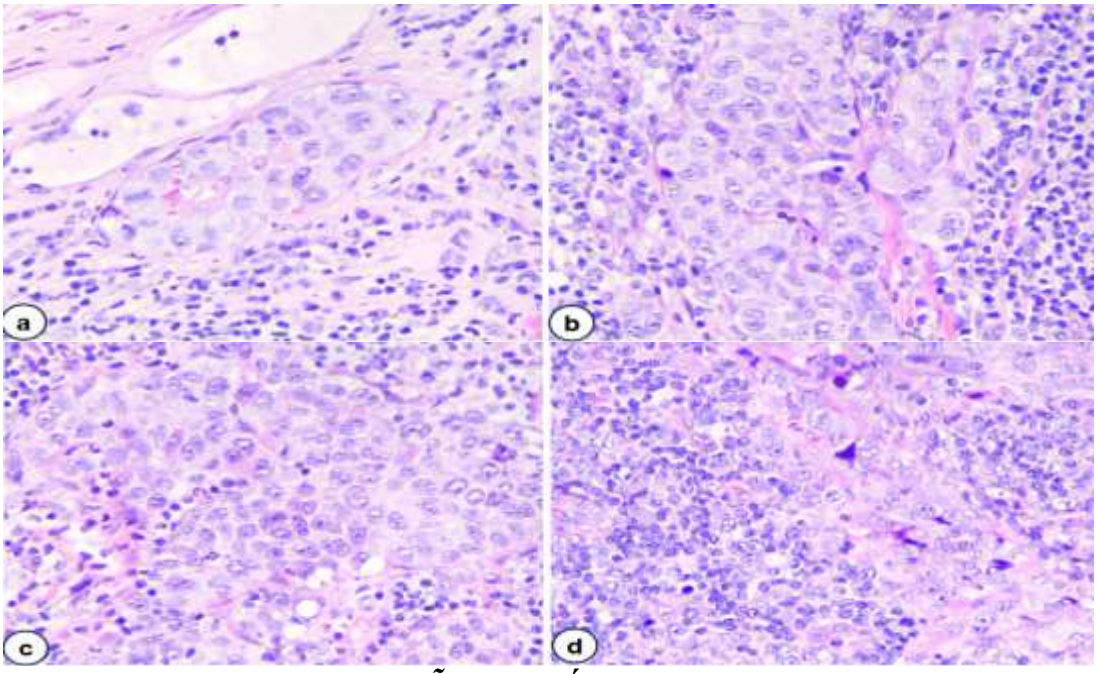
Bệnh nhân nữ, 80 tuổi, đến Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD) với lý do tình cờ phát hiện hạch cổ trái to, sụt cân, suy kiệt. Chẩn đoán tuyến trước nghi ngờ Ung thư di căn hạch chưa rõ nguyên phát. Triệu chứng nổi bật gồm ăn uống kém, thể trạng suy mòn (31 kg, BMI: 14.74, ECOG: 2), khám hạch thượng đòn trái to. Bệnh nhân chưa có tiền căn nội khoa, ngoại khoa trước đây. Các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, chỉ số đông máu, sinh hóa máu trong giới hạn bình thường. Khảo sát miễn dịch âm tính với HBV, HCV, định lượng các dấu ấn CEA, Cyfra 21-1 bình thường. Siêu âm vùng cổ ghi nhận nhiều hạch cổ trái nhóm III, IV và thượng đòn trái, hình tròn và hình bầu dục, bờ đa cung, rốn hạch (+/-).

Tiếp theo đó, bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính (CT-scan) ngực - bụng. Khảo sát CT-scan ngực thấy tổn thương dạng tree-in-bud lan tỏa hai phổi, ưu thế thùy giữa và thùy dưới hai bên; nhiều nốt đóng vôi hai phổi; nhiều hạch thượng đòn trái, KT ≤ 20x11 mm; vài hạch trung thất, tính chất không đặc hiệu. CT-scan bụng hiện diện nhiều hạch phì đại sau trụ hoành hai bên, quanh dạ dày, dọc bó mạch chủ bụng, các hạch kết chùm, KT ≤ 30x20 mm; các cơ quan thuộc ổ bụng khác chưa ghi nhận các bất thường liên quan. Hầu hết các hạch ghi nhận được trên CT -scan ngực bụng bắt thuốc khá đồng nhất, các hạch kết chùm và thâm nhiễm mỡ xung quanh. Các khảo sát khác như nội soi tiêu hóa trên ghi nhận viêm sung huyết hang thân vị, H. pylori dương tính; nội soi toàn bộ khung đại tràng phát hiện polyp đại tràng ngang được thực hiện trong lần khám sức khỏe tổng quát ngoại viện cách lần nhập viện này một tuần. Chẩn đoán hình ảnh nghĩ đến các chẩn đoán gồm hạch di căn chưa rõ nguyên phát; lymphôm (Hình 16).



Hình 16: Siêu âm hạch thượng đòn (hình 2a); CT-scan bụng, các hạch kích thước 20-30 mm quanh dạ dày, dọc động mạch chủ bụng, thâm nhiễm mỡ xung quanh (hình 2b)

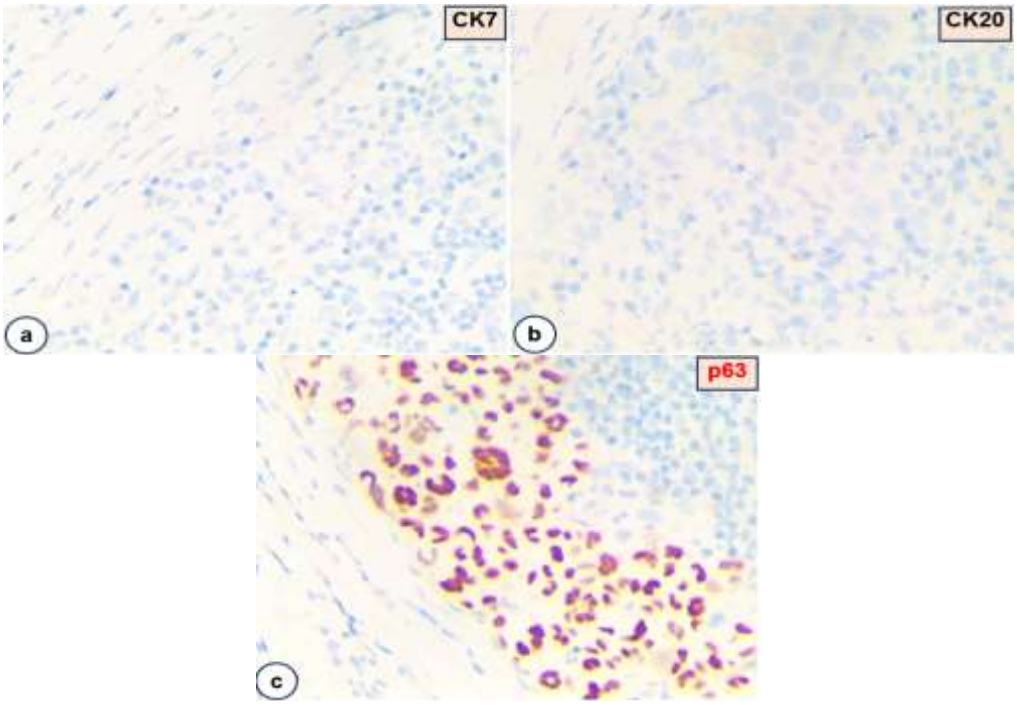
Sinh thiết trọn hạch thượng đòn được thực hiện. Các hạch thượng đòn trên đại thể kích thước từ 1,5-2,5 cm, giới hạn không rõ, kết thành chùm, khó bóc tách. Mẫu sinh thiết hạch với vùng xoang dưới vỏ và xoang quanh nang hiện diện các tế bào tập trung thành mảng, các tế bào này có kích thước lớn, nhân lớn, dị dạng, rải rác một số nhân hình móng ngựa, hình vòng hoa, nhân quái, hạt nhân lớn, bào tương bắt màu lưỡng tính, tỷ lệ nhân: bào tương cao. Nền hạch xung quanh hiện diện các nang lymphô còn hiện diện trung tâm mầm, chủ yếu là các tế bào lymphô trưởng thành phân bố như hình thái hạch bình thường, rải rác rất ít bạch cầu đa nhân ái toan (Hình 17). Chẩn đoán ban đầu nghi ngờ carcinôm biệt hóa kém di căn hạch, có thể là carcinôm tế bào gai. Các dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) được đề nghị nhằm xác định chẩn đoán gồm CK7, CK20, p63, TTF -1, NAPSIN A, CK.



Hình 17 (x400): Mẫu sinh thiết hạch thượng đòn (H&E)

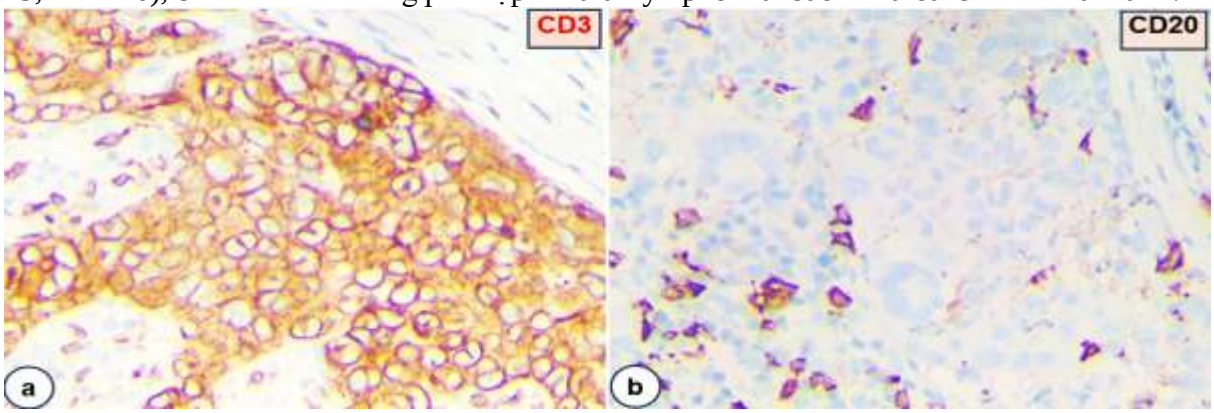
Hình 1a-b: Tế bào u hợp thành mảng hiện diện ở xoang dưới vỏ và xoang quanh nang. Hình 1c-d: Các tế bào u nhân lớn, dị dạng, một số có nhân hình hạt đậu, hình vòng hoa

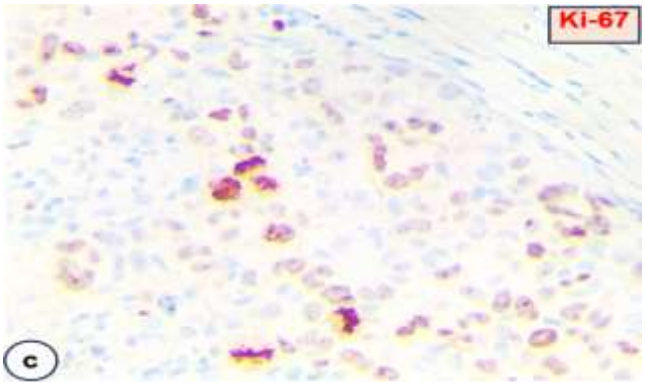
Kết quả HMMD lần 1 là CK7 (-), CK20 (-), p63 (+), TTF -1 (-), NAPSIN A (-), CK (-) (Hình 18). Chúng tôi kết hợp các dữ kiện lâm sàng với kết quả giải phẫu bệnh, tại thời điểm này HMMD không giúp chẩn đoán xác định Carcinôm tế bào gai, hơn nữa khảo sát hình ảnh học không thấy cơ quan nguyên phát nghi ngờ, vì vậy chẩn đoán cần phân biệt là Lymphôm. Hình thái mô bệnh học gợi ý Lymphôm tế bào lớn thoái sản. Chỉ định các dấu ấn kế tiếp bao gồm CD3, CD20, Ki67, CD30, ALK.



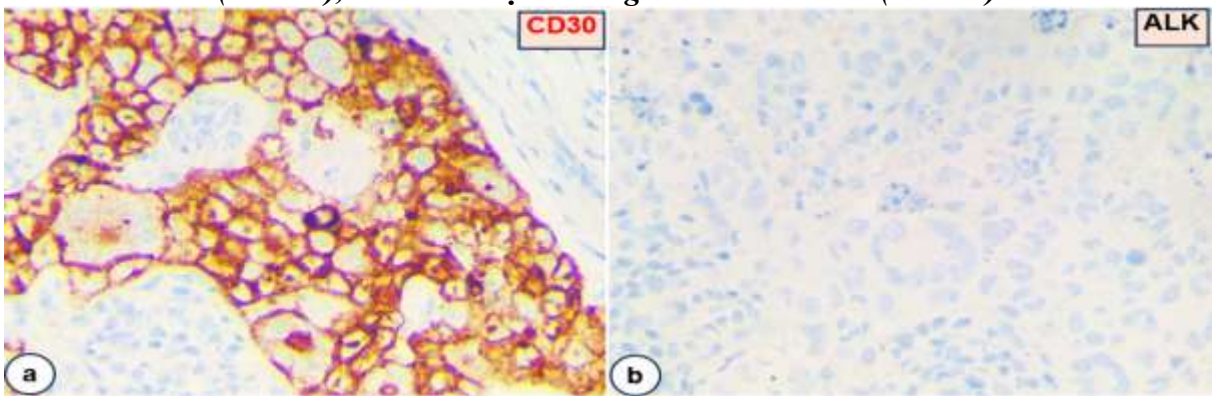
Hình 18 (x400): HMMD CK7, CK20 âm tính trên tế bào u (Hình 3a-b), p63 dương tính lan tỏa (hình 3c)

Kết quả HMMD lần 2 với biểu hiện CD3 (+), CD20 (-), Ki67 60%, CD30 (+), ALK (-) (Hình 19, Hình 20), chẩn đoán sau cùng phù hợp nhất là Lymphôm tế bào lớn thoái sản ALK âm tính.





Hình 19 (x400): CD3 dương tính mạnh lan tỏa (hình 4a), CD20 âm tính trên tế bào u (hình 4b), Ki67 biểu hiện khoảng 60% trên tế bào u (hình 4c)



Hình 20 (x400): CD30 dương tính mạnh lan tỏa (hình 5a), ALK âm tính (hình 5b)

III. BÀN LUẬN

Dựa vào vị trí phân bố, người ta chia ALCL thành hai nhóm: ALCL tại hạch và ngoài hạch. ALCL thường được báo cáo là giả dạng nhiều u không thuộc hệ lymphô dưới dạng biểu hiện ngoài hạch. Với các báo cáo ca bệnh trước đây, ALCL ngoài hạch ở các vị trí khác nhau có thể bắt chước hình thái các khối u như carcinôm tuyến, carcinôm tế bào gai, sarcôm. Tương tự đối với ALCL tại hạch, sự hiện diện của u ở vùng xoang dưới vỏ và xoang quanh nang cũng khiến các nhà giải phẫu bệnh đầu tiên nghĩ đến các u ác tính khác di căn hạch. Về mặt tiếp cận, u ác tính di căn hạch nên được xem là một chẩn đoán cần phải loại trừ. Trong ca bệnh này, sinh thiết hạch thời điểm ban đầu được chẩn đoán là carcinôm di căn hạch nên chỉ định hóa mô miễn dịch khảo sát u hệ lymphô đã không được đặt ra. Thời điểm đầu tiên, sinh thiết hạch thượng đòn với tính chất phân bố và hình thái tế bào u trên giải phẫu bệnh rất gợi ý carcinôm biệt hóa kém di căn đến. Các cơ quan thường thấy carcinôm cho di căn hạch cổ như vùng đầu mặt cổ, ngực được chúng tôi nghĩ đến trước tiên, trong đó đặc biệt lưu ý các u ở phổi thường không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng. Vì vậy, chúng tôi đề nghị các dấu ấn HMMD đầu tiên gồm CK7, CK20, p63, TTF -1, NAPSIN A, CK.

Các báo cáo ca bệnh ALCL trên thế giới nhấn mạnh sự tương đồng về mặt đại thể lẫn vi thể với ung thư các cơ quan nguyên phát khác như carcinôm tuyến ở dạ dày - thực quản, đại

tràng; carcinôm tế bào gai ở da; sarcôm dưới dạng u phần mềm [3,5,6]. Trong đó, một ca bệnh được chẩn đoán nghi ngờ carcinôm của thực quản được báo cáo hiện diện hạch vùng có hình thái tương tự hạch di căn [6]. Từ đó cho thấy tính đa hình trong hình thái vi thể của ALCL và trên bệnh nhân này từ lâm sàng đến hình thái tế bào học trên H&E đều hướng nghĩ nhiều carcinôm tế bào gai di căn hạch. Theo nghiên cứu của Golusinski P, tỷ lệ ung thư vùng cổ chưa rõ nguyên phát biểu hiện di căn hạch đầu tiên là 1-7% và tỷ lệ này có xu hướng gia tăng bởi xuất độ mắc carcinôm tế bào gai ngày càng cao [2]. Vì vậy, việc đặt chẩn đoán carcinôm di căn lên hàng đầu trong bối cảnh ca bệnh này là hoàn toàn có cơ sở.

Kết quả HMMD lần 1 cho thấy sự bất tương hợp khi chẩn đoán carcinôm di căn hạch, có thể là carcinôm tế bào gai. Trong đó, ba dấu ấn CK7 (-), CK20 (-), p63 (+) có thể phù hợp với carcinôm tế bào gai di căn, tuy nhiên CK (-) lại gần như đi ngược với chẩn đoán này. Thêm vào đó, NAPSIN A và TTF1 âm tính góp phần loại trừ carcinôm có nguồn gốc từ phổi. Bên cạnh đó, tuy dấu ấn p63 có tỉ lệ dương tính 96 – 100% với carcinôm tế bào gai nhưng cũng có thể biểu hiện ở nhiều loại ung thư khác đặc biệt là ALCL có ALK âm tính [7]. Hình ảnh trên CT scan ngực bụng với sự hiện diện nhiều hạch phân bố các vị trí khác nhau từ hạch cổ, hạch thượng đòn đến hạch trung thất, hạch ổ bụng, hầu hết được mô tả có dạng hạch di căn, kết chùm, thâm nhiễm mỡ xung quanh; đồng thời không có cơ quan nguyên phát nào trên hình ảnh học được nghi ngờ, chúng tôi phối hợp với kết quả các dấu ấn HMMD trên và cho ra chẩn đoán cần được phân biệt lúc này là lymphôm. Bàn luận về lymphôm, trên vi thể kiểu hình xâm lấn của các tế bào u vào vùng xoang hạch, một số vùng rải rác các tế bào u từ vùng xoang đến nang lymphô, về mặt tế bào, một phần u được tạo bởi các tế bào có nhân dị dạng (nhân hình móng ngựa, vòng hoa, nhân quái), hạt nhân rõ, bào tương bắt màu lưỡng tính, tất cả chứng cứ hướng đến một kiểu hình lymphôm hiếm gặp là lymphôm thoái sản tế bào lớn. Trên cơ sở đó, các dấu ấn tiếp theo đã được thực hiện bao gồm CD3, CD20, Ki67, CD30, ALK nhằm mục tiêu xác định, phân dòng lymphôm và chẩn đoán xác định ALCL. Kết quả HMMD lần 2 cho thấy biểu hiện CD3 (+), CD20 (-), Ki67 60%, CD30 (+), ALK (-).

Dưới góc độ HMMD theo cách tiếp cận, CD30 biểu hiện mạnh đồng nhất là một tiêu chuẩn chẩn đoán của ALCL. Bên cạnh đó, ALCL được phân thành ALCL có ALK âm tính và dương tính bằng HMMD ALK, dấu ấn này có vai trò thay thế cho sự hiện diện đột biến tái sắp xếp gen ALK. Vì vậy chúng tôi nhận thấy rằng các dấu ấn HMMD được chỉ định lần thứ 2 là phù hợp với bối cảnh ca bệnh. Ngoài ra p63 được thực hiện trước đó cho kết quả dương tính có ý nghĩa một phần gợi ý chẩn đoán ALCL là phù hợp. Một nghiên cứu về biểu hiện của protein p63 trên HMMD và sự tái sắp xếp gen TP63 trong ALCL thấy rằng có khoảng 35,3% dương tính với p63 [8]. Tuy nhiên, p63 chỉ đóng vai trò như một test tầm soát sự hiện diện của đột biến tái sắp xếp gen TP63 và được khẳng định là không có ý nghĩa chẩn đoán ALCL. Qua nghiên cứu về cách tiếp

cận HMMD và di truyền học của ALCL, người ta nhận thấy rằng 5-35% trường hợp dương tính với HMMD p63 khi được xác nhận lại bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) hoặc giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) thì không có đột biến TP63 [1]. Vì vậy, HMMD CD30, ALK được thực hiện nhằm xác định chẩn đoán ALCL. Với kết quả HMMD sau cùng có CD30 biểu hiện mạnh kèm ALK (-), chúng tôi chẩn đoán xác định là ALCL ALK âm tính.

Hiện nay tiên lượng của ALCL vẫn còn kém, đặc biệt với ALCL ALK âm tính được chứng minh là có tiên lượng kém hơn so với ALCL ALK dương tính. Trong trường hợp này bệnh nhân lớn tuổi là yếu tố góp phần làm giảm tiên lượng.

IV. KẾT LUẬN

Lymphôm tế bào lớn thoái sản là một thể bệnh hiếm với hình thái dễ gây nhầm lẫn với các ung thư có nguồn gốc khác như carcinôm, sarcôm. Việc thiết lập chẩn đoán xác định cần sự phối hợp giữa bệnh cảnh lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh. Trong đó hình thái giải phẫu bệnh đặc trưng của ALCL hiện diện ở hầu hết các trường hợp nhưng lại là không phải là yếu tố đặc hiệu mà các u ác tính khác di căn hạch có thể có. Vai trò gợi ý của bệnh cảnh hạch toàn thân kết hợp các HMMD phân dòng tế bào là việc cần thiết để giảm nguy cơ chẩn đoán nhầm và chậm trễ. Biểu hiện của dấu ấn p63 không đặc hiệu cho carcinôm tế bào gai, ALCL hay bất kỳ chẩn đoán u ác tính nào, nên xem xét p63 trong từng trường hợp từ đó p63 có khả năng giữ vai trò như một dấu ấn tầm soát hay gợi ý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Feldman AL, Oishi N, Ketterling RP, et al.** Immunohistochemical Approach to Genetic Subtyping of Anaplastic Large Cell Lymphoma. Am J Surg Pathol. 2022;46(11):1490-9.
2. **Golusinski P, Di Maio P, Pehlivan B, et al.** Evidence for the approach to the diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma occult primary tumors of the head and neck. Oral Oncol. 2019;88:145-52.
3. **Hudacko R, Rapkiewicz A, Berman RS, et al.** ALK-negative anaplastic large cell lymphoma mimicking a soft tissue sarcoma. J Cytol. 2011;28(4):230-3.
4. **Megan Lim SSD, Ming-Qinq Du, et al.** ALK-negative anaplastic large cell lymphoma. 5th eds. 2024.
5. **Price A, Miller JH, Junkins-Hopkins JM.** Pseudocarcinomatous hyperplasia in anaplastic large cell lymphoma, a mimicker of poorly differentiated squamous cell carcinoma: report of a case and review of the literature. J Cutan Pathol. 2015;42(11):863-9.
6. **Ross CW, Hanson CA, Schnitzer B.** CD30 (Ki-1)-positive, anaplastic large cell lymphoma mimicking gastrointestinal carcinoma. Cancer. 1992;70(10):2517-23.
7. **Steurer S, Riemann C, Büscheck F, et al.** p63 expression in human tumors and normal tissues: a tissue microarray study on 10,200 tumors. Biomark Res. 2021;9(1):7.
8. **Wang X, Boddicker RL, Dasari S, et al.** Expression of p63 protein in anaplastic large cell lymphoma: implications for genetic subtyping. Hum Pathol. 2017;64:19-27.

U HẮC TỐ THẦN KINH NGOẠI BÌ PHÔI Ở TRẺ NHŨ NHI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Vương Huỳnh Linh Thy[1], Lê Hồ Ngọc Trâm[1]Error! Bookmark not defined.**, Nguyễn Tôn Việt[2], Hứa Thị Ngọc Hà[1], Vũ Tuấn Dũng[1]**

TÓM TẮT

U hắc tố thần kinh ngoại bì phôi ở trẻ nhũ nhi là một thực thể hiếm gặp, có nguồn gốc từ tế bào mào thần kinh, xảy ra chủ yếu trong một năm đầu đời, đặc biệt là giai đoạn từ 3 đến 6 tháng tuổi. Hầu hết u xảy ra ở xương vùng sọ và mặt, phổ biến nhất là xương hàm trên. Chính vì tốc độ phát triển nhanh của u, kèm theo khả năng xâm lấn, biến dạng cấu trúc xung quanh đòi hỏi việc phát hiện và chẩn đoán kịp thời, nhằm đưa ra hướng điều trị chính xác và thích hợp. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi nam, 5 tháng tuổi, nhập viện vì khối sưng má phải, vùng xương hàm trên. Bệnh nhi được phẫu thuật bóc trọn u và gửi bệnh phẩm thực hiện xét nghiệm mô bệnh học thường quy. Trên vi thể, mô u hiện diện hai dân số tế bào, bao gồm tế bào giống nguyên bào thần kinh có kích thước nhỏ và tế bào biểu mô sản xuất hắc tố, kích thước lớn hơn. Các tế bào này sắp xếp thành dạng dây, dạng bè hoặc dạng đám, xâm nhập vào mô đệm với mạng lưới mạch máu dày đặc và giàu thành phần sợi-collagen. Các tế bào biểu mô chứa hắc tố này bao quanh các tế bào giống nguyên bào thần kinh, tạo thành cấu trúc dạng đám và dạng ống tuyến. Hình ảnh mô bệnh học phối hợp với kết quả hoá mô miễn dịch giúp xác định chẩn đoán u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi.

Từ khoá: u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi, trẻ nhũ nhi

SUMMARY

MELANOTIC NEUROECTODERMAL TUMOR OF INFANCY: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) is a rare tumor originating from neural crest cells. The majority of these tumors occur in the craniofacial bones, most commonly affecting the maxilla. MNTI typically develops during the first year of life, particularly between 3 to 6 months of age. Although this is a benign tumor, its rapid growth can lead to compression and deformation of surrounding structures, along with a risk of local recurrence. Furthermore, the histological appearance of the tumor can be easily mistaken for malignant neoplasms, making early detection, diagnosis, and intervention crucial. We report a case of a 5-month-old male patient who was admitted with a swelling in the right cheek, located in the maxilla. The patient underwent tumor resection, and the specimen was sent for routine histopathological examination. Microscopically, the tumor exhibited two populations of cells: small neuroblast-like cells and larger melanin-producing epithelial cells. These cells were arranged in cords, trabeculae, or nests, infiltrating into dense vascularized, fibrocollagenous stroma. The melanin-producing epithelial cells surrounded the

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Nhi đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Tuấn Dũng
ĐT: 0986941286
Email: vtdung@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 13/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

neuroblast-like cells, forming a nest pattern and tubuloglandular structures. Histopathological findings combined with immunohistochemistry confirmed the diagnosis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy.

Keywords: melanotic neuroectodermal tumor, infancy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U hắc tố thần kinh ngoại bì phôi ở trẻ nhũ nhi là một thực thể hiếm gặp, có nguồn gốc từ tế bào mào thần kinh [4,6]. Hầu hết u xảy ra ở xương vùng sọ và mặt (> 90%), phổ biến nhất là xương hàm trên (> 60%) [6]. Ngoài ra, các vị trí khác như hệ thần kinh trung ương, tinh hoàn, buồng trứng và mô mềm dưới da cũng có thể bị ảnh hưởng. U thường xảy trong một năm đầu đời của trẻ nhũ nhi, đặc biệt là giai đoạn từ 3 đến 6 tháng tuổi với tốc độ phát triển nhanh chóng, có thể gây chèn ép, gây biến dạng các cấu trúc xung quanh cũng như kèm theo khả năng tái phát tại chỗ. Hình thái mô học của u có thể gây chẩn đoán nhầm với các tân sinh ác tính khác có tiên lượng xấu hơn. Do đó, việc phát hiện, chẩn đoán và can thiệp sớm là cần thiết và quan trọng [4]. Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi kèm đối chiếu y văn một số điểm cần lưu ý trên mô bệnh học cũng như đưa ra chẩn đoán phân biệt trước khi chẩn đoán xác định thực thể hiếm gặp này.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

2.1. Lâm sàng và hình ảnh học

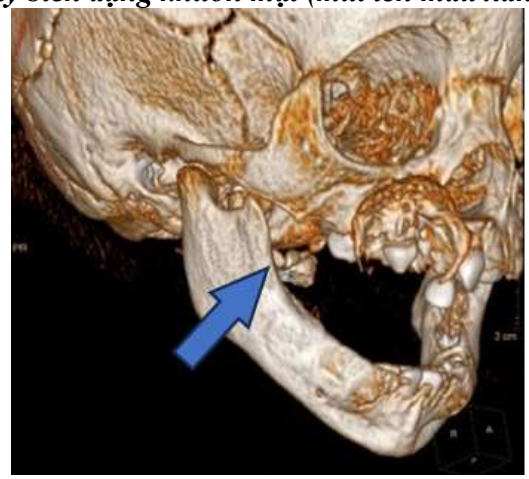
Bệnh nhi nam, 5 tháng tuổi, đến khám vì khối sưng vùng má bên phải, vị trí xương hàm trên. Qua thăm khám lâm sàng, khối tổn thương có kích thước 30x40 mm, sờ cứng, được phủ bởi niêm mạc. Tổn thương không di động, kích thước lớn, gây biến dạng khuôn mặt bệnh nhi (Hình 21). Kết quả chụp cắt lớp vi tính ghi nhận tổn thương ở vị trí xương hàm trên bên phải, liên quan đến răng 52, kích thước 230x180x160 mm, dạng đặc, kèm theo hiện tượng huỷ xương. Sau khi tiêm thuốc cản quang, ghi nhận có sự ngấm thuốc ở phần mô đặc của tổn thương. Ngoài ra, không ghi nhận tổn thương xâm lấn các cấu trúc xung quanh (Hình 22).

Bệnh nhi được sinh thiết tổn thương, có kết quả giải phẫu bệnh trên mẫu sinh thiết là u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi. Sau đó, bệnh nhi được thực hiện phẫu thuật bóc toàn bộ tổn thương và gửi xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Sau phẫu thuật, tình trạng sức khoẻ bệnh nhi ổn định. Bệnh nhi được xuất viện sau 5 ngày thực hiện phẫu thuật bóc u và được tái khám sau 1,5 tháng kể từ thời điểm xuất viện. Thăm khám lâm sàng cho thấy không còn sự hiện diện của u, khuôn mặt bệnh nhi cân đối, không biến dạng; vùng mặt sờ mềm, không dấu hiệu tái phát (Hình 23). Các lần tái khám tiếp theo cách nhau 1 tháng và bệnh nhi sẽ được theo dõi liên tục trong vòng 1 năm.



Hình 21: Khối tổn thương kích thước 30x40 mm, vị trí xương hàm trên, to, gây biến dạng khuôn mặt (mũi tên màu xanh)



Hình 22: Tổn thương xương hàm trên kích thước 23x18x16 mm có kèm huỷ xương. Sau tiêm tương phản, tổn thương có ngấm thuốc ở phần mô đặc (mũi tên màu xanh)

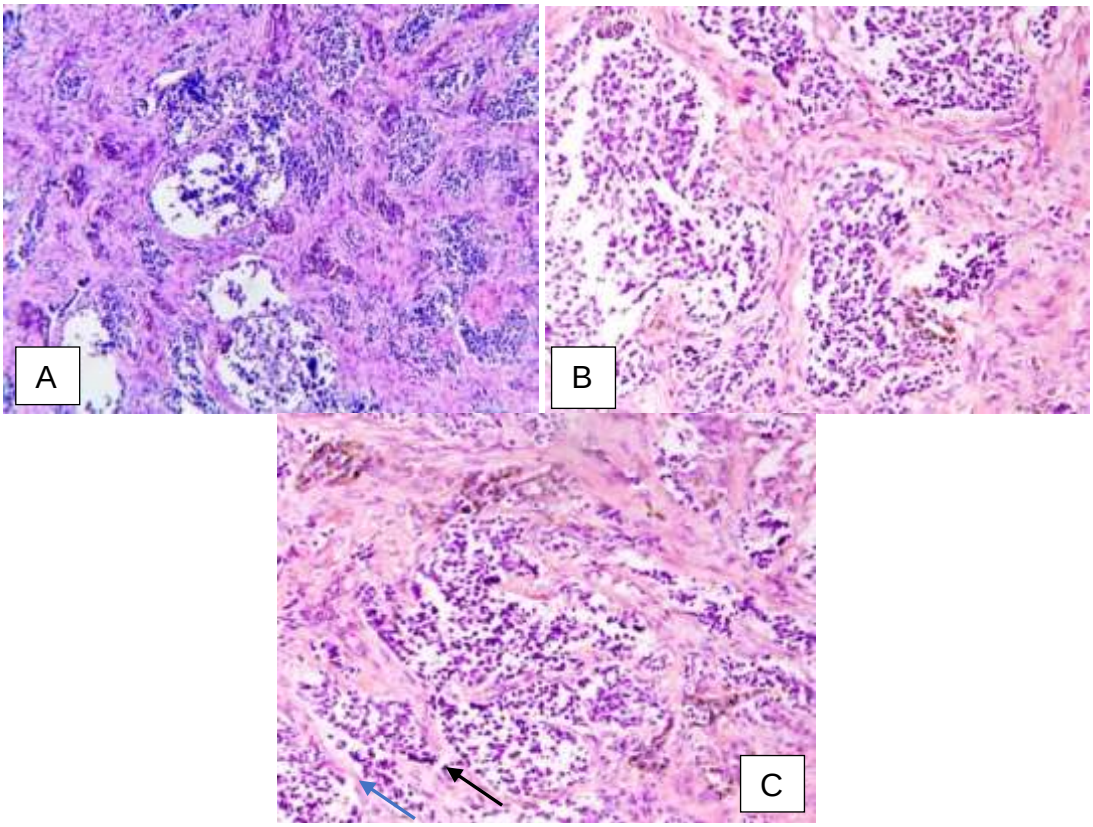


Hình 23: Bệnh nhi được tái khám 1,5 tháng sau phẫu thuật bóc u

2.2. Giải phẫu bệnh

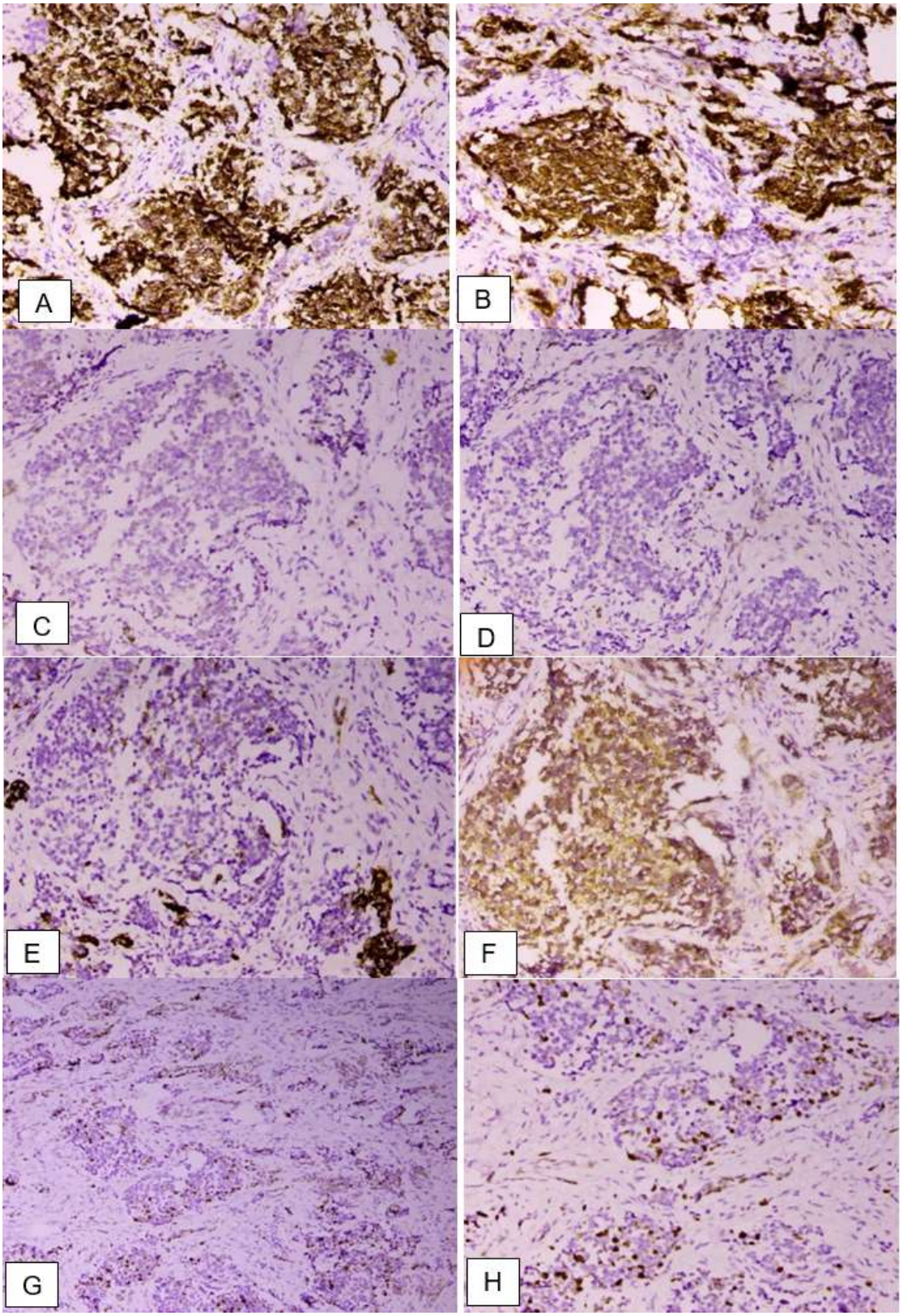
Về đại thể, mô u có kích thước 30x40 mm, mặt cắt màu vàng nâu, có vị trí đặc, mật độ chắc, giới hạn rõ, xâm lấn xương xung quanh.

Trên vi thể, mô u hiện diện hai dân số tế bào, bao gồm tế bào giống nguyên bào thần kinh có kích thước nhỏ và tế bào biểu mô có kích thước lớn hơn, bào tương chứa các hạt melanin. Các tế bào này sắp xếp thành dạng dây, dạng bè hoặc dạng đám, xâm nhập vào mô đệm với mạng lưới mạch máu dày đặc và giàu thành phần sợi – collagen. Các tế bào biểu mô chứa hắc tố này bao quanh các tế bào giống nguyên bào thần kinh, tạo thành cấu trúc dạng đám và dạng ống tuyến. Ngoài ra không phát hiện hình ảnh phân bào hay hoại tử trên toàn bộ mẫu thử (Hình 24). Nhuộm hoá mô miễn dịch, hai dân số tế bào u biểu hiện với synaptophysin và CD56, không biểu hiện với chromogranin và CD99 (Hình 25). Tế bào u có kích thước lớn dương tính với HMB-45, tế bào u có kích thước nhỏ dương tính với NSE. Kết hợp kết quả giải phẫu bệnh thường quy và sau nhuộm hoá mô miễn dịch, chẩn đoán xác định được đặt ra là u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi.



Hình 24: Hình ảnh vi thể, nhuộm thường quy

Các tế bào u sắp xếp thành dạng tổ, dạng dây, xâm nhập vào mô đệm xơ hoá (A, độ phóng đại 40x). Mô u gồm hai dân số tế bào, gồm tế bào giống nguyên bào thần kinh, kích thước nhỏ (mũi tên xanh dương) và tế bào biểu mô chứa hắc tố, kích thước lớn (mũi tên đen) (B, C, độ phóng đại 400x)



Hình 25: Hình ảnh vi thể, nhuộm hoá mô miễn dịch

Cả hai dân số tế bào u dương tính với synaptophysin (A), CD56 (B), âm tính với chromogranin (C), CD99 (D) (độ phóng đại 200x). Các tế bào biểu mô chứa hắc tố, kích thước lớn dương tính với HMB-45 (E) (độ phóng đại 200x). Các tế bào giống nguyên bào thần kinh, kích thước nhỏ dương tính với NSE (F) (độ phóng đại 200x). Chỉ số Ki67 đạt 40% (G, độ phóng đại 100x), (H, độ phóng đại 200x)

III. BÀN LUẬN

U hắc tố thần kinh ngoại bì phôi (MNTI) ở trẻ nhũ nhi là một dạng tân sinh lành tính hiếm gặp, có nguồn gốc từ mào thần kinh và vị trí u xuất hiện trên con đường ngoại bì thần kinh, trong đó xương hàm trên là vị trí phổ biến nhất [7]. MNTI thường xuất hiện trong giai đoạn 6 tháng đầu, với vị trí chủ yếu ở vùng đầu cổ, đặc biệt là xương hàm trên, tiếp theo là xương sọ, xương hàm dưới [5]. Hiếm gặp hơn, u có thể gặp ở các vị trí khác như não, mào tinh hoàn, trung thất, xương đùi và buồng trứng [9]. Từ năm 1918 đến nay, đã có khoảng 500 ca bệnh được báo cáo trên toàn thế giới, thường gặp nhất ở Mỹ, sau đó là Ấn Độ, Đức và Brazil [5]. Dịch tễ học cho thấy, số trẻ trai mắc bệnh chiếm ưu thế hơn số trẻ gái, với tỉ lệ tương ứng khoảng 1,32:1 và độ tuổi trung vị mắc bệnh là 6,5 tháng tuổi [7]. Đáng chú ý, độ tuổi ở thời điểm mắc bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng, với bệnh nhân nhỏ tuổi có tiên lượng tốt hơn [7,9]. Trường hợp bệnh nhi của chúng tôi có sự tương đồng về vị trí khối u, cũng như độ tuổi mắc bệnh tương đương với độ tuổi trung vị đã được báo cáo.

Về mặt sinh bệnh học, cơ chế của MNTI hiện vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Tuy nhiên, MNTI có sự tương đồng về mặt hình thái với u nguyên bào thần kinh đệm hắc tố, cũng như các nghiên cứu gần đây cho thấy thực thể này có sự methyl hoá DNA giống với u nguyên bào thần kinh đệm, biệt hoá cao. Ngoài ra, một số trường hợp ghi nhận có đột biến dòng mầm CDKN2A cũng như các biến thể dạng trình tự có thể gây bệnh mắc phải BRAF V.600E [9].

Về đại thể, khối u có mật độ chắc, có vùng màu nâu do chứa sắc tố, chia thuỳ, không có vỏ bao, không loét hay hoại tử, không gây đau hoặc nhạy cảm đau. Kích thước trung bình là 30 mm, có thể đạt đến 200 mm [7]. Ca bệnh của chúng tôi cũng khá phù hợp với các đặc điểm mô tả trên, với kích thước khoảng 30x40 mm, mật độ chắc, u màu vàng nâu, không loét hay hoại tử.

Hình ảnh mô bệnh học cho thấy, u bao gồm hai dân số tế bào, bao gồm tế bào giống nguyên bào thần kinh, kích thước nhỏ và tế bào biểu mô sản xuất hắc tố, có kích thước lớn hơn. Các tế bào này sắp xếp thành cấu trúc dạng túi tuyến, dạng dây hoặc bè, được bao quanh bởi mô đệm giàu nguyên bào sợi. Các tế bào biểu mô có hình dạng vuông hoặc đa diện, bào tương ái toan chứa hắc tố. Hiện tượng phân bào hay hoại tử thường không quan sát được ở thực thể này. Ca bệnh của chúng tôi có đặc điểm mô bệnh học điển hình, tương tự với các mô tả trong y văn, tuy nhiên quan sát chỉ thấy kiểu hình sắp xếp chủ yếu dạng bè và dây, với các tế bào biểu mô chứa sắc tố melanin bao quanh các đám tế bào giống nguyên bào thần kinh. Theo y văn, các tế bào biểu mô chứa hắc tố có kích thước lớn sẽ biểu hiện với các dấu ấn của biểu mô, cụ thể là dương tính với dấu ấn HMB-45, pancytokeratin; các tế bào u kích thước nhỏ giống nguyên bào thần kinh dương tính với synaptophysin, CD56, NSE; cả hai dân số tế bào u đều âm tính với chromogranin [8]. Ca bệnh của chúng tôi được tiến hành nhuộm

với NSE, HMB-45, CD99, chromogranin, synaptophysin và CD56. Kết quả cho thấy, cả tế bào u có kích thước nhỏ và lớn đều dương tính với synaptophysin, CD56, NSE, âm tính với chromogranin và CD99; tế bào u kích thước lớn dương tính với HMB-45. Tuy nhiên, theo Ellison DA và báo cáo ca bệnh của bác sĩ Phó Hồng Điệp, bệnh viện Nhi Trung Ương, các tế bào biểu mô có kích thước lớn biểu hiện với HMB-45 mà không biểu hiện với dấu ấn thần kinh nội tiết [1]. Mặt khác, trên thế giới hiện chưa có nhiều báo cáo ca về bệnh này và hiện chưa tìm thấy nghiên cứu nào lí giải kiểu biểu hiện với dấu ấn hoá mô miễn dịch này. Do đó, cần thu thập nhiều ca bệnh để có nhiều thông tin hơn. Với các đặc điểm về mô bệnh học cũng như hoá mô miễn dịch trên, chúng tôi hướng nhiều đến chẩn đoán u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi; tuy nhiên, cần thiết đặt ra các chẩn đoán phân biệt khác, đặc biệt trong các trường hợp sinh thiết với mẫu mô nhỏ, khó đánh giá được thành phần tế bào biểu mô chứa hắc tố, ví dụ melanôm và các thực thể thuộc nhóm tế bào tròn nhỏ màu xanh, có tiên lượng xấu hơn, bao gồm sarcôm cơ vân, sarcôm Ewing, và lymphôm [8]. MNTI có thể phân biệt với các chẩn đoán trên, dựa vào đặc điểm hai dân số tế bào đặc trưng kèm hình ảnh tế bào chứa hắc tố. Cụ thể hơn, melanôm có các tế bào u cho biểu hiện với S100 và SOX10, hiếm khi biểu hiện với CK và không biểu hiện với các dấu ấn thần kinh và thần kinh nội tiết (NSE, synaptophysin). Có thể loại trừ sarcôm Ewing vì các tế bào tròn nhỏ màu xanh không chứa sắc tố, cũng như tế bào u dương mạnh với CD99. Chúng tôi ít nghĩ sarcôm cơ vân vì độ tuổi mắc bệnh là không phù hợp, các tế bào không chứa sắc tố cũng như hoá mô miễn dịch cho biểu hiện với myoglobin và SMA. Với hình ảnh mô bệnh học điển hình như vừa mô tả cho thấy đã đủ để đưa ra chẩn đoán xác định, phù hợp với các tài liệu y văn hiện có [9].

Ngược lại với đặc điểm u phát triển nhanh, có thể phá huỷ cấu trúc xung quanh, MNTI có diễn tiến lâm sàng lành tính. Ca bệnh của chúng tôi có kết quả sau nhuộm hoá mô miễn dịch với chỉ số Ki67 đạt 40%. Điều này cũng đồng nghĩa với việc u có tốc độ phát triển nhanh và hoàn toàn phù hợp với y văn. Xét về khía cạnh điều trị, phẫu thuật cắt bỏ khối u kèm rìa diện cắt an toàn được xem là phương pháp điều trị hiệu quả nhất. Tuy nhiên, tái phát tại chỗ vẫn là biến chứng thường gặp, với tỉ lệ khoảng 20-30%, đặc biệt trong giai đoạn 6 tháng đầu đời [8,9]. Do đó, bệnh nhi cần được tái khám và theo dõi định kỳ, với thời gian đề nghị là 12 tháng [10]. Một khía cạnh khác cần lưu ý, đó là hầu hết các chuyên gia khuyến cáo rằng việc phẫu thuật bóc u kèm rìa 5 mm tính từ u nhằm cố gắng loại bỏ các mô liên quan u có thể ngăn ngừa tái phát; tuy nhiên, nhiều ý kiến cũng chỉ ra rằng không cần thiết phải cắt rộng tổn thương vì các mô u còn sót lại có khả năng tự thoái triển. Ngoài ra, có thể sử dụng các biện pháp khác, như hoá trị hay xạ trị, nhưng hiện chưa có nhiều bằng chứng cho thấy việc hoá trị có thể ngăn ngừa di căn. Do đó, hoá trị tân bổ trợ được khuyến cáo khi u có ảnh hưởng đến dây thần kinh, mà không thể thực hiện phẫu thuật cắt bỏ u [3].

IV. KẾT LUẬN

U hắc tố thần kinh ngoại bì phôi ở trẻ nhũ nhi là tân sinh hiếm gặp, với vị trí thường gặp là xương hàm trên, chủ yếu xảy ra ở trẻ nhũ nhi, đặc biệt là giai đoạn 6 tháng đầu đời. Kết hợp thông tin lâm sàng cùng hình ảnh mô bệnh học điển hình, chẩn đoán u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi có thể được đặt ra.

Tuy nhiên, cần thiết đưa ra các chẩn đoán phân biệt có tiên lượng xấu hơn để tránh bị bỏ sót, bằng cách phối hợp với các dữ kiện lâm sàng, hình ảnh học cũng như các xét nghiệm sinh học phân tử nếu cần thiết. Biểu hiện dương tính với HMB-45 ở tế bào biểu mô có kích thước lớn, với synaptophysin, CD56 ở các tế bào có kích thước nhỏ hơn cũng hơn cả hai dân số tế bào đều dương tính với NSE, âm tính với CD99 có thể giúp chẩn đoán kết luận với u hắc tố thần kinh ngoại bì phôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ellison DA, Adada B, Qualman SJ, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: report of a case with myogenic differentiation. Pediatr Dev Pathol. 2007;10(2):157-160.
2. **Gaiger de Oliveira M, Thompson LD, Chaves AC, et al.** Management of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Ann Diagn Pathol. Aug 2004;8(4):207-12.
3. **Liang Y, Tian R, Wang J, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy successfully treated with metformin: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(45) e22303.
4. **Moreau A, Galmiche L, Minard-Colin V, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy (MNTI) of the head and neck: A French multicenter study. J Craniomaxillofac Surg. 2018;46(2):201-206.
5. **Pontes FSC, de Souza LL, Uchôa DCC, et al.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy of the jaw bones: Update on the factors influencing survival and recurrence. Head Neck. 2018;40(12):2749-2756.
6. **Rachidi S, Sood AJ, Patel KG, et al.** Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: A Systematic Review. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(10):1946-56.
7. **Soles BS, Wilson A, Lucas DR, et al.** Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(11):1358-1363.
8. **Stacey E, Mills EBS, Hunt JL.** Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear. 2014. https://www.amazon.com/Tumors-Upper-Aerodigestive-Pathology-Fourth/dp/1933477202.
9. **Susan MW, Tilakaratne M.** WHO Classification of Head and Neck Tumours. In: Odell EW, ed. 5th ed., chap 5: Oral cavity and mobile tongue tumours. 2022.
10. **Wang S, Song C, Yang X, Yang Y, Wei J.** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: Case report and literature review. Ear, Nose & Throat Journal. 2022. doi:10.1177/01455613221112353.

BỆNH NANG ẤU TRÙNG SÁN DẢI HEO Ở TỦY SỐNG: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Hoàng Hạnh Dung[1], Lê Ngọc Diệu Thảo[2], Nguyễn Thị Mỹ Xuân An[3], Phạm Quang Thông[2], Lê Hồ Ngọc Trâm[1], Hoàng Văn Thịnh[2]

TÓM TẮT

Bệnh nang ấu trùng sán dải heo ở hệ thần kinh trung ương là bệnh lý truyền nhiễm phổ biến gây ra bởi sự kí sinh của nang ấu trùng thuộc loài *Taenia solium* ở não, não thất, tủy sống và khoang dưới nhện. Tuy nhiên, thực thể này khi tồn tại ở vị trí tủy sống - ống sống lại là bệnh cảnh hiếm gặp, chỉ chiếm dưới 5% các trường hợp bệnh nang ấu trùng ở hệ thần kinh trung ương. Bệnh thường được chẩn đoán nhầm với các bệnh lý viêm tủy, bệnh lý u ác tính trên lâm sàng và hình ảnh học. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ, 56 tuổi, nhập viện vì đau vùng thắt lưng và yếu hai chi dưới. Trên hình ảnh cộng hưởng từ, tổn thương nằm ở vị trí tủy thắt lưng – cùng từ L2 đến S3, có tín hiệu cao không đồng nhất, giới hạn rõ, xâm lấn xương đốt sống và xương cùng. Mẫu sinh thiết khối tổn thương cho thấy nhiều ổ viêm mạn tính dạng viêm hạt cùng với sự hiện diện của các cấu trúc dạng nang hướng đến nang ấu trùng sán dải heo, giúp xác định chẩn đoán bệnh nang ấu trùng ở tủy sống.

Từ khóa: bệnh nang ấu trùng, tủy sống, Taenia solium.

SUMMARY

SPINAL CYSTICERCOSIS: A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Neurocysticercosis is a common infectious disease caused by the larvae stage of Taenia solium in the brain, ventricles, spinal cord, and subarachnoid space. However, the occurrence of this entity in the spinal canal is rare, accounting for less than 5% of neurocysticercosis cases. Based on clinical and imaging findings, the diagnosis might be confused with myelitis or malignant tumors. We report the case of a 56-year-old female who presented with low back pain and paraplegia. Magnetic resonance imaging revealed a lesion in the lumbar-sacral region (L2-S3), characterized by heterogeneous high signal intensity, well-defined margins, and invasion of the vertebrae and sacral bone. Histological analysis of the biopsy specimen showed granulomatous inflammation and the presence of cystic structures consistent with cysticerci, confirming the diagnosis of spinal neurocysticercosis.

Keywords: cysticercosis, spine, Taenia solium.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nang ấu trùng sán dải heo ở hệ thần kinh trung ương là bệnh lý thường gặp trong vùng dịch tễ của kí sinh trùng *Taenia solium* như Nam Mỹ, Đông Nam Á (trong đó có Việt Nam). Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi, chủ yếu từ 30-50 tuổi, lây truyền qua các kí chủ là người và heo [1,3]. Tuy nhiên, tủy sống là vị trí hiếm gặp, chỉ chiếm dưới 5% các ca bệnh nang ấu trùng ở hệ thần kinh trung ương. Trong đó,

[1]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Chợ Rẫy*
[3]*Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Chợ Rẫy*
Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc Diệu Thảo
ĐT: 0775564574
Email: thaolengocdieu@gmail.com
Ngày nhận bài: 27.09.2024
Ngày phản biện khoa học: 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

vị trí thường gặp ở tủy sống là đoạn tủy ngực, ít gặp ở đoạn tủy thắt lưng [2,3]. Lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng có thể gây khó khăn trong chẩn đoán, đòi hỏi cần thận trọng để tránh bỏ sót tổn thương viêm do nguyên nhân lao, dị vật cũng như nguyên nhân ác tính. Đặc điểm mô bệnh học gồm mô viêm dạng hạt và cấu trúc dạng nang với 3 lớp đặc trưng của nang ấu trùng [1,3]. Trong báo cáo này, chúng tôi bàn luận một ca bệnh nang ấu trùng sán dải heo ở tủy sống. Từ đó, nhấn mạnh một số chẩn đoán phân biệt cần chú ý khi tiếp cận chẩn đoán thực thể này.

II. BÁO CÁO CA

Bệnh nhân nữ, 56 tuổi, nghề nghiệp làm nông (trồng trọt và chăn nuôi gia súc), sinh sống ở tỉnh Đồng Nai, đến khám vì đau lưng và yếu hai chi dưới mức độ tăng dần. Ba tháng trước nhập viện, bệnh nhân ghi nhận tình trạng đau lưng khởi phát khi đi lại, đau âm ỉ liên tục, vị trí ở phần thấp thắt lưng. Trong vòng một tháng trước nhập viện, tình trạng đau lưng vẫn diễn tiến mức độ tăng dần kèm ghi nhận thêm triệu chứng yếu hai chi dưới khiến đi lại khó khăn, đại tiện khó và tiểu gắt nên nhập viện. Bệnh nhân không ghi nhận tiền sử chấn thương vùng lưng và phẫu thuật cột sống thắt lưng. Khám lâm sàng ghi nhận ấn đau vị trí đốt sống từ L2 đến L5 và cơ cạnh sống 2 bên, sức cơ 2 tay 5/5, sức cơ 2 chân 3/5, giảm phản xạ gân gối và phản xạ gân gót, giảm cảm giác nông và sâu ở vùng chậu và hai chân, chức năng cơ vòng hậu môn bình thường.

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cho thấy tổng số lượng bạch cầu và số lượng bạch cầu ái toan trong giới hạn bình thường. Trên chụp cộng hưởng từ cột sống thắt lưng – cùng, tổn thương có giới hạn rõ, choán chỗ trong ống sống ngang mức từ L2 đến S3, xâm lấn xương đốt sống từ L4 đến S3 và xương cùng, lan ra các lỗ liên hợp thắt lưng – cùng hai bên, tín hiệu hỗn hợp (thấp – cao) trên T1W (Hình 1A), tín hiệu cao không đồng nhất trên T2W (Hình 1B) và STIR (Hình 1C), chẩn đoán hướng đến u bao thần kinh ngoại biên ác tính. Tổn thương khớp cùng chậu phải, lan ra mô mềm mặt trước xương chậu phải, chẩn đoán hướng đến viêm, áp-xe.

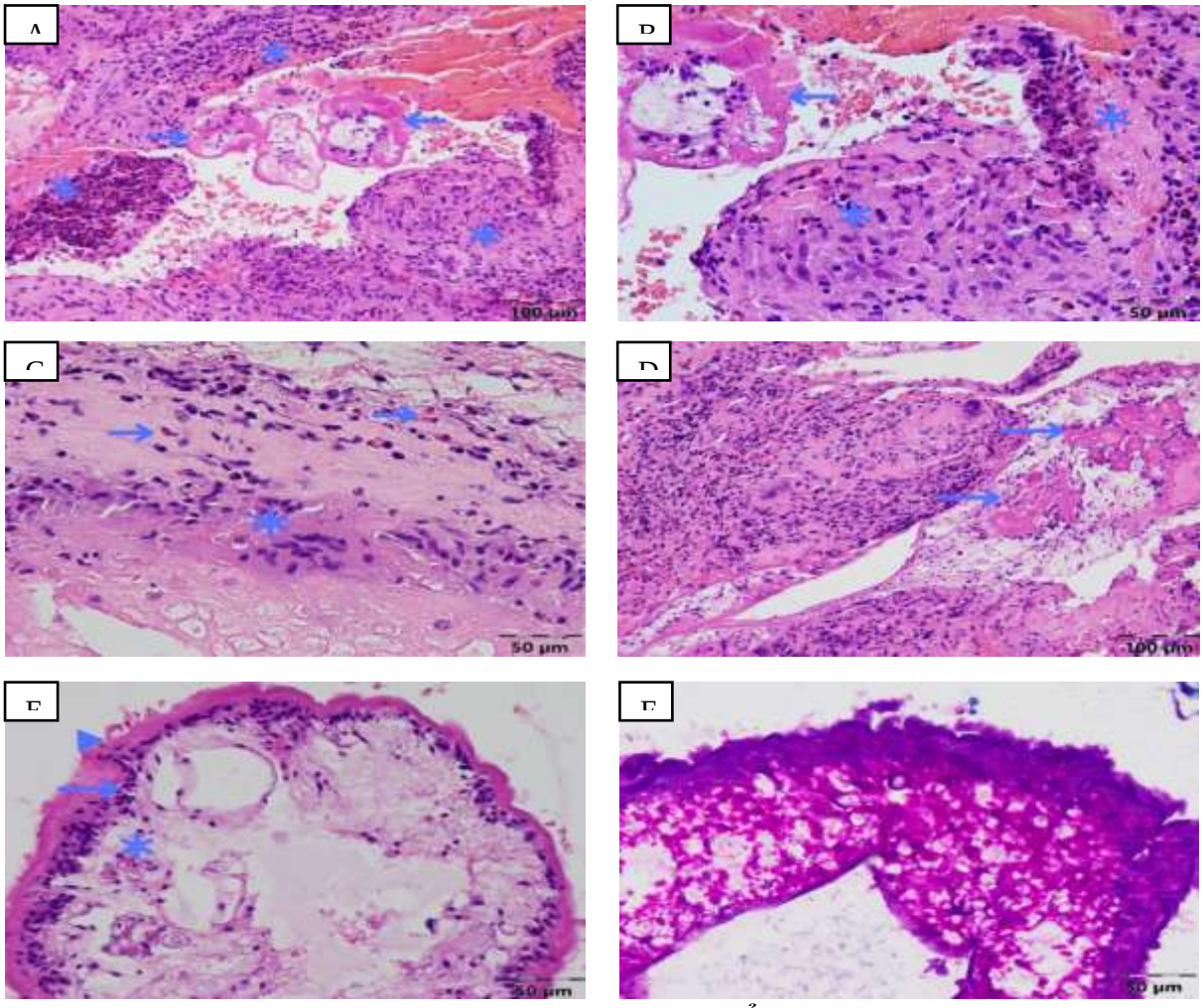


Hình 1: Hình chụp cộng hưởng từ cột sống thắt lưng – cùng (mặt cắt đứng dọc)

Tổn thương trong ống sống ngang mức từ L2 đến S3, xâm lấn xương đốt sống từ L4 đến S3 và xương cùng (vòng tròn) cho tín hiệu hỗn hợp trên T1W (Hình A) và tín hiệu cao không đồng nhất trên T2W và STIR (Hình B và C).

Đại thể gồm nhiều mẫu mô sinh thiết từ tổn thương vùng tủy sống, có đường kính 0,2-1,5 cm, mặt cắt màu trắng, đặc, mật độ mềm.

Trên vi thể, mẫu sinh thiết chủ yếu là mô liên kết thưa với nhiều ổ viêm mạn tính dạng viêm hạt. Ổ viêm có trung tâm là cấu trúc dạng nang và được bao quanh bởi tập hợp các tế bào dạng biểu mô, đại bào nhiều nhân với nhân phân bố đồng đều, nhiều bạch cầu ái toan, lympho bào, tương bào (Hình A-C). Nang có cấu tạo gồm 3 lớp theo thứ tự từ ngoài vào trong: lớp ngoài cùng bắt màu ái toan, gồ ghề; lớp giữa gồm các tế bào có nhân tròn, đồng đều, bắt màu kiềm đậm, phân bố thành một hàng liên tục nằm ngay bên dưới lớp ngoài; lớp trong cùng gồm các sợi lưới phân bố thưa thớt tạo thành lớp mô liên kết lỏng lẻo (Hình E). Nhiều vị trí của nang đã bị hyalin hóa (Hình D). Các đặc điểm của nang hướng đến cấu trúc này là từ kí sinh trùng. Tuy nhiên, không thấy sự hiện diện của đĩa hút hay móc của ấu trùng. Ngoài ra, mẫu mô không có hiện diện của phân bào bất thường và không có hình ảnh hoại tử. Phương pháp nhuộm đặc biệt periodic acid – Schiff làm nổi bật các lớp của nang bằng màu hồng tím (Hình E- F). Tổng hợp các đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, hình ảnh học và các kết quả mô bệnh học, tổn thương được chẩn đoán xác định là mô viêm mạn tính dạng viêm hạt do kí sinh trùng, hướng đến nang ấu trùng sán dải heo ở tủy sống.



Hình 2: Hình ảnh vi thể

Ổ viêm mạn tính dạng viêm hạt có trung tâm là cấu trúc dạng nang (mũi tên); được bao quanh bởi tập hợp các tế bào dạng biểu mô, đại bào nhiều nhân, nhiều bạch cầu ái toan, lympho bào, tương bào (dấu hoa thị) (A,B)

(H&E, lần lượt ở độ phóng đại 200x và 400x). Đại bào nhiều nhân (dấu hoa thị) và bạch cầu ái toan (mũi tên) thấm nhập xung quang nang (C) (H&E, độ phóng đại 400x). Nhiều vị trí của nang đã bị hyalin hóa (mũi tên) (D) (H&E, độ phóng đại 200x). Nang có cấu tạo gồm 3 lớp theo thứ tự từ ngoài vào trong: lớp ngoài cùng bắt màu ái toan, gồ ghề (đầu mũi tên); lớp giữa gồm các tế bào có nhân tròn, đồng đều, bắt màu kiềm đậm (mũi tên); lớp trong cùng gồm các sợi lưới phân bố thưa thớt (dấu hoa thị) (E) (H&E, độ phóng đại 400x). Phương pháp nhuộm periodic acid – Schiff làm nổi bật các lớp của nang bằng màu hồng tím (F) (PAS, độ phóng đại 400x).

Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối tổn thương ở tủy sống và điều trị với phác đồ thuốc diệt kí sinh trùng là Albendazol kèm thuốc kháng viêm Corticosteroid. Theo dõi bệnh nhân sau 3 tháng, triệu chứng đã cải thiện đáng kể. Bệnh nhân không còn đau lưng; có thể đi lại, vận động bình thường; các chức năng đại tiện và tiểu tiện bình thường.

III. BÀN LUẬN

Bệnh sán dải heo trưởng thành và bệnh nang ấu trùng sán dải heo do kí sinh trùng Taenia solium gây ra. Vùng dịch tễ của Taenia solium là Trung Mỹ, Nam Mỹ, Đông Nam Á (Thái Lan, Việt Nam, Indonesia, Philippines), Trung Quốc, Ấn Độ - các quốc gia có hoạt động chăn nuôi gia súc với điều kiện vệ sinh chưa đảm bảo [1,3]. Tại Việt Nam, nhiễm sán trưởng thành được phát hiện ở trên 50 tỉnh, tỷ lệ nhiễm là 0,5-12% ở miền Bắc; 0,2-2,8% ở miền Trung; 0,3-1,5% ở miền Nam và 3,8-10,1% ở cao nguyên. Bệnh nang ấu trùng sán dải heo gặp nhiều ở các tỉnh phía Bắc như Bắc Ninh, Thái Bình, Thanh Hóa do người dân ở đây có thói quen ăn thịt heo sống. Ngoài ra, còn có một số yếu tố nguy cơ khác đã được khảo sát như ăn rau quả chưa rửa, uống nước chưa nấu chín, thiếu hố xí hợp vệ sinh, sử dụng phân tươi của người làm phân bón cho hoa màu, thả rong heo, không kiểm tra thịt heo đầy đủ. Bệnh có thể gặp ở nam hay nữ, thuộc bất kì độ tuổi nào, thường từ 30 – 50 tuổi [1]. Bệnh nhân của chúng tôi không ghi nhận thói quen ăn uống thực phẩm sống cũng tương tự với các ca bệnh đã được báo cáo [2,8]. Các đặc điểm về tuổi (56 tuổi) và nghề nghiệp có liên quan đến chăn nuôi gia súc (heo), trồng trọt hoa màu cho thấy có sự phù hợp tương đối với một số yếu tố nguy cơ đã nêu trong y văn. Tuy nhiên, bệnh nhân sinh sống và làm việc ở tỉnh Đồng Nai là một tỉnh miền Nam lại không phải là vùng dịch tễ thường gặp của bệnh nang ấu trùng sán tại Việt Nam.

Bệnh chủ yếu lây truyền từ người sang người qua đường phân – miệng. Vòng đời của sán dải heo trải qua bốn hình thái gồm trứng, phôi sáu móc, nang ấu trùng hoặc sán trưởng thành. Chu trình phát triển này có sự tham gia của hai kí chủ là người và heo. Heo nuốt phải trứng hay đốt sán có trong rau, bèo sẽ nhiễm bệnh. Trứng xuyên qua thành ruột non, vào máu, phát triển thành phôi sáu móc đến kí sinh ở các cơ quan của heo tạo thành nang ấu trùng. Người nhiễm sán dải heo do ăn thịt heo chứa nang ấu trùng chưa được nấu chín. Khi vào đến dạ dày – ruột, men tiêu hóa làm tiêu vỏ nang giúp đầu sán lộn ra ngoài, bám vào niêm mạc ruột non giúp chất dinh dưỡng ngấm vào cơ thể sán và phát

triển thành sán trưởng thành ở ống tiêu hóa. Các đốt sán già và trứng thường được thải theo phân, phát tán ra ngoài môi trường do người đi tiêu phân bừa bãi hoặc dùng phân người bón cho hoa màu. Người có thể nuốt trứng có trong rau sống, nước uống dẫn đến con đường kí sinh tương tự như ở heo, gây ra bệnh nang ấu trùng sán dải heo ở cơ quan bất kì của cơ thể như thần kinh trung ương, cơ, phổi, gan, mắt,…[1,3].

Biểu hiện lâm sàng của bệnh nang ấu trùng ở tủy sống chủ yếu liên quan đến số lượng và vị trí của nang. Nang có thể ở khoang dưới nhện hoặc nhu mô tủy sống, ở đoạn tủy ngực (64%), tủy cổ (16%) hoặc tủy thắt lưng (8%); xuất hiện đơn độc hoặc nhiều nang [1,2]. Lý giải cho vị trí thường gặp ở đoạn tủy ngực, các tác giả đã nêu ra cơ chế lan truyền theo đường máu của nang ấu trùng vào tủy sống, dẫn đến tổn thương thường nằm ở vùng tủy ngực là nơi có mạng lưới mạch máu cung cấp phong phú. Bên cạnh đó, con đường lan truyền thứ hai của nang ấu trùng là theo dịch não tủy đến tủy sống, giải thích được lý do tồn tại của nang ở khoang dưới nhện [6]. Ca bệnh trong báo cáo này có khối tổn thương do nang ấu trùng nằm ở đoạn tủy thắt lưng cũng là vị trí ít gặp trong y văn. Nang ấu trùng tồn tại ở tủy sống có thể gây viêm tủy – màng tủy với biểu hiện rối loạn cơ vòng, yếu chi tiến triển, rối loạn cảm giác và đau lưng [1,3]. Tương tự với các ca bệnh đã được báo cáo trước đây, bệnh nhân của chúng tôi cũng ghi nhận các triệu chứng đau vùng thắt lưng, yếu liệt hai chi dưới, giảm cảm giác nông – sâu, rối loạn đại tiện – tiểu tiện [2,4,6,8].

Đối với bệnh nhân mắc bệnh nang ấu trùng sán, tổng phân tích tế bào máu ngoại vi có thể bình thường hoặc có tăng bạch cầu ái toan. Dịch não tủy thường tăng bạch cầu ái toan, protein tăng nhẹ và đường trong giới hạn bình thường [3,6]. Xét nghiệm ELISA tìm kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên của Taenia soilum có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (lần lượt là 94%-98% và 100%) [3,8]. Ca bệnh của chúng tôi có kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi với số lượng bạch cầu ái toan trong giới hạn bình thường. Ngoài ra, bệnh nhân không được thực hiện xét nghiệm ELISA vì lâm sàng hướng đến các bệnh lí ác tính ở tủy sống. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ thường không đặc hiệu để chẩn đoán bệnh với đặc điểm tăng tín hiệu trên T1W và T2W, tương đồng với đặc điểm tìm thấy được đối với viêm lao hoặc áp-xe ở tủy. Ngược lại, với nguyên nhân do u di căn và u bao thần kinh ngoại biên ác tính, tổn thương thường cho hình ảnh giảm tín hiệu trên T1W và tăng tín hiệu trên T2W, có thể gặp hình ảnh xâm lấn xương [4,7]. Một số rất ít trường hợp có thể thấy hình ảnh tăng tín hiệu trên T1W của đầu sán trong nang, đặc hiệu cho bệnh nang ấu trùng ở tủy sống [6]. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ của bệnh nhân trong ca bệnh này cho thấy có tín hiệu dạng hỗn hợp trên T1W và tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2W, gần như phù hợp với đặc điểm hình ảnh học của bệnh nang ấu trùng ở tủy sống cũng như viêm lao và áp-xe ở tủy. Đồng thời, chúng tôi chưa loại trừ chẩn đoán tổn thương do u di căn và u bao thần kinh ngoại biên ác tính vì dù chưa từng ghi nhận tiền căn ung thư trước đây và trên cộng hưởng từ không có giảm tín hiệu ở T1W nhưng hình ảnh xâm lấn ra các xương xung quanh lại biểu hiện rõ.

Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh nang ấu trùng sán dải heo khi tìm thấy các đặc điểm của loài kí sinh trùng này trên mẫu sinh thiết [1,3,6]. Hình ảnh vi thể gồm nhiều ổ viêm mạn tính dạng

viêm hạt với vị trí trung tâm là nang ấu trùng. Bao quanh nang là tập hợp nhiều tế bào viêm gồm tế bào dạng biểu mô, đại bào nhiều nhân, bạch cầu ái toan, lympho bào, tương bào. Nang ấu trùng có cấu tạo gồm 3 lớp: lớp ngoài cùng gồm các bó sợi cơ, bắt màu ái toan, gồ ghề, bao phủ bởi vi nhung mao được áo bởi lớp glycocalyx carbohydrate làm tăng diện tích hấp thu trên bề mặt của nang; lớp giữa là lớp tế bào gồm các nhân tròn, đồng đều, bắt màu kiềm đậm, bào tương rất ít, phân bố thành một hàng liên tục nằm ngay bên dưới lớp ngoài; lớp trong cùng tạo bởi cơ vòng và các sợi lưới phân bố thưa thớt tạo nên lớp mô liên kết lỏng lẻo. Phương pháp nhuộm đặc biệt Periodic acid-Schiff làm nổi bật các lớp của nang ấu trùng bằng màu hồng tím do có gốc glycol ở thành nang. Ngoài ra, sự hiện diện của đĩa hút và hàng móc của ấu trùng cũng có thể được tìm thấy trên tiêu bản mô bệnh học [1,3,5]. Các đặc điểm vi thể vừa nêu trên phù hợp với ca bệnh của chúng tôi: mô viêm mạn tính dạng viêm hạt và các cấu trúc dạng nang với 3 lớp hướng đến nang ấu trùng. Tuy nhiên, tương tự với phần lớn các ca bệnh đã báo cáo trước đây, chúng tôi không tìm thấy sự hiện diện của đĩa hút hoặc móc của ấu trùng [2,6,8]. Với đặc điểm mô viêm dạng hạt, cần thiết phải chẩn đoán phân biệt với nguyên nhân do vi khuẩn lao và nguyên nhân do dị vật. Song, chúng tôi không nghĩ đến nguyên nhân do lao vì bệnh nhân không có các triệu chứng sốt nhẹ về chiều, chán ăn, sụt cân; không có tiền căn bệnh lao phổi hoặc lao ở các cơ quan khác. Đồng thời, trên vi thể không có chất hoại tử bã đậu dạng hạt màu hồng đậm và đại bào Langhans. Phương pháp nhuộm Acid fast bacilli có độ đặc hiệu rất cao để phát hiện nhóm vi khuẩn kháng acid trong đó có vi khuẩn lao, tuy nhiên phương pháp này không có khả năng phát hiện nhiều trường hợp vì độ nhạy thấp. Do đó, với lâm sàng, đặc điểm vi thể không thỏa các tiêu chí phù hợp với nguyên nhân viêm hạt do vi khuẩn lao và độ nhạy thấp của phương pháp nhuộm Acid fast bacilli, chúng tôi không thực hiện thêm phương pháp nhuộm này để loại trừ chẩn đoán. Ngoài ra, trên mô bệnh học dù có số lượng bạch cầu ái toan tăng cao nhưng không có hình ảnh phù hợp với dị vật như chỉ khâu, mảnh kim loại cũng như tiền căn không ghi nhận bệnh nhân có phẫu thuật hay chấn thương ở vùng cột sống thắt lưng trước đây, giúp loại trừ nguyên nhân do dị vật. Các đặc điểm như tế bào với nhân dị dạng, phân bào bất thường và hoại tử u không hiện diện trên tiêu bản mô bệnh học. Bên cạnh đó, hình ảnh các tuyến bất thường về cấu trúc và nhân tế bào dị dạng của carcinôm tuyến từ phổi hoặc đại tràng và carcinôm ống tuyến vú là những cơ quan thường cho di căn đến vị trí tủy sống cũng không tồn tại trên vi thể của ca bệnh này. Kết hợp tiền căn bệnh nhân chưa từng mắc bệnh ung thư trước đây, chúng tôi loại trừ nguyên nhân do u di căn đến tủy sống. Chúng tôi cũng không nghĩ đến u bao thần kinh ngoại biên ác tính vì đặc điểm mô bệnh học không có cấu trúc xen kẽ giữa vùng giàu tế bào và vùng nghèo tế bào, không có tế bào hình thoi với nhân tăng sắc, dạng uốn lượn, không có hoại tử dạng bản đồ, không tăng số lượng phân bào cũng như không có phân bào bất thường. Như vậy, sau khi loại trừ các chẩn đoán khác và tổng hợp các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, mô bệnh học, chúng tôi xác định chẩn đoán là mô viêm mạn tính dạng viêm hạt do kí sinh trùng, hướng đến nang ấu trùng sán dải heo ở tủy sống.

Phương pháp điều trị đối với bệnh nang ấu trùng ở tủy sống được khuyến cáo phối hợp giữa điều trị đặc hiệu với phác đồ thuốc

diệt kí sinh trùng và điều trị triệu chứng. Albendazol và Praziquantel là hai thuốc diệt kí sinh trùng được ưu tiên chọn lựa. Bên cạnh đó, bệnh nhân còn được điều trị triệu chứng với thuốc giảm đau và thuốc kháng viêm Corticosteroid giúp giảm phản ứng viêm và phù nề nhu mô tủy sống lan tỏa [1,3]. Hiện nay, vai trò của phẫu thuật trong điều trị bệnh ngày càng được chứng minh rõ ràng hơn, đặc biệt là đối với các ca bệnh có triệu chứng nặng nề do tổn thương chèn ép tủy sống. Phẫu thuật loại bỏ khối tổn thương, giải ép các cấu trúc thần kinh giúp giảm triệu chứng và tăng khả năng phục hồi cho bệnh nhân [2,6]. Các trường hợp đã báo cáo và ca bệnh của chúng tôi sau khi được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương và điều trị với Albendazol hoặc Praziquantel cùng thuốc kháng viêm đã cho thấy tình trạng của bệnh nhân cải thiện đáng kể. Chức năng vận động – cảm giác cũng như chức năng của cơ vòng trở về gần như hoàn toàn bình thường sau 1-10 tháng theo dõi [2,8].

IV. KẾT LUẬN

Bệnh nang ấu trùng sán dải heo ở tủy sống là bệnh cảnh hiếm gặp gây ra bởi loài kí sinh trùng *Taenia solium*. Triệu chứng lâm sàng và hình ảnh trên cộng hưởng từ không đặc hiệu, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý u ác tính, viêm tủy khác. Sự hiện diện của nang ấu trùng và mô viêm dạng hạt trên tiêu bản mô bệnh học giúp xác định chẩn đoán. Nhận diện và chẩn đoán chính xác thực thể này ở tủy sống giúp lựa chọn điều trị hiệu quả bằng phương pháp phẫu thuật kèm phác đồ thuốc diệt kí sinh trùng phù hợp, cải thiện triệu chứng cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hồ Thị Hoài Thu.** Bệnh do sán dải heo Taenia solium. Kí sinh trùng y học. Thành phố Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Đại học Quốc Gia;pp.220-6. 2023.
2. **Andino D, Tsiang JT, Pecoraro NC, et al.** Case report and review of literature: Isolated intramedullary spinal neurocysticercosis. Front Neurol. 2022;13:1030468.
3. **Del Brutto O, García HH.** Cysticercosis of the Human Nervous System: Springer; pp.13-19; 23-25; 39-40; 80. 2014.
4. **Kus J, Panah E, Rosenblum J, Bashir M.** Isolated Spinal Cord Neurocysticercosis. J Radiol Case Rep. 2022;16(10):1-7.
5. **Lobo FD, Vatsala KB, Da AS, Rai S.** Cysts that Still Persist: A Case Series of Cysticercosis on Histopathological Evaluation. Turk Patoloji Derg. 2021;37(3):254-7.
6. **Manh BH, Dat T, Hai VT, et al.** Spinal cysticercosis: A case report. Radiol Case Rep. 2023;18(9):3269-73.
7. **Sedaghat S, Schmitz F, Grözinger M, Sedaghat M.** Malignant peripheral nerve sheath tumours in magnetic resonance imaging: primary and recurrent tumour appearance, post-treatment changes, and metastases. Pol J Radiol. 2020;85:e196-e201.
8. **Yang C, Liu T, Wu J, et al.** Spinal cysticercosis: a rare cause of myelopathy. BMC Neurol. 2022;22(1):63.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU TRIỂN KHAI MÔ HÌNH GIẢI PHẪU BỆNH KỸ THUẬT SỐ CHO MỤC ĐÍCH CHẨN ĐOÁN MÔ BỆNH HỌC PHÁP Y

Nghiêm Chí Cương[1,2], Lưu Sỹ Hùng[1], Nguyễn Thanh Tùng[2], Lê Phương Oanh[2], Tạ Thị Thương[2], Phạm Thị Vân[2], Hoàng Thị Luân[3], Phạm Thị Ngọc Mai[3]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu này nhằm đánh giá quá trình triển khai và hiệu quả của Hệ thống Giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản (BASIC-DPS) tại hai đơn vị ở tỉnh Thái Nguyên, Việt Nam với trọng tâm đáp ứng nhu cầu của các môi trường có nguồn lực hạn chế. Mô hình BASIC - DPS bao gồm việc nâng cấp kính hiển vi hiện có và áp dụng hệ thống lưu trữ, quản lý hình ảnh hiệu quả để hỗ trợ quá trình chẩn đoán. **Đối tượng và phương pháp**: Một nghiên cứu quan sát mô tả đã được thực hiện để ghi nhận quá trình triển khai BASIC-DPS tại Bệnh viện A và Trung tâm Pháp Y tỉnh. Hệ thống sử dụng kính hiển vi Olympus BX43 nâng cấp để quét tiêu bản và sử dụng VRPACS để lưu trữ, truyền tải và hiển thị hình ảnh Whole Slide Imaging (WSI). Các chỉ số chính như tốc độ xử lý, tỷ lệ lỗi và khả năng tích hợp hệ thống đã được đánh giá. **Kết quả**: BASIC - DPS cho thấy khả năng tích hợp hiệu quả với các hệ thống quản lý thông tin bệnh viện (HIS, LIS, PACS), cho phép hội chẩn từ xa thông qua cả mạng nội bộ và internet. Tuy nhiên, hệ thống vận hành thủ công, thời gian xử lý chậm (12 phút mỗi diện tích 1x1 cm), và tỷ lệ lỗi quét 5% đã được ghi nhận là những hạn chế cần cải thiện. **Kết luận**: Mô hình BASIC-DPS cho thấy tính khả thi trong môi trường hạn chế về nguồn lực, mang lại giải pháp chi phí thấp cho giải phẫu bệnh và hỗ trợ chẩn đoán pháp y. Việc nâng cao tự động hóa, cải thiện tốc độ và độ tin cậy là cần thiết để có thể mở rộng ứng dụng cho các cơ sở y tế tương tự.

Từ khóa: giải phẫu bệnh kỹ thuật số, tạo ảnh toàn bộ tiêu bản, mô bệnh học pháp y, VRPACS

SUMMARY

THE INITIAL RESULTS OF IMPLEMENTING A DIGITAL PATHOLOGY MODEL FOR FORENSIC PATHOLOGICAL DIAGNOSIS

Introduction: This study aims to evaluate the deployment and effectiveness of a Basic Digital Pathology System (BASIC-DPS) at two units in Thai Nguyen province, Vietnam, focusing on the needs of resource-constrained environments. The BASIC - DPS model involves upgrading existing microscopes and implementing an efficient system for image storage and management to support diagnostic processes. **Methods**: An observational descriptive study was conducted to document the deployment of BASIC-DPS at Hospital A and the Provincial Forensic Center. The system used an upgraded Olympus BX43 microscope for slide scanning and used VRPACS for storing, transmitting, and displaying Whole Slide Imaging (WSI) images. Key parameters, such as processing speed, error rate, and system integration, were evaluated. **Results**: The BASIC - DPS demonstrated effective integration with hospital systems (HIS, LIS, PACS), allowing for remote consultations via both internal networks and the internet. However, the manual operation of the system, slow processing time (12 minutes per 1x1

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[2]*Bệnh viện A Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Chí Cương
ĐT: 0976 876 482
Email: bscuongbva@gmail.com
Ngày nhận bài báo: 30/09/2024
Ngày nhận phản biện: 09/10/2024
Ngày duyệt đăng bài báo: 15/10/2024

cm), and a 5% error rate were noted as limitations that require improvement. **Conclusion**: The BASIC-DPS model shows feasibility in a resource-limited setting, providing a cost-effective solution for digital pathology and supporting forensic diagnostics. Future enhancements are necessary to improve automation, speed, and reliability, facilitating wider adoption across similar healthcare facilities.

Keywords: digital pathology, whole slide imaging, forensic pathology, VRPACS

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giải phẫu bệnh kỹ thuật số (Digital Pathology – DP) đang trở thành một phần quan trọng của y tế hiện đại, góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và khả năng lưu trữ, chia sẻ thông tin. Tuy nhiên, việc áp dụng công nghệ này tại các cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế như ở Việt Nam vẫn gặp nhiều khó khăn về chi phí thiết bị, hạ tầng công nghệ thông tin, và nhân lực.

Nghiên cứu này được thực hiện tại Bệnh viện A và Trung tâm Pháp Y tỉnh Thái Nguyên, hai đơn vị y tế với nguồn lực hạn chế nhưng có nhu cầu cấp thiết trong cải thiện quy trình chẩn đoán và giám định pháp y. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá tính khả thi của hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản (BASIC-DPS) trong việc triển khai tại môi trường địa phương, từ đó rút ra bài học về khả năng và hiệu quả của việc áp dụng DP.

Nghiên cứu đánh giá hệ thống BASIC-DPS được ghi nhận qua ba nội dung: (1) mô tả chi tiết quá trình triển khai tại hai đơn vị, từ chuẩn bị đến áp dụng thực tiễn, (2) đánh giá các thành phần của hệ thống, gồm giải pháp nâng cấp kính hiển vi và hệ thống lưu trữ VRPACS, và (3) đánh giá một số thông số cơ bản như tốc độ xử lý, tỷ lệ lỗi quét, và khả năng tương thích với các hệ thống HIS, LIS, PACS.

Nghiên cứu này không chỉ cung cấp một cái nhìn tổng quan về việc triển khai BASIC-DPS tại Thái Nguyên mà còn đánh giá tiềm năng mở rộng áp dụng công nghệ này tại các cơ sở y tế khác có điều kiện tương tự.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hệ thống Giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản (BASIC-DPS) đang được nghiên cứu, triển khai thử nghiệm tại Trung tâm Pháp Y và Bệnh viện A tỉnh Thái Nguyên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Trường Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện A và Trung tâm Pháp y Thái Nguyên từ 01/4/2024 – 30/7/2024.

Quy trình nghiên cứu:

Quan sát mô tả. Quá trình nghiên cứu tập trung vào ba khía cạnh chính: triển khai hệ thống, đánh giá các thành phần của hệ thống và xác định hiệu suất hoạt động.

Ghi nhận quá trình triển khai:

Thông tin quá trình triển khai (từ giai đoạn chuẩn bị, bao gồm lắp đặt thiết bị và cải tiến cấu hình hệ thống, đến giai đoạn vận hành thử nghiệm và áp dụng thực tế) được thu thập hồi cứu qua các tài liệu, báo cáo.

Đánh giá các thành phần của hệ thống:

Thiết bị quét tiêu bản: Các yếu tố được ghi nhận bao gồm tính ổn định của thiết bị, độ phân giải của hình ảnh WSI, và khả năng sử dụng trong môi trường phòng thí nghiệm.

Hệ thống VRPACS: Các thông số về dung lượng lưu trữ, tốc độ truyền tải, và khả năng tích hợp với hệ thống thông tin bệnh viện như HIS, LIS, và PACS được ghi nhận để đánh giá tính hiệu quả của hệ thống trong việc quản lý dữ liệu hình ảnh.

Đánh giá hiệu suất hệ thống:

Tốc độ xử lý hình ảnh: Ghi nhận thời gian trung bình cần để quét một tiêu bản.

Tỷ lệ lỗi quét: Quan sát và ghi nhận các lỗi xuất hiện trong quá trình quét tiêu bản, bao gồm lỗi mất nét hoặc nhiễu, để đánh giá tính ổn định và độ tin cậy của thiết bị.

Khả năng hội chẩn từ xa: Hệ thống được thử nghiệm hội chẩn qua mạng nội bộ và qua internet để đánh giá tính khả thi của việc hỗ trợ chuyên gia từ xa.

Quản lý người dùng và tính bảo mật: Ghi nhận khả năng cá nhân hóa tài khoản người dùng và mức độ bảo mật của hệ thống, đảm bảo rằng chỉ những người được ủy quyền mới có quyền truy cập vào dữ liệu y tế.

Thu thập và phân tích dữ liệu:

Dữ liệu được thu thập hồi cứu và tiến cứu chủ yếu thông qua các tài liệu, báo cáo đã được ghi chép trực tiếp trong quá trình triển khai và vận hành hệ thống. Các thông số về thời gian xử lý, tỷ lệ lỗi, và trải nghiệm người dùng được ghi nhận chi tiết để phục vụ cho quá trình phân tích hiệu suất.

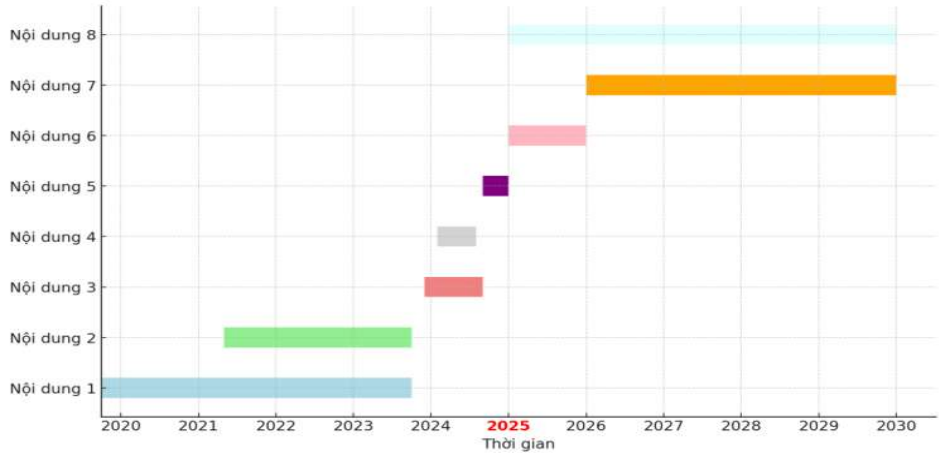
Các kết quả được phân tích định tính nhằm đánh giá tính khả thi của hệ thống trong môi trường y tế có nguồn lực hạn chế.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Hà Nội, số 1141/GCN-HMUIRB ngày 18/01/2024 và Sở Y tế Thái Nguyên, số 2587/QĐ – SYT ngày 24/11/2023 và của Ủy ban nhân tỉnh Thái Nguyên, số 591/QĐ – UBND ngày 27/03/2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Quá trình triển khai mô hình Giải phẫu bệnh kỹ thuật số

Kế hoạch triển khai mô hình DPS toàn diện tại Bệnh viện A và Trung tâm pháp y tỉnh Thái Nguyên được chia thành 2 giai đoạn với 8 nội dung chính dự kiến hoàn thành vào năm 2030. Tại thời điểm nghiên cứu này các công việc đang thực hiện những hạng mục cuối cùng của Nội dung 4.



Biểu đồ 1: Biểu đồ các mốc thời gian phát triển DPS

Giai đoạn 1: Triển khai Hệ thống Giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản - BASIC-DPS (2020 – 2025)

Nội dung 1: Xây dựng và thử nghiệm giải pháp tạo ảnh WSI từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2023.

Nội dung 2: Xây dựng và thử nghiệm giải pháp lưu trữ, truyền tải và xử lý hình ảnh giải

phẫu bệnh kỹ thuật số (VRPACS) từ tháng 5/2021 đến tháng 10/2023.

Nội dung 3: Thử nghiệm và hoàn thiện hệ thống BASIC-DPS trên mẫu bệnh phẩm thực tế hàng ngày tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện A và Trung tâm Pháp y Thái Nguyên từ tháng 12 năm 2023 đến tháng 8 năm 2024.

Nội dung 4: Xác thực chẩn đoán hệ thống BASIC-DPS cho mục đích chẩn đoán mô bệnh học Pháp Y. Thời gian thực hiện từ tháng 2 năm 2024 đến tháng 8 năm 2024.

Nội dung 5: Tổng kết, đánh giá kết quả triển khai hệ thống BASIC - DPS từ tháng 9 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024.

Giai đoạn 2: Từ năm 2025 – 2030

Nội dung 6: Xác thực chẩn đoán hệ thống BASIC – DPS cho mục đích chẩn đoán Tế bào học và Mô bệnh học.

Nội dung 7: Nhân rộng mô hình BASIC - DPS cho các cơ sở y tế trong tỉnh với hệ thống trung tâm tại Bệnh viện A và các cơ sở còn lại là hệ thống vệ tinh.

Nội dung 8: Phát triển Hệ thống Giải phẫu bệnh kỹ thuật số toàn diện tại Bệnh viện A.

3.2. Hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản (BASIC - DPS)

Thành phần tạo nên hệ thống: Hệ thống Giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản được triển khai là hệ thống gồm hai thành phần chủ đạo: giải pháp scan tiêu bản lam kính tạo hình ảnh WSI và giải pháp lưu trữ, xử lý, truyền tải và hiển thị hình ảnh giải phẫu bệnh kỹ thuật số VRPACS (bao gồm cả hình ảnh đại thể và vi thể).

Giải pháp scan tiêu bản lam kính tạo ảnh Whole silde imaging bằng kính hiển vi quang học

Cấu hình kỹ thuật của hệ thống scan tiêu bản thủ công cải tiến từ kính hiển vi Oympus BX43:



Hình 1: Kính hiển vi Olympus BX 43



Hình 2: Vật kính x20/N.A 0.75 OlympusUplanSapo



Hình 3: Phần mềm scan Microvisioneer



Hình 4: Camera Basler 5.0MP

Quá trình vận hành giải pháp scan tiêu bản được diễn giải chi tiết bằng video mô phỏng lưu trữ theo đường link sau: https://www.youtube.com/watch?v=aJvoOWigAvY.

Giải pháp lưu trữ, xử lý, truyền tải và hiển thị hình ảnh Giải phẫu bệnh kỹ thuật số

Là giải pháp được phát triển từ hệ thống VRPACS sẵn có tại Bệnh viện đang được sử dụng cho chuyên ngành Chẩn đoán hình ảnh.

3.3. Một số đặc điểm của Hệ thống BASIC - DPS

Bảng 1: Một số đặc điểm của Hệ thống BASIC - DPS

Hiệu suất của hệ thống	Tốc độ xử lý hình ảnh (Image Processing Speed)	1x1cm: 12 phút
	Dung lượng lưu trữ (Storage Capacity)	10.5Terabite
	Tốc độ truyền tải (Transmission Speed)	70 Mbps
	Tỷ lệ lỗi quét hình ảnh (Scanning Error Rate)	5%
Chất lượng hình ảnh	Độ phân giải hình ảnh (Image Resolution)	0.5 micromet/pixel
	Tỷ lệ tái tạo màu sắc (Color Reproduction Accuracy)	Chưa xác định
Màn hình hiển thị	Độ phân giải màn hình máy tính (Resolution)	1920 x 1080 pixel
	Kích thước màn hình (Screen size)	27 inch
	Độ sáng (Brightness)	300cd/m^2

	Tỷ lệ tương phản	1000:1
	Độ phủ màu và độ chính xác máu **(Color Gamut and Color Accuracy)**	99% sRGB
	Góc nhìn (Viewing Angle)	178°/178°
Khả năng tương thích và tích hợp	Khả năng tích hợp (Integration Capability)	HIS – LIS - PACS
	Khả năng tương thích định dạng (Format Compatibility)	.svs, .tif,.dcm, .vms, .vmu, .ndpi,.scn,.mrxs, .tiff, .svslide, .bif, .tif,
Chi phí	Chi phí đầu tư ban đầu (Initial Investment Cost)	5000 USD
	Chi phí bảo trì (Maintenance Cost)	Chưa xác định
Mức độ tự động hóa	Thủ công	
Khả năng hội chẩn từ xa	Cả mạng nội bộ và qua mạng internet	
Tính bảo mật	An toàn hệ thống thông tin cấp độ 2	
Quản lý người dùng	Cá nhân hóa	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu suất của hệ thống và những hạn chế cần cải thiện

Hiệu suất của hệ thống BASIC – DPS trong nghiên cứu đã được đánh giá trên nhiều tiêu chí như tốc độ xử lý, dung lượng lưu trữ, và tốc độ truyền tải. Kết quả cho thấy tốc độ xử lý hình ảnh của hệ thống là 12 phút cho mỗi diện tích 1x1 cm**,** điều này cho thấy hệ thống vẫn còn chậm so với tiêu chuẩn của CAP (College of American Pathologists) và ESDIP (European Society for Digital and Integrative Pathology)**,** nơi các hệ thống WSI yêu cầu tốc độ nhanh hơn để đáp ứng nhu cầu chẩn đoán tức thời [1,2,4]. So sánh với các máy scan tiêu bản tự động có thể xử lý trong 30-60 giây, sự khác biệt này chỉ ra rằng cần có những cải tiến để tối ưu hóa tốc độ xử lý nhằm nâng cao hiệu suất và đáp ứng nhu cầu lâm sàng.

Bên cạnh đó, tỷ lệ lỗi quét hình ảnh (5%) là một yếu tố cần quan tâm. Mặc dù tỷ lệ này nằm ở mức có thể chấp nhận được trong giai đoạn thử nghiệm, nhưng khi hệ thống được áp dụng vào chẩn đoán thường quy, yêu cầu về độ chính xác trở nên khắt khe hơn. Điều này đòi hỏi hệ thống cần phải giảm thiểu tỷ lệ lỗi xuống mức thấp nhất có thể, nhằm đảm bảo độ tin cậy trong chẩn đoán và tránh những sai sót có thể ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng. Việc cải thiện về độ chính xác của quét và chất lượng thiết bị là rất cần thiết để đáp ứng các tiêu chuẩn quốc tế từ DPA (Digital Pathology Association) về chất lượng hình ảnh [3].

4.2. Chất lượng hình ảnh và thiết bị hiển thị

Chất lượng hình ảnh và thiết bị hiển thị đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo tính chính xác trong quá trình chẩn đoán bằng DPS. Hệ thống tại Thái Nguyên sử dụng kính

hiển vi Olympus BX43 kết hợp với camera Basler 5.0MP và phần mềm số hóa tiêu bản thủ công để tạo hình ảnh WSI với độ phân giải 0,5 micromet/pixel. Theo hướng dẫn của CAP, độ phân giải này có thể đáp ứng yêu cầu chi tiết cần thiết để đánh giá các mẫu mô bệnh học, nhưng việc duy trì chất lượng hình ảnh cao là một thách thức cần được giải quyết, đặc biệt khi tỷ lệ tái tạo màu sắc chưa được xác định rõ ràng.

Thiết bị hiển thị bao gồm màn hình độ phân giải 1920x1080 pixel, kích thước 27 inch, độ sáng 300 cd/m², và tỷ lệ tương phản 1000:1. Các thông số này phù hợp với các khuyến cáo từ CAP và ESDIP về yêu cầu cho màn hình hiển thị WSI [1,2,4]. Tuy nhiên, độ phân giải Full HD có thể chưa tối ưu để đảm bảo tính chính xác khi quan sát các chi tiết nhỏ, đặc biệt là với những mẫu bệnh phẩm phức tạp. Việc cải thiện thiết bị hiển thị lên độ phân giải 2K hoặc 4K, cùng với tăng cường khả năng tái tạo màu sắc chính xác hơn, sẽ giúp tăng cường chất lượng chẩn đoán và giảm thiểu sai sót [5].

4.3. Khả năng tương thích và tích hợp hệ thống

Khả năng tích hợp và tương thích của hệ thống BASIC – DPS là một điểm sáng đáng chú ý trong nghiên cứu này. Hệ thống đã được tích hợp thành công với các hệ thống HIS, LIS, và PACS, cho phép kết nối thông suốt giữa các bộ phận khác nhau trong bệnh viện và giúp tối ưu hóa quy trình làm việc. Điều này phù hợp với yêu cầu của các hướng dẫn từ RCPA (Royal College of Pathologists of Australasia) [6], trong đó nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tích hợp hệ thống để cải thiện khả năng quản lý và lưu trữ thông tin bệnh nhân một cách hiệu quả và an toàn.

Bên cạnh đó, khả năng tương thích với các định dạng tệp như .svs, .tif, .dcm, .vms và nhiều định dạng khác đã tăng cường tính linh hoạt của hệ thống trong việc sử dụng và chia sẻ dữ liệu. Điều này rất quan trọng khi làm việc với các hệ thống khác nhau hoặc khi cần hội chẩn từ xa với các chuyên gia bên ngoài.

4.4. Mức độ tự động hóa và hiệu quả của hệ thống

Hệ thống BASIC - DPS hoạt động chủ yếu theo hình thức thủ công giúp tận dụng tốt các thiết bị sẵn có và giảm thiểu chi phí, điều này cũng đồng nghĩa với việc hệ thống cần sự can thiệp của con người trong nhiều công đoạn. Điều này làm giảm tính hiệu quả và có thể làm chậm quy trình chẩn đoán. Để nâng cao tính tự động hóa của hệ thống, việc bổ sung các công nghệ như máy quét tiêu bản tự động và tích hợp AI để phân tích hình ảnh có thể là bước cải thiện cần thiết, giúp giảm sự phụ thuộc vào thao tác của con người và nâng cao tính chính xác.

4.5. Khả năng hội chẩn Từ xa

Hệ thống BASIC - DPS có khả năng hỗ trợ hội chẩn từ xa thông qua cả mạng nội bộ và mạng internet. Đây là một ưu điểm quan trọng, đặc biệt trong bối cảnh các bác sĩ chuyên khoa có thể không có mặt trực tiếp tại đơn vị. Khả năng kết nối này giúp tăng cường tính linh hoạt và khả năng hợp tác chuyên môn giữa các cơ sở y tế, cho phép các chuyên gia từ xa có thể xem xét và đánh giá hình ảnh một cách nhanh chóng. Tuy nhiên, để hệ thống hội chẩn từ xa hoạt động hiệu quả, cần đảm bảo chất lượng

mạng ổn định, và có thể cải thiện khả năng truyền tải hình ảnh WSI với độ phân giải cao mà không bị gián đoạn.

4.6. Tính bảo mật và an toàn hệ thống thông tin

Hệ thống BASIC - DPS đã đạt mức an toàn hệ thống thông tin cấp độ 2, đảm bảo tính bảo mật của dữ liệu bệnh nhân và hình ảnh chẩn đoán. Điều này đặc biệt quan trọng trong bối cảnh các thông tin y tế cần được bảo mật nghiêm ngặt để bảo vệ quyền riêng tư của bệnh nhân. Tuy nhiên, với sự phát triển của các mối đe dọa an ninh mạng, việc nâng cao cấp độ bảo mật lên mức cao hơn có thể là cần thiết trong tương lai để đảm bảo an toàn tối đa.

4.7. Quản lý người dùng và cá nhân hóa

Việc cá nhân hóa quản lý người dùng là một đặc điểm nổi bật của hệ thống BASIC - DPS, giúp tạo ra môi trường làm việc chuyên nghiệp và phù hợp với từng chuyên viên y tế. Mỗi người dùng có tài khoản cá nhân với quyền truy cập được phân cấp, đảm bảo rằng chỉ có những người được ủy quyền mới có thể truy cập vào các chức năng nhất định. Việc cá nhân hóa này không chỉ giúp tăng cường tính bảo mật mà còn nâng cao tính tiện lợi và khả năng theo dõi hoạt động của từng người dùng, từ đó giúp quản lý dữ liệu và đảm bảo tính minh bạch trong quy trình chẩn đoán.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã chứng minh tính khả thi của hệ thống Giải phẫu bệnh kỹ thuật số cơ bản (BASIC-DPS) tại Bệnh viện A và Trung tâm Pháp Y tỉnh Thái Nguyên trong bối cảnh có nguồn lực hạn chế. Việc cải tiến kính hiển vi thành thiết bị quét tiêu bản và sử dụng giải pháp lưu trữ VRPACS đã giúp số hóa tiêu bản và quản lý hình ảnh hiệu quả, hỗ trợ tốt cho quá trình chẩn đoán và hội chẩn từ xa. Tuy nhiên, hệ thống còn hạn chế về tốc độ xử lý và mức độ tự động hóa, với tỷ lệ lỗi quét là 5%, đòi hỏi những cải tiến trong tương lai để nâng cao hiệu suất và độ tin cậy. Nhìn chung, BASIC-DPS có tiềm năng phát triển và mở rộng ứng dụng tại các cơ sở y tế khác có hoàn cảnh tương tự.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **College of American Pathologists (CAP).** Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology. 2013.
2. **College of American Pathologists (CAP).** Validating Whole Slide Imaging Systems for Diagnostic Purposes in Pathology: Guideline Update. 2021.
3. **Digital Pathology Association (DPA).** Validation of Digital Pathology in a Healthcare Environment. 2011.
4. **European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP).** Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory. 2021.
5. **Korean Society of Pathologists (KSP).** Recommendations for pathologic practice using digital pathology: consensus report of the Korean Society of Pathologists. 2020.
6. **The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA).** Guidelines for Digital Microscopy in Anatomical Pathology and Cytology. 2020.

TRÍ TUỆ NHÂN TẠO TRONG TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG: MỘT CA ỨNG DỤNG TẠI VIỆT NAM

Trần Văn Khánh[1], Đinh Xuân Lâm[1], Nghiêm Chí Cương[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư cổ tử cung là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng tại các khu vực đang phát triển, và việc phát hiện sớm thông qua sàng lọc định kỳ có thể giảm đáng kể tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, tại Việt Nam, tình trạng thiếu hụt các chuyên gia tế bào học là rào cản lớn đối với việc sàng lọc và chẩn đoán ung thư cổ tử cung hiệu quả. Để giải quyết vấn đề này, chúng tôi đã phát triển một hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số tích hợp trí tuệ nhân tạo (AI) nhằm hỗ trợ sàng lọc tế bào cổ tử cung và đào tạo chuyên gia. Bằng cách tích hợp phân tích hình ảnh tiên tiến và bộ dữ liệu được gán nhãn, hệ thống của chúng tôi hướng đến việc nâng cao kỹ năng của các chuyên gia tế bào học, cải thiện độ chính xác chẩn đoán và hỗ trợ phát hiện sớm ung thư cổ tử cung. **Đối tượng và phương pháp**: Hệ thống của chúng tôi bao gồm việc thu thập và gán nhãn 450 mẫu tế bào học chất lỏng (LBC), tạo ra một tập dữ liệu với hơn 87 nghìn hình ảnh được phân loại dựa trên Hệ thống Bethesda 2014. Nhóm gồm 20 bác sĩ chuyên khoa đã tiến hành gán nhãn ban đầu, sau đó được xác minh bởi 3 chuyên gia nhằm đảm bảo độ chính xác. Chúng tôi đã xây dựng các mô hình phân loại đa lớp dựa trên học sâu để phân biệt 5 loại tế bào bất thường: ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL và SCC. Ngoài ra, chúng tôi đã tạo ra một mô-đun đào tạo tích hợp các mô hình AI để hỗ trợ việc đào tạo và tự học của các bác sĩ, sinh viên chuyên ngành giải phẫu bệnh. **Kết quả**: Kết quả cho thấy các mô hình chẩn đoán hỗ trợ AI của chúng tôi cải thiện độ chính xác của phân loại tế bào học so với các phương pháp truyền thống, nâng cao độ nhạy, độ đặc hiệu và hiệu suất chẩn đoán tổng thể. Hệ thống giải phẫu kỹ thuật số tích hợp AI mang lại một giải pháp thực tiễn cho vấn đề thiếu hụt chuyên gia tế bào học tại Việt Nam và có tiềm năng thay đổi phương pháp sàng lọc ung thư cổ tử cung. **Kết luận**: Nghiên cứu của chúng tôi chứng minh rằng việc tích hợp các mô hình học sâu với hệ thống giải phẫu kỹ thuật số có thể giải quyết một phần sự thiếu hụt chuyên gia tế bào học tại Việt Nam. Các mô hình chẩn đoán hỗ trợ AI cải thiện đáng kể độ chính xác và độ tin cậy của sàng lọc ung thư cổ tử cung, trở thành một công cụ giá trị trong việc nâng cao kết quả sức khỏe cộng đồng tại các khu vực có nguồn lực hạn chế.

Từ khóa: ung thư cổ tử cung, tế bào học cổ tử cung, giải phẫu bệnh kỹ thuật số, học sâu, phân loại đa lớp.

SUMMARY

AI FOR CERVICAL CYTOLOGY: A CASE STUDY IN VIETNAM

Introduction: Cervical cancer is a significant health concern in developing regions, and early detection through regular screening can drastically reduce mortality rates. However, in Vietnam, a critical shortage of qualified cytologists poses a substantial barrier to effective cervical cancer screening and diagnosis. To address this gap, we developed a digital pathology system, integrating artificial intelligence (AI) to support cervical cytology screening and cytologist training. By integrating advanced image analysis and curated

[1]*Viện Khoa học và Công nghệ ứng dụng - Trường ĐH CNTT&TT Thái Nguyên*
[2]*Bệnh viện A Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Khánh
ĐT: 0838672666
Email: tvkhanh@ictu.edu.vn
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

datasets, our system aims to enhance cytologist training, improve diagnostic accuracy, and support early detection of cervical cancer. **Methods**: Our system includes the collection and labelling of 450 Liquid-Based Cytology (LBC) specimens, resulting in a dataset of over 87k labelled images categorized based on the 2014 Bethesda System. A team of 20 pathologists conducted initial labelling, which was further verified by three senior experts to ensure accuracy. We built deep learning-based multi-class classification models to distinguish five categories of abnormal cervical cells: ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, and SCC. Additionally, we created a training module that incorporates these AI models to support the training and self-learning of cytologists through interactive sessions and assessments. **Results**: Results indicate that our AI-assisted diagnostic models improve the accuracy of cytological analysis compared to traditional methods, enhancing sensitivity, specificity, and overall diagnostic performance. This integrated digital pathology system offers a practical solution to the shortage of qualified cytologists in Vietnam and holds promise for transforming cervical cancer screening and improving public health outcomes. **Conclusion**: Our study demonstrates that integrating deep learning models with digital pathology systems can effectively address the shortage of qualified cytologists in Vietnam. The AI-assisted diagnostic models significantly improve the accuracy and reliability of cervical cancer screening, making it a valuable tool for enhancing public health outcomes in resource-limited settings.

Keywords: cervical cancer, cervical cytology, digital pathology, deep learning, multi-class classification

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, đặc biệt tại các quốc gia đang phát triển. Việc phát hiện sớm thông qua tầm soát định kỳ có thể giúp giảm đáng kể tỷ lệ tử vong. Một trong những phương pháp hiệu quả nhất để phát hiện các tế bào tiền ung thư và ung thư ở cổ tử cung là xét nghiệm tế bào học, đặc biệt là phương pháp xét nghiệm Pap smear hoặc phương pháp dựa trên chất lỏng (LBC) [3]. Tuy nhiên, sự thành công của các chương trình tầm soát này phụ thuộc nhiều vào việc có đủ số lượng chuyên gia tế bào học có kỹ năng và được đào tạo bài bản. Tại Việt Nam, tình trạng thiếu hụt các chuyên gia tế bào học đã trở thành một trở ngại lớn cho việc tầm soát và chẩn đoán ung thư cổ tử cung do thiếu các chương trình đào tạo chuyên biệt và nhiều cơ sở y tế không có đủ nguồn lực, cơ sở hạ tầng để cung cấp chương trình đào tạo tế bào học toàn diện. Để hỗ trợ giải quyết vấn đề này, cần xây dựng một hệ thống đào tạo số hỗ trợ các chuyên gia tế bào học nâng cao năng lực chuyên môn, hỗ trợ các bác sĩ tế bào học được thực hành thường xuyên, liên tục nhằm tăng cường thêm kiến thức và kỹ năng chuyên môn.

Bài viết này giới thiệu một giải pháp thực tế cho những thách thức trên thông qua việc phát triển một hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số [3]. Hệ thống này tập trung vào ba công việc chính:

- Thu thập và gán nhãn hình ảnh tế bào học dựa trên chất lỏng (LBC).
- Xây dựng và tích hợp các mô hình phân loại tế bào học đa lớp dựa trên các mô hình học sâu [1,4].
- Phát triển một mô-đun hỗ trợ đào tạo và cung cấp tài liệu số hỗ trợ cho sinh viên và bác sĩ chuyên ngành tế bào học.

Bằng cách kết hợp các kỹ thuật phân tích hình ảnh tiên tiến với bộ dữ liệu hình ảnh tế bào học được gán nhãn kỹ lưỡng, hệ thống này nhằm mục đích nâng cao quá trình đào tạo cho sinh viên và các bác sĩ tế bào học. Chúng tôi sử dụng công nghệ học sâu để cải thiện độ chính xác và hiệu quả của mô hình phân tích tế bào học, hỗ trợ các người học nhận biết và phân

biệt tốt hơn một số loại tế bào học điển hình.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thu thập và gán nhãn hình ảnh tế bào học dựa trên chất lỏng (LBC)

Chúng tôi đã xử lý 450 mẫu bệnh phẩm tế bào học cổ tử cung bằng hệ thống CellSolution® F50 và nhuộm tiêu bản theo phương pháp Papanicolaou. Các tiêu bản này sau đó được số hóa thành các hình ảnh WSI bằng kính hiển vi Olympus BX43 kết hợp với camera Basler 5.0 MP, tích hợp phần mềm Microvisioneer mvSlide. Từ mỗi mẫu WSI, chúng tôi tiến hành trích xuất ngẫu nhiên 100 vi trường quan sát dưới kính hiển vi ở độ phóng đại 40x trên hệ thống VRPACS, tạo ra tổng cộng 45.000 hình ảnh JPG để tiến hành gán nhãn. Mỗi tế bào và cụm tế bào được đánh dấu bằng khung giới hạn (bounding box) và phân loại theo Hệ thống Bethesda 2014.

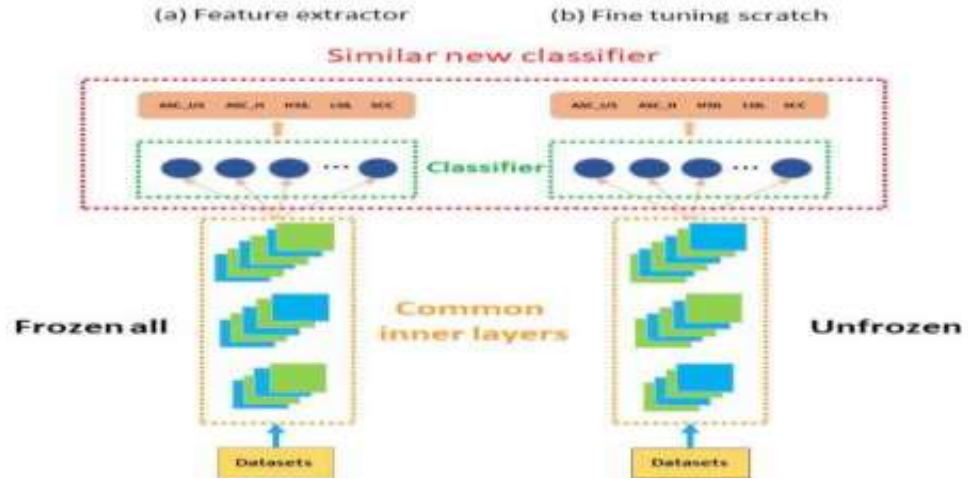
Quá trình gán nhãn trải qua hai vòng trên 45.000 hình ảnh ở độ phóng đại 400x. Trong vòng đầu tiên, 20 bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm từ 3 đến 5 năm tiến hành gán nhãn cho các hình ảnh. Vòng thứ hai có sự tham gia của ba chuyên gia trong lĩnh vực tế bào học cổ tử cung với hơn 10 năm kinh nghiệm, tiến hành kiểm tra và xác nhận các nhãn từ vòng đầu tiên. Chỉ những nhãn đạt được sự đồng thuận của ít nhất 2 trên 3 chuyên gia mới được đưa vào bộ dữ liệu cuối cùng để phục vụ cho quá trình đào tạo và đánh giá mô hình.

2.2. Xây dựng mô hình phân loại hình ảnh tế bào học đa lớp dựa trên học sâu

Ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong chẩn đoán ung thư cổ tử cung tế bào học [3], chúng tôi đã thử nghiệm các chiến lược học chuyển giao (transfer learning) [8] khác nhau và các mô hình kết hợp (ensemble models) [2], bao gồm trích xuất đặc trưng và tinh chỉnh mô hình để phân loại các tế bào cổ tử cung bất thường vào năm nhóm chính: ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL và SCC.

Học chuyển giao (Transfer learning)

Học chuyển giao là một kỹ thuật trong học máy (machine learning) và học sâu (deep learning), trong đó một mô hình đã được huấn luyện trên một nhiệm vụ hoặc bộ dữ liệu lớn trước đó sẽ được sử dụng lại và tinh chỉnh để áp dụng cho một nhiệm vụ hoặc bộ dữ liệu khác có liên quan nhưng thường nhỏ hơn. Điều này cho phép mô hình tận dụng kiến thức đã học từ nhiệm vụ cũ để cải thiện hiệu suất và giảm thời gian huấn luyện cho nhiệm vụ mới.



Hình 1: Học chuyển giao

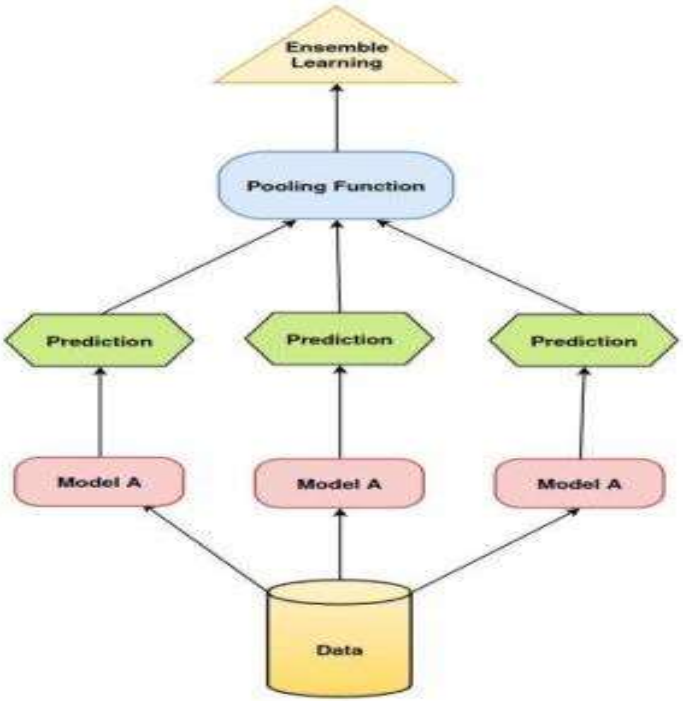
Trong nghiên cứu về phân loại tế bào ung thư cổ tử cung bằng kỹ thuật học chuyển giao, chúng tôi đã lựa chọn sáu mô hình dựa trên khả năng học tập và hiệu suất khái quát hóa của chúng. Các mô hình được chọn bao gồm các mô hình dựa trên kiến trúc mạng nơ-ron tích chập (CNN) như VGG19 [4], InceptionV3, ResNet101, DenseNet201, và kiến trúc Transformer như Vision Transformer - ViT và FasterViT [1].

Những mô hình này đã được huấn luyện trên các tập dữ liệu chứa tế bào ung thư cổ tử cung bất thường bằng cách áp dụng các kỹ thuật học chuyển giao tiên tiến [6]. Ban đầu, chúng tôi sử dụng các mô hình đã được huấn luyện trước trên tập dữ liệu ImageNet1k để tận dụng các đặc trưng đã học nhằm nâng cao hiệu quả cho các nhiệm vụ phân loại của mình. Sau đó, các bộ phân loại đã được tinh chỉnh theo chiến lược cụ thể mà chúng tôi đề ra nhằm tối ưu hóa hiệu suất cho nghiên cứu này.

Cách tiếp cận này giúp chúng tôi phát huy tối đa hiệu quả của từng mô hình trong việc nhận diện và phân loại chính xác các tế bào ung thư cổ tử cung, qua đó đóng góp vào việc cải thiện khả năng chẩn đoán trong các chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung.

Mô hình kết hợp (Ensemble models)

Học kết hợp là một phương pháp trong học máy, trong đó nhiều mô hình được kết hợp với nhau để giải quyết cùng một vấn đề nhằm cải thiện hiệu suất dự đoán so với việc sử dụng chỉ một mô hình đơn lẻ. Ý tưởng chính của học kết hợp là tận dụng sự đa dạng của các mô hình riêng lẻ để giảm thiểu sai số, tăng tính ổn định và cải thiện khả năng tổng quát hóa của hệ thống (Hình 2).



Hình 2: Học kết hợp

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tích hợp sáu kiến trúc CNN khác nhau, bao gồm MobileNetV2, InceptionResNetV2, InceptionV3, VGG16, ResNet101 và Xception

vào một khung mô hình kết hợp thống nhất để phân loại hình ảnh tế bào học cổ tử cung [7]. Mỗi kiến trúc đều có những thế mạnh riêng, giúp chúng tôi tận dụng đa dạng các khả năng trong việc trích xuất đặc trưng và nhận diện mẫu hình.

Để nâng cao hiệu quả của mô hình, chúng tôi đã kết hợp các kỹ thuật tiền xử lý và tăng cường hình ảnh khác nhau. Những kỹ thuật này nhằm cải thiện chất lượng hình ảnh và làm nổi bật các đặc điểm liên quan, từ đó giúp mô hình xác định và phân loại các bất thường cổ tử cung tốt hơn trên tập dữ liệu của người Việt. Các bước tiền xử lý có thể bao gồm chuẩn hóa, giảm nhiễu và điều chỉnh độ tương phản, giúp tạo ra dữ liệu đầu vào nhất quán hơn cho mô hình.

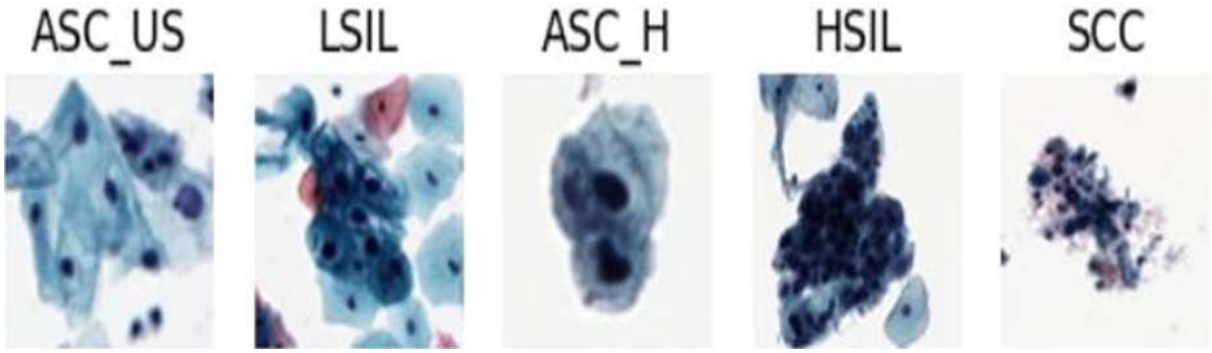
Bằng cách áp dụng phương pháp tiếp cận toàn diện này, chúng tôi không chỉ nâng cao hiệu suất [5] của từng mô hình riêng lẻ mà còn tận dụng trí tuệ tập thể của mô hình kết hợp. Phương pháp này cho phép cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán và nâng cao kết quả điều trị cho bệnh nhân trong các chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung. Thông qua việc tích hợp các kỹ thuật học sâu, chúng tôi hy vọng sẽ đóng góp đáng kể cho lĩnh vực giải phẫu kỹ thuật số và chẩn đoán ung thư cổ tử cung, đặc biệt là trong các khu vực hạn chế về nguồn lực như Việt Nam.

2.3. Phát triển mô-đun đào tạo và hỗ trợ bác sĩ tế bào học

Để hỗ trợ sinh viên, bác sĩ ngành tế bào học, chúng tôi đã phát triển thử nghiệm một mô-đun đào tạo bắt đầu bằng bài kiểm tra đầu vào. Sau khi vượt qua bài kiểm tra này, sinh viên sẽ tham gia vào một mô-đun lý thuyết nhằm học cách phân loại hình ảnh tế bào học. Sau khi hoàn thành chương trình đào tạo, sinh viên sẽ được đánh giá về kiến thức và kỹ năng của mình thông qua bài kiểm tra. Các mô-đun hỗ trợ này được tích hợp các mô hình phân loại dựa trên học sâu, giúp các bác sĩ tế bào học tự học và phân loại các loại tế bào.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tập dữ liệu thu được được tổ chức thành năm lớp với các bộ train/dev/test cho từng lớp như sau:



Hình 3: Các bộ train/dev/test cho từng lớp

Bảng 1: Thống kê dữ liệu

Label	ACS_US	LSIL	ASC-H	HSIL	SCC	Total
Train	2.860	2.740	2.830	2.986	1.196	12.612
Dev	357	341	353	372	149	1.572
Test	359	345	355	375	151	1.585

Chúng tôi đã triển khai nhiều mô hình học sâu, tận dụng các phương pháp học chuyển giao và phương pháp kết hợp. Các phương pháp học kết hợp đã thể hiện hiệu suất mạnh mẽ và độ tin cậy cao bằng cách kết hợp hiệu quả sức mạnh của nhiều mô hình riêng lẻ (Bảng 2).

Bảng 2: Kết quả phân loại F1-score của các mô hình học chuyển giao và học kết hợp

Học chuyển giao	MobileNetV2	InceptionV3	VGG16	DenseNet201	ResNet101	Xception	VGG19
	68,41	72,57	64,65	68,10	60,41	67,18	66,10
Học kết hợp	Voting		Logistic Regression		Support Vector Machine		
	76,17		76,14		76,57		

Mô-đun hỗ trợ đào tạo bao gồm các bài kiểm tra ban đầu, các bài học đào tạo tương tác và các bài đánh giá cuối khóa, đảm bảo rằng các bác sĩ tế bào học được trang bị đầy đủ để diễn giải chính xác các mẫu tế bào học điển hình. Bên cạnh đó, mô-đun hỗ trợ cũng thúc đẩy việc tự học, từ đó nâng cao chất lượng tổng thể của sinh viên ngành tế bào học. Kết quả Bảng 3 cho thấy rằng khi các bác sĩ tế bào học sử dụng mô hình chẩn đoán hỗ trợ AI đạt được các chỉ số hiệu suất cao hơn so với những người chỉ dựa vào các phương pháp truyền thống. Bảng 3 cũng chỉ ra rằng mức độ đồng thuận kappa trong chẩn đoán của hai bác sĩ có 1 năm kinh nghiệm khi được hỗ trợ bởi AI với bác sĩ có trên 5 năm kinh nghiệm được cải thiện đáng kể.

Bảng 3: Đánh giá mức độ cải thiện chẩn đoán của bác sĩ có/không (C/K) sử dụng hỗ trợ của AI

Bác sĩ tham gia đánh giá (1 năm kinh nghiệm)	**Sử dụng hỗ trợ của AI?**	**Mức độ đồng thuận kappa với bác sĩ có nhiều hơn 5 năm kinh nghiệm (%)**			
		LSIL	**HSIL**	**SCC**	**Bất thường/Bình thường**
BS 1	C	0,95	0,84	0,77	0,97
	K	0,76	0,30	0,14	0,81
BS 2	C	0,96	0,87	0,81	0,98
	K	0,85	0,71	0,59	0,92

IV. BÀN LUẬN

Bài báo trình bày một nghiên cứu quan trọng về việc ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong chẩn đoán hình ảnh ung thư cổ tử cung [3], đặc biệt tập trung vào các nước đang phát triển như Việt Nam, nơi mà nguồn lực và nhân lực y tế còn hạn chế. Đây là một hướng tiếp cận hiện đại và tiên tiến, có thể tạo ra bước đột phá trong việc cải thiện chất lượng sàng lọc và chẩn đoán bệnh lý này. Nội dung nghiên cứu nổi bật với việc phát triển một hệ thống AI hỗ trợ sàng lọc tế bào học cổ tử cung, kết hợp với các mô hình học sâu đa lớp để phân loại các loại tế bào bất thường [6,7]. Việc sử dụng các mô hình học chuyển giao [7,8] và học kết hợp [2,6] nhằm tận dụng sức mạnh của nhiều kiến trúc mạng nơ-ron khác nhau giúp tăng độ chính xác của việc phân loại tế bào [5], đồng

thời giảm thiểu các sai sót chẩn đoán mà có thể xảy ra khi chỉ sử dụng các phương pháp truyền thống. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các bác sĩ tế bào học sử dụng mô hình chẩn đoán hỗ trợ AI đạt được các chỉ số hiệu suất cao hơn so với những người chỉ dựa vào các phương pháp truyền thống. Điều này mở ra tiềm năng áp dụng AI vào các quy trình lâm sàng thực tiễn, giúp cải thiện hiệu quả của các chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung, đặc biệt trong bối cảnh nguồn lực y tế còn hạn chế. Bên cạnh đó, việc ứng dụng hệ thống AI không chỉ giúp nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán, mà còn hỗ trợ đào tạo, phát triển nhân lực, hướng tới xây dựng một hệ sinh thái số trong lĩnh vực y tế.

Tuy nhiên, để triển khai thành công, vẫn cần phải có sự cân nhắc kỹ lưỡng về việc đào tạo, nâng cao năng lực của đội ngũ nhân viên y tế và đảm bảo các tiêu chuẩn an toàn trong ứng dụng AI, cũng như xây dựng các cơ sở dữ liệu chuyên biệt phù hợp với đặc trưng của người Việt. Việc này đòi hỏi sự phối hợp giữa các cơ sở y tế, cơ quan quản lý, và các doanh nghiệp công nghệ nhằm đảm bảo rằng giải pháp được triển khai một cách hiệu quả và bền vững.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này nhấn mạnh tiềm năng của việc tích hợp trí tuệ nhân tạo và hệ thống giải phẫu bệnh kỹ thuật số để giải quyết các thách thức trong sàng lọc ung thư cổ tử cung, đặc biệt là ở những nơi thiếu nguồn lực như Việt Nam. Phương pháp của chúng tôi bao gồm việc phát triển một hệ thống toàn diện, bao gồm việc thu thập và gán nhãn các hình ảnh tế bào học dựa trên chất lỏng, triển khai các mô hình phân loại đa lớp tiên tiến dựa trên học sâu, và xây dựng một mô-đun đào tạo cho các sinh viên, bác sĩ tế bào học.

Kết quả cho thấy mô hình chẩn đoán hỗ trợ AI của chúng tôi vượt trội so với các phương pháp truyền thống về các chỉ số hiệu suất chính. Điều này nhấn mạnh giá trị thực tiễn của việc tích hợp các hệ thống trí tuệ nhân tạo vào quy trình lâm sàng. Cuối cùng, sự tích hợp này có khả năng hỗ trợ nâng cao chất lượng các chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung nhằm cải thiện kết quả sức khỏe cộng đồng tại Việt Nam.

VI. KIẾN NGHỊ

Để áp dụng thành công các công nghệ AI trong giải phẫu bệnh số (GPB) tại Việt Nam, việc xây dựng một chiến lược phù hợp với bối cảnh và nguồn lực hiện nay là vô cùng quan trọng. Dưới đây là một số kiến nghị và đề xuất nhằm định hướng triển khai hiệu quả trong lĩnh vực này:

- Tạo và chuẩn hóa dữ liệu y tế Việt Nam: Dữ liệu y tế đặc thù của bệnh nhân Việt Nam có ý nghĩa rất lớn trong việc xây dựng các mô hình AI hiệu quả. Các bệnh viện và trung tâm GPB nên phối hợp với các viện nghiên cứu và trường đại học để tạo lập các bộ dữ liệu giải phẫu bệnh chuẩn hóa, được gắn nhãn rõ ràng và có tính chính xác cao, phục vụ cho quá trình huấn luyện các mô hình AI.

- Đào tạo và nâng cao năng lực cho nhân viên y tế: Một trong những thách thức lớn nhất trong áp dụng AI vào GPB là khả năng làm việc với các công nghệ mới. Do đó, cần có các

chương trình đào tạo thường xuyên về sử dụng AI trong chẩn đoán, cũng như nâng cao năng lực phân tích và đánh giá kết quả. Đồng thời, việc đưa các khóa học trực tuyến về học máy và xử lý hình ảnh vào chương trình đào tạo tại các trường y và các cơ sở đào tạo chuyên ngành là cần thiết.

- Áp dụng mô hình AI theo từng giai đoạn: Để phù hợp với nguồn lực hạn chế, các mô hình AI đơn giản và dễ triển khai có thể là lựa chọn phù hợp cho các cơ sở y tế nhỏ và trung bình. Các mô hình này có thể được tối ưu hóa để xử lý các trường hợp cụ thể như nhận diện tế bào bất thường trong các mẫu xét nghiệm LBC.

- Hợp tác giữa các cơ sở y tế và doanh nghiệp công nghệ trong phát triển và ứng dụng AI: Các bệnh viện, viện nghiên cứu nên hợp tác với các công ty công nghệ để cùng phát triển và điều chỉnh các mô hình AI phù hợp với đặc điểm lâm sàng và bệnh lý tại Việt Nam. Sự kết hợp này giúp đảm bảo các giải pháp được thiết kế không chỉ chính xác mà còn khả thi khi triển khai tại các bệnh viện và phòng khám.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ashish V, Noam S, Parmar N, et al**. Attention is all you need. In Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS'17). 2017.
2. **Ganaie MA, Hu M, Malik AK, et al**. Ensemble deep learning: A review. Engineering Applications of AI 115. 2022. https://doi.org/10.1016/j.engappai.2022.10515.
3. Jiang P, Li X, Shen H, Chen Y, Wang L, et al. A systematic review of deep learning-based cervical cytology screening: from cell identification to whole slide image analysis. AI Review. 2023;56:2687–2758.
4. **Sarvamangala DR, Kulkarni RV**. Convolutional neural networks in medical image understanding: a survey. Evol Intell. 2022;15(1):1-22.
5. Sokolova M, Lapalme G. A systematic analysis of performance measures for classification tasks. Information Processing & Management. 2009;45(4):427–437.
6. **Tran VK, Nguyen TH, Dinh XL & Nghiem CC**. A study on ensemble learning for cervical cytology classification. In: In International conference on advances in information and communication technology. 3rd. Springer. 2024.
7. **Tran VK, Do DT, Dinh XL & Nghiem CC**. Transfer learning for cervical cancer multi-class classification. In: In International conference on advances in information and communication technology. 3rd. Springer. 2024.
8. **Zhao Z, Alzubaidi L, Zhang J, Duan Y, Gu Y**. A comparison review of transfer learning and self-supervised learning: Definitions, applications, advantages and limitations. Expert Systems with Applications. 2024;242:122807.

ỨNG DỤNG KÍNH HIỂN VI QUANG PHỔ RAMAN TRONG CHẨN ĐOÁN MÔ BỆNH HỌC

Tưởng Phi Vương[1], Trần Thái Tú[1], Vũ Văn Dưỡng[1], Lê Tài Thế[1], Phan Thị Thục Trang[2]

TÓM TẮT

Ứng dụng quang phổ Raman trong chẩn đoán mô bệnh học nói chung và chẩn đoán ung thư nói riêng cho thấy nhiều triển vọng. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam được công bố. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm khảo sát khả năng ứng dụng kính hiển vi quang phổ Raman trong chẩn đoán mô bệnh học da tại Việt Nam. Kết quả soi quang phổ Raman các mẫu mô da bình thường (04 mẫu), mẫu mô da sẹo lồi (01 mẫu) và mẫu ung thư da tế bào vảy (01 mẫu), cho thấy: Phổ Raman thu được từ các mẫu mô da bình thường trong nghiên cứu này tương tự với kết quả nghiên cứu khác đã được công bố; bước đầu đánh giá trên mẫu mô sẹo lồi và mẫu ung thư da tế bào vảy cho thấy sự khác biệt rõ nét (vị trí, cường độ píc) phổ Raman thu được từ mẫu bệnh phẩm (ung thư, sẹo lồi) so với mô bình thường. Cần tiếp tục nghiên cứu ứng dụng quang phổ Raman trong chẩn đoán sớm, chẩn đoán sàng lọc và đánh giá hiệu quả điều trị ung thư cũng như các bệnh lý khác tại Việt Nam.

Từ khoá: quang phổ Raman, ung thư tế bào vảy, sẹo lồi, da

SUMMARY

APPLICATION OF RAMAN SPECTROSCOPY IN DIAGNOSTÍC PATHOLOGY

The applícation of Raman spectroscopy in diagnostíc pathology and cancer has many prospects. However, there has not been any research in Vietnam addressing this issue. The objective of the study is to confirm the possibility of applying Raman spectroscopy diagnostíc pathology and cancer in Vietnam. Based on experimental Raman spectroscopy of 4 normal tissue samples, keloid tissue sample and squamous cell carcinoma sample, we have found that: Raman spectra obtained from normal models are similar to other published research results. Pilot studyon keloid tissue and squamous cell carcinoma showing clear differences (location, peak intensity) of Raman spectra obtained from the pathologícal samples compared to normal skin tissue. It is necessary to continue studying the applícation of Raman spectroscopy in early diagnosis, screening diagnosis and evaluating the effectiveness of cancer treatment as well as other diseases in Vietnam.

Keywords: raman spectroscopy, squamous cell carcinoma, keloid, skin

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quang phổ Raman là phương pháp nghiên cứu không xâm lấn cho phép đánh giá thành phần, cấu trúc và sự tương tác của phân tử trong mẫu vật. Quang phổ Raman có tính đặc hiệu cao đối với từng liên kết trong phân tử đó. Do đó, người ta có thể dựa vào quang phổ

[1]*Viện 69, Bộ Tư lệnh Lăng*
[2]*Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y*
Chịu trách nhiệm chính: Tưởng Phi Vương
ĐT: 0936361019
Email: tphivuong@yahoo.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 10/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

Raman để định tính (nhận biết – fingerprint) thành phần các phân tử trong mẫu nghiên cứu. Ngoài ra, số lượng photon của tán xạ Raman luôn tỉ lệ thuận với số lượng phân tử trong mẫu bị kích thích. Do đó, có thể sử dụng quang phổ Raman để định lượng (xác định nồng độ) của hợp chất cần nghiên cứu trong mẫu [4].

Ưu điểm chính của kỹ thuật quang phổ Raman là cung cấp công cụ nghiên cứu không xâm lấn (không tiếp xúc, không phá hủy) cho phép mở cửa sổ để nghiên cứu tới mức phân tử các vật liệu và mô sinh học. Ngoài khả năng nghiên cứu các mẫu in vitro mà không cần chuẩn bị mẫu hay nhuộm, phương pháp quang phổ Raman còn cho phép thực hiện các nghiên cứu in vivo do nguồn laser sử dụng để kích thích thường ở bước sóng dài với mức năng lượng thấp [4].

Hiện nay, tại Việt Nam, quang phổ Raman chủ yếu được nghiên cứu ứng dụng trong các ngành công nghiệp: thực phẩm, sơn, nhuộm, hóa dầu, vật liệu, dược phẩm, khoa học hình sự... tuy nhiên chưa được ứng dụng trong các nghiên cứu y sinh.

Ứng dụng quang phổ Raman trong chẩn đoán mô bệnh học nói chung và chẩn đoán ung thư nói riêng cho thấy nhiều triển vọng. Với nguyên lý "fingerprint" của tán xạ Raman, phương pháp quang phổ Raman có thể cho phép chẩn đoán với độ chính xác cao, không xâm lấn và phân tích kết quả trong thời gian thực. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam được tiến hành.

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát khả năng ứng dụng kính hiển vi quang phổ Raman trong chẩn đoán mô bệnh học da tại Việt Nam.

Nghiên cứu gồm các nội dung:

1. Khảo sát quang phổ Raman trên mẫu mô da bình thường.

2. Khảo sát quang phổ Raman trên mẫu mô sẹo lồi trên da

3. Khảo sát quang phổ Raman trên mẫu ung thư da tế bào vảy (Squamous cell carcinoma-SCC).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 04 mẫu mô da người bình thường.
- 01 mẫu mô sẹo lồi da.
- 01 mẫu mô ung thư da tế bào vảy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng trên tiêu bản cắt lạnh các mẫu mô với độ dày 20 µm được soi dưới kính hiển vi quang phổ Raman LabRAM soleil (Horiba, Nhật Bản) vật kính 50x, sử dụng nguồn laser 785 nm, công suất nguồn laser 10 mW. Quang phổ thu được được hiệu chuẩn trên phần mềm Origin 2024. Mỗi vị trí cần nghiên cứu tiến hành soi 3 lần, sau đó lấy phổ trung bình của chúng.

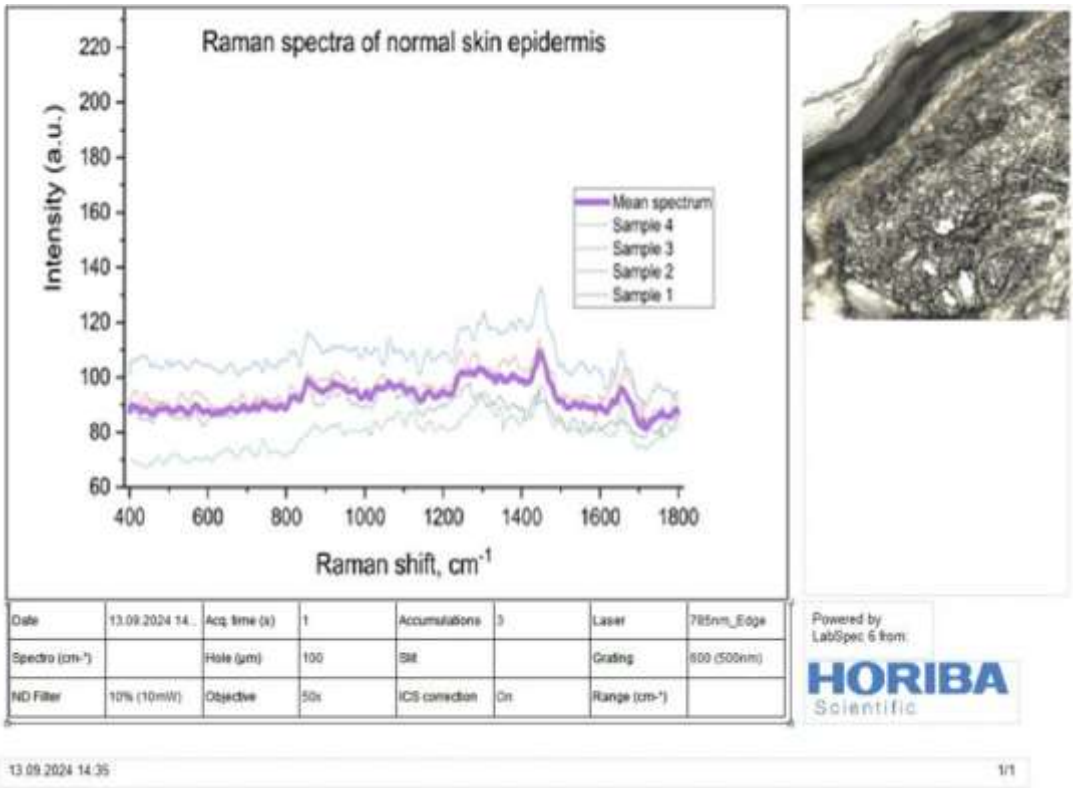
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả soi quang phổ Raman trên mẫu mô da người bình thường

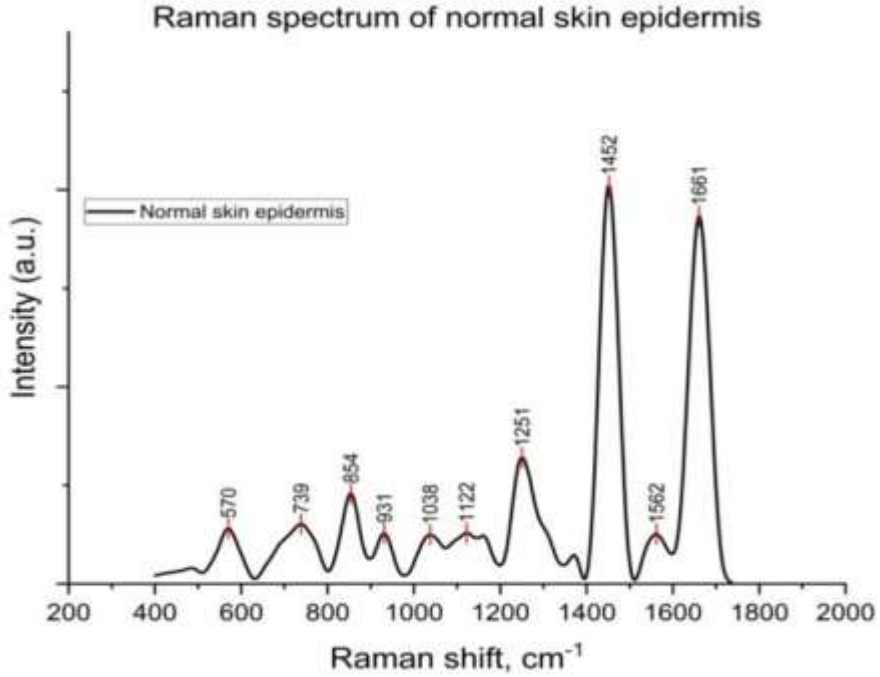
Quang phổ Raman thượng bì

Lần lượt soi lớp thượng bì 4 mẫu mẫu mô da trên kính hiển vi quang phổ Raman thu được các phổ của từng mẫu và phổ trung bình của 4 mẫu (Hình 1). Phân tích chi tiết phổ trung bình thu được hình ảnh phổ với các píc (peak: đỉnh) đặc trưng (Hình 2).

Phổ Raman lớp thượng bì của 4 mẫu mô tương đối giống nhau, các píc đặc trưng cơ bản trùng khớp với nhau và giống với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác đã công bố (Bảng 1).



Hình 1: Phổ Raman lớp thượng bì của 04 mẫu mô da bình thường và phổ trung bình (mean spectrum) của chúng. Các phổ có hình dạng tương đối giống nhau



Hình 2: Phổ Raman trung bình lớp thượng bì của 04 mẫu mô da bình thường với một số píc đặc trưng tương đồng với kết quả nghiên cứu khác

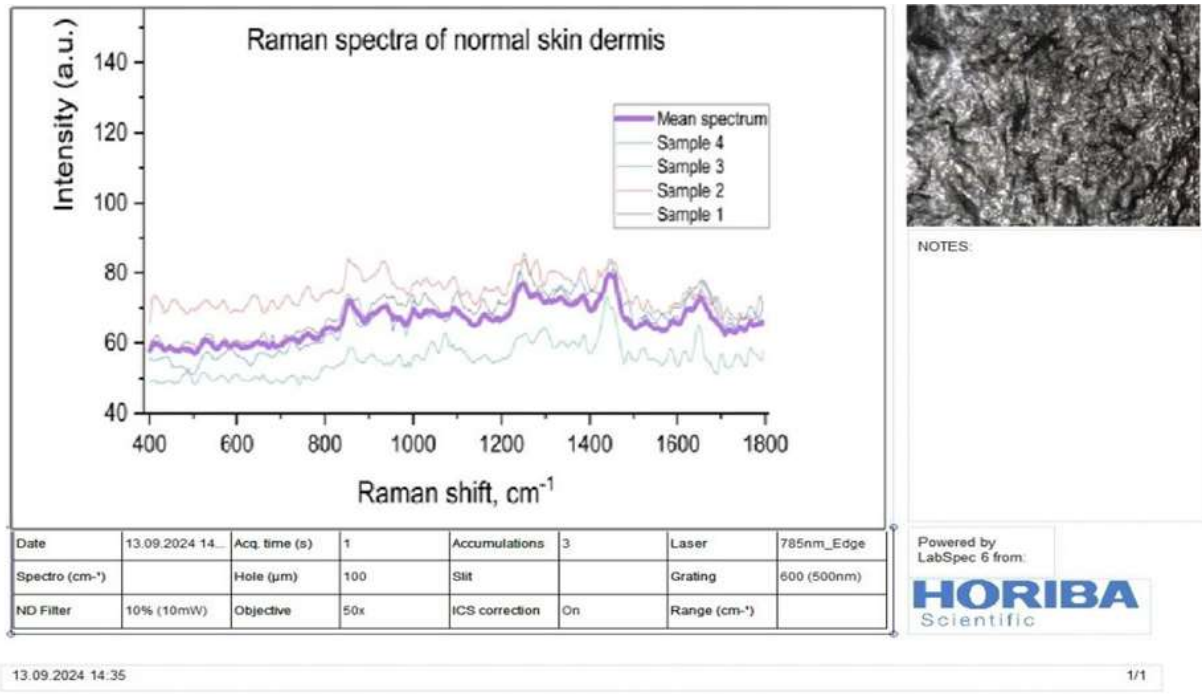
Bảng 1: Các píc đặc trưng trong phổ Raman của thượng bì 4 mẫu mô da bình thường

Thượng bì	Píc tham khảo [3,4,6]	Liên kết tạo ra píc trong quang phổ Raman tương ứng
739	739	Trytophan
854	855	CCH trong các axit amin có vòng thơm của keratin
931	933	Chuỗi xoắn α-helix của keratin
1038	1033	-CH_2 trong phospholipid, C–H trong phenylalanine
1122	1126	Liên kết C-C trong lipid, ceramide
1251	1248-1258	Amid III của keratin
1452	1450-1454	Nhóm C-H trong phân tử keratin, lipid
1562	1573	Melanin
1661	1653-1662	Amid I của keratin

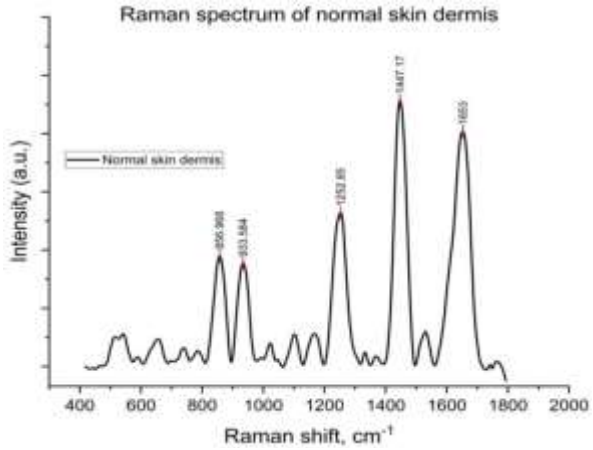
Quang phổ Raman chân bì

Lần lượt soi lớp nhú chân bì 4 mẫu mẫu mô da trên kính hiển vi quang phổ Raman thu được các phổ của từng mẫu và phổ trung bình của 4 mẫu (Hình 3). Phân tích chi tiết phổ trung bình thu được hình ảnh phổ với các píc (peak) đặc trưng (Hình 4).

Phổ Raman nhú chân bì của 4 mẫu mô tương đối giống nhau, các píc đặc trưng cơ bản trùng khớp với nhau và giống với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác đã công bố (Bảng 2).



Hình 3: Phổ Raman nhú chân bì của 04 mẫu mô da bình thường và phổ trung bình (mean spectrum) của chúng. Các mẫu da khác nhau có hình ảnh phổ tương đối giống nhau



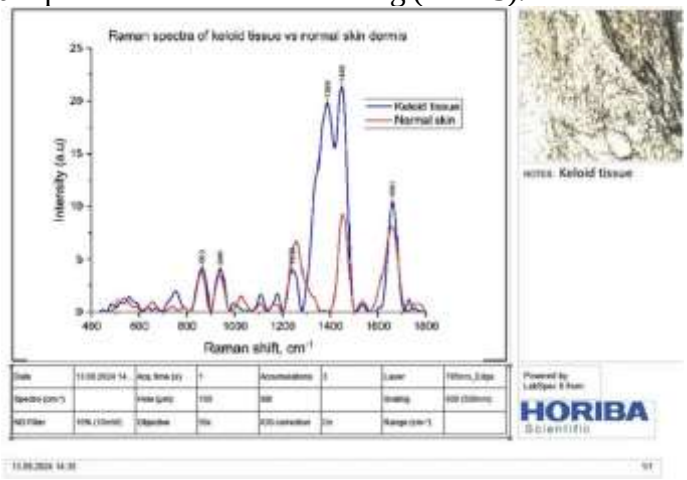
Hình 4: Phổ Raman trung bình lớp nhú chân bì của 04 mẫu mô da bình thường với một số píc đặc trưng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác

Bảng 2: Các píc đặc trưng trong phổ Raman của nhú chân bì 4 mẫu mô da bình thường

Chân bì mô da	Píc tham khảo [3,4,6]	Liên kết tạo ra píc trong quang phổ Raman tương ứng
856	856	Vòng prolintrong phân tử collagen
933	933	Chuỗi xoắn α-helix collagen, elastin
1030	1030	Phenylalanine trong phân tử collagen, elastin
1252	1248-1271	Amid III trong phân tử collagen, elastin
1447	1444- 1450	- CH trong phân tử collagen, elastin
1653	1653	Amid I trong phân tử collagen, elastin

3.2. Khảo sát quang phổ Raman trên mẫu mô sẹo lồi da

Tiến hành soi 3 vị trí, tính quang phổ Raman trung bình của mẫu sẹo lồi và so sánh với phổ Raman trung bình của lớp nhú chân bì da bình thường (Hình 5).



Hình 5: So sánh phổ Raman của mô sẹo lồi với phổ Raman lớp nhú chân bì mô da bình thường. Cường độ các píc 1388 và 1449 cm^{-1} ở mô sẹo lồi cao hơn hẳn so với chân bì mô da bình thường

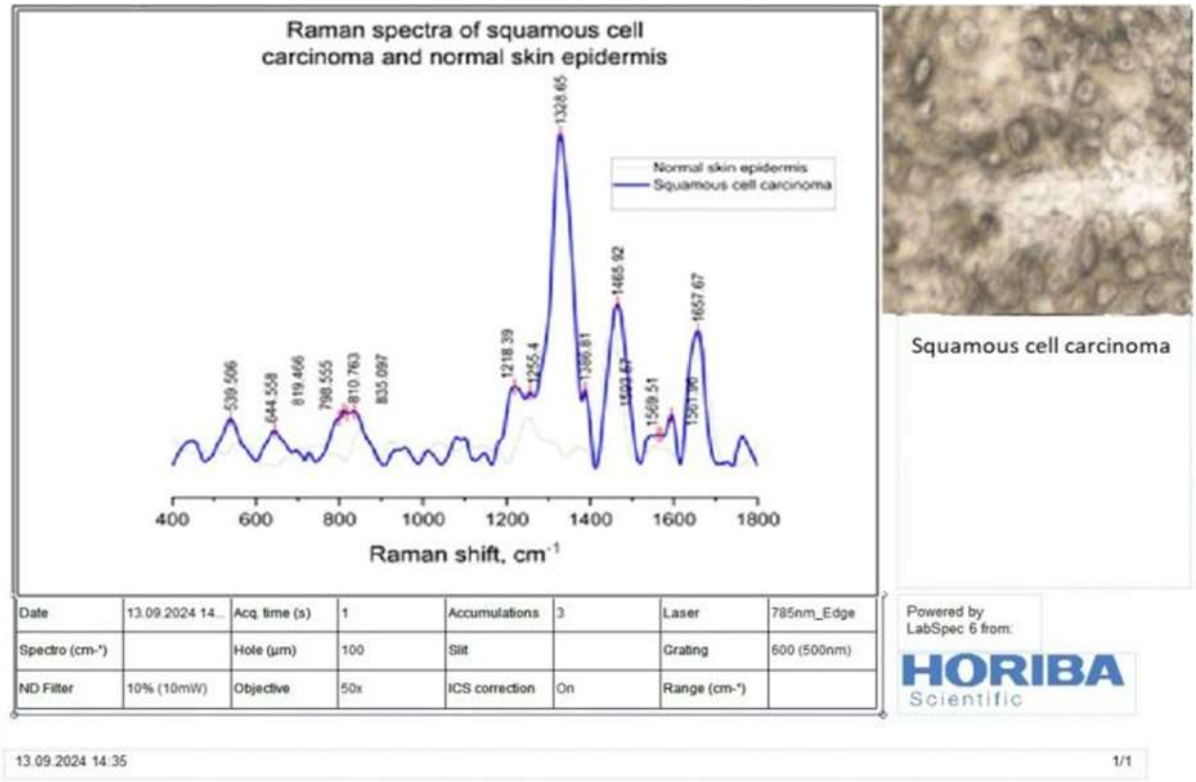
Phổ Raman mô sẹo lồi cơ bản tương tự chân bì mô da bình thường với các píc đặc trưng cho sự có măt của collagen (863, 940, 1239 và 1661 cm^{-1}). Tuy nhiên, cường độ các píc 1388 và 1449 cm^{-1} ở mô sẹo lồi cao hơn hẳn so với chân bì mô da bình thường.

3.3. Khảo sát quang phổ Raman trên mẫu mô ung thư da tế bào vảy

Vị trí đám tế bào biểu mô vảy ác tính

Tiến hành soi 3 vị trí đám tế bào biểu mô vảy ác tính rồi lấy quang phổ Raman trung bình và so sánh với phổ Raman trung bình của thượng bì mô da bình thường (Hình 6).

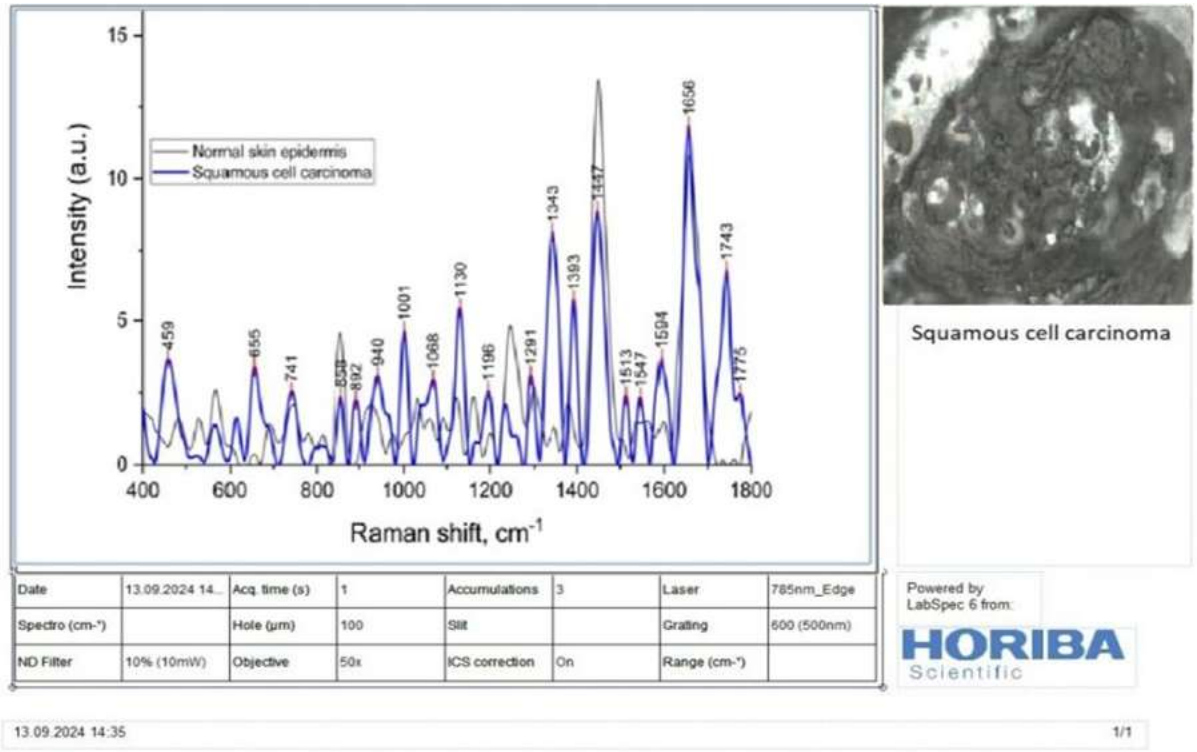
Phổ Raman của đám tế bào biểu mô vảy ác tính với các píc tương tự như các píc đặc trưng thượng bì da (933, 1030, 1255, 1466, 1658 cm^{-1}). Khác biệt rõ nhất là sự xuất hiện của píc 835, 1093, 1382 cm^{-1} với cường độ mạnh.



Hình 6: So sánh phổ Raman của ung thư da tế bào vảy (vị trí đám tế bào ác tính) với phổ Raman thượng bì mô da bình thường. Phổ Raman mô ung thư tăng cường độ các píc 835, 1093, 1382 cm^{-1}(tăng tổng hợp nucleotide); Píc 540, 645cm^{-1}(keratin) tăng nhẹ

Vị trí cầu sừng

Tiến hành soi 3 vị trí cầu sừng trong mẫu ung thư da tế bào vảy rồi lấy quang phổ Raman trung bình và so sánh với phổ Raman trung bình của lớp sừng mô da bình thường (Hình 7).



Hình 7: So sánh phổ Raman của ung thư da tế bào vảy (vị trí cầu sừng) với phổ Raman lớp sừng mô da bình thường. Đa số các píc của ung thư đều tăng cường độ: 459, 655, 741, 940, 1001 cm^{-1} (tăng tổng hợp keratin); các píc 1130, 1343, 1393, 1743cm^{-1} (tăng tổng hợp lipid)

Tại vị trí cầu sừng, các píc đặc trưng cho sự tăng tổng hợp keratin được thấy rõ: píc 459, 655, 741,940, 1001cm^{-1} và tăng tổng hợp lipid của tế bào ác tính: các píc 1130, 1343, 1393, 1743 cm^{-1}.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Ứng dụng quang phổ Raman trong nghiên cứu mô học da

Nghiên cứu của Nguyen T.T. năm 2012 cho thấy phổ Raman collagen týp I và týp IV cở bản tương tự nhau [6], chúng đều có các píc đặc trưng của các liên kết giữa các axit amin trong cấu trúc phân tử collagen (855,920, 938, 1003,1450 cm^{-1}). Tuy nhiên, cũng có một số píc khác nhau tuy không nhiều do sự khác nhau ở một số vị trí trong cấu trúc phân tử. Píc của amide I trong collagen typ I ở vị trí số sóng 1668 cm^{-1} trong khi của collagen typ 4 bị xê dịch sang vị trí số sóng 1673 cm^{-1}. Píc của amide III trong collagen typ I ở vị trí số sóng 1246 cm^{-1} trong khi của collagen typ 4 bị xê dịch sang vị trí số sóng 1271 cm^{-1}. Tác giả nhận thấy, quang phổ Raman ở 3 vị trí biểu bì, chân bì và ranh giới chân bì - biểu bì có sự khác biệt rõ ràng tương ứng với thành phần cấu trúc khác nhau của mỗi vị trí.

Năm 2018, Nathalie J đã nghiên cứu phổ Raman da người bình thường và đưa ra bảng phân tích quang phổ Raman đặc trưng [4]. Đây là dữ liệu rất quan trọng, làm cơ sở để nghiên cứu những biến đổi quang phổ Raman của da

dưới tác động của các yếu tố bên trong và bên ngoài cơ thể.

Giá trị tuyệt đối các píc thu được trong nghiên cứu của chúng tôi có sự sai lệch nhỏ so với các kết quả đã công bố do các điều kiện soi mẫu khác nhau. Phổ Raman có độ nhạy cao với các tác nhân lý hoá như nhiệt độ, độ ẩm, hệ thống máy, vị trí soi mẫu nên các kết quả thu được có thể khác nhau trong giới hạn cho phép. Mẫu mô các nhóm nghiên cứu đều được soi ở cùng thông số và điều kiện nhiệt ẩm nên đã hạn chế được các sai số hệ thông này. Bên cạnh đó, mẫu cũng được soi ở 03 vị trí khác nhau, sau đó lấy phổ trung bình của chúng nhằm hạn chế sai số do vị trí soi mẫu.

Tuy nhiên, do cấu tạo phức tạp của mô, ở cùng một vị trí soi có rất nhiều phân tử hữu cơ với các nhóm chức cho phổ với giá trị píc gần nhau, dẫn đến hiện tượng chồng píc, gây sai số trong quá trình xử lý số liệu. Píc của nhóm amide III trong cấu trúc của keratin lớp thượng bì da ở các công bố khác nhau dao động trong khoảng từ 1248-1258 cm-1. Píc của nhóm amide I cũng dao động trong khoảng 1653-1662 cm-1 [4,6].

Tương tự như khi soi quang phổ Raman của thượng bì, giá trị tuyệt đối các píc trong quang phổ Raman nhú chân bì thu được có sự sai lệch nhỏ so với các kết quả đã công bố. Píc của nhóm amide III trong cấu trúc của sợi chân bì da ở các công bố khác nhau dao động trong khoảng từ 1248-1271 cm^{-1}. Píc đặc trưng cho liên kết - CH trong phân tử collagen, elastin thu được ở số sóng 1447 cm^{-1}, trong khi của các tác giả khác dao động trong khoảng 1444 - 1450 cm^{-1} [4,6].

Khi soi mẫu mô dưới kính hiển vi quang phổ Raman, ta không những thu được quang phổ Raman của các cấu trúc trong mẫu mô đó mà còn có thể thu được hình ảnh được phân bố của các cấu trúc đó trong mô nhờ ứng dụng mapping (dựng bản đồ phân bố phổ Raman trên ảnh tiêu bản). Ngoài ra, ứng dụng đồng tiêu (confocal) trong các kính hiển vi quang phổ Raman hiện đại ngày nay còn cho phép quét phổ theo lớp (độ sâu) của mẫu. Từ đó, cho phép đánh giá cấu trúc của mẫu theo lớp (dọc theo trục z của kính) [4].

Trên cơ sở phân tích quang phổ Raman các thành phần cấu trúc trong mô học da, cũng như ứng dụng những tiến bộ kỹ thuật cho phép áp dụng rộng rãi kính hiển vi quang phổ Raman trong chẩn đoán và điều trị các bệnh da liễu, lão hóa, khảo cổ, thẩm mỹ … [4,8].

4.2. Ứng dụng quang phổ Raman trong chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị sẹo lồi

Ứng dụng quang phổ Raman trong nghiên cứu sẹo lồi cho đến nay rất ít được công bố. Trong nghiên cứu khảo sát của chúng tôi, phổ Raman mô sẹo lồi (với sợi collagen typ 3 phát triển) cơ bản tương tự chân bì mô da bình thường (chủ yếu bao gồm các bó sợi collagen typ 1) đặc biệt là vị trí các píc đặc trưng (sự dịch chuyển là rất nhỏ và trong giới hạn sai số của thiết bị). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Huang PJ năm 2022 [3].

Tuy nhiên, xuất hiện một số píc với cường độ lớn hơn đáng kể trong khoảng số sóng 1388- 1449 cm^{-1}, có thể là do đặc điểm cấu trúc các bó sợi collagen trong sẹo lồi khác

(đường kính bó sợi lớn hơn, mật độ lớn hơn, tăng tỉ lệ collagen I/III) so với ở lớp nhú chân bì da bình thường [5].

Sự khác biệt của quang phổ Raman của mô sẹo lồi tạo điều kiện cho nghiên cứu cơ chế hình thành và phát triển của sẹo lồi. Bên cạnh đó, phổ Raman cũng có thể được sử dụng trong chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị sẹo lồi (ex vivo cũng như in vivo).

4.3. Ứng dụng quang phổ Raman trong chẩn đoán ung thư da tế bào vảy ở da

Phereira MF (2004) đã đo quang phổ Raman của mô da lành và mô ung thư da tế bào vảy (SCC), sau đó so sánh và đưa ra kết luận về sự khác nhau về phổ Raman giữa 2 nhóm. Tác giả kết luận rằng cường độ các píc thu được trong mô SCC phần lớn giảm so với mô bình thường, rõ nhất ở các dải 800-1000 cm^{-1},1200-1400 cm^{-1}, 1400-1600 cm^{-1} và 1600-1700 cm^{-1}. Tuy nhiên cũng có một số vị trí có cường độ lớn hơn so với mô da lành [7]. Trong các tổn thương sừng hóa của da có lượng keratin lớn hơn, do đó có xu hướng làm tăng cường độ của đỉnh này [7].

Devpura S (2011) đã theo dõi sự tiến triển của SCC trên mô lành và kết luận rằng khi mô da bình thường chuyển thành SCC, cường độ các đỉnh phổ thay đổi ở các số sóng 753, 850, 933, 1235, 1240, 1306, 1335, 1365, 1446, 1562, 1584, 1614 và 1650 cm^{-1} khá đáng kể. Những thay đổi quang phổ này là do những thay đổi trong thành phần sinh hóa của mô SCC so với bình thường. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự tăng cường độ ở các vị trí 850, 933, 1235, 1240, 1306, 1335, 1446 và 1650 cm^{-1} có thể do sự thay đổi hàm lượng keratin trong mô [2].

Sự thay đổi vị trí và cường độ quang phổ thu được của SCC bản chất là sự thay đổi trong thành phần cấu trúc của mô. Wu M (2023) đã chỉ ra sự khác biệt về thành phần giữa da lành và mô SCC. Kết quả cho thấy sự giảm mạnh về hàm lượng collagen và tăng mạnh về hàm lượng keratin trong mô SCC [8].

Quang phổ Raman là phương pháp đánh giá có độ nhạy cao, tuỳ thuộc vào đặc điểm thành phần, cấu trúc của từng vị trí cho phổ Raman khác nhau. Chúng tôi tiến hành khảo sát quang phổ Raman tại hai vị trí cấu trúc mô đặc trưng thường gặp trong SCC là vị trí đám tế bào biểu mô vảy ác tính và vị trí cấu sừng.

Tại vị trí đám tế bào biểu mô vảy ác tính thu được phổ Raman với các píc tương tự như các píc đặc trưng thượng bì da (933, 1030, 1255, 1466, 1658 cm^{-1}). Khác biệt rõ nhất là sự xuất hiện của píc 835, 1093,1382 cm^{-1} với cường độ mạnh. Các píc này có nguồn gốc từ việc tăng tổng hợp nucleotid trong nhân tế bào ác tính với mật độ cao ở các đám tế bào ác tính. Ngoài ra, các píc đặc trưng cho sinh tổng hợp keratin cũng tăng nhẹ (540, 645cm^{-1}).

Tại vị trí cầu sừng, các píc đặc trưng cho sự tăng tổng hợp keratin được thấy rõ: píc 459, 655, 741,940, 1001cm^{-1} và tăng tổng hợp lipid của tế bào ác tính: các píc 1130, 1343, 1393, 1743 cm^{-1}.

Kết quả soi quang phổ Raman mẫu ung thư da tế bào vảy cho thấy sự khác biệt rõ nét (vị trí, cường độ píc) so với mô bình thường và tương đồng với kết quả của các công bố khác [1,2,7]. Quang phổ Raman tạo điều kiện cho

nghiên cứu cơ chế hình thành và phát triển ung thư ở cấp độ phân tử và dưới phân tử. Bên cạnh đó, phổ Raman cũng có thể được sử dụng để chẩn đoán sớm và đánh giá hiệu quả điều trị (in vitro cũng như in vivo) ung thư nói chung và ung thư da nói riêng [7].

Nghiên cứu của chúng tôi mang tính chất thí điểm (pilot study) với số lượng mẫu nhỏ nên những kết quả thu được còn mang tính chất đơn lẻ, cá thể. Để có thể đưa ra kết luận có tính đại diện cho cả nhóm ung thư da vảy ở da nói chung cần tiếp tục tiến hành trên nhiều đối tượng hơn, kết hợp kết quả của nhiều nghiên cứu tương tự trong và ngoài nước. Từ nghiên cứu đặc điểm quang phổ Raman ung thư SCC đến ứng dụng trong chẩn đoán lâm sàng còn cả một chặng đường dài phía trước. Nhiệm vụ của các nghiên cứu cần chỉ ra những quy luật khác biệt đặc trưng trên quang phổ ung thư SCC không những so với mô da bình thường mà còn với các loại ung thư khác ở da như: ung thư da tế bào đáy (basal cell carcinoma), ung thư tế bào hắc tố (malignant melanoma) cũng như với các bệnh lý viêm và u lành tính khác ở da [8].

Quang phổ Raman cho thấy tiềm năng lớn trong việc chẩn đoán ung thư không chỉ ở khả năng chẩn đoán sớm mà còn khả năng chẩn đoán in vivo không xâm lấn, thời gian chẩn đoán nhanh và cho kết quả trong thời gian thực. Tuy nhiên, với độ nhạy (0,81) và độ đặc hiệu (0,89) trong chẩn đoán SCC in vivo còn thấp so với khi chẩn đoán ex vivo (lần lượt là 0,96 và 1,00) [1]. Do đó, một mặt cần tiếp tục nghiên cứu cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán SCC bằng thiết bị quang phổ Raman in vivo, mặt khác cần tiếp tục thực hiện nguyên tắc hệ thống trong chẩn đoán ung thư trong đó, quang phổ Raman đóng vai trò là phương pháp chẩn đoán sàng lọc, chẩn đoán tức thì trong phẫu thuật. Đó cũng là định hướng quan trọng giúp chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả ung thư nói chung và ung thư da nói riêng trong thời gian tới.

Do vậy, mặc dù vẫn còn một số thách thức cần giải quyết, đặc biệt là về mặt kỹ thuật và phân tích dữ liệu, nhưng nhờ khả năng phân tích các thay đổi hóa học ở mức phân tử, phát hiện và phân loại các tổn thương ác tính với độ chính xác cao, quang phổ Raman hứa hẹn sẽ trở thành một công cụ hỗ trợ hiệu quả trong chẩn đoán và theo dõi điều trị ung thư da trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Phổ Raman thu được từ các mẫu mô da bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu khác đã công bố.

Bước đầu đánh giá phổ Raman của 01 mẫu mô sẹo lồi cho thấy sự khác biệt cường độ các píc 1388 và 1449 cm^{-1} ở mô sẹo lồi cao hơn nhiều so với chân bì mô da bình thường.

Bước đầu đánh giá phổ Raman của 01 mẫu mô ung thư da tế bào vảy cũng nhận thấy sự khác biệt so với mô da bình thường: Tăng cường độ các píc đặc trưng cho tăng tổng hợp nucleotid trong nhân tế bào ác tính (835, 1093, 1382 cm-1), tăng tổng hợp keratin (540, 655, 741,940, 1001 cm^{-1}) và tăng tổng hợp lipid (1130, 1343, 1393, 1743cm^{-1}) trong mô ung thư da tế bào vảy.

VI. KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu quang phổ Raman ung thư da tế bào vảy trên số lượng mẫu nhiều hơn để bảo đảm tính đại diện của kết quả nghiên cứu

2. Tiếp tục nghiên cứu chẩn đoán phân biệt ung thư da tế bào vảy với các ung thư và bệnh lý khác trên da.

3. Tiếp tục đầu tư nghiên cứu ứng dụng quang phổ Raman trong chẩn đoán sớm ung thư và các bệnh lý khác tại Việt Nam trên cơ sở kết hợp chẩn đoán ex vivo và in vivo không xâm lấn; hướng tới áp dụng trong chẩn đoán sàng lọc sớm ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Delrue C, et al.** From Vibrations to Visions: Raman Spectroscopy's Impact on Skin Cancer Diagnostícs. J Clin Med. 2023;12:7428.
2. **Devpura S, et al.** Diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma using Raman spectroscopy: tongue tissues. Journal of Raman Spectroscopy. 2012;43(4):490-496.
3. **Huang PJ, Lee CK, Lee LH, et al.** Surface enhanced Raman scattering (SERS) by gold nanopartícle characterizes dermal thíckening by collagen in bleomycin treated skin ex vivo.Skin Research and Technology. 2023;29(5):e13334.
4. **Nathalie J, et al.** Raman spectroscopy in skin research and dermal drug delivery. Confocal Raman Mícroscopy. 2018. doi:10.1007/978-3-319-75380-5_17.
5. **Limandjaja GC, et al**. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020;8:360.
6. **Nguyen TT, et al.** Characterization of Type I and IV Collagens by Raman Mícrospectroscopy: Identifícation of Spectral Markers of the Dermo-Epidermal Junction. Spectroscopy: An International Journal. 2012;27:421-427.
7. **Pereira MF, et al.** Diagnosis of squamous cell carcinoma of human skin by Raman spectroscopy. Optícal Biopsy V. 2004. doi:10.1117/12.528030.
8. **Wu M, Gao B and Wei X.** Recent advances in Raman spectroscopy for skin diagnosis. Journal of Innovative Optícal Health Sciences. 2023;16(03):2330003.

TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH VỚI DẤU ẤN NUT (C52B1)

Phan Thế Anh[1], Dương Ngọc Thiên Hương[2], Lưu Thị Thu Thảo[1], Đặng Hoàng Minh[1], Nguyễn Vũ Thiện[1], Võ Thị Ngọc Diễm[1,2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Carcinôm có biểu hiện protein nhân trong tinh hoàn (carcinôm NUT) là tân sinh biểu mô ác tính hiếm gặp, đặc trưng bởi đột biến tái sắp xếp gen NUTM1. Chẩn đoán và phát hiện carcinôm NUT là một thách thức đối với bác sĩ giải phẫu bệnh, nhất thiết phải có bằng chứng trực tiếp xác định đột biến tái tổ hợp gen NUTM1 bằng các kĩ thuật sinh học phân tử hoặc gián tiếp thông qua biểu hiện protein trên hóa mô miễn dịch. Sử dụng hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1) có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán carcinôm NUT. Tuy nhiên, hiện tại chưa có quy trình chuẩn hóa hóa mô miễn dịch cụ thể nào dành cho dấu ấn này. Nghiên cứu được thực hiện với mục đích tối ưu hóa quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch với NUT (C52B1), từ đó, có thể ứng dụng trong nghiên cứu, chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu thực nghiệm 10 quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể đơn dòng NUT (C52B1) có nguồn gốc từ thỏ trên mô chứng tinh hoàn bình thường của người trưởng thành và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng như dung môi pha loãng, tỉ lệ pha loãng, thời gian bộc lộ kháng nguyên, thời gian ủ kháng thể thứ nhất và thời gian nhuộm tương phản với Hematoxylin để tối ưu quy trình. **Kết quả**: Quy trình nhuộm tối ưu cho dấu ấn NUT (C52B1) có đặc điểm như sau tỉ lệ pha loãng kháng thể là 1:50 trong dung môi TBS, thời gian bộc lộ kháng nguyên 60 phút, thời gian ủ kháng thể thứ nhất 90 phút và thời gian nhuộm Hematoxyin 15 giây. **Kết luận**: Nghiên cứu đã tối ưu hóa quy trình nhuộm dấu ấn NUT (C52B1). Quy trình này có thể giúp giảm thiểu thời gian và nguồn lực tiêu hao cho các quy trình thực nghiệm trong nghiên cứu và chẩn đoán carcinôm NUT.

Từ khóa: NUT (C52B1), hóa mô miễn dịch, tối ưu hóa, carcinôm NUT

SUMMARY

OPTIMIZING IMMUNOHISTOCHEMICAL PROTOCOL FOR NUT (C52B1) MARKER

Objectives: Nuclear protein in testis (NUT) carcinoma is a rare and aggressive epithelial malignancy characterized by NUTM1 gene rearrangement. Diagnosing NUT carcinoma is a challenge for pathologists, necessitating the evidence of NUTM1 gene rearrangement, which can be detected either directly via molecular techniques or indirectly through protein expression on immunohistochemistry. The application of the anti-NUT rabbit monoclonal antibody has demonstrated high sensitivity and specificity in identifying NUT carcinoma. This research aimed to optimize the protocol for the NUT (C52B1) marker in immunohistochemical assays. **Methods:** This empirical study investigated ten protocols for anti-NUT monoclonal rabbit antibody using formalin-

[1]*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Ngọc Diễm
ĐT: 0903309274
Email: votngocdiem@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 10/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

fixed paraffin-embedded (FFPE) control tissue blocks. Several factors affecting the expression of NUT (C52B1), such as solvent type, antibody dilution ratio, antigen retrieval time, antibody incubation time, and hematoxylin staining duration, were evaluated based on their influence on the quality of immunohistochemical staining results. **Results:** The optimal immunohistochemical protocol for the NUT (C52B1) marker involved a 1:50 dilution ratio in Tris-Buffered Saline solvent. Antigen retrieval was achieved after 60 minutes, followed by 90 minutes of antibody incubation. Hematoxylin staining was optimal at 15 seconds. **Conclusions:** Our study successfully established an optimized protocol for NUT (C52B1) marker in immunohistochemical procedures. This protocol can streamline experimental workflows and reduce the resources needed for research and diagnosis of NUT carcinoma.

Keywords: NUT (C52B1), immunohistochemistry, optimizing, NUT carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm có biểu hiện protein nhân trong tinh hoàn (carcinôm NUT) là tân sinh biểu mô ác tính hiếm gặp, đặc trưng bởi đột biến tái sắp xếp gen NUTM1 [3]. U thường gặp ở người trẻ và xuất hiện ở các vị trí giải phẫu phân bố dọc đường giữa cơ thể như trung thất và vùng đầu cổ. Tiên lượng của những bệnh nhân carcinôm NUT rất xấu với thời gian sống trung vị 6,5 tháng do u kém đáp ứng với phương pháp hóa xạ trị thông thường [3,5]. Trong những năm gần đây, các thử nghiệm lâm sàng ở pha I/II với liệu pháp nhắm trúng đích như thuốc ức chế miền bromo và miền đoạn cuối phụ (BET) và thuốc ức chế men histone deacetylase đã chứng minh được tính hiệu quả trong điều trị cá thể hóa [5]. Do đó, việc chẩn đoán chính xác carcinôm NUT là cần thiết để bác sĩ lâm sàng có thể lựa chọn biện pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân. Trên phương diện mô bệnh học, carcinôm NUT có đặc điểm hình thái không đặc hiệu và có sự chồng lấp với một số bệnh lí ác tính thường gặp hơn như carcinôm tế bào gai biệt hóa kém, carcinôm không biệt hóa của vùng mũi xoang, carcinôm vòm hầu, carcinôm thần kinh nội tiết, u nguyên bào thần kinh khứu, melanôm, sarcôm Ewing, sarcôm cơ vân,…[3]. Vì vậy, chẩn đoán carcinôm NUT là một thách thức đối với bác sĩ giải phẫu bệnh nếu chỉ đơn thuần dựa trên các đặc điểm mô bệnh học mà không có các xét nghiệm hỗ trợ như hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử [3,8]. Hiện nay, hóa mô miễn dịch là một kĩ thuật nhanh chóng và được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán, định hướng điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân. Năm 2008, Stelow EB đã khảo sát sự hiện diện của phức hợp protein BRD-NUT, một sản phẩm của đột biến tái tổ hợp gen NUTM1, bằng kháng thể đa dòng. Tuy nhiên, kháng thể này không được xem là lí tưởng vì nó có thể phản ứng chéo với các protein không phải NUT [7]. Để khắc phục tình trạng này, Haack H đã sử dụng kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ thỏ NUT (C52B1). Khi so sánh với kĩ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang, độ nhạy và độ đặc hiệu của dấu ấn này lần lượt là 87% và 100% với giá trị tiên đoán dương 100% và giá trị tiên đoán âm 99% [4]. Hiện tại, chưa có một quy trình chuẩn hóa nào dành cho dấu ấn NUT (C52B1). Hơn nữa, sự khác biệt về điều kiện kĩ thuật như quá trình cố định bệnh phẩm, quy trình xử lí mô, nồng độ kháng thể, thời gian bộc lộ kháng nguyên, thời gian ủ kháng thể, hệ thống nhận diện tín hiệu và hệ thống nhuộm tự động có thể dẫn đến sự không đồng thuận trong đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch giữa các phòng xét nghiệm. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến sự biểu hiện của dấu ấn NUT

(C52B1). Từ đó, chúng tôi có thể đưa ra quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch tối ưu để ứng dụng trong nghiên cứu, chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Kháng thể NUT (C52B1) (#3625) là kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ thỏ (IgG) của hãng Cell Signaling Technology (Danvers, Massachusetts, USA).

Mô chứng: Chứng dương bao gồm mô tinh hoàn bình thường của người trưởng thành và u tinh bào. Chứng âm bao gồm mô đại tràng bình thường, carcinôm tuyến không xác định khác của đại tràng và carcinôm không biệt hóa của vùng mũi xoang. Tất cả mô chứng đều được cố định trong dung dịch formalin đệm trung tính 10%.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trong thời gian từ 10/2023 đến 06/2024.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm.

Các biến số nghiên cứu chính:

Tính đặc hiệu của dấu ấn NUT (C52B1): Có, không.

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả nhuộm dấu ấn NUT (C52B1) bao gồm dung môi pha loãng, tỉ lệ pha loãng, thời gian bộc lộ kháng nguyên, thời gian ủ kháng thể thứ nhất và thời gian nhuộm Hematoxylin ở các điều kiện khác nhau được trình bày như **Error! Reference source not found.**.

Bảng 14: 10 quy trình thực nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1)

Quy trình	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Dung môi pha loãng	Nước RO	TBS	TBS	TBS	TBS	TBS	TBS	TBS	TBS	TBS
Tỉ lệ pha loãng	1:100	1:100	1:100	1:100	1:100	1:100	1:100	1:50	1:50	1:25
Thời gian bộc lộ kháng nguyên (phút)	32	32	60	90	60	90	60	60	60	60
Thời gian ủ kháng thể (phút)	32	32	60	60	90	90	90	90	60	60
Thời gian nhuộm Hematoxylin (giây)	120	120	60	60	60	60	15	15	15	15

Từ viết tắt: RO: Reverse Osmosis; TBS: Tris-Buffered Saline.

Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch:

Bước 1: Chuẩn bị hóa chất bao gồm kháng thể thứ nhất NUT (C52B1), dung dịch EZ prep, dung dịch Ventana Ultra Cell Conditioning 1 (CC1), kháng thể thứ hai Horseradish peroxidase (HRP), chất chỉ thị màu 3,3′-diaminobenzidine (DAB), bộ kit khuếch đại OptiView DAB IHC Detection Kit và dung dịch Hematoxylin.

Bước 2: Chuẩn bị tiêu bản: Cắt mỏng mẫu mô vùi nến, mỗi lát dày 3 µm. Ủ trong tủ ấm 37oC qua đêm. Sấy tiêu bản ở 60–65oC trong 2 giờ trước khi nhuộm.

Bước 3: Vận hành điều chỉnh trên máy nhuộm tự động Ventana BenchMarkXT của hãng Roche theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

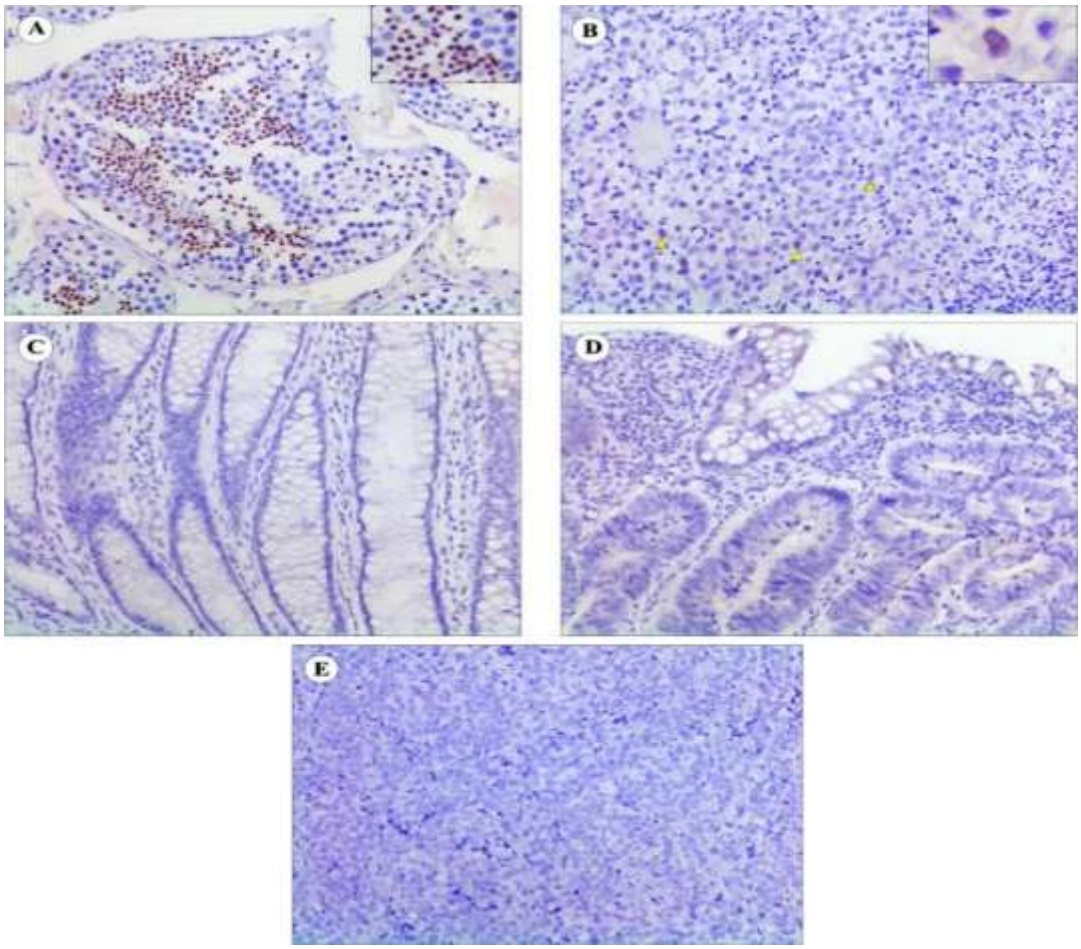
Bước 4: Đánh giá tiêu bản hóa mô miễn dịch để lựa chọn quy trình tối ưu nhất. Tiêu bản sẽ được đánh giá độc lập bởi 02 bác sĩ giải phẫu bệnh (NVT và VTND). Trong trường hợp không đồng thuận, tiêu bản sẽ được hội chẩn và đưa ra kết luận cuối cùng.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 901/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 05 tháng 10 năm 2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Biểu hiện của dấu ấn NUT (C52B1) trên một số mô chứng

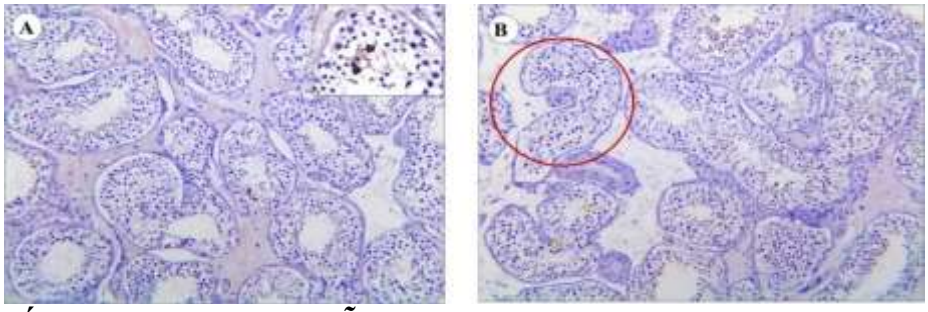
Ở mô tinh hoàn, các tế bào tiền tinh trùng có tín hiệu DAB lan tỏa ở nhân với cường độ mạnh. Trong khi đó, tế bào u tinh bào bắt màu khu trú ở nhân với cường độ yếu. Đối với mô đại tràng bình thường, carcinôm tuyến không xác định khác ở đại tràng và carcinôm không biệt hóa của vùng mũi xoang, hoàn toàn không ghi nhận bất kì tín hiệu DAB nào (Hình 26).



Hình 26: Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn NUT (C52B1) trên mô tinh hoàn bình thường ở người trưởng thành (A; 200x), u tinh bào (B; 200x), mô đại tràng bình thường (C; 200x), carcinôm tuyến không xác định khác ở đại tràng (D; 200x) và carcinôm không biệt hóa của vùng mũi xoang (E; 200x)

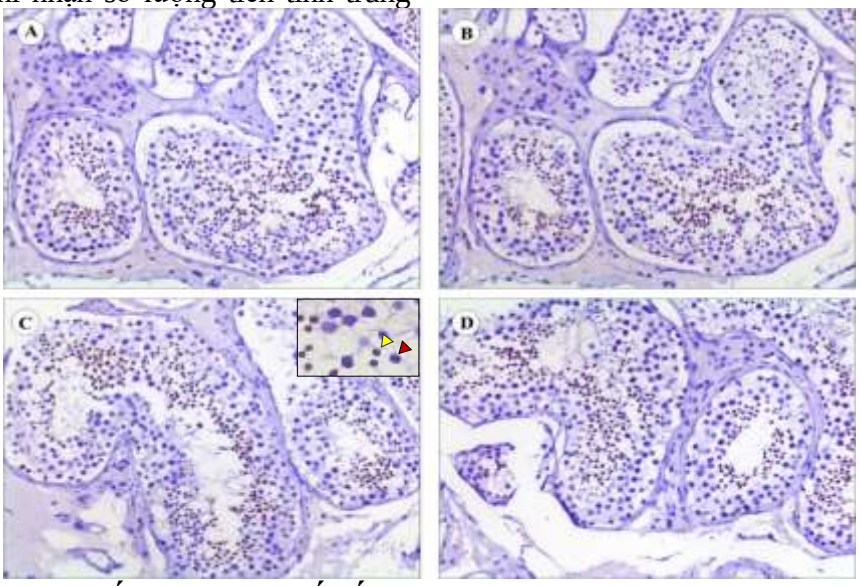
3.2. Kết quả nhuộm dấu ấn NUT (C52B1) trên mô chứng tinh hoàn ở 10 quy trình thực nghiệm

Ở quy trình I, với dung môi pha loãng là nước RO, hầu như toàn bộ mô chứng không bắt màu, chỉ khoảng 1% tế bào có tín hiệu DAB. Ở quy trình II, khi sử dụng TBS, tín hiệu DAB đã xuất hiện nhưng tín hiệu này yếu, không sắc nét, không đồng đều trong cùng một ống sinh tinh và giữa các ống sinh tinh với nhau (Hình 27).



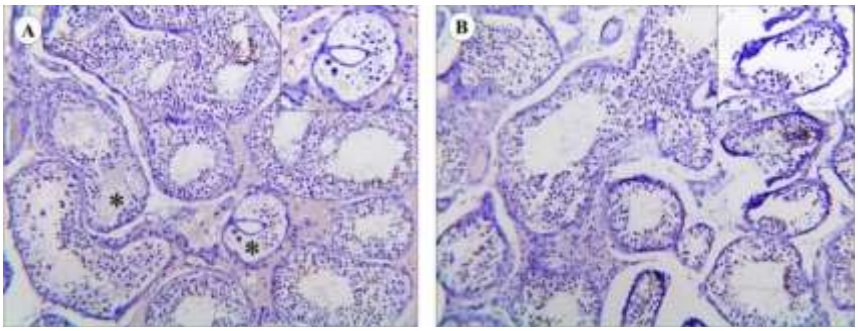
Hình 27: Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch ở quy trình I (A; 100x) và quy trình II (B; 100x). Hình phóng đại (200x): Một số tế bào dương tính rải rác với dấu ấn NUT (C52B1). Vị trí khoanh tròn: Vùng không có tín hiệu DAB

Ở quy trình III và IV, kết quả nhuộm cho thấy số lượng tiền tinh trùng có tín hiệu DAB tương tự nhau. Tuy nhiên, cường độ tín hiệu không đồng đều, chưa sắc nét. Sự phân định giữa tế bào có tín hiệu và tế bào không có tín hiệu không rõ ràng. Ở quy trình V và VI, kết quả nhuộm ghi nhận số lượng tiền tinh trùng có tín hiệu DAB nhiều hơn và tương đối đồng đều trong cùng một ống sinh tinh hơn so với quy trình III và IV. Tuy nhiên, cường độ tín hiệu chưa sắc nét, sự phân định giữa tế bào có tín hiệu và tế bào không có tín hiệu chưa rõ ràng (Hình 28).



Hình 28: Kết quả nhuộm dấu ấn NUT (C52B1) ở quy trình III (A; 200x), quy trình IV (B; 200x), quy trình V (C; 200x) và quy trình VI (D; 200x). Hình phóng đại (400x): Sự phân định giữa tế bào có tín hiệu (mũi tên vàng) và không có tín hiệu (mũi tên đỏ) không rõ ràng

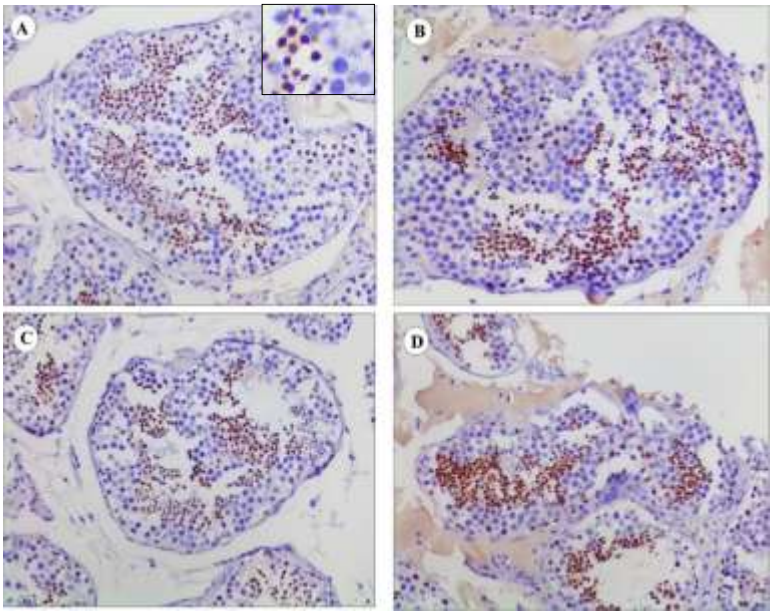
Ở quy trình IV và VI, với thời gian bộc lộ kháng nguyên 90 phút ở 95^{o}C, nghiên cứu ghi nhận một số biến đổi do nhiệt như mô chứng bị khô, viền ống sinh tinh bị co rút, biến dạng, một số tế bào tiền tinh trùng, tinh bào, tế bào Sertoli có hiện tượng tiêu biến nhân và tan bào tương (Hình 29).



Hình 29: Những biến đổi do nhiệt khi bộc lộ kháng nguyên ở nhiệt độ cao ở quy trình IV (A; 100x) và quy trình VI (B; 100x) (hình phóng đại 400x).

(*): Hiện tượng tiêu biến nhân và tan bào tương của các tiền tinh trùng, tinh bào và tế bào Sertoli trong một số ống sinh tinh

Ở quy trình VII và IX, kết quả cho thấy số lượng tiền tinh trùng có tín hiệu DAB lan tỏa, tương đối đồng đều trong cùng một ống sinh tinh, không ghi nhận biến đổi do nhiệt. Sự phân định giữa tế bào có tín hiệu và tế bào không có tín hiệu rõ ràng. Tuy nhiên, tín hiệu DAB không sắc nét. Ở quy trình VIII và X, số lượng tiền tinh trùng có tín hiệu DAB biểu hiện lan tỏa, đồng đều, màu nhuộm sắc nét, không ghi nhận biến đổi do nhiệt. Sự phân định giữa tế bào có tín hiệu và tế bào không có tín hiệu rõ ràng (Hình 30).



Hình 30: Kết quả nhuộm NUT (C52B1) ở quy trình VII (A; 200x), quy trình VIII (B; 200x), quy trình IX (C; 200x) và quy trình X (D; 200x). Hình phóng đại (400x): Sự phân định giữa tế bào có và không có tín hiệu DAB có thể quan sát một cách rõ ràng

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tính đặc hiệu của dấu ấn NUT (C52B1)

Protein NUT là một protein không cấu trúc được mã hóa bởi gen NUTM1 nằm trên nhiễm sắc thể 15q14 [2]. Bình thường, protein này biểu hiện mạnh và lan tỏa trên các tế bào tiền tinh trùng ở tinh hoàn. Trong khi đó, buồng trứng và một số loại u mầm bào như u nghịch mầm, u tinh bào, carcinôm phôi lại có biểu hiện yếu và khu trú. Đáng chú ý, các mô cơ quan lành tính khác và tân sinh không có đột biến tái sắp xếp gen NUTM1 hoàn toàn không biểu hiện protein này [4]. Sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch trên một số mô chứng, chúng tôi thấy rằng chỉ có mô tinh hoàn và mô u tinh bào có biểu hiện với dấu ấn NUT (C52B1). Trong khi đó, mô đại tràng bình thường, carcinôm tuyến không xác định khác ở đại tràng và carcinôm không biệt hóa của vùng mũi xoang âm tính hoàn toàn với dấu ấn này. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Haack H [4]. Điều này cho thấy dấu ấn NUT (C52B1) có tính đặc hiệu, tránh được tình trạng phản ứng chéo với các protein không phải NUT.

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến biểu hiện của dấu ấn NUT (C52B1)

4.2.1. Dung môi pha loãng

Theo khuyến cáo, kháng thể tốt nhất nên được pha loãng bằng dung dịch pha loãng của nhà sản xuất [1]. Tuy nhiên, do dung dịch pha loãng này có giá thành cao, một số dung dịch khác như nước RO hoặc Tris-Buffered Saline (TBS) có thể được sử dụng thay thế. Để đánh giá ảnh hưởng của nước RO và TBS trên biểu hiện của dấu ấn NUT (C52B1), chúng tôi thực nghiệm quy trình I và II. Khi sử dụng nước RO, sự thiếu hụt các ion đệm cần thiết và môi trường pH trung tính đã làm giảm sự ổn định của kháng thể trong quá trình nhuộm hóa mô miễn dịch. Điều này khiến cho kháng thể không thể nhận diện và liên kết tốt với kháng nguyên. Do đó, ở quy trình I, tín hiệu DAB rất yếu hoặc không có tín hiệu. Ngược lại, môi trường ion hóa của TBS không chỉ giúp duy trì cấu trúc và chức năng của kháng thể trong quá trình ủ mà còn tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng kháng nguyên–kháng thể xảy ra. Vì thế, ở quy trình II, mặc dù tín hiệu DAB chưa mạnh nhưng nó đã thể hiện tính khả thi hơn so với nước RO. Dựa trên kết quả nhuộm của 2 quy trình này, việc sử dụng TBS làm dung môi pha loãng cho dấu ấn NUT (C52B1) là sự lựa chọn phù hợp, đặt nền tảng cho việc tiếp tục tối ưu hóa các yếu tố khác trong quy trình nhuộm.

4.2.2. Thời gian bộc lộ kháng nguyên

Việc cố định mẫu bệnh phẩm trong dung dịch formalin đệm trung tính 10% là một bước quan trọng giúp bảo tồn các vật chất di truyền, protein cũng như duy trì hình thái và cấu trúc tế bào. Tuy nhiên, quá trình này đồng thời tạo ra các liên kết chéo giữa protein, hình thành một lớp "mặt nạ" che phủ bề mặt kháng nguyên và làm giảm khả năng gắn kết của kháng nguyên với kháng thể [1]. Do đó, việc bộc lộ kháng nguyên trước giai đoạn ủ kháng thể trong quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch trở nên cần thiết. Hiện nay, phương pháp bộc lộ kháng nguyên bằng nhiệt là kĩ thuật phổ biến nhất, được áp dụng rộng rãi trong hầu hết các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh. Các yếu tố như nhiệt độ, thời gian bộc lộ kháng nguyên và độ pH của dung dịch đệm đều đóng vai trò quan trọng, ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch [1]. Theo ghi nhận của Haack H, dung dịch bộc lộ kháng nguyên có pH đệm 9,0 cho kết quả nhuộm NUT (C52B1) tối ưu hơn so với các dung dịch có trị số pH khác

[4]. Dựa trên cơ sở này, chúng tôi sử dụng dung dịch CC1 có pH đệm 9,0 để khảo sát ảnh hưởng của thời gian bộc lộ kháng nguyên trên biểu hiện của dấu ấn NUT (C52B1). Từ các quy trình thực nghiệm III đến VI, kết quả cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về cường độ và mức độ tín hiệu DAB trên các tế bào tiền tinh trùng giữa thời gian bộc lộ 90 phút (quy trình IV và VI) và 60 phút (quy trình III và V). Đáng chú ý, thời gian bộc lộ kháng nguyên kéo dài ở nhiệt độ cao (95oC) đã dẫn đến những biến đổi do nhiệt trên mô chứng (Hình 4). Điều này gây ra hiện tượng "âm tính giả" trên một số ống sinh tinh. Chính vì thế, việc bộc lộ kháng nguyên trong thời gian 60 phút là lựa chọn tối ưu, không chỉ giúp giảm thiểu các biến đổi do nhiệt trên mô bệnh phẩm mà còn đảm bảo tính chính xác của kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch.

4.2.3. Tỉ lệ pha loãng và thời gian ủ kháng thể

Thời gian ủ kháng thể phụ thuộc vào độ nhạy và nồng độ của kháng thể thứ nhất [1]. Trong nghiên cứu của Martinez L, tác giả ghi nhận quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch với tỉ lệ pha loãng 1:25, thời gian bộc lộ kháng nguyên 40 phút và thời gian ủ kháng thể trong 32 phút cho kết quả tối ưu [6]. Tuy nhiên, theo khuyến cáo của nhà sản xuất, tỉ lệ pha loãng của NUT (C52B1) chỉ dao động từ 1:50 đến 1:200. Do đó, để kiểm nghiệm nồng độ và thời gian ủ kháng thể tối ưu, chúng tôi so sánh chất lượng tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch ở 3 tỉ lệ pha loãng khác nhau, lần lượt là 1:100, 1:50 và 1:25. Khi ủ kháng thể trong thời gian 90 phút, với tỉ lệ pha loãng 1:50 ở quy trình VIII, phần lớn các tế bào tiền tinh trùng cho tín hiệu DAB với cường độ mạnh, sắc nét, khá đồng đều. Trong khi đó, tỉ lệ pha loãng 1:100 ở quy trình VII lại cho kết quả nhuộm không sắc nét. Khi giảm thời gian ủ kháng thể xuống còn 60 phút, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ pha loãng 1:25 ở quy trình X cho kết quả nhuộm với cường độ mạnh, sắc nét, khá đồng đều (tương tự quy trình VIII). Ngược lại, với tỉ lệ pha loãng 1:50 ở quy trình IX, các tế bào tiền tinh trùng có tín hiệu DAB không sắc nét (tương tự quy trình VII). Dựa trên kết quả thực nghiệm từ các quy trình VII đến X, chúng tôi nhận thấy quy trình VIII là quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch tối ưu nhất. Nồng độ kháng thể cao kết hợp với thời gian ủ kéo dài trong 90 phút đã tạo điều kiện cho kháng thể tiếp xúc và liên kết với kháng nguyên một cách hiệu quả hơn. Nhờ đó, tín hiệu DAB ở quy trình VIII trở nên sắc nét và đồng đều hơn so với quy trình VII và IX. Hơn nữa, tỉ lệ pha loãng 1:50 giúp tối ưu hóa lượng kháng thể sử dụng, tránh lãng phí và tiêu hao quá nhiều như ở tỉ lệ 1:25 (quy trình X). Điều này góp phần tiết kiệm chi phí mua kháng thể, đặc biệt khi tiến hành trên các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn.

4.2.4. Thời gian nhuộm Hematoxylin

Bước cuối cùng trong quá trình nhuộm hóa mô miễn dịch là nhuộm Hematoxylin và dán lamelle. Hematoxylin là hóa chất được sử dụng để nhuộm tương phản trong hầu hết xét nghiệm hóa mô miễn dịch. Đối với các kháng nguyên ở nhân tế bào, việc kiểm soát thời gian nhuộm Hematoxylin là điều tối quan trọng. Nếu quá trình nhuộm tương phản diễn ra quá lâu, Hematoxylin có thể che lấp tín hiệu DAB trên nhân tế bào, dẫn đến "âm tính giả" và làm sai lệch kết quả phân tích [1]. Trong nghiên cứu, chúng tôi đã so sánh 2 mốc thời gian nhuộm Hematoxylin lần lượt là 60 giây và 15 giây tương ứng với quy trình V và VII. Dựa trên kết quả thực nghiệm, chúng tôi thấy rằng thời gian nhuộm tương

phản với Hematoxylin trong 15 giây là tối ưu, giúp phân biệt rõ ràng giữa các tế bào có và không có tín hiệu DAB. Thời gian nhuộm ngắn hơn này không những giúp bảo tồn các tín hiệu DAB yếu mà còn đảm bảo độ chính xác cao hơn trong phân tích kết quả hóa mô miễn dịch.

V. KẾT LUẬN

Dấu ấn NUT (C52B1) có tính đặc hiệu cao, chỉ biểu hiện ở tế bào tiền tinh trùng trong tinh hoàn và u tinh bào. Qua 10 quy trình thực nghiệm trên mô tinh hoàn bình thường của người trưởng thành, với hệ thống nhuộm hóa mô miễn dịch tự động Ventana BenchMarkXT, chúng tôi xác định quy trình VIII là quy trình nhuộm tối ưu với đặc điểm: Tỉ lệ pha loãng 1:50 trong dung môi TBS, thời gian bộc lộ kháng nguyên 60 phút ở pH đệm 9,0 và nhiệt độ 95^{o}C, thời gian ủ kháng thể thứ nhất 90 phút và thời gian nhuộm tương phản với Hematoxylin 15 giây. Quy trình này không chỉ giúp tiết kiệm chi phí tiêu hao cho kháng thể mà còn tránh được tình trạng biến đổi do nhiệt trong quá trình bộc lộ kháng nguyên và hiện tượng nhuộm tương phản quá mức.

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ thực hiện tối ưu hóa quy trình nhuộm dấu ấn NUT (C52B1) trên hệ thống nhuộm hóa mô miễn dịch tự động Ventana BenchMarkXT của hãng Roche. Do đó, quy trình này có thể không đạt hiệu quả tương tự trên các hệ thống nhuộm hóa mô miễn dịch tự động khác.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được sự hỗ trợ kinh phí từ 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 126/2024/HĐ-ĐHYD ngày 17 tháng 04 năm 2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dabbs DJ**. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. 5 ed. China: Elsevier. 2019.
2. **French CA**. Pathogenesis of NUT midline carcinoma. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2012;7(1):247-65.
3. **French CA, Stelow EB, Minato H.** NUT carcinoma. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board: Head and Neck Tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2022.
4. **Haack H, Johnson LA, Fry CJ, et al.** Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. The American Journal of Surgical Pathology. 2009;33(7):984.
5. **Lauer UM, Hinterleitner M, Horger M, et al.** NUT Carcinoma—An Underdiagnosed Malignancy. Frontiers in Oncology. 2022;12:914031.
6. **Martinez L.** The Optimization of the Nuclear Protein in Testis (NUT) Antibody and its Importance and Impact in the Pathology Lab: University of South Florida. 2017.
7. **Stelow EB, Bellizzi AM, Taneja K, et al.** NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. The American Journal of Surgical Pathology. 2008;32(6):828-34.
8. **Wang L, Zhu Z, Wang W, et al.** Sinonasal NUT carcinoma: A retrospective case series from a single institution. Front Surg. 2023;10:1098704.

ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO HỌC PHẾT TẾ BÀO DỊCH KHOANG CƠ THỂ GIỮA KỸ THUẬT TẾ BÀO HỌC CHẤT LỎNG VÀ KỸ THUẬT PHẾT QUY ƯỚC

Nguyễn Thanh Tú[1], Dương Thị Thúy Vy[1], Nguyễn Đức Duy[1], Nguyễn Ngọc Lâm[1], Trần Hương Giang[1,2], Đoàn Thị Phương Thảo[1]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tại Việt Nam, nhu cầu nâng cao chất lượng chẩn đoán tế bào học nói chung và tế bào học dịch khoang cơ thể nói riêng đang trở thành một thách thức lớn trong kỷ nguyên y học chính xác, việc chẩn đoán chính xác và kịp thời thông qua xét nghiệm tế bào học cũng là một yếu tố quan trọng giúp cải thiện hiệu quả điều trị. Việc ứng dụng kỹ thuật tế bào học chất lỏng trong phết tế bào học cổ tử cung đã ứng dụng tại việt Nam gần 20 năm, tuy nhiên trong tế bào học non-GYN chưa được triển khai. Với mục tiêu hoàn thiện kỹ thuật LBC trong non-GYN, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** thực hiện tối thiểu 50 trường hợp dịch khoang cơ thể được thực hiện đồng thời hai kỹ thuật phết tế bào bằng LBC và phết quy ước trong khoảng thời gian từ tháng 08/2023 đến tháng 10/2023 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. **Kết quả:** Có 61 trường hợp, trong đó có 31 trường hợp dịch màng phổi, 7 trường hợp dịch màng bụng, 3 trường hợp dịch màng ngoài tim, 7 trường hợp dịch rửa ổ bụng trước phẫu thuật, 8 trường hợp dịch rửa ổ bụng sau phẫu thuật và 5 trường hợp dịch rửa phế quản. Khi so sánh chất lượng mẫu phết của 02 kỹ thuật, phết bằng kỹ thuật LBC có số trường hợp đủ tế bào để chẩn đoán cao hơn (58/61 trường hợp), phân bố tế bào đều hơn (59/59 trường hợp), cấu trúc tế bào một lớp (56/59 trường hợp), bảo quản hình thái tế bào và chất lượng nhuộm tốt hơn (59/59 trường hợp), không bị hồng cầu che lấp và ít bị tế bào viêm che lấp hơn (lần lượt là 0/61 và 4/61 trường hợp). Ngoài ra, kỹ thuật LBC cũng làm giảm số trường hợp không đạt tiêu chuẩn, tăng tỉ lệ chẩn đoán nghi ngờ ác tính và ác tính, giảm tổng thời gian đọc tiêu bản. **Kết luận:** Kỹ thuật LBC có nhiều ưu điểm so với kỹ thuật phết quy ước ở các mẫu dịch khoang cơ thể nhưng không phải hoàn toàn hoàn hảo.

Từ khóa: tế bào học, LBC, phết quy ước

[1]*Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
[2]*Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Phương Thảo
ĐT: 0938008418
Email: thao.dtp@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 29/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 12/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

EVALUATION OF CYTOLOGICAL FEATURES OF BODY CAVITY FLUID SMEARS BETWEEN LIQUID-BASED CYTOLOGY AND CONVENTIONAL SMEAR TECHNIQUES

Objectives: In Vietnam, the need to improve the quality of cytological diagnosis in general and body cavity fluid cytology in particular has become a major challenge in the era of precision medicine. Accurate and timely diagnosis through cytological testing is an important factor in improving treatment outcomes. Liquid-based cytology (LBC) has been applied in cervical cytology in Vietnam for nearly 20 years, but it has not yet been widely implemented in non-GYN cytology. With the goal of improving LBC techniques in non-GYN cytology, we conducted this study. **Methods:** A

minimum of 50 cases of body cavity fluid samples were collected and prepared using both the LBC and conventional smear methods from August 2023 to October 2023 at University Medical Center, Ho Chi Minh City. **Results:** A total of 61 cases were collected, including 31 pleural fluid samples, 7 peritoneal fluid samples, 3 pericardial fluid samples, 7 preoperative peritoneal washings, 8 postoperative peritoneal washings, and 5 bronchial washings. When comparing the quality of the smears between the two techniques, LBC provided more diagnostic cellularity (58/61 cases), more even cellular distribution (59/59 cases), monolayer cell structures (56/59 cases), and better preservation of cellular morphology and staining quality (59/59 cases). LBC also minimized the interference of red blood cells and inflammatory cells (0/61 and 4/61 cases, respectively). Furthermore, LBC reduced the number of cases that did not meet diagnostic criteria, increased the detection rate of suspected malignancies and malignancies, and decreased the overall slide reading time. **Conclusion**: LBC technique demonstrated several advantages over conventional smear methods in body cavity fluid samples, though it is not entirely without limitations.

Keywords: cytopathology, LBC, conventional preparation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phết tế bào quy ước từ lâu đã được ứng dụng phổ biến với mục tiêu tầm soát, phát hiện các tế bào u và hỗ trợ chẩn đoán ở những vị trí khó sinh thiết. Phương pháp này có ưu điểm nhanh chóng, dễ thực hiện, nhưng cũng bộc lộ nhiều hạn chế, đặc biệt là khi cần thực hiện thêm các xét nghiệm bổ sung như nhuộm dấu ấn miễn dịch hoặc phân tích sinh học phân tử. Ngoài ra, các vấn đề như cố định mẫu không tốt, phết dày, nền mẫu nhiều máu và tế bào viêm cũng gây khó khăn trong việc chẩn đoán chính xác [8].

Kỹ thuật LBC được đưa vào ứng dụng thay thế cho phết quy ước trong tế bào học cổ tử cung, giúp tăng cường độ nhạy và độ đặc hiệu. Kỹ thuật này được đánh giá cao về khả năng cải thiện chất lượng hình thái và số lượng tế bào. LBC hiện cũng đã được sử dụng trong các lĩnh vực tế bào học khác như phết tế bào học phổi (đàm, dịch rửa phế quản), dịch khoang cơ thể và các cơ quan như tuyến giáp, tuyến vú. Nghiên cứu của Leung CS cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa LBC và phết quy ước ở các mẫu chọc hút kim nhỏ và dịch cơ thể [7]. Đa số các nghiên cứu đều chỉ ra rằng số lượng tế bào thu được từ kỹ thuật LBC thường nhiều hơn so với phết quy ước [2,7]. Một lợi thế lớn của LBC là khả năng tạo ra nhiều tiêu bản hơn để thực hiện nhuộm đặc biệt và hóa mô miễn dịch, hóa miễn dịch tế bào khi cần thiết.

Tại Việt Nam, kỹ thuật LBC đã được áp dụng rộng rãi trong xét nghiệm tế bào học cổ tử cung, giúp loại bỏ nền máu và tế bào viêm, đồng thời tế bào được trải đều một lớp, tạo điều kiện thuận lợi cho việc đánh giá chính xác bệnh so với phết quy ước. Tuy nhiên, LBC vẫn chưa được triển khai rộng rãi cho các loại dịch khác như dịch chọc hút tế bào bằng kim nhỏ ở tuyến giáp, tuyến vú hay dịch khoang cơ thể. Nghiên cứu của Nguyễn Đăng Khoa trên 70 trường hợp dịch rửa phế quản phế nang cho thấy độ nhạy của kỹ thuật tế bào học nhúng dịch cao hơn đáng kể so với phương pháp phết quy ước [1].

Vì vậy, với mục tiêu hoàn thiện và mở rộng ứng dụng của kỹ thuật LBC (Liquid-Based Cytology) tại Bệnh viện Đại học Y Dược, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm hoàn thiện kỹ thuật LBC thông qua đánh giá đặc điểm tế bào học của từng phương pháp, so sánh những khác biệt giữa kỹ thuật LBC và kỹ thuật phết quy ước trong xét nghiệm tế bào dịch khoang cơ thể.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các trường hợp tế bào học dịch khoang cơ thể được thực hiện đồng thời hai kỹ thuật phết tế bào bằng LBC và phết quy ước trong khoảng thời gian từ tháng 08/2023 đến tháng 10/2023 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tất cả các trường hợp có số lượng dịch đủ ≥ 200ml để thực hiện cả 2 kỹ thuật phết tế bào bằng LBC và phết quy ước.

Tiêu chuẩn loại trừ: không

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Kỹ thuật sử dụng:

Kỹ thuật phết quy ước: dịch được lắc đều, lấy 15ml quay ly tâm 2000 vòng/ph trong 5ph để lấy cặn lắng, sau đó phết lên tiêu bản và cố định trong cồn 95^0.

Kỹ thuật LBC: dịch được lắc đều, lấy 1 phần dịch (15-20mL) và 30mL dung dịch CytoLyt cho vào ống li tâm, khuấy đều dung dịch và quay li tâm (600 vòng/ ph trong 10 phút), sau đó lấy tủa tế bào và quan sát, chuyển sang dung dịch PreservCyt. Ổn định mẫu trong dung dịch PreservCyt trong 15 phút, tiếp tục đưa vào máy LBC 2000 Processor. Phết thu được gồm một lớp tế bào trên tiêu bản và cố định trong cồn 95^0.

Các tiêu bản thu được sẽ nhuộm bằng phương pháp Papanicolaou.

Đánh giá kết quả:

Kết quả được đánh giá bởi 2 bác sĩ Giải phẫu bệnh độc lập.

Biến số nghiên cứu:

Đặc điểm tế bào học:

+ Mật độ tế bào:	không đủ tế bào ☐	có tế bào để chẩn đoán ☐
+ Phân bố tế bào:	không đều ☐	đều ☐
+ Cấu trúc đám tế bào:	chồng chất ☐	một lớp ☐
+ Bảo quản hình thái tế bào:	không đạt ☐	đạt ☐
+ Chất lượng nhuộm:	không đạt ☐	đạt ☐
+ Hồng cầu:	che lấp tế bào đích ☐	không che lấp ☐
+ Tế bào viêm:	che lấp tế bào đích ☐	không che lấp ☐
+ Hoại tử u:	không ☐	có ☐

Chẩn đoán:

+ Không đủ tế bào để chẩn đoán ☐
+ Tế bào không ác tính ☐
+ Tế bào không điển hình ☐
+ Tế bào nghi ngờ ☐
+ Tế bào ác tính. ☐

Tổng thời gian đọc tiêu bản: giây.

Tương hợp lâm sàng không ☐ có ☐

Xử lý số 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 25.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 85/GCN-HĐĐĐ ngày 04/07/2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

63 trường hợp dịch cơ thể được đưa vào

nghiên cứu, tuy nhiên có 2 trường hợp bị loại do trên cả hai phương pháp chỉ có hồng cầu, 31 trường hợp dịch màng phổi, 07 trường hợp dịch màng bụng, 03 trường hợp dịch màng ngoài tim, 07 trường hợp dịch rửa ổ bụng trước phẫu thuật, 08 trường hợp dịch rửa ổ bụng sau phẫu thuật và 05 trường hợp dịch rửa phế quản.

Kết quả dựa trên các biến số đặc điểm tế bào học, chẩn đoán và thời gian đọc tiêu bản. Biến số mật độ tế bào và chẩn đoán được định nghĩa dựa trên các tiêu chuẩn của Hệ thống Quốc tế về Tế bào học dịch thanh và Hệ thống báo cáo WHO về Tế bào học phổi [3,6].

Bảng 1: Các đặc điểm mật độ tế bào, hồng cầu, tế bào viêm, hoại tử

Đặc điểm	Kỹ thuật		p
	Quy ước (N=61)	Thin prep (N=61)	
Mật độ tế bào			
Không đủ tế bào	5 (8,2)	3 (4,9)	0.717[a]
Có tế bào để chẩn đoán	56 (91,8)	58 (95,1)	
Hồng cầu			
Không che lấp	35 (57,4)	61 (100)	<0.001[a]
Che lấp tế bào đích	26 (42,6)	0 (0)	
Tế bào viêm			
Không che lấp	54 (88,5)	57 (93,4)	0.529[a]
Che lấp tế bào đích	7 (11,5)	4 (6,6)	
Hoại tử u			
Không hoại tử	58 (95,1)	59 (96,7)	0.999[a]
Hoại tử	3 (4,9)	2 (3,3)	

[a] Kiểm định chính xác Fisher

Bảng 1: kỹ thuật phết quy ước có 56 trường hợp đủ tế bào để chẩn đoán, 05 trường hợp không đủ tế bào (với tỉ lệ lần lượt là 91,8% và 8,2%). Kỹ thuật LBC có số trường hợp đủ tế bào để chẩn đoán cao hơn (58 trường hợp, chiếm 95,1%), tăng 3,3% số trường hợp. Hồng cầu che lấp hoặc tế bào viêm che lấp được định nghĩa là các phết dày đặc hồng cầu hoặc tế bào viêm, chiếm trọn quang trường lớn ở tất cả vị trí. Theo đó, kỹ thuật LBC trội hơn với không có trường hợp nào có hồng cầu che lấp tế bào đích, và giảm số trường hợp bị tế bào viêm che lấp (07 trường hợp ở kỹ thuật phết quy ước so với 04 trường hợp ở kỹ thuật LBC). Tuy nhiên, việc phát hiện hoại tử ở LBC thấp hơn so với phết quy ước (lần lượt là 02 và 03 trường hợp).

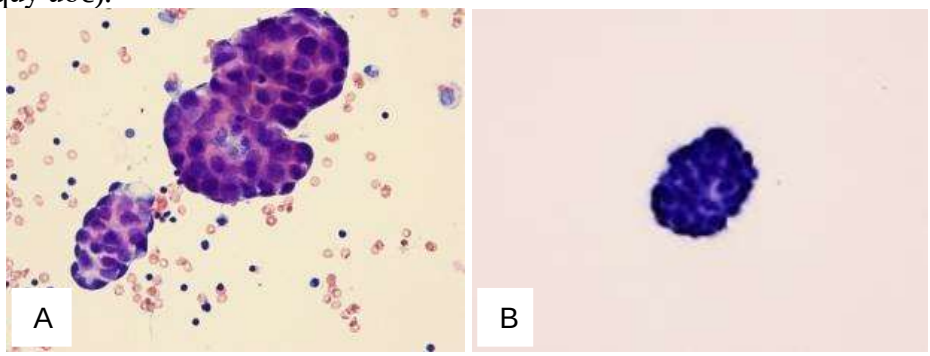
Trong 61 trường hợp, chỉ có 56 trường hợp phết quy ước và 59 trường hợp phết LBC khảo sát được các đặc điểm phân bố tế bào, cấu trúc đám tế bào, bảo quản hình thái tế bào và chất lượng nhuộm tiêu bản. Lý giải cho vấn đề này là do những trường hợp trên phết quy ước không có tế bào, hoặc chỉ có hồng cầu, tuy nhiên, trên phết LBC có tế bào để khảo sát, và ngược lại. Do đó, chúng tôi không loại bỏ những trường hợp này ra khỏi nghiên cứu. Các số liệu được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2: Các đặc điểm phân bố tế bào, cấu trúc đám tế bào, bảo quản hình thái tế bào và chất lượng nhuộm

Đặc điểm	Kỹ thuật		p
	Quy ước (N=56)	Thin prep (N=59)	
Phân bố tế bào			
Không đều	5 (8,9)	0 (0)	0.025[a]
Đều	51 (91,1)	59 (100)	
Cấu trúc đám tế bào			
Chồng chất	16 (28,6)	3 (5,1)	0.001[a]
Một lớp	40 (71,4)	56 (94,9)	
Bảo quản hình thái tế bào			
Không đạt	5 (8,9)	0 (0)	0.025[a]
Đạt	51 (91,1)	59 (100)	
Chất lượng nhuộm			
Không đạt	1 (1,8)	0 (0)	0.487[a]
Đạt	55 (98,2)	59 (100)	

[a] Kiểm định chính xác Fisher

Nhìn chung, kỹ thuật LBC gia tăng số trường hợp tế bào phân bố đều khắp tiêu bản, cấu trúc một lớp tế bào, bảo quản tế bào tốt hơn cũng như chất lượng nhuộm đạt (tỉ lệ các đặc điểm lần lượt là 100%, 94,9%, 100% và 100% ở kỹ thuật LBC so với 91,1%, 71,4%, 91,1% và 98,2% ở kỹ thuật phết quy ước).



Hình 1: Đặc điểm tế bào của kỹ thuật phết quy ước (A) (HE, x400) và phết LBC (B) HE, x400)

Bảng 3: Chẩn đoán

Đặc điểm	Kỹ thuật		p
	Quy ước (N=61)	Thin prep (N=61)	
Chẩn đoán			0.256[a]
Không đủ tế bào để chẩn đoán	13 (21,3)	6 (9,8)	
Tế bào không ác tính	29 (47,5)	34 (55,7)	
Tế bào không điển hình	4 (6,6)	1 (1,6)	

Tế bào nghi ngờ ác tính	7 (11,4)	10 (16,4)	
Tế bào ác tính	8 (13,1)	10 (16,4)	

[a] Kiểm định chính xác Fisher

Bảng 3: số trường hợp không đủ tế bào để chẩn đoán ở kỹ thuật LBC thấp hơn so với kỹ thuật phết quy ước (tỉ lệ lần lượt là 9,8% và 21,3%). Số trường hợp với chẩn đoán tế bào không ác tính, nghi ngờ ác tính và ác tính ở kỹ thuật LBC cao hơn so với phết quy ước (tỉ lệ lần lượt là 55,7%, 16,4% và 16,4% ở phết LBC so với 47,5%, 11,4% và 13,1% ở phết quy ước), trong khi số trường hợp được chẩn đoán không điển hình ở phết quy ước (04 trường hợp) cao hơn so với LBC (01 trường hợp).

Bảng 4: Tổng thời gian và sự tương hợp lâm sàng

Đặc điểm	**Kỹ thuật**		**p**
	Quy ước	**Thin prep**	
Tổng thời gian (giây)[¥] (n = 61)	369,20 (115,78)	166,59 (43,52)	<0,001[b]
Tương hợp lâm sàng (n = 44)			
Không tương hợp	4 (9,1)	3 (6,8)	0,999[a]
Tương hợp	40 (91,9)	41 (93,2)	

¥ Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn

[a] Kiểm định chính xác Fisher

[b] Kiểm định t với phương sai khác nhau

Phết LBC có thời gian khảo sát và chẩn đoán (166,59 giây) ngắn hơn 2 lần so với phết quy ước (369,20 giây). Về đặc điểm tương hợp lâm sàng, chúng tôi đánh giá dựa trên các yếu tố gồm chẩn đoán lâm sàng, các xét nghiệm, kết quả vi sinh, hình ảnh học của người bệnh. Chỉ có 44 trường hợp ở mỗi phương pháp khai thác đủ các yếu tố, và phết LBC gia tăng 01 ca tương hợp (tăng 1,3% số trường hợp).

IV. BÀN LUẬN

Kỹ thuật phết quy ước với ưu điểm giá thành thấp, không cần trang bị kỹ thuật hiện đại, dễ thực hiện, đã được áp dụng thường quy cho các mẫu dịch cơ thể, cũng như các mẫu chọc hút tế bào bằng kim nhỏ. Tuy nhiên, một số đặc điểm ở phết quy ước còn hạn chế như mật độ tế bào đủ để chẩn đoán thấp, so với LBC (91,8% so với 95,1%), hồng cầu và tế bào viêm che lấp tế bào đích gặp nhiều hơn so với kỹ thuật LBC (lần lượt là 6,6% và 0%, 11,5% và 42,6%). Điều này được giải thích do nguyên lý hoạt động của máy LBC 2000 Processor, cho phép tập trung tế bào và chuyển giao tế bào trên màng lọc, giúp tế bào phân bố đều trong 1 vòng tròn có kích thước xác định. Kỹ thuật này, lọc được các tạp chất như máu, tế bào viêm, mảnh vụn tế bào, giúp cho các tiêu bản sạch hơn, bộ lộ rõ tế bào đích giúp bác sĩ giải phẫu bệnh quan sát tiêu bản dễ dàng hơn.

Khi so sánh với các nghiên cứu trước đây, nghiên cứu của Dadhich H và Alwahaibi NH cho thấy tỉ lệ nền máu ở phết quy ước cao (lần lượt là 82% và 51%) [2,4], và đặc điểm này được cải thiện đáng kể ở phết tế bào học nhúng dịch (lần lượt là 0% với kỹ thuật SurePath và 5% với kỹ thuật LBC). Nghiên cứu của Leung CS cũng cho

thấy nền dịch ở kỹ thuật LBC tốt hơn so với phết quy ước [7]. Chất hoại tử trong dịch cơ thể hiếm gặp, trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 trường hợp phết quy ước (4,9%) và 2 trường hợp phết LBC (3,3%), tương tự với nghiên cứu của Dadhich H (lần lượt là 5/100 trường hợp phết quy ước và 2/100 trường hợp phết LBC) [4]. Tuy khó nhận diện hoại tử trên dịch, chúng tôi ghi nhận các trường hợp có hoại tử u đều được chẩn đoán nghi ngờ ác tính hoặc ác tính. Do đó, đặc điểm hoại tử u cần được chú ý và nhận diện khi quan sát các tiêu bản dịch.

Phân bố tế bào đều đặc được định nghĩa là các tế bào được dàn trải khắp tiêu bản, không khu trú hay dồn. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phân bố tế bào đều ở cả 2 kỹ thuật chiếm đa số (51/56 trường hợp phết quy ước và 59/59 trường hợp phết LBC), tương tự nghiên cứu của Dadhich H (77/81 trường hợp phết quy ước và 80/82 trường hợp phết LBC) [4]. Cấu trúc tế bào một lớp ở phết LBC có tỉ lệ cao hơn phết quy ước (lần lượt là 56/59 trường hợp và 40/56 trường hợp), tương tự với nghiên cứu của Alwahaibi NH [2]. Cấu trúc chồng chất tế bào thường gặp trong các trường hợp nghi ngờ ác tính hoặc ác tính, do đó việc quan sát kĩ các cấu trúc này rất cần thiết trong chẩn đoán tế bào học. Việc bảo quản đạt hình thái của tế bào và chất lượng nhuộm đạt trong nghiên cứu của chúng tôi đều ghi nhận tỉ lệ cao ở hai kỹ thuật (51/56 trường hợp phết quy ước và 59/59 trường hợp phết LBC), tương tự nghiên cứu của Dadhich H và Alwahaibi NH [2,4]. Điều này có thể giải thích do kỹ thuật LBC sử dụng dung dịch cố định, giúp bảo quản tế bào tốt hơn và nhuộm tế bào rõ hơn. Ngoài ra, việc cố định tế bào trong dung dịch giúp lưu trữ tế bào trong dịch lâu dài, khi cần làm thêm xét nghiệm hóa miễn dịch tế bào, đặc biệt khi cần làm các xét nghiệm sinh học phân tử mà không cần phải thực hiện lấy mẫu trên bệnh nhân lần nữa. Cũng cần lưu ý là các tế bào trong kỹ thuật LBC thường cho người khảo sát cảm giác nhỏ hơn vì tế bào được cố định trong không gian 03 chiều so với kỹ thuật phết quy ước là trãi tế bào trên lam kính theo không gian 02 chiều.

Khi so sánh với nghiên cứu của Dadhich H và Leung CS [4,7], không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi quan sát các nhóm chẩn đoán ở hai kỹ thuật. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự cải thiện chẩn đoán khi sử dụng phết LBC so với phết quy ước là 6/61 trường hợp không đạt tiêu chuẩn ở phết LBC so với 13/61 trường hợp ở phết quy ước. Số trường hợp được chẩn đoán nghi ngờ ác tính và ác tính cũng tăng hơn ở phết LBC so với phết quy ước. Giải thích cho các khác biệt trên, có thể có các nguyên nhân sau: phết LBC có phân bố tế bào đều, không bị hồng cầu che lấp và ít tế bào viêm, các bác sĩ giải phẫu bệnh có thể dễ dàng phát hiện các tế bào bất thường trên tiêu bản. Do đó, khi sử dụng kỹ thuật phết quy ước, cần có cell-block đi kèm nhằm hỗ trợ việc chẩn đoán chính xác.

Tổng thời gian đọc tiêu bản ở phết LBC ít hơn so với phết quy ước, tương tự các nghiên cứu trước đây [4,5]. Điều này có thể được giải thích là do vùng quan sát ở phết LBC nhỏ hơn, cũng như số tiêu bản ít hơn chỉ 01 tiêu bản duy nhất. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, từ đó giúp cải thiện thời gian và nhân lực khi áp dụng kỹ thuật LBC.

Tính về tổng thời gian thực hiện kỹ thuật phết quy ước ngắn hơn kỹ thuật LBC

Trong nghiên cứu này, với mục tiêu là tiêu chuẩn hóa quy trình thực hiện phết tế bào bằng kỹ thuật LBC nên chúng tôi thực

hiện song song 02 kỹ thuật trên cùng bệnh nhân. Để chẩn đoán và phát hành kết quả chúng tôi vẫn thực hiện trên phết quy ước. Khi thực hiện nghiên cứu thì nghiên cứu viên khảo sát tiêu bản LBC và ra chẩn đoán sau đó đối chiếu và đánh giá cả 02 kỹ thuật, chúng tôi nhận thấy phết LBC có nhiều ưu điểm so với kỹ thuật phết quy ước.

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật phết quy ước có vai trò không nhỏ trong việc tầm soát và phát hiện bệnh, nhất là trong tế bào học cổ tử cung và chọc hút tế bào bằng kim nhỏ. Tuy nhiên, với nhu cầu có được nhiều thông tin trong một lần thực hiện thủ thuật như nhuộm hóa tế bào miễn dịch hay các xét nghiệm sinh học phân tử, đặc biệt với những tạng sâu hoặc không thể sinh thiết nhiều lần, kỹ thuật LBC tỏ ra ưu thế hơn do bảo quản tế bào tốt hơn, ít bị hồng cầu và tế bào viêm che lấp hơn. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng cho thấy kỹ thuật LBC làm giảm số trường hợp không đủ tế bào để chẩn đoán và rút ngắn thời gian đọc tiêu bản.

Việc chọn lựa kỹ thuật nào phụ thuộc vào điều kiện của từng cơ sở, riêng ở tại Bệnh viện Đại học Y Dược sau khi thực hiện trên 63 mẫu, chúng tôi đã hoàn thiện được kỹ thuật LBC và hy vọng chúng tôi sẽ triển khai được trong thời gian đến để phục vụ cho nhu cầu chẩn đoán và chẩn đoán mức phân tử trên mẫu tế bào

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện đề tài theo Hợp đồng số: 21/2024/HĐ-ĐHYD ngày 29/03/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Đăng Khoa, Lê Thượng Vũ, Đặng Vũ Thông,Phạm Quang Thông**. Giá trị của phương pháp tế bào học chất lỏng dịch rửa phế quản phế nang trong chẩn đoán ung thư phổi tại Khoa Nội phổi Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học Lâm sàng. 2022;129:73-81.
2. **Alwahaibi NH, Alnoumani NS, Bai UR**. Comparison of LBC® and Conventional Preparations for Peritoneal and Pleural Cytology Smears. Annual Research & Review in Biology. 2014;4(20):3139-3149.
3. **Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F**. The International System for Serous Fluid Cytopathology. Springer Switzerland. 2020.
4. **Dadhich H, Toi PC, Siddaraju N, Sevvanthi K**. A comparative analysis of conventional cytopreparatory and liquid based cytological techniques (Sure Path) in evaluation of serous effusion fluids. Diagn Cytopathol. 2016;44(11):874-879.
5. **Gabriel C, Achten R, Drijkoningen M.** Use of liquid-based cytology in serous fluids: a comparison with conventional cytopreparatory techniques. Acta Cytol. 2004;48(6):825-35.
6. **International Academy of Cytology – International Agency for Research on Cancer – World Health Organization Joint Editorial Board**. WHO Reporting System for Lung Cytopathology. International Agency for Research on Cancer Lyon (France). 2022.
7. **Leung CS, Chiu B, Bell V**. Comparison of LBC and conventional preparations: nongynecologic cytology evaluation. Diagn Cytopathol. 1997;16(4):368-71.
8. **Linder J**. Recent advances in thin-layer cytology. Diagn Cytopathol. 1998;18(1):24-32.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ KỸ THUẬT BÓC TÁCH HẠCH TRÊN MẪU UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG ĐƯỢC XỬ LÝ BẰNG DUNG DỊCH SODIUM HYPOCHLORITE 1% TẠI BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Ngô Thị Tuyết Hạnh[1,2], Võ Thanh Hữu[1], Diệp Đình Được[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Giai đoạn hạch vùng là yếu tố quan trọng trong xác định giai đoạn bệnh và lựa chọn phương pháp điều trị sau mổ cho bệnh nhân ung thư đại-trực tràng. Kỹ thuật bóc tách hạch ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình đánh giá này. Mục tiêu nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả kỹ thuật bóc tách hạch bằng phương pháp thường quy kết hợp phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1% trên mẫu bệnh phẩm ung thư đại-trực tràng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu gồm 115 mẫu bệnh phẩm cắt đoạn đại-trực tràng kèm nạo vét hạch của bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh xác định ung thư đại-trực tràng, không điều trị hóa trị, xạ trị tân bổ trợ, được phẫu thuật tại Bệnh Viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 05/2023 đến tháng 05/2024. Các bệnh phẩm trong nghiên cứu sẽ được tiến hành bóc tách hạch qua 2 bước: quy trình thường quy và xử lý qua dung dịch sodium hypochlorite 1%. Thu thập đặc điểm chung của bệnh nhân, đặc điểm giải phẫu bệnh, đánh giá số lượng hạch bóc tách được, số hạch di căn, giai đoạn hạch của mỗi bệnh phẩm. **Kết quả:** Phương pháp thường quy có số lượng hạch bóc tách được trung bình là 24,2±16,1, số lượng hạch di căn trung bình 4,0±7,0. Kết quả bóc tách hạch lần 2 bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% ghi nhận 102 trường hợp thu được thêm hạch (88,7%), 16 trường hợp phát hiện được thêm hạch di căn (13,9%), số hạch bóc tách được thêm trung bình 5,8±4,4 với số lượng hạch di căn thu thêm trung bình là 0,6±1,6. Xử lý bệnh phẩm bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% làm tăng tỷ lệ số trường hợp bóc tách được ≥12 hạch (11,3%). Một trường hợp trong nghiên cứu (chiếm tỷ lệ 0,86%) thay đổi giai đoạn hạch N1 sang N2 sau xử lý qua dung dịch sodium hypochlorite 1%. **Kết luận**: Phương pháp bóc tách hạch bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% giúp thu thêm hạch và hạch di căn, tăng tỷ lệ trường hợp bóc tách được số lượng hạch đạt yêu cầu (≥12 hạch) và có thể làm thay đổi giai đoạn hạch.

Từ khóa: ung thư đại tràng, di căn hạch, sodium hypochlorite 1%

[1]*Bệnh viện Nguyễn Tri Phương*
[2]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Diệp Đình Được
ĐT: 0365572741
Email: duocdiep@gmail.com
Ngày nhận bài: 26/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 30/09 và 09/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

EVALUATION OF LYMPH NODE DISSECTION RESULTS ON COLORECTAL CANCER SPECIMENS TREATED WITH 1% SODIUM HYPOCHLORITE SOLUTION AT NGUYEN TRI PHUONG HOSPITAL

Objectives: Lymph node staging is a crucial factor in assessing disease progression and selecting treatment methods for patients with colorectal cancer. The technique used for lymph node dissection directly impacts this evaluation process. The study's objective is to assess the effectiveness of lymph node dissection using the conventional method combined with a 1% sodium hypochlorite solution on colorectal cancer specimens. **Methods**: This study involves 115

colorectal specimens, including lymph node dissection from patients with a pathological diagnosis of colorectal cancer without neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy. These patients underwent surgery at Nguyen Tri Phuong Hospital from May 2023 to May 2024. The specimens in the study will undergo lymph node dissection in two steps: the conventional procedure and processing with a 1% sodium hypochlorite solution. We collect general patient characteristics and pathological features and evaluate the number of dissected lymph nodes, the number of metastatic nodes, and the lymph node stage of each specimen. **Results**: The conventional method yielded an average of 24.2±16.1 dissected lymph nodes, with 4.0±7.0 metastatic nodes. The results of the lymph node dissection with 1% sodium hypochlorite solution showed that 102 cases have additional lymph nodes (88.7%), 16 cases have additional metastatic lymph nodes (13.9%), the average number of additional lymph nodes dissected is 5.8 ±4.4 with the average number of additional metastatic lymph nodes being 0.6±1.6. Processing the specimens with 1% sodium hypochlorite solution resulted in an increase of 11.3% in the proportion of cases with ≥12 dissected lymph nodes. In one case in the study (0.86%), the lymph node stage was changed from N1 to N2 after processing with the 1% sodium hypochlorite solution. **Conclusions:** The lymph node dissection method using a 1% sodium hypochlorite solution helps to retrieve additional lymph nodes and metastatic nodes, increases the proportion of cases achieving the number of dissected lymph nodes ≥12 nodes, and may potentially alter the lymph node stage.

Keywords: colorectal cancer, lymph node metastasis, 1% sodium hypochlorite

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020 ung thư đại-trực tràng là loại ung thư có tỷ lệ mắc đứng thứ 5 trên toàn thế giới với hơn 1 triệu ca mắc mới trong năm 2020, chiếm 6% trong tổng số 36 bệnh ung thư thường gặp. Tại Việt Nam ung thư đại-trực tràng nằm trong nhóm 10 ung thư thường gặp nhất với tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 8. Hạch vùng là một yếu tố quan trọng đối với việc đánh giá giai đoạn bệnh, lựa chọn phác đồ điều trị sau mổ, là một biến độc lập trong tiên lượng bệnh. Kỹ thuật bóc tách hạch ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình đánh giá kết quả. Nhiều phương pháp đã được nghiên cứu để cải thiện quy trình bóc tách hạch, tuy nhiên vẫn còn nhiều hạn chế về thời gian, kinh phí và độ an toàn để áp dụng vào quy trình thường quy [7]. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả kỹ thuật bóc tách hạch trên mẫu bệnh phẩm ung thư đại-trực tràng được xử lý bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Mẫu bệnh phẩm cắt đoạn đại-trực tràng kèm nạo vét hạch của bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh xác định ung thư đại-trực tràng tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 5/2023 đến tháng 05/2024 và không điều trị hóa trị, xạ trị tân bổ trợ.

Tiêu chuẩn loại trừ: ung thư tái phát, di căn từ nơi khác tới, mắc 2 loại ung thư cùng lúc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu có can thiệp lâm sàng.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích, có 115 bệnh phẩm được chọn từ tháng 5/2023 đến tháng 05/2024

Quy trình nghiên cứu:

Bước 1: Bệnh phẩm thoả tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được tiến hành thu thập và thu

thập thông tin lâm sàng cần thiết từ hồ sơ bệnh án theo mẫu thu thập dữ liệu.

Bước 2: Tiến hành cắt lọc bệnh phẩm, phẫu tích hạch lần 1 bằng phương pháp thường quy, mô hạch sau khi được bóc tách sẽ được cho vào cassette đánh mã số riêng để phân biệt.

Bước 3: Xử lý mẫu bệnh phẩm sau bước 2 trong dung dịch sodium hypochlorite (NaClO) 1% trong 30 phút.

Bước 4: Tiến hành cắt lọc, phẫu tích bệnh phẩm lấy hạch lần 2, mô hạch sau khi được bóc tách sẽ được cho vào castette đánh mã số riêng để phân biệt.

Bước 5: Xử lý mô, chuyển đúc cắt mỏng, nhuộm HE, đọc kết quả các tiêu bản hạch bóc tách thu được bằng phương pháp thường quy và bằng phương pháp sử dụng sodium hypochlorite 1%.

Bước 6: Thu thập dữ liệu cần thiết cho nghiên cứu, xử lý kết quả nghiên cứu.

Phân tích số liệu: Số liệu thu thập được nhập liệu trên Excel và phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Các biến số định lượng liên tục sẽ được mô tả bằng giá trị trung bình (± độ lệch chuẩn). Các biến định tính sẽ được mô tả theo tần số và tỷ lệ phần trăm.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương, số 900/NTP-HĐĐĐ ngày 15/05/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 69 trường hợp nam giới chiếm tỷ lệ 60% và 46 trường hợp nữ giới chiếm tỷ lệ 40%. Tỷ số nam/nữ là 1,5/1. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 61,6±12,3 tuổi, độ tuổi thấp nhất là 23 tuổi, lớn nhất là 83 tuổi.

3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Trong nghiên cứu ghi nhận u dạng sùi chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 54,9%). Carcinôm tuyến NOS là phân loại mô học thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 85,2%, mức độ biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (98,3%). Kích thước khối u trung bình đạt 4,5±1,9 cm.

3.3. Kết quả bóc tách hạch bằng phương pháp thường quy và phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1%

Phương pháp bóc tách hạch thường quy có số lượng hạch bóc tách được trung bình trong mỗi trường hợp là 24,2±16,1, số lượng hạch di căn trung bình 4,0±7,0, số trường hợp bóc tách được ≥12 hạch là 87 chiếm tỷ lệ 75,7%. Quy trình bóc tách hạch lần 2 bằng bằng phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1% có 102 trường hợp thu được thêm hạch (88,7%), số hạch thu thêm trung bình là 5,8±4,4, 16 trường hợp phát hiện được thêm hạch di căn (13,9%) số lượng hạch di căn phát hiện thêm là 0,6 ±1,6. Phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1% giúp làm tăng thêm 14 ca có tổng số hạch ≥12, làm tỷ lệ số ca bóc tách được ≥12 tăng 11,3%. Tổng hợp số hạch bóc tách được bằng cả 2 phương pháp trên, số trường hợp có ≥12 hạch là 101, đạt tỷ lệ 87%. Sau lần xử lý bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% có 01 mẫu bệnh phẩm được thay đổi từ giai đoạn di căn hạch N1 sang N2.

Bảng 1: Kết quả bóc tách hạch bằng phương pháp thường quy và phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1%

	Phương pháp thường quy	**Phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1%**	**Tổng hợp cả 2 phương pháp**
Số hạch bóc tách	24,2±16,1	5,8±4,4	30,0±18,2
Số hạch di căn	4,0±7,0	0,6±1,6	4,6±8,2
Số trường hợp bóc tách được ≥12 hạch	87 ca (75,7%)	12 ca (10,4%)	100 ca (87,0%)
Tỷ lệ hạch di căn	65 ca (56,52%)	16 ca (13,9%)	65 ca (56,52%)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu và đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư đại-trực tràng

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 61,6±12,3 tuổi, có sự tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nam giới trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm nữ giới (tỷ lệ nam/nữ = 3/2). Kết quả nghiên cứu cho thấy phân loại mô học carcinôm tuyến NOS chiếm 85,2%, chủ yếu biệt hóa vừa (98,3%), tương đồng với nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước trước đây.

4.2. Kết quả bóc tách hạch bằng phương pháp thường quy và phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1%

Số hạch thu được bằng phương pháp thường quy trong nghiên cứu là 24,2±16,1, trong đó có 87 trường hợp có ≥12 hạch (75,7%). Sau khi tiến hành bóc tách hạch lần 2, chúng tôi thu được thêm được 13 trường hợp có tổng số hạch ≥12 hạch, làm tỷ lệ số ca có tổng số hạch ≥12 tăng 11,3%. Đây là một yếu tố có ý nghĩa lâm sàng, các khuyến cáo hiện nay về ung thư đại-trực tràng đều đưa ra tiêu chuẩn số hạch tối thiểu cần bóc tách được ≥12 hạch để đảm bảo đánh giá giai đoạn chính xác, giúp tiên lượng và lựa chọn phương pháp hóa trị sau mổ [2,4]. Kết quả bóc tách hạch lần 2 bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% ghi nhận 102 trường hợp thu được thêm hạch (88,7%), 16 trường hợp phát hiện được thêm hạch di căn (13,9%). Trung bình số hạch thu được thêm bằng phương pháp sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1% đạt 5,8±4,4 hạch, số hạch di căn thêm trung bình là 0,6±1,6 hạch. Có 01 trường hợp trong nghiên cứu, phẫu tích bóc tách hạch bằng phương pháp thường quy thu được 15 hạch trong đó có 3 hạch di căn, sau bóc tách hạch lần 2 bằng phương pháp dung dịch sodium hypochlorite 1% phát hiện thêm 02 hạch di căn, từ đó chuyển giai đoạn hạch N1 thành N2. Các hạch thu thêm ở trường hợp trên có kích thước nhỏ, trong đó có 02 hạch di căn. Nguyên nhân bỏ sót hạch trong trường hợp này chủ yếu các hạch kích thước nhỏ, sau khi xử lý làm sạch mô mỡ tổ chức hạch được làm rõ ranh giới, dễ phát hiện hơn. Hiệu quả của dung dịch sodium hypochlorite 1% ở nghiên cứu của tác giả tác giả Nanrong Yu đã cho thấy kết quả tương đồng nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng dung dịch sodium hypochlorite giúp phát hiện thêm hạch và hạch di căn và làm thay đổi giai đoạn hạch ở một số trường hợp [7]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tại Việt Nam của tác giả Ngô Kim Đồng với kết quả số hạch thu thêm được trung bình là 7,3±5,3, trong đó 0,2±0,5 hạch di căn [1].

Nhiều kỹ thuật bộc lộ hạch trong bệnh phẩm đại-trực tràng như tiêm xanh methylen, sử dụng enzyme ly giải mỡ đã được nghiên cứu để tăng số lượng hạch bóc tách được [5,6]. Tuy nhiên, những phương pháp này khó áp dụng thường quy vì độc tính, tốn nhiều thời gian, chi phí cao và không thể cung cấp một kết quả giải phẫu bệnh nhanh chóng. So với những phương pháp trên, sử dụng dung dịch sodium hypochlorite 1% nồng độ thấp có những ưu điểm bao gồm thời gian xử lý nhanh, chi phí và độc tính thấp. Mức độ hòa tan mỡ của dung dịch này phụ thuộc nồng độ, thể tích, thời gian tiếp xúc của dung dịch, diện tích bề mặt của mô tiếp xúc, độ pH, nhiệt độ [6]. Nồng độ dung dịch cao có thể độc hơn, ngoài ra phương pháp nhuộm H&E chỉ ra rằng sodium hypochlorite 1% nồng độ thấp tránh được những thay đổi trong thành phần mô của hạch [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng việc sử dụng sodium hypochlorite ở nồng độ thấp 1% có hiệu quả trong việc hòa tan mỡ mạc treo và cải thiện kết quả quy trình bóc tách hạch.

V. KẾT LUẬN

Phân loại mô học trong nghiên cứu chủ yếu là carcinôm tuyến NOS, độ biệt hóa vừa chiếm chủ yếu. Phương pháp xử lý bằng dung dịch sodium hypochlorite 1% giúp bóc tách được thêm hạch, phát hiện thêm hạch di căn, tăng số trường hợp bóc tách được số hạch đạt yêu cầu (≥12 hạch) và làm thay đổi giai đoạn hạch ở một trường hợp.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn bệnh viện Nguyễn Tri Phương đã hỗ trợ thực hiện đề tài nghiên cứu khoa học này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đồng NK, Mạnh PT, Nhung NT và cộng sự**. Cải thiện kết quả xác định hạch di căn trong ung thư đại trực tràng bằng phương pháp làm sạch mô mỡ sử dụng sodium hypocliride. Tạp chí Nghiên cứu Y học TP Hồ Chí Minh. 2022;26(2):224-231.
2. **Foo CC, Ku C, Wei R, et al**. How does lymph node yield affect survival outcomes of stage I and II colon cancer? World J Surg Oncol. 29 2020;18(1):22.
3. **Fujino S, Miyoshi N, Ohue M, et al.** New enhanced and effective method for staging cancer to detect lymph nodes after fat-dissociation. Oncol Rep. 2014;32(3):922-6.
4. **Ichhpuniani S, McKechnie T, Lee J, et al.** Lymph node harvest as a predictor of survival for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. Surgery in Practice and Science. 2023;14:100190.
5. **Märkl B, Kerwel TG, Wagner T, et al.** Methylene blue injection into the rectal artery as a simple method to improve lymph node harvest in rectal cancer. Mod Pathol. 2007;20(7):797-801.
6. **Moorer WR, Wesselink PR.** Factors promoting the tissue dissolving capability of sodium hypochlorite. Int Endod J. 1982;15(4):187-96.
7. **Yu N, Liu H, Li J, et al.** Using low concentration sodium hypochlorite to improve colorectal surgical specimen lymph node harvest. Mol Clin Oncol. 2020;12(6):519-524.

NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO VÀ THỬ NGHIỆM HỆ THỐNG IN CASSETTE TỰ ĐỘNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH LÀO CAI VÀ BỘ MÔN GIẢI PHẪU BỆNH TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC THÁI NGUYÊN

Vũ Thị Huyền Trang[1], Đỗ Dương Quân[1], Lê Phong Thu[2], Lương Thị Thanh Nga[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong bối cảnh xét nghiệm bệnh lý ngày càng đòi hỏi độ chính xác cao và thời gian xử lý nhanh chóng. Tại các bệnh viện chưa có điều kiện trang bị máy in cassette tự động, việc ghi nhãn cassette thủ công đã trở nên lỗi thời đôi khi dẫn đến các lỗi sai sót hệ thống không đáng có. Mặt khác việc viết nhãn cassette thủ công chưa đáp ứng được các yêu cầu về chuyển đổi số. **Mục tiêu:** Tự động hóa quy trình khắc cassette nhằm nâng cao hiệu quả, chất lượng hoạt động của phòng xét nghiệm và tính chính xác trong chẩn đoán. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm. **Kết quả:** Sau khi áp dụng thử nghiệm in nhãn cassette tự động thông tin bệnh nhân được nhận dạng nhanh chóng, chính xác, tin cậy loại bỏ nguy cơ xác định sai mẫu bệnh phẩm dẫn đến các sai sót không đáng có do nhãn cassette. Nhãn cassette chống chịu được các loại hóa chất xét nghiệm bệnh lý, đảm bảo lưu trữ thông tin lâu dài và kết nối với hệ thống quản lý hình ảnh kỹ thuật số Giải Phẫu bệnh. Giúp kỹ thuật viên dành thời gian nhiều hơn cho các nhiệm vụ chuyên môn khác và giảm thiểu căng thẳng. Tiết kiệm chi phí trang bị máy móc khi nguồn lực kinh tế còn nhiều nhiều hạn chế và mang lại các lợi ích dài hạn khi thực hiện viết tay thủ công không đáp ứng được. **Kết luận:** Đây là bước tiến quan trọng trong việc tự động hóa các quy trình phòng thí nghiệm bệnh lý, đặc biệt là trong các môi trường có nguồn lực hạn chế.

Từ khóa: in khắc cassette tự động, nhãn cassette, laser

[1]*Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai*
[2]*Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Huyền Trang
ĐT: 0386874686
Email: huyentrang231291@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 06/10 và 07/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

RESEARCH FOR PRODUCTION AND TESTING OF AUTOMATIC CASSETTE SYSTEM AT LAO CAI PROVINCIAL MULTI-SCIENTIFIC HOSPITAL AND MINISTRY OF SOLUTIONS OF MEDICAL UNIVERSITY - THAI NGUYEN PHARMACY

Background: In the context of pathology testing increasingly requiring high accuracy and quick processing times, manual labeling cassettes has become outdated and sometimes leads to unnecessary system errors at hospitals that do not have automatic cassette printing machines. Furthermore, manual cassette labeling is not compatible with digital transformation requirements. **Objective:** Automation of the cassette engraving process is intended to enhance laboratory operations' efficiency and quality, as well as the accuracy of diagnoses. **Methods:** Experimental research. **Result:** Automatic cassette labeling trial results in patient information being

identified quickly, accurately, and reliably, which eliminates the risk of misidentifying specimens due to cassette labeling errors. The cassette labels withstand various pathological testing chemicals, ensuring long-term information storage and connected with the digital pathology image management system. This allows technicians to spend more time on other specialized tasks and reduces stress. It also saves costs on equipment when economic resources are limited and provides long-term benefits that manual handwriting cannot meet. **Conclusion**: Automating pathology laboratory processes is crucial, particularly in resource-limited settings.

Keywords: automatic cassette engraving, cassette labels, laser

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong quy trình xét nghiệm bệnh lý, việc nhận dạng chính xác mẫu bệnh phẩm là yếu tố cốt lõi để đảm bảo tính chính xác của chẩn đoán. Việc ghi nhãn cassette bệnh phẩm không chính xác hoặc nhãn ghi không còn nguyên vẹn sau quá trình xử lý mẫu có thể dẫn đến các sự cố y khoa nghiêm trọng. Làm chậm quá trình chẩn đoán và tiềm ẩn nguy cơ ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu về 227 phân tích nguyên nhân gốc rễ tại cục quản lý y tế cựu chiến binh, Dunn và Moga đã xác định 8 trường hợp trong đó việc dán nhãn sai tiêu bản bệnh lý giải phẫu, tiêu bản hoặc băng mô dẫn đến tổn hại đáng kể cho bệnh nhân, bao gồm phẫu thuật không cần thiết (cắt thùy phổi, cắt tuyến tiền liệt, cắt tử cung), chậm trễ trong chẩn đoán và cần phải lặp lại các thủ thuật [1].

Nguyên nhân gốc rễ xác định được một số yếu tố liên quan đến lỗi ghi nhãn: độ phức tạp của ca bệnh, loại nhân viên, ngày trong tuần và thời gian trong ngày. Về cơ bản, nguyên nhân gốc rễ của lỗi có thể là do hạn chế về ngân sách, nhu cầu về năng suất và sự tham gia của nhân viên y tế vào các hoạt động quản lý chất lượng [4].

Tuyên bố của JCAHO và CAP rằng việc nhận dạng bệnh nhân và mẫu là mục tiêu an toàn chính của bệnh nhân mang lại cho ngành bệnh học tính hợp pháp và sức mạnh để thực thi nghiêm ngặt các tiêu chuẩn dán nhãn theo quy định. Điều này cũng cung cấp cho các nhà bệnh học sự hỗ trợ cần thiết để nâng cấp các hệ thống lỗi thời [5].

Một hệ thống được thiết kế tốt sẽ cho phép cùng một số lượng người xử lý khối lượng công việc lớn hơn, cải thiện sự an toàn của bệnh nhân và tăng hiệu quả trong phòng thí nghiệm [2].

Theo thời gian, cơ hội tích hợp chặt chẽ toàn bộ chu trình thử nghiệm trong bệnh lý phẫu thuật sẽ mang lại những lợi thế đáng kể. Mặc dù không ai có thể dự đoán được hệ thống trong tương lai sẽ như thế nào, nhưng một hệ thống máy tính toàn diện có thể cung cấp nhiều tính năng tích hợp toàn bộ quy trình. Một hệ thống máy tính toàn diện có thể theo dõi các mẫu vật tự động từ nguồn gốc của chúng (phòng khám, phòng nội soi, phòng phẫu thuật, v.v… Và sau đó tự động bao gồm ghi chú của bác sĩ có liên quan đến quy trình đó. Đồng thời hệ thống có thể tạo ra các vật liệu (khối, tiêu bản, nhãn, v.v) cần thiết để xử lý mẫu vật đó trong phòng thí nghiệm [3].

Phương pháp ghi nhãn thủ công truyền thống trên cassette mặc dù đơn giản nhưng có nhiều hạn chế như: chữ viết tay trên nhãn có thể không chính xác, bị mờ hoặc nhòe khi tiếp xúc với hóa chất và nhiệt độ cao. Việc thực hiện viết tay thủ công cũng không thể đáp ứng được các mã hóa thông tin nhỏ và phức tạp như mã vạch, mã QR. Hơn nữa, việc này đòi hỏi thời gian và công sức của kỹ thuật viên, đồng thời tiềm ẩn nguy cơ mắc lỗi do yếu tố

con người. Những sai sót này không chỉ ảnh hưởng đến quy trình làm việc mà còn có thể dẫn đến các hậu quả nghiêm trọng về mặt y tế.

Để khắc phục các vấn đề trên, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu cải tiến công nghệ khắc laser hiện có, tự động hóa quá trình ghi nhãn cassette với mục tiêu: Tự động hóa quy trình thủ công đang thực hiện, đảm bảo chất lượng nhãn bảo toàn nguyên vẹn khi qua các môi trường hóa chất và nhiệt độ cao. Hỗ trợ giảm lỗi của con người thông qua tự động hóa và truy xuất nguồn gốc, tăng tính chính xác, độ tin cậy, nâng cao chất lượng và hiệu quả công việc. Khắc phục tình trạng thiếu trang thiết bị do cơ chế tự chủ tài chính điều kiện kinh tế đơn vị còn nhiều khó khăn. Tích hợp với các công nghệ khác đáp ứng nhu cầu chuyển đổi số hướng tới tự động hóa phòng thí nghiệm. Tiết kiệm thời gian và giảm thiểu căng thẳng cho nhân viên y tế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Máy khắc laser Wainlux K6 được cải tiến in cassette tự động.

Hệ thống điều khiển và nạp cassette tự động.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai từ 03/01/2023 đến ngày 31/8/2024 và tại Trường Đại học Y – Dược Thái Nguyên từ 15/04/2024 đến 31/8/2024.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu dưới dạng một thử nghiệm có kiểm soát. Dữ liệu được phân tích bằng các phương pháp thống kê mô tả và phân tích so sánh giữa hai phương pháp để đánh giá hiệu quả của hệ thống khắc tự động.

Các tiêu chí đánh giá hiệu quả của nghiên cứu:

Thời gian khắc: Để so sánh hiệu quả thời gian giữa phương pháp viết tay thủ công và hệ thống in khắc tự động, một loạt các phép đo thời gian được thực hiện bao gồm: thời gian thực hiện viết mã cassette thủ công, thời gian in mã cassette tự động, thời gian thực hiện các mã cassette phức tạp như mã QR. Dữ liệu đánh giá được thu thập trong nhiều ca làm việc khác nhau để đảm bảo tính toàn diện, bao gồm cả các ca bận rộn và các ca ít việc hơn, nhằm so sánh khả năng xử lý của hai phương pháp trong các điều kiện làm việc khác nhau.

Chất lượng nhãn: Đánh giá dựa trên khả năng chống chịu của nhãn với các loại hóa chất như: Formol, cồn, xylene/toluen, parafin và nhiệt độ môi trường thực hiện kỹ thuật. Khả năng nhận diện mã thông tin cassette bệnh phẩm sau quá trình thực hiện kỹ thuật.

Tỷ lệ lỗi: Tỷ lệ lỗi được ghi nhận bằng cách theo dõi các sự cố liên quan đến ghi nhãn trong suốt thời gian nghiên cứu. Mỗi cassette sau khi được ghi nhãn sẽ được kiểm tra kỹ lưỡng để xác định bất kỳ lỗi nào, bao gồm cả lỗi do viết sai thông tin, nhãn bị mờ, hoặc nhãn bị hư hỏng do tiếp xúc với nước và hóa chất. Các lỗi này được phân loại thành các nhóm cụ thể, bao gồm lỗi do nhãn viết tay không rõ ràng, nhãn khắc không đạt yêu cầu, khả năng chống chịu khi tiếp xúc với các loại hóa chất và nhiệt độ cao. Dữ liệu về tỷ lệ sai sót sau đó được so sánh để xác định đánh giá hiệu quả của hệ thống khắc tự động.

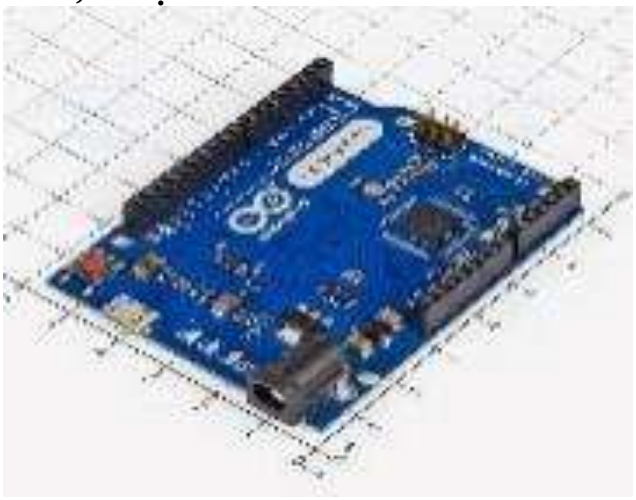
Chi phí tiết kiệm và lợi ích dài hạn: Đối với chi phí tiết kiệm được đánh giá dựa trên chi phí chế tạo, vận hành, sửa chữa và lợi ích dài hạn giữa việc thực hiện viết nhãn thủ công và in tự động đem lại.

Sự hài lòng của kỹ thuật viên: Được đánh giá vào cuối giai đoạn nghiên cứu. Các kỹ thuật viên được yêu cầu đánh giá trải nghiệm của họ với cả hai phương pháp. Bảng khảo sát

bao gồm các câu hỏi với các mức độ đánh giá (rất hài lòng, hài lòng, bình thường, không hài lòng, rất không hài lòng) liên quan đến các thao tác sử dụng máy, chất lượng nhãn, tính chính xác độ tin cậy, mức độ căng thẳng khi làm việc, mức độ hài lòng của các kỹ thuật viên. Ngoài ra, các kỹ thuật viên cũng được mời đưa ra nhận xét cá nhân và đề xuất cải tiến. Khảo sát này không chỉ giúp xác định mức độ hài lòng mà còn cung cấp thông tin phản hồi quý giá để cải thiện hệ thống trong tương lai.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu, chế tạo



Hình 1: Board mạch Arduino Leonador



Hình 2: Máy khắc laser Wainnux K6



Hình 3: Máy in cassette sau khi chế tạo



Hình 4: Nhãn cassette in tại trường ĐHYD Thái Nguyên và BVĐK tỉnh Lào Cai

3.2. Kết quả thử nghiệm

Bảng 1: Thời gian in cassette

Số ký tự	Tốc độ in của máy	Thời gian in cỡ chữ cao 2mm	Thời gian in cỡ chữ cao 3mm
5	85%	25	55
6	85%	29	58
7	85%	33	68
8	85%	37	75
9	85%	41	86
10	85%	43	95
11	85%	52	110
12	85%	58	119

Số ký tự	Tốc độ in của máy	Thời gian in cỡ chữ cao 2mm	Thời gian in cỡ chữ cao 3mm
13	85%	63	127
14	85%	68	140
15	85%	71	146
16	85%	75	154
17	85%	78	162
18	85%	83	171
19	85%	85	178
20	85%	87	187

Mã QR trung bình với KT (6 x 6 mm) tốc độ in 85% thời gian in 73 giây

Tại bộ môn Giải phẫu bệnh trường Đại học Y Dược Thái Nguyên thời gian in tự động được thử nghiệm dao động từ 58 giây/cassette đến 127 giây/ cassette (Bảng 1).

Tại khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai thời gian in tự động được thử nghiệm dao động từ 78 giây/cassette đến 192 giây/cassette.

Bảng 2: Chất lượng in

Đơn vị	Số lượng cassette in	Số lượng cassette in hoàn thành	Tỷ lệ lỗi do kẹt cassette	Tỷ lệ lỗi do mờ nhãn
Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai	3000	3000	0,8%	1%
Đại học Y Dược Thái Nguyên	300	300	1,6 %	1 %

Tỷ lệ nhãn lỗi giữa 2 đơn vị khảo sát thấp (Bảng 2).

Bảng 3: Chất lượng nhãn đạt yêu cầu khi qua hóa chất và nhiệt độ cao

Đơn vị	Số lượng cassette đã sử dụng	Số lượng cassette đạt yêu cầu	Tỷ lệ %
Bệnh viện đa khoa tỉnh Lào Cai	2900	2900	100%
Đại học Y Dược Thái Nguyên	300	300	100%

Tất cả 3200 cassette khi qua hóa chất và nhiệt độ cao đều có kết quả đạt yêu cầu (Bảng 3).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hệ thống điều khiển in cassette tự động

Hệ vi mạch điều khiển: Sử dụng module Arduino Leonardo R3 (là một board mạch điều khiển vi mô dựa trên Atmega32U4. Module Arduino Leonardo R3 có 20 chân đầu vào/đầu ra kỹ thuật số, trong đó có thể được sử dụng làm đầu vào ra PWM và 12 chân làm đầu vào tương tự, mạch sử dụng thạch anh 16MHz để tạo dao động xung clock, kết nối micro USB) có khả năng kết nối với các cảm biến, động cơ và máy tính để điều khiển hệ thống. Đây là vi mạch thiết kế mở gồm một board mạch nguồn mở được thiết kế trên nền tảng vi sử lý AVR Atmel 8bit, đi cùng với nó là một môi trường phát triển tích hợp (IDE) chạy trên các máy tính cá nhân thông thường và cho phép người dùng viết các chương trình cho mạch bằng ngôn ngữ Arduino, một ngôn ngữ riêng được phát triển dựa trên C/C++.

Cảm biến và hệ thống chuyển động: Mạch sử dụng cảm biến công tắc hành trình 10T85 để nhận biết mỗi khi quá trình khắc kết

thúc. Sau khi hoàn thành một lần khắc, modul Arduino sẽ điều khiển động cơ Sevor MG90S đẩy cassette từ băng nạp vào vị trí khắc, sau khi đưa cassette vào vị trí khắc arduino gửi một tín hiệu đến máy tính qua cổng USB có mở phần mềm laser-ble sau khi nhận tín hiệu máy tính sẽ tự thực hiện lệnh khắc tiếp theo cho đến khi số lượng khắc về 0 hoặc hết casses trong băng nạp. Tại băng nạp cassette có sử dụng cảm biến quang báo băng nạp còn hoặc hết cassette về module điều khiển dừng quá trình khắc nếu hết cassette.

Màn hình LCD hiển thị:

Mã đang in: Là mã số đang in trên mẫu cassette, mã số in được lưu vào bộ nhớ trong của chíp sẽ không bị mất khi mất điện hoặc tắt máy).

Số lượng in: Là số lượng cần in.

Start/ Stop: Khởi động/Tạm dừng in.

Nạp cassette: Đẩy cassette thủ công bằng máy.

Băng nạp cassette: Thiết kế rời có thể tháo, lắp. Nạp tối đa 45 cassette mỗi lần in.

4.2. Kết quả thử nghiệm

Cải thiện hiệu quả thời gian: Việc triển khai hệ thống in tự động giảm đáng kể thời gian ghi nhãn trên cassette, giúp kỹ thuật viên phòng xét nghiệm dành nhiều thời gian hơn cho các nhiệm vụ chuyên môn khác, điều này không chỉ cải thiện tốc độ xử lý mẫu mà còn giảm áp lực công việc lên kỹ thuật viên.

Chất lượng nhãn: So với nhãn viết tay thủ công nhãn trên cassette nhựa được in tự động tiện lợi, đầy đủ thông tin cần thiết, đẹp, rõ ràng, khoa học, chuyên nghiệp. Bề mặt nhãn in dù không được nhám nhưng khi qua các môi trường hóa chất như: Formol, cồn, xylene/toluen, parafin và nhiệt độ cao khả năng chống chịu tốt.

Chi phí tiết kiệm và lợi ích dài hạn: Chi phí máy khắc laser Wainlux pro K6 3000mW có sẵn trên thị trường, mua mới giá dao động trong khoảng từ 5 đến 7 triệu đồng. Hệ thống modul điều khiển tự động chi phí chế tạo khoảng 10 triệu đồng so với các hãng máy in thương mại hiện có trên thị trường như: Citotest/Trung Quốc, Slee/Đức giá dao động từ 400 đến 500 triệu đồng thì chi phí máy in được nghiên cứu, chế tạo có chi phí chế tạo, vận hành, sửa chữa thấp. Nghiên cứu, chế tạo này khắc phục được tình trạng thiếu trang thiết bị y tế tại khoa phòng, đơn vị và đặc biệt phù hợp những cơ sở y tế điều kiện kinh tế còn nhiều khó khăn.

Trong dài hạn, việc giảm thiểu sai sót và tăng cường hiệu quả quy trình sẽ giúp tiết kiệm chi phí liên quan đến việc xử lý các sai sót và chậm trễ trong chẩn đoán. Với sự phát triển của công nghệ, hệ thống này có thể được nâng cấp để tích hợp với các công nghệ tiên tiến khác như hệ thống lưu trữ, xử lý và quản lý thông tin hình ảnh y tế (Picture Archiving and Communication - PACS) và trí tuệ nhân tạo (Artificial Intelligence - AI), tạo điều kiện thuận lợi cho việc tự động hóa toàn bộ quy trình xét nghiệm bệnh lý. Những tiến bộ này hứa hẹn sẽ cải thiện đáng kể hiệu quả và chất lượng của các dịch vụ xét nghiệm y tế trong tương lai.

Sự hài lòng của kỹ thuật viên: Kết quả 100% các đối tượng tham gia khảo sát cho biết họ rất hài lòng với hệ thống in cassette tự động này. So với phương pháp thủ công họ đánh giá cao hiệu quả của hệ thống. Nhiều kỹ thuật viên còn nhận định rằng hệ thống mới đã giúp họ tiết kiệm thời gian và giảm căng thẳng trong công việc hàng ngày.

4.3. Tỷ lệ lỗi

Theo ghi nhận và đánh giá máy in được chế tạo xuất hiện các tỉ lệ lỗi như: Kẹt cassette và mờ nhãn. Nguyên nhân lỗi kẹt cassette do người dùng nạp cassette vào băng chưa chuẩn

xác, khi xuất hiện lỗi này người sử dụng máy cần nạp lại cassette và khởi động lại lệnh in. Đối với lỗi mờ nhãn khi phát hiện cassette bị mờ người sử dụng nên dừng lệnh in và kiểm tra lại cuộn mực in nhiệt.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu, chế tạo và thử nghiệm hệ thống in cassette cải thiện chất lượng chẩn đoán nâng cao hiệu quả điều trị, chuẩn hóa quy trình làm việc và đảm bảo an toàn người bệnh. Đây còn là một bước tiến quan trọng trong việc ứng dụng công nghệ hiện đại vào y tế, đặc biệt là trong bối cảnh các phòng thí nghiệm ngày càng phải đối mặt với nhiều thách thức về tài nguyên và yêu cầu về chất lượng. Kết quả của nghiên cứu này có thể là nền tảng cho các ứng dụng công nghệ tự động hóa khác trong ngành y tế, từ đó cải thiện chất lượng chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân.

VI. KIẾN NGHỊ

Mặc dù nghiên cứu này đã cho thấy nhiều kết quả tích cực nhưng vẫn còn một số hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu mới chỉ được thực hiện trên một số lượng nhỏ kỹ thuật viên và trong một môi trường nhất định, do đó kết quả có thể không hoàn toàn đại diện cho tất cả các phòng thí nghiệm. Thứ hai, nghiên cứu chưa đánh giá được tính bền vững của hệ thống trong các môi trường có khối lượng công việc cao hơn. Để có cái nhìn toàn diện hơn, các nghiên cứu tiếp theo nên mở rộng quy mô thử nghiệm, bao gồm nhiều loại hình phòng thí nghiệm khác nhau và đánh giá các tác động lâu dài của hệ thống này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dunn E và Moga P.** Patient Misidentifcation in Laboratory Medicine: A Qualitative Analysis of 227 Root Cause Analysis Reports in the Veterans Health Administration. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(2):244-255.
2. **Grimm E, Rodney A.** Reengineered Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory: Costs and Benefits. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(4):601-604.
3. **Nakhleh RE.** Patient Safety and Error Reduction in Surgical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(2):181-185.
4. **Schmidt R, Layfield LJ và Schmidt R.** Internal Labeling Errors in a Surgical Pathology Department: A Root Cause Analysis. Laboratory Medicine. 2013;44(2):176-185.
5. **Slavin L, Best MA và Aron DC.** Gone But Not Forgotten: The Search for the Lost Surgical Specimens: Application of Quality Improvement Techniques in Reducing Medical Error. Quality Management in Health Care. 2001;10(1):45-53.

BIỂU HIỆN CK19 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC YẾU TỐ LÂM SÀNG – MÔ BỆNH HỌC CÓ Ý NGHĨA TIÊN LƯỢNG Ở CARCINÔM TẾ BÀO GAN

Đặng Minh Xuân[1], Nguyễn Đức Duy[1], Hoàng Anh Vũ[2], Đoàn Thị Phương Thảo[1], Nguyễn Thanh Tú[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Cytokeratin 19 (CK19) là một dấu hiệu cho mức độ ác tính của u và tiên lượng xấu ở carcinôm tế bào gan (HCC). Tuy nhiên, vai trò của CK19 trong tương tác với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và nguy cơ tái phát sớm ở HCC vẫn chưa rõ ràng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Hồi cứu 108 trường hợp carcinôm tế bào gan được phẫu thuật cắt gan từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2018 và theo dõi sau điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; tiến hành nhuộm hoá mô miễn dịch với CK19 trên các mẫu bệnh phẩm. Nguy cơ tái phát u sớm được định nghĩa là tái phát trong vòng 24 tháng sau phẫu thuật. **Kết quả**: Tỉ lệ biểu hiện CK19 là 21,3%. Biểu hiện CK19 có xu hướng dương tính ở u có nguy cơ tiến triển, nhưng không thể hiện mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng của HCC (độ mô học u, tình trạng xâm nhập mạch, giai đoạn u, tình trạng xơ hoá và phân loại mô học u). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện CK19 và tỉ lệ tái phát u sớm. **Kết luận**: Biểu hiện CK19 cần kết hợp với các yếu tố lâm sàng và mô học hơn là yếu tố tiên lượng độc lập nguy cơ tái phát sớm ở bệnh nhân HCC.

Từ khóa: carcinôm tế bào gan, CK19, tái phát sớm

SUMMARY

CK19 EXPRESSION IN CORRELATION WITH CLINICALLY AND HISTOLOGICALLY PROGNOSTIC FACTORS OF TUMOR RECURRENCE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Background: Cytokeratin 19 (CK19) is a marker of tumor aggressiveness and poor prognosis in hepatocellular carcinoma (HCC). However, the role of CK19 in the interaction with clinicopathological features and the risk of early tumor recurrence in HCC remains unclear. **Methods:** A retrospective study of 108 cases of hepatocellular carcinoma who underwent liver resection from 01/2018 to 12/2018 and were followed up at the University Medical Center, Ho Chi Minh City. Immunohistochemical staining for CK19 was performed on tissue samples. Early tumor recurrence was defined as recurrence within 24 months after surgery. **Results:** The rate of CK19 expression was 21.3%. CK19 expression tended to be positive in tumors with a higher risk of progression but did not show an association with histopathological features of prognostic significance in HCC (tumor grade, vascular invasion, tumor stage, fibrosis status, and tumor histological classification). There was no

[1]*Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[2]*Trung tâm sinh học phân tử - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
[3]*Bộ môn Mô phôi – Giải phẫu bệnh – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Duy
ĐT: 0904974422
Email: duy.nd1@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 14/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

statistically significant correlation between CK19 expression and the rate of early tumor recurrence. **Conclusion:** CK19 expression should be considered alongside clinical and histological factors rather than as an independent prognostic factor for early recurrence risk in HCC patients.

Keywords: hepatocellular Carcinoma, CK19, early tumor recurrence

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là ung thư gan nguyên phát phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ tư trên thế giới. Tiên lượng của HCC thường kém, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển hoặc tái phát u sớm sau điều trị khỏi bệnh. Tái phát u sớm, thứ phát do u di căn tiềm ẩn trong gan, thường được ghi nhận trong vòng 2 năm sau phẫu thuật cắt u hoặc điều trị tại chỗ (TACE/RFA) và chiếm hơn 70% trường hợp HCC tái phát. Đây là yếu tố liên quan đến đặc điểm của u nguyên phát nhiều hơn bệnh lí gan nền so với tái phát muộn và giảm tỉ lệ sống còn toàn bộ [1]. Do đó, việc xác định các dấu ấn sinh học và cơ chế phân tử đáng tin cậy để dự đoán tái phát u sớm có ý nghĩa lâm sàng quan trọng.

Cytokeratin 19 (CK19) là một protein sợi trung gian loại I, và là dấu ấn của tế bào gốc/tế bào đầu dòng gan hoặc thể hiện biệt hoá hướng đường mật. CK19 có thể được tái biểu hiện trong HCC, cho thấy quá trình hồi biệt hoá và chuyển đổi biểu mô-trung mô của tế bào gan ung thư. Trong nhiều nghiên cứu, HCC biểu hiện CK19 dương tính có liên quan với các yếu tố nguy cơ tiến triển u như tỉ lệ xâm nhập, kháng thuốc và khả năng di căn cao hơn so với nhóm âm tính. Đồng thời, biểu hiện CK19 liên quan đến giảm sống còn, tăng khả năng tái phát u sớm ở bệnh nhân HCC và được gợi ý như một phân loại HCC tiến triển. Tuy nhiên, vai trò tiên lượng tái phát của CK19 trong HCC và mối liên quan với các yếu tố lâm sàng – mô bệnh học khác không đồng nhất trong các nghiên cứu [3].

Tại Việt Nam và các nước Đông Nam Á, tỉ lệ HCC tái phát sớm cao hơn và thời gian sống còn ngắn hơn so với các nước phương Tây. Điều này có thể do tỉ lệ nhiễm HBV cao, cũng như các vấn đề kinh tế xã hội khác. HCC liên quan đến HBV đã được chứng minh có các đặc điểm phân tử và hành vi sinh học đặc trưng so với HCC do các nguyên nhân khác như nhiễm HCV hoặc do rượu [2,7]. Vì thế, chúng tôi cho rằng vai trò tiên lượng của CK19 có thể khác nhau tùy vào từng nhóm bệnh nhân ở các vùng địa lý khác nhau. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát biểu hiện của CK19 trong HCC và mối liên quan giữa biểu hiện CK19 với các đặc điểm lâm sàng – mô bệnh học có ý nghĩa tiên lượng và tỉ lệ tái phát sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trên 108 trường hợp phẫu thuật cắt u gan có kết quả giải phẫu bệnh là HCC tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh trong năm 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Mẫu phẫu thuật cắt u gan với kết quả giải phẫu bệnh là HCC
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án điện tử
- Có đầy đủ lam và block

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có hai ung thư trở lên ngoài ung thư gan, ung thư di căn gan.
- Chất lượng mẫu block paraffin không còn đủ để thực hiện hóa mô miễn dịch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

Quy trình nghiên cứu:

- Các bước tiến hành nghiên cứu:

o Thu thập thông tin: tuổi, giới tính, tình trạng nhiễm viêm gan siêu vi, giai đoạn bệnh theo BCLC, kết quả xét nghiệm cận lâm sàng và thời gian tái phát u được thu thập từ hồ sơ bệnh án điện tử.

o Định danh và thu thập dữ liệu về đặc điểm mô bệnh học của HCC trên tiêu bản nhuộm HE, theo tiêu chuẩn của TCYTTG 2019

o Tiến hành nhuộm dấu ấn CK19 sử dụng máy nhuộm HMMD tự động BenchMarkXT của hãng Roche -Ventana và kháng thể kháng CK19 đơn dòng (A53-B/A2.26) theo hướng dẫn của nhà sản xuất Dako. Block u được chọn khi có số lượng tế bào u hiện diện nhiều nhất và ít hoại tử nhất

o Đánh giá kết quả nhuộm CK19.

- Sau phẫu thuật, bệnh nhân sẽ được hẹn tái khám mỗi 3 – 6 tháng và được làm siêu âm bụng. Nếu có tổn thương nghi ngờ mới xuất hiện ở gan, bệnh nhân sẽ được chụp CT scan bụng có cản quang. Bệnh nhân sẽ được xác định là tái phát nếu xuất hiện một nốt gan với đặc điểm CT scan điển hình của HCC.

Biến số nghiên cứu: Các biến số nghiên cứu quan trọng được định nghĩa theo Bảng 1.

Bảng 1: Định nghĩa các biến số quan trọng được sử dụng trong nghiên cứu

STT	Tên biến	Định nghĩa	Giá trị biến
1	Tuổi	Hiệu số năm chẩn đoán và năm sinh	-
2	Giới tính	Giới tính ghi nhận trong hồ sơ bệnh án	Nam, Nữ
3	Nồng độ AFP	Xét nghiệm nồng độ AFP trong máu trước mổ	< 400 ng/ml ≥ 400 ng/ml
4	Kích thước u	Đường kính lớn nhất của u lớn nhất tính bằng centimét ghi nhận từ mô tả đại thể của phiếu trả lời kết quả giải phẫu bệnh	< 2 cm, 2-5cm, > 5 cm
5	Giai đoạn u	Ghi nhận trong hồ sơ bệnh án theo phân độ BCLC	0-A B-C
6	Phân nhóm mô bệnh học	Theo tiêu chuẩn chẩn đoán và phân nhóm HCC của TCYTTG năm 2019	Thông thường Khác
7	Phân độ mô học	Theo phân loại của Edmondson – Steiner	1-2 3-4
8	Tình trạng xâm nhập mạch	Sự hiện diện tế bào u trong lòng mạch máu – mạch lymphô trên các tiêu bản chứa u	Không Có
9	Xơ gan	Theo tiêu chuẩn Ishak – Knodell	Không, Có
10	Biểu hiện CK19	Đánh giá trên tế bào u. Kết quả dương tính khi > 5% tế bào u bắt màu	Âm tính Dương tính

Phân tích dữ liệu: Dữ liệu thu thập được phân tích bằng phần mềm thống kê Stata 14.0, lựa chọn các phép kiểm định phù hợp ($\chi 2$, Fisher và hồi quy Cox), giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê ở tất cả phép kiểm.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qau Hội đồng Đạo đức bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 91/GCN-

HĐĐĐ, ngày 01/12/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2: Mối liên quan giữa biểu hiện CK19 với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm	Biểu hiện CK19			p
	Tổng (n=108)	Âm tính (n=85)	Dương tính (n=23)	
Tuổi[¥] (n = 108)	56,02 (12,60)	55,54 (12,99)	57,78 (11,12)	0,452[a]
Giới tính (n = 108)				
Nam	89 (82,41)	74 (83,15)	15 (16,85)	0,027[b]
Nữ	19 (17,59)	11 (57,89)	8 (42,11)	
AST (U/L) (n = 105)				
≤ 90	86 (81,90)	71 (82,56)	15 (17,44)	0,205[b]
> 90	19 (18,10)	13 (68,42)	6 (31,58)	
ALT (U/L) (n = 105)				
≤ 60	81 (77,14)	66 (81,48)	15 (18,52)	0,563[b]
> 60	24 (22,86)	18 (75,00)	6 (25,00)	
AFP (ng/mL) (n = 54)				
< 400	43 (79,63)	40 (93,02)	3 (6,98)	0,006[b]
≥ 400	11 (20,37)	6 (54,55)	5 (45,45)	
Điểm ALBI (n = 106)				
> -2,6	66 (62,26)	52 (78,79)	14 (21,21)	0,876[c]
≤ -2,6	40 (37,74)	31 (77,50)	9 (22,50)	
GGT (mg/L) (n = 61)				
≤ 50	22 (36,07)	17 (77,27)	5 (22,73)	0,504[b]
> 50	39 (63,93)	33 (84,62)	6 (15,38)	
WBC (G/L) (n = 107)				
≤ 8,65	72 (67,29)	59 (81,94)	13 (18,06)	0,214[c]
> 8,65	35 (32,71)	25 (71,43)	10 (28,57)	
Hb (g/L) (n = 107)				
> 114	107 (100)	84 (78,50)	23 (21,50)	
PLT (G/L) (n = 107)				
< 225	73 (68,22)	57 (78,08)	16 (21,92)	0,876[c]
≥ 225	34 (31,78)	27 (79,41)	7 (20,59)	
PT (s) (n = 106)				
< 13	59 (55,66)	48 (81,36)	11 (18,64)	0,548[c]
≥ 13	47 (44,34)	36 (76,60)	11 (23,40)	
HbsAg (n = 92)				
Âm tính	25 (27,17)	18 (72,00)	7 (28,00)	0,374[c]
Dương tính	67 (72,83)	54 (80,60)	13 (19,40)	

Đặc điểm	Biểu hiện CK19			p
	Tổng (n=108)	Âm tính (n=85)	Dương tính (n=23)	
Anti - HCV (n = 92)				
Âm tính	67 (72,83)	52 (77,61)	15 (22,39)	0,870[c]
Dương tính	25 (27,17)	19 (76,00)	6 (24,00)	
Giai đoạn bệnh (theo BCLC) (n = 105)				
0 - A	67 (63,81)	52 (77,61)	15 (22,39)	0,874[c]
B - C	38 (36,19)	30 (78,95)	8 (21,05)	

[¥] Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn, [a] Kiểm định t với phương sai bằng nhau
[b] Kiểm định chính xác Fisher, [c] Kiểm định Chi bình phương

Nghiên cứu này cho thấy có 23/108 ca dương tính với CK19, tỷ lệ dương tính là 21,3%.

Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 56,02 ± 12,60 tuổi, nhỏ nhất là 9 tuổi và lớn nhất là 82 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số bệnh nhân là nam giới (chiếm 82,41%). Tỷ lệ bệnh nhân nữ dương tính với CK19 cao hơn nam giới (42,11 % và 16,85%, p = 0,027). Đa số bệnh nhân HCC có nhiễm HBV (67 ca, 72,83%) trong khi chỉ có 27,17 số ca có nhiễm HCV. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu có nồng độ AFP <400 ng/mL, chiếm 79,63% số ca bệnh. Nhóm bệnh nhân dương tính với CK19 có tỷ lệ AFP tăng > 400 ng/mL cao hơn đáng kể so với nhóm ≤ 400 ng/mL (45,46% so với 6,98%, p = 0,006). Những bệnh nhân HCC được phẫu thuật thường đến khám ở giai đoạn sớm với 63,81% các ca được chẩn đoán ở giai đoạn 0/A.

Bảng 3: Mối liên quan giữa biểu hiện CK19 và các đặc điểm mô bệnh học

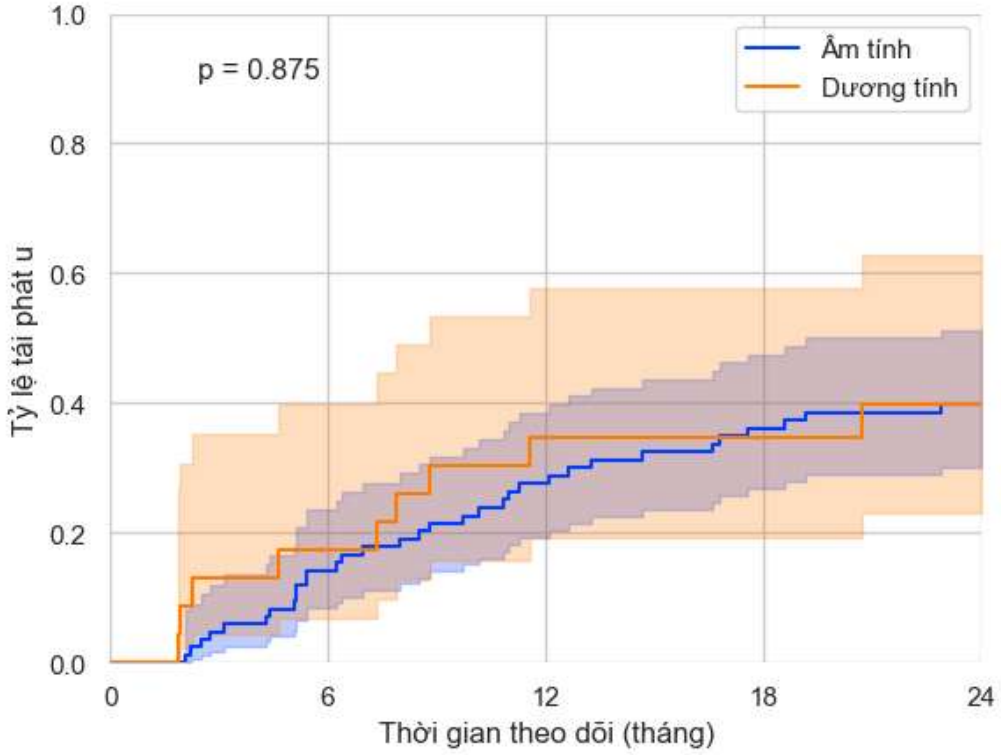
Đặc điểm	Biểu hiện CK19			p
	Tổng (n=108)	Âm tính (n=85)	Dương tính (n=23)	
Kích thước u (n = 108)				
< 2 cm	11 (10,19)	9 (81,82)	2 (18,18)	0,932[a]
2 - 5 cm	73 (67,59)	58 (79,45)	15 (20,55)	
> 5 cm	24 (22,22)	18 (75,00)	6 (25,00)	
Phân nhóm mô học u (n = 108)				
Dạng thông thường	74 (68,52)	57 (77,03)	17 (22,97)	0,386[a]
Dạng viêm gan thoái hóa mỡ	17 (15,74)	15 (88,24)	2 (11,76)	
Dạng tế bào sáng	8 (7,41)	7 (87,50)	1 (12,50)	
Dạng bè lớn	5 (4,63)	3 (60,00)	2 (40,00)	
Dạng xơ hóa	2 (1,85)	2 (100)	0 (0)	
Dạng kỳ màu	1 (0,93)	1 (100)	0 (0)	
Dạng giàu lymphô bào	1 (0,93)	0 (0)	1 (100)	

Đặc điểm	Biểu hiện CK19			p
	Tổng (n=108)	Âm tính (n=85)	Dương tính (n=23)	
Độ mô học (n = 108)				
Độ 1 - 2	48 (44,44)	40 (83,33)	8 (16,67)	0,293[b]
Độ 3 - 4	60 (55,56)	45 (75,00)	15 (25,00)	
Xâm nhập mạch máu vi thể (n = 108)				
Không	69 (63,89)	57 (82,61)	12 (17,39)	0,187[b]
Có	39 (36,11)	28 (71,79)	11 (28,21)	
Hoại tử u (n = 108)				
Không	73 (67,59)	59 (80,82)	14 (19,18)	0,437[b]
Có	35 (32,41)	26 (74,29)	9 (25,71)	
Điểm HAI (n = 108)				
≤8	24 (22,22)	18 (75,00)	6 (25,00)	0,615[b]
> 8	84 (77,78)	67 (79,76)	17 (20,24)	
Xơ gan (n = 108)				
Không	28 (25,93)	22 (78,57)	6 (21,43)	0,984[b]
Có	80 (74,07)	63 (78,75)	17 (21,25)	
Gan thoái hóa mỡ (n = 108)				
Không - nhẹ	92 (85,19)	71 (77,17)	21 (22,83)	0,514[a]
Trung bình - nặng	16 (14,81)	14 (87,50)	2 (12,50)	

[a] *Kiểm định chính xác Fisher*

[b] *Kiểm định Chi bình phương*

Trong các đặc điểm mô bệnh học, nghiên cứu này cho thấy kích thước u từ 2 đến 5 cm chiếm hơn ½ số ca. Phân độ mô học theo Edmondson-Steiner cho thấy không có sự chênh lệch nhiều với tỉ lệ độ thấp (I, II) và độ cao (III, IV) lssần lượt là 55,6% và 44,4%, tỉ lệ hiện diện xâm nhập mạch máu vi thể và hoại tử u khoảng trên 30. Phân nhóm mô học biểu hiện CK19 nhiều nhất là dạng tế bào lớn (40%; 2/5 ca), các phân nhóm còn lại có tỉ lệ biểu hiện theo thứ tự lần lượt là dạng thông thường (23%; 17/74 ca), dạng tế bào sáng (12,5%; 1/8 ca), dạng viêm gan thoái hoá mỡ (11,8%; 2/15 ca). Phân nhóm ít gặp trong nghiên cứu gồm: HCC xơ hoá (2 ca) và dạng kị màu (1 ca) có CK19 âm tính; dạng giàu lymphô bào (1 ca) dương tính với CK19. Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa CK19 với các yếu tố mô bệnh học khác, tuy nhiên tỷ lệ biểu hiện CK19 có xu hướng cao hơn ở nhóm HCC dạng bè lớn, phân độ mô học cao và có hiện diện xâm nhập mạch máu vi thể (p >0,05).



Biểu đồ 1: Mối liên hệ giữa biểu hiện CK19 và tỉ lệ tái phát u theo thời gian

Tỉ lệ tái phát u sớm trong vòng 2 năm là 38,9% (42/108 ca), trong đó tỷ lệ tái phát sớm trong nhóm CK19 dương tính là 39,13% (9/23 ca) và tỷ lệ tái phát sớm trong nhóm CK19 âm tính là 38,82% (33/85 ca). Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về nguy cơ tái phát sớm ở nhóm dương tính với CK19 so với nhóm âm tính (HR = 1,06, KTC 95% = 0,508 – 2,217, p=0,875).

IV. BÀN LUẬN

HCC là loại ung thư nguyên phát thường gặp nhất ở gan và liên quan đến tiên lượng xấu. CK19 là một dấu ấn miễn dịch thường được biểu hiện trong các tế bào ống mật và tế bào gốc của tế bào gan, và sự hiện diện của nó trong HCC có liên quan đến diễn tiến bệnh nhanh hơn và kết cục kém hơn. HCC dương tính với CK19 có xu hướng biểu hiện tỷ lệ tái phát cao hơn và đề kháng với các phương pháp điều trị thông thường. Do đó, CK19 đóng vai trò là một dấu hiệu tiên lượng quan trọng, giúp dự đoán khả năng tái phát khối u và hướng dẫn các chiến lược điều trị [3].

Tỉ lệ biểu hiện CK19 trong nghiên cứu là 21,3%, tương tự với các nghiên cứu trong nước [2] và thế giới, dao động từ 10%-33,3% [7]. Biểu hiện CK19 dương tính, trong nghiên cứu này, thường gặp ở nữ giới ($p = 0,027$), nồng độ AFP ≥ 400ng/ml (p=0,006). Nồng độ AFP trong máu trước mổ ở ngưỡng ≥ 400ng/ml là yếu tố tiên lượng độc lập với HCC tái phát sớm trong nhiều nghiên cứu [1]. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Zhou J trên 750 bệnh nhân cho thấy những ca bệnh dương tính với CK19 có tỷ lệ nữ giới cao

hơn (p=0,007), đi kèm tăng AFP trong máu (p=0,047), độ biệt hóa kém (p <0,001) và tỷ lệ xâm nhập mạch máu vi thể cao (p=0,033), dẫn đến tiên lượng xấu [8]. Nghiên cứu của Uenishi trên 157 bệnh nhân cũng cho thấy tỷ lệ u biệt hóa kém trong nhóm CK19 dương tính cao hơn nhóm âm tính (p=0,02) [6], ngược lại, nghiên cứu trên 109 bệnh nhân của Durnez A phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi khi cho thấy chỉ có nồng độ AFP huyết thanh, ngoài ra không có mối liên hệ nào giữa biểu hiện CK19 và các đặc điểm mô bệnh học [4]. Điều này cho thấy CK19 có thể là yếu tố phản ánh sự đa dạng trong phân loại mô học HCC, hơn là một yếu tố tiên lượng độc lập về tính xâm lấn của u ở nhóm bệnh nhân của chúng tôi; và các yếu tố khác như kích thước u hoặc phân độ mô học đóng vai trò quan trọng hơn.

Vai trò tiên lượng của CK19 trong HCC vẫn còn nhiều tranh cãi. Tái phát sớm, thứ phát do u di căn tiềm ẩn trong gan, chiếm hơn 70% trường hợp HCC tái phát với định nghĩa thay đổi giữa các nghiên cứu. HCC biểu hiện CK19 dương tính liên quan với tăng tỉ lệ tái phát sớm sau mổ, đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm HBV trong một số nghiên cứu [7]. Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan này có thể do khác biệt về đặc điểm của mẫu nghiên cứu. Cụ thể, tỉ lệ điều trị TACE trong nghiên cứu khoảng 5,56% (6/108 ca), trong khi nhiều nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ CK19 dương tính cao hơn ở HCC sau điều trị TACE/RFA, có thể do sự biến đổi hồi biệt hoá của tế bào gan sau kích thích do nhiệt và tình trạng thiếu oxy dẫn đến tăng khả năng hoạt động xâm lấn và kháng trị [5,8]. Vì vậy, chúng tôi cho rằng vai trò tiên lượng của CK19 cần đánh giá kết hợp với các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học khác. Mặc dù CK19 được nhắc đến trong nhiều nghiên cứu với vai trò tiềm năng trong dự đoán tiên lượng xấu và tái phát sớm, đặc biệt ở các bệnh nhân điều trị bằng TACE hoặc RFA, nghiên cứu của chúng tôi chưa thể hiện rõ mối liên quan này. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế chặt chẽ hơn để làm sáng tỏ vai trò của CK19 trong tiên lượng HCC. Đồng thời, việc kết hợp CK19 với các yếu tố lâm sàng và mô học khác giúp tăng cường khả năng phân tầng nguy cơ và tối ưu hóa chiến lược điều trị cho bệnh nhân HCC.

Nghiên cứu này có một vài điểm hạn chế. Nghiên cứu này có mẫu thử nhỏ, một vài đặc điểm như phân độ mô học cao, xâm nhập mạch và dạng mô học bè lớn dù có xu hướng thường gặp ở nhóm CK19 dương tính nhưng chưa thể hiện được ý nghĩa thống kê. Đây là nghiên cứu hồi cứu, một số thông tin về các xét nghiệm cận lâm sàng bị thiếu hụt trên một số ca bệnh, làm ảnh hưởng đến việc xem xét mối liên hệ giữa CK19 và các yếu tố cận lâm, sàng này. Thêm nữa, chúng tôi chưa đánh giá đầy đủ về một số đặc điểm như tính chất đa ổ của u hay tình trạng xâm nhập mạch máu lớn trên hình ảnh học, điều này có thể hạn chế khả năng xác định mối liên quan đầy đủ giữa CK19 và các yếu tố nguy cơ tái phát sớm.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ biểu hiện CK19 trong nghiên cứu là 21,3% và không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa với tỉ lệ tái phát sớm hay các yếu tố tiên lượng lâm sàng quan trọng như

kích thước u, giai đoạn bệnh và xâm nhập mạch. Điều này có thể gợi ý rằng CK19 phản ánh tính đa dạng mô học của HCC hơn là một yếu tố tiên lượng độc lập về tính xâm lấn hoặc nguy cơ tái phát.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi cám ơn bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã hỗ trợ kinh phí cho nghiên cứu này theo hợp đồng số 233/2023/HĐ-ĐHYD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Ngọc Hùng, Trần Công Duy Long**. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến tái phát sớm sau phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư tế bào gan. Tạp chí Y học Việt Nam. 2024;538(3):191-195.
2. **Đỗ Thị Yến, Trịnh Tuấn Dũng, et al**. Giá trị của hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan. Journal of 108 - Clinical Medicine and Phamarcy. 2021;17(7):76-80.
3. **Chung GE, Lee JH, et al**. Prognostic implications of tumor vascularity and its relationship to cytokeratin 19 expression in patients with hepatocellular carcinoma. Abdominal Imaging. 2012;37(3):439-446.
4. **Durnez A, Verslype C, et al**. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. Histopathology. 2006;49(2):138-51.
5. **Tsuchiya A, Kamimura H, et al**. Hepatocellular carcinoma with progenitor cell features distinguishable by the hepatic stem/progenitor cell marker NCAM. Cancer Letters. 2011;309(1):95-103.
6. **Uenishi T, Kubo S, et al**. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. Cancer Sci. 2003;94(10):851-7.
7. **Yen YH, Kee KM, et al**. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma has superior overall survival compared with other etiologies. PLOS ONE. 2024,19(3):e0290523.
8. **Zhuo JY, Lu D, et al**. CK19-positive Hepatocellular Carcinoma is a Characteristic Subtype. J Cancer. 2020;11(17):5069-5077.

NGHIÊN CỨU CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG - MÔ BỆNH HỌC VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG DI CĂN GAN SAU HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ FOLFOXIRI TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Vương Đình Thy Hảo[1], Nguyễn Đức Duy[2], Trần Hương Giang[2,3], Lê Tuấn Anh[1], Lâm Việt Trung[4,5], Hoàng Văn Thịnh[6], Nguyễn Hoàng Bắc[4,7]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các đặc điểm lâm sàng – mô bệnh học của mô u nguyên phát và u di căn gan trên bệnh nhân ung thư đại - trực tràng di căn gan sau hóa trị tân bổ trợ với FOLFOXIRI và đánh giá mối liên hệ giữa các yếu tố này với tình trạng đáp ứng sau điều trị hóa trị tân bổ trợ của tổn thương ở gan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu được thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy, gồm các bệnh nhân đã nhận được hóa trị tân bổ trợ với FOLFOXIRI trước khi được tiến hành phẫu thuật cắt u đại – trực tràng và u ở gan. Bệnh nhân được ghi nhận các đặc điểm về lâm sàng, đặc điểm mô bệnh học của u nguyên phát tại đại – trực tràng và tổn thương ở gan. Mức độ đáp ứng điều trị ở tổn thương gan được đánh giá trên vi thể. **Kết quả**: Tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu là 56,50 (49 - 62), tỷ lệ nam/nữ = 2,57. Tỷ lệ đạt đáp ứng bướu hoàn toàn trên vi thể (pCR) trên mô u di căn là 20%. Nồng độ CEA trung vị của nhóm đạt pCR cao hơn đáng kể so với nhóm không đạt pCR (19,50 và 82, p=0,016). Ở mẫu u nguyên phát, đa số u xảy ra ở trực tràng (46,51%), biệt hóa vừa (97,50%). Tỷ lệ Xâm nhập mạch máu - mạch lympho là 15%, tỷ lệ xâm nhập quanh dây thần kinh là 27,50%, tỷ lệ thấm nhập lymphô bào trong u cao là 67,50%. Có 80,95% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn pT 3 – 4 và 42,86% bệnh nhân có di căn hạch. Ở tổn thương gan, có 85,71% bệnh nhân có dưới 4 ổ di căn, tổng kích thước u trung bình là 4,83 ± 3,00, với kích thước u thuộc nhóm pCR nhỏ hơn đáng kể so với nhóm không đạt pCR (2,83 ± 1,51 và 5,34 ± 3,08, p=0,014) và không có ca nào với kích thước u > 5 cm đạt pCR. 28% bệnh nhân có rìa diện cắt gan dương tính. Có 40,82% ca bệnh có TILs cao và mức độ TILs tỷ lệ nghịch với khả năng đạt pCR (p=0,034). **Kết luận**: Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đạt pCR trên mô u di căn gan sau hóa trị với phác đồ FOLFOXIRI là 20%. Các yếu tố liên quan đến khả năng đạt pCR sau hóa trị là tuổi bệnh nhân, nồng độ CEA trong máu, kích thước ổ di căn gan và tình trạng TILs trong u di căn.

Từ khóa: u nguyên phát, di căn gan, bệnh nhân ung thư đại trực tràng

[1]Khoa hóa trị, Trung tâm Ung bướu – Bệnh viện Chợ Rẫy
[2]Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[3]Bộ mô Mô phôi – Giải phẫu bệnh, Khoa Y - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[4]Bộ mô Ngoại tổng quát, Khoa Y - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[5]Khoa Ngoại tiêu hóa – Bệnh viện Chợ Rẫy
[6]Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Chợ Rẫy
[7]Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Duy
ĐT: 0904974422
Email: duy.nd1@umc.edu.vn
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 14/10/2024
Ngày duyệt bài: 15/10/2024

SUMMARY

STUDY OF CLINICAL-PATHOLOGICAL FEATURES AND TREATMENT RESPONSE IN COLORECTAL CANCER PATIENTS WITH LIVER METASTASIS AFTER FOLFOXIRI NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AT CHO RAY HOSPITAL

Objectives: To determine the clinical and histopathological characteristics of primary tumor tissue and liver metastases in colorectal cancer patients with liver metastases after neoadjuvant chemotherapy with FOLFOXIRI regimen and to evaluate the relationship between these factors and the response status of liver lesions after neoadjuvant chemotherapy. **Methods**: A prospective cohort study was conducted at Cho Ray Hospital, including patients who received neoadjuvant chemotherapy with FOLFOXIRI before undergoing surgery to resect colorectal and liver tumors. Patients were recorded for clinical characteristics, histopathological characteristics of primary colorectal tumors and liver lesions. The degree of treatment response in liver lesions was assessed microscopically. **Results**: The age of patients in the study was 56.50 (49 - 62), male/female ratio = 2.57. The pathologic complete response (pCR) rate on metastatic tumor tissue was 20%. The median CEA concentration of the pCR group was significantly higher than that of the other group (19.50 and 82, p=0.016). In the primary tumor, most tumors occurred in the rectum (46.51%) moderately differentiated (97.50%). The lymphovascular invasion was present in 15% of cases, the rate of perineural invasion was 27.50%, and the rate of high TILs was 67.50%. 80.95% of patients were detected at the pT 3 - 4 stage, and 42.86% had lymph node metastasis. In liver lesions, 85.71% of patients had less than four metastasis foci. The mean total tumor size was 4.83 ± 3.00, with the tumor size in the pCR group being significantly smaller than that in the non-pCR group (2.83 ± 1.51 and 5.34 ± 3.08, p=0.014) and no case with tumor size > 5 cm achieved pCR. 28% of patients had positive liver resection margins. 40.82% of cases had high TILs, and the level of TILs was inversely proportional to the ability to achieve pCR (p=0.034). **Conclusion**: This study showed that the pCR rate in liver metastases after chemotherapy with FOLFOXIRI was 20%. Factors related to the ability to achieve pCR after neoadjuvant chemotherapy were patient age, blood CEA concentration, size of liver metastases, and TILs status in metastases.

Keywords: tumor tissue, liver metastases, colorectal cancer patients

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (CRC) là một trong những bệnh ác tính phổ biến nhất trên toàn thế giới và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư. Khoảng 50% bệnh nhân có di căn xa, trong đó gan là vị trí di căn thường gặp nhất. Việc quản lý ung thư đại trực tràng có di căn gan (CRLM) vẫn là một thách thức lâm sàng đáng kể, đòi hỏi một phương pháp tiếp cận đa chuyên khoa, kết hợp phẫu thuật, hóa trị và các phương thức khác [5].

Hóa trị tân bổ trợ đã trở thành nền tảng trong điều trị CRLM, nhằm mục đích giảm giai đoạn u, tăng khả năng phẫu trị và cải thiện tiên lượng bệnh nhân. Trong số các phác đồ hóa trị khác nhau thì FOLFOXIRI, sự kết hợp của fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin và irinotecan, đã cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong việc đạt được tỷ lệ đáp ứng cao và cải thiện kết quả phẫu thuật [5].

Các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học sau hóa trị của khối u nguyên phát và di căn gan tương ứng của chúng có sự khác biệt đáng kể giữa những bệnh nhân. Việc hiểu các đặc

điểm này rất quan trọng để tối ưu hóa các chiến lược điều trị và kết cục của bệnh nhân. Hơn nữa, tình trạng đáp ứng trên vi thể của các tổn thương của gan đối với hóa trị tân bổ trợ là một yếu tố then chốt ảnh hưởng đến sự thành công của các can thiệp phẫu thuật và tiên lượng lâu dài [6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đặt mục tiêu xác định các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của u nguyên phát và u di căn gan ở những bệnh nhân CRLM sau hóa trị tân bổ trợ bằng FOLFOXIRI. Hơn nữa, chúng tôi tìm cách đánh giá mối quan hệ giữa các yếu tố này và đáp ứng điều trị của các tổn thương gan. Bằng cách làm sáng tỏ các mối liên quan này, chúng tôi hy vọng có thể đóng góp vào việc cải thiện các phương pháp điều trị và kết cục cho những bệnh nhân CRLM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 50 bệnh nhân tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01 – 2022 đến tháng 06 – 2023 trên những bệnh nhân CRLM và được phẫu thuật cắt đại – trực tràng và cắt gan sau khi điều trị hóa trị tân bổ trợ với FOLFOXIRI.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: (1) Tuổi từ 18 – 75, (2) Điểm ECOG 0 hoặc 1, (3) Được phẫu thuật cắt u gan tại bệnh viện Chợ Rẫy, (4) Có đầy đủ lam / block của tổn thương ở gan.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) U tái phát, (2) Bệnh nhân đã được điều trị hóa trị trước lần khám bệnh đầu tiên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu:

Bệnh nhân được thu thập các đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng tuổi, giới tính, trị số CEA, tình trạng nhiễm HBV và HCV cũng như chu kỳ hóa trị trước khi có thể chuyển mổ.

Sau khi được chẩn đoán ban đầu, bệnh nhân sẽ được điều trị bằng phác đồ FOLFOXIRI mỗi 2 tuần. Đáp ứng với điều trị sẽ được đánh giá mỗi 8 – 9 tuần bởi hội đồng đa mô thức. Nếu bệnh nhân được đánh giá là có khả năng phẫu thuật, bệnh nhân sẽ được phẫu thuật cắt u ở đại tràng và u gan đồng thời.

Các biến số trong nghiên cứu

Các tiêu bản được thu thập của mỗi ca bệnh bao gồm tiêu bản từ tổn thương ở đại trực tràng và ở gan. Các đặc điểm mô bệnh học quan trọng được khảo sát bao gồm (1) Tổn thương nguyên phát ở đại tràng: nhóm mô học u, độ biệt hóa u, tình trạng xâm nhập mạch máu – mạch lymphô, xâm nhập quanh dây thần kinh, TILs, ypT, ypN và điểm TRG, (2) Tổn thương di căn ở gan: số lượng và kích thước u, TILs, rìa diện cắt, đặc điểm xơ gan và viêm gan theo Metavir. Để đánh giá tình trạng đáp ứng với hóa trị tân bổ trợ ở tổn thương gan, chúng tôi đánh giá tỷ lệ phần trăm tế bào u còn sót lại ở nền bướu. Bệnh nhân được xem như đạt đáp ứng bướu hoàn toàn trên vi thể (pCR) khi không còn tế bào u còn sót lại ở vị trí nền bướu.

Phân tích thống kê: Các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS Statistic 20. Các phép kiểm χ^2 và Fisher exact được sử dụng cho phân tích đơn biến. Giá trị p <0,05 được xem như là có khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu này đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của bệnh viện Chợ Rẫy, số: 1277/GCN-HDDD ngày 18 tháng 02 năm 2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đạt pCR trên mô u gan sau hóa trị tân bổ trợ với FOLFOXIRI là 20% (10/50 ca bệnh)

3.1. Đặc điểm lâm sàng trong nghiên cứu

Bảng 15: Các đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng và mối liên quan đến đáp ứng sau hóa trị tân bổ trợ

Đặc điểm	**Đáp ứng hoàn toàn (pCR)**			**p**
	Tổng (n=50)	**Không (n=40)**	**Có (n=10)**	
Tuổi[§] (n = 50)	56,50 (49 - 62)	58 (50 – 64,5)	52 (46 - 54)	0,039[a]
< 60	31 (62)	23 (74,19)	8 (25,81)	0,282[b]
≥ 60	19 (38)	17 (89,47)	2 (10,53)	
Giới tính (n = 50)				
Nam	36 (72)	30 (83,33)	6 (16,67)	0,436[b]
Nữ	14 (28)	10 (71,43)	4 (28,57)	
CEA (ng/mL) [§] (n = 49)	68 (26 - 212)	82 (44 - 239)	19,50 (4 - 82)	0,016[a]
≤ 5	7 (14,00)	4 (57,14)	3 (42,86)	0,067[b]
5 – 50	13 (26,00)	9 (69,23)	4 (30,77)	
> 50	30 (60,00)	27 (90,00)	3 (10,00)	
Điểm ECOG (n = 50)				
0 điểm	31 (62)	25 (80,65)	6 (19,35)	0,999[b]
1 điểm	19 (38)	15 (78,95)	4 (21,05)	
HBV (n = 50)				
Âm tính	45 (90)	35 (77,78)	10 (22,22)	0,569[b]
Dương tính	5 (10)	5 (100)	0 (0)	
HCV (n = 50)				
Âm tính	49 (98)	39 (79,59)	10 (20,41)	0,999[b]
Dương tính	1 (2)	1 (100)	0 (0)	
Chu kỳ hóa trị trước mổ (n = 50)				
12 chu kỳ	25 (50)	20 (80)	5 (20)	0,999[d]
Dưới 12 chu kỳ	25 (50)	20 (80)	5 (20)	

[¥]Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn, [§]Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị
[a]Kiểm định Wilcoxon Ranksum, [b]Kiểm định chính xác Fisher
[c]Kiểm định t với phương sai bằng nhau, [d]Kiểm định Chi bình phương

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung vị trong nghiên cứu là 56,5 (49 – 62) tuổi, đa số bệnh nhân đều dưới 60 tuổi (31/50 ca, 62%). 72% các trường hợp là nam giới. Đa số bệnh nhân (85,71%) có tăng CEA trong máu và không nhiễm HBV hay HCV. Có 50% bệnh nhân được hóa trị đủ 12 chu kỳ. Trong các biến số trên, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân đạt pCR với hóa trị ở u gan sẽ có tuổi nhỏ hơn (52 tuổi so với 58 tuổi, p = 0,039) và có chỉ số CEA thấp hơn đáng kể (19.5 U/L so với 82 U/L, p = 0,016). Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đạt pCR giảm dần khi nồng độ CEA càng tăng. Tỷ lệ đạt pCR ở nhóm CEA bình thường là 42,86% (3/7 ca), ở nhóm CEA ≤ 50 ng/mL là 30,77% (4/13 ca) và ở nhóm CEA > 50 ng/mL là 10% (3/30 ca).

3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh của u nguyên phát tại đại – trực tràng

Bảng 16: Các đặc điểm mô bệnh học ở u nguyên phát và mối liên quan đến đáp ứng sau hóa trị tân bổ trợ

Đặc điểm	Đáp ứng hoàn toàn (pCR)			p
	Tổng (n=50)	Không (n=40)	Có (n=10)	
Vị trí u (n = 43)				
Đại tràng trái	13 (30,23)	12 (92,31)	1 (7,69)	0,410[a]
Đại tràng phải	10 (23,26)	7 (70,00)	3 (30,00)	
Trực tràng	20 (46,51)	16 (80,00)	4 (20,00)	
Kích thước u (n = 39)				
< 4 cm	37 (94,87)	30 (81,08)	7 (18,92)	0,999[a]
≥ 4 cm	2 (5,13)	2 (100)	0 (0)	
Nhóm mô học (n = 40)				
Dạng thông thường	39 (97,50)	32 (82,05)	7 (17,95)	0,999[a]
Dạng tế bào nhẫn	1 (2,50)	1 (100)	0 (0)	
Độ biệt hóa (n = 40)				
Biệt hóa vừa	39 (97,50)	32 (82,05)	7 (17,95)	0,999[a]
Biệt hóa kém	1 (2,50)	1 (100)	0 (0)	
Xâm nhập mạch máu - mạch lympho (n = 40)				
Không	34 (85,00)	27 (79,41)	7 (20,59)	0,567[a]
Có	6 (15,00)	6 (100)	0 (0)	
Xâm nhập quanh dây thần kinh (n = 40)				
Không	29 (72,50)	24 (82,76)	5 (17,24)	0,999[a]
Có	11 (27,50)	9 (81,82)	2 (18,18)	
Thấm nhập lymphô bào trong u (TILs) (n = 40)				
≤ 10%	13 (32,50)	9 (69,23)	4 (30,77)	0,187[a]
> 10%	27 (67,50)	24 (88,89)	3 (11,11)	
Nảy chồi u (n = 40)				
Không	31 (77,50)	26 (83,87)	5 (16,13)	0,645[a]
Có	9 (22,50)	7 (77,78)	2 (22,22)	
Nốt di căn phúc mạc (n = 40)				
Không	32 (80,00)	28 (87,50)	4 (12,50)	0,128[a]
Có	8 (20,00)	5 (62,50)	3 (37,50)	
Giai đoạn bệnh (ypT) (n = 42)				
pT 1 - 2	8 (19,05)	5 (62,50)	3 (37,50)	0,162[a]
pT 3 - 4	34 (80,95)	29 (85,29)	5 (14,71)	
Số hạch bóc tách được (n = 42)				
12 hạch	4 (9,52)	3 (75,00)	1 (25,00)	0,999[a]
Dưới 12 hạch	38 (90,48)	31 (81,58)	7 (18,42)	
Di căn hạch (ypN) (n = 42)				
0	24 (57,14)	17 (70,83)	7 (29,17)	0,201[a]

Đặc điểm	Đáp ứng hoàn toàn (pCR)			p
	Tổng (n=50)	Không (n=40)	Có (n=10)	
1	10 (23,81)	9 (90,00)	1 (10,00)	
2	8 (19,05)	8 (100)	0 (0)	
Mức độ đáp ứng điều trị (Điểm TRG) (n = 42)				
0	2 (4,76)	1 (50,00)	1 (50,00)	0,221[a]
2	26 (61,90)	20 (76,92)	6 (23,08)	
3	14 (33,33)	13 (92,86)	1 (7,14)	

[a]*Kiểm định chính xác Fisher*

Chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mối liên hệ giữa các đặc điểm mô bệnh học ở u nguyên phát tại đại – trực tràng với tỷ lệ pCR của bướu. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy một số xu hướng. Nghiên cứu này cho thấy những bệnh nhân đạt pCR với hóa trị có thể tỷ lệ TILs thấp hơn, hiện diện nốt di căn cao hơn và giai đoạn bệnh, cả ypT và ypN thấp hơn, tuy nhiên các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p >0,05).

3.3. Đặc điểm mô bệnh học của u di căn gan

Bảng 17: Các đặc điểm mô bệnh học ở u di căn gan và mối liên quan đến đáp ứng sau hóa trị tân bổ trợ

Đặc điểm	Đáp ứng hoàn toàn (pCR)			p
	Tổng (n=50)	Không (n=40)	Có (n=10)	
Kích thước u lớn nhất[¥] (n = 49)	2,58 ± 1,34	2,65 ± 1,27	2,29 ±1,56	0,341[b]
≤ 2 cm	26 (53,06)	19 (73,08)	7 (26,92)	0,299[a]
> 2 cm	23 (46,94)	20 (86,96)	3 (13,04)	
Tổng kích thước u[¥] (n = 49)	4,83 ± 3,00	5,34 ± 3,08	2,83 ± 1,51	0,014[b]
≤ 5 cm	32 (65,31)	22 (68,75)	10 (31,25)	0,009[a]
> 5 cm	17 (34,69)	17 (100)	0 (0)	
Số lượng u di căn (n = 49)				
≤ 4	42 (85,71)	34 (80,95)	8 (19,05)	0,620[a]
> 4	7 (14,29)	5 (71,43)	2 (28,57)	
Thấm nhập lymphô bào trong u (TILs) (n = 49)				
≤ 10%	29 (59,18)	20 (68,97)	9 (31,03)	0,034[a]
> 10 %	20 (40,82)	19 (95,00)	1 (5,00)	
Rìa diện cắt (n = 50)				
Âm tính	36 (72,00)	26 (72,22)	10 (27,78)	0,045[a]
Dương tính	14 (28,00)	14 (100)	0 (0)	
Xơ gan (n = 49)				
Không xơ gan	43 (87,76)	35 (81,40)	8 (18,60)	0,999[a]
Có xơ gan	6 (12,24)	5 (83,33)	1 (16,67)	

Đặc điểm	Đáp ứng hoàn toàn (pCR)			p
	Tổng (n=50)	Không (n=40)	Có (n=10)	
Tình trạng viêm gan (theo Metavir) (n = 49)				
≤ 2 điểm	35 (71,43)	28 (80,00)	7 (20,00)	0,999[a]
3 điểm	14 (28,57)	12 (85,71)	2 (14,29)	

[¥]Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn

[a]Kiểm định chính xác Fisher

[b]Kiểm định Wilcoxon Ranksum

Trong các đặc điểm mô bệnh học của tổn thương ở gan, chúng tôi nhận thấy tổng kích thước u, TILs và tình trạng rìa diện cắt là những yếu tố có liên quan đến tình trạng đáp ứng của bướu với hóa trị FOLFOXIRI. Kích thước u trung bình trong nhóm đáp ứng hoàn toàn là 2,29 ±1,56 cm, nhỏ hơn so với nhóm còn lại là 2.65 ± 1.27 cm (p=0,014) và trong nhóm pCR, nhóm u có kích thước không có ca nào có tổng kích thước bướu vượt quá 5 cm. Có đến 31,03% bệnh nhân TILs < 10% diện tích mô đệm đáp ứng hoàn toàn, so với chỉ 5% của nhóm TILs hơn 10% (p=0,034). Nghiên cứu này cũng cho thấy rìa diện cắt gan dương tính (R1) hiện diện ở 28% ca bệnh và trong nhóm bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn, có đến 14/40 ca (35%) có rìa diện cắt dương tính.

Để xác định yếu tố tác động độc lập đến khả năng đạt pCR, chúng tôi sử dụng phân tích đa biến trong hồi quy Logistic giữa các yếu tố tổng kích thước u gan và TILs ở gan với các đặc điểm lâm sàng là tuổi và CEA, kết quả trong bảng 4 cho thấy tổng kích thước u gan và TILs ở gan là các yếu tố độc lập ảnh hưởng đến khả năng đạt pCR.

Bảng 18: Phân tích đa biến trong hồi quy Logistic cho các biến lâm sàng – cận lâm sàng – mô bệnh học có liên quan đến tình trạng đáp ứng sau hóa trị tân bổ trợ

Đặc điểm	OR (KTC 95%)	p
Tuổi		
< 60	1	0,056[a]
≥ 60	0,10 (0,01 – 1,06)	
CEA		
≤ 5	1	0,076[a]
> 5	0,10 (0,01 – 1,26)	
Tổng kích thước u gan		
Tăng mỗi 1 cm kích thước u	0,54 (0,31 – 0,93)	0,028[a]
TILs trong u gan		
≤ 10%	1	0,037[a]
> 10%	0,07 (0,01 – 0,85)	

[a] Kiểm định Wald

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy một số hiểu biết quan trọng liên quan đến đáp ứng hoàn toàn ở gan với FOFIXIRI ở bệnh nhân CRLM. Tỷ lệ đạt pCR trong nghiên cứu này là 20%. Đáng chú ý, những bệnh nhân đạt được pCR có xu hướng trẻ hơn và biểu hiện chỉ số CEA thấp hơn. Ngoài ra, những bệnh nhân này có tổng kích thước u di căn gan nhỏ hơn và TILs thấp hơn trong mô u gan. Chúng tôi không tìm được mối liên quan giữa các đặc điểm mô bệnh học của u đại tràng và tỷ lệ pCR.

Tỷ lệ đáp ứng hóa trị khác nhau theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu của Xu D trên 494 bệnh nhân CRLM ở Trung Quốc cho thấy tỷ lệ pCR là 6,07% [7], nghiên cứu của Blazer D trên 305 bệnh nhân được hóa trị tân bổ trợ với các phác đồ khác nhau với khoảng 38% trong số đó có sử dụng bevacizumab, cho thấy tỷ lệ pCR chung là khoảng 9%. Một nghiên cứu khác của Xu Y trên 305 bệnh nhân được hóa trị tân bổ trợ với các phác đồ XELOX, FOFOX và FOLFIRI cho thấy tỷ lệ đạt pCR chỉ có 4,9%. Tỷ lệ đạt pCR trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể do nghiên cứu này, ngoài nguyên nhân dịch tễ, các bệnh nhân chỉ được điều trị với phác đồ duy nhất là FOLFOXIRI. Trong một bài báo phân tích hệ thống, tác giả Leal F đã cho thấy phác đồ FOLFOXIRI có ưu điểm về tiên lượng sống còn (HR = 0,80, KTC 95% = 0,70 – 0,92) và thời gian sống không bệnh so với các phác đồ điều trị khác (HR = 0,68; KTC 95% = 0,55 – 0,85), mặc dù cũng làm tăng nguy cơ độc tính [4]. Chúng tôi cho rằng có thể tỷ lệ pCR cao của phác đồ này có đóng góp vào tỷ lệ sống còn cao của bệnh nhân.

Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ CEA là một yếu tố tiên lượng pCR. Nghiên cứu của Blazer D cho thấy 88% bệnh nhân có nồng độ CEA bình thường (≤ 5 ng/mL) và có 14% trong số đó đạt pCR, và không có trường hợp nào CEA > 50 ng/mL đạt pCR [3]. Nghiên cứu của Xu D cho thấy 96,7% các ca đạt pCR có CEA dưới 20 ng/mL, còn Xu Y cho thấy gần 40% bệnh nhân có nồng độ CEA bình thường và nhóm này có tỷ lệ thoái hóa hơn 50% tế bào u cao hơn đáng kể so với những ca bệnh có tăng nồng độ CEA [7,8]. So với các nghiên cứu trước, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ pCR giảm dần theo sự tăng của CEA máu. Tuy nhiên, những bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn (86%) là có tăng nồng độ CEA, cao hơn ngay cả khi so sánh với các nghiên cứu khác tại Việt Nam [1]. Điều này có thể do những bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy là những bệnh nhân nặng, phát hiện giai đoạn trễ hoặc bệnh điễn tiến nhanh và có thể có các đặc điểm lâm sàng – mô bệnh học riêng biệt. Đây là điều cần lưu ý khi thực hiện điều trị cá thể hóa cho những bệnh nhân CRLM tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Một số đặc điểm mô bệnh học của u di căn gan, như kích thước u và TILs cũng là một yếu tố tiên đoán khả năng đáp ứng với hóa trị. Blazer D cho thấy nhóm bệnh nhân có u kích thước dưới và trên 5 cm có tỷ lệ pCR lần lượt là 10 và 4% [3,7]. Nghiên cứu của Xu D cho thấy nhóm u < 3 cm có tỷ lệ pCR là 11,2% so với chỉ 0,4% của nhóm u ≥ 3cm (p <0,001). Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tương quan nghịch giữa kích thước u và tỷ lệ pCR, tuy nhiên tỷ lệ pCR trong nhóm u < 3 cm, cũng như trong tổng số bệnh nhân như phân tích bên trên, là khá cao so với các nghiên cứu trước. Trong khi TILs thường được coi là yếu tố tiên lượng thuận lợi ở nhiều loại ung thư, quan sát của chúng tôi cho thấy mức TILs thấp hơn trên mẫu u gan, và xu hướng của nó trên mẫu u nguyên phát tại đại – trực tràng, có liên quan

đến tỷ lệ pCR. Phát hiện này cho thấy sự tương tác phức tạp giữa môi trường miễn dịch và khả năng đáp ứng với hóa trị liệu, một chủ đề chưa được đề cập rộng rãi trong các nghiên cứu trước đây và cần được khám phá thêm [2].

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy những yếu tố có thể được sử dụng như các dấu ấn nhằm dự đoán mức độ đáp ứng của bướu với hóa trị FOFIXIRI, cho phép các bác sĩ ung bướu phân tầng bệnh nhân tốt hơn và điều chỉnh phác đồ điều trị cho phù hợp. Ví dụ, những bệnh nhân trẻ tuổi có mức CEA thấp hơn và các ổ di căn gan nhỏ hơn có thể có nhiều khả năng được hưởng lợi từ các phương pháp hóa trị tân bổ trợ, trong khi những bệnh nhân có các đặc điểm ít thuận lợi hơn có thể được điều trị tốt hơn bằng các phác đồ thay thế hoặc đưa vào các thử nghiệm lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của Giải phẫu bệnh trong điều trị cá nhân hóa bệnh nhân CRLM. Một kế hoạch điều trị cá nhân hóa hơn, xem xét đầy đủ các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học riêng biệt của từng bệnh nhân có thể dẫn đến kết quả điều trị tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đạt pCR trên mô u di căn gan sau hóa trị với phác đồ FOLFOXIRI là 20%. Các yếu tố liên quan đến khả năng đạt pCR sau hóa trị là tuổi bệnh nhân, nồng độ CEA trong máu, kích thước ổ di căn gan và tình trạng TILs trong u di căn. Kết hợp đầy đủ các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học có thể là cần thiết trong việc điều trị cho từng bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trương Thị Bích Trang, Phạm Thị Ngọc Nga, et al**. Nghiên cứu một số đặc điểm cận lâm sàng và đột biến exon 2 gen kras của 35 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2021. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;518(2):194-198.
2. **Bai Z, Zhou Y, et al**. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: The Fundamental Indication and Application on Immunotherapy. 2022;12:808964.
3. **Blazer DG, Kishi Y, et al**. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2008;26(33):5344-51.
4. **Leal F, Ferreira FP, et al**. FOLFOXIRI Regimen for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Colorectal Cancer. 2017;16(4):405-409.e2.
5. **Martin J, Petrillo A, et al**. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. World J Clin Oncol. 2020;11(10):761-808.
6. **Wang J, Margonis GA, et al**. The Prognostic Value of Varying Definitions of Positive Resection Margin in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2018;22(8):1350-1357.
7. **Xu D, Yan XL, et al**. The characteristics and long-term survival of patients with colorectal liver metastases with pathological complete response after chemotherapy. J Cancer. 2020;11(21):6256-6263.
8. **Xu Y, He J, et al**. The Pathologic Complete Response Ratio of Liver Metastases Represents a Valuable Prognostic Indicator. Pathol Oncol Res. 2022;28:1610663.