

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN KHÁNH DƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ
MỘT SỐ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH UNG
TH BIỂU MÔ TUYẾN CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG
VÀ BUỒNG TRỨNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN KHÁNH DƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ
MỘT SỐ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH
UNG TH₁ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA
NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ BUỒNG TRỨNG**

Chuyên ngành : Giải phẫu bệnh và pháp y

Mã số : 62.72.01.05

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Đình Roanh
2. PGS.TS. Lưu Thị Hồng

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành đã nhận được sự giúp đỡ của nhiều các Quý Thầy, Cô, các đồng nghiệp và các tập thể, cùng với sự cố gắng, nỗ lực của bản thân. Nhân dịp này, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

- PGS.TS Lê Đình Roanh, nguyên Phó trưởng Bộ môn GPB - trường ĐHY Hà Nội, Giám đốc Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - người thầy đã hết lòng dạy bảo, giúp đỡ và hướng dẫn tôi trong học tập, nghiên cứu, cũng như tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong cuộc sống và công việc.

- PGS.TS Lư Thị Hồng, nguyên Vụ trưởng Vụ sức khỏe sinh sản Bộ Y tế, người cũng đã hết lòng dìu dắt, hướng dẫn và tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi rất nhiều trong học tập, nghiên cứu và công việc.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

- PGS.TS Tạ Văn Tờ, Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội

- PGS.TS Bùi Thị Mỹ Hạnh, Phó trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội

- PGS.TS Nguyễn Văn Hưng, nguyên Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội

- TS Nguyễn Thúy Hương, nguyên Phó trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội

- PGS.TS Lê Quang Vinh, nguyên Trưởng khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Những người thầy đã tận tình dạy bảo, hướng dẫn, đóng góp nhiều ý kiến và cung cấp nhiều tài liệu quý báu cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

- Đảng ủy, Ban Giám đốc và các Phòng, Ban của Bệnh viện Phụ sản trung ương.

- Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý và Đào tạo sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội.

Đã giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

- Các nhà khoa học trong và ngoài Hội đồng khoa học, các nhà khoa học phản biện độc lập đã giành nhiều thời gian để đánh giá và đóng góp các ý kiến quý báu cho tôi để hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Các thầy, các cô cùng toàn bộ cán bộ viên chức của Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội.

- Lãnh đạo và tập thể bác sĩ, kỹ thuật viên, cán bộ viên chức của Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Ban giám đốc cùng toàn thể cán bộ của Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

Đã giúp đỡ tôi rất nhiều và cung cấp các tư liệu quý báu cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và tri ân tới các bệnh nhân, những người không may mắn bị bệnh đã cung cấp cho tôi các tư liệu quý để nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi vô cùng biết ơn công lao sinh thành và dưỡng dục của Cha, Mẹ đã dành cho tôi. Tôi không thể không nhắc tới những tình cảm của Người bạn đời yêu thương, của hai con, anh chị em và người thân trong gia đình đã luôn chia sẻ, động viên, giúp đỡ và đồng hành cùng tôi trong cuộc sống, trong quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Tôi xin gửi tới toàn thể các anh, chị, các bạn đồng nghiệp và bạn bè lời biết ơn chân thành vì đã dành cho tôi những tình cảm và sự giúp đỡ quý báu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Nguyễn Khánh Dương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Khánh Dương**, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Giải phẫu bệnh và pháp y, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Lê Đình Roanh và PGS.TS. Lưu Thị Hồng.
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, tháng 3 năm 2021

NGƯỜI CAM ĐOAN

Nguyễn Khánh Dương

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

BT	: Buồng trứng
BMTD	: Biểu mô thanh dịch
CN-TD	: Ché nhầy - thanh dịch
FIGO	: International Federation of Gynecology Obstetrics
GOG	: Gynecologic Oncology Group
GNQTUT	: Ghi nhận quần thể ung thư
HE	: Hematoxylin-Eosin
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
IARC	: International Agency for Research on Cancer
NMTC	: Nội mạc tử cung
MBH	: Mô bệnh học
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
TCYTTG	: Tổ chức Y tế thế giới
TD	: Thanh dịch
UT	: Ung thư
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTBMT	: Ung thư biểu mô tuyến
UTBT	: Ung thư buồng trứng
UTNMTC	: Ung thư nội mạc tử cung

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ VIỆT – ANH

Biệt hóa rõ	: Well differentiated
Biệt hóa vừa	: Moderately differentiated
Biệt hóa kém	: Poorly differentiated
Chỉ số tăng sinh nhân	: Labeling index (LI)
Độ mô học	: Histological grade
Hóa mô miễn dịch	: Immunohistochemistry
UTBM dạng nội mạc	: Endometrioid carcinoma
Biến thể với biệt hóa vảy	: Variant with squamous differentiation
Biến thể tuyến nhung mao	: Villoglandular variant
Biến thể chế tiết	: Secretory variant
UTBM chế nhầy	: Mucinous carcinoma
UT nội biểu mô thanh dịch	: Serous endometrial intraepithelial carcinoma
UTBM thanh dịch	: Serous carcinoma
UTBM tế bào sáng	: Clear cell carcinoma
UTBM tuyến hỗn hợp	: Mixed adenocarcinoma
UTBM thanh dịch độ thấp	: Low-grade serous carcinoma
UTBM thanh dịch độ cao	: High-grade serous carcinoma
UTBM chế nhầy-thanh dịch	: Serousmucinous carcinoma

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. SƠ LƯỢC DỊCH TỄ HỌC	3
1.1.1. Ung thư nội mạc tử cung.....	3
1.1.2. Ung thư buồng trứng.....	5
1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ NHỮNG THAY ĐỔI Ở MỨC PHÂN TỬ	6
1.2.1. Ung thư nội mạc tử cung.....	6
1.2.2. Ung thư buồng trứng.....	9
1.3. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC	13
1.3.1. Ung thư nội mạc tử cung.....	13
1.3.2. Ung thư buồng trứng.....	15
1.4. MỘT SỐ DẤU ÁN HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN	19
1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GẦN ĐÂY	26
1.5.1. Nghiên cứu về ung thư nội mạc tử cung.....	26
1.5.2. Nghiên cứu về ung thư buồng trứng	29
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	31
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	31
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	31
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	31
2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	32
2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	32
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	32
2.2.2. Các biến số dùng trong nghiên cứu.....	32
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	37

2.3. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU	47
2.4. KHẮC PHỤC SAI SỐ.....	48
2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	48
2.6. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU	49
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	50
3.1. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ NỘI MẠC VÀ BUỒNG TRÚNG.....	50
3.1.1. Đặc điểm chung các bệnh nhân nghiên cứu.....	50
3.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư nội mạc tử cung.....	51
3.1.3. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô buồng trứng.....	55
3.2. ĐẶC ĐIỂM BỘC LỘ DẤU ẤN HHMD CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ BUỒNG TRÚNG	58
3.2.1. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HHMD của UTBM nội mạc.....	58
3.2.2. Mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HHMD với typ của UTBM nội mạc	59
3.2.3. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HHMD của UTBM buồng trứng.....	67
3.2.4. Mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HHMD với các typ UTBM buồng trứng.....	68
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	76
4.1. VỀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ BUỒNG TRÚNG.....	76
4.1.1. Về đặc điểm chung các bệnh nhân nghiên cứu.....	76
4.1.2. Về đặc điểm mô bệnh học ung thư nội mạc tử cung	78
4.1.3. Về đặc điểm mô bệnh học ung thư buồng trứng.....	85
4.2. VỀ MỐI LIÊN QUAN TYP MÔ BỆNH HỌC VỚI ĐỘ MÔ HỌC VÀ GIAI ĐOẠN BỆNH	93
4.2.1. Ung thư nội mạc tử cung.....	93
4.2.2. Ung thư buồng trứng.....	97
4.3. VỀ ĐẶC ĐIỂM BỘC LỘ MỘT SỐ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH.....	101

4.3.1. Ung thư nội mạc tử cung.....	101
4.3.2. Ung thư buồng trứng.....	108
KẾT LUẬN.....	118
KIẾN NGHỊ.....	120
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1.	Typ mô bệnh học UTBM nội mạc tử cung.....	33
Bảng 2.2.	Typ mô bệnh học UTBM buồng trứng	33
Bảng 2.3.	Giai đoạn ung thư nội mạc tử cung.....	35
Bảng 2.4.	Giai đoạn ung thư buồng trứng	36
Bảng 2.5.	Các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu	43
Bảng 3.1.	Tỷ lệ các typ mô bệnh học UTBM nội mạc	51
Bảng 3.2.	Tỷ lệ độ mô học của UTBM nội mạc	52
Bảng 3.3.	Mối liên quan typ mô bệnh học UTBM nội mạc với độ mô học	53
Bảng 3.4.	Mối liên quan giữa các typ UTBM nội mạc với giai đoạn bệnh	54
Bảng 3.5.	Tỷ lệ độ mô học của UTBM buồng trứng	55
Bảng 3.6.	Mối liên quan giữa các typ UTBM buồng trứng với độ mô học	56
Bảng 3.7.	Mối liên quan các typ UTBM buồng trứng với giai đoạn bệnh .	57
Bảng 3.8.	Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD của UTBM nội mạc	58
Bảng 3.9.	Mối liên quan giữa bộc lộ CK7 với các typ UTBM nội mạc	59
Bảng 3.10.	Mối liên quan giữa bộc lộ CK20 với các typ UTBM nội mạc ...	59
Bảng 3.11.	Mối liên quan bộc lộ cặp CK7, CK20 với các typ UTBM nội mạc	60
Bảng 3.12.	Mối liên quan giữa bộc lộ ER với các typ UTBM nội mạc.....	61
Bảng 3.13.	Mối liên quan giữa bộc lộ PR với các typ UTBM nội mạc.....	61
Bảng 3.14.	Mối liên quan bộc lộ cặp ER, PR với typ UTBM nội mạc.....	62
Bảng 3.15.	Mối liên quan giữa bộc lộ p53, Ki67 với các typ UTBM nội mạc..	63
Bảng 3.16.	Mối liên quan giữa bộc lộ CEA, EMA với các typ UTBM nội mạc.....	64
Bảng 3.17.	Liên quan giữa bộc lộ MUC1, MUC2, MUC5AC với các typ UTBM nội mạc	65
Bảng 3.18.	Mối liên quan giữa bộc lộ WT1, HNF1- β với các typ UTBM nội mạc	66

