

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**HỒ ĐỨC THƯỜNG**

**NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC, HÓA MÔ MIỄN DỊCH  
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA SARCÔM  
MÔ MỀM THƯỜNG GẶP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**HỒ ĐỨC THƯỜNG**

**NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC, HÓA MÔ MIỄN DỊCH  
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA SARCÔM  
MÔ MỀM THƯỜNG GẶP**

**Chuyên ngành: Khoa học y sinh (Giải phẫu bệnh và Pháp y)**

**Mã số: 9720101**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS.TS. Lê Đình Roanh**

**HÀ NỘI - 2022**

## LỜI CẢM ƠN

*Em xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng Sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội; Ban chủ nhiệm và Bộ môn Giải phẫu bệnh đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho em trong quá trình học tập và nghiên cứu để em có thể hoàn thành luận án.*

*Em cũng xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới Ban giám đốc và các phòng ban chức năng của Bệnh viện hữu nghị Việt Đức; Chủ nhiệm khoa cùng tập thể khoa Giải phẫu bệnh – Phẫu y nơi em công tác đã ủng hộ, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi trong suốt thời gian em đi học và thực hiện luận án.*

*Em xin trân trọng cảm ơn PGS.TS Lê Đình Roanh, người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn và đóng góp những ý kiến quý báu, thức giục ngày đêm để em có thể hoàn thành luận án. Thầy cùng với tập thể Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư đã giúp đỡ em trong việc gửi bệnh phẩm để hội chẩn, nhuộm Hóa mô miễn dịch và làm xét nghiệm Sinh học phân tử ở trung Giải phẫu bệnh hàng đầu của Mỹ.*

*Xin trân trọng cảm ơn ngài giáo sư Christopher Fletcher và các các đồng nghiệp của ngài ở khoa Giải phẫu bệnh của Bệnh viện Women's và Brigham, Trường đại học y khoa Harvard, đã giúp đỡ hội chẩn 126 cas bệnh khó trong nghiên cứu với nhiều dấu ấn HMMD mới và một số trường hợp xét nghiệm sinh học phân tử. Các kết quả hội chẩn không những giúp tôi học được nhiều hơn trong vấn đề chẩn đoán và nghiên cứu, mà còn giúp đỡ các bệnh nhân có được chẩn đoán chính xác để phục vụ điều trị tiếp theo.*

*Em xin trân trọng cảm ơn các thầy cô đã tham gia hướng dẫn và các thầy cô trong hội đồng chấm các chuyên đề và tiểu luận tổng quan đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu giúp em hoàn thiện luận án, các thầy cô đã giảng dạy - giúp đỡ em trong học tập và công việc từ khi bước vào Giải phẫu bệnh.*

*Em xin được cảm ơn các anh chị em và các bạn bè đã giúp đỡ em trong rất nhiều công việc khác liên quan đến quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Em xin được bày tỏ lòng biết ơn đến bố mẹ kính yêu, người đã sinh thành dưỡng dục và là nguồn động viên to lớn cổ vũ em học tập và phấn đấu. Cảm ơn những người thân yêu trong gia đình, họ hàng, anh em nội ngoại đã luôn ở bên cạnh em giúp đỡ em ngay từ trước khi em bước chân vào trường đại học Y cho đến tận ngày hôm nay.*

*Cuối cùng, xin được cảm ơn vợ và các con yêu dấu đã là nguồn động viên khích lệ và luôn cổ vũ em, là chỗ dựa vững chắc cho em vượt qua mọi khó khăn trong suốt quá trình em học tập và nghiên cứu để có được kết quả như ngày hôm nay.*

*Em xin trân trọng cảm ơn!*

*Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2022*

**Nghiên cứu sinh**

**Hồ Đức Thương**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Hồ Đức Thương**, nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Giải phẫu bệnh – Pháp Y, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy **PGS.TS. Lê Đình Roanh**

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2022*

**Người viết cam đoan**

**Hồ Đức Thương**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

|         |  |
|---------|--|
| ÂT      | Âm tính  |
| BHD     | Bao hoạt dịch  |
| CS      | Cộng sự  |
| DT      | Dương tính   |
| DFSP    | (Dermatofibrosarcoma Protuberans)<br>Sarcôm xơ bì lồi người lớn  |
| DFSP-FS | (Dermatofibrosarcoma Protuberans- variant Fibrosarcomatous)<br>Sarcôm xơ bì lồi người lớn - biến thể sarcôm xơ |
| DTTB    | Di truyền tế bào   |
| FISH    | (Fluorescence in situ hybridization)<br>Lai tại chỗ gắn huỳnh quang  |
| FNCLCC  | (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)<br>Liên hiệp Quốc gia các Trung tâm chống Ung thư |
| GIST    | (Gastrointestinal stroma tumor)<br>U mô đệm dạ dày ruột  |
| EGIST   | (Extra-gastrointestinal stroma tumor)<br>U mô đệm dạ dày ruột ngoài tiêu hóa                                   |
| ES      | (Epithelioid sarcoma) – sarcôm dạng biểu mô  |
| GPB     | Giải phẫu bệnh   |
| HE      | Hematoxylin-Eosin  |
| HMMD    | Hoá mô miễn dịch   |
| KHV     | Kính hiển vi   |
| KN      | Kháng nguyên   |
| KT      | Kháng thể  |
| LGFMS   | (Low grade fibromyxoid sarcoma)<br>Sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp   |

|          |   |
|----------|---|
| MBH      | Mô bệnh học                                       |
| NIH      | National Institute of Health                      |
| NST      | Nhiễm sắc thể                                     |
| PL       | Phụ lục   |
| PT       | Phẫu thuật  |
| RT-PCR   | (Reverse transcriptase-polymerase chain reaction) |
| SMM      | Sarcôm mô mềm                                     |
| SM       | Sarcôm mỡ   |
| TCYTTG   | Tổ chức Y tế Thế giới                             |
| TH       | Trường hợp  |
| UXĐĐ     | U xơ đơn độc                                      |
| UMBXAT   | U mô bào xơ ác tính                               |
| UTBQM    | U tế bào quanh mạch                               |
| UVTKNVAT | U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính                   |

## MỤC LỤC

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>                           | <b>3</b>  |
| 1.1. Phân loại mô bệnh học các SMM .....                            | 3         |
| 1.1.1. Phân loại mô học các SMM của TCYTTG lần 4 .....              | 3         |
| 1.1.2. Phân loại mô học các SMM của TCYTTG lần 5 .....              | 14        |
| 1.2. Vai trò của HMMD trong chẩn đoán SMM.....                      | 21        |
| Vai trò của HMMD trong phân loại SMM :.....                         | 23        |
| 1.3. Tiên lượng của các SMM.....                                    | 29        |
| 1.3.1. Các yếu tố có ý nghĩa trong tiên lượng của các SMM .....     | 29        |
| 1.3.2. Dấu ấn Ki-67 trong tiên lượng sarcôm mô mềm .....            | 32        |
| 1.3.3. Cập nhật yếu tố tiên lượng của một số SMM theo TCYTTG 2020 . | 34        |
| 1.4. Tình hình nghiên cứu .....                                     | 38        |
| 1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:.....                     | 38        |
| 1.4.2. Tình hình nghiên cứu trong nước.....                         | 39        |
| <b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>           | <b>41</b> |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                     | 41        |
| 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu .....                                   | 41        |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn.....                                     | 41        |
| 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ .....                                    | 41        |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu.....                                    | 41        |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....                                    | 41        |
| 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....                                      | 42        |
| 2.2.3. Cách chọn mẫu nghiên cứu .....                               | 42        |
| 2.3. Nội dung nghiên cứu .....                                      | 42        |
| 2.3.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu .....                       | 42        |



|  |           |
|--|-----------|
| 2.3.2. Kỹ thuật, công cụ thu thập số liệu và tiêu chí đánh giá.....              | 44        |
| 2.4. Xử lý số liệu.....  | 60        |
| 2.5. Sai số và cách khắc phục sai số.....  | 60        |
| 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....   | 60        |
| <b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>   | <b>63</b> |
| 3.1. Một số kết quả chung về tuổi, giới, vị trí u.....                           | 63        |
| 3.1.1. Tuổi.....   | 63        |
| 3.1.2. Giới.....   | 63        |
| 3.1.3. Vị trí u.....   | 64        |
| 3.2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.....                               | 65        |
| 3.2.1. Một số đặc điểm chung.....  | 65        |
| 3.2.2. Đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch một số típ thường và hiếm gặp..... | 67        |
| 3.3. Một số yếu tố đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng.....                  | 90        |
| 3.3.1. Một số yếu tố đại thể.....  | 90        |
| 3.3.2. Diện cắt phẫu thuật.....  | 91        |
| 3.3.3. Độ mô học theo FNCLCC.....  | 93        |
| 3.3.4. Dấu ấn tăng sinh tế bào Ki-67 và mối liên quan với ĐMH.....               | 94        |
| 3.3.5. Tiên lượng một số typ mô bệnh học.....                                    | 95        |
| <b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>   | <b>98</b> |
| 4.1. Về đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.....                            | 98        |
| 4.1.1. Về sự phân bố nguồn gốc các típ mô học.....                               | 98        |
| 4.1.2. Đặc điểm MBH và HMMD của một số SMM.....                                  | 99        |
| 4.1.3. Sinh học phân tử trong chẩn đoán SMM.....                                 | 126       |
| 4.2. Về một số yếu tố đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng.....               | 127       |
| 4.2.1. Vị trí u.....   | 127       |
| 4.2.2. Kích thước u.....   | 127       |

|   |            |
|---|------------|
| 4.2.3. Diện cắt phẫu thuật .....                          | 128        |
| 4.2.4. Độ mô học .....                                    | 129        |
| 4.2.5. Vai trò của dấu ấn Ki-67 trong tiên lượng SMM..... | 132        |
| 4.2.6. Típ mô học.....                                    | 134        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>                                     | <b>145</b> |
| <b>KHUYẾN NGHỊ .....</b>                                  | <b>147</b> |
| <b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN</b>   |            |
| <b>LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ</b>                                 |            |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>                                 |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>  |            |

## DANH MỤC BẢNG

|  |    |
|--|----|
| Bảng 1.1. Phân loại mô học các SMM của theo TCYTTG năm 2013.....   | 4  |
| Bảng 1.2. Phân loại TCYTTG 2020: Các loại u mô mềm mới .....   | 15 |
| Bảng 1.3. Phân loại TCYTTG năm 2020: Các thay đổi di truyền đã được xác định gần đây ở các khối u mô mềm.....      | 20 |
| Bảng 1.4. Phân loại TCYTTG 2020: Các khái niệm mới trong danh pháp, ĐMH (Grade) và phân tầng yếu tố nguy cơ .....  | 34 |
| Bảng 2.1. Danh sách kháng thể dùng trong nghiên cứu được thực hiện tại khoa GPB – Bệnh viện hữu nghị Việt Đức..... | 46 |
| Bảng 2.2. Một số thông tin chung về kỹ thuật trong chẩn đoán .....   | 53 |
| Bảng 2.3. Điểm biệt hóa u theo loại mô học .....   | 55 |
| Bảng 2.4. Độ mô học của SMM theo hệ thống FNCLCC và Chỉ số Ki-67.....  | 57 |
| Bảng 2.5. Phân tầng nguy cơ của UXĐĐ đối với phát triển di căn.....  | 58 |
| Bảng 2.6. Phân nhóm nguy cơ của EGIST theo NIH và NIH sửa đổi .....  | 59 |
| Bảng 3.1. Phân bố SMM theo tuổi.....   | 63 |
| Bảng 3.2. Phân bố SMM theo vị trí u.....   | 64 |
| Bảng 3.3. Phân nhóm sarcôm mô mềm theo nguồn gốc.....  | 65 |
| Bảng 3.4. Phân nhóm sarcôm mô mềm theo hình thái tế bào.....   | 66 |
| Bảng 3.5. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HMMD của sarcôm mỡ.....  | 69 |
| Bảng 3.6. Phân típ mô bệnh học các u nhóm nguyên bào xơ cơ.....  | 70 |
| Bảng 3.7. Mối liên quan giữa DFSP và DFSP-FS với mức độ bộc lộ CD34 .....  | 71 |
| Bảng 3.8. Mối liên quan giữa vị trí UXĐĐ với mức độ bộc lộ của CD34 .....  | 73 |
| Bảng 3.9. Các típ MBH của sarcôm cơ vân.....   | 76 |
| Bảng 3.10. Phân loại các sarcôm có nguồn gốc không chắc chắn.....  | 81 |
| Bảng 3.11. Tỷ lệ các típ MBH sarcôm không biệt hóa/không xếp loại .....  | 85 |
| Bảng 3.12. Tổng hợp một số đặc điểm chính về MBH và HMMD của một số típ  |    |

|   |    |
|---|----|
| SMM.....  | 87 |
| Bảng 3.13. Phân bố SMM theo kích thước u.....   | 90 |
| Bảng 3.14. Mối liên quan giữa R và tính chất xâm lấn của SMM sau phúc mạc-<br>trong ổ bụng..... | 91 |
| Bảng 3.15. Mối liên quan giữa một số nhóm nguồn gốc SMM thường gặp với<br>diện cắt PT.....      | 92 |
| Bảng 3.16. Mối liên quan giữa SM biệt hóa cao và mất biệt hóa với R.....                        | 92 |
| Bảng 3.17. Mối liên quan giữa ĐMH với diện cắt phẫu thuật.....                                  | 93 |
| Bảng 3.18. Phân nhóm tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki-67.....   | 94 |
| Bảng 3.19. ĐMH theo FNCLCC và ĐMH theo Ki-67.....   | 94 |
| Bảng 3.20. Mối liên quan của ĐMH theo Ki-67 với diện cắt phẫu thuật.....                        | 95 |
| Bảng 3.21. Mối liên quan giữa DFSP và DFSP-FS với kích thước u.....                             | 95 |
| Bảng 3.22. Mối liên quan giữa DFSP và DFSP-FS với R.....  | 96 |
| Bảng 3.23. Phân tầng nguy cơ di căn của UXĐĐ.....   | 97 |
| Bảng 3.24. Đặc điểm giữa vị trí UXĐĐ ác tính với nguy cơ di căn.....                            | 97 |
| Bảng 3.25. ĐMH sarcôm mỡ mất biệt hóa theo FNCLCC.....  | 99 |
| Bảng 3.26. Phân nhóm nguy cơ của EGIST theo kích thước và tỷ lệ nhân chia.....                  | 99 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|  |    |
|--|----|
| Biểu đồ 3.1. Phân bố SMM theo giới .....                         | 63 |
| Biểu đồ 3.2. Phân típ MBH các sarcôm mỡ.....                     | 67 |
| Biểu đồ 3.3. Đặc điểm diện cắt phẫu thuật của SMM.....           | 91 |
| Biểu đồ 3.4. Phân nhóm ĐMH theo FNCLCC của SMM .....             | 93 |
| Biểu đồ 3.5. Phân bố sarcôm mỡ mất biệt hóa theo vị trí .....    | 98 |
| Biểu đồ 3.6. Phân bố sarcôm mỡ mất biệt hóa theo kích thước..... | 98 |

## DANH MỤC HÌNH

|  |    |
|--|----|
| Hình 1.1: Sự kết hợp KN-KT và hệ thống khuếch đại dấu hiệu nhận biết... 22 | 22 |
| Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu..... 62   | 62 |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm mô mềm (SMM) là ung thư của mô liên kết ngoài xương trừ mô lymphô, mô thần kinh đệm và mô chống đỡ của các cơ quan. Nó bao gồm các mô cơ, mỡ, mô xơ sợi, mạch máu và thần kinh ngoại vi<sup>1</sup>. So với các ung thư khác, các SMM tương đối hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 1% trong số các ung thư ở người lớn và khoảng 15% các ung thư ở trẻ em<sup>2,3</sup>. Tuy nhiên, đây là nhóm ung thư có hình thái mô học rất đa dạng, phức tạp, dễ gây nhầm lẫn trong chẩn đoán. Trong thực tế, các nhà bệnh học gặp rất nhiều khó khăn khi phải chẩn đoán tít mô học của mỗi SMM bởi không những phải phân biệt giữa các tít mô học khác nhau mà còn phải phân biệt SMM với các ung thư khác như u hắc tố, ung thư biểu mô kém biệt hóa, u lymphô bất thực sản...<sup>4,5,6</sup>.

Việc chẩn đoán chính xác tít mô bệnh học (MBH) cũng như dưới tít của SMM có ý nghĩa quan trọng, quyết định thái độ điều trị và dự đoán tiên lượng bệnh<sup>5,6,7,8</sup>. Trước đây, chẩn đoán typ MBH của SMM chỉ dựa vào kỹ thuật mô học thường qui là nhuộm Hematoxylin Eosin (HE) và một số phương pháp nhuộm đặc biệt. Dưới kính hiển vi (KHV) quang học, dựa vào hình thái của tế bào, cấu trúc của mô u cũng như mô đệm u cho phép các nhà bệnh học chẩn đoán khá chính xác tít MBH cũng như những dưới tít của các sarcôm này, đặc biệt đối với các sarcôm biệt hoá cao. Tuy nhiên, rất nhiều SMM không biệt hóa, vì vậy, các nhà bệnh học khi đối mặt với các SMM thường phải đưa ra rất nhiều chẩn đoán phân biệt. Ngày nay, nhờ sự trợ giúp của các kỹ thuật hiện đại như hóa mô miễn dịch (HMMD), siêu cấu trúc, di truyền tế bào (DTTB) và sinh học phân tử (SHPT) nên đã cải thiện đáng kể việc chẩn đoán xác định tít MBH của các SMM và nâng cao tính chính xác của chẩn đoán<sup>6</sup>. Sự ra đời của HMMD là một cuộc cách mạng trong chẩn đoán bệnh học nói chung và trong chẩn đoán SMM nói riêng. Trong thời

gian gần đây với sự xuất hiện của nhiều kháng thể (KT) mới có ý nghĩa về mặt phân tử, HMMD càng chứng tỏ là một công cụ trợ giúp đắc lực cho các nhà bệnh học trong chẩn đoán xác định tít MBH của các SMM<sup>6,9,10</sup>.

Cho tới nay, có nhiều bảng phân loại SMM, trong đó phân loại của tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) lần thứ tư về SMM năm 2013 đã nêu bật vai trò của HMMD và SHPT trong phân loại tít MBH các SMM<sup>6</sup>. Phân loại này cũng bổ sung một số tít MBH thường gặp như u mô đệm dạ dày ruột (Gastrointestinal stroma tumor - GIST), sarcôm xơ bì lõi biến thể sarcôm xơ...<sup>6</sup>. Đầu năm 2020, phân loại lần thứ năm của TCYTTG về u mô mềm và xương ra đời, ngoài bổ sung một số typ MBH mới và SHPT, phân loại còn cập nhật thêm một yếu tố có ý nghĩa tiên lượng mới của một số loại u thường gặp như sarcôm mỡ (SM) mất biệt hóa, u xơ đơn độc (UXĐĐ)<sup>10</sup>.

Về điều trị, phẫu thuật (PT) là chỉ định hàng đầu đối với SMM, tuy nhiên, rất khó để cắt bỏ toàn bộ khối u này, vì u thường xâm lấn tại chỗ rộng, kích thước khối u thường lớn và thay đổi theo vị trí giải phẫu. Đây cũng là một trong các yếu tố quan trọng trong tiên lượng các loại SMM<sup>5</sup>.

Vì những lý do trên, đề tài: “**Nghiên cứu mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và một số yếu tố tiên lượng của sarcôm mô mềm thường gặp**” được thực hiện nhằm hai mục tiêu sau:

*1. Nghiên cứu mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của sarcôm mô mềm theo phân loại của tổ chức y tế thế giới năm 2013.*

*2. Phân tích một số yếu tố đại thể và vi thể mang ý nghĩa tiên lượng của một số sarcôm thường gặp.*



## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Phân loại mô bệnh học các SMM

Phân loại MBH u mô mềm lần đầu tiên được Pack và Ehlich nghiên cứu năm 1944 và sau đó là Cappel năm 1948. Những phân loại thời kỳ này tập trung mô tả hình thái nhân hơn là loại tế bào u. Thuật ngữ sarcôm tế bào tròn, sarcôm tế bào thoi hoặc sarcôm đa hình có lẽ giúp thuận lợi trong chẩn đoán, không phản ánh bản chất của mô u cũng như diễn biến lâm sàng. Những phân loại dựa trên sự mô tả đơn thuần đã không phân biệt được rõ ràng những sarcôm thực sự với quá trình viêm phản ứng giả sarcôm (viêm cân thể cục...). Những phân loại sau này, về nguyên tắc, dựa vào sự biệt hóa của dòng tế bào cấu tạo nên mô u hơn là dựa vào loại mô mà u phát sinh. Một trong những phân loại này là bảng phân loại của Stout (1957), Stout và Lattes (1967) và sau đó được Lattes bổ sung năm 1983. Phân loại đầu tiên được chấp nhận rộng rãi trên toàn cầu cho SMM là phân loại của TCYTTG (1969). Sự tiến bộ về HMMD và SHPT đã dẫn đến sự ra đời các phân loại mới, phục vụ tốt hơn cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. Đến nay đã có 05 phân loại về u mô mềm của TCYTTG, 02 phân loại mới nhất ra đời vào năm 2013 và 2020.

##### *1.1.1. Phân loại mô học các SMM của TCYTTG lần 4 (2013)*

Phân loại SMM năm 2013 ra đời sau 11 năm so với phân loại trước. Trong thời gian đó đã có một số thay đổi trong phân loại SMM, chủ yếu dựa vào việc phát hiện ra các gen mới trong phân biệt các típ khối u. Ngoài ra, một số loại hình thái riêng biệt mới của các típ khối u đã được mô tả cùng với sự thay đổi mới trong vấn đề gen di truyền<sup>6,9</sup>.

**Bảng 1.1. Phân loại mô học các SMM của theo TCYTTG năm 2013**


---

|   |         |
|---|---------|
| <b>1. U mỡ</b>                              |         |
| - Trung gian (tiến triển tại chỗ):          |         |
| U mỡ không điển hình/Sarcôm mỡ biệt hóa cao | 8850/1  |
| - Ác tính:                                  |         |
| Sarcôm mỡ không có gì đặc biệt              | 8850/3  |
| Sarcôm mỡ mất biệt hóa                      | 8858/3  |
| Sarcôm mỡ nhày                              | 8852/3  |
| Sarcôm mỡ đa hình                           | 8854/2  |
| <b>2. U nguyên bào xơ/xơ cơ</b>             |         |
| - Trung gian hiếm di căn                    |         |
| Sarcôm xơ bì lỗi                            | 8832/1* |
| Sarcôm xơ bì lỗi biến thể dạng sarcôm xơ    | 8832/3* |
| Sarcôm xơ bì lỗi hắc tố                     | 8833/1  |
| U xơ đơn độc típ thông thường               | 8815/1  |
| U nguyên bào xơ cơ viêm                     | 8825/1  |
| Sarcôm nguyên bào xơ cơ độ thấp             | 8825/3* |
| Sarcôm nguyên bào xơ nhày viêm /u           |         |
| nguyên bào xơ nhày viêm không điển hình     | 8811/1* |
| Sarcôm xơ trẻ em                            | 8814/3  |
| - Ác tính                                   |         |
| Sarcôm xơ người lớn                         | 8810/3  |
| Sarcôm xơ nhày                              | 8811/3  |
| Sarcôm dạng xơ nhày độ thấp                 | 8840/3* |
| Sarcôm xơ dạng biểu mô xơ cứng              | 8840/3* |
| U xơ đơn độc ác tính                        | 8815/3  |
| <b>3. Những u được gọi là mô bào</b>        |         |
| - Ác tính:                                  |         |
| U tế bào khổng lồ ác tính của mô mềm        | 9252/3  |

|   |         |
|---|---------|
| <b>4. U cơ trơn:</b> Sarcôm cơ trơn                                 | 8890/3  |
| <b>5. U quanh mạch:</b> U cuộn mạch ác tính                         | 8711/3  |
| <b>6. U cơ vân</b>  |         |
| Sarcôm cơ vân thể phôi<br>(bao gồm biến thể chùm nho, bất thực sản) | 8910/3  |
| Sarcôm cơ vân thể hóc<br>(bao gồm biến thể đặc, bất thực sản)       | 8920/3  |
| Sarcôm cơ vân đa hình   | 8901/3  |
| Sarcôm cơ vân xơ cứng/tế bào thoi                                   | 8912/3  |
| <b>7. U mạch</b>  |         |
| - Trung gian hiếm di căn<br>Sarcôm Kaposi                           | 9140/3  |
| - Ác tính:  |         |
| U nội mô mạch máu dạng biểu mô                                      | 9133/3  |
| Sarcôm mạch của mô mềm  | 9120/3  |
| <b>8. U xương-sụn</b>   |         |
| Sarcôm xương ngoài xương  | 9180/3  |
| Sarcôm sụn trung mô ác tính ngoài xương                             |         |
| <b>9. U mô đệm dạ dày ruột</b>                                      |         |
| GIST nguy cơ ác tính trung gian                                     | 8936/1  |
| GIST ác tính  | 8936/3  |
| <b>10. U thần kinh ngoại vi</b>                                     |         |
| U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính                                     | 9540/3  |
| U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính dạng biểu mô                        | 9542/3* |
| U Triton ác tính  | 9561/3  |
| U tế bào hạt ác tính  | 9580/3  |
| U ngoại trung mô  | 8921/3  |

**11. U không rõ nguồn gốc biệt hóa (chưa chắc chắn)**

|  |         |
|--|---------|
| Sarcôm bao hoạt dịch không có gì đặc biệt            | 9040/3  |
| Sarcôm bao hoạt dịch tế bào thoi                     | 9041/3  |
| Sarcôm bao hoạt dịch tít hai pha                     | 9043/3  |
| Sarcôm dạng biểu mô                                  | 8804/3  |
| Sarcôm phần mềm hóc                                  | 9581/3  |
| Sarcôm tế bào sáng của mô mềm                        | 9044/3  |
| Sarcôm sụn dạng nhày ngoài xương                     | 9231/3  |
| Sarcôm Ewing ngoài xương                             | 9364/3  |
| U tế bào tròn nhỏ xơ hóa                             | 8806/3  |
| U dạng vân ác tính ngoài thận                        | 8963/3  |
| U có biệt hóa tế bào dạng biểu mô quanh mạch ác tính | 8714/3  |
| Sarcôm màng trong mạch                               | 9137/3* |

**12. Sarcôm không biệt hóa/không xếp loại**

|  |        |
|--|--------|
| Sarcôm tế bào thoi không biệt hóa          | 8801/3 |
| Sarcôm đa hình không biệt hóa              | 8802/3 |
| Sarcôm tế bào tròn không biệt hóa          | 8803/3 |
| Sarcôm tế bào dạng biểu mô không biệt hóa  | 8804/4 |
| Sarcôm không biệt hóa không có gì đặc biệt | 8805/5 |

---

**Một số điểm mới của phân loại năm 2013 so với các phân loại trước:****Một số thay đổi****- Về u mỡ:**

Sự thay đổi đáng chú ý nhất trong thể loại khối u này là đã xóa bỏ thuật ngữ SM tế bào tròn, và xếp loại u này nằm trong nhóm SM nhầy độ cao. SM nhầy được chia thành 3 độ: độ thấp, trung gian và độ cao, dựa vào tỷ lệ mật độ tế bào. Trong một khối u có thể có nhiều vùng mô học khác nhau, có các vùng chuyển tiếp từ thấp, trung gian đến cao. SM nhầy độ cao thường thấy các tế bào hình thoi nhưng có thể biểu hiện bởi tế bào tròn chiếm ưu thế, vì

thể chẩn đoán SM tế bào tròn. Nhưng khi làm xét nghiệm SHPT thì chúng có cùng một kiểu gen, FUS-DDIT3 [hợp nhất trong sarcôm-DNA thiệt hại cảm ứng bằng điểm 3], hay ít gặp hơn, hợp nhất gen EWSR1-DDIT3 có mặt trong cả hai loại mô học. Bất kể hình thái tế bào u tròn hay thoi, SM nhầy độ cao có tiên lượng như nhau, với một tần số lớn của di căn và sự sống còn tồi tệ hơn so với các khối u ở mức độ thấp<sup>11,12</sup>.

SM tít hỗn hợp đã được loại bỏ trong phân loại SMM năm 2013. Thể loại này trước đây là tít mà có hình thái mô học hỗn hợp gồm các cấu trúc nhầy và/ hoặc biệt hóa cao/ mất biệt hóa và/ hoặc SM đa hình. Tuy nhiên, trong phân loại này đã có sự đồng thuận cho rằng những u có cấu trúc hỗn hợp như vậy được xếp vào tít SM mất biệt hóa. Đối với những trường hợp hiếm gặp của SM không xếp loại, thuật ngữ SM không xác định được giữ lại như một phân loại quốc tế<sup>9,13</sup>. Định nghĩa SM mất biệt hóa có thay đổi một chút so với định nghĩa trước đó. Trước đây SM mất biệt hoá được xem như là sarcôm không sinh mỡ, phát sinh từ SM biệt hóa cao hay các u mỡ không điển hình. Tuy nhiên trên thực tế chúng ta vẫn nhận thấy sự biệt hóa các nguyên bào mỡ như là một thành phần của SM mất biệt hóa. Điều này cho thấy SM mất biệt hóa có biệt hóa thành phần nguyên bào mỡ hay có các đặc điểm giống SM đa hình<sup>6,9</sup>.

- ***U nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ:***

DFSP có liên quan chặt chẽ với u nguyên bào xơ tế bào khổng lồ và được bao gồm trong phân loại của TCYTTG năm 2013, chúng được phân loại trước đó trong các quyển phân loại TCYTTG về các khối u của da. Cả hai khối u đều có sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể số 17 và 22, mà kết quả dẫn tới sự hình thành của các gen khảm PDGFB-COL1A1 (Tiểu cầu có nguồn gốc từ yếu tố tăng trưởng beta polypeptide-collagen, loại I, alpha 1). Khối u được chứng minh có đặc điểm mô học tương đồng và được xác nhận có cùng nguồn

gốc sinh học. DFSP được phân loại như là một khối u hiếm khi di căn (trung gian), mặc dù vậy, nó có tiềm năng di căn khi có sự hiện diện của thành phần sarcôm xơ (Dermatofibrosarcoma Protuberans- variant Fibrosarcomatous DFSP-FS). Sarcôm xơ tế bào khổng lồ được xếp vào loại có khả năng xâm lấn mạnh tại chỗ (trung gian) vì nó tái phát trong khoảng 50% các TH, nhưng không di căn<sup>6,9</sup>.

Các thể loại của u tế bào quanh mạch (UTBQM) đã được loại bỏ và sắp xếp vào nhóm u xơ đơn độc (UXĐĐ) ngoài màng phổi bởi vì thuật ngữ này đã lỗi thời bao gồm các khối u mà đại diện ví dụ tế bào của UXĐĐ, cũng như các loại khối u khác có thể mô học giống UXĐĐ. Một sự sắp xếp lại trên nhiễm sắc thể 12q dẫn đến sự hình thành của một gen NAB2-STAT6 (NGFI-A protein dò 2-tín hiệu và hoạt hóa phiên mã 6) đã được xác định trong UXĐĐ (kể cả ác tính và khối u mất biệt hóa, và các khối u ở các vị trí giải phẫu khác nhau) trong phân loại năm 2013, ngay sau khi công bố trong quyển TCYTTG<sup>14,15</sup>. Phát hiện này đã dẫn đến sự thừa nhận rằng UTBQM của màng não trong thực tế phát sinh từ UXĐĐ màng não<sup>16</sup>. Sự biểu hiện trong nhân tế bào u của STAT6, một yếu tố phiên mã và một trong những đối tác gen tổng hợp, đã được chứng minh là một dấu ấn miễn dịch cực kỳ hữu ích cho UXĐĐ<sup>17</sup>.

U nguyên bào xơ nhầy viêm không điển hình đồng nghĩa với sarcôm nguyên bào xơ nhầy viêm. Điều này để khẳng định khả năng di căn thấp của nhóm u này<sup>6</sup>.

Phân loại năm 2013 của TCYTTG công nhận sự gần gũi mối quan hệ giữa sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp - Low grade fibromyxoid sarcoma (LGFMS) và một dưới típ của sarcôm xơ dạng biểu mô xơ hóa (Sclerosing epithelioid fibrosarcoma). Cả hai là u ác tính chứng minh sự biệt hóa nguyên bào sợi đều cho thấy tính năng, đặc điểm miễn dịch và phân tử di truyền chòng chéo. Khối

u lại chứng minh tính năng mô học của cả hai loại khối u tồn tại. Đột biến t(7; 16) (Q33; P11) dẫn đến hình thành gen FUS-CREB3L2 (yếu tố đáp ứng cAMP gen 2) phản ứng tổng hợp gắn với protein 3 trong khoảng 90% các trường hợp LGFMS cũng được tìm thấy trong sarcôm xơ dạng biểu mô xơ hóa. Trong một số TH, EWSR1 hoạt động như là một đối tác thay thế FUS, điều này phổ biến ở sarcôm xơ dạng biểu mô xơ hóa và u hỗn hợp hơn là LGFMS, và trong những TH này thì CREB3L1 thường kết hợp với EWSR1<sup>6,18,19</sup>. MUC4 là một dấu ấn HMMD mới được mô tả xác định thông qua sự biểu hiện gen, nó đã được chứng minh là rất nhạy cảm và đặc hiệu cho hai loại u này. Mặc dù có sự tương đồng về mô học và di truyền, nhưng lâm sàng của LGFMS và sarcôm xơ dạng biểu mô xơ hóa vẫn khác nhau đôi chút. Với LGFMS, ít khi tái phát sớm và sự di căn của khối u thường xảy ra nhiều năm sau chẩn đoán ban đầu, với tỷ lệ di căn khoảng 50% khi theo dõi trong một thời gian dài. Với sarcôm xơ dạng biểu mô xơ hóa, tái phát là phổ biến và diễn ra trong khoảng 50% các bệnh nhân, di căn là thường xuyên và tỷ lệ di căn lên tới 80% các bệnh nhân, chủ yếu là di căn phổi, xương, não<sup>18</sup>.

- ***Các khối u được gọi là mô bào***

Thuật ngữ “UMBXAT” được loại bỏ trong phân loại TCYTTG 2013. Thuật ngữ này đã lỗi thời, nó bao gồm nhiều loại khối u mà giờ đây có thể phân loại được chính xác như các loại sarcôm cụ thể. Các sarcôm không xếp loại/ không biệt hóa hiện đã có phân loại riêng<sup>6,9</sup>.

- ***U cơ trơn***

Sự thay đổi duy nhất trong nhóm này là loại bỏ “u cơ mạch”, bây giờ nó được xếp vào nhóm u tế bào cơ quanh mạch<sup>6</sup>.

- ***U cơ vân***

Phân loại “sarcôm cơ vân xơ cứng/tế bào hình thoi” được tách ra từ sarcôm cơ vân bào thai, với ghi nhận tế bào hình thoi và dướiтип xơ cứng có

biểu hiện gen khác với sarcôm cơ vân thể bào thai hoặc thể hốc<sup>20,21</sup>. Thậm chí từ khi xuất bản phân loại TCYTTG 2013, đã nổi lên những hiểu biết mới về SHPT của khối u. Sự sắp xếp lại của gen NCOA2 (nuclear receptor coactivator 2) đã được xác định trong TH sarcôm cơ vân tế bào thoi ở trẻ em, nhưng không phải trong TH của người lớn<sup>22</sup>. Đột biến ở MYOD1 (myogenic differentiation 1), yếu tố phiên mã liên quan đến đột biến cơ vân đã được xác định ở 40% các TH sarcôm cơ vân tế bào hình thoi ở người trưởng thành<sup>23</sup>. Tiên lượng ở người lớn tồi hơn so với ở trẻ em. Và với những hiểu biết gần đây về di truyền của khối u này gợi ý có thể có những sự khác biệt cơ bản về di truyền giữa trẻ em và người lớn<sup>21</sup>.

#### - *U mạch*

Một thuật ngữ mới được ghi nhận "u nội mô mạch máu giả sinh cơ" (và cũng gọi là "u nội mô mạch máu giống sarcôm dạng biểu mô") được đưa vào loại này<sup>24,25</sup>. Khối u này được xếp vào loại khối u nội mô ít di căn. Tên u phản ánh đặc điểm mô học của nó bao gồm tế bào hình thoi với bào tương ưa acid nhẹ giống mô cơ, nhưng tế bào khối u dương tính (DT) với các dấu ấn nội mô mạch máu và âm tính (ÂT) với các dấu ấn của cơ. Khối u này thường gặp nhất ở nam giới trưởng thành trẻ tuổi, và thường biểu hiện như nhiều nốt kề nhau trong các mô khác nhau của chân tay, u có thể liên quan đến da cũng như các mô mềm sâu và xương. Đột biến chuyển đoạn t(7; 19) (q22; q13) trongтип khối u này đã dẫn đến sự hợp nhất gene SERPINE1 - FOSB (chất ức chế serpin peptidase, nhánh gai nối E - FBJ)<sup>26</sup>. Lâm sàng của bệnh nhân u nội mô mạch máu giả sinh cơ đặc trưng bởi tái phát tại chỗ hoặc phát triển các nốt khối u mới trong thuộc cùng vùng giải phẫu, nhưng di căn là rất hiếm.

Phân loại sarcôm mạch và u nội mô mạch máu dạng biểu mô vẫn được nhắc lại tương tự. Tuy nhiên, cái nhìn mới về di truyền phân tử của khối u này đã được nhắc đến. Gen hợp nhất tái đi tái lại đã được xác định trong u nội mô



mạch máu dạng biểu mô, đặc biệt là WWTR1-CAMTA1, tạo ra bởi chuyển đoạn t(1 ; 3) (p36.3 ; q25) và là gen hợp nhất thường gặp nhất trong u nội mô mạch máu dạng biểu mô<sup>27,28</sup>. Gen ít phổ biến YAP1 - TFE3<sup>29</sup> xảy ra ở khối u từ thanh niên và gắn liền với đặc điểm hình thái học đặc biệt như là thành mạch rõ và bào tương lớn ưa acid. Hơn nữa, bằng phân tích nhiều điểm ngắt trong gen này, nó đã cho thấy rằng những tổn thương nhiều ổ của u nội mô mạch máu dạng biểu mô phù hợp với tổn thương di căn hơn là quan điểm nhiều khối u nguyên phát như trước đây<sup>30</sup>.

Sự hiện diện của đột biến gen MYC ở sarcôm mạch sau xạ trị được mô tả trong vài năm qua, và phát hiện bộc lộ quá mức của MYC tại các mức độ protein đã chứng minh là một công cụ hữu ích của HMMD để phân biệt sarcôm mạch với phản ứng tăng sinh mạch không điển hình sau chiếu tia bức xạ, là âm tính cho MYC<sup>31</sup>.

- *U mô đệm dạ dày ruột*

Lần đầu tiên, GIST nằm trong bảng phân loại mô mềm của TCYTTC (2013), trước kia GIST thuộc phân loại của u đường tiêu hóa. Điều đáng chú ý là trong sự phân loại của GIST có sự thừa nhận GIST thiếu hụt SDH. Khối u trong nhóm này có sự đột biến KIT và PDGFRA hoang dã và chứng minh mất sự bộc lộ của chuỗi SDH, tiểu đơn vị B (SDHB) HMMD, phản ánh sự rối loạn chức năng của phức hợp enzym SDH trong chu trình Krebs. Sự rối loạn chức năng có thể xảy ra do sự hiện diện của đột biến trong bất kỳ 4 tiểu đơn vị gen nhỏ SDH (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) cái mà có thể được nhận ra bởi phương pháp sắp xếp theo chuỗi nhưng cũng có thể xảy ra khi không có đột biến do cơ chế vẫn chưa được biết. Sự xuất hiện đột biến SDHA là phổ biến nhất trong đột biến SDH trong GIST ở người lớn (35% các trường hợp) và có thể được xác nhận bổ sung mất sự bộc lộ protein SDHA bởi HMMD<sup>32</sup>.

Về mặt mô học, GIST thiếu SDH thể hiện sự phát triển nhiều ổ và biểu hiện tế bào dạng biểu mô đơn thuần hoặc hỗn hợp dạng biểu mô và tế bào hình thoi. Lâm sàng có khuynh hướng không đau, thậm chí có sự di căn. Tiêu chuẩn đánh giá tiềm năng ác tính của GIST (đánh giá về vị trí, hoạt động nhân chia và kích thước u) không dự đoán đặc điểm lâm sàng cho dưới típ này<sup>33,34</sup>. Điểm chú ý quan trọng của GIST thiếu hụt SDH là không đáp ứng với imatinib, nhưng có thể đáp ứng tốt hơn tới chất ức chế kinase tyrosin thế hệ thứ hai và thứ ba như là sunitinib, sorafenib, nilotinib, và dasatinib<sup>33</sup>.

Chẩn đoán GIST thiếu hụt SDH là quan trọng không những vì thông tin dự đoán và tiên lượng đã được đề cập trên, mà còn vì hội chứng liên quan của nó. Trong khi GIST thiếu hụt SDH có thể xảy ra không thường xuyên ở người trưởng thành và phần lớn trường hợp GIST ở trẻ em, chúng cũng xảy ra trong bộ ba Carney (GIST, u cận hạch/ u tế bào ưa crôm, và u sụn phổi) và hội chứng Carney-Stratakis (GIST và u cận hạch/ u tế bào ưa crôm). Vì lý do này, lời khuyên là tất cả bệnh nhân GIST thiếu hụt SDH nên được gặp chuyên gia tư vấn di truyền<sup>34</sup>.

#### **- U vỏ thần kinh**

Mặc dù có một vài biến thể mô học mới của u vỏ dây thần kinh ngoại vi lành tính, nhưng chưa hề có sự thay đổi trong phân loại UVTKNVAT<sup>6</sup>.

#### **- U biệt hóa không chắc chắn (Chưa rõ nguồn gốc biệt hóa)**

Có 2 nhóm mới được bổ sung trong phân loại 2013.

Đầu tiên là "u xơ mỡ hemosidrin"- Hemosidrin fibro lipomatous tumor, khối u xâm lấn tại chỗ thường phát sinh ở phụ nữ tuổi trung niên, phổ biến nhất quanh cổ chân hoặc cổ tay. Đây là tổn thương không có vỏ bao gồm tế bào mỡ, tế bào hình thoi ăn hemosiderin, và tế bào viêm mạn tính, khiến cho đại thể có màu vàng nâu. Tổn thương có thể có kích thước lớn, và tỉ lệ tái phát tại chỗ là 50% nếu không được cắt bỏ hoàn toàn<sup>6</sup>. Với TH cắt bỏ hoàn toàn, tỉ

lệ tái phát thấp. Điều thú vị cần lưu ý là chứng minh loại u này có sự chuyển đoạn t(1 ; 10) (p22 ; q24) tương tự trong sarcôm nguyên bào xơ nhầy viêm, tổn thương hiếm khi di căn. Khối u chứng minh đặc điểm lai của cả hai loại này tồn tại, cho thấy một mối quan hệ rất gần về sinh học giữa u xơ mỡ hemosidrin với sarcôm nguyên bào xơ nhầy viêm<sup>6</sup>.

Sự bổ sung thứ hai vào nhóm này là u trung mô phosphaturic - Phosphaturic mesenchymal tumor, được xếp vào loại tổn thương hiếm khi di căn. Loại u này vô cùng hiếm nhưng lâm sàng và MBH giúp phân biệt u. Khối u tạo ra chất kích thích tăng trưởng nguyên bào sợi 23, hormon ức chế tái hấp thu photphat ở ống gần của thận, dẫn đến chứng đái photphat và khối u gây ra chứng nhuyễn xương. Về mặt lâm sàng, nồng độ cao chất kích thích tăng trưởng nguyên bào sợi 23 trong huyết thanh có thể được chứng minh trong phần lớn bệnh nhân u trung mô phosphaturic. Mặc dù hầu hết các tổn thương này là lành tính, tái phát bệnh phổ biến nếu cắt bỏ không hoàn toàn, và TH ác tính hiếm xảy ra. Cắt bỏ hoàn toàn sẽ giúp giải quyết chứng nhuyễn xương<sup>35</sup>.

Thuật ngữ "khối u thần kinh ngoại bì nguyên thủy" PNET) (đồng nghĩa với sarcôm Ewing) đã bị loại bỏ trong phân loại này. Đây là để giảm bớt sự khác biệt phức tạp về mặt mô học và gen, sự tương tự về tên, PNET của hệ thần kinh trung ương và đường sinh dục ở nữ<sup>6,9</sup>.

#### **- Sarcôm không biệt hoá/ không xếp loại**

Nhóm u này là mới trong phân loại TCYTTG 2013, và giới thiệu là khối u đó không thể phân loại được vào bất kỳ loại khác do không thể chứng minh được khác biệt về mô học, HMMD, hoặc đặc điểm DTTB. Khối u thuộc loại này có thể dạng hình thoi, dạng biểu mô, đa hình, hoặc hình thái học tế bào tròn<sup>36</sup>. Một điều thú vị là, gần đây việc phát hiện ra nhóm sarcôm tế bào tròn không biệt hóa (không phải sarcôm Ewing) có hợp nhất gen CIC-DUX4

hoặc BCOR-CCNB3, gợi ý rằng một số các sarcôm không biệt hóa/không xếp loại trong thời gian tới sẽ được phân loại khối u về mặt di truyền<sup>37,38</sup>.

### ***1.1.2. Phân loại mô học các SMM của TCYTTG lần 5 (2020)***

Ấn bản lần thứ năm của TCYTTG về phân loại các khối u mô mềm và xương được xuất bản vào đầu năm 2020<sup>10</sup>, 7 năm sau ấn bản thứ tư<sup>6</sup>. Các sửa đổi được sự đồng thuận của ban biên tập gồm nhiều chuyên gia quốc tế trong các lĩnh vực GPB mô mềm và xương, di truyền học, chuyên khoa ung thư, ngoại khoa và chẩn đoán hình ảnh. Các cập nhật mới về phân loại dựa trên cơ sở dữ liệu di truyền mới, thúc đẩy việc đưa ra một số típ MBH mới và phân nhóm lại một số loại u. Chương u mô mềm nói riêng bao gồm việc bổ sung các loại u được mô tả gần đây; trong một số TH, ngày càng nhiều kết quả nghiên cứu về DTTB được dùng để làm cơ sở phân loại lại các u mô mềm hoặc thay đổi danh pháp và quản lý bệnh. Mặc dù sự đóng góp ngày càng nhiều của DTTB đối với sự hiểu biết của chúng ta về cơ sở bệnh học phân tử cho các u mô mềm, phân loại mới tiếp tục nhấn mạnh vai trò trung tâm trong chẩn đoán của hình thái học<sup>10,39,40</sup>. Ngoài việc đưa ra các típ u mô mềm “mới”, phân loại này cũng nêu lên các cập nhật thông tin tiên lượng cho các u quen thuộc như SM mất biệt hóa và UXĐĐ. Bên cạnh đó phân loại cũng có các thảo luận tập trung vào một loạt các thay đổi di truyền được mô tả gần đây trong u mô mềm. Thập kỷ qua đã có rất nhiều phát hiện mới về sự hợp nhất gen trong các loại u mô mềm hiếm gặp<sup>39</sup>. Trong đó có các thay đổi di truyền có liên quan đến thực hành chẩn đoán. Một ví dụ là chương sarcôm tế bào tròn không biệt hóa; việc phát hiện các hợp nhất gen mới đã dẫn đến phân típ của sarcôm "giống Ewing" trước đây thành các loại mới với các biểu hiện khác biệt về tính chất lâm sàng, đặc điểm hình thái và HMMD. Các ví dụ thực tế khác bao gồm xác định các thay đổi di truyền trong UXĐĐ và UVTKNVAT, dẫn đến sự ra đời của các dấu ấn HMMD đặc hiệu và độ nhạy cao, hiện đang được sử dụng thường xuyên trong chẩn đoán GPB<sup>10,39,40</sup>.

1.1.2.1. Một số u mô mềm mới được cập nhật trong phân loại TCYTTG 2020

**Bảng 1.2. Phân loại TCYTTG 2020: Các loại u mô mềm mới**

| <b>Chương/phần</b>  | <b>Phân loại u</b>   |
|---|--|
| Các u biệt hóa mỡ   | - U tế bào thoi không điển hình/ đa hình<br>- Sarcôm mỡ nhầy đa hình   |
| Các u nguyên bào xơ/ nguyên bào xơ cơ                     | - U xơ mạch của mô mềm<br>- U nguyên bào xơ có bộc lộ EWSR1-SMAD3 (rõ nét/ nổi bật)<br>- U nguyên bào xơ bề mặt có CD34 dương tính |
| Các u mạch  | U nội mô mạch máu với YAP1-TFE3  |
| Các u cơ trơn   | Sarcôm cơ trơn thể viêm *  |
| Các u có sự biệt hóa không chắc chắn                      | U tế bào thoi với sự sắp xếp lại - NTRK (rõ nét/ nổi bật)  |
| Sarcôm tế bào tròn nhỏ không biệt hóa của xương và mô mềm | - Sarcôm có sự sắp xếp lại - CIC<br>- Sarcôm với sự thay đổi gen BCOR<br>- Sarcôm tế bào tròn nhỏ với sự hợp nhất EWSR1-non-ETS    |

\* Trước đây được xem như một biến thể của sarcôm cơ trơn (thông thường); bây giờ được phân loại riêng.

**Sarcôm mỡ nhầy đa hình (Myxoid Pleomorphic Liposarcoma)**

Đây là một loại u trong nhóm nguồn gốc tế bào mỡ “mới”, SM nhầy đa hình là u ác tính đặc biệt hiếm gặp. U hay xảy ra ở trẻ em, thanh niên và thường ở trung thất. Một số TH có liên quan đến hội chứng Li-Fraumeni (đột biến TP53 dòng mầm)<sup>41</sup>. Đặc điểm mô học là hỗn hợp của các vùng hiển hòa giống như SM nhầy thông thường (rải rác nguyên bào mỡ, mạng lưới mao mạch máu thành mảnh và mô đệm nhầy nổi bật) và vùng giàu tế bào giống như SM đa hình với nhân không điển hình rõ rệt và các nguyên bào mỡ đa

hình<sup>42</sup>. Những u này thiếu cả sự hợp nhất gen FUS/ EWSR1DDIT3 (của SM nhầy thông thường) và sự khuếch đại MDM2 (của SM biệt hóa cao và mất biệt hóa)<sup>43</sup>. SM nhầy đa hình có tính chất lâm sàng tiến triển nhanh, tỷ lệ tái phát tại chỗ cao, di căn xa và tiên lượng kém<sup>10</sup>.

**Sarcôm cơ trơn thể viêm (Inflammatory Leiomyosarcoma):**

Sarcôm cơ trơn thể viêm là loại sarcôm độ thấp hiếm gặp, ban đầu được xếp trong “u mô bào xơ ác tính thể viêm (inflammatory malignant fibrous histiocytoma), sau đó được xem như một biến thể của sarcôm cơ trơn (phân loại TCYTTG 2013)<sup>6</sup>. Do có sự khác biệt rõ rệt về tính chất lâm sàng và di truyền, sarcôm cơ trơn thể viêm hiện đã được phân loại là một loại u riêng biệt trong TCYTTG 2020. U gặp nhiều nhất ở người trưởng thành trẻ tuổi, trong mô mềm của chi và thân mình. Đặc điểm mô học đáng chú ý là rất nhiều tế bào viêm loại đại thực bào bọt và lympho bào nổi trội che mờ tế bào u. Các tế bào u hình thoi có nhân không điển hình nhẹ, tương đối đơn dạng, bào tương ái toan nhẹ, sắp xếp tạo cấu trúc bó. Các nghiên cứu di truyền tế bào đã xác định được một kiểu gen gần đơn bội đặc trưng, có hoặc không có toàn bộ bộ gen nhân đôi sau đó. Các nghiên cứu biểu hiện gen cũng đã xác định được một dấu hiệu riêng biệt với biểu hiện nổi bật của các gen liên quan đến sự phát triển và chức năng của cơ<sup>44</sup>. Chẩn đoán phân biệt trong TH này là thách thức, do sự nổi trội của tế bào viêm xâm nhập trong u, và một vài đặc điểm tương đồng về mô học với các khối u khác như u nguyên bào xơ cơ viêm và SM mất biệt hóa, cũng như các tổn thương giả u như viêm mạc treo ruột xơ hóa, xơ hóa sau phúc mạc vô căn và các rối loạn liên quan đến bệnh IgG4 (tùy thuộc vào vị trí giải phẫu). Mặc dù chỉ có một số lượng nhỏ các TH được báo cáo và thông tin theo dõi còn hạn chế, nhưng tiên lượng bệnh có vẻ thuận lợi, trái ngược với tỷ lệ di căn cao và thường tiên lượng xấu của sarcôm cơ trơn thông thường<sup>10</sup>.

### **U tế bào thoi sắp xếp lại NTRK:**

Phân nhóm này bao gồm các u mô mềm hiếm gặp do hợp nhất gen NTRK, có nhiều loại mô học và đặc điểm lâm sàng (từ u lành tính đến sarcôm độ ác tính cao); sarcôm xơ ở trẻ sơ sinh không thuộc nhóm này<sup>45</sup>. Tế bào u thường hình thoi đơn dạng, có tính chất phát triển và xâm lấn, HMMD có đồng biểu hiện của CD34 và protein S100<sup>46</sup>. Loại u này có đặc điểm mô học đa dạng bao gồm các tế bào thoi đơn dạng và đa hình, có vùng giống như sẹo lồi, có vùng giống như UVTKNVAT, và đặc biệt hiếm gặp có thể thấy cấu trúc giống u tế bào cơ quanh mạch (myopericytoma). Ngoài sự đồng biểu hiện dấu ấn CD34 và S100, các u thuộc nhóm này còn giữ lại H3K27me3 (trái ngược với nhiều trường hợp UVTKNVAT) và phân lớn DT với KT đơn dòng panTRK (mặc dù không hoàn toàn đặc hiệu). Các u có hợp nhất NTRK1 thường DT mạnh và lan tỏa với panTRK<sup>47</sup>. Hầu hết các u trong loại này chứa hợp nhất NTRK1, với nhiều hình thái phát triển khác nhau, mặc dù hợp nhất NTRK2 và NTRK3 đôi khi cũng được báo cáo; những u tương tự như u vỏ dây thần kinh ngoại vi có thể chứa các hợp nhất RAF1 hoặc BRAF. Hợp nhất NTRK tạo thành các protein chimeric có chứa tyrosine kinase thụ thể ung thư khác thường (TRK-A, TRK-B, hoặc TRK-C), là mục tiêu điều trị; hiện nay, phát hiện hợp nhất NTRK là bắt buộc đối với liệu pháp điều trị toàn thân. Tiên lượng loại u này liên quan đến ĐMH, mặc dù nhiều u tế bào hình thoi sắp xếp lại NTRK là lành tính về mặt lâm sàng và tiêu chí xác định u ác tính vẫn chưa rõ ràng<sup>10</sup>.

### **Sarcôm tế bào tròn nhỏ không biệt hóa của xương và mô mềm**

Sarcôm Ewing và họ sarcôm tế bào tròn không biệt hóa, chủ yếu sarcôm tế bào tròn thiếu sự sắp xếp lại EWSR1 (hoặc FUS) (trước đây được gọi là sarcôm “giống Ewing”), là loại sarcôm độ ác tính cao, phần lớn xảy ra ở trẻ em và thanh niên nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn tuổi. Các phát

hiện di truyền phân tử gần đây và các nghiên cứu bệnh học lâm sàng đã cho phép phân loại khối u trong nhóm các sarcôm tế bào tròn không biệt hóa/ không phân loại thành các thực thể khác biệt mới trong TCYTTG 2020: sarcôm tế bào tròn với biến đổi nguyên bào hồng cầu đặc biệt EWSR1 (ETS), sarcôm được sắp xếp lại CIC và sarcôm có biến đổi gen BCOR. Ngoài ra, sarcôm Ewing đã được đưa ra từ chương u xương của ấn bản thứ tư của phân loại TCYTTG, và được nhóm với các loại sarcôm khác đã nói ở trên trong một chương mới "sarcôm tế bào tròn nhỏ không biệt hóa của xương và mô mềm" trong phân loại TCYTTG 2020, nhằm tạo sự hiểu biết sinh học chính xác hơn về bức tranh hệ gen phức tạp của danh mục cập nhật này. Cuối cùng, vẫn còn một nhóm nhỏ các sarcôm tế bào tròn vẫn chưa thể phân loại được.

Sự sắp xếp lại CIC đã được xác định trong các u trung mô nguyên thủy từ vài thập kỷ trước; đây là típ phổ biến nhất (chiếm ít nhất 70%) trong nhóm sarcôm tế bào tròn không biệt hóa thiếu hợp nhất EWSR1<sup>48</sup>. Cho đến nay, sắp xếp lại với CIC phổ biến nhất là DUX4 (95% các TH), tiếp theo là FOXO4, hiếm gặp hơn LEUTX, NUTM1 và NUTM2A. Hầu hết các loại sarcôm sắp xếp lại CIC phát sinh ở những người trẻ tuổi và nằm ngoài xương, ưu thế mô mềm sâu của chi và thân mình, hiếm gặp u ở xương và nội tạng. Sự khác biệt về mô học với sarcôm Ewing bao gồm sự không đồng nhất về kích thước và hình dạng nhân; hạt nhân nổi bật; bào tương rộng, thay đổi và đôi khi sáng màu; ổ tế bào thoi hoặc dạng biểu mô; và ổ mô đệm dạng nhầy. Về HMMD, phần lớn các TH cho thấy nhuộm CD99 loang lổ; dấu ấn quan trọng cho chẩn đoán là DT mạnh nhân tế bào u với ETV4 và WT1<sup>49</sup>. Sarcôm sắp xếp lại CIC có độ ác tính cao, thống kê trên 115 TH báo cáo, tỷ lệ thời gian sống thêm 5 năm tính chung là 43%, không thua kém so với sarcôm Ewing<sup>50</sup>.

Các sarcôm có đột biến gen BCOR đã được báo cáo gần đây<sup>38</sup>, chiếm khoảng 5% các loại sarcôm “giống Ewing” không có sự sắp xếp EWSR1 hoặc



FUS. Các yếu tố hợp nhất BCOR bao gồm CCNB3 (cho đến nay là phổ biến nhất), cũng như MAML3, ZC3H7B, và một số yếu tố chưa xác định được<sup>51</sup>; một số TH khác cho thấy sự trùng lặp song song bên trong BCOR. Các khối u này có cùng phân bố vị trí giải phẫu như sarcôm Ewing, chủ yếu ở các xương dài hoặc xương chậu của thanh thiếu niên, nhưng cho thấy ưu thế nam giới nổi bật và dường như tiến triển lâm sàng tốt hơn so với sarcôm Ewing<sup>52</sup>. Các đặc điểm MBH bao gồm các tế bào từ tròn đến hình thoi, với một số TH biểu hiện chính bởi hình thái tế bào hình thoi; các tế bào u rời rạc, nhân đơn dạng với chất nhiễm sắc nhạt màu và bào tương hẹp. Có thể thấy các ổ nhỏ mô đệm dạng nhầy hoặc collagen, xen kẽ các mạch máu nhỏ, thành mảnh. HMMD có biểu hiện BCOR dương tính nhân đã được chứng minh là có độ nhạy cao (mặc dù chỉ ở mức độ vừa phải), với các dấu ấn DT bổ sung thêm bao gồm CCNB3, cyclin D1, SATB2 và CD99 (loại thứ hai có nhuộm loang lổ)<sup>53</sup>. CCNB3 dương tính nhân được nhìn thấy trong các TH có hợp nhất BCOR-CCNB3. Thống kê trên 36 TH gần đây, phân nhóm không được giám sát bởi RNAseq đã chỉ ra rằng các khối u bị thay đổi BCOR tạo thành một nhóm gen chặt chẽ khác biệt với sarcôm Ewing và sarcôm được sắp xếp lại CIC<sup>54</sup>.

Sarcôm tế bào tròn chứa dung hợp EWSR1-non ETS có các danh pháp mới nổi như sarcôm EWSR1-PATZ1 và EWSR1-NFATC2<sup>55</sup>. Các đặc điểm của sarcôm EWSR1-PATZ1 bao gồm phân bố giới tính đồng đều, độ tuổi rộng, thường ở các vị trí mô mềm sâu của thành ngực, bụng và tứ chi, và có khả năng xâm lấn, với một mô đệm dạng nhầy nổi bật, đôi khi có hình thái dạng biểu mô, hoặc các khối u vỏ dây thần kinh, đặc biệt có biểu hiện protein S100 và SOX10; Một số marker HMMD khác như Desmin, Myogenin và Myo-D1 có thể DT trong một số TH, biểu hiện CD99 thay đổi và thường ÂT. Các sarcôm EWSR1-NFATC2 gặp nhiều hơn ở nam giới, cả trẻ em và người lớn, thường ở vị trí xương dài<sup>56</sup>. Biểu hiện vi thể là các tế bào hình tròn, dạng

biểu mô và/hoặc hình thoi, tạo thành dây, ổ và đám, với mô đệm dạng nhầy hoặc hyalin. Các đặc điểm của HMMD bao gồm biểu hiện CD99 trong 50% TH, cũng như NKX2-2 và PAX7 có thể thay đổi.

#### 1.1.2.2. Các thay đổi di truyền của các u mô mềm đã được xác định gần đây

Trong phân loại các u mô mềm và xương của TCYTTG năm 2020, đã cập nhật các thay đổi di truyền của các u mô mềm đã được xác định gần đây, được thể hiện ở bảng 1.2<sup>10,39</sup>.

**Bảng 1.3. Phân loại TCYTTG năm 2020: Các thay đổi di truyền đã được xác định gần đây ở các khối u mô mềm**

| Loại u                                  | Típ khối u                            | Gen mới được xác định   |
|---|---------------------------------------|---|
| <i>Nguyên bào xơ / nguyên bào xơ cơ</i> | U mô thừa dạng xơ (Fibrous hamartoma) | Đột biến EGFR   |
|   | U xơ canxi hóa                        | FN1-EGF   |
|   | Bệnh u xơ mỡ                          | FN1-EGF; receptor tyrosine kinase khác hoặc hợp nhất phổi tử EGFR |
|   | Sarcôm xơ bì lỗi người trưởng thành   | COL6A3-PDGFD, EMILIN2-PDGFD                                       |
| <i>U quanh mạch</i>                     | UXĐĐ                                  | NAB2-STAT6  |
|   | Sarcôm nguyên bào xơ nhầy viêm        | Hợp nhất BRAF   |
|   | Sarcôm xơ trẻ em                      | EML4-NTRK3; NTRK1, NTRK2, BRAF và MET                             |
|   | U cuộn mạch                           | MIR143-NOTCH1/2/3   |
|   | U cơ quanh mạch/u xơ cơ               | Đột biến PDGFRB, SRF-RELA (u xơ cơ giàu tế bào)                   |

| <b>Loại u</b>          | <b>Típ khối u</b>                  | <b>Gen mới được xác định</b>   |
|------------------------|------------------------------------|--|
| <b><i>U mạch</i></b>   | U mạch máu dạng biểu mô            | Hợp nhất FOS và FOSB   |
|                        | U nội mô mạch máu giả sinh cơ      | SERPINE1-FOSB, ACTB-FOSB   |
| <b><i>U cơ vân</i></b> | Sarcôm cơ vân xơ hóa/tế bào thoi   | Đột biến MYOD1 (người trẻ/người trưởng thành); SRF-NCOA2, TEAD1-NCOA2, VGLL2-NCOA2, VGLL2-CITED2 (trẻ em / sơ sinh) EWSR1-TFCP2 , FUS-TFCP2 (trong xương; tế bào thoi và dạng biểu mô) |
|                        | <b><i>U thần kinh ngoại vi</i></b> | U tế bào Schwann dạng biểu mô  |
|                        | U tế bào hạt                       | Đột biến ATP6AP1 hoặc ATP6AP2  |
|                        | U Triton lành tính                 | Đột biến CTNNB1  |
|                        | UVTKNVAT                           | Đột biến SUZ12 hoặc EED (mất bộc lộ H3K27me3)  |

## **1.2. Vai trò của HMMD trong chẩn đoán SMM**

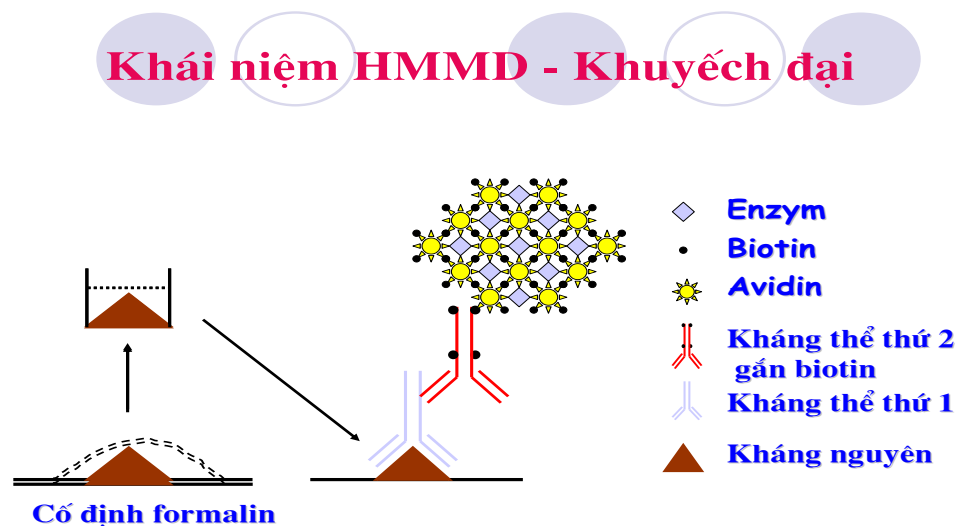
Sự ra đời của kỹ thuật HMMD đã tạo ra một bước ngoặt lớn đối với các nhà bệnh học trong việc xác định típ mô học của các SMM và nó đã trở thành một kỹ thuật thường quy trong rất nhiều phòng xét nghiệm GPB trên thế giới để chẩn đoán, tiên lượng và lựa chọn phương án điều trị tối ưu cho người bệnh. HMMD là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt, sử dụng KT đặc hiệu để xác định sự hiện diện của kháng nguyên (KN) trên lát cắt mô hoặc trên các loại tế bào có

trong mô<sup>57</sup>. Nguyên lý cơ bản là khi phủ KT đặc hiệu lên mô nếu trong mô có KN cần tìm sẽ xảy ra phản ứng kết hợp KN-KT. Có 2 cách chủ yếu để quan sát phức hợp này:

- Miễn dịch huỳnh quang: Cho KT đặc hiệu gắn trực tiếp hoặc gián tiếp (qua KT phụ) với chất phát huỳnh quang và quan sát dưới KHV huỳnh quang.

- Miễn dịch enzym: Cho KT đặc hiệu gắn trực tiếp hoặc gián tiếp (qua KT phụ) với một loại enzym (Peroxidase hoặc Alkaline phosphatase) và chất gắn màu (Chromogen), quan sát dưới KHV quang học.

