

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tuyến vú là một trong những bệnh có tỉ lệ mắc khá cao ở phụ nữ, thường được chia thành hai nhóm: bệnh tuyến vú không do u và bệnh tuyến vú do u. Trong nhóm bệnh tuyến vú do u, ung thư vú (UTV) thuộc nhóm hàng đầu gây tử vong do ung thư nói chung ở phụ nữ Việt Nam và thế giới [1],[2],[3],[4]. Theo GLOBOCAN năm 2012, UTV đứng hàng thứ 2 trên thế giới và là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới. Ước tính 1,7 triệu ca ung thư mới mắc được chẩn đoán năm 2012 (chiếm tỉ lệ 25% tất cả các loại ung thư). UTV phổ biến ở cả những nước phát triển cũng như nước đang phát triển [5].

Tại Mỹ, UTV đứng đầu trong các loại ung thư ở phụ nữ ở độ tuổi 15 - 54. Ở các nước khu vực Châu Á- Thái Bình Dương, UTV thuộc loại phổ biến nhất ở phụ nữ, chiếm 18% tổng số trường hợp trong năm 2012 [4]. Ở Việt Nam, theo ghi nhận của Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức và Trần Văn Thuận, năm 2010 có 12.533 trường hợp UTV, ước tính con số này lên đến 22.612 trường hợp vào năm 2020 [6]. Mặc dù tỉ lệ mắc UTV luôn gia tăng trên toàn cầu nhưng tỉ lệ tử vong của bệnh lại có xu hướng giảm, đặc biệt là ở các nước phát triển. Nguyên do là cộng đồng dân cư ngày càng hiểu biết hơn về bệnh nên đã có ý thức khám và phát hiện bệnh sớm hơn. Nhiều kỹ thuật sàng lọc phát hiện bệnh một cách hiệu quả hơn được ứng dụng vào thực tế cùng nhiều phương pháp điều trị mới hiệu quả và an toàn hơn ngày càng được triển khai rộng rãi.

Việc khám sàng lọc phát hiện các bệnh tuyến vú đã và đang được thực hiện bằng nhiều phương pháp như giáo dục tự khám lâm sàng vú, chụp X quang, siêu âm tuyến vú, chọc hút tế bào tuyến vú bằng kim nhỏ... được áp dụng tại nhiều nước trên thế giới. Do vậy, tỉ lệ phát hiện UTV giai đoạn sớm ngày càng cao, đồng nghĩa với việc bệnh được chữa khỏi cũng cao hơn.

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (CHTBKN) là phương pháp thích hợp trong việc tầm soát UTV tại cộng đồng bởi kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện, độ chính xác khá cao, chi phí thấp [3],[7],[8]. Kết hợp giữa khám lâm sàng và CHTBKN có hướng dẫn của siêu âm đã làm tăng độ chính xác của chẩn đoán do có thể lấy trúng tổn thương với kích thước khá nhỏ (dưới 10mm). Đặc biệt việc áp dụng phân loại bệnh tuyến vú theo “Hệ thống phân tầng” càng làm tăng độ tin cậy trong chẩn đoán [9],[10]...

Để giảm thiểu mức độ phức tạp và khả năng tai biến của kỹ thuật xâm lấn, Robinson đã nghiên cứu và đưa ra phân độ tế bào học trong ung thư tuyến vú [11]. Nhiều nghiên cứu sau đó đã chứng minh có sự phù hợp cao (từ 66,7% đến 100%) giữa phân độ tế bào học Robinson với độ mô học tương ứng Bloom Richardson sửa đổi (phân độ Nottingham), đồng thời khẳng định phân độ này rất hữu ích cho *việc lựa chọn phương pháp điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cũng như đánh giá lại độ ác tính cho những trường hợp ung thư vú tái phát sau điều trị để hiệu chỉnh điều trị cho phù hợp hơn* [12],[13],[14],[15],...

Tại Việt Nam, hiện vẫn còn ít nghiên cứu phát hiện bệnh tuyến vú, đặc biệt là UTV bằng phương pháp tế bào học chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm ***có áp dụng phân độ tế bào học*** kết hợp khám lâm sàng để chẩn đoán bệnh tuyến vú. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Xác định tỉ lệ và đặc điểm tế bào học một số bệnh vú bằng lâm sàng và tế bào học chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm.**
- 2. Đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút kim nhỏ với mô bệnh học sau phẫu thuật.**

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm giải phẫu, mô học của vú

1.1.1. Đặc điểm giải phẫu

Ở phụ nữ trưởng thành, vú nằm giữa xương sườn 2- 6 theo trục dọc và giữa bờ xương ức với đường nách giữa trên trục ngang. Trung bình, đường kính vú đo được là 10-12 cm, và dày 5-7 cm ở vùng trung tâm. Hình dạng của vú rất thay đổi nhưng thường có hình như cái nón ở phụ nữ chưa sinh đẻ và có thể chảy xệ ở những phụ nữ đã sinh đẻ. Cấu trúc vú gồm 3 thành phần: da, mô dưới da và mô vú, trong đó mô vú bao gồm cả mô tuyến và mô đệm. Phần mô tuyến được chia thành 15-20 phân thùy, tất cả đều tập trung về núm vú thông qua các ống dẫn sữa. Vú được cấp máu chủ yếu từ các động mạch vú trong và động mạch ngực bên. Các cơ quan trọng ở vùng vú là cơ ngực lớn và cơ ngực bé, cơ răng trước, cơ lưng, cũng như các mạc của cơ chéo ngoài và cơ thẳng bụng [16].

1.1.2. Đặc điểm mô học

Cấu tạo của tuyến vú ở nữ giới thay đổi tùy theo giai đoạn phát triển cơ thể. Đến tuổi dậy thì, tuyến vú bắt đầu phát triển, mỗi tuyến vú được tạo nên từ 15-20 thùy tuyến; mỗi thùy tuyến gồm nhiều tiểu thùy tuyến nằm rải ra trong tổ chức liên kết đệm và tổ chức mỡ của tuyến vú. Ở thời kỳ cho con bú tuyến vú phát triển đầy đủ nhất, mỗi thùy tuyến là một tuyến ngoại tiết kiểu chùm nho. Các nang tuyến được cấu tạo bởi hai loại tế bào: tế bào chế tiết và tế bào cơ-biểu mô. Bao bọc bên ngoài bởi màng đáy. Sau khi mãn kinh, tuyến vú thoái triển, trong mô liên kết dưới da chỉ còn sót lại ít đám ống bài xuất nằm rải rác [17].

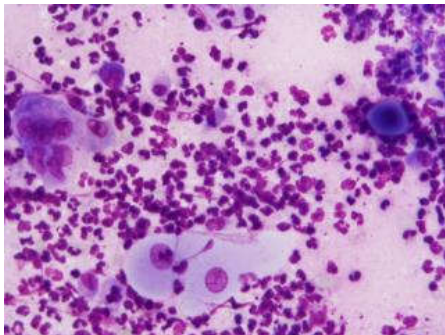
1.2. Đặc điểm lâm sàng và tế bào học chọc hút kim nhỏ trong một số bệnh tuyến vú

1.2.1. Viêm tuyến vú và áp xe vú

Viêm vú cấp tính và áp xe vú thường xảy ra nhất trong thời kỳ nuôi con bú, là kết quả của sự hình thành vết nứt thường xuyên trong núm vú.

Khám lâm sàng: vú sưng, đau, nóng, đỏ, người bệnh có hội chứng nhiễm trùng nhiễm độc ở các mức độ khác nhau: sốt, đau đầu, mất ngủ, ăn uống kém. Khi viêm khu trú sẽ tạo thành một áp xe, khi đó bệnh nhân thường có biểu hiện nhiễm trùng nhiễm độc nặng, kèm theo triệu chứng đau kéo dài làm cho toàn trạng bệnh nhân suy sụp nhanh và nặng. Tại chỗ khám có thể thấy dấu hiệu “lùng nhùng” ở ổ áp xe. Trên lâm sàng, cả viêm vú và áp xe đều có thể nhầm lẫn với UTBM tuyến vú [18].

Về tế bào học, chất hút thường là mủ. Phiến đồ chủ yếu là bạch cầu trung tính và tơ huyết. Các mô bào đơn hoặc đa nhân với bào tương chứa không bào có thể có mặt. Các tế bào biểu mô và trung mô phản ứng đặc trưng bởi nhân mở rộng và hạt nhân nổi bật. Mô hạt và hoại tử mỡ cũng có thể xuất hiện [19].



Hình 1.1. Áp xe vú

BCĐNTT và các tế bào không lồ đa nhân dày đặc, kèm theo các tế bào dị sản vảy, tế bào biểu mô phản ứng

(Gary Tse và cs [18])

Viêm tuyến vú mạn tính thường xuất phát từ một tổn thương viêm cấp tính, biểu hiện là hình ảnh viêm quanh ống dẫn sữa với sự hình thành u nang và xơ hóa. Trên phiến đồ thấy các tế bào lympho, tương bào, nguyên bào xơ, mô bào và rải rác các tế bào biểu mô không điển hình, đó thường là những tế bào nhân đơn độc, nằm ở giữa tế bào hoặc lệch sang 1 bên.

* Áp xe dưới quầng vú mạn tính

Về lâm sàng, đây không được coi là một bệnh riêng mà là hậu quả của điều trị viêm không triệt để, tạo thành các ổ mủ khu trú trong mô tuyến vú. Tổn thương rất hiếm khi tạo thành đường rò ở phía dưới núm vú. Hiện tượng dị sản vảy của ống tiết sữa được cho là nguyên nhân của tổn thương này vì nó gây cản trở các ống dẫn, dẫn đến sự giãn nở của ống, vỡ ống và viêm trong mô đệm liền kề [20].

Phiến đồ có mật độ tế bào cao, xâm nhập viêm hỗn hợp gồm nhiều bạch cầu đa nhân trung tính và lympho, ít tương bào và tế bào khổng lồ nhiều nhân. Rải rác tế bào vảy mất nhân, á sừng và chất sừng trên phiến đồ. Tế bào biểu mô ống có những mức độ bất thường khác nhau do phản ứng, kèm theo có sự xuất hiện của tế bào mô hạt, mô bào dạng bọt và tinh thể cholesterol. Vì vậy trong một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt với UTBM ống có biệt hóa vảy, UTBM tế bào vảy di căn và UTBM dị sản [21].

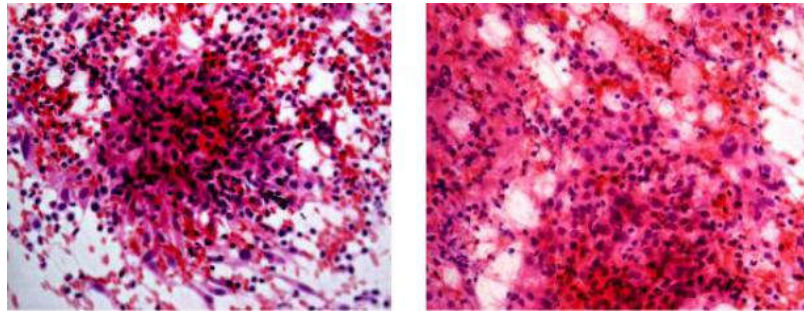
* Viêm tuyến vú u hạt

Trên lâm sàng, vú nóng, đỏ, mềm một bên hoặc hai bên kèm theo triệu chứng nhức mỏi, đau cơ, sốt, ớn lạnh. Nguyên nhân có thể do lao, nấm, phản ứng dị vật (có thể do dò rỉ silicone sau tạo hình vú) hoặc chưa rõ nguyên nhân.

Phiến đồ tế bào học có mật độ tế bào rất khác nhau (thường mật độ cao), có mô bào dạng biểu mô đơn độc hoặc thành đám gắn kết lỏng lẻo, kèm theo nhiều loại tế bào viêm và chất cặn tế bào thoái hóa. Có thể có ít hoặc nhiều tế bào khổng lồ dị vật lẫn với mảnh biểu mô ống tuyến với đặc điểm không điển hình khá rõ do phản ứng.

Có thể có sự hiện diện của hoại tử và tế bào khổng lồ Langerhans do lao, mycobacteria trong bệnh Ziehl-Neelsen hoặc nấm (Grocott). Trường hợp dò rỉ silicone sẽ có giọt chất lỏng bao quanh bởi mô bào và tế bào khổng lồ đa nhân.

Viêm vú u hạt vô căn là một chẩn đoán loại trừ, xảy ra ở phụ nữ trong độ tuổi 40 đến 60, hoặc đôi khi kết hợp với cho con bú và thời kỳ hậu sản. Trong những trường hợp này, nhiều mô bào được nhìn thấy, đôi khi có sự hình thành các u hạt với nhiều bạch cầu trung tính và không có hoại tử kèm theo [19].



Hình 1.2. Viêm tuyến vú u hạt (G.M.K.Tse và cs [19])

1.2.2. Xơ nang tuyến vú

Xơ nang tuyến vú là tổn thương thường gặp nhất của u vú ở nữ giới vào độ tuổi 30 - 50. Triệu chứng lâm sàng nổi bật là cảm giác đau và khó chịu tại tuyến vú liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt.

Khám lâm sàng: thường thấy tổn thương ở cả hai vú với các mức độ khác nhau. Có thể có các vùng tuyến vú “dày lên”, mật độ tuyến vú ở vùng này chắc hơn và có các nhân nhỏ trên nền tổ chức đó. Đôi khi có thể thấy có các nang nằm riêng biệt, kích thước nhỏ (<1,5 cm), mật độ mềm hoặc chắc. Những biến đổi này xảy ra ở các mức độ khác nhau trong các ống tuyến thùy và tiểu thùy tuyến vú, tùy theo quá trình nào chiếm ưu thế mà bệnh có thể được chia ra các thể: thể xơ, thể tuyến hay thể nang. Tuy nhiên có rất nhiều sự chồng chéo cả về dấu hiệu và triệu chứng tương tự nhau nên trên lâm sàng chúng có thể được coi là một.

Đặc điểm tế bào học: Phiến đồ thường có mật độ tế bào tăng gồm hỗn hợp các tế bào khác nhau, trong đó có tế bào rụng đầu (hủy đầu). Có mảng biểu mô ống dính kết nhau giống mảng tổ ong với tổn thương rụng đầu khu trú hoặc hợp nhất (tế bào đa diện lớn, bào tương rộng chứa hạt với bờ bào

tương rõ, hạt nhân thường nổi trội). Nhân và hạt nhân không đều nhẹ. Đôi khi tế bào thực bào chiếm ưu thế (thường ở dạng thực bào bọt). Có thể có tế bào cơ biểu mô, mảnh mô đệm và mỡ. Nền phiến đồ là chất cặn nang. Rất hiếm khi có ô vi canxi.

Trong một số trường hợp có quá sản ống và đó là dấu hiệu tăng nguy cơ ung thư. Với lý do này, tổn thương thay đổi nang được xếp thành 2 loại có tăng sinh hoặc không tăng sinh thành phần nội ống [22].

Trong tổn thương không tăng sinh, phiến đồ có thể không lấy được tế bào do mô xơ chiếm ưu thế. Nếu tổn thương có nang thường lấy được khá nhiều dịch. Nhiều nang được lót bởi các tế bào biểu mô rụng đầu với bào tương có nhiều hạt, màu tím hồng hoặc xanh (nhuộm Papanicolaou). Nhân tế bào nằm ở trung tâm, tròn, đều với hạt nhân ưa eosin nổi trội. Trong một số trường hợp, có thể có nhân không điển hình ở mức độ vừa. Các tế bào rụng đầu thường tạo thành dây dẹt, rất hiếm khi đứng tách biệt [21].

Thay đổi tăng sinh trong tuyến vú: mật độ tế bào từ vừa đến cao, có nhiều mảnh biểu mô ống dính chặt với nhau. Tế bào gồm 2 loại quần thể cơ biểu mô và biểu mô ống và có thể kèm quá sản ống bất thường rất khu trú hoặc tối thiểu. Có thể phối hợp với vài đặc điểm của biến đổi xơ nang. Đôi khi có thể có cấu trúc nhú, nhưng thường gặp hơn là cấu trúc giả nhú.

1.2.3. U nang tuyến vú

U nang tuyến vú thường là một hoặc nhiều khối hình tròn hoặc bầu dục, ranh giới rõ, di động, có thể kèm theo triệu chứng đau khi sờ nắn, có thể có ở một hoặc cả 2 bên vú.

Dịch hút thường có màu vàng dính, thỉnh thoảng có màu đục và đôi khi có máu. Phiến đồ thường không có tế bào hoặc đôi khi chỉ chứa tế bào bọt, rải rác biểu mô và tế bào tuyến tiết rụng đầu, có thể có một vài lympho, BCĐNTT. Đôi khi có thể quan sát thấy các thể vùi trong bào tương, đó là

những lysosom không lồ trong các đại thực bào dưới kính hiển vi điện tử, chúng tỏ một quá trình thoái hóa. Các tế bào thường đứng riêng rẽ, hiếm có một vài nhú nhỏ, khi đó cần làm mô bệnh học để xác chẩn, đặc biệt nếu có kèm theo chảy máu. Các u nang hình thành từ các u thường có chảy máu và phần u còn lại thường dày. Một số tổn thương nang vú có thể được lột bởi biểu mô với tế bào tuyến tiết rụng đầu chuyển sản (u nang tuyến tiết rụng đầu). Theo Schmitt Fernando và cs (2014), những u này thường thể hiện hình ảnh các tế bào tuyến tiết rụng đầu rải rác hoặc sắp xếp theo nhóm kích thước khác nhau [20].

Có thể gặp các nang biểu bì da, đặc biệt ở vùng sau núm vú, đó là các nang kích thước nhỏ, chọc ra cho thấy các tế bào malpighi (gai, vảy) có thể sừng hoá, ít tế bào biểu mô ống và thường kèm các tế bào viêm.

Theo Mizia- Stec và cs (1997), bản thân u nang rất hiếm khi trở thành ung thư nhưng sự có mặt của các nang đại thể làm tăng nguy cơ UTV tới 3-4 lần [23].

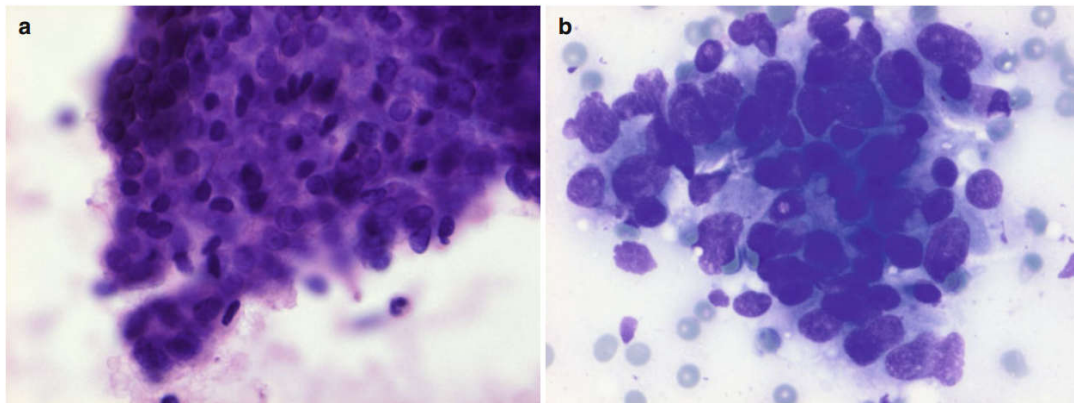
1.2.4. U xơ tuyến vú

U xơ tuyến là u lành tính thường gặp nhất của tuyến vú thanh niên và phụ nữ trẻ, đặc biệt là giữa tuổi 20 và 35, hiếm gặp trước tuổi dậy thì và mãn kinh. U phát triển tăng lên ở giai đoạn mang thai và tiết sữa (cho con bú).

Khám lâm sàng: u thường nhỏ, chắc, giới hạn rõ, kích thước thường 2 - 3cm, di động, không đau và đơn dạng, ít khi gặp 2 hay nhiều u (7-16%). U có thể ở một bên hoặc 2 bên vú. Về lâm sàng và XQ có thể nhầm với nang vú hoặc hạch lympho trong vú [21].

Dịch hút thường có vẻ nhớt, dai, có thể bít kín lòng kim. Phiến đồ giàu tế bào với hình ảnh 2 pha biểu mô/trung mô (mô đậm). Do là một u biểu mô - xơ nên có 2 thành phần đặc trưng (biểu mô và mô đậm liên kết xơ). Thành phần biểu mô typ ống dính kết với nhau tạo thành mảng, đám đơn lớp và thường có

cấu trúc chia nhánh, gập hoặc “giống nhú”, thậm chí cả cấu trúc ống. Đôi khi có thể gặp một số tế bào hay đám mỏng biểu mô tuyến nhân lớn, không điển hình ít nhiều rõ, tuy nhiên hạt nhân ít rõ, màng nhân nhìn chung đều, chất nhuộm sắc kiềm đậm nhưng ít thô để chẩn đoán nhầm là ác tính (dương tính giả), gặp trong u xơ tuyến không điển hình [24]. Tế bào cơ biểu mô thường nhân trần, 2 cực, nằm rải rác trên nền phiến đồ (có thể giống hình ảnh hạt gạo), nhuộm hoá mô miễn dịch với actin đặc hiệu cơ (MSA) có thể được áp dụng để xác định tế bào cơ biểu mô trên phiến đồ. Có thể có các mô bào, các tế bào tuyến tiết rụng đầu và đôi khi các tế bào không lồ nhiều nhân trên phiến đồ hút của u xơ tuyến.



Hình 1.3. U xơ tuyến vú (Fernando Schmitt và cs [20])

U tuyến xơ của thanh thiếu niên thường ưu thế là các mảnh biểu mô lớn với hình ảnh khá đơn dạng của các tế bào trụ trông khá hiền lành, cấu trúc nhú có thể chiếm ưu thế trên phiến đồ.

Có thể có UTBM phối hợp trong u tuyến xơ nhưng rất hiếm gặp và chỉ chiếm 0,1% số trường hợp. UTBM tiểu thùy được báo cáo là những tổn thương ác tính phổ biến nhất kết hợp với u xơ tuyến [25].

Trong việc phân biệt với u dạng lá, các tế bào mô đệm của u dạng lá có hạt nhân kéo dài và tế bào chất tinh tế, giống như nguyên bào sợi. Trong các

đám u xơ tuyến, xuất hiện các tế bào trực nhỏ lẫn trong những mảnh vỡ của mô đệm và phân tán như nhân trần lưỡng cực. Theo nghiên cứu của Krishnamurthy và cộng sự, một chẩn đoán u dạng lá được ưa chuộng hơn u xơ tuyến nếu có nhiều hơn 30% tế bào của mô đệm hiện diện trên tiêu bản tế bào học [26].

1.2.5. U phyllode (u dạng lá)

U dạng lá là u biểu mô xơ hiếm gặp của tuyến vú (0,2 - 1% các u nguyên phát của vú), cần phải phân biệt với u tuyến xơ do tổn thương cũng có thành phần trung mô. Thường u dạng lá là lành tính hoặc giáp biên, hiếm có tổn thương ác tính. Tuy nhiên, phân biệt trước mổ với u tuyến xơ là rất quan trọng vì nếu là u dạng lá sẽ cần phải cắt rộng triệt để hơn nhằm tránh tái phát [21].

U thường gặp ở độ tuổi 45 - 50, hầu hết bệnh nhân có u ở một bên vú, kích thước trung bình của u là 5 cm. Gần 15 - 20% u dạng lá tái phát sau phẫu thuật.

Trên phiên đồ, mật độ tế bào u cao nhưng thành phần tế bào cơ biểu mô chiếm ưu thế (ở u lành) với các mảnh mô đệm lớn, được gọi là “mảnh phyllode”. Thường có mẫu chia nhánh hoặc nối với nhau.

Điểm khác biệt với u xơ tuyến là nền của tế bào: các nhân trần không đồng nhất, nhiều xác tế bào, xuất hiện các tế bào thoái có nhân không điển hình ở các mức độ và số lượng khác nhau, bên cạnh các đám tế bào biểu mô tuyến bình thường hoặc quá sản [27].

1.2.6. Ung thư vú

1.2.6.1. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của UTV rất đa dạng.

Đặc điểm u và vị trí tổn thương: khoảng 90% triệu chứng đầu tiên của bệnh UTV là có khối u. UTV mới phát hiện triệu chứng rất nghèo nàn, thường chỉ thấy có khối u nhỏ ở vú, bề mặt gồ ghề không đều, mật độ cứng chắc, ranh giới không rõ và có thể di động. Vị trí khối u thường 1/4 trên ngoài [28],[29].

Thay đổi da trên vị trí khối u: thường gặp nhất là dính da, co kéo da. Dính da ở thời kỳ đầu rất khó phát hiện, thường chỉ bác sỹ có kinh nghiệm mới phát hiện. Dính da là một đặc điểm lâm sàng quan trọng để chẩn đoán. UTV có thể làm cho da vú ở vị trí trên khối u đỏ lên và nóng tại chỗ, có thể có phù da, sần da như vỏ cam (gọi là sần da cam), có khi nóng đỏ toàn bộ vú ở UTV thể viêm.

Thay đổi hình dạng núm vú: u xâm lấn gây co kéo tổ chức xung quanh. Khi khối u ở gần núm vú có thể gây tụt núm vú, lệch núm vú. Một số trường hợp gây loét núm vú (Paget núm vú), lúc đầu thường chẩn đoán nhầm là chàm.

Chảy dịch đầu vú: UTV đôi khi gây chảy dịch đầu vú. Một số trường hợp bệnh nhân đến bệnh viện vì do lý chảy dịch đầu vú. Dịch chảy có thể là dịch không màu, dịch nhày, nhưng thường là dịch máu. Tỷ lệ này chiếm 2,6% các trường hợp UTV [30].

Hạch nách: giai đoạn đầu hạch nách thường nhỏ mềm khó phát hiện trên lâm sàng. Giai đoạn muộn hạch nách to, cứng chắc, đôi khi dính nhau, dính tổ chức xung quanh nên di động hạn chế, có thể gây vỡ loét da vùng nách. Đôi khi hạch sưng to là triệu chứng đầu tiên phát hiện UTV.

Đau vùng vú: thường UTV giai đoạn đầu không gây đau, đôi khi có thể bị đau vùng vú, nhấm nhứt không thường xuyên.

Biểu hiện UTV giai đoạn cuối: UTV giai đoạn cuối tại chỗ có thể xâm lấn gây lở loét, hoại tử ra ngoài da gây chảy dịch, mùi hôi thối, xâm lấn thành ngực gây đau nhiều. Có thể di căn hạch nách, hạch thượng đòn, xương, não, phổi, gan gây gầy sút, mệt mỏi, đau nhiều, khó thở, liệt...

1.2.6.2. Đặc điểm tế bào học

1.2.6.2.1. UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt

Trước đây, thể này được biết đến là UTBM thể ống xâm nhập. Thuật ngữ đối với loại UTV phổ biến nhất thay đổi từ UTBM thể ống xâm nhập

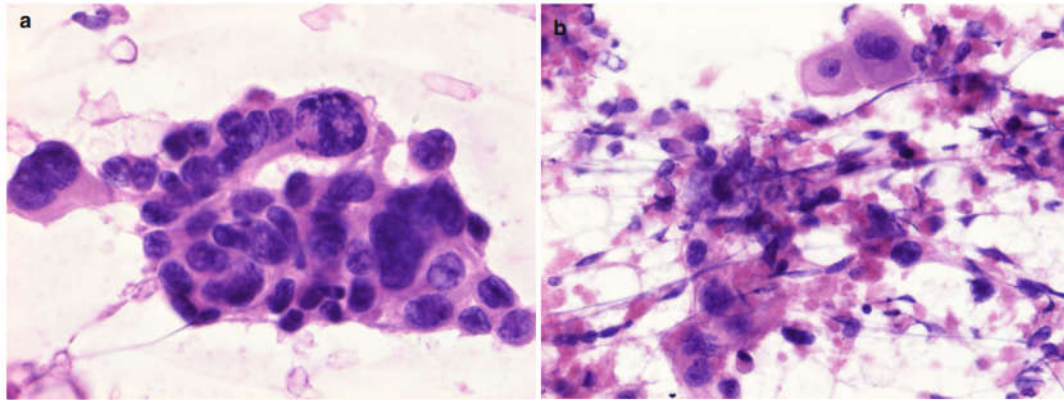
không phải loại đặc biệt (2003) sang UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt (2012). Nhóm UTV này bao gồm tất cả các khối u không bao gồm đặc điểm khác đặc biệt. Các thể đặc biệt khác của UTV cũng thường liên quan đến UTBM ở tại chỗ, bởi vậy nó được coi như thể ở xâm nhập, mặc dù là loại đặc biệt. Thuật ngữ “ở” không được mô tả đặc điểm GPB để phân biệt UTV loại đặc biệt hay không đặc biệt và ít có ý nghĩa.

Trên phiến đồ, mật độ tế bào của chất hút thay đổi phụ thuộc vào số lượng thành phần đệm của u. Trong nhiều trường hợp ung thư, một số lượng lớn các dải, các hình nhú không đều, các hình túi, các cụm và các tế bào đứng riêng lẻ có trên nhiều phiến đồ hút. Các tế bào thay đổi về hình dạng và kích thước (10 đến 20 micromet). Các tế bào u tạo thành các đám lỏng lẻo do sự kết dính của tế bào kém hơn trong u nhú ở lạnh tính.

Bào tương tế bào tương đối nghèo nàn với nhiều các hốc chế tiết, dạng bọt hoặc các hốc chế tiết lớn riêng lẻ, màng bào tương thường có giới hạn không rõ. Đôi khi bào tương chứa các thể vùi đồ nhạt, dạng hạt, khu trú đặc biệt ở vùng quanh nhân. Chúng là những kết tủa trong bào tương của các protein dương tính với PAS.

Các hình ảnh ác tính này giống nhau khi u ở giai đoạn tại chỗ (UTBM ở ở) hoặc đã xâm nhập ra ngoài màng đáy. Tế bào học đơn thuần không thể phân biệt được chúng. Trong UTBM xâm nhập độ thấp thường tế bào đơn dạng với hình ảnh tương tự như ung thư thùy, mặc dù lượng kích thước tế bào thường là lớn hơn [31].

Nền phiến đồ có các tế bào máu mới hoặc cũ, các mảnh vụn tế bào và các lắng đọng protein có thể che lấp nền tế bào. Đôi khi chất hút có thể chứa các ổ nhỏ chất nhầy.



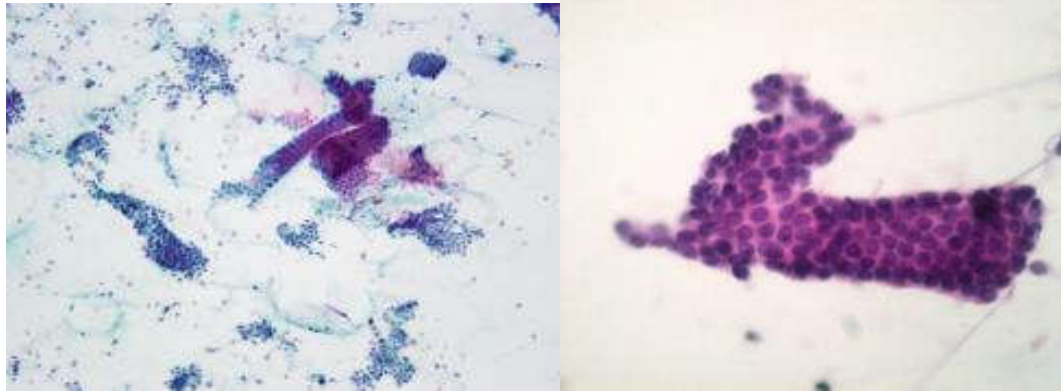
Hình 1.4. UTBM không phải dạng đặc biệt (Fernando Schmitt và cs [20])

UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt cần được phân biệt với các tổn thương nội ống tăng sinh không điển hình. Việc tuân thủ các đặc điểm tế bào học nghiêm ngặt của ung thư tuyến vú, sự vắng mặt của các tế bào cơ biểu mô và mô đệm và tương quan với các dấu hiệu hình ảnh (bộ ba chẩn đoán) là chìa khóa để chẩn đoán chính xác [32].

1.2.6.2.2. UTBM xâm nhập loại đặc biệt

* *UTBM thể tiểu thùy xâm nhập*

UTBM tiểu thùy xâm nhập là typ phổ biến đứng thứ hai trong các loại UTV, chiếm khoảng 10% tổng số các loại UTV. Tiên lượng của thể này dựa vào đặc điểm GPB, lâm sàng vẫn còn nhiều tranh cãi. UTBM tiểu thùy xâm nhập với các biến thể như dạng đặc, dạng phé nang, đa hình ống thùy (tubulalobular) và các biến thể hỗn hợp được chẩn đoán, có liên quan đến tiên lượng khác nhau khi so sánh với UTBM tiểu thùy xâm nhập típ cổ điển. Trong số UTBM tiểu thùy đa hình thái, có thể thấy loại biệt hóa mô bào, tiết hủy dầu hay tế bào nhẵn [33].



Hình 1.5. UTBM thể tiểu thùy xâm nhập (Gary Tse và cs [19])

Nghiên cứu của Jayaram và cs (2000) cho thấy trong UTBM tiểu thùy xâm nhập, mật độ tế bào trung bình hoặc các hình thái tế bào đứng phân tán trong 86% số trường hợp. Hình thái hoa hồng được phát hiện trong UTBM tiểu thùy xâm nhập typ chùm nang. Kích thước nhân tế bào thường nhỏ hoặc trung bình và lệch tâm trong nhiều trường hợp. Có thể gặp UTBM tiểu thùy xâm nhập có hay không có tế bào nhân. Trong UTBM tiểu thùy thành phần chủ yếu là các tế bào kích thước nhỏ hoặc trung bình, đứng phân tán, nhân lệch tâm. Hình thái tế bào xếp thành hàng một và các đặc điểm khác của UTBM tiểu thùy chỉ là những ổ và không hằng định. Các biến thể của UTBM tiểu thùy xâm nhập có thể có các hình ảnh tế bào học khác như hình thái giống hoa hồng (biến thể nang của UTBM tiểu thùy xâm nhập) hoặc hình thái tế bào lớn (biến thể đa hình thái của UTBM tiểu thùy xâm nhập) có thể khó định loại trên phiên đồ tế bào học [34].

Một biến thể khác bao gồm những tế bào kích thước lớn hơn với hạt nhân không điển hình nổi bật và có thể được phân loại sai là u tuyến trong 25% các phiên đồ tế bào học [35].

Nghiên cứu của Lerna và cs (2000) về những trường hợp UTBM tiểu thùy xâm nhập không phát hiện được trên tế bào học chọc hút kim nhỏ cho thấy những phiên đồ nghèo tế bào với những nhóm nhỏ ít tế bào (nhưng

thường với ít nhất 10 nhóm trên một phiến đồ) có thể liên quan với UTBM tiểu thùy xâm nhập. Trong những trường hợp này cần nghiên cứu tiếp để xác định tính chất ác tính [36].

** Ung thư biểu mô ống nhỏ và UTBM dạng sàng xâm nhập*

Biến thể này của UTBM biệt hóa cao thường tạo nên các khối u vú nhỏ (1-2 cm). Chất hút có chứa số lượng thay đổi các cấu trúc ống nhỏ hay tuyến với một lõi lòng ở trung tâm. Các tế bào thường tạo thành đám và dính với nhau. Một số nhân kéo dài (hai cực) và bào tương tương xứng, đôi khi tạo thành hình dấu phẩy. Các tế bào này thường được vây quanh bởi các giọt mỡ. Phiến đồ hút dễ bị chẩn đoán nhầm vì hình ảnh tương đối lạnh tính của từng tế bào riêng lẻ, tuy nhiên các tế bào trong ung thư ống nhỏ thường có xu hướng đứng phân tán.

