

HÌNH THÁI BỆNH HỌC MỘT SỐ U BIỂU MÔ TUYẾN ỨC NGUYÊN PHÁT THƯỜNG GẶP

TRẦN THỊ TƯƠI, NGUYỄN VĂN HÙNG
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

UBMTU là những u xuất phát từ thành phần tế bào (TB) biểu mô (BM) của tuyến ức (TU), gồm các UTU (thymoma), ung UTBMTU và u thần kinh nội tiết (TKNT) của tuyến ức.

Kết quả: 85 ca u biểu mô tuyến ức (UBMTU) đã được phẫu thuật gồm u tuyến ức (UTU) 75,3%; ung thư biểu mô tuyến ức (UTBMTU) 24,7% với kích thước u từ 2-14 cm. Trong nhóm UTU, 64 ca thuộc các typ A, AB, B1, B2, B3 và u hiếm gặp khác với tỷ lệ lần lượt là 18,8%; 37,5%; 10,9%; 20,3%; 7,8% và 4,7%. Các u kích thước >10 cm có tỷ lệ xâm nhập cao hơn nhóm u <10 cm. Thường gặp KTQM (khoảng trống quanh mạch) trong UTU typ B hơn các typ khác.

Kết luận: đặc điểm đại thể và vi thể trong nhiều trường hợp có thể giúp ích cho chẩn đoán u biểu mô tuyến ức nguyên phát thường gặp.

Từ khóa: U biểu mô tuyến ức (UBMTU), U tuyến ức (UTU), ung thư biểu mô tuyến ức (UTBMTU), khoảng trống quanh mạch (KTQM).

RÉSUMÉ

MORPHOPATHOLOGIE DES TUMEURS
ÉPITHÉLIALES THYMIQUES PRIMITIVES
COMMUNES

Carcinome thymique est d'origine des cellules épithéliales thymiques, comprend des thymomes, carcinomes thymiques et tumeurs neuroendocrines thymiques.

Résultats: 85 cas de carcinome thymique opérés se composent de 75,3% thymome, 24,7% carcinome thymique avec 2 – 14 cm à la dimension moyenne. Aux groupe de thymome, 64 cas sont de type A, AB, B1, B2, B3 et autres rares types avec le score ayant respectivement 18,8%; 37,5%; 10,9%; 20,3%; 7,8% et 4,7%. La capacité de métastase des tumeurs thymiques à la dimension plus de 10 cm est plus haute que celle des tumeurs moins de 10 cm. L'espace perivasculaire dans le thymome est plus souvent que les autres.

Conclusion: Dans la plupart de cas, les caractères macroscopiques et microscopiques peuvent aider à confirmer le diagnostic des tumeurs épithéliales thymiques primitives communes.

Mots clés: Tumeur épithéliale thymique, thymome, carcinome thymique, espace perivasculaire.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo WHO [dẫn theo 11], UBMTU là những u xuất phát từ thành phần tế bào (TB) biểu mô (BM) của tuyến ức (TU), gồm các UTU (thymoma), ung UTBMTU và u thần kinh nội tiết (TKNT) của tuyến ức.

TU là một cơ quan lympho- biểu mô rất phức tạp, do vậy trước khi phân loại mô học của WHO (2004) về UTU ra đời, rất nhiều quan điểm và phân loại mô học của u này đã được bàn luận, thậm chí có nhiều quan niệm và thuật ngữ khác nhau đã được sử dụng trong nhiều năm. Tác giả Bell [dẫn theo 2], vào năm 1917, đã sử dụng thuật ngữ "thymoma" để chỉ "những khối u lành hoặc ác tính có nguồn gốc từ tế bào biểu mô tuyến ức". Phân loại mô học kinh điển của Bernatz PE và cs [7] đã được sử dụng rộng rãi trong thời gian dài. Phân loại này dựa vào tỷ lệ tương đối của thành phần tế bào biểu mô u và TB lympho để phân loại UTU thành tip ưu thế lympho bào, tip ưu thế BM, tip hỗn hợp và tip ưu thế TB thoi. Tuy nhiên, thành phần TB lympho không u chiếm ưu thế rất dễ bị nhầm lẫn trong phân loại này. Hơn nữa, các biến thể mô học không phải khi nào cũng phù hợp với đặc tính lâm sàng của u. Năm 1976, Rosai F và Levine G.D đã đề nghị chỉ dùng thuật ngữ "thymoma" cho các u bắt nguồn từ TB BM TU. Tiến bộ hơn, Muller-Hurmeling H.K và cs [12] đã cho rằng hình thái học của UTU có liên quan với tạo mô học của u, do vậy, họ đã phân loại u tuyến ức thành tip tủy, tip vỏ và tip hỗn hợp.