Ba thành phần chính tham gia vào HMMD là kháng nguyên (mô học), kháng thể (miễn dịch học), hệ thống nhận biết (hóa học).



**Hình 1.1: Sự kết hợp KN-KT và hệ thống khuếch đại dấu hiệu nhận biết**

Trong chẩn đoán các SMM, HMMD không những phát hiện sự biệt hóa của các tế bào u giúp phân loại chính xác từng típ MBH và phân biệt với các ung thư khác mà còn phát hiện các protein bất thường sinh ra từ các gen kết hợp do chuyển đoạn đặc hiệu u hay những protein bất thường sinh ra do đột biến một số gen liên quan đến cơ chế sinh u. Bởi vậy, mặc dù là một kỹ thuật về miễn dịch nhưng lại phản ánh đặc điểm tổn thương ở mức phân tử<sup>57,58</sup>. Ngày nay, sự ra đời của các máy nhuộm HMMD tự động làm cho chất

lượng kỹ thuật được nâng lên. Nhiều nghiên cứu mới về HMMD và có nhiều dấu mới có ý nghĩa trong chẩn đoán SMM<sup>6,10</sup>. Trong thực hành chẩn đoán SMM, HMMD có thể được sử dụng với 3 vai trò chính:

- Phân biệt với các tổn thương lành tính nhưng mang đặc điểm giả SMM.
- Phân biệt với các u ác tính không biệt hóa không phải sarcôm.
- Phân loại sarcôm

***Vai trò của HMMD trong phân loại SMM :***

Trong vai trò này, HMMD hoàn toàn có giá trị để khẳng định tít của sarcôm đã được định hướng trên MBH và thỉnh thoảng có ích khi đứng trước các sarcôm hoàn toàn không biệt hóa. Sự đóng góp của HMMD vào phân loại sarcôm phụ thuộc vào tít MBH.

***❖ Các typ mô học trong đó HMMD thường mang giá trị quyết định***

Đó là các TH sarcôm cơ vân, GIST, sarcôm BHD, sarcôm mạch, SM mất biệt hóa và một số sarcôm hiếm gặp (sarcôm dạng biểu mô, sarcôm tế bào sáng, u tế bào tròn nhỏ xơ hóa trong ổ bụng, sarcôm mô mềm thể hốc, sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp, u dạng vân ác tính ngoài thận và DFSP).

***Sarcôm cơ vân:*** Trong thực hành chúng ta sử dụng 4 dấu ấn về cơ: Desmin, SMA, H-Caldesmon và Myogenin<sup>59</sup>. KT có ích nhất để chẩn đoán sarcôm cơ vân là Myogenin với tính chất DT hằng định<sup>58,60</sup>. Desmin không đặc hiệu cho quá trình biệt hóa cơ vân nhưng sự bộc lộ Desmin gần như luôn gặp với tính chất DT mạnh, lan tỏa. Myogenin DT nhân, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn Myoglobin, một dấu ấn nay không còn được sử dụng. Hơn thế nữa, Myogenin còn giúp phân loại sarcôm cơ vân: Myogenin DT với hầu hết các tế bào u trong thể hốc, ngược lại DT dưới 50% các tế bào u trong thể phôi và DT rải rác trong thể đa hình<sup>61</sup>. Myogenin không bộc lộ trong cơ trơn cũng như cơ vân bình thường. SMA thường ÂT trong sarcôm cơ vân, tuy nhiên tùy theo tít cụ thể mà một số tế bào u vẫn có thể DT với dấu ấn này.

**GIST:** U này đặc trưng bởi DT với CD117 hay c-kit, một thụ thể của tyrosin-kinase được bộc lộ bình thường trong các tế bào nguồn gốc từ hệ tạo huyết, dưỡng bào, tế bào mầm và các tế bào kẽ Cajal của đường tiêu hóa. GIST thường DT mạnh trong khi u cơ trơn, sarcôm cơ trơn và u tế bào schwann thường ÂT. GIST đồng thời cũng DT với DOG1, KT cực kỳ nhạy và đặc hiệu, hữu ích khi chẩn đoán GIST với CD117 ÂT hoặc GIST thể biểu mô. Khuyến cáo hiện nay nên dùng CD117 và DOG1 để chẩn đoán GIST<sup>62,63</sup>. Ngoài ra GIST cũng thường DT với CD34 và thỉnh thoảng với SMA, thường ÂT với Desmin, S100<sup>64</sup>.

**Sarcôm bao hoạt dịch:** Trong các TH sarcôm BHD đơn pha tế bào thoi và thể kém biệt hóa thì HMMD thường đóng vai trò quyết định cho chẩn đoán. Các KT thường sử dụng là CK (đặc biệt CKAE1/AE3), EMA và CD34. Các dấu ấn biểu mô bộc lộ với các đám nhỏ tế bào hoặc với các tế bào riêng lẻ. EMA là dấu ấn rất nhạy, thường DT gần 100% các TH, tuy nhiên độ đặc hiệu không cao. CK dương tính trong 70% các TH sarcôm BHD đơn pha và từ 10-63% ở thể kém biệt hóa. Theo một số tác giả thì sự DT đồng thời này là bắt buộc để chẩn đoán sarcôm BHD. Ngoài ra, u còn bộc lộ S100 trong khoảng 30% TH và thường ÂT với CD34<sup>64</sup>. Trong một nghiên cứu mới, sarcôm BHD có DT nhân với dấu ấn TLE1, thường có cường độ vừa đến mạnh, được quan sát thấy ở 82%, với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 82% và 92%<sup>65</sup>. Tuy nhiên dấu ấn TLE1 cũng được quan sát thấy trong 15% UVTKNVAT và trong 8% UXĐĐ nhưng thường chỉ cường độ yếu ở những loại khối u này<sup>66</sup>.

**Các u mạch ác tính:** Xác định bản chất mạch máu của một khối u có thể là một vấn đề lớn khi u được cấu tạo chủ yếu bởi các tế bào thoi (sarcôm mạch tế bào thoi, sarcôm Kaposi) hay khi tế bào dạng biểu mô (sarcôm mạch dạng biểu mô, u máu nội mô thể biểu mô). Trong TH này chúng ta sử dụng bộ

kháng thể: các dấu ấn về mạch máu (CD31, CD34, gần đây là ERG), các dấu ấn biểu mô (Cytokeratin, EMA). CD31 hiện nay được xem là dấu ấn đặc hiệu nhất và nhạy nhất cho sự biệt hóa mạch máu<sup>59</sup>. CD34 có độ nhạy khá tốt, đặc biệt trong sarcôm Kaposi nhưng nó cũng DT với nhiều u khác<sup>59</sup>. HHV8 là dấu ấn rất hữu ích trong chẩn đoán sarcôm Kaposi. Dấu ấn này rất nhạy và đặc hiệu, đặc trưng bởi DT nhân của các tế bào u<sup>67</sup>. U lympho ác tính của thanh mạc và bệnh Castleman cũng bộc lộ HHV8. Kháng thể mới ERG được xem là rất hữu ích và bổ sung vào bộ CD31/CD34 trong xác định nguồn gốc mạch máu của một tổn thương<sup>68</sup>. Các u mạch máu ÂT với các dấu ấn biểu mô tuy nhiên trong một số TH như u nội mô mạch máu dạng biểu mô và sarcôm mạch dạng biểu mô đã được ghi nhận có DT<sup>64</sup>.

***Sarcôm mỡ mất biệt hóa, sarcôm mỡ biệt hóa cao:*** HMMD rất hữu ích trong chẩn đoán các TH này với các tế bào u DT gần như hằng định và tương đối đặc hiệu với các kháng thể MMD2 và CDK4 dựa trên sự khuếch đại các gen này<sup>69</sup>.

***Các sarcôm hiếm gặp:*** HMMD hiện nay rất hữu ích và sẵn có để chẩn đoán một số sarcôm hiếm gặp.

***Sarcôm dạng biểu mô:*** U này bộc lộ theo cách hằng định dấu ấn cytokeratin và EMA với tất cả các tế bào u. CD34 được sử dụng trong chẩn đoán các u mạch máu cũng DT trong 50% các TH. Hơn 80% các ES có sự mất bộc lộ BAF47 (INI1)<sup>70</sup>, đây là một bằng chứng tốt để chẩn đoán.

***Sarcôm tế bào sáng của mô mềm:*** Đây là một khối u có độ ác tính cao và hiện nay được xem như một u hắc tố ác tính của mô mềm với đặc điểm HMMD được xác định DT với S100, HMB45 và MelanA<sup>64</sup>.

***U tế bào tròn nhỏ sinh xơ trong ổ bụng :*** Đặc điểm HMMD đa dòng và sẵn có để chẩn đoán: Các tế bào u dương tính với các dấu ấn biểu mô (Cytokeratin và EMA), Desmin, CD99. Các tế bào u âm tính với SMA,

Myogenin, CK20 và CK5/6. Ngoài ra, u này còn có chuyển đoạn t(11;22)(p13;q12) với đoạn dịch mã hòa trộn gen với sarcôm Ewing và u Wilms. Hiện nay, protein của chuyển đoạn WT1, hiện diện trong các u tế bào tròn nhỏ xơ hóa được phát hiện bằng HMMD với kháng thể WT1. Sự bộc lộ này không đặc hiệu để chẩn đoán nhưng có ích để phân biệt với các u tế bào tròn khác, các sarcôm Ewing đều âm tính với WT1<sup>71</sup>.

**Sarcôm mô mềm thể hốc:** Đây là một khối u ác tính với hình ảnh dạng biểu mô, có tồn tại chuyển đoạn (X;17) với sự bộc lộ quá mức của gen TFE3. KT kháng TFE3 cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao với biểu hiện DT ở nhân trong loại u này cũng như trong một số UTBM tế bào thận ở người trẻ tuổi<sup>72</sup>.

**Sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp:** Đây là một sarcôm tế bào hình thoi hiếm gặp và vấn đề lớn nhất là phân biệt với các tổn thương lành tính tế bào thoi. U này đặc trưng bởi chuyển đoạn t(7;16). DT màng mạnh lan tỏa với dấu ấn MUC4, được xem là một dấu ấn nhạy và đặc hiệu cho sarcôm này<sup>18</sup>.

**U dạng vân ác tính ngoài thận:** Hình thái tế bào dạng vân là hình thái học đặc biệt, đặc trưng trong loại u này. Tuy nhiên, hiện nay người ta đã phát hiện ra nhiều loại u khác cũng có hình thái học tương tự. HMMD là một tiêu chuẩn để chẩn đoán bao gồm: Các thể vùi trong bào tương DT với các dấu ấn biểu mô (Cytokeratin, EMA). Desmin và Myogenin Âm tính. KT mới BAF47 (INI1) âm tính với các tế bào u trong khi các tế bào bình thường bộc lộ. Sự mất bộc lộ này là bằng chứng cho đột biến ức chế nằm trên gen INI1<sup>70,73</sup>.

**Sarcôm xơ bì lõi và u nguyên bào xơ tế bào khổng lồ:** CD34 hầu như DT hằng định ở hai loại u này<sup>74</sup>. Dấu ấn này có thể hữu hiệu ở các TH sarcôm xơ bì lõi không điển hình và trong thực hành cho phép phân biệt với u mô bào xơ lành tính, luôn luôn Âm tính với CD34. Phát hiện tái sắp xếp gen COL1A1 và PDGFβ trên SHPT (FISH), với bằng chứng của chuyển đoạn t(17;22)(q22;p13) cho phép chẩn đoán loại u này ở các thể khó<sup>6</sup>.



❖ **Các típ MBH mà HMMD thỉnh thoảng có ích**

Đó là các trường hợp như sarcôm cơ trơn, UVTKNVAT, sarcôm Ewing và sarcôm sụn.

**Sarcôm cơ trơn:** Các KT hữu ích nhất là Desmin, SMA và H-caldesmon<sup>59,75</sup>. Desmin là dấu ấn đặc hiệu nhất nhưng KT đề kháng kém với cố định bằng formol và ít hơn 50% các TH sarcôm cơ trơn là DT. SMA nhạy nhất nhưng kém đặc hiệu. H-Caldesmon là protein tham gia trong quá trình co tế bào, khá đặc hiệu với sự biệt hóa cơ trơn nhưng độ nhạy phụ thuộc vào vị trí và mức độ biệt hóa của sarcôm cơ trơn<sup>75</sup>. Sử dụng KT này khá thú vị để phân biệt giữa u cơ trơn và các tổn thương nguyên bào xơ cơ. Một dấu ấn khác của cơ trơn, calponine, ngược lại ít đặc hiệu và sự bộc lộ ở các nguyên bào cơ cũng như tế bào cơ biểu mô đã được quan sát. Ngoài ra, sarcôm cơ trơn còn DT không mong đợi với một số dấu ấn khác, điển hình khoảng 40% các trường DT với Cytokeratin.

**U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính:** Dấu ấn hữu ích là S100 tuy nhiên không đặc hiệu và ít nhạy (khoảng 50% các trường hợp DT)<sup>76</sup>. Thông thường chỉ một số tế bào u DT rải rác với S100. Đặc điểm này giúp chẩn đoán phân biệt với u hạch tổ ác tính và các u thần kinh ngoại vi lành tính. Desmin chỉ DT trong các UVTKNVAT có biệt hóa nguyên bào cơ vân (u Triton)<sup>6</sup>. Phân biệt các u thần kinh ngoại vi lành tính và ác tính có thể khó khăn trong một số TH. Các đặc điểm ác tính bao gồm tăng kích thước, tăng trưởng nhanh chóng, xâm nhập vùng ngoại vi, hoại tử, tăng sinh mạch máu, và thường xuyên có nhân chia và nhân chia không điển hình<sup>77</sup>. Gần đây, việc mất mát bộc lộ (ÂT nhân) với dấu ấn mới H3K27me3 đã được báo cáo trong 50% UVTKNVAT, chủ yếu ở các trường hợp UVTKNVAT độ cao<sup>78</sup>.

**Sarcôm Ewing:** Bên cạnh chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể 11 và 22, các u này còn có chung tình trạng tăng bộc lộ gen MIC2. Sự tăng bộc lộ này ngày nay có thể quan sát được ở mức độ protein nhờ kháng thể MIC2 hay CD99. Độ

nhạy của KT này khoảng 95% nhưng độ đặc hiệu là tương đối<sup>37</sup>. Kết quả DT đồng thời cũng gặp ở các u lympho ác tính tủy nguyên bào lympho đặc biệt dòng tế bào T, trong sarcôm cơ vân thể bào thai và các u thần kinh nội tiết cũng như các u có nguồn gốc khác<sup>37</sup>. Như đã chỉ ra gần đây, biểu hiện DT nhân của yếu tố phiên mã NKX2.2 được tìm thấy trong khoảng 95% sarcôm Ewing, nhưng cũng được biểu hiện trong một số loại u mô mềm khác như sarcôm sụn trung mô (trong 75% TH) và do đó nó không đặc hiệu hoàn toàn cho sarcôm Ewing. Tuy nhiên, sự kết hợp của CD99 và NKX2.2 là hữu ích cho chẩn đoán<sup>79</sup>. Sarcôm Ewing và các u biểu mô thần kinh thính thoảng dương tính với NSE, chrommograineA, S100, các sợi thần kinh (Neurofilament) và CK. Hiện tại, SHPT là phương pháp quyết định cho chẩn đoán<sup>6</sup>.

**Sarcôm sụn:** Đến nay, dấu ấn còn hữu ích nhất là S100 với DT trong tất cả các thể biệt hóa. Sarcôm sụn dạng nhầy ngoài xương DT không thường xuyên với S100 và thường ÂT với các dấu ấn dòng biểu mô. Các DT không mong đợi với các dấu ấn thần kinh nội tiết (Chrommograine A, synaptophysine) đã được mô tả. Sarcôm sụn trung mô thường DT với SOX9<sup>6</sup>.

**Các sarcôm giống Ewing (Ewing-Like Sarcomas):** Một số sarcôm tế bào tròn mà trên lâm sàng và mô học mô phỏng sarcôm Ewing nhưng không thể hiện bất kỳ các bất thường nào về mặt SHPT của sarcôm Ewing. Những khối u này cũng đã được ghi nhận trong lịch sử là các sarcôm giống Ewing. Năm 2006, hai trường hợp « sarcôm giống Ewing » đã được tìm thấy một sự chuyển đoạn t(4; 19) (q35; q13), kết quả là sự hợp nhất gen CIC và DUX4<sup>6</sup>. Cho đến nay, tái hợp nhất CIC-DUX4 là sự biến đổi di truyền thường xuyên nhất trong các khối u tế bào tròn nhỏ không có biến đổi EWSR1/FUS, trong khi một số yếu tố hợp nhất khác cho CIC gần đây đã được xác định<sup>80</sup>. Các sarcôm sắp xếp lại CIC chủ yếu xuất hiện trong mô mềm, hiếm khi ảnh hưởng đến xương. Những khối u này có thể bộc lộ CD99 thay đổi, từ ÂT đến DT ở và/hoặc yếu, và lan tỏa và/hoặc mạnh. Dấu ấn ETV4 dương tính đặc hiệu cho

loại khối u này. Gần đây, một phân nhóm mới của sarcôm giống Ewing đã được xác định bởi sự hợp nhất của gen BCOR và CCNB3, là những gen không liên kết trên nhiễm sắc thể X<sup>38</sup>. Các sarcôm được sắp xếp lại BCOR thường xuất hiện ở xương hơn mô mềm, và biểu hiện CD99 thay đổi như các sarcôm giống Ewing khác<sup>80</sup>. Dấu ấn HMMD CCNB3 và BCOR dương tính khá đặc hiệu với nhân tế bào u cho nhóm u này<sup>38,53</sup>. Với các đặc điểm lâm sàng, hình thái học và kiểu hình miễn dịch chông chéo của các khối u trong gia đình sarcôm Ewing nói trên, các sarcôm tế bào tròn có tái sắp xếp CIC và BCOR, cần tiến hành các xét nghiệm SHPT để đạt được chẩn đoán chính xác, từ đó cho phép điều trị chính xác hơn.

**❖ Các típ MBH mà không tồn tại các dấu ấn đặc hiệu**

Đó là sarcôm nguyên bào xơ và các sarcôm kém biệt hóa như sarcôm xơ, sarcôm xơ nhầy, sarcôm đa hình không biệt hóa. Ngoài ra, trong một số u, đặc biệt các sarcôm không xếp loại, chúng ta có thể thấy DT không mong đợi của các tế bào u với các dấu ấn: CK, EMA, Desmin, SMA, actin chung hay HHF35 và S100. Trong những TH này, HMMD cho phép loại trừ các giả thuyết chẩn đoán, có nghĩa là u có thể không sarcôm hoặc sarcôm với các dòng biệt hóa được bộc lộ HMMD<sup>6,64</sup>.

### **1.3. Tiên lượng của các SMM**

#### ***1.3.1. Các yếu tố có ý nghĩa trong tiên lượng của các SMM***

SMM là u ác tính có khả năng xâm nhập phá huỷ tại chỗ cũng như di căn xa rất cao, phổi là vị trí di căn thường gặp nhất, khoảng trên 10% bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của di căn phổi, trong khi di căn hạch chỉ gặp 2-5%<sup>81,82</sup>. So với các ung thư khác, tiên lượng chung của các SMM tốt hơn, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau điều trị 50-75%. Tuy nhiên, SMM lại hay tái phát, tỷ lệ tái phát sau ĐT ban đầu 18-50% tùy theo từng tác giả. Chủ yếu các tái phát xảy ra trong 2 năm đầu. Đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá tiên lượng bệnh để tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, di căn và thời gian sống thêm của

các bệnh nhân SMM. Nhìn chung, tiên lượng của bệnh nhân còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố và các yếu tố có sự liên quan với nhau<sup>5,83,84,85</sup>.

Các yếu tố tiên lượng gồm 3 nhóm chính là các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, các yếu tố liên quan đến khối u, các yếu tố liên quan đến điều trị<sup>86,87</sup>. Các yếu tố liên quan đến bệnh nhân như tuổi mắc bệnh, giới tính, thời gian tiên tiến bệnh và biểu hiện triệu chứng, các bệnh lý phối hợp kèm theo. Các yếu tố liên quan đến khối u thường do các nhà GPB cung cấp như đại thể (vị trí, độ sâu, kích thước), vi thể (típ MBH, ĐMH, xâm nhập mạch máu, cấu trúc, tế bào u không điển hình / đa hình, tỷ lệ nhân chia, hoại tử u). Các yếu tố liên quan đến điều trị cũng ảnh hưởng đến tiên lượng của SMM như chất lượng của PT, sự đáp ứng của khối u đối với hóa chất hoặc xạ trị.

**Tuổi :** Tuổi bệnh nhân khi được chẩn đoán có ảnh hưởng lớn đến tiên lượng. Tuổi già khi được chẩn đoán là một yếu tố tiên lượng xấu. Một nghiên cứu phân tích đơn và đa biến SMM ở chi đã cho thấy tuổi > 53 là yếu tố tiên lượng độc lập xấu cho cả tái phát tại chỗ và sống thêm<sup>83</sup>. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy lứa tuổi trên 50 là một yếu tố tiên lượng xấu<sup>85</sup>.

**Giới :** Phân tích đơn biến cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về sống thêm giữa nữ và nam, phân tích đa biến không thấy có ý nghĩa<sup>83,84</sup>.

**Vị trí u:** Những khối u ở vị trí sâu, u sau phúc mạc thường có tiên lượng xấu hơn vì gây khó khăn cho PT cắt bỏ rộng và xạ trị sau mổ thường khó thực hiện, hơn nữa khi phát hiện được thường ở giai đoạn muộn, theo dõi sau điều trị khó khăn hơn. Những u ở vùng đầu-mặt-cổ hoặc gần các cơ quan quan trọng cũng gây khó khăn cho PT sạch u vì mục đích bảo tồn và giảm di chứng sau mổ<sup>88</sup>.

**Kích thước u:** U càng lớn PT bảo tồn càng khó thực hiện và thường đã có di căn xa khi được chẩn đoán lần đầu<sup>89</sup>. Vì vậy có nguy cơ cao tái phát và tử vong.

**Diện cắt phẫu thuật - Resection (R):** Để tránh tái phát tại chỗ và di căn xa, diện cắt PT phải đảm bảo không có tế bào ung thư và cách mô ung thư ít nhất  $> 1\text{mm}$ . Diện cắt ÂT sau PT có tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp (9%) mặc dù không được xạ trị hỗ trợ<sup>90</sup>. Diện cắt PT không thỏa đáng là yếu tố tiên lượng xấu cho cả tái phát và sống thêm<sup>91</sup>.

**Típ mô học:** Típ mô học là một trong những yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến điều trị và tiên lượng của SMM. Thực tế đã có nhiều nghiên cứu chứng minh SM nhày, SM biệt hoá cao, DFSP có tiên lượng tốt, hầu như không di căn; trong khi sarcôm cơ vân, UMBXAT, sarcôm phân mềm hóc có tính chất xâm lấn và di căn cao<sup>83,84</sup>. Trong một típ mô học thì các dưới typ cũng có ý nghĩa tiên lượng khác nhau: SM biệt hóa cao và SM nhày có tiên lượng tốt, tỷ lệ tái phát thấp và sống thêm rất cao ngược với SM đa hình và SM mất biệt hóa. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh típ mô học là yếu tố tiên lượng cả tái phát và sống thêm<sup>92</sup>.

#### **Độ mô học:**

SMM là một nhóm gồm nhiều loại u với hình thái mô học đa dạng và diễn biến lâm sàng phức tạp. Việc chẩn đoán chính xác típ mô học của một SMM không phải lúc nào cũng dễ dàng, đặc biệt trên các bệnh phẩm sinh thiết nhỏ và tại các phòng xét nghiệm thiếu các kỹ thuật hỗ trợ cho chẩn đoán. Hơn nữa, loại mô học của SMM không luôn cung cấp những thông tin đầy đủ để dự đoán diễn biến lâm sàng và lập kế hoạch điều trị. Trong việc điều trị cũng như tiên lượng của các SMM, ĐMH có ý nghĩa đặc biệt quan trọng, thậm chí trong nhiều trường hợp ĐMH của sarcôm còn quan trọng hơn típ mô học của nó<sup>83,89</sup>. Tuy nhiên, việc xếp ĐMH của SMM lại luôn phức tạp và thay đổi do thiếu những tiêu chuẩn cho việc xếp độ được chấp nhận rộng rãi<sup>83</sup>. Qua nhiều năm, rất nhiều bảng xếp độ đã được đề xuất và được đánh giá là có giá trị. Một hệ thống xếp độ lý tưởng cần dễ sử dụng, có được sự thống nhất cao giữa các nhà bệnh học và hơn hết là phân biệt một cách chính xác nhất các u ở các nhóm

nguy cơ di căn xa thấp hoặc cao.

Có nhiều Bảng phân loại ĐMH khác nhau như: Hệ thống NCI của Hoa Kỳ, tiêu chuẩn của Broder, hệ thống của Markhede... nhưng hiện nay hệ thống Liên hiệp Quốc gia các Trung tâm chống Ung thư của Pháp (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - FNCLCC) đã được TCYTTG khuyến cáo sử dụng rộng rãi. Hệ thống này được định nghĩa chính xác hơn, rõ ràng hơn và là hệ thống có tiềm năng lặp lại hơn trong thực hành của các nhà bệnh học. Một nghiên cứu của các nhà bệnh học từ 30 nước đã cho thấy rằng hệ thống xếp độ của Pháp đã được sử dụng rộng rãi hơn bất cứ hệ thống nào: FNCLCC (37,3%), tiêu chuẩn của Broder (12%) và hệ thống của Markhede (1,3%) và 25,3% không theo lý thuyết<sup>93,94</sup>.

Xếp ĐMH các SMM theo hệ thống 3 độ của Pháp (FNCLCC) dựa trên mức độ hoại tử, chỉ số phân bào và mức độ biệt hoá của u (đánh giá trên KHV quang học)<sup>94</sup>. Đây là hệ thống xếp độ SMM được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới hiện nay.

**Giai đoạn bệnh:** Giai đoạn của SMM phụ thuộc vào các thông tin mô học và lâm sàng. Hệ thống giai đoạn chủ yếu được sử dụng cho SMM được phát triển từ Liên hiệp Quốc tế chống Ung thư và ủy ban Phối hợp Mỹ về Ung thư (AJCC). Giai đoạn bệnh chứng tỏ có giá trị tiên lượng và có ích về lâm sàng. Hệ thống TNM này liên kết ĐMH cũng như kích thước, độ sâu u, liên quan đến hạch lymphô vùng và di căn xa. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định giai đoạn lâm sàng có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm và là yếu tố tiên lượng độc lập<sup>6, 85</sup>.

Ngoài ra, gần đây, các yếu tố DTTB, SHPT cũng đang được nghiên cứu như những yếu tố có ý nghĩa trong tiên lượng SMM<sup>6,95</sup>.

### ***1.3.2. Dấu ấn Ki-67 trong tiên lượng sarcôm mô mềm***

Một số hệ thống phân loại ĐMH dựa trên HMMD đã được đề xuất, trong đó Ki-67 - một protein liên quan đến sự tăng sinh tế bào - là dấu ấn

được nghiên cứu rộng rãi nhất<sup>96</sup>. Hơn nữa, phương pháp này cho thấy tính hợp lệ và khả năng tái lập cao trong phân loại mô học của SMM bằng phương pháp bán định lượng<sup>97</sup>. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã chứng minh rằng mức độ bộc lộ Ki-67 là một yếu tố dự báo độc lập về khả năng sống sót trong SMM<sup>98,99</sup>. Ki-67 cùng với typ MBH được coi là yếu tố tiên lượng xấu cho các sarcôm sau phúc mạc, Ki-67 tăng cao làm tăng tỷ lệ xâm lấn các cơ quan lân cận<sup>100</sup>. Một số nghiên cứu chia mức độ bộc lộ Ki-67 (%) thành 3 nhóm là 0-9, 10-29 và  $\geq 30$ <sup>98,99</sup> (hiện được khuyến cáo sử dụng nhiều nhất); một số tác giả chia thành 02 nhóm là  $< 10$  và  $\geq 10$  hoặc  $< 25$  và  $\geq 25$ <sup>100</sup>.

Việc đếm số lượng nhân chia trên tiêu bản vi thể rất đơn giản và không yêu cầu bất kỳ phương pháp nhuộm đặc biệt nào. Tuy nhiên, việc đánh giá này phụ thuộc vào nhiều điều kiện khác liên quan đến chất lượng tiêu bản (bao gồm cả các dung dịch được sử dụng để cố định mô) và kinh nghiệm của người quan sát, điều này có thể dẫn đến sự khác nhau trong nhận định giữa những người quan sát khác nhau. Do những vấn đề này liên quan đến việc đếm số lượng nhân chia, đánh giá sự bộc lộ Ki-67 dựa trên đánh giá HMMD của phản ứng DT với KT đơn dòng MIB-1 chống lại KN liên quan đến tăng sinh tế bào Ki-67 gần đây đã được sử dụng như một chỉ số tuyệt vời của sự tăng sinh tế bào. Tuy nhiên, Ki-67 có thể tăng cao trong các TH liên quan đến các tổn thương tăng sinh phản ứng giả u (ví dụ: viêm cân thể cục), nên tránh chỉ dựa vào chỉ số Ki-67 khi phân biệt giữa tổn thương lành tính và u ác tính hoặc chẩn đoán typ mô học của khối u. Một ưu điểm của Ki-67 so với số lần phân bào như một chỉ báo về sự tăng sinh tế bào là chỉ số Ki-67 tăng lên trong pha S và có thể phát hiện được ở hầu hết các tế bào đang tăng sinh (tế bào ở pha G2 và đang trải qua quá trình nguyên phân trong giai đoạn M và nhiều tế bào trong pha G1)<sup>101</sup>. Trong một số trường hợp SMM, chỉ số Ki-67 đã được chứng minh là tỷ lệ thuận với số lượng nhân chia, Ki-67 cao hơn ở những

vùng có số lượng nhân chia nhiều hơn. Các vùng như vậy được chọn để quan sát dưới KHV ở độ phóng đại cao ( $\times 400$ ) để xác định chỉ số Ki-67 bằng cách đếm các tế bào nhuộm DT trong 1000 tế bào khối u. Số lượng vi trường cần thiết để quan sát thường là  $\leq 4$ , mặc dù nó có thể thay đổi tùy thuộc vào mật độ tế bào. Việc phát hiện các tế bào DT với Ki-67 dễ dàng hơn so với việc đếm số lượng nhân chia. Cũng có thể chuyển các hình ảnh từ KHV vào máy tính dưới dạng dữ liệu số hóa thông qua máy ảnh kỹ thuật số sau đó bằng cách sử dụng một chương trình phân tích hình ảnh để tính toán chỉ số Ki-67 đơn giản<sup>102</sup>. Phương pháp vi tính hóa này là một phương pháp hỗ trợ hữu ích khi xác định chỉ số MIB-1.

### 1.3.3. Cập nhật yếu tố tiên lượng của một số SMM theo TCYTTG 2020

**Bảng 1.4. Phân loại TCYTTG 2020: Các khái niệm mới trong danh pháp, ĐMH (Grade) và phân tầng yếu tố nguy cơ**

| Típ khối u                        | Cái gì mới?   |
|-----------------------------------|---|
| U vỏ bao thần kinh ác tính hắc tố | Thay đổi trong danh pháp (trước đây là u tế bào Schwann hắc tố) để chỉ tính chất lâm sàng ác tính                   |
| Sarcôm mỡ mắt biệt hóa            | Ghi nhận tác động bất lợi của ĐMH cao theo FNCLCC, cũng như có biệt hóa cơ (đặc biệt là biệt hóa nguyên bào cơ vân) |
| UXĐĐ                              | Mô hình tiên lượng dự đoán nguy cơ di căn, sử dụng tuổi bệnh nhân, tỷ lệ phân bào, kích thước khối u và hoại tử     |

#### 1.3.3.1. U vỏ bao thần kinh ngoại vi có chế hắc tố ác tính

Loại u này từng được biết đến rộng rãi như là u tế bào Schwann chế hắc tố (melanotic schwannoma); tuy nhiên, danh pháp mới đã được giới thiệu, với



bằng chứng ngày càng tăng về biểu hiện lâm sàng tính chất ác tính. Những tổn thương hiếm gặp này bao gồm các tế bào Schwann với sự biệt hóa tế bào hắc tố và thường liên quan đến phức hợp Carney, một hội chứng khuynh hướng khối u chi phối autosomal. U vỏ thần kinh có chế hắc tố ác tính thường phát sinh từ các dây thần kinh cột sống hoặc thần kinh tự động của người lớn, với tuổi khởi phát sớm hơn gặp ở những bệnh nhân có phức hợp Carney. Những khối u này chiếm 8% những người có phức hợp Carney; phần lớn chứa các đột biến bất hoạt sinh học trong PRKAR1A trên 17q24, mã hóa một chất ức chế khối u. Phân tích biểu hiện gen đã cho thấy một dấu hiệu phiên mã khác biệt với cả u tế bào schwann và u hắc tố thông thường<sup>103</sup>. Trên vi thể cho thấy các đám, ổ tế bào hình thoi đơn dạng đến các tế bào tròn hoặc dạng biểu mô với bào tương từ ưa toan đến trung tính, nhân tròn hoặc bầu dục, thể giả vùi trong nhân, một số có sắc tố che lấp mắt nhân và hạt nhân, một số có hạt nhân lớn, nổi bật với tỷ lệ nhân chia cao. Một số TH có thể cát. Về HMMD, protein S100, SOX10 và các dấu ấn tế bào hắc tố bao gồm HMB45, Melan A và Tyrosinase DT; những đặc điểm HMMD này không thể phân biệt được với u hắc tố ác tính. Biểu hiện PRKAR1A thường bị mất trong các khối u lẻ tẻ và những khối u từ bệnh nhân có phức hợp Carney. Đặc điểm này có thể tạo điều kiện cho việc phân biệt với khối u hắc tố ác tính, mặc dù có tính chất HMMD tương tự, nhưng nhìn chung không đồng nhất về mặt tế bào học; các vị trí giải phẫu điển hình của u vỏ bao thần kinh có chế hắc tố ác tính cũng là một đặc điểm hữu ích để chẩn đoán. Tiến triển lâm sàng của loại u này không thể dự đoán được dựa trên các đặc điểm hình thái<sup>103</sup>. Mặc dù trước đây loại khối u này được cho là lành tính, với một số TH tiến triển mạnh về mặt lâm sàng, biểu hiện tính chất ác tính, theo dõi trên 40 TH có 35% tái phát tại chỗ và 44% di căn<sup>104</sup>.

### 1.3.3.2. Sarcôm mỡ mất biệt hóa

Đây là một loại sarcôm tương đối phổ biến thường phát sinh ở sau phúc mạc, với các vị trí khác bao gồm thừng tinh, hiếm hơn là trung thất, đầu mặt cổ và thân mình. SM mất biệt hóa có biểu hiện sự khuếch đại của MDM2 và CDK4 giống với SM biệt hóa cao. Ngoài ra một số bất thường về phân tử được tìm thấy và bổ sung gần đây trong SM mất biệt hóa nhiều hơn so với SM biệt hóa cao, bao gồm khuếch đại của JUN, TERT, CPM và MAP3K5 và xóa ATRX, ATM, CHEK1, ABTB16, PPP2R1B và EI24<sup>105</sup>. Đặc điểm mô học của SM mất biệt hóa là sự chuyển đổi đột ngột từ SM biệt hóa cao sang một sarcôm không tạo mỡ, thông thường nhưng không phải lúc nào cũng là loại ác tính cao, và có thể ở các mức độ khác nhau trong khối u. Thành phần biệt hóa cao không phải lúc nào cũng có thể tìm thấy. Vùng mất biệt hóa có thể biểu hiện giống như sarcôm đa hình không biệt hóa, hoặc ít phổ biến hơn là sarcôm xơ nhầy độ ác tính trung bình đến độ cao, nói chung hình thái mô học đa dạng, đôi khi có cấu trúc cuộn xoáy bất thường giống màng não. Các TH mất biệt hóa “độ thấp” ngày càng được công nhận, thường là với các tế bào hình thoi đồng đều và tế bào không điển hình nhẹ, và tăng mật độ tế bào trung gian giữa SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa thông thường; trong những TH này, sự phân biệt giữa 2 typ này là khó khăn<sup>105</sup>. Mặc dù SM mất biệt hóa thường không tạo mỡ, nhưng đôi khi các TH chứa nguyên bào mỡ nằm rải rác trong thành phần không biệt hóa, hoặc các đám nguyên bào mỡ đa hình giống như một SM đa hình; hiện tượng này được gọi là sự biệt hóa nguyên bào mỡ tương đồng<sup>106</sup>.

FISH chứng minh có khuếch đại MDM2 (hoặc bằng HMMD cho thấy biểu hiện DT nhân lan tỏa của MDM2 và CDK4) rất hữu ích trong việc tách các trường hợp hiếm gặp này của SM mất biệt hóa từ SM đa hình; loại thứ hai có liên quan đến khả năng di căn cao hơn nhiều. Sự biệt hóa dị dạng cũng có

thể được nhìn thấy trong SM mất biệt hóa, bao gồm sự biệt hóa nguyên bào cơ vân và dạng sarcôm xương - sụn, hiếm khi là các ổ biệt hóa dạng sarcôm mạch máu. Tiên lượng của SM mất biệt hóa tốt hơn so với các loại sarcôm đa hình độ cao khác, với tỷ lệ tử vong chung là 28% đến 30% khi theo dõi 5 năm. Trước đây, người ta tin rằng sự xuất hiện về hình thái và các mức độ mô học của các vùng mất biệt hóa không ảnh hưởng đến tiên lượng; tuy nhiên, ấn bản thứ 5 (TCYTTG 2020) bao gồm thông tin cập nhật cho thấy tác động tiên lượng bất lợi liên quan đến khối u độ cao dựa trên hệ thống phân ĐMH khối u mô mềm của Pháp (FNCLCC). Trong một đánh giá hồi cứu trên 148 bệnh nhân với SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa sau phúc mạc, Mussi và CS đã chứng minh tác động tiên lượng xấu đáng kể của ĐMH cao theo FNCLCC trên cả hai đặc điểm tái phát và sống còn không triệu chứng<sup>107</sup>. Trong một nghiên cứu trên 119 trường hợp SM mất biệt hóa sau phúc mạc nguyên phát, Keung và CS đã phát hiện ra rằng ĐMH theo FNCLCC dự đoán khả năng sống thêm toàn bộ, cũng như mức độ cắt bỏ và tính toàn vẹn của khối u<sup>108</sup>. Ngoài ra, Jour và CS xác định ĐMH theo FNCLCC là một yếu tố tiên lượng độc lập dự đoán tái phát cục bộ trong một nghiên cứu trên 50 trường hợp SM mất biệt hóa, với các khối u ĐMH III cho thấy khả năng sống sót không tái phát tại chỗ kém hơn so với các trường hợp ĐMH I và II<sup>109</sup>. Hơn nữa, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng sự biệt hóa các thành phần nguyên bào khác, đặc biệt là nguyên bào cơ vân có liên quan đến kết quả xấu hơn trong SM mất biệt hóa<sup>110</sup>.

### 1.3.3.3. U xơ đơn độc

UXĐĐ là một loại u nguyên bào xơ phổ biến về mặt giải phẫu; tăng sinh tế bào đơn dạng, trước đây được gọi là UTBQM. UXĐĐ xảy ra phổ biến nhất ở người lớn không có sự khác biệt về giới tính, thường gặp nhất ở mô mềm sâu và tại các vị trí khoang cơ thể (đặc biệt là màng phổi, khung chậu và

sau phúc mạc); thuật ngữ “ngoài màng phổi” ("Extrapleural") đã bị loại bỏ trong phân loại của TCYTTG năm 2020<sup>10</sup>.

Tiến triển lâm sàng của UXĐĐ là khó dự đoán dựa trên mô học đơn thuần<sup>111</sup>. Mặc dù phần lớn các khối u có xu hướng tiến triển lành tính, 5% đến 10% có tái phát hoặc di căn, thường đến phổi, gan và xương, bao gồm cả những TH có hình ảnh mô học lành tính. Các tiêu chuẩn kinh điển cho ác tính bao gồm kích thước lớn, nhân đa hình, hoại tử và tỷ lệ phân bào  $\geq 4$  trên 10 trường ở độ phóng đại cao, trong đó tiêu chuẩn về nhân chia là đáng tin cậy nhất cho UXĐĐ ác tính trước đây<sup>6</sup>. UXĐĐ ác tính có tỷ lệ di căn từ 20% đến 30%. Dựa vào hình ảnh mô học đơn thuần không thể đoán trước được tiến triển lâm sàng đã dẫn đến sự phát triển của các mô hình phân tầng nguy cơ trong những năm gần đây. Mô hình 3 bậc được thiết lập bởi Demicco và cộng sự<sup>112</sup> kết hợp tuổi (dưới 55 hoặc 55 tuổi trở lên), kích thước khối u ( $< 5$  đến  $\geq 15$ cm với gia số là 5cm) và số lượng phân bào (0, 1 đến 3, hoặc  $\geq 4/10$  vi trường ở độ phóng đại cao). Mô hình này sau đó đã được xác nhận trong 79 TH của UXĐĐ; Việc bổ sung hoại tử làm tiêu chí thứ tư ( $< 10\%$  hoặc  $\geq 10\%$ ) làm tăng tỷ lệ bệnh nhân được xác định chính xác là nguy cơ thấp và xác định chính xác hơn nhóm nguy cơ cao với sự phát triển nhanh chóng của di căn<sup>113</sup>.

#### **1.4. Tình hình nghiên cứu**

##### ***1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới:***

Ngày nay, với sự trợ giúp đắc lực của các phương tiện kỹ thuật hiện đại, ngày càng có nhiều nghiên cứu chuyên sâu về lĩnh vực SMM, nhằm mục đích hiểu rõ hơn bản chất của bệnh cũng như nâng cao chất lượng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh. Từ những nghiên cứu về vai trò của chụp cộng hưởng từ hạt nhân và chụp cắt lớp vi tính trong việc đánh giá giai đoạn lâm sàng của bệnh đến nghiên cứu về vai trò của chọc hút kim nhỏ trong chẩn đoán SMM tái phát và/hoặc di căn; vai trò của sinh thiết kim trong chẩn đoán<sup>81</sup>. Các tác giả tập trung nhiều vào nghiên cứu giá trị của một số dấu ấn

miễn dịch trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt một số typ SMM<sup>57,114</sup>; giá trị của một số dấu ấn miễn dịch trong tiên lượng bệnh như phát hiện dấu ấn Ki-67 trong dự đoán di căn<sup>115,101</sup>. Hiện nay, nhiều tác giả tập trung nghiên cứu các dấu ấn HMMD mới có thể thay thế kỹ thuật SHPT trong xác định gene và mang ý nghĩa phân tử của SMM như TFE3, INI1, MUC4, CAMTA1, H3K27me, ALK ...<sup>58,59</sup>. Một số nghiên cứu đã và đang tiến hành về sự bộc lộ PD-L1 và vai trò của nó trong điều trị miễn dịch SMM<sup>116,117</sup>. Những nghiên cứu mới về DTTB và SHPT cho phép phát hiện sự chuyển đoạn gen hoặc những protein liên kết bất thường sinh ra từ gen chuyển đoạn trong chẩn đoán định típ SMM, đánh giá vai trò của kết hợp gen trong tiên lượng các SMM<sup>14,26</sup>. Các nghiên cứu gần đây về SHPT và HMMD đã giúp chẩn đoán được bản chất gen nhiều typ mô học, phát hiện thêm nhiều típ mô học mới từ các SMM không biệt hóa hay không xếp loại, dẫn tới sự ra đời của phân loại mới về SMM của TCYTTG năm 2013<sup>6</sup> và mới đây là phân loại TCYTTG năm 2020<sup>10</sup>. Các nghiên cứu về SHPT với việc xác định các gen cụ thể hoặc các chỉ điểm phân tử cho từng típ MBH cũng được cho là có giá trị trong dự đoán tiên lượng của SMM như các thông báo gần đây<sup>118,95,119</sup>.

Trong điều trị, nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò kết hợp đa phương thức, hóa – xạ trị trước hoặc sau PT<sup>120,121</sup>. Trong vài năm gần đây, thế giới cũng đã và đang nghiên cứu – áp dụng điều trị đích – điều trị miễn dịch trong SMM<sup>116,117</sup>. Chẩn đoán hình ảnh cũng có nhiều nghiên cứu trong việc áp dụng cộng hưởng từ, cắt lớp vi tính, PET CT... để chẩn đoán và tiên lượng SMM<sup>122,123</sup>.

#### ***1.4.2. Tình hình nghiên cứu trong nước***

Nếu như trên thế giới, nghiên cứu về SMM rất phong phú thì tại Việt Nam, nghiên cứu về SMM không nhiều, thường do các nhà lâm sàng thực hiện như : nghiên cứu của Đoàn Hữu Nghị (1995) nghiên cứu đặc điểm bệnh học và theo dõi lâm sàng 602 bệnh nhân ung thư phần mềm<sup>124</sup>. Trần Thị Thanh Hương và CS (2002) nghiên cứu về dịch tể học, chẩn đoán và điều trị SMM<sup>2</sup>.

Trong những năm gần đây, nhờ sự phát triển của HMMD, các nghiên cứu về giải phẫu bệnh (GPB) ngày càng tăng, tuy nhiên số lượng còn ít, và số lượng các kháng thể HMMD được sử dụng chưa nhiều. Tác giả Nguyễn Đại Bình (2003) đánh giá giá trị của sinh thiết kim lớn, xếp độ mô học (ĐMH) và một số yếu tố tiên lượng của SMM sau PT cắt bỏ u, nhưng còn một tồn tại là chưa đánh giá được diện cắt u về vi thể<sup>8</sup>. Bùi Thị Mỹ Hạnh (2002) nghiên cứu MBH và HMMD của một số SMM tại Bệnh viện K, nhưng sử dụng phân loại SMM của TCYTTG năm 1994 và số lượng các kháng thể HMMD còn hạn chế<sup>4</sup>; Ngô Trường Sơn (2007) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của các SMM vùng thân mình sử dụng phân loại cũ 1994<sup>125</sup>; Nguyễn Trọng Tú (2008) nghiên cứu thể lâm sàng, đối chiếu MBH và kết quả điều trị các u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (UVTKNVAT)<sup>126</sup>. Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010) nghiên cứu MBH, ĐMH và tỷ lệ tái phát, sống thêm của các SMM ngoại vi<sup>5</sup>. Nghiên cứu này đã phân loại mô học 246 trường hợp (TH) SMM theo TCYTTG 2002, với các típ mô học hay gặp là các sarcôm của nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ (21,1%); sarcôm bao hoạt dịch (BHD) (17,5%); sarcôm cơ vân (15%); UVTKNVAT (13,4%); UMBXAT/sarcôm đa hình không biệt hóa (12,6%), các típ mô học ít gặp hơn là SM, sarcôm cơ trơn, sarcôm sụn dạng nhầy ngoài xương...<sup>5</sup>. Nghiên cứu cũng theo dõi được 116 bệnh nhân SMM ngoại vi được PT sạch sẽ u về vi thể, với tỷ lệ tái phát sau 5 năm khá cao (42,6%), tỷ lệ sống thêm sau 5 năm toàn bộ còn thấp<sup>5</sup>. Nghiên cứu này chỉ đề cập đến các SMM ở ngoại vi theo phân loại TCYTTG 2002, chưa đề cập đến các SMM ở trung tâm như trong ổ bụng, sau phúc mạc... và số lượng kháng thể HMMD được sử dụng còn chưa nhiều.

Cho đến thời điểm này, chưa có một nghiên cứu nào về MBH, HMMD của SMM (ngoại vi, thân mình, sau phúc mạc, trong ổ bụng...) theo phân loại của TCYTTG 2013 và phân tích các yếu tố tiên lượng về đại thể và vi thể.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng: Nghiên cứu được thực hiện trên những trường hợp SMM theo phân loại của TCYTTG 2013

- Địa điểm: Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện hữu nghị Việt Đức.

- Thời gian lấy mẫu nghiên cứu: từ 01/01/2016 đến 31/12/2020.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

BN phải có đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

- Các SMM nguyên phát ở đầu mặt cổ, tứ chi, thân mình, sau phúc mạc – trong ổ bụng, màng phổi - trung thất.

- Loại bệnh phẩm: Bệnh phẩm phẫu thuật.

- Còn tiêu bản và khối nén lưu trữ

- Mẫu mô đủ khai thác, còn tính kháng nguyên (dựa vào nhuộm chứng âm và chứng dương), mẫu mô u còn đủ nhuộm HMMD.

##### 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các u từ xương, các tạng hoặc ống tiêu hóa xâm lấn mô mềm

- Chỉ có bệnh phẩm sinh thiết kim

- Bệnh phẩm hoại tử không đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán MBH, HMMD hoặc phân tích gen

- Không còn khối nén hoặc khối nén kém chất lượng, mất tính kháng nguyên

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

##### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang.

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Lựa chọn được 363 trường hợp phù hợp với đối tượng nghiên cứu.

### **2.2.3. Cách chọn mẫu nghiên cứu**

Toàn bộ các trường hợp SMM thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn (2.1.2) và tiêu chuẩn loại trừ (2.1.3) được chọn vào mẫu nghiên cứu.

## **2.3. Nội dung nghiên cứu**

### **2.3.1. Các biến số và chỉ số nghiên cứu**

#### **2.3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng**

- Tuổi: Tỷ lệ % các nhóm tuổi (<20; 20-39; 40-59;  $\geq$  60)
- Giới tính: Tỷ lệ % giới nam và nữ trong SMM
- Vị trí: Tỷ lệ % các nhóm vị trí SMM

#### **2.3.1.2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch**

Dựa vào đặc điểm trên tiêu bản HE, HMMD và một số phân tích gen, xác định typ MBH của các SMM theo Phân loại mô học các u mô mềm của TCYTTG năm 2013, cập nhật theo TCYTTG năm 2020.

- + Phân loại típ MBH các SMM của theo TCYTTG năm 2013.
- + Tỷ lệ % các nhóm típ MBH theo nguồn gốc của SMM
- + Tỷ lệ % các típ MBH theo từng nhóm nguồn gốc
- + Mô tả đặc điểm mô bệnh học của một số típ thường gặp và hiếm gặp.

Đánh giá đặc điểm mô bệnh học về hình thái tế bào u, mô đệm, cấu trúc u, tỷ lệ nhân chia, hoạt tử, độ biệt hóa tế bào.

- + Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD theo từng típ hoặc nhóm típ
- + Cường độ bộc lộ một số dấu ấn: STAT6, CD34..., tính tỷ lệ % theo

mức độ bộc lộ

- + Mối liên quan của giữa một số dấu ấn HMMD với típ MBH

Mối liên quan của CD34 với DFSP và DFSP-FS

Mối liên quan của CD34 với UXĐĐ



- + Mô tả đặc điểm HMMD một số tít hiếm gặp
- + Xác định đặc điểm gen của một số trường hợp

### 1.3.1.3. Một số yếu tố về đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng

- Kích thước: Chia kích thước u thành 04 nhóm theo AJCC:  $\leq 5$  cm;  $>5$  đến  $\leq 10$  cm;  $>10$  đến  $\leq 15$  cm;  $>15$  cm. Xác định tỷ lệ %.

- Độ sâu u: Xác định tỷ lệ % các khối u ở nông bề mặt hay ở sâu (trong khối cơ lớn, trong ổ bụng, trung thất, màng não...)

- Diện cắt phẫu thuật: Xác định tỷ lệ % R0, R1, R2 theo AJCC

+ R0: không có u trên vi thể (u cách diện cắt  $\geq 1$  mm)

+ R1: có u trên vi thể (u cách diện cắt  $< 1$  mm)

+ R2: có u trên đại thể

- Xếp ĐMH các SMM theo FNCLCC: dựa trên sự hoại tử, chỉ số nhân chia và mức độ biệt hoá của u.

+ Xác định tỷ lệ % các nhóm ĐMH I, II, II

+ Liên quan giữa ĐMH theo FNCLCC với diện cắt PT (R)

- Đánh giá Ki67:

+ Chia làm 3 mức độ: độ 1: DT ít ( $<10\%$ ), độ 2: DT vừa ( $10-29\%$ ) và độ 3: DT mạnh ( $\geq 30\%$ ). Xác định tỷ lệ % theo các nhóm.

+ Phân nhóm ĐMH dựa vào Ki-67: được áp dụng dựa trên nền tảng của hệ thống FNCLCC, thay chỉ số nhân chia bằng chỉ số Ki-67.

+ Liên quan giữa ĐMH theo FNCLCC với diện cắt PT (R)

- Phân tầng tiên lượng nguy cơ di căn của UXĐĐ chia thành 03 nhóm mức độ: nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao. Tính tỷ lệ % các nhóm.

- Tiên lượng GIST: Phân nhóm tiên lượng nguy cơ của u mô đệm dạ dày ruột ngoài tiêu hóa – Extra gastrointestinal stroma tumor (EGIST) được áp dụng theo bảng phân loại của the National Institute of Health (NIH) và tiêu chuẩn NIH sửa đổi dựa vào 2 đặc điểm là kích thước và tỷ lệ nhân chia. Xác định tỷ lệ % của các nhóm nguy cơ.

### **2.3.2. Kỹ thuật, công cụ thu thập số liệu và tiêu chí đánh giá**

- Thu thập các thông tin về tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, tình trạng lan tràn của bệnh dựa trên phiếu yêu cầu xét nghiệm (của bác sĩ mổ), hồ sơ bệnh án, chẩn đoán hình ảnh.

- Thu thập các bệnh phẩm và/hoặc các tiêu bản, các khối nền bệnh phẩm đã được chuyển đúc trong paraffin ở kho lưu trữ.

- Xử lý bệnh phẩm đại thể, thực hiện các kỹ thuật xét nghiệm MBH thường quy và HMMD.

- Với các TH khó, hiếm gặp, gửi bệnh phẩm khối nền hội chẩn thêm ở bệnh viện K, Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư hoặc ở Mỹ và làm thêm các dấu ấn HMMD khác hoặc SHPT.

- Chụp ảnh minh họa một số trường hợp

#### **2.3.2.1. Các kỹ thuật xét nghiệm trong nghiên cứu**

##### **a, Kỹ thuật xét nghiệm MBH**

Xét nghiệm MBH được thực hiện tại khoa GPB của Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức:

- Bệnh phẩm sau khi lấy ra khỏi cơ thể được chuyển ngay xuống khoa GPB. Nhận xét và pha bệnh phẩm khi bệnh phẩm còn tươi hay đã cố định bằng formol đậm trung tính 10%.

- Bệnh phẩm PT được xem xét và đánh giá đại thể: giới hạn u, kích thước, màu sắc, mật độ, có vỏ hay không, hoại tử, tính chất xâm lấn.

- Chụp ảnh đại thể.

- Đánh dấu mực tàu (màu đen) giới hạn vòng quanh u.

- Pha bệnh phẩm: đúng, đủ, pha lấy nhiều vị trí khác nhau (vùng trung tâm, vùng ngoại vi, vùng trung gian, vùng diện cắt PT có đánh dấu mực tàu).

Số lượng bloc tùy thuộc kích thước u (1 bloc/1 cm).

##### **• Pha bệnh phẩm để đánh giá diện cắt PT:**

+ Đối với các bệnh phẩm diện cắt gửi riêng (do bác sĩ phẫu thuật gửi rời): chuyển hết làm xét nghiệm cắt lạnh (sinh thiết tức thì trong mổ) hoặc được xét nghiệm thường quy theo chỉ định.

+ Đối với các bệnh phẩm cắt rộng u (không có các mảnh diện cắt gửi riêng): Lấy bệnh phẩm làm vi thể ở các vị trí diện cắt do bác sĩ PT có định hướng bằng các sợi chỉ hoặc sơ đồ. Với các bệnh phẩm không được định hướng trước thì lấy 3 vị trí khác nhau ở vùng rìa ngoài của bệnh phẩm và sát với mô u nhất (pha vuông góc từ vùng diện cắt được đánh dấu mực tàu vào trung tâm u với các TH u sát diện cắt vòng quanh).

+ Với các bệnh phẩm u có xâm lấn dính với ống tiêu hóa, ngoài pha bệnh phẩm đánh giá diện cắt vòng quanh, cần pha thêm diện cắt 2 đầu ống tiêu hóa.

+ Với các bệnh phẩm cắt cụt chi cần pha thêm diện cắt xương, mạch máu, thần kinh và tổ chức phân mềm gần u nhất.

- Các bệnh phẩm sau khi được pha thành các mảnh nhỏ, được cho vào cassette, đánh số, rồi được cố định ngay trong dung dịch formol trung tính 10%.

- Xử lý mô theo phương pháp thông thường bằng máy xử lý mô tự động.

- Đúc nén (bloc): đúc bệnh phẩm trong khuôn thành khối nén. Các mảnh bệnh phẩm diện cắt u được đúc trong khối nén riêng.

- Cắt mỏng: bệnh phẩm được cắt thành các lát mỏng có chiều dày 3-4 Micromet và được dán lên các phiến kính sạch.

- Nhuộm tiêu bản: Các tiêu bản được nhuộm 2 màu HE (hematoxylin-Eosin) thường quy theo quy trình chuẩn bằng tay hoặc máy tự động.

- Đọc tiêu bản: tiêu bản được đọc trên KHV quang học với độ phóng đại 40 - 400 lần, đánh giá các đặc điểm vi thể, định hướng tít MBH và lựa chọn dấu ấn HMMD.

### ***b, Kỹ thuật xét nghiệm HMMD***

#### **• Chỉ định kháng thể theo các quy tắc sau :**

- Chọn một hoặc nhiều lát cắt để nhuộm HMMD: chọn các vùng có nhiều tổn thương u và hình thái học còn được nguyên vẹn, có chứng nội âm và nội dương với KT sử dụng.

- Lựa chọn các KT để phục vụ chẩn đoán dựa vào hình thái học trên tiêu bản HE thường quy. Cần thiết sử dụng nhiều dấu ấn để làm rõ các giả thiết đặt ra khi chẩn đoán. Bởi vậy, đứng trước một u ác tính hoàn toàn mất biệt hóa của mô mềm, khuyến cáo chỉ định KT theo từng bước, nên dùng các KT kháng dòng lympho (LCA, CD20, CD3), dòng biểu mô (CK, EMA) và dòng u hắc tố ác tính (S100, HMB45, MelanA) để loại trừ các u ác tính này khi trên mô bệnh học không thể xác định. Sử dụng bộ KT theo nhóm hình thái để chẩn đoán xác định và phân biệt.

• **Các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu:**

- Các KT thông thường và một số KT có ý nghĩa phân tử được thực hiện tại khoa GPB - Bệnh viện hữu nghị Việt Đức.

**Bảng 2.1. Danh sách kháng thể dùng trong nghiên cứu được thực hiện tại khoa GPB – Bệnh viện hữu nghị Việt Đức**

| Kháng thể   | Vị trí bắt màu    | Mô biệt hóa   |
|-------------|-------------------|---|
| CK          | Màng bào tương    | Biệt hóa biểu mô trong sarcôm bao hoạt dịch, sarcôm dạng biểu mô, sarcôm mạch dạng biểu mô... |
| EMA         | Màng bào tương    |   |
| S100        | Nhân và bào tương | Dấu ấn của tế bào Schwann, tế bào sụn, tế bào mỡ, tế bào hắc tố                               |
| HMB45       | Bào tương         | Biệt hóa hắc tố   |
| MelanA      | Bào tương         | Biệt hóa hắc tố   |
| CD45 (LCA)  | Bào tương         | Biệt hóa dòng lympho  |
| Desmin      | Bào tương         | Biệt hóa dòng cơ  |
| SMA         | Bào tương         | Biệt hóa cơ trơn  |
| Myogenin    | Nhân              | Biệt hóa cơ vân   |
| Myo-D1      | Nhân              | Biệt hóa cơ vân   |
| H-caldesmon | Bào tương         | Biệt hóa cơ trơn  |
| Yếu tố VIII | Màng bào tương    |   |

| <b>Kháng thể</b> | <b>Vị trí bắt màu</b> | <b>Mô biệt hóa</b>  |
|------------------|-----------------------|---|
| CD31             | Màng bào tương        | Biệt hóa nội mô mạch máu                                    |
| CD34             | Bào tương             |   |
| ERG              | Nhân                  |   |
| HMGA2            | Bào tương             | Phân biệt u mỡ với mô mỡ bình thường, viêm cân, u mô bào xơ |
| CD99             | Màng bào tương        | Dấu ấn sarcôm Ewing   |
| CD163            | Bào tương             | Dấu ấn của mô bào   |
| CD117            | Bào tương             | GIST  |
| DOG1             | Bào tương             | GIST  |
| MDM2             | Nhân                  | Dấu ấn của Sarcôm mỡ biệt hóa cao hoặc mất biệt hóa         |
| CDK4             | Nhân                  |   |
| Chromogranine A  | Bào tương             | Dấu ấn thần kinh nội tiết                                   |
| HHV8             | Nhân                  | Sarcôm Kaposi   |
| BAF47 (INI1)     | Nhân                  | Dấu ấn của u dạng vân hoặc sarcôm dạng biểu mô              |
| TFE3             | Nhân                  | Dấu ấn của Sarcôm mô mềm thể hốc                            |
| ALK1             | Bào tương             | Dấu ấn cho u nguyên bào xơ cơ viêm                          |
| MUC4             | Bào tương             | Dấu ấn cho sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp                      |
| STAT6            | Nhân                  | Dấu ấn cho u xơ đơn độc                                     |
| TLE1             | Nhân                  | Dấu ấn cho sarcôm BHD                                       |
| BCL2             | Bào tương             | Có thể DT trong UXĐĐ và sarcôm BHD                          |
| Ki67             | Nhân                  | Dấu ấn tăng sinh tế bào                                     |

- Một số KT mới ra đời, chưa được nhập về Việt Nam, chúng tôi gửi hội chẩn và nhuộm HMMD ở trung tâm GPB của Bệnh viện Brigham and Women (Mỹ) như: NKX2.2, H3K27me3, HHF35, ETV4, Claudin4, PNL2, BCOR, CCNB3, MITF, MART1, CRX, Rb, FOXB2, PanTRX, SSX, SS18SSX, SSTR2...

• **Quy trình nhuộm HMMD:**

- Các tiêu bản dùng để nhuộm HMMD được cắt từ chính bệnh phẩm đúc trong khối nền paraffin đã được nhuộm HE trước đó, nhuộm bằng máy nhuộm HMMD Bench Mark Ultra, Ventana (Roche).

- Các bước chuẩn bị:

+ Cắt 3 - 4  $\mu\text{m}$  bằng máy cắt HM325 (Microm, Đức) trên lam tích điện dương (Hydrophilic Slide/BioSB - Mỹ) để khô 37 độ C qua đêm. Với các TH không có chứng dương nội sinh, cắt ghép thêm chứng dương tùy theo loại KT.

+ Khởi động máy, tạo protocol cho từng KT, lựa chọn UtralView DAB Detection Kit hoặc OptiView DAB Detection Kit (theo từng kháng thể, theo khuyến cáo của nhà sản xuất) để hiển thị các bước xử lý tương ứng với bộ kit.

- Quy trình nhuộm máy BenchMark Ultra (Ventana) bao gồm:

+ Loại bỏ paraffin.

+ Bộc lộ KN bằng dung dịch Cell conditioning 1 trong 64 phút.

+ Ủ KT trong 16 phút.

+ Nhuộm nhân với Hematoxylin trong vòng 4 phút. Để phát hiện màu, sử dụng kit UltraView Universal DAB. Sau đó, lam được rửa sạch trong nước với chất tẩy nhẹ, làm trong bằng xylen và gắn lam.

+ Luôn có tiêu bản chứng âm, chứng dương trong mỗi đợt chạy máy. Tiêu bản chứng âm (trong quá trình nhuộm bỏ qua giai đoạn KT thứ nhất) và chứng dương (tiêu bản mô đã biết chắc chắn là dương tính).

\* **Ghi chú:** Sử dụng toàn bộ các KT và hóa chất của Hãng Dako Cytomation, Đan mạch. Nồng độ pha KT và quy trình nhuộm HMMD được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất đối với mỗi loại KT và được cài đặt bởi chuyên gia vận hành máy Ventana (Roche).

**c, Quy trình gửi hội chẩn nước ngoài:**

Những TH khó và hiếm gặp, hình thái không điển hình trên HE và HMMD sẽ gửi hội chẩn để làm thêm các dấu ấn mới, xét nghiệm SHPT và xin ý kiến các chuyên gia ở trung tâm gen nước ngoài (Mỹ).

- Giáo sư và đơn vị hội chẩn: Christopher D.M. Fletcher, M.D., FRCPath Vice-Chair, Anatomic Pathology Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115, Tel: 617-732-8558, Fax: 617-566-3897, Email: cfletcher@partners.org.

- Bệnh phẩm gồm tiêu bản và khối nén được chuyển đến Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư, nghiên cứu sinh hội chẩn lại tiêu bản cùng với thầy hướng dẫn (PGS. TS Lê Đình Roanh – Giám đốc trung tâm) trước khi gửi hội chẩn nước ngoài.

- Gửi hội chẩn: Bệnh phẩm được trung tâm đóng gói cẩn thận theo quy định của Hải quan và gửi kèm thêm thông tin của bệnh nhân (dịch ra tiếng anh): Mã số bệnh phẩm, họ tên bệnh nhân, tuổi, giới, vị trí và kích thước u, các đặc điểm tiền sử - lâm sàng đặc biệt quan trọng... Một số TH bổ sung thêm thông tin các hình ảnh Nội soi, Phim X quang, cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ qua Internet.

- Làm thủ tục Hải quan gửi bệnh phẩm qua đường hàng không theo quy định

- Thông báo cho bên nhận qua thư điện tử.

- Sau 3-5 ngày bệnh phẩm sẽ được vận chuyển đến trung tâm hội chẩn.

- Giáo sư hội chẩn, xem xét đưa ra chẩn đoán dựa trên tiêu bản sẵn có, hoặc chỉ định các dấu ấn HMMD hoặc SHPT tùy từng TH cụ thể.

- Kết quả hội chẩn có sau 15 đến 25 ngày (từ ngày gửi bệnh phẩm), kết quả được gửi qua thư điện tử, có Bản kết quả Giải phẫu bệnh và có chữ ký của chuyên gia.

- Kết quả hội chẩn được trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư hoặc nghiên cứu sinh thông báo và tư vấn cho bệnh nhân và gia đình.

- Kết quả hội chẩn được dịch, ký và đóng dấu xác nhận của Giám đốc trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư (PGS. TS Lê Đình Roanh).

**d, Kỹ thuật sinh học phân tử:**

- Sử dụng một số dấu ấn HMMD có giá trị về mặt phân tử trong chẩn đoán. Thực hiện kỹ thuật nhuộm HMMD các dấu ấn này ở bệnh viện Việt Đức hoặc ở đơn vị hội chẩn:

+ MDM2, CDK4: SM biệt hóa cao, SM mất biệt hóa

+ H3K27me3: UVTKNVAT

+ MUC4: sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp

+ ALK-1: u nguyên bào xơ cơ viêm

+ INI1: sarcôm dạng biểu mô, u dạng vụn ác tính ngoài thận

+ WT1: u tế bào tròn nhỏ xơ hóa

+ TFE3: sarcôm mô mềm thể hóc

+ NKX2.2: sarcôm Ewing

+ STAT6: UXĐ Đ

+ TLE1: Sarcôm BHD

- Sử dụng kỹ thuật FISH trong SHPT (thực hiện tại Bệnh viện Brigham and Women ở Mỹ) để xác định một số gen sau:

+ PGDFB: sarcôm xơ bì lõi biến thể sarcôm xơ

+ DDIT3: sarcôm mỡ dạng nhầy

+ EWSR1: u tế bào tròn nhỏ xơ hóa

+ MDM2: SM biệt hóa cao, SM mất biệt hóa

*2.3.2.2. Đánh giá đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch*

**a, Phân loại typ MBH:**

Các tiêu bản được đọc trên kính hiển vi quang học với độ phóng đại 40 -



400 lần dưới sự giám sát của thầy hướng dẫn PGS.TS. Lê Đình Roanh. Dựa vào đặc điểm trên tiêu bản HE, HMMD và một số phân tích gen, xác định typ MBH của các SMM theo Phân loại mô học các u mô mềm của TCYTTG năm 2013<sup>6</sup> cập nhật theo TCYTTG năm 2020<sup>10</sup>.

- Phân loại mô học các SMM của theo TCYTTG năm 2013 theo bảng 1.1
- Bổ sung một số typ mô học SMM mới theo TCYTTG năm 2020
  - Sarcôm mỡ dạng nhầy đa hình
  - Sarcôm cơ trơn thể viêm
  - Sarcôm cơ vân dạng biểu mô (*không đề cập trong phân loại TCYTTG*)
  - U vỏ thân kinh ngoại vi ác tính hắc tố
  - U trung mô phosphauric ác tính/Tân sinh tế bào thoi có sắp xếp lại NTRK ác tính
  - Sarcôm tế bào tròn không biệt hóa (*nhóm mới trong TCYTTG 2020*) bao gồm sarcôm có sắp xếp lại CIC, sarcôm có biến đổi gen BCOR, sarcôm tế bào tròn với hợp nhất EWSR1-non-ETS và sarcôm Ewing.

***b, Đánh giá kết quả HMMD***

- Âm tính (ÂT): chỉ có màu xanh của nhân; Dương tính (DT): màu vàng nâu.
- Đánh giá các mức độ bộc lộ của dấu ấn MDM2 và CDK4 theo phương pháp của Aleixo Pedro và CS thành các mức độ từ 0 đến 3<sup>127</sup>:

Mức 0: ÂT, không có tế bào nào có nhân bắt màu.

Mức 1: DT ỏ, <10% tế bào có nhân bắt màu.

Mức 2: DT trung bình, 10-29% tế bào có nhân bắt màu từ vừa đến mạnh.

Mức 3: DT lan tỏa, >30% tế bào có nhân bắt màu mạnh.

Tỷ lệ % được tính trên 100 tế bào u với độ phóng đại trung bình và/hoặc độ phóng đại lớn lớn/ 5 vi trường.

- Đánh giá bộc lộ dấu ấn STAT6: DT nhân tế bào u. Mức độ bộc lộ dấu ấn STAT6 được phân độ theo số lượng nhân tế bào dương tính: 0 = dưới 5%;

1+ = 5 đến 25%; 2+ = 26 đến 50%; 3+ = 51 đến 75%, 4+ = 76 đến 100%<sup>128</sup>. Cường độ bắt màu dấu ấn STAT6 được phân thành 3 mức độ: yếu, vừa, mạnh<sup>128</sup>.

- Đánh giá bộc lộ dấu ấn H3K27me3: mất bộc lộ hoàn toàn, mất bộc lộ từng vùng, không mất bộc lộ<sup>78</sup>.

- Đánh giá mức độ bộc lộ của Myogenin và MyoD-1 theo các mức độ từ 0 đến 3<sup>61</sup>:

+ Mức 0: Âm tính, không có tế bào nào có nhân bắt màu.

+ Mức 1: DT ít, <10% tế bào có nhân bắt màu.

+ Mức 2: DT trung bình, 10-50% tế bào có nhân bắt màu.

+ Mức 3: DT lan tỏa, >50% tế bào có nhân bắt màu.

- Đánh giá bộc lộ dấu ấn INI1: mất bộc lộ hoàn toàn, mất bộc lộ không hoàn toàn, không mất bộc lộ<sup>73</sup>.

- Dấu ấn Ki-67 được xác định bằng chỉ số tăng sinh nhân. Vùng tăng sinh lớn nhất được lựa chọn để tính chỉ số tăng sinh, biểu hiện số % tế bào dương tính trong 100 tế bào u sau khi đếm ít nhất 1000 tế bào mỗi vùng<sup>98</sup>.

- Các dấu ấn HMMD khác được đánh giá về cường độ và tính chất bắt màu:

+ Không bắt màu tế bào u được coi là âm tính.

+ Cường độ bắt màu được đánh giá định tính như sau:

○ DT (+): DT yếu (bắt màu nhạt ở bào tương, màng bào tương hoặc nhân).

○ DT (++) : DT vừa (bắt màu cường độ vừa ở bào tương, màng bào tương hoặc nhân).

○ DT (+++) : DT mạnh (bắt màu cường độ mạnh ở màng bào tương, bào tương hoặc nhân).

+ Mức độ bắt màu được chia như sau:

○ Bắt màu dưới 25% tế bào u được coi là DT ít.

○ Bắt màu 25% - 50% tế bào u được coi là DT vừa.

- Bất màu trên 50% tế bào u được coi là DT nhiều.
- DT ít được coi là DT ỏ, DT vừa và nhiều được coi là DT lan toả.

**Bảng 2.2. Một số thông tin chung về kỹ thuật trong chẩn đoán**

|  |   |
|--|---|
| Số ca hội chẩn ở Mỹ                          | 126/363 (34,7%)   |
| Số ca làm SHPT ( FISH, làm ở Mỹ)             | 4/363 (1,1%)  |
| Số ca nhuộm HMMD                             | 292/363 (80,4%)   |
| Số ca không nhuộm HMMD (HE đơn thuần)        | 71/363 (19,6%)  |
| Tổng số loại marker sử dụng                  | 86  |
| Số lượng marker sử dụng tối thiểu/ một ca    | 1 (2 TH)  |
| Số lượng marker sử dụng nhiều nhất/một ca    | 19 (1 TH)   |
| Số marker sử dụng trung bình/một ca          | 5,19  |
| Bộ số lượng marker sử dụng nhiều nhất/một ca | 7 (47 TH)   |
| Các marker được sử dụng nhiều                | 1. S100: 204<br>2. CD34: 162<br>3. Ki67: 147<br>4. SMA: 129<br>5. Desmin: 126<br>6. EMA: 103<br>7. MDM2: 91<br>8. CK: 79<br>9. TLE1: 68<br>10. Myogenin: 67 |
| Tổng số lượng tiêu bản HMMD                  | 1879  |

### 2.3.2.3. Đánh giá một số yếu tố về đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng

- **Kích thước:** Chia kích thước u thành 04 nhóm theo AJCC<sup>129</sup>: ≤ 5 cm; >5 đến ≤10 cm; >10 đến ≤15 cm; >15 cm. Xác định kích thước u theo bệnh phẩm đại thể. Với những trường hợp khối u bị cắt nhỏ, xác định kích thước u

theo thông tin trên phiếu yêu cầu xét nghiệm (bác sĩ PT xác định trong quá trình mổ) hoặc dựa vào kết quả chẩn đoán hình ảnh.

- **Độ sâu u:** Ở nông bề mặt hay ở sâu (trong khối cơ lớn, trong ổ bụng, trung thất, màng não...). Xác định dựa theo bệnh phẩm, chẩn đoán hình ảnh, thông tin lâm sàng, bệnh án.

- **Diện cắt phẫu thuật:** Đánh giá diện cắt PT theo AJCC<sup>129</sup>

R0: không có u trên vi thể (u cách diện cắt  $\geq 1$  mm)

R1: có u trên vi thể (u cách diện cắt  $< 1$  mm)

R2: có u trên đại thể

- **Độ mô học theo FNCLCC:**

Xếp ĐMH các SMM theo hệ thống 3 độ của Liên hiệp Quốc gia các Trung tâm chống Ung thư của Pháp (FNCLCC) dựa trên sự hoại tử, chỉ số phân bào và mức độ biệt hoá của u. Đây là hệ thống xếp độ SMM được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới hiện nay.

### **Hệ thống phân độ mô học của FNCLCC**

#### ***Sự biệt hoá u***

1 điểm: sarcôm rất giống mô trường thành bình thường.

(ví dụ: sarcôm mỡ biệt hoá cao)

2 điểm: sarcôm chẩn đoán được typ mô học chắc chắn.

(ví dụ: sarcôm mỡ nhày)

3 điểm: sarcôm phôi, sarcôm không biệt hoá và những sarcôm thuộc typ mô học không chắc chắn

#### ***Chỉ số phân bào***

0-9 nhân chia/10 vi trường: 1 điểm

10-19 nhân chia/10 vi trường: 2 điểm

$\geq 20$  nhân chia/10 vi trường: 3 điểm

#### ***Sự hoại tử:***

Không có hoại tử : 0 điểm

Hoại tử u dưới 50% : 1 điểm

Hoại tử u trên 50% : 2 điểm

**Độ mô học** (tổng điểm của sự biệt hoá u, chỉ số nhân chia và hoại tử u)

Độ I: 2 - 3 điểm

Độ II: 4 - 5 điểm

Độ III: 6 - 8 điểm

**Bảng 2.3. Điểm biệt hóa u theo loại mô học**

| Loại mô học                           | Điểm biệt hóa u |
|---------------------------------------|-----------------|
| Sarcôm mỡ biệt hóa rõ                 | 1               |
| Sarcôm mỡ nhày                        | 2               |
| Sarcôm mỡ nhày ưu thế tế bào tròn     | 3               |
| Sarcôm mỡ đa hình                     | 3               |
| Sarcôm mỡ kém biệt hóa                | 3               |
| Sarcôm xơ biệt hóa rõ                 | 1               |
| Sarcôm xơ thông thường                | 2               |
| Sarcôm xơ biệt hóa kém                | 3               |
| UVTKNVAT độ thấp                      | 1               |
| UVTKNVAT thông thường                 | 2               |
| UVTKNVAT kém biệt hóa                 | 3               |
| UVTKNVAT dạng biểu mô                 | 3               |
| U Triton ác tính                      | 3               |
| U ngoại mạch máu ác tính biệt hóa rõ  | 2               |
| U ngoại mạch máu ác tính thông thường | 3               |
| Sarcôm đa hình không biệt hóa         | 3               |
| Sarcôm cơ trơn biệt hóa rõ            | 1               |
| Sarcôm cơ trơn thông thường           | 2               |

| <b>Loại mô học</b>                                 | <b>Điểm biệt hóa u</b> |
|--|------------------------|
| Sarcôm cơ trơn dạng biểu mô/đa hình/kém biệt hóa   | 3                      |
| Sarcôm bao hoạt dịch đơn pha/hai pha/ kém biệt hóa | 3                      |
| Sarcôm cơ vân đa hình/hốc/phôi/tế bào thoi         | 3                      |
| Sarcôm sụn biệt hóa rõ (ngoài xương)               | 1                      |
| Sarcôm sụn dạng nhày ngoài xương                   | 2                      |
| Sarcôm sụn trung mô (ngoài xương)                  | 3                      |
| Sarcôm mạch thông thường                           | 2                      |
| Sarcôm mạch dạng biểu mô/kém biệt hóa              | 3                      |
| Sarcôm xương ngoài xương                           | 3                      |
| Sarcôm Ewing (ngoài xương)                         | 3                      |
| Sarcôm phần mềm hốc                                | 3                      |
| Sarcôm dạng biểu mô                                | 3                      |
| U dạng vên ác tính ngoài thận                      | 3                      |
| Sarcôm tế bào sáng                                 | 3                      |
| Sarcôm không biệt hóa/không xếp loại               | 3                      |

**- Đánh giá Ki-67:**

+ Chia làm 3 mức độ theo Hasegawa và CS<sup>98</sup>:

Độ 1: DT ít (<10%),

Độ 2: DT vừa (10-29%)

Độ 3: DT mạnh ( $\geq 30\%$ ).

+ Phân nhóm ĐMH dựa vào Ki-67 theo Bảng 2.4 được áp dụng dựa trên nền tảng của hệ thống FNCLCC, thay chỉ số nhân chia bằng chỉ số Ki-67<sup>98</sup>.

**Bảng 2.4. Độ mô học của SMM theo hệ thống FNCLCC và Chỉ số Ki-67**

| <b>Điểm</b>                       | <b>Tiêu chuẩn</b>                 |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b><i>I. Sự biệt hoá u</i></b>    |                                   |
| 1 điểm                            | Bảng 2.2                          |
| 2 điểm                            | Bảng 2.2                          |
| 3 điểm                            | Bảng 2.2                          |
| <b><i>II. Chỉ số phân bào</i></b> |                                   |
| 1 điểm                            | 0-9 nhân chia/10 vi trường (400x) |
| 2 điểm                            | 10-19 nhân chia/10 vi trường      |
| 3 điểm                            | ≥ 20 nhân chia/10 vi trường       |
| <b><i>III. Sự hoại tử</i></b>     |                                   |
| 0 điểm                            | Không có hoại tử                  |
| 1 điểm                            | Hoại tử u dưới 50%                |
| 2 điểm                            | Hoại tử u trên 50%                |
| <b><i>IV. Chỉ số Ki67</i></b>     |                                   |
| 1 điểm                            | 0-9 %                             |
| 2 điểm                            | 10-29 %                           |
| 3 điểm                            | ≥ 30 %                            |
| <b>ĐM<sub>H</sub> theo FNCLCC</b> |                                   |
| Độ I                              | Tổng của I, II và III: 2 - 3 điểm |
| Độ II                             | Tổng của I, II và III: 4 - 5 điểm |
| Độ III                            | Tổng của I, II và III: 6 - 8 điểm |
| <b>ĐM<sub>H</sub> theo Ki67</b>   |                                   |
| Độ I                              | Tổng của I, II và IV: 2 - 3 điểm  |
| Độ II                             | Tổng của I, II và IV: 4 - 5 điểm  |
| Độ III                            | Tổng của I, II và IV: 6 - 8 điểm  |

### - Phân tầng tiên lượng nguy cơ di căn của UXĐĐ

Phân tầng tiên lượng nguy cơ di căn của UXĐĐ được áp dụng theo Demicco và CS<sup>113</sup> ở Bảng 2.5.

**Bảng 2.5. Phân tầng nguy cơ của UXĐĐ đối với phát triển di căn**

| <b>Yếu tố nguy cơ</b>   | <b>Điểm</b>      |
|---|------------------|
| <b>Tuổi</b>   |                  |
| <55   | 0                |
| ≥ 55  | 1                |
| <b>Kích thước u (cm)</b>  |                  |
| <5  | 0                |
| 5- < 10   | 1                |
| 10- <15   | 2                |
| ≥ 15  | 3                |
| <b>Chỉ số nhân chia</b><br>(trên 10 vi trường độ phóng đại lớn) |                  |
| 0   | 0                |
| 1-3   | 1                |
| ≥ 4   | 2                |
| <b>Hoại tử u (%)</b>  |                  |
| <10   | 0                |
| ≥ 10  | 1                |
| <b>Nhóm nguy cơ</b>   | <b>Tổng điểm</b> |
| Nguy cơ thấp  | 0-3              |
| Nguy cơ trung bình  | 4-5              |
| Nguy cơ cao   | 6-7              |



### - Tiêu lượng GIST

Phân nhóm tiêu lượng nguy cơ của u mô đệm dạ dày ruột ngoài tiêu hóa – Extra gastrointestinal stroma tumor (EGIST) được áp dụng theo bảng phân loại của the National Institute of Health (NIH)<sup>130</sup> và tiêu chuẩn NIH sửa đổi<sup>131</sup> dựa vào 2 đặc điểm là kích thước và tỷ lệ nhân chia.

**Bảng 2.6. Phân nhóm nguy cơ của EGIST theo NIH và NIH sửa đổi**

| Nhóm nguy cơ            | Kích thước (cm) | Số lượng nhân chia/5mm |
|-------------------------|-----------------|------------------------|
| <b>NIH</b>              |                 |                        |
| Nguy cơ rất thấp        | <2              | <5                     |
| Nguy cơ thấp            | ≥2-<5           | <5                     |
| Nguy cơ trung bình      | <5              | 5-10                   |
|                         | 5-10            | <5                     |
| Nguy cơ cao             | ≥5              | ≥5                     |
|                         | >10             | Mọi số lượng nhân chia |
|                         | Mọi kích thước  | >10                    |
| <b>NIH sửa đổi</b>      |                 |                        |
| Nguy cơ thấp            | <5              | <5                     |
| Nguy cơ trung bình      | <5              | 5-10                   |
|                         | 5-10            | <5                     |
| Nguy cơ cao (mức 3)     | <5              | >10                    |
|                         | 5-10            | 6-10                   |
|                         | >10             | <5                     |
| Nguy cơ rất cao (mức 4) | ≥5              | >10                    |

## 2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng máy vi tính, sử dụng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Thực hiện phân tích và trình bày số liệu theo mục tiêu đề tài.

- Các biến số định tính: Tính theo tỷ lệ phần trăm (%).

- Các biến liên tục phân phối chuẩn: Phân tích mối liên quan giữa các biến sử dụng test kiểm định  $\chi^2$  (trường hợp mẫu kỳ vọng dưới 5 sẽ dùng phương pháp kiểm định chính xác (Exact Probability Test: Fisher và Phi and Cramer's...)). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.5. Sai số và cách khắc phục sai số

- Sai số chọn mẫu: chỉ chọn những TH đủ tiêu chuẩn nghiên cứu yêu cầu vào trong nghiên cứu.

- Sai số do khai thác số liệu: chỉ lấy những bệnh án có đủ thông tin trong mẫu phiếu nghiên cứu vào nghiên cứu.

- Sai số xét nghiệm:

- + Tuân thủ theo quy trình xét nghiệm của Bộ Y tế, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và khuyến cáo của nhà sản xuất.

- + Luôn có chứng âm và chứng dương trong mỗi lần thực hiện xét nghiệm.

- + 2 người đọc kết quả độc lập (nghiên cứu sinh và Thầy hướng dẫn). Trường hợp không đồng thuận kết quả sẽ hội chẩn các bác sỹ trong và nước ngoài (Bệnh viện Brigham and Women's Hospital thuộc Havard University, Mỹ).

## 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Tất cả các thông tin khai thác từ BN và hồ sơ đều được giữ bí mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không được sử dụng trong bất kỳ hình thức nào khác.

- Nghiên cứu tiến hành trên bệnh phẩm u của bệnh nhân, từ các tiêu bản và khối nên lưu trữ, không làm các thủ thuật trên người bệnh.

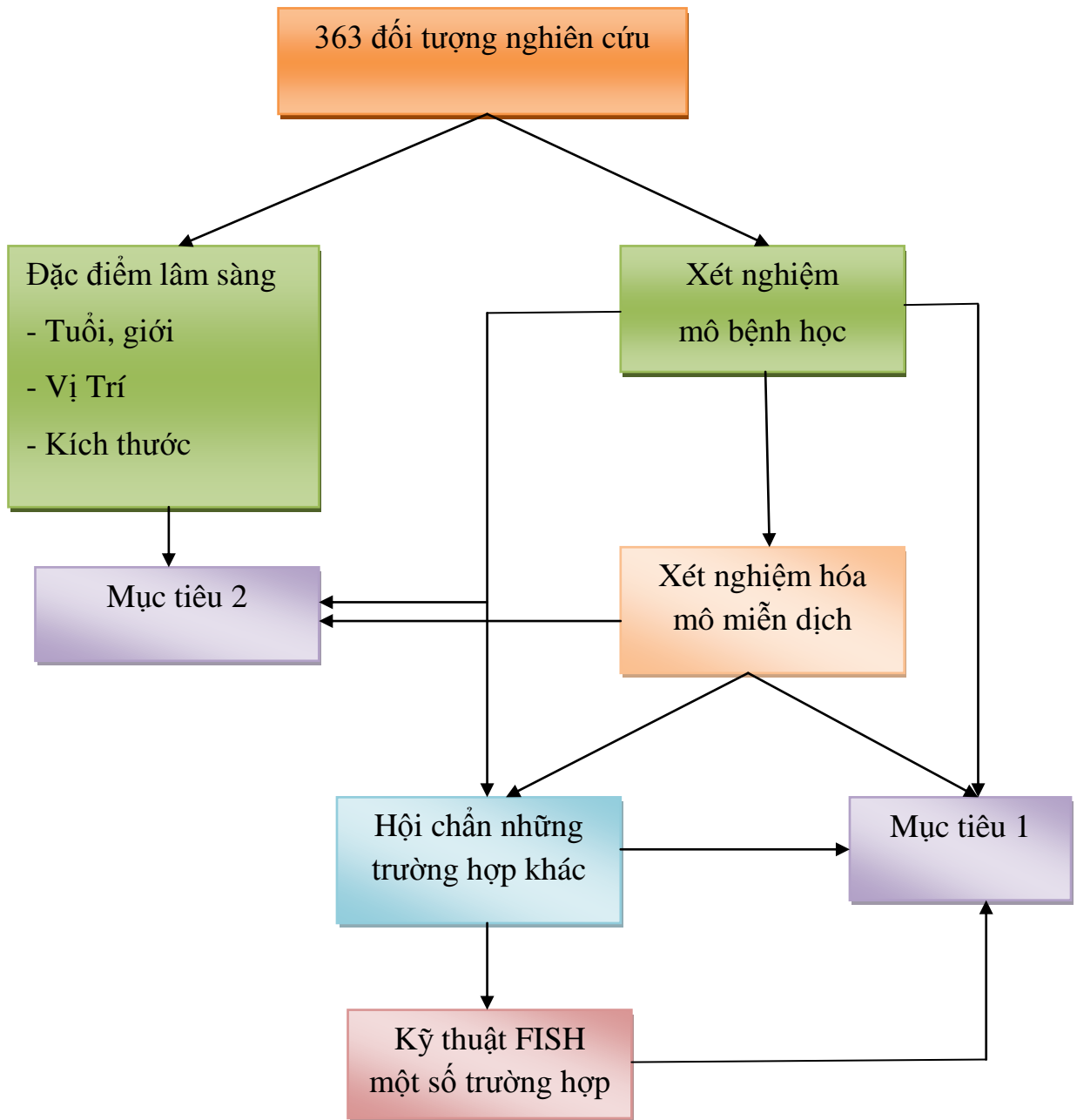
- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

- Các TH gửi hội chẩn ở trung tâm GPB nước ngoài (Mỹ) được giải thích kỹ cho gia đình. Kinh phí xét nghiệm MBH, HMMD và một số trường hợp SHPT được tài trợ. Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư và Nghiên cứu sinh giúp việc gửi tiêu bản và khối nên sang Mỹ.

- Kết quả nghiên cứu và hội chẩn được thông báo tới bệnh nhân, bản thân nghiên cứu sinh trực tiếp tư vấn, hướng dẫn, để phục vụ công tác điều trị tiếp theo.

- Nghiên cứu đã được chấp thuận của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học – Trường đại học y Hà Nội, chứng nhận số 219/HĐĐDDHYHN, ngày 30 tháng 12 năm 2016.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



*Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu*

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Một số kết quả chung về tuổi, giới, vị trí u

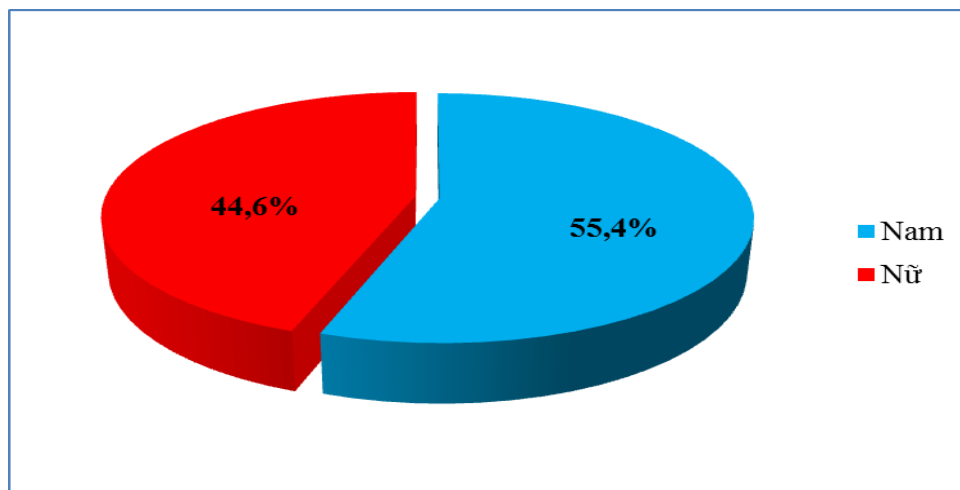
##### 3.1.1. Tuổi

*Bảng 3.1. Phân bố SMM theo tuổi*

| Nhóm tuổi | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|-----------|--------------|-----------|
| < 20      | 35           | 9,6       |
| 20-39     | 91           | 25,1      |
| 40-59     | 141          | 38,8      |
| ≥ 60      | 96           | 26,5      |
| Tổng      | 363          | 100       |

**Nhận xét:** Trên 363 bệnh nhân, tuổi thấp nhất là 01 tuổi, cao nhất 87 tuổi, trung bình 46,2 tuổi. Nhóm 40-59 có tỷ lệ cao nhất (38,4%), tiếp đến là nhóm ≥60 (26,5%) và nhóm 20-39 (25,1%), nhóm tuổi < 20 chiếm 9,6%, trong đó trẻ em (< 16) chiếm 7,4% (27/363).

##### 3.1.2. Giới



*Biểu đồ 3.1. Phân bố SMM theo giới*

**Nhận xét:** 201 TH là nam giới chiếm 55,4%; 162 TH là nữ giới chiếm 44,6%.

Tỷ lệ nam/nữ = 1,24

### 3.1.3. Vị trí u

**Bảng 3.2. Phân bố SMM theo vị trí u**

| Vị trí u                     | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|------------------------------|--------------|-----------|
| Đầu mặt cổ                   | 76           | 20,9      |
| Thân mình                    | 46           | 12,7      |
| Chi trên                     | 24           | 6,6       |
| Chi dưới                     | 67           | 18,5      |
| Sau phúc mạc và trong ổ bụng | 136          | 37,5      |
| Màng phổi – trung thất       | 14           | 3,8       |
| Tổng                         | 363          | 100       |

**Nhận xét:** vị trí SMM hay gặp nhất là trong ổ bụng và sau phúc mạc chiếm 37,5% (136/363); tiếp đến là chi thể có 91 TH (25,1%) (trong đó chi dưới có 67 TH (18,5%), chi trên có 24 TH (6,6%)); đầu mặt cổ có 76 TH (20,9%); màng phổi và trung thất có 14 TH (3,8%).

### 3.2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

#### 3.2.1. Một số đặc điểm chung

*Bảng 3.3. Phân nhóm sarcôm mô mềm theo nguồn gốc*

| Nhóm nguồn gốc SMM            | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------------|--------------|-----------|
| Mỡ                            | 97           | 26,7      |
| Nguyên bào xơ cơ              | 106          | 29,2      |
| Mô bào                        | 1            | 0,3       |
| Cơ trơn                       | 30           | 8,3       |
| Cơ vân                        | 22           | 6,1       |
| Thần kinh ngoại vi            | 17           | 4,7       |
| Mạch máu                      | 5            | 1,4       |
| Xương sụn (ngoài xương)       | 1            | 0,3       |
| GIST                          | 8            | 2,2       |
| Quanh mạch                    | 0            | 0         |
| Nguồn gốc không chắc chắn     | 54           | 14,9      |
| Không biệt hóa/không xếp loại | 22           | 6,1       |
| Tổng                          | 363          | 100       |

**Nhận xét:** SMM có nguồn gốc nguyên bào xơ cơ chiếm tỷ lệ cao nhất với 29,2%, tiếp đến là nguồn gốc mỡ chiếm 26,7%, nhóm nguồn gốc không chắc chắn 14,9%. Nhóm nguồn gốc mô bào và xương - sụn (ngoài xương) đều gặp 1 TH (chiếm 0,3%). Không gặp TH nào thuộc nhóm quanh mạch.

**Bảng 3.4. Phân nhóm sarcôm mô mềm theo hình thái tế bào**

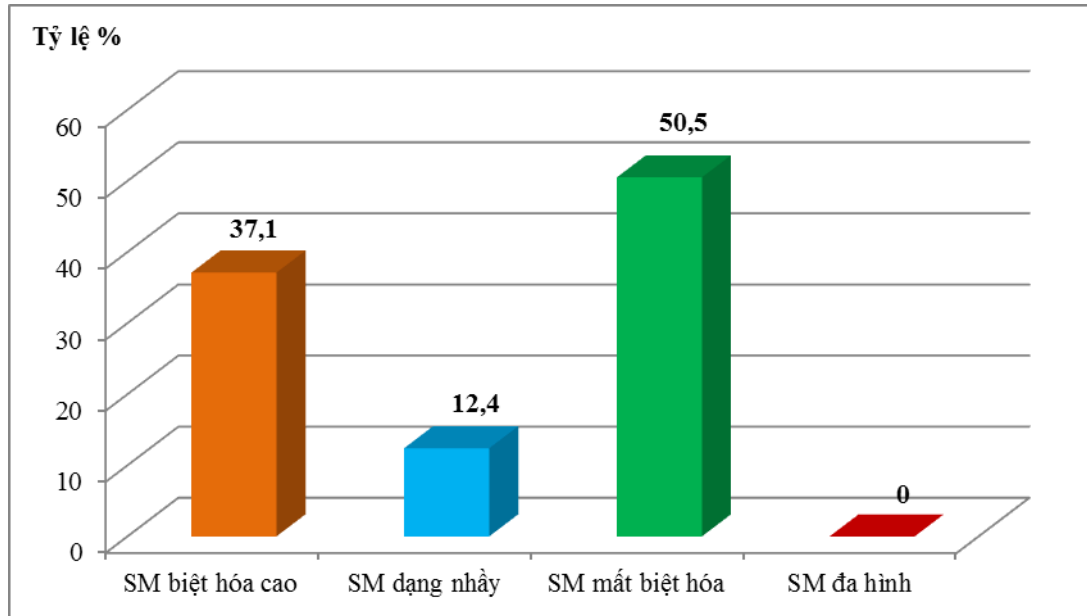
| <b>Nhóm hình thái</b> | <b>Số lượng</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|-----------------------|-----------------|------------------|
| Tế bào thoi           | 202             | 55,6             |
| Tế bào tròn           | 32              | 8,8              |
| Dạng biểu mô          | 28              | 7,7              |
| Mô đệm dạng nhầy      | 20              | 5,5              |
| Có biệt hóa xương sụn | 1               | 0,3              |
| Có biệt hóa mỡ        | 59              | 16,3             |
| Biệt hóa mạch máu     | 4               | 1,1              |
| Tế bào đa hình        | 17              | 4,7              |
| Tổng                  | 363             | 100              |

**Nhận xét:** Hình thái SMM rất đa dạng, trong đó tế bào hình thoi là chủ yếu (55,6%), tiếp đến là có biệt hóa mỡ (16,3%), tế bào tròn (8,8%), dạng biểu mô (7,7%), mô đệm dạng nhầy nổi bật (5,5%), tế bào đa hình (4,7%), biệt hóa xương - sụn nổi bật 1 TH (0,3%).



### 3.2.2. Đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch một số típ thường và hiếm gặp

#### 3.2.2.1. Sarcôm mỡ



**Biểu đồ 3.2. Phân típ MBH các sarcôm mỡ**

#### Nhận xét:

- Trong tổng số 97 trường hợp SM, típ mất biệt hóa có tỷ lệ cao nhất (50,5%), tiếp đến là típ biệt hóa cao (37,1%), típ dạng nhầy (12,4%), không gặp típ đa hình.

- Trong 36 TH sarcôm mỡ biệt hóa cao, có 31 TH dưới típ tạo mỡ, 2 TH dưới típ xơ hóa, 2 TH dưới típ viêm, có 01 TH sarcôm mỡ biệt hóa cao có sinh cơ.

- 3/49 TH sarcôm mỡ mất biệt hóa có biệt hóa thành phần dị loại, trong đó có 02 TH có dị sản xương (biệt hóa dạng sarcôm xương), 01 TH có ổ biệt hóa nguyên bào cơ vân (dạng sarcôm cơ vân).

- Trong 12 TH sarcôm mỡ dạng nhầy có 05 TH dưới típ SM tế bào tròn với thành phần tế bào tròn từ 10% đến 80% (>5%).

### **Đặc điểm MBH của sarcôm mỡ:**

*Sarcôm mỡ biệt hóa cao/u mỡ không điển hình (Phụ lục (PL) hình 1)* là loại biệt hóa nhất trong các SM. U gồm các tế bào mỡ thành thực với số lượng khác nhau. Các tế bào mỡ có một hốc lớn, kích thước đa dạng so với tế bào mỡ lành, nhân to, tăng sắc, không điển hình. Xen kẽ với tế bào u là mô đệm xơ với rải rác tế bào đệm hình thoi có nhân tăng sắc, đôi khi có nhân không điển hình hoặc nhiều nhân tạo hình ảnh giống bông hoa nhỏ. Các nguyên bào mỡ thường vùi trong các bè xơ. Mô đệm u có vùng xơ hóa rộng và nổi bật (dưới typ xơ hóa) hoặc xâm nhập nhiều tế bào viêm (dưới tiếp viêm) làm che mờ tính chất biệt hóa mỡ. Chúng tôi gặp 01 TH sarcôm mỡ biệt hóa cao có sinh cơ, bên cạnh vùng biệt hóa mỡ có ổ tăng sinh các tế bào hình thoi mật độ thấp với bào tương ưa toan giống cơ trơn.

*Sarcôm mỡ dạng nhày* gặp ít nhất, trên tiêu bản HE u nghèo tế bào nhưng giàu mạch máu và mô đệm dạng nhày nổi bật. Tế bào u rải rác chủ yếu tế bào tròn hoặc hình thoi nhỏ không biệt hóa và các nguyên bào mỡ nhỏ thường một hốc, hình nhẫn chìm trong mô đệm dạng nhày nổi bật. Giàu mạch thành mỏng, hình cung, chia nhánh, các nhánh có thể nối sát nhau tạo hình ảnh giống “chân quạ” (crow’s feet) hoặc “lồng gà” (chicken wire) điển hình trên tiêu bản nhuộm HMMD với dấu ấn CD34 (PL hình 4 D). *Sarcôm mỡ tế bào tròn* là dưới nhóm của SM nhày nhưng có những vùng giàu tế bào chủ yếu là tế bào tròn nguyên thủy đứng sát nhau, tỷ lệ nhân/bào tương cao, hạt nhân rõ, ít hoặc không có mô đệm nhày xen kẽ. Các tế bào tròn hơn, to hơn, nhân tăng sắc hơn các tế bào thoi của SM nhày, bào tương hẹp khó thấy hoặc chứa các hốc mỡ nhỏ. Mật độ tế bào cao hơn SM nhày đơn thuần, tỷ lệ nhân chia cao. Chúng tôi gặp 01 trường hợp SM nhày tế bào tròn ở đùi, được PT cắt cụt đùi, tái phát nhiều lần, di căn tuyến thượng thận (PL hình 3 và 4).

*Sarcôm mỡ mất biệt hóa* có 49 TH, trong đó 42 TH có thành phần mỡ biệt hóa cao và có nguyên bào mỡ (85,7%), 07 TH chỉ có thành phần mất biệt

hóa với tế bào thoi hoặc đa hình, không có thành phần mỡ biệt hóa cao và nguyên bào mỡ (14,3%) hoặc không tạo mỡ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 03 trường hợp SM mất biệt hóa có biệt hóa thành phần dị loại (6,1%) (tiêu bản hội chẩn bởi Giáo sư Fletcher – Mỹ), trong đó 02 trường hợp SM mất biệt hóa có dị sản thành phần dạng sarcôm xương với các tế bào nhân lớn không điển hình trên nền chất căn bản xương (PL hình 2). 01 trường hợp SM mất biệt hóa có thành phần dạng nguyên bào cơ vân với hình ảnh các đám tế bào tròn hoặc hơi thoi với mật độ cao, nhân sẫm màu, lệch về một phía, bào tương hơi ưa toan, một đầu nhọn.

#### **Đặc điểm hóa mô miễn dịch của sarcôm mỡ:**

*Bảng 3.5. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HMMD của sarcôm mỡ*

| <b>Loại Marker</b> | <b>Âm tính<br/>N (tỷ lệ)</b> | <b>DT ỏ<br/>N (tỷ lệ)</b> | <b>DT lan tỏa<br/>N (tỷ lệ)</b> | <b>Tổng<br/>N (tỷ lệ)</b> |
|--------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| S100               | 15 (34,9%)                   | 21 (48,8%)                | 7 (16,3%)                       | 43 (100%)                 |
| MDM2               | 4 (7%)                       | 25 (43,9%)                | 28 (49,1%)                      | 57 (100%)                 |
| CDK4               | 1 (2,5%)                     | 14 (35%)                  | 25 (62,5%)                      | 40 (100%)                 |
| HMG A2             | 3 (7,1%)                     | 8 (19,1%)                 | 31 (73,8%)                      | 42 (100%)                 |

#### **Nhận xét:**

43 trường hợp SM được nhuộm dấu ấn S100, có 28 trường hợp DT (65,1%), 15 trường hợp AT (34,9%).

57 trường hợp SM được nhuộm dấu ấn MDM2, có 53 trường hợp DT đều là SM biệt hóa cao và mất biệt hóa, 04 TH âm tính đều là SM dạng nhầy.

40 trường hợp SM được nhuộm dấu ấn CDK4, có 39 trường hợp DT đều là SM biệt hóa cao và mất biệt hóa, 01 trường hợp AT là SM dạng nhầy.

01 TH sarcôm mỡ mất biệt hóa có ỏ biệt hóa thành phần nguyên bào cơ vân DT với Desmin và Myogenin, thành phần tế bào thoi mất biệt hóa DT với MDM2 và CDK4.

## 3.2.2.2. U nguyên bào xơ cơ

**Bảng 3.6. Phân tích mô bệnh học các u nhóm nguyên bào xơ cơ**

| <b>Típ MBH</b>                  | <b>Số lượng (n)</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|---------------------------------|---------------------|------------------|
| DFSP thông thường               | 24                  | 22,6             |
| DFSP-FS                         | 21                  | 19,8             |
| UXĐĐ ác tính                    | 50                  | 47,2             |
| U nguyên bào xơ cơ viêm ác tính | 1                   | 0,9              |
| Sarcôm nguyên bào xơ cơ độ thấp | 1                   | 0,9              |
| Sarcôm xơ nhầy                  | 8                   | 7,5              |
| Sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp     | 1                   | 0,9              |
| <b>Tổng</b>                     | <b>106</b>          | <b>100</b>       |

**Nhận xét:** Trong 106 TH thuộc nhóm u nguyên bào xơ cơ, UXĐĐ ác tính có 50 TH chiếm tỷ lệ cao nhất (47,2%), tiếp đến là DFSP có 45 TH (42,4%) (trong đó DFSP thông thường có 24 TH (22,6%) và DFSP-FS có 21 TH (19,8%)), sarcôm xơ nhầy (7,5%). U nguyên bào xơ cơ viêm ác tính, sarcôm nguyên bào xơ cơ độ thấp, sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp chỉ gặp 01 TH (0,9%).

**Sarcôm xơ bì lồi:**

**Vi thể:** 24 trường hợp DFSP đều có hình ảnh vi thể khá điển hình, u xâm nhập trung và hạ bì. Trên bề mặt, tế bào u xâm nhập đến hoặc sát với lớp thượng bì, biểu mô vảy bề mặt da không biến đổi. Ở phần đáy và ngoại vi u xâm nhập dọc theo các bó sợi liên kết và mô mỡ dưới da, tạo thành các hốc mỡ trong mô u. Tế bào u là các nguyên bào sợi hình thoi được sắp xếp tạo cấu trúc dạng bánh xe hoặc cuộn xoáy ("mẫu storiform"). Nhân tế bào u dài, không thấy nhân không điển hình, hoạt động nhân chia thấp. Mô đệm u có vùng nhiều xơ – sợi, đôi khi phát triển theo hướng xơ cứng với các dải collagen lớn. Có thể thấy tế bào khổng lồ, đại thực bào và các tế bào viêm nhưng rất hiếm. Không thấy hoại tử u.

**Hóa mô miễn dịch:** Trong 19 trường hợp DFSP thông thường được nhuộm CD34, có 17 TH dương tính lan tỏa chiếm 89,5%, 2 trường hợp DT ổ chiếm 10,5%, không gặp TH nào ÂT. DFSP âm tính với SMA (15/15), S100 (16/16), TLE1 (2/2) và EMA (3/3).

***Sarcôm xơ bì lõi biến thể sarcôm xơ:***

**Vi thể:** 21 trường hợp DFSP-FS đều có cấu trúc bó hoặc xương cá ở vùng trung tâm, quan sát kỹ ở vùng ngoại vi quanh u (ranh giới với mô lành) thấy cấu trúc cuộn xoáy (PL hình 5 E) ở 08 TH (38,1%) và các ổ xâm nhập mô mỡ (hình 3.5 C). Tế bào u hình thoi, mật độ tế bào cao, nhân lớn, tỷ lệ nhân chia tăng (11-31 nhân chia/10 vi trường ở độ phóng đại lớn), có nhân chia không điển hình và thường gặp nhân lớn đa hình thái. Mô đệm u nghèo xơ – collagen, 5/21 TH có mô đệm dạng nhầy. Vùng mật độ tế bào cao có thể có hoại tử u, mạch máu tăng sinh chia nhánh sung huyết gợi hình ảnh UTBQM.

**Hóa mô miễn dịch:** Trong 16 TH được nhuộm CD34, có 08 TH dương tính ổ chiếm 50%, 07 TH dương tính lan tỏa chiếm 43,75%, 01 TH âm tính đã được gửi hội chẩn, được làm bổ sung kỹ thuật FISH thấy bộc lộ gen PDGFB được chẩn đoán DFSP-FS. Nhuộm HMMD với một số dấu ấn khác cho kết quả DFSP-FS âm tính với SMA (8/8), S100 (11/11), TLE1 (8/8), EMA (6/6).

**Bảng 3.7. Mối liên quan giữa DFSP và DFSP-FS với mức độ bộc lộ CD34**

| Típ MBH   | CD34 DT lan tỏa | CD34 DT ổ hoặc ÂT | Tổng      |
|-----------|-----------------|-------------------|-----------|
| DFSP      | 17 (89,5%)      | 2 (10,5%)         | 19 (100%) |
| DFSP-FS   | 7 (43,7%)       | 9 (56,3%)         | 16 (100%) |
| Tổng số   | 24 (68,6%)      | 11 (31,4%)        | 35 (100%) |
| p = 0,009 |                 |                   |           |

**Nhận xét:** Ở nhóm DFSP thông thường, tỷ lệ CD34 dương tính ở hoặc Âm tính rất thấp chỉ 10,5%; trong khi đó ở nhóm DFSP-FS, tỷ lệ CD34 dương tính ở hoặc Âm tính tăng cao lên 56,25%; mối liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,009$ .

**UXĐĐ ác tính:**

**Mô bệnh học:** Với tiêu chí  $\geq 4$  nhân chia/ 10 vi trường ở độ phóng đại lớn, chúng tôi lựa chọn được 50 trường hợp UXĐĐ ác tính, trong đó 40 TH ở vị trí màng não chiếm 80%, 10 TH ngoài màng não chiếm 20% (7 TH sau phúc mạc và 3 TH ở thành ngực - màng phổi). Ở vùng ác tính thấp u được cấu tạo bởi các tế bào hình thoi trên nền mô đệm giàu collagen và mạch máu chia nhánh giống sừng hươu (PL hình 6 C), ở vùng ác tính cao, tế bào u nhân tròn – bầu dục bao quanh mạch với mô đệm nghèo collagen – giàu mạch máu chia nhánh gợi hình ảnh UTBQM (PL hình 6 D). Các đặc điểm nhân chia không điển hình, hoại tử, tăng mật độ tế bào, nhân không điển hình thường thường gặp ở vùng ác tính cao.

**HMMD của UXĐĐ:**

+ STAT6: có 19 trường hợp UXĐĐ được nhuộm STAT6, 18/19 trường hợp DT chiếm 94,7% (mức độ từ 1+ đến 4+); trong đó tế bào u DT nhân lan tỏa  $> 50\%$  (4+) có 11/19 trường hợp chiếm 57,9% (PL hình 6F), các mức độ DT còn lại (1+, 2+, 3+) lần lượt là 10,5%; 10,5% và 15,8%; 01 trường hợp Âm tính với STAT6 (5,3%).

+ CD34: Trên 39 trường hợp UXĐĐ được nhuộm CD34, có 32 trường hợp DT chiếm 82,1%; trong đó DT lan tỏa (hình 3.6 E) có 12 TH chiếm 30,8%; DT ở 20 TH chiếm 51,3%; 07 trường hợp Âm tính với CD34 chiếm 17,9% (đều ở vị trí màng não).

+ Trường hợp STAT6 âm tính ở màng não (VD17-06496), có CD34 dương tính ở, BCL2 dương tính, Âm tính với các dấu ấn khác (SMA, S100, EMA, SOX10, TLE1, SSTR2). TH được gửi hội chẩn và được kết luận UXĐĐ ác tính với STAT6 âm tính.

**Bảng 3.8. Mối liên quan giữa vị trí UXĐĐ với mức độ bộc lộ của CD34**

| <b>Vị trí UXĐĐ</b> | <b>CD34 DT lan tỏa</b> | <b>CD34 DT ổ hoặc ÂT</b> | <b>Tổng</b> |
|--------------------|------------------------|--------------------------|-------------|
| <b>Màng não</b>    | 7 (22,6%)              | 24 (77,4%)               | 31 (100%)   |
| <b>Khác</b>        | 5 (62,5%)              | 3 (37,5%)                | 8 (100%)    |
| <b>Tổng số</b>     | 12 (30,8%)             | 27 (69,2%)               | 39(100%)    |
| P = 0,029          |                        |                          |             |

**Nhận xét:** Trong UXĐĐ ác tính, tỷ lệ CD34 dương tính ổ hoặc ÂT ở vị trí màng não (77,4%) cao hơn rất nhiều so với ở các vị trí khác ngoài màng não (37,5%); sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,029$ .

***Sarcôm xơ nhày (Myxofibrosarcoma):***

08 TH sarcôm xơ nhày trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi từ 49 đến 87; ưu thế nữ (6/2); 07 TH u ở nông dưới da chi thể (87,5%), 01 TH ở sau phúc mạc. Các TH này đều có hình thái mô học khá giống nhau là cấu trúc nốt với sự đan xen giữa những vùng nghèo tế bào (độ ác tính thấp) và những vùng giàu tế bào (độ ác tính cao), tỷ lệ không đồng đều giữa các TH. Tại vùng ĐMH thấp (PL hình 7 A-B-C): tế bào u hình thoi hoặc sao rải rác, bào tương ưa toan nhẹ, nhân lớn vừa phải, tăng sắc, không điển hình, ít nhân chia; mô đệm dạng nhày nổi bật, nhiều mạch máu dài, hình cung, thành mỏng có thể thấy tế bào u và/hoặc tế bào viêm tập trung quanh mạch. Có thể gặp tế bào u hốc hóa, bào tương chứa chất nhày giống nguyên bào mỡ đứng rải rác trong mô đệm nhày (giả nguyên bào mỡ). Vùng ĐMH cao (PL hình 7 D-E-F) tế bào u hình thoi, nhân bất thường xen lẫn các tế bào không lồ nhiều nhân quái dị, bào tương rộng, ưa toan giống các tế bào cơ, sắp xếp tạo cấu trúc bó

với mật độ tế bào cao; nhiều nhân chia không điển hình, chảy máu, hoại tử trong u; nghèo mô đệm dạng nhầy, ít mạch máu, kèm xâm nhập viêm. Chúng tôi tiến hành nhuộm HMMD với TH u sau phúc mạc các dấu ấn S100, HMGA2, MDM2, CDK4, Desmin, SMA, CD34, MUC4 đều ÂT.

***Sarcôm dạng xơ nhày độ thấp (Low grade fibromyxoid sarcoma):***

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 01 trường hợp (hình 3.8), nam giới, 08 tuổi, u tái phát ở vùng khoeo chân (PL hình 8 A), có di căn phổi. Trên vi thể (PL hình 8 B-C-E) có sự pha trộn những vùng nghèo tế bào, giàu sợi keo với những ổ giàu tế bào trên nền mô đệm dạng nhầy nổi bật. Các tế bào u dạng nguyên bào xơ cơ, đơn dạng, rải rác tế bào có nhân tăng sắc, hiếm gặp nhân chia. Tế bào u tạo thành các bó ngắn hoặc các cấu trúc xoáy, mạch máu gồm các cung mạch nhỏ và các mạch có kích cỡ tiểu động mạch. Vùng giàu tế bào thường tập trung quanh mạch. Không có hoại tử u. Nhuộm HMMD cho thấy tế bào u DT bào tương lan tỏa với MUC4 (PL hình 8 D-F).

***3.2.2.3. Nhóm mô bào***

Trong nhóm này chúng tôi chỉ gặp 01 TH là U tế bào khổng lồ ác tính của mô mềm (PL hình 9). Bệnh nhân nam giới, 86 tuổi, có u ở mô mềm cẳng tay (không dính với xương), đường kính 7,2 cm. U có cấu trúc thùy, nốt, ngăn cách nhau bởi vách xơ dày. Tế bào u chủ yếu loại đơn nhân với nhân lớn, tròn hoặc bầu dục, ưa kiềm, hạt nhân rõ, nhiều nhân chia (> 20 nhân chia/ 10 vi trường) kèm nhân chia không điển hình, bào tương hơi ưa toan. Một số ổ tế bào u hình thoi, đa hình với nhân lớn không điển hình. Xen kẽ là các tế bào khổng lồ nhiều nhân dạng hủy cốt bào, không thấy dị sản xương. U xâm nhập vào cơ vân và diện cắt đáy (R1), có xâm nhập mạch máu trong mô liên kết cạnh u.



#### 3.2.2.4. Sarcôm cơ trơn

Típ MBH: Trong nghiên cứu của chúng tôi có 30 TH sarcôm cơ trơn đều là típ thông thường theo WHO năm 2013, không có TH nào sarcôm cơ trơn típ viêm theo TCYTTG năm 2020.

Vị trí: 23 TH sau phúc mạc và trong ổ bụng (76,7%); 05 TH ở phần mềm chi dưới (16,7%), trong đó 01 TH ở tĩnh mạch đùi; trung thất và thân mình đều có 01 TH chiếm 3,3%.

Vi thể: 22/30 TH là tế bào hình thoi đơn thuần (73,3%), 08 TH có hỗn hợp tế bào hình thoi và đa hình chiếm 26,7% (trong đó 1 TH có thành phần tế bào u đa hình chiếm > 50% mô u). Các tế bào u hình thoi có bào tương ưa xít sắp xếp thành bó gợi hình ảnh nguyên bào xơ cơ hoặc tế bào cơ trơn (PL hình 10 B-F). Tế bào đa hình có nhân lớn, méo mó, nhiều dị nhân, nhân chia không điển hình hoặc tế bào khổng lồ, bào tương ưa toan, đứng xen kẽ các bó tế bào hình thoi. 3/30 trường hợp (10%) có mô đệm dạng nhầy chiếm diện tích dao động từ 5% đến 30% mô u. TH u phát sinh ở vùng tĩnh mạch đùi (PL hình 10) có tiên lượng xấu, u xâm nhập gây huyết khối tại chỗ (PL hình 10 A), xâm nhập các mạch máu nhỏ (PL hình 10 E) và dây thần kinh đùi (PL hình 10 C-D).

HMMD: Cả 30 TH sarcôm cơ trơn đều DT với SMA, trong đó DT lan tỏa có 28/30 TH chiếm 93,3%; DT ổ có 2/30 TH chiếm 2,7%. Trên 23 TH sarcôm cơ trơn được nhuộm Desmin có 21 trường hợp DT chiếm 91,3%; trong đó DT lan tỏa 14/23 TH chiếm 60,9%, DT ổ 7/23 TH chiếm 30,4%; 02 TH âm tính chiếm 8,7%. Trên 15 TH sarcôm cơ trơn được nhuộm H-caldesmon có 13 trường hợp DT chiếm 86,7%, trong đó DT lan tỏa 12/15 trường hợp chiếm 80%, DT ổ 1/15 TH chiếm 6,7%; 02 TH âm tính chiếm 13,3%. Sarcôm cơ trơn AT với Myogenin (7/7), Myo-D1(1/1), S100(24/24), CK(1/1), CD34 (10/10), STAT6 (1/1), TLE1(1/1), HMGA2(2/2), MDM2/CDK4 (6/6), CD117(11/11), DOG1(15/15).

## 3.2.2.5. Sarcôm cơ vân

**Bảng 3.9. Các típ MBH của sarcôm cơ vân**

| <b>Típ MBH của sarcôm cơ vân</b> | <b>Số lượng (n)</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|----------------------------------|---------------------|------------------|
| Sarcôm cơ vân thể phôi           | 9                   | 40,9             |
| Sarcôm cơ vân thể hốc            | 6                   | 27,3             |
| Sarcôm cơ vân đa hình            | 2                   | 9,1              |
| Sarcôm cơ vân tế bào thoi        | 4                   | 18,2             |
| Sarcôm cơ vân dạng biểu mô       | 1                   | 4,5              |
| Tổng                             | 22                  | 100              |

**Nhận xét:** trong 22 TH sarcôm cơ vân, thể phôi gặp nhiều nhất (40,9%), tiếp đến là thể hốc (27,3%), thể tế bào thoi (18,2%), thể đa hình (9,1%), sarcôm cơ vân dạng biểu mô (4,5%).

**HMMD sarcôm cơ vân:**

Myogenin: 17/19 trường hợp DT (89,5%), 02 TH âm tính đều là sarcôm cơ vân tế bào thoi.

Myo-D1: 11/13 trường hợp DT (84,6%). 02 trường hợp ÂT đều là sarcôm cơ vân đa hình.

Desmin: 19/19 trường hợp DT (100%), 17/19 TH DT lan tỏa (89,5%).

H-Caldesmon: 3/3 TH cho kết quả ÂT (100%)

SMA: có 08 TH được nhuộm, trong đó 04 TH âm tính (50%), 04 TH dương tính ở (50%) là sarcôm cơ vân tế bào thoi.

**Sarcôm cơ vân phôi:** Trong số 09 TH sarcôm cơ vân phôi, loại thông thường có 07 TH, loại mất biệt hoá gặp 02 TH, không gặp loại chùm nho.

**Sarcôm cơ vân phôi thông thường:** Ở vật kính nhỏ, sarcôm cơ vân phôi gồm các tế bào hình tròn xen lẫn với những tế bào hình thoi, hình bầu dục với tỷ lệ khác nhau tùy từng TH, ở vật kính lớn hơn, có thể nhận rõ đặc điểm của

tế bào u và xác định được mức độ biệt hoá dựa vào hình thái của bào tương: Các tế bào trung mô nguyên thủy có bào tương rất mỏng, khó phát hiện, không có dấu hiệu của sự biệt hoá cơ vân. Nhân tròn, bầu dục hoặc hình thoi, nằm ở vị trí trung tâm, bờ nhân có thể nhẵn, gồ ghề hoặc có khía. Chất nhiễm sắc đậm nhưng mịn, hạt nhân không rõ. Những nguyên bào cơ vân đang biệt hoá có bào tương rộng hơn, ưa axit, thường đẩy nhân tròn lệch tâm, là hình ảnh đặc trưng của sarcôm cơ vân phôi. Một số TH có mô đệm dạng nhày. U có mật độ tế bào cao và thường có hoại tử u. 7/7 TH sarcôm cơ vân phôi thông thường trong nghiên cứu đều DT với Myogenin ở mức độ 2+ (10-50%), 5/5 TH dương tính với Myo-D1.

02 TH sarcôm cơ vân phôi bất thực sản có nhiều tế bào nhân lớn, nhân quái, hoạt động nhân chia cao (>40 nhân chia/10 vi trường), nhiều nhân chia không điển hình và DT rải rác 1+ (<10%) với dấu ấn Myogenin.

**Sarcôm cơ vân hốc:** Trên 06 TH sarcôm cơ vân hốc, thấy các tế bào u sắp xếp thành ổ, hốc ( nang) hoặc thành nhóm, ngăn cách bởi những bè xơ giàu mạch máu. Vùng trung tâm của hốc, tế bào mất kết dính, trở nên lỏng lẻo, trong khi những tế bào ở vùng rìa, gần vách xơ lại tựa sát nhau, tạo nên một cấu trúc gợi hình ảnh hốc giống phế nang phôi. 4/6 TH sarcôm cơ vân hốc có các ổ cấu trúc dạng đám đặc, trong đó có 1 TH cấu trúc dạng đặc nổi trội hay còn gọi là biến thể đặc của sarcôm cơ vân hốc (PL hình 11), tế bào tròn, bào tương ít, thường nằm ở trung tâm và đứng rời rạc. Loại tế bào thứ hai lớn hơn, hình đa diện hoặc hình lăng trụ, tựa trên bè xơ và lồi vào lòng hốc. Những tế bào này luôn có bào tương rộng, ưa axit, dạng sợi, ở vùng dạng đặc, bào tương tế bào có thể rộng và sáng màu (PL hình 11E), nhân tròn, hoặc bầu dục, chất nhiễm sắc đậm có từ 1-3 hạt nhân. Các TH sarcôm cơ vân hốc đều DT lan tỏa (>75% tế bào u) với Myogenin (4/4), Desmin (4/4), Myo-D1 (1/1) và ÂT với SMA (2/2).

**Sarcôm cơ vân đa hình:** chúng tôi gặp 02 TH, trên tiêu bản mô học đều có sự trộn lẫn giữa tế bào hình thoi dài và những tế bào tròn hoặc đa diện. Tế bào đa hình thái, với nhiều tế bào quái dị, nhân bầu dục, tròn hoặc hình túi, bắt màu đậm, hạt nhân lớn hoặc nhiều hạt nhân, nhiều nhân chia và nhân chia bất thường. Nhiều tế bào không lồ nhiều nhân, bào tương rộng, dạng hạt, ưa toan, một số chứa nhiều glycogen trong bào tương, bào tương sáng hoặc hóc hóa giống các nguyên bào mỡ hoặc tế bào dạng mô bào trong sarcôm đa hình không biệt hóa. HMMD: cả 02 TH đều DT lan tỏa với Desmin và DT ỏ với Myogenin (<10 %), 1/2 trường hợp DT ỏ với SMA; cả 2 đều ÂT với H-caldesmon và Myo-D1.

**Sarcôm cơ vân tế bào thoi:** 04 TH trong nghiên cứu này có đặc điểm mô học là thành phần tế bào thoi nổi trội, nhân bầu dục, đa hình, bào tương nhọn hai đầu và ưa axit nhẹ, sắp xếp tạo bó, rất giống tế bào cơ trơn hoặc nguyên bào xơ cơ. Mô đệm u có vùng xơ hóa rộng. Nhuộm HMMD thấy cả 04 TH đều DT với Desmin, SMA, DT và Myo-D1. 2/4 TH có DT ỏ (<10%) với Myogenin (02 TH còn lại ÂT). Cả 04 TH đều được gửi hội chẩn và khẳng định chẩn đoán bởi giáo sư Fletcher (ở Mỹ), trong đó có 02 TH lúc đầu chúng tôi chẩn đoán nhầm với sarcôm cơ trơn và sarcôm nhóm nguyên bào xơ cơ (PL hình 12).

**Sarcôm cơ vân dạng biểu mô:** chúng tôi chỉ gặp 01 TH (VD17-30982 – PL hình 13) là bệnh nhân nữ 41 tuổi, u mặt trong cơ đùi, đường kính 4 cm. Trên vi thể thấy tế bào u dạng biểu mô có nhân tròn hoặc bầu dục, kích thước lớn, một số rõ hạt nhân, nhiều nhân chia (39 nhân chia/10 vi trường) và nhân chia không điển hình, bào tương khá rộng hơi ưa toan hoặc sáng màu, sắp xếp tạo cấu trúc đám đặc hoặc ỏ, hoại tử u 10%. Dựa vào các đặc điểm vi thể trên chúng tôi chẩn đoán một sarcôm có hình thái tế bào dạng biểu mô với độ ác tính cao. Bệnh phẩm được gửi hội chẩn ở nước ngoài (Mỹ); được nhuộm

HMMD cho kết quả tế bào u DT lan tỏa với Desmin và Myo-D1, DT ỏ với Myogenin, ẮT với CK và S100, được giáo sư Fletcher và đồng nghiệp chẩn đoán là sarcôm cơ vân dạng biểu mô (Epithelioid rhabdomyosarcoma).

### 3.2.2.6. U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính

**Mô bệnh học:** Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận 17 trường hợp UVTKNVAT, trong đó 3/17 TH u Triton ác tính chiếm 17,6%, 14/17 TH tít thông thường (82,4%) trong đó có 02 TH dị sản xương (biệt hóa thành phần dạng sarcôm xương) (PL hình 14), không gặp TH nào tít dạng biểu mô và UVTKNVAT chế hắc tố (tít mô học mới được bổ sung vào nhóm ác tính theo phân loại TCYTTG năm 2020). UVTKNVAT tít thông thường có hình thái khá đa dạng nhưng đều có đặc điểm chung gồm các tế bào hình thoi với mật độ tế bào cao, sắp xếp thành bó đan xen tỏa các hướng hoặc đan chéo nhau tạo góc nhọn (cấu trúc xương cá trích) khá giống trong DFSP-FS. Tuy nhiên, vẫn có những dấu hiệu đặc thù gợi ý sự biệt hóa thần kinh: Sự xen kẽ giữa những vùng giàu tế bào và những vùng nhày nghèo tế bào, gọi nguồn gốc thần kinh và nguồn gốc tế bào Schwann lành tính. Tế bào u thường tập trung quanh mạch; đôi khi xoắn với nhau vòng xoắn giống dây thần kinh hoặc những thể tận cùng thần kinh xúc giác. Hiếm gặp hình ảnh hàng rào nhân (hay gặp trong u lành tính). Bào tương tế bào mờ nhạt, ranh giới không rõ. Nhân dài, đậm màu, không đều, uốn lượn hình làn sóng (wavy), hai đầu nhọn hoặc tù ở một đầu (hình đầu đạn), hạt nhân không rõ, nhiều nhân chia. Một lưu ý là, ở vùng ngoại vi, 4/17 TH có hình ảnh giống với u xơ thần kinh. Ở 03 TH u Triton ác tính, ngoài thành phần tế bào thoi, có thêm các ổ tế bào tròn hoặc biệt hóa dạng nguyên bào cơ vân với mật độ tế bào cao và giàu nhân chia. 5/17 TH có mô đệm dạng nhày, 6/17 TH có mô đệm giàu collagen – kính hóa, 1/17 TH có mô đệm giàu tế bào viêm.

**HMMD:** 3/3 TH u Triton ác tính DT với Desmin, Myogenin và Myo-D1 ở các vùng có biệt hóa dạng nguyên bào cơ vân; 5/5 trường hợp UVTKNVAT tít thông thường ÂT với 3 dấu ấn này. Trên 10 TH được nhuộm H3K27me3, có 6/10 TH mất bộc lộ hoàn toàn chiếm 60%, 1/10 TH mất bộc lộ từng vùng chiếm 10%, 3/10 TH không mất bộc lộ chiếm 30%. UVTKNVAT dương tính ỏ với S100 (9/16 – 56,23%), SOX10 (3/10 – 30%), GFAP (2/9), CD34 (3/9), EMA (4/10), TLE1 (2/9), CK (1/4). UVTKNVAT âm tính với SMA (3/3), H-caldesmon (2/2), STAT6 (2/2).

### 3.2.2.7. EGIST

EGIST chiếm tỷ lệ 2,2% (8/363) trong toàn bộ SMM và 5,9% (8/136) ở SMM sau phúc mạc và trong ổ bụng.

Trên 08 trường hợp EGIST ở nghiên cứu này, có 06 trường hợp EGIST tế bào thoi đơn thuần chiếm 75%, 02 trường hợp EGIST thể hỗn hợp tế bào thoi và tế bào dạng biểu mô chiếm 25% (PL hình 16 A-B-C), không có TH nào EGIST thể biểu mô đơn thuần. 5/8 TH có mô đệm dạng nhầy chiếm 62,5% (từ 10% đến 40% diện tích u).

HMMD: 8/8 TH đều DT lan tỏa với CD117 và DOG1 (PL hình 16 D-E); 4/5 trường hợp DT với CD34 chiếm 80% (DT ỏ 02 ca, DT lan tỏa 02 ca), 01 trường hợp CD34 ÂT (PL hình 16 F); 2/7 trường hợp DT ỏ với SMA, 2/6 trường hợp DT ỏ với S100. 3/3 trường hợp ÂT với Desmin.

3.2.2.8. Các sarcôm nguồn gốc không chắc chắn (không rõ nguồn gốc biệt hóa)

**Bảng 3.10. Phân loại các sarcôm có nguồn gốc không chắc chắn**

| Típ MBH                          | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------------|--------------|-----------|
| Sarcôm bao hoạt dịch             | 28           | 51,9      |
| Sarcôm dạng biểu mô              | 7            | 12,9      |
| Sarcôm phần mềm thể hốc          | 5            | 9,2       |
| Sarcôm tế bào sáng của phần mềm  | 3            | 5,6       |
| Sarcôm sụn dạng nhầy ngoài xương | 3            | 5,6       |
| Sarcôm Ewing ngoài xương         | 3            | 5,6       |
| U tế bào tròn nhỏ sinh xơ        | 3            | 5,6       |
| Pecoma ác tính ngoài thận        | 1            | 1,8       |
| U dạng vân ác tính ngoài thận    | 1            | 1,8       |
| Tổng                             | 54           | 100       |

**Nhận xét:** sarcôm BHD chiếm tỷ lệ cao nhất với 28/54 TH (51,9%), tiếp đến là sarcôm dạng biểu mô (12,9%), sarcôm phần mềm thể hốc (9,2%), Pecoma ác tính ngoài thận và U dạng vân ác tính ngoài thận chỉ gặp 1 TH (1,8%).

**Sarcôm BHD:**

**Mô bệnh học:** Trong 28 TH sarcôm BHD, típ đơn pha tế bào thoi có 15 TH (53,6%), típ hai pha có 08 TH (28,6%), 05 TH típ kém biệt hóa (17,8%). 14/28 TH có mô đệm giàu collagen (PL hình 18C), 02 TH có ổ can xi hoá giữa các tế bào thoi (PL hình 18B).