** Ung thư biểu mô tủy*

U lớn, mật độ mềm, giới hạn rõ, chiếm khoảng 4% UTBM vú. Trên phiến đồ tế bào học, có nhiều tế bào u lớn hình trứng hay hình đa diện, đa hình thái. Tế bào u thường đứng riêng lẻ, có bào tương tương xứng, sáng hoặc hơi kiềm nhẹ, hình túi, dễ vỡ. Vì vậy thường thấy các nhân hình tròn hay bầu dục và có tăng chất nhiễm sắc với sự vón cục bất thường và phân bố không đều. Các hạt nhân thường nổi rõ, có số lượng, hình dạng và kích thước không đều. Trên nền phiến đồ có một số lượng thay đổi các tế bào lympho.

Trong nghiên cứu của Haji BE và cs (2007), trong ung thư biểu mô tủy, tế bào lympho xuất hiện ở 100% các trường hợp, cao hơn so với các loại UTBM nhú, UTBM nhầy và UTBM biệt hóa tiết hủy đầu ($p < 0,0001$) [37].

Tế bào học chỉ có giá trị gợi ý, sinh thiết vẫn là cần thiết để chẩn đoán. Một chẩn đoán ung thư tủy trên tế bào học chỉ có thể được đưa ra khi lâm sàng là khối u di động và hình ảnh tế bào học điển hình. Tuy nhiên, "tính năng

tủy" có thể được công nhận trong dịch hút, và điều này có thể hữu ích cho lâm sàng vì những khối u này có liên quan với đột biến gen BRCA 1 [20].

** Ung thư biểu mô biệt hóa tiết hủy đầu*

UTBM biệt hóa tiết hủy đầu (UTBM tuyến tiết rụng đầu) đơn thuần hiếm gặp (<1% tất cả các UTV). Tuy nhiên biến đổi tuyến mô hôi ở tương đối phổ biến trong UTV (khoảng 10% các trường hợp). Đây thường là một biến thể của UTBM thông thường và tiên lượng tương tự. Hơn nữa, biệt hóa tuyến tiết rụng đầu cũng được mô tả trong các typ khác nhau của UTBM bao gồm UTBM tiểu thùy và UTBM tủy. Chất hút chứa một số lượng thay đổi các tế bào tròn, rộng giống tế bào tuyến tiết rụng đầu lạnh tính. Chúng là những tế bào riêng lẻ hoặc tạo thành nhóm nhỏ các tế bào liên kết lỏng lẻo nhưng rất ít khi tạo thành dải. Bào tương tế bào ưa toan, rộng, dạng hạt hay hốc, màng bào tương không rõ. Nhân tế bào lớn, tròn và hạt nhân nổi rõ.

Có thể kèm theo một số lượng vừa phải lympho bào. Chẩn đoán đặc hiệu bằng tế bào học đơn thuần thường khó và các tế bào ác tính cũng giống các tế bào dị sản tuyến tiết rụng đầu lạnh tính. Hình ảnh tế bào với ranh giới không rõ ràng, liên kết lỏng lẻo là những gợi ý bệnh ác tính khi so sánh với các tổn thương lành tính, ngược lại, sự hiện diện của một quần thể tế bào có nhiều hình thái là đầu mối để chẩn đoán chính xác các tổn thương lành tính [38].

Chẩn đoán tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ UTBM tuyến tiết rụng đầu, Gupta và cs (2000) đã đi đến kết luận là phải tìm thấy những bất thường tế bào có ý nghĩa trước khi khẳng định chẩn đoán tế bào học UTBM tuyến tiết rụng đầu. Kết quả nghiên cứu của các tác giả dựa trên việc so sánh hình ảnh tế bào học của 14 trường hợp UTBM tuyến tiết rụng đầu với những tế bào tuyến tiết rụng đầu ở những tổn thương đặc hoặc nang lành tính [39].

** UTBM nhú xâm nhập*

UTBM nhú xâm nhập được coi như UTBM tuyến đặc biệt với hình thái nhú nhưng không phân biệt được đặc điểm lâm sàng, gen, tiên lượng. UTBM vi nhú xâm nhập là UTV loại lòng ống với xu hướng xâm nhập mạch bạch huyết và di căn hạch vùng [40],[41].

Phần lớn các phiên đồ tế bào và dịch núm vú chứa nhiều các khối lập thể hoặc các cụm tế bào trụ từ thấp đến cao, ưu sắc, tạo thành các cấu trúc giống nhú với độ dính tế bào khác nhau. Bào tương tế bào sáng. Kích thước các nhân ác tính thay đổi từ 10 đến 15 μ m. Hình dạng nhân khá đều, ít khi có hạt nhân và thể vùi trong nhân. Các nhân trần hiếm gặp và khác với nhân trần trong u xơ tuyến bởi tính đa hình thái của nó. Các lắng đọng canxi kích thước và hình dạng không đều có thể có và là những hạt nhỏ giống bụi, khúc xạ hoặc các cấu trúc thể cát.

Nền phiên đồ ngoài hồng cầu và các đại thực bào thường sạch với ít tế bào viêm và mảnh vụn tế bào.

Những tế bào UTBM nhú có thể khó phân biệt với u nhú có hình ảnh tương tự UTBM nhú di căn. Để chẩn đoán xác định cần dựa vào mô bệnh học. Theo Gomez-Aracil V, sự hiện diện và số lượng của các tế bào cơ biểu mô, nhân trần lưỡng cực và kiến trúc tế bào của ống tuyến vú là những tính năng tế bào học hữu ích trong việc phân biệt tổn thương vú với một mô hình nhú [42].

Ung thư biểu mô vi nhú xâm nhập

UTBM vi nhú xâm nhập là nhóm ung thư không phổ biến mới chỉ được mô tả gần đây. Việc nhận biết các hình ảnh tế bào học là quan trọng cho phép chẩn đoán sớm bệnh bằng tế bào học chọc hút kim nhỏ. Hình ảnh tế bào học của UTBM vi nhú dễ nhận biết với các cụm tế bào có các nhân “chen lấn nhau”, không đều, sẫm màu, bào tương ở chu vi. Không có các lõi xơ huyết quản. Mặc dù kinh nghiệm tế bào học chọc hút kim nhỏ với tổn thương này

còn giới hạn, hình ảnh tế bào học đặc trưng bao gồm các cụm tế bào sắp xếp “đảo ngược trong ra ngoài” có thể gây nghi ngờ về biến thể này của UTBM ống. Sự phân biệt nó với các tổn thương nhú và ung thư nhú khác là có thể nhưng cần có nhiều kinh nghiệm hơn vì số các trường hợp được báo cáo còn hạn chế [43],[44].

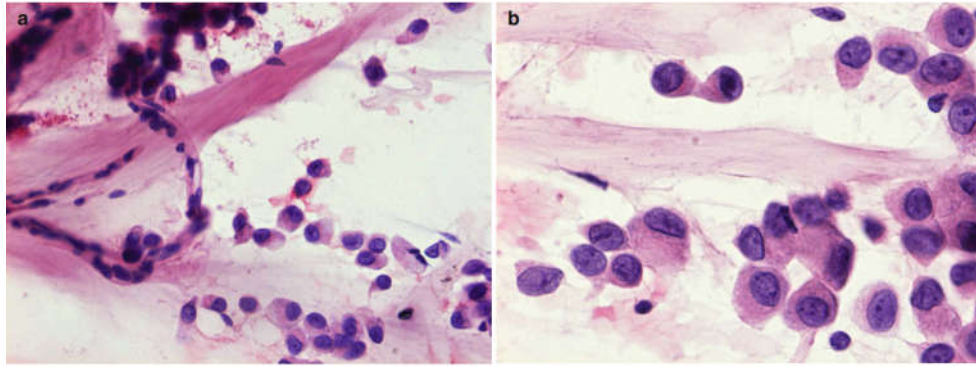
** UTBM thể nhầy và UTBM biệt hóa tế bào nhẵn*

Theo phân loại mới của WHO 2012, UTBM thể nhầy và UTBM biệt hóa tế bào nhẵn được mô tả cùng nhau. UTBM biệt hóa tế bào nhẵn được xếp trong nhóm UTBM xâm nhập nhưng không được coi như 1 dạng u trong nhóm này. Loại biệt hóa tế bào nhẵn đôi khi gặp trong cả UTBM tiêu thụ vùng biến thể đa hình hay trong UTBM xâm nhập loại không đặc biệt [33].

U thường có kích thước lớn, giới hạn rõ, khu trú ở dưới quầng vú và chiếm khoảng 4% UTBM vú. U có mật độ mềm, đôi khi có xơ hóa làm u cứng hơn.

Phiến đồ thấy một số lượng vừa phải các hình cầu nhỏ, các cụm lỏng lẻo hoặc các dải một lớp các tế bào u nhỏ trên nền chất nhầy hình dạng không đều. Chất nhầy thường có màu xanh nhạt khi nhuộm Papanicolaou, đỏ với nhuộm Giemsa, và dương tính khi nhuộm mucicarmin.

Tế bào u thường đứng thành dải hay những hình cầu hoặc hình nang tương đối dính nhau. Ngoài ra thường thấy các tế bào ác tính đứng riêng lẻ. Chúng thường nhỏ và có bào tương vừa phải đến nghèo nàn. Nhân tế bào thường lệch tâm, chúng thay đổi về kích thước và có hình dạng khác nhau. Chất nhiễm sắc tăng nhẹ và tương đối đồng đều hoặc có dạng hạt thô nhưng về lạnh tính. Hạt nhân hiếm khi nổi rõ. Kèm theo có các tế bào nội mạch chứng tỏ sự phát triển các mạch máu trong u. Không có các tế bào viêm.



Hình 1.6. UTBM thể nhầy (Fernando Schmitt và cs [20])

UTBM nhầy cũng cần được phân biệt với các tổn thương dạng nhầy hoặc các u xơ tuyến với mô đệm nhầy hiếm gặp. Một số UTBM ống xâm nhập cũng có thể có các ổ chất nhầy. Hình ảnh ác tính của các tế bào ung thư và sự biến chất của các UTBM ống xâm nhập giúp chẩn đoán phân biệt. Các dịch hút từ tổn thương dạng nhầy có nhiều chất nhầy ngoại bào tương tự như trong UTBM nhầy, tuy nhiên, các tế bào biểu mô có mặt chỉ trong một vài vi trường với ít hoặc không có các tế bào đơn lẻ, ngoài ra còn có tế bào cơ biểu mô. Một nền nhầy có thể được nhìn thấy trong dịch hút từ u xơ tuyến. Sự hiện diện đồng thời của các hạt nhân trần lưỡng cực và biểu mô tuyến bình thường dùng để phân biệt tổn thương từ một UTBM nhầy. Theo Kato N và cs (1999), UTBM nhầy có lẽ bắt nguồn từ ung thư biểu mô nội ống bởi các xét nghiệm mô hóa học và hóa mô miễn dịch của chất nhầy cho thấy sự tăng trưởng của chất nhầy có thể bắt đầu trong ung thư biểu mô nội ống [45]. Tuy nhiên, Lacroix-Triki M và cs (2010) đã chứng minh được UTBM nhầy khác biệt về mặt di truyền với ung thư biểu mô ống xâm nhập không phải loại đặc biệt [46].

** Ung thư biểu mô vú với nền lympho-tương bào*

UTBM với nền lympho tương bào nổi bật cũng thường gặp trong tế bào học. Kleer và Michael (2000) đã đánh giá sự phổ biến của các typ khác nhau trong UTBM vú có chung hình ảnh này, xác định khả năng phân biệt các hình ảnh tế bào học và đánh giá những cạm bẫy chẩn đoán trong nhóm u này. Kết

quả cho thấy tế bào học chọc hút kim nhỏ của UTBM tuỷ điển hình có không điển hình nhân nặng và các hạt nhân to hơn trong trường hợp UTBM xâm nhập và UTBM tuỷ không điển hình. Hạt nhân lớn hơn trong UTBM tuỷ điển hình (trung bình 4 μm) so với UTBM tuỷ không điển hình (trung bình 2 μm) và UTBM ống xâm nhập (1,5 μm). Các tác giả nhận định tương bào và lympho bào có thể thấy trong các typ khác nhau của UTBM vú và không nên coi là hình ảnh chẩn đoán của UTBM tuỷ điển hình. Hình ảnh có lợi trong chẩn đoán phân biệt tế bào học một UTBM với nền lympho tương bào chiếm ưu thế là kích thước hạt nhân (4 μm trong ung thư biểu mô tuỷ so với 1,5 và 2 μm trong UTBM ống xâm nhập và UTBM tuỷ không điển hình) và mức độ không điển hình của nhân. Trong những trường hợp hiếm, có thể có xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính [47].

** Ung thư biểu mô viêm*

Là biến thể của UTBM ống xâm nhập, thường biểu hiện về lâm sàng như một xâm nhập trung bì lan tỏa gây đỏ da, phù và cảm giác viêm cấp tính. Thuật ngữ ung thư vú viêm lần đầu tiên được Lee và Tannenbaum sử dụng vào năm 1924. Ung thư vú viêm được xác định là một dạng ung thư vú tiến triển cục bộ cực kỳ nguy hiểm với tiên lượng rất xấu [48].

Phiến đồ tế bào học thường chứa một lượng lớn tế bào viêm và các mảnh vụn tế bào lẫn với tế bào ung thư có ý nghĩa chẩn đoán. Tế bào u đứng riêng lẻ hoặc tạo thành cụm lỏng lẻo hoặc thành dải. Chúng giống các tế bào ống phản ứng và các tế bào UTBM ống xâm nhập.

1.3. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

Tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ vú lần đầu tiên được Martin, Erris và Stewart sử dụng vào những năm 1930. Sử dụng các kim 20 đến 26G có hay không có bơm tiêm hút để lấy mẫu tổn thương, nhuộm và đưa ra chẩn đoán trong vài phút. Trên quan điểm khoa học, đây là một kỹ thuật nhanh, đơn giản

và cực kỳ chính xác dưới bàn tay của một nhà bệnh học có kinh nghiệm. Về mặt kinh tế, đây là một phương pháp có giá thành rẻ nhất. Còn về quan điểm nhân đạo, nó rút ngắn thời gian lo lắng của bệnh nhân về bản chất tổn thương và cho phép bệnh nhân tham gia vào việc lựa chọn biện pháp điều trị phù hợp với tình trạng lâm sàng riêng của mình. Hơn nữa tế bào học chọc hút kim nhỏ không gây sẹo da, rất có lợi cho những bệnh nhân có chẩn đoán tế bào học lành tính [49],[50]...

Ngày nay tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ đã được chứng minh là một phương pháp chẩn đoán có giá trị và chính xác đối với bệnh vú, được sử dụng rộng rãi tại các cơ sở khám chữa bệnh. Nhiều công trình nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá giá trị của phương pháp này với những kết quả rất tích cực.

Nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng khẳng định CHTBKN trong chẩn đoán bệnh vú là phương pháp rất có giá trị chẩn đoán bệnh cũng như giá trị kinh tế. Từ những năm 1990, các nghiên cứu của Lê Đình Roanh, Ngô Thu Thoa, Đặng Tiến Hoạt đã sử dụng phương pháp CHTBKN để phát hiện bệnh tuyến vú, chẩn đoán ung thư vú [51],[52]. Tiếp theo đó, các tác giả Nguyễn Văn Bằng (2002), Nguyễn Dung và cộng sự (2009), Trần Văn Thuận (2011)... đã sử dụng CHTBKN trong phát hiện bệnh tuyến vú tại cộng đồng [53],[54],[55]...

Zanconati và cs (2000) nghiên cứu về vai trò của tế bào học chọc hút kim nhỏ trong các tổn thương vú không sờ nắn thấy cho kết quả như sau: độ đặc hiệu 95,3%, độ nhạy 87,8%, giá trị tiên đoán dương tính là 76,6% và tiên đoán âm tính là 97,8% [56]. Tương tự, nghiên cứu của Nasar Yousuf Alwahaibi và cs (2014), tỉ lệ tương ứng các giá trị độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị tiên đoán dương tính và giá trị tiên đoán âm tương ứng là 65%, 70%, 77% và 57% [57].

Nghiên cứu của Mulazim Hussain Bukhari và cs (2011) được thiết kế để thấy được vai trò của tế bào học chọc hút kim nhỏ trong các khối u vú có thể cảm nhận được. Kết quả: độ nhạy là 98%, độ đặc hiệu là 100%, độ chính xác đạt 98%, giá trị tiên đoán âm tính 100% và giá trị tiên đoán dương tính là 97%. Các tác giả đưa ra kết luận rằng tế bào học chọc hút kim nhỏ là một công cụ kinh tế và đáng tin cậy, nhanh chóng cho việc chẩn đoán các tổn thương vú có thể sờ nắn được và việc kiểm tra tế bào học của các tổn thương trước khi điều trị là một phương thức chẩn đoán quan trọng [8].

Trong chẩn đoán UTV, nhiều công trình đã chứng minh vai trò của CHTBKN như là một biện pháp hữu hiệu giúp các nhà phẫu thuật chẩn đoán trước mổ. Kim và cs (2000) cũng chứng minh rằng độ chính xác cao của CHTBKN với giá trị dự báo cho một chẩn đoán tế bào học ác tính là 98,4%; Độ nhạy tuyệt đối và hoàn toàn của các tổn thương ác tính là 64,5% và 90,3%. Độ đặc hiệu là 71,9%. Tỷ lệ âm tính giả và dương tính giả là 4,3% và 0,7%. Tỷ lệ phiên đổi không đạt yêu cầu là 9,3%; Tỷ lệ không phù hợp giữa chẩn đoán tế bào học và mô học thấp hơn với những tổn thương phát triển lớn và lan toả (lành tính và ác tính), những khối u ác tính có tăng sinh xơ, các tổn thương bất thường và trong UTBM độ thấp [58].

Nghiên cứu của Shirish S. Chandanwale và cs (2014) trên 902 bệnh nhân có biểu hiện khối u vú sờ thấy đã khẳng định CHTBKN là an toàn, hiệu quả, chi phí thấp và là một kỹ thuật đáng tin cậy để đánh giá trước phẫu thuật các khối u vú sờ thấy. Đặc biệt giá trị của CHTBKN sẽ cao hơn khi kết hợp với khám lâm sàng và chụp X quang (Triple test) [59].

Trong nghiên cứu của Ogawa và cs (1998), các tác giả đã nghiên cứu hồi cứu tiềm năng chẩn đoán và những cạm bẫy của CHTBKN trong chẩn đoán các tổn thương vú. Các tác giả nhận thấy phương pháp tế bào học chọc hút kim nhỏ cũng có một số cạm bẫy. Việc nhận biết những cạm bẫy của phương

pháp này là cực kỳ quan trọng cho việc quản lý chặt chẽ bệnh nhân. Tỷ lệ phiến đồ đạt yêu cầu là 74% trong lần chẩn đoán đầu tiên, trong khi phiến đồ đạt yêu cầu cuối cùng là 93% sau chọc hút lại. Tỷ lệ này thấp hơn ở những u đo được dưới 10mm đường kính (62%) và bệnh xơ hoá (25%). Độ nhạy của phương pháp là 65%, độ đặc hiệu là 75% và giá trị tiên đoán dương tính là 92%. Tỷ lệ âm tính cao hơn trong UTBM ống không xâm nhập (45%). Tỷ lệ dương tính giả là 1,34%. Nếu chỉ giới hạn với những tổn thương vú không sờ nắn thấy tỷ lệ phiến đồ đạt yêu cầu độ chính xác là 67% [60].

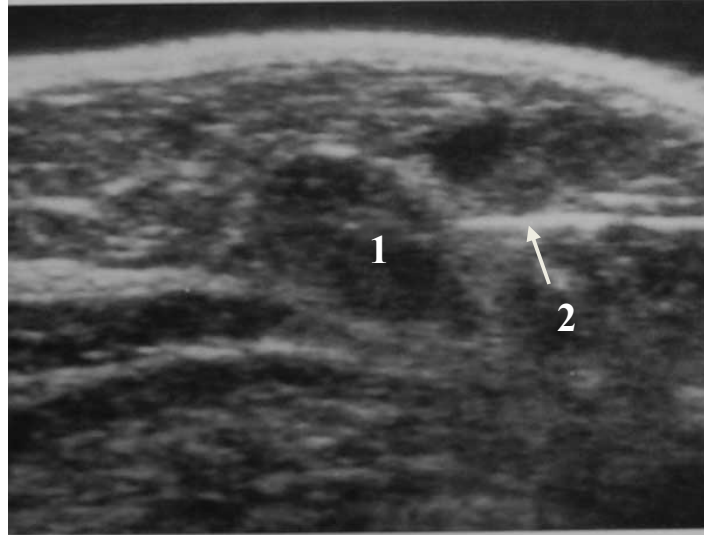
Đánh giá những phiến đồ CHTBKN không chẩn đoán được, nghiên cứu của Kumarasinghe và Constantine (1998) cho thấy hình ảnh tế bào học phổ biến nhất gây khó khăn cho việc chẩn đoán là mật độ tế bào (37%), mất dính tế bào (30%), nhân và hạt nhân lớn (30%), kích thước tế bào nhỏ (40%). Số lượng tế bào ít hoặc không đạt yêu cầu (86%), bệnh sử không đầy đủ (14%) và nhuộm kém (14%) góp phần vào những khó khăn kỹ thuật [61].

Nghiên cứu của Paulo Mendoza và cs (2011) đã xác định nguyên nhân của những trường hợp âm tính giả thường là do các kỹ thuật lấy mẫu không đủ để đánh giá, hoặc không chọc trúng vị trí tổn thương, ngoài ra có trường hợp âm tính giả do lỗi diễn giải [62].

1.3.1. Nghiên cứu phương pháp CHTBKN có hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán bệnh tuyến vú

Nhằm mục đích giúp cho việc lấy mẫu tế bào học được đúng vị trí, CHTBKN có hình ảnh học hướng dẫn với nhiều kỹ thuật phối hợp như nhũ ảnh, siêu âm, CT scanner, MRI... đã được thực hiện. Trong các kỹ thuật đó, siêu âm tuyến vú được đánh giá là phương pháp chẩn đoán có giá trị, nhanh chóng, ít tổn kém, cho phép đánh giá vị trí tổn thương, hình thái tổn thương và hướng đến chẩn đoán loại tổn thương cũng như rất hữu ích cho một sinh thiết có siêu âm dẫn đường, đã giúp cải thiện đáng kể độ chính xác của chẩn

đoán trước khi điều trị. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện và cho những kết quả khả quan.



Hình 1.7. Hình ảnh chọc hút tế bào kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm.

1. Hình ảnh tổn thương dạng khối; 2. Hình ảnh kim chọc hút

Nghiên cứu CHTBKN dưới hướng dẫn siêu âm các tổn thương vú không sờ nắn thấy của Kljianienko và cs (1998) cho thấy trong các tổn thương ác tính so với sinh thiết mở có 61,9% là phù hợp, 20% là nghi ngờ, 11,4% là âm tính giả và 6,7% là phiến đồ không đạt yêu cầu. Không có chẩn đoán dương tính giả. Độ nhạy của phương pháp là 87,8%, độ đặc hiệu là 94,5% và giá trị dự báo dương tính là 94,6%. Các kết quả này chỉ rõ với ngoại lệ là các tổn thương vi calci hóa, CHTBKN dưới hướng dẫn của siêu âm là kỹ thuật có giá trị, đáng tin cậy trong chẩn đoán các tổn thương vú không sờ nắn thấy của vú [60].

O'Neil và cộng sự (1997) nghiên cứu trên 697 trường hợp bệnh nhân u tuyến vú sử dụng phương pháp CHTBKN, kết quả cho thấy xét nghiệm này có độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 78%, giá trị tiên đoán dương 92% và giá trị tiên đoán âm là 92%. Tác giả kết luận đây là phương pháp có độ nhạy cao, có giá trị trong chẩn đoán UTV [63].

Nghiên cứu của Huỳnh Xuân Nghiêm và cs (2010) đánh giá hiệu quả của phương pháp CHTBKN có hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán khối u vú dạng đặc, tỉ lệ độ nhạy chung là 100%, độ đặc hiệu 99,4%, giá trị tiên đoán dương tính là 97,4% và tiên đoán âm tính là 100%. Các tác giả cũng đưa ra kết luận chọc hút tế bào vú bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm là một phương pháp nhanh, rẻ, ít thương tổn và chính xác, có giá trị cao [64].

Gustavo Febles và cs (2016) khi đánh giá hiệu quả của phương pháp tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm để chẩn đoán khối u ở vú cũng cho kết quả tương tự với độ nhạy 96%, độ đặc hiệu 92%, giá trị tiên đoán dương 97%, giá trị tiên đoán âm 89%, tỉ lệ dương tính giả 3% và âm tính giả 11% [65].

Sau khi đánh giá chất lượng của 46 nghiên cứu sử dụng phương pháp CHTBKN trong chẩn đoán bệnh tuyến vú, Ying-Hua Yu và cs (2012) đã khẳng định CHTBKN là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán bệnh tuyến vú, đặc biệt nếu có sự kết hợp với các phương pháp hướng dẫn hình ảnh cho lấy mẫu qua da của tổn thương [66].

1.3.2. Các nghiên cứu về giá trị của CHTBKN so với các phương pháp lấy mẫu khác

So với các phương pháp lấy mẫu khác, việc sử dụng sinh thiết lõi kim được đánh giá có giá trị không kém, đặc biệt trong những năm gần đây có vẻ là một phong trào hướng tới việc sử dụng các sinh thiết lõi kim thay thế chọc hút tế bào bằng kim nhỏ để phát hiện UTV. Xu hướng này là do một phần bởi ý tưởng rằng sinh thiết lõi kim có thể cung cấp một chẩn đoán cụ thể hơn, chắc chắn hơn cũng như niềm tin rằng việc đánh giá các yếu tố tiên lượng/dự đoán là không thể hoặc không đáng tin cậy trên các mẫu tế bào học. Rosa M và các cộng sự (2012) đã tiến hành phân tích 408 mẫu phẫu thuật và so sánh với kết quả tế bào học. Có 19 âm tính giả, không có kết quả dương tính giả.

Phần lớn các kết quả âm tính giả là do lỗi lấy mẫu. Các tác giả khẳng định CHTBKN là một phương pháp đáng tin cậy cho việc đánh giá ban đầu và chẩn đoán khối u sờ thấy trong vú. Ngoài ra, nó cũng có khả năng cung cấp thông tin cần thiết để tiên lượng, dự đoán, đặc biệt cho bệnh nhân có thể phải trải qua liệu pháp hỗ trợ [67].

Nghiên cứu của Westenend và cs (2001) cũng cho thấy sinh thiết kim nòng và CHTBKN trong chẩn đoán bệnh tuyến vú cho độ nhạy như nhau (88% so với 92%), giá trị tiên đoán dương tính như nhau (99% so với 100%) và tỉ lệ không đạt yêu cầu như nhau (7% và 7%). Tuy nhiên sự khác biệt về thống kê được tìm thấy ở độ đặc hiệu (sinh thiết kim nòng 90% và CHTBKN 82%) [68].

Kocjan G (2008) nhằm mục đích tiếp tục làm nổi bật vai trò CHTBKN trong chẩn đoán tổn thương vú, so sánh với sinh thiết lõi. Kết quả là CHTBKN và sinh thiết lõi có thể bổ sung cho nhau và cung cấp một phương pháp có độ chính xác cao, nhanh chóng và hiệu quả chi phí trong việc phân loại bệnh nhân. CHTBKN có một lợi thế là một phương pháp trước mắt và tuyệt vời để kiểm tra tại chỗ và chẩn đoán tại các phòng khám ngoại trú vú. Kocjan G nhận định rằng tương lai của CHTBKN trong chẩn đoán tổn thương vú là tươi sáng [69].

Moschetta M và cs (2014) tiến hành so sánh độ chính xác chẩn đoán của chọc hút tế bào kim nhỏ và sinh thiết lõi kim ở 400 bệnh nhân có tổn thương vú. Kết có 174 tổn thương ác tính và 226 tổn thương lành tính. Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác chẩn đoán, giá trị chẩn đoán dương và giá trị dự đoán âm tính của CHTBKN là 97%, 96%, 97% và 96%, tương ứng các giá trị của sinh thiết lõi là 97%, 96%, 97% và 96%. Tác giả kết luận CHTBKN và sinh thiết lõi cung cấp các giá trị chẩn đoán chính xác tương tự nhau [70].

Theo Mitra Suvradeep và Dey Pranab (2016), CHTBKN và sinh thiết lõi kim đều có những ưu điểm và hạn chế. CHTBKN được thực hiện nhanh chóng với chi phí thấp mang lại lợi ích cho bệnh nhân, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Ngoài ra, CHTBKN có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán và tính thỏa đáng thường tương đương, đôi khi vượt trội hơn [71].

1.4. Tiêu chuẩn hướng dẫn chẩn đoán tế bào học tuyến vú

1.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học bệnh tuyến vú theo Syed Z. Ali và Anil V. Parwani [21]:

- Tế bào học của tuyến vú bình thường.
- Mật độ tế bào thường thưa thớt.
- Luôn có các đám tế bào biểu mô tuyến gắn kết với nhau (có thể tạo thành thùy).
- Nhân tròn, đồng dạng, không dày đặc, ít chông chéo lên nhau.
- Chất nhuộm sắc rõ, hạt nhân nhỏ không rõ.
- Kèm theo các tế bào mô xơ, mỡ.

Đối với các bệnh lành tính của tuyến vú, ngoài các đặc điểm trên, tùy thuộc vào từng bệnh mà có các đặc điểm kèm theo về tế bào, chất nền...

- Tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học cho ung thư vú.

Các đặc điểm cần phân tích để chẩn đoán xác định sự ác tính:

+ *Tế bào*: Các tế bào đứng rời rạc hoặc kết hợp với nhau, dựa vào thang điểm SBR để đánh giá:

- Tế bào to nhỏ không đều, đặc biệt nhân to nhỏ không đều: +++
- Kích thước nhân lớn (gấp hơn 2 lần kích thước hồng cầu): +++

- Hình thái nhân bất thường, nhân quái
- Chất nhiễm sắc thô, đậm màu
- Hạt nhân nổi rõ, nhiều nhân chia
- Sự tồn tại hay không hình thái chế tiết trong bào tương tế bào u: tế bào hình trụ, nhân bị đẩy lệch, các không bào, các hạt.

Việc chẩn đoán tổn thương ác tính không chỉ dựa vào một đặc điểm nào riêng lẻ mà nên tập hợp nhiều đặc điểm trên, càng nhiều thì độ chính xác càng cao. Nếu chỉ có một đặc điểm thì nên chẩn đoán là tổn thương nghi ngờ ác tính.

+ *Sự sắp xếp tế bào*: Gồm các đám tế bào ít liên kết chặt chẽ với nhau, giới hạn không rõ có hình thái “mảnh vải rách tả tơi”, đặc biệt xếp thành nhiều hàng tạo hình dạng khối, không phụ thuộc vào cách dàn. Đối với các u lành thì đám tế bào này phẳng một lớp tế bào và có giới hạn rõ nét.

+ *Chất nền*: Rất gợi ý, nền "bản" chứa xác các tế bào bị hoại tử và các tế bào viêm.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học của UTV theo các tác giả Syed Z. Ali và Anil V. Parwani [21] gồm các đặc điểm chung sau:

- + Đặc điểm cấu trúc (đánh giá tốt nhất ở độ phóng đại 25, 40 lần).
- + Hình thái tế bào (đánh giá tốt nhất ở độ phóng đại 100, 400 lần).
- + Đặc điểm chung
 - Mật độ tế bào cao
 - Tế bào có kích thước lớn
 - Tỷ lệ nhân/bào tương cao
 - Nhân tăng sắc

- Hạt nhân lớn (thường ít quan sát thấy) lệch tâm
- Giảm sự kết dính tế bào, tăng các tế bào biểu mô riêng lẻ
- Hình ảnh phân chia tế bào hoặc phá vỡ màng nhân tế bào
- Tế bào dày đặc/chồng chất
- Không có tế bào cơ biểu mô
- Hoại tử
- + Đặc điểm riêng biệt
- Kích thước tế bào nhỏ với bào tương sáng hoặc có không bào (ung thư tiểu thùy)
- Tế bào có nhân trần đa hình với hạt nhân lớn (ung thư thể túy)
- Chất nhầy phong phú và các đám mao mạch phát triển (ung thư biểu mô nhầy)
- Ống tuyến giãn rộng, mở trên một mô nền sợi (ung thư biểu mô dạng ống)

1.4.2. Phân loại tế bào học bệnh tuyến vú theo “Hệ thống phân tầng”

Được xác nhận bởi Chương trình Kiểm tra vú Quốc gia của Vương quốc Anh (NHSBSP) [72], Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (NCI) [73] và Bệnh viện Đại học Hoàng gia Úc (RCPA) [74] (*chi tiết được trình bày trong phần phương pháp nghiên cứu*).

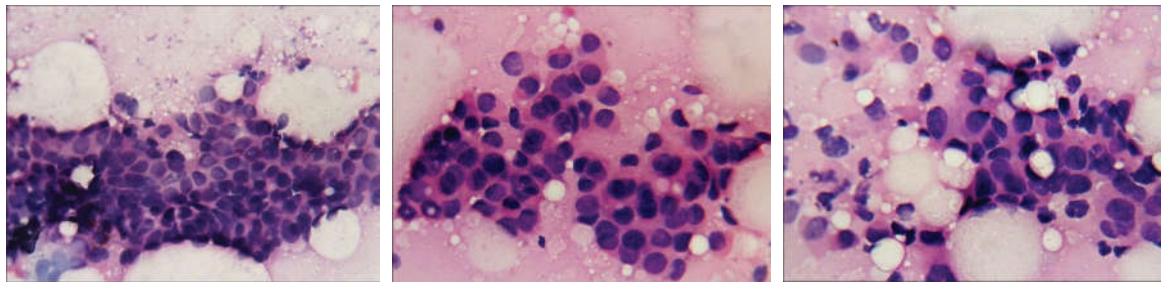
Phân loại tế bào học này được sử dụng để phân tầng tổn thương tế bào học tuyến vú do dễ dàng áp dụng, dễ tái lập chẩn đoán, độ tin cậy cao nên được nhiều nước có nền Y học hiện đại sử dụng (Vương quốc Anh, Mỹ và Úc...).

1.5. Phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson trong ung thư biểu mô tuyến vú

Trong chẩn đoán tế bào học trên các tổn thương vú ác tính, tế bào học không những mang lại việc chẩn đoán bệnh mà còn giúp các nhà lâm sàng phân loại khối u trước khi phẫu thuật để có thể lựa chọn được phác đồ y tế thích hợp nhất, bởi vì việc điều trị hỗ trợ, bao gồm hóa trị trước phẫu thuật và tamoxifen, ngày càng trở nên phổ biến đối với bệnh UTV giai đoạn sớm, ngoài ra, phân độ tế bào học còn giúp đánh giá lại độ ác tính cho những trường hợp UTV tái phát sau điều trị để có cách thức can thiệp phù hợp hơn. Robinson IA và các cộng sự (1994) đã dựa vào 6 đặc điểm của phiên đồ tế bào học, bao gồm sự phân ly của tế bào, kích thước tế bào, hình thái tế bào, hạt nhân, màng nhân và chất nhuộm sắc để xây dựng 3 mức độ tổn thương (GI, GII, GIII). Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng phân loại UTV trên tế bào học là khả thi và tương ứng với phân độ mô học, có thể thay thế cho độ mô học, do đó, một sự kết hợp của tế bào học và chụp X quang vú có thể cung cấp thông tin về loại khối u và kích thước trước khi phẫu thuật. Các tác giả khuyên các nhà giải phẫu bệnh nên sử dụng hệ thống phân loại này cho các trung tâm trong chẩn đoán UTV [11].

