

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ TỶ LỆ BỘC LỘ CÁC DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH β hCG, hPL, INHIBIN TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ MÀNG ĐỆM TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

KHUẤT THỊ LAY¹,
LÊ TRUNG THỌ¹, NGUYỄN KHÁNH DƯƠNG²
¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô màng đệm (UTBMMĐ) là bệnh hay gặp nhất trong nhóm u nguyên bào nuôi (UNBN) liên quan đến chữa đẻ, đặc biệt tại Việt Nam. Trong nhiều phương pháp chẩn đoán bệnh, chẩn đoán mô bệnh học (MBH) được coi là có ý nghĩa tiêu chuẩn vàng.

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm mô bệnh học của UTBMMĐ theo tiêu chuẩn phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2020 và tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch β hCG, Inhibin và hPL.

Đối tượng và phương pháp: 37 bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là UTBMMĐ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 01/2017 đến 06/2021.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu trong nghiên cứu này chúng tôi có 37 bệnh nhân thỏa mãn các điều kiện chọn mẫu. Các biến số nghiên cứu gồm phân bố người bệnh theo khoảng tuổi, một số đặc điểm đại thể của tổn thương (vị trí, kích thước tổn thương, tính chất xâm nhập, hoại tử chảy máu), đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) năm 2020 và tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) β hCG, Inhibin và hPL.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $35,2 \pm 9,9$ tuổi, nhóm tuổi từ 20 đến 40 tuổi chiếm nhiều nhất với 75,7%. Vị trí u hay gặp nhất là đáy tử cung chiếm 81,1%, kích thước tổn thương trung bình $4 \pm 0,8$ cm, có 91,9% trường hợp u có hoại tử chảy máu và 89,2% u xâm nhập đến hết lớp cơ tử cung. Các đặc điểm mô bệnh học nổi trội là: Quần thể tế bào u 2 pha (biphasic pattern) gồm đơn bào nuôi và hợp bào nuôi, hoại tử, chảy máu rộng, hoạt động nhân chia cao và không có sự xuất hiện của lông rau.

Chịu trách nhiệm: Khuất Thị Lay

Email: longlay95@gmail.com

Ngày nhận: 25/8/2021

Ngày phản biện: 23/9/2021

Ngày duyệt bài: 12/10/2021

Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn β hCG là 100%, hPL 91,9% và Inhibin 81,1%. Các kết quả nghiên cứu đã được so sánh và bàn luận.

Từ khóa: Ung thư biểu mô màng đệm, u nguyên bào nuôi, dấu ấn hóa mô miễn dịch β hCG, Inhibin và hPL.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGY FEATURES AND EXPRESSION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL MAKERS β hCG, hPL, INHIBIN OF CHORIOCARCINOMA IN NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Choriocarcinoma is the most common disease in the group of gestational trophoblastic neoplasms (GTNs), especially in Vietnam. Among many diagnostic methods, histopathology is considered to be of gold standard significance.

Aims: Describe the histopathological features of the choriocarcinoma according to the classification of the World Health Organization in 2020 and the rate of expression of immunohistochemical markers β hCG, hPL and Inhibin.

Subjects and methods: cross descriptive 37 patients with post-operative histopathological diagnosis of choriocarcinoma at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 1/2017 to 6/2021. We have 37 patients satisfying the sampling conditions. The variables include: Distribution of patients according to age range, some macroscopic features of the lesion (location, lesion size, destructive nature, blood necrosis), histopathological characteristics according to WHO classification in 2020 and the expression of β hCG, Inhibin and hPL.

Results: The average age of all patients was 35.2 ± 9.9 years old, patients aged from 20 to 40 years old were the most common group, at 75.7%. The most common tumor location is in the fundus of the uterus, accounting for 81.1%.

The average lesion size is $4 \pm 0.8\text{cm}$. There were 91.9% of cases with bleeding necrosis and 89.2% of tumors infiltrating to the myometrium. The prominent histopathological features are: Biphasic pattern of tumor cells consisting of monocytes and trophoblastic cells, necrosis, extensive bleeding, high mitotic activity and absence of villous. The expression of βhCG markers was 100%, 91.9% of hPL and 81.1% of Inhibin. The study results were compared and discussed.