Bảng 3.19.	Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD của UTBM buồng trứng	67
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa bộc lộ CK7 với các typ UTBM buồng trứng ...	68
Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa bộc lộ CK20 với các typ UTBM buồng trứng .	68
Bảng 3.22.	Mối liên quan bộc lộ cặp CK7, CK20 với các typ UTBM buồng trứng	69
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa bộc lộ ER với các typ UTBM buồng trứng.	70
Bảng 3.24.	Mối liên quan giữa bộc lộ PR với các typ UTBM buồng trứng.	70
Bảng 3.25.	Mối liên quan bộc lộ cặp ER, PR với typ UTBM buồng trứng..	71
Bảng 3.26.	Mối liên quan giữa bộc lộ p53, Ki67 với các typ UTBM buồng trứng	72
Bảng 3.27.	Mối liên quan giữa bộc lộ CEA, EMA với các typ UTBM buồng trứng	73
Bảng 3.28.	Liên quan bộc lộ MUC1, MUC2, MUC5AC với các typ UTBM buồng trứng	74
Bảng 3.29.	Mối liên quan giữa bộc lộ WT1, HNF1- β với các typ UTBM buồng trứng	75
Bảng 4.1.	Sự khác biệt giữa UTBM thanh dịch độ thấp và cao.....	90
Bảng 4.2.	Bộc lộ dấu ấn miễn dịch trong UTBM thanh dịch buồng trứng ...	112
Bảng 4.3.	Bộc lộ dấu ấn CK7 và CK20 trong các loại mô học khác nhau của UTBM buồng trứng nguyên phát và di căn	114

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Những con đường dẫn đến ung thư biểu mô nội mạc	9
Sơ đồ 1.2. Những con đường dẫn đến ung thư biểu mô buồng trứng	12

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng theo nhóm tuổi.....	50
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các giai đoạn ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng	51
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các biến thể UTBM nội mạc typ dạng nội mạc	52
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các typ mô bệnh học UTBM buồng trứng	55

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung (UTNMTC) và ung thư buồng trứng (UTBT) là hai loại ung thư phổ biến trong các ung thư phụ khoa [1]. Trong số các typ ung thư ở hai vị trí này thì typ ung thư biểu mô (UTBM) luôn chiếm nhiều nhất (ở buồng trứng UTBM chiếm khoảng 85%, ở nội mạc khoảng 80% tổng số các typ ung thư) [2].

Theo số liệu mới nhất của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), năm 2018 trên toàn thế giới có 382.069 trường hợp UTMTC mắc mới (tỷ lệ mắc là 8,4/100.000 dân), chiếm khoảng 4,4% các bệnh ung thư ở phụ nữ và có 89.929 trường hợp tử vong vì căn bệnh này, chiếm 2,4%. Tương tự, trên thế giới năm 2018 có 295.414 trường hợp UTBT mắc mới (tỷ lệ 6,6/100.000 dân), chiếm 3,4% tổng số ung thư ở phụ nữ và 184.799 trường hợp tử vong do UTBT (tỷ lệ 3,9/100.000 dân) [3]. Cũng theo công bố mới nhất của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) năm 2018 về tình hình ung thư tại 185 quốc gia và vùng lãnh thổ thì ở Việt Nam, số trường hợp mắc mới và tử vong của UTMTC là 4.150 và 1.156, tương ứng tỷ lệ chuẩn theo tuổi là 2,5 và 1,0/100.000 dân. Số trường hợp mắc mới và tử vong của UTBT là 1.500 và 856, tương đương tỷ lệ 0,91 và 0,75/100.000 dân [3].

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG cập nhật năm 2014, UTBM của nội mạc tử cung và buồng trứng được chia thành nhiều typ với các đặc điểm hình thái riêng song hầu hết cấu trúc mô u gồm các cách sắp xếp thuộc loại nhú, đặc hoặc nang [4]. Do vậy, trong một số trường hợp, việc định typ và/hoặc xác định nguồn gốc u nguyên phát gặp rất nhiều khó khăn nếu chỉ dựa trên hình thái mô u bằng các phương pháp nhuộm thường quy đơn thuần. Chẩn đoán chính xác vị trí nguyên phát và typ mô bệnh học của những ung thư này có ý nghĩa cực kỳ quan trọng trong việc xác định phương pháp điều trị thích hợp, giúp đánh giá chính xác giai đoạn lâm sàng của bệnh và tiên

lượng bệnh. Việc xác định vị trí u nguyên phát không hề dễ dàng khi ở cả hai vị trí này đồng thời xuất hiện các ổ ung thư nhưng không có sự khác biệt nhiều về hình thái tổn thương trên vi thể, nhất là trong phân loại UTBM nội mạc tử cung và buồng trứng đều có 4 typ tương tự nhau về đặc điểm vi thể, đó là các typ thanh dịch, dạng nội mạc, chế nhầy và tế bào sáng. Trước những vấn đề trên, sự hỗ trợ chẩn đoán bằng các phương pháp có độ tin cậy cao là rất quan trọng và cần thiết. May mắn là trong giai đoạn hiện nay, với nhiều kháng thể đơn dòng tinh khiết, hóa mô miễn dịch (HMMD) đã trở thành một công cụ vô cùng quan trọng và hữu ích. Hiện nay, sự bộc lộ của một số dấu ấn như ER, PR, CEA, EMA, vimentin, CA125, CK7, CK20, α -inhibin, calretinin, WT1, HNF1- β , CDX2, p53, p16, chỉ số tăng sinh nhân Ki-67 đã cho phép phân biệt nguồn gốc u và định typ u chính xác hơn. Trên thực tế ở Việt Nam, trong thực hành lâm sàng, hầu hết các nhà Giải phẫu bệnh dựa vào các đặc điểm về hình thái trên tiêu bản nhuộm HE và sự chế tiết chất nhầy trên các tiêu bản nhuộm PAS, các đặc điểm lâm sàng, đại thể và kinh nghiệm thực tế để xác định nguồn gốc và định typ mô u; chưa có một công trình hay đề tài nào nghiên cứu một cách đầy đủ, có hệ thống về sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch của các typ u nội mạc và buồng trứng được công bố. Chính vì những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài ***“Nghiên cứu mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tuyến của nội mạc tử cung và buồng trứng”*** nhằm hai mục tiêu:

- 1. Nhận xét đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến của nội mạc tử cung và buồng trứng theo phân loại của TCYTTG năm 2014.**
- 2. Tìm hiểu mối liên quan tần suất bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch theo typ mô bệnh học, phân tích mối liên quan giữa typ mô bệnh học với độ mô học và giai đoạn bệnh ung thư biểu mô tuyến của nội mạc tử cung và buồng trứng.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SƠ LƯỢC DỊCH TỄ HỌC

1.1.1. Ung thư nội mạc tử cung

Ung thư nội mạc tử cung là một trong các bệnh ung thư phổ biến ở phụ nữ, năm 2018 tính chung trên toàn cầu, UTMTC đứng hàng thứ 6 trong tổng số các loại ung thư ở người, sau ung thư vú, ung thư cổ tử cung và xếp trên UTBT [3].

Theo ghi nhận của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) năm 2002, trên thế giới chỉ có khoảng 199.000 trường hợp mới mắc chiếm tỷ lệ 3,9% các bệnh ung thư mới mắc ở nữ, 50.000 trường hợp tử vong chiếm tỷ lệ 1,7% [5]. Năm 2008 đã có 287.000 trường hợp mới mắc UTMTC (đứng thứ tư trong các trường hợp ung thư ở nữ) và 74.005 trường hợp tử vong vì căn bệnh này [6]. Đến năm 2018 trên toàn thế giới có 382.069 trường hợp UTMTC mắc mới (tỷ lệ mắc là 8,4/100.000 dân), chiếm khoảng 4,4% các bệnh ung thư ở phụ nữ và có 89.929 trường hợp tử vong vì căn bệnh này, chiếm 2,4% [3]. UTMTC là một trong những ung thư phổ biến nhất ở các nước Bắc Mỹ và Châu Âu, thấp ở các nước Châu Phi, Nam Mỹ và Châu Á. UTMTC phụ thuộc vào độ tuổi, thường gặp ở phụ nữ mãn kinh [7]. Từ 2-14% UTMTC xảy ra ở phụ nữ <40 tuổi, tỷ lệ gặp cao nhất 55-65 tuổi và độ tuổi trung bình là 63[8].

Về chủng tộc, tỷ lệ cao nhất ở phụ nữ da trắng và thấp nhất ở phụ nữ châu Á [9]. UTMTC ít phổ biến ở phụ nữ Mỹ gốc Phi nhưng tỷ lệ tử vong lại cao hơn. Phụ nữ da đen có tỷ lệ mắc UTMTC 13/100.000 người so với 23/100.000 phụ nữ da trắng với nguy cơ tử vong gấp 4 lần [1]. Tỷ lệ tử vong quá mức ở nhóm này do nhiều yếu tố bao gồm chẩn đoán bệnh giai đoạn

muộn, các typ mô học ác tính, yếu tố dịch tễ, vấn đề điều trị, các bệnh kèm theo. Phụ nữ da đen có tỷ lệ mắc cao với các typ mô học có tiên lượng xấu như UTBM thanh dịch, UTBM tế bào sáng, ung thư biểu mô-liên kết (carcinosarcoma) và ung thư liên kết (sarcoma). Các typ u xâm nhập chiếm tới 53% tỷ lệ tử vong ở phụ nữ da đen so với 36% ở phụ nữ da trắng [10].