Các nghiên cứu sau này nhằm đánh giá giá trị của phương pháp phân độ tế bào học của Robinson và đều cho kết quả khả thi. Zainab A.J. AL-Obaidi (2006) sử dụng phân độ tế bào học chọc hút tế bào bằng kim nhỏ trong UTBM tuyến vú và đã đưa ra kết luận: phân độ tế bào học không tương ứng chính xác so với phân độ mô học nhưng nó là tốt như nhau nếu các biến đổi trong lớp mô được coi là do tính không đồng nhất của khối u. Hệ thống chấm điểm Robinson trong phân độ tế bào học là có giá trị bởi phương pháp này đơn giản, mất ít thời gian và các thông tin thu được là có giá trị trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng [12].

Sinha S và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 59 bệnh nhân UTV và đưa ra kết luận phân độ tế bào học của Robinson tương quan tốt với phân độ mô học Bloom Richardson. Đối với khối u độ I và II có sự tương quan rất cao giữa tế bào học và mô bệnh học, trong khi ở độ III, sự phù hợp gần như hoàn hảo [75].



Tế bào học độ I

Tế bào học độ II

Tế bào học độ III

Hình 1.8. Hình ảnh tế bào học theo thang điểm Robinson (Sinha S và cs [75])

Phukan JP và cộng sự (2015) nghiên cứu về phân độ tế bào học của Robinson trong UTBM vú và quan hệ của nó với phân độ mô học. Trong số 50 trường hợp trên tế bào học, 14 (28%) trường hợp được phân độ I, 24 (48%) độ II, và 12 (24%) độ III, trong phân độ mô học, các mức tương ứng độ I, II, III là 9 (18%), 28 (56%) và 13 (26%). Kết quả xác định 72% sự phù hợp của phân độ tế bào học với độ mô học, với độ II và độ III cho thấy mức độ cao nhất của sự phù hợp (83,33%), trong đó có thể so sánh với các nghiên cứu trước đó. Đo lường Kappa cho thấy một mức độ cao hơn của sự phù hợp trong các khối u độ cao so với các khối u ở mức độ thấp (0,73 ở độ III, 0,53 trong độ II và 0,39 trong độ I). Như vậy, phân độ tế bào học Robinson được cho là một tham số rất hữu ích trong việc lựa chọn các chế độ điều trị và dự đoán sự phát triển của khối u [76].

Nghiên cứu của các tác giả khác gần đây cũng đều khẳng định phương pháp phân độ tế bào học của Robinson rất có giá trị trong chẩn đoán và điều trị, đồng thời đây là phương pháp đơn giản, khách quan, và dễ thực hiện trong phân loại UTV [77],[78],[79],[80]....

Trải qua quá trình thử nghiệm và đánh giá, áp dụng thực tế với những sự phân tích, so sánh trên cơ sở những công trình nghiên cứu nghiêm túc, khoa học và quy mô của rất nhiều tác giả, có thể khẳng định rằng, tế bào học hút kim nhỏ là một phương pháp chẩn đoán có giá trị và chính xác đối với bệnh vú nói chung và UTV nói riêng. Lợi ích của phương pháp này là chẩn đoán chính xác, nhanh chóng, rẻ tiền, bệnh nhân chấp nhận dễ dàng và biến chứng tối thiểu hoặc không có biến chứng. Không những vậy, tế bào học còn cho phép xác định mức độ ác tính giúp việc điều trị được thuận tiện, và do vậy phương pháp này được sử dụng rộng rãi tại các cơ sở khám chữa bệnh.

1.6. Phân loại mô học ung thư vú

Trong nhiều thập kỷ qua, đã có rất nhiều hệ thống phân loại mô học UTV đã được đưa ra dựa vào đặc điểm hình thái học của mô và/hoặc tế bào u. Để có được một hệ thống phân loại mô học và độ mô học hoàn chỉnh, để áp dụng, cung cấp những yếu tố tiên lượng quan trọng nhằm mục đích điều trị, các nhà bệnh học đã phải bỏ ra rất nhiều công sức trong rất nhiều năm nghiên cứu hình thái học khối u. Phân loại mô bệnh học UTV được WHO đưa ra lần đầu tiên năm 1968 [81] sau đó được chỉnh sửa và tái bản lần 2 năm 1981 [82]. Cho đến năm 2003, WHO tái bản lần thứ 3 và được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng trên toàn thế giới [83]. Tuy nhiên, phân loại này vẫn còn có một số nhược điểm. Để khắc phục những nhược điểm đó, năm 2012 WHO đã cập nhật nhiều thể mới dựa trên phân loại tái bản lần thứ 3 năm 2003. Đây là phân loại mới nhất đang được áp dụng rộng rãi trong các cơ sở xét nghiệm giải phẫu bệnh [84].

Loại vi thể	ICD
UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt	8500/3
UTBM đa hình	8522/3
UTBM tế bào khổng lồ mô đệm dạng hủy cốt bào	8035/3
UTBM với đặc điểm biểu mô màng đệm	
UTBM với đặc điểm hắc tố	
UTBM tiểu thùy xâm nhập	8520/3
UTBM tiểu thùy cổ điển	
UTBM tiểu thùy đặc	
UTBM tiểu thùy dạng phế nang	
UTBM tiểu thùy đa hình	
UTBM ống tiểu thùy	
UTBM tiểu thùy hỗn hợp	
UTBM thể ống nhỏ	8211/3
UTBM dạng sàng	8201/3
UTBM nhày	8480/3
UTBM có đặc điểm thể tử	
UTBM thể tử	8510/3
UTBM thể tử không điển hình	8513/3
UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt với đặc điểm thể tử	8500/3
UTBM thể biệt hóa tiết hủy đầu	
UTBM thể biệt hóa tế bào nhẵn	
UTBM vi nhú xâm nhập	8507/3
UTBM thể dị sản không phải loại đặc biệt	8575/3
UTBM dị sản tuyến vảy độ thấp	8570/3
UTBM dị sản dạng xơ	8572/3
UTBM dị sản tế bào vảy	8070/3

UTBM dị sản tế bào hình thoi	8032/3
UTBM dị sản biệt hóa trung mô	
Dị sản biệt hóa sụn	8571/3
Dị sản biệt hóa xương	8571/3
Các loại dị sản biệt hóa trung mô khác	8575/3
UTBM dị sản hỗn hợp	8575/3
UTBM dị sản cơ biểu mô	8982/3
<i>Các khối u biểu mô - cơ biểu mô</i>	
UTBM tuyến cơ biểu mô	8983/3
UTBM tuyến nang	8200/3
<i>Các tıp hiếm gặp</i>	
UTBM có đặc điểm thần kinh nội tiết	
UTBM thần kinh nội tiết biệt hóa cao	8246/3
UTBM thần kinh nội tiết biệt hóa kém (carcinoma tế bào nhỏ)	8041/3
UTBM biệt hóa thần kinh nội tiết	8574/3
UTBM bài tiết	8502/3
UTBM nhú xâm nhập	8503/3
UTBM tế bào chùm nang	8550/3
UTBM dạng biểu bì nhầy	8430/3
UTBM đa hình	8525/3
UTBM tế bào hạt	8290/3
UTBM giàu lipid	8314/3
UTBM tế bào sáng giàu glycogen	8315/3
UTBM tuyến bã	8410/3

*** Xếp giai đoạn (Xếp hạng theo TNM)**

+ Theo u nguyên phát T (tumor)

- Tx: Không thể xác định được u nguyên phát

- T0: Không thấy u nguyên phát

- T *in situ*: Carcinoma tại chỗ, carcinoma trong ống, carcinoma thùy tại chỗ, hoặc bệnh Paget núm vú không có u kèm theo (bệnh Paget núm vú có u kèm theo được xếp theo kích thước của u)

- T1: U có kích thước lớn nhất ≤ 2.0 cm

o T1mc: Xâm lấn vi thể u có kích thước lớn nhất ≤ 0.1 cm

o T1a: U > 0.1 cm nhưng ≤ 0.5 cm

o T1b: U > 0.5 cm nhưng ≤ 1.0 cm

o T1c: U > 1.0 cm nhưng ≤ 2.0 cm

- T2: U có kích thước lớn nhất > 2.0 cm nhưng ≤ 5.0 cm

- T3: U có kích thước lớn nhất > 5.0 cm

- T4: U kích thước bất kỳ ăn lan trực tiếp vào da hoặc thành ngực

o T4a: Ăn lan thành ngực

o T4b: Phù nề hoặc loét da vú hoặc các nốt vệ tinh ở da vú

o T4c: Có cả hai thành phần trên

o T4d: Carcinoma dạng viêm

+ Theo hạch lympho vùng N (Nodes)

- Nx: Không thể xác định các hạch vùng

- N0: Không có di căn hạch vùng

- N1: Di căn vào hạch lympho vùng nách, di động

- N2: Di căn vào hạch lympho nách, hạch dính nhau hoặc dính vào các

cấu trúc khác

- N3: Di căn vào hạch lympho vú trong cùng bên

+ Theo di căn xa M (Metastasis)

- Mx: Không thể xác định di căn xa

- M0: Không có di căn xa

- M1: Có di căn xa (kể cả di căn vào hạch lympho trên đòn cùng bên).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 512 trường hợp bệnh lý tuyến vú có đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau đây:

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

+ Bệnh nhân nữ có bệnh lý tuyến vú lành tính hoặc ung thư vú nguyên phát, được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm tế bào học chọc hút kim nhỏ hoặc xét nghiệm mô bệnh học sau phẫu thuật.

+ Có đủ hồ sơ bệnh án

+ Với các trường hợp sau phẫu thuật, có đủ khối nén bệnh phẩm sau phẫu thuật để làm tiêu bản khi cần thiết.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Trường hợp u vú có chống chỉ định làm xét nghiệm tế bào học (*người bệnh không hợp tác hoặc quá lo lắng, người có cơ địa chảy máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu, có thẩm mỹ vú liên quan bơm silicon trực tiếp hoặc đặt túi nước giả ở vú*).

+ Trường hợp ung thư vú tái phát hoặc di căn đến vú.

2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong thời gian từ tháng 1/2014 đến tháng 9/2016.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Đại học Y Thái Bình.

Bệnh viện K1, K2 và K3 (Những trường hợp ung thư vú sau chẩn đoán tế bào học sẽ được gửi điều trị tại đây).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Thực hiện nghiên cứu theo phương pháp nghiên cứu mô tả, cắt ngang; đối chiếu kết quả tế bào học với mô bệnh học sau phẫu thuật cho những trường hợp u vú được phẫu thuật.

2.3.2. Chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu:

Chọn toàn bộ bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn đối tượng nghiên cứu.

Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu cho nghiên cứu xác định tỉ lệ mắc u:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu

Z: Độ tin cậy lấy ở ngưỡng $\alpha=0,05$ ($Z^2 = 1,96$)

p: Tỉ lệ mắc ung thư vú trong số bệnh lý tuyến vú, chọn $p = 0,13$ [53]

d: Độ chính xác tuyệt đối mong muốn, chọn $d = 0.03$

Cỡ mẫu nghiên cứu theo tính toán là 483 đối tượng. Làm tròn lên, cỡ mẫu cần điều tra tối thiểu là 500. Thực tế nghiên cứu trên 512 đối tượng, trong đó có 251 trường hợp u vú đã được phẫu thuật (195 u lành và 56 u ác tính).

2.3.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

2.3.3.1. Đặc điểm chung

Tuổi: Chia thành các nhóm tuổi:

< 20 tuổi

20 đến 29 tuổi

30 đến 39 tuổi

40 đến 49 tuổi

50 đến 59 tuổi

≥ 60 tuổi

Nghề nghiệp;

Tình trạng hôn nhân;

Một số đặc điểm liên quan đến sản phụ khoa.

2.3.3.2. Đặc điểm lâm sàng

- Lý do khám bệnh
- Triệu chứng thăm khám lâm sàng

Vị trí u: Một bên vú
 Hai bên vú
 $\frac{1}{4}$ trên ngoài
 $\frac{1}{4}$ trên trong
 $\frac{1}{4}$ dưới ngoài
 $\frac{1}{4}$ dưới trong
 Quàng - núm vú

Số lượng u: Một nhân u
 Từ 2 nhân u trở lên

Các đặc điểm khác: kích thước u, ranh giới u, mật độ u, hình dạng, di động, hạch kèm theo.

2.3.3.3. Đặc điểm tế bào học

* **Phân loại bệnh tuyến vú theo Hệ thống phân loại 5 tầng:** được xác nhận áp dụng và phổ biến rộng rãi bởi Chương trình Kiểm tra vú Quốc gia của Vương quốc Anh (NHSBSP) [72], Viện Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI) [73] và Đại học Bệnh học Hoàng gia Úc (RCPA) [74]:

C1: Phiến đồ không thỏa đáng

Đặc điểm:

- Số lượng tế bào biểu mô trên phiến đồ không đủ để đánh giá (Mẫu nghèo tế bào);
- Thực hiện không đúng việc hút dịch, dàn mẫu bệnh phẩm và nhuộm;
- Quá nhiều máu ngoại vi.

Trong một số trường hợp, thông tin chẩn đoán thực sự của mẫu lại bị xem như là những thông tin thứ yếu, chẳng hạn, mảnh mô mỡ có thể gợi ý một chẩn đoán u mỡ nhưng lại được coi là thông tin thứ yếu đi kèm trong tổn thương. Khi chọc hút một số tổn thương như nang, áp xe, hạch viêm, hoại tử mỡ và mẫu dịch nướu vú có thể không có tế bào biểu mô nhưng không nên xếp vào nhóm “mẫu không thỏa đáng”.

Những hình ảnh giả tạo do khâu chuẩn bị phiến đồ:

- Áp lực đè ép quá mạnh khi dàn mẫu bệnh phẩm trên lam kính.
- Phiến đồ bị khô quá nhanh hoặc bị khô quá trước khi cố định phiến đồ.
- Phiến đồ quá dày, có quá nhiều máu (hồng cầu), nhiều dịch giàu protein che mờ các hình ảnh quan trọng, gây khó chẩn đoán.

C2: Lành tính

Phiến đồ được coi là lành tính khi có các đặc điểm:

- Mẫu tế bào không có bằng chứng về tổn thương ác tính hoặc tổn thương được coi là không điển hình.

- Mật độ thấp hoặc vừa phải các tế bào biểu mô và chủ yếu là các tế bào biểu mô ống rất đều đặn. Các tế bào này thường sắp xếp thành lớp đơn và có các đặc điểm tế bào học lành tính đặc trưng. Nền phiến đồ thường có nhân trần nằm phân tán hoặc cặp đôi. Nếu tổn thương có cấu trúc nang, thành phần tế bào học thường là hỗn hợp đại thực bào bọt với tế bào tuyến tiết rụng đầu. Các mảnh mô xơ mỡ và/ hoặc mô mỡ cũng là dấu hiệu phổ biến.

- Có thể chẩn đoán một số tổn thương như u tuyến xơ lành tính (adenofibroma), hoại tử mỡ, viêm vú u hạt, áp xe vú, hạch bạch huyết, v.v... nếu có đủ các đặc điểm đặc hiệu để chẩn đoán, đồng thời các thông tin đa chuyên ngành có thể giúp ích cho chẩn đoán.

C3: Không điển hình có thể là lành tính

Phiến đồ có các đặc điểm của tổn thương lành tính như mô tả trong nhóm C2. Tuy nhiên, phiến đồ cũng có thể có một số đặc điểm không phổ biến khác nhưng cũng được coi là lành tính; những đặc điểm đó có thể là bất kỳ một hoặc phối hợp các đặc điểm sau đây:

- Đa hình thái nhân tế bào;
- Mật kết dính tế bào ở một mức độ nào đó;
- Nhân và bào tương thay đổi do các yếu tố khác như do nội tiết tố (mang thai, thuốc tránh thai, thuốc nội tiết,...) hoặc ảnh hưởng do điều trị;
- Mật độ tế bào cao đi kèm với những dấu hiệu trên.

Ngoài ra, một số tổn thương khác cũng được coi là có nguy cơ cao ác tính, gồm tổn thương nhú, nghi ngờ u dạng lá. Trong cả 2 tổn thương này đều có thể không có đặc điểm không điển hình của tế bào nhưng thực tế vẫn có thể có tổn thương ác tính khu trú.

C4: Nghi ngờ ác tính

Nhóm nghi ngờ ác tính này được sử dụng cho những trường hợp có các đặc điểm không điển hình về tế bào học mà nhà giải phẫu bệnh gần như biết chắc là do tổn thương ác tính gây ra nhưng thiếu bằng chứng để khẳng định chắc chắn là ác tính với ba đặc điểm chính sau:

- Mẫu tế bào thu được quá ít hoặc do bảo quản kém hoặc xử lý kém, nhưng có một số tế bào mang đặc điểm ác tính.
- Mẫu tế bào có thể hiển thị một số đặc điểm ác tính nhưng lại không có các tế bào ác tính thực sự rõ ràng.

- Mẫu tế bào nhìn chung là mẫu lành tính cùng với nhiều nhân trần và/hoặc các mảng tế bào dính kết nhau nhưng đôi khi có tế bào mang đặc điểm ác tính.

Trong trường hợp kết quả tế bào học được xếp vào nhóm C4 nhưng do mật độ tế bào thấp thì nên chọc hút lại để chẩn đoán. Tuy nhiên, nếu phiên đồ nghi ngờ ác tính nhưng có mật độ tế bào cao thì việc chọc hút lại chưa chắc đã giúp ích cho chẩn đoán.

C5: Ác tính

Đặc điểm: Mẫu tế bào học có đủ các tế bào đặc trưng của ung thư biểu mô hoặc tổn thương ác tính khác (như mô tả trong bảng 2.1).

Các nhà giải phẫu bệnh có cảm giác dễ dàng chẩn đoán phiên đồ đó là ác tính. Không nên chẩn đoán tổn thương ác tính nếu chỉ dựa vào một tiêu chuẩn đơn lẻ. Việc phối hợp các đặc điểm liệt kê trong bảng dưới đây là vô cùng cần thiết để chẩn đoán tổn thương này.

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn tế bào học của tổn thương u vú lành tính và ác tính

Đặc điểm	Lành tính	Ác tính
Mật độ tế bào biểu mô	Thường thấp hoặc trung bình	Thường cao
Liên kết tế bào	Chặt chẽ với các cụm, đám lớn tế bào	Lỏng lẻo, dễ tách rời nhau do tế bào phân ly nhưng vẫn còn bào tương hoặc nhóm nhỏ tế bào nguyên vẹn
Mẫu sắp xếp tế bào	Đều đặn, thường là mảng dẹt đơn lớp	Không đều, xếp chồng chất tạo thành khối
Typ tế bào	Hỗn hợp biểu mô, cơ biểu mô và các tế bào khác, có thể lẫn với mảnh mô đệm	Thường chỉ có tế bào biểu mô ác tính

Nhân trần lưỡng cực (hình bầu dục)	Thường có số lượng lớn	Không dễ gặp
Nền phiên đồ	Nói chung là sạch trừ trường hợp viêm	Đôi khi lẫn chất cặn hoại tử các mảnh hoại tử và thỉnh thoảng có tế bào viêm như ĐTB
Đặc điểm nhân		
Kích thước (so với đường kính hồng cầu)	Nhỏ	Thay đổi, thường lớn, tùy theo typ u
Đa hình thái nhân	Hiếm	Thường gặp
Màng nhân (Nhuộm PAP)	Nhẵn đều	Không đều dạng răng cưa
Hạt nhân (Nhuộm PAP)	Chỉ một hạt nhân nhỏ hoặc không rõ ràng	Thay đổi, thường nổi trội, lớn hoặc nhiều
Chất nhiễm sắc (Nhuộm PAP)	Mịn, mảnh	Kết thành cục, khối và có thể không đều nhau
Đặc điểm bổ sung	Dị sản tuyến tiết rụng đầu, đại thực bào bọt	Chất nhày mucin và lòng ống nội bào tương.

PAP: phương pháp nhuộm Papanicolaou

*** Phân độ tế bào học:**

Áp dụng phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson với 6 thông số tế bào học: sự phân ly tế bào, kích thước tế bào, sự đồng nhất tế bào, hạt nhân, màng nhân và chất nhiễm sắc theo ba mức: 1 điểm, 2 điểm và 3 điểm, sau đó nhóm chúng thành ba độ theo tổng số điểm [85].

Bảng 2.2. Thang điểm phân độ tế bào học theo Robinson

Đặc điểm tế bào học	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Sự phân ly của tế bào	Chủ yếu tạo đám	Đám và rải rác	Chủ yếu là đơn lẻ
Kích thước tế bào	1-2 lần hồng cầu	3-4 lần hồng cầu	5 lần hồng cầu
Sự đồng nhất tế bào	Đơn dạng	Tương đối đều	Đa hình thái
Hạt nhân	không rõ	Tương đối rõ	Nổi bật hay đa hình
Màng nhân	Mịn	Có nếp gấp	Lồi lõm, khe
Chất nhuộm sắc	Đều	Có hạt	Đông vón hoặc sáng

Tổ hợp điểm:

Từ **6-11** điểm: **độ I** (GRI)

Từ **12-14** điểm: **độ II** (GRII)

Từ **15-18** điểm: **độ III** (GRIII)

2.3.3.4. Mô bệnh học

Sử dụng phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2012 [5] và phân độ mô học theo hệ thống phân loại Scarff-Bloom-Richardson sửa đổi bởi Elston và Ellis [86] đối với những trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú.

Bảng 2.3. Hệ thống phân độ Nottingham (Theo Bloom và Richard có sửa đổi)

Điểm số / Đặc điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
A. Dạng ống	>75%	10-75%	<10%
B. Số nhân chia/1vi trường ở độ phóng đại cao	< 7	7-12	>12
C. - Kích thước nhân - Sự đa hình thái nhân	- Gần bình thường - Ít biến đổi	- Khá to - Biến đổi vừa	- Rất to - Đa hình

		phải	thái
--	--	------	------

* Đánh giá độ mô học: Tính tổng điểm A+B+C

- Từ 3 - 5 điểm: Độ 1 - Biệt hóa rõ. (Tiên lượng tốt)
- Từ 6 - 7 điểm: Độ 2 - Biệt hóa vừa. (Tiên lượng vừa)
- Từ 8 - 9 điểm: Độ 3 - Biệt hóa kém. (Tiên lượng xấu)

2.3.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.3.4.1. Kỹ thuật tế bào chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm.

Sử dụng bơm tiêm loại 10ml, kim tiêm 20G, máy siêu âm đầu dò nông, các bước tiến hành như sau:

+ Sát trùng da vùng vú muốn chọc hút đã được định vị trên lâm sàng và trên siêu âm.

+ Xác định lại vị trí u vú trên siêu âm, đường vào u gần nhất và dễ nhất.

+ Chọc thẳng kim qua da (vuông góc với da) và theo dõi đường đi của kim trên màn hình siêu âm để đảm bảo kim đi vào khối u. Khi kim vào được u, tiến hành hút bằng bơm tiêm, sau đó hơi rút kim nhưng không thoát qua da để chuyển hướng kim sang vị trí khác của u (có thể làm thêm động tác này một lần nữa nếu u có kích thước lớn) nhằm thu được nhiều dịch u ở nhiều vùng nhất có thể.

+ Sau khi rút kim ra khỏi u (thao tác như tiêm thông thường), bơm từ từ dịch chọc hút được từ bơm tiêm ra lam kính và làm phiến đồ thường quy, để phiến đồ khô tự nhiên và cố định nhanh bằng cồn 90⁰ - 100⁰

+ Lưu ý: đối với những trường hợp nang có dịch, cần chọc hút hết dịch, sau đó tiếp tục chọc lấy bệnh phẩm vùng vỏ nang.

+ Nhuộm phiến đồ bằng dung dịch Giemsa với tỉ lệ 1/10 như thường quy.

+ Đọc kết quả tế bào học dưới kính hiển vi quang học OLYMPUS và phân loại theo “Hệ thống phân tầng” nêu trên, có sự kiểm định của thầy hướng dẫn.

+ Trong quá trình đọc kết quả, nếu phiên đồ lần 1 không thỏa đáng thì làm lại lần 2 theo đúng quy trình như trên. Nếu lần 2 cũng không được thì hẹn bệnh nhân xét nghiệm lại vào ngày khác (sau từ 5 đến 7 ngày).

- Chỉ định kỹ thuật:

Tất cả các trường hợp có tổn thương tại vú sau khi thăm khám lâm sàng và siêu âm.

- Chống chỉ định các trường hợp:

+ Bệnh nhân không hợp tác hoặc quá lo lắng.

+ Người có cơ địa chảy máu hoặc đang dùng thuốc chống đông máu.

+ Thâm mỹ vú liên quan bơm silicon trực tiếp hoặc đặt túi nước giả ở vú.

- Tai biến, biến chứng và cách xử trí:

Hầu hết thường không có tai biến, biến chứng. Tuy nhiên, có thể xảy ra một số trường hợp sau:

+ Chảy máu do chọc phải mạch máu. Xử trí bằng cách ấn mạnh tại chỗ chọc hút trong khoảng 30 giây.

+ Tràn khí màng phổi tuy rất hiếm xảy ra trong trường hợp thành ngực mỏng, khối u nhỏ nằm sâu trong vú. Biểu hiện lâm sàng gồm đau ngực và vai đột ngột, đôi khi kèm theo khó thở. Tình trạng này thường tự giảm dần rồi tự khỏi. Hiếm khi phải dẫn lưu màng phổi.

+ Biến chứng muộn: nhiễm trùng tại chỗ kim xuyên qua cũng rất hiếm xảy ra. Nói chung thường nhẹ và đáp ứng tốt với kháng sinh thông thường.

2.3.4.2. Kỹ thuật mô bệnh học

Các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật được cố định trong dung dịch formol 10%, sau đó được chuyển đúc và cắt nhuộm theo kỹ thuật thường quy (H&E).

Tiêu bản H&E được đọc dưới kính hiển vi quang học OLYMPUS, phân loại tổn thương mô học theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2012, phân độ mô học Nottingham sau đó được thầy hướng dẫn kiểm định.

2.3.5. Quy trình nghiên cứu

- Ghi nhận các thông tin chung về đối tượng nghiên cứu.
- Khám lâm sàng các bệnh tuyến vú: Sử dụng phương pháp hỏi tiền sử, bệnh sử và thăm khám lâm sàng (sử dụng bộ phiếu nghiên cứu).
- Xét nghiệm tế bào học: Sử dụng phương pháp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm. Sử dụng phân loại bệnh tuyến vú theo “Hệ thống phân tầng”. Áp dụng phương pháp phân độ tế bào học của Robinson đối với những trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú.
- Xét nghiệm mô bệnh học những trường hợp có tổn thương u vú sau phẫu thuật. Áp dụng phân loại mô bệnh học theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2012 và hệ thống phân độ mô học Nottingham (theo Bloom và Richard sửa đổi) cho những trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú.

2.3.6. Xử lý số liệu

- Số liệu được làm sạch trước và sau khi nhập số liệu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. Kiểm tra phân bố chuẩn của các biến trước khi phân tích thống kê. Sử dụng các test thống kê thường áp dụng trong Y học, test χ^2 để so sánh giữa các tỉ lệ.
- Sử dụng hệ số tương quan xếp hạng Spearman để đánh giá mức độ phù hợp giữa chẩn đoán tế bào học với mô bệnh học.
- Xác định độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính, tỉ lệ âm tính giả (hoặc dương tính giả), của phương pháp tế bào học so với mô bệnh học theo các công thức sau:

$$\text{Độ nhạy} = \frac{\text{Dương tính thật}}{\text{Dương tính thật} + \text{Âm tính giả}} \times 100\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{\text{Âm tính thật}}{\text{Âm tính thật} + \text{Dương tính giả}} \times 100\%$$

$$\text{Giá trị tiên đoán dương} = \frac{\text{Dương tính thật}}{\text{Dương tính thật} + \text{Dương tính giả}} \times 100\%$$

$$\text{Giá trị tiên đoán âm} = \frac{\text{Âm tính thật}}{\text{Âm tính thật} + \text{Âm tính giả}} \times 100\%$$

$$\text{Tỉ lệ dương tính giả} = \frac{\text{Dương tính giả}}{\text{Tổng số trường hợp}} \times 100\%$$

$$\text{Tỉ lệ âm tính giả} = \frac{\text{Âm tính giả}}{\text{Tổng số trường hợp}} \times 100\%$$

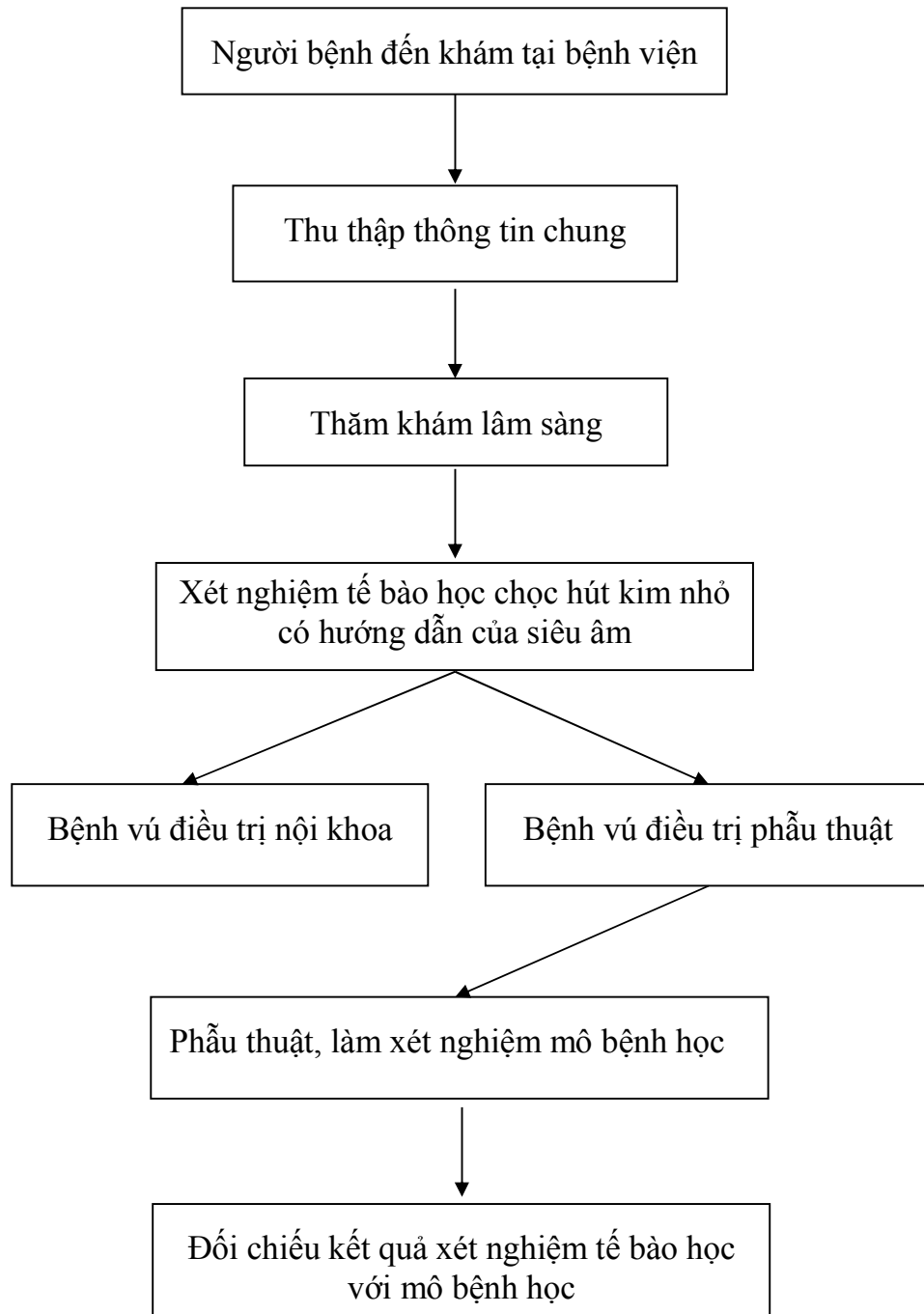
2.3.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng chấm đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Nghiên cứu được sự cho phép của Hội đồng khoa học và Ban Giám đốc Bệnh viện Đại học Y Thái Bình, Bệnh viện K1, K2, K3 Trung ương trước khi tiến hành thực hiện.

- Tất cả các biến số, chỉ số nghiên cứu được thu thập một cách trung thực và khoa học.

- Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân đều được giữ bí mật.

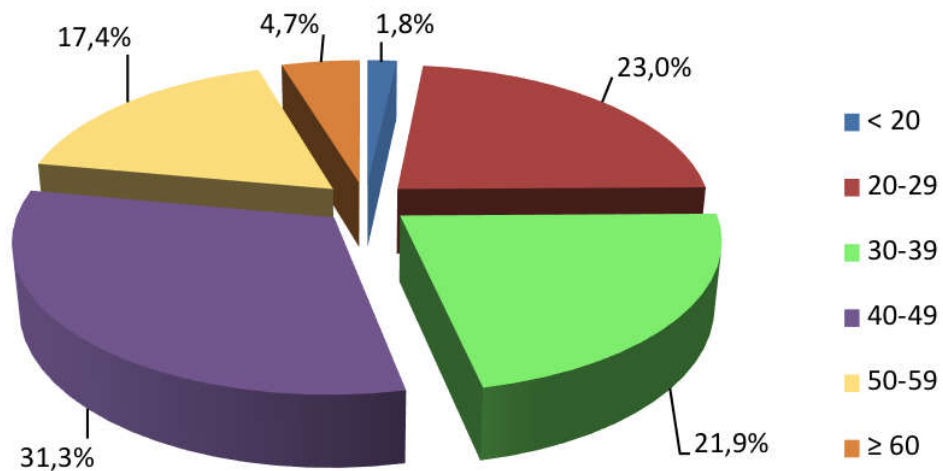
SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 512 đối tượng nghiên cứu, nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 40-49 tuổi (chiếm tỉ lệ 31,3%), tiếp đến là nhóm tuổi 20-29 (chiếm 23,0%) và nhóm tuổi 30-39 (chiếm 21,9%). Nhóm tuổi từ 50-59 chiếm 17,4%, nhóm dưới 20 tuổi và trên 60 chiếm tỉ lệ thấp. Người đến khám trẻ tuổi nhất là 14 tuổi và cao tuổi nhất là 85 tuổi.

3.1.2. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Nghề nghiệp	Số lượng	Tỉ lệ %
Lao động tự do	32	6,3
Nông dân	297	58,0
Cán bộ, CNVC	104	20,3
Buôn bán	42	8,2
Hưu trí	19	3,7
Khác (HSSV, nội trợ...)	18	3,5
Tổng	512	100,0

Bảng trên cho thấy đối tượng là nông dân chiếm tỉ lệ 58%, tiếp đến là cán bộ CNVC (20,3%); tiểu thương và lao động tự do chiếm tỉ lệ 14,5%; người nghỉ hưu chiếm tỉ lệ 3,7%. Các đối tượng khác trong nghiên cứu này gồm học sinh, sinh viên, người nội trợ và tiểu thủ công chiếm tỉ lệ 3,5%.

3.1.3. Tình trạng hôn nhân

Bảng 3.2. Tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu

Tình trạng hôn nhân	Số lượng	Tỉ lệ %
Chưa kết hôn	51	10,0
Goá/Ly hôn/ ly thân	42	8,2
Đang có chồng	419	81,8
Tổng	512	100,0

Đa số đối tượng đến khám bệnh tuyến vú đều có gia đình (81,8%), chưa kết hôn chiếm 10,0%; góa phụ và những người sống ly thân hoặc ly hôn chiếm tỉ lệ thấp nhất (8,2%).

3.1.4. Một số đặc điểm về sản phụ khoa

Bảng 3.3. Một số đặc điểm về sản phụ khoa của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm sản khoa		Số lượng	Tỉ lệ %
Số con	Chưa có con	62	12,1
	Có 1 - 2 con	416	81,3
	Có ≥ 3 con	34	6,6
Tiền sử sảy thai	Không	480	93,7
	1 lần	26	5,1
	2 -3 lần	6	1,2
Kinh nguyệt	Đều	239	46,7
	Không đều	198	38,7
	Mãn kinh	75	14,6

Người bệnh đến khám tập trung chủ yếu là đối tượng đã có 1 hoặc 2 con (chiếm 81,3%). Tỉ lệ người chưa có con là 12,1%. Ngoài ra, những người có từ 3 con trở lên chiếm tỉ lệ thấp (6,6%).