Keywords: Choriocarcinoma, gestational trophoblastic neoplasms, histomorphology, immunohistochemistry βhCG , hPL, Inhibin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhóm bệnh nguyên bào nuôi trong chửa đẻ bao gồm chửa trứng, u nguyên bào nuôi, các tổn thương không u nguyên bào nuôi và các bất thường của gai rau. Đây là nhóm bệnh hay gặp ở các nước châu Á, đặc biệt ở Việt Nam. Trong 4 nhóm bệnh nguyên bào nuôi theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) năm 2020 thì u nguyên bào nuôi chiếm tỷ lệ 1/1500 trường hợp có thai là nguyên gây nhân tử vong cao nhất trong bệnh nguyên bào nuôi, tỷ lệ tử vong sau 5 năm theo dõi là 12% do chửa trứng xâm nhập và 25% do ung thư biểu mô màng đệm^[1]. U nguyên bào nuôi gồm 4 typ MBH bao gồm ung thư biểu mô màng đệm (UTBMMĐ), u nguyên bào nuôi dạng biểu mô (UNBNDBM), u nguyên bào nuôi vùng rau bám (UNBNVRM) và u nguyên bào nuôi hỗn hợp, trong đó typ UTBMMĐ gặp nhiều nhất và có tính chất ác tính nhất trong nhóm UNBN, bệnh nhân có tỷ lệ tử vong gần như 100% nếu không được điều trị. UTBMMĐ là typ hay gặp nhất trong UNBN tuy nhiên nhiều trường hợp hình thái mô bệnh học có thể nhầm lẫn UNBN vùng rau bám và UNBN dạng biểu mô là 2 typ khác của UNBN trong khi đó tiên lượng cũng như điều trị các typ trên hoàn toàn khác nhau. MBH là “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán bệnh UTBMMĐ. Tại Việt Nam có ít các nghiên cứu về hình thái MBH của UNBN nói chung và UTBMMĐ nói riêng vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả các đặc điểm mô bệnh học của UTBMMĐ theo tiêu chuẩn phân loại của TCYTTG năm 2020 và tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD βhCG , hPL và Inhibin trong UTBMMĐ.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

37 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMMĐ trên bệnh phẩm phẫu thuật cắt tử cung tại BV

Phụ sản Trung ương, từ 1/2017 đến 6/2021, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Người bệnh được cắt tử cung có chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là UTBMMĐ nguyên phát; có thông tin về tuổi, mô tả đại thể, còn đủ tiêu bản, các khối nền đủ bệnh phẩm đạt tiêu chuẩn cắt nhuộm lại HE và nhuộm HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những người bệnh có ít nhất một tiêu chí không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn hoặc tái phát sau điều trị, người bệnh có hai ung thư hoặc đã nhận bất kỳ phương pháp điều trị u nguyên bào nuôi nào trước đó.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy mẫu toàn bộ và có chủ đích.

Các biến số và chỉ số:

Tuổi bệnh nhân: Chia thành 3 nhóm tuổi <20, 20-39, ≥ 40 tuổi.

Đặc điểm đại thể u: Kích thước u (cm)/vị trí u (thân TC, đáy TC, cổ TC) /xâm nhập (lớp cơ, thanh mạc)/chảy máu, hoại tử u.

Đặc điểm mô bệnh học: Cấu trúc u hai pha, chảy máu trong u, hoại tử u, tế bào u xâm nhập cơ tử cung, xâm nhập mạch máu, mô đệm xơ hyaline hóa, số lượng nhân chia trung bình.

Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD βhCG , Inhibin và hPL trong UTBMMĐ (%), mức độ bộc lộ âm tính (-); (+); (++) ; (+++) ; (++++).

Các bước tiến hành nghiên cứu

Các trường hợp hồi cứu: Thu thập thông tin về tuổi, các đặc điểm đại thể trong sổ xét nghiệm lưu trữ tại Khoa giải phẫu bệnh-bệnh viện PSTW. Thu thập tiêu bản, khối nền hồi cứu để cắt nhuộm lại và nhuộm HMMD tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phẫu Trung ương.

Nhuộm HMMD: Tất cả 37 trường hợp nghiên cứu được nhuộm HMMD với các dấu ấn βhCG , Inhibin và hPL bằng kit của hãng Roche trên máy nhuộm HMMD tự động Ventana. Tất cả đều có nhuộm chứng dương và âm. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả tính theo tỷ lệ phần trăm tế bào u bắt màu nâu trên tổng số tế bào u (-): âm tính, (+): 1% đến 25%, (++) : 26% đến 50%, (+++) : 51% đến 75%, và (++++): 76% đến 100%.

KẾT QUẢ

1. Tuổi bệnh nhân

Phân bố nhóm tuổi trong UTBMMĐ: Tuổi của bệnh nhân từ 15 đến 55 tuổi, trung bình là $35,2 \pm 9,9$ tuổi. Nhóm tuổi 20-39 chiếm 75,7%, nhóm trên 40 tuổi chiếm 16,2%. Nhóm tuổi dưới 20 có tỷ lệ thấp nhất chiếm 8,1%.

2. Các đặc điểm đại thể của UTBMMĐ

Bảng 1. Một số đặc điểm đại thể của UTBMMĐ

		Số lượng	Tỷ lệ %
Vị trí	Thân TC	5	13,5
	Đáy TC	29	78,4
	Cổ TC	3	8,1
	Hoại tử	34	91,9
Xâm nhập	Lớp cơ	34	91,9
	Thanh mạc	3	8,1
Kích thước	< 1cm	3	8,1
	1- < 3cm	6	16,2
	3 - 5cm	23	62,2
	> 5cm	5	13,5

Nhận xét:

Vị trí u hay gặp nhất ở đáy tử cung (78,4%), thân và cổ tử cung ít gặp hơn, tỷ lệ lần lượt là 13,5% và 8,1%. Kích thước u trung bình là 4±0,8 cm, trong đó u có kích thước từ 3-5cm hay gặp nhất chiếm 62,2%. Tỷ lệ u xâm nhập đến lớp cơ thành tử cung chiếm 91,9%. Hoại tử gặp ở hầu hết các trường hợp (91,9%).

3. Các đặc điểm vi thể của UTBMMĐ

Bảng 2. Tỷ lệ một số đặc điểm vi thể trong UTBMMĐ

Đặc điểm vi thể	Số lượng	Tỷ lệ %
Cấu trúc tế bào u 2 pha	33	89,2
Chảy máu u lan rộng	35	94,6
Hoại tử u	27	73,0
Xâm nhập cơ tử cung	37	100,0
Xâm nhập mạch máu	35	94,6
Nhân chia không điển hình	37	100,0
Mô đệm xơ, hyaline hóa	5	13,5

Nhận xét:

Tỷ lệ cấu trúc 2 pha chiếm 89,2%; chảy máu lan rộng chiếm 94,6%, hoại tử cơ thể trong u chiếm 73%; 100% trường hợp thấy xâm nhập cơ tử cung rõ, xâm nhập mạch máu chiếm 94,6%; nhân chia không điển hình chiếm 100% các trường hợp.

4. Đặc điểm bộc lộ các dấu ấn HMMĐ trong UTBMMĐ

Bảng 3. Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMĐ trong UTBMMĐ

	βhCG	hPL	Inhibin
Số lượng	37	34	31
Tỷ lệ bộc lộ (%)	100,0	91,9	83,8

Nhận xét:

UTBMMĐ bộc lộ với cả 3 dấu ấn βhCG và hPL và Inhibin, tỷ lệ dương tính với các dấu ấn trên lần lượt là 100; 91,8; 86,5 (%).

BÀN LUẬN

- Về phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân ở độ tuổi sinh đẻ từ 20-39 tuổi chiếm

63,8%. Tuổi trung bình là 35,2±9,9, tuổi thấp nhất là 15 tuổi, lớn nhất là 55 tuổi. Nhóm trên 40 tuổi chiếm 27,7%; nhóm tuổi dưới 20 có tỷ lệ thấp nhất chiếm 8,5%. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương cũng như nhiều nghiên cứu khác trên thế giới.^{2,3}

Bảng 4. Tuổi trung bình của UNBN theo một số tác giả

Tác giả	Năm	Tuổi trung bình (năm)	Tỷ lệ theo nhóm tuổi (%)		
			< 20	20 - 39	≥ 40
Đoàn Anh Đức và cs	2013	32,7 ± 10,9	7,0	71,1	21,9
Phạm Huy Hiền Hào và cs ⁴	2013	34,2 ± 11,6	3,6	66,35	30,1
Vũ Văn Thắng và cs ⁵	2018	34,28 ± 10,4	5,0	60,2	34,8
Kết quả nghiên cứu	2021	35,2 ± 9,9	8,5	63,8	27,7

- Về đặc điểm đại thể UTBMMĐ

+ Kích thước u: Kích thước u được coi là yếu tố tiên lượng trong UTBMMĐ, trong bảng các yếu tố tiên lượng bệnh nguyên bào nuôi của WHO/FIGO⁶ thì kích thước u được chia làm các khoảng dưới 3cm, 3-5cm và trên 5cm theo đó nhóm kích thước u càng cao thì điểm tiên lượng càng tăng (tiên lượng càng xấu), trong nghiên cứu của chúng tôi u có kích thước trung bình 4±0,8 cm, và phần lớn u có kích thước từ 3-5cm chiếm 62,2%, có thể do UTBMMĐ là một khối u phát triển nhanh người bệnh thường đi khám ở tuyến dưới nên khi phát hiện thì u đã có kích thước khá lớn.

+ Vị trí u: UNBN liên quan đến chữa đẻ nội chung thường gặp ở buồng tử cung (đáy hoặc thân tử cung), ít gặp ở đoạn dưới hoặc cổ tử cung trừ trường hợp UNBN dạng biểu mô⁷, có thể gặp UNBN liên quan đến chữa đẻ ở buồng trứng có thể sau chữa ngoài tử cung hoặc tế bào u di căn từ tử cung, tuy nhiên trường hợp này rất hiếm gặp, khoảng 1/369 triệu người mang thai^[8]. Kết quả của chúng tôi cho thấy u chủ yếu ở vị trí đáy tử cung chiếm 78,4%, thân tử cung ít gặp hơn, cổ tử cung ít gặp nhất chiếm 8,1%.

+ Hoại tử, chảy máu và xâm nhập: UTBMMĐ được biết đến từ lâu là một u ác tính nhất của loài người, người bệnh tử vong gần như 100% nếu không được điều trị, u có tính chất xâm nhập và phá hủy mạnh, đại thể hay gặp u một hoặc nhiều khối với chảy máu và hoại tử trung tâm u, u ăn sâu vào cơ tử cung hoặc lan ra

thanh mạc tử cung [13]. Trong 37 trường hợp nghiên cứu chúng tôi chỉ gặp u ở dạng một khối duy nhất với 91,9% trường hợp có hoại tử và chảy máu. Đa số u xâm nhập đến lớp cơ thành tử cung chiếm 91,9%, chỉ có 3 trường hợp u xâm lấn ra thanh mạc, chiếm 8,1%.

- Về đặc điểm mô bệnh học

+ **Đặc điểm cấu trúc u 2 pha:** Về mặt tế bào, UTBMMĐ cho thấy hình ảnh tế bào u hai pha với các tế bào đơn nhân giống nguyên bào nuôi và quần thể tế bào giống hợp bào nuôi nhiều nhân và đa hình. Tế bào đơn nhân có nhân dạng hốc, hạt nhân nổi bật, bào tương trong suốt hoặc dạng hạt, trong khi nhân tế bào hợp bào thường nhỏ hơn nhưng có bất thường rõ rệt và thường thấy nhân chia không điển hình. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 33 trường hợp (89,2%) các u có hình thái hai pha gồm 2 quần thể tế bào đơn và đa nhân, lớp tế bào đa nhân bao quanh tế bào đơn nhân gọi lại cấu trúc gai rau, 11,8% u có hình thái quần thể tế bào đơn nhân khá đồng nhất với bào tương sáng, hạt nhân nổi bật, nhân không điển hình mức độ vừa, các trường hợp này có thể nhầm lẫn với 2 típ khác của UNBN là UNBNVRB và UNBNDBM, khi đó cần kết hợp với các đặc điểm khác như hoại tử, chảy máu rộng, hoạt động nhân chia cao và hóa mô miễn dịch để khẳng định chẩn đoán.

+ **Đặc điểm xuất huyết, hoại tử:** UTBMMĐ thường xuất hiện dưới dạng một khối xuất huyết lớn hoặc nhiều nốt xuất huyết nhỏ. Đặc điểm hoại tử u do xuất huyết (hemorrhagic necrosis) thường gặp với hình ảnh hoại tử ở trung tâm và viền tế bào u còn sống ở phía ngoại vi, có thể là do UTBMMĐ không phát triển nguồn cung cấp máu nội tại dẫn đến hoại tử do thiếu máu cục bộ trung tâm, một giả thuyết khác cho rằng sự cung cấp máu cho khối u được tạo ra bởi các mạch máu lót bởi tế bào u chứ không phải tế bào nội mô, được gọi là hiện tượng "giả mạch máu"^[9], với hình thức này tế bào u có thể duy trì sự phát triển khối u, ngăn chặn sự thiếu oxy cung cấp cho mô u, nghiên cứu của Shih và cộng sự thấy rằng các mạch máu "giả" hình thành trong UTBMMĐ tiếp giáp với các mạch máu lót tế bào nội mô bao quanh khối u cho thấy các tế bào u xâm lấn các mạch máu lân cận và thoát máu vào khoảng gian bào^[10]. Vì UTBMMĐ có rất ít mô liên kết, nên có thể kết luận rằng UTBMMĐ thiếu sự hỗ trợ của mô đệm và có thể dòng máu từ các mạch tử cung tạo ra các kênh giả mạch. Người ta cũng đã chứng minh rằng hợp bào nuôi có thể thực hiện các chức năng giống tế bào nội mô mạch máu như kiểm soát sự trao

đổi chất trên bề mặt nhung mao^[11]. Do đó, UTBMMĐ gọi lại cơ chế sinh lý của nguyên bào nuôi bình thường và nguồn cung cấp máu của nó thông qua các mạch máu hình thành từ hợp bào nuôi^[12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 35/37 trường hợp UTBMMĐ có chảy máu u lan tỏa (94,6%) và 29/27 trường hợp có hoại tử u trung tâm (78,4%), đặc điểm chảy máu u lan tỏa và hoại tử u trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Novak^[13].

+ **Đặc điểm xâm nhập mạch máu, cơ tử cung và đặc điểm mô đệm:** UTBMMĐ từ lâu được mô tả là khối u có tính chất ác tính cao với đặc điểm hay gặp xâm lấn mạch máu và xâm nhập cơ tử cung. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 35/37 trường hợp UTBMMĐ có xâm nhập mạch (chiếm 94,6%), 2 trường hợp mô u chảy máu, hoại tử rộng, các tế bào u còn sót lại ở viền hoại tử không quan sát rõ xâm nhập mạch, 100% trường hợp nghiên cứu đều có xâm nhập cơ tử cung.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy UTBMMĐ rất ít hình thành mô đệm, chỉ 2/37 trường hợp, điều này cũng được lí giải mô đệm của khối u không được tạo ra trong quá trình phát triển của UTBMMĐ vì sự bất chức mạch máu của hợp bào nuôi trong khối u là đủ để hỗ trợ sự phát triển của UTBMMĐ. Ngoài ra, sự phát triển nhanh chóng và lan rộng của UTBMMĐ có thể không cho phép mô hình thâm nhiễm u vào mô liên kết cũng như phản ứng của mô liên kết điển hình như đã thấy ở nhiều loại ung thư khác. Tuy nhiên, nguồn cung cấp máu và oxy trong UTBMMĐ có thể không hiệu quả bằng nguồn cung cấp thông qua quá trình hình thành mạch thực sự như xảy ra trong các khối u đặc khác. Do không có sự hỗ trợ của mô liên kết, không gian mạch máu được lót bằng tế bào nguyên bào nuôi để bị phá hủy do sự phát triển mở rộng hoặc sự hoại tử của các tế bào u làm ảnh hưởng đến tuần hoàn máu trong u, do đó các tế bào u dễ bị tổn thương hơn do thiếu máu cục bộ, thường dẫn đến hoại tử khối u lớn và xuất huyết, đây là những đặc điểm mô bệnh học chính đặc trưng cho hầu hết các UTBMMĐ và được sử dụng làm tiêu chuẩn chẩn đoán cho khối u này.

+ **Đặc điểm nhân chia:** UTBMMĐ được biết đến là một u có tính chất ác tính cao, phát triển nhanh, trong nghiên cứu của chúng tôi u có chỉ số nhân chia cao với 100% trường hợp có nhân chia không điển hình, trung bình 22 nhân chia trên 10 vi trường độ phóng đại cao, tác giả Shih cũng chỉ ra u có tính chất phát triển nhanh với chỉ số phân bào Ki67 >90%^[16], đặc điểm giúp phân biệt với các típ khác trong UNBN như

UNBN vùng rau bím và UNBN dạng biểu mô, những tít này thường có lượng số lượng nhân chia ít hơn trong UNBN vùng rau bím, trung bình 5 nhân chia trên 10 vi trường^[17] chỉ số Ki67 thường từ 10-30% còn trong UNBN dạng biểu mô Ki67 thường trên 10%^[18].

- Về sự bộc lộ các dấu ấn HMMĐ β hCG, hPL, Inhibin trong UTBMMĐ

+ Dấu ấn β hCG: Gonadotropin màng đệm ở người (hCG) là một hormone glycoprotein bao gồm các tiểu đơn vị α và β liên kết với nhau bằng liên kết không cộng hóa trị. Mặc dù tiểu đơn vị α của hCG giống với các hormone glycoprotein khác như hormone tạo hoàng thể, hormone kích thích nang trứng và hormone kích thích tuyến giáp, các tiểu đơn vị β là đặc trưng cho mỗi loại hormone. β hCG được tiết ra bởi các nguyên bào hợp bào của nhau thai và một lượng cao bởi các tế bào tân sinh trong các khối u có nguồn gốc từ nguyên bào nuôi. Sử dụng hóa mô miễn dịch, những tế bào u có tiết β hCG sẽ bộc lộ dương tính bào tương với dấu ấn β hCG. Trong 4 loại UNBN thì UTBMMĐ được biết đến là tít mô học có độ ác tính cao nhất và bộc lộ β hCG mạnh và lan tỏa hơn so với các nhóm còn lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp UTBMMĐ đều dương tính mạnh lan tỏa với dấu ấn β hCG mức độ từ (+) đến (++++), đa số các u lan tỏa với tỷ lệ dương tính (+++) đến (++++), là 83,8%, trong u thì các đơn bào nuôi bộc lộ β hCG thấp hơn hợp bào nuôi hoặc nguyên bào nuôi trung gian. Kết quả này có thể giải thích do UTBMMĐ là tít u có thành phần tế bào u là hợp bào nuôi nhiều, ngoài ra so với các typ khác như UNBNVRB hay UNBNDBM, dấu ấn β hCG chỉ bộc lộ ở những tế bào hợp bào đa nhân thì trong UTBMMĐ, β hCG bộc lộ dương tính mạnh trên hợp bào nuôi và bộc lộ trên cả các tế bào đơn nhân giống đơn bào nuôi với mức độ thấp hơn. β hCG có thể được tiết ra bởi các loại ung thư khác như u ở phổi, vú, thận, tuyến thượng thận, khoang miệng, tinh hoàn... Tuy mức độ biểu hiện HMMĐ với β hCG ở những khối u này thấp hơn nhiều so với UNBN đặc biệt là UTBMMĐ.

+ Dấu ấn hPL: hPL hay còn gọi là hormone nhau thai người là hormon polypeptit được tiết ra bởi các hợp bào nuôi nhau thai, trong các nghiên cứu về cấu trúc, chức năng của 3 loại nguyên bào nuôi trong rau thai bình thường, các tác giả cho thấy hPL bộc lộ chủ yếu ở NBN trung gian vùng rau bím và hợp bào nuôi nhưng mức độ thấp hơn, trong UNBN hPL bộc lộ chủ yếu ở NBN trung gian vùng rau bím trong tổn thương UNBNVRB. Trong nghiên cứu của

chúng tôi với 37 trường hợp UTBMMĐ, hPL dương tính trong 91,9% các trường hợp, phần lớn hPL lên với thành phần hợp bào nuôi và nguyên bào nuôi trung gian của u, mức độ từ (+) đến (+++), âm tính với đơn bào nuôi. Kurman cũng nghiên cứu sự bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch hPL, β hCG trong các trường hợp rau thai bình thường, UNBNVRB và UTBMMĐ cho thấy dấu ấn hPL bộc lộ mạnh lan tỏa trên những NBN trung gian vùng rau bím trong UNBNVRB, mức độ dương tính từ (+++) đến (++++), trong khi đó trong UTBMMĐ, hPL bộc lộ chủ yếu trên các tế bào hợp bào và NBN trung gian từ (+) đến (++) . Kết quả nghiên cứu của Kurman cũng cho rằng phân bố sự bộc lộ của dấu ấn β hCG và hPL trên mô u còn có giá trị tiên lượng độ ác tính của khối u. So sánh sự biểu hiện của β hCG và hPL trên mẫu nhau thai bình thường ở các giai đoạn phát triển khác nhau và trên các loại UNBN khác nhau cho thấy sự tổng hợp β hCG và hPL phản ánh sự biệt hóa của NBN, nghĩa là tổng hợp β hCG cho thấy mức độ nguyên thủy của nguyên bào nuôi còn tổng hợp hPL cho thấy có sự biệt hóa cao hơn, vì vậy trong UTBMMĐ một loại ung thư có tính ác tính cao sự bộc lộ β hCG cao hơn, còn UNBNVRB có tính chất lành tính hơn so với UTBMMĐ thì mức độ bộc lộ β hCG thấp và bộc lộ hPL cao hơn.

Dấu ấn Inhibin: Trong thai kì Inhibin được cho là được sản xuất từ rau thai. Người ta nghiên cứu sự bộc lộ của dấu ấn Inhibin trên rau thai bình thường và trong UNBN cho thấy rằng Inhibin bộc lộ trên hợp bào nuôi của rau thai bình thường và một số tế bào rụng. Inhibin cũng được bộc lộ trong các UNBN nói chung và UTBMMĐ nói riêng trong đó Inhibin dương tính chủ yếu tế bào hợp bào và rải rác tế bào đơn nhân, Inhibin được coi là một dấu ấn HMMĐ có giá trị để chẩn đoán UTBMMĐ liên quan đến chữa đẻ cũng như UTBMMĐ không liên quan đến chữa đẻ. Trong nghiên cứu của chúng tôi dấu ấn Inhibin bộc lộ dương tính trong 31/37 trường hợp UTBMMĐ (83,6%), chủ yếu dương tính (+) chiếm 67,6%; 6 trường hợp âm tính chiếm 16,2%. Trong quần thể tế bào u, Inhibin chủ yếu bộc lộ ở các tế bào hợp bào, bộc lộ ít hơn ở các tế bào đơn nhân. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Kalhor, trong nghiên cứu này, Inhibin dương tính trong 85% UTBMMĐ với mức độ bộc lộ dương tính (+). Một số tác giả khác cho kết quả bộc lộ Inhibin cao hơn tuy nhiên tất cả các hầu hết đều cho thấy Inhibin bộc lộ đa số ở các tế bào hợp bào, nghiên cứu của Shih trên 16 trường hợp UTBMMĐ cho thấy Inhibin dương

tính 100% các trường hợp, trong đó dương tính mạnh với tế bào hợp bào, dương tính vừa với NBN trung gian và âm tính với đơn bào nuôi. Trong u nguyên bào nuôi không liên quan đến chữa đẻ, nghiên cứu của tác giả Wegman cho rằng dấu ấn Inhibin có giá trị chỉ điểm tổn thương UTBMMĐ trong nhóm u tế bào mầm tinh hoàn hơn là dấu ấn β hCG.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 37 trường hợp trong UTBMMĐ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương chúng tôi rút ra kết luận: UTBMMĐ hay gặp ở độ tuổi sinh đẻ từ 20 - 39 tuổi, trung bình là $35,2 \pm 9,9$ tuổi, u hay gặp ở vị trí đáy tử cung với kích thước trung bình $4 \pm 0,8$ cm, phần lớn u hoại tử chảy máu rộng và xâm nhập lớp cơ tử cung; các hình ảnh MBH hay gặp của UTBMMĐ bao gồm quần thể tế bào u 2 pha gồm đơn bào nuôi và hợp bào nuôi, hoại tử, chảy máu, số lượng nhân chia cao, nhân chia không điển hình, mô u có rất ít mô đệm và không có sự xuất hiện của lông rau. Sử dụng kết hợp phương pháp hóa mô miễn dịch với các dấu ấn β hCG, hPL và Inhibin có giá trị trong chẩn đoán UTBMMĐ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cuong DT.** Gestational trophoblastic disease in Vietnam prevalence, clinical features, management. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 1998;60 Suppl 1:S131. doi:10.1016/S0020-7292(98)90022-4.
2. **Ober WB, Edgcomb JH, Price EB.** The pathology of choriocarcinoma. *Ann N Y Acad Sci.* 1971;172(10 Physiology a):299-426. doi:10.1111/j.1749-6632.1971.tb34943.
3. **Lybol C, Thomas CMG, Bulten J, van Dijck JAAM, Sweep FCGJ, Massuger L FAG.** Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):334-338. doi:10.1016/j.ygyno.2011.01.002.
4. **Hào PHH, Trung NV.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư nguyên bào nuôi sau đẻ. *Tạp chí Phụ sản.* 2012;10(2):125-129.
5. **Thắng NV, Quyết VB.** Thực trạng bệnh u nguyên bào nuôi ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Phụ sản.* 2016;14(1):133-136. doi:10.46755/vjog.2016.1.680.
6. World Health Organization Scientific Group. Female Genital Tumours. In: *Who Classification of Female Genital Tumor.* 5th ed; 2020:309-334.
7. **Shih IM, Kurman RJ.** Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol.*

1998;22(11):1393-1403. doi:10.1097/00000478-199811000-00010.

8. **Axe SR, Klein VR, Woodruff JD.** Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1985;66(1):111-114.

9. **Paulis YWJ, Soetekouw PMMB, Verheul HMW, Tjan-Heijnen VCG, Griffioen AW.** Signalling pathways in vasculogenic mimicry. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1806(1):18-28. doi:10.1016/j.bbcan.2010.01.001.

10. **Shih I-M.** Trophoblastic vasculogenic mimicry in gestational choriocarcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(5):646-652. doi:10.1038/modpathol.2010.231.

11. **Benirschke K, Kaufmann P.** Early Development of the Human Placenta. In: *Benirschke K, Kaufmann P, eds. Pathology of the Human Placenta.* Springer; 1995:49-56. doi:10.1007/978-1-4757-4196-4_6.

12. **Sibley CP.** Understanding placental nutrient transfer – why bother? New biomarkers of fetal growth. *J Physiol.* 2009;587(Pt 14):3431. doi:10.1113/jphysiol.2009.172403.

13. **Novak E, Seah CS.** Choriocarcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1954;67(5):933-961. doi:10.1016/0002-9378(54)90257-4.

14. **Jacques SM, Qureshi F, Doss BJ, Munkarah A.** Intraplacental choriocarcinoma associated with viable pregnancy: pathologic features and implications for the mother and infant. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 1998;1(5):380-387. doi:10.1007/s100249900052.

15. **Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA, Seckl MJ.** Intraplacental choriocarcinoma: experience from a tertiary referral center and relationship with infantile choriocarcinoma. *Fetal Pediatr Pathol.* 2005;24(1):21-29. doi:10.1080/15227950590961180.

16. **Hui P.** Gestational Trophoblastic Tumors: A Timely Review of Diagnostic Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(1):65-74. doi:10.5858/arpa.2018-0234-RA.

17. **Baergen RN, Rutgers JL, Young RH, Osann K, Scully RE.** Placental site trophoblastic tumor: A study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2006;100(3):511-520. doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.058.

18. **Shih I-M.** Trophoblastic, an immunohistochemistry-based algorithmic approach, in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumorlike lesions. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(3):228-234. doi:10.1016/j.anndiagpath.2007.04.001