Ở các nước phát triển, UTNMTC là loại ung thư phụ khoa khá phổ biến; tuy nhiên tại các nước đang phát triển, nó ít phổ biến hơn nhiều so với ung thư cổ tử cung [7]. Tại Hoa Kỳ, có khoảng 61.880 trường hợp UTNMTC mới mắc được dự kiến chẩn đoán trong năm 2019 (3,5% trong số tất cả các trường hợp ung thư mắc mới ở Hoa Kỳ); trong số những phụ nữ này, khoảng 12.160 người sẽ chết vì căn bệnh này (2,0% tổng số ca tử vong do ung thư) [11]. Số trường hợp UTNMTC mắc mới được chẩn đoán ở châu Âu là gần 100.000 vào năm 2012 với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 13,6/100.000 phụ nữ. Nguy cơ tích lũy để chẩn đoán UTNMTC là 1,71% [12]. Hơn 90% trường hợp UTNMTC xảy ra ở phụ nữ > 50 tuổi, với độ tuổi trung bình được chẩn đoán là 63 tuổi. Tuy nhiên, 4% phụ nữ mắc bệnh UTNMTC trẻ hơn 40 tuổi, một số người trong nhóm này vẫn muốn duy trì khả năng sinh sản [13].

Tại Việt Nam, các số liệu về tình hình UTNMTC được công bố rất ít ỏi và thường là các thống kê về tần suất các ung thư đến khám chữa bệnh tại một hay một vài bệnh viện. Năm 1988 lần đầu tiên tại Việt nam tổ chức một ghi nhận quần thể ung thư (GNQTUT) tại thành phố Hà Nội dưới sự giúp đỡ của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC). Năm 1997, một GNQTUT cũng đã được tổ chức tại thành phố Hồ Chí Minh [14]. Theo GNQTUT, giai đoạn 1995-1996 ở hai thành phố lớn này, tỷ lệ mắc UTNMTC chuẩn theo tuổi ở Hà Nội là 1,3 và thành phố Hồ Chí Minh là 3,1/100.000 phụ nữ [15].

1.1.2. Ung thư buồng trứng

Theo số liệu thống kê của Globocan năm 2018, trong 33 loại ung thư hay gặp nhất ở cả 2 giới trên toàn thế giới, UTBT đứng thứ 18 với tổng số mắc mới khoảng 295.414 người và số tử vong vào khoảng 184.799 người [3]. UTBT là loại ung thư đứng thứ tám và cũng nguyên nhân thứ tám gây tử vong do ung thư ở phụ nữ (số trường hợp mắc mới với tỷ lệ 6,6/100.000 dân và tử vong là 3,9/100.000 dân) [3]. Cao nhất là ở khu vực phát triển với tỷ lệ mắc vượt quá 7,5/100.000 dân và thấp nhất ở châu Phi cận Sahara với tỷ lệ mắc dưới 5/100.000 dân [16]. Trong khi UTBT là tương đối hiếm so với các loại ung thư khác nhưng nó lại gây ra khoảng gần một nửa số phụ nữ tử vong trong vòng 5 năm. Ngược lại, UTMTC là ung thư phổ biến hơn ở phụ nữ Hoa Kỳ, nhưng do thường được phát hiện ở giai đoạn đầu bởi dấu hiệu chảy máu sau mãn kinh và do đó, số UTMTC có tỷ lệ sống thêm tốt hơn nhiều so với UTBT (82% sống thêm sau 5 năm) [10].

Tỷ lệ mắc UTBT đã có biểu hiện suy giảm nhẹ ở Mỹ trong 40 năm qua bắt đầu từ giữa những năm 1980 (tỷ lệ mắc UTBT đã giảm từ 16,6/100.000 theo thống kê năm 1985 xuống còn 11,8/100.000 năm 2014 và tỷ lệ tử vong giảm từ 10/100.000 năm 1976 còn 6,7/100.000 năm 2015) [17],[18].

Về biến đổi theo tuổi, UTBT loại ung thư hiếm gặp ở tuổi trẻ và nguy cơ mắc tăng dần khi sinh sản. Độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán UTBT tại Hoa Kỳ là 63. Theo ước tính của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, tỷ lệ mắc và tử vong do UTBT như sau: dưới 20 tuổi tỷ lệ mắc là 0,7 và tỷ lệ tử vong là 0,04; tương ứng nhóm tuổi 20-49 là 6,6 và 2,0; tuổi từ 50-64 là 26,9 và 16; nhóm tuổi 65-74 là 48,6 và 36,1 và nhóm tuổi trên 75 là 55,6 và 55,2 [18].

Về sự thay đổi theo khu vực địa lý, tỷ lệ mắc UTBT cao hơn ở các nước phát triển so với các nước đang phát triển. Cao nhất ở Châu Âu, Bắc Mỹ và Úc, thấp nhất ở châu Phi [19]. Ở châu Á, UTBT tương đối hiếm nhưng hầu

hết các trường hợp đều là ung thư tế bào sáng và thường có tiên lượng xấu do nó không đáp ứng với hóa trị ở giai đoạn muộn [19].

Ở Việt Nam, thống kê của bệnh viện K Hà Nội từ giai đoạn 1991-1995 và 1996-1999, UTBT là một trong 10 loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ, có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 2,8 và 4,4/100.000 dân [20]. Theo GNQTUT của Nguyễn Bá Đức giai đoạn 2001 - 2004, tại 5 tỉnh thành của Việt Nam gồm Hà Nội, Hải Phòng, Thái Nguyên, Thừa Thiên Huế và Cần Thơ, tỷ lệ mắc UTBT chuẩn theo tuổi/100.000 dân lần lượt như sau: 4,7; 2,5; 1,2; 2,1 và 6,5 [21].

1.2. CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ NHỮNG THAY ĐỔI Ở MỨC PHÂN TỬ

1.2.1. Ung thư nội mạc tử cung

UTNMTC thường xảy ra ở phụ nữ mãn kinh và sau mãn kinh, tuy nhiên cũng có thể gặp ở những phụ nữ trẻ hơn, đặc biệt là ở những người cường estrogen. Theo quan điểm lâm sàng, UTMTC được chia thành hai loại là loại I và loại II [22]. Loại I là những ung thư có độ ác tính thấp và liên quan estrogen, chủ yếu là typ dạng nội mạc, thường gặp ở phụ nữ độ tuổi mãn kinh có kèm quá sản nội mạc tử cung trước đó. Ngược lại, loại II gồm những typ không phải typ dạng nội mạc, thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi và không liên quan đến estrogen, đôi khi xuất hiện ở polyp hoặc các tổn thương tiền ung thư ở nội mạc tử cung [22].

Quá sản NMTC (sự phát triển quá mức của các tế bào NMTC) là một yếu tố nguy cơ quan trọng bởi các trường hợp quá sản nội mạc không điển hình thường phát triển thành UTBM nội mạc, mặc dù UTMTC có thể phát triển mà không cần có sự hiện diện của một quá sản nội mạc. Trong vòng 10 năm, khoảng 8-30% các trường hợp quá sản NMTC không điển hình sẽ phát triển thành UTBM nội mạc, chỉ có từ 1-3% các trường hợp quá sản không điển hình sẽ thoái triển [23]. Quá sản NMTC không điển hình hay tổn thương tiền ung thư cũng được gọi là tân sản nội biểu mô nội mạc tử cung

(Endometrial intraepithelial neoplasia-EIN). Đột biến KRAS có thể gây ra quá sản NMTC và do đó cũng gây nên UTNMTC loại I [24]. Ngoài ra loạn sản tuyến NMTC có bộc lộ quá mức với p53 cũng thường phát triển thành một UTNMTC typ thanh dịch [24].

