

# NGHIÊN CỨU HÌNH THÁI BỆNH HỌC UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO THẬN DẠNG SACÔM

NGUYỄN VĂN HÙNG, NGUYỄN THÚY HƯƠNG  
Trường Đại học Y Hà Nội  
TRẦN MẠNH HÀ, Trường Đại học Y Thái bình

## TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tế bào thận dạng sacôm còn được gọi là ung thư biểu mô tế bào thận không xếp loại, là biến thể hiếm gặp của ung thư thận, chiếm khoảng 2 - 5% các u thận. **Kết quả:** 32 ca ung thư biểu mô tế bào thận dạng sacôm được nghiên cứu về hình thái đại thể và vi thể. Về mô học, thành phần dạng sacôm có nguồn gốc từ nhiều typ ung thư biểu mô tế bào thận khác nhau, trong đó, 22 (69%) ca typ tế bào sáng, 7 (21,7%) ca typ đa ô tế bào sáng, 1 (3,1%) ca typ nhú và 1 (3,1%) ca typ tủy. Tất cả các ca nghiên cứu đều chỉ có 1 u ở thận. 46,0% ca thận bên phải có u và thận trái là 54% ca. 50,0% ca có u lớn chiếm tới  $\geq 1/3$  thể tích thận. 46,2% ca có ranh giới u rõ. 22/32 ca có diện tích phần sacôm  $\geq 1/3$  diện tích mô u. 29/32 ca có độ mô học 4 và 3/32 ca có độ mô học 3; 33% CK7 (+), 96,6% RCC (+), 33% CD117 (+), 70% CK (+), 100% S100 (-), 100% desmin (-). **Kết luận:** Các ung thư biểu mô thận dạng sacôm thường có độ mô học cao và có thể có nguồn gốc từ nhiều typ UTBM thận khác nhau.

**Từ khóa:** ung thư biểu mô thận dạng sacôm, typ tế bào sáng, typ nhú, typ kỵ màu, typ tủy, typ không định loại/dạng sacôm.

## ÉTUDE MORPHOPATHOLOGIQUE DU CARCINOME SARCOMATOÏDE RÉNAL RÉSUMÉ

Le carcinome sarcomatoïde rénal, nommé encore le carcinome de cellules rénales inclassé, est une rare variante, prend environ 2 – 5% toute la tumeur rénale. Résultats: 32 carcinomes sarcomatoïdes rénales ont été étudiés les morphologies macroscopiques et microscopiques. En histologiquement, le composant sarcomatoïde peut être d'origine de nombreux type histologique de carcinome rénal, comprend de 69% (22 cas) type à cellules claires, 21.7% (7 cas) multiple foculaire à cellules claires, 3.1% (1 cas) papillaire et 3,1% (1 cas) médullaire. Tout les cas présent une seule tumeur avec 46% localisé à rein droit et 54% à gauche. 50% toute la tumeur occupe plus 1/3 la capacité du rein atteint avec 46.2% cas à bien limité. Le composant sarcomatoïde occupe plus 1/3 la capacité de la tumeur avec 29/32 cas aux grade 4 et 3/32 cas aux grade 3 et 33% CK7(+), 96.6% RCC(+), 33% CD117(+), 70% CK (+), 100% S100 (-), 100% desmin (-). Conclusion: Le carcinome sarcomatoïde rénal montre souvent le haut grade histologique et peut se développer à partir de nombreux type du carcinome rénal.

**Mots clés:** carcinome sarcomatoïde rénal, type à cellules claires, type papillaire, chromophobe, médullaire et inclassable/sarcomatoïde.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào thận biến đổi dạng sacôm, còn được gọi là ung thư biểu mô tế bào thận không xếp loại, là biến thể hiếm gặp của ung thư thận, chiếm khoảng 2 - 5% các u thận. Tuy nhiên, khi biến thể này phối hợp với các ô tế bào u hình thoi, bất chước cấu trúc của u mô bào xơ thì tỷ lệ càng đặc biệt hiếm gặp (dưới 1%) [8], đồng thời tiên lượng bệnh cũng xấu hơn so với typ mô học khác của ung thư biểu mô tế bào thận. Theo quan điểm của các nhà giải phẫu bệnh tiết niệu hiện nay thì trong một số ít trường hợp, biến thể mô học ung thư biểu mô tế bào thận có thể phối hợp ít nhiều với mô u tế bào thoi hoặc ở dạng khu trú (ổ, đám, dải) hoặc lan tỏa giống u mô bào xơ và về mặt tạo mô học, người ta cho rằng các tế bào u hình thoi này có nguồn gốc từ các tế bào biểu mô thận ác tính đã bị biến đổi bất thường [2], [8].

Hiện nay, do vẫn còn ít nghiên cứu tương tự ở Việt Nam và hơn nữa, để hiểu rõ hơn về bản chất mô u, đề tài được tiến hành nhằm xác định đặc điểm mô bệnh học kèm kiểu hình miễn dịch của tổn thương nêu trên nhằm chẩn đoán một cách chính xác typ mô bệnh học góp phần cho việc điều trị và tiên lượng bệnh.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

32 bệnh nhân có u thận được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào thận typ tế bào hình thoi hoặc ung thư sacôm-biểu mô tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Việt-Đức trong thời gian từ 1998-2011.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu (20 ca) kết hợp với tiền cứu (12 ca) theo phương pháp mô tả cắt ngang.
- Loại trừ các trường hợp không có biến thể tế bào thoi, không còn khối nền bệnh phẩm.
- Với ca tiền cứu, số lượng mảnh mô u/mỗi ca được lấy để nghiên cứu: tối thiểu 03 mảnh ở ba vị trí u khác nhau.
- Với ca hồi cứu: cắt lại tiêu bản từ các khối nền bệnh phẩm lưu trữ, nhuộm H&E.
- Một số dấu ấn miễn dịch được sử dụng: CK7, RCC, CD117, desmin, S100.
- Phần kỹ thuật vi thể do Khoa Giải phẫu bệnh BV. Việt-Đức và Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Hà Nội thực hiện.
- Kết quả mô bệnh học được đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO về các u thận (2004).

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Tỷ lệ mắc bệnh ở nhóm tuổi dưới 30 là 5,2%, trong đó, nam là 3,0% và nữ 2,2%; nhóm tuổi từ 40 – 59 là 68,6% (40,2% nam và 28,4% nữ). Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $53,9 \pm 8,5$ . Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân nam  $52,6 \pm 8,5$  và nữ giới  $48 \pm 8$  tuổi.

### 2. Đặc điểm hình thái học

#### 2.1. Đại thể

##### - Phân bố u theo vị trí thận

Chỉ 26 ca UTBM tế bào thận có thông tin về phân bố vị trí u. Tất cả các ca nghiên cứu đều chỉ có 1 u ở thận. Với 12 (46,0%) ca thận bên phải có u và thận trái là 14 (53,3%) ca. 13 (50,0%) ca có u lớn chiếm tới  $\geq 1/3$  thể tích thận.

##### - Phân bố theo kích thước, ranh giới, mật độ và màu sắc u

Chỉ 26 ca u thận xác định được kích thước và ranh giới u (loại 6 ca do mô thận bị vỡ nát). 24 (92,3%) ca có kích thước u từ 4 cm trở lên, trong đó, 16 u > 7 cm và 8 u từ 4-7 cm. 2 (7,7%) ca có kích thước u < 4 cm. Kích thước u nhỏ nhất là 3 cm và lớn nhất 18 cm. 12 (46,2%) ca có ranh giới u rõ và 14 (53,8%) ca không có ranh giới u rõ.

Toàn bộ 32 ca nghiên cứu đều có u ở dạng đặc, trong đó, 28 (87,5%) ca có mô u hoại tử, 29 (90,6%) u màu trắng hồng, chắc, 3 (9,4%) u nâu sáng.

#### 2.2. Vi thể

##### 2.2.1. Typ mô học ban đầu của tổn thương

Thành phần dạng sacom theo typ mô học	n	CK7	RCC	CD117	CK	S100	Desmin
Tế bào sáng	22	3 (+)	21 (+)	5 (+)	20 (+)	22 (-)	22 (-)
		19 (-)	1 (-)	17 (-)	2 (-)		
Tế bào sáng đa ổ	7	2 (+)	7 (+)	1 (+)	7 (+)	7 (-)	7 (-)
		5 (-)		6 (-)			
Nhú	1	(+)	(+)	(-)	1 (-)	(-)	(-)
Kỵ màu	1	(+)	(-)	(+)	1 (+)	(-)	(-)
Thể tuỷ	1	(+)	(-)	(+)	1 (-)	(-)	(-)
Tổng (+)%	32	8 (+)/24(-) 33% (+)	29(+)/3(-) 96,6% (+)	8(+)/24(-) 33% (+)	28(+)/4(-) 70%(+)	32 (-) 0% (+)	32 (-) 0% (+)

Kết quả hóa mô miễn dịch có 33% CK7 (+), 96,6% RCC (+), 33% CD117 (+), 70% CK(+), 100% S100(-), 100% desmin (-).

#### BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào thận dạng sacôm không phải là một thực thể mô học riêng biệt mà chúng là hậu quả của sự biến đổi ác tính từ các typ mô học khác nhau của UTBM tế bào thận [1], [4], [5], [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và nhiều tác giả khác đã góp phần minh chứng cho nhận định này.

Trong số 32 ca ung thư biểu mô tế bào thận có biến đổi dạng sacom được chúng tôi nghiên cứu, các typ mô học phối hợp được phân bố như sau: 22 ca tế bào sáng, 7 ca typ đa ổ tế bào sáng, trong khi typ nhú, kỵ màu và thể tuỷ đều có 1 ca. Như vậy, các typ mô học của ung thư biểu mô tế bào thận đều có thể

Trong số 32 ca ung thư biểu mô tế bào thận có biến đổi dạng sacom, typ mô học ban đầu của chúng gồm ung thư biểu mô tế bào thận với 22 (69%) ca tế bào sáng, 7(21,7%) ca typ đa ổ tế bào sáng, trong khi typ nhú, kỵ màu và thể tuỷ đều có 1(3,1%) ca.

#### 2.2.2. Tỷ lệ phần sacôm trong mô u

Bảng 1: Tỷ lệ phần sacôm trong mô u phân bố tương ứng theo typ mô học

Tỷ lệ phần sacom	< 1/3 diện tích u	1/3 – 1/2 diện tích u	> 1/2 diện tích u
Typ mô học			
Tế bào sáng	7	6	9
Tế bào sáng đa ổ	2	1	4
Nhú	1		
Kỵ màu			1
Thể tuỷ			1
Tổng	10	7	15

22/32 ca có diện tích phần sacom  $\geq 1/3$  diện tích mô u.

#### 2.2.3. Tỷ lệ xâm nhập vượt qua vỏ thận

10/32 ca có mô u đã vượt qua vỏ thận vào mô mỡ quanh thận. 16/32 ca mô u còn nằm trong vỏ thận. Không xác định được di căn tạng do không nhận được mô tạng khác gửi kèm theo.

#### 2.2.4. Độ mô học của tổn thương

29/32 ca có độ mô học 4 và 3/32 ca có độ mô học 3. Không có độ mô học 1 và 2.

#### 2.2.5. Bộ lộ một số dấu ấn miễn dịch của mô u

Bảng 2: Các dấu ấn miễn dịch được sử dụng (CK7, RCC, CD117, CK, desmin, S100).

biến đổi sang typ tế bào thoi, một hình thái ác tính hơn. 22/32 (68,8%) ca có diện tích phần sacom  $\geq 1/3$  diện tích mô u, trong khi chỉ 10/32 (31,2%) ca có diện tích phần sacom < 1/3 diện tích mô u.

Chevillat và CS (2004) [4] đã nghiên cứu 2381 ca được phẫu thuật cắt thận vì UTBM tế bào thận từ 1970 đến 2000. Tỷ lệ các typ UTBM tế bào thận phối hợp với các ổ dạng sacôm gồm 5,2% RCC tế bào sáng, 8,7% RCC kỵ màu, 1,9% RCC nhú. Như vậy, thành phần dạng sacôm liên quan một cách có ý nghĩa đến tỷ lệ chết khi phối hợp với 3 dưới nhóm này ( $p < 0,0001$ ). Theo các tác giả, thành phần dạng sacôm có thể gặp ở tất cả các dưới nhóm của ung thư biểu mô tế bào thận và là dấu hiệu công kích hơn của UTBM tế bào thận.

Theo nghiên cứu của de Peralta-Venturina và CS

(2001) [5], trong số 952 UTBM tế bào thận, tần số biến đổi dạng sacom là 8% từ UTBM tế bào thận sáng, 3% từ UTBM thận nhú, 9% từ UTBM tế bào thận kỵ màu, 29% từ UTBM ống góp, 11% từ UTBM thận không xếp loại. 101 ung thư biểu mô tế bào thận có biến đổi dạng sacom đã được nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh là 60 (trong khoảng tuổi từ 33 – 80) và tỷ lệ nam:nữ là 1,6:1. Kích thước u trung bình là 9,2 (trong khoảng từ 3 – 25cm). Typ mô học chính của UTBM tế bào thận là tế bào sáng (80 ca), 8 ca typ nhú, 7 ca typ kỵ màu, 2 ca typ ống góp, 4 ca không xếp loại. Thành phần dạng sacom có 54 ca giống sacom xơ, 44 ca giống sacom mô bào xơ; 3 ca giống sacom không biệt hóa, trong đó, 2 ca có ổ biệt hóa dạng sacom cơ vân. 92 ca có độ mô học của thành phần tế bào thận từ mức trung gian trở lên, trong khi độ mô học thấp chỉ ở 9 ca. Hầu hết các trường hợp ở giai đoạn TNM III và IV (7 ca giai đoạn I, 6 ca giai đoạn II, 63 ca giai đoạn III và 25 ca giai đoạn IV). 88 ca được theo dõi, trong đó, 61 (69%) ca chết vì ung thư biểu mô tế bào thận với thời gian sống thêm trung bình là 19 tháng. Tỷ lệ sống thêm đặc hiệu bệnh sau 5 năm là 22% và sau 10 năm là 13%, trong khi, ung thư biểu mô tế bào thận không có hiện tượng biến đổi dạng sacom có tỷ lệ sống thêm tương ứng là 79% và 76%. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier cho thấy các u có giai đoạn TNM cao thường có dưới 50% thành phần dạng sacom ( $p=0,045$ ) và xâm nhập mạch thường phối hợp với giảm tỷ lệ sống thêm ( $p=0,028$ ). Nếu tính thêm các yếu tố như giai đoạn lâm sàng, mức độ hoại tử u và kích thước u thì ung thư biểu mô tế bào thận biệt hóa dạng sacom thường tiên lượng kém hơn so với trường hợp không biệt hóa dạng sacom ( $p=0,0001$ ).

Amnom và CS (2002) [2] đã nghiên cứu những điểm đặc trưng về mô học và lâm sàng của ung thư biểu mô không xếp loại của thận và so sánh tiên lượng của chúng với typ ung thư tế bào thận thường gặp là typ tế bào thận tế bào sáng. Tỷ lệ biến chuyển thành ung thư biểu mô không xếp loại là 2,9%. So với ung thư biểu mô tế bào sáng, biến thể không xếp loại thường có kích thước u lớn ( $p=0,005$ ), có nguy cơ cao di căn tới tuyến thượng thận (25% ca,  $p=0,0001$ ), di căn trực tiếp vào cơ quan kề cận (42% ca,  $p=0,00001$ ), di căn xương (52% ca,  $p=0,02$ ), di căn hạch vùng (52% ca,  $p=0,004$ ), di căn hạch xa (41% ca,  $p=0,03$ ).

Về độ mô học của các trường hợp UTBM tế bào thận biến đổi dạng sacom trong nghiên cứu này thường ở giai đoạn nặng hơn với 29/32 (90%) ca có độ mô học 4 và 3/32 ca có độ mô học 3. Không có độ mô học 1 và 2.

Theo Cheville và CS (2004) [4], trong số 2381 ca UTBM tế bào thận được phẫu thuật từ 1970 đến 2000, có tới 120 (5%) ca UTBM tế bào thận có thành phần dạng sacom và tất cả đều có ĐMH nhân ở độ 4.

Theo nghiên cứu của de Peralta-Venturina và CS (2001) [5], typ mô học chính của u cũng như typ mô

học và độ mô học của thành phần dạng sacom không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Ung thư biểu mô tế bào thận có biến đổi dạng sacom thường ở giai đoạn nặng hơn so với trường hợp không có biến đổi dạng sacom đi kèm.

Amnom và CS (2002) [2] Thành phần mô học không xếp loại (thành phần tế bào hình thoi) là chỉ báo có ý nghĩa tiên lượng xấu trong các phân tích đa biến ( $p=0,00001$ ). Thời gian sống thêm trung bình ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận không xếp loại là 4,3 tháng. Trường hợp cắt bỏ thận kèm liệu pháp miễn dịch đã cải thiện được thời gian sống thêm hơn so với trường hợp chỉ dùng liệu pháp miễn dịch ( $p=0,035$ ). Nói chung, thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào thận không xếp loại thấp hơn một cách có ý nghĩa so với ung thư biểu mô tế bào thận tế bào sáng ( $p=0,05$ ).

UTBM tế bào thận dạng sacom có thể xuất phát từ bất cứ typ mô học nào của UTBM tế bào thận và là bằng chứng cho khả năng tiến triển ác tính hơn của typ mô học ban đầu [3], [6], [7]. Kết quả hóa mô miễn dịch trong nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy 33% CK7 (+); 96,6% RCC (+), 33% CD117 (+), 70% CK (+), 100% S100 (-) và 100% desmin (-). Bằng chứng nguồn gốc biểu mô của mô u dạng sacom này là phản ứng dương tính (70%) với CK (AE1/AE3).

Srigley và CS. (2009) [8] cho thấy mẫu dương tính của CK(AE1/AE3) thường mạnh và lan tỏa trong khi mẫu của CK7 lại khu trú, CD117 (-/+), desmin (-/+).

Theo kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác, trong thành phần dạng sacom, CK thường dương tính (58 - 75%); 41 – 78% EMA (+); 100% vimentin (+) [4]

Khi nghiên cứu thành phần dạng sacom chuyển dạng, [6] đã nhận thấy CK thường dương tính (33 - 94%); 50 – 55% EMA (+); 56 - 100% vimentin (+), 5 – 10% desmin (+).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Hưng. (2010). Nghiên cứu hình thái học ung thư biểu mô tế bào thận. Tạp chí nghiên cứu y học. 66 (1): 41 – 49.

2. Amnom Z; Debby H.C; Allan J. P; Hyun J.K ; Jeff A.W ; Robert A.F ; Jonathan W.S ; Arie S.B, (2002). Unclassified renal cell carcinoma: Clinical features and prognostic impact of A new histological subtype. The J. Urol. 168(3): 950-955.

3. Bradshaw M.J., Cheville J.C., Croghan G.A., (2011) a 51 year old man with rapidly progressive metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma: An apparent complete clinical response to second line therapy with sunitinib and low dose interferon alpha. *Clin Advanc Hemat and oncol.* 9 (1): 61 - 64

4. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, Blute ML (2004). *Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome.* Am J Surg Pathol. 28(4):435-41.

5. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. (2001), *Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases*. Am J Surg Pathol. 25(3):275-84.

6. Quiroga-Garza G., Khurana H., Shen S., Ayala A.G, Ro J.Y. (2009). *Sarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma with heterologous sarcomatoid elements*. Arch. Pathol. Lab. Med. 133: 1857- 1860.

7. Siddaiah H., Golshayan A.R, Elson P., Zhou M., Garcia J.A, Bukowski R.M, Rini B.I. (2008). *Unclassified renal cell carcinoma (RCC): Analysis of clinical and pathologic features*. J Clin Oncol. 26: 160-4.

8. Srigley J.R, Delahunt B. (2009). *Uncommun and recently described renal carcinomas*. Modern Pathology. 22: S2 – S23.