Nhiều nghiên cứu cho rằng, các tip mô học theo phân loại UTU năm 2004 của TCYTTG cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập cùng với giai đoạn bệnh của

tác giả Masaoka. Tại Việt Nam chưa có nhiều đề tài nghiên cứu hình thái bệnh học theo phân loại mô học cập nhật của TCYTTC.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

85 bệnh nhân UBMTU đã được phẫu thuật tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, Bệnh viện K, từ tháng 1/2008 đến tháng 6/2011.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tất cả các bệnh nhân có UBMTU không phân biệt tuổi, giới đã được phẫu thuật tại 2 Bệnh viện nêu trên.

+ Kết quả xét nghiệm mô bệnh học sau mổ là u tuyến ức.

+ Có đánh giá chi tiết về tình trạng đại thể, các tít vi thể

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các UBMTU thứ phát.
- Các trường hợp đã hóa xạ trị hoặc tái phát.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ

Cỡ mẫu

Chọn mẫu không xác suất, loại mẫu mục đích (không bắt buộc tính cỡ mẫu).

Các kỹ thuật thu thập thông tin

- Phỏng vấn bệnh nhân, tìm hồ sơ bệnh án
- Thu thập các tiêu bản, khối nén

Thiết bị, dụng cụ, hóa chất, vật liệu nghiên cứu.

- Các dụng cụ để phẫu tích bệnh phẩm đại thể, thước chia

- Máy ảnh, máy xử lý mô tự động, máy cắt
- Kính hiển vi quang học, có camera để chụp ảnh
- Cassette chứa mảnh bệnh phẩm, formol 10% cố định bệnh phẩm

- Các loại hóa chất cần thiết để xử lý bệnh phẩm mổ và nhuộm tiêu bản mô bệnh học theo phương pháp H-E và PAS□

Xét nghiệm mô bệnh học

Xét nghiệm MBH được thực hiện tại khoa GPB của hai Bệnh viện trên.

Quy trình tiến hành trên bệnh nhân UBMTU

Với các bệnh nhân tiến cứu

- Thu thập số liệu về đặc trưng cá nhân
- Mô tả đại thể u, đo kích thước theo 3 chiều rồi chia lấy giá trị lớn nhất, sau đó chụp ảnh.

- Phẫu tích u, cố định u trong dung dịch formol 10% trung tính, pha thành những mảnh nhỏ cho vào cassette. Các mảnh mô được vùi trong paraffin, cắt nhuộm theo các phương pháp H-E (Hematoxylin-Eosin) và PAS (Periodic Acid Schiff) để đánh giá về MBH và phân loại các typ ung thư.

Với các trường hợp hồi cứu

- Thu thập thông tin trên hồ sơ bệnh án.
- Tiêu bản và hoặc block nén (để cắt nhuộm lại nếu cần thiết)

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân: tuổi chia các nhóm, giới (nam, nữ)

Đặc điểm giải phẫu bệnh

+ Kích thước: đo kích thước (cm) u theo ba chiều, lấy đường kính lớn nhất.

+ Diện cắt đặc chắc hay nang, đặc tính

+ Đặc điểm vi thể (giới hạn, mô đệm, hoại tử, nhân chia, KTQM, canxi hóa)

+ Phân loại u theo WHO 2004

Nguyên tắc phân loại UTU

TB BM u và nhân của chúng: hình thoi hay hình bầu dục (UTU tít A) TB hình tròn hay TB hình đa diện (tít B).

UTU tít B còn được chia thành 3 thứ tít dựa trên sự XN của các TB lympho và các mức độ không điển hình của TB biểu mô u: tít B1 (giàu lympho bào), các tít B2, B3 (giàu TB biểu mô). Sự kết hợp của typ A với đặc trưng của B1 hay B2 được gọi là tít AB. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

U tuyến ức thường gặp ở nhóm tuổi 40 -59, chiếm 63,5%, ít gặp ở tuổi < 30 (chiếm 7,1%). Tỷ lệ nam:nữ xấp xỉ 1:1. Tổn thương được chia làm 2 nhóm: nhóm u tuyến ức chiếm 75,3% (64 ca) và nhóm UTBM tuyến ức 24,7% (21 ca).

Ở cả 2 nhóm này, phần lớn kích thước u < 10 cm theo tỷ lệ 96,9% ở nhóm u tuyến ức và 81% ở nhóm UTBM tuyến ức.

Mật độ u ở cả 2 nhóm không có sự khác biệt đáng kể: mật độ chắc và mềm lẫn lượt ở u tuyến ức 29,3% và 60,9%, còn ở UTBM tuyến ức là 38,1% và 57,1%.

Bảng 1: tỷ lệ các tít MBH của u tuyến ức

	A	AB	B1	B2	B3	Typ hiếm	Tổng
N	12	24	7	13	5	3	64
%	18,8	37,5	10,9	20,3	7,8	4,7	100

U tuyến ức thường gặp nhất là nhóm AB (37,5%), B2 (20,3%).

Bảng 2: Tỷ lệ các các tít UTBM tuyến ức

Typ MBH	n	%
UTBM tế bào sáng	2	9,5
UTBM thần kinh nội tiết	7	33,3
UTBM tuyến nhú	3	14,2
UTBM không biệt hóa	4	19,1
UTBM dạng dây	1	4,8
UTBM vẩy	4	19,1
Tổng	21	100

71,8% u có giới hạn rõ trên mảnh cắt vi thể. Có khoảng trống quanh mạch trong u tuyến ức và UTBM tuyến ức lẫn lượt là 34,4% và 4,8%. Không có khoảng trống quanh mạch cũng theo thứ tự đó là 65,6% và 95,2%.

Khi kích thước u > 10 cm, 83,3% ca có biểu hiện xâm nhập. Ngược lại, khi kích thước u < 10 cm, tỷ lệ xâm nhập thấp một cách đáng kể (16,7%), với p < 0,05. Mật độ u không liên quan đến khả năng xâm nhập của u (p > 0,05)

BÀN LUẬN

Trong 85 ca UBM TU, tuổi mắc bệnh thấp nhất là 12, cao nhất là 70, tuổi mắc trung bình là 51 ± 11,92, nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 50-59, chiếm tỷ lệ 40%. Tỷ lệ nam/nữ = 1,07/1,00. Kết quả này phù hợp

với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước như tuổi gặp từ 16-79, nhóm tuổi hay gặp 40-60, tỷ lệ nam và nữ tương đương nhau [4], [13], [14], [15].

Bảng 3: Tỷ lệ các tít UBM tuyến ức

Tác giả	Năm	UTU (%)	UTBMTU (%)
Nguyễn Phúc Cường [1]	2002	81.1	18.9
Mai Văn Viên [5]	2004	89	11
Tạ Chi Phương [3]	2007	70	30
Okumura M [11]	2001	90	10
Chen G và cs [8]	2002	82	18
Trần Thị Tươi	2011	75.3	24.7

Tỷ lệ nhóm UTBM trong nghiên cứu cao hơn các tác giả khác có thể do biểu hiện lâm sàng như đau ngực, khó thở do chèn ép lúc ấy bệnh được khám và phát hiện ở giai đoạn muộn vì vậy tỷ lệ UTBM có thể cao hơn.

Kích thước trung bình của u là $6,4 \pm 2,2$ cm (kích thước u nằm trong khoảng từ 2-14 cm). Nhóm u có kích thước từ 5-10 cm chiếm 57,6%, nhóm u ≤ 5 cm chiếm tỷ lệ 34,4%, nhóm u lớn hơn 10 cm chiếm tỷ lệ 7,1%. Kích thước trung bình của UTU ($6,5 \pm 2,0$ cm), của UTBMTU ($6,2 \pm 2,7$ cm). Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả về kích thước u tương tự như kết quả của một số tác giả khác với kích thước u nằm trong khoảng 2,5 - 19 cm [5],[6], [8], [14].

2 nhóm UTU và UTBMTU có đặc điểm chung là tỷ lệ giảm dần theo thứ tự từ mật độ mềm đến chắc và dai. Như vậy, sự tương tự về mật độ của hai nhóm có thể giải thích do u cùng một nguồn gốc xuất phát từ thành phần BM TU.

61 u (71,8%) có lớp vỏ xơ ngăn cách giữa phần mô u với phần mô lành xung quanh, 24 u (28,2%), mô u đã xâm nhập vỏ bọc hoặc xâm nhập mô mỡ trung thất hoặc cơ quan lân cận như màng tim, màng phổi hay phổi. So sánh u đã xâm nhập trên vi thể (24 u) so với trên đại thể không rõ vỏ là 15 trường hợp. Như vậy, u xâm nhập kín đáo, mới bắt đầu xâm lấn vỏ u thì không thể quan sát bằng mắt thường về đại thể mà phải đánh giá qua vi thể.

Tiểu thùy trong UTU được phân chia bởi các bè xơ có KT thay đổi tạo nên hình dáng khác nhau. Nghiên cứu có tỷ lệ u chia thùy là 49,4%. Trong số u chia thùy, UTU có 39 ca, nhóm UTBM có 3 ca. Tỷ lệ chia thùy của nhóm UTU là 60,9%. Những kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như trong nghiên cứu của Vaideeswar P và cs (2004) [15]. Theo Shimosato Y, Kiyoshi Mukai và cs [13], một trong số các đặc điểm chính của UTU là chia thùy. Vì vậy, sự xuất hiện của nó giúp các nhà giải phẫu bệnh học khi chẩn đoán hướng tới loại u biểu mô TU và gợi ý nhiều UTU, hơn là UTBMTU.

Trong mô đệm u, KTQM trong UTT gợi ý mạnh mẽ là UTU đặc biệt UTU ưu thế vỏ, trội lympho bào (tít B1); UTU vỏ hỗn hợp lympho bào, biểu mô (tít B2) và UTU trội tế bào biểu mô (tít B3). KTQM là đặc điểm đặc trưng quan trọng để loại trừ chẩn đoán u lympho ác tính. Tuy nhiên, KTQM không phải là tiêu chuẩn đặc hiệu của UTU, nó có thể thấy trong UTBMTU [11], [12] và chúng tôi đã gặp 1 u tít UTBM vậy. Trong UTKNT có cấu trúc tương tự như KTQM

của UTU là hiện tượng giả vì chúng trống rỗng, không chứa các tế bào tế bào máu. KTQM cũng có khi là khoảng trống quanh bạch mạch nên các tế bào nội mô không thể xác định được. KTQM chứa các loại TB bạch cầu. KT có thể thay đổi từ rất nhỏ tới lớn nhất 1mm. Một mạch máu nhỏ đứng gần trung tâm. KTQM có thể biểu hiện một xu hướng thoái hóa trong (bắt đầu từ dịch rỉ của chất xơ huyết) [15].

23 u có KTQM, trong đó 22 u là UTU (95,7%) và chỉ có 1 u là UTBMTU. Như vậy, hầu như KTQM chỉ gặp ở UTU và tỷ lệ gặp là 22/64 (34,4%).

Theo nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài, KTQM có thể gặp 2/3 các UTU, không thấy đề cập trong UTBMTU [10], [11], [13].

Bảng 4: Tỷ lệ các tít mô học trong UTU theo nghiên cứu của một số tác giả

Tít MBH	A	AB	B1	B2	B3	Ca Hiếm	Tổng
Mai Văn Viên (2004) [5]	26.2	60.0	13.8				65
Nguyễn Vương (2004) [6]	32.3	53.2	14.5				62
Trần Thị Tươi (2011)	18.8	37.7	10.9	20.3	7.8	4.7	64
Chen G và cs (2002) [8]	4.9	41.5	10.0	23.8	16.5	3.0	164
Okumura M và cs (2001) [11]	6.3	34.9	19.8	28.6	7.9	2.4	126

Kết quả về tỷ lệ tít UTBM tuyến ức cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả [2,3,5,9].

UTBM TU có các tít mô học khác nhau nhưng đều biểu hiện tính xâm nhập cao và tiên lượng xấu. UTBM có độ ác tính cao gồm UTBM dạng lympho biểu mô, UTBM tế bào sáng, UTBM dạng sacom, u biểu mô thần kinh nội tiết (tế bào nhỏ) và UTBM không biệt hóa với các tít UTBM này, nhiều trường hợp khó phân biệt với các u cùng tên ngoài tuyến ức [4].

Một số mối liên quan:

- U có KT ≥ 10 cm thì khả năng XN cao hơn nhóm u KT 5-10 cm Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$.

- Tỷ lệ XN của u mật độ chắc, dai, mềm không có sự khác biệt với $p=0,506$ và mật độ u không liên quan đến tình trạng XN hay không XN

- Nhóm UTU có tỷ lệ XN ít hơn hẳn so với nhóm UTBMTU. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$

- Trong nhóm UTU tít B, tỷ lệ u có KTQM nhiều hơn nhóm UTU còn lại. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$ ($p<0,05$).

Không nêu tỷ lệ cụ thể nhưng một số tác giả nước ngoài [11], [13] đã chỉ ra rằng KTQM hay xuất hiện ở u thuộc tít vỏ. KTQM không phải là điểm đặc trưng nhưng gợi ý cho nhà giải phẫu bệnh định hướng tít u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Phúc Cường, Nguyễn Sỹ Lánh (2002), □Đối chiếu giải phẫu bệnh - lâm sàng các thymôm được mổ tại bệnh viện Việt Đức theo phân loại mới□, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 277 + 278 (10 + 11): 60-63

2. Nguyễn Thanh Hồi (2010), *Nghiên cứu chẩn đoán u trung thất bằng sinh thiết cắt xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
3. Tạ Chi Phương, Nguyễn Đình Kim, Phạm Văn Hùng (1995), □ Một số nhận xét về khối u trung thất qua 45 ca mổ□, *Nội san Lao và Bệnh phổi*, 20: 105-14.
4. Phan Kế Toại (2003), *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh chụp cắt lớp vi tính các u trung thất thường gặp ở người lớn tại Bệnh viện Việt Đức*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, trường Đại học Y Hà Nội.
5. Mai Văn Viện (2004), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, X-quang và mô bệnh học tuyến ức có liên quan đến kết quả điều trị ngoại khoa bệnh nhược cơ*, Luận án tiến sỹ y học, Học viện Quân y.
6. Nguyễn Vượng, Lê Trung Thọ và CS (2004), □U tuyến ức có hội chứng nhược cơ□, *Tạp chí y học thực hành*, 489: 265-68.
7. Bernatz PE, Harison EG, Clagett OT, (1961), *Thymoma: a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg*; 42:424-44.
8. Chen G et al, (2002), □New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China□. *Cancer*; 95:420-9.
9. Jung Jae et al, (2002), □Malignant Thymic Epithelial Tumors: CT □ Pathologic Correlation□, 443-50.