*Sarcôm BHD hai pha* chứa cả 2 thành phần: tế bào biểu mô và tế bào hình thoi với tỷ lệ không đều, đan xen. Thành phần biểu mô có cấu trúc ống tuyến được lót bởi tế bào biểu mô hình khối vuông hoặc hình trụ, lòng chứa chất tiết màu hồng. Biệt hoá vảy gặp 01 TH (PL hình 17) với các đám ổ tế bào dạng biểu mô vảy sừng hóa ở trung tâm (cầu sừng). Tế bào biểu mô thường nhạt màu, bào tương rộng hơn tế bào hình thoi, màng bào tương rõ. Thành phần tế

bào hình thoi gồm những tế bào nhỏ, đồng dạng, tỉ lệ nhân/bào tương cao, cấu trúc bó giống DFSP-FS với nhiều mạch máu chia nhánh dạng quanh mạch.

*Sarcôm BHD đơn pha tế bào thoi* gồm các tế bào hình thoi giống tế bào hình thoi trong sarcôm BHD hai pha, tế bào nhỏ đồng dạng, tỉ lệ nhân/bào tương cao, sắp xếp tạo cấu trúc bó (PL hình 18A), một số tế bào hơi bầu, bào tương sáng gợi lại sự biệt hóa biểu mô. Tế bào u thường vây quanh các khe mạch chia nhánh (90% các TH, nổi bật khi nhuộm CD34 – PL hình 18 F).

*Sarcôm BHD kém biệt hoá*: 05 TH nổi trội là tế bào kém biệt hoá, tròn nhỏ hoặc hơi thoi, kiềm tính đậm, dạng mảng đặc hoặc xen kẽ với những ổ nhỏ typ 2 pha hoặc xen kẽ với thành phần tế bào hình thoi typ đơn pha. Một số vùng tế bào kém biệt hoá giống u tế bào tròn ác tính, nhiều nhân chia và hoại tử rộng, mô đệm nghèo sợi collagen có thể thấy cấu trúc mạch máu chia nhánh.

**HMMD**: TLE1 dương tính 23/23 TH (100%), trong đó DT lan tỏa 95,6% (PL hình 17 F và hình 18 D) ở các typ MBH, 01 trường hợp DT ổ ở typ kém biệt hoá; EMA dương tính ổ 16/24 TH (66,7%), DT lan tỏa 3/24 TH (12,5%); ÂT 5/24 TH (20,8%); CK dương tính ổ 15/22 TH (68,2%), DT lan tỏa 1/22 TH (4,5%), ÂT 6/22 TH (27,3%); Ngoài ra sarcôm BHD dương tính ổ với BCL2 (8/8), CD99 (1/1), S100 (4/17). Sarcôm BHD âm tính với Desmin(10/10), CD34 (15/15), SMA (9/9), H-caldesmon (3/3), Myogenin (7/7). 01 TH sarcôm BHD hai pha biệt hoá vậy có CK5/6 dương tính ổ (PL hình 17 D).

***Sarcôm Ewing ngoài xương***:

Trong nghiên cứu gặp 03 TH sarcôm Ewing ngoài xương có tuổi lần lượt là 17, 24, 42; tương ứng với các vị trí: sau phúc mạc (cạnh cột sống) (PL hình 19), mạc treo và trong cơ đùi; kích thước u (cm) lần lượt là 17, 13, 18. U gồm các tế bào có nhân tròn hoặc bầu dục, đồng dạng, bào tương ít ưa kiềm hoặc ưa toan nhẹ, đôi khi hóc hóa chứa glycogen. Nhân tế bào nhỏ, đơn dạng, màng nhân nhẵn, chất nhiễm sắc dạng hạt nhỏ, hạt nhân tròn nhỏ, một số có



khía, mô đệm u hẹp (PL hình 19 D) hoặc không có. Tế bào tập trung thành khối, thành thùy hoặc thành hốc, ngăn cách nhau bởi dải xơ mạch. Tỷ lệ nhân chia cao, hoại tử rộng. 1/3 TH có cấu trúc dạng hoa hồng hoặc giả hoa hồng (PL hình 19 E). Nhuộm HMMD thấy cả 03 TH đều DT lan tỏa với CD99 (màng bào tương) (PL hình 19 F) và NKX2.2 (nhân tế bào); nhưng ÂT với ETV4, CCNB3, BCOR và các dấu ấn dòng lympho.

### **Sarcôm phần mềm thể hốc:**

05 bệnh nhân (nam giới chiếm 80%) có độ tuổi trung bình là 27; 4/5 TH (80%) ở người lớn trẻ, kích thước u > 5 cm, vị trí sâu trong cơ mông, đùi, cẳng chân (đại thể PL hình 20); TH còn lại là trẻ em (2 tuổi), u kích thước nhỏ 2 cm ở hốc mắt; 2/5 TH có di căn não (hình ảnh MRI – PL hình 21 A) được PT não trước khi phát hiện u nguyên phát ở mông (PL hình 21 B). Hình ảnh vi thể khá giống nhau, với các tế bào u dạng biểu mô, bào tương rộng sáng màu hoặc ưa toan, nhân trung tâm, có thể có hạt nhân, hiếm nhân không điển hình và nhân chia, sắp xếp tạo cấu trúc hốc, nang (dạng phế nang) có vùng cấu trúc đặc, xen kẽ với hệ thống mạch máu tăng sinh (PL hình 21 C-D), xâm nhập mạch gặp ở người lớn. TH u ở hốc mắt có ranh giới khá rõ, nổi bật cấu trúc đặc, có vùng cấu trúc dạng hốc - nang, không thấy xâm nhập mạch. Nhuộm HMMD với TFE3 và đều cho kết quả DT nhân ở mức độ 2+ đến 3+ (PL hình 21F). Các dấu ấn khác (CK, CD56, ChrommoganinA, S100, Synaptophysin, Myogenin, Desmin, RCC, Pax-8, HMB45, MelanA, Hepa-1, ERG, TTF1, Inhibin, GFAP) dùng để chẩn đoán phân biệt đều ÂT.

### **U tế bào tròn nhỏ xơ hóa:**

Chúng tôi gặp 03 TH u tế bào tròn nhỏ xơ hóa trong ổ bụng (mạc treo và tiểu khung). Hình ảnh vi thể khá giống nhau. Tế bào u khá đồng dạng, nhân tròn nhỏ tăng sắc, bào tương hẹp ái toan, ranh giới không rõ, nhiều nhân chia (PL hình 22D). U có cấu trúc ổ, đám, bè với kích thước và hình dạng thay đổi,

hoại tử trung tâm rải rác (PL hình 22 C). Mô đệm xơ phong phú, nổi bật, là nguyên bào xơ và nguyên bào xơ cơ trên nền chất ngoại bào lỏng lẻo hoặc collagen (PL hình 22 C, ngôi sao). HMMD cho thấy sự biệt hóa đa dạng gồm biểu mô, liên kết và thần kinh: 3/3 TH (100%) DT với CK (PL hình 22F), EMA, vimentin, với Desmin (dương tính dạng dot - like) (PL hình 22 E); ÂT với Myogenin (2/2) và SMA (1/1); Tế bào u cũng DT ỏ với CD56 (3/3), S100 (1/2), NSE (1/3), ÂT với các dấu ấn thần kinh nội tiết như ChrommogradinA (3/3) và Synaptophysin (1/1). DT nhân với WT1 (2/3 TH).

#### **U dạng vân ác tính ngoài thận:**

01 TH trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân nam giới, 08 tuổi, có u ở phần mềm vùng vai – thành ngực, phát hiện tình cờ sau khi chụp cắt lớp (PL hình 23A) vì lý do ngã chấn thương vùng cánh tay. Trên vi thể thấy u tăng sinh các tế bào tròn mật độ cao, nhân khá lớn, hạt nhân rõ, chiều nhân chia, bào tương hẹp, rời rạc, lan tỏa hoặc tụ thành đám, nghèo mô đệm (PL hình 23 B-C). Một số tế bào u có nhân lệch về một phía, bào tương hơi ưa toan hoặc sáng màu. Kết quả HMMD: CK dương tính ỏ (PL hình 23 E), INI1 mất bộc lộ hoàn toàn với nhân tế bào u (PL hình 23 F), Ki 67 (+) > 30% (PL hình 23 D). Bệnh nhân được hội chẩn Giáo sư Fletcher (Mỹ) và được khẳng định chẩn đoán là u dạng vân ác tính ngoài thận.

#### **Sarcôm dạng biểu mô:**

07 trường hợp ES trong nghiên cứu (3 nam và 4 nữ) tuổi dao động từ 8 đến 53 tuổi (trung bình 30,1); 03 TH u ở đầu mặt cổ (42,9 %) (Đại thể PL hình 24 A-B-C), 02 TH ở bàn tay, 01 TH ở bàn chân, 01 TH ở mông; 6/7 TH u nông có loét da (chiếm 85,7%), ranh giới không rõ, xâm nhập da xung quanh, TH còn lại ở sâu trong cơ mông (chiếm 14,3%), u ranh giới rõ, chảy máu, nang hóa trung tâm. U có kích thước dao động từ 2,5 cm đến 9 cm (trung bình 5,1 cm), trong đó 5 TH <5 cm (71,4%); 2 TH 5-10 cm (28,6%).

Hình ảnh MBH khá giống nhau, tế bào u hình thoi hoặc dạng biểu mô, nhân lớn, hạt nhân rõ, tỷ lệ nhân chia thay đổi (từ 12 đến 28 nhân chia/10 vi trường ở độ phóng đại lớn), bào tương rộng, một số ưa a xít, ranh giới tế bào không rõ (PL hình 24D, hình 25C). U có cấu trúc dây, đám, ổ, hoại tử ở trung tâm tạo ra một hình ảnh giả u hạt (granuloma) (PL hình 25A). Mô đệm giàu collagen và kính hóa, kèm xâm nhập nhiều tế bào viêm mạn. Với đặc điểm đại thể u có ranh giới không rõ, xâm nhập trung và thượng bì da gây loét da kết hợp với đặc điểm tổn thương dạng viêm u hạt nên 3/7 TH (42,7%) có chẩn đoán ban đầu nhầm với tổn thương viêm loét mạn tính. TH u ở bàn chân có xâm nhập mạch và di căn hạch vùng khoeo (14,3%) (PL hình 25).

Hóa mô miễn dịch: Ck dương tính 7/7 TH (100%); EMA dương tính 4/4 TH (100%); CD34 DT ổ 6/6 trường hợp (100%); ERG dương tính ổ trong 3/4 TH (75%); 6/6 trường hợp ÂT với CD31; 7/7 TH mất bộc lộ hoàn toàn với dấu ấn INI1 (âm tính nhân). 1/3 trường hợp (33,3%) có p63 dương tính ổ.

### 3.2.2.9. Sarcôm không biệt hóa/không xếp loại

**Bảng 3.11. Tỷ lệ các típ MBH sarcôm không biệt hóa/không xếp loại**

| Típ MBH   | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---|--------------|-----------|
| Sarcôm tế bào thoi không xếp loại                 | 8            | 36,4      |
| Sarcôm đa hình không biệt hóa                     | 7            | 31,9      |
| Sarcôm tế bào thoi và dạng biểu mô không xếp loại | 2            | 9,1       |
| Sarcôm tế bào dạng biểu mô không biệt hóa         | 1            | 4,5       |
| Sarcôm tế bào thoi và dạng nhầy không xếp loại    | 2            | 9,1       |
| Sarcôm tế bào thoi và tròn không biệt hóa         | 1            | 4,5       |
| Sarcôm đa hình có biệt hóa cơ                     | 1            | 4,5       |
| Tổng  | 22           | 100       |

**Nhận xét:** Có 22 TH thuộc nhóm sarcôm không biệt hóa/không xếp loại, trong đó sarcôm tế bào thoi không xếp loại gặp nhiều nhất với 8/22 (36,4%),

tiếp đến là sarcôm đa hình không biệt hóa có 7 TH (31,9%), 01 TH sarcôm đa hình có biệt hóa cơ.

Các u trong nhóm này có hình thái đa dạng: tế bào thoi, đa hình, dạng biểu mô, tế bào tròn, dạng nhầy hoặc hỗn hợp. Nhuộm HMMD thường âm tính với các dấu ấn xác định nguồn gốc biệt hóa.

Sarcôm đa hình không biệt hóa có hình thái đa dạng. Tế bào u đa hình gồm: tế bào khổng lồ kỳ dị trộn lẫn cùng các tế bào thoi và các tế bào tròn giống mô bào. Thành phần tế bào thoi là các nguyên bào xơ, nguyên bào xơ cơ sắp xếp tạo cấu trúc bó. Một số TH các tế bào thoi sắp xếp một cách ngẫu nhiên, thông thường là những bó ngắn dạng xoáy lốc (storiform) hoặc dạng bánh xe (cartwheel). Xen lẫn giữa tế bào thoi là các tế bào tròn hoặc đa diện, đôi khi bào tương dạng bọt giống mô bào, sắp xếp tự do không có cấu trúc rõ ràng quanh các mạch máu. Tỷ lệ nhân chia rất cao, thường trên 20 nhân chia/10 vi trường, nhiều nhân chia không điển hình, kỳ quái. Mô đệm chủ yếu sợi tạo keo mảnh bao quanh những tế bào u. Xâm nhập viêm mạn tính lan tỏa trong mô đệm chủ yếu lymphô bào và tương bào, đôi khi có bạch cầu đa nhân, có thể gặp tế bào bọt trong u vàng (xanthoma cell). Hoại tử và chảy máu trong u thường gặp.

Sarcôm tế bào thoi không biệt hóa với thành phần tế bào thoi nổi trội, có thể giống với các sarcôm tế bào thoi khác, mật độ tế bào và tính chất nhân thay đổi theo từng vùng và mức độ ác tính, nhân chia dao động từ 5 đến 35 trên 10 vi trường ở độ phóng đại lớn, bào tương hẹp, nhạt màu. U có cấu trúc bó, đôi khi có xoáy lốc. Mô đệm dạng nhầy hoặc xâm nhập viêm. Một số TH có sự phối hợp tế bào hình thoi với tế bào dạng biểu mô không biệt hóa. Cần lưu ý thành phần tế bào dạng biểu mô có thể giống như một ung thư biểu mô kém biệt hóa hoặc u hắc tố ác tính với nhân lớn, ưa kiềm, rõ hạt nhân, bào tương rộng ưa toan, đứng rời rạc, thành dây, đám, ổ, hốc trên nền mô đệm xơ kính hóa. Kết quả nhuộm HMMD âm tính với các dấu ấn thuộc dòng biểu mô (CK-, EMA-) và kháng thể dòng hắc tố (S100-, HMB45-, MelanA-).

**Bảng 3.12. Tổng hợp một số đặc điểm chính về MBH và HMMD của một sốтип SMM**

| <b>Típ MBH</b>              | <b>Vi thể</b>   | <b>HMMD</b>                              |
|-----------------------------|---|--|
| SM biệt hóa cao             | Tế bào mỡ nhân không điển hình, tế bào đệm nhân không điển hình                                 | MDM2 (+)<br>CDK4 (+)                     |
| SM mất biệt hóa             | Vùng SM biệt hóa cao, vùng mất biệt hóa (tế bào thoi hoặc đa hình)                              | MDM2 (+)<br>CDK4 (+)                     |
| SM dạng nhầy                | Tế bào mỡ trên nền mô đệm dạng nhầy, mạch máu nhỏ phong phú                                     | MDM2 (-)<br>CDK4 (-)<br>FISH: DDIT3 (+)  |
| DFSP                        | Tế bào thoi, cấu trúc cuộn xoáy   | CD34 (+) mạnh, lan tỏa                   |
| DFSP-FS                     | Tế bào thoi, cấu trúc bó, dạng sarcôm xơ  | CD34 (+) ồ, yếu                          |
| UXĐĐ                        | Tế bào thoi, cấu trúc quanh mạch, mô đệm collagen   | STAT6 (+)<br>CD34 (+)                    |
| Sarcôm xơ nhầy              | Tế bào thoi hoặc đa hình trên nền mô đệm dạng nhầy, tế bào viêm mạn, mạch máu vòng cung kéo dài | Không có KT đặc hiệu                     |
| Sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp | Tế bào thoi, đơn dạng, mật độ thấp, mô đệm dạng nhầy  | MUC4 (+)                                 |
| Sarcôm cơ trơn              | Tế bào thoi, bào tương ưa toan, cấu trúc bó   | SMA (+)<br>Desmin (+)<br>H-Caldesmon (+) |

| <b>Típ MBH</b>            | <b>Vi thể</b>  | <b>HMMD</b>   |
|---------------------------|--|---|
| Sarcôm cơ vân bào thai    | Tế bào tròn, hơi thoi, nguyên bào cơ vân, rời rạc, lan tỏa                           | Myogenin (+)<br>Myo-D1 (+)<br>Desmin (+)                                    |
| Sarcôm cơ vân hốc         | Tế bào tròn hoặc dạng biểu mô, sắp xếp tạo cấu trúc hốc - nang, nguyên bào cơ vân    | Myogenin (+)<br>Myo-D1 (+)<br>Desmin (+)                                    |
| Sarcôm cơ vân tế bào thoi | Tế bào thoi, bào tương ưa toan, cấu trúc bó, mô đệm có vùng xơ hóa                   | Myogenin (+/-)<br>Myo-D1 (+/-)<br>Desmin (+)<br>H-Caldesmon (-)             |
| Sarcôm cơ vân đa hình     | Tế bào đa hình, bào tương hơi ưa toan, nguyên bào cơ vân đa hình                     | Myogenin(+) <10%<br>Desmin(+)   |
| UVTKNVAT thông thường     | Tế bào thoi, nhân lượn sóng, cấu trúc bó, vùng gợi u xơ thần kinh                    | S100 (+), SOX10(+)<br>H3K27me3 mất bộc lộ                                   |
| U Triton ác tính          | Vùng tế bào thoi xen kẽ vùng tế bào tròn dạng nguyên bào cơ vân                      | Myogennin(+),<br>Desmin(+) vùng nguyên bào cơ vân. H3K27me3 mất bộc lộ vùng |
| EGIST                     | Tế bào thoi, tế bào dạng biểu mô (hiếm gặp), bào tương hơi sáng màu hoặc ưa toan nhẹ | DOG1 (+)<br>CD117(+)  |
| Sarcôm BHD                | - Đơn pha tế bào thoi, cấu trúc bó hoặc quanh mạch, mô đệm collagen                  | TLE1 (+) mạnh, lan tỏa<br>CK(+), EMA (+)                                    |

| <b>Típ MBH</b>                   | <b>Vi thể</b>   | <b>HMMD</b>  |
|----------------------------------|---|--|
|                                  | - Hai pha tế bào thoi và dạng biểu mô (đám, gợn tuyến), quanh mạch<br>- Kém biệt hóa: tế bào tròn hoặc hơi thoi |  |
| Sarcôm dạng biểu mô              | Tế bào thoi hoặc dạng biểu mô, cấu trúc dạng u hạt với hoại tử trung tâm, mô đệm nhiều tế bào viêm.             | INI1 mất bộc lộ                                      |
| Sarcôm phần mềm thể hốc          | Tế bào dạng biểu mô sắp xếp tạo cấu trúc nang – hốc   | TFE3 (+)<br>Myogenin (-)                             |
| Sarcôm tế bào sáng               | Tế bào thoi hoặc dạng biểu mô, bào tương sáng màu, mô đệm giàu collagen   | S100 (+)<br>HMB45 (+)<br>MelanA (+)                  |
| Sarcôm sụn dạng nhầy ngoài xương | Tế bào dạng biểu mô sắp xếp thành dây hoặc thùy trên nền mô đệm dạng nhầy sụn                                   | S100 (+)<br>SOX9 (+)<br>CK (-)                       |
| U tế bào tròn nhỏ sinh xơ        | Đám tế bào tròn nhỏ trên nền mô đệm xơ hóa nổi bật  | CK (+)<br>Desmin (+) chấm(Dot-like)<br>WT1 (+)       |
| Sarcôm Ewing ngoài xương         | Tế bào tròn, cấu trúc hoa hồng  | CD99 (+) mạnh lan tỏa<br>NKX2.2 (+)                  |
| U dạng vân ác tính ngoài thận    | Tế bào tròn hoặc dạng vân   | INI1 mất bộc lộ                                      |
| Sarcôm đa hình không biệt hóa    | Tế bào đa hình hoặc thoi xen kẽ tế bào viêm   | Không có KT đặc hiệu<br>Ck (-), Desmin (-), S100 (-) |

### 3.3. Một số yếu tố đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng

#### 3.3.1. Một số yếu tố đại thể

- Kích thước (KT) u:

**Bảng 3.13. Phân bố SMM theo kích thước u**

| KT u (cm)     | Số lượng | Tỷ lệ % |
|---------------|----------|---------|
| $\leq 5$      | 88       | 24,2    |
| $>5-\leq 10$  | 120      | 33,1    |
| $>10-\leq 15$ | 53       | 14,6    |
| $>15$         | 102      | 28,1    |
| Tổng          | 363      | 100     |

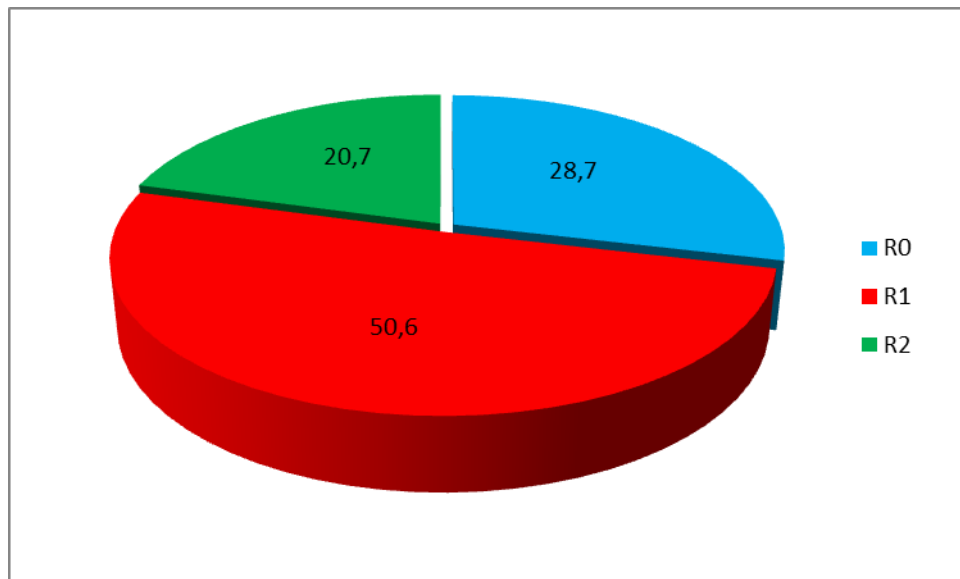
**Nhận xét:** u nhỏ nhất là 1,5 cm, lớn nhất là 50 cm, trung bình 11,3 cm, u  $\leq 5$ cm có 88 TH (24,2%); u > 5cm (75,8%); >15 cm (28,1%).

- Độ sâu của u: 87/363 TH (24%) u ở nông bề mặt (dưới da); 276/363 TH (76%) u sâu. Trong đó ở thân mình, tứ chi và đầu mặt cổ khối u ở sâu chiếm 59,2% (126/213) và khối u ở nông chiếm 40,8% (87/213).

- Đặc điểm xâm lấn tạng của SMM trong ổ bụng và sau phúc mạc: Trên 136 SMM trong ổ bụng và sau phúc mạc, có 70 TH xâm lấn (51,5%) và 66 TH không xâm lấn (48,5%). 19/136 TH (14%) xâm lấn ruột (ruột non hoặc đại tràng); 18/136 TH (13,2%) xâm lấn thận – niệu quản; 16/136 TH (11,7%) xâm ra cơ thành bụng hoặc ra da; 6/136 TH (4,4%) xâm lấn lách – đuôi tụy; 4/136 TH (2,9%) xâm lấn bàng quang; 3/136 TH (2,2%) xâm lấn tuyến thượng thận; 1/136 TH (0,7%) xâm lấn tử cung – phần phụ; 2/136 TH (1,5%) xâm nhập thành tĩnh mạch chủ; 1/136 TH (0,7%) xâm nhập xương cột sống.



### 3.3.2. Diện cắt phẫu thuật



**Biểu đồ 3.3. Đặc điểm diện cắt phẫu thuật của SMM**

**Nhận xét:** Tỷ lệ diện cắt AT trên vi thể là 28,7% (104/363); diện cắt DT (R1-2) là 71,3% (259/363), trong đó DT trên vi thể (R1) là 50,6%.

**Bảng 3.14. Mối liên quan giữa R và tính chất xâm lấn của SMM sau phúc mạc-trong ổ bụng**

| Tính chất xâm lấn | Diện cắt PT |            | Tổng         |
|-------------------|-------------|------------|--------------|
|                   | R0 (%)      | R1-2 (%)   |              |
| Không             | 32 (48,5%)  | 34 (51,5%) | 66 (100%)    |
| Có                | 22 (31,4%)  | 48 (68,8%) | 70 (100,0%)  |
| Tổng              | 54 (39,7%)  | 82 (60,3%) | 136 (100,0%) |
| p = 0,042         |             |            |              |

**Nhận xét:** trên 136 SMM sau phúc mạc – trong ổ bụng, tỷ lệ R1-2 ở nhóm không xâm lấn là 51,5%, tăng lên 68,6% ở nhóm có xâm lấn tạng xung quanh, mối liên quan có ý nghĩa thống kê với p = 0,042 (<0,05).

**Bảng 3.15. Mối liên quan giữa một số nhóm nguồn gốc SMM thường gặp với diện cắt PT**

| Nhóm nguồn gốc MBH             | R0        | R1-2      | Tổng      |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Sarcôm mỡ                      | 32(33%)   | 65(67%)   | 97(100%)  |
| U nhóm nguyên bào xơ cơ        | 29(27,4%) | 77(72,6%) | 106(100%) |
| Sarcôm cơ trơn                 | 14(46,7%) | 16(53,3%) | 30(100%)  |
| Sarcôm cơ vân                  | 5(22,7%)  | 17(77,3%) | 22(100%)  |
| UVTKNVAT                       | 1(5,9%)   | 16(94,1%) | 17(100%)  |
| Nhóm nguồn gốc không chắc chắn | 13(24,1%) | 41(75,9%) | 54(100%)  |
| Nhóm không xếp loại            | 5         | 17(77,3%) | 22(100%)  |
| P = 0,079                      |           |           |           |

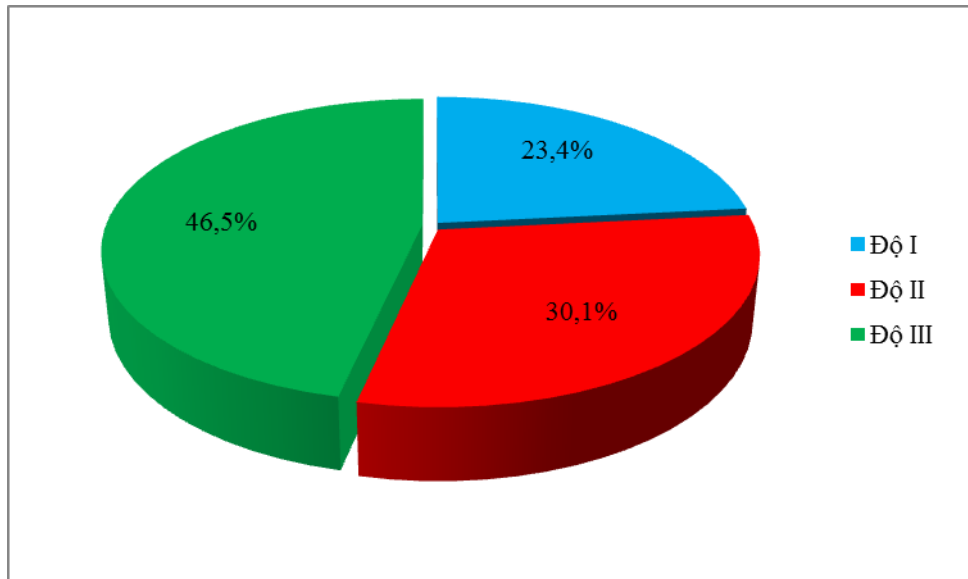
**Nhận xét:** Diện cắt PT dương tính ở các nhóm nguồn gốc SMM đều chiếm tỷ lệ cao > 50 %, trong đó cao nhất là UVTKNVAT với 94,1%, thấp nhất là sarcôm cơ trơn với 53,3%, mối liên quan không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,079$ .

**Bảng 3.16. Mối liên quan giữa SM biệt hóa cao và mất biệt hóa với R**

| Típ MBH của SM  | R0        | R1-2      | Tổng     |
|-----------------|-----------|-----------|----------|
| SM biệt hóa cao | 21(58,3%) | 15(41,7%) | 36(100%) |
| SM mất biệt hóa | 9(18,4%)  | 40(81,6%) | 49(100%) |
| Tổng số         | 30(35,3%) | 55(64,7%) | 85(100%) |
| $p < 0,0001$    |           |           |          |

**Nhận xét:** Tỷ lệ diện cắt PT dương tính ở nhóm SM biệt hóa cao là 41,7% tăng cao lên ở nhóm SM mất biệt hóa là 81,6%, mối liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ .

### 3.3.3. Độ mô học theo FNCLCC



**Biểu đồ 3.4. Phân nhóm ĐMH theo FNCLCC của SMM**

**Nhận xét:** Trên 355 trường hợp SMM (trừ 08 trường hợp EGIST), ĐMH III chiếm tỷ lệ cao nhất (46,5%), tiếp đến là ĐMH II 30,1% và ĐMH I là 23,4%.

**Bảng 3.17. Mối liên quan giữa ĐMH với diện cắt phẫu thuật**

| ĐMH theo FNCLCC | R0        | R1-2       | Tổng      |
|-----------------|-----------|------------|-----------|
| <b>Độ I</b>     | 40(48,2%) | 43(51,8%)  | 83(100%)  |
| <b>Độ II</b>    | 29(27,1%) | 78(72,9%)  | 107(100%) |
| <b>Độ III</b>   | 30(18,2%) | 135(81,8%) | 165(100%) |
| <b>Tổng số</b>  | 99(27,9%) | 256(72,1%) | 355(100%) |
| $p < 0,0001$    |           |            |           |

**Nhận xét:** Nghiên cứu mối liên quan giữa ĐMH theo FNCLCC và R trên 355 bệnh nhân SMM (trừ GIST) thấy tỷ lệ diện cắt DT ở ĐMH I là 51,8%, tăng cao lên ở ĐMH II là 72,9% và ĐMH III là 81,8%. ĐMH càng cao thì tỷ lệ diện cắt PT càng cao với  $p < 0,0001$ .

### 3.3.4. Dấu ấn tăng sinh tế bào Ki-67 và mối liên quan với ĐMH

**Bảng 3.18. Phân nhóm tỷ lệ bộc lộ dấu ấn Ki-67**

| Mức độ bộc lộ | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---------------|--------------|-----------|
| < 10%         | 31           | 20,9      |
| 10-29%        | 78           | 52,7      |
| ≥30%          | 39           | 26,4      |
| Tổng          | 148          | 100       |

**Nhận xét:** có 148 TH được nhuộm Ki-67 (bao gồm 08 EGIST), nhóm có tỷ lệ từ 10-29% chiếm tỷ lệ cao nhất là 52,7%; tiếp đến là nhóm  $\geq 30\%$  có 39 TH chiếm 26,4%; nhóm bộc lộ < 10% có tỷ lệ thấp nhất (20,9%). 08 EGIST có chỉ số Ki67 dao động từ 6% đến 30%, trong đó 7/8 TH có Ki-67  $\geq 10\%$  thuộc nhóm nguy cơ cao, 1/8 TH Ki67 < 10% thuộc nhóm nguy cơ trung gian.

**Bảng 3.19. ĐMH theo FNCLCC và ĐMH theo Ki-67**

| ĐMH    | ĐMH theo Ki67<br>N(%) | ĐMH theo FNCLCC<br>N(%) |
|--------|-----------------------|-------------------------|
| Độ I   | 24 (17,1)             | 34 (24,2)               |
| Độ II  | 61 (43,6)             | 53 (37,9)               |
| Độ III | 55 (39,3)             | 53 (37,9)               |
| Tổng   | 140 (100)             | 140 (100)               |

**Nhận xét:** đánh ĐMH giá trên 140 TH, tỷ lệ ĐMH I, II và III theo FNCLCC lần lượt là 24,2 %; 37,9% và 37,9%; khi thay chỉ số nhân chia bằng chỉ số ki67 thì tỷ lệ các ĐMH mới lần lượt là 17,1%; 43,6% và 39,3%. Tỷ lệ ĐMH 2 và 3 theo ki67 cao hơn so với ĐMH theo FNCLCC thông thường.

**Bảng 3.20. Mối liên quan của ĐMH theo Ki-67 với diện cắt phẫu thuật**

| <b>ĐMH theo Ki-67</b> | <b>R0</b> | <b>R1-2</b> | <b>Tổng</b> |
|-----------------------|-----------|-------------|-------------|
| <b>Độ I</b>           | 12(50%)   | 12(50%)     | 24(100%)    |
| <b>Độ II</b>          | 15(24,6%) | 46(75,4%)   | 61(100%)    |
| <b>Độ III</b>         | 7(12,7%)  | 48(87,3%)   | 55(100%)    |
| <b>Tổng số</b>        | 34(24,3%) | 106(75,7%)  | 140(100%)   |
| p = 0,002             |           |             |             |

**Nhận xét:** Tỷ lệ diện cắt phẫu thuật R1-2 ở các nhóm ĐMH theo Ki-67 có độ I là 50%, tăng lên ở độ II là 75,4% và độ III là 87,3%. ĐMH theo Ki-67 càng cao thì tỷ lệ diện cắt PT còn u càng cao với p = 0,002.

### 3.3.5. Tiên lượng một số typ mô bệnh học

#### 3.3.5.1. DFSP và DFSP-FS

- Trong tổng số 24 trường hợp DFSP thông thường, 14 TH ở da vùng thân mình (58,3%), 4 TH ở vị trí đầu mặt cổ (16,7%), chi trên và chi dưới đều gặp 3 TH (12,5%). 20 TH có kích thước  $u \leq 5$  cm (83,3%), 4 TH  $u > 5$  cm (16,7%). 12/24 TH diện cắt phẫu thuật R0 (50%).

- Trong 21 trường hợp DFSP-FS, 9 TH ở vị trí đầu mặt cổ (42,9%), 8 TH ở vùng thân mình (38,1%), chi trên và chi dưới đều gặp 2 TH (9,5%). 13 TH có kích thước  $u > 5$  cm (61,9%) trong đó  $> 10$  cm có 3 TH (14,3%), 8 TH  $\leq 5$  cm (38,1%). 7/21 TH có diện cắt phẫu thuật R0 (33,3%).

**Bảng 3.21. Mối liên quan giữa DFSP và DFSP-FS với kích thước u**

| <b>Kích thước u</b>           | <b>DFSP</b> | <b>DFSP-FS</b> | <b>Tổng</b> |
|-------------------------------|-------------|----------------|-------------|
| <b><math>\leq 5</math> cm</b> | 20 (71,4%)  | 8 (28,6%)      | 28 (100%)   |
| <b><math>&gt; 5</math> cm</b> | 4 (23,5%)   | 13 (76,5%)     | 17 (100%)   |
| <b>Tổng số</b>                | 24 (53,3%)  | 21 (46,7%)     | 45 (100%)   |
| p = 0,002                     |             |                |             |

**Nhận xét:** Tỷ lệ DFSP-FS là 28,6% ở nhóm kích thước  $u \leq 5$  cm, tăng lên 76,5% ở nhóm kích thước  $u > 5$  cm, mối liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ .

- Diện cắt phẫu thuật:

**Bảng 3.22. Mối liên quan giữa DFSP và DFSP-FS với R**

| Típ MBH   | R0        | R1-2      | Tổng     |
|-----------|-----------|-----------|----------|
| DFSP      | 12(50%)   | 12(50%)   | 24(100%) |
| DFSP-FS   | 7(33,3%)  | 14(66,7%) | 21(100%) |
| Tổng số   | 19(42,2%) | 26(57,8%) | 45(100%) |
| P = 0,366 |           |           |          |

**Nhận xét:** Tỷ lệ diện cắt phẫu thuật DT là 50% ở DFSP, tăng lên 66,7% ở DFSP-FS, mối liên quan không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,366$ .

### 3.3.5.2. Phân tầng tiên lượng của u xơ đơn độc

- Về lứa tuổi: dao động từ 14 đến 79 tuổi, trung bình là 47,5 tuổi, trong đó  $\geq 55$  tuổi có 21 TH (42%),  $< 55$  tuổi có 29 TH (58%).

- Về kích thước: dao động từ 2 cm đến 45 cm, trung bình 6,98 cm, chủ yếu là  $< 5$  cm với 24 TH (48%), từ 5- $<10$  cm có 15 TH (30%), từ 10- $<15$  cm có 9 TH (18%) và  $\geq 15$  cm chỉ có 2 TH (4 %).

- Về nhân chia: theo tiêu chuẩn lựa chọn, 50 trường hợp UXĐĐ đều có chỉ số  $\geq 4$  nhân chia/10 vi trường.

- Về hoại tử: 20 TH (40%) có hoại tử  $\geq 10\%$  và 30 TH (60%) hoại tử  $<10\%$  hoặc không có hoại tử.

**Bảng 3.23. Phân tầng nguy cơ di căn của UXĐĐ**

| <b>Phân tầng nguy cơ di căn</b> | <b>Số lượng (n)</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|---------------------------------|---------------------|------------------|
| Nguy cơ thấp (0-3 điểm)         | 28                  | 56               |
| Nguy cơ trung bình (4-5 điểm)   | 17                  | 34               |
| Nguy cơ cao (6-7 điểm)          | 5                   | 10               |
| <b>Tổng</b>                     | <b>50</b>           | <b>100</b>       |

**Nhận xét:** Trên 50 trường hợp UXĐĐ, nhóm nguy cơ di căn thấp chiếm nhiều nhất có 28 TH (56%), nhóm nguy cơ di căn trung bình có 17 TH (34%), nhóm nguy cơ cao có 5 TH (10%).

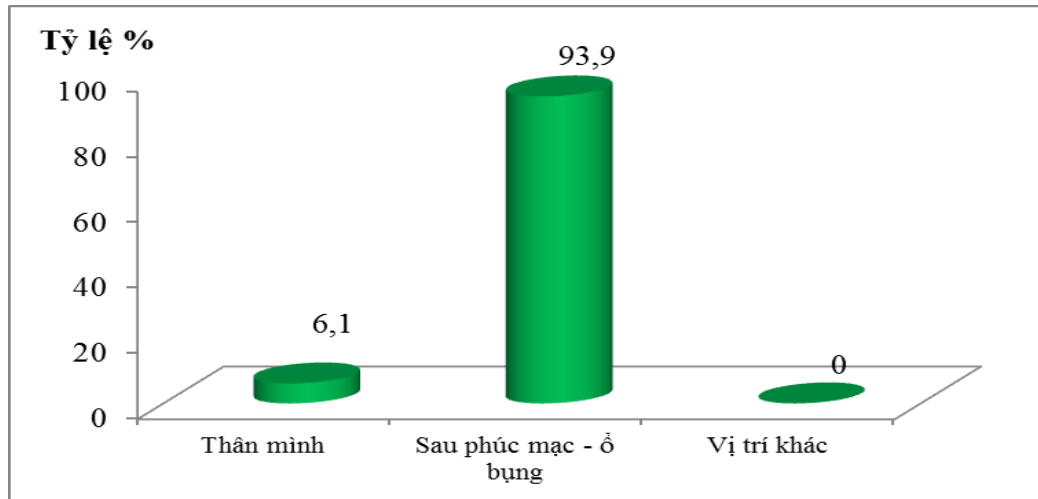
**Bảng 3.24. Đặc điểm giữa vị trí UXĐĐ ác tính với nguy cơ di căn**

| <b>Vị trí</b>      | <b>Nguy cơ thấp (%)</b> | <b>Nguy cơ trung bình (%)</b> | <b>Nguy cơ cao (%)</b> | <b>Tổng (%)</b> |
|--------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>Màng não</b>    | 28 (70%)                | 12 (30%)                      | 0 (0%)                 | 40 (100%)       |
| <b>Vị trí khác</b> | 0 (0%)                  | 5 (50%)                       | 5 (50%)                | 10 (100%)       |
| <b>Tổng số</b>     | 28                      | 17                            | 5                      | 50 (100%)       |

**Nhận xét:** UXĐĐ ác tính ở màng não chủ yếu có nguy cơ di căn thấp (70%), còn lại là nguy cơ trung bình (30%), không gặp TH nào nguy cơ cao. UXĐĐ ở các vị trí ngoài màng não lại chỉ có nguy cơ cao và trung bình (đều chiếm 50%), không gặp TH nào nguy cơ thấp.

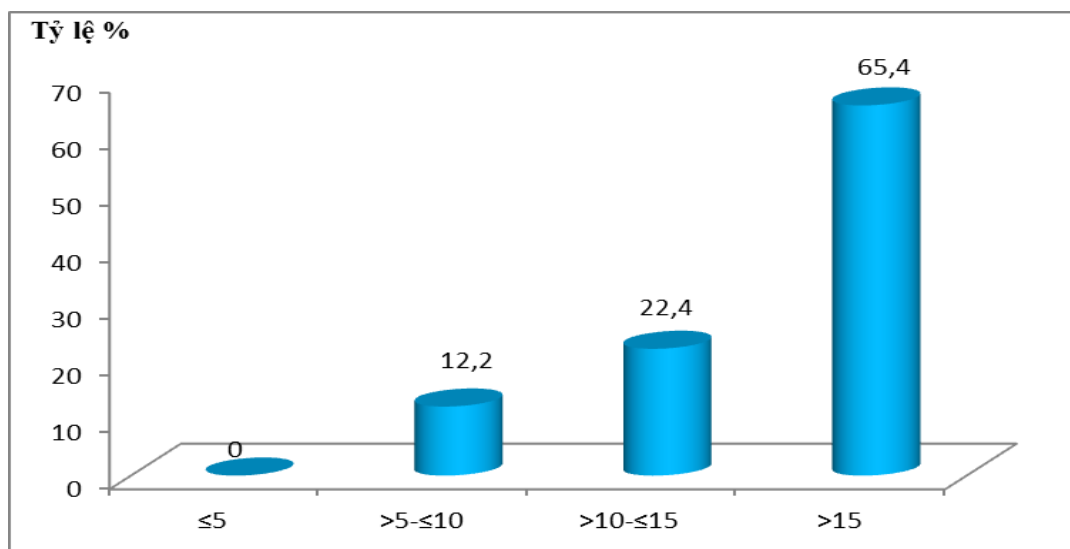
### 3.3.5.3. Một số yếu tố tiên lượng sarcôm mỡ mắt biệt hóa

- Theo vị trí:



**Biểu đồ 3.5. Phân bố sarcôm mỡ mắt biệt hóa theo vị trí**

**Nhận xét:** SM mắt biệt hóa gặp chủ yếu ở vị trí sau phúc mạc – trong ổ bụng (93,9%), vị trí thân mình có 03 TH (6,1%), các vị trí khác như trung thất và tứ chi không gặp TH nào.



**Biểu đồ 3.6. Phân bố sarcôm mỡ mắt biệt hóa theo kích thước**

**Nhận xét:** SM mắt biệt hóa thường có kích thước lớn, trong đó > 15 cm chiếm 65,4%, không có trường hợp SM mắt biệt hóa nào < 5 cm.

- Độ mô học của sarcôm mỡ mắt biệt hóa



**Bảng 3.25. ĐMH sarcôm mỡ mắt biệt hóa theo FNCLCC**

| <b>Độ mô học</b> | <b>Số lượng</b> | <b>Tỷ lệ %</b> |
|------------------|-----------------|----------------|
| <b>Độ I</b>      | 7               | 14,3           |
| <b>Độ II</b>     | 26              | 53,1           |
| <b>Độ III</b>    | 16              | 32,6           |
| <b>Tổng</b>      | 49              | 100            |

**Nhận xét:** Trong 49 trường hợp SM mắt biệt hóa, có 7 trường hợp ĐMH I (14,3%), 26 trường hợp ĐMH II (53,1%), 16 trường hợp ĐMH III (32,6%). Trong 49 trường hợp SM mắt biệt hóa, có 03 TH (6,1%) có biệt hóa thành phần dị loại đều có ĐMH III, trong đó 02 TH có dị sản xương (dạng sarcôm xương) và 01 TH có ổ biệt hóa dạng nguyên bào cơ vân (thành phần dạng sarcôm cơ vân).

#### 3.3.5.4. Yếu tố tiên lượng của EGIST

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận được 08 trường hợp GIST trong ổ bụng ngoài đường tiêu hóa (03 TH sau phúc mạc, 05 TH trong ổ bụng gồm 3 TH ở mạc nối lớn và 02 TH ở mạc treo). Kích thước u dao động từ 08 đến 35 cm, trong đó >10 cm có 5 TH (62,5%), 5 - ≤ 10cm có 3 TH (37,5%), không gặp TH nào < 5cm.

**Bảng 3.26. Phân nhóm nguy cơ của EGIST theo kích thước và tỷ lệ nhân chia**

| <b>Kích thước u (cm)</b> | <b>Số nhân chia/ 5mm</b> | <b>Số lượng bệnh nhân (tỷ lệ)</b> | <b>Nhóm nguy cơ theo NIH</b> |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| >5 đến ≤10               | ≤ 5                      | 1 (12,5%)                         | Trung gian                   |
| >5 đến ≤10               | > 5                      | 2 (25%)                           | Cao                          |
| >10                      | > 5                      | 5 (62,5%)                         | Cao                          |

**Nhận xét:** 1/8 TH thuộc nhóm nguy cơ trung gian (12,5%); 7/8 TH thuộc nhóm nguy cơ cao (87,5%).

Tỷ lệ nhân chia/5mm dao động từ 3 đến 25, hầu hết các trường hợp EGIST có tỷ lệ nhân chia cao, 7/8 TH có chỉ số nhân chia >5 nhân chia/5mm, 01 TH có 3 nhân chia (<5). Ki-67 dao động từ 6% đến 30 %, chỉ 1 TH có Ki-67 < 10% (6%) là trường hợp EGIST nguy cơ trung gian với kích thước u 8 cm và 3 nhân chia/5mm, 7/8 trường hợp (87,5%) có ki67 >10% đều là các trường hợp EGIST nguy cơ cao.

Tại thời điểm phẫu thuật, có 01 TH di căn gan, 01 TH di căn phúc mạc, 01 TH di căn hạch (thành phần dạng biểu mô trong EGIST hỗn hợp tế bào thoi – dạng biểu mô).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Về đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

##### 4.1.1. Về sự phân bố nguồn gốc các típ mô học

Kết quả từ bảng 3.3 trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các sarcôm thuộc nhóm nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ chiếm tỷ lệ cao nhất (106/363; 29,2%); đứng thứ 2 là sarcôm mỡ (97/363; 26,7%), tiếp đến là nhóm nguồn gốc không chắc chắn (14,9%), sarcôm cơ trơn đứng thứ 4 (8,3%), kế tiếp sau là nhóm không biệt hóa/không xếp loại và sarcôm cơ vân (đều chiếm 6,1%), UVTKNVAT (4,7%); 08 trường hợp GIST ngoài ống tiêu hóa (2,2%), 05 TH nguồn gốc mạch (1,4%) và 01 TH nguồn gốc xương sụn (0,3%). Kết quả này cũng giống với một số nghiên cứu trước đây là các u thuộc nhóm nguồn gốc nguyên bào xơ/ nguyên bào xơ cơ và nguồn gốc mỡ là thường gặp nhất<sup>132</sup>. Nghiên cứu của Coindre (1994), SM chiếm 13,7% xếp thứ hai sau UMBXAT<sup>133</sup>. Nghiên cứu của Yusuf và CS<sup>134</sup> trên 264 SMM nói chung cho thấy sarcôm cơ vân gặp nhiều nhất (20,5%), tiếp đến là DFSP (19,7%), SM xếp thứ 3 (12%). Nhìn chung, có sự khác biệt lớn về tỷ lệ các típ MBH giữa các tác giả, kể cả trong và ngoài nước. Sự khác nhau trong kết quả nghiên cứu của các tác giả thể hiện tính phức tạp, đa dạng về hình thái MBH và sự thiếu thống nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán giữa các nhà bệnh học. Tính chất đa hình thái của SMM thể hiện rất rõ ở bảng 3.4 trong nghiên cứu của chúng tôi, với hình thái tế bào thoi luôn chiếm ưu thế (55,8%) trong rất nhiều loại u khác nhau. U ở các vị trí u khác nhau có hình ảnh MBH khác nhau, nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình<sup>8</sup> và Bùi Thị Mỹ Hạnh<sup>5</sup> trên các SMM ở ngoại vi, SM chỉ đứng thứ 6 do 2 nghiên cứu này không lấy các SMM ở trong ổ bụng và sau phúc mạc nơi gặp nhiều SM nhất. Mặt khác, sự khác

nhau giữa các kết quả nghiên cứu của các tác giả là do các nghiên cứu được thực hiện trong những thời điểm khác nhau, sử dụng các phân loại khác nhau. Các nghiên cứu trước đây, còn “lạm dụng” thuật ngữ UMBXAT trong chẩn đoán những sarcôm có nguồn gốc mô bào và xơ, sau khi có sự điều chỉnh tỷ lệ típ mô học này giảm dần, còn khoảng 12,6%<sup>5</sup> và 5%<sup>135</sup>. Phân loại của TCYTTG 2013 không tồn tại thuật ngữ UMBXAT, những u có hình thái giống loại này được xếp vào nhóm sarcôm đa hình không biệt hóa. Hơn nữa, sự phát triển không ngừng của khoa học kỹ thuật được ứng dụng trong y học đã mang lại những hiểu biết sâu sắc hơn về bệnh học của u mô mềm, áp dụng trong chẩn đoán và điều trị, đặc biệt là những phát hiện mới trong DTTB và phân tử làm thu hẹp dần nhóm u không xếp loại/không biệt hóa<sup>6</sup>. Mặc dù đã làm nhiều dấu ấn HMMD ở trong và ngoài nước, trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn 22 TH (6,1%) ở nhóm không biệt hóa/không xếp loại.

#### **4.1.2. Đặc điểm MBH và HMMD của một số SMM**

##### **4.1.2.1. Sarcôm mỡ**

Phân loại mới nhất về SM được đề cập trong phân loại u mô mềm của TCYTTG 2013, ra đời sau hơn 10 năm so với phân loại trước đó (2002) với nhiều cập nhật về SHPT và HMMD<sup>6</sup>. Áp dụng theo phân loại này, 97 trường hợp SM trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.2), cho thấy SM mất biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (50,5%), tiếp đến là SM biệt hóa cao (37,1%), SM dạng nhày (12,4%), chúng tôi không gặp SM đa hình nào. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh và Trần Đức Hùng (2020) trên 52 trường hợp SM thì SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa là thường gặp nhất (mỗi loại 34,6%), tiếp theo là SM nhày/tế bào tròn (11 TH, 21,2%) và ít gặp nhất là SM đa hình (9,6%)<sup>136</sup>. Nghiên cứu của Cheng-Peng Li và CS<sup>122</sup> cũng cho kết quả tương tự, trên 84 trường hợp SM sau phúc mạc loại mất biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất (71,4%), tiếp đến là loại biệt hóa cao (22,6%), 05 TH

(6%) loại đa hình. Nghiên cứu của Carolin Knebel và CS (2017) trên 133 trường hợp SM cho thấy SM biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất (43%), SM nhầy/tế bào tròn đứng thứ hai (30,8%), SM mất biệt hóa đứng thứ 3 (16,2%), cuối cùng là SM đa hình 9,2%<sup>137</sup>.

SM tít hỗn hợp cũng không còn trong phân loại SMM năm 2013, tít này giờ được xếp vào tít SM mất biệt hóa và có thể có thành phần tế bào đa hình giống với SM đa hình<sup>6</sup>. Trong nghiên cứu này, trước khi nhuộm HMMD và hội chẩn ở Mỹ, chúng tôi có 07 TH định hướng chẩn đoán ban đầu là SM mỡ đa hình, nhưng sau khi hội chẩn ở Mỹ, được nhuộm HMMD thấy tế bào u DT nhân với MDM2 và / hoặc CDK4 nên được chẩn đoán cuối cùng là SM mất biệt hóa có tế bào đa hình. Tính chất đa hình là một đặc điểm của SM mất biệt hóa. Vì lý do trên tỷ lệ SM mất biệt hóa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác.

Nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010) trên 21 trường hợp SM ở ngoại vi theo phân loại TCYTTG 2002 có 03 trường hợp SM biệt hóa cao (14,3%), 14 trường hợp SM dạng nhầy (66,6%), 03 trường hợp SM đa hình (14,3%), SM tít hỗn hợp có 01 trường hợp (chiếm 4,8%), không có SM mất biệt hóa<sup>5</sup>. Kết quả này khác biệt với nghiên cứu của chúng tôi do nghiên cứu này sử dụng phân loại cũ (2002), cách chọn mẫu là các u ngoại vi, là vị trí ít gặp SM mất biệt hóa, trong khi vùng đùi là vị trí thường gặp của SM nhầy.

Phân loại TCYTTG năm 2013 đã loại bỏ thuật ngữ SM tế bào tròn, chuyển u này sang nhóm SM dạng nhầy độ cao. Nghiên cứu này có 12 trường hợp SM dạng nhầy, trong đó có 5 TH độ cao (> 5% tế bào tròn), các TH còn lại độ trung bình. Một TH sarcôm mỡ dạng nhầy độ cao với ưu thế tế bào tròn (>80%) nguyên phát ở đùi, tái phát nhiều lần và di căn tuyến thượng thận.

### ***Hóa mô miễn dịch:***

SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa có đặc trưng bởi sự hiện diện của các nhiễm sắc thể (NST) hình nhẫn phát sinh từ nhánh dài của NST 12. NST

đánh dấu này chứa vô số các bản sao của các gen MDM2, CDK4. Sự bộc lộ quá mức của protein MDM2, CDK4 phát hiện được bằng nhuộm HMMD có giá trị trong chẩn đoán xác định SM biệt hóa cao và mất biệt hóa<sup>127</sup>. Chúng tôi đã sử dụng dấu ấn MDM2 cho kết quả: 53 TH dương tính đều là SM mất biệt hóa và biệt hóa cao (100%), DT lan tỏa (49,1%), DT ổ (43,9%); 4 trường hợp ÂT là SM dạng nhầy do không khuếch đại gen MDM2. 39 trường hợp DT với CDK4 là SM biệt hóa cao và mất biệt hóa, 01 TH âm tính với CDK4 là SM dạng nhầy. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh và Trần Đức Hùng cả 18 trường hợp SM mất biệt hóa đều DT với MDM2, CDK4 bộc lộ chủ yếu ở SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa<sup>136</sup>. Như vậy MDM2 và CDK4 là các dấu ấn đặc hiệu cho SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa. 01 TH ở vùng bẹn bìu, chẩn đoán ban đầu là sarcôm tế bào thoi, tiến hành nhuộm HMMD cho thấy tế bào u DT yếu, rải rác với MDM2 và CDK4, xét nghiệm SHPT bổ sung bằng kỹ thuật FISH (ở Mỹ) có gen MDM2 dương tính, chẩn đoán cuối cùng là SM mất biệt hóa.

Tỷ lệ DT của S100 trong nghiên cứu của chúng tôi là 65,1%; kết quả này giống với Nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh và Trần Đức Hùng (69,2%)<sup>136</sup> và một số tác giả khác<sup>138</sup>. Với các u kém biệt hóa, nhuộm HMMD với S100 được coi là công cụ chẩn đoán hữu ích cho phép phân biệt SM nhầy/tế bào tròn với các u ác tính tế bào tròn khác, dễ dàng nhận biết SM đa hình trong một số trường hợp<sup>138</sup>. Rekhi B và CS nghiên cứu trên 25 trường hợp SM mất biệt hóa khi nhuộm HMMD với S100 cho thấy 71,42% vùng SM biệt hóa cao DT lan tỏa và 22,2% vùng mất biệt hóa DT ổ, tóm lại dấu ấn S100 có giá trị hữu ích trong việc xác định sự biệt hóa tế bào mỡ<sup>139</sup>.

Gen HMGA2 (High-mobility group AT-hook 2) là yếu tố tái sắp xếp phiên mã trong một số u của mô mềm. Sự bộc lộ tín hiệu nhân tế bào với dấu ấn HMGA2 trên HMMD được phát hiện trong hơn 80% các TH u mỡ lành tính và SM biệt hóa cao, và hơn 60% SM mất biệt hóa, tuy nhiên dấu ấn này

cũng bộc lộ trong 90% viêm cân thể cục và u mô bào xơ<sup>140</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi HMGA2 dương tính 39/42 trường hợp SM (92,9%), trong đó DT lan tỏa (73,8%). Trong một số nghiên cứu gần đây HMGA2 còn được coi là yếu tố có ý nghĩa tiên lượng về mặt phân tử trong SM mất biệt hóa<sup>118</sup>.

#### 4.1.2.2. Sarcôm nhóm nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ

Trong phân loại của TCYTTG 2013, có nhiều típ mô học mới được ghi nhận với các tế bào u biệt hóa theo hướng các nguyên bào xơ, nguyên bào xơ cơ.

##### **a, DFSP và DFSP-FS**

Trên MBH cho thấy DFSP có sự tăng sinh các tế bào hình thoi đơn dạng cấu trúc trúc cuộn xoáy, thường xâm nhập xen kẽ vào tổ chức mỡ dưới da gợi hình ảnh tổ ong. 90% DFSP là tổn thương độ thấp, chỉ có 10-15% chuyển dạng thành DFSP-FS<sup>141</sup>. Đặc điểm MBH là tiêu chuẩn để chuẩn đoán DFSP-FS gồm: cấu trúc bó/xương cá, tăng mật độ tế bào, tỷ lệ nhân chia tăng ( $\geq 5$  nhân chia/10 vi trường ở độ phóng đại lớn, chỉ số Ki-67 tăng cao, CD34 bộc lộ yếu (ÂT hoặc DT ỏ)<sup>142</sup>

Đặc điểm MBH của DFSP khá điển hình, nhuộm HMMD có thể hỗ trợ giúp loại trừ các tổn thương lành tính, như u xơ bì typ giàu tế bào (cellular dermatofibroma), đặc biệt trên bệnh phẩm sinh thiết da. CD34 thường DT mạnh lan tỏa với DFSP (từ 92% - 100%) và ÂT với yếu tố XIII-a trong khi u xơ bì giàu tế bào thì ngược lại<sup>141</sup>. Một số TH u xơ bì giàu tế bào có thể DT ỏ, cường độ yếu ở vùng ngoại vi u với CD34. Sự bộc lộ của CD34 thường giảm hoặc ÂT với DFSP-FS<sup>143</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7) cũng cho thấy tỷ lệ CD34 dương tính ỏ hoặc ÂT ở nhóm DFSP thông thường rất thấp (10,5%), tăng lên cao ở nhóm DFSP-FS (56,25%), mối liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,009$ . Như vậy, ngoài đặc điểm trên MBH thì CD34 dương tính ỏ hoặc ÂT là một tiêu chuẩn có ý nghĩa bổ sung cho chẩn đoán DFSP-FS. Các dấu ấn HMMD khác như SMA, EMA, S100, TLE1 âm tính giúp chẩn đoán phân biệt với một số sarcôm tế bào thoi khác, đặc biệt là với DFSP-FS

tái phát không còn những đặc điểm mô học gợi ý DFSP. Nestin là một protein dạng sợi trung gian lớp 4 có trong các tế bào gốc trung mô của tủy xương, phổi, cơ và tuyến tụy, dấu ấn Nestin đã được chứng minh là có DT lan tỏa với cả DFSP và DFSP-FS<sup>144</sup>. Do đó, một số tác giả cho rằng nhuộm Nestin phối hợp CD34 có giá trị trong một số trường hợp DFSP-FS khó<sup>145</sup>. Sự biểu hiện của protein PDGFB được chỉ định khi có hình ảnh mô học nghi ngờ DFSP, 1 nghiên cứu đã phát hiện dương tính 28/30 (93%) trường hợp DFSP. Nếu CD34 và Nestin thường DT với toàn bộ u, thì PDGFB lại không DT đồng nhất; protein PDGFB là một dấu ấn đặc hiệu cao cho DFSP. Trong 1 nghiên cứu khác PDGFB không có biểu hiện ở 47/48 bệnh nhân (98%) có u trung mô không phải DFSP<sup>146</sup>. Kỹ thuật FISH hoặc PCR có tác dụng phát hiện chuyển vị (COL1A1-PDGFB) t17: 22, hiện diện trong 72% đến 96% trường hợp DFSP<sup>147</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 01 trường hợp DFSP-FS, nhuộm HMMD với CD34 âm tính, gửi hội chẩn ở nước ngoài, được làm FISH thấy bộc lộ gen PDGFB và được giáo sư Fletcher khẳng định là DFSP-FS.

### ***b, U xơ đơn độc ác tính***

Phân loại của TCYTTG năm 2013 về các u mô mềm chia UXĐĐ thành hai nhóm là UXĐĐ thông thường và UXĐĐ ác tính. Việc phân chia này trên MBH rất có giá trị, giúp các nhà lâm sàng đưa ra phác đồ điều trị hiệu quả và tiên lượng sự tiến triển của u<sup>6</sup>. Các tiêu chuẩn ác tính trên MBH bao gồm: tăng chỉ số nhân chia ( $\geq 4$  nhân chia trên 10HPFs), mật độ tế bào cao, nhân không điển hình, hoại tử u. Đã có nhiều nghiên cứu nước ngoài áp dụng các tiêu chuẩn khác nhau để phân nhóm ác tính của UXĐĐ. England và CS nghiên cứu UXĐĐ vào năm 1989 đã phân loại ác tính dựa trên sự xuất hiện ít nhất một trong số 4 đặc điểm trên nhận thấy trong 223 trường hợp, 82 TH ác tính<sup>148</sup>. Theo phân loại u mô mềm của TCYTTG năm 2013 và phân loại TCYTTG các u hệ thần kinh trung ương (2016) thì tiêu chuẩn tăng chỉ số nhân chia là quan trọng nhất, UXĐĐ được xếp vào nhóm ác tính khi có  $\geq 4$



nhân chia/10HPFs<sup>6,149</sup>. Những đặc điểm MBH khác được xem như yếu tố phụ hỗ trợ chẩn đoán ác tính. Chúng tôi đã sử dụng tiêu chuẩn chỉ số nhân chia ( $\geq 4$  nhân chia/10HPFs) để lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 50 trường hợp UXĐĐ ác tính ở các nhóm vị trí gồm: 40 trường hợp UXĐĐ ác tính ở màng não (80%), các vị trí khác còn lại chiếm 20% (07 TH sau phúc mạc, 03 TH ở màng phổi). Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu về UXĐĐ đa cơ quan khác trên thế giới. Trong các nghiên cứu khác, UXĐĐ ở vị trí màng não chiếm tỷ lệ rất thấp. Sự khác biệt này được giải thích do: thời gian, địa điểm và tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và sử dụng bảng phân loại. Chúng tôi sử dụng phân loại TCYTTG năm 2013, phân loại này đã sát nhập UTBQM ở màng não và mô mềm vào nhóm UXĐĐ do cùng có biểu hiện gen NABB2-STAT6<sup>6</sup>. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu này là UXĐĐ ác tính ( $\geq 4$  nhân chia/10 vi trường), mà màng não là vị trí được coi có tỷ lệ UXĐĐ ác tính cao<sup>111</sup>. Một lý do khác là bệnh viện Việt Đức, nơi tiến hành nghiên cứu, là bệnh viện mổ rất nhiều u não - màng não.

#### **Đặc điểm hóa mô miễn dịch UXĐĐ:**

##### **Dấu ấn STAT6:**

- **STAT6:** Một cập nhật di truyền quan trọng đối với UXĐĐ là việc phát hiện ra sự dung hợp NAB2-STAT6 mang tính bệnh lý, kết quả từ sự đảo ngược song tâm trong nhiễm sắc thể 12q<sup>14</sup>. Sự gần gũi của NAB2 và STAT6 làm cho việc phát hiện các hợp nhất khác nhau bằng phương pháp di truyền tế bào thông thường hoặc kỹ thuật FISH. Hiện nay, HMMD với dấu ấn STAT6 (DT nhân) có thể thay thế cho SHPT vì có độ nhạy cao thể hiện sự hợp nhất đặc hiệu<sup>17</sup>. Độ đặc hiệu của dấu ấn này cao hơn CD34 để chẩn đoán UXĐĐ, với độ nhạy trên 98%, sự bộc lộ này cũng được ghi nhận trong UTBQM ở màng não<sup>6</sup>. Trong nghiên cứu chúng tôi: 18/19 TH (94,7%) UXĐĐ ác tính có DT nhân với dấu ấn STAT6. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu

trước kia của các tác giả nước ngoài khác như nghiên cứu về UXĐĐ của tác giả Yoshida và CS thấy 100% UXĐĐ dương tính nhân với dấu ấn STAT6<sup>17</sup>. Tác giả Han Y và CS thấy tỷ lệ dương tính STAT6 của UXĐĐ là 96,2% (51/53 trường hợp)<sup>128</sup>. UXĐĐ ác tính có mức độ DT với dấu ấn STAT6 từ 1+ đến 3+; trong đó nhóm u DT mức 4+ (tế bào u DT nhân lan tỏa >50%) chiếm tỷ lệ lớn nhất 57,9%, còn lại DT từ 1+ đến 3+. Tỷ lệ này có khác biệt với một số tác giả khác. Nghiên cứu của Han Y và CS thấy tỷ lệ giữa các nhóm mức bộc lộ dấu ấn STAT6 ở nhân tế bào u không có sự khác biệt, 27,5% DT mức 4+; 25,5% DT mức 3+; 17,6% DT mức 2+ và 29,1% DT mức 1+<sup>128</sup>. Các kết quả trên cho thấy mức độ bộc lộ dấu ấn STAT6 rất đa dạng.

**Dấu ấn CD34:** CD34 là một dấu ấn có độ nhạy rất cao với UXĐĐ, chính vì vậy CD34 trở thành một dấu ấn quan trọng trong chẩn đoán UXĐĐ. Theo Chan, CD34 dương tính là tiêu chuẩn cơ bản trong chẩn đoán UXĐĐ ngoài phổi<sup>128</sup>. Trong nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ dương tính CD34 là 82,1% (32/39 TH). Các tác giả nước ngoài cũng ghi nhận tỷ lệ DT của UXĐĐ với dấu ấn CD34 trên 80%<sup>128</sup>. Cường độ DT của CD34 giảm dần ở nhóm UXĐĐ ác tính màng não (bảng 3.8). Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nhiều nghiên cứu khác đã báo cáo về sự mất sự bộc lộ CD34 thường xuất hiện ở nhóm UXĐĐ ác tính màng não<sup>128</sup>.

Chúng tôi gặp 01 trường hợp STAT6 âm tính, ở vị trí màng não (VD17-06496), CD34 dương tính ồ, BCL2 dương tính, ÂT với các dấu ấn khác: SMA, S100, EMA, SOX10, TLE1, SSTR2. Với đặc điểm về vị trí, MBH và HMMD bệnh nhân này vẫn được giáo sư Fletcher chẩn đoán là UXĐĐ ác tính với đặc điểm STAT6 âm tính trên HMMD. Điều này cũng nhấn mạnh vai trò của hình thái học và vị trí lâm sàng trong chẩn đoán UXĐĐ ác tính.

### ***c, Sarcôm xơ nhày***

Sarcôm xơ nhày là loại hay gặp nhất trong SMM ngoại vi ở người già<sup>150</sup>. Trước đây loại u này được chẩn đoán là UMBXAT nhày (thuật ngữ này đã bị loại bỏ từ phân loại của TCYTTG năm 2013). U xuất phát từ mô dưới da của

chi khá đa dạng về ĐMH; với độ ác tính cao (nghèo mô đệm dạng nhầy), khá giống sarcôm đa hình không biệt hóa nhưng tỷ lệ di căn (35%) thấp hơn hầu hết các sarcôm đa hình khác<sup>150</sup>. Các u có ĐMH thấp ít có khả năng di căn nhưng có thể tiến triển thành ĐMH cao ở trong các TH tái phát vì vậy vẫn có tiềm năng di căn<sup>151</sup>. Nghiên cứu này ghi nhận 07 TH sarcôm xơ nhầy ở vị trí nông dưới da và 01 TH ở sau phúc mạc, đều có các đặc điểm hình thái khá tương đồng, đặc biệt là cấu trúc nốt, mô đệm dạng nhầy nổi bật và mạch máu hình vòng cung thành mảnh. Các tế bào u hình thoi, hình sao hoặc đa hình xen kẽ với các tế bào viêm trên nền mô đệm nhầy, có ổ tập trung quanh mạch. Mật độ tế bào, mức độ đa hình luôn song hành với ĐMH, cần lưu ý phải có từ 5-10% mô đệm nhầy nổi trội để đảm bảo cho chẩn đoán, đây là một khó khăn với bệnh phẩm sinh thiết nhỏ<sup>151</sup>. Những vùng có ĐMH cao đơn thuần là một khó khăn trong phân biệt với sarcôm đa hình khác đặc biệt là sarcôm đa hình không biệt hóa nếu không tìm thấy những vùng nhầy đặc thù, vì vậy cần lấy bệnh phẩm đủ, nhiều vị trí từ trung tâm đến ngoại vi. HMMD không có ý nghĩa vì không có dấu ấn đặc hiệu, chủ yếu để loại trừ các sarcôm khác<sup>151</sup>. TH ở vị trí sau phúc mạc của chúng tôi tuy có hình thái mô học điển hình của sarcôm xơ nhầy, nhưng do ở vị trí hiếm gặp nên cần phải nhuộm HMMD để loại trừ các SMM khác, đặc biệt là SM mất biệt hóa (S100, MDM2, CDK4 và HMGA2 đều ÂT). Yoshimoto và CS cũng ghi nhận 06 TH sarcôm xơ nhầy (2,5%) khi nghiên cứu trên 239 trường hợp SMM sau phúc mạc<sup>152</sup>.

***d, Sarôm dạng xơ nhày độ thấp (Low-grade fibromyxoid sarcoma)***

Lần đầu tiên LGFMS được Evan mô tả (1987) là một u di căn có hình thái lành tính, nhưng về lâm sàng và hình thái rất khác với sarcôm xơ nhày có ĐMH thấp<sup>153</sup>. U thường gặp ở người trẻ, có thể gặp ở người trung niên. Vị trí rất đa dạng nhưng thường sâu trong mô mềm vùng đùi, thân mình và vùng vai, kích thước u trung bình 6,5 - 9,5cm<sup>153,154</sup>. Chúng tôi có 01 TH, là bệnh nhi, nam giới 08 tuổi, u ở vùng khoeo, được chẩn đoán lần đầu là u lành, tái

phát sau 03 năm tại chỗ (ĐK 6,5 cm) kèm di căn phổi. MBH tế bào u hình thoi đơn dạng, hiền hòa, có cấu trúc xoáy, mật độ tế bào thấp đến trung bình vùi trong mô đệm dạng keo hoặc nhày, hiếm nhân chia và không thấy hoại tử u. Nhuộm HMMD cho kết quả: tế bào u DT lan tỏa với MUC4. Mặc dù trên MBH, tế bào u khá hiền hòa nhưng cũng theo các nghiên cứu khác có 30% TH có thể di căn với hình ảnh giống như u nguyên phát và gây tử vong sau 10-30 năm. Theo Evan (1993), 7/12 BN có di căn xa, hầu hết đến phổi và màng phổi<sup>154</sup>. Vì vậy tên gọi của u tương ứng với hình thái mô học và diễn biến lâm sàng. MUC4 là gen mã hóa cho mucin 4 được phát hiện trong nghiên cứu về bộc lộ gen là tình trạng bộc lộ quá mức trong LGFMS và có thể xác định bằng HMMD<sup>6</sup>. Một nghiên cứu về HMMD gần đây cho thấy sự bộc lộ của kháng thể này gặp trong 100% các TH sarcôm loại này. Sự bộc lộ ở màng, DT mạnh và lan tỏa, đây là một dấu ấn thể hiện tính chất phân tử của u<sup>18,19</sup>, sự bộc lộ của dấu ấn MUC4 cũng được tìm thấy ở các trường hợp sarcôm xơ dạng biểu mô xơ hóa, cho thấy sự tương đồng về di truyền của 2 khối u này<sup>57,18</sup>. Do tính chất đơn dạng và hiền hòa nên LGFMS rất dễ nhầm với một số tổn thương nhày độ thấp trong mô mềm. Hình ảnh đặc trưng để chẩn đoán xác định là sự thay đổi giữa những vùng nhày và vùng xơ, cấu trúc bó của các tế bào u trong LGFMS, và MUC4 dương tính giúp chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt<sup>18</sup>.

#### *4.1.2.3. U tế bào không lồ ác tính của mô mềm*

U tế bào không lồ mô mềm là u rất hiếm gặp giống với u tế bào không lồ của xương về mặt lâm sàng và mô học. Loại u này được Salm và Sissons mô tả lần đầu vào năm 1972 gồm 10 TH lành tính nguyên phát ở mô mềm<sup>155</sup>. Hình ảnh vi thể khá đặc trưng bởi các cấu trúc nốt ngăn cách bởi các vách xơ dày, các tế bào u đơn nhân dạng biểu mô hoặc thoi xen kẽ với các tế bào không lồ nhiều nhân, nhân chia dao động từ 3-30 /10 vi trường. Guccion và

Enzinger (1972) đã báo cáo 32 TH u tế bào khổng lồ ác tính với các đặc điểm nhân không điển hình, tỷ lệ nhân chia cao và có nhân chia không điển hình<sup>156</sup>. Các báo cáo gần đây cũng cho rằng các đặc điểm này là tính chất của u tế bào khổng lồ ác tính, một số tác giả còn nhận thấy vùng chuyển dạng ác tính giống như UMBXAT hoặc sarcôm đa hình không biệt hóa với tế bào khổng lồ<sup>155</sup>. TH trong nghiên cứu của chúng tôi là u ở mô mềm cẳng tay, có đặc điểm mô học điển hình của u tế bào khổng lồ, có các tế bào u đơn nhân lớn không điển hình, nhiều nhân chia (> 20 / 10 vi trường) và có nhân chia không điển hình, ngoài ra một số ổ tế bào u hình thoi, đa hình với nhân lớn không điển hình, u xâm nhập mạch và cơ vân với diện cắt phẫu thuật R1. Theo y văn, u tế bào khổng lồ của mô mềm chủ yếu lành tính nhưng có tỷ lệ tái phát cao nếu không được cắt bỏ rộng rãi, tỷ lệ di căn rất thấp, thường đến phổi<sup>155,156</sup>. Chẩn đoán u tế bào khổng lồ thường dựa trên MBH, có thể nhuộm HMMD với dấu ấn CD68 và CD163 để xác định nguồn gốc mô bào<sup>155</sup>.

#### 4.1.2.4. Sarcôm cơ trơn

Sarcôm cơ trơn chủ yếu tế bào thoi, cấu trúc bó dài, đan chéo nhau bào tương tế bào u khá rộng, thuôn dài và ưa a xít, có thể chứa một không bào. Nhân trung tâm, với đầu tròn dạng "xì gà", có thể không đều, đa hình, nhiều thùy hay nhân quái, hiếm gặp nhân chia, đôi khi có hình ảnh hàng rào giống u tế bào Schwann. Tỷ lệ nhân chia là yếu tố quan trọng nhất trong đánh giá tính chất ác tính của u. Đối với các u sau phúc mạc, từ 1 đến 4 nhân chia thuộc u có tiềm năng ác tính và > 4 nhân thuộc nhóm ác tính. Với u ở da, > 2 nhân chia được coi là ác tính. Mô đệm u có vùng kính hóa, dạng nhầy, chảy máu và hoại tử. Có thể gặp tế bào u dạng biểu mô, mất biệt hóa, đa hình và nhiều tế bào viêm giống với hình ảnh của sarcôm đa hình không biệt hóa<sup>151</sup>.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 30 TH sarcôm cơ trơn đều là típ thông thường theo TCYTTG năm 2013, không có TH nào sarcôm cơ trơn típ viêm theo TCYTTG năm 2020. 22/ 30 sarcôm cơ trơn trên tiêu bản là tế bào

hình thoi đơn thuần (73,3%), 8 TH hỗn hợp tế bào hình thoi và đa hình chiếm 26,7% (1 TH tế bào u đa hình > 50% mô u). Tế bào u hình thoi có bào tương ưa xít sắp xếp thành bó gợi hình ảnh nguyên bào xơ cơ hoặc tế bào cơ trơn. Các tế bào đa hình có nhân lớn, méo mó, đa hình thái, nhiều dị nhân, nhân chia không điển hình hoặc tế bào khổng lồ, đứng xen kẽ các bó tế bào hình thoi. 3/30 TH (10%) có mô đệm dạng nhầy chiếm diện tích dao động từ 5% đến 30% mô u.

Hóa mô miễn dịch cho tới nay chưa có kháng thể đặc hiệu. Desmin DT trong khoảng 50%; SMA (HHF35) thường DT nhưng không đặc hiệu; dấu ấn mới, H-caldesmon, đặc hiệu, nhưng độ nhạy thấp, DT < 50%. CK, EMA và S100 dương tính trong một vài TH<sup>151</sup>. Chúng tôi đã chỉ định dấu ấn SMA cho kết quả 30 TH đều DT (DT lan tỏa chiếm 93,3%, DT ổ chiếm 2,7%). Độ nhạy của Desmin và H-caldesmon thấp, lần lượt là 91,3% và 86,7%, cao hơn một số nghiên cứu khác. Với TH sarcôm cơ trơn có ưu thế thành phần tế bào đa hình cần phải loại trừ sarcôm cơ vân đa hình (Myogenin Âm) và sarcôm đa hình không biệt hóa (SMA, Desmin và H-Caldesmon âm tính).

#### 4.1.2.5. Sarcôm cơ vân

Sarcôm cơ vân là một trong những SMM hay gặp nhất, đặc biệt ở trẻ em và người lớn trẻ<sup>134</sup>. Mặc dù được xem là một sarcôm có độ ác tính cao, nhưng gần đây, một số nghiên cứu đã cho thấy sarcôm cơ vân khá nhạy cảm với hoá trị liệu, đặc biệt là sarcôm cơ vân phôi. Điều này đã mang lại cho sarcôm cơ vân một tiên lượng tốt hơn và đem đến sự lạc quan hơn cho cả thầy thuốc và bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi gặp 22 TH sarcôm cơ vân, trong đó thể phôi gặp nhiều nhất chiếm 40,9% (02 TH biến thể bất thực sản), tiếp đến là thể hốc (27,3%), thể tế bào thoi (18,2%), thể đa hình (9,1%), 01 TH là sarcôm cơ vân thể biểu mô (4,5%). Tùy vị trí và tuổi, tỷ lệ giữa các típ mô học của sarcôm cơ vân khác nhau. Nghiên cứu của Eduardo A và CS (2015) trên 1544 bệnh nhân sarcôm cơ vân ở độ tuổi < 20 thấy thể phôi chiếm cao nhất (67%), tiếp đến là

thể hốc (32%), ít nhất là thể đa hình (1%)<sup>157</sup>. Nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010) trên 37 TH sarcôm cơ vân ở ngoại vi thì sarcôm cơ vân đa hình chiếm cao nhất (42%), sarcôm cơ vân phôi đứng thứ 2 (38%), ít nhất là sarcôm cơ thể hốc (19%)<sup>5</sup>.

Bên cạnh những sarcôm cơ vân biệt hóa rõ, có thể dễ dàng chẩn đoán trên tiêu bản HE tuy nhiên vẫn cần nhuộm HMMD bổ sung để khẳng định chẩn đoán. KT có giá trị là Myogenin luôn DT hằng định<sup>58</sup>. Myogenin và Myo-D1 đều là KN nhân của tế bào cơ vân được gọi ý là dấu ấn có độ đặc hiệu và nhạy cao của sự biệt hóa cơ vân là những protein xuất hiện muộn trong quá trình biệt hóa cơ vân vì vậy chỉ các nguyên bào cơ vân đã biệt hóa mới có protein này. Hơn thế nữa, Myogenin còn giúp phân loại sarcôm cơ vân: Myogenin DT với hầu hết các tế bào u trong thể hốc, ngược lại DT dưới 50% các tế bào u trong thể phôi và DT rải rác trong thể đa hình<sup>64</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi có 17/19 TH sarcôm cơ vân DT với Myogenin (89,5%); 02 TH Myogenin Âm tính là sarcôm cơ vân tế bào thoi; 04 TH sarcôm cơ vân thể hốc đều DT lan tỏa (3+; >75% tế bào u); 7/7 TH sarcôm cơ vân phôi thông thường đều DT với Myogenin ở mức độ 2+ (10-50 %), 2/2 TH sarcôm cơ vân đa hình DT ồ (1+) với Myogenin (<10%). Kháng thể Desmin không đặc hiệu cho quá trình biệt hóa cơ vân nhưng sự bộc lộ Desmin thường DT mạnh, lan tỏa. Desmin được xem là một dấu ấn đặc trưng nhất, hầu hết các báo cáo đều khẳng định > 95% sarcôm cơ vân DT với Desmin, bao gồm cả sarcôm cơ vân kém biệt hóa chứa các tế bào tròn nguyên thủy. Tỷ lệ và cường độ bộc lộ của Desmin phụ thuộc vào mức độ biệt hóa của sarcôm cơ vân<sup>158</sup>. 100% (19/19) TH sarcôm cơ vân trong nghiên cứu được nhuộm Desmin đều cho kết quả DT, trong đó DT lan tỏa có 17 TH (89,5%). Fletcher cho rằng tất cả các sarcôm cơ vân phải chứa những tế bào DT với Desmin, khi Âm tính cần được xem xét có thể do kỹ thuật hoặc một sarcôm không biệt hóa mà không phải là sarcôm cơ vân<sup>159</sup>. SMA thường Âm tính trong sarcôm cơ vân, tuy nhiên có thể DT

trong sarcôm cơ vân typ tế bào thoi, vì vậy rất dễ nhầm typ này với sarcôm nhóm nguyên bào xơ cơ. H-caldesmon Âm tính hoàn toàn với sarcôm cơ vân, là dấu ấn giúp phân biệt với sarcôm cơ trơn.

Trong thực tế nghiên cứu, những sarcôm cơ vân phôi có sự nổi trội của các tế bào trung mô nguyên thủy, biến thể đặc của sarcôm cơ vân thể hốc thường khó chẩn đoán trên nhuộm HE và cần hỗ trợ của HMMD để phân biệt với các sarcôm tế bào tròn xanh nhỏ khác như u lymphô, sarcôm Ewing, u nguyên bào thần kinh, u tế bào tròn nhỏ xơ hóa, sarcôm BHD kém biệt hóa. Để xác định những u tế bào tròn xanh nhỏ cần sử dụng một bộ KT nhiều dấu ấn như: Desmin, CD99, LCA, CK, EMA, NKX2.2, Myogenin, WT1, TLE1... tùy từng TH cụ thể<sup>160</sup>.

Chẩn đoán phân biệt sarcôm cơ vân đa hình với một số sarcôm đa hình khác là thực sự khó khăn, như: u hắc tố ác tính, SM đa hình, sarcôm cơ trơn đa hình, UVTKNVAT đa hình, sarcôm đa hình không biệt hóa. Sarcôm cơ trơn đa hình rất hiếm gặp, thành phần tế bào u đa hình thường ít, các vùng khác có thể gọi cấu trúc bó của cơ trơn, đặc điểm bộc lộ HMMD của Myogenin, Myo-D1 và H-caldesmon có thể giúp phân biệt 2 sarcôm biệt hoá cơ này. Với các bệnh phẩm sinh thiết kim, việc chẩn đoán phân biệt còn khó khăn hơn do mẫu nhỏ không đại diện cho u.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 04 TH (18,2%) sarcôm cơ vân tế bào hình thoi, là típ mô học mới được tách ra từ sarcôm cơ vân phôi trong phân loại TCYTTG 2013<sup>6</sup>, do típ này có biểu hiện gen khác với sarcôm cơ vân phôi hoặc thể hốc<sup>20,21,161</sup>. Đây là típ mô học dễ nhầm với các sarcôm tế bào thoi khác, 2/4 TH chúng tôi có chẩn đoán ban đầu nhầm với nhóm sarcôm nguyên bào xơ cơ, sau khi được hội chẩn và nhuộm HMMD mới khẳng định được típ mô học này.

Sarcôm cơ vân dạng biểu mô là một biến thể riêng biệt đã được mô tả trong khoảng 10 năm trở lại đây (chưa được đề cập trong TCYTTG 2020),



gặp ở nhiều vị trí (như tứ chi, thân mình, đầu mặt cổ...), chủ yếu gặp ở người trưởng thành, quá trình biệt hóa cơ không quá rõ ràng. Về mặt mô học, sarcôm cơ vân dạng biểu mô cấu trúc đám lớn, lan tỏa được tạo bởi các tế bào dạng biểu mô có kích thước đồng đều với bào tương ưa toan, nhân lớn, hạt nhân rõ và nhiều nhân chia. Chẩn đoán phân biệt của sarcôm cơ vân dạng biểu mô với các u dạng biểu mô khác: u hắc tố ác tính, ung thư biểu mô kém biệt hóa và các u trung mô có hình thái dạng biểu mô khác. Nhìn chung, u tiến triển nhanh, tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao, có thể do ít gặp, chẩn đoán không chính xác và điều trị không kịp thời. Sarcôm cơ vân dạng biểu mô ít được biết đến, thường được hiểu chung chung là “bệnh ác tính biểu mô không biệt hóa” (“undifferentiated epithelioid malignancy”<sup>162</sup>. Đây là TH khó và hiếm gặp do đó chúng tôi đã gửi bệnh phẩm hội chẩn ở nước ngoài (Mỹ); được nhuộm HMMD thấy tế bào u DT lan tỏa với Desmin và Myo-D1, DT ỏ với Myogenin, ẮT với CK và S100, được giáo sư Fletcher và đồng nghiệp chẩn đoán là sarcôm cơ vân dạng biểu mô (Epithelioid rhabdomyosarcoma).

Nghiên cứu SHPT cho thấy sarcôm cơ vân tế bào thoi và sarcôm cơ vân dạng biểu mô thường có hợp nhất gen FUS-TFCP2 hoặc EWSR1-TFCP2, khác với các tít còn lại của sarcôm cơ vân<sup>163</sup>. Với sự phát triển của SHPT, có thể trong tương lai, phân loại tiếp theo của TCYTTG về các u mô mềm, sẽ cập nhật, chính xác hơn.

#### 4.1.2.6. U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (UVTKNVAT)

UVTKNVAT là một loại ung thư tiến triển có biểu hiện sự biệt hóa tế bào schwann khác nhau; UVBTKNVAT thường xuất phát từ một dây thần kinh ngoại biên hoặc trên nền bệnh cảnh u xơ thần kinh đã có từ trước và phát triển triển thường gặp ở những bệnh nhân có hội chứng NF1<sup>164</sup>. Những u này thường gặp ở người lớn, vị trí sâu thường gốc chi, vùng cạnh sống. Bệnh nhân

NF1 có 5% - 10% nguy cơ phát triển UVTKNVAT trong cuộc đời, đặc biệt với thể u xơ thần kinh thể đám rối ở sâu<sup>164</sup>.

Về mô học UVTKNVAT đặc trưng bởi các bó tế bào hình thoi, mật độ tế bào cao, các vùng giàu tế bào/mô đệm dạng nhày và các ổ tăng sinh tế bào quanh mạch. Tế bào u hình thoi có nhân tăng sắc, nhỏ thon dần kích thước khá đều, mức độ đa hình của nhân thay đổi. Khoảng 10% đến 15% u có biểu hiện biệt hóa trung mô không giống nhau, bao gồm biệt hóa nguyên bào cơ vân, xương – sụn, hoặc hiếm khi là các ổ sarcôm mạch<sup>165</sup>. UVTKNVAT với sự biệt hóa nguyên bào cơ vân được biết đến rộng rãi là khối u Triton ác tính<sup>165</sup>. 17,6% (3/17) típ mô học này được tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi. Bên cạnh các vùng tế bào thoi sắp xếp thành bó, có các đám ổ tế bào tròn, mật độ tế bào cao, nhân sẫm màu, lệch về một phía, bào tương hơi ưa toan gợi hình ảnh nguyên bào cơ vân. 14/17 TH (82,4%) UVTKNVAT typ thông thường, 02 TH có dị sản xương, với các ổ biệt hóa xương rõ xen kẽ với vùng tế bào thoi kém biệt hóa; xương trong u có hình ảnh giống sarcôm xương với các tế bào nhân không điển hình trên nền chất căn bản dạng xương. Chúng tôi không gặp UVTKNVAT típ dạng biểu mô và UVTKNVAT hắc tố - là típ mô học mới được đưa vào nhóm ác tính trong phân loại của TCYTTG năm 2020<sup>10</sup>.

Chẩn đoán UVTKNVAT dựa vào MBH đơn thuần thường hạn chế, các dấu ấn HMMD cho tế bào Schwann thông thường như S100 và SOX10 chỉ DT trong 40% đến 50% với mức độ bộc lộ giới hạn, khu trú hoặc loang lổ<sup>166</sup>. Tuy nhiên, trên thực tế HMMD vẫn có vai trò quan trọng trong chẩn đoán UVTKNVAT, cần tìm các vùng có ĐMH thấp hoặc gọi lại u xơ thần kinh để nhuộm S100 hoặc SOX10. Việc chẩn đoán UVTKNVAT gần đây đã trở nên đơn giản hơn thông qua việc chứng minh sự mất bộc lộ của H3K27me3 bởi HMMD<sup>78</sup>. Ngoài các đột biến ở NF1 và CDKN2A, các nghiên cứu di truyền học gần đây đã xác định các đột biến bất hoạt trong các gen mã hóa các thành

phần cốt lõi của phức hợp ức chế polycomb 2 (PRC2), EED hoặc SUZ12<sup>167</sup>. UVTKNVAT lẻ tẻ liên quan đến xạ trị thường có các thay đổi soma mất chức năng của các thành phần PRC2, được xác định trong phần lớn các TH như vậy. Sự bất hoạt PRC2 dẫn đến mất trimethyl hóa lysine 27 của histone H3 (H3K27me3), và kích hoạt phiên mã xuôi dòng không ổn định<sup>167</sup>. Ngược lại, UVTKNVAT dạng biểu mô có đặc điểm về mặt phân tử và kiểu hình miễn dịch khác biệt với UVTKNVAT thông thường, thường cho thấy bất hoạt gen SMARCB1 và mất bộc lộ INI1 trên HMMD, cũng như DT lan tỏa với S100 và SOX10. Những hiểu biết tiên bộ về mặt sinh học của UVTKNVAT đã dẫn đến việc xác định H3K27me3 là một dấu ấn HMMD hữu ích cho chẩn đoán. Mất bộc lộ hoàn toàn H3K27me3 gặp ở 60% UVTKNVAT độ trung bình và 85% độ cao. Mất bộc lộ H3K27me3 là không phổ biến ở các khối u độ thấp<sup>78,168</sup>. Mất bộc lộ H3K27me3 cũng tương đối đặc hiệu đối với UVTKNVAT trong chẩn đoán phân biệt với các u có hình thái tương tự bao gồm các u vỏ bao thần kinh lành tính (ví dụ, schwannoma giàu tế bào và u xơ thần kinh không điển hình), sarcôm BHD đơn pha, UXĐĐ ác tính và một số loại khác, mặc dù một tỷ lệ nhỏ các u hắc tố ác tính tế bào thoi và SM mất biệt hóa cũng mất bộc lộ H3K27me3<sup>169</sup>. Trên 10 trường hợp UVTKNVAT được nhuộm H3K27me3 trong nghiên cứu của chúng tôi, có 6/10 TH (60%) mất bộc lộ hoàn toàn, 1/10 TH (10%) mất bộc lộ từng vùng; 3/10 TH (30%) không mất bộc lộ. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Otsuka H và CS<sup>78</sup>, trong 145 trường hợp UVTKNVAT, 50 TH (34,5%) mất bộc lộ hoàn toàn (âm tính nhân), 45 TH (31,0%) mất bộc lộ một phần; hầu hết UVTKNVAT dạng biểu mô (8/9 TH, 88,9%) còn bộc lộ H3K27me3; các u Triton không có thành phần dạng biểu mô mất bộc lộ H3K27me3 với tỷ lệ cao (91,7%)<sup>78</sup>. 03 TH u Triton ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi đều DT với Desmin, Myogenin và Myo-1 ở các vùng có biệt hóa cơ vân, giống với kết quả nhiều tác giả đã báo cáo. 2/2 TH nhóm u này được nhuộm H3K27me3

đều cho kết quả mất bộc lộ, phù hợp với nghiên cứu trên<sup>78</sup>. Số lượng ca UVTKNVAT được nhuộm H3K27me3 trong nghiên cứu của chúng tôi chưa nhiều (10 TH), đều được thực hiện ở trung tâm Giải phẫu bệnh nước ngoài (Mỹ), trong tương lai chúng tôi sẽ cố gắng nhuộm dấu ấn này ở Việt Nam. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu còn ghi nhận 2/8 TH (25%) có DT ỏ rải rác với TLE1, đây là một dấu ấn cho sarcôm BHD, thường DT mạnh và lan tỏa với tất cả các typ mô học<sup>170</sup>.

#### 4.1.2.7. EGIST

U mô đệm ngoài đường tiêu hóa (Extragastrointestinal stromal tumor-EGIST) được định nghĩa là u GIST phát triển bên ngoài ống tiêu hóa. EGIST được mô tả lần đầu tiên vào năm 1999, bởi Miettinen và CS, EGIST chiếm 10% tổng số GIST<sup>171</sup>. Sự khác biệt chính giữa GIST và EGIST là vị trí xuất phát của u nguyên phát, vì GIST có thể gặp ở mọi vị trí đường tiêu hóa, trong khi EGIST là u không có bất kỳ kết nối nào với thành thành tiêu hóa, nó ở trong ổ bụng, sau phúc mạc, tiểu khung, mạc treo ruột, và mạc nối lớn<sup>172</sup>. Những phát hiện được công bố trước đây về EGIST đã khiến các tác giả tin rằng những u này có các đặc điểm về mặt MBH và HMMD tương tự như GIST, bao gồm cả biểu hiện của Đột biến gen c-KIT và PDGFR- $\alpha$ <sup>173</sup>. Các phát hiện tương tự từ các nghiên cứu trước đây đã ủng hộ cho giả thuyết rằng GIST và EGIST phát sinh từ các tế bào tương tự. Các bằng chứng khác để hỗ trợ cho giả thuyết về tế bào gốc chung của GIST và EGIST là có các đặc điểm mô học tương tự như GIST của dạ dày<sup>171</sup>. Trong một nghiên cứu khác đưa ra giả thuyết rằng không có sự khác biệt giữa EGIST và GIST, hồi cứu bệnh nhân từ 14 TH được chẩn đoán EGIST được đánh giá lại và gần toàn bộ các trường hợp (11/14) được phân loại lại là GIST<sup>174</sup>. Mặc dù các tác giả khác đã cho rằng không có sự khác biệt giữa EGIST và GIST<sup>175</sup>, nhưng EGIST là một nhóm u riêng biệt trong các hệ thống phân loại hiện nay.

Phân loại mô học dựa vào hình thái tế bào của GIST và EGIST gồm 3 loại: hình thoi (> 75% u), dạng biểu mô (> 75% u), hoặc loại hỗn hợp tế bào (cả hình thoi và biểu mô ít nhất 25% u)<sup>130</sup>. 08 EGIST trong nghiên cứu này, chủ yếu có hình thái mô học loại tế bào hình thoi đơn thuần (75%), 02 TH thể hỗn hợp tế bào thoi và tế bào dạng biểu mô (25%), không có TH nào thể biểu mô đơn thuần. Đặc điểm mô học này cũng tương đồng với một số nghiên cứu khác về EGIST<sup>172</sup>. Ngoài đặc điểm hình thái tế bào thì mô đệm dạng nhầy cũng có thể gặp trong EGIST, chúng tôi có 5/8 TH mô đệm dạng nhầy chiếm 62,5% (mô đệm nhầy chiếm từ 10% - 40% diện tích u), đây cũng là đặc điểm được báo cáo trong GIST đường tiêu hóa và EGIST của một số tác giả khác<sup>176</sup>. Đặc điểm HMMD, 8/8 TH trong nghiên cứu này đều DT lan tỏa với CD117 và DOG1 (100%); đặc điểm này phù hợp vì trong nghiên cứu không gặp trường hợp nào EGIST thể biểu mô, là typ mô học được cho là có tỷ lệ cao ÂT với CD117 hoặc DOG1<sup>172,176</sup>. Các dấu ấn khác: DT với CD34 (80%), 3/3 TH âm tính với Desmin, 2/7 TH dương tính ỏ với SMA, 2/6 TH dương tính ỏ với S100 cũng tương đồng như nhiều nghiên cứu khác về GIST và EGIST<sup>177,172</sup>. GIST được nằm trong bảng phân loại u mô mềm của TCYTTG từ năm 2013, trước kia u này thuộc phân loại của u đường tiêu hóa. Điều đáng chú ý là trong phân loại của GIST thừa nhận thiếu hụt SDH, có thể xác định được bằng HMMD<sup>32,178</sup>. Tuy nhiên, trên lâm sàng, u này thường gặp ở dạ dày, đặc biệt hang vị hay gặp dạng đa ổ và thường lan tới hạch bạch huyết, với sự phát tán KIT hoặc PDGFRA trong GIST là vô cùng hiếm. Về mặt mô học, GIST thiếu SDH thể hiện dưới dạng đa ổ và tế bào dạng biểu mô đơn thuần hoặc hỗn hợp 2 loại dạng biểu mô và tế bào hình thoi<sup>33,34</sup>. 08 trường hợp GIST trong nghiên cứu này đều ngoài tiêu hóa, vị trí được báo cáo là ít có thiếu hụt SDH<sup>34</sup>. Hiện tại chưa có điều kiện để làm xét nghiệm SDH do vậy không thể đánh giá được có hay không sự thiếu hụt SDH.

Mặc dù tỷ lệ GIST ngoài tiêu hóa không cao (chiếm 2,2% trong toàn bộ SMM và 5,9% ở SMM sau phúc mạc và trong ổ bụng), tuy nhiên với những u tế bào hình thoi trong ổ bụng – sau phúc mạc cần phải nghĩ đến và loại trừ GIST ngoài tiêu hóa (HMMD với DOG1 và CD117) đặc biệt là trên bệnh phẩm sinh thiết, vì u mỗi u có phác đồ điều trị riêng.

#### 4.1.2.8. Sarcôm bao hoạt dịch

Sarcôm BHD khá hiếm gặp, có nguồn gốc từ các tế bào trung mô không biệt hóa, u có thể gặp ở nhiều vị trí khác nhau trong cơ thể và thường gặp nhất ở các vị trí gần khớp<sup>179</sup>. Dấu hiệu nhận biết của sarcôm BHD trên SHPT là sự chuyển vị t (X; 18) (p11.2; q11.2) dẫn đến dung hợp các protein SYT-SSX1/2<sup>180</sup>, đặc điểm dung hợp gen SYT-SSX có thể là một yếu tố tiên lượng quan trọng với khả năng sống sót tốt hơn trong quần thể SYT-SSX2<sup>179</sup>. Trong một phân tích hồi cứu trên 243 bệnh nhân, Ladanyi và CS nhận thấy thời gian sống thêm trung bình và tổng thể 5 năm của nhóm SYT-SSX1 là 6,1 năm (53%) so với 13,7 năm (73%) ở nhóm SYT-SSX2<sup>180</sup>.

Về mặt mô học, hai típ chính của sarcôm BHD là típ đơn pha và típ hai pha, típ kém biệt hóa hiếm gặp<sup>179</sup>. Trong nghiên cứu này có 28 TH sarcôm BHD chiếm 51,9% (28/54) trong nhóm không rõ nguồn gốc biệt hóa, chiếm 7,7% (28/363) trong SMM nói chung. Típ đơn pha tế bào thoi gặp nhiều nhất với 15 TH (53,6%), típ hai pha có 8 TH (28,6%), 5 TH sarcôm BHD típ kém biệt hóa (17,8%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010) thấy trong số 43 sarcôm BHD có 25 (58,1%) TH típ đơn pha tế bào thoi, 15 (34,9%) típ hai pha, 3 (7,0%) TH típ kém biệt hóa, không gặp típ đơn pha loại tế bào biểu mô đơn thuần<sup>5</sup>.

Về HHMD, tế bào dạng biểu mô và một số tế bào thoi DT với CK và EMA; S100 dương tính ổ (30%); CD99 dương tính trên 50% tổng số ca nhưng DT ổ và cường độ không cao; CD34 (-) ; TLE1 dương tính nhân với cường độ mạnh và lan tỏa ở các typ<sup>181</sup>. TLE1 là một thành viên của họ gen

groucho/TLE mã hóa một bộ phiên mã liên quan đến biểu mô và sự biệt hóa thần kinh. Các nghiên cứu về gen đã chỉ ra rằng TLE1 được biểu hiện quá mức ở các sarcôm BHD. Protein TLE hoạt động thông qua con đường truyền tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, có liên quan đến sarcôm BHD. Trong một nghiên cứu, bộc lộ HMMD của dấu ấn TLE1 với nhân tế bào u, thường có cường độ vừa đến mạnh, được quan sát thấy ở 82% sarcôm BHD, với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 82% và 92%<sup>66</sup>. TLE1 cũng dương tính trong 15% UVTKNVAT và 8% UXĐĐ nhưng với cường độ yếu<sup>66,170</sup>. Terry và CS báo cáo 16 trong số 88 UVBTKNVAT (18%) có biểu hiện TLE1, nhưng chỉ có 4 trường hợp (5%) là DT mức độ vừa, còn lại là dương tính yếu<sup>65</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi thấy TLE1 dương tính 23/23 TH (100%), DT lan tỏa 95,6% ở các tít MBH, 01 trường hợp DT ở ở tít kém biệt hóa.

Nhìn chung, chẩn đoán sarcôm BHD hai pha không khó vì gần như không có u nào trong cơ thể giống với biến thể này. Một số sarcôm BHD hai pha có sự nổi trội của thành phần tế bào hình thoi và ít cấu trúc tuyến cần phân biệt với biến thể tuyến của UVTKNVAT<sup>159</sup>. Phân biệt sarcôm BHD tít đơn pha tế bào thoi với các sarcôm tế bào thoi khác thực sự khó khăn. Cần sử dụng một bộ nhiều KT để chẩn đoán phân biệt và chẩn đoán xác định. Với các TH kém biệt hóa, ngoài các dấu ấn định hướng cho sarcôm BHD như EMA, TLE1 cần nhuộm thêm các dấu ấn khác để loại trừ các sarcôm tế bào tròn như CD99, Desmin, Myogenin...<sup>160,181</sup>.

#### 4.1.2.9. Sarcôm Ewing ngoài xương

Sarcôm Ewing là u phổ biến thứ hai ở trẻ em, thường gặp ở nam giới từ 10 đến 25 tuổi, hiếm gặp ở người lớn tuổi. Sarcôm Ewing đã được tách ra từ chương u xương của phân loại TCYTTG 2013, hiện nay được nhóm với 3 loại sarcôm khác (sarcôm sắp xếp lại CIC, sarcôm với biến đổi gen BCOR, sarcôm tế bào tròn với hợp nhất EWSR1-non-ETS) trong một chương mới "sarcôm tế bào tròn nhỏ không biệt hóa của xương và mô mềm" trong phân loại TCYTTG

2020<sup>10</sup>. Hình ảnh vi thể của sarcôm Ewing thông thường gồm các mảng tế bào tròn nhỏ đơn dạng sát nhau, cách đều nhau, chất nhiễm sắc dạng hạt mịn và hạt nhân kín đáo, có thể có gặp hình ảnh hoa hồng. Các đặc điểm HMMD dương tính với CD99 và FLI1, với độ nhạy cao nhưng không đặc hiệu; CD99 dương tính màng mạnh, lan tỏa luôn được coi là sarcôm Ewing. NKX2-2 là một dấu ấn HMMD có độ nhạy cao và tương đối đặc hiệu với sarcôm Ewing (mặc dù cũng DT trong sarcôm sụn trung mô và u nguyên bào thần kinh khứu giác)<sup>79,182</sup>. Cả 3 TH sarcôm Ewing trong nghiên cứu này đều DT mạnh lan tỏa với CD99, hội chẩn và nhuộm HMMD ở Mỹ đều DT lan tỏa với NKX2.2, ÂT với ETV4, BCOR và các dấu ấn của các u tế bào tròn khác. Khoảng 85% sarcôm Ewing có hợp nhất EWSR1-FLI1, số còn lại cho thấy hợp nhất EWSR1-ERG (10%) và một số TH hiếm gặp có hợp nhất giữa EWSR1 và các thành viên khác cùng họ yếu tố phiên mã ETS<sup>183</sup>. Một số TH hiếm gặp sarcôm Ewing có thể thay thế một FUS thay vì sắp xếp lại EWSR1, với một đối tác hợp nhất ERG hoặc FEV<sup>183</sup>.

Sự trùng lặp đáng kể về hình thái và các đặc điểm lâm sàng, nhưng tính chất sinh học khác nhau và tỷ lệ mắc bệnh rất thấp, đã gây ra sự khó khăn đặc biệt trong chẩn đoán cho các loại sarcôm tế bào tròn không biệt hóa. Vì vậy, phải có HMMD hỗ trợ và/ hoặc SHPT - phương pháp tiếp cận đa phương thức hiện đang là thách thức với các trung tâm không chuyên khoa. Có nhiều chẩn đoán phân biệt về hình thái học đối với nhóm u này, bao gồm sarcôm cơ vân (đặc biệt là thể phôi và thể hóc), cũng như sarcôm BHD kém biệt hóa (tế bào tròn), sarcôm xương tế bào nhỏ, sarcôm sụn trung mô, u tế bào schwann nghèo mô đệm hoặc u nguyên bào thần kinh không biệt hóa, u Wilms, và u tế bào tròn nhỏ xơ hóa<sup>184</sup>. Sự ra đời của một số KT mới có giá trị về mặt SHPT như ETV4, NKX2.2, BCOR...không những giúp chẩn đoán xác định các typ MBH hiếm gặp này mà đồng thời giúp phân biệt các u có hình thái tế bào tròn khác.



#### 4.1.2.10. U tế bào tròn nhỏ xơ hóa

03 TH trong nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm MBH khá điển hình của u tế bào tròn nhỏ xơ hóa. Theo phân loại của TCYTTG năm 2013<sup>6</sup>, đặc điểm vi thể điển hình của u tế bào tròn nhỏ xơ hóa bao gồm: U có cấu trúc đa dạng gồm các ổ, đám, bè tế bào với kích thước và hình dạng thay đổi, có thể thấy cấu trúc dạng hoa hồng, dạng tuyến, nhú (hiếm gặp). Tế bào u tương đối đơn dạng, nhân nhỏ hình tròn đến bầu dục, tăng sắc, bào tương hẹp ái toan, ranh giới tế bào không rõ, liên kết chặt chẽ. Nhiều nhân chia, có thể thấy nhân đa hình, một số tế bào dạng biểu mô với bào tương rộng, hoặc bào tương sáng. Mô đệm xơ phong phú và nổi bật gồm các nguyên bào xơ và nguyên bào xơ cơ trên nền chất ngoại bào lỏng lẻo hoặc collagen, có thể thấy mô đệm nhầy hoặc hyalin hóa. Hoại tử trung tâm các đám tế bào u.

U tế bào tròn nhỏ xơ hóa gồm các tế bào kém biệt hóa/nguyên thủy, bộc lộ với dấu ấn HMMD liên quan với sự biệt hóa biểu mô, cơ và thần kinh, hầu hết các trường hợp DT với CK, Desmin, EMA, Vimentin, NSE, CD56. Desmin DT điển hình dạng chấm (dot-like) ở u tế bào tròn nhỏ xơ hóa, khác với các sarcôm cơ vân là Desmin DT toàn bộ bào tương<sup>160</sup>. Synaptophysin và ChromograninA thường ÂT. Đặc trưng của u tế bào tròn nhỏ xơ hóa là sự chuyển vị trí gen t(11;22)(p13;q12) dẫn đến sự hợp nhất của gen sarcôm Ewing (EWSR1) ở 22q12 và u Wilm (WT1) ở 11p13<sup>71</sup>. Hầu như tất cả DSRCT đều DT nhân với dấu ấn WT1 (sử dụng một kháng thể đa dòng hướng đến đầu tận C - using a polyclonal antibody directed to the C terminus)<sup>225</sup>. 2/3 TH trong nghiên cứu của chúng tôi có WT1 dương tính nhân lan tỏa. Loại u này thường được chẩn đoán phân biệt với các u tế bào tròn nhỏ khác như sarcôm Ewing ngoài xương, sarcôm cơ vân thể hốc, u nguyên bào thần kinh... và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết di căn<sup>151,160</sup>.

#### 4.1.2.11. Sarcôm phần mềm thể hóc

**Vi thể:** U đặc trưng bởi cấu trúc dạng ổ hoặc nang khi quan sát ở vật kính có độ phóng đại thấp. Cấu trúc dạng ổ có xu hướng đồng dạng, nhưng cũng có thể thấy hình thái và kích thước không đều. Các ổ tế bào được chia cắt bởi các vách mô liên kết mảnh, chứa các mạch dạng xoang được lót bởi tế bào nội mô dẹt. Vùng trung tâm các ổ tế bào u thường có hoại tử và mất kết dính tế bào dẫn đến dạng giả hóc và do vậy thuật ngữ dạng hóc được dùng để chỉ cấu trúc này. Trong một số TH, nhất là ở trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh u có thể có cấu trúc mảng đặc lan tỏa, không tạo thành hóc rõ. Các tế bào u kích thước khá đều, tròn hoặc đa diện, ranh giới tế bào rõ, gọi dạng biểu mô. Nhân thường ở trung tâm, hạt nhân rõ, nhiều nhân, ít gập nhân không điển hình. Bào tương rộng, ưa toan, chứa hạt mịn nhưng đôi khi sáng màu, hay có xâm nhập mạch (4/5 TH của chúng tôi có xâm nhập mạch). Tế bào u thường có thể vùi trong bào tương dưới dạng tinh thể hình gậy hoặc hình thoi khó quan sát khi nhuộm HE thông thường (PAS +), thể vùi dao động tùy từng TH<sup>6,187</sup>.

**Hóa mô miễn dịch:** Về kiểu hình miễn dịch, đặc trưng nhất của sarcôm phần mềm thể hóc là DT mạnh với TFE3 (DT nhân), CD147 và Desmin (50%, DT ổ), Âm tính với CK, EMA, Myogenin, MyoD1, Synaptophysin, HMB45, Vimentin<sup>6,187</sup>. Sarcôm phần mềm thể hóc với chuyển đoạn tít (X ;17) liên quan đến gen TFE3 và ASPL. KT chống lại đuôi carboxyl tận cùng của TFE3 đã được xác định và được áp dụng trong thực hành lâm sàng, được coi như một dấu ấn có ý nghĩa phân tử cho loại u này<sup>72</sup>. KT này DT với nhân các tế bào u với độ nhạy và độ đặc hiệu cao<sup>57,72</sup>, đồng thời DT trong một số ung thư biểu mô của thận ở người trẻ tuổi (typ chuyển đoạn), u tế bào hạt và một số PEComes<sup>59</sup>. 5 TH trong nghiên cứu của chúng tôi đều có TFE3 dương tính nhân với cường độ mạnh từ 2+ đến 3+. Các dấu ấn cho dòng cơ (Desmin, Myogenin, SMA) âm tính. Các dấu ấn khác được sử dụng để chẩn đoán phân biệt như CK,

CD56, ChrommogradinA, S100, Synaptophysin, RCC, Pax-8, HMB45, MelanA, Hepa-1, ERG, TTF1, Inhibin, GFAP cũng đều ÂT. Chẩn đoán phân biệt sarcôm mô mềm thể hóc với u tế bào hạt, u phó hạch giao cảm, sarcôm cơ vân thể hóc, u hắc tố ác tính, sarcôm tế bào sáng mô mềm, di căn ung thư biểu mô...<sup>151</sup>. Với người trưởng thành chẩn đoán phân biệt hàng đầu là di căn ung thư biểu mô tế bào thận typ chuyển đoạn Xp11.2, u này cũng bộc lộ TFE3, tuy nhiên các dấu ấn khác như CK, RCC, Pax-8 âm tính giúp chẩn đoán loại trừ<sup>72</sup>.

#### 4.1.2.12. U dạng vân ác tính ngoài thận

U dạng vân ác tính được mô tả lần đầu vào năm 1978 tại Nghiên cứu các u Wilms quốc tế lần thứ nhất (the First National Wilms' Tumor Study in 1978) sau này được phân loại thêm dựa trên vị trí u: u dạng vân ác tính của hệ thần kinh trung ương, của thận và ngoài thận - sọ não<sup>188</sup>. U dạng vân ác tính được miêu tả là một loại sarcôm có độ ác tính cao hiếm gặp, thường gặp ở nhóm trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ<sup>188</sup>. Tuy nhiên, sự xuất hiện của u này ở người trưởng thành trẻ tuổi đã được ghi nhận<sup>189</sup>. U dạng vân ác tính ngoài thận được báo cáo ca lâm sàng ở nhiều vị trí khác nhau bao gồm: gan, xương chậu, ổ bụng, tim và mô mềm<sup>189</sup>. Trên MBH, u tăng các đám đặc các tế bào non, tròn, kích thước từ nhỏ đến trung bình, với nhân tròn không đều, tỷ lệ nhân/ bào tương cao, hạt nhân rõ và nhiều nhân chia. Hình thái dạng vân không phải là tiêu chuẩn bắt buộc<sup>188</sup>. Các u dạng vân ác tính được đặc trưng bởi mất đoạn hoặc đột biến bất hoạt gen SMARCB1 (hay INI1 hay hSNF5) với mất bộc lộ hệ thống gen này và có thể xác định trên HMMD<sup>73</sup>. KT kháng lại protein (BAF47) có thể được sử dụng để chẩn đoán loại u hiếm gặp này: mất bộc lộ trong các tổn thương u trong khi đó bộc lộ ở các tế bào không u. Mất bộc lộ tín hiệu của KT này cũng được mô tả ở các ES<sup>70</sup>. Các dấu ấn HMMD khác không đặc hiệu, tế bào u có thể DT ở với EMA, CK, S100, GFAP, SMA, CD99 và NSE<sup>188</sup>. Chẩn đoán u dạng vân ác tính ngoài thận có liên quan chặt chẽ

đến tiên lượng xấu và thời gian sống thêm ngắn thường được tính bằng tháng<sup>189</sup>. TH trong nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhi nam 08 tuổi, u phần mềm vùng vai – thành ngực, hình ảnh vi thể kém biệt hóa, HMMD có DT ổ với CK và mất bộc lộ hoàn toàn nhân tế bào u với INI1, nhưng do đây là loại u hiếm gặp ở mô mềm và khó chẩn đoán, nên chúng tôi đã gửi hội chẩn và được Giáo sư Fletcher khẳng định là u dạng vên ác tính ngoài thận.

#### 4.1.2.13. Sarcôm dạng biểu mô (*Epithelioid sarcoma – ES*)

ES là một khối u mô mềm hiếm gặp, thường xuất hiện dưới da của chi thể, đặc biệt là bàn tay và bàn chân thường có loét bề mặt. U thường gặp ở người lớn trẻ (từ 20 - 40 tuổi), hiếm gặp ở trẻ em và người già<sup>190</sup>.

ES typ kinh điển có cấu trúc vi thể đặc biệt, thường bao gồm một số nốt trong đó các tế bào u có xu hướng “xấu đi” hoại tử ở trung tâm, tạo hình ảnh giả u hạt (pseudogranuloma) hoặc nốt dạng thấp khớp. Một số nốt sần có thể hợp nhất, tạo ra một hình ảnh răng cưa như một "bản đồ địa lý". Các tế bào u thường ưa a xít, đôi khi đa diện (dạng biểu mô), hình thoi hoặc o-van, với một sự chuyển đổi dần dần từ hình thái tế bào này sang hình thái khác. Các tế bào dạng biểu mô có kích thước lớn, ranh giới giữa các tế bào không rõ ràng, biên giới vùng hoại tử. Các tế bào u điển hình thường có nhân hình túi với chất nhiễm sắc sáng màu và một hạt nhân ở trung tâm nổi bật. Mô đệm u giàu collagen và kính hóa, thường bao quanh các đám tế bào u, có thể vôi hóa hoặc thậm chí xương hóa (10-20% chứa các ổ dạng xương). Xâm nhập viêm mạn tính quanh u<sup>6</sup>. Với đặc điểm đại thể ranh giới không rõ, loét da kết hợp với đặc điểm tổn thương dạng viêm u hạt và xâm nhập tế bào viêm xung quanh nên 3/7 TH (42,7%) trong nghiên cứu của chúng tôi chẩn đoán ban đầu nhầm lẫn với tổn thương viêm loét. Một số TH các tế bào u có hốc hóa trong bào tương và các khe sáng giữa các tế bào, tạo nên hình ảnh giả khe mạch giống với sarcôm mạch dạng biểu mô<sup>190</sup>. U xâm lấn, phát triển dọc theo trục bó mạch thần kinh, có thể xâm nhập mạch máu và mạch bạch huyết<sup>6</sup>. Với đặc

điểm tế bào dạng biểu mô và xâm nhập mạch, ES có nguy cơ di căn hạch. Nghiên cứu này có 1 TH di căn hạch (14,3%); một số nghiên cứu khác cũng báo cáo tỷ lệ di căn hạch của ES khoảng 20%, vì vậy khuyến cáo nạo vét hạch vùng trong PT là cần thiết<sup>191</sup>.

HMMD rất quan trọng, tế bào u DT với CK, EMA và Vimentin, 50% trường hợp DT với CD34 và ERG. Một số trường hợp DT với SMA và S100 (15-25%). ES âm tính với Desmin, P63 và CK5/6 (phân biệt chúng với ung thư biểu mô tế bào vảy)<sup>57</sup>. Khoảng 80% ES âm tính với SMARCB1/INI1 tính cả u nguyên phát, tái phát cục bộ hoặc di căn xa<sup>70</sup>. 07 TH trong nghiên cứu của chúng tôi đều âm tính với INI1. ERG là yếu tố phiên mã ban đầu được phát hiện ở các tế bào ung thư tuyến tiền liệt, đồng thời cũng DT với tế bào nội mô bình thường và 98% u nguồn gốc mạch máu lành tính và ác tính<sup>68</sup>, tuy nhiên dấu ấn này cũng DT trong một số u trung mô khác như ES<sup>58</sup>. Các TH trong nghiên cứu của chúng tôi đều DT nhẹ với CD34, 4/5 trường hợp DT với ERG (80%), tất cả đều ÂT với CD31. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Stockman và CS<sup>192</sup> về các dấu ấn HMMD của mạch máu trên các trường hợp ES nói chung, có 19/28 trường hợp (67,86%) DT với ERG cường độ nhẹ đến vừa, 28/30 trường hợp (93,33%) DT với FLI1, 22/30 trường hợp (73,33%) DT với CD34, 22/31 trường hợp (70,97%) DT với D2-40, cả 30 TH đều ÂT với CD31. ES có thể bộc lộ các dấu ấn của mạch máu như ERG, FLI1, CD34, D2-40 vì vậy có thể chẩn đoán nhầm với u có nguồn gốc mạch máu, một bộ kháng thể bao gồm cả INI1 và CD31 nên được sử dụng để chẩn đoán chính xác<sup>192</sup>.

**Đặc điểm gen và sự mất bộc lộ INI1:** Một số ES cho thấy bất thường của nhiễm sắc thể 8q, 18q và 22q. Gen SMARCB1/INI1 tìm thấy trên 22q11 bị bất hoạt trong 80% ES, bất kể dạng mô học, u chính hoặc di căn. Sự mất bộc lộ gen INI1 có thể xác định bằng phương pháp HMMD. Nhân tế bào u ÂT với INI1 trong khi các tế bào bình thường khác (tế bào viêm, nội mạc

mạch, tế bào xơ...) dương tính (chứng nội dương)<sup>57</sup>. Ngoài u dạng vụn ác tính và ES, mất biểu hiện INI1 cũng được phát hiện ở UVTKNVAT dạng biểu mô (50%) và ung thư biểu mô cơ biểu mô cũng có tỷ lệ nhỏ mất bộc lộ với INI1. HMMD với INI1 có thể được sử dụng để xác nhận chẩn đoán ES và u dạng vụn ác tính ngoài thận trong bối cảnh thích hợp<sup>70,191,193</sup>.

#### 4.1.2.14. Sarcôm không biệt hóa/không xếp loại

Là nhóm mới trong phân loại TCYTTG 2013, bao gồm các khối u không thể xác định được nguồn gốc biệt hóa trên MBH, HMMD, hoặc đặc điểm di truyền vì vậy được xếp vào nhóm u không xếp loại<sup>6</sup>. Nhiều u trong nhóm này trước đây được phân loại là UMBXAT<sup>194</sup>. Sự ra đời của nhóm này có ý nghĩa lịch sử to lớn bởi vì UMBXAT trước đây được cho là một phân nhóm riêng biệt và thực sự được coi là SMM phổ biến nhất<sup>133</sup>. Phân loại của TCYTTG năm 2013 đã loại bỏ thuật ngữ “UMBXAT” và giới thiệu một loại mới gồm các khối u không biệt hóa và không phân loại được, thường là loại có độ ác tính cao và tiên lượng xấu<sup>6</sup>. U thuộc loại này có tế bào hình thoi, dạng biểu mô, đa hình, hoặc tròn<sup>36</sup>. Một điều thú vị là, gần đây việc phát hiện ra nhóm sarcôm tế bào tròn không biệt hóa (không phải sarcôm Ewing) có hợp nhất gen CIC-DUX4 hoặc BCOR-CCNB3 hoặc sarcôm tế bào tròn với EWSR1-non-EST fusions, gợi ý rằng một số các sarcôm không biệt hóa/không xếp loại trong thời gian tới sẽ được phân loại riêng trên cơ sở di truyền học<sup>37,38</sup>. Thực sự, nhờ những tiến bộ của SHPT, phân loại mới nhất của TCYTTG năm 2020 đã xếp các sarcôm tế bào tròn mới phát hiện này và sarcôm Ewing thành một nhóm mới riêng biệt là “sarcôm tế bào tròn không biệt hóa của xương và mô mềm”<sup>10</sup>.

Các sarcôm không biệt hóa/không xếp loại trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ khá cao 22/363 (6,1%) mặc dù đã làm nhiều dấu ấn HMMD và hội chẩn chuyên gia nước ngoài. Kết quả bảng 3.11 cho thấy nhóm này tế bào u đa hình thái gồm: tế bào thoi, đa hình, dạng biểu mô, tròn, mô đệm dạng nhày hoặc

hỗn hợp (chủ yếu loại tế bào thoi hoặc đa hình). Trong tương lai cần có nhiều nghiên cứu khác, ứng dụng nhiều kỹ thuật mới, ra đời nhiều KT mới trong HMMD và SHPT giúp xác định được gen và típ MBH của SMM.

#### **4.1.3. Sinh học phân tử trong chẩn đoán SMM**

Sự phát triển của khoa học kỹ thuật đặc biệt là DTTB và SHPT trong ung thư nói chung và SMM nói riêng đã giúp phát hiện ra nhiều gen mới, giúp chẩn đoán xác định bệnh, đồng thời giúp phân loại bệnh, tiên lượng và điều trị. Chính nhờ sự phát triển của SHPT đã giúp ra đời các bản phân loại mới của TCYTTG năm 2013 và 2020<sup>6,10</sup>. Khi phát hiện các gen mới, các nhà khoa học cũng cố gắng tìm kiếm và tạo ra các dấu ấn HMMD có ý nghĩa tương đương về mặt phân tử để dễ dàng hơn trong chẩn đoán hàng ngày, thay thế các xét nghiệm gen đắt tiền, đây là xu hướng nghiên cứu của hiện tại và tương lai. Trong nghiên cứu này của chúng tôi đã bước đầu sử dụng một số dấu ấn HMMD có ý nghĩa về mặt phân tử, thực hiện nhuộm ở khoa GPB bệnh viện Việt Đức hoặc một số trung tâm GPB trong nước như Trung tâm Giải phẫu bệnh – tế bào học bệnh viện K, Trung tâm Nghiên cứu phát hiện sớm ung thư... Các dấu ấn được sử dụng như: MDM2, CDK4, HMGA2, INI1, MUC4, TFE3, ALK-1. Ngoài ra, một số dấu ấn HMMD mới khác được thực hiện ở Trung tâm Giải phẫu bệnh nước ngoài (Mỹ) như H3K27me3, ETV4, NKX2.2, BCOR, CCNB3... Các dấu ấn này thực sự đã giúp ích cho chẩn đoán xác định típ MBH, từ đó phân loại bệnh, giúp cho tiên lượng và điều trị bệnh. Kỹ thuật SHPT (FISH) cũng được sử dụng trong một số TH cụ thể (những ca khó, hiếm gặp) hoặc HMMD bộc lộ yếu, không điển hình do bệnh phẩm được cố định không tốt. Kỹ thuật FISH được sử dụng để xác định một số gen như: DDIT3, MDM2, PGDFB, EWSR1. Mặc dù số lượng chưa nhiều, nghiên cứu làm tiền đề để các khoa GPB trong nước phát triển thêm các dấu ấn HMMD có ý nghĩa phân tử, triển khai kỹ thuật SHPT trong chẩn đoán SMM nói riêng và bệnh lý ung thư nói chung.

## 4.2. Về một số yếu tố đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng

### 4.2.1. Vị trí u

Những u ở vị trí sâu, u sau phúc mạc thường có tiên lượng xấu hơn vì phát hiện muộn, không thể cắt u rộng rãi, xạ trị sau mổ thường khó thực hiện. Những u ở vùng đầu-mặt-cổ hoặc gần các cơ quan quan trọng cũng là một trở ngại cho PT sạch u vì mục đích bảo tồn và giảm di chứng sau mổ<sup>88,195</sup>. Trong nghiên cứu này (bảng 3.2), SMM ở vị trí trong ổ bụng và sau phúc mạc gặp nhiều nhất 136/363 TH (37,5%); SMM ở chi thể có 91 TH (25,1%); vị trí đầu mặt cổ có 76 TH (20,9%); màng phổi và trung thất có 14 TH (3,8%). Hầu hết các nghiên cứu ở trong và ngoài nước đều cho thấy SMM ở chi là thường gặp nhất. Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010) cho thấy SMM ở chi (73,6%), đặc biệt là chi dưới (131/246; 53,3%), ít gặp nhất ở vùng đầu cổ (22/246; 8,9%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận các u ở vị trí sâu chiếm 76 %, đây là yếu tố tiên lượng xấu do nhiều lý do trong đó có xâm lấn các tạng - cơ quan khác. Kết quả bảng 3.14 cho thấy, trên 136 SMM sau phúc mạc – trong ổ bụng, tỷ lệ R1-2 ở nhóm không xâm lấn là 51,5%, tăng lên 68,6% ở nhóm có xâm lấn tạng xung quanh, mối liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,042 (<0,05)$ . Các SMM ở vị trí này thường phát hiện muộn khi kích thước u lớn và xâm lấn tạng xung quanh như ruột, thận – niệu quản, lách – đuôi tụy, bàng quang, tử cung – phần phụ, mạch máu lớn...từ đó gây khó khăn cho việc PT rộng rãi, dẫn tới diện cắt PT còn u cao.

### 4.2.2. Kích thước u

U càng lớn PT bảo tồn càng khó thực hiện và thường đã có di căn xa khi được chẩn đoán lần đầu<sup>89</sup>. Kết quả nghiên cứu (bảng 3.12) cho thấy: u > 5cm (75,8%), u >10 cm (42,7%). Nghiên cứu của Alexander S và CS<sup>196</sup> trên 2084 SMM nguyên phát ở người lớn cũng cho thấy kích thước u tương tự với 759 TH (36.7%) u ≤ 5 cm, 631 TH (30.4%) u 5,1-10cm và 680 TH (32.4%) u > 10 cm. Khi xem xét tỷ lệ R1 theo kích thước u nguyên phát thấy : ≤ 5 cm,



(13%); 5,1 - 10 cm (19%); 10,1 - 15 cm (26%); 15,1 - 20 cm (37%); và > 20 cm (43%) ( $P < 0,001$ ). Mỗi tương quan giữa kích thước, độ sâu khối u và giai đoạn T theo AJCC, tỷ lệ R1 tương tự đối với T1a ( $\leq 5$  cm, bề mặt; 13%), T1b ( $\leq 5$  cm, sâu; 14%) và T2a ( $> 5$  cm, bề mặt; 10%). Tỷ lệ DT tổng thể (R1-2) đối với các u giai đoạn T1a, T1b và T2a thấp hơn đáng kể so với các u T2b ( $> 5$  cm, sâu) (12% so với 27%,  $P < 0,001$ ). Như vậy, kích thước u là một trong các yếu tố liên quan đến khả năng phẫu thuật triệt để - yếu tố quan trọng trong giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn của SMM<sup>196</sup>. Khi phân tích các yếu tố tiên lượng của SMM nguyên phát ở tứ chi trên 1041 bệnh nhân, Peter W. T. Pisters và CS<sup>197</sup> thấy u có kích thước  $> 5$  cm có tỷ lệ 53%, trong đó  $> 10$  cm là 25%. Các tác giả cũng thấy rằng những bệnh nhân có u kích thước lớn, ĐMH cao, tổn thương sâu có nguy cơ di căn xa tăng lên. Đối với tỷ lệ sống sót sau di căn, chỉ u có kích thước lớn ( $> 10$  cm) là yếu tố tiên lượng bất lợi<sup>197</sup>.

#### **4.2.3. Diện cắt phẫu thuật**

Để tránh tái phát tại chỗ và di căn xa, diện cắt PT phải đảm bảo “sạch” nghĩa là không có tế bào u và cách mô lành ít nhất 1 mm. Diện cắt PT âm tính sau mổ có tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp (9%) mặc dù không được xạ trị hỗ trợ<sup>90,198</sup>. Diện cắt PT dương tính là yếu tố tiên lượng xấu cho cả tái phát và sống thêm<sup>91,199</sup>. Trong nghiên cứu này (biểu đồ 3.3) tỷ lệ diện cắt ÂT trên vi thể rất thấp 28,7% (104/363); tỷ lệ diện cắt DT cao 71,3% (259/363) (trong đó DT trên vi thể (R1) là 50,6% (184/363)). Nghiên cứu của Gunar K Zagars và CS<sup>200</sup> về diện cắt PT và PT lại khi diện cắt DT trên 666 bệnh nhân SMM khu trú cho kết quả: trong số 295 bệnh nhân được PT cắt u bao gồm cả mạch máu và mô đệm phản ứng quanh u (tumor bed) diện cắt R1 được tìm thấy ở 136 TH (46%), 73 TH (28%) R2. Trong số những TH được PT lại (reresection), diện cắt cuối cùng âm tính (R0) ở 257 TH (87%), DT ở 35 TH (12%) và không chắc chắn ở 3 TH (1%). Bệnh nhân không PT lại có diện cắt ÂT ở 117 TH (32%), DT ở 47 TH (13%) và không chắc chắn ở 207 TH (56%). Tỷ lệ

kiểm soát bệnh tại chỗ tại thời điểm 5 năm, 10 năm và 15 năm đối với bệnh nhân được PT lại lần lượt là 85%, 85% và 82%; đối với những bệnh nhân không được PT lại, tỷ lệ này tương ứng là 78%, 73% và 73% ( $P = 0,03$ ). Như vậy việc đánh giá diện cắt và PT lại khi diện cắt còn DT là một yếu tố quyết định đáng kể trong kiểm soát bệnh tại chỗ, có ý nghĩa đối với khả năng sống còn không di căn và sống không bệnh của bệnh nhân. Khi phân tích các yếu tố tiên lượng ở SMM của tứ chi trên 1041 bệnh nhân, Pisters W P và CS cũng thấy rằng diện cắt DT trên vi thể (R1) là một trong các yếu tố tiên lượng bất lợi độc lập đáng kể đối với tái phát u tại chỗ và tỷ lệ sống sót<sup>197</sup>. Trong một báo cáo năm 2002 trên Ann Surg, tác giả Alexander Stojadinovic và CS cũng đã khẳng định về mối tương quan giữa diện cắt DT và khả năng tái phát di căn xa, khả năng sống sót trên số lượng lớn bệnh nhân<sup>196</sup>. Tuy nhiên, mối tương quan này vẫn còn là vấn đề tranh cãi, bởi vì chưa có cơ sở hợp lý để giải thích. Cơ chế rõ ràng nhất được dẫn chứng là các tái phát cục bộ quá mức đóng vai trò như một nguồn để tạo hạt di căn bổ sung, cơ chế như vậy vẫn chưa đủ để giải thích cho kết quả nghiên cứu của Gunar K Zagars và CS<sup>200</sup> rằng sự tái phát cục bộ biệt lập dường như không có tương quan đáng kể tái phát và di căn<sup>201</sup>. Các nghiên cứu phân tích yếu tố tiên lượng của SMM ở sâu và sau phúc mạc cho thấy yếu tố tiên lượng có ý nghĩa trong sống thêm không di căn là kiểm soát bệnh tại chỗ. Sống thêm 5 năm không di căn là 73% với SMM kiểm soát bệnh tại chỗ trong khi tỷ lệ này là 19% ở các SMM tái phát tại chỗ trong 5 năm ( $p=0,0013$ )<sup>202</sup>.

#### **4.2.4. Độ mô học**

SMM là một nhóm gồm nhiều loại u có hình thái mô học đa dạng với nhiều typ MBH và diễn biến lâm sàng phức tạp. U ở nhiều vị trí khác nhau (tứ chi, thân mình, đầu mặt cổ, trong ổ bụng – sau phúc mạc, trung thất, màng phổi), mỗi vị trí lại có những typ mô học ưu thế riêng. Việc chẩn đoán chính xác típ mô học không phải lúc nào cũng dễ dàng, đặc biệt trên các bệnh phẩm

sinh thiết nhỏ, tại các cơ sở chưa có HMMD và SHPT. Trong điều trị cũng như tiên lượng ĐMH có ý nghĩa đặc biệt quan trọng, thậm chí trong nhiều trường hợp ĐMH còn quan trọng hơn tít mô học của nó<sup>83,89</sup>. Theo thời gian, có rất nhiều bảng xếp ĐMH đã được đề xuất, tuy nhiên hiện nay hệ thống của Pháp (FNCLCC) được áp dụng rộng rãi nhất và đã được TCYTTG khuyến cáo sử dụng trong các phân loại mới về SMM. Hệ thống này được định nghĩa chính xác hơn, rõ ràng hơn và là hệ thống có tiềm năng lặp lại hơn trong thực hành của các nhà bệnh học. Xếp ĐMH các SMM theo hệ thống 3 độ của Pháp (FNCLCC) dựa trên sự hoại tử, chỉ số phân bào và mức độ biệt hoá của u (đánh giá trên KHV quang học)<sup>94</sup>.

Khi xếp ĐMH theo FNCLCC trên 355 SMM, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.4) đã cho thấy, ĐMH III là hay gặp nhất (46,5%), tiếp theo là ĐMH II (30,1%) và thấp nhất là ĐMH I (23,4%). Kết quả này khá tương đồng với kết quả của Bùi Thị Mỹ Hạnh (2010): SMM độ mô học III là hay gặp nhất (43,1%), tiếp theo là ĐMH II (39,4%) và thấp nhất là ĐMH I (17,5%)<sup>5</sup> nhưng lại khác nhiều với nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình (2003) cũng xếp độ các SMM ở ngoại vi theo hệ thống Pháp thì độ I lại thường gặp nhất (44%) và thấp nhất là độ III (15,7%). Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu thực hiện trên bệnh phẩm sinh thiết nhỏ không đại diện cho toàn bộ u. Kết quả xếp độ các SMM trong nghiên cứu này cũng tương đương với nghiên cứu của Coindre (1996) trong đó độ I là 14,4%, độ II là 44% và độ III là 41,6%<sup>132</sup>. Theo Yusuf và CS thì tỷ lệ ĐMH ở các mức độ là tương đương với độ I là 34,1%, độ II là 32,2% và độ III là 33,7%<sup>134</sup>. Vì vậy, các tác giả đều thống nhất vị trí u có liên quan nhất định tới ĐMH.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, SMM được xếp độ theo hệ thống FNCLCC với 3 mức độ dựa trên 3 tiêu chí là biệt hóa u, chỉ số phân bào và mức độ hoại tử. Về điểm biệt hóa trên thực tế chính là tít mô học và các dưới nhóm mô học, đã có một bảng cho điểm về độ biệt hóa được áp dụng, nhưng muốn xác

định được điểm biệt hóa phải xác định được típ mô học như vậy ĐMH cũng chịu chi phối bởi típ mô học mặc về một khía cạnh nhất định. Về chỉ số phân bào, việc đếm nhân chia mất khá nhiều công sức và trong thực tế không thể thực hiện được trên tất cả các vi trường. Vì vậy, số nhân chia luôn được đếm trên 10 vi trường ở vùng có mật độ nhân chia cao nhất trên các lát cắt mô học. Mỗi vi trường được lấy ở độ phóng đại lớn (high power field = HPF =  $0,174\text{mm}^2$ ). Mức độ hoại tử theo hệ thống xếp độ FNCLCC không phụ thuộc vào sự hiện diện của hoại tử trên đại thể. Để đánh giá chính xác mức độ hoại tử, bệnh phẩm phải được lấy ở 3 vùng khác nhau: trung tâm, rìa u và vùng trung gian, tuy nhiên cần lưu ý cần loại bỏ hoại tử do sinh thiết chẩn đoán trước mổ, đặc biệt là các sinh thiết mở gây chảy máu hoại tử.

Kinh nghiệm của Coindre khi xếp độ các SMM cũng khuyên rằng: Phải chẩn đoán típ mô học trước khi xếp ĐMH. Nhân chia nên được đếm trên 10 vi trường ở vùng có mật độ phân bào cao nhất. Để đếm được chính xác chỉ số phân bào, bệnh phẩm phải được cố định sớm và đủ thời gian; lấy đủ (1 tiêu bản cho mỗi từ 1-2 cm mô u), không đếm nhân chia vùng hoại tử, vùng loét và vùng nghèo tế bào. Nếu chỉ số phân bào ở giá trị giáp ranh (như 7-9 hoặc 17-19) thì nên đếm lại. Hoại tử được đánh giá kết hợp trên đại thể và vi thể là tốt nhất trong đó trên tiêu bản vi thể chính xác hơn<sup>203</sup>. Việc xếp ĐMH còn phụ thuộc chủ quan của người đọc. Một nghiên cứu độc lập xếp độ các SMM theo FNCLCC được 15 chuyên gia có kinh nghiệm nhất trên thế giới cho kết quả 74% thống nhất về điểm biệt hoá u, 73% về điểm chỉ số phân bào và 81% về điểm hoại tử u trong khi chỉ có 61% về típ mô học<sup>203</sup>. Vì vậy để việc xếp ĐMH được chính xác, cần đánh giá thận trọng và chi tiết trên cả 3 yếu tố, kết hợp cả đại thể và vi thể trên nhiều tiêu bản được lấy ở nhiều vị trí u khác nhau.

Nghiên cứu mối liên quan giữa ĐMH theo FNCLCC và diện cắt PT (bảng 3.16) trên 355 bệnh nhân (trừ GIST) thấy ĐMH I có tỷ lệ diện cắt DT là 51,8%, tỷ lệ này tăng cao ở nhóm ĐMH II là 72,9% và ĐMH III là 81,8%.

Như vậy ĐMH càng cao thì tỷ lệ diện cắt PT còn u càng cao với  $p < 0,001$ . Diện cắt phẫu thuật còn u (R1-2) là yếu tố tiên lượng xấu đến khả năng sống còn không di căn và sống không bệnh của bệnh nhân<sup>200</sup>. Nghiên cứu của Bùi Thị Mỹ Hạnh cũng cho thấy ĐMH tỷ lệ thuận với khả năng tái phát sau mổ: độ I (22,7%); độ II (33,3%); độ III (51%), với  $p < 0,0001$ <sup>5</sup>. Theo Nguyễn Đại Bình, ĐMH cũng tỷ lệ thuận với tỷ lệ tái phát sau mổ, các SMM độ III có tỷ lệ tái phát là (51,4%), độ II (38,5%) và độ I có tỷ lệ thấp (23,5%)<sup>8</sup>. Trong báo cáo của các tác giả nước ngoài cũng đều khẳng định ĐMH liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ tái phát và sống thêm sau mổ, ĐMH cao là yếu tố tiên lượng xấu và là yếu tố tiên lượng độc lập cho cả tái phát và sống thêm trên phân tích đa biến. Gustafon báo cáo kết quả điều trị 508 SMM cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm là 30%, ĐMH không những liên quan đến tử vong mà còn liên quan đến tái phát tại chỗ<sup>83</sup>. Salas (2009) báo cáo kết quả theo dõi 367 SMM nông cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 80,9%, các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm là tuổi, loại mô học, ĐMH và chất lượng phẫu thuật<sup>204</sup>. Từ các nghiên cứu trên cho thấy ĐMH cao là yếu tố tiên lượng xấu, không những làm tăng tỷ lệ tái phát sau mổ mà còn làm giảm tỷ lệ sống thêm 5 năm. Vì vậy, hiện nay, hầu hết các SMM độ cao đều được khuyến nên điều trị bổ trợ bằng xạ trị sau mổ để giảm tái phát, hóa chất sau mổ để giảm di căn và kéo dài thời gian sống thêm<sup>205</sup>.

#### ***4.2.5. Vai trò của dấu ấn Ki-67 trong tiên lượng SMM***

Trong tương lai, việc xếp độ theo truyền thống với những yêu cầu khắt khe kể trên sẽ khó thực hiện được chính xác bởi sẽ có nhiều bệnh nhân được điều trị hoá chất, xạ trị trước PT, và phải thực hiện trên các bệnh phẩm sinh thiết nhỏ. Một số tác giả đề nghị có thể thay thế xác định chỉ số phân bằng phương pháp thủ công bằng chỉ số MIB-1 phát hiện % các tế bào tăng sinh nhờ bộc lộ dấu ấn tăng sinh Ki-67. Việc đánh giá chỉ số MIB-1 sẽ khách quan hơn, nhiều nghiên cứu đã cho thấy chỉ số này chính xác hơn, có giá trị tiên lượng và là yếu tố tiên lượng độc lập<sup>101</sup>. Hoại tử u có thể xác định bằng chẩn

đoán hình ảnh (CT, MRI, SÂ mạch, PET-CT...) và các tiêu chí mô học trong tương lai sẽ được thay thế bằng các tiêu chí phân tử<sup>203</sup>. Phân ĐMH dựa trên chỉ số MIB-1 là một nỗ lực mới dựa trên mức độ bộc lộ của Ki-67 (hệ thống MIB-1). Mức độ bộc lộ Ki-67 được đánh giá trên thang điểm ba nhóm (< 10%, 10–29% và  $\geq$  30%). Áp dụng trên cơ sở của hệ thống FNCLCC, ĐMH I – II – III sẽ được tính tổng điểm cho ba thông số (độ hóa biệt khối u, mức độ hoại tử và chỉ số Ki-67). Phương pháp đánh giá này không chỉ hữu ích để dự đoán chính xác tiên lượng của tất cả các loại SMM ở người lớn<sup>97</sup> mà còn có thể đánh giá phân loại và dự đoán tiên lượng trong các TH liên quan đến các loại sarcôm cụ thể, như sarcôm đa hình không biệt hóa, SM, sarcôm BHD và GIST<sup>101</sup>. Khi so sánh kết quả đánh giá ĐMH theo hệ thống Ki-67 cho SMM người lớn bởi bốn nhà bệnh học, tỷ lệ phù hợp trung bình là 79%, cao hơn so với tỷ lệ được báo cáo đối với hệ thống FNCLCC thông thường dựa trên việc đếm số lượng nhân chia<sup>206</sup>. Những kết quả này chỉ ra rằng việc phân loại mức độ ác tính của SMM dựa trên chỉ số Ki-67 rất hữu hiệu, khách quan và khả năng lặp lại.

Trên 148 SMM trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.17) cho kết quả tỷ lệ bộc lộ Ki-67 khá cao, nhóm bộc lộ  $\geq$  30% có 39 TH (26,4%), nhóm từ 10-29% (52,7%), nhóm bộc lộ < 10% (20,9%). Đánh giá ĐMH trên 140 bệnh nhân (bảng 3.18), tỷ lệ các ĐMH I, II và III theo FNCLCC lần lượt là 24,2 %, 37,9% và 37,9%; sau khi áp dụng dấu ấn Ki-67 thì tỷ lệ các ĐMH mới lần lượt là 17,1%, 43,6% và 39,3%. Như vậy, tỷ lệ ĐMH 2 và 3 theo ki67 cao hơn so với áp dụng FNCLCC thông thường (gấp 1,1 lần). Nghiên cứu của Hasegawa và CS<sup>97</sup> trên 193 bệnh nhân có chỉ số Ki-67 dao động từ 1% đến 90% (trung bình, 30%); phân nhóm bộc lộ Ki-67 gồm mức 1 (<10%) có 59 TH (30,5%), mức 2 (10-29 %) có 37 TH (19,2%) và mức 3 ( $\geq$  30%) có 97 TH (50,3%). Theo hệ thống phân loại FNCLCC sử dụng chỉ số nhân chia và chỉ số Ki-67, ĐMH I: 49 TH (25,4%) và 44 TH (22,8%); ĐMH II: 63 TH

(32,6%) và 68 TH (35,2%); ĐMH III: 81 TH (42,0%) và 81 TH (42,0%). Nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số Ki-67 ở mức 2 (10-29%) chiếm tỷ lệ cao nhất (52,7%), trong khi nghiên cứu của Hasegawa và CS<sup>97</sup> thì chỉ số Ki-67 ở mức 3 ( $\geq 30\%$ ) lại chiếm tỷ lệ cao nhất (50,3%). ĐMH theo FNCLCC thông thường và ĐMH theo Ki-67 ở 2 nghiên cứu là tương đồng nhau. Khi so sánh sự thay đổi tỷ lệ giữa ĐMH theo FNCLCC thông thường với ĐMH theo Ki-67 thì cả 2 nghiên cứu đều cho thấy ĐMH II tăng lên ở nhóm ĐMH theo Ki-67 (37,9% đến 43,6% và 32,6% đến 35,2%). Hasegawa và CS nghiên cứu theo dõi dọc cho kết luận, hệ thống phân ĐMH sử dụng điểm chỉ số Ki-67 là yếu tố tiên lượng rất tốt với tất cả các loại mô học chính của SMM<sup>97</sup>. Nhiều nghiên cứu cho rằng, có mối tương quan đáng kể được ghi nhận giữa phân ĐMH theo FNCLCC thông thường và ĐMH theo chỉ số Ki-67. Vì vậy, có thể nhuộm HMMD với Ki-67 thường quy để phân loại chính xác ĐMH các SMM, để từ đó giúp ích cho việc quản lý, theo dõi và điều trị bệnh nhân<sup>207</sup>. Kết quả bảng 3.19 cho thấy, tỷ lệ diện cắt phẫu thuật R1-2 ở các nhóm ĐMH theo Ki-67 có độ I là 50%, tăng lên ở độ II là 75,4% và độ III là 87,3%; ĐMH theo Ki-67 càng cao thì tỷ lệ diện cắt PT còn u càng cao với  $p = 0,002$ . Với các TH khó đánh giá chỉ số nhân chia, đặc biệt trên các bệnh phẩm sinh thiết nhỏ, có thể sử dụng Ki-67 để tiên lượng bệnh.

#### **4.2.6. Típ mô học**

Típ mô học là một trong những yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến điều trị và tiên lượng của SMM. Thực tế đã có nhiều nghiên cứu chứng minh SM nhày, SM biệt hoá cao, sarcôm xơ bì lõi có tiên lượng tốt, hầu như không di căn; trong khi sarcôm cơ vân, UMBXAT, sarcôm phần mềm hóc có tính chất xâm lấn và di căn cao<sup>83,84</sup>. Kết quả từ bảng 3.15 trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, diện cắt PT dương tính ở các nhóm nguồn gốc SMM đều chiếm tỷ lệ cao  $> 50\%$ , trong đó cao nhất là UVTKNVAT với 94,1%, thấp nhất là sarcôm cơ trơn với 53,3%. Như vậy, có sự khác biệt giữa các nhóm

MBH đối với diện cắt PT dương tính, từ đó ảnh hưởng đến tái phát và sống thêm. Trong một típ mô học thì các dưới típ cũng có ý nghĩa tiên lượng khác nhau: SM biệt hóa cao và SM nhày có tiên lượng tốt, tỷ lệ tái phát thấp và sống thêm cao ngược lại với SM đa hình và SM mất biệt hóa. Kết quả từ bảng 3.16 cũng cho thấy tỷ lệ diện cắt PT dương tính ở nhóm SM mất biệt hóa (81,6%) cao hơn rất nhiều so với SM biệt hóa cao (41,7%), với  $p < 0,0001$ , hay SM mất biệt hóa có nguy cơ tái phát cao hơn so với SM biệt hóa cao. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh típ mô học là yếu tố tiên lượng cả tái phát và sống thêm<sup>92</sup> và típ mô học quyết định việc điều trị hóa chất hỗ trợ để tăng thời gian sống thêm. Sarcôm cơ vân, sarcôm Ewing nhất thiết phải điều trị hoá chất cho dù u có được cắt bỏ hết u hay không<sup>92</sup>.

#### 4.2.6.1. Tiên lượng của DFSP và DFSP-FS

DFSP là một u ở da phát triển chậm với khả năng di căn rất thấp nhưng có khả năng xâm lấn đáng kể và khả năng phá hủy tại chỗ với tỷ lệ tái phát cục bộ từ 0 đến 50%. Để làm giảm tỷ lệ tái phát sau mổ đối với DFSP các tác giả của một số nghiên cứu đề xuất rìa PT cách u 2-3 cm<sup>208</sup>.

Criscito và CS nghiên cứu trên 3686 bệnh nhân từ 1972 đến 2012 cho rằng tuổi khi chẩn đoán, nam giới và kích thước u là những yếu tố tiên lượng quan trọng. Phương pháp điều trị không ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ sống thêm<sup>209</sup>. Bệnh nhân DFSP có tỷ lệ sống cao. Vị trí, diện cắt PT, sự hiện diện của thành phần dạng sarcôm xơ (DFSP-FS), mất biểu hiện CD34 ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh<sup>143</sup>. DFSP-FS thường được coi là một biến thể tiến triển xấu hơn so với DFSP thông thường. Các nghiên cứu gần đây xác định rõ hơn sự khác biệt giữa các khối u này và xác định ý nghĩa tiên lượng khi có thành phần chuyên dạng sarcôm xơ. Hoesly và CS nghiên cứu trong số 188 TH, 171 (91%) DFSP và 17 (9%) DFSP-FS. Tỷ lệ sống không tái phát có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm theo thời gian ( $p = 0,002$ ). Tỷ lệ sống sót sau 1 năm và 5 năm không tái phát lần lượt là 94% và 86% đối với DFSP, so với 86% và



42% đối với DFSP-FS. Không có di căn xa ở DFSP và 18% (3/17) có di căn xa ở DFSP-FS ( $p < 0.001$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi lúc chẩn đoán, giới tính, chủng tộc, triệu chứng, kích thước u tối đa, độ xâm lấn cơ/xương hoặc thời gian xuất hiện u trước khi chẩn đoán<sup>210</sup>.

Trên 45 trường hợp DFSP ở nghiên cứu của chúng tôi, có 21 TH có chuyển dạng thành phần dạng sarcôm xơ (DFSP-FS) chiếm 46,7%. Tỷ lệ này cao hơn nhiều nghiên cứu trước đó chỉ dao động từ 10-20%<sup>210</sup>. Sự khác biệt này có thể do bệnh viện Việt Đức là bệnh viện ngoại khoa tuyến cuối, bệnh ở giai đoạn muộn khi u có kích thước lớn hoặc tái phát nhiều lần. Tương tự như các nghiên cứu trước, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về tuổi giữa bệnh nhân với DFSP-FS và DFSP. Mặc dù Connelly và Evans<sup>211</sup> đã ghi nhận độ tuổi trung bình của bệnh nhân DFSP-FS cao hơn so với bệnh nhân DFSP (56 so với 37 tuổi), 6/75 bệnh nhân có chuyển dạng thành phần sarcôm xơ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.20), kích thước u  $> 5$  cm ở DFSP-FS chiếm tỷ cao so với DFSP (61,9% so với 16,7%), mối liên quan có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ , kích thước DFSP càng lớn càng có xu hướng chuyển dạng thành DFSP-FS. Kết quả bảng 3.21 cho thấy tỷ lệ R1-2 ở nhóm DFSP-FS cao hơn ở nhóm DFSP (66,7% so với 50%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,336 (<0,05)$ . Mặc dù DFSP có độ ác tính thấp và kích thước nhỏ (thường  $<5$ cm), nhưng đây là loại u có tính chất xâm lấn hạ bì (đặc biệt là mô mỡ), ranh giới không rõ, hơn nữa chỉ định cắt lạnh chẩn đoán diện cắt trong mổ còn hạn chế do vậy tỷ lệ diện cắt DT còn cao.

#### 4.2.6.2. Phân tầng yếu tố tiên lượng của UXĐĐ

Phân loại của TCYTTG năm 2020 đã tránh sử dụng các thuật ngữ “điên hình” và “ác tính” trong bệnh cảnh của UXĐĐ, vì có thể gây hiểu lầm khi dùng thuật ngữ “điên hình” với lành tính<sup>10</sup>. “UXĐĐ nguy cơ thấp” (trước đây UXĐĐ “điên hình” – típ thông thường) có thể tái phát, tiến triển xâm lấn hoặc có di căn, mặc dù vậy việc điều trị nhóm u này vẫn ít được quan tâm<sup>212</sup>.

Nghiên cứu của Min Kim và CS<sup>213</sup> cho thấy: trên tổng số 92 bệnh nhân UXĐĐ (15 màng não, 40 màng phổi và 37 UXĐĐ ngoài màng não) được đánh giá, UXĐĐ màng phổi (tuổi trung bình: 60,2 tuổi) cho thấy tuổi được chẩn đoán tăng lên đáng kể. Các u chủ yếu là thành phần dạng quanh mạch, độ ác tính cao hơn đáng kể khi đánh giá một số yếu tố nguy cơ như giàu tế bào ( $p < 0,001$ ), tế bào đa hình ( $p = 0,001$ ), và hoạt động phân bào ( $p < 0,001$ ). Vì vậy, các u ưu thế thành phần dạng UTBQM có tỷ lệ tái phát cao hơn đáng kể. Nhóm UXĐĐ màng não có kiểu hình mô học ưu thế thành phần dạng UTBQM cao hơn đáng kể so với UXĐĐ màng phổi hoặc ngoài màng não (tương ứng là 66,67% so với 5,00% hoặc 18,92%;  $p < 0,001$ ). Do đó, UXĐĐ màng não có tỷ lệ tái phát cao hơn đáng kể so với UXĐĐ màng phổi hoặc ngoài màng não (tương ứng là 33,33% so với 12,50% hoặc 2,70%;  $p = 0,009$ ). Về đánh giá các yếu tố nguy cơ, kích thước khối u  $\geq 10\text{cm}$  ( $p = 0,017$ ), chỉ số phân bào  $\geq 4/10$  vi trường độ phóng đại lớn (HPFs) ( $p = 0,001$ ), mật độ tế bào u cao ( $p = 0,003$ ), tế bào đa hình ( $p = 0,005$ ), và hoại tử u ( $p = 0,004$ ) có liên quan đến cả tỷ lệ tái phát và tử vong do bệnh cụ thể. Trong số năm yếu tố nêu trên để đánh giá nguy cơ, chỉ số phân bào  $\geq 4/10$  HPF là yếu tố quan trọng trong phân tích đa biến<sup>213</sup>.

Mô hình 3 bậc được thiết lập bởi Demicco và CS<sup>112</sup> kết hợp tuổi ( $< 55$  hoặc  $\geq 55$ ), kích thước u ( $< 5$  đến  $\geq 15\text{cm}$  với gia số là 5 cm) và số lượng phân bào (0, 1 - 3, hoặc  $\geq 4/10\text{HPF}$ ). Mô hình này được áp dụng trong 79 trường hợp UXĐĐ; việc bổ sung hoại tử làm tiêu chí thứ tư ( $< 10\%$  hoặc  $\geq 10\%$ ) làm tăng độ chính xác tỷ lệ nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ cao cho di căn<sup>113</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi có 50 trường hợp UXĐĐ ác tính (theo phân loại TCYTTG 2013 với tiêu chuẩn  $\geq 4$  nhân chia/ 10 HPF). Chấm theo bảng điểm nguy cơ di căn dựa trên 04 tiêu chí của Demicco EG và CS<sup>113</sup> (bảng 3.22) thấy nhóm nguy cơ di căn thấp chiếm tỷ lệ cao (56%), nhóm nguy cơ di căn trung bình (34%), nhóm nguy cơ cao (10%). Kết quả này khá tương đồng

với nghiên cứu của Demicco EG và CS<sup>113</sup>, trên 79 trường hợp UXĐĐ ngoài màng não thấy nhóm nguy cơ thấp có 45 TH (57%), nguy cơ trung bình 23 TH (29%), nguy cơ cao 11 TH (14%). Cũng trong nghiên cứu này (Demicco EG và CS<sup>113</sup>), trong số 50 bệnh nhân có đủ dữ liệu theo dõi lâm sàng, không có di căn phát triển ở nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp (n = 23), trong khi có 7% di căn trong 10 năm ở nhóm nguy cơ trung bình (n = 17), và 49% trong 5 năm đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao (n = 10)<sup>113</sup>. Nghiên cứu phân tầng nguy cơ di căn của Demicco và CS<sup>112</sup> trên 82 bệnh nhân dựa vào 04 tiêu chí trên cho thấy nguy cơ thấp chiếm 34,1% (n = 28), trung bình 37,8% (n = 31) và cao 28,1% (n = 23). Kết quả nghiên cứu giữa các nhóm này có sự khác biệt đáng kể về cả thời gian di căn và thời gian tử vong do bệnh cụ thể theo nhóm nguy cơ (p < 0,001). Không có bệnh nhân nào trong nhóm nguy cơ thấp có di căn hoặc chết vì bệnh, trong thời gian theo dõi trung bình là 50 tháng. Tỷ lệ không có di căn trong 5 năm ở nhóm nguy cơ trung bình và cao lần lượt là 77% và 15%, trong khi tỷ lệ không có di căn trong 10 năm là 64% và 0%, với thời gian theo dõi trung bình tương ứng là 47 tháng và 31 tháng. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm đối với bệnh cụ thể ở các nhóm nguy cơ trung bình và cao lần lượt là 93 và 60%, trong khi tỷ lệ sống sót sau 10 năm đối với bệnh cụ thể tương ứng là 93 và 0%. Kích thước trung bình của u trong nhóm nghiên cứu của tôi là  $6,89 \pm 4,4$  cm (2 – 45 cm), thấp hơn so với các tác giả khác. Tác giả Demicco và CS ghi nhận các khối u có kích thước từ 1 đến 40 cm (trung bình là 10,3 cm)<sup>112</sup>. Sự khác biệt này do nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân u ở vị trí màng não, u gây biểu hiện lâm sàng sớm khi kích thước dưới 5 cm. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn đều có nhân chia  $\geq 4$  nhân chia/10 HPF tương đương với 2 điểm theo chỉ số nhân chia của Demicco và CS<sup>113</sup>. Tuy nhiên thang điểm này là tổng của 4 yếu tố. Ba yếu tố còn lại trong nghiên cứu của chúng tôi thì kích thước u nhỏ (trung bình 6,98 cm), độ tuổi thấp (trung bình 47,5 tuổi), hoại tử ít (chỉ 40% các TH có hoại tử > 10%). Vì vậy dù chỉ số nhân

chia được tính cao điểm, nhưng điểm 3 yếu tố còn lại thấp, nên tổng điểm phân tầng nguy cơ di căn trong nghiên cứu của chúng tôi không cao. Mặc dù UXĐĐ ác tính thường ở màng não, nhưng nó lại gây biểu hiện lâm sàng sớm (hội chứng tăng áp lực nội sọ) nên bệnh nhân đến viện sớm dẫn tới phát hiện ở độ tuổi thấp hơn (thường < 55 tuổi), khi kích thước u còn nhỏ. Trường hợp UXĐĐ có kích thước lớn (45 cm) trong nghiên cứu chúng tôi ở vị trí sau phúc mạc, đây là vị trí thường phát hiện muộn vì ít gây triệu chứng lâm sàng nổi bật.

#### 4.2.6.3. Tiên lượng của sarcom mỡ mất biệt hóa

SM mất biệt hóa bao gồm u mỡ không điển hình/SM biệt hóa cao có thành phần không biệt hóa không tạo mỡ trong u nguyên phát hoặc tái phát. Sự mất biệt hóa được cho là tạo ra tính chất ác tính ít nhất là đối với tái phát và di căn<sup>214</sup>. Tuy nhiên, chỉ có một số nghiên cứu hạn chế về các đặc điểm bệnh lý và lâm sàng liên quan đến tiên lượng bệnh. Trong một nghiên cứu của Henricks và CS<sup>215</sup> SM sau phúc mạc có tiên lượng xấu hơn đáng kể so với những u cùng loại ở các vị trí khác. Mức độ mất biệt hóa dường như không có ý nghĩa tiên lượng; tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê<sup>214</sup>. Sự xuất hiện mô học hoặc dòng biệt hóa của các thành phần không sinh mỡ cũng không được đề cập đến dự đoán kết quả tiên lượng<sup>215</sup>. Nhìn chung, ngoài vị trí giải phẫu, không có yếu tố tiên lượng khác đáng tin cậy<sup>214,215</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.5), SM mất biệt hóa gặp chủ yếu ở vị trí sau phúc mạc – trong ổ bụng chiếm 93,9% là vị trí được cho là tiên lượng xấu, vị trí thân mình có 03 TH chiếm 6,1% (trong đó 01 TH ở thành ngực và 02 TH vùng bẹn – bìu), không gặp u ở các vị trí khác như trung thất và tứ chi. SM mất biệt hóa ở vị trí sau phúc mạc – trong ổ bụng, ngoài kích thước lớn (87,8% các TH > 10cm, biểu đồ 3.6) còn có khả năng xâm lấn các tạng như dạ dày – ruột, lách đuôi tụy, thận – niệu quản, bàng quang, tử cung – buồng trứng, mạch máu lớn...gây khó khăn cho PT. Theo nhiều nghiên cứu, tính chất xâm lấn tạng của SM mất biệt hóa sau phúc mạc – trong ổ bụng là yếu tố

thuận lợi đến tái phát sớm và thời gian sống thêm ngắn<sup>195</sup>. Nghiên cứu của George Jour và CS<sup>109</sup> trên 50 trường hợp SM mất biệt hóa, vị trí sau phúc mạc cũng là vị trí có tỷ lệ cao (68%), 9 TH ở chi (18%), 4 TH ở cạnh tinh hoàn (8%), các vị trí như trung thất và thành bụng gặp 1 TH (2%); diện cắt phẫu thuật DT cũng có tỷ lệ cao 88% (44/50 TH), chỉ có 6 trường hợp R0 (12%).

Trước đây, tầm quan trọng của việc phân loại SM mất biệt hóa đã là một chủ đề tranh luận. Sự đồng thuận chung cho rằng thành phần không tạo mỡ có thể độ thấp hoặc độ cao và các loại SM mất biệt hóa độ thấp và độ cao đều có tiên lượng như nhau<sup>214,215</sup>. Tuy nhiên, một số tác giả khác lại nhấn mạnh rằng chỉ có SM mất biệt hóa độ cao có liên quan đến tiên lượng và nên là tiêu chí xác định cho các loại SM mất biệt hóa<sup>216</sup>. Mặc dù việc chẩn đoán các loại SM mất biệt hóa độ thấp và độ cao có thể là do lỗi lấy mẫu (pha bệnh phẩm), vì SM mất biệt hóa độ cao thường xuất hiện các vùng độ thấp, tiêu chí được sử dụng để phân loại SM mất biệt hóa có nhiều thay đổi và mơ hồ, bao gồm các mô tả chung về mô học chẳng hạn như độ thấp thường xuất hiện các vùng giống bệnh u xơ (fibromatosis) và độ cao xuất hiện tương tự như một loại sarcôm đa hình không biệt hóa (giống như UMBXAT)<sup>215</sup>. Hệ thống phân ĐMH theo FNCLCC đã trở thành một hệ thống đáng tin cậy và nhất quán để phân ĐMH nhóm sarcôm tế bào hình thoi và sarcôm đa hình, nhưng giá trị tiên lượng của việc phân loại thành phần không biệt hóa trong SM mất biệt hóa bằng hệ thống FNCLCC hiện chưa khẳng định. Phân ĐMH của các SM là một vấn đề, trước đây dựa trên các tiêu chí mô học chung chung, mơ hồ và chủ quan<sup>214,215,217</sup>. Hệ thống phân loại FNCLCC đã thể hiện giá trị trong việc dự đoán di căn xa và tỷ lệ sống còn toàn bộ nhưng không tái phát cục bộ, trong các phân nhóm mô học chính của SMM và hiện được chấp nhận là phương pháp chính để phân loại sarcôm. Đáng chú ý, không có nghiên cứu nào đề cập đến giá trị của hệ thống phân loại FNCLCC trong dự đoán tiên lượng, bao gồm cả sự tái phát cục bộ của SM mất biệt hóa. Weiss và CS đã

nghiên cứu các các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng ở các SM mất biệt hóa và nhận thấy rằng vị trí là yếu tố tiên lượng quan trọng duy nhất cho khả năng sống còn, với vị trí sau phúc mạc mang tiên lượng xấu nhất; trong phân tích đa biến, mức độ biệt hóa của u không phải là yếu tố tiên lượng độc lập<sup>214</sup>. Trong một nghiên cứu trên 177 SM sau phúc mạc, Singer và CS đã chỉ ra rằng SM mất biệt hóa có liên quan đến nguy cơ tái phát tại chỗ tăng gấp 4 lần so với SM biệt hóa cao<sup>218</sup>. Các tác giả đã chứng minh rằng những bệnh nhân có SM mất biệt hóa độ cao có tỷ lệ sống sót theo từng bệnh xấu hơn đáng kể so với những bệnh nhân có loại SM biệt hóa tốt/ SM mất biệt hóa độ thấp<sup>217</sup>. Kết quả của George Jour và CS<sup>109</sup> xác định rõ ĐMH theo FNCLCC như một yếu tố tiên lượng độc lập dự đoán sự tái phát cục bộ trong SM mất biệt hóa. Nghiên cứu này đưa ra kết luận rằng, mặc dù có những thiếu sót, hệ thống phân loại FNCLCC vẫn là một công cụ có giá trị để dự đoán sự tái phát cục bộ trong SM mất biệt hóa. Kết quả của nghiên cứu là cơ sở để đưa vào phân loại FNCLCC thành phần không biệt hóa của SM mất biệt hóa, là lý do để xem xét các biện pháp kiểm soát cục bộ tích cực hơn trong việc quản lý bệnh nhân mắc SM mất biệt hóa độ 3 theo FNCLCC<sup>109</sup>. Chính vì vậy, phân loại của TCYTTG năm 2020 đã cập nhật và khuyến cáo sử dụng hệ thống FNCLCC để phân ĐMH cho SM mất biệt hóa. Trong 49 trường hợp SM mất biệt hóa trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.24), ĐMH II gặp nhiều nhất với 26 TH chiếm 53,1%, ĐMH III đứng thứ 2 với 16 TH chiếm 32,6%, ĐMH I gặp ít nhất với 7 TH chiếm 14,3%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của George Jour và CS<sup>109</sup> trên 50 trường hợp SM mất biệt hóa, ĐMH theo FNCLCC: ĐMH II có 29 TH (58%), ĐMH III có 18 TH (36%), ĐMH I có 3 TH (6%). Nghiên cứu của Cheng-Peng Li và CS<sup>122</sup> trên 84 TH SM sau phúc mạc cũng có kết quả tương tự với ĐMH lần lượt là ĐMH I 16 (19%), ĐMH II 37 (44%), ĐMH III 31 (37%).

Phân loại của TCYTTG năm 2020 cũng cho rằng các SM mất biệt hóa có thành phần trung mô dị loại như dạng sarcôm xơ vân, dạng sarcôm xương...có tiên lượng xấu<sup>10</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi, có 6,1% (3/49) sarcôm mỡ có biệt hóa thành phần dị loại đều có ĐMH III, trong đó 02 TH có dị sản xương (dạng sarcôm xương) và 01 TH có ổ biệt hóa dạng nguyên bào cơ vân (dạng sarcôm cơ vân). George Jour và CS<sup>109</sup> báo cáo 15/50 TH có biệt hóa thành phần nguyên bào cơ vân DT với Actin (15/15), Desmin (6/6), S100 âm tính; 3/15 ca có dị sản xương. Để tìm được các thành phần biệt hóa trung mô cần lấy bệnh phẩm nhiều vị trí u. Pawel Kurzawa và CS cho rằng các SM có biệt hóa nguyên bào cơ vân có tỷ lệ sống chung kém trong phân tích đa biến, tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm không đáng kể và ứng dụng lâm sàng còn hạn chế<sup>110</sup>. Vì vậy cần có những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân nhiều hơn để đánh giá ý nghĩa tiên lượng của yếu tố này.

Trong hai thập kỷ qua, sự hiểu biết của chúng ta về SHPT của SM đã phát triển mạnh, người ta đã biết rõ các u mỡ không điển hình / SM biệt hóa cao và SM mất biệt hóa có sự khuếch đại trên nhánh dài của nhiễm sắc thể 12, trong đó có chứa MDM2 và CDK4 đặc trưng cho loại u này<sup>69</sup>. Hiện nay, các bất thường phân tử này được coi là dấu ấn sinh học dự đoán cho tính chất ác tính và tiên lượng được thực hiện trên một số trường hợp SM mất biệt hóa<sup>217</sup>. Nghiên cứu của Kyoko Yamashita và CS<sup>118</sup> về ĐMH trên 44 TH sarcôm mỡ mất biệt hóa gồm ĐMH I: 7, ĐMH II: 19, ĐMH III: 12, nhận thấy một số lượng nhất định u có khuếch đại cao của MDM2 và khuếch đại thấp của HMGA2 liên quan đến tiên lượng xấu và tỷ lệ  $MDM2/HMGA2 > 2$  có liên quan chặt chẽ đến thời gian sống thêm sau mổ. ĐMH của SM mất biệt hóa theo hệ thống FNCLCC sửa đổi, tế bào đa hình với mức độ bộc lộ cao của MDM2 có ảnh hưởng xấu đến thời gian sống thêm, trong khi mức độ bộc lộ cao của HMGA2 lại phản ánh tiên lượng tốt cho thời gian sống thêm. Những nghiên cứu này là tiền đề và cơ sở cho nhiều nghiên cứu mới về giá trị của SHPT trong tiên lượng SM mất biệt hóa nói riêng và SMM nói chung.

#### 4.2.6.4. Tiên lượng EGIST

Đã có nhiều nghiên cứu được công bố về các đặc điểm lâm sàng và bệnh lý của GIST, một số yếu tố đã được báo cáo là có liên quan đến tiến triển và tiên lượng của GIST, chẳng hạn như tình trạng đột biến c-KIT, tuổi, giới, chỉ số phân bào, kích thước u, di căn, tái phát và các đặc tính khác của khối u. Mặc dù hầu hết các trường hợp EGIST được coi là ác tính, vẫn còn hạn chế trong nghiên cứu được công bố về tỷ lệ mắc bệnh, sinh bệnh học, tiên lượng, dấu ấn sinh học tiên lượng và kiểu gen. Hiện tại, tiềm năng ác tính của EGIST được xác định bằng các thông số như kích thước u, tỷ lệ phân bào và hoại tử u, là những yếu tố cũng được sử dụng để đánh giá GIST<sup>219</sup>. Tuy nhiên, có bằng chứng cho rằng bệnh nhân mắc EGIST có tuổi khởi phát thấp, kích thước u lớn có tiên lượng kém hơn so với bệnh nhân GIST<sup>220</sup>.

Các tài liệu mới được công bố về EGIST đã chỉ ra rằng chúng thường ở trong ổ bụng và sau phúc mạc, có thể gặp u ở các vị trí bất thường như tụy, tuyến tiền liệt và thành bụng<sup>220</sup>. Trong nghiên cứu này, 62,5 % (5/8) EGIST trong ổ bụng (mạc treo và mạc nối lớn) và 37,5% (3/8) EGIST ở sau phúc mạc. Theo nghiên cứu của Hatipoglu và CS<sup>172</sup> có 84,6% (11/13) trường hợp EGIST nằm trong khoang trong ổ bụng. Tương tự, trong các nghiên cứu khác, vị trí giải phẫu phổ biến nhất là trong ổ bụng (mạc treo hoặc mạc nối lớn)<sup>220</sup>. Các nghiên cứu khác cũng cho rằng vị trí phổ biến thứ hai là sau phúc mạc như Zhou J và CS là 36,4%<sup>220</sup>. EGIST mạc nối lớn, EGIST mạc treo và GIST dạ dày đã được chứng minh là có tiên lượng tốt hơn so với GIST ở ruột<sup>173</sup>.

Kích thước u đã được coi là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến sự sống còn của bệnh nhân EGIST do phát hiện muộn thường khi u đạt 10 cm. Nhiều nghiên cứu cho kết quả kích thước trung bình tại thời điểm phát hiện >10 cm<sup>175,220,221</sup>. Nghiên cứu này cho thấy u có kích thước dao động từ 8 đến 35 cm, trong đó > 10 cm có 5 TH (62,5%), 5 - ≤ 10 có 3 TH (37,5%), không gặp TH nào < 5cm, kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu trên.



Dựa vào 2 chỉ số (nhân chia và kích thước u) theo NIH, kết quả bảng 3.26 cho thấy, 08 trường hợp EGIST trong nghiên cứu của chúng tôi được chia thành 2 nhóm tiên lượng là nguy cơ cao có 7/8 trường hợp (87,5%) và nguy cơ trung gian là 1/8 trường hợp (12,5%). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác, hầu hết EGIST có nguy cơ cao và tiên lượng xấu<sup>175,220,221</sup>.

Một số tác giả còn sử dụng chỉ số Ki-67 trong tiên lượng cho GIST và EGIST, với mức đánh giá cho nguy cơ cao là  $\geq 10\%$ <sup>206</sup>. Nghiên cứu này có 08 EGIST với chỉ số Ki-67 dao động từ 6% đến 30%, 7/8 TH có Ki-67  $>10\%$  đều thuộc nhóm nguy cơ cao, 01 TH Ki-67 bộc lộ 6% thuộc nhóm nguy cơ trung gian. Việc xác định GIST thiếu hụt SDH cũng có ý nghĩa trong tiên lượng (với nguy cơ di căn cao và thường đa ổ) và có thể xác định được bằng HMMD<sup>32,34,178</sup>. 08 trường hợp EGIST trong nghiên cứu đều ngoài đường tiêu hóa, vị trí được cho là ít khi có thiếu hụt SDH<sup>34</sup>. Việc xác định loại đột biến và vị trí đột biến gen trong GIST cũng có ý nghĩa tiên lượng và điều trị<sup>176</sup>. Đột biến c-KIT ở vị trí exon 11 là một yếu tố tiên lượng tốt độc lập cho tái phát và sống thêm<sup>176</sup>. Liều điều trị tiêu chuẩn cho GIST nguy cơ cao (có đột biến c-KIT ở vị trí exon 11) là imatinib 400 mg mỗi ngày; Sunitinib được sử dụng cho GIST có đột biến CD117 exon 9, 13 hoặc 14, trong khi Ponatinib được sử dụng cho các đột biến CD117 exon 17<sup>222</sup>.

Mặc dù đã hơn hai thập kỷ trôi qua kể từ lần xác định ban đầu của EGIST bởi Miettinen và CS, vẫn chưa có nghiên cứu đủ lớn và chi tiết nhằm làm rõ các đặc điểm, sự khác biệt và tiên lượng của các khối u này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bổ sung thêm một phần nhỏ cùng với các nghiên cứu khác gần đây, có thể cung cấp thêm thông tin tiên lượng về nhóm u này. Tuy nhiên số lượng EGIST trong nghiên cứu này chỉ có 08 TH là chưa lớn, cần có nghiên cứu khác trong thời gian dài hơn, kết hợp đa trung tâm để cỡ mẫu lớn hơn đồng thời cần kết hợp thêm với lâm sàng và điều trị để làm rõ hơn giá trị của các yếu tố dự báo tiên lượng của EGIST.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm MBH và HMMD theo phân loại TCYTTG 2013:

+ Trên 363 trường hợp SMM, phân loại MBH theo nguồn gốc của TCYTTG 2013 như sau: nguồn gốc thuộc nhóm nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ 29,2%; nguồn gốc mỡ 26,7%; nhóm nguồn gốc không chắc chắn 14,9%; sarcôm cơ trơn 8,3%; nhóm không biệt hóa/không xếp loại 6,1%; sarcôm cơ vân 6,1%, UVTKNVAT 4,7%, GIST ngoài tiêu hóa 2,2%, nguồn gốc mạch máu 1,4%; nguồn gốc xương – sụn 0,3%; nguồn gốc mô bào 0,3%. Không gặp TH nào thuộc nhóm quanh mạch.

+ HMMD có vài trò quan trọng trong phân loại tít MBH của SMM. Một số dấu ấn HMMD còn có giá trị xác định bản chất phân tử khối u (MDM2, CDK4, INI1, MUC4, TFE3, WT1, ALK-1, H3k27me3).

+ Có thể áp dụng phân loại của TCYTTG năm 2013 trong thực hành chẩn đoán MBH các SMM trên các bệnh phẩm PT, được lấy ở nhiều vùng khác nhau của u, dựa vào các đặc điểm hình thái học trên các tiêu bản mô học thông thường, sự trợ giúp của HMMD, và trong một số TH cần thiết phải có sự giúp đỡ của SHPT.

### 2. Đặc điểm một số yếu tố đại thể và vi thể có ý nghĩa tiên lượng của SMM

+ SMM có kích thước u > 5cm chiếm 75,8%, trong đó >15 cm chiếm 28,1%. 76% (276/363) các khối u nằm ở vị trí sâu, 24% (87/363) các khối u nằm ở vị trí nông bề mặt.

+ Tỷ lệ diện cắt ÂT trên vi thể là 28,7% (104/363), diện cắt DT là 71,3% (259/363) trong đó DT trên vi thể là 50,6%.

+ ĐMH theo FNCLCC: ĐMH III chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5%, tiếp đến là ĐMH II 30,1% và ĐMH I 23,4%. ĐMH theo FNCLCC càng cao càng làm tăng tỷ lệ diện cắt PT dương tính (R1-R2) với  $p < 0,0001$ .

+ Trên 148 bệnh nhân, Ki-67 bộc lộ  $\geq 30\%$  chiếm 26,4%, từ 10-29% chiếm 52,7%,  $<10\%$  chiếm 20,9%. ĐMH theo Ki67 trên 140 bệnh nhân có Độ I chiếm 17,1%, độ II chiếm 43,6%, độ III chiếm 39,3%. ĐMH theo Ki67 càng cao càng làm tăng tỷ lệ diện cắt PT dương tính với  $p = 0,002$ .

+ Phân tầng yếu tố nguy cơ di căn của UXĐĐ: nguy cơ thấp 56%, nguy cơ trung bình 34%, nguy cơ cao 10%.

+ 49 trường hợp SM mất biệt hóa có ĐMH theo FNCLCC lần lượt là: ĐMH I 14,3%, ĐMH II 53,1%, ĐMH III 32,6%. 3/49 trường hợp SM mất biệt hóa có biệt hóa thành phân trung mô khác.

+ EGIST chiếm 5,9% (8/136) các SMM ở sau phúc mạc – trong ổ bụng, trong đó 07 TH nguy cơ cao và 01 TH nguy cơ thấp.

**KHUYẾN NGHỊ**

- Các trung tâm GPB nên bổ sung các KT mới có giá trị về mặt phân tử trong chẩn đoán SMM nói riêng và trong ung thư nói chung.
- Cần chú trọng trong pha bệnh phẩm (trúng, đúng, đủ) để góp phần chẩn đoán MBH và xác định chính xác diện cắt PT.
- Cần phối hợp giữa bệnh cảnh lâm sàng, hình thái học, HMMD và SHPT trong chẩn đoán SMM.
- Nên áp dụng dấu ấn Ki-67 trong chẩn đoán ĐMH của SMM.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Hồ Đức Thương, Nguyễn Thị Khuyên (2018), “Đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ TFE3 của sarcôm mô mềm thể hốc: Nhân 04 trường hợp tại Bệnh viện Việt Đức và hồi cứu y văn”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 5 - năm 2018, trang 256-261.
2. Hồ Đức Thương, Lê Đình Roanh (2020), “Phân loại typ mô bệnh học, sự bộc lộ dấu ấn MDM2/CDK4 và một số yếu tố tiên lượng của sarcôm mỡ tại bệnh viện Việt Đức”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 1139, tháng 7 năm 2020, trang 74-77.
3. Hồ Đức Thương, Nguyễn Thị Luân, Nguyễn Sỹ Lánh, Lê Đình Roanh (2020), “Đặc điểm mô bệnh học, sự bộc lộ dấu ấn STAT6 và CD34 trên 62 trường hợp u xơ đơn độc tại Bệnh viện Việt Đức”, *Tạp chí Y học thực hành*, số 1139, tháng 7 năm 2020, trang 112-116.
4. Hồ Đức Thương, Nguyễn Thị Quỳnh, Đào Thị Luận, Nguyễn Sỹ Lánh, Nguyễn Đức Thắng (2021), “Sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp: Nhân một trường hợp ở bệnh viện Việt Đức và hồi cứu y văn”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số 1 năm 2021, trang 367-372.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger and Weiss's. *Soft Tissue Tumors*. The CV-Mosby Company, Fifth Edition; 2008.
2. Trần Thị Thanh Hương. Sarcôm mô mềm, dịch tễ học, chẩn đoán và điều trị. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. Published online 2002.
3. Kemson R.L; Fletcher C.D.M; Evan H.L; Hendrichson MR; Sibley R.K. *Tumors of Soft Tissue*. Atlas of tumor Pathology, AFIP; 2001.
4. Bùi Thị Mỹ Hạnh. *Nghiên Cứu Mô Bệnh Học và HMMD Của Một Số Sacôm Mô Mềm Thường Gặp Tại Bệnh Viện K Hà Nội*. luận văn thạc sỹ y học. 2002.
5. Bùi Thị Mỹ Hạnh. *Nghiên Cứu Mô Bệnh Học, Độ Mô Học và Tỷ Lệ Tái Phát, Sống Thêm Của Các Sacôm Mô Mềm Ngoại Tại Bệnh Viện K*. luận văn tiến sỹ y học. 2010.
6. Fletcher CD, Hogendoorn P, Mertens F, Bridge J. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press; 2013.
7. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Sneppen O, Jurik AG, Jensen OM. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: the Aarhus experience. *Eur J Cancer*. 1998;34(12):1876-1882.
8. Nguyễn Đại Bình. *Nghiên Cứu Sinh Thiết Kim Lớn, Xếp Độ Mô Học và Một Số Yếu Tố Tiên Lượng Của Sacôm Mô Mềm*. luận văn tiến sỹ y học, trường Đại học y Hà Nội. 2003.
9. Doyle LA. Sarcoma classification: an update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer*. 2014;120(12):1763-1774. doi:10.1002/cncr.28657
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*.; 2020.
11. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):3977-3987.

12. Moreau LC, Turcotte R, Ferguson P, et al. Myxoid\round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1081-1088. doi:10.1245/s10434-011-2127-z
13. Mariño-Enríquez A, Fletcher CDM, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with “homologous” lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1122-1131. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e5dc49
14. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet*. 2013;45(2):180-185. doi:10.1038/ng.2509
15. Chmielecki J, Crago AM, Rosenberg M, et al. Whole-exome sequencing identifies a recurrent NAB2-STAT6 fusion in solitary fibrous tumors. *Nat Genet*. 2013;45(2):131-132. doi:10.1038/ng.2522
16. Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol*. 2013;125(5):651-658. doi:10.1007/s00401-013-1117-6
17. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2014;27(3):390-395. doi:10.1038/modpathol.2013.164
18. Doyle LA, Wang WL, Dal Cin P, et al. MUC4 is a sensitive and extremely useful marker for sclerosing epithelioid fibrosarcoma: association with FUS gene rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(10):1444-1451. doi:10.1097/PAS.0b013e3182562bf8
19. Lau PPL, Lui PCW, Lau GTC, Yau DTW, Cheung ETY, Chan JKC. EWSR1-CREB3L1 gene fusion: a novel alternative molecular aberration of low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):734-738. doi:10.1097/PAS.0b013e31827560f8

20. Mentzel T. [Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults: a new entity in the spectrum of malignant mesenchymal tumors of soft tissues]. *Pathologe*. 2010;31(2):91-96. doi:10.1007/s00292-009-1249-6
21. Alaggio R, Zhang L, Sung YS, et al. A Molecular Study of Pediatric Spindle and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: Identification of Novel and Recurrent VGLL2-related Fusions in Infantile Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):224-235. doi:10.1097/PAS.0000000000000538
22. Mosquera JM, Sboner A, Zhang L, et al. Recurrent NCOA2 gene rearrangements in congenital/infantile spindle cell rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(6):538-550. doi:10.1002/gcc.22050
23. Szuhai K, de Jong D, Leung WY, Fletcher CDM, Hogendoorn PCW. Transactivating mutation of the MYOD1 gene is a frequent event in adult spindle cell rhabdomyosarcoma. *J Pathol*. 2014;232(3):300-307. doi:10.1002/path.4307
24. Hornick JL, Fletcher CDM. Pseudomyogenic hemangioendothelioma: a distinctive, often multicentric tumor with indolent behavior. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(2):190-201. doi:10.1097/PAS.0b013e3181ff0901
25. Cheo FF, Sittampalam K. Pseudomyogenic (epithelioid sarcoma-like) hemangioendothelioma - a rare vascular neoplasm with deceptive morphology and distinctive immunophenotype. *Malays J Pathol*. 2017; 39(3): 305-309.
26. Walther C, Tayebwa J, Lilljebjörn H, et al. A novel SERPINE1-FOSB fusion gene results in transcriptional up-regulation of FOSB in pseudomyogenic haemangioendothelioma. *J Pathol*. 2014;232(5):534-540. doi:10.1002/path.4322
27. Errani C, Zhang L, Sung YS, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(8): 644-653. doi:10.1002/gcc.20886
28. Tanas MR, Sboner A, Oliveira AM, et al. Identification of a disease-defining gene fusion in epithelioid hemangioendothelioma. *Sci Transl Med*. 2011;3(98):98ra82. doi:10.1126/scitranslmed.3002409



29. Antonescu CR, Le Loarer F, Mosquera JM, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(8):775-784. doi:10.1002/gcc.22073
30. Errani C, Sung YS, Zhang L, Healey JH, Antonescu CR. Monoclonality of multifocal epithelioid hemangioendothelioma of the liver by analysis of WWTR1-CAMTA1 breakpoints. *Cancer Genet*. 2012;205(1-2):12-17. doi:10.1016/j.cancergen.2011.10.008
31. Guo T, Zhang L, Chang NE, Singer S, Maki RG, Antonescu CR. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(1):25-33. doi:10.1002/gcc.20827
32. Miettinen M, Killian JK, Wang ZF, et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(2):234-240. doi:10.1097/PAS.0b013e3182671178
33. Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, Heinrich MC, Hornick JL. "Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(4):495-504. doi:10.1097/PAS.0b013e31820e5f7d
34. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(11):1712-1721. doi:10.1097/PAS.0b013e3182260752
35. Bahrami A, Weiss SW, Montgomery E, et al. RT-PCR analysis for FGF23 using paraffin sections in the diagnosis of phosphaturic mesenchymal tumors with and without known tumor induced osteomalacia. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(9):1348-1354. doi:10.1097/PAS.0b013e3181aa2311
36. Fletcher CDM. Undifferentiated sarcomas: what to do? And does it matter? A surgical pathology perspective. *Ultrastruct Pathol*. 2008;32(2):31-36. doi:10.1080/01913120801896945

37. Choi EYK, Thomas DG, McHugh JB, et al. Undifferentiated small round cell sarcoma with t(4;19)(q35;q13.1) CIC-DUX4 fusion: a novel highly aggressive soft tissue tumor with distinctive histopathology. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(9):1379-1386. doi:10.1097/PAS.0b013e318297a57d
38. Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, et al. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. *Nat Genet*. 2012;44(4):461-466. doi:10.1038/ng.1107
39. Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO Classification: What's New in Soft Tissue Tumor Pathology? *Am J Surg Pathol*. Published online August 12, 2020. doi:10.1097/PAS.0000000000001552
40. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Advances in Anatomic Pathology*. 2020; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/PAP.0000000000000284
41. Zare SY, Leivo M, Fadare O. Recurrent Pleomorphic Myxoid Liposarcoma in a Patient With Li-Fraumeni Syndrome. *Int J Surg Pathol*. 2020;28(2):225-228. doi:10.1177/1066896919878804
42. Boland JM, Colby TV, Folpe AL. Liposarcomas of the mediastinum and thorax: a clinicopathologic and molecular cytogenetic study of 24 cases, emphasizing unusual and diverse histologic features. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(9):1395-1403. doi:10.1097/PAS.0b013e3182562bc1
43. Hofvander J, Jo VY, Ghanei I, Gisselsson D, Mårtensson E, Mertens F. Comprehensive genetic analysis of a paediatric pleomorphic myxoid liposarcoma reveals near-haploidization and loss of the RB1 gene. *Histopathology*. 2016;69(1):141-147. doi:10.1111/his.12913
44. Michal M, Rubin BP, Kazakov DV, et al. Inflammatory leiomyosarcoma shows frequent co-expression of smooth and skeletal muscle markers supporting a primitive myogenic phenotype: a report of 9 cases with a proposal for reclassification as low-grade inflammatory myogenic tumor. *Virchows Arch*. 2020;477(2):219-230. doi:10.1007/s00428-020-02774-z
45. Antonescu CR, Dickson BC, Swanson D, et al. Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to

Tumors With NTRK Gene Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(10):1384-1391. doi:10.1097/PAS.0000000000001297

46. Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving RAF1, BRAF, and NTRK1/2 genes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57(12):611-621. doi:10.1002/gcc.22671
47. Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(7):927-935. doi:10.1097/PAS.0000000000001062
48. Italiano A, Sung YS, Zhang L, et al. High prevalence of CIC fusion with double-homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(3):207-218. doi:10.1002/gcc.20945
49. Hung YP, Fletcher CD, Hornick JL. Evaluation of ETV4 and WT1 expression in CIC-rearranged sarcomas and histologic mimics. *Mod Pathol*. 2016;29(11):1324-1334. doi:10.1038/modpathol.2016.140
50. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, et al. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):941-949. doi:10.1097/PAS.0000000000000846
51. Specht K, Zhang L, Sung YS, et al. Novel BCOR-MAML3 and ZC3H7B-BCOR Gene Fusions in Undifferentiated Small Blue Round Cell Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(4):433-442. doi:10.1097/PAS.0000000000000591
52. Matsuyama A, Shiba E, Umekita Y, et al. Clinicopathologic Diversity of Undifferentiated Sarcoma With BCOR-CCNB3 Fusion: Analysis of 11 Cases With a Reappraisal of the Utility of Immunohistochemistry for BCOR and CCNB3. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(12):1713-1721. doi:10.1097/PAS.0000000000000934
53. Ludwig K, Alaggio R, Zin A, et al. BCOR-CCNB3 Undifferentiated Sarcoma-Does Immunohistochemistry Help in the Identification? *Pediatr Dev Pathol*. 2017;20(4):321-329.

doi:10.1177/1093526617698263

54. Kao YC, Owosho AA, Sung YS, et al. BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcomas: A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):604-615. doi:10.1097/PAS.0000000000000965
55. Watson S, Perrin V, Guillemot D, et al. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. *J Pathol*. 2018; 245(1):29-40. doi:10.1002/path.5053
56. Wang GY, Thomas DG, Davis JL, et al. EWSR1-NFATC2 Translocation-associated Sarcoma Clinicopathologic Findings in a Rare Aggressive Primary Bone or Soft Tissue Tumor. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(8):1112-1122. doi:10.1097/PAS.0000000000001260
57. Wei S, Henderson-Jackson E, Qian X, Bui MM. Soft Tissue Tumor Immunohistochemistry Update: Illustrative Examples of Diagnostic Pearls to Avoid Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(8):1072-1091. doi:10.5858/arpa.2016-0417-RA
58. Doyle LA. Soft tissue tumor pathology: New diagnostic immunohistochemical markers. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2015;32(5):370-380. doi:10.1053/j.semmp.2015.02.012
59. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. Elsevier Health Sciences; 2017.
60. Huang SC, Zhou A, Nguyen DT, Zhang HS, Benz EJ. Protein 4.1R Influences Myogenin Protein Stability and Skeletal Muscle Differentiation. *J Biol Chem*. 2016;291(49):25591-25607. doi:10.1074/jbc.M116.761296
61. Parham DM. Immunohistochemical Markers of Soft Tissue Tumors: Pathologic Diagnosis, Genetic Contributions, and Therapeutic Options. *Anal Chem Insights*. 2015;10(Suppl 1):1-10. doi:10.4137/ACI.S32730
62. Liang J, Wu YL, Chen BJ, Zhang W, Tanaka Y, Sugiyama H. The C-Kit Receptor-Mediated Signal Transduction and Tumor-Related Diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(5):435-443. doi:10.7150/ijbs.6087

63. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1401-1408.  
doi:10.1097/PAS.0b013e3181a90e1a
64. Schaefer IM, Hornick JL. Diagnostic Immunohistochemistry for Soft Tissue and Bone Tumors: An Update. *Adv Anat Pathol.* 2018;00(00):13.
65. Terry J, Saito T, Subramanian S, et al. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):240-246.  
doi:10.1097/01.pas.0000213330.71745.39
66. Kosemehmetoglu K, Vrana JA, Folpe AL. TLE1 expression is not specific for synovial sarcoma: a whole section study of 163 soft tissue and bone neoplasms. *Mod Pathol.* 2009;22(7):872-878.  
doi:10.1038/modpathol.2009.47
67. Temelkova I, Tronnier M, Terziev I, et al. A Series of Patients with Kaposi Sarcoma (Mediterranean/Classical Type): Case Presentations and Short Update on Pathogenesis and Treatment. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(9):1688-1693. doi:10.3889/oamjms.2018.354
68. Yaskiv O, Rubin BP, He H, Falzarano S, Magi-Galluzzi C, Zhou M. ERG protein expression in human tumors detected with a rabbit monoclonal antibody. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(6):803-810.  
doi:10.1309/AJCP3K5VUFALZTKC
69. Aleixo PB, Hartmann AA, Menezes IC, Meurer RT, Oliveira AM. Can MDM2 and CDK4 make the diagnosis of well differentiated/dedifferentiated liposarcoma? An immunohistochemical study on 129 soft tissue tumours. *Journal of Clinical Pathology.* 2009;62(12):1127-1135. doi:10.1136/jcp.2009.070201
70. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res.* 2005;65(10):4012-4019. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3050
71. Hill DA, Pfeifer JD, Marley EF, et al. WT1 staining reliably differentiates desmoplastic small round cell tumor from Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. An immunohistochemical

- and molecular diagnostic study. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(3):345-353.
72. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(6):750-761.
  73. Judkins AR. Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(5):335-339. doi:10.1097/PAP.0b013e3180ca8b08
  74. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data--a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(1):27-39.
  75. Ceballos KM, Nielsen GP, Selig MK, O'Connell JX. Is anti-h-caldesmon useful for distinguishing smooth muscle and myofibroblastic tumors? An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(5):746-753. doi:10.1309/K5JP-A9EN-UWN7-B5GG
  76. Nonaka D, Chiriboga L, Rubin BP. Sox10: a pan-schwannian and melanocytic marker. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(9):1291-1298. doi:10.1097/PAS.0b013e3181658c14
  77. Pekmezci M, Reuss DE, Hirbe AC, et al. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas. *Mod Pathol.* 2015;28(2):187-200. doi:10.1038/modpathol.2014.109
  78. Otsuka H, Kohashi K, Yoshimoto M, et al. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Pathol Res Pract.* 2018;214(3):417-425. doi:10.1016/j.prp.2017.12.015
  79. Yoshida A, Sekine S, Tsuta K, Fukayama M, Furuta K, Tsuda H. NKX2.2 is a useful immunohistochemical marker for Ewing sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(7):993-999.  
doi:10.1097/PAS.0b013e31824ee43c

80. Machado I, Navarro S, Llombart-Bosch A. Ewing sarcoma and the new emerging Ewing-like sarcomas: (CIC and BCOR-rearranged-sarcomas). A systematic review. *Histol Histopathol.* 2016;31(11):1169-1181. doi:10.14670/HH-11-792
81. Komdeur R, Hoekstra HJ, van den Berg E, et al. Metastasis in soft tissue sarcomas: prognostic criteria and treatment perspectives. *Cancer Metastasis Rev.* 2002;21(2):167-183.
82. Liebl LS, Elson F, Quaas A, Gawad KA, Izbicki JR. Value of repeat resection for survival in pulmonary metastases from soft tissue sarcoma. *Anticancer Res.* 2007;27(4C):2897-2902.
83. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1994;259:1-31.
84. Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res.* 2007;141(1):105-114.  
doi:10.1016/j.jss.2007.02.026
85. Penel N, Mallet Y, Robin YM, et al. Prognostic factors for adult sarcomas of head and neck. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(5):428-432. doi:10.1016/j.ijom.2008.01.019
86. Maretty-Nielsen K, Aggerholm-Pedersen N, Safwat A, Baerentzen S, Pedersen AB, Keller J. Prevalence and prognostic impact of comorbidity in soft tissue sarcoma: A population-based cohort study. *Acta Oncologica.* 2014;53(9):1188-1196.
87. Maretty-Nielsen K. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Dan Med J.* 2014;61(11):B4957.
88. Trovik CS, Bauer HC, Berlin O, et al. Local recurrence of deep-seated, high-grade, soft tissue sarcoma: 459 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand.* 2001;72(2):160-166. doi:10.1080/000164701317323417
89. Gustafson P, Akerman M, Alvegård TA, et al. Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN-system. *Eur J Cancer.* 2003;39(11):1568-1576.

90. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2003;97(10):2544-2553. doi:10.1002/cncr.11367
91. Van Geel AN, Eggermont AMM, Hanssens PEJ, Schmitz PIM. Factors Influencing Prognosis After Initial Inadequate Excision (IIE) for Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma*. 2003;7(3-4):159-165.
92. Koea JB, Leung D, Lewis JJ, Brennan MF. Histopathologic type: an independent prognostic factor in primary soft tissue sarcoma of the extremity? *Ann Surg Oncol*. 2003;10(4):432-440.
93. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):350-362. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.350
94. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology*. 2006;48(1):42-50. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02288.x
95. Merry E, Thway K, Jones RL, Huang PH. Predictive and prognostic transcriptomic biomarkers in soft tissue sarcomas. *npj Precis Onc*. 2021;5(1):1-8. doi:10.1038/s41698-021-00157-4
96. Tanaka K, Hasegawa T, Nojima T, et al. Prospective evaluation of Ki-67 system in histological grading of soft tissue sarcomas in the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0304. *World J Surg Oncol*. 2016;14:110. doi:10.1186/s12957-016-0869-6
97. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S. Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *Cancer*. 2002;95(4):843-851.
98. Hasegawa T, Yokoyama R, Lee YH, Shimoda T, Beppu Y, Hirohashi S. Prognostic relevance of a histological grading system using MIB-1 for adult soft-tissue sarcoma. *Oncology*. 2000;58(1):66-74.
99. Hoos A, Stojadinovic A, Mastorides S, et al. High Ki-67 proliferative index predicts disease specific survival in patients with high-risk soft



- tissue sarcomas. *Cancer*. 2001;92(4):869-874. doi:10.1002/1097-0142(20010815)92:4<869::aid-cncr1395>3.0.co;2-u
100. Morizawa Y, Miyake M, Shimada K, et al. Extended resection including adjacent organs and Ki-67 labeling index are prognostic factors in patients with retroperitoneal soft tissue sarcomas. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):43. doi:10.1186/s12957-016-0810-z
  101. Hasegawa T. Histological grading and MIB-1 labeling index of soft-tissue sarcomas. *Pathol Int*. 2007;57(3):121-125. doi:10.1111/j.1440-1827.2006.02068.x
  102. Hasegawa T, Yamamoto S, Matsuno Y. Quantitative immunohistochemical evaluation of MIB-1 labeling index in adult soft-tissue sarcomas by computer-assisted image analysis. *Pathol Int*. 2002;52(7):433-437. doi:10.1046/j.1440-1827.2002.01378.x
  103. Alexiev BA, Chou PM, Jennings LJ. Pathology of Melanotic Schwannoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(12):1517-1523. doi:10.5858/arpa.2017-0162-RA
  104. Torres-Mora J, Dry S, Li X, Binder S, Amin M, Folpe AL. Malignant melanotic schwannian tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and gene expression profiling study of 40 cases, with a proposal for the reclassification of “melanotic schwannoma.” *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):94-105. doi:10.1097/PAS.0b013e3182a0a150
  105. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(2):112-121. doi:10.1053/j.semdp.2019.02.006
  106. Mariño-Enríquez A, Fletcher CDM, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with “homologous” lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(8):1122-1131.
  107. Mussi C, Collini P, Miceli R, et al. The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution. *Cancer*. 2008;113(7):1657-1665. doi:10.1002/cncr.23774

108. Keung EZ, Hornick JL, Bertagnolli MM, Baldini EH, Raut CP. Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. *J Am Coll Surg*. 2014;218(2):206-217. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.009
109. Jour G, Gullet A, Liu M, Hoch BL. Prognostic relevance of Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer grade and MDM2 amplification levels in dedifferentiated liposarcoma: a study of 50 cases. *Mod Pathol*. 2015;28(1):37-47. doi:10.1038/modpathol.2014.88
110. Kurzawa P, Mullen JT, Chen YL, et al. Prognostic Value of Myogenic Differentiation in Dedifferentiated Liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(6):799-804. doi:10.1097/PAS.0000000000001436
111. Thway K, Ng W, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. The Current Status of Solitary Fibrous Tumor: Diagnostic Features, Variants, and Genetics. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(4):281-292. doi:10.1177/1066896915627485
112. Demicco EG, Park MS, Araujo DM, et al. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1298-1306.
113. Demicco EG, Wagner MJ, Maki RG, et al. Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model. *Mod Pathol*. 2017;30(10):1433-1442. doi:10.1038/modpathol.2017.54
114. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. Elsevier Health Sciences; 2010.
115. Jensen V, Sørensen FB, Bentzen SM, et al. Proliferative activity (MIB-1 index) is an independent prognostic parameter in patients with high-grade soft tissue sarcomas of subtypes other than malignant fibrous histiocytomas: a retrospective immunohistological study including 216 soft tissue sarcomas. *Histopathology*. 1998;32(6):536-546.
116. Bertucci F, Finetti P, Perrot D, et al. PDL1 expression is a poor-prognosis factor in soft-tissue sarcomas. *Oncoimmunology*. 2017; 6(3):e1278100. doi:10.1080/2162402X.2016.1278100
117. Zheng C, You W, Wan P, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in sarcoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25). doi:10.1097/MD.00000000000011004

118. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, et al. Prognostic significance of the MDM2/HMGA2 ratio and histological tumor grade in dedifferentiated liposarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021; 60(1): 26-37. doi:10.1002/gcc.22899
119. Jour G, Gullet A, Liu M, Hoch BL. Prognostic relevance of Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer grade and MDM2 amplification levels in dedifferentiated liposarcoma: a study of 50 cases. *Mod Pathol*. 2015;28(1):37-47. doi:10.1038/modpathol.2014.88
120. Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, Li H, Hompes D. Soft Tissue Sarcoma: An Update on Systemic Treatment Options for Patients with Advanced Disease. *Oncology Research and Treatment*. 2014;37(6):355-362. doi:10.1159/000362631
121. Ramu EM, Houdek MT, Isaac CE, Dickie CI, Ferguson PC, Wunder JS. Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *SICOT-J*. 2017;3:20. doi:10.1051/sicotj/2017010
122. Li CP, Liu DN, Zhou NN, et al. Prediction of Histologic Subtype and FNCLCC Grade by SUVmax Measured on 18F-FDG PET/CT in Patients with Retroperitoneal Liposarcoma. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2021;2021:e7191363. doi:10.1155/2021/7191363
123. Lee JH, Yoon YC, Seo SW, Choi YL, Kim HS. Soft tissue sarcoma: DWI and DCE-MRI parameters correlate with Ki-67 labeling index. *Eur Radiol*. 2020;30(2):914-924. doi:10.1007/s00330-019-06445-9
124. Đặng Vũ Đông, Đoàn Hữu Nghị. Đặc điểm bệnh học và theo dõi lâm sàng 602 bệnh nhân ung thư phần mềm từ 1977-1995. *Y học thực hành*. Published online 1995:54-58.
125. Ngô Trường Sơn. *Nghiên Cứu Đặc Điểm Lâm Sàng, Mô Bệnh Học và Kết quả Điều Trị Sarcôm Mô Mềm Vùng Thân Mình Tại Bệnh Viện K Hà Nội*. Luận văn bác sĩ nội trú. Thư viện trường đại học y Hà Nội; 2007.
126. Nguyễn Trọng Tú. *Nghiên Cứu Thử Lâm Sàng Đối Chiếu Mô Bệnh Học và Kết Quả Điều Trị Các u vỏ Thần Kinh Ngoại vi Ác Tính*. Luận văn bác sĩ nội trú. Thư viện trường đại học y Hà Nội; 2008.
127. Aleixo PB, Hartmann AA, Menezes IC, Meurer RT, Oliveira AM. Can MDM2 and CDK4 make the diagnosis of well differentiated/

- dedifferentiated liposarcoma? An immunohistochemical study on 129 soft tissue tumours. *J Clin Pathol.* 2009;62(12):1127-1135. doi:10.1136/jcp.2009.070201
128. Han Y, Zhang Q, Yu X, et al. Immunohistochemical detection of STAT6, CD34, CD99 and BCL-2 for diagnosing solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(10):13166-13175.
  129. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(2):103-107.
  130. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-465. doi:10.1053/hupa.2002.123545
  131. Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery.* 2007;141(6):748-756. doi:10.1016/j.surg.2007.01.024
  132. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):869-877. doi:10.1200/JCO.1996.14.3.869
  133. Coindre JM. [Histologic classification of soft tissue tumors (WHO, 1994)]. *Ann Pathol.* 1994;14(6):426-427.
  134. Yusuf I, Mohammed AZ, Iliyasu Y. Histopathological study of soft tissue sarcomas seen in a teaching hospital in Kano, Nigeria. *Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences.* 2013;10(2):70. doi:10.4103/0331-8540.122762
  135. Fletcher CDM. Soft Tissue Tumors. In: *Diagnostic Histopathology of Tumors.* 1st Edition. ; 1995:1043-1264.
  136. Bùi Thị Mỹ Hạnh, Trần Đức Hùng. Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch sarcoma mỡ. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* 2020;Số 3-2020:444-450.

137. Knebel C, Lenze U, Pohlig F, et al. Prognostic factors and outcome of Liposarcoma patients: a retrospective evaluation over 15 years. *BMC Cancer*. 2017;17. doi:10.1186/s12885-017-3398-y
138. Tos AD, Wadden C, Fletcher C. S-100 Protein Staining in Liposarcoma: Its Diagnostic Utility in the High-grade Myxoid (round Cell) Variant. *undefined*. Published online 1996. Accessed July 20, 2021. <https://www.semanticscholar.org/paper/S-100-Protein-Staining-in-Liposarcoma%3A-Its-Utility-Tos-Wadden/32683eb4a0a3a4fc7156acbf43d22049b1287630>
139. Rekhi B, Navale P, Jambhekar NA. Critical histopathological analysis of 25 dedifferentiated liposarcomas, including uncommon variants, reviewed at a Tertiary Cancer Referral Center. *Indian J Pathol Microbiol*. 2012;55(3):294-302. doi:10.4103/0377-4929.101733
140. Dreux N, Marty M, Chibon F, et al. Value and limitation of immunohistochemical expression of HMGA2 in mesenchymal tumors: about a series of 1052 cases. *Mod Pathol*. 2010;23(12):1657-1666. doi:10.1038/modpathol.2010.174
141. Harati K, Lange K, Goertz O, et al. A single-institutional review of 68 patients with dermatofibrosarcoma protuberans: wide re-excision after inadequate previous surgery results in a high rate of local control. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):5. doi:10.1186/s12957-016-1075-2
142. Thway K, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2016;25:64-71.
143. Palmerini E, Gambarotti M, Staals EL, et al. Fibrosarcomatous changes and expression of CD34+ and apolipoprotein-D in dermatofibrosarcoma protuberans. *Clinical Sarcoma Research*. 2012;2(1):4.
144. Mori T, Misago N, Yamamoto O, Toda S, Narisawa Y. Expression of nestin in dermatofibrosarcoma protuberans in comparison to dermatofibroma. *J Dermatol*. 2008;35(7):419-425. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00496.x
145. Serra-Guillén C, Llombart B, Nagore E, et al. High immunohistochemical nestin expression is associated with greater depth

- of infiltration in dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 71 cases. *J Cutan Pathol*. 2013;40(10):871-878. doi:10.1111/cup.12203
146. Li N, Zhou T, Chen S, Yang R, Zhu Q, Feng Z. COL1A1-PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans: a useful diagnostic tool and clinicopathological analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(8):4052-4059.
147. Llombart B, Monteagudo C, Sanmartín O, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):564-575. doi:10.1016/j.jaad.2010.06.020
148. Jones NB, Iwenofu H, Scharschmidt T, Kraybill W. Prognostic Factors and Staging for Soft Tissue Sarcomas: An Update. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2012;21(2):187-200.
149. Kleinschmidt-DeMasters BK, Rodríguez FJ, Tihan T, et al., eds. *Diagnostic Pathology: Neuropathology: Get Full Access and More at ExpertConsult.Com*. Second edition. Elsevier; 2016.
150. Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, et al. Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(3):720-725. doi:10.1245/s10434-010-1341-4
151. Lindberg MR, Lucas D, Cassarino DS, Gardner JM, Stallings-Archer K, eds. *Diagnostic Pathology: Soft Tissue Tumors: Get Full Access and More at ExpertConsult.Com*. 2nd edition. Elsevier; 2016.
152. Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, et al. Retroperitoneal Myxofibrosarcoma: A Controversial Entity. *Pathol Res Pract*. 2020;216(6):152969. doi:10.1016/j.prp.2020.152969
153. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol*. 1987;88(5):615-619. doi:10.1093/ajcp/88.5.615
154. Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: A Report of 12 Cases: The American Journal of Surgical Pathology. Accessed September 4, 2020. <https://journals.lww.com/ajsp/pages/articleviewer.aspx?year=1993&issue=06000&article=00007&type=abstract>

155. Giant cell tumors of soft tissue: a clinicopathologic study of 18 benign and malignant tumors - Search Results - PubMed. Accessed July 23, 2021.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Giant+cell+tumors+of+soft+tissue%3A+a+clinicopathologic+study+of+18+benign+and+malignant+tumors>
156. Guccion JG, Enzinger FM. Malignant giant cell tumor of soft parts. An analysis of 32 cases. *Cancer*. 1972;29(6):1518-1529. doi:10.1002/1097-0142(197206)29:6<1518::aid-cnrcr2820290616>3.0.co;2-#
157. Perez EA, Kassira N, Cheung MC, Koniaris LG, Neville HL, Sola JE. Rhabdomyosarcoma in Children: A SEER Population Based Study. *Journal of Surgical Research*. 2011;170(2):e243-e251. doi:10.1016/j.jss.2011.03.001
158. Yamamoto M, Abe S ichi, Rodríguez-Vázquez JF, Fujimiya M, Murakami G, Ide Y. Immunohistochemical distribution of desmin in the human fetal heart. *J Anat*. 2011;219(2):253-258. doi:10.1111/j.1469-7580.2011.01382.x
159. Fletcher CDM, ed. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 3rd edition. Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
160. Sharma S, Kamala R, Nair D, et al. Round Cell Tumors: Classification and Immunohistochemistry. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017; 38(3):349-353. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo\_84\_16
161. Nascimento AF, Fletcher CDM. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(8):1106-1113.
162. Jo VY, Mariño-Enríquez A, Fletcher CDM. Epithelioid rhabdomyosarcoma: clinicopathologic analysis of 16 cases of a morphologically distinct variant of rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(10):1523-1530. doi:10.1097/PAS.0b013e31822e0907
163. Chrisinger JSA, Wehrli B, Dickson BC, et al. Epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcoma with FUS-TFCP2 or EWSR1-TFCP2 fusion: report of two cases. *Virchows Arch*. 2020;477(5):725-732. doi:10.1007/s00428-020-02870-0
164. Martinez AP, Fritchie KJ. Update on Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(1):1-19. doi:10.1016/j.path.2018.10.001

165. James AW, Shurell E, Singh A, Dry SM, Eilber FC. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(4):789-802. doi:10.1016/j.soc.2016.05.009
166. Karamchandani JR, Nielsen TO, van de Rijn M, West RB. Sox10 and S100 in the diagnosis of soft-tissue neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012;20(5):445-450. doi:10.1097/PAI.0b013e318244ff4b
167. Lee W, Teckie S, Wiesner T, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet*. 2014;46(11):1227-1232. doi:10.1038/ng.3095
168. Schaefer IM, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol*. 2016;29(1):4-13. doi:10.1038/modpathol.2015.134
169. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, et al. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):656-664. doi:10.1097/PAS.0000000000001014
170. Foo WC, Cruise MW, Wick MR, Hornick JL. Immunohistochemical staining for TLE1 distinguishes synovial sarcoma from histologic mimics. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(6):839-844.
171. Du CY, Shi YQ, Zhou Y, Fu H, Zhao G. The analysis of status and clinical implication of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Surg Oncol*. 2008;98(3):175-178. doi:10.1002/jso.21104
172. Hatipoğlu E. Extragastrintestinal Stromal Tumor (EGIST): A 16-Year Experience of 13 Cases Diagnosed at a Single Center. *Med Sci Monit*. 2018;24:3301-3306. doi:10.12659/MSM.907654
173. Goh BKP, Chow PKH, Kesavan S, Yap WM, Wong WK. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate? *J Surg Oncol*. 2008;97(5):388-391. doi:10.1002/jso.20954
174. Agaimy A, Wünsch PH. Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept



of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(4):322-329. doi:10.1007/s00423-005-0005-5

175. Goh BKP, Chow PKH, Kesavan SM, Yap WM, Chung YFA, Wong WK. A single-institution experience with eight CD117-positive primary extragastrointestinal stromal tumors: critical appraisal and a comparison with their gastrointestinal counterparts. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(6):1094-1098. doi:10.1007/s11605-009-0828-4
176. Jumniensuk C, Charoenpitakchai M. Gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2018;16(1):231.
177. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13(5):577-585. doi:10.1038/modpathol.3880099
178. Gill AJ, Chou A, Vilain RE, Clifton-Bligh RJ. “Pediatric-type” gastrointestinal stromal tumors are SDHB negative (“type 2”) GISTs. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1245-1247; author reply 1247-1248. doi:10.1097/PAS.0b013e3182217b93
179. Bates T, Kao E, Alderete J, Lybeck D. Synovial Sarcoma: A Series of Small Tumors in Active Duty Service Members. *Mil Med.* 2020;185(9-10):e1864-e1868. doi:10.1093/milmed/usaa048
180. Ladanyi M, Antonescu CR, Leung DH, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients. *Cancer Res.* 2002;62(1):135-140.
181. Ordóñez NG, Mahfouz SM, Mackay B. Synovial sarcoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol.* 1990; 21(7):733-749.
182. Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of NKX2-2 expression in round cell sarcomas and other tumors with EWSR1 rearrangement: imperfect specificity for Ewing sarcoma. *Mod Pathol.* 2016;29(4):370-380. doi:10.1038/modpathol.2016.31
183. de Alava E. Ewing Sarcoma, an Update on Molecular Pathology with Therapeutic Implications. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(3):575-585. doi:10.1016/j.path.2017.04.001

184. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch.* 2020;476(1):109-119. doi:10.1007/s00428-019-02720-8
185. Sharma S, Kamala R, Nair D, et al. Round cell tumors: Classification and immunohistochemistry. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* 2017;38(3):349. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo\_84\_16
186. Bulbul A, Fahy BN, Xiu J, et al. Desmoplastic Small Round Blue Cell Tumor: A Review of Treatment and Potential Therapeutic Genomic Alterations. *Sarcoma.* 2017;2017:1-12. doi:10.1155/2017/1278268
187. Paoluzzi L, Maki RG. Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Alveolar Soft-Part Sarcoma: A Review. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):254-260. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4490
188. Guilmette J, Laverdière C, Soulières D, et al. Malignant Rhabdoid Tumor of Soft Tissue. *Pediatr Dev Pathol.* 2017;20(3):262-266. doi:10.1177/1093526617706814
189. Sultan I, Qaddoumi I, Rodríguez-Galindo C, Nassan AA, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(1):35-40. doi:10.1002/pbc.22285
190. Enzinger FM. Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer.* 1970;26(5):1029-1041. doi:10.1002/1097-0142(197011)26:5<1029::AID-CNCR2820260510>3.0.CO;2-R
191. Czarnecka AM, Sobczuk P, Kostrzanowski M, et al. Epithelioid Sarcoma—From Genetics to Clinical Practice. *Cancers.* 2020;12(8):2112. doi:10.3390/cancers12082112
192. Stockman DL, Hornick JL, Deavers MT, Lev DC, Lazar AJ, Wang WL. ERG and FLI1 protein expression in epithelioid sarcoma. *Modern Pathology.* 2014;27(4):496-501. doi:10.1038/modpathol.2013.161
193. Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CDM. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):542-550. doi:10.1097/PAS.0b013e3181882c54

194. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11. doi:10.1111/his.12267
195. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998;228(3):355-365.
196. Stojadinovic A, Leung DHY, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the Prognostic Significance of Microscopic Margins in 2,084 Localized Primary Adult Soft Tissue Sarcomas. *Ann Surg*. 2002; 235(3):424-434.
197. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1679-1689. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1679
198. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, Gibbs JF, Driscoll DL, Kraybill WG. The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol*. 2004;85(2):68-76. doi:10.1002/jso.20009
199. Heslin MJ, Woodruff J, Brennan MF. Prognostic significance of a positive microscopic margin in high-risk extremity soft tissue sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):473-478. doi:10.1200/JCO.1996.14.2.473
200. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2003;97(10):2544-2553. doi:10.1002/cncr.11367
201. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003;97(10):2530-2543. doi:10.1002/cncr.11365
202. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, Alektiar KM, Antonescu CR, Singer S. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(3):228-236. doi:10.1245/ASO.2005.03.045

203. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1448-1453. doi:10.1043/1543-2165(2006)130[1448:GOSTSR]2.0.CO;2
204. Salas S, Stoeckle E, Collin F, et al. Superficial soft tissue sarcomas (S-STS): a study of 367 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Eur J Cancer.* 2009;45(12):2091-2102.
205. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, et al. Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):817-822. doi:10.1002/jso.23741
206. Hasegawa T, Yamamoto S, Nojima T, et al. Validity and reproducibility of histologic diagnosis and grading for adult soft-tissue sarcomas. *Hum Pathol.* 2002;33(1):111-115. doi:10.1053/hupa.2002.30184
207. Vijayasankar S, Muralitharan S, J T. Significance of Ki-67 in prognostication of soft tissue tumors. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine.* 2017;4(5):A579-584.
208. Verma H, Sehgal K, Panchal KB, et al. Presentation and Management of Dermatofibrosarcoma Protuberans: a Single Center Protocol. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11(1):35-40. doi:10.1007/s13193-019-01007-3
209. Criscito MC, Martires KJ, Stein JA. Prognostic Factors, Treatment, and Survival in Dermatofibrosarcoma Protuberans. *JAMA Dermatol.* 2016;152(12):1365-1371. doi:10.1001/jamadermatol.2016.1886
210. Hoesly PM, Lowe GC, Lohse CM, Brewer JD, Lehman JS. Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: A cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;72(3):419-425. doi:10.1016/j.jaad.2014.11.020
211. Connelly JH, Evans HL. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic review with emphasis on fibrosarcomatous areas. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(10):921-925.
212. Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, et al. Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumours: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):456-466. doi:10.1016/S1470-2045(19)30826-5

213. Kim JM, Choi YL, Kim YJ, Park HK. Comparison and evaluation of risk factors for meningeal, pleural, and extrapleural solitary fibrous tumors: A clinicopathological study of 92 cases confirmed by STAT6 immunohistochemical staining. *Pathol Res Pract*. 2017;213(6):619-625. doi:10.1016/j.prp.2017.04.026
214. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of “dedifferentiation.” *Am J Surg Pathol*. 1992;16(11):1051-1058. doi:10.1097/00000478-199211000-00003
215. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(3):271-281. doi:10.1097/00000478-199703000-00002
216. Evans HL. Atypical lipomatous tumor, its variants, and its combined forms: a study of 61 cases, with a minimum follow-up of 10 years. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):1-14. doi:10.1097/01.pas.0000213406.95440.7a
217. Lee SE, Kim YJ, Kwon MJ, et al. High level of CDK4 amplification is a poor prognostic factor in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Histol Histopathol*. 2014;29(1):127-138. doi:10.14670/HH-29.127
218. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238(3):358-370; discussion 370-371. doi:10.1097/01.sla.0000086542.11899.38
219. Kim KH, Nelson SD, Kim DH, et al. Diagnostic relevance of overexpressions of PKC- $\theta$  and DOG-1 and KIT/PDGFR $\alpha$  gene mutations in extragastrointestinal stromal tumors: a Korean six-centers study of 28 cases. *Anticancer Res*. 2012;32(3):923-937.
220. Zhou J, Yan T, Huang Z, et al. Clinical features and prognosis of extragastrointestinal stromal tumors. *undefined*. Published online 2016. Accessed July 10, 2021. <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-features-and-prognosis-of-stromal-tumors-Zhou-Yan/a614a6e3ba12422d49626d46ae10af39bc461780>

221. Kumari N. Extraintestinal Gastrointestinal Stromal Tumor: Is it Biologically Different from Gastrointestinal Stromal Tumor. *Gastrointestinal Cancer: Research & Therapy*. 2017;2. doi:10.26420/gastrointestcancerrestherl.2017.1015
222. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(1):144-154. doi:10.21037/jgo.2018.08.20

## **BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU SARCÔM MÔ MỀM**

### **Mã số Giải phẫu bệnh:**

Họ và tên .....Giới: 1: Nam  2: Nữ  Năm sinh.....

Địa chỉ .....

Điện thoại: .....

Họ và tên người thân để báo tin .....

Địa chỉ.....

Điện thoại.....

### **Lâm sàng:**

**Giới:** 1. Nam ; 2. Nữ

### **Tuổi:**

**Nhóm tuổi:** 1. < 20 ; 2. 20-39 ; 3. 40-59 ; 4. > 60

**Vị trí u:** 1.Đầu mặt cổ  2. Thân mình  ; 3 Chi trên  4. Chi dưới

5. Sau phúc mạc  6. trong ổ bụng  7. trung thất

cụ thể .....

**Độ sâu khối u:** 1. Nông (bề mặt)  2. Sâu

**Kích thước u (cm):** 1. <5  2. 5-10  3. 10- 15  4. > 15

cụ thể.....cm

**Giai đoạn TNM:**.....

Giai đoạn 1 , giai đoạn 2 , giai đoạn 3 , giai đoạn 4

**Thời gian mổ:** ngày..... tháng..... năm ....

### **Phương pháp mổ:**

Cắt rộng u , Cắt rìa u (bóc u) ,Cắt cụt chi , Sinh thiết u

Xâm lấn: mạch máu, thần kinh , xương , không xâm lấn, da , cơ,

tạng lân cận (loại cụ thể.....)

**Giải phẫu bệnh:** trước mổ (mã số.....) sau mổ (mã số.....)

**Phân nhóm nguồn gốc:** mỡ , nguyên bào xơ cơ , mô bào , cơ trơn , cơ vân , thần kinh , mạch máu , xương – sụn , quanh mạch , EGIST , Không rõ nguồn gốc biệt hóa , Không xếp loại

**Phân nhóm tí hình thái:** tế bào thoi , tế bào tròn , dạng biểu mô , Mô đệm nhầy , có biệt hóa xương- sụn , có biệt hóa mỡ , biệt hóa mạch máu , tế bào đa hình

**Tái phát:** 1. có ; 2. không

Số lần mổ (tái phát): MS GPB

**Di căn:** 1. có , 2. không

**Vị trí di căn:** 1. Phổi; 2. Não; 3. gan; 4. Phúc mạc;  
5. tuyến thượng thận; 6. Hạch; 7. Vị trí khác (cụ thể): .....

**Diện cắt phẫu thuật:** R1 , R2 , R0  Khoảng cách:.....mm

**Típ mô bệnh học cụ thể:**

**Độ mô học:** 1: Độ 1 (độ thấp) ; 2: độ 2 ( trung gian) ; 3: độ 3 (độ cao)

Nhân chia: 1: 0-9 ; 2: 10-19 ; 3:  $\geq 20$

Độ biệt hóa tế bào: 1: bh cao ; 2: bh trung gian ; 3: kém bh

Hoại tử: 1: không , 2:  $< 50\%$  , 3:  $> 50\%$

**Nhuộm hóa mô miễn dịch:**

3. Số lượng kháng thể sử dụng:.....Kháng thể

4. Loại kháng thể:

STAT6: 1: âm ; 2: 1+ ; 3: 2+ ; 4: 3+  ; 5: 4+

Myogenin: 1: âm , 2:  $< 10\%$  ; 3: 10-50% ; 4:  $> 50\%$

Myo-D1: 1: âm , 2:  $< 10\%$  ; 3: 10-50% ; 4:  $> 50\%$

TLE1: 1: âm ; 2:  $< 10\%$  ; 3: 10-50% ; 4:  $> 50\%$

Ki67 (cụ thể)..... 1:  $< 10\%$  ; 2: 10-29% ; 3:  $\geq 30\%$

INI1: 1. Mất bộc lộ ; 2. Còn bộc lộ

MDM2: Mức 0 ; Mức 1 ; Mức 2 ; Mức 3



CDK4: Mức 0 ; Mức 1 ; Mức 2 ; Mức 3

H3K27me3: 1. Mất bộc lộ hoàn toàn  2. Mất bộc lộ không hoàn toàn ;  
3. Không mất bộc lộ

Độ mô học theo Ki67: 1: Độ I ; 2: Độ II ; 3: Độ III

Loại kháng thể khác

Mức độ bộc lộ

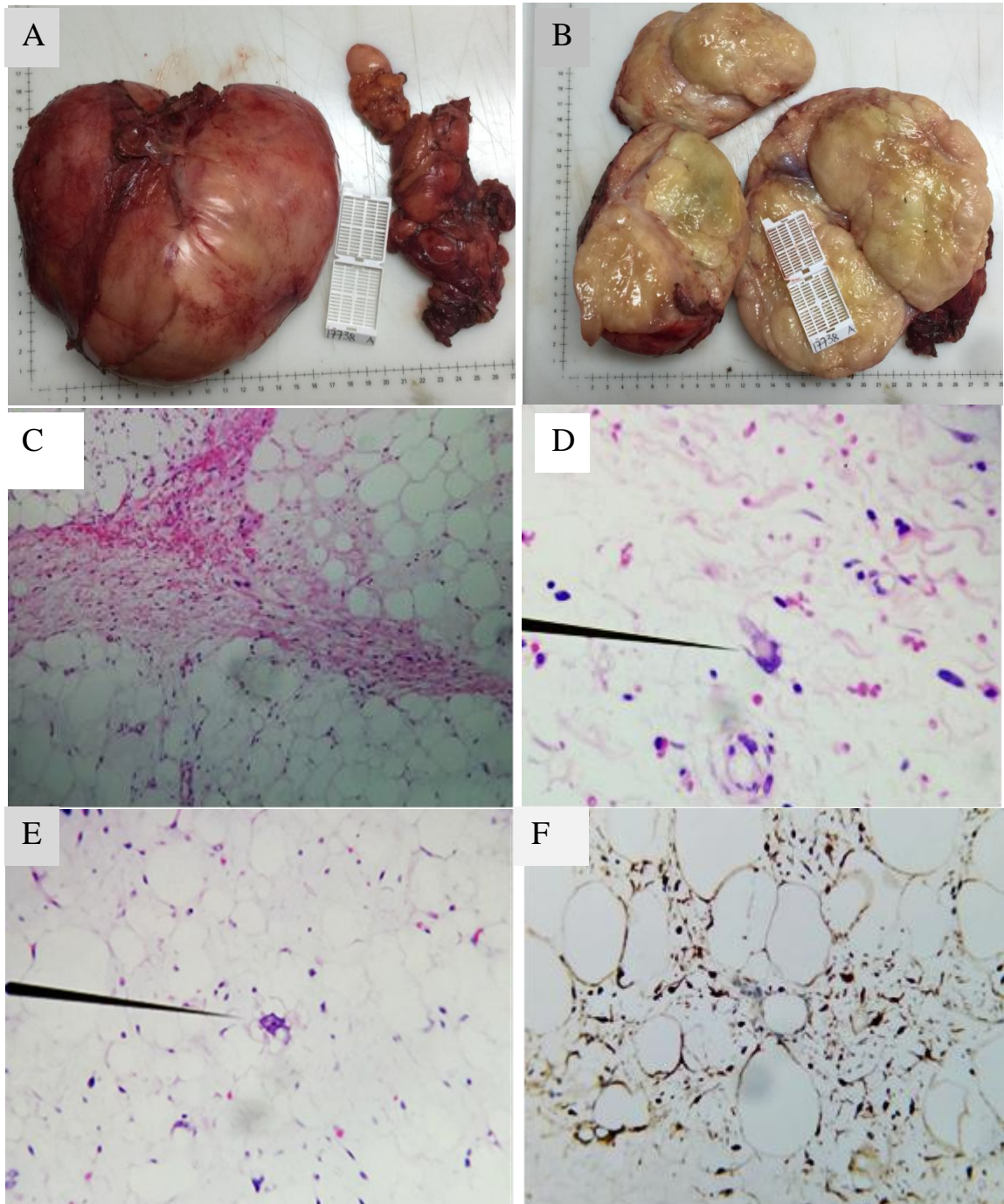
- |    | Âm tính | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ |
|----|---------|----|----|----|----|
| 1. |         |    |    |    |    |
| 2. |         |    |    |    |    |
| 3. |         |    |    |    |    |
| 4. |         |    |    |    |    |
| 5. |         |    |    |    |    |
| 6. |         |    |    |    |    |

**Xét nghiệm phân tử:** 1: có ; 2: không

Cụ thể: .....

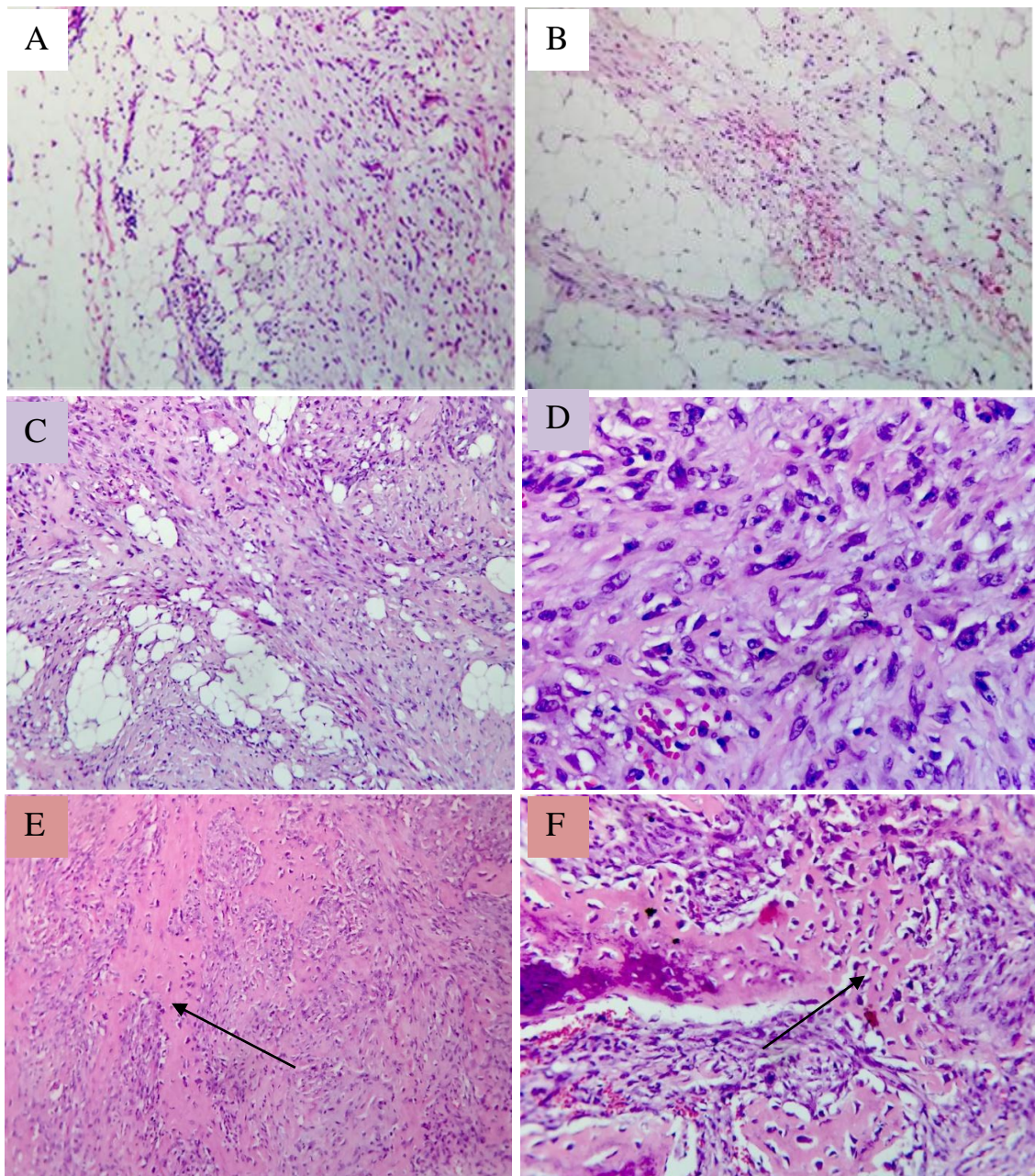
**Đặc điểm khác:**

## MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



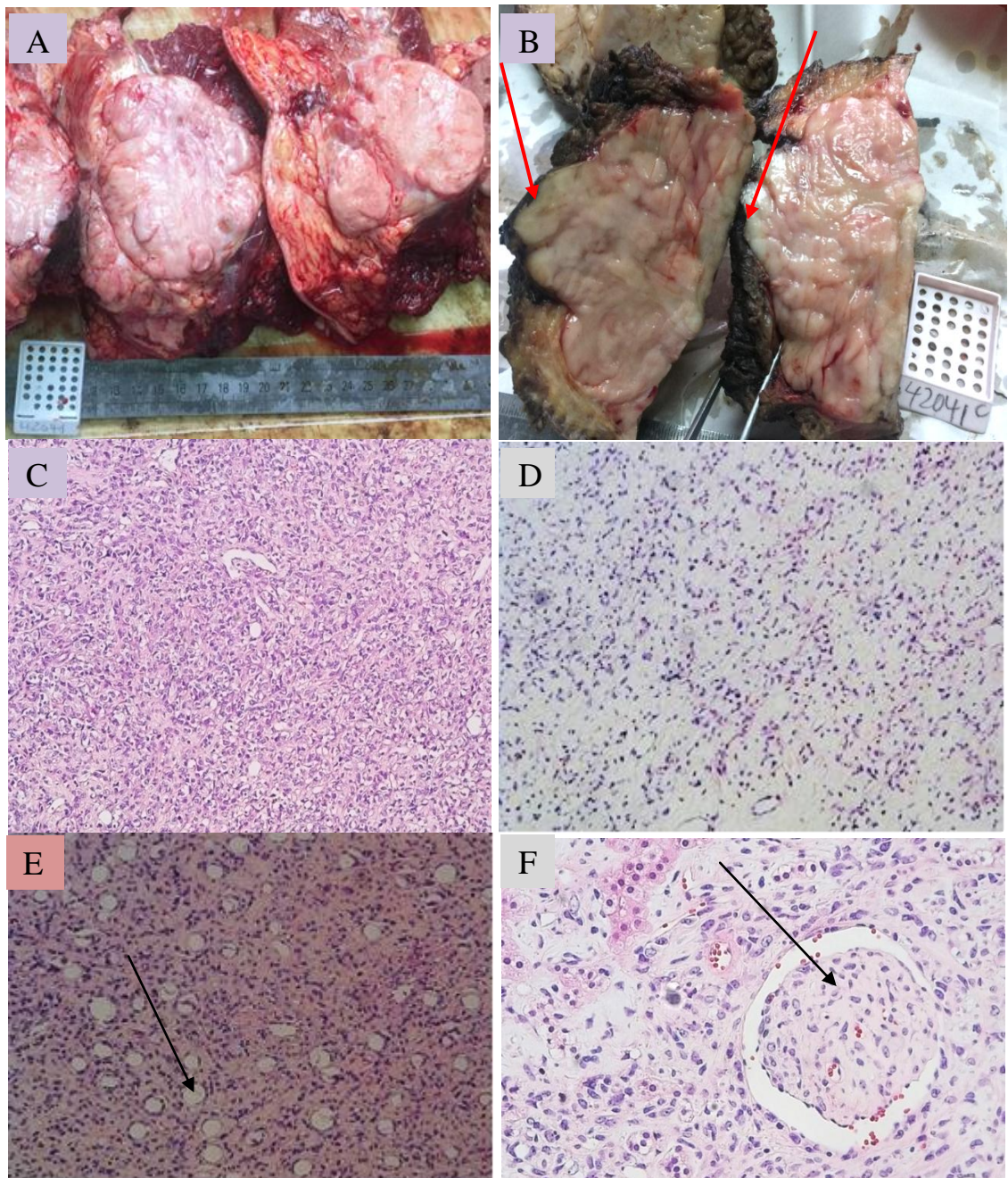
**Hình 1. Sarcôm mỡ biệt hóa cao sau phúc mạc (VD20-17784)**

A-B. Hình ảnh đại thể; C. U tăng sinh các tế bào mỡ có nhân không điển hình xen kẽ mô đệm xơ – collagen (HEX200); D. Tế bào mô đệm không điển hình giống bông hoa nhỏ (mũi tên, HEX200); E. Nguyên bào mỡ (mũi tên, HEX200); F. Các tế bào u DT nhân bắt màu nâu với dấu ấn CDK4.



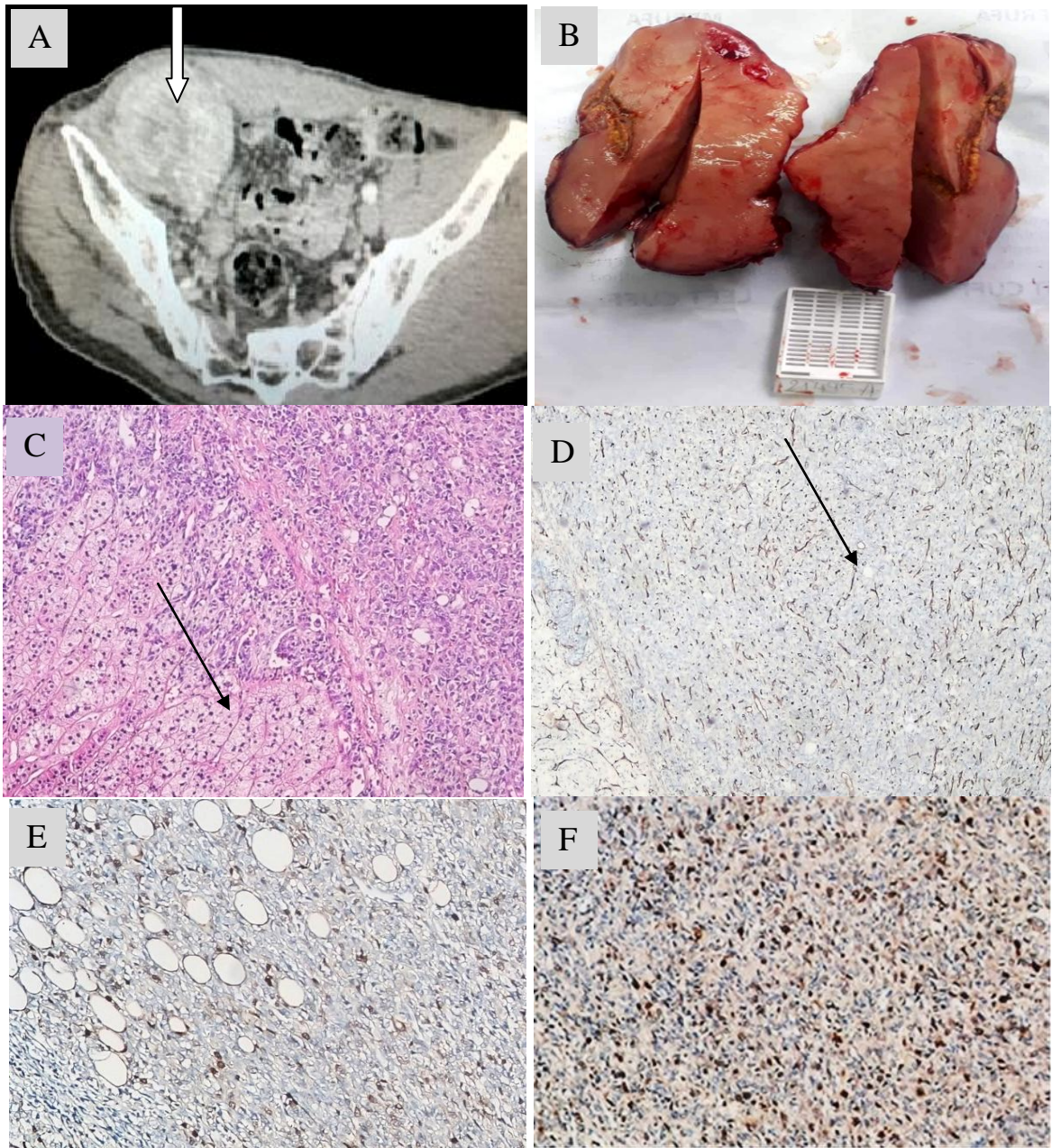
**Hình 2. Sarcôm mỡ mất biệt hóa có vùng dị sản xương (VD19-53450)**

A: chuyển dạng đột ngột giữa vùng mất biệt hóa và biệt hóa cao; B: Vùng biệt hóa cao; C-D: vùng mất biệt hóa với các tế bào thoái độ ác tính cao; E-F: vùng biệt hóa thành phần dạng sarcôm xương với các tế bào nhân lớn không điển hình trên nền chất căn bản dạng xương xen kẽ các tế bào thoái mất biệt hóa. Bệnh nhân được hội chẩn ở Mỹ, nhuộm HMMD dương tính với MDM2 và được Giáo sư Fletcher khẳng định chẩn đoán.



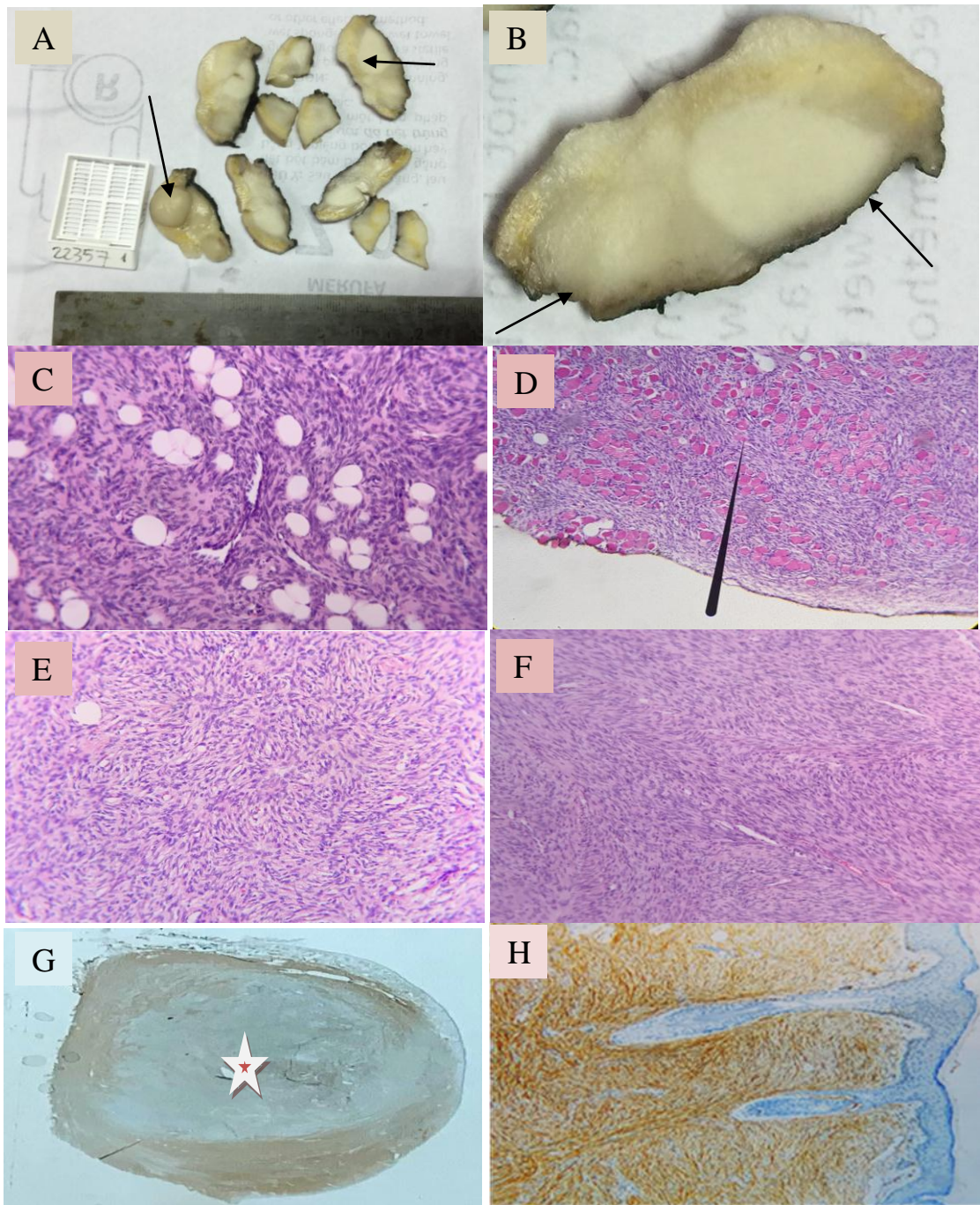
**Hình 3. Sarcôm mỡ dạng nhầy tế bào tròn ở đùi (VD17-42041)**

A-B: hình ảnh đại thể, khối u lớn nằm sâu trong cơ vùng đùi, bệnh nhân được cắt cụt đùi nhưng khối u còn sót với diện cắt trên (B, mũi tên chỉ vùng đánh dấu diện cắt PT bằng mực tàu màu đen); khối u tăng sinh tế bào tròn (C), xen kẽ các vùng mô đệm dạng nhầy (D), một số vùng thấy thấy biệt hóa tế bào mỡ trong u (E, mũi tên), có ổ xâm nhập mạch máu nhỏ (F, mũi tên)



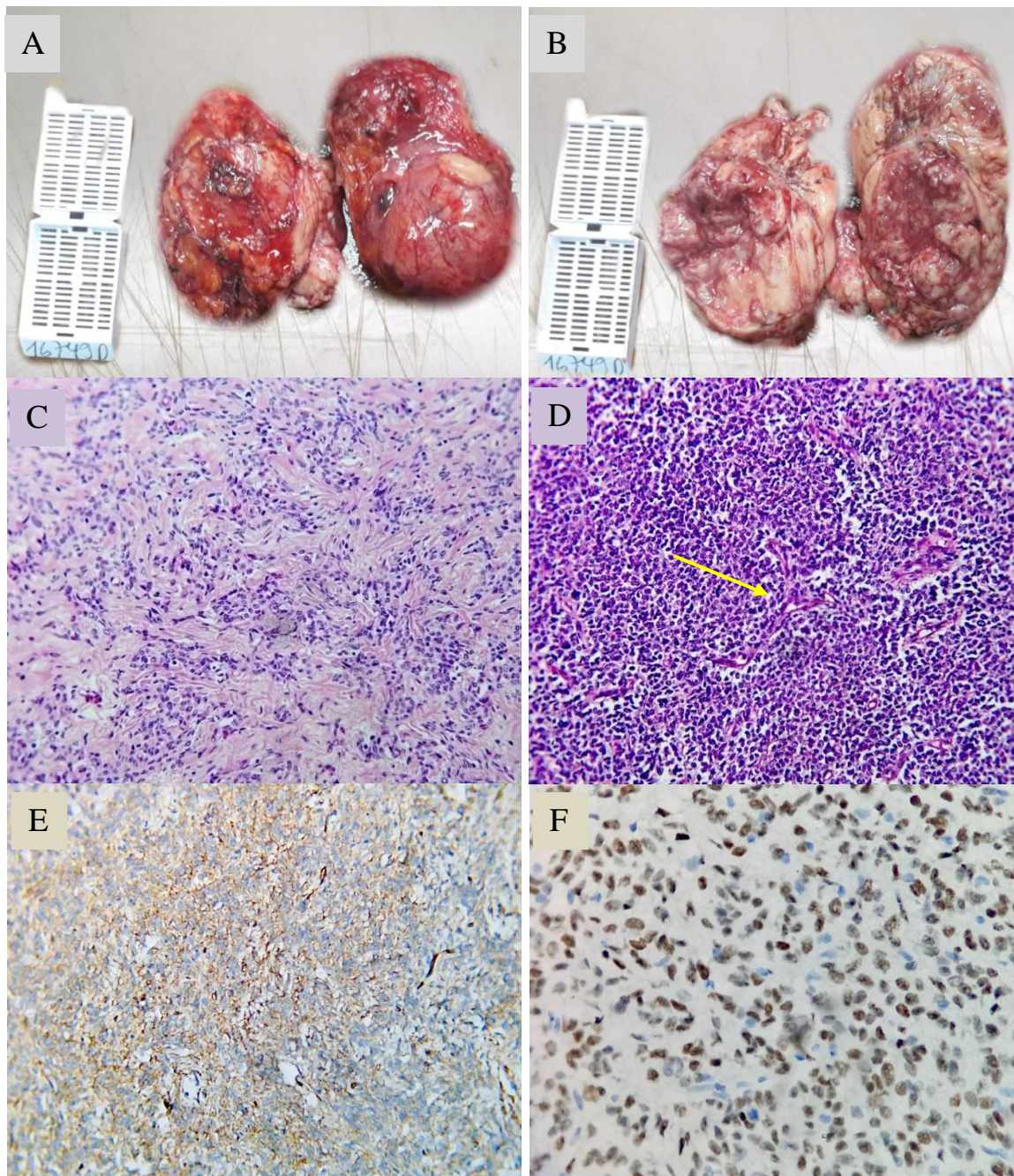
**Hình 4. Sarcôm mỡ dạng nhầy tế bào tròn di căn tuyến thượng thận**

A: Hình ảnh CT khối u (mũi tên) tái phát vùng bẹn – tiểu khung; B: Hình ảnh đại thể khối u di căn tuyến thượng thận trái (VD19-21495) cùng bệnh nhân với khối u nguyên phát ở đùi ở Hình 3.3; C-D-E-F: Hình ảnh GPB VD19-21495; C: Tế bào u loại tế bào tròn xâm nhập vào nhu mô tuyến thượng thận (HE<sub>x</sub>200; mũi tên); D: U tăng sinh lưới mao mạch máu thành mảnh chia nhánh dạng “chân gà” dương tính với dấu ấn CD34 (HMMD<sub>x</sub>100); E: U có vùng biệt hóa mỡ và dương tính rải rác với S100 (HMMD<sub>x</sub>200); F: Tế bào u bộc lộ cao với Ki67 > 20% (HMMD<sub>x</sub>200).



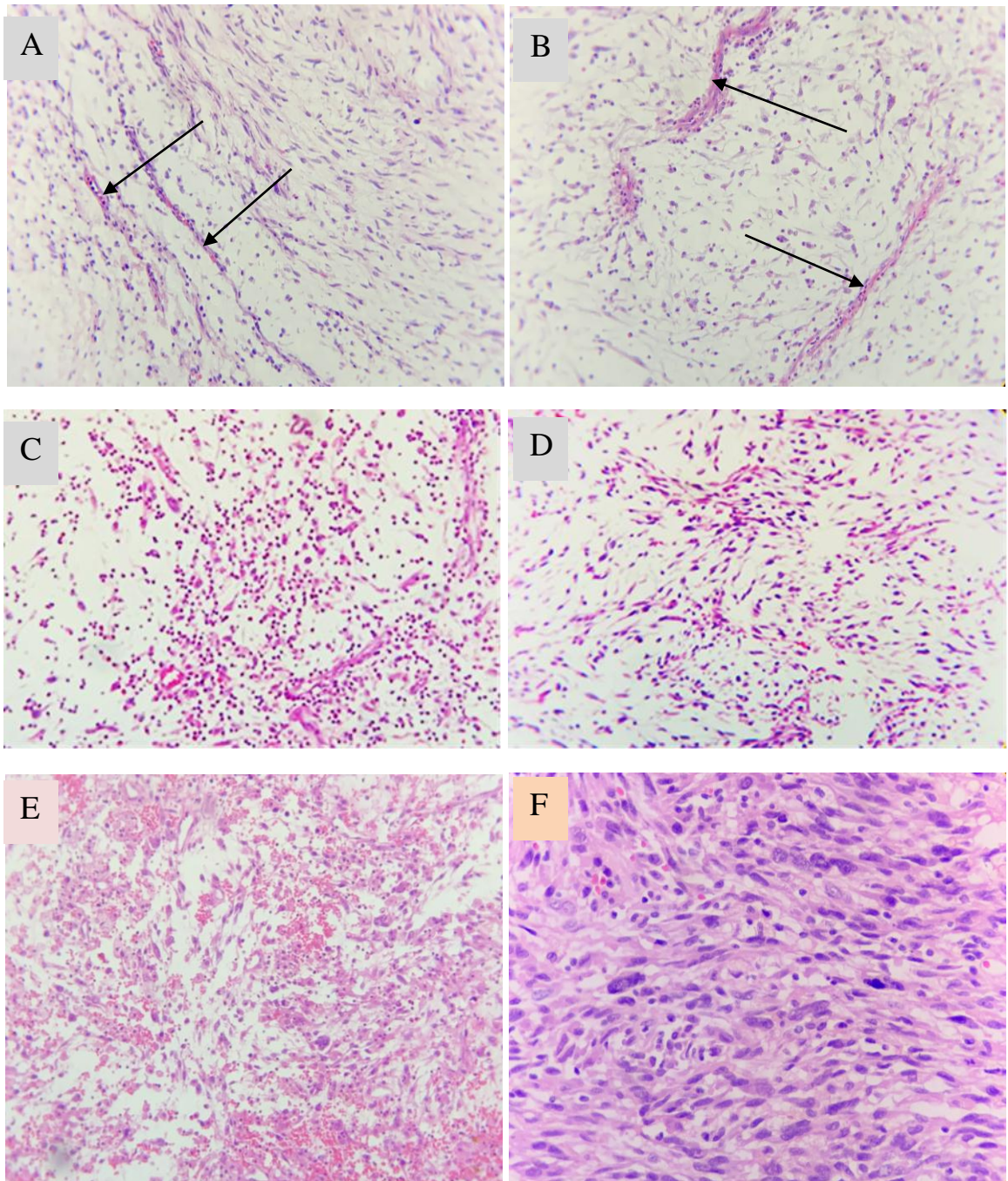
**Hình 5. Biến thể sarcôm xơ của sarcôm xơ bì lõi (VD19-22357)**

Trên đại thể (A,B): thấy khối u đặc màu trắng xám, không thuần nhất, có vùng tạo nốt (mũi tên – A), ranh giới không rõ, phát triển dày lõi bề mặt da, sát với diện cắt bên và đáy (B: mũi tên). Vùng ngoại vi có mật độ tế bào thấp xâm nhập mỡ (C), cơ vân (D) với cấu trúc cuộn xoáy (E) điển hình của sarcôm xơ bì lõi thông thường và dương tính mạnh lan tỏa với CD34 (H); vùng nốt đặc màu trắng xám chuyển dạng sarcôm xơ với mật độ tế bào cao, cấu trúc bó hoặc xương cá (F) và dương tính yếu với CD34 (G, ngôi sao).



**Hình 6. UXĐĐ sau phúc mạc tái phát (VD20-16749)**

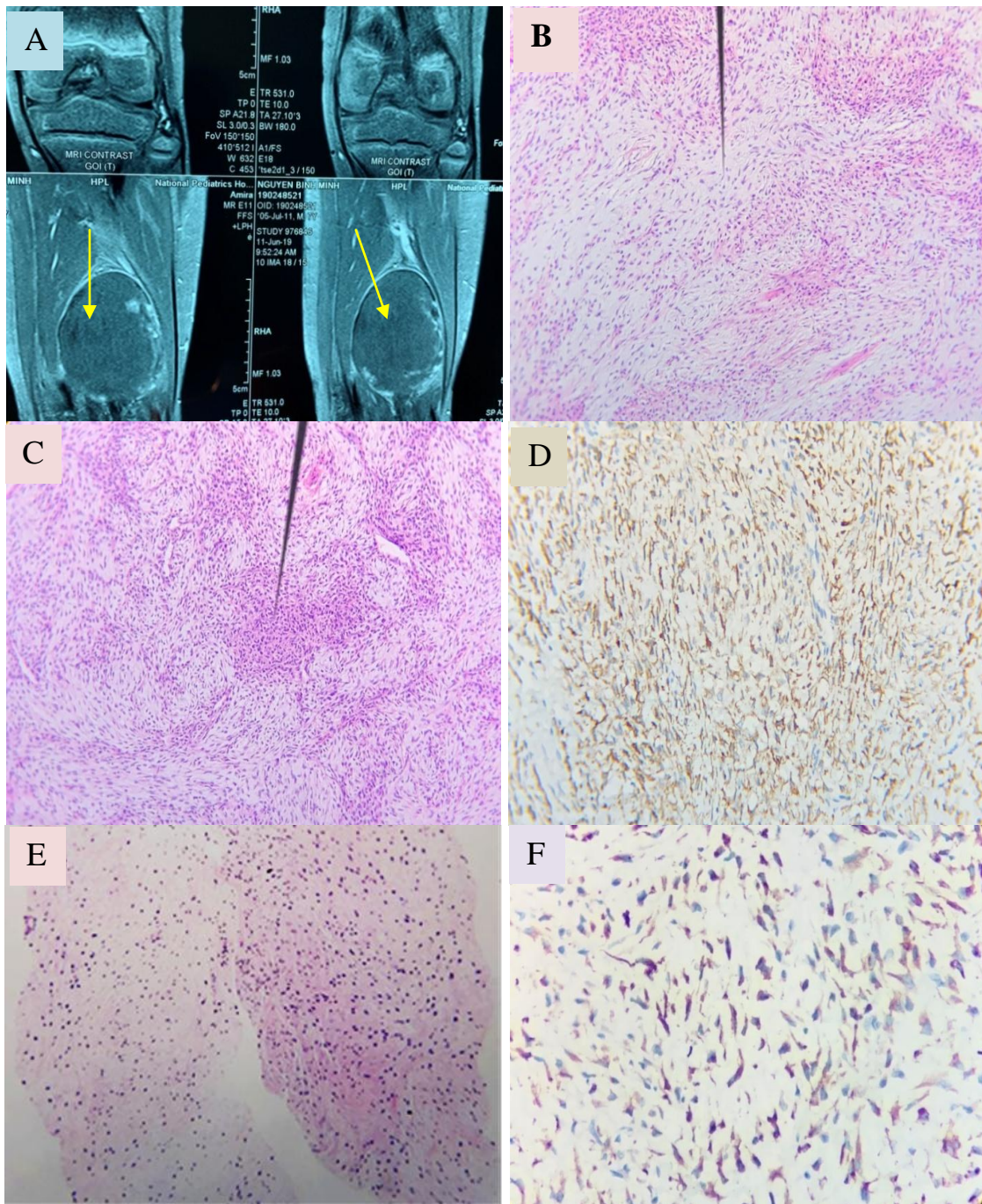
A-B: Hình ảnh đại thể khối u tái phát sau 3 năm, u có vỏ xơ mỏng và ranh giới khá rõ (A), mặt cắt u màu xám hồng - mềm mủn nát – hoại tử (B). C: hình ảnh tế bào u hình thoi mật độ khá thấp trên nền mô đệm giàu collagen (HEx100); D: Tế bào u tròn, có mật độ cao, nhân lớn ưa kiềm, bào tương hẹp, xen kẽ có một số mạch máu chia nhánh (mũi tên) (HEx200); E: tế bào u dương tính bào tương với CD34 (HMMDx200); F: Tế bào u dương tính nhân lan tỏa >75% với dấu ấn STAT6 (HMMDx400).



**Hình 7. Sarcôm dạng xơ nhầy (*Myxofibrosarcoma*) (VD19-24501)**

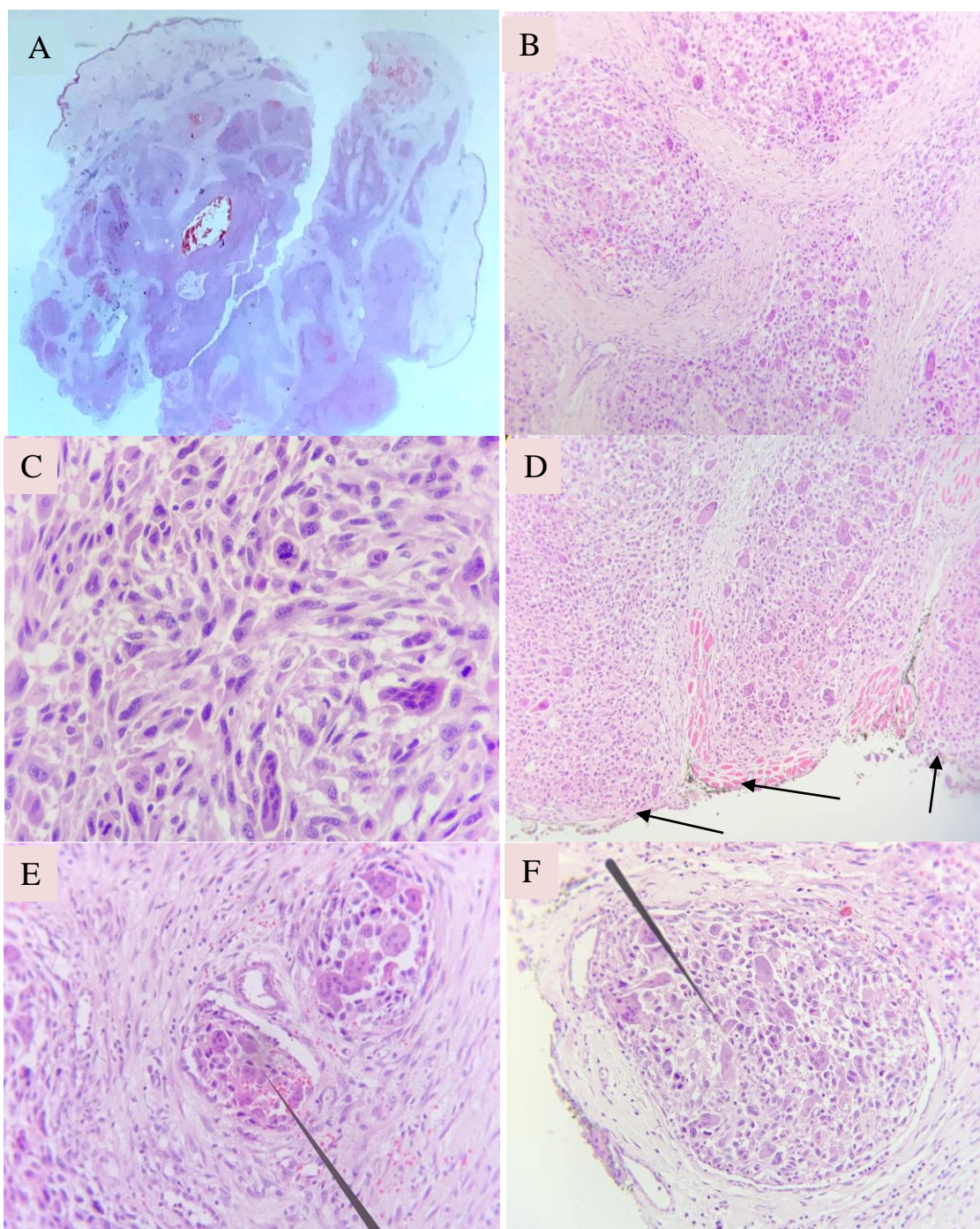
U ở nông ngay dưới da được cấu tạo bởi các tế bào hình thoi, có vùng mật độ thấp (độ ác tính thấp) trên nền mô đệm dạng nhầy nổi bật xen kẽ với các tế bào viêm và một số mạch máu hình vòng cung (A,B,C); có vùng tăng mật độ tế bào ở mức độ trung bình đến cao (D,E,F); Vùng ác tính cao (F) tế bào u hình thoi đến đa hình có nhân lớn đa hình thái với bào tương hơi ưa toan và nghèo mô đệm nhầy.





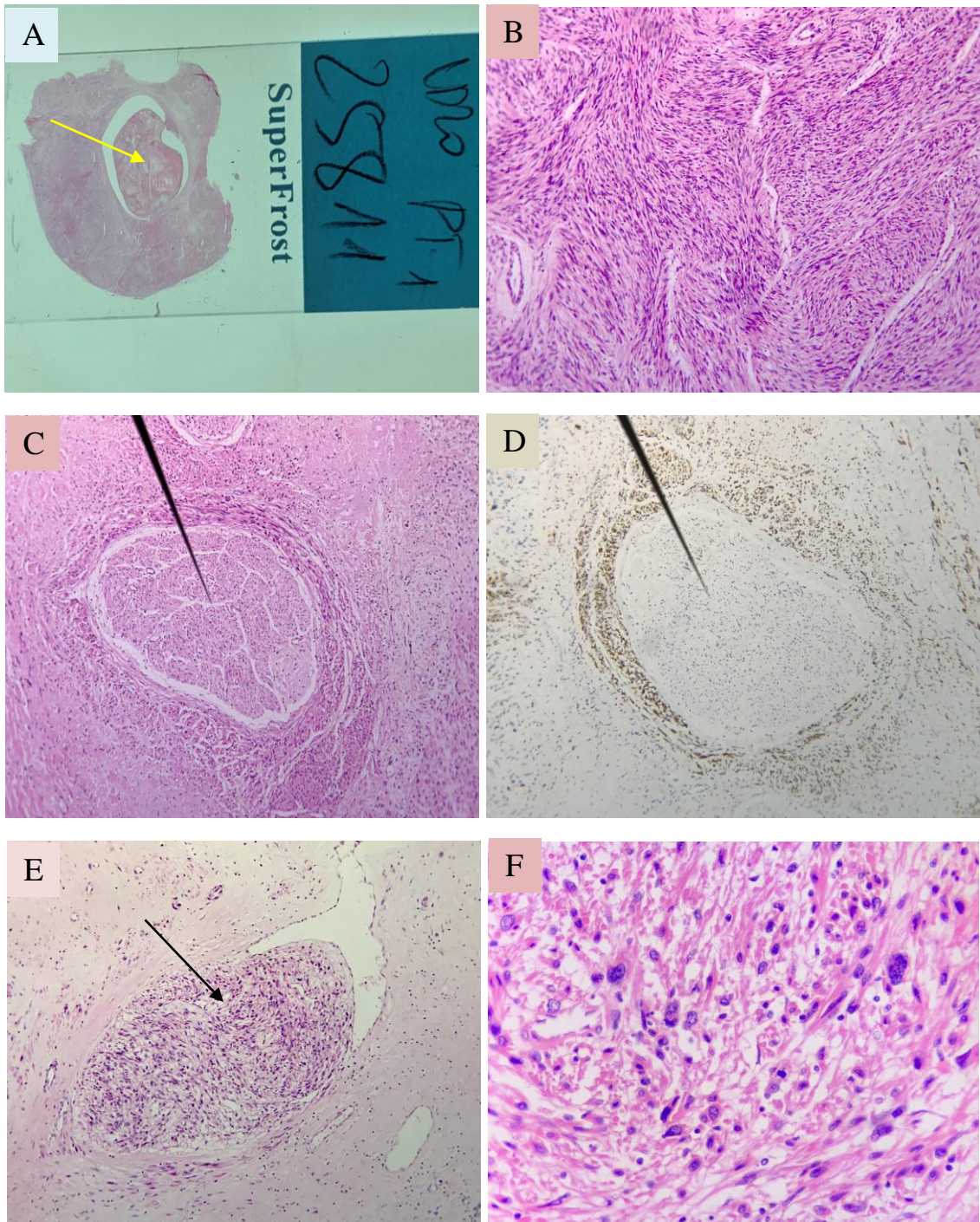
**Hình 8. Sarcôm dạng xơ nhầy độ thấp tái phát di căn phổi**

A: Hình ảnh khối u tái phát vùng khoeo chân sau 3 năm, u đặc có ranh giới rõ (mũi tên); B-C-D: Hình ảnh vi thể khối u tái phát vùng khoeo, tế bào u hình thoi mật độ thưa trên nền mô đệm dạng nhầy nổi bật (B), xen kẽ có các vùng giàu tế bào quanh mạch (C), dương tính mạnh lan tỏa bào tương với dấu ấn MUC4; E-F: hình ảnh vi thể sinh thiết khối di căn phổi (E: HE, F: MUC4)



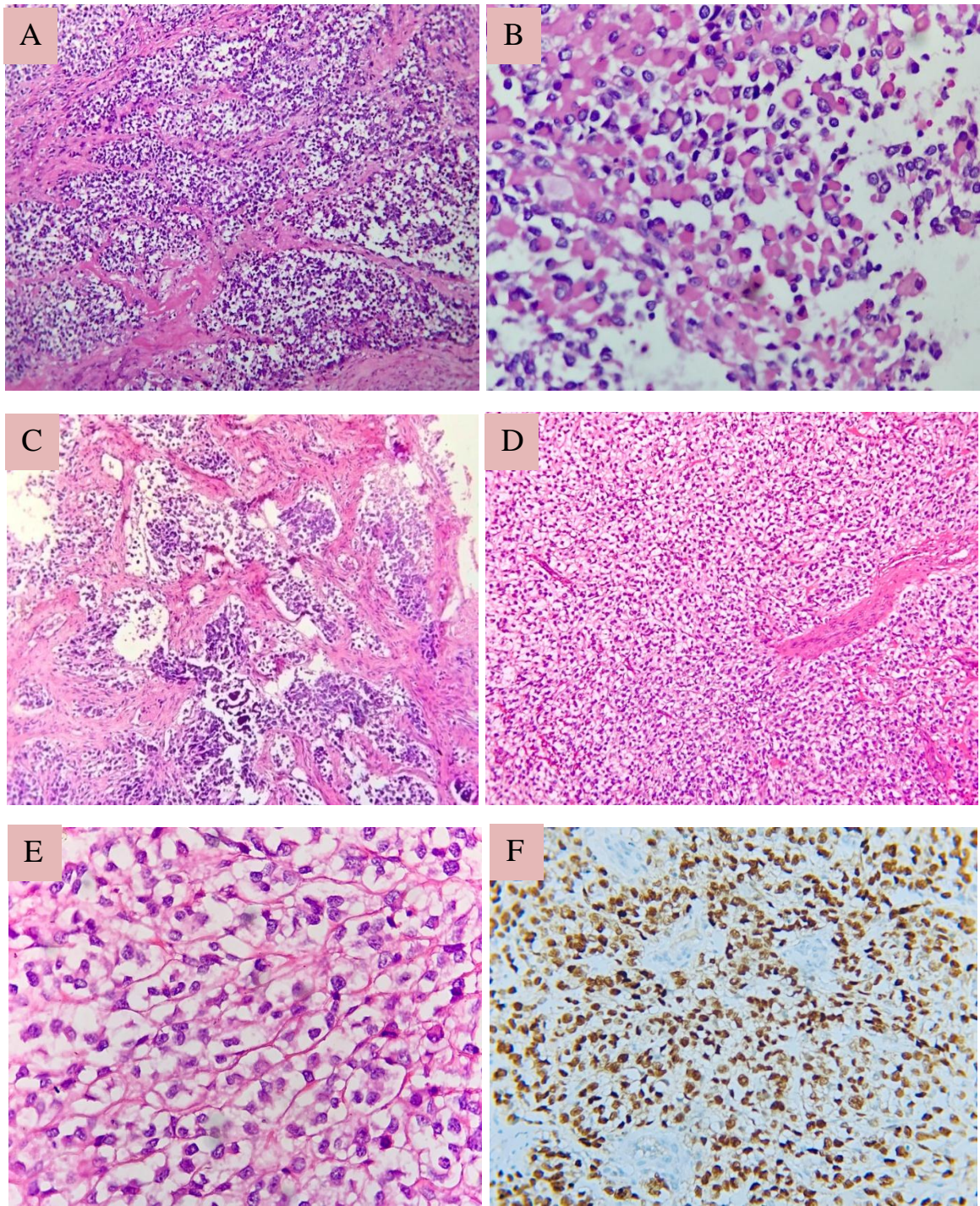
**Hình 9. U tế bào khổng lồ của mô mềm ác tính (VD20-42110).**

U ở vị trí mô mềm cẳng tay, đẩy lùi da (A); U có các cấu trúc dạng thùy nốt xen kẽ với vách xơ dày (B), Các tế bào u loại đơn nhân có nhân lớn, nhiều nhân chia và nhân chia không điển hình, xen kẽ với các tế bào khổng lồ nhiều nhân (C); u xâm nhập vào cơ vân và tiếp xúc với diện cắt đáy (R1) (D); u xâm nhập các mạch máu nhỏ (E,F).



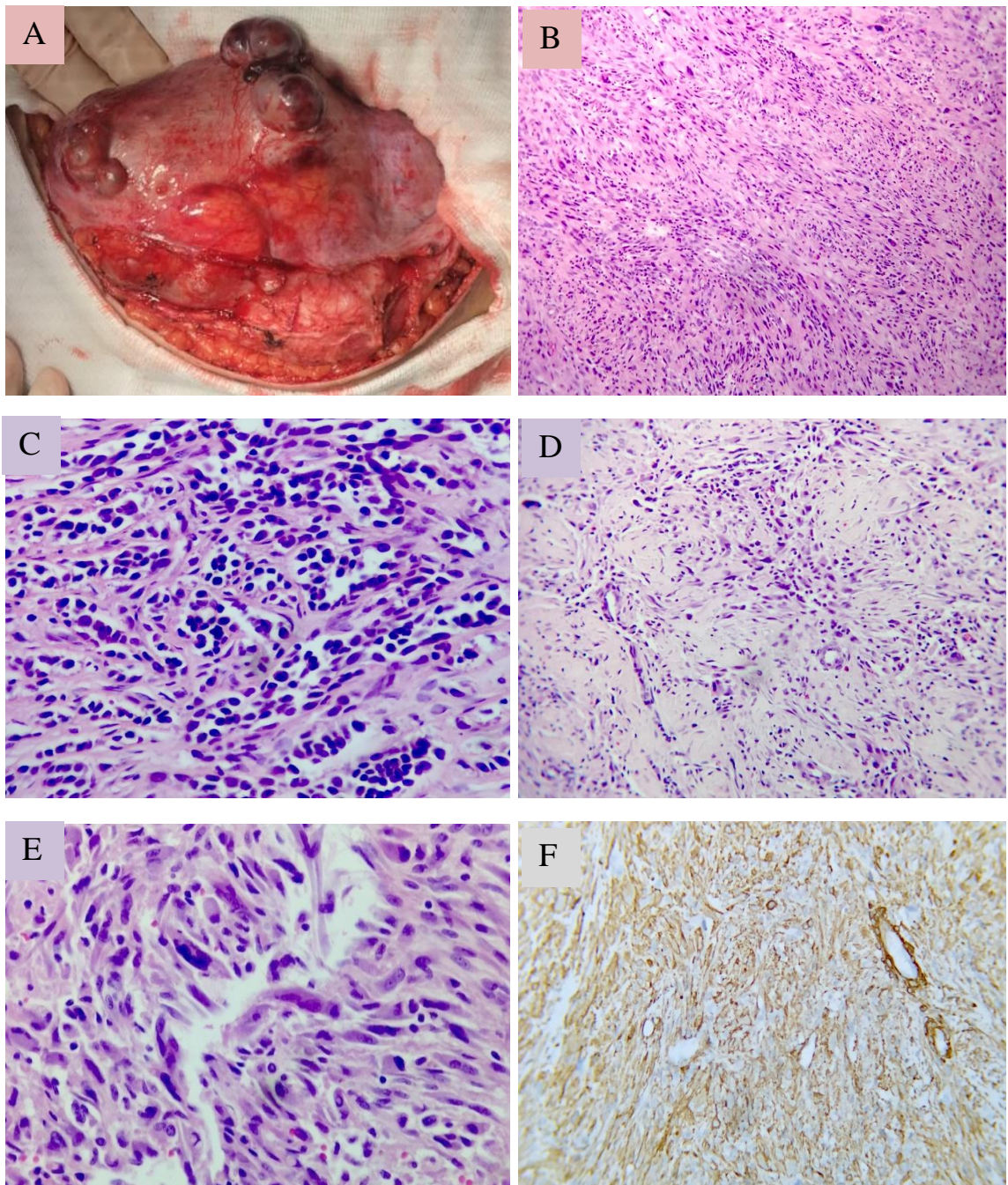
**Hình 10. Hình ảnh vi thể sarcôm cơ trơn ở đùi (VD20-25811).**

Sarcôm cơ trơn ở vùng đùi, có xâm nhập tĩnh mạch đùi tạo huyết khối ung thư (A), xâm nhập mạch máu nhỏ (E), xâm nhập quanh dây thần kinh (C,D), nhuộm Desmin thấy các tế bào u dương tính bào tương (D); các tế bào u hình thoi sắp xếp tạo cấu trúc bó (B), ở độ phóng đại lớn thấy ổ xâm nhập mạch có các tế bào nhân lớn, ưa kiềm, đa hình thái, bào tương ưa toan (F).



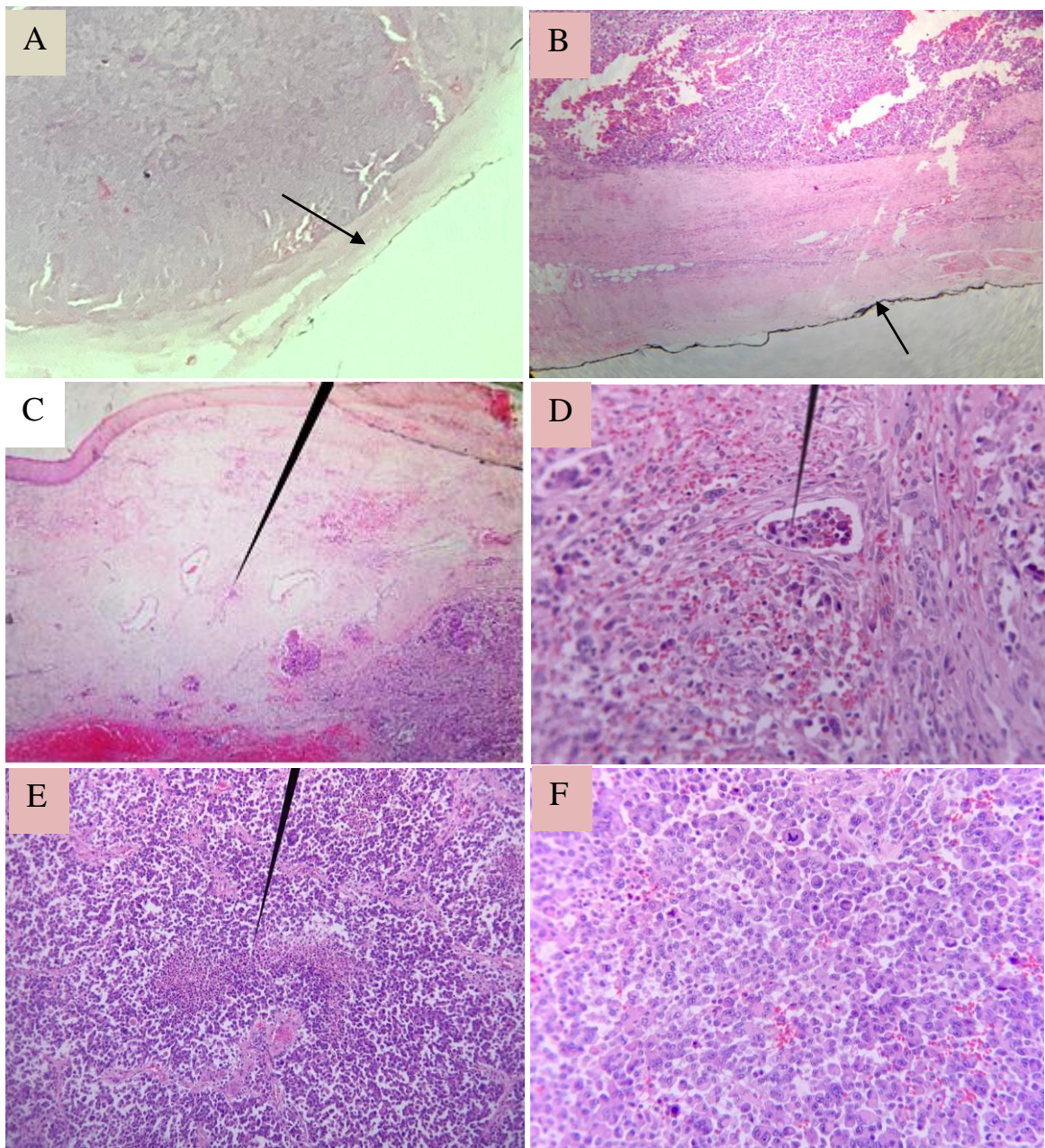
**Hình 11. Hình ảnh vi thể sarcom cơ vân thể hốc (VD16-05988)**

U có cấu trúc dạng hốc – nang, được bao quanh bởi các vách xơ mỏng (A), với các tế bào u có nhân tròn sẫm màu, bào uương ưa toan gọi tế bào dạng vân (B). Một số vùng u có cấu trúc đặc (C) với các tế bào u rộng và sáng màu (D, E). Nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính nhân lan tỏa (>75%) với dấu ấn Myogenin (F).



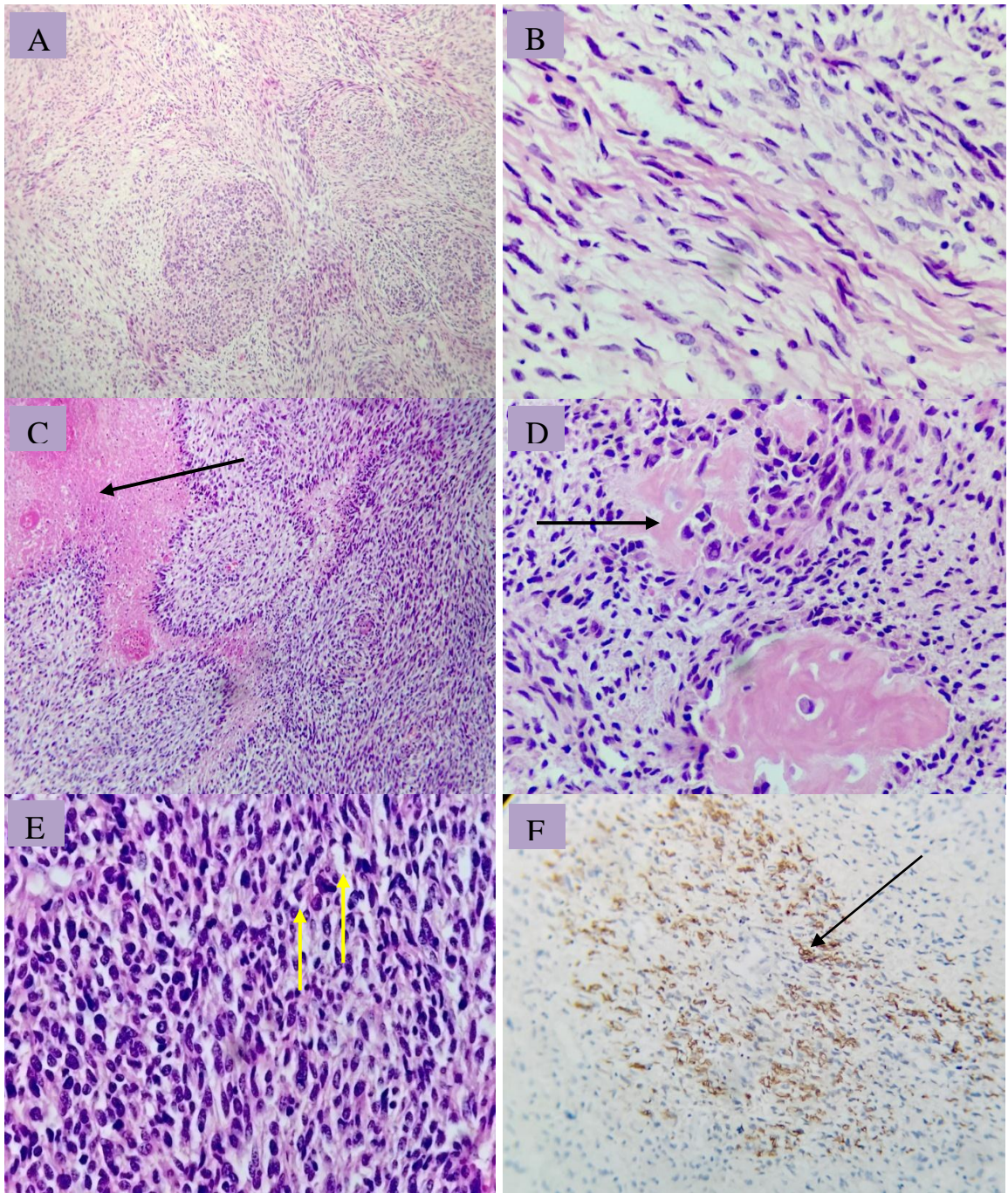
**Hình 12. Sarcôm cơ vân tủy tế bào thoái/xơ hóa (VD18-43214)**

Khối u phát triển trong cơ thành bụng xâm lấn vượt quá mạc cân cơ (A: hình ảnh đại thể trong mổ); Các tế bào u hình thoi có mật độ tế bào cao sắp xếp tạo cấu trúc bó (B) hoặc tế bào hơi tròn sắp xếp thành dây, ổ với mật độ thấp trên nền mô đệm xơ hóa rộng (C,D), ở độ phóng đại lớn tế bào u có nhân bất thường rõ, một số tế bào có nhân lệch về một phía với bào tương hơi ưa toan (E: HEx400), tế bào u dương tính lan tỏa với Desmin (F: HMMDx200).



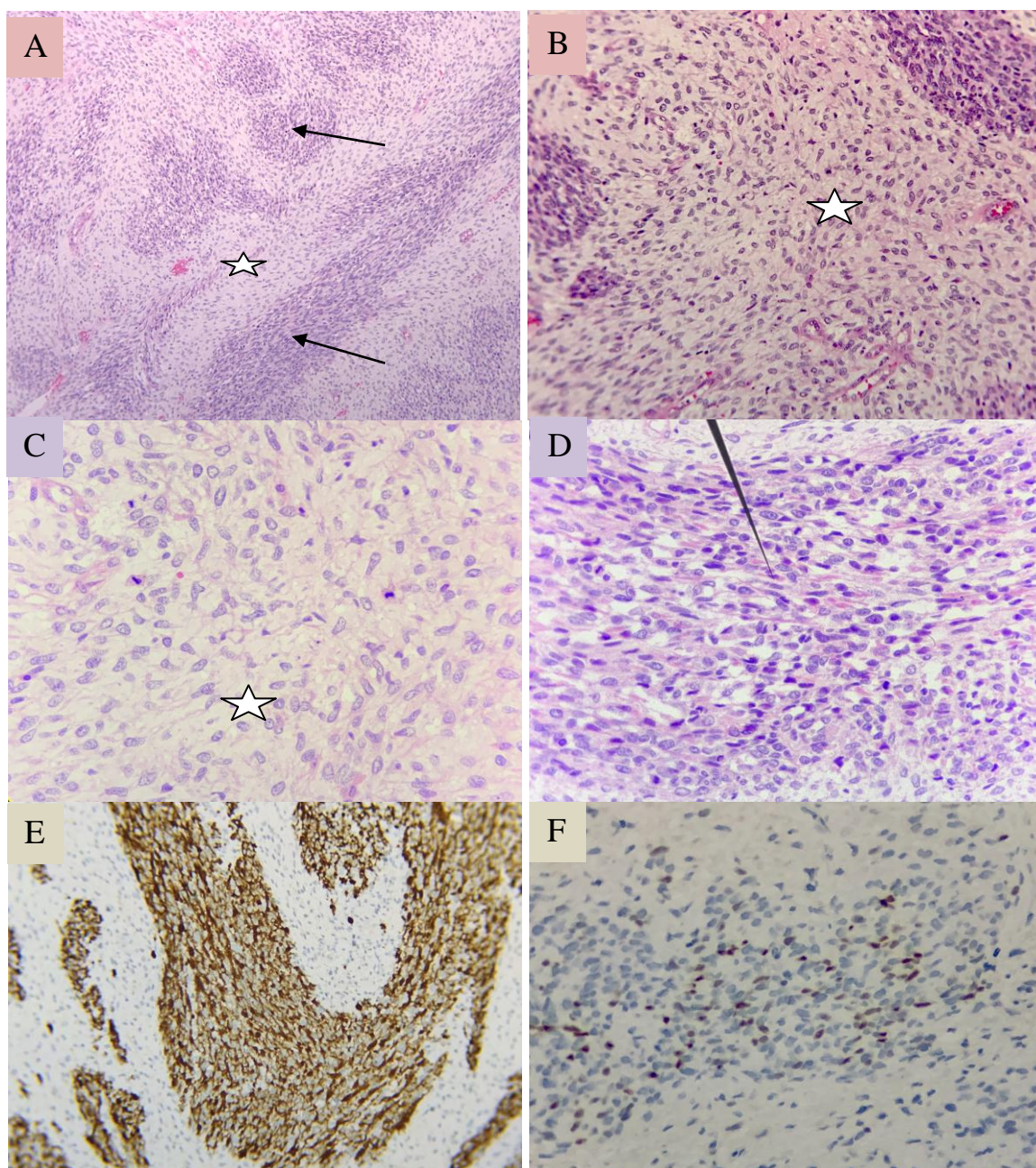
**Hình 13. Sarcôm cơ vân biến thể dạng biểu mô (VD17-30982).**

Khối u được bao bọc bởi vỏ xơ rõ (A), có diện cắt phẫu thuật âm tính (B, vị trí đánh dấu mực tàu màu đen âm tính), U xâm nhập trung bì, đẩy lùi bề mặt da (C), xâm nhập nhiều mạch máu nhỏ (C,D). Các tế bào u dạng biểu mô sắp xếp thành đám ổ, có vùng hoại tử (E), ở độ phóng đại lớn chúng có bào tương rộng và ưa toan, nhân tròn, kích thước lớn, rõ hạt nhân, nhiều nhân chia và nhân chia không điển hình. Trường hợp này được gửi hội chẩn ở Mỹ, nhuộm HMMD dương tính với Desmin, Myogenin, Myo-D1; âm tính với CK và S100 giúp khẳng định chẩn đoán.



**Hình 14. UVTKNVAT có dị sản xương (VD20-19955)**

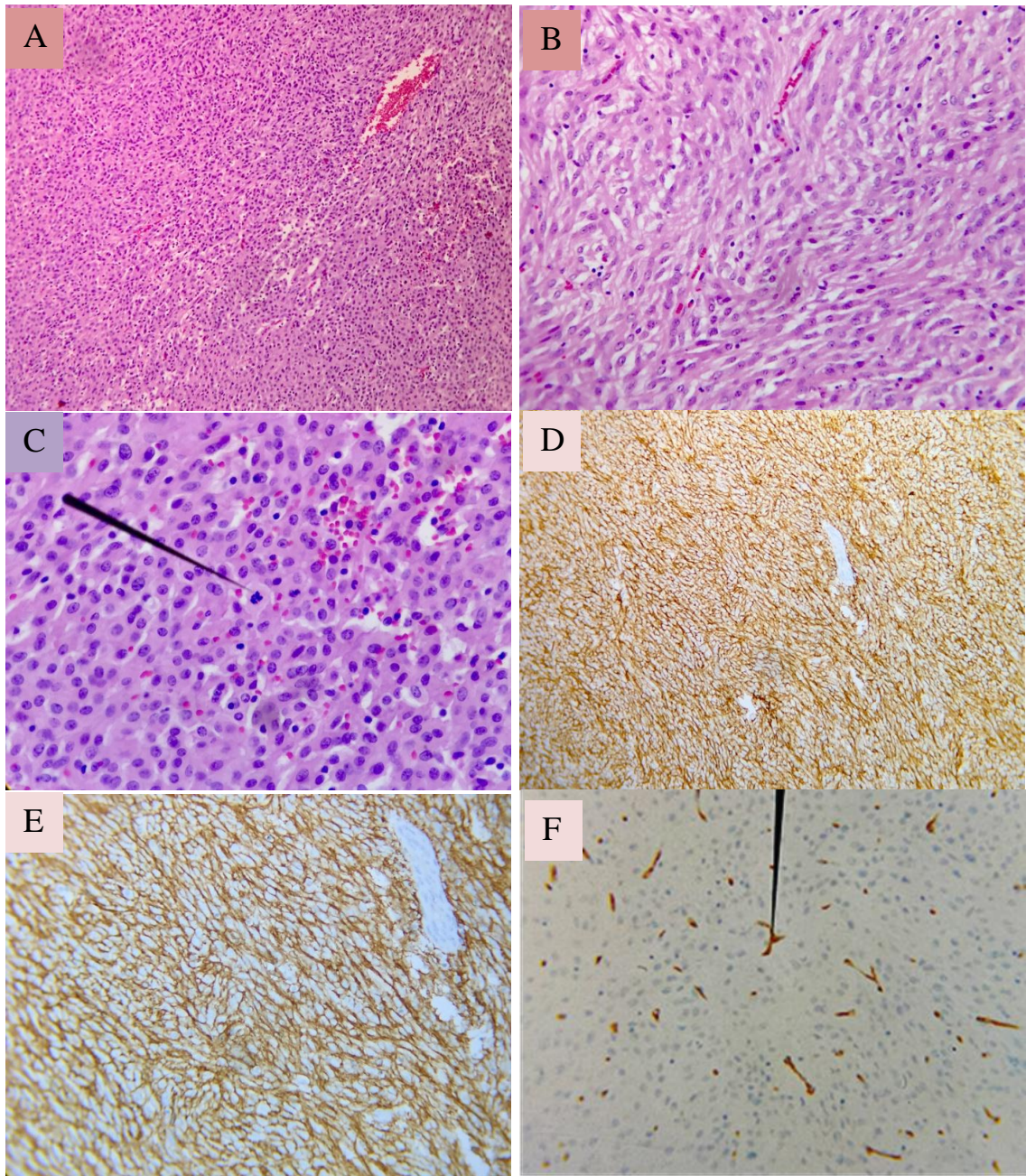
Khối u có các vùng mật độ cao và thấp xen kẽ nhau (A, HEx100); có vùng tế bào thoi lượn sóng, mật độ thấp gợi hình ảnh u xơ thần kinh (B, HEx200); U có vùng hoại tử dạng hàng rào (mũi tên) (C, HEx100); U có vùng biệt hóa dạng sarcôm xương (mũi tên) (D, HEx200); Vùng mật độ tế bào cao nhiều nhân chia E, HEx400); Tế bào u dương tính ỏ với S100 ở vùng mật độ thấp (F, HMMDx200).



**Hình 15. U Triton ác tính (VD17-38464)**

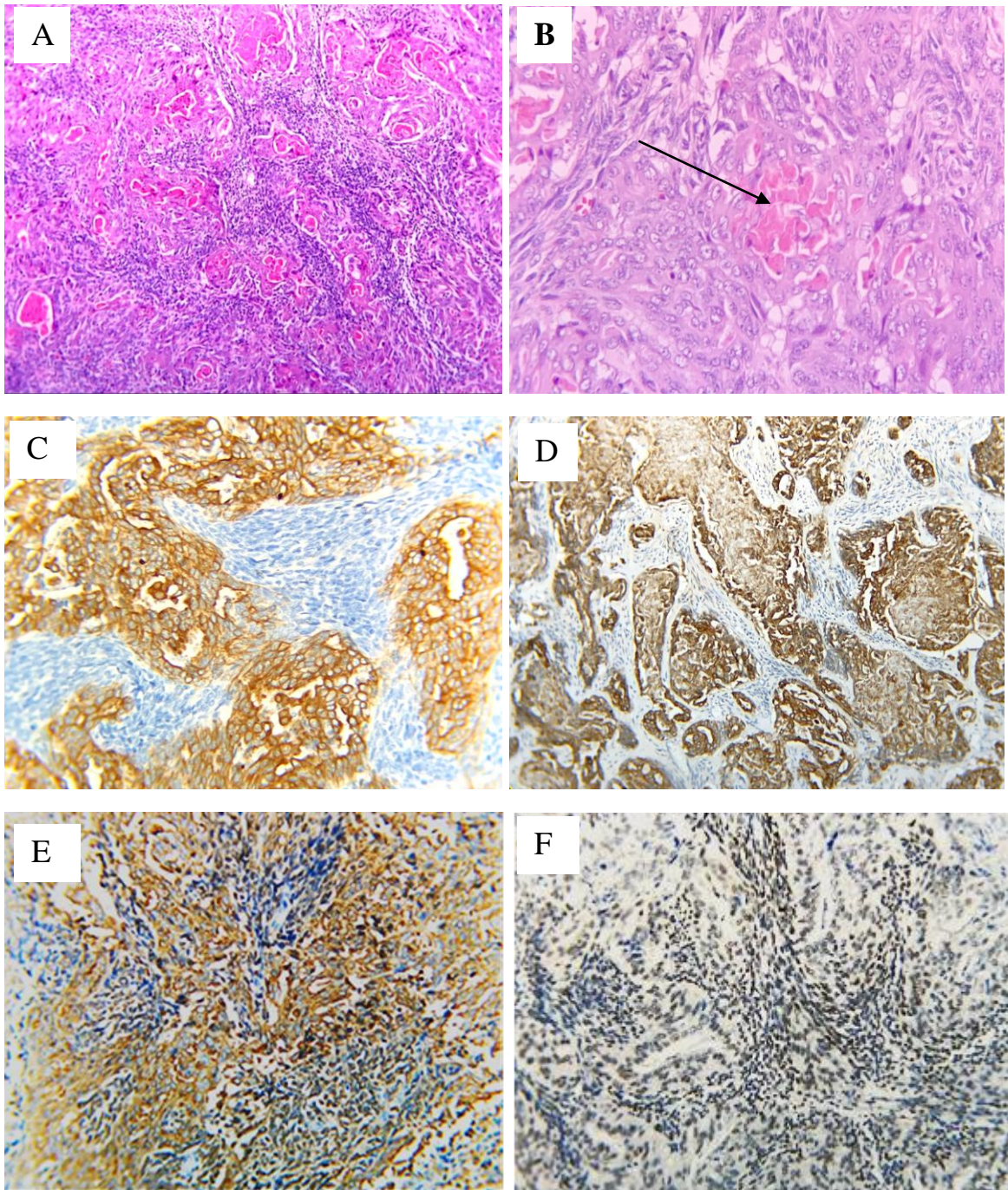
Khối u gồm 2 vùng mô học là vùng giàu tế bào (mũi tên) và vùng nghèo tế bào (ngôi sao) (A: HEx100); vùng nghèo tế bào với các tế bào hình thoi trên mô đệm dạng nhầy (B: HEx200), có tăng tỷ lệ nhân chia (C: HEx400); vùng giàu tế bào tập trung thành đám với nhân tròn, sẫm màu, bào tương hơi ưa toan dạng nguyên bào cơ vân (D: HEx400), các tế bào này dương tính lan tỏa bào tương với Desmin (E: HMMDx200) và dương tính nhân rải rác với Myogenin (F: HMMDx400).





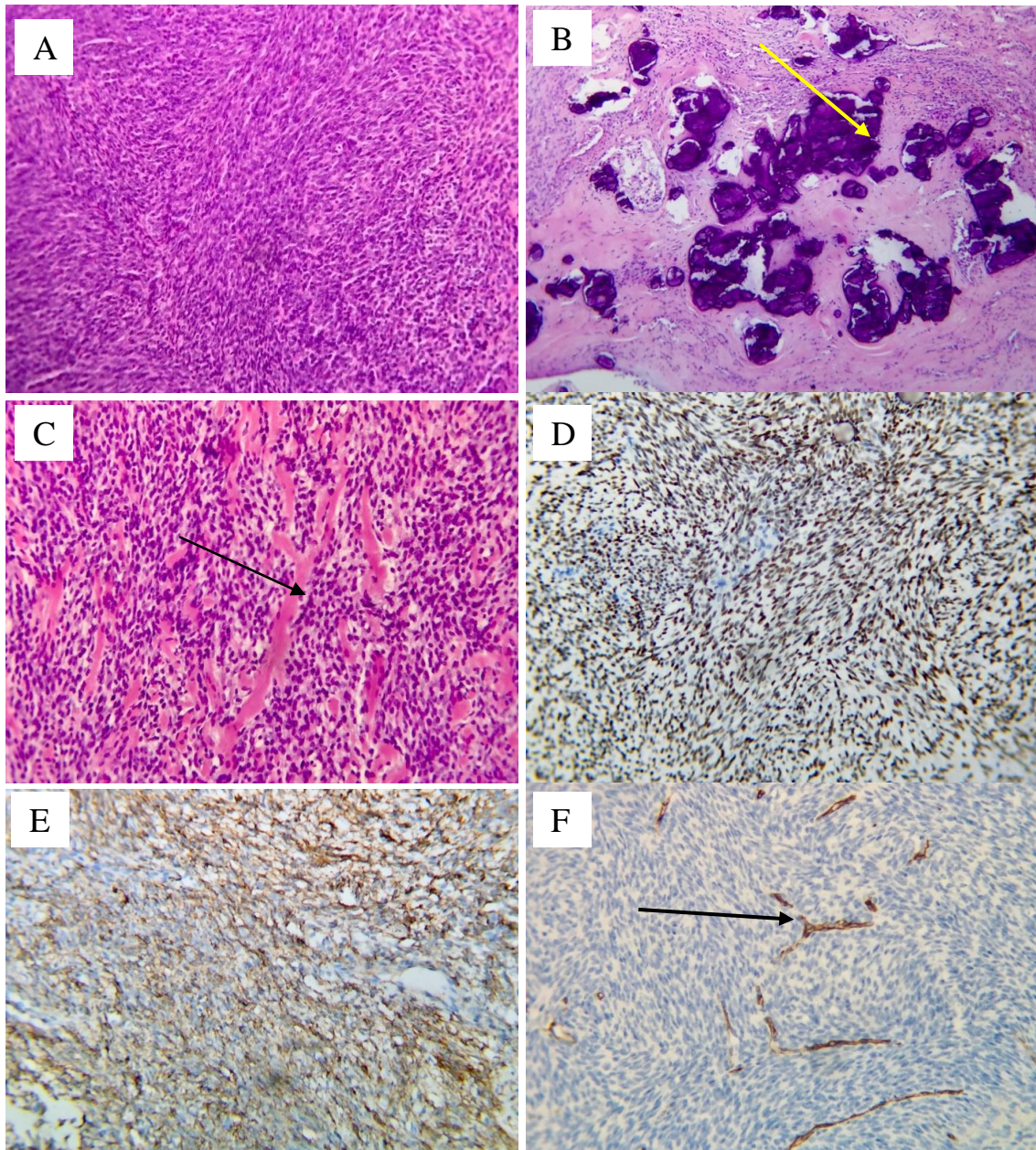
**Hình 16. EGIST hỗn hợp tế bào thoi và dạng biểu mô (VD18-07769)**

U có mật độ tế bào cao (A, HEx100) với các tế bào hình thoi (B, HEx200) hoặc dạng biểu mô có nhân chia (mũi tên)(C, HEx400). Trên HMMD thấy tế bào u dương tính mạnh bào tương với DOG1 (D, HMMDx100) và CD117(E, HMMDx200), âm tính với CD34 trong khi mạch máu dương tính (mũi tên) (F, HMMDx200).



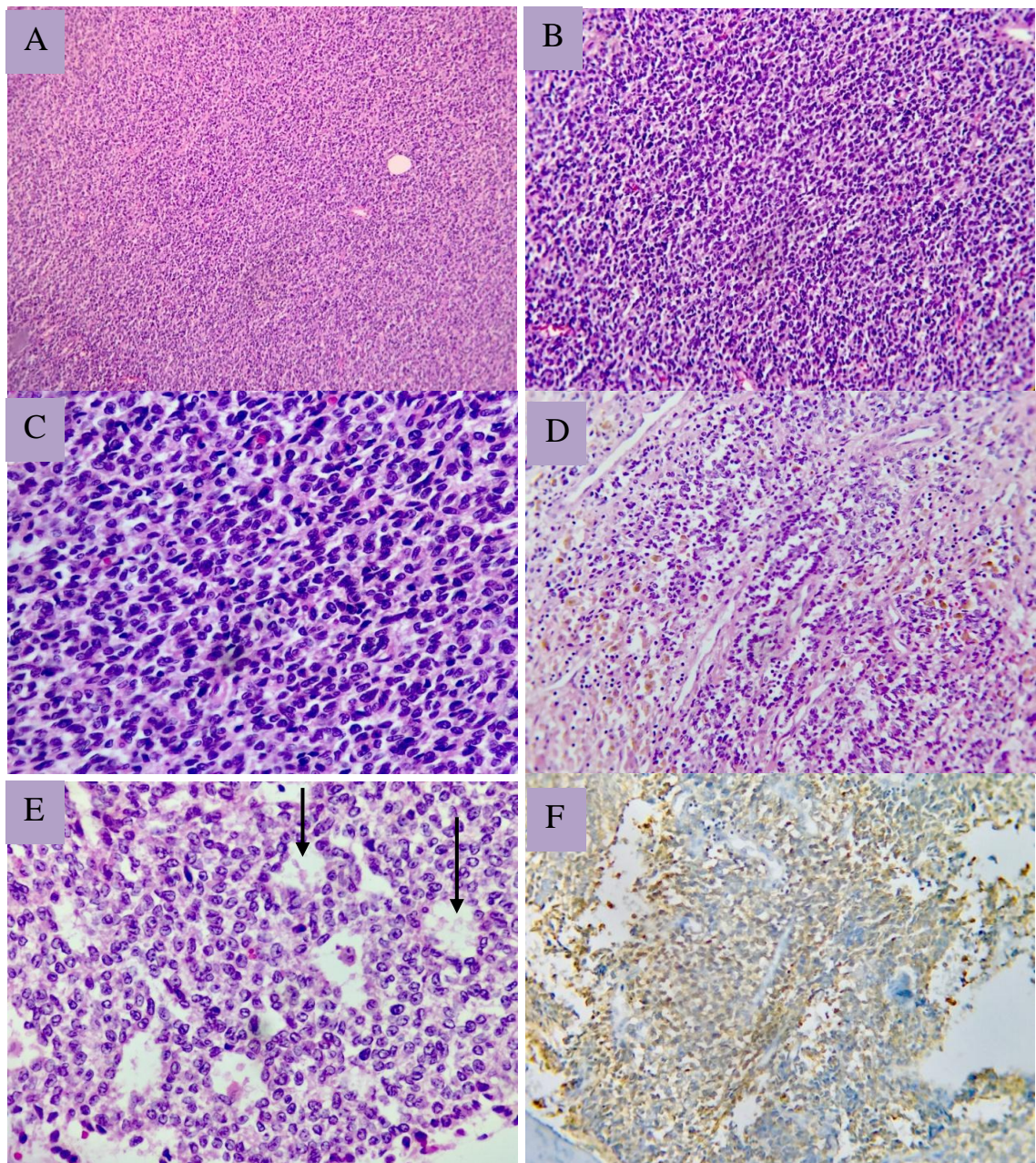
**Hình 17. Sarcôm bao hoạt dịch tít hai pha có biệt hóa dạng vẩy**

**VD20-22972:** U nổi bật các cấu trúc dạng biểu mô dạng vẩy hoặc tuyến xen kẽ với các tế bào hình thoi (A, HEx100), một số ổ có biệt hóa dạng cầu sừng (B, mũi tên, HEx400). Nhuộm HMMD thấy thành phần dạng biểu mô vẩy dương tính mạnh với CK (C, x200) và CK5/6 (D, x200), thành phần tế bào thoi và dạng biểu mô đều dương tính với EMA (E, x200) và TLE1(F, x200).



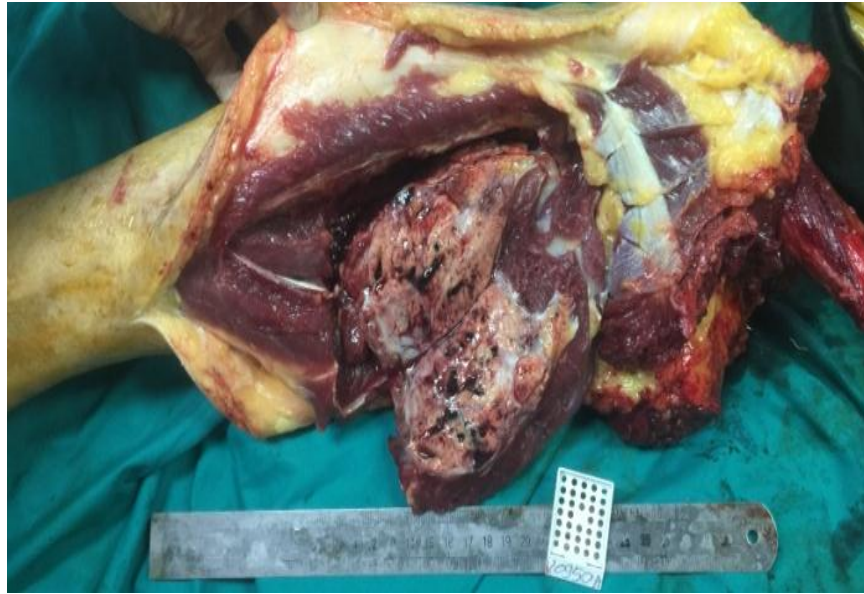
**Hình 18. Sarcôm bao hoạt dịch đơn pha tế bào thoi (VD20-19611)**

Các tế bào u hình thoi khá đơn dạng sắp xếp tạo cấu trúc bó (A, HEx100), mô đệm u có vùng xơ – can xi hóa (B, HEx100), có vùng giàu collagen (C, HEx200); Tế bào u dương tính nhân lan tỏa với TLE1 (D, HMMDx200), dương tính bào tương với EMA (E, HMMDx200), mô đệm u có nhiều mạch máu thành mỏng chia nhánh nổi bật khi nhuộm CD34 (F, HMMDx200).



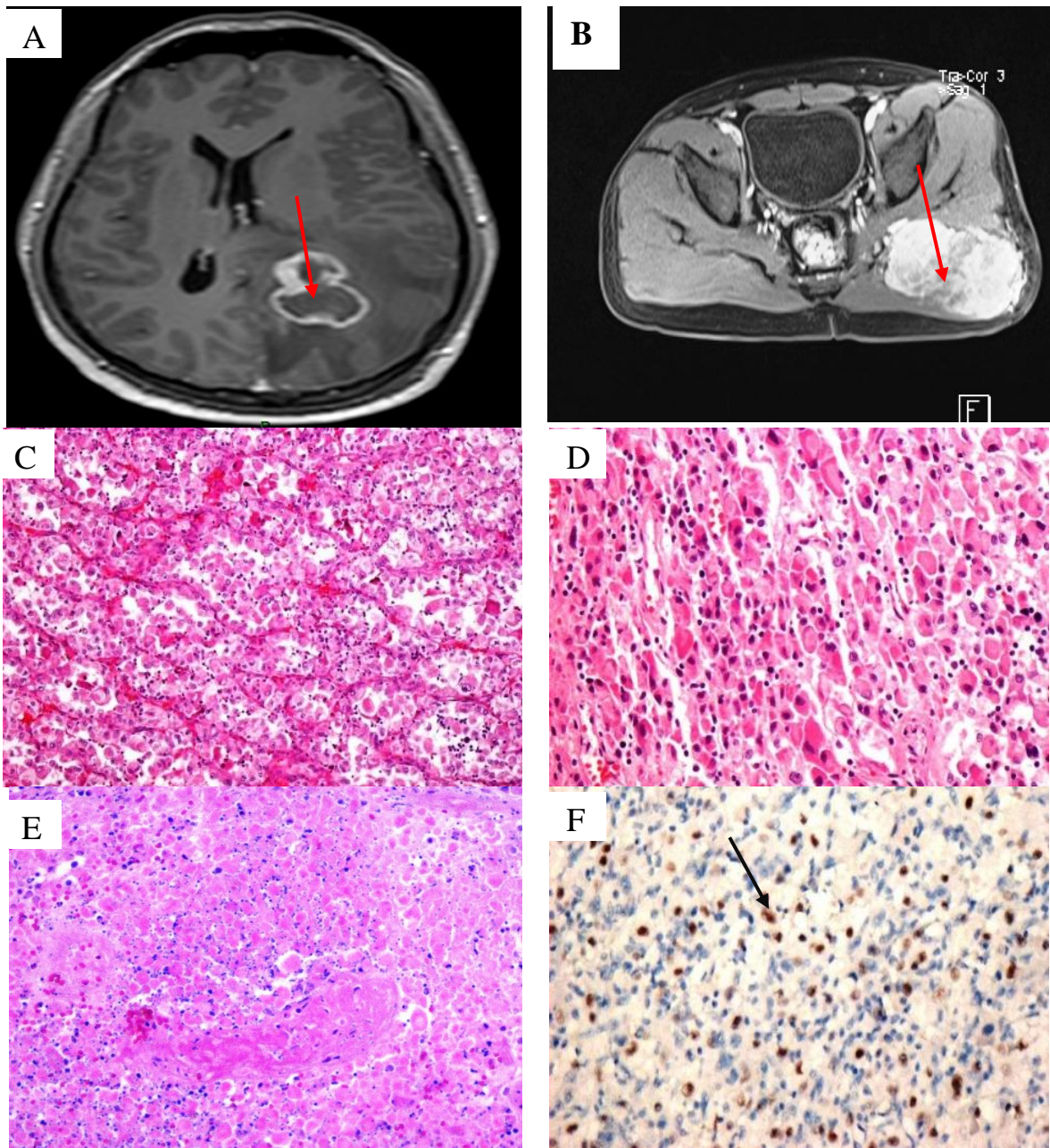
**Hình 19. Sarcôm Ewing sau phúc mạc (VD19-52467)**

Khối u ở vị trí sau phúc mạc ở bệnh nhân Nam giới 17 tuổi có tăng sinh các tế bào tròn nhỏ, mật độ cao, nhân sẫm màu, nhiều nhân chia, một số có khía, bào tương hẹp (A,B,C,D), đứng rời rạc lan tỏa hoặc có vùng tạo cấu trúc hốc hoặc giả hoa hồng (E). Nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính lan tỏa với dấu ấn CD99 (F).



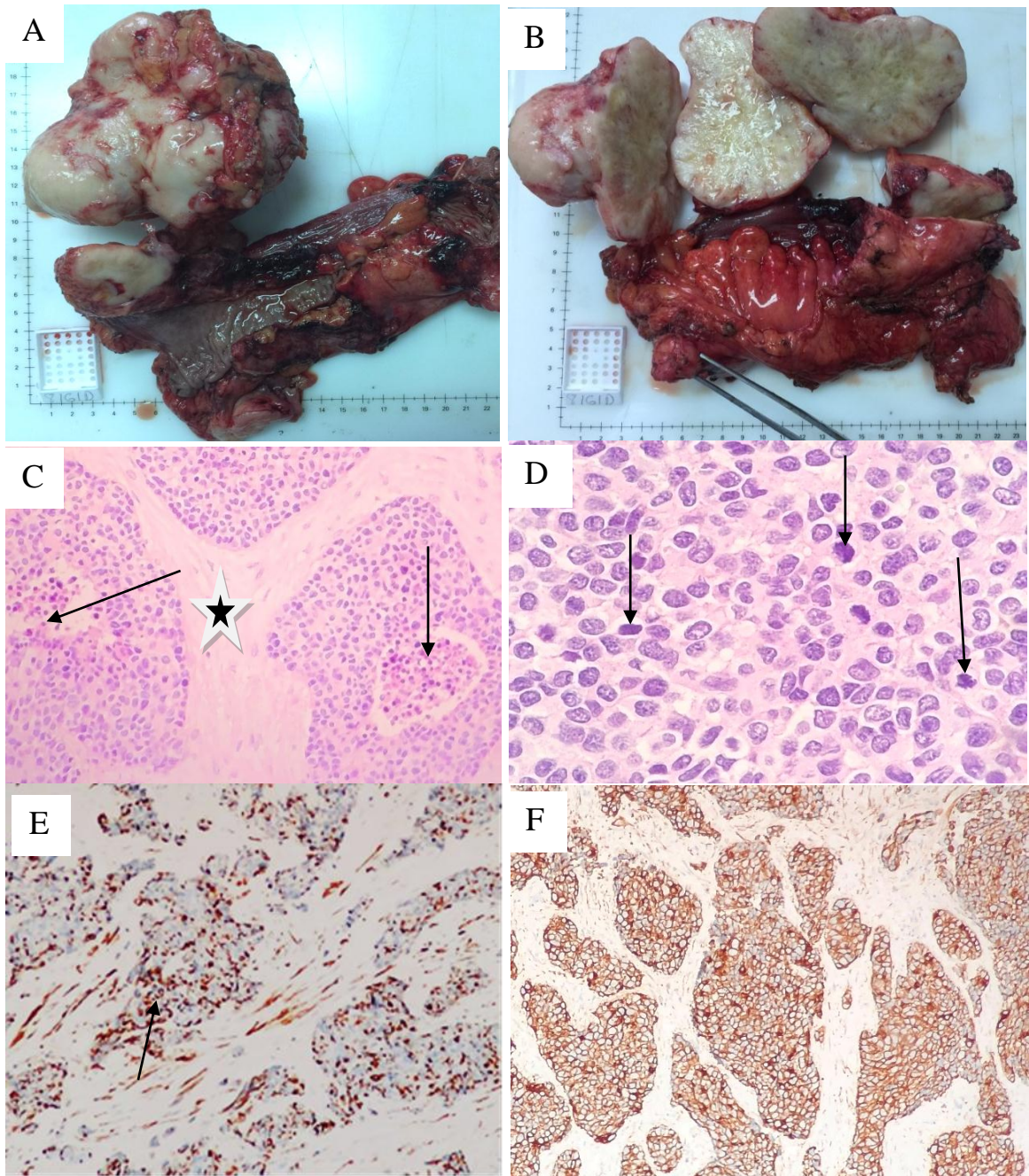
**Hình 20. Hình ảnh đại thể sarcôm phần mềm thể hốc (B/n Trần Văn Th.)**

Khối u nằm sâu trong cơ cẳng chân với ranh giới không rõ, đặc, màu hồng xám-vàng nhạt, có các ổ chảy máu, hoại tử trung tâm. Vùng ngoại vi có ổ xâm nhập mạch (mũi tên). Bệnh nhân được sinh thiết trước mổ chẩn đoán là sarcôm phần mềm thể hốc sau đó phẫu thuật cắt cụt chi.



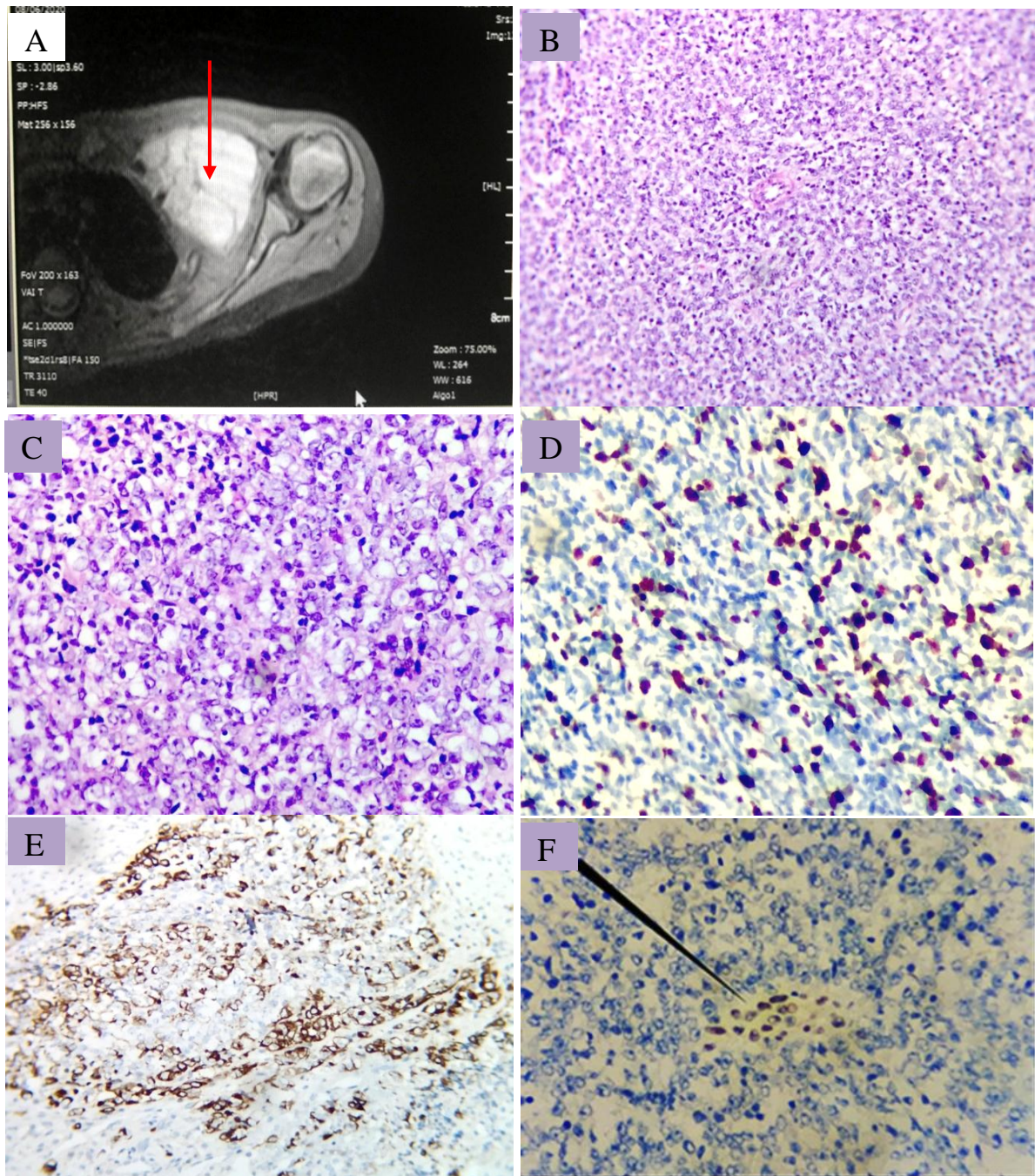
**Hình 21. Sarcôm phần mềm thể hốc ở mông di căn não**

**B/n Đoàn Văn V:** (A). MRI sọ não: Khối di căn não ranh giới rõ; (B). MRI vùng mông thấy trong cơ mông lớn bên trái có khối u kích thước 10x8x8,3cm, bờ không đều, ranh giới không rõ, tăng sinh mạch. Bệnh nhân được mổ khối di căn não (VD17-45138) và khối u vùng mông (VD18-00518) thấy cùng bản chất. Tế bào u dạng biểu mô, kích thước lớn, đều nhau, bào tương rộng, dạng hạt, ưa toan, sắp xếp cấu trúc dạng hốc - nang (C) và/hoặc ổ đặc-lan tỏa (D), xen kẽ các mao mạch dạng xoang. Mô u có vùng hoại tử (E). Tế bào u dương tính nhân với TFE3 (F).



**Hình 22. U tế bào tròn nhỏ xơ hóa (VD19-08161)**

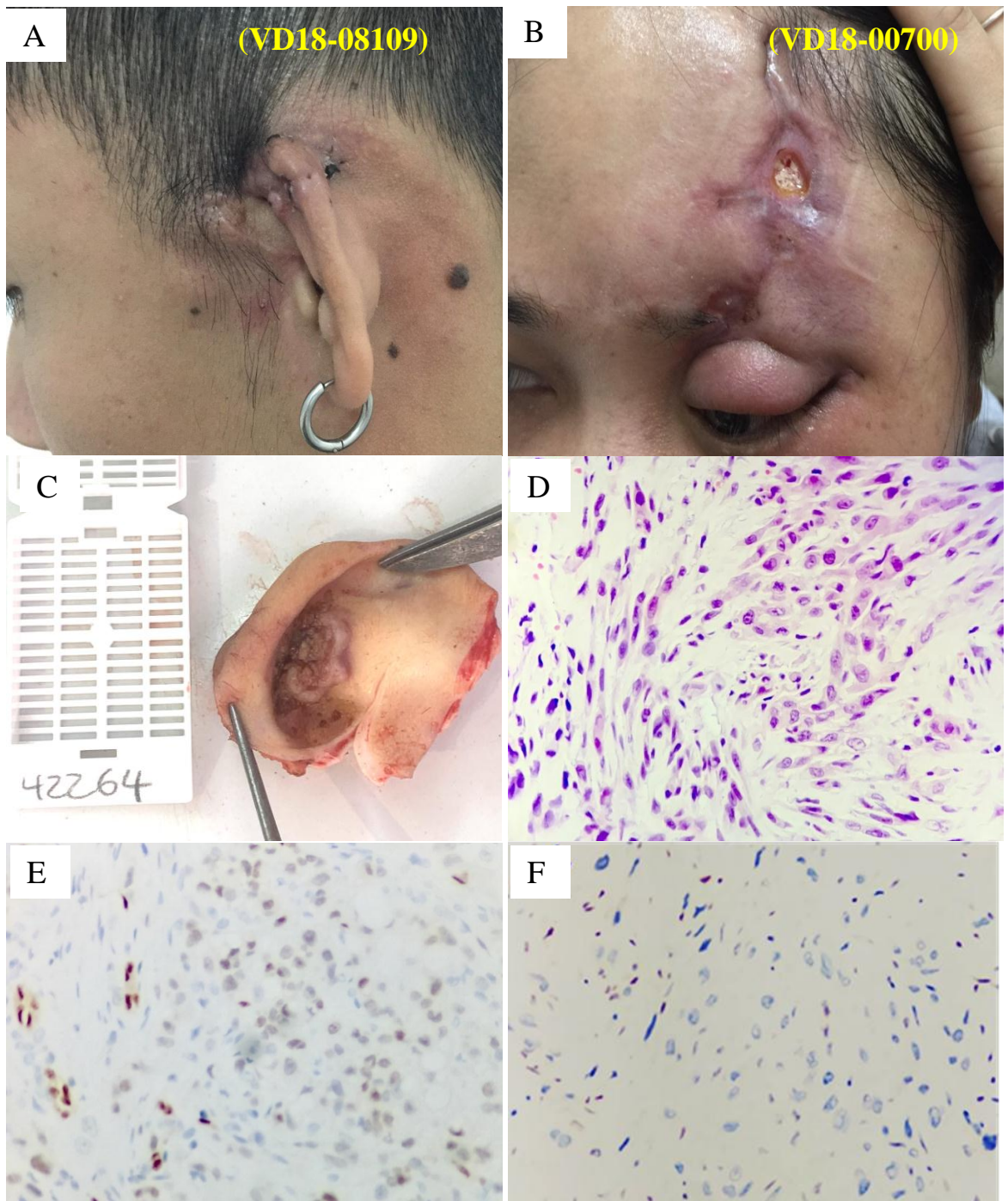
A-B. Hình ảnh đại thể khối u vùng tiểu khung xâm lấn thành đại – trực tràng, mặt cắt u màu trắng xám và xơ hóa, mật độ chắc; C(HE $\times$ 100): Các đám tế bào u dạng biểu mô với hoại tử trung tâm (mũi tên) trên nền mô đệm xơ hóa (ngôi sao); D(HE $\times$ 400): Các tế bào u tương đối đồng dạng với nhân tròn nhỏ tăng sắc, bào tương ái toan nhẹ, nhiều nhân chia (mũi tên). E(HMMD $\times$ 200): dương tính dạng chấm (dot-like) với Desmin. F (HMMD $\times$ 200): tế bào dương tính lan tỏa với CK.



**Hình 23. U dạng vân ác tính ngoài thận (VD20-18401)**

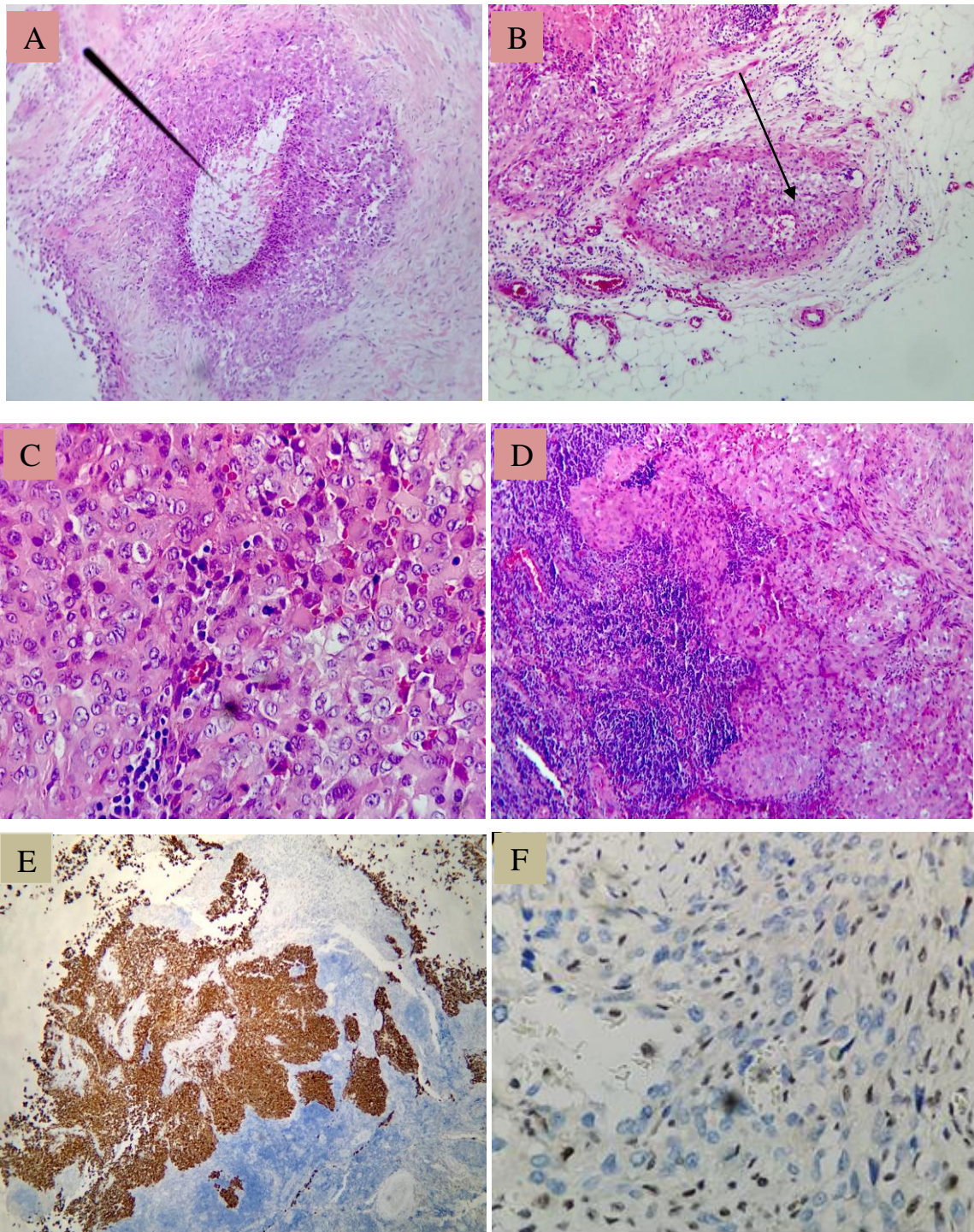
Bệnh nhân nam giới, 08 tuổi; chụp CT thấy khối nằm trong phần mềm thành ngực cạnh khớp vai (A); Tế bào u có nhân tròn, mật độ cao, lan tỏa (B, HEx100), hạt nhân rõ, nhiều nhân chia, bào tương hẹp, sáng màu hoặc ưa toan nhẹ (C, HEx400); Các tế bào u dương tính > 30% với Ki67 (D, HMMDx400), dương tính ồ với CK (E, HMMDx200) và mất bộc lộ với dấu ấn INI1 (F, HMMDx400, nhân tế bào u âm tính trong khi chứng nội là nhân tế bào nội mô mạch máu dương tính (mũi tên)).





**Hình 24. Sarcôm dạng biểu mô ở vùng đầu mặt cổ**

A-B-C. Hình ảnh đại thể: Bn Nguyễn văn S, 23 tuổi (A); Bn Bùi Thị H, 30 tuổi (B), Bn Nguyễn Thị Thu Q 8 tuổi (C); D-E-F. Hình ảnh vi thể (VD18-00700) : Các tế bào u dạng biểu mô hoặc hình thoi với nhân lớn, rõ hạt nhân, bào tương hơi ưa toan, sắp xếp thành dây (C, HEx400); nhuộm HMMD các tế bào u dương tính yếu với ERG (E) và mất bộc lộ với INI1 (nhân tế bào u âm tính, tế bào xơ và tế bào viêm dương tính) (F).



**Hình 25. Sarcôm dạng biểu mô di căn hạch (VD20-23208)**

Khối u ở vị trí da vùng mu bàn chân với các tế bào dạng biểu mô sắp xếp thành đám - ổ có hoại tử trung tâm tạo hình ảnh u hạt (A); xâm nhập mạch (B); nhân tế bào tròn, hạt nhân rõ, nhiều nhân chia, bào tương rộng hơi ưa toan (C); di căn hạch vùng khoeo (D). Nhuộm HMMD dương tính với CK (E); mất bộc lộ với INI1 (F).