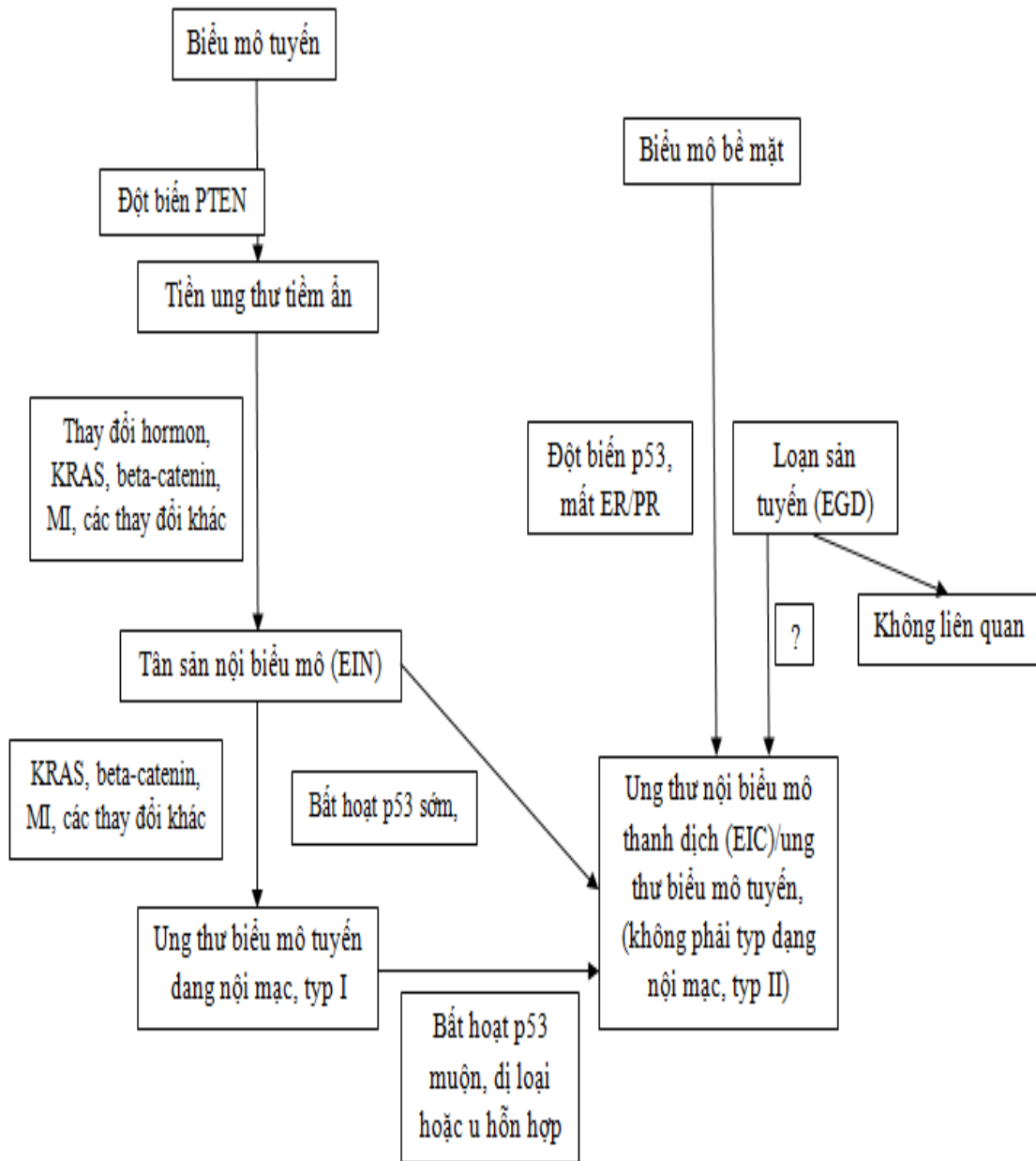
Các đặc điểm mô tả cơ chế bệnh sinh phân tử trong ung thư bao gồm thay đổi bộ gen quy mô lớn cũng như đột biến hoặc thay đổi trong các gen hoặc con đường cụ thể. Các cơ chế chính chịu trách nhiệm cho sự thay đổi bộ gen quy mô lớn trong các tế bào khối u là sự mất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite instability-MSI) hoặc mất ổn định nhiễm sắc thể (thay đổi số lượng bản sao DNA). MSI thường là kết quả trực tiếp của các cơ chế sửa chữa sai lệch bị lỗi và có thể được xác định bằng các lỗi sao chép trong các đơn vị lặp lại của 1-4 cặp cơ sở DNA được phân phối trên toàn bộ bộ gen [24]. MSI được báo cáo trong khoảng 20% UTNMTC loại I ở tất cả các loại, tuy nhiên do phần lớn UTBM nội mạc tử cung không biểu hiện MSI nên đây không phải là đặc điểm cần thiết, thậm chí là chủ yếu của UTNMTC [24]. Sự thay đổi di truyền phổ biến nhất trong UTNMTC loại I là bất hoạt PTEN và tỷ lệ này thay đổi tùy theo trường hợp, với tỷ lệ cao nhất (83%) được quan sát thấy trong các trường hợp lẻ tẻ liên quan đến tổn thương tiền ung thư cùng tồn tại hoặc trước đó [24]. Vai trò chức năng của PTEN trong phát triển UTNMTC loại I đã được chứng minh ở chuột bị loại bỏ PTEN trong đó 20% phát triển thành UTNMTC [24]. Đột biến trong KRAS gây ra kích hoạt bất thường có liên quan tới 10-30% UTNMTC loại I. Tăng đột biến chức năng ở exon 3 của gen CTNNB1 (β -catenin) cũng được quan sát thấy ở 25-38% ung thư loại I [24]. Điều thú vị là MSI, PTEN và KRAS đột biến thường cùng tồn tại với cùng một khối u, tuy nhiên lại thường không được thấy khi kết hợp với đột biến β -catenin. Do đó, người ta cho rằng UTNMTC loại I với đột biến β -catenin có thể phát triển thông qua một con đường duy nhất bao gồm sự thay đổi trạng thái biệt hóa theo hình thái vảy [24].

Trái ngược với những thay đổi di truyền phổ biến đã được trình bày ở trên, sự tích lũy bất thường của protein p53 không hoạt động được quan sát thấy chỉ trong 5% bệnh UTNMTC loại I [25]. Hơn nữa, cơ chế bất hoạt p53 khác nhau giữa các khối u loại I và II; trong khối u loại I, sự tích lũy p53 là do sự thay đổi của protein điều hòa ngược dòng, chẳng hạn như MDM2 và p14 ARF, trong khi khối u loại II thường có đột biến cắt p53 [25]. UTNMTC loại II chứng minh sự mất ổn định di truyền ở cấp độ nhiễm sắc thể dẫn đến mức độ dị hợp cao trong khi vẫn duy trì sửa chữa sai lệch DNA nguyên vẹn. Khiếm khuyết di truyền nguyên phát là đột biến gen p53 được quan sát thấy ở 75-100% khối u. Đã có nghiên cứu sơ bộ báo cáo rằng mức độ biểu hiện p53 trong UTBM tế bào sáng có thể là trung gian giữa UTBM thanh dịch và UTBM dạng nội mạc [25].

Các tổn thương tiền ung thư loại I hay còn gọi là tân sản nội biểu mô nội mạc (Endometrial intraepithelial neoplasia-EIN) được cho là phát sinh từ ung thư tiềm ẩn, hay còn gọi là tuyến NMTC xuất hiện đột biến PTEN. Đột biến PTEN có thể được phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch trong các trường hợp không thể phát hiện được bằng phương pháp chẩn đoán mô bệnh học thông thường. Tần suất xuất hiện của ung thư tiềm ẩn thiếu PTEN là rất phổ biến, xảy ra ở 43% phụ nữ tiền mãn kinh [25]. Bất hoạt PTEN xảy ra sớm trong UTBM nội mạc tử cung loại I, trước khi có bất kỳ thay đổi mô học nào có thể phát hiện được.

Các UTBM thanh dịch (loại II) ban đầu được quan sát là ung thư nội biểu mô thanh dịch (Endometrial intraepithelial carcinoma-EIC). Loạn sản tuyến nội mạc tử cung (Endometrial glandular dysplasia-EGD) là một tổn thương mới được mô tả với bất hoạt p53 và mô học là trung gian giữa nội mạc bình thường và ung thư nội biểu mô thanh dịch. Sự tiến triển của các tổn thương loạn sản tuyến nội mạc tử cung theo thời gian vẫn chưa được xác định

có phải các tổn thương loạn sản tuyến nội mạc tử cung là tiền thân thực sự của ung thư loại II. Hiếm khi, các khối u loại I lại có thể có một sự bất hoạt p53 sớm hoặc muộn, gây ra một khối u dị loại hoặc u hỗn hợp [25].



Sơ đồ 1.1. Những con đường dẫn đến ung thư biểu mô nội mạc [26]

1.2.2. Ung thư buồng trứng

Trong nhiều nghiên cứu trước đây, UTBM buồng trứng được cho là phát sinh do sự chuyển đổi từ biểu mô bề mặt [27]. Sự hình thành các nang

biểu mô buồng trứng khác nhau là do quá trình dị sản và/hoặc tăng sản của biểu mô có nguồn gốc biểu mô khoang cơ thể. Biểu mô phủ khoang cơ thể có hai tiềm năng chủ yếu: biệt hoá (hoặc dị sản) và quá sản [28]. Ví dụ: biểu mô khoang cơ thể có thể biệt hoá thành biểu mô vùi tử cung, nội mạc tử cung, biểu mô phủ ống cổ tử cung và biểu mô ống tiêu hoá. Như vậy biểu mô phủ nang vùi biểu mô có thể dị sản thành biểu mô phủ các cơ quan có nguồn gốc Muller, biểu mô ống tiêu hóa và biểu mô chuyển tiếp. Điều này giải thích sự tồn tại của các loại u biểu mô khác nhau của buồng trứng. Quá trình dị sản xảy ra hoặc ở biểu mô bề mặt buồng trứng trước khi các nang vùi hình thành hoặc xảy ra ngay tại biểu mô phủ nang vùi. Khi biểu mô dị sản và quá sản sẽ tạo ra các u thanh dịch, u chế nhầy, u dạng nội mạc tử cung và u Brenner là tùy thuộc vào các typ tế bào được tạo thành do dị sản [28]. Trong thực tế, hiện tượng quá sản tế bào biểu mô bề mặt xảy ra ít hơn nhiều so với tế bào phủ nang vùi. Những yếu tố tác động lên biểu mô khoang cơ thể để khởi động quá trình dị sản và điều khiển quá trình tăng sinh chưa được biết. Nhưng xuất phát từ nguồn gốc của các tế bào này, trong một u biểu mô buồng trứng có thể bao gồm một typ tế bào đơn thuần hoặc phối kết hợp nhiều typ tế bào. Nhiều tác giả nhận thấy ít nhất 10% tổng số u biểu mô buồng trứng có hai loại tế bào trở lên [29]. Cho đến nay, chưa rõ tại sao những u nguồn gốc biểu mô khoang cơ thể ở phụ nữ lại gặp nhiều hơn ở buồng trứng so với ở các mô, tạng khác. Mặc dù cơ chế sinh ung thư là chưa rõ tuy nhiên có một vài yếu tố nguy cơ đã được thừa nhận. Các yếu tố liên quan đến nguy cơ phát triển UTBM buồng trứng bao gồm mang thai, sử dụng thuốc tránh thai, cho con bú, thất ống dẫn trứng và cắt tử cung vì đây là những yếu tố có liên quan đến số lần rụng trứng [29]. Mỗi lần rụng trứng sẽ tạo ra một vết thương và được sửa chữa bằng cách tăng sinh các tế bào biểu mô bề mặt buồng trứng. Điều này có thể làm tăng khả năng tổn thương DNA và đột biến gây ung thư. Tuy nhiên, giả thuyết này

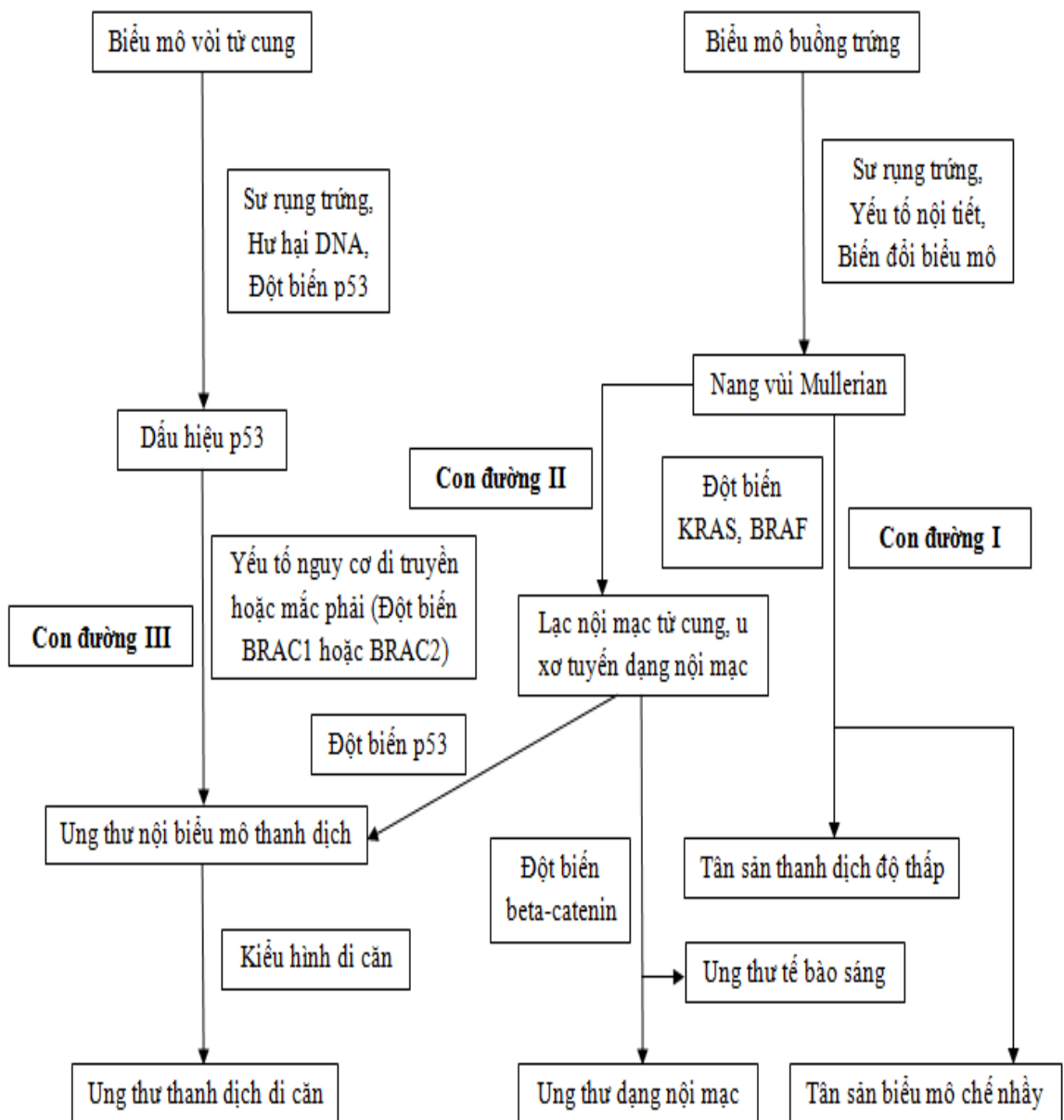
không phù hợp khi quan sát trên các bệnh nhân mắc hội chứng buồng trứng đa nang, mặc dù chu kỳ rụng trứng giảm nhưng nguy cơ UTBT lại tăng [29].

Các nghiên cứu về mô bệnh học, phân tử và di truyền học mới gần đây đã cho thấy một quan điểm khác về UTBM buồng trứng [30]. Người ta cho rằng với cùng một kiểu sinh, các UTBM buồng trứng được phân chia thành hai loại được đặt tên là các khối u loại I và loại II tương ứng với hai con đường sinh u chủ yếu [30]. Các khối u typ I nảy sinh theo kiểu bậc thang từ các khối u giáp biên và bao gồm UTBM thanh dịch độ thấp, UTBM chế nhậy, UTBM dạng nội mạc và UTBM tế bào sáng. Các khối u loại II nảy sinh theo kiểu lặp đi lặp lại và bao gồm UTBM thanh dịch độ cao, các u biểu mô-liên kết ác tính, và UTBM không biệt hóa [30]. Các khối u loại II thường được đặc trưng bởi sự đột biến TP53, bởi sự mất ổn định của bộ gen được ghi dấu và đột biến gen BRCA trong một vài trường hợp. Kiểu sinh ung thư này điều hòa mối liên quan của các khối u giáp biên thành ung thư biểu mô xâm nhập và cung cấp một bộ khung về hình thái học và phân tử cho các nghiên cứu nhằm mục đích làm sáng tỏ sinh bệnh học UTBM buồng trứng [30]. Ba con đường dẫn đến UTBM buồng trứng đã được đề xuất:

- Con đường I bắt đầu từ buồng trứng trong phần lớn các trường hợp là các nang vùi ống Müllerian (Müllerian inclusion cysts-MIC). MIC có thể hình thành khi biểu mô bề mặt buồng trứng hoặc biểu mô khác bám dính ở bề mặt sau khi rụng trứng. MIC là lời giải thích kinh điển cho nguồn gốc của u nang thanh dịch và nang nhầy lành tính, một trong số đó có thể tiến triển thành các u thanh dịch giáp biên hoặc chế nhậy giáp biên và trở thành ung thư. Con đường này có thể áp dụng cho một số UTBM thanh dịch độ thấp [30].

- Con đường II mô tả nguồn gốc của UTBM dạng nội mạc và UTBM tế bào sáng do lạc nội mạc tử cung có nguồn gốc từ các tế bào nội mạc. Nguồn gốc của từng loại tế bào khác nhau có thể xảy ra từ trong niêm mạc tử cung [30].

- Con đường III mô tả nguồn gốc của UTBM thanh dịch độ cao và liên quan đến biểu mô niêm mạc vòi tử cung. Trong nhiều thập kỷ qua, vòi tử cung đã bị bỏ qua vì kích thước nhỏ và không được kiểm tra kỹ lưỡng [30]. Các tế bào biểu mô niêm mạc vòi tử cung phía loa vòi có thể trải qua những thay đổi chu kỳ lặp đi lặp lại trong chu kỳ rụng trứng và chịu áp lực dẫn đến tổn thương DNA và đột biến p53 đi kèm làm biến đổi tế bào [30]....



Sơ đồ 1.2. Những con đường dẫn đến ung thư biểu mô buồng trứng [30]

1.3. PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC

1.3.1. Ung thư nội mạc tử cung

1.3.1.1. Sơ lược về phân loại

Các nghiên cứu về UTMTC có khá nhiều, nhiều báo cáo trước đây cho rằng các tổn thương tăng sản của nội mạc tử cung thường được coi là có nguy cơ cao cho UTMTC ở phụ nữ [30]. Năm 1900, Cullen đề xuất mối liên quan giữa quá sản nội mạc tử cung và ung thư. Đề xuất này nhận được sự ủng hộ từ các nghiên cứu của Taylor, Novak và Yui. Năm 1947, Gusberg nhấn mạnh vai trò của quá sản nội mạc như một yếu tố tiền thân của UTBM tuyến nội mạc [30]. Nhiều tác giả đã cố gắng để phân loại quá sản nội mạc tử cung tuy nhiên kết quả phân loại không đạt được như mong muốn bởi các thuật ngữ sử dụng để phân loại đã gây ra nhầm lẫn trong bệnh học [30]. Năm 1975, lần đầu tiên TCYTTG cho ra đời một phân loại các UTBMT NMTC bao gồm các typ: UTBMT dạng nội mạc; UTBMT tế bào sáng/dạng trung thận; UTBM tế bào vảy; UTBM tuyến vảy và UTBM không biệt hóa [31]. Đến năm 1993, TCYTTG tiếp tục công bố bảng phân loại mô bệnh học ung thư nội mạc có bổ sung, sửa chữa và bao gồm 9 typ: UTBMT dạng NMTC (có hai biến thể tế bào chế tiết và có lông); UTBMT với biệt hóa vảy; UTBMT thanh dịch; UTBMT tế bào sáng; UTBMT nhầy; UTBM tế bào vảy; UTBM hỗn hợp và UTBM không biệt hóa [32]. Năm 2003, TCYTTG công bố bảng phân loại mô bệnh học ung thư nội mạc (vẫn chia thành 9 typ như trong phân loại năm 1993) và chỉ có thay đổi duy nhất là bổ sung thêm 2 biến thể: biệt hóa vảy và biến thể tuyến nhung mao ở typ UTBMT dạng nội mạc [33]. Năm 2014, TCYTTG tiếp tục công bố bảng phân loại MBH mới của UTMTC, ở phân loại này có nhiều thay đổi đáng kể so với các phân loại trước cả về hình thái, sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch cũng như tình trạng đột biến gen [4].

(Bảng phân loại MBH và TNM các UTBM nội mạc cùng mã bệnh ICD-O được chúng tôi liệt kê ở phần phụ lục).

Theo đó, phân loại mô bệnh học UTBM nội mạc tử cung của TCYTTG năm 2014 [4] về cơ bản bao gồm 7 typ là: UTBM dạng nội mạc, UTBM chế nhầy, UT nội biểu mô thanh dịch nội mạc, UTBM thanh dịch, UTBM tế bào sáng, UTBM hỗn hợp và UTBM không biệt hóa. So sánh với phân loại mô bệnh học năm 2003 [33] thì phân loại mới này có một số thay đổi sau:

- Đã bỏ 3 typ: UTBM tế bào vảy, UTBM tế bào chuyển tiếp và UTBM tế bào nhỏ.
- Trong typ UTBM dạng nội mạc bỏ typ biến thể tế bào có lông.
- Thêm 1 typ UT nội biểu mô thanh dịch.

1.3.1.2. Phân loại theo độ mô học ung thư nội mạc tử cung

Năm 2005, Alkushi và CS [34] đề nghị hệ thống phân loại mới chia độ ác tính UTBM nội mạc thành độ thấp (Low grade) và độ cao (High grade) dựa vào các tiêu chuẩn sau: 1) hình dạng nhú hoặc đám đặc là chủ yếu. 2) chỉ số nhân chia ≥ 6 trên 10 vi trường có độ phóng đại lớn. 3) nhân không điển hình rõ rệt.

- Độ thấp: nhiều nhất là có một trong ba tiêu chuẩn trên.
- Độ cao: ít nhất có hai trong ba tiêu chuẩn trên.

Theo phân loại độ mô học UTBM nội mạc của TCYTTG (2014) [4], UTBM typ dạng nội mạc có ba độ mô học sau:

- Độ 1 (G1) (biệt hóa cao): < 5% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.
- Độ 2 (G2) (biệt hóa vừa): 6-50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.
- Độ 3 (G3) (kém biệt hóa): >50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.

Các typ UTBM thanh dịch, UTBM tế bào sáng và UTBM không biệt hóa thì độ mô học được xem xét dựa vào độ ác tính của nhân. Ngoài ra, thành phần biệt hóa vảy hoặc dạng phôi dậu không xếp vào vùng đặc để phân độ mô

học. Độ mô học tăng lên một độ khi nhân không điển hình được xác định là độ 3. Độ ác tính của nhân xác định bởi các yếu tố: sự thay đổi kích thước, hình dạng, phân bố chất nhuộm sắc và kích thước hạt nhân, mật độ nhân chia [35].

- Độ 1: nhân có hình bầu dục hoặc thon dài, chất nhuộm sắc phân tán đều. hạt nhân nhỏ, ít nhân chia.

- Độ 3: nhân lớn rõ và đa hình thái, chất nhuộm sắc không đều thô và hạt nhân rõ bắt màu toan, nhiều nhân chia.

- Độ 2: nhân có đặc điểm giữa độ 1 và độ 3 (nhân chia hoạt động và nhân chia bất thường gia tăng theo độ nhân).

1.3.2. Ung thư buồng trứng

1.3.2.1. Sơ lược lịch sử

Những hiểu biết đầu tiên về bệnh buồng trứng, về tuyến sinh dục của phụ nữ đã sớm được Gruhn đề cập tuy nhiên chỉ thực sự bắt đầu với Morgagni (1769) với đề cập về “*những bong chứa đầy chất nhầy đóng thành cục và một khối u cứng như xương*” cho thấy ông có thể đã từng gặp những u nang bì. Lịch sử đầu tiên về các khối u buồng trứng đã được Ritchie tóm tắt trong cuốn sách xuất bản vào năm 1865. Vào thế kỷ 19, Thomas Hodgkin đã đưa ra những chú thích rõ ràng về những khối u thanh dịch của buồng trứng và hiện nay đang được thừa nhận. Năm 1870, Heinrich Waldeyer đã viết một đề tài rất dài về các khối u biểu mô buồng trứng và trở thành người đầu tiên đưa ra thuật ngữ sự phát sinh mô tương tự với những gì mà ngày nay được công nhận rộng rãi như là dạng phổ biến nhất của UTBT. Herman có lẽ là người đầu tiên đưa ra những khái niệm chung về các khối u trung gian giữa những khối u không hoàn toàn lành tính và những khối u ác tính rõ ràng trong một nhận xét của ông về các khối u nhú. Người ta cũng chứng kiến sự xuất hiện của u Krukenberg và u Brenner, những khối u đã đưa tên tuổi của Frederick Krukenberg và Fritz Brenner trở thành bất tử. Năm 1939, Walter

Schiller đã trình bày một loạt các khối u buồng trứng dưới tên gọi u trung thân buồng trứng mà ngày nay chúng ta biết là typ u tế bào sáng. Tháng 8-1961, Liên đoàn sản khoa và phụ khoa quốc tế (FIGO) đã giới thiệu phân loại đầu tiên về những khối u biểu mô bề mặt BT [36]. Tại đây, Santesson đã trình bày 660 trường hợp UTBT tiên phát và chia những trường hợp này thành các nhóm thanh dịch, chế nhầy và dạng nội mạc tử cung. Santesson và Kottmeier đưa ra một thuật ngữ chỉ nguy cơ ác tính ở mức độ thấp (nhóm u borderline).

Phân loại của TCYTTG năm 1973: Năm 1973 chứng kiến một thành tựu nổi bật đó là việc xuất bản tài liệu phân loại các khối u buồng trứng của TCYTTG [37]. Theo đó bao gồm các typ chính sau: U thanh dịch/ U nhầy/U dạng nội mạc/U tế bào sáng/U Brenner/U biểu mô hỗn hợp/Ung thư biểu mô không biệt hóa và U biểu mô không xếp loại. Trong mỗi typ trên (trừ typ ung thư biểu mô không biệt hóa và u biểu mô không xếp loại) đều chia thành 3 nhóm: lành tính, ác tính và giáp biên (borderline malignancy hay carcinomas of low malignant potential).

Phân loại của TCYTTG năm 1993: nhờ những tiến bộ về miễn dịch học, sinh học, phôi thai học và di truyền học, TCYTTG cho xuất bản lần 2 cuốn phân loại mô học các u BT có sửa chữa và bổ sung [32]. Trong phân loại này, u BT được chia thành 7 nhóm bao gồm: u biểu mô - mô đệm bề mặt, u mô đệm sinh dục, u tế bào mầm, u nguyên bào sinh dục, u không đặc hiệu của buồng trứng, u không xếp loại và u di căn. Phân loại mới này đã thể hiện được tiến bộ về hiểu biết của nhiều lĩnh vực khoa học về u buồng trứng.

Phân loại của TCYTTG năm 2003: năm 2003, nhờ những tiến bộ về sinh học phân tử và đặc biệt về gen học, hoá mô miễn dịch, người ta nhận thấy có nhiều typ mô học mới có các đặc điểm về hình thái, sinh học và gen học hoàn toàn riêng biệt [33]. So với trước đây, phân loại 2003 phản ánh đầy đủ hơn về các nhóm u buồng trứng có thể gặp, chi tiết hơn và có các tiêu

chuẩn mô học rõ ràng (dựa trên nhuộm HE thường quy) và có bổ sung một số tiêu chuẩn về hoá mô miễn dịch. Về cơ bản, nhóm u biểu mô - mô đệm vẫn được chia giống như phân loại trước đó nhưng có bổ sung một số typ: tuyến nhú, ung thư biểu mô xơ - tuyến (u xơ tuyến ác tính), u xơ tuyến, u xơ tuyến nang, u nang nhầy với nốt vách nang, u nang nhầy giả u nhầy phúc mạc, typ ruột, typ cổ trong tử cung, sarcom tuyến.

1.3.2.2. Phân loại u biểu mô buồng trứng của TCYTTG 2014

Các u biểu mô buồng trứng là không đồng nhất, chúng được phân loại chủ yếu dựa trên hình thái tế bào u, chúng được xác định là ung thư/giáp biên hay lành tính dựa vào mức độ tăng sinh tế bào, tính không điển hình của nhân và sự hiện diện hay vắng mặt của xâm nhập mô đệm. So với các phân loại u buồng trứng trước đó, phân loại năm 2014 có một số điểm khác biệt sau [4]:

- Bổ sung thêm typ u chế nhầy- thanh dịch.
- Bổ sung các typ u thanh dịch tăng sinh không điển hình, ung thư thanh dịch vi nhú không xâm nhập (độ ác tính thấp).
- Chia ung thư thanh dịch thành 2 độ: thấp và cao (bao gồm cả ung thư tuyến giống tế bào chuyển tiếp - transitional-like adenocarcinoma).
- Bỏ các typ ung thư biểu mô vảy và chuyển tiếp (thay bằng typ u Brenner).
- Bỏ 3 thứ typ ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến nhú bề mặt và ung thư biểu mô xơ- tuyến (u xơ tuyến ác tính).

(Chi tiết phân loại MBH và TNM của TCYTTG 2014 ở phần phụ lục).

Theo phân loại này, sự thay đổi về bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch có một số đặc điểm:

- Typ UTBM thanh dịch độ cao bộc lộ p53, BRCA1, WT1 và p16, đồng thời chỉ số Ki67 tăng, ER bộc lộ trong khoảng 2/3 các trường hợp.

- Typ UTBM thanh dịch độ thấp cũng bộc lộ các dấu ấn tương tự độ cao song chỉ số Ki67 thấp và bộc lộ các dấu ấn BRAF, KRAS (38% và 19%, tương ứng).

- 80% các trường hợp ung thư nhầy dương tính với CK7, dương tính yếu và thành ổ với CK20 trong khoảng 65% các trường hợp.

- UTBM dạng nội mạc dương tính với vimentin, cytokeratins (CK7, 97%; CK20, 13%), kháng nguyên màng biểu mô, estrogen và progesterone.

- UTBM tế bào sáng thường dương tính với HNF1- β (>90%) và âm tính với ER, WT1 trong khoảng >95% các trường hợp.

1.3.2.3. Phân loại theo độ mô học ung thư buồng trứng

Một số hệ thống phân độ mô học của UTBT bao gồm hệ thống phân loại của Silverberg [38], hệ thống phân loại của Liên đoàn sản phụ khoa quốc tế (FIGO) [39], hệ thống phân loại của TCYTTG (WHO) [4] và hệ thống phân loại của Nhóm ung thư phụ khoa (GOG) [40]. Mỗi hệ thống phân loại sử dụng một tiêu chuẩn khác nhau nhưng hầu hết đều phân thành ba mức độ: tốt, vừa và kém biệt hóa.

Hệ thống phân loại của Silverberg dựa trên đặc điểm về cấu trúc, nhân không điển hình và hoạt động nhân chia: dựa trên cấu trúc (đa số tuyến = 1, nhú = 2, đặc = 3), nhân không điển hình (nhẹ = 1, trung bình = 2, nặng = 3), và hoạt động nhân chia trên 10 vi trường có độ phóng đại cao (0 đến 9 = 1, 10 đến 24 = 2, $\geq 25 = 3$); điểm được xác định độ mô học (G1: 3 đến 5, G2: 6 đến 7, G3: 8 đến 9) [38].

Hệ thống phân loại của TCYTTG (2014) cho UTBM dạng nội mạc buồng trứng: Độ mô học của UTBM dạng nội mạc buồng trứng cũng giống như UTBM dạng nội mạc của nội mạc được chia thành 3 độ mô học dựa trên thành phần tế bào u sắp xếp thành đám đặc trong mô u: độ 1 (< 5%), độ 2 (5-50%) và độ 3 (>50%). Đa số các UTBM dạng nội mạc buồng trứng thường có

độ mô học thấp, các UTBM dạng nội mạc độ mô học cao thường nổi trội lên thành phần đặc biệt với các ổ vi tuyến.

Hệ thống phân loại của GOG [40] dựa trên typ mô bệnh học, sự kết hợp giữa tỷ lệ phần trăm và chỉ số nhân chia của biểu mô, sự xuất hiện nhân lớn tăng sắc với cấu trúc đặc hoặc dạng sàng, và chỉ số phân loại dựa trên điểm số trung bình của cấu trúc, hạt nhân, tỷ lệ nhân/bào tương, chỉ số nhân chia, sự xâm nhập vỏ hay xâm nhập mạch máu để phân loại thành ba mức độ: tốt, vừa và kém biệt hóa.

Tuy nhiên, các nhà mô bệnh học thường sử dụng kết hợp nhiều hệ thống phân loại khác nhau do giá trị của độ mô học chưa được làm sáng tỏ, một số báo cáo nhận thấy độ mô học u có thể có giá trị trong UTBT giai đoạn sớm nhưng lại giảm sút ở những bệnh nhân có giai đoạn bệnh tiến triển [41].

1.4. MỘT SỐ DẤU ẤN HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN

Ung thư nội mạc tử cung là một trong các u ác tính phổ biến nhất của đường sinh dục nữ, mặc dù tần suất gặp tương đối cao song những hiểu biết ở mức độ phân tử về sự phát triển và tiến triển của tổn thương vẫn chưa được hiểu rõ. Ở người bình thường, các tuyến nội mạc tử cung biến đổi phụ thuộc vào hormon trong chu kỳ kinh nguyệt. Hệ thống được kiểm soát chặt chẽ này bị xáo trộn trong quá sản nội mạc tử cung và UTBM với một loạt các thay đổi thúc đẩy sự tiến triển theo kiểu hình ác tính. Những thay đổi này có thể được chia thành các bước riêng biệt liên quan đến việc kích hoạt gen gây ung thư, làm bất hoạt gen ức chế khối u, mất quy định của các bộ điều chỉnh chu kỳ tế bào hoặc tăng các protein liên quan đến sự xâm lấn và tiến triển của khối u. Biểu hiện các dấu ấn miễn dịch phản ánh đặc điểm sinh học khác nhau như tình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR), tăng sinh các chỉ số tăng sinh tế bào (PCNA, MIB1) [42], các gen ung thư (oncogene-c-erbB-2), các sản phẩm gen ức chế khối u (pRb, protein p53), protein liên quan đến chu kỳ tế bào

(cyclin D1, cyclin E, p21/WAF1), chống apopt bcl-2), phân tử bám dính (CD44), enzyme phân giải protein (cathepsin D), protein sốc nhiệt (hsp27) và metallothionein (MT) đã cho thấy sự đóng góp của các phân tử này vào quá trình gây ung thư nội mạc tử cung. Ngoài ra, những dấu ấn sinh học này dường như có liên quan đến sự biệt hóa khối u hoặc sự xâm lấn của UTBM nội mạc, và do đó có thể được coi là chỉ số về hành vi sinh học của UTBM nội mạc. Hơn nữa, mối tương quan của các dấu hiệu phân tử này cho thấy những rối loạn di truyền này có thể liên quan đến việc kiểm soát sự tăng sinh và biệt hóa tế bào [43]. Người ta cũng sử dụng các dấu ấn miễn dịch nhằm phân biệt UTBM tuyến cổ tử cung với UTBM nội mạc [44], phân định UTBM nội mạc độ ác tính cao với độ ác tính thấp, chẩn đoán tổn thương tiền xâm lấn, phân biệt giữa UTBM nội mạc với nội mạc phản ứng [45],[46],[47].

Mặc dù phần lớn các khối u buồng trứng có thể dễ dàng được phân loại về hình thái tiêu chuẩn bằng phương pháp nhuộm HE thông thường. Tuy nhiên, các khó khăn trong chẩn đoán, thậm chí là rất khó khăn khi các khối u có nguồn gốc mô học tương tự hoặc thậm chí tương đối giống nhau [48]. Trong những trường hợp như vậy, HMMD đóng một vai trò quan trọng trong phân loại các khối u này. HMMD thường hữu ích để phân biệt giữa UTBT nguyên phát và di căn, đặc biệt là những u có nguồn gốc đại trực tràng. Nó cũng hữu ích trong việc chẩn đoán các khối u di căn buồng trứng khác, đặc biệt là trong trường hợp không xác định được u nguyên phát. Một số nghiên cứu cho biết có khoảng 90% các UTBM thanh dịch buồng trứng dương tính với CK7, 60% dương tính với CEA và 100% âm tính với CK20. Gần như 100% các trường hợp UTBM chế nhầy buồng trứng dương tính với CK7; khoảng 67% dương tính với CEA và 100% âm tính với CA125. Hai dấu ấn ER và PR dương tính 100% với các UTBM dạng nội mạc; hầu hết các u túi noãn hoàng dương tính với AFP; các u loạn mầm (dysgerminoma) dương tính với PLAP, các u phôi dương tính với CD30 và các u tế bào hạt dương tính với

calretinin và âm tính với AFP [43]. Nghiên cứu của Lubna Khan (2014) cho thấy 88,8% trường hợp UTBM thanh dịch buồng trứng dương tính lan tỏa đối với CK7, 60% dương tính với CA125 và 100% âm tính với CK20; có 100% trường hợp UTBM chế nhày buồng trứng dương tính với CK7, 66,66% cho thấy dương tính với CEA và 100% âm tính với CA125 [49].

Dưới đây là đặc điểm chính của một số dấu ấn miễn dịch thường sử dụng trong chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung và buồng trứng:

Vimentin: Vimentin là một sợi trung gian, bộc lộ trong các tế bào trung mô và trong phần lớn các UTNMTC, trong ung thư đường niệu thuần khiết. Bộc lộ đồng thời của vimentin và cytokeratin trọng lượng phân tử thấp có thể hỗ trợ trong việc chẩn đoán phân biệt của một UTBM tuyến cổ tử cung với một UTBM nội mạc. Vimentin dương tính mạnh trong các UTBM typ dạng nội mạc cầu nội mạc và âm tính với các UTBM tuyến của cổ tử cung. Sự bộc lộ vimentin trong UTBM buồng trứng không nhiều và cũng chưa có những phân tích cụ thể [50].

Kháng nguyên ung thư bào thai (CEA - Carcinoembryonic Antigen): CEA được Gold và Freeman tìm ra và đặt tên năm 1965. CEA dương tính trong các UTBT, ung thư biểu mô phế quản, ung thư biểu mô dạ dày - ruột, các ung thư biểu mô đại trực tràng, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tuỷ, ung thư biểu mô tuyến vú, UTNMTC, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư biểu mô tế bào chuyên tiếp. CEA luôn âm tính trong ung thư biểu mô thận, tuyến tiền liệt và u trung biểu mô ác tính [50].

Kháng nguyên màng tế bào biểu mô (EMA): EMA là kháng nguyên có mặt hầu hết trong các ung thư biểu mô như: UTBM buồng trứng, UTBM nội mạc, UTBM cổ tử cung, UTBM vú, UTBM thận, tuyến giáp, dạ dày, tụy, phổi và UTBM tuyến tiền liệt. Trong khi đó các u tế bào mầm, ung thư biểu mô bào thai, ung thư biểu mô giáp thể tuỷ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô vỏ thượng thận âm tính với EMA. Đặc biệt trong các u trung mô ác tính,

EMA dương tính rất mạnh, nó âm tính hoặc dương tính yếu với các tế bào trung mô lạnh. Tuy nhiên, EMA không hoàn toàn đặc hiệu với các tế bào biểu mô bởi vậy, người ta không sử dụng riêng biệt dấu ấn này để xác định sự biệt hoá biểu mô [50].

Cytokeratin 7 và cytokeratin 20 (CK7 và CK20): Trong các UTBMT, CK7 thường hiện diện ở: phổi, vú, buồng trứng, cổ tử cung, ung thư biểu mô đường mật, ung thư biểu mô niệu của bàng quang. Các u biểu mô ở buồng trứng và vòi tử cung đều dương tính màng tế bào với CK7 [51]. CK20 thường dương tính hằng định với ung thư biểu mô tuyến đại tràng, ung thư biểu mô tế bào Merkel biểu bì, ung thư biểu mô niệu; còn trong ung thư biểu mô dạ dày, tụy, ống mật thì CK20 không hằng định. Nó là một dấu hiệu hữu ích phân biệt các khối u chế nhầy của buồng trứng với nhiều loại u di căn khác được tìm thấy trong buồng trứng. Hầu hết các khối u biểu mô không chế nhầy ở buồng trứng CK20 âm tính. Sự kết hợp giữa 2 keratin này trong chẩn đoán đã mang lại nhiều kết quả phân biệt UTBMT của đại tràng với UTBMT buồng trứng [43].

Thụ thể nội tiết estrogen và progesteron (ER và PR) : ER và PR dương tính ở hầu hết các ung thư biểu mô tuyến vú, ngoài ra chúng còn dương tính trong các UTBT, ung thư cổ tử cung và cả ung thư tuyến giáp. ER và PR bộc lộ từ trung bình đến mạnh trong UTBM nội mạc typ dạng nội mạc nhưng không bộc lộ hoặc bộc lộ yếu trong UTBM tế bào sáng nội mạc [52].

Chỉ số tăng sinh nhân Ki-67: Ki-67 là một kháng nguyên ung thư, được tìm thấy trong sự tăng sinh và phân chia của tế bào và nhân, hiện diện ở kỳ hoạt động của tế bào (G1, S, G2 và phân bào), và vắng mặt trong kỳ nghỉ ngơi (G0). Mức độ tăng sinh của tế bào ung thư có liên quan trực tiếp với tiến triển và tiên lượng bệnh [53]. Nhiều nghiên cứu đã sử dụng dòng chảy tế bào để xác định pha S hoặc HMMD để nghiên cứu sự bộc lộ sự tăng sinh nhân Ki67. Các nghiên cứu phân tích đa biến cho thấy chỉ số Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu, tuy nhiên không có sự đồng thuận quốc tế về giá trị điểm cắt cho

tỷ lệ biểu hiện trong ung thư nội mạc và ung thư buồng trứng. Chỉ số tăng sinh nhân Ki67 (Ki67-LI) được ghi nhận là tỷ lệ phần trăm tế bào u dương tính trên 100 tế bào biểu mô sau khi đếm ít nhất 1000 tế bào. Nhiều nghiên cứu gần đây cho rằng chỉ số tăng sinh nhân Ki-67 từ 5% trở lên được coi là dương tính, nhóm có chỉ số tăng sinh nhân cao (> 50% tế bào u dương tính) và nhóm chỉ số tăng sinh nhân thấp (<50% tế bào u dương tính) [54], [53].

P53: là gen ức chế khối u phổ biến nhất liên quan đến 50% các khối u ác tính ở người, có tỷ lệ dương tính khá cao trong các UTBM buồng trứng và thấp hơn ở UTBM nội mạc [55]. Có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng p53 được coi là một yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ sống thêm trong UTBT [56].

MUC-1, MUC-2 và MUC-5AC: Ở mức hóa mô miễn dịch, các typ nhày chính bộc lộ (với nhiều biến đổi và trùng lặp là MUC-1 cho typ ruột), MUC-5AC cho typ lan tỏa, MUC-2 cho typ nhày và MUC-5B cho typ không xếp loại. Cũng có mối liên quan thú vị giữa typ chế nhày và vị trí u với ý nghĩa là MUC-5AC phổ biến với ung thư biểu mô của hang vị trong khi MUC-2 bộc lộ với khối lượng lớn hơn với ung thư biểu mô của tâm vị [57].

CD10: CD10 được xác nhận để đánh dấu tế bào mô đệm nội mạc tử cung ung thư và không ung thư; phân biệt UTBM nội mạc xâm nhập cơ tử cung hay chưa xâm nhập và phân biệt u mô đệm nội mạc tử cung với u cơ nhẵn tử cung. Tuy nhiên CD10 có thể bộc lộ không thường xuyên trong mô cơ nhẵn xung quanh tế bào UTBM nội mạc xâm nhập cơ tử cung, trong các u cơ nhẵn hoặc không bộc lộ trong u mô đệm nội mạc tử cung [50].

WT1: WT1 là một gen ức chế khối u của u Wilms gắn với DNA trong nhân tế bào, nằm trên nhiễm sắc thể 11 ở nhánh p13, bộc lộ với tế bào đệm nội mạc tử cung và các u trung biểu mô [58]. Giá trị của WT1 trong UTBM buồng trứng như sau:

- Là một dấu ấn tốt của các UTBM thanh dịch buồng trứng, vòi tử cung và màng bụng.

- Là dấu ấn hữu ích để phân biệt UTBM thanh dịch với UTBM dạng nội mạc hoặc UTBM thanh dịch với UTBM tế bào sáng.

- Phần lớn các UTBM buồng trứng không biệt hóa và UTBM tế bào chuyển tiếp dương tính. UTBM dạng nội mạc, UTBM tế bào sáng, UTBM chế nhầy hiếm dương tính lan tỏa.

CA125: CA125 là một glycoprotein trọng lượng phân tử cao được xác nhận bởi các kháng thể đơn dòng OC125 và M11. CA125 thường bộc lộ với các ung thư buồng trứng loại không chế nhầy nguyên phát, ngoài ra có thể bộc lộ với một số loại ung thư phụ khoa khác (cổ tử cung, nội mạc tử cung, vòi tử cung) và một số bệnh ung thư như tuyến tụy, vú, đại tràng, phổi và tuyến giáp [59]. Do đó đánh giá sự bộc lộ của CA125 là hạn chế vì nó có thể bộc lộ với tất cả biểu mô bề mặt của các cơ quan đường sinh dục nữ, các ung thư di căn từ ngoài đường sinh dục hoặc các u trung biểu mô.

Inhibin: Inhibin là một glycoprotein trọng lượng phân tử 32kD trong hormone tham gia vào cơ chế phản hồi tuyến yên- sinh dục. Inhibin bộc lộ tương đối nhạy với các u mô đệm dây sinh dục của buồng trứng và thường được sử dụng trong chẩn đoán phân biệt các khối u phụ khoa. U vỏ thượng thận cũng có thể bộc lộ với inhibin [60].

Calretinin: Calretinin là một glycoprotein trọng lượng phân tử 29kD được phát hiện trong hệ thống thần kinh trung ương giống như S-100. Calretinin dương tính với cả màng tế bào và hạt nhân, dương tính với hạt nhân là đặc trưng u trung biểu mô. Calretinin cũng bộc lộ với đại thực bào, schwannoma, u tế bào hạt, u vỏ thượng thận. Đặc biệt trong các u mô đệm dây sinh dục của buồng trứng, calretinin bộc lộ nhạy cảm hơn inhibin [60].

Alpha-fetoprotein: AFP là một glycoprotein được bộc lộ trong u túi noãn hoàng và các biến thể của nó. Các u buồng trứng khác có thể bộc lộ với AFP là UTBM biến thể dạng tế bào gan và ung thư biểu mô tế bào gan di căn,

u tế bào Sertoli-Leydig. Trong số các khối u tế bào mầm buồng trứng, bộc lộ AFP chỉ giới hạn trong u túi noãn hoàng mặc dù sự bộc lộ có thể thấy trong các ung thư biểu mô bào thai, hoặc trong các mô gan, ruột của u quái [61].

HMGA: HMGA1 và HMGA2 là các gen mã hóa protein thuộc nhóm HMGA (High Mobility Group A) có liên quan tới một loạt các quá trình điều hòa gen. Kết quả nghiên cứu hiện nay cho thấy HMGA2 được thể hiện trong một số khối u buồng trứng (74,5%) trong đó có ung thư biểu mô và cả u mô đệm dây sinh dục, tuy nhiên UTBM tế bào sáng chỉ dương tính trong khoảng 18% [62]. HMGA2 là một dấu ấn hữu ích trong chẩn đoán u cơ mạch ác tính của âm hộ và âm đạo.

HNF1- β : HNF1- β (Hepatocyte nuclear factor-1beta) là một yếu tố phiên mã có vai trò quan trọng trong UTBM tế bào sáng buồng trứng bằng cách qua trung gian của động học tế bào và chuyển hóa glucose. Đây là một dấu ấn tốt của UTBM tế bào sáng buồng trứng và đường niệu (phát hiện từ các nghiên cứu bộc lộ gen) [63].

P16: những năm gần đây, dấu ấn p16 đã được sử dụng như một công cụ trợ giúp chẩn đoán các bệnh lý phụ khoa. Trong tổn thương biểu mô vảy cổ tử cung từ loạn sản (CIN) tới ung thư cổ tử cung, p16 dương tính trong hầu hết các trường hợp, thường là những người nhiễm HPV có nguy cơ cao. Trong tổn thương tuyến cổ tử cung, p16 là một dấu ấn hữu ích để phân biệt giữa một ung thư tuyến cổ tử cung (dương tính lan tỏa) và một UTBM nội mạc typ dạng nội mạc (âm tính hoặc dương tính ổ). Trong các UTBT typ thanh dịch độ ác tính cao, p16 bộc lộ khá mạnh, còn các UTBT typ thanh dịch độ thấp, UTBM tế bào sáng, UTBM chế nhày và UTBM dạng nội mạc p16 thường âm tính hoặc chỉ dương tính ổ. Theo một số tác giả, trong UTBM nội mạc, p16 bộc lộ mạnh với UTBM typ thanh dịch giống như ung thư tuyến cổ tử cung (loại có liên quan đến HPV), với tỷ lệ dương tính từ 90-100%, còn

mức độ bộc lộ của p16 với typ dạng nội mạc khoảng 30% [44]. Để phân biệt giữa ung thư tuyến cổ tử cung với UTBM nội mạc người ta thường sử dụng bảng các dấu ấn: ER, vimentin, CEA, p16.

1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GÀN ĐÂY

1.5.1. Nghiên cứu về ung thư nội mạc tử cung

Năm 2014, Hội nghị đồng thuận đầu tiên của ba tổ chức của Châu Âu: ESMO (European Society for Medical Oncology), ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) và ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) [64] về UTNMTC đã được tổ chức tại Milan- Ý bao gồm một hội đồng đa ngành gồm 40 chuyên gia hàng đầu trong việc quản lý UTNMTC gồm các vấn đề chính sau: Phòng ngừa và sàng lọc, phẫu thuật, điều trị hỗ trợ và bệnh tiến triển và tái phát. Đặc biệt các vấn đề được thảo luận: 1/Điều trị như thế nào cho liệu pháp bảo tồn khả năng sinh sản ở bệnh nhân tăng sản không điển hình/ tân sinh nội mạc tử cung (EIN) và ung thư nội mạc tử cung độ I (EEC)?2/ Những dấu hiệu (phân tử) nào có thể giúp phân biệt các tổn thương ung thư giống với các tổn thương lành tính?3/Chỉ định vét hạch trong UTNