

- Pharmacology Therapeutics. 2013; 94(6):640-645. doi: 10.1038/clpt.2013.172.
- Baudhuin LM, Lagerstedt SA, Klee EW, Fadra N, Oglesbee D and Ferber MJTJOMD.** Confirming variants in next-generation sequencing panel testing by Sanger sequencing. 2015; 17(4):456-461.
 - Naushad SM, Hussain T, Alrokayan SA and Kutala VK.** Pharmacogenetic profiling of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) variants in the Indian population. The Journal of Gene Medicine. 2021; 23(1):e3289.
 - Hussain H and Chong NF-M.** Combined overlap extension PCR method for improved site directed mutagenesis. BioMed research international. 2016; 2016.
 - Ncbi. Primer-BLAST.** Access date: 31/08/2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi>.
 - University of Utah. uMelt Quartz.** Access date: 02/09/2023. <https://www.dna-utah.org/umelt/quartz/um.php>.
 - ThermoFisher Scientific. Precision in qPCR.** 2021. Access date: 01/09/2023. <https://www.thermoFisher.com/vn/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-learning-center/gene-expression-analysis-real-time-pcr-information/precision-qpcr.html>.

U NỘI MÔ HUYẾT QUẢN DẠNG BIỂU MÔ Ở GAN: BÁO CÁO NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP

Đỗ Anh Tú¹, Vũ Hồng Thăng¹, Nguyễn Thị Hồng²

TÓM TẮT

U nội mô huyết quản dạng biểu mô (Epithelioid hemangioendothelioma – EHE) là một khối u hiếm gặp, có nguồn gốc mạch máu. U nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan (Hepatic epithelioid hemangioendothelioma – HEHE) rất hiếm gặp với tỷ lệ mắc ước tính 1-2 trường hợp trên 1 triệu người. Do tính chất hiếm gặp và biểu hiện lâm sàng đa dạng, hiện nay chiến lược điều trị trên nhóm bệnh nhân này vẫn là vấn đề thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. **Báo cáo ca lâm sàng:** Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 42 tuổi mắc u nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan được điều trị hóa trị phác đồ AIM tại bệnh viện K. **Bàn luận:** Trong bài báo này, chúng tôi sẽ bàn luận về đặc điểm và phương thức điều trị tối ưu đối với u nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan. **Kết luận:** U nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan là bệnh lý ác tính rất hiếm gặp. Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh và nhuộm hóa mô miễn dịch. Chiến lược điều trị cần cá thể hóa trên từng đối tượng cụ thể, trong đó hóa trị giúp giảm nhẹ các triệu chứng và cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh. **Từ khóa:** U nội mô mạch máu dạng biểu mô ở gan, phác đồ AIM.

SUMMARY

HEPATIC EPITHELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA: A RARE CASE REPORT

Introduction: Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare tumor of vascular origin. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma (HEHE) is an

extremely rare lesion, with an estimated incidence of only 1-2 cases in 1 million people. Due to the diverse and rare clinical presentation, current treatment strategies in this patient group remain challenging for clinicians. **Presentation of case:** We report a 42-year-old female case with hepatic epithelioid hemangioendothelioma who was treated with AIM regimen chemotherapy at K hospital. **Discussion:** In this report, clinical features and optimal treatment modalities for patient with hepatic epithelioid hemangioendothelioma are discussed. **Conclusion:** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma is an extremely uncommon malignancy. Diagnosis is based on pathology results and immunohistochemical staining. Treatment strategies need to be individualized for each specific patient, with chemotherapy helping to alleviate symptoms and improve patient survival. **Keywords:** Hepatic epithelioid hemangioendothelioma, AIM regimen.

I. TỔNG QUAN

U nội mô huyết quản dạng biểu mô (Epithelioid hemangioendothelioma-EHE) là một khối u mạch máu hiếm gặp, có đặc điểm mô học giữa u máu và sarcoma mạch máu, thường xuất hiện ở phổi, mô mềm, đầu cổ, xương,...U nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan (Hepatic epithelioid hemangioendothelioma-HEHE) cực kỳ hiếm gặp, tỷ lệ mắc ước tính 1-2 trường hợp trên 1 triệu người, độ tuổi thường gặp từ 30-50 tuổi, ưu thế ở nữ với tỷ lệ nam/nữ là 2/3¹. Bệnh nhân thường không có triệu chứng và được phát hiện tình cờ, một số trường hợp có biểu hiện đau hạ sườn phải, gan to, gầy sút cân. HEHE là khối u ác tính ở mức độ thấp đến trung bình², được chia thành 3 loại: đơn độc, nhiều nốt và lan tỏa. Bệnh thường xuất hiện dưới dạng nhiều nốt ở cả hai thùy gan, do đó dễ bị chẩn đoán nhầm là ung thư di căn gan. Chính vì vậy, chẩn đoán xác

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.10.2023

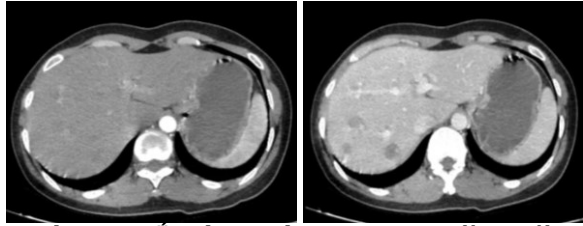
Ngày phản biện khoa học: 10.11.2023

Ngày duyệt bài: 13.12.2023

định phải dựa trên bệnh phẩm sinh thiết gan được nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn của tế bào nội mô. Chúng tôi xin báo cáo một ca lâm sàng hiếm gặp về trường hợp u nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 42 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào viện vì đau bụng hạ sườn phải. Bệnh nhân được chụp CT ổ bụng phát hiện tổn thương gan đa ổ, sinh thiết gan chẩn đoán cho kết quả giải phẫu bệnh lần 1 kết luận tổn thương mô gan viêm mạn tính, được chỉ định theo dõi.



Hình 1. Cắt lớp vi tính 32 dãy thấy nhiều tổn thương lan tỏa trong nhu mô gan, kích thước lớn nhất 19mm, ngấm thuốc kém

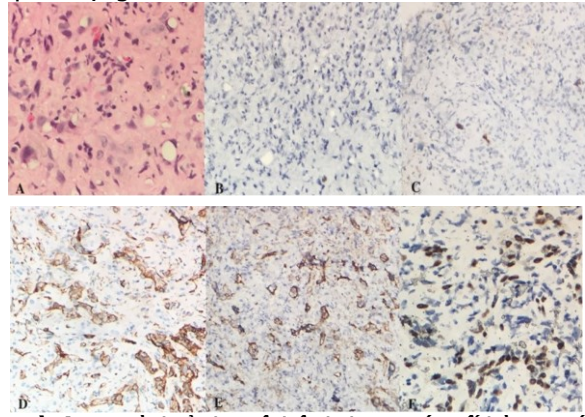
Sau một tháng theo dõi, bệnh nhân thấy đau bụng tăng, khu trú vùng hạ sườn phải, tái khám tại bệnh viện K, thăm khám lâm sàng không phát hiện thấy gan to hay hạch ngoại vi, được chỉ định chụp phim CT ổ bụng có tiêm thuốc cản quang. Trên phim chụp phát hiện nhu mô gan có nhiều nốt lớn, lan tỏa, ranh giới rõ, lớn nhất ở hạ phân thùy VII kích thước 27x27mm, giảm tỉ trọng trước tiêm, kém ngấm thuốc qua các thì, tỉ trọng không đồng nhất, không có vôi hóa, có hình thái kiểu bia bản, co kéo nhẹ bao gan liền kề, các nhánh tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa đi vào hoặc xuyên qua tổn thương.



Hình 2. Cắt lớp vi tính 32 dãy có thuốc cho thấy nhiều tổn thương lan tỏa trong nhu mô gan, kích thước lớn nhất 27mm, kém ngấm thuốc qua các thì, các nhánh tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa đi vào hoặc xuyên qua tổn thương

Các xét nghiệm về marker ung thư cho thấy chỉ số alpha fetoprotein (1,79ng/ml), carcinoembryonic (2,08 ng/ml) và carcinoantigen 19-9 (1,7 U/ml) đều nằm trong giới hạn bình thường. Ngoài ra không phát hiện thêm tổn thương tại các cơ quan bộ phận khác, sơ bộ

chẩn đoán theo dõi tổn thương thứ phát ở gan. BN sau đó được chỉ định sinh thiết gan chẩn đoán. Trên tiêu bản mô bệnh học, các mảnh cắt vi thể lấy vào mô u cho thấy các tế bào nhân lớn, tăng sắc, chất nhiễm sắc mịn, một số đa hình thái, hạt nhân rõ, hiếm nhân chia, bào tương rộng ưa toan, có không bào trong bào tương, sắp xếp thành dây, dải, ổ. Mô u xâm lấn các xoang, tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan. Nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào ung thư dương tính với CD31, CD34, ERG, Ki67 (+) 5%; âm tính với CK19, CK7, CKAE1/AE3. Kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là u nội mô huyết quản dạng biểu mô.



Hình 3. Hình ảnh mô bệnh học: các tế bào u có nhân lớn, tăng sắc, chất nhiễm sắc mịn, một số đa hình thái, hạt nhân rõ, hiếm nhân chia, bào tương rộng ưa toan, có không bào trong bào tương, sắp xếp thành dây, dải, ổ. Mô u xâm lấn các xoang, tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan - hình A. Nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào ung thư âm tính với CK19 - hình B, CK7, CKAE1/AE3 - hình C; dương tính với CD31 - hình D, CD34 - hình E, ERG - hình F

Bệnh nhân được chẩn đoán là u nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan, có chỉ định ghép gan, tuy nhiên do chi phí điều trị quá lớn, bệnh nhân của chúng tôi không đủ điều kiện để tiếp cận phương án điều trị này cũng như các loại thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), lựa chọn hóa trị được đặt lên hàng đầu. Dựa trên thể trạng bệnh nhân và sự sẵn có của thuốc tại thời điểm này, phác đồ hóa chất được lựa chọn là phác đồ AIM (Doxorubicin 25mg/m²/ngày, Ifosfamide 2000mg/m²/ngày, Mesna 1200mg/m²/ngày, truyền tĩnh mạch ngày 1 đến ngày 3, chu kỳ 21 ngày). Sau chu kỳ đầu tiên, bệnh nhân xuất hiện tình trạng sốt hạ bạch cầu độ 4, được điều trị ổn định, tiếp tục hóa trị, tiến hành đánh giá sau 3 chu kỳ, kết quả cho thấy kích thước và mật độ

các tổn thương gan ít thay đổi, không xuất hiện tổn thương mới, đánh giá bệnh ổn định theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị và đánh giá sau 3 chu kỳ AIM tiếp theo. Hiện tại sau 5 chu kỳ hóa trị, bệnh nhân đỡ đau bụng, còn mệt mỏi, chán ăn, không gặp độc tính độ 3/4 trên hệ tạo huyết, tiêu hóa hay thận.

III. BÀN LUẬN

U nội mô huyết quản dạng biểu mô ở gan (HEHE) được mô tả lần đầu tiên vào năm 1984 bởi Ishak và cộng sự², cho đến nay trên thế giới có khoảng dưới 500 trường hợp được báo cáo, bệnh gặp nhiều hơn ở nữ giới (tỷ lệ nam/nữ, 2:3), trung niên (tuổi trung bình, 41,7 tuổi)¹. Nguyên nhân gây bệnh của HEHE chưa rõ ràng, một số yếu tố nguy cơ đã được xác định như tiếp xúc với chloroethylene, polyurethane; sử dụng thuốc tránh thai đường uống; xơ gan; viêm gan do virus; tiếp xúc với amiăng và sử dụng rượu³.

Một báo cáo chỉ ra rằng 25% bệnh nhân HEHE không có triệu chứng lâm sàng, các triệu chứng thường gặp nhất là đau bụng hạ sườn phải, gan to, gầy sút cân¹. Giai đoạn muộn có thể xuất hiện cổ trướng, vàng da, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, thậm chí là vỡ u do khối u kích thước quá lớn⁴. Một nghiên cứu cho thấy, 36,6% bệnh nhân HEHE có tổn thương ngoài gan, các cơ quan thường gặp là phổi (8,5%), hạch bạch huyết vùng (7,7%), phúc mạc (6,1%), xương (4,9%), lách (3,2%), cơ hoành (1,6%)¹.

Xét nghiệm đánh giá chức năng gan, nồng độ alpha fetoprotein huyết thanh, kháng nguyên carcinoembryonic (CEA) và carcinoantigen 19-9 (CA 19-9) nhìn chung đều nằm trong giới hạn bình thường nên không có giá trị đáng kể trong chẩn đoán HEHE^{1,5}, tuy nhiên có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt hoặc khi xuất hiện các loại tế bào khác phối hợp.

HEHE được chia thành 3 loại: đơn độc, nhiều nốt và lan tỏa. Giai đoạn đầu, bệnh biểu hiện dạng đơn độc hoặc nhiều nốt, các tổn thương kết hợp lại và tạo thành khối lan rộng ở giai đoạn muộn. Hầu hết các tổn thương đều có hình ảnh giảm âm trên siêu âm, giảm tỷ trọng trên phim cắt lớp vi tính (Computed tomography-CT). Trên phim cộng hưởng từ, các tổn thương giảm tín hiệu trên xung T1W, tăng tín hiệu trên xung T2W. Hình ảnh đặc trưng của HEHE trên CT/MRI là "dấu hiệu bia bản"- do tổn thương xơ cứng của vùng trung tâm kết hợp với tăng sinh tế bào ở vùng ngoại vi, "dấu hiệu keo mút"- được tạo bởi hình ảnh khối u giảm tỷ trọng/tín hiệu và các nhánh tĩnh mạch gan/tĩnh mạch cửa bị tắc^{6,7}.

Trên PET-CT, HEHE cho thấy sự hấp thu FDG từ trung bình đến mạnh.

Do triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, đặc điểm hình ảnh thường ở dạng nhiều nốt, HEHE dễ bị chẩn đoán nhầm là ung thư di căn gan, ung thư đường mật hoặc u máu gan. Chẩn đoán xác định dựa vào bệnh phẩm sinh thiết gan sau đó nhuộm hóa mô miễn dịch. Trên tiêu bản nhuộm hematoxylin và eosin (HE) quan sát thấy lượng lớn các tế bào đuôi gai hoặc tế bào giống biểu mô đang tăng sinh, nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy dương tính mạnh với các dấu ấn của tế bào nội mô như CD31, CD34, CD10, vimentin và kháng nguyên yếu tố VIII^{8,9}. Mặc dù vậy, tỷ lệ âm tính giả đã được báo cáo đối với bệnh phẩm sinh thiết gan là 10%¹⁰.

Hiện nay, chưa có chiến lược điều trị tiêu chuẩn cho HEHE do tính chất hiếm gặp và biểu hiện lâm sàng đa dạng của bệnh. Các phương pháp điều trị được sử dụng bao gồm ghép gan (44,8%), hóa trị hoặc xạ trị (21%), cắt gan (9,4%) và không điều trị (24,8%). Trong đó, tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với nhóm bệnh nhân cắt gan (75%) hoặc ghép gan (54,8-75%) cao hơn đáng kể so với các phương pháp điều trị khác (30%)¹. Do phần lớn bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn có nhiều tổn thương dạng nốt ở cả hai thùy gan, ghép gan là lựa chọn điều trị đầu tay. Tuy nhiên, việc ghép gan còn phụ thuộc vào nguồn tạng ghép và chi phí điều trị, đa số bệnh nhân khó tiếp cận được với phương pháp này. Khi đó, hóa trị được đặt lên hàng đầu với mục tiêu giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống thêm. Dựa vào nguồn gốc mạch máu của khối u và việc phát triển các thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), nhiều báo cáo chỉ ra rằng sự kết hợp giữa thuốc ức chế VEGF - Bevacizumab và thuốc ức chế chu kỳ tế bào -Capecitabine đã đạt được hiệu quả điều trị tốt. Gần đây, một số tác giả đã báo cáo về một trường hợp HEHE được điều trị thành công bằng doxorubicin liposome pegylat hóa và một trường hợp HEHE di căn được điều trị thành công bằng thalidomide. Bệnh nhân của chúng tôi nhập viện với lý do đau bụng hạ sườn phải, thể trạng gầy, tổn thương gan đa ổ được ghi nhận trên phim CT, do điều kiện kinh tế khó khăn và tính sẵn có của thuốc tại thời điểm hiện tại, chúng tôi quyết định lựa chọn điều trị cho bệnh nhân bằng phác đồ AIM. Hiện tại sau năm chu kỳ hóa trị, bệnh nhân dung nạp thuốc mức độ trung bình, đỡ đau bụng, các tổn thương được đánh giá ổn định theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

IV. KẾT LUẬN

U nội mô mạch máu dạng biểu mô ở gan là bệnh lý ác tính rất hiếm gặp, việc chẩn đoán và điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Chiến lược điều trị cần cá thể hóa trên từng đối tượng cụ thể. Hóa trị là một trong các phương pháp được lựa chọn giúp giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống thêm cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006;107(9): 2108-2121. doi: 10.1002/cncr.22225
2. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol*. 1984;15(9): 839-852. doi:10.1016/s0046-8177(84)80145-8
3. Gurung S, Fu H, Zhang WW, Gu YH. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma metastasized to the peritoneum, omentum and mesentery: a case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5): 5883-5889.
4. Yang JW, Li Y, Xie K, Dong W, Cao XT, Xiao WD. Spontaneous rupture of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A case report. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1): 185-190. doi:10.3748/wjg.v23.i1.185
5. Zhou L, Cui MY, Xiong J, et al. Spectrum of appearances on CT and MRI of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:69. doi:10.1186/s12876-015-0299-x
6. Alomari AI. The lollipop sign: a new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Radiol*. 2006;59(3): 460-464. doi:10.1016/j.ejrad.2006.03.022
7. Azzam RI, Alshak NS, Pham HP. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiographics*. 2012;32(3):789-794. doi:10.1148/rg.323115010
8. Deyrup AT, Tighiouart M, Montag AG, Weiss SW. Epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue: a proposal for risk stratification based on 49 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(6):924-927. doi:10.1097/pas.0b013e31815bf8e6
9. Fujii T, Zen Y, Sato Y, et al. Podoplanin is a useful diagnostic marker for epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Mod Pathol*. 2008;21(2): 125-130. doi: 10.1038/modpathol.3800986
10. Venkatesh SK, Chandan V, Roberts LR. Liver masses: a clinical, radiologic, and pathologic perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(9): 1414-1429. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.017

KẾT QUẢ THAI KỲ Ở NHỮNG THAI PHỤ ĐƯỢC TIÊM PHÒNG VACCIN COVID-19 SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét kết quả thai kỳ ở những thai phụ được tiêm phòng vaccin COVID-19 sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 340 thai phụ được tiêm phòng vaccin COVID-19 sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 9 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022. **Kết quả:** Trong tổng số 340 thai phụ, 100% được tiêm phòng vaccin Pfizer, 295 thai phụ tiêm phòng 02 mũi vaccin (chiếm 86,8%), 36 thai phụ tiêm phòng 01 mũi vaccin (10,6%), còn lại 9 thai phụ tiêm 03 mũi vaccin trong thai kỳ, tất cả được tiêm trong quý 2 hoặc quý 3. Tác dụng phụ được ghi nhận nhiều nhất là triệu chứng tại vị trí tiêm chiếm 40,2%. Tỷ lệ mổ lấy thai, tỷ lệ đẻ non, tỷ lệ mắc COVID-19 trong thai kỳ, tỷ lệ thai nhỏ hơn tuổi thai lần lượt là 49,4%, 4,1%, 7,9%, 7,1%. So sánh giữa số mũi tiêm vaccin, thời gian tiêm vaccin nhận thấy không có sự

Đinh Thị Mỹ Linh¹, Phạm Thị Thanh Hiền¹

khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả thai kỳ giữa các nhóm ngoại trừ việc tiêm vaccin mũi đầu hoặc mũi cuối vào quý 2 làm tăng tỷ lệ mắc COVID-19 ở trẻ dưới 6 tháng tuổi so với tiêm vào quý 3 (mũi đầu OR=1,864, 95%CI: 1,198 – 2,902; mũi cuối OR=2,627, 95%CI: 1,603 – 4,304), và tăng tỷ lệ thai nhỏ hơn tuổi thai (OR=2,534, 95%CI: 1,014 – 6,333). **Kết luận:** Tiêm phòng vaccin COVID-19 trong thai kỳ không ghi nhận tác dụng phụ hoặc kết quả thai kỳ nghiêm trọng bất kể số mũi tiêm hoặc thời gian tiêm. Tiêm vaccin vào thời điểm muộn trong thai kỳ mang lại lợi ích giảm tỷ lệ mắc COVID-19 ở trẻ dưới 6 tháng và giảm tỷ lệ thai nhỏ hơn tuổi thai. **Từ khóa:** vaccin COVID-19, kết quả thai kỳ, Pfizer.

SUMMARY

PREGNANCY OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN VACCINATED WITH COVID-19 VACCINE DURING PREGNANCY WHO DELIVERY AT THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Objective: Review of pregnancy outcomes in pregnant women vaccinated with COVID-19 vaccine who delivery at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology. **Methods:** A cross-sectional descriptive

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Thị Mỹ Linh

Email: dinhthimylinhnb@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2023

Ngày duyệt bài: 14.12.2023