Về tiền sử sảy thai: Tỉ lệ có tiền sử sảy thai chiếm 6,3% trong đó 5,1% sảy thai một lần, 1,2% sảy thai từ 2 đến 3 lần.

239 (46,7%) trường hợp nghiên cứu có kinh nguyệt đều và 198 (38,7%) trường hợp có kinh nguyệt không đều. Đối tượng mãn kinh chiếm tỉ lệ 14,6%.

3.2. Tỷ lệ một số bệnh lý tuyến vú bằng phương pháp lâm sàng kết hợp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

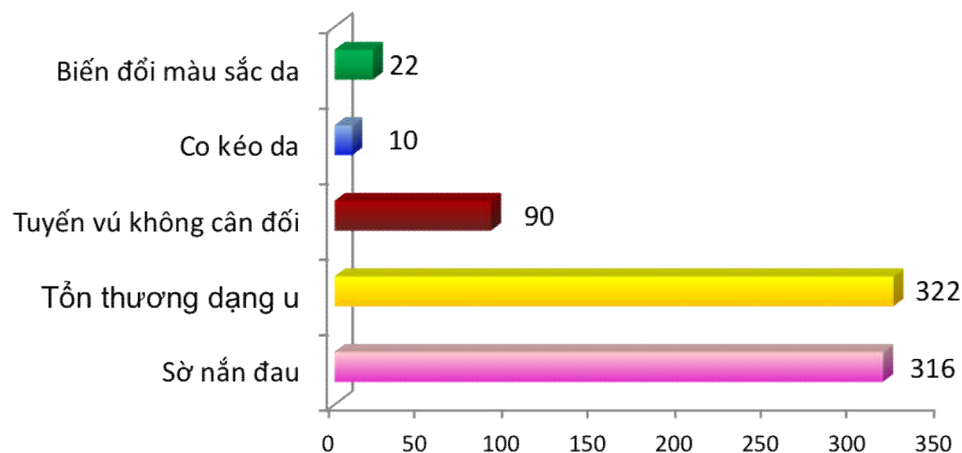
3.2.1.1. Lý do khám bệnh

Bảng 3.4. Lý do người bệnh đến khám bệnh

Lý do khám bệnh	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau tuyến vú	276	53,9
Khám sức khỏe định kỳ	9	1,8
Tiết dịch vú	10	2,0
Tự sờ thấy khối ở vú	214	41,8
Lý do khác	3	0,6
Tổng	512	100,0

Có 276 trường hợp người bệnh đến khám do nguyên nhân đau ở tuyến vú (chiếm 53,9%), 214 trường hợp tự sờ thấy khối ở vú (41,8%), 2% tiết dịch ở núm vú; những lý do khác là: vú không cân đối, vú phát triển bất thường...

3.2.1.2. Triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.2. Triệu chứng thăm khám lâm sàng

Triệu chứng khám thấy có tổn thương dạng u gồm 322 trường hợp (chiếm 62,9%), đau khi sờ nắm tuyến vú là 316 trường hợp (chiếm 61,7%); 90 trường hợp tuyến vú không cân đối, chiếm 17,8%; trường hợp co kéo da và biến đổi màu sắc da vú chiếm tỉ lệ rất thấp.

Bảng 3.5. Vú có tổn thương trên lâm sàng

Vú có tổn thương	Số lượng	Tỉ lệ %
Vú bên phải	197	38,5
Vú bên trái	123	24,0
Cả 2 bên vú	192	37,5
Tổng	512	100

Tổn thương tại 1 bên vú chiếm đa số, trong đó 197 vú bên phải, 123 vú bên trái, tương ứng theo thứ tự với tỉ lệ 38,5% và 24,0%; 192 trường hợp tổn thương cả 2 bên tuyến vú, chiếm 37,5%.

3.2.1.3. Đặc điểm tổn thương dạng u vú

Trong số 322 bệnh nhân khám lâm sàng có tổn thương dạng u ở một hoặc cả hai vú với đặc điểm như bảng sau:

Bảng 3.6. Tôn thương dạng u vú trên lâm sàng

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ %	
Vị trí tổn thương	¼ Trên - ngoài	166	50,2
	¼ Trên - trong	123	37,2
	¼ Dưới - ngoài	26	7,9
	¼ Dưới - trong	6	1,8
	Quầng- núm vú	10	3,0
Số lượng u	1 u	313	97,2
	Từ 2 u trở lên	9	2,8
Hình dạng u	Tròn/ Bầu dục	283	85,5
	Gồ ghề	31	9,4
	Mảng	17	5,1
Kích thước	≤1 cm	31	9,4
	1 - 2 cm	242	73,1
	> 2 cm	58	17,5
Ranh giới	Rõ	265	80,1
	Không rõ	66	19,9
Mật độ	Cứng	211	63,8
	Mềm	101	30,5
	Không đều	19	5,7
Di động	Có	269	81,3
	Không	62	18,7
Hạch nách kèm theo	Có	3	0,9
	Không	319	99,1

Về vị trí tổn thương: tổn thương dạng u vú ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên - ngoài chiếm tỉ lệ 50,2% và 37,2% ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên - trong tuyến vú. Các vị trí $\frac{1}{4}$ dưới - ngoài, $\frac{1}{4}$ dưới - trong và quầng - núm vú chiếm tỉ lệ thấp.

Số lượng u: 97,2% trường hợp chỉ có 1 tổn thương dạng u; 9 trường hợp (2,8%) có từ 2 tổn thương dạng u.

Hình dạng u: 85,5% trường hợp u dạng tròn hoặc bầu dục. Những u có bề mặt gồ ghề hoặc tạo thành mảng chiếm tỉ lệ thấp (9,4% và 5,1%).

Kích thước u: 9,4% u có kích thước <1 cm. 73,1% trường hợp u có kích thước từ 1- 2cm; u >2 cm chiếm 17,5%.

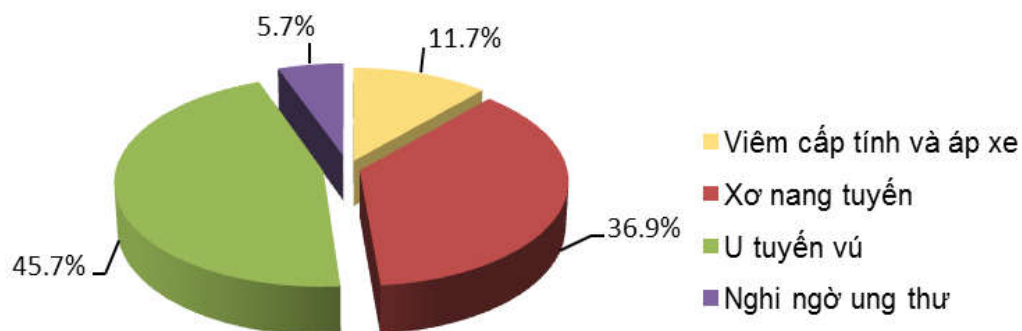
Ranh giới u: 80,1% trường hợp u có ranh giới rõ, chỉ 19,9% u không rõ ranh giới.

Mật độ: 63,8% u có mật độ cứng. Các u có mật độ mềm chiếm 30,5% và 5,7% u có mật độ không đều.

Độ di động: 81,3% u di động khi thăm khám và 18,7% u không di động.

Hạch nách kèm theo: 3 trường hợp (0,9%) có hạch nách kèm theo với u vú, trong khi 99,1% trường hợp không có hạch nách.

3.2.1.4. Chẩn đoán lâm sàng



Biểu đồ 3.3. Kết quả chẩn đoán lâm sàng

Trong 512 trường hợp được chẩn đoán lâm sàng, 60 trường hợp viêm cấp tính và áp xe chiếm tỉ lệ 11,7%; xơ nang tuyến vú gồm 189 trường hợp (chiếm tỉ lệ 36,9%), 234 trường hợp được chẩn đoán là u tuyến vú chiếm tỉ lệ 45,7%. Ngoài ra có 29 trường hợp nghi ngờ ung thư chiếm tỉ lệ 5,7%.

3.2.2. Kết quả xét nghiệm tế bào học có hướng dẫn của siêu âm

Bảng 3.7. Kết quả chẩn đoán tế bào học

Tổn thương		Số lượng	Tỉ lệ %
Phiến đồ không thỏa đáng (C1)		0	0
Lành tính (C2)	Viêm cấp tính và áp xe	41	8,0
	Xơ nang tuyến	183	35,7
	U nang lành tính	50	9,8
	U xơ tuyến lành tính	137	26,7
	Chẩn đoán khác *	43	8,4
Không điển hình có thể là lành tính (C3)		0	0
Nghi ngờ ác tính (C4)		5	1,0
Ác tính (C5)		53	10,4
Tổng		512	100,0

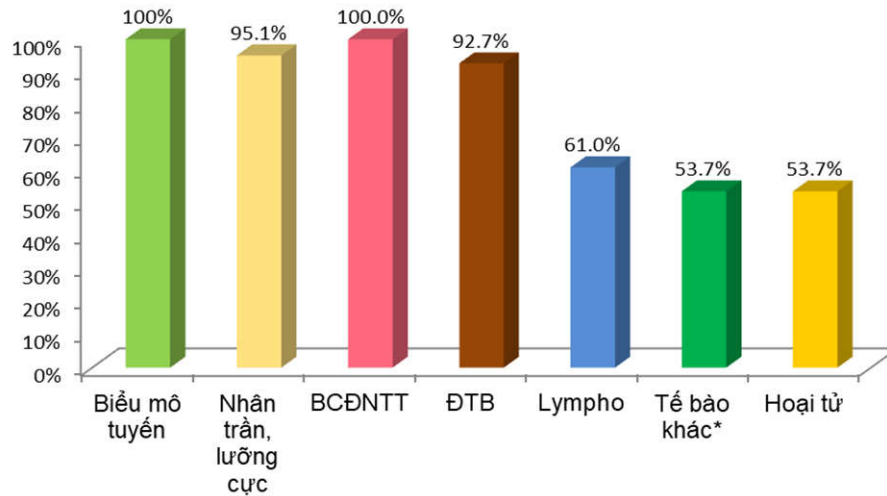
(*) Các chẩn đoán khác bao gồm nang cận sữa, viêm tắc tuyến sữa, u xơ mỡ, viêm tiết dịch lành tính...

Có 88,6% trường hợp bệnh tuyến vú lành tính, bao gồm: xơ nang tuyến (35,7%), u xơ tuyến lành tính (26,7%), u nang tuyến lành tính (9,8%), viêm cấp tính và áp xe (8,0%) và 8,4% là các bệnh lành tính khác (nang cận sữa, viêm tắc tuyến sữa, viêm tiết dịch lành tính, u xơ mỡ); có 53 trường hợp (10,4%) ung thư vú (C5) và 1% nghi ngờ ung thư vú (C4).

3.3. Đặc điểm tế bào học một số bệnh lý tuyến vú

3.3.1. Đặc điểm tế bào học một số bệnh lý tuyến vú lành tính (C2)

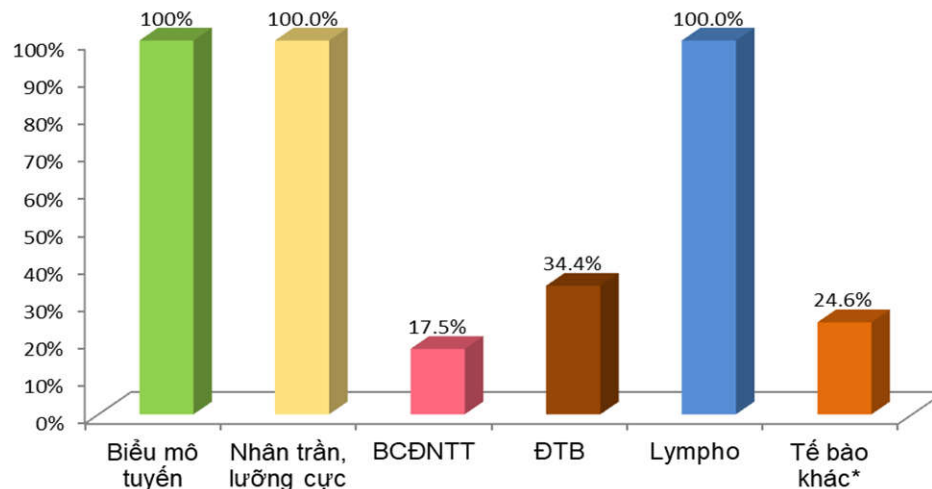
3.3.1.1. Đặc điểm tế bào học viêm và áp xe tuyến vú (n=41)



Biểu đồ 3.4. Sự phân bố tế bào trên phiên đồ viêm và áp xe tuyến vú

Tế bào biểu mô tuyến có mặt ở tất cả các trường hợp dưới dạng các tế bào phản ứng. Các tế bào nhân trần, lưỡng cực; BCĐNTT; đại thực bào có ở hầu hết các trường hợp, tế bào lympho và các tế bào khác (trương bào, tế bào dị sản vảy) có ở trên 50% các trường hợp. Hoại tử thường có ở các trường hợp có áp xe.

3.3.1.2. Đặc điểm tế bào học xơ nang tuyến vú (n=183)



Biểu đồ 3.5. Sự phân bố tế bào trên phiên đồ xơ nang tuyến vú

Tế bào biểu mô thừa thớt có ở tất cả 183 trường hợp. Tương tự đối với các tế bào mô đệm nhân trần lưỡng cực và lympho. BCDNTT, đại thực bào và các tế bào khác (tế bào rụng đầu, mỡ) gặp trong một số trường hợp (từ 17,5 đến 34,4%).

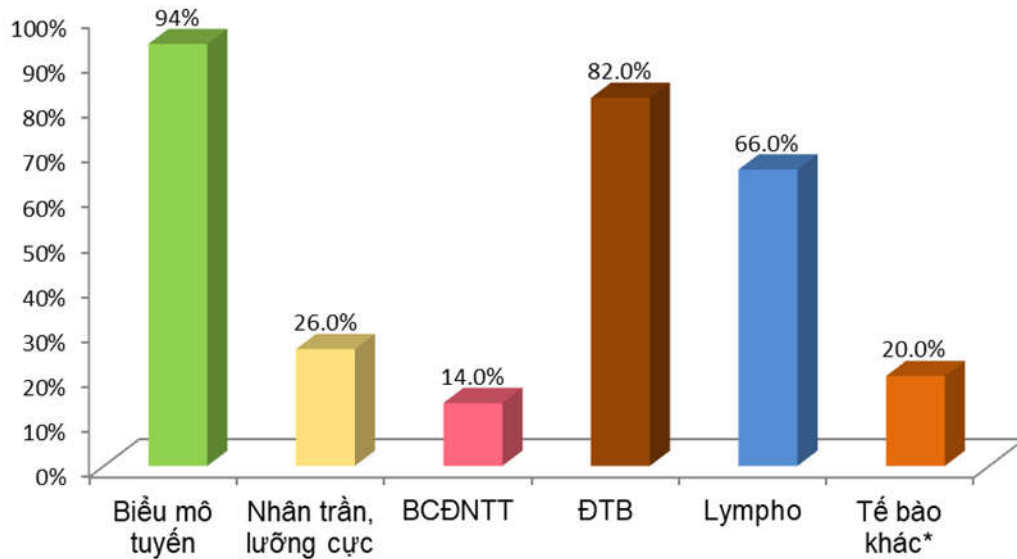
3.3.1.3. Đặc điểm tế bào học u nang lành tính (n=50)

* Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Bảng 3.8. Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ %
Mật độ tế bào biểu mô	Thấp	47	94,0
Liên kết tế bào	Chặt chẽ	47	94,0
Mẫu sắp xếp tế bào	Đều, tạo mảng dệt	47	94,0
Typ tế bào	Hỗn hợp biểu mô, mô đệm	47	94,0
Kích thước tế bào	Vừa phải	25	50,0
	Nhỏ	22	44,0
Nhân trần lưỡng cực	Trung bình	47	94,0
Nền phiến đồ	Sạch	45	90,0
	Chất cặn hoại tử	2	4,0
Kích thước nhân tế bào	Nhỏ	47	94,0
Hình dạng nhân	Tròn	47	94,0
Màng nhân	Nhẵn đều	47	94,0
Hạt nhân	Nhỏ, không rõ	47	94,0
Chất nhiễm sắc	Mịn, mảnh	47	94,0

* Sự phân bố tế bào trên phiến đồ



Biểu đồ 3.6. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ u nang tuyến vú

Có 3 trường hợp không thấy tế bào biểu mô. Trong 47 trường hợp có tế bào biểu mô, mật độ tế bào thưa thớt, kích thước vừa phải hoặc nhỏ; nhân tế bào nhỏ, tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân nhỏ, không rõ. Nền phiến đồ sạch. Đại thực bào và tế bào lympho gặp trong đa số các trường hợp. Các tế bào mô đệm, BCĐNTT và các tế bào khác (tế bào bọt, tế bào tuyến tiết rưng đầu) chiếm tỉ lệ thấp.

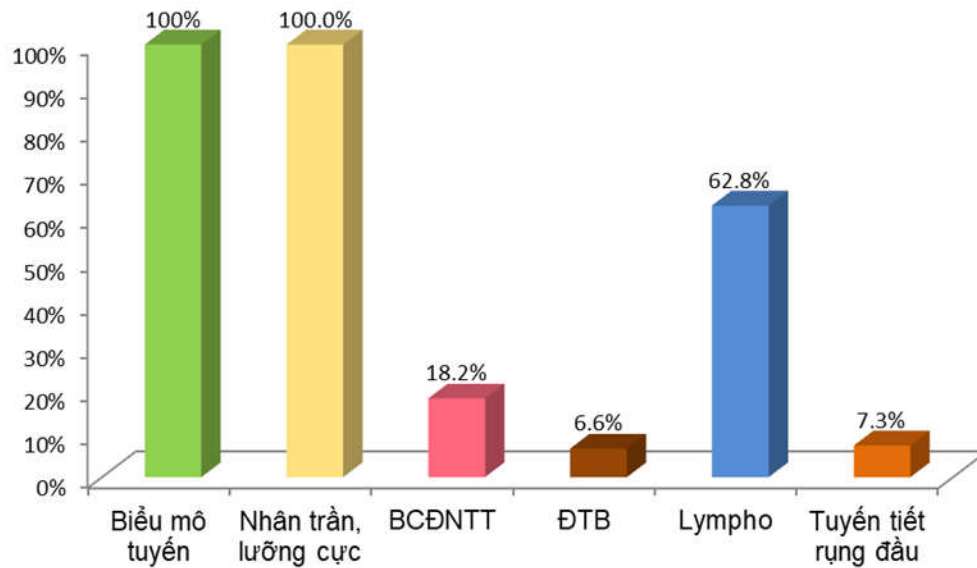
3.3.1.4. Đặc điểm tế bào học u xơ tuyến vú lành tính (n=137)

* Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Bảng 3.9. Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ %
Mật độ tế bào biểu mô	Thấp	62	45,3
	Trung bình	75	54,7
Liên kết tế bào	Chặt chẽ	137	100,0
Mẫu sắp xếp tế bào	Đều, tạo mảng dẹt	137	100,0
Typ tế bào	Hỗn hợp biểu mô, mô đệm	137	100,0
Kích thước tế bào	Vừa phải	108	78,8
	Nhỏ	21	15,3
	Lớn	8	5,8
Nhân trần lưỡng cực	Trung bình	78	56,9
	Nhiều	59	43,1
Nền phiên đồ	Sạch	137	100,0
Kích thước nhân tế bào	Nhỏ	137	100,0
Hình dạng nhân	Tròn	137	100,0
Màng nhân	Nhẵn đều	137	100,0
Hạt nhân	Nhỏ, không rõ	137	100,0
Chất nhuộm sắc	Mịn, mảnh	137	100,0

* Sự phân bố tế bào trên phiên đồ



Biểu đồ 3.7. Sự phân bố tế bào trên phiên đồ u xơ tuyến vú

Mật độ tế bào vừa phải hoặc thưa thớt, tế bào xếp tạo đám phẳng, kích thước đa số là vừa phải, một số trường hợp kích thước nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng, kiềm tính; hạt nhân nhỏ, không rõ, chất nhiễm sắc mịn. Các tế bào mô liên kết (nhân trần, lưỡng cực) có ở hầu hết các trường hợp; lympho xuất hiện trong 62,8% các trường hợp. BCĐNTT, đại thực bào và tuyến tiết rưng đầu, gặp trong một số trường hợp (từ 6,6 đến 18,2%).

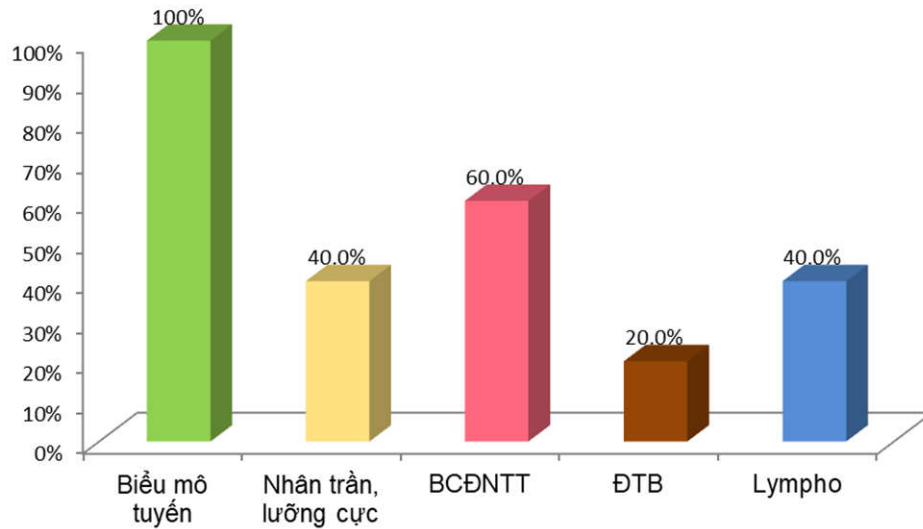
3.3.2. Đặc điểm tế bào học nghi ngờ ung thư vú (C4, n=5)

* Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Bảng 3.10. Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ %
Mật độ tế bào biểu mô	Trung bình	4	80.0
	Cao	1	20.0
Liên kết tế bào	Lỏng lẻo	5	100,0
Mẫu sắp xếp tế bào	Đều, tạo mảng dẹt	2	40.0
	Chồng chất, tạo khối	3	60.0
Typ tế bào	Hỗn hợp biểu mô, mô đệm	5	100,0
Kích thước tế bào	Vừa phải	2	40.0
	Nhỏ	1	20.0
	Lớn	2	40.0
Nhân trần lưỡng cực	Hiếm gặp	5	100,0
Nền phiên đồ	Sạch	5	100,0
Kích thước nhân	Nhỏ	2	40.0
	Lớn	3	60,0
Đa hình thái nhân	Hiếm gặp	4	80.0
	Thường gặp	1	20.0
Màng nhân	Nhẵn đều	4	80.0
	Gồ ghề	1	20.0
Hạt nhân	Nhỏ, không rõ	4	80.0
	Lớn	1	20.0
Chất nhuộm sắc	Mịn mảnh	3	60.0
	Đông vón	2	40.0

* Sự phân bố tế bào trên phiên đồ



Biểu đồ 3.8. Sự phân bố tế bào trên phiên đồ nghi ngờ ung thư vú

Trong 5 trường hợp nghi ngờ ung thư, có 1 trường hợp tế bào biểu mô mật độ cao, 03 trường hợp xếp chồng chất, tạo đám 3D; kích thước tế bào lớn gặp trong 2 trường hợp; nhân đa hình thái gặp trong 1 trường hợp; chất nhiễm sắc đồng vón gặp trong 2 trường hợp, hạt nhân lớn trong 1 trường hợp. BCĐNTT gặp ở 60% các trường hợp. Các tế bào mô liên kết (nhân trần lưỡng cực) và lympho, đại thực bào hiếm gặp, có trong 1-2 trường hợp.

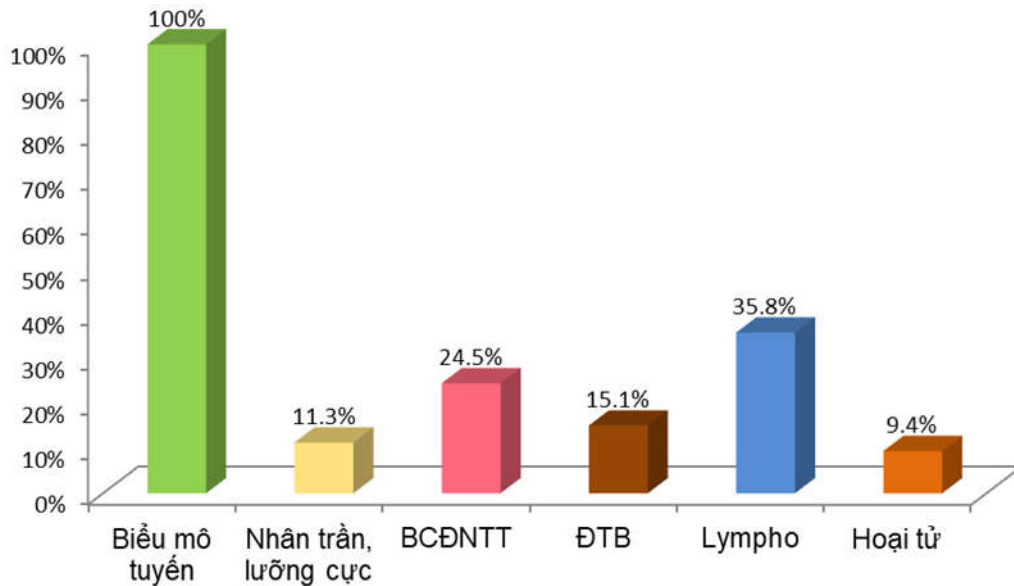
3.3.3. Đặc điểm tế bào học ung thư vú (C5, n=53)

* Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Bảng 3.11. Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

Đặc điểm		Số lượng	Tỉ lệ %
Mật độ tế bào biểu mô	Trung bình	9	17,0
	Cao	44	83,0
Liên kết tế bào	Lỏng lẻo	53	100,0
Mẫu sắp xếp tế bào	Chồng chất, tạo khối	53	100,0
Typ tế bào	Chủ yếu tế bào ác tính	53	100,0
Kích thước tế bào	Vừa phải	3	5,7
	Lớn	50	94,3
Nhân trần lưỡng cực	Hiếm gặp	53	100,0
Nền phiên đồ	Chất cận hoại tử	53	100,0
Kích thước nhân	Lớn	53	100,0
Đa hình thái nhân	Hiếm gặp	11	20,8
	Thường gặp	42	79,2
Màng nhân	Gồ ghề răng cưa	53	100,0
Hạt nhân	Nhỏ, không rõ	4	7,5
	Lớn	49	92,5
Chất nhuộm sắc	Đông vón	53	100,0

* Sự phân bố tế bào trên phiên đồ



Biểu đồ 3.9. Sự phân bố tế bào trên phiên đồ ung thư vú

Tế bào u kích thước lớn đứng dày đặc, chòng chất trên các vi trường nhưng kết dính lỏng lẻo, rời rạc; nền phiên đồ chứa các chất cặn hoại tử, hiếm thấy tế bào nhân trần lưỡng cực. Nhân tế bào lớn, đa hình thái (79,2%), màng nhân gồ ghề; hạt nhân lớn (92,5%), chất nhiễm sắc đông vón. Các tế bào mô liên kết gặp trong 11,3%, tế bào viêm đơn và đa nhân xuất hiện trong khoảng từ 15,1% đến 35,8% các trường hợp; Hoại tử tế bào gặp trong 9,4% các trường hợp.

3.3.4. Phân độ tế bào học ung thư biểu mô tuyến vú theo thang điểm của Robinson

Trong 05 trường hợp chẩn đoán tế bào học nghi ngờ UTV (C4), có 03 trường hợp mô bệnh học cho kết quả UTV, 02 trường hợp là u xơ tuyến vú lành tính. Như vậy, có tổng số 56 trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến vú. Phân tích độ tế bào học ung thư biểu mô tuyến vú theo thang điểm của Robinson với 56 trường hợp này cho kết quả như sau:

3.3.4.1. *Chăm điểm tế bào học UTBM tuyển vú theo thang điểm Robinson*

Bảng 3.12. Điểm tế bào học UTBM tuyển vú theo thang điểm Robinson (n=56)

Đặc điểm tế bào u	1 điểm		2 điểm		3 điểm	
	n	%	n	%	n	%
Sự phân ly của tế bào	4	7,1	25	44,6	27	48,2
Kích thước tế bào	6	10,7	47	83,9	3	5,4
Sự đồng nhất tế bào	0	0,0	25	44,6	31	55,4
Hạt nhân	2	3,6	45	80,4	9	16,1
Màng nhân	5	8,9	43	76,8	8	14,3
Chất nhuộm sắc	3	5,4	48	85,7	5	8,9

Đặc điểm sự phân ly tế bào: tế bào sắp xếp thành đám và rải rác (44,6%) hoặc đơn lẻ (48,2%), có 4 trường hợp (chiếm 7,1%) tập trung thành đám.

Kích thước tế bào u chủ yếu gấp từ 3-4 lần đường kính hồng cầu (47 trường hợp chiếm 83,9%), có 10,7% gấp 1-2 lần đường kính hồng cầu và 3 trường hợp gấp 5 lần đường kính hồng cầu.

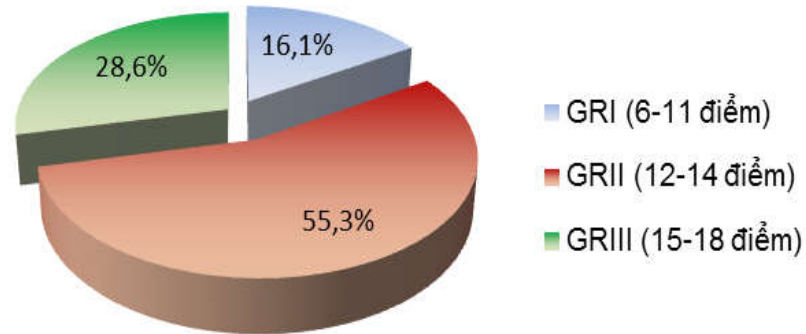
Các tế bào u thường đa hình thái (55,4%) hoặc tương đối đều nhau (44,6%). Không có trường hợp nào tế bào đơn dạng.

Về đặc điểm hạt nhân, có 80,4% là tương đối rõ, 9 trường hợp (chiếm 16,1%) có hạt nhân nổi bật hay đa hình thái; 3,6% hạt nhân không rõ.

Màng nhân có nếp gấp gấp trong 43 trường hợp (chiếm 76,8%), 14,3% màng nhân lõm lõm hoặc có khe, có 5 trường hợp màng nhân bình thường.

Về đặc điểm chất nhuộm sắc trong nhân tế bào, đa số các trường hợp là có hạt (85,7%), có 5 trường hợp (8,9%) chất nhuộm sắc đông vón và 3 trường hợp chất nhuộm sắc đều (5,4%).

3.3.4.2. Phân độ tế bào học ung thư biểu mô tuyến theo thang điểm Robinson

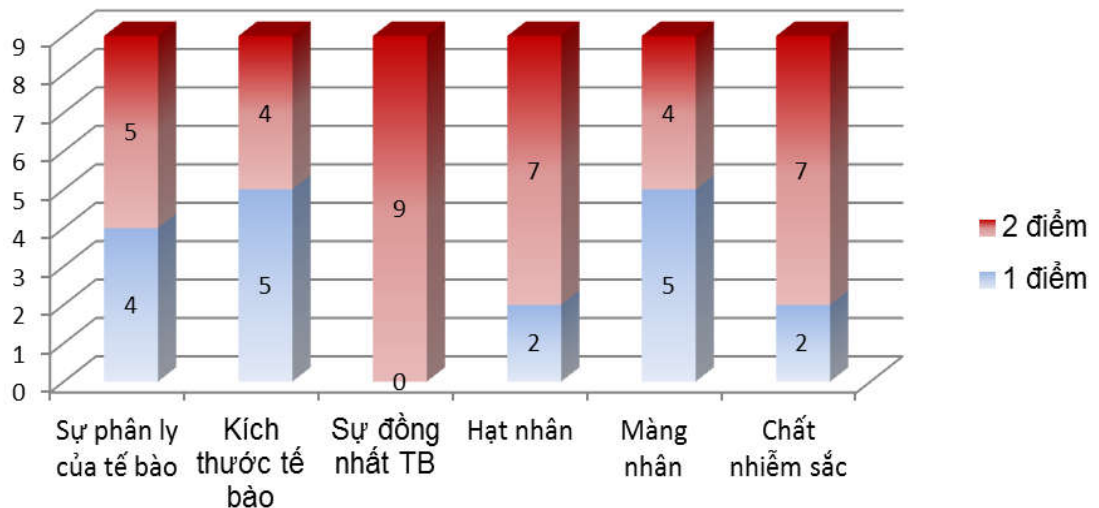


Biểu đồ 3.10. Phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson

Theo phương pháp phân độ Robinson, trong số 56 trường hợp UTV có 9 trường hợp độ I (chiếm 16,1%), 31 trường hợp độ II (chiếm 55,3%) và 16 trường hợp độ III (28,6%).

3.3.4.3. Phân bố đặc điểm tế bào u theo độ tế bào học Robinson

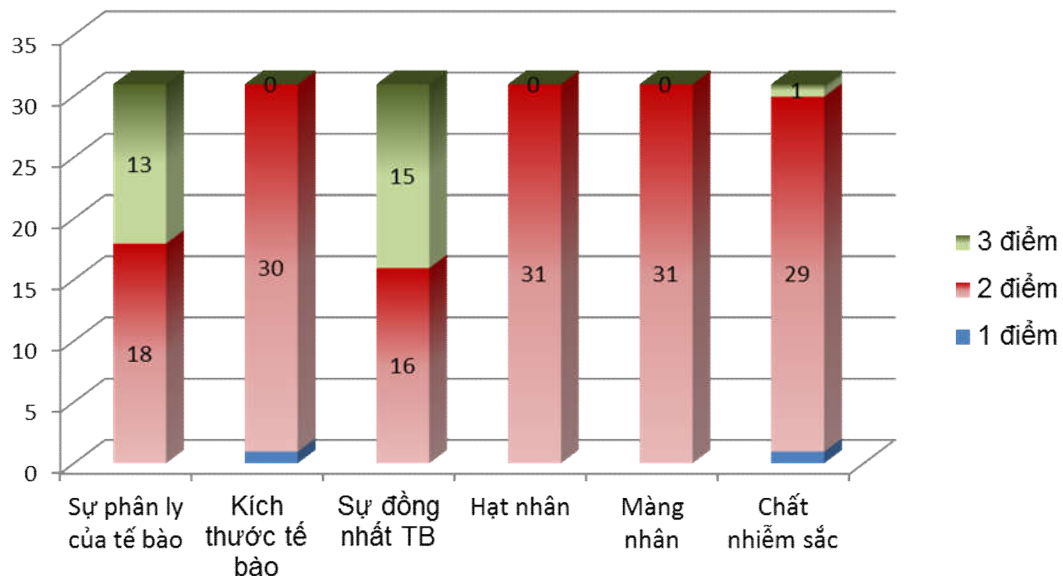
* Đặc điểm tế bào u trong tế bào học độ I



Biểu đồ 3.11. Đặc điểm tế bào trong độ tế bào học GRI (Biệt hóa cao) (n=9)

Với 9 trường hợp GRI, các đặc điểm bất thường của tế bào chủ yếu nằm ở mức 1-2 điểm. Không có trường hợp nào ở mức 3 điểm. Đặc điểm tế bào học ở nhóm này thường là tế bào u thường tạo thành đám kèm theo hoặc không có tế bào rải rác, kích thước tế bào gấp từ 1 đến 3 lần hồng cầu, hình thái tương đối đều nhau, hạt nhân tương đối rõ, màng nhân mịn hoặc có nếp gấp và chất nhiễm sắc có hạt.

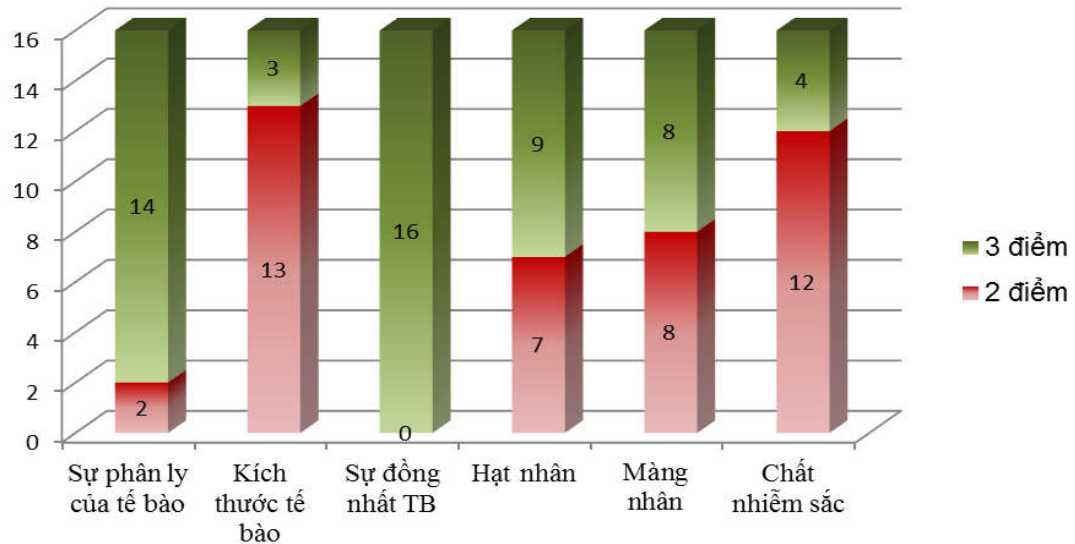
** Đặc điểm tế bào u trong tế bào học độ II*



Biểu đồ 3.12. Đặc điểm tế bào trong độ tế bào học GRII (Biệt hóa vừa) (n=31)

Trong 31 trường hợp GRII, các đặc điểm bất thường của tế bào thường gặp ở mức 2 điểm (từ 51,6% đến 100%). Trong nhóm này, đặc điểm tế bào u đa dạng hơn: tế bào u vừa tạo đám và rải rác hoặc đơn lẻ, kích thước tế bào bằng 3-4 lần hồng cầu và tương đối đều, hạt nhân tương đối rõ, màng nhân có nếp gấp và chất nhiễm sắc chủ yếu là có hạt.

** Đặc điểm tế bào u trong tế bào học độ III*



Biểu đồ 3.13. Đặc điểm tế bào trong độ tế bào học GRIII (Biệt hóa kém) (n=16)

Trong 16 trường hợp GRIII, mức 3 điểm lại chiếm tỉ lệ cao nhất (50,0 - 100%), ngoại trừ kích thước tế bào và đặc điểm chất nhiễm sắc tập trung ở mức 2 điểm. Tế bào u trong trường hợp này thường đơn lẻ, kích thước tế bào bằng 3-4 lần hồng cầu và đa hình thái, hạt nhân nổi bật hoặc đa hình thái, màng nhân thường có nếp gấp hoặc lõm, có khe và chất nhiễm sắc có hạt hoặc đồng vón.

3.4. Đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm với mô bệnh học.

3.4.1. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học

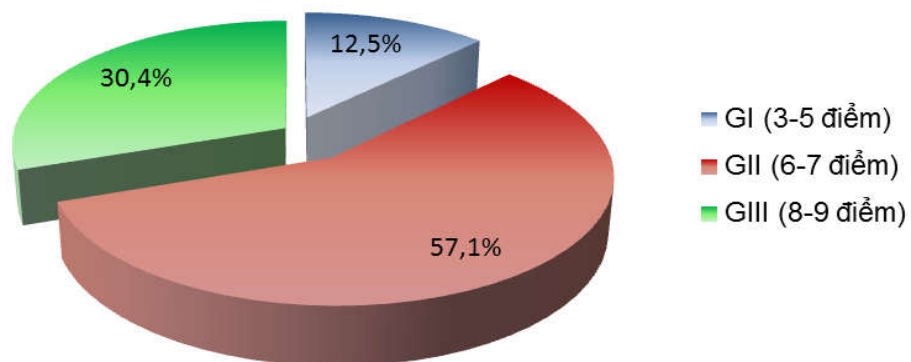
Trong tổng số 512 đối tượng nghiên cứu có 251 trường hợp được phẫu thuật và làm mô bệnh học, kết quả như sau:

Bảng 3.13. Kết quả chẩn đoán mô bệnh học u tuyến vú

Chẩn đoán mô bệnh học		Số lượng	Tỉ lệ %
U lành tính (n=195)	U xơ, mỡ	8	3,2
	U nang	48	19,1
	U xơ tuyến	139	55,4
Ung thư (n=56)	UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt	50	19,9
	UTBM tiểu thùy xâm nhập	6	2,4
Tổng		251	100

Kết quả mô bệnh học các u lành tính gồm chủ yếu là u xơ tuyến (139 trường hợp), tiếp đến là u nang dịch (19,1%), các u lành tính khác chiếm tỉ lệ thấp (3,2%). Trong 56 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú, theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới năm 2012 có 50 trường hợp UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt và 6 trường hợp là UTBM tiểu thùy xâm nhập.

*** Độ mô học của ung thư biểu mô tuyến vú**

**Biểu đồ 3.14. Độ mô học ung thư biểu mô tuyến vú**

Trong 56 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú có 32 trường hợp (57,1%) độ II, 17 trường hợp độ III (30,4%) và có 7 trường hợp độ I chiếm 12,5%.

3.4.2. Đối chiếu kết quả tế bào học với mô bệnh học

3.4.2.1. Đối chiếu kết quả phân độ tế bào học với độ mô học

Bảng 3.14. Đối chiếu kết quả phân độ tế bào học với độ mô học

Phân độ tế bào học	Độ mô học						Tỉ lệ phù hợp	Hệ số tương quan chung
	GI		GII		GIII			
	n	%	n	%	n	%		
GRI	6	66,7	3	33,3	0	0,0	66,7	r = 0,911 (p<0,001)
GRII	1	3,2	29	93,5	1	3,3	93,5	
GRIII	0	0,0	0	0,0	16	100	100,0	
Tỉ lệ phù hợp chung							91,1	

Trong 9 trường hợp GRI có 6 trường hợp phù hợp với độ mô học. Tương tự, 31 trường hợp GRII thì có tới 29 trường hợp phù hợp với độ mô học. Đặc biệt, cả 16 trường hợp GRIII đều phù hợp với độ mô học.

Tỉ lệ phù hợp chung là 91,1%. Đối với các khối u độ I, tỉ lệ phù hợp giữa tế bào học và mô học là 66,7%, trong khi khối u độ II là 93,5% và khối u độ III là 100%.

Hệ số tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa độ tế bào học và độ mô học ($p < 0,001$).

3.4.2.2. *Đôi chiếu giữa kết quả tế bào học và kết quả mô bệnh học*

Bảng 3.15. Đôi chiếu giữa kết quả tế bào học và kết quả mô bệnh học.

Mô bệnh học	Lành	Ung	Số trường	Tỉ lệ	Hệ số
Tế bào học	tính	thư	hợp phù hợp	phù hợp	tương quan
Lành tính	193	0	193	100	r=0,98 p<0,001
Nghi ngờ ung thư	2	3	3	60,00	
Ung thư	0	53	53	100	
Tỉ lệ phù hợp chung			249/251	99,2	

Có 249/251 trường hợp chẩn đoán tế bào học phù hợp với mô bệnh học, tỉ lệ phù hợp chung là 99,2%.

Hệ số tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học ($p < 0,001$).

Trong đó:

Số ca dương tính thật: 56

Số ca dương tính giả: 2

Số ca âm tính thật: 193

Số ca âm tính giả: 0

Như vậy, áp dụng công thức tính độ nhạy, độ đặc hiệu, tỉ lệ dương tính giả, tỉ lệ âm tính giả,... (trang 48-49), kết quả các giá trị của phương pháp tế bào học chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán UTV trong nghiên cứu này như sau:

Độ nhạy: 100 %

Độ đặc hiệu: 98,97 %

Giá trị tiên đoán dương: 96,55 %

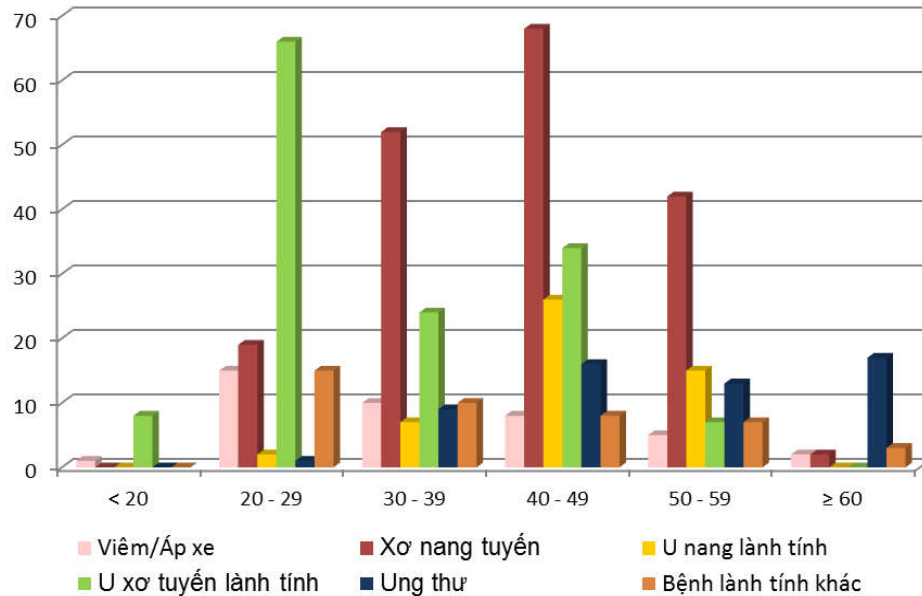
Giá trị tiên đoán âm: 100 %

Tỉ lệ dương tính giả: 0,80 %

Tỉ lệ âm tính giả: 0 %

3.5. Phân bố bệnh tuyến vú theo một số yếu tố liên quan

3.5.1. Phân bố bệnh tuyến vú theo tuổi bệnh nhân



Biểu đồ 3.15. Phân bố bệnh tuyến vú theo tuổi ($p < 0,001$, $\chi^2 = 233,43$)

Với nhóm tuổi < 20: U xơ tuyến chiếm đa số, có 1 trường hợp viêm; không có trường hợp nào bị u nang, ung thư hay các bệnh lành tính khác.

Nhóm tuổi 20-29: U xơ tuyến chiếm đa số, tiếp theo là xơ nang tuyến, u viêm, áp xe tuyến vú và các bệnh lành tính khác; có 01 trường hợp bị ung thư.

Nhóm tuổi 30-39: Xơ nang tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là u xơ tuyến. Các bệnh khác đều dao động từ 7 đến 10 trường hợp.

Nhóm tuổi 40-49: Xơ nang tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất, sau đó đến u xơ tuyến lành tính và u nang lành tính. Tiếp đến là ung thư biểu mô tuyến vú, viêm, áp xe vú và cuối cùng là các bệnh lành tính khác.

Nhóm tuổi 50-59: Xơ nang tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là u nang tuyến lành tính và UTV. Các bệnh khác chiếm tỉ lệ thấp.

Nhóm tuổi ≥ 60 : Ung thư vú chiếm tỉ lệ cao nhất, không có trường hợp nào u xơ tuyến hoặc u nang tuyến lành tính, các bệnh khác chiếm tỉ lệ thấp.

Sự khác biệt về cơ cấu bệnh giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.5.2. Phân bố bệnh tuyến vú theo nghề nghiệp

Bảng 3.16. Sự phân bố bệnh tuyến vú theo nghề nghiệp

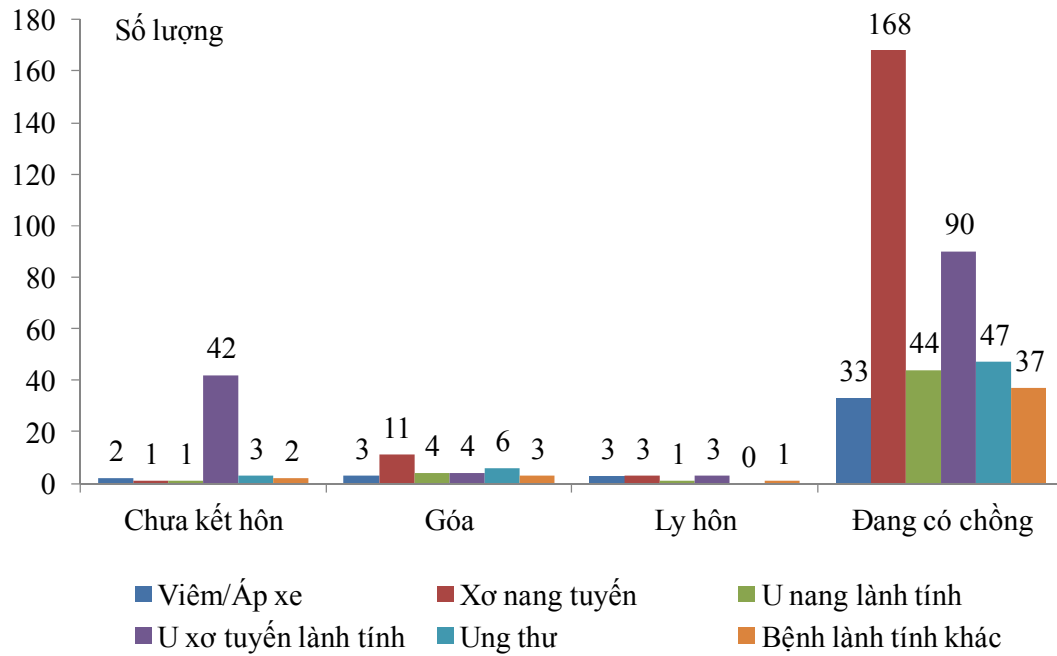
Nghề nghiệp \ Nhóm bệnh		Bệnh							Tổng	p(χ^2)
		Viêm/Áp xe	Xơ nang tuyến	U nang lành tính	U xơ tuyến lành tính	Ung thư	Bệnh lành tính khác			
Nông dân	n	23	107	35	76	33	23	297	0,000 (68,97)	
	%	7,7	36,0	11,8	25,6	11,1	7,7	100		
Cán bộ, CNVC	n	6	45	8	25	9	11	104		
	%	5,8	43,3	7,7	24,0	8,7	10,6	100		
Lao động tự do, buôn bán	n	9	24	6	23	6	6	74		
	%	12,2	32,4	8,1	31,1	8,1	8,1	100		
Hưu trí	n	1	6	1	1	8	2	19		
	%	5,3	31,6	5,3	5,3	42,1	10,5	100		
Khác	n	2	1	0	14	0	1	18		
	%	11,1	5,6	0,0	77,8	0,0	5,6	100		

Đối với người bệnh làm nông nghiệp, cán bộ, CNVC và những người lao động tự do hoặc buôn bán đều có tỉ lệ xơ nang tuyến vú cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến lành tính, các bệnh khác có tỉ lệ mắc tương đương.

Đối tượng hưu trí có tỉ lệ mắc ung thư và xơ nang tuyến cao hơn các bệnh khác.

Các đối tượng khác đa số là học sinh, sinh viên bị u xơ tuyến vú là chủ yếu.

3.5.3. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng hôn nhân



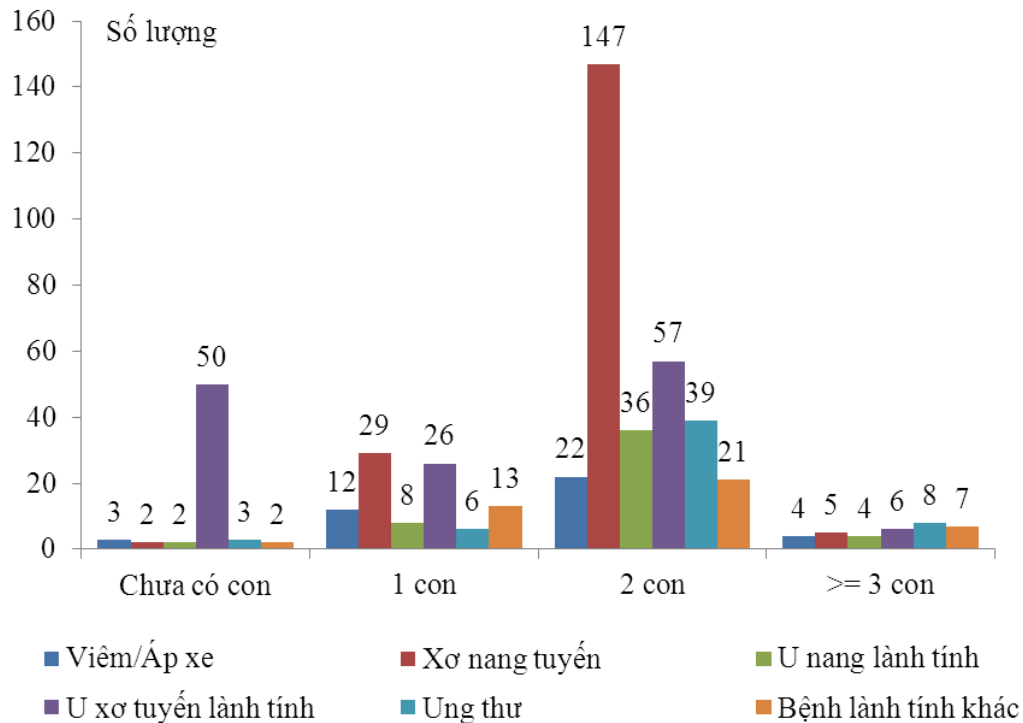
Biểu đồ 3.16. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng hôn nhân

$(p < 0,001, \chi^2 = 100,83)$

Các đối tượng chưa kết hôn có tỉ lệ mắc u xơ tuyến lành tính cao nhất, đối tượng là góa phụ hoặc ly hôn có tỉ lệ mắc các bệnh tương đối đều nhau. Với những người đang có chồng, xơ nang tuyến vú chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến vú lành tính; các bệnh khác đều tương đương nhau và chiếm tỉ lệ thấp hơn.

Sự khác biệt về cơ cấu bệnh đối với tình trạng hôn nhân có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

3.5.4. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng sinh đẻ



Biểu đồ 3.17. Sự phân bố bệnh tuyến vú theo số con ($p < 0,001$, $\chi^2 = 144,2$)

Với những người chưa có con, u xơ tuyến vú lành tính chiếm tỉ lệ cao nhất, các bệnh khác đều tương đương và chiếm tỉ lệ thấp.

Đối tượng có 1 hoặc 2 con có tỉ lệ mắc xơ nang tuyến là cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến lành tính. Riêng bệnh ung thư biểu mô ở đối tượng sinh 2 con xếp thứ 3 trong đó ở người có 1 con chiếm tỉ lệ thấp nhất. Các bệnh khác ở cả 2 nhóm đối tượng đều tương đương nhau và chiếm tỉ lệ thấp.

Trong 34 trường hợp có từ 3 con trở lên, ung thư biểu mô chiếm 8 trường hợp, các bệnh khác đều thấp hơn (từ 4 đến 7 trường hợp).

Số con có liên quan đến phân bố bệnh tuyến vú với $p < 0,001$

3.5.5. Phân bố bệnh tuyến vú theo tiền sử sảy thai

Bảng 3.17. Sự phân bố các bệnh tuyến vú theo tiền sử sảy thai

Nhóm bệnh Sảy thai		Viêm/ Áp xe	Xơ nang tuyến	U nang lành tính	U xơ tuyến lành tính	Ung thư	Bệnh lành tính khác	Tổng	p(χ^2)
Không	n	38	176	48	129	51	38	480	0,8 (6,24)
	%	7,9	36,7	10,0	26,9	10,6	7,9	100	
1 lần	n	2	6	2	8	4	4	26	
	%	7,7	23,0	7,7	30,8	15,4	15,4	100	
2-3 lần	n	1	1	0	2	1	1	6	
	%	16,7	16,7	0,0	33,2	16,7	16,7	100	

Các đối tượng không có tiền sử hoặc sảy thai 1 lần có tỉ lệ bệnh xơ nang tuyến và u xơ tuyến lành tính đều cao nhất, các bệnh khác đều chiếm tỉ lệ thấp.

Tiền sử sảy thai không liên quan đến cơ cấu bệnh tuyến vú ($p > 0,1$)

3.5.6. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng kinh nguyệt

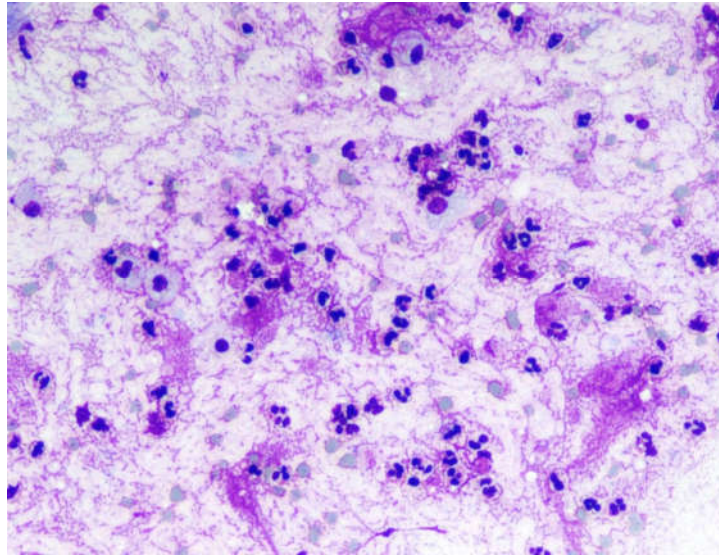
Bảng 3.18. Sự phân bố các bệnh tuyến vú theo tình trạng kinh nguyệt

Nhóm bệnh Kinh nguyệt		Viêm/ Áp xe	Xơ nang tuyến	U nang lành tính	U xơ tuyến lành tính	Ung thư	Bệnh lành tính khác	Tổng	p(χ^2)
Đều	n	20	86	15	75	19	24	239	0,000 (44,78)
	%	8,4	36,0	6,3	31,4	7,9	10,0	100	
Không đều	n	16	70	26	60	16	10	198	
	%	5,1	35,4	13,0	30,3	8,1	5,1	100	
Mãn kinh	n	5	27	9	4	21	9	75	
	%	6,7	36,0	12,0	5,3	28,0	12,0	100	

Các đối tượng kinh nguyệt đều và không đều có tỉ lệ xơ nang tuyến cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến lành tính, các bệnh khác đều có tỉ lệ thấp hơn, chiếm từ 5,1 đến 13,0%.

Các đối tượng mãn kinh có tỉ lệ xơ nang tuyến là cao nhất, tiếp sau là ung thư biểu mô tuyến, các bệnh khác đều có tỉ lệ mắc thấp hơn.

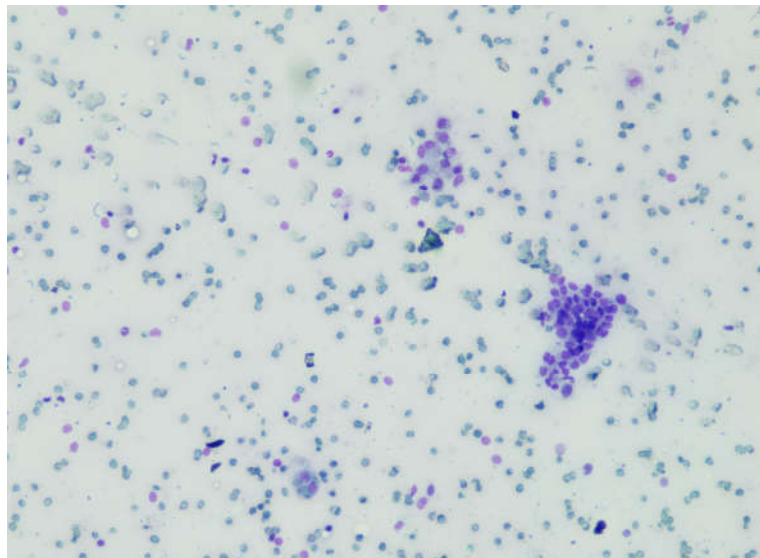
Sự khác biệt về cơ cấu bệnh với tình trạng kinh nguyệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Ảnh 3.1. Tế bào học viêm tuyến vú cấp tính

Thoái hóa nhiều bạch cầu đa nhân trung tính và ít tế bào biểu mô.

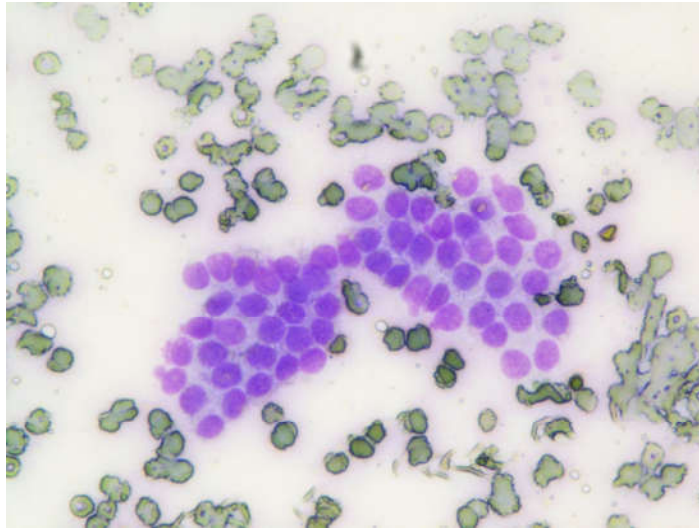
Mã số TBH: TB0192. Giemsa x 100



Ảnh 3.2. Tế bào học xơ nang tuyến vú

Tế bào biểu mô có nhân đều nhau, rải rác nhân trần lưỡng cực và tế bào viêm.

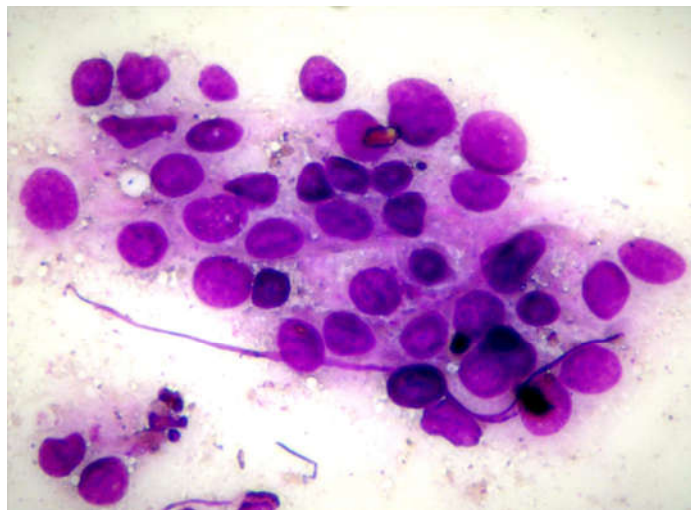
Mã số TBH: TB0357. Giemsa x 100



Ảnh 3.3. Tế bào học u xơ tuyến

Các tế bào u đứng thành đám, liên kết chặt chẽ; nhân hình bầu dục, đều nhau.

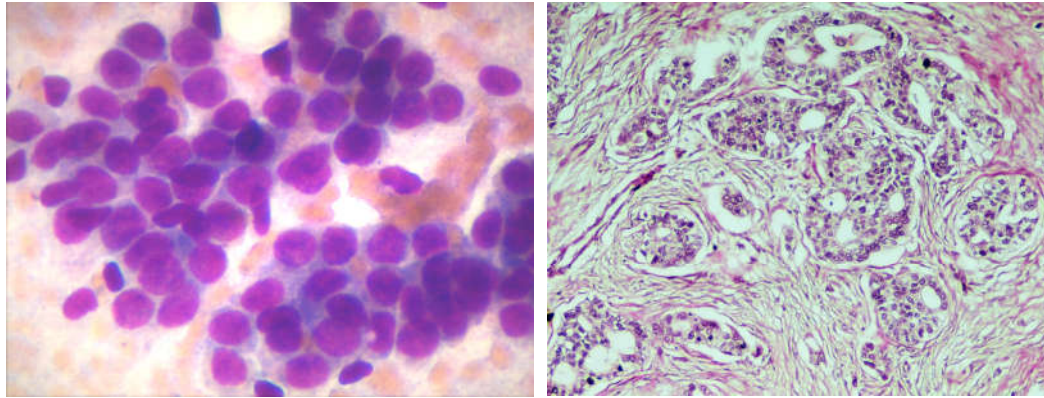
Mã số TBH: TB0342. Giemsa x 200



Ảnh 3.4. Tế bào học UTBM thể không đặc biệt

Tế bào u đứng rải rác, liên kết lỏng lẻo, nhân lớn, không đều, chất nhuộm sắc thô;

Mã số TBH: TB0188. Giemsa x 400



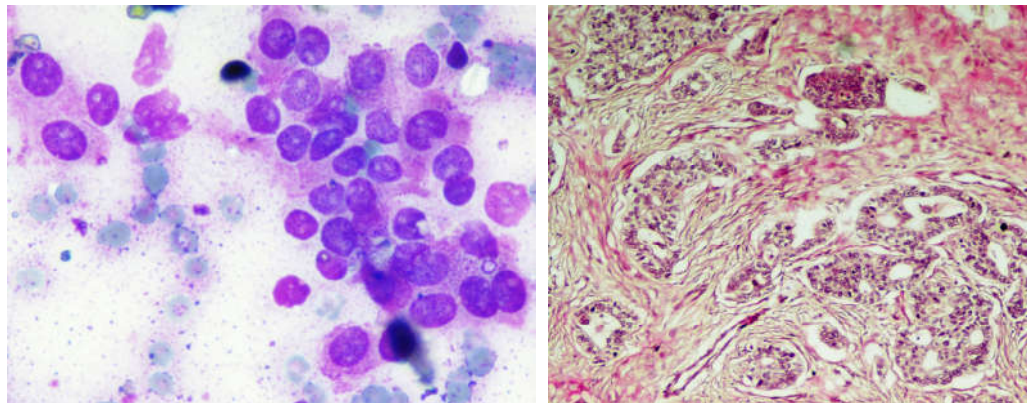
a

b

Ảnh 3.5. Ung thư biểu mô tuyến vú độ I.

a. Tế bào học: các tế bào u đứng rải rác, liên kết lỏng lẻo, nhân tương đối đều, kích thước gấp 3-4 lần hồng cầu, hạt nhân nhỏ, màng nhân mịn, chất nhuộm sắc đều, màng nhân mịn. Mã số TBH: TB0342. Giemsa x 400.

b. Mô bệnh học: Tế bào u xếp dạng ống, nhân vừa phải, khá đều nhau, ít nhân chia. Mã số MBH: MB0134. H&E x 100.



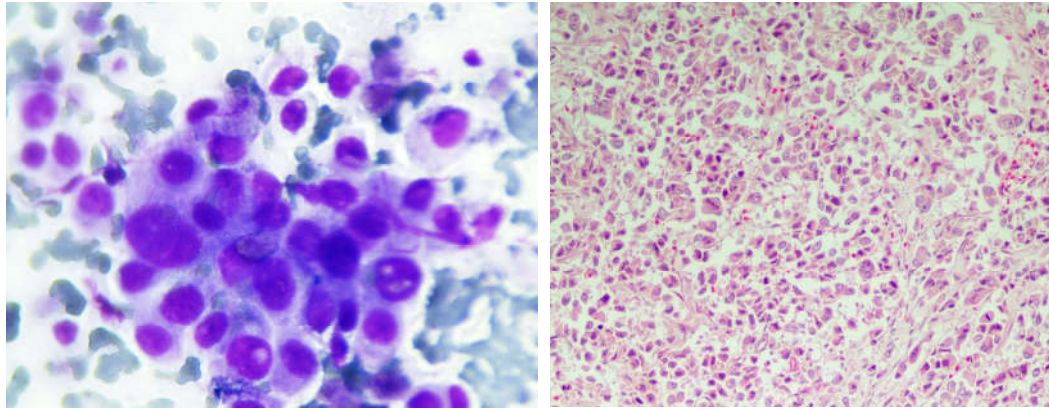
a

b

Ảnh 3.6. Ung thư biểu mô tuyến vú độ II.

a. Tế bào học độ II: các tế bào u đứng rải rác, liên kết lỏng lẻo đa hình thái, nhân lớn gấp 3-4 lần hồng cầu, hạt nhân khá rõ, màng nhân có nếp gấp, chất nhuộm sắc thô. Mã số TBH: TB0450. Giemsa x 400.

b. Mô bệnh học độ II: Tế bào u xếp dạng ống và rải rác đám, nhân khá lớn, không đều nhau, ít nhân chia. Mã số MBH: MB0215. H&E x 100.



a

b

Ảnh 3.7. Ung thư biểu mô tuyến vú độ III

a. Tế bào học độ III: các tế bào u đứng rải rác, liên kết lỏng lẻo, đa hình thái, nhân lớn gấp 5 lần hồng cầu, hạt nhân nổi trội, màng nhân lồi lõm, chất nhiễm sắc đông vón. Mã số TBH: TB0383. Giemsa x 400.

b. Mô bệnh học độ III: Tế bào tạo thành đám, ít dạng ống, nhân lớn, đa hình thái, nhiều nhân chia. MBH: MB0196. H&E x 100.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 512 trường hợp người bệnh tuyến vú đến khám tại khoa Khám bệnh, bệnh viện Đại học Y Thái Bình, lứa tuổi chủ yếu là từ 20- 49 (chiếm 76,2%). Đây là độ tuổi có sự phát triển và biến đổi mạnh mẽ của tuyến vú liên quan đến sự thay đổi của hoocmon, sự sinh đẻ và là giai đoạn trước thời kì mãn kinh..., vì vậy những rối loạn cũng thường xảy ra, trong đó có u tuyến vú. Kết quả này cũng phù hợp với mô tả trong y văn cũng như kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [7],[8],[87]...

Trong nghiên cứu này có 02 bệnh nhân có tuổi còn rất trẻ: 14 tuổi (chiếm tỉ lệ 0,5%), với chẩn đoán là u xơ tuyến vú lành tính. Đây là lứa tuổi tuyến vú bắt đầu phát triển, tuy nhiên những rối loạn thường ít xảy ra. Nhóm tuổi trên 60 chiếm tỉ lệ thấp, điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác bởi vì hầu hết các bệnh lành tính của tuyến vú đều có liên quan đến việc nuôi con bú nên khi độ tuổi tăng thì tỉ lệ mắc bệnh giảm, tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng (2002) [53].

Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân lớn tuổi nhất là 85 tuổi, thực tế bệnh có gặp ở độ tuổi cao hơn, nhất là đối với UTV, tuy nhiên trong điều kiện hiện tại, vì những lý do khác nhau dẫn đến số bệnh nhân lớn tuổi bị ung thư được điều trị bằng phẫu thuật còn hạn chế.

4.1.2. Đặc điểm về nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu cho thấy bệnh có thể gặp ở mọi nghề nghiệp khác nhau, trong đó tỉ lệ người bệnh là nông dân và cán bộ, CNVC chiếm tỉ lệ khá cao (58,0% và 20,3%), điều này cũng khá phù hợp với đặc điểm địa bàn nghiên cứu, đa số dân làm nông nghiệp, các đối tượng là công nhân viên chức thường

là những người trẻ, làm việc trong các khu công nghiệp hoặc cơ quan nhà nước chiếm tỉ lệ thấp hơn. Đối tượng là những người đi buôn bán và lao động tự do chiếm tỉ lệ 14,5%, các đối tượng khác trong nghiên cứu này gồm học sinh, sinh viên, người nội trợ và tiểu thủ công chiếm tỉ lệ thấp hơn.

4.1.3. Tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu

Đa số đối tượng khám bệnh tuyến vú đều đang có gia đình (81,8%), tỉ lệ đối tượng chưa kết hôn chiếm 10,0% gồm chủ yếu là học sinh sinh viên và người trẻ tuổi, ngoài ra còn có một số người lớn tuổi không lập gia đình. Ngược lại, số đối tượng là góa phụ thường là những người lớn tuổi.

4.1.4. Một số đặc điểm về sản phụ khoa của đối tượng nghiên cứu

Người bệnh đến khám tập trung chủ yếu là đối tượng đã có 1 hoặc 2 con (chiếm 81,3%), đây là đối tượng có liên quan nhiều đến sự thay đổi của tuyến vú. Tỉ lệ người chưa có con đến khám là 12,1% và cũng tập trung chủ yếu ở đối tượng thanh niên, ngoài ra còn những người không lập gia đình theo mô tả ở bảng 3.2.

Tiền sử sảy thai thường ít được các tác giả nước ngoài đề cập tới, tuy nhiên, nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng (2002) cho thấy có khoảng 9,6% nguy cơ mắc bệnh vú ở các trường hợp có tiền sử sảy thai [53]. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đối tượng có tiền sử sảy thai là 6,3% trong đó 5,1% sảy thai một lần, 1,2% sảy thai từ 2 đến 3 lần. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Khương Văn Duy (2000) cho thấy phụ nữ không nạo thai có nguy cơ mắc UTV cao hơn phụ nữ nạo thai [88].

Liên quan đến số con và tiền sử sảy thai, nghiên cứu của Lê Anh Cường chỉ ra rằng những người có tiền sử có thai dưới 3 lần sẽ ít nguy cơ mắc bệnh tuyến vú hơn so với những người có thai từ 3 lần trở lên [89].

Về kinh nguyệt của đối tượng nghiên cứu, đa số vẫn còn kinh nguyệt, trong đó 46,7% kinh nguyệt đều và 198 (38,7%) trường hợp có chu kỳ kinh

nguyệt không đều. Đối tượng đã mãn kinh chiếm tỉ lệ 14,6%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng (2002) nếu bản thân có chu kỳ kinh nguyệt không đều thì có khoảng 12,1% nguy cơ mắc bệnh vú [53], còn theo Vũ Văn Vũ và cs (2010), mãn kinh cũng là một trong những yếu tố liên quan đến UTV [22].

4.2. Tỉ lệ một số bệnh tuyến vú bằng phương pháp lâm sàng kết hợp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Về lý do khám bệnh, đau ở vú là một trong những nguyên nhân phổ biến khiến người bệnh lo lắng và tìm đến bác sỹ. Trong nghiên cứu này, có 53,9% trường hợp người bệnh đến khám do nguyên nhân đau ở vú, tùy theo từng loại bệnh khác nhau, đau có thể là cấp tính hoặc đau theo chu kỳ kinh nguyệt và kéo dài nhiều tháng. Tiếp theo là do sờ thấy u vú (214 trường hợp, chiếm 41,8%). Đối tượng đến khám do bị tiết dịch núm vú là 2,0%, những lý do khác khiến người bệnh đến khám là: thấy vú không cân đối, vú phát triển bất thường... Ngoài ra có 1,8% trường hợp phát hiện bệnh khi đi kiểm tra sức khỏe. Kết quả nghiên cứu này có khác biệt đáng kể so với kết quả nghiên cứu của Hồ Hoàng Thảo Quyên và cs (2009), trong đó, kiểm tra sức khỏe là nguyên nhân hàng đầu [90]. Điều này có thể thấy được khi trực tiếp hỏi bệnh, nhiều trường hợp BN đến khám với các triệu chứng sờ thấy u, thậm chí có sưng tấy trước đó nhưng họ chỉ đến khám khi đau, gây ảnh hưởng đến sinh hoạt và làm việc. Còn trong nghiên cứu của Hồ Hoàng Thảo Quyên, người bệnh đều trên 40 tuổi, có những hiểu biết và ý thức khám định kỳ nên lý do kiểm tra sức khỏe là chủ yếu.

Các triệu chứng khi thăm khám lâm sàng cũng khá phù hợp với lý do đi khám bệnh: đau khi sờ nắn tuyến vú là phổ biến, gồm 316 trường hợp (chiếm 61,7%), triệu chứng khám thấy tổn thương dạng u gồm 322 trường hợp (chiếm 62,9%). Dấu hiệu tuyến vú không cân đối gặp trong 90 trường hợp

(17,8%) có thể do sự phát triển không đều hoặc do có tổn thương dạng u ở một bên, các trường hợp co kéo da, biến đổi màu sắc da, thậm chí có dấu hiệu viêm loét thường gặp trong những trường hợp bệnh ác tính [91].

Tại bảng 3.5 cho thấy đa số các trường hợp chỉ có tổn thương tại 1 bên vú, trong đó vú bên phải là 197 trường hợp, vú bên trái là 123, tương ứng với tỉ lệ 38,5% và 24,0%. Có 192 trường hợp tổn thương cả 2 bên tuyến vú (chiếm 37,5%). Tỉ lệ này có khác hơn so với nghiên cứu của một số tác giả khác, trong đó bệnh tập trung nhiều ở vú bên trái và tỉ lệ tổn thương ở cả 2 bên tuyến vú là rất thấp [53], thực tế với những trường hợp tổn thương ở cả hai bên vú, chúng tôi nhận thấy đa số là xơ nang tuyến vú, những bệnh khác thường rất hiếm khi có ở cả hai bên vú.

Đặc điểm tổn thương dạng u vú: Đối với 331 tổn thương dạng u trên 322 bệnh nhân, các đặc điểm tổn thương được mô tả trong bảng 3.6. Theo đó các tổn thương dạng u vú xuất hiện nhiều ở $\frac{1}{4}$ trên ngoài của tuyến vú (chiếm tỉ lệ 50,2%). Tiếp đến là u ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên trong (37,2%), các vị trí khác đều chiếm tỉ lệ thấp. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây cũng như trong y văn, nguyên do là đặc điểm giải phẫu và mô học của tuyến vú, các thùy tuyến tập trung nhiều ở phần này. Nghiên cứu cũng cho thấy đa số người bệnh đều chỉ có 1 u (97,2%), những trường hợp có từ 2 u trở lên chiếm tỉ lệ thấp và u có thể chỉ ở 1 bên hoặc cả 2 bên vú.

Về hình dạng u: Các u hình tròn hoặc bầu dục trên lâm sàng thường hướng đến những tổn thương lành tính, thường là u xơ tuyến hoặc u nang dịch, trong nghiên cứu này là 85,5%. Những u có bề mặt gồ ghề hoặc tạo thành mảng chiếm tỉ lệ thấp, trên lâm sàng thường nghĩ đến những tổn thương ác tính, tuy nhiên vẫn cần phân biệt với những tổn thương dạng viêm hoặc u lành tính khác.

Kích thước u: U có kích thước chủ yếu là từ 1 đến 2 cm (73,1%), tiếp đến là các u có kích thước lớn hơn 2 cm (17,5%). Những u có kích thước nhỏ hơn 1 cm chiếm tỉ lệ thấp (9,4%), đây là những tổn thương khó sờ nắn, khó cố định để làm xét nghiệm tế bào học, đặc biệt là những u di động dễ, u ở sâu dưới mô vú. Trong những nghiên cứu trước đây cũng như thực tế quá trình khám bệnh tại khoa Giải phẫu bệnh - tế bào học của Bệnh viện Trường, tỉ lệ người bệnh đến khám khi u đã to thường khá phổ biến, bởi đa số người bệnh đến khám khi có những triệu chứng rõ ràng như đau, u phát triển to ảnh hưởng đến sinh hoạt như mô tả ở biểu đồ 3.2.

Các đặc điểm khác của u trong nghiên cứu đều khá phù hợp về tỉ lệ, trong đó những u có ranh giới rõ, u di động dễ và u có mật độ cứng chiếm tỉ lệ khá cao (80,1% và 63,8%), ngược lại, những u ranh giới không rõ, lồi nhón và u không di động chiếm tỉ lệ thấp hơn, trên lâm sàng những u loại này thường là u ác tính hoặc những tổn thương dạng xơ nang tuyến và viêm.

Có 3 trường hợp có hạch nách kèm theo và đều là hạch di căn của những u ác tính tuyến vú. Khi ung thư đã có di căn ra hạch nách thường được đánh giá là u ở những giai đoạn muộn.

Việc chẩn đoán lâm sàng dựa vào triệu chứng cơ năng khi hỏi bệnh và khám tuyến vú cho thấy tỉ lệ người bệnh được chẩn đoán u tuyến vú là rất cao (45,7%), tuy vậy các u lành tính ở vú cũng rất đa dạng, có thể là u nang, u tuyến, u xơ hoặc u của mô liên kết khác. Ngược lại, nhiều trường hợp khối u nhỏ, khối u vú nằm sâu trong lớp mô vú hoặc nằm trong đám mô xơ hoá rất khó xác định, cùng với các triệu chứng trong xơ nang tuyến vú dẫn đến việc khó xác định là có u hay không và trong trường hợp này chỉ chẩn đoán là nghi ngờ u vú.

Tỉ lệ xơ nang tuyến vú trong nghiên cứu này là 36,9%. Với đặc điểm xơ nang tuyến thường gây cảm giác đau, gây khó chịu đối với người bệnh. Triệu

chúng đau tức có thể ở 1 hoặc cả 2 bên vú, đau có thể lan tỏa sang cả vùng cánh tay cùng bên, khiến người bệnh rất mệt mỏi, khó chịu khi cử động nên là lý do chính khiến người bệnh đến các cơ sở y tế thăm khám như mô tả trong bảng 3.4 và biểu đồ 3.2. Vào thời kỳ kinh nguyệt, ngực căng với cảm giác sưng to hơn... Trên thực tế, xơ nang tuyến cũng là bệnh thường gặp ở phụ nữ sau quá trình nuôi con và giai đoạn tiền mãn kinh, điều này cũng đã được khẳng định trong các báo cáo nghiên cứu về bệnh tuyến vú cũng như những tài liệu giảng dạy về bệnh tuyến vú. Những trường hợp xơ nang vú có thể dùng thuốc điều trị nội khoa, sử dụng liệu pháp estrogen có thể làm giảm nguy cơ phát triển của bệnh, thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của xơ nang và điều trị viêm, đồng thời giúp giảm nhẹ những cơn đau.

Có 29 trường hợp chẩn đoán ban đầu là nghi ngờ ung thư cần rất chú ý trong các xét nghiệm tiếp theo. Các trường hợp này thường mang các đặc điểm gợi ý ác tính như u có ranh giới không rõ ràng, ghồ ghề, kém di động, có thể có biến đổi màu sắc da hoặc co kéo da. Theo L. Provencher và cs, tổn thương vú được coi là bất thường khi có sự xuất hiện của tổn thương dạng khối, chảy dịch núm vú, co kéo da hoặc núm vú, phù, ban đỏ hoặc có loét [92].

Chẩn đoán là viêm cấp tính và áp xe gồm 60 trường hợp chiếm tỉ lệ 11,7%, những chẩn đoán này thường dựa vào các triệu chứng cơ năng và thăm khám thực thể, tuy nhiên, chẩn đoán chính xác thường phải kết hợp xét nghiệm tế bào học và hình ảnh học. Những trường hợp áp xe vú thường là do viêm vú cấp điều trị không kịp thời và triệt để [93].

Việc khám lâm sàng được thực hiện thường mang tính định hướng chẩn đoán, các kết quả chẩn đoán lâm sàng giúp bác sỹ có thêm các chỉ định cận lâm sàng tiếp theo để hỗ trợ chẩn đoán xác định. Theo nghiên cứu của Vanessa Monteiro Sanvido và cs (2017), khi so sánh kết quả khám lâm sàng bằng tay thông thường với siêu âm vú, giá trị của khám lâm sàng như sau: độ nhạy là 54%, độ đặc hiệu là 78% và độ chính xác là 57% [94].

4.2.2. Kết quả xét nghiệm tế bào học có hướng dẫn của siêu âm

Trong tổng số 512 đối tượng được khám lâm sàng và xét nghiệm tế bào học có siêu âm dẫn đường, tỉ lệ bệnh vú lành tính (C2) là chủ yếu, trong đó bệnh xơ nang tuyến là cao nhất (35,7%), tiếp đến là u xơ tuyến lành tính (26,7%). Các tổn thương dạng viêm, áp xe và u nang tuyến lành tính chiếm tỉ lệ thấp, có 8,4% là các chẩn đoán khác bao gồm nang cận sữa, viêm tắc tuyến sữa, hạch viêm phản ứng, u xơ mỡ. Tổn thương nghi ngờ ung thư (C4) là 1,0% và có 10,4% trường hợp được chẩn đoán ung thư vú (C5). Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác [8],[95],...

Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều khẳng định CHTBKN là một phương pháp chính xác cao trong chẩn đoán tổn thương ở các cơ quan khác nhau, bao gồm vú. Phương pháp này ít xâm lấn không có tác dụng phụ không mong muốn. CHTBKN là một phần trong bộ ba chẩn đoán đã được chứng minh giá trị của nó trong việc mô tả các kết quả chính xác nhất. Tác động chẩn đoán phụ thuộc vào kinh nghiệm, chất lượng chuẩn bị, và các kỹ năng chẩn đoán của bác sĩ tế bào học. Độ chính xác cao nhất đạt được tại các trung tâm với một cách tiếp cận đa ngành. CHTBKN đơn thuần thường được sử dụng đối với các tổn thương sờ nắn thấy, trong khi hướng dẫn siêu âm được sử dụng rộng rãi hơn trên tổn thương không sờ nắn thấy [13]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phương pháp CHTBKN có siêu âm dẫn đường trong tất cả các tổn thương ở vú.

Với mục đích xác định chính xác vị trí lấy mẫu, sử dụng siêu âm dẫn đường trong CHTBKN được cho là rất hữu ích không những đối với những tổn thương không sờ nắn thấy mà cả đối với tổn thương sờ nắn thấy [65]. Những tổn thương sờ nắn thấy, nhất là đối với các u có kích thước lớn, dưới hình ảnh của siêu âm, các vùng âm khác nhau sẽ giúp lấy được các mẫu đại diện ở các vị trí khác nhau của u.

Về tế bào học, việc phân biệt giữa các loại tổn thương đều dựa vào các tiêu chí về đặc điểm hình thái tế bào, số lượng tế bào và cách sắp xếp của tế bào trên phiến đồ. Mặc dù vậy vẫn có những khó khăn trong chẩn đoán phân biệt đặc biệt là các tổn thương ranh giới giữa u lành và ung thư. Do vậy, xét nghiệm này vẫn cho phép có những kết luận mang tính định hướng; tỉ lệ này trong nghiên cứu là 1,0% (5 trường hợp C4).

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã áp dụng phân loại bệnh tuyến vú theo Hệ thống phân loại 5 tầng, những trường hợp C1 (phiến đồ không thỏa đáng) đã được loại trừ do cách lấy mẫu trong nghiên cứu có siêu âm dẫn đường và có sự kết hợp chặt chẽ với bác sỹ lâm sàng. Các trường hợp xếp ở C2 (lành tính) bao gồm u tuyến xơ lành tính, u xơ mỡ, viêm vú, áp xe vú, hạch bạch huyết, v.v... Đây là những trường hợp có đủ các đặc điểm đặc hiệu để chẩn đoán về tế bào học cũng như các thông tin về lâm sàng. Đối với 53 trường hợp ung thư (C5) có đầy đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán như các hướng dẫn trong bảng 2.1 (tiêu chuẩn tế bào học của tổn thương u vú lành tính và ác tính). Riêng 05 trường hợp nghi ngờ ung thư (C4) có những đặc điểm không điển hình về tế bào học, chúng tôi đã cho lấy mẫu lại để chẩn đoán, thậm chí đã hẹn bệnh nhân khám lại sau một vài ngày và đều cho kết quả ở mức nghi ngờ ung thư do những đặc điểm không điển hình của tế bào u, mặc dù có những khuyến cáo rằng, nếu phiến đồ nghi ngờ ác tính mà có mật độ tế bào cao thì việc chọc hút lại chưa chắc đã giúp ích cho chẩn đoán giả [73],[74].

4.3. Đặc điểm tế bào học một số bệnh lý tuyến vú

4.3.1. Đặc điểm tế bào học một số bệnh vú lành tính (C2)

4.3.1.1. Đặc điểm tế bào học viêm và áp xe tuyến vú

Viêm vú thường biểu hiện là một tổn thương vú sờ thấy với mức độ khác nhau của đau, tấy đỏ và gây khó chịu. Viêm vú cấp tính thường gặp ở 1% - 3% trường hợp phụ nữ đang cho con bú. Các vi sinh vật phổ biến nhất là tụ

cầu và liên cầu khuẩn. Nhiễm trùng khu trú thường dẫn đến áp xe và hiếm khi dẫn đến viêm vú mãn tính với viêm quanh ống tuyến vú, viêm ống dẫn sữa, phản ứng mô bào và xâm nhập tế bào viêm đơn nhân. Phiến đồ có chứa tế bào phong phú hỗn hợp viêm (bạch cầu đa nhân, tế bào lympho và các tế bào huyết tương), các tế bào tuyến tiết rưng đầu, và các đại thực bào phong phú thường có bằng chứng của thực bào và các tế bào đa nhân khổng lồ. Sự xuất hiện của tế bào biểu mô rất phụ thuộc vào giai đoạn lâm sàng của tổn thương, tế bào nhiều trong giai đoạn cấp tính và tế bào thưa thớt trong giai đoạn bán cấp, mạn tính do sự hiện diện mức độ khác nhau của xơ hóa. Tế bào biểu mô thường ở dạng phản ứng giống như trong quá trình sửa chữa mô [21].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên các phiến đồ mật độ tế bào biểu mô thường là vừa phải hoặc thưa thớt, chủ yếu là các tế bào biểu mô phản ứng với nhân tròn, đồng dạng, kiềm tính, bào tương rộng. Các tế bào nhân trần lưỡng cực, BCDNTT, đại thực bào có ở hầu hết các trường hợp, tế bào lympho và các tế bào liên kết xơ, mỡ có ở trên 50% các trường hợp. Ở các trường hợp áp xe, chất hút thường là mũ đặc hoặc loãng, lợn cợn, màu dịch trắng hay hơi vàng đục. Tế bào học có đặc điểm là các tế bào hoại tử và tràn ngập bạch cầu đa nhân trung tính.

Theo Koss và cs (1992) đa số các tổn thương viêm là do vi khuẩn xâm nhập vào lòng ống tuyến kể cả viêm cấp hay viêm mạn tính. Hình ảnh tế bào học gồm các tế bào viêm và những tế bào biểu mô ống phản ứng. Áp xe vú thường xuất hiện trong tuần đầu cho con bú vì vú dễ bị những bệnh nhiễm khuẩn núm vú. Tuy nhiên, bệnh không chỉ giới hạn ở thời kỳ sau sinh. Các bệnh ngoài da ở núm vú thường gặp là do tụ cầu vàng, liên cầu ít gặp hơn. Bệnh thường xuất hiện ở một bên và thường khu trú tạo thành một ổ áp xe, đôi khi bệnh có nhiều ổ. Đối với liên cầu thường có khuynh hướng tạo nhiễm khuẩn lan toả, ảnh hưởng toàn bộ vú. Cả hai loại vi khuẩn trên thường gây

triệu chứng sưng, nóng, đỏ, đau. Bình thường cùng với giai đoạn sớm này biến đổi viêm gồm phần lớn là mũ tích tụ trong nhiều ống, kèm theo xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính vào các tuyến và mô đệm xung quanh (trích dẫn theo [53]).

Trong áp xe vú, có một dạng bệnh được gọi là áp xe dưới quầng vú. Đây được coi là một thực thể lâm sàng cụ thể đặc trưng bởi nhiễm trùng nhẹ của ống sữa hoặc xoang dẫn đến hình thành áp xe tiếp theo hoặc nhiễm trùng tái phát mạn tính và hiếm khi hình thành lỗ rò ở đáy núm vú. Nguyên nhân của tổn thương này được cho là do biến dạng vảy của các tế bào biểu mô của các ống dẫn sữa. Trên phiến đồ có mật độ tế bào cao, thâm nhiễm viêm hỗn hợp, sự phong phú của bạch cầu trung tính, lympho bào với vài tương bào, kèm theo các tế bào khổng lồ đa nhân. Ngoài ra còn có các tế bào vảy, các tế bào ác tính, tế bào biểu mô, mô hạt, tinh thể cholesterol [21].

4.3.1.2. Đặc điểm tế bào học xơ nang tuyến vú

Sự thay đổi của các tế bào sợi thể hiện sự thay đổi trong vú phụ nữ mà bao gồm chủ yếu của sự hình thành các nang và xơ hóa. Trước đây, các tổn thương này được gọi là bệnh xơ nang. Những thay đổi sợi bọc là rất thường gặp ở phụ nữ tiền mãn kinh và có xu hướng gia tăng trong độ tuổi sinh đẻ, nhiều khả năng là hậu quả của những thay đổi vú theo chu kỳ thường xảy ra trong chu kỳ kinh nguyệt.

Trong 183 trường hợp xơ nang tuyến vú, trên phiến đồ tế bào học, mật độ tế bào biểu mô thưa thớt, tế bào xếp tạo đám phẳng, kích thước vừa phải hoặc nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân nhỏ, không rõ, các tế bào thường tạo thành đám mỏng với cấu trúc như tổ ong, kèm theo tế bào tuyến tiết rụng đầu với tế bào chất mịn, nhân tròn, đôi khi với hạt nhân nổi bật. Các tế bào mô đệm tăng sinh ở hầu hết các trường hợp với nhân trần, nhỏ, hình bầu dục nhân lưỡng cực với nhiễm sắc đồng nhất, cụm

biểu mô bị cô lập hoặc chồng chéo, tế bào mô liên kết và lympho có ở 100% các trường hợp, các tế bào viêm khác (BCĐNTT, đại thực bào) gặp trong một số trường hợp (từ 17,5 đến 34,4%).

Theo Mizia-Stec và Zych (1997) bệnh xơ nang vú là bệnh rất phổ biến. Các yếu tố nội tiết như tăng estrogen huyết, suy hoàng thể, rối loạn prolactin huyết không thường gặp. Chúng có thể không đủ để gây bệnh u nang. Rất nhiều cuộc kiểm tra thú vị đã được thực hiện trên chất dịch nang hút từ bệnh nhân để xác định phụ nữ bị bệnh vú lành tính và nguy cơ cụ thể cho bệnh UTV. Mặc dù bệnh u nang thoái hoá thành ung thư chỉ là ngoại lệ, sự có mặt của bệnh u nang lớn làm tăng nguy cơ mắc ung thư gấp 3 đến 4 lần [23].

Tuy vậy, theo Habor V và cs (2010), bệnh xơ nang vú đã phát triển một vấn đề lớn: trình tự UTV. Sự tham gia của nó liên quan đến nguy cơ UTV có hai khía cạnh: nó có thể là dấu hiệu của một mô dễ bị tổn thương hoặc một tác dụng gây ung thư tiền sử. Chẩn đoán phân biệt khó khăn của tăng tổn thương xơ nang có tăng sinh mô và ung thư biểu mô dẫn đến ý tưởng về trình tự giữa hai nhận định: ung thư không khởi phát trên biểu mô vú bình thường hay phải mất một vài giai đoạn tăng sinh để nó xảy ra. Các tác giả đã thực hiện một số thủ thuật phẫu thuật ngực cho 677 trường hợp, trong đó có 115 trường hợp (17%) cùng tồn tại giữa ung thư và bệnh xơ nang. Khía cạnh này đã được chứng minh là có liên quan đến lần đầu tiên ra mắt của UTV, cho thấy tăng sản biểu mô là một yếu tố nguy cơ UTV [90].

Trong những trường hợp bệnh vú tăng sinh, phần lớn gồm các mảnh tế bào chồng chất lên nhau một cách vừa phải và tính đa hình của tế bào chỉ ở mức tối thiểu. Không có dấu hiệu phân tán tế bào hoặc tế bào biệt lập (bệnh vú ngoại vi). Trong quá sản ống không điển hình, có thể gặp một vài đám nhỏ tế bào biểu mô không điển hình ít dính nhau hơn. Đặc điểm không điển hình về tế bào: không có cực tính hoặc không tạo cấu trúc, nhân tế bào

lớn và chông chắt, hạt nhân nhỏ. Cấu trúc giống dạng sàng hoặc đám tế bào biểu mô tạo cấu trúc không gian 3 chiều kèm khe/khoảng hẹp kèm mảnh biểu mô có nếp gấp phức tạp đều là tiêu chuẩn có quá sản ống không điển hình.

Trong quả sản ống không điển hình có thể không có tế bào cơ biểu mô. Thường tế bào cơ biểu mô nằm ở mặt phẳng khác với tế bào biểu mô.

Quá sản tiểu thùy được nhận biết bằng tăng số lượng các tiểu thùy nguyên vẹn và nhìn thấy rõ lòng ống nhỏ và các tế bào chông chắt nhau ở mức tối thiểu. Với quá sản tiểu thùy không điển hình, lòng ống nhỏ hơn và vẫn có thể nhận ra các tế bào biểu mô chông lên nhau cũng như dấu hiệu rối loạn cấu trúc biểu mô.

Với đặc điểm trên, bệnh vú tăng sinh cần được phân biệt với ung thư biểu mô ống độ thấp. Với mật độ tế bào cao và dấu hiệu đơn dạng tế bào đồng thời xuất hiện tế bào biệt lập thường thiên về ung thư biểu mô ống [96].

Trong các trường hợp được chẩn đoán xơ nang tuyến ở nghiên cứu này, tế bào biểu mô tuyến đều không có hiện tượng tăng sinh, quá sản mà thường thưa thớt, xếp hình tổ ong hoặc rải rác khắp vi trường. Do vậy chúng tôi thường chỉ hướng dẫn điều trị nội khoa và tư vấn theo dõi. Điều này cũng giúp giải thích lý do không có chẩn đoán “Không điển hình có thể là lành tính” (C3) trong kết quả chẩn đoán tế bào học (bảng 3.7). Theo Ljiljana Vuckovic (2018), tổn thương xếp loại C3 thường được chẩn đoán là xơ nang tuyến hoặc u xơ tuyến lành tính [97].

4.3.1.3. Đặc điểm tế bào học u nang tuyến vú lành tính

Theo Gary Tse và cs (2013), u nang là tổn thương phổ biến của vú. Các chất lỏng hút từ u nang vú có thể trong hoặc đục với màu sắc biến đổi (vàng, xanh, nâu). Các u nang thường không có lớp biểu mô, phiến đồ đặc trưng bởi một vật liệu vô định hình chứa protein và một lượng biến đổi của các tế bào bọt. Một số tổn thương nang của vú có thể được lót bởi biểu mô tuyến tiết

rụng đầu. Những u này thường biểu hiện các đám tế bào tuyến tiết rụng đầu được sắp xếp theo các nhóm có kích thước khác nhau. Biểu mô ống có thể có mặt, thường có số lượng thưa thớt và thường xuất hiện dưới dạng các đám phẳng [18].

Trong 50 trường hợp u nang tuyến vú, dịch chọc hút trong, màu vàng nhạt, số lượng tùy theo kích thước u. Trên phiến đồ có 3 trường hợp không thấy tế bào biểu mô, 47 trường hợp còn lại có tế bào biểu mô với mật độ tế bào thưa thớt, tế bào đứng rời rạc, kích thước vừa phải hoặc nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân nhỏ, không rõ; tỉ lệ nhân/bào tương vừa phải. Đại thực bào và tế bào lympho gặp trong đa số các trường hợp trong đó có cả các tế bào bọt. Các tế bào khác chiếm tỉ lệ thấp.

Sự có mặt của một tổn thương trong nang như u nhú hoặc ung thư biểu mô có thể được nghi ngờ khi dịch u nang có máu. Tuy nhiên, những tổn thương như vậy có thể được tìm thấy ngay cả khi không có máu trong các dịch nang, một số tác giả khuyên nên chụp bơm hơi nang và/hoặc xét nghiệm tế bào học. Các tổn thương nang có dịch trong và không có khối u còn lại sau khi hút dịch hiếm khi có tổn thương ác tính. Theo nhiều tác giả, nếu một khối u còn lại sau khi u nang đã được hút dịch, cần phải chọc hút khối còn lại đó [20],[93],[98],... Trong nghiên cứu này, các nang đều chứa dịch trong, không có máu và sau khi hút hết dịch nang, hầu hết các trường hợp không thấy có u trong nang, chỉ có 03 trường hợp có dày vách nang nhưng không có dấu hiệu bất thường trong quá trình theo dõi.

4.3.1.4. Đặc điểm tế bào học u xơ tuyến vú

Nghiên cứu tế bào học của u xơ tuyến có 3 đặc điểm: nhiều tế bào biểu mô, các nhân trần hình trái xoan và các mảnh mô đệm. Các tế bào biểu mô thường nhiều tạo thành các dải tế bào dính nhau đôi khi là các dải rất lớn. Sự giàu tế bào rõ rệt là một hình ảnh thường kết hợp với tổn thương ác tính gặp

trong 67- 75% các trường hợp u xơ tuyến lành tính. Trong các dải các tế bào biểu mô thường sắp xếp có trật tự, bào tương ít hoặc vừa phải, bờ tế bào thường rõ. Nhân tương đối đều hình tròn hoặc trái xoan, chất nhiễm sắc mịn, phân bố đều và màng nhân nhẵn. Khoảng 65- 80% các trường hợp có thể nhìn thấy rõ các hạt nhân. Điều này cũng dễ hiểu vì u xơ tuyến là một tổn thương tăng sinh, các tế bào đôi khi khá hoạt động và giống tế bào sửa chữa với nhân đa hình thái vừa phải, hạt nhân rõ và có các hình nhân chia thường dưới dạng tiền kì. Một số nhân có thể có nguồn gốc từ tế bào cơ biểu mô.

Tuy nhiên, nhiều trường hợp tế bào xơ chiếm ưu thế, phiên đồ thường nghèo tế bào, các tế bào biểu mô thường đứng rời rạc không dính vào nhau hoặc sắp xếp thành từng đám nhỏ, đôi khi lấy được một số dải sợi liên kết xơ. Hình thái chia nhánh của các dải biểu mô, các nhân trần hai cực ít phổ biến hơn so với u xơ tuyến. Như vậy, việc tìm thấy các dải nang và các mảnh mô đệm nhỏ đặc, kính hoá gắn với các dải biểu mô có thể giúp chẩn đoán tế bào học chọc hút kim nhỏ trong u xơ vú. Việc nhận biết rõ sự có mặt của các tế bào đứng riêng lẻ trên các phiên đồ với nhân tế bào lành tính có thể giúp phân biệt với u ác tính [99],[100].

Trên các phiên đồ tế bào học của nghiên cứu này, tế bào biểu mô với mật độ vừa phải hoặc thưa thớt, xếp tạo đám phẳng, kích thước đa số là vừa phải, một số trường hợp kích thước nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng, kiềm tính; chất nhiễm sắc mịn, mảnh, hạt nhân nhỏ, không rõ; Tỷ lệ nhân/bào tương vừa phải. Các tế bào nhân trần lưỡng cực có ở hầu hết các trường hợp; lympho xuất hiện trong 62,8% các trường hợp; BCĐNTT, đại thực bào gặp trong một số trường hợp (từ 6,6 đến 18,2%).

Trong chẩn đoán CHTBKN bệnh vú, những trường hợp dương tính giả hay gặp nhất là u xơ tuyến vú với đặc điểm tổn thương xơ phức tạp, hoại tử chất béo và tình trạng viêm. Theo Kollur SM (2006), trong u xơ tuyến, xơ hóa

là nguyên nhân phổ biến nhất của chẩn đoán dương tính giả trong CHTBKN. Biểu hiện là sự hiện diện thường xuyên của các tế bào nguyên vẹn đứng rải rác trong mô đệm với nhân tế bào không điển hình. Dị sản tuyến tiết rụng đầu, đa nhân và tính chất thừa thớt tế bào trong u xơ tuyến hyalin hóa là những cạm bẫy bổ sung [101]. Mang thai và cho con bú, nhồi máu, mô đệm dạng nhầy nổi bật trong u xơ tuyến vú có thể làm trầm trọng thêm các kết quả xét nghiệm tế bào đáng lo ngại. Mang thai hoặc cho con bú sẽ có những thay đổi của tế bào kết hợp với sự dày đặc của tế bào trong u xơ tuyến có thể dẫn đến một kết quả dương tính giả tiềm năng. Simsir và cs (2001) đã xác định rằng phần lớn các dịch hút với các tính năng tế bào học cho thấy u xơ tuyến trong giai đoạn này thường tương quan với u xơ tuyến lành tính trên mô học [91]. Tế bào học của u xơ tuyến chiếm đa số tổn thương lành tính ở vú tổn thương tăng sinh điển hình hoặc không điển hình [81]. U xơ tuyến thường hiển thị những đám tế bào biểu mô tuyến và tế bào cơ biểu mô phản ánh những đặc điểm mô học. Đôi khi u xơ tuyến có thể hiển thị tế bào học không điển hình. Tăng sản tế bào cơ biểu mô có thể hiển thị đa hình và tế bào đơn lẻ mô phỏng tế bào không điển hình. Tuy nhiên, chất nhuộm sắc thường mịn và phân bố đều. Kỹ thuật dàn phiến đồ không đảm bảo cũng là yếu tố dẫn đến sự không điển hình của tế bào. Sự xuất hiện của các tế bào cơ biểu mô lưỡng cực và các mảnh mô đệm đặc biệt hữu ích trong việc chẩn đoán xác định u xơ tuyến [13].

Trong chẩn đoán phân biệt, cần xem xét sự phù hợp với UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt, thường trong UTBM loại này không có mảnh mô đệm xơ, không có đám biểu mô sắp xếp kiểu gạc hươu hoặc dây các tế bào biểu mô ống xếp kiểu lát đá, mà thường có các tế bào biệt lập còn bào tương nguyên vẹn với nhân tăng sắc rõ và hạt nhân lớn. Mặc dù nó là rất hiếm, sự phổ biến của các tế bào không điển hình trong phiến đồ từ u xơ tuyến không loại trừ khả năng của một ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ hoặc

ung thư xâm lấn có liên quan với u xơ tuyến [50]. Trên phiến đồ tế bào học hút bằng kim nhỏ, các u xơ tuyến có hình ảnh tế bào học đặc trưng, tuy nhiên những trường hợp ngẫu nhiên có thể bị chẩn đoán nhầm là ung thư biểu mô và ngược lại. Nghiên cứu của Benoit và cs cho thấy một số u xơ tuyến có hình ảnh tế bào học không điển hình đủ để nhầm là ung thư biểu mô, do đó xét nghiệm mô bệnh học là cần thiết để loại trừ u ác tính. Việc xem xét kỹ những tế bào riêng lẻ có thể tránh được sự nhầm lẫn một ung thư biểu mô với một u xơ tuyến [102].

U xơ tuyến vú cũng cần được phân biệt với mô đệm tăng sản giả mạch (PASH). Tế bào học của PASH gần giống với của u xơ tuyến. Mặc dù có những khác biệt đặc trưng, một chẩn đoán xác định là khó xảy ra trên cơ sở của việc kiểm tra tế bào học một mình. Tế bào học của PASH cũng có các tế bào vừa phải với các cụm tế bào biểu mô mỏng phân nhánh giống như sừng hươu, nên phiến đồ cũng có những tế bào nhân trần rải rác và tế bào hình thoi. Các tính chất tế bào học này tương tự với các đặc điểm được tìm thấy trong u xơ tuyến [103].

U xơ tuyến vú cũng có những đặc điểm cần phân biệt với bệnh tuyến xơ hóa. Nghiên cứu của Cho và Oh (2001) về tế bào học chọc hút kim nhỏ của bệnh tuyến xơ hóa của vú cho thấy: Các phiến đồ của bệnh tuyến xơ hóa thường từ vừa đến nhiều tế bào, bao gồm các nhóm nhỏ đến lớn tế bào biểu mô lành tính sắp xếp thành những cấu trúc khác nhau. Các dải tế bào đứng thành nang, các tế bào đứng riêng lẻ và mô đệm kính hóa, dày, đặc tìm thấy ở tất cả các trường hợp bệnh tuyến xơ hóa. Các tế bào biểu mô trong bệnh tuyến xơ hóa thường có các dải dạng nang và các tế bào không dính nhau nhiều hơn trong u xơ tuyến. Tuy nhiên, các hình thái chia nhánh của các dải biểu mô, các nhân trần hai cực được tìm thấy phổ biến trong u xơ tuyến. U xơ tuyến có các mảnh mô đệm lớn nghèo tế bào trong khi u tuyến xơ hóa có các

mảnh mô đệm nhỏ, dày đặc, kính hóa, đôi khi dính với các dải biểu mô. Như vậy, việc tìm thấy các dải nang và các mảnh mô đệm nhỏ dày đặc, kính hóa gắn với các dải biểu mô có thể giúp chẩn đoán tế bào học chọc hút kim nhỏ bệnh tuyến xơ hóa [99].

Trong chẩn đoán phân biệt với u dạng lá, nhiều tác giả đã đều khẳng định u dạng lá là một u nguyên bào sợi có liên quan chặt chẽ với u xơ tuyến. Cả hai tổn thương đều có đặc điểm giống nhau. Đặc biệt, các đặc điểm về tế bào u trên cả hai phương diện CHTBKN và mô học đều khó phân biệt. Biểu hiện của các đám tế bào xơ hình thoi, các đám nguyên bào sợi [104], giảm tỉ lệ biểu mô - mô đệm [105], các cụm biểu mô lớn hơn với hình dạng lượn sóng hoặc gấp nếp [106], và mô đệm không điển hình [107] được mô tả phù hợp hơn với u dạng lá. Các tế bào khổng lồ đa nhân cũng đã được mô tả trong u xơ tuyến cũng đã được báo cáo rằng được tìm thấy thường xuyên hơn trong các u dạng lá [105]. Tuy nhiên, theo El Hag IA và cs (2010), việc sử dụng tế bào học đã được chứng minh là một phương pháp đáng tin cậy trong việc phân biệt giữa u dạng lá với u xơ tuyến với độ nhạy cao và khả năng tái lập tốt, điều quan trọng là các nhà giải phẫu bệnh được đào tạo bài bản và cập nhật thường xuyên [104].

Ý nghĩa của việc chẩn đoán và điều trị các bệnh vú lành tính cũng đã được đề cập đến trong một số công trình nghiên cứu. Chỉ điểm hình thái học (mô học và tế bào học) của nguy cơ UTV tăng thường được xác định là những tổn thương quá sản giống như ở các vị trí khác của cơ thể. Nhiều nghiên cứu đã chỉ rõ rằng những hình thái thông thường của quá sản, ít nhất là quá sản mức độ vừa là dấu hiệu tăng nguy cơ mắc UTV gấp 1,5 đến 2 lần quần thể nói chung. Quá sản không điển hình, một tổn thương tương đối hiếm gặp, chiếm khoảng 4- 5% các sinh thiết (phụ thuộc vào phương pháp phát hiện) có nguy cơ chuyển thành UTV gấp 4 đến 5 lần quần thể chung

được kiểm tra về tuổi và thời gian theo dõi. Nhiều nghiên cứu thống kê theo các đặc điểm chung sử dụng các tiêu chuẩn định nghĩa các tổn thương hình thái học có thể so sánh được đã tìm thấy những kết quả lâm sàng tương tự. Khi sử dụng tổng hợp các tiêu chuẩn, mức độ tiên đoán đạt được tốt hơn. Các yếu tố nguy cơ khác gồm chủ yếu là tiền sử gia đình khi có đồng thời với quá sản không điển hình chỉ rõ một nguy cơ tăng cao hơn. Do đó, việc phát hiện các bệnh vú lành tính còn có ý nghĩa trong việc dự phòng UTV [108].

4.3.2. Đặc điểm tế bào học trường hợp nghi ung thư vú (C4)

Trong 05 trường hợp được chẩn đoán nghi ngờ UTV, mỗi trường hợp có những đặc điểm khác nhau, tuy nhiên đều thể hiện những đặc điểm không điển hình về tế bào học mặc dù có những đặc điểm biết chắc là ác tính nhưng không đủ các điều kiện để chẩn đoán. Trên tế bào học có thể hiển thị một số đặc điểm ác tính nhưng lại không có các tế bào ác tính thực sự rõ ràng. Có trường hợp trên tế bào học nhìn chung là lành tính cùng với nhiều nhân trần và các đám tế bào dính kết nhau nhưng đôi khi có tế bào mang đặc điểm ác tính. Đặc điểm chung của tế bào u trong nghiên cứu của chúng tôi là mật độ tế bào vừa phải, tế bào xếp tạo đám phẳng hoặc rời rạc, kích thước vừa phải hoặc lớn; nhân tế bào thường tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn hoặc đậm, thô, hạt nhân nhỏ, không rõ. Ngoài ra còn có những tế bào viêm đơn, đa nhân (gặp trong 2-3 trường hợp), các tế bào nhân trần lưỡng cực, lympho và đại thực bào chỉ có ở 1-2 trường hợp. Theo các tác giả P. Bulgaresi (2006), A. M. Bofin (2004), kết quả đáng ngờ (C4) thường cho thấy khả năng mắc bệnh ung thư cao nhưng không đầy đủ các dấu hiệu như C5 hoặc hình thái tế bào ung thư ở độ thấp, có thể hiển thị một số đặc điểm ác tính nhưng lại không có các tế bào ác tính thực sự rõ ràng [109], [110].

Tanaka và cs (2001) cho rằng thất bại trong chẩn đoán tế bào học chọc hút kim nhỏ ở lần khám đầu tiên chủ yếu là do hai yếu tố mô - tế bào: ngoại

sinh (các yếu tố hình thái phân bố tế bào u giống mô, v.v...) và nội sinh (các yếu tố không điển hình thấp của tế bào, cũng như hình ảnh giống lành tính và độ u thấp...). Trong nghiên cứu của mình, tác giả đã sử dụng phân tích đơn yếu tố và đa yếu tố để làm rõ nguyên nhân thất bại trong chẩn đoán chính xác UTV. Phân tích đơn yếu tố trong mỗi yếu tố lâm sàng bệnh học đã chỉ ra rằng những sai lầm trong chẩn đoán là u được sờ nắn thấy một cách mơ hồ, dương tính với thụ thể estrogen, u có kích thước nhỏ, các tế bào u đứng phân tán trong mô u độ thấp, chỉ số tiên lượng Nottingham thấp, xét nghiệm siêu âm lành tính và giai đoạn TNM thấp. Phân tích đa yếu tố cho thấy độ u là yếu tố quan trọng nhất, sau đó là hình thái phân bố tế bào của tế bào ung thư và xét nghiệm siêu âm giống lành tính [111]. Đánh giá những phiên đề không chẩn đoán được trên tế bào học chọc hút kim nhỏ, nghiên cứu của Kumarasinghe và Constantine (1998) cho thấy hình ảnh tế bào học phổ biến nhất gây khó khăn cho việc chẩn đoán là mật độ tế bào (37%), mất dính tế bào (30%), nhân và hạt nhân lớn (30%), kích thước tế bào nhỏ (40%). Số lượng tế bào ít hoặc không đạt yêu cầu (86%), bệnh sử không đầy đủ (14%) và nhuộm kém (14%) góp phần vào những khó khăn kỹ thuật. Đối với các tổn thương vú như u xơ tuyến, các tổn thương xơ cứng kết hợp, các tổn thương nú, sacôm mạch, ung thư biểu mô ống tại chỗ và xâm nhập độ nhân thấp có thể có những khó khăn trong chẩn đoán tế bào học và các tiêu chuẩn tế bào học cho những chẩn đoán này cần được đánh giá thêm [61].

Việc chẩn đoán nghi ngờ do một số đặc điểm tế bào học không điển hình, đặc biệt trong ung thư biểu mô dạng thùy thường có những trường hợp tế bào học khó xác định đưa ra chẩn đoán chính xác do thiếu các tính năng đặc biệt như bào tương kém sáng, không có không bào [112].

Với những bệnh nhân có nghi ngờ UTV trên lâm sàng cao, kết quả tế bào học dương tính có thể giúp khẳng định một cách đáng tin cậy chẩn đoán

mặc dù kết quả chắc chắn cần kết hợp với sinh thiết mở. Do sự dễ thực hiện, đơn giản và giá thành thấp, tế bào học chọc hút kim nhỏ thích hợp với các nước đang phát triển, ở đây các phương pháp thăm dò không xâm phạm khác không phù hợp và khó có thể thực hiện được, nó có thể thay cho sinh thiết mở đang được thực hiện phổ biến [113]. Theo Jamal và Mansoor (2001), các phiến đồ ung thư biểu mô tuyến dương tính giả thường nghèo tế bào và có đa hình thái nhân tối thiểu. Các tác giả rút ra kết luận là các phiến đồ giàu tế bào và có các cụm tế bào chồng chất lên nhau cần được đánh giá một cách thận trọng về tính đồng đều và các chi tiết hình thái tế bào và nhân. Nếu những thay đổi hình thái ác tính rõ ràng không được xác định cần chẩn đoán nghi ngờ hoặc trả lời là không chẩn đoán được và sinh thiết tức thì cần được tiến hành trước khi phẫu thuật [114]. Sự nghèo tế bào và tính đa hình thái tương đối của nhân làm thất bại trong chẩn đoán các tổn thương vú ác tính. Sự xem xét thận trọng cũng phải dành cho những trường hợp quá đơn dạng của nhân và không có nhân trần hai cực. Một chẩn đoán không điển hình hoặc nghi ngờ cùng với thăm khám lâm sàng và chụp vú dương tính cần phải gợi ý một chẩn đoán dương tính [61].

4.3.3. Đặc điểm tế bào học ung thư vú (C5)

Trong 53 trường hợp được chẩn đoán tế bào học là UTV có đặc điểm tế bào u kích thước lớn đứng dày đặc, chồng chất trên các vi trường nhưng kết dính lỏng lẻo, rời rạc; nền phiến đồ chứa các chất cặn hoại tử, hiếm thấy tế bào nhân trần lưỡng cực. Nhân tế bào lớn, đa hình thái (79,2%), màng nhân gồ ghề; hạt nhân lớn (92,5%), chất nhiễm sắc đông vón. Các tế bào mô liên kết gặp trong 11,3%, tế bào viêm đơn và đa nhân xuất hiện trong khoảng từ 15,1% đến 35,8% các trường hợp; Hoại tử tế bào gặp trong 9,4% các trường hợp.

Trong các tiêu chuẩn để chẩn đoán UTBM vú, đặc điểm tế bào u là rất quan trọng, tế bào to nhỏ không đều, nhân lớn, không đều với hình thái nhân

bất thường, nhân quái, chất nhiễm sắc thô, đậm màu, hạt nhân nổi rõ, nhiều nhân chia. Ngoài ra, các đặc điểm về sự sắp xếp tế bào, chất nền, sự thiếu vắng của tế bào cơ biểu mô và các đặc điểm riêng khác đối với từng loại ung thư là những dấu hiệu được kết hợp với đặc điểm tế bào u giúp chẩn đoán xác định UTBM vú. Trong các thể UTBM vú, UTBM không phải dạng đặc biệt là loại phổ biến nhất, chiếm tỉ lệ 70-80% các trường hợp UTV. Nhóm UTV này bao gồm tất cả các khối u không bao gồm đặc điểm khác đặc biệt. Phân loại năm 2012 định nghĩa UTBM xâm nhập như UTBM ống xâm nhập năm 2003 nhưng bỏ qua từ “ống” trong thuật ngữ mới. Trong quá trình sử dụng thuật ngữ “ống”, nguồn gốc tạo mô học của các tế bào u từ hệ thống ống không được chứng minh. UTBM không phải dạng đặc biệt gồm một số biến thể như UTBM xâm nhập không đặc biệt hỗn hợp (UTBM loại hỗn hợp có vùng đặc biệt chiếm ít nhất 50% khối u và vùng không đặc biệt chiếm từ 10-49%), UTBM đa hình thái, UTBM với các tế bào khổng lồ mô đệm dạng hủy cốt bào, UTBM với đặc điểm dạng biểu mô màng đệm và UTBM với đặc điểm dạng hắc tố [33]. Ung thư UTBM độ cao được đặc trưng bởi các tế bào đa hình thái với nhân chia điển hình, tế bào u với hạt nhân nổi bật, hoại tử, và bạch cầu trung tính, nói chung, được liên kết với một bộ ba kiểu hình âm tính. Trong ung thư UTBM độ thấp thường tế bào đơn dạng với hình ảnh tương tự như ung thư thùy, mặc dù kích thước tế bào thường là lớn hơn [31]. Các trường hợp nghi ngờ là ung thư biểu mô độ thấp nên được xác nhận bằng mô bệnh học trước khi phẫu thuật.

Ở những tổn thương muộn, nhiều nhân trần đứng phân tán trên khắp phiên đồ. Chúng thường ưu sắc, có nhân đông, thay đổi hình dạng và kích thước. Nhân tế bào to, tăng sắc và thường có hình túi. Các nhân tròn hay bầu dục, thường chồng lên nhau. Chất nhiễm sắc thường phân bố không đều với các hạt thô có góc cạnh thay đổi từ tế bào này sang tế bào khác. Màng nhân tế

bào không đều, thường dày và có giới hạn rõ. Hạt nhân khi có (khoảng 10%) thường nhỏ và không đều về kích thước, hình dạng và số lượng. Hình ảnh nhân chia hiếm gặp.

UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt là loại có xuất độ cao nhất trong ung thư vú. Thường là những khối u sờ thấy, tập trung chủ yếu ở trung tâm vú, ít đau và phát triển chậm. Nó có thể gây nên chảy máu núm vú, tụt núm vú hoặc co kéo da giống da cam. Chọc hút thường có cảm giác u cứng do có mô đệm sợi dày nên người ta thường gọi là carcinom xơ chai. Trong chẩn đoán tế bào học, UTBM không phải dạng đặc biệt cần được phân biệt với các tổn thương không điển hình trong quá trình tăng sản. Tuân theo các đặc tính tế bào học điển hình của ung thư biểu mô tuyến, sự vắng mặt các tế bào cơ biểu mô và tế bào mô đệm và tương quan với các kết quả hình ảnh (thử nghiệm ba) là chìa khóa để chẩn đoán chính xác [32].

Trong UTBM xâm nhập loại đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp được xác định trên mô bệnh học và đều là UTBM thể tiểu thùy xâm nhập. Về tế bào học, ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập thường mang lại một phiên đồ nghèo tế bào với tế bào không điển hình. Một đầu mối có giá trị nhất cho việc chẩn đoán là xu hướng của các tế bào hình thành các chuỗi nhỏ trong các mẫu tế bào học. Nhân thường là lệch tâm, tròn, hoặc hình bầu dục với chất nhiễm sắc phân tán mịn và hạt nhân nhỏ, khác biệt. Các tế bào chất thường ít, sáng hoặc chứa không bào, hoặc có thể chứa một giọt chất nhầy tạo nên hình ảnh đặc trưng trong UTBM thể tiểu thùy xâm nhập. Đôi khi có thể có các tế bào nhẵn. Tỷ lệ nhân/tế bào chất cao. Ung thư biểu mô đa hình là một loại biến thể của UTBM thể tiểu thùy xâm nhập được công nhận trên lâm sàng và mô học [115]. Sự công nhận của biến thể này trên chẩn đoán tế bào học là quan trọng bởi vì ung thư biểu mô đa hình có các dấu hiệu lâm sàng giống như ung thư biểu mô tiểu thùy cổ điển. Các biến thể đa hình có

kích thước tế bào lớn hơn với nhiều hơn sự không điển hình của nhân và có thể được chẩn đoán nhầm là UTBM không phải dạng đặc biệt (thể ống xâm nhập) trong 25% trường hợp chẩn đoán tế bào học [35]. UTBM thể tiêu thụ xâm nhập là một trong những lý do chính cho chẩn đoán âm tính giả trên tế bào học. Điều này là do lượng tế bào ít và kích thước tế bào nhỏ. Theo y văn, độ nhạy trong các trường hợp chẩn đoán UTBM thể tiêu thụ xâm nhập là 76%. Các phân tích về mặt tế bào học khác biệt với các kết quả lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh là chìa khóa để tránh chẩn đoán âm tính giả [116]. Những trường hợp như vậy nên được theo sau bởi sinh thiết lõi hoặc sinh thiết mở cho một chẩn đoán xác định. Một chẩn đoán ác tính đúng trong biến thể đa hình thường dễ đạt được hơn so với các loại cổ điển nhưng chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô thể ống có thể là một vấn đề.

4.3.4. Áp dụng phân độ tế bào học ung thư biểu mô tuyến vú theo thang điểm của Robinson

Phương pháp phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson cho các mẫu tế bào chọc hút bằng kim nhỏ trong ung thư biểu mô tuyến vú đã được phần lớn các tác giả thế giới ủng hộ vì giúp đánh giá được độ ác tính mà không cần sinh thiết mô bệnh học trước mổ, đồng thời trong những trường hợp tái phát sau các can thiệp điều trị, để đánh giá lại mức độ ác tính của mô và tế bào u, người ta thường không sinh thiết hoặc phẫu thuật lại mà chỉ sử dụng kỹ thuật tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ để đánh giá những biến đổi tế bào u sau điều trị, trong đó có đánh giá độ ác tính của tế bào. Theo Bansal và cs (2014) thay vì chỉ báo cáo là lành tính hoặc ác tính, cần tập trung vào việc trích xuất thông tin tối đa từ phân tích tế bào học để có thể đưa ra chẩn đoán loại "bệnh lý phẫu thuật" chính xác hơn [117].

Theo thang điểm của Robinson, căn cứ 6 đặc điểm tế bào u để tính điểm và chia độ tế bào học, bao gồm sự phân ly của tế bào; kích thước tế bào; sự

đồng nhất tế bào; hạt nhân; màng nhân và chất nhiễm sắc. Về mật độ tế bào u, các nghiên cứu trước đây cho thấy mật độ tế bào là một tiêu chí hữu ích để đánh giá mức độ bất thường tế bào. Tuy nhiên, mật độ tế bào trên phiến đồ còn phụ thuộc nhiều vào nhiều yếu tố như kỹ thuật dàn tiêu bản, thủ thuật có lấy trứng mô u hay không... Trong nghiên cứu này, sự phân ly tế bào biểu hiện thường gặp là các tế bào sắp xếp thành đám và rải rác (44,6%) hoặc chủ yếu là đơn lẻ (48,2%), chỉ có 4 trường hợp (chiếm 7,1%) là tập trung thành đám. Mức độ phân ly tế bào là một chỉ số về tình trạng gắn kết tế bào và mức độ biểu hiện của phức hợp E-cadherin/ catenin [118],[119]. Mất sự liên kết tế bào dường như tạo điều kiện để các tế bào u xâm nhập mạch máu, làm tăng tỉ lệ di căn. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng các khối u với sự phân ly tế bào lớn hơn cho thấy một tỉ lệ cao hơn của di căn hạch bạch huyết [120],[121].

Kích thước tế bào đã được xác định như là một chỉ số tiên lượng nhưng nó có thể không thực sự chính xác vì ảnh hưởng của mức teo nhân tế bào sau chết. Trong phương pháp này vấn đề đó đã được khắc phục bằng cách so sánh kích thước nhân với kích thước hồng cầu liền kề. Đa hình thái tế bào là một tiêu chí quan trọng và có thể dễ dàng so sánh với đa hình thái trên mô học. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước tế bào u chủ yếu gấp từ 3-4 lần đường kính hồng cầu (47 trường hợp chiếm 83,9%), tiếp theo là gấp 1-2 lần đường kính hồng cầu (10,7%), chỉ có 3 trường hợp kích thước tế bào u gấp 5 lần đường kính hồng cầu.

Về đặc điểm hình thái tế bào, trong nghiên cứu của chúng tôi, các tế bào u thường là đa hình thái (55,4%) hoặc tương đối đều nhau (44,6%). Không có trường hợp nào tế bào đơn dạng. Nghiên cứu của Kashyap A và cs (2018) cho thấy các thông số kích thước hạt nhân có sự gia tăng các giá trị tương ứng với các mức độ ung thư biểu mô tế bào tăng lên. Các thông số hình dạng hạt nhân không thấy có sự khác biệt đáng kể giữa ba độ. Các tác giả kết luận: Hình thái

hạt nhân có thể được áp dụng để tăng cường phân loại tế bào UTV và do đó giúp phân loại bệnh nhân thành các nhóm có nguy cơ thấp và có nguy cơ cao [122].

Theo Lingegowda và cs (2011), ngoài đặc điểm phân ly tế bào, các yếu tố có ảnh hưởng đến việc phân độ tế bào học còn có đặc điểm hạt nhân và màng nhân [123]. Trong nghiên cứu này, màng nhân có nếp gấp gấp trong 43 trường hợp (chiếm 76,8%), ngoài ra còn thấy màng nhân lồi lõm hoặc có khe trong 8 trường hợp (chiếm 14,3%), có 5 trường hợp màng nhân bình thường. Hạt nhân tương đối rõ trong 80,4% trường hợp, 9 trường hợp (chiếm 16,1%) có hạt nhân nổi bật hay đa hình thái. Hạt nhân không rõ gấp trong 2 trường hợp (3,6%).

Về đặc điểm chất nhuộm sắc trong nhân tế bào, đa số các trường hợp là có hạt (85,7%), có 5 trường hợp (8,9%) chất nhuộm sắc đông vón và 3 trường hợp chất nhuộm sắc đều (5,4%). Theo tác giả Srivastava P và cs (2018), các tham số tế bào có ảnh hưởng quan trọng để xác định điểm độ tế bào học cuối cùng là đặc điểm chất nhuộm sắc, hạt nhân, kích thước nhân, tính đồng nhất của tế bào và sự phân ly tế bào với giá trị p có ý nghĩa thống kê [124].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá ba thành phần của tế bào một cách riêng biệt: sự đồng nhất tế bào, màng nhân và hình thái chất nhuộm sắc, ngoài ra còn 3 thông số khác gồm sự phân ly tế bào, kích thước tế bào có kèm theo thái hạt nhân hay không. Trong 56 trường hợp UTV, căn cứ thang điểm của Robinson, độ tế bào học tập trung ở độ II và độ III (55,3% và 28,6%), những trường hợp được chẩn đoán sớm (độ I) chiếm tỉ lệ thấp. Kết quả này cũng khá phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác với đa số là độ II (Agarwal AA: 46,6%), Shirish C: 44,75%, Ravikumar G: 62,2%) [125],[126],[127]. Điều này cũng phù hợp với thực tế người bệnh thường đi khám ở giai đoạn u đã phát triển, có triệu chứng kèm theo như khối u phát triển nhanh, u lớn gây khó chịu hoặc có viêm loét. Ngược lại, nghiên cứu của Noora M. Kareem và Nihad Salih Rahmatullah (2018) cho thấy 47,14% các

trường hợp là độ I, 45,71% là độ II và 8,5% là độ III [80]. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi Pradhan và cs (2017) cho kết quả là độ III chiếm tỉ lệ cao nhất với 44%, tiếp theo là độ I (29%) và độ II (27%) [128].

Xét về sự phù hợp giữa đặc điểm tế bào u trong từng độ tế bào theo Robinson, trong 9 trường hợp GRI, các đặc điểm bất thường của tế bào chủ yếu nằm ở mức 1-2 điểm, không có trường hợp nào ở mức 3 điểm. Đặc điểm tế bào học ở nhóm này thường là tế bào u tạo thành đám có hoặc không kèm theo các tế bào rải rác, kích thước tế bào bằng 1-2 lần hồng cầu (5 trường hợp), tương đối đều nhau (100% trường hợp), hạt nhân tương đối rõ (7 trường hợp), màng nhân mịn (5 trường hợp) và chất nhuộm sắc có hạt (7 trường hợp).

Trong 31 trường hợp GRII, các đặc điểm bất thường của tế bào thường gặp ở mức 2 điểm (51,6 - 100%). Trong nhóm này, đặc điểm tế bào u đa dạng hơn: tế bào u vừa tạo đám và rải rác (18 trường hợp) hoặc đơn lẻ (13 trường hợp), kích thước tế bào bằng 3-4 lần hồng cầu (30 trường hợp), tương đối đều (16 trường hợp) hoặc đa hình thái (15 trường hợp), 100% trường hợp đều có hạt nhân tương đối và màng nhân có nếp gấp, chất nhuộm sắc chủ yếu là có hạt (29 trường hợp).

Đối với nhóm GRIII (16 trường hợp), các đặc điểm bất thường của tế bào ở mức 3 điểm là chủ yếu (50,0 - 100%), ngoại trừ kích thước tế bào và đặc điểm chất nhuộm sắc tập trung ở mức 2 điểm. Tế bào u trong trường hợp đơn lẻ (6 trường hợp), kích thước tế bào bằng 3-4 lần hồng cầu (14 trường hợp) và đa hình thái (100% trường hợp), hạt nhân nổi bật hoặc đa hình thái (9 trường hợp), màng nhân có nếp gấp (8 trường hợp) hoặc lõm, có khe (8 trường hợp) nhưng chất nhuộm sắc chủ yếu là có hạt (12 trường hợp), chỉ có 4 trường hợp chất nhuộm sắc đồng vón hoặc sáng.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả thế giới khi sử dụng phân độ tế bào học của Robinson,

cụ thể, khi độ tế bào học càng cao (nghĩa là độ ác tính cao - GRIII) các tế bào u thường đứng riêng lẻ xa rời nhau (độ phân tán tế bào cao), trong khi ở độ ác tính thấp (GRI), các tế bào u thường tạo thành đám (vẫn giữ được mối liên kết tế bào) [13],[129].

4.4. Đối chiếu kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm với mô bệnh học.

4.4.1. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học

Trong tổng số 512 đối tượng nghiên cứu có 251 trường hợp được phẫu thuật và làm mô bệnh học.

Kết quả mô bệnh học các u lành tính gồm chủ yếu là u xơ tuyến 139 trường hợp), tiếp đến là u nang dịch (19,1%), các u lành tính khác chiếm tỉ lệ thấp (3,2%). Trong 56 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú, theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới năm 2012 có 50 trường hợp UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt và 6 trường hợp là UTBM tiểu thùy xâm nhập.

Về độ mô học ung thư biểu mô tuyến vú theo phương pháp Bloom và Richardson đã được sửa đổi của Elston có 7 trường hợp độ I chiếm 12,5%, 32 trường hợp (chiếm 57,1%) độ II và 17 trường hợp độ III (30,4%).

Các đặc điểm mô học được sử dụng để đánh giá điểm trong phương pháp Bloom và Richardson đã được sửa đổi của Elston là sự hình thành ống, hình thái tế bào và tỉ lệ nhân chia. Với phương pháp này, UTV có thể được cho điểm trong khoảng từ 3 đến 9 và được xếp một trong ba độ mô học. Phân độ UTV là phương pháp rất có giá trị trong tiên lượng bệnh và phân loại đã trở thành phương pháp được sử dụng phổ biến trong nhiều phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh, hệ thống này có thể được coi là tiêu chuẩn vàng đối với phân độ mô học UTV [130],[131].

Srivastava P và cs (2018) cho rằng yếu tố dự báo có ảnh hưởng quan trọng trong phân độ mô học theo phương pháp Bloom và Richardson sửa đổi

cuối cùng là sự hình thành tế bào theo sau là sự hình thành ống với các giá trị p có ý nghĩa thống kê [124].

4.4.2. Đối chiếu kết quả tế bào học CHTBKN với mô bệnh học

Phương pháp tế bào học CHTBKN để chẩn đoán tổn thương vú đã được sử dụng từ rất lâu và cho tới nay nó vẫn có giá trị không những đối với tuyến vú mà còn với rất nhiều cơ quan khác. Việc sử dụng phân độ tế bào học theo thang điểm của Robinson đối với các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú và so sánh với kết quả mô bệnh học là rất quan trọng trong đánh giá giá trị của phương pháp này (bảng 3.15).

Về đối chiếu kết quả phân độ tế bào học với độ mô học: Trong 9 trường hợp độ I về tế bào học có 6 mẫu phù hợp với độ mô học. Tương tự, 31 trường hợp tế bào học độ II thì có tới 29 trường hợp phù hợp với độ mô học. Đáng chú ý là 16/16 (chiếm 100%) trường hợp độ III về tế bào học đã được mô bệnh học xác nhận là những ung thư kém biệt hóa (độ III về mô bệnh học). Như vậy chỉ có 3 trường hợp tế bào học độ I và 2 trường hợp độ II không phù hợp với độ mô học.

Phương pháp phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson cho các mẫu tế bào học hút bằng kim nhỏ trong ung thư biểu mô tuyến vú đã được phần lớn các tác giả thế giới ủng hộ vì trong những trường hợp tái phát sau các can thiệp điều trị, để đánh giá lại mức độ ác tính của mô và tế bào u, người ta thường không sinh thiết hoặc phẫu thuật lại mà chỉ sử dụng kỹ thuật tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ để đánh giá những biến đổi tế bào u sau điều trị, trong đó có đánh giá độ ác tính của tế bào.

Từ khi xuất hiện phương pháp hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật và hơn nữa, do thực tế các khối u có phân độ tế bào học cao (GRIII) thường phát triển nhanh nhưng lại có đáp ứng với hóa trị liệu tốt hơn so với phân độ tế bào

học thấp (GRI), vì vậy, việc đánh giá đặc tính sinh học tế bào u trước khi can thiệp đến chúng là việc vô cùng cần thiết.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ cao phù hợp giữa chẩn đoán tế bào học so với mô bệnh học. 51/56 (91,1%) trường hợp ung thư biểu tuyến vú được phân độ tế bào học theo Robinson phù hợp với độ mô học theo Scarff Bloom Richardson sửa đổi. Đối với các khối u độ I, tỉ lệ phù hợp giữa tế bào học và mô học là 66,7%, trong khi khối u độ II là 93,5% và khối u độ III là 100%. Hệ số tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa độ tế bào học và độ mô học ($p < 0,001$). Kết quả này cũng khá phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác như Agarwal và cs: 100% tỉ lệ phù hợp giữa các khối u độ I về tế bào học và phân loại mô học, 85,71% và 100% tỉ lệ phù hợp ở độ II và độ III tương ứng và tỉ lệ phù hợp tuyệt đối là 93,33% [125]. Sự phù hợp giữa độ tế bào học và độ mô học trong nghiên cứu của Kareem N.M. và N.S. Rahmatullah là 100% giữa các khối u độ I về tế bào học và mô học, trong khi độ II là 62,5% và độ III là 100%, tỉ lệ phù hợp tuyệt đối là 87,5% với hệ số tương quan xếp hạng Spearman (r) là 0,762 [80]. Nghiên cứu trên 116 bệnh nhân UTV, Neelam Sood và cs, đã tìm thấy một tỉ lệ phù hợp về độ tế bào học và độ mô học ở 75% các khối u độ I, 70,67% độ II, 60% độ III và tỉ lệ phù hợp tuyệt đối là 68,97% trong cả ba độ [14]. Tương tự, nghiên cứu của Pradhan và cộng sự cho thấy tỉ lệ phù hợp giữa phân độ tế bào học và độ mô học như sau: 84,61% ở độ I, 79,16% ở độ II, 87,5% độ III và tỉ lệ tương quan tuyệt đối 83,60%. Giá trị Kappa cho thấy mức độ tin cậy 95%. Như vậy, hai hệ thống phân loại có sự phù hợp khá cao. Giá trị P trên phân tích χ^2 cho thấy $< 0,0001$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Các tác giả đưa ra kết luận: phân loại tế bào UTV của Robinson tương quan tốt với hệ thống phân loại mô học của Bloom-Richardson. Do đó, phân loại tế

bào học trong CHTBKN có thể được sử dụng như một yếu tố tiên lượng để lựa chọn các phương thức điều trị mới hơn [128].

Trong số 05 (8,93%) trường hợp không phù hợp giữa tế bào học và mô bệnh học, 03 trường hợp độ I về tế bào học nhưng mô bệnh học lại là typ biệt hóa vừa (GII) và 02 trường hợp độ II về tế bào học (dạng biệt hóa vừa) nhưng trên mô học có 01 trường hợp là typ biệt hóa rõ (GI) và 01 trường hợp là typ kém biệt hóa (GIII). Điều này có thể được giải thích do mô u có những vùng biệt hóa khác nhau về độ mô học (không đồng nhất về độ mô học) nên với kỹ thuật CHTBKN không phải khi nào cũng lấy được vùng tế bào đại diện cho u, nên nếu kim chọc hút chỉ đưa vào vùng tế bào kém biệt hóa thì phân độ tế bào học sẽ ở mức cao (GRIII) và ngược lại, nếu kim chọc hút được đưa vào vùng biệt hóa cao thì phân độ tế bào học sẽ ở mức thấp (GRI). Theo Ravikumar G và cs (2015), khi độ tế bào học được xếp cao hơn so với độ mô học có thể là do sự phân loại tế bào học về các đặc điểm hạt nhân chủ yếu được xem xét để phân loại. Mức độ hình thành ống (mức độ khác biệt) và số lượng phân bào (chỉ số tăng sinh) không được đánh giá trên tế bào học. Lý do thứ hai có thể là do kích thước khối u lớn hoặc tính không đồng nhất của khối u. Yếu tố thứ ba có thể là chủ quan khi quan sát đã cho điểm không phù hợp. Các đặc điểm về màng nhân (tron tru, hơi bất thường, nếp gấp, tạo khe rãnh) và sự phân bố nhiễm sắc (mịn, dạng hạt, vón cục) là những đặc điểm dễ bị ảnh hưởng chủ quan của bác sỹ tế bào học [127]. Đồng quan điểm này, Kareem N.M cho rằng nguyên nhân gây ra sự khác biệt có thể là kết quả của việc phân loại tế bào, các đặc tính hạt nhân được xem xét chủ yếu cho việc phân loại trong khi mức độ hình thành ống và số lượng phân bào không được đánh giá bởi hệ thống phân loại tế bào này [80].

Theo Robinson I.A và cs (1994), phân độ tế bào học kết hợp với việc xác định đường kính khối u bằng siêu âm và tình trạng hạch bạch huyết bằng phẫu

thuật cắt bỏ hạch có giá trị rất lớn trong lựa chọn liệu pháp điều trị hỗ trợ trước khi phẫu thuật [11].

Phân tích thống kê thực hiện bằng test X^2 đã cho thấy sự phù hợp cao giữa phân độ tế bào học theo Robinson với độ mô học theo Scarff Bloom Richardson sửa đổi ($p \leq 0.001$).

Về đối chiếu giữa chẩn đoán tế bào học và kết quả mô bệnh học:

Trong 251 trường hợp có chẩn đoán mô bệnh học, đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút kim nhỏ với mô bệnh học thì không có trường hợp nào âm tính giả. Đối với 05 trường hợp nghi ngờ ung thư trên tế bào học, có 03 trường hợp cho kết quả dương tính trên mô bệnh học và 02 trường hợp âm tính. Theo phân loại bệnh tuyến vú theo Hệ thống phân loại 5 tầng được xác nhận bởi Chương trình Kiểm tra vú Quốc gia của Anh (NHSBSP) [72], Viện Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI) [73], các trường hợp này thuộc nhóm C4 (nghi ngờ ác tính). Đây là những trường hợp có các đặc điểm không điển hình trên tế bào học, được xác định gần như chắc chắn là một tổn thương ác tính, mặc dù có những lý do khiến cho không đủ để chẩn đoán xác định. Theo Dr Andrew HS Le và CS, điều này có thể vì ba lý do chính: Thứ nhất: Mẫu thu được quá ít, bảo quản kém hoặc xử lý kém, nhưng có một số tế bào có đặc điểm ác tính. Thứ hai: các mẫu có thể hiển thị một số đặc điểm ác tính mà không có các tế bào ác tính đặc trưng hiện diện, và thứ ba là mẫu mang đặc điểm của u lành với số lượng lớn các tế bào nhân trần và/hoặc các tế bào liên kết chặt chẽ, nhưng có các tế bào mang đặc điểm của ác tính [101].

Trong 03 trường hợp có kết quả mô bệnh học phù hợp, độ tế bào học và độ mô học đều thấp. Độ tế bào học đều thuộc GRI, các đặc điểm bất thường của tế bào chủ yếu nằm ở mức 1 điểm, một số đặc điểm ở mức 2 điểm, không có trường hợp nào ở mức 3 điểm, đó cũng là lý do khiến việc chẩn đoán chỉ dừng lại ở mức nghi ngờ ung thư (C4).

Với 02 trường hợp dương tính giả, hồi cứu lại hồ sơ chúng tôi thấy: trường hợp thứ nhất là bệnh nhân nữ 21 tuổi đang nuôi con bú, phát hiện khối u khoảng 1 tháng trước. Trên lâm sàng, khối u có kích thước khoảng 1,5 cm, vị trí ở phía trên trong vú phải, mật độ mềm, di động tương đối dễ dàng. Trên phiên đồ, chúng tôi thấy các tế bào biểu mô tuyến quá sản mạnh, đứng rời rạc, đôi chỗ tập trung thành từng đám nhỏ, bào tương rộng lỗ rỗng, nhân lớn không đều nhẹ bắt màu kiềm tính đứng xen kẽ với các hạt mỡ và dày đặc đại thực bào. Phiên đồ này gợi ý đến hình ảnh ung thư biểu mô ống nhỏ. Trên tiêu bản mô bệnh học, các ống tuyến quá sản mạnh, kích thước nhỏ tương đối đồng dạng, biểu mô tuyến có nhân nhỏ đều, vây quanh các ống tuyến thấy xâm nhập nhiều các tế bào viêm đơn nhân, đại thực bào. Trên thực tế, tỉ lệ không phù hợp giữa chẩn đoán tế bào học và chẩn đoán mô bệnh học thấp hơn ở những tổn thương phát triển lớn và lan toả nhưng thường cao hơn ở những tổn thương xơ hoá nhiều, các typ bất thường và các ung thư biểu mô độ thấp. Trường hợp thứ hai là bệnh nhân nữ 45 tuổi, có đặc điểm tế bào học tương tự như trường hợp thứ nhất nhưng tế bào nghèo nàn hơn, tế bào viêm đơn nhân chiếm đa số.

Những nghiên cứu đối chiếu kết quả mô bệnh học những trường hợp nghi ngờ UTV trên tế bào học (C4) đều cho thấy có một tỉ lệ phù hợp đáng kể giữa tế bào học và mô bệnh học. Sự nghi ngờ trên tế bào học được xác định phù hợp đến 86,2% trong nghiên cứu của P Arul và cs (2016), tương tự, tỉ lệ này là 87,5% trong nghiên cứu của Goyal và cs (2013) [132],[133]. Kết quả nghiên cứu của Ljiljana Vuckovic (2018) cũng chỉ ra rằng, những trường hợp nghi ngờ (C4) trên tế bào học thường được chẩn đoán xác định là ung thư trên mô bệnh học [97].

Vào những năm gần đây kết quả chẩn đoán tế bào học chọc hút kim nhỏ không dừng lại ở mức độ tính phần trăm đúng sai so với chẩn đoán mô bệnh

học. Một số tác giả đã áp dụng thuật toán thống kê để tính độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác và giá trị dự báo dương tính của phương pháp này. Kết quả chẩn đoán chính xác phụ thuộc vào từng nghiên cứu nhưng thường dao động từ 86-98%. Theo một số nhà giải phẫu bệnh học thì các trường hợp “nghi ngờ” được coi như là dương tính. Theo đó, số ca dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ là 56. Như vậy, kết quả các giá trị của phương pháp tế bào học chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán UTV trong nghiên cứu này xét về độ nhạy, độ đặc hiệu, các giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm là rất cao, ngược lại tỉ lệ dương tính giả, âm tính giả là rất thấp.

Bảng 4.1. So sánh giá trị CHTBKN giữa các tác giả

Tác giả	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Tiên đoán (+)	Tiên đoán (-)	Dương tính giả	Âm tính giả
NC này	100%	98,97%	96,55%	100%	0,8%	0%
HX Nghiêm [64]	100%	99,4%	97,4%	100%	0%	0,6%
Mulazim [8]	98%	100%	97%	100%		
Mizuno S [134]*	91%	93%	99%	67%		
O'Neil [63]*	97%	78%	92%	92%	6%	1,9%
Rubin M [135]*	86%	98%	97%	90%		13%

(*): chọc hút kim nhỏ không có hướng dẫn của siêu âm

Kết quả trên cho thấy việc kết hợp giữa khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào học chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm trong chẩn đoán UTV từ các u dạng đặc là phương pháp có độ chính xác cao, tương tự với nhiều công trình nghiên cứu của các tác giả Huỳnh Xuân Nghiêm [64], Mulazim [8], đồng thời cũng chính xác hơn phương pháp chọc hút kim nhỏ không có hướng dẫn siêu âm của các tác giả Mizuno S [134], O'Neil [63]... (bảng 4.1).

Với kết quả trên, cho phép sử dụng phương pháp kết hợp khám lâm sàng và tế bào học chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm như một test

chẩn đoán UTV bởi đây là một test chẩn đoán nhằm xác định đúng trường hợp bệnh và không bệnh. Đối với test sàng lọc thì xác định độ nhạy là quan trọng, còn trong test chẩn đoán, xác định độ đặc hiệu là quan trọng, không bỏ sót trường hợp có bệnh, tức là những trường hợp âm tính giả. Mặt khác phương pháp này cũng cho phép chẩn đoán các bệnh vú khác, đặc biệt là phát hiện các bất thường về tế bào học của các bệnh vú không ung thư để điều trị kịp thời các tổn thương tiền ung thư. Do phương pháp chẩn đoán tế bào học là một kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện, cho kết quả nhanh chóng, độ chính xác cao và giá thành thấp nên đây là phương pháp rất thích hợp với các nước đang phát triển (các phương pháp thăm dò không xâm nhập khác không phù hợp và khó có thể thực hiện được). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy phương pháp kết hợp giữa thăm khám lâm sàng với chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm giúp chẩn đoán khá chính xác các bệnh lý tuyến vú và rất phù hợp với hoàn cảnh thực tế tại Việt Nam nói chung và Thái Bình nói riêng.

4.5. Phân bố bệnh tuyến vú theo một số yếu tố liên quan

Phân bố bệnh tuyến vú theo tuổi của bệnh nhân

Ở nữ giới, bệnh tuyến vú có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Với lứa tuổi dưới 20, bệnh thường gặp là u xơ tuyến vú lành tính. Ở lứa tuổi này gắn liền với tuổi dậy thì, tuyến vú bắt đầu phát triển và hiển nhiên đi kèm theo những sự tăng sinh bình thường của tế bào ống tuyến vú là những quá sản tuyến tạo thành các u thực sự. Mặc dù vậy các trường hợp bất thường này đều là lành tính. Trong nghiên cứu này, u xơ tuyến vú lành tính còn chiếm tỉ lệ cao nhất ở những phụ nữ ở lứa tuổi từ 20 đến dưới 30 và ngược lại, ít gặp ở lứa tuổi trên 50.

Xơ nang tuyến vú thường gắn liền với quá trình sinh đẻ, và sau đó là sự thoái triển của tuyến vú, kèm theo tăng sinh xơ tuyến. Trong nghiên cứu này,

xơ nang tuyến vú tập trung chủ yếu ở độ tuổi từ 30 đến dưới 60. Tương tự đối với các bệnh lành tính khác.

Đối với những trường hợp viêm cấp tính, áp xe, với nguyên nhân chủ yếu là nhiễm khuẩn trong quá trình nuôi con bằng sữa mẹ, lứa tuổi mắc bệnh cũng rất điển hình: tập trung chủ yếu ở độ tuổi 20 đến 40.

Ung thư vú được phát hiện chủ yếu ở độ tuổi trên 40, đặc biệt là trên 60 tuổi. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác như Thomas và cs (1996) cho thấy tuổi càng tăng nguy cơ bệnh UTV càng tăng [136].

Sự khác biệt về cơ cấu bệnh giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Phân bố bệnh tuyến vú theo nghề nghiệp

Đối với người bệnh làm nông nghiệp, cán bộ, CNVC và những người lao động tự do hoặc buôn bán đều có tỉ lệ xơ nang tuyến vú cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến lành tính, các bệnh khác có tỉ lệ mắc tương đương. Đối tượng hưu trí có tỉ lệ mắc ung thư hoặc xơ nang tuyến vú cao hơn các bệnh khác. Các đối tượng khác đa số là học sinh, sinh viên bị u xơ tuyến vú là chủ yếu. Sự biểu hiện này cũng khá phù hợp với liên quan giữa bệnh tuyến vú và tuổi của người bệnh (biểu đồ 3.15), theo đó, những người trẻ thường là học sinh sinh viên còn đối tượng hưu trí là những người lớn tuổi.

Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng hôn nhân

Các đối tượng chưa kết hôn có tỉ lệ mắc u xơ tuyến lành tính cao nhất, tỉ lệ này cũng khá phù hợp với sự phân bố bệnh tuyến vú theo lứa tuổi, bởi vì những người chưa kết hôn thường là đối tượng có độ tuổi dưới 30, đối tượng là góa phụ hoặc ly hôn có tỉ lệ mắc các bệnh tương đối đều nhau. Với những người đang có chồng, xơ nang tuyến vú chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến vú lành tính; các bệnh khác đều tương đương nhau và chiếm tỉ lệ thấp hơn. Điều này cũng phù hợp với cơ cấu bệnh tuyến vú trong nghiên cứu (bảng 3.7).

Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng sinh đẻ

Với những người chưa có con, u xơ tuyến vú lành tính chiếm tỉ lệ cao nhất, các bệnh khác đều tương đương và chiếm tỉ lệ thấp, điều này cũng phù hợp với liên quan giữa bệnh tuyến vú với độ tuổi hoặc tình trạng hôn nhân.

Đối tượng có 1 hoặc 2 con có tỉ lệ mắc xơ nang tuyến là cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến lành tính. Các bệnh khác ở cả 2 nhóm đối tượng đều tương đương nhau và chiếm tỉ lệ thấp.

Theo biểu đồ 3.17 ung thư vú có chiều hướng gia tăng ở những người sinh nhiều con: chiếm 4,84% ở trường hợp chưa có con, 6,38% ở những người có 1 con, 12,11% ở những người có 2 con và chiếm 23,53% trường hợp có từ 3 con trở lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này có vẻ ngược với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy không chữa đẻ, chữa đẻ ít, có mang lần đầu muộn (sau 30 tuổi) tăng nguy cơ mắc UTV [137],[138],...

Phân bố bệnh tuyến vú theo tiền sử sảy thai

Các đối tượng không có tiền sử hoặc sảy thai 1 lần có tỉ lệ bệnh xơ nang tuyến và u xơ tuyến lành tính đều cao nhất, các bệnh khác đều chiếm tỉ lệ thấp. Mặc dù vậy không xác định được sự liên quan giữa tiền sử sảy thai với cơ cấu bệnh tuyến vú ($p > 0,1$).

Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng kinh nguyệt

Các đối tượng kinh nguyệt đều và không đều có tỉ lệ xơ nang tuyến cao nhất, tiếp đến là u xơ tuyến lành tính, các bệnh khác đều có tỉ lệ thấp hơn, chiếm từ 5,1 đến 13,0%. Các đối tượng mãn kinh có tỉ lệ xơ nang tuyến là cao nhất, tiếp sau là ung thư biểu mô tuyến, các bệnh khác đều có tỉ lệ mắc thấp hơn.

Xét về UTV, nghiên cứu cho thấy ở những người đã mãn kinh, tỉ lệ này cao hơn nhiều các trường hợp còn kinh nguyệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành với 512 bệnh nhân bệnh tuyến vú đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình bằng phương pháp lâm sàng kết hợp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn siêu âm, kết quả như sau:

1. Đặc điểm tế bào học và tỉ lệ một số bệnh lý tuyến vú.

88,6% trường hợp bệnh vú lành tính (C2), bao gồm: 8,0% viêm cấp tính và áp xe, 35,7% xơ nang tuyến, 26,7% u xơ tuyến, 9,8% u nang tuyến, và 8,4% bệnh lành tính khác; 10,4% ung thư vú (C5) và 1% nghi ngờ ung thư vú (C4).

Đặc điểm tế bào học bệnh vú lành tính (C2): Tế bào biểu mô tuyến có ở hầu hết các trường hợp (từ 94% đến 100%) với mật độ vừa phải hoặc thưa thớt, kích thước nhỏ hoặc vừa phải, nhân tròn, bầu dục, chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân nhỏ hoặc không rõ. Kèm theo các nhân trần lưỡng cực, tế bào viêm.

Trường hợp nghi ngờ ung thư (C4): bên cạnh những đặc điểm lành tính, có một số tế bào mang đặc điểm tế bào ung thư: Tế bào dày đặc, tạo đám 3D, nhân đa hình thái, kích thước lớn, chất nhiễm sắc đậm thô, hạt nhân lớn.

Trong ung thư biểu mô tuyến vú (C5): tế bào u đứng dày đặc, chòong chất (83,0%) kết dính lỏng lẻo, rời rạc (79,2%), đa hình thái tế bào (90,6%); đa hình thái nhân (87,5%); chất nhiễm sắc đậm, thô (98.1%), hạt nhân lớn (92.5%). Tế bào nhân trần lưỡng cực hiếm gặp (rải rác ở 11,3% các trường hợp).

2. Đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm với mô bệnh học.

56 trường hợp ung thư vú được đánh giá độ tế bào học theo thang điểm Robison, gồm 9 trường hợp độ I (16,1%), 31 trường hợp độ II (55,3%) và 16 trường hợp độ III (28,6%). So với kết quả phân độ mô học theo hệ thống phân độ Scarff Bloom Richardson sửa đổi, tỉ lệ phù hợp chung là 91,1%; tỉ lệ phù hợp đối với các khối u độ I là 66,7%, độ II là 93,5% và độ III là 100%. Hệ số

tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa độ tế bào học và độ mô học với $p < 0,001$.

249/251 trường hợp có chẩn đoán tế bào học phù hợp với mô bệnh học, tỉ lệ phù hợp chung là 99,2% (có mối tương quan chặt chẽ giữa chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học theo khảo sát của hệ số Spearman) ($p < 0,001$). Chẩn đoán tế bào học có độ nhạy: 100%; độ đặc hiệu: 98,9%; giá trị tiên đoán dương: 94,7%; giá trị tiên đoán âm: 100%; tỉ lệ dương tính giả: 0,9% và tỉ lệ âm tính giả là 0%.

KIẾN NGHỊ

1. Ứng dụng kỹ thuật tế bào học chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn siêu âm tại các cơ sở khám chữa bệnh có thể giúp người dân được tiếp cận việc chẩn đoán, phát hiện bệnh tuyến vú được thuận tiện, kịp thời.

2. Có thể áp dụng phương pháp phân độ tế bào học theo thang điểm của Robinson trong đánh giá các tổn thương UTV thay cho độ mô học trong một số trường hợp không thể tiến hành được xét nghiệm mô bệnh học.

CÁC BÀI BÁO CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Trần mạnh Hà, Nguyễn Văn Hưng (2018).** “Phát hiện bệnh tuyến vú bằng phương pháp khám lâm sàng và tế bào học chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2/tháng 4-2018. Tr: 68-72.
2. **Trần mạnh Hà, Nguyễn Văn Hưng (2018).** “Áp dụng phân độ tế bào học của Robinson trong chẩn đoán ung thư vú”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2/tháng 4-2018. Tr: 139-143.

PHỤ LỤC

**PHIẾU NGHIÊN CỨU
CHẨN ĐOÁN BỆNH VÚ BẰNG LÂM SÀNG VÀ TẾ BÀO HỌC
CHỌC HÚT KIM NHỎ CÓ HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM**

MS:

I. Thông tin chung về đối tượng

Họ và tên BN:..... Tuổi.....

Địa chỉ:.....

ĐT: Ngày khám:.....

H1. Nghề nghiệp

- 1.1. Lao động tự do 1.2. Nông dân 1.3. Cán bộ công nhân viên chức
1.4. Buôn bán 1.6. Hưu trí 1.5. Khác (*ghi rõ*).....

H2. Tình trạng hôn nhân hiện tại:

- 2.1. Chưa kết hôn 2.2. Goá 2.3. Ly hôn/ly thân
2.4. Đang có chồng. 2.5. Khác (*ghi rõ*).....

H3. Tình trạng sinh đẻ:

- 3.1. Chưa có con 3.2. 1 con 3.3. 2 con 3.4. Từ 3 con trở lên

H4. Tiền sử sảy thai:

- 4.1. Không 4.2. 1 lần 4.3. 2 lần 4.4. Từ 3 lần trở lên

H5. Kinh nguyệt

- 5.1. Đều 5.2. Không đều 5.3. Mãn kinh

H6. Tiền sử bệnh tuyến vú:

H7. Tiền sử gia đình:

H8. Hiểu biết về bệnh ung thư vú

- 8.1. Có biết 8.2. Biết rất ít 8.3. Không biết

II. Lý do khám bệnh

- Đau Kiểm tra Tiết dịch núm vú
 Sờ thấy u Lý do khác:.....

III. Khám lâm sàng

1. Tuyến vú 2 bên: Cân đối Bên phải lớn hơn Bên trái lớn hơn

2. Màu sắc: Bình thường Biến đổi da: P T

3. Co kéo da: Có Không

4. Sờ nắn đau: Có Không

5. Khám thấy u 1:

5.1. Hình dạng: Tròn Bầu dục Ghò ghề Mảng

5.2. Kích thước (*đường kính lớn nhất*):mm

5.3. Ranh giới: Rõ Không

5.4. Mật độ: Cứng Mềm Lõn nhõn

5.5. Di động: Có Không

6. Khám thấy u 2:

6.1. Hình dạng: Tròn Bầu dục Ghồ ghề Mảng

6.2 . Kích thước (*đường kính lớn nhất*):mm

6.3 . Ranh giới: Rõ Không

6.4. Mật độ: Cứng Mềm Lỗn nhon

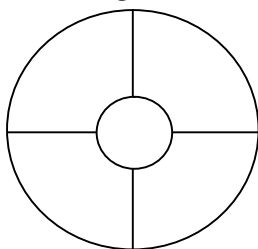
6.5. Di động: Có Không

7. Các tổn thương khác:.....

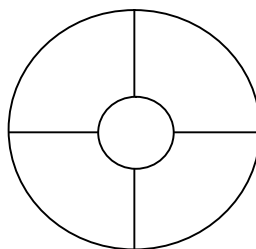
IV. Chẩn đoán lâm sàng

- Tuyến vú bình thường Viêm cấp tính Áp xe
 Xơ nang tuyến (Viêm xơ) U tuyến vú Nghi ngờ ung thư
 Chẩn đoán khác:.....

Vị trí tổn thương



Vú P



Vú T

Bác sỹ khám bệnh
(ký tên)

PHIẾU SIÊU ÂM
CHẨN ĐOÁN BỆNH VÚ BẰNG LÂM SÀNG VÀ TẾ BÀO HỌC
CHỌC HÚT KIM NHỎ CÓ HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM

MS:

I. Thông tin chung về đối tượng

Họ và tên BN:..... Tuổi:.....

Địa chỉ:.....

II. Siêu âm

1. **Hình thái vú:** Mỡ Tuyến Xơ

2. **Vị trí tổn thương (Tính theo múi giờ)**

Vú Phải:..... Vú Trái:.....

3. **Số lượng tổn thương:** 1 ≥ 2

4. **Hình thái tổn thương:**

- Hình dạng: Tròn, bầu dục Đa cung Không đều

- Di động: Nhiều Ít Không

- D/W (< 2 cm): <0,8 >0,8

- Cường độ âm so với mỡ:

Cao Đồng nhất Rất kém

- Cấu trúc: Tăng âm Giảm âm Hỗn hợp âm

Dạng nang: Điển hình Không điển hình Nụ sùi

- Vôi hóa: To Nhỏ Không có

- Bờ: Đều Không đều

- Giới hạn: Rõ Không rõ

- Bóng lưng bên: Có Không

- Trục lớn của khối: Song song Vuông góc (với mặt da)

- Âm vùng chuyển tiếp: Tăng Không đổi Giảm

- Xâm lấn: Không Tổ chức xung quanh

Da, TC dưới da Cơ thành ngực

- Giãn ống tuyến sau u: Có Không

- Tăng sinh mạch: Có Không

* Chẩn đoán: Xơ nang tuyến U nang U xơ-tuyến

Nghi ngờ K Ung thư

Chẩn đoán khác:.....

5. **Hạch nách:** Có Không (Kết thúc)

5.1. Vị trí: P T

5.2. Số lượng:

5.3. Kích thước mm

5.4. Hình dạng: Tròn Bầu dục Đa cung

5.5. Cấu trúc: Còn cấu trúc Mất cấu trúc:.....

Bác sỹ siêu âm
(ký tên)

PHIẾU XÉT NGHIỆM TẾ BÀO HỌC
CHẨN ĐOÁN BỆNH VÚ BẰNG LÂM SÀNG VÀ TẾ BÀO HỌC
CHỌC HÚT KIM NHỎ CÓ HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM

MS:

I. Thông tin chung về đối tượng

Họ và tên BN:..... Tuổi.....

Địa chỉ:.....

II. Chẩn đoán tế bào học

1. Hình thái tổn thương

- Mật độ tế bào Thừa thớt Vừa phải Dày đặc/chồng chất
- Sự kết dính tế bào: Tạo đám phẳng Tạo đám 3D Rời rạc
- Hình dạng nhân tế bào biểu mô: Tròn, đồng dạng Đa hình thái
- Kích thước tế bào biểu mô: Vừa phải Nhỏ Lớn Đa hình thái
- Màu sắc nhân tế bào biểu mô: Kiềm tính Tăng sắc Sáng
- Chất nhuộm sắc: Rõ Đậm, thô
- Nhân chia Có Không
- Hạt nhân Nhỏ/không rõ Lớn
- Tỷ lệ nhân/bào tương Vừa phải Cao
- Các tế bào khác: Cơ biểu mô Xơ Mỡ
 BCDNTT ĐTB Lympho
- Hoại tử Có Không

2. Chẩn đoán tế bào học

- Viêm cấp tính Áp xe Xơ nang tuyến
- U nang lạnh tính U xơ tuyến lạnh tính Nghi ngờ ung thư
- Ung thư Chẩn đoán khác:.....

Phân độ tế bào học theo thang điểm của Robinson (Sử dụng đối với UTV)

- Sự phân ly TB:
 - Chủ yếu tạo đám Đám và rải rác Chủ yếu là đơn lẻ
 - Kích thước TB:
 - Gấp 1-2 hồng cầu Gấp 3-4 HC Gấp 5 hồng cầu (HC)
 - Sự đồng nhất TB:
 - Đơn dạng Tương đối đều Đa hình thái
 - Hạt nhân:
 - không rõ Tương đối rõ Nổi bật hay đa hình thái
 - Màng nhân:
 - Mịn Có nếp gấp Lồi lõm, khe
- 1.6. Chất nhuộm sắc
- Đều Có hạt Đông vón hoặc sáng

Ngày..... tháng năm.....
Người đọc

PHIẾU XÉT NGHIỆM MÔ BỆNH HỌC
CHẨN ĐOÁN BỆNH VÚ BẰNG LÂM SÀNG VÀ TẾ BÀO HỌC CHỌC
HÚT KIM NHỎ CÓ HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM

MS:

I. Thông tin chung về đối tượng

Họ và tên BN:..... Tuổi.....

Địa chỉ:.....

II. Chẩn đoán Giải phẫu bệnh

*** Đại thể**

1. Vị trí giải phẫu: Bên P Bên T 2 bên
2. Số lượng u: 1 u 2 u ≥ 3 u
4. Kích thước u: < 1 cm 1- 2 cm > 2cm
5. Vỏ bọc u: Có Không
6. Màu sắc:

7. Mật độ u: Mềm Chắc Lớn nhón

*** Vi thể:**

- U lành tính U nang U tuyến U xơ tuyến

- Ung thư

- K biểu mô xâm nhập không phải dạng đặc biệt
 K biểu mô tiểu thùy xâm nhập K biểu mô biến thể tủy
 K biểu mô biến thể tiểu thùy xâm nhập K biểu mô nhày
 K biểu mô ống nhỏ K biểu mô biến thể nhày
 K biểu mô biến thể ống nhỏ K biểu mô tại chỗ thể trứng cá
 K biểu mô thành phần nội ứng trội K biểu mô tại chỗ không trứng cá
 K biểu mô tiểu thùy tại chỗ K biểu mô ống vi xâm nhập
 K biểu mô tủy Các loại khác

Độ mô học.....

Ngày..... tháng năm.....

Người đọc

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu do tôi trực tiếp thực hiện, các số liệu, kết quả nghiên cứu nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Hà Nội, ngày 28 tháng 12 năm 2018

Tác giả

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BCĐNTT:	Bạch cầu đa nhân trung tính
CĐPB:	Chẩn đoán phân biệt
CHTBKN:	Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ
CS:	Cộng sự
DCIS:	Ung thư biểu mô ống tại chỗ (Ductal carcinoma in situ)
ĐTĐB:	Đại thực bào
FNA:	Chọc hút tế bào kim nhỏ (Fine Needle Aspiration)
GPB:	Giải phẫu bệnh
HE:	Phương pháp nhuộm tiêu bản Hematoxylin Eosin
LCIS:	Ung thư biểu mô thùy tại chỗ (Lobular carcinoma in situ)
PAS:	Phương pháp nhuộm phản ứng Schiff (Periodic acid Schiff)
PASH:	Tăng sản mô đệm giả mạch (Pseudoangiomatous stromal hyperplasia)
SA:	Siêu âm
UTBM:	Ung thư biểu mô
UTV:	Ung thư vú
WHO:	Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization)

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Đặc điểm giải phẫu, mô học của vú	3
1.1.1. Đặc điểm giải phẫu	3
1.1.2. Đặc điểm mô học	3
1.2. Đặc điểm lâm sàng và tế bào học chọc hút kim nhỏ trong một số bệnh tuyến vú	4
1.2.1. Viêm tuyến vú và áp xe vú.....	4
1.2.2. Xơ nang tuyến vú.....	6
1.2.3. U nang tuyến vú.....	7
1.2.4. U xơ tuyến vú	8
1.2.5. U phyllode (u dạng lá)	10
1.2.6. Ung thư vú.....	10
1.3. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước	20
1.3.1. Nghiên cứu phương pháp CHTBKN có hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán bệnh tuyến vú	23
1.3.2. Các nghiên cứu về giá trị của CHTBKN so với các phương pháp lấy mẫu khác.....	25
1.4. Tiêu chuẩn hướng dẫn chẩn đoán tế bào học tuyến vú	27
1.4.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán tế bào học bệnh tuyến vú theo Syed Z. Ali và Anil V. Parwani.....	27
1.4.2. Phân loại tế bào học bệnh tuyến vú theo “Hệ thống phân tầng” ...	29
1.5. Phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson trong ung thư biểu mô tuyến vú	30
1.6. Phân loại mô học ung thư vú	32

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	36
2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu	36
2.2.1. Thời gian nghiên cứu	36
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu	36
2.3. Phương pháp nghiên cứu	37
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.3.2. Chọn mẫu	37
2.3.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu	37
2.3.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	44
2.3.5. Quy trình nghiên cứu	46
2.3.6. Xử lý số liệu	46
2.3.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	47
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	50
3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....	50
3.1.1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu	50
3.1.2. Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu.....	51
3.1.3. Tình trạng hôn nhân.....	51
3.1.4. Một số đặc điểm về sản phụ khoa	52
3.2. Tỷ lệ một số bệnh lý tuyến vú bằng phương pháp lâm sàng kết hợp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm.....	53
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	53
3.2.2. Kết quả xét nghiệm tế bào học có hướng dẫn của siêu âm.....	57
3.3. Đặc điểm tế bào học một số bệnh lý tuyến vú	58
3.3.1. Đặc điểm tế bào học một số bệnh tuyến vú lành tính (C2)	58
3.3.2. Đặc điểm tế bào học nghi ngờ ung thư vú (C4, n=5).....	63
3.3.3. Đặc điểm tế bào học ung thư vú (C5, n=53).....	65

3.3.4. Phân độ tế bào học ung thư biểu mô tuyến vú theo thang điểm của Robinson	66
3.4. Đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút tế bào bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm với mô bệnh học.....	70
3.4.1. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học	70
3.4.2. Đối chiếu kết quả tế bào học với mô bệnh học	72
3.5. Phân bố bệnh tuyến vú theo một số yếu tố liên quan	74
3.5.1. Phân bố bệnh tuyến vú theo tuổi bệnh nhân	74
3.5.2. Phân bố bệnh tuyến vú theo nghề nghiệp	75
3.5.3. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng hôn nhân	76
3.5.4. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng sinh đẻ	77
3.5.5. Phân bố bệnh tuyến vú theo tiền sử sảy thai	78
3.5.6. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng kinh nguyệt.....	79
Chương 4. BÀN LUẬN	84
4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.....	84
4.1.1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu	84
4.1.2. Đặc điểm về nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu	84
4.1.3. Tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu	85
4.1.4. Một số đặc điểm về sản phụ khoa của đối tượng nghiên cứu.....	85
4.2. Tỷ lệ một số bệnh tuyến vú bằng phương pháp lâm sàng kết hợp chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm.....	86
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	86
4.2.2. Kết quả xét nghiệm tế bào học có hướng dẫn của siêu âm.....	90
4.3. Đặc điểm tế bào học một số bệnh lý tuyến vú	91
4.3.1. Đặc điểm tế bào học một số bệnh vú lành tính (C2).....	91
4.3.2. Đặc điểm tế bào học trường hợp nghi ung thư vú (C4)	101
4.3.3. Đặc điểm tế bào học ung thư vú (C5).....	103

4.3.4. Áp dụng phân độ tế bào học ung thư biểu mô tuyến vú theo thang điểm của Robinson	106
4.4. Đối chiếu kết quả chọc hút tế bào bằng kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm với mô bệnh học.....	110
4.4.1. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học	110
4.4.2. Đối chiếu kết quả tế bào học CHTBKN với mô bệnh học	111
4.5. Phân bố bệnh tuyến vú theo một số yếu tố liên quan	117
KẾT LUẬN.....	120
KIẾN NGHỊ.....	122
CÁC BÀI BÁO CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	123

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Tiêu chuẩn tế bào học của tổn thương u vú lành tính và ác tính.....	41
Bảng 2.2.	Thang điểm phân độ tế bào học theo Robinson.....	43
Bảng 2.3.	Hệ thống phân độ Nottingham.....	43
Bảng 3.1.	Nghề nghiệp của đối tượng nghiên cứu.....	51
Bảng 3.2.	Tình trạng hôn nhân của đối tượng nghiên cứu.....	51
Bảng 3.3.	Một số đặc điểm về sản phụ khoa của đối tượng nghiên cứu	52
Bảng 3.4.	Lý do người bệnh đến khám bệnh.....	53
Bảng 3.5.	Vú có tổn thương trên lâm sàng.....	54
Bảng 3.6.	Tổn thương dạng u vú trên lâm sàng.....	55
Bảng 3.7.	Kết quả chẩn đoán tế bào học	57
Bảng 3.8.	Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú.....	59
Bảng 3.9.	Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú.....	61
Bảng 3.10.	Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú.....	63
Bảng 3.11.	Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú.....	65
Bảng 3.12.	Điểm tế bào học UTBM tuyến vú theo thang điểm Robinson ...	67
Bảng 3.13.	Kết quả chẩn đoán mô bệnh học u tuyến vú.....	71
Bảng 3.14.	Đối chiếu kết quả phân độ tế bào học với độ mô học.....	72
Bảng 3.15.	Đối chiếu giữa kết quả tế bào học và kết quả mô bệnh học.....	73
Bảng 3.16.	Sự phân bố bệnh tuyến vú theo nghề nghiệp.....	75
Bảng 3.17.	Sự phân bố các bệnh tuyến vú theo tiền sử sảy thai	78
Bảng 3.18.	Sự phân bố các bệnh tuyến vú theo tình trạng kinh nguyệt	79
Bảng 4.1.	So sánh giá trị CHTBKN giữa các tác giả.....	116

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu.....	50
Biểu đồ 3.2. Triệu chứng thăm khám lâm sàng.....	53
Biểu đồ 3.3. Kết quả chẩn đoán lâm sàng.....	56
Biểu đồ 3.4. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ viêm và áp xe tuyến vú	58
Biểu đồ 3.5. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ xơ nang tuyến vú	58
Biểu đồ 3.6. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ u nang tuyến vú.....	60
Biểu đồ 3.7. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ u xơ tuyến vú	62
Biểu đồ 3.8. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ nghi ngờ ung thư vú.....	64
Biểu đồ 3.9. Sự phân bố tế bào trên phiến đồ ung thư vú.....	66
Biểu đồ 3.10. Phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson	68
Biểu đồ 3.11. Đặc điểm tế bào trong độ tế bào học GRI	68
Biểu đồ 3.12. Đặc điểm tế bào trong độ tế bào học GRII.....	69
Biểu đồ 3.13. Đặc điểm tế bào trong độ tế bào học GRIII	70
Biểu đồ 3.14. Độ mô học ung thư biểu mô tuyến vú.....	71
Biểu đồ 3.15. Phân bố bệnh tuyến vú theo tuổi.....	74
Biểu đồ 3.16. Phân bố bệnh tuyến vú theo tình trạng hôn nhân	76
Biểu đồ 3.17. Sự phân bố bệnh tuyến vú theo số con.....	77

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Áp xe vú.....	4
Hình 1.2.	Viêm tuyến vú u hạt	6
Hình 1.3.	U xơ tuyến vú.....	9
Hình 1.4.	UTBM không phải dạng đặc biệt.....	13
Hình 1.5.	UTBM thể tiểu thùy xâm nhập	14
Hình 1.6.	UTBM thể nhầy.....	19
Hình 1.7.	Hình ảnh chọc hút tế bào kim nhỏ dưới hướng dẫn siêu âm.....	24
Hình 1.8.	Hình ảnh tế bào học theo thang điểm Robinson	31

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 3.1.	Tế bào học viêm tuyến vú cấp tính	80
Ảnh 3.2.	Tế bào học xơ nang tuyến vú	80
Ảnh 3.3.	Tế bào học u xơ tuyến	81
Ảnh 3.4.	Tế bào học UTBM thể không đặc biệt	81
Ảnh 3.5.	Ung thư biểu mô tuyến vú độ I.	82
Ảnh 3.6.	Ung thư biểu mô tuyến vú độ II.	82
Ảnh 3.7.	Ung thư biểu mô tuyến vú độ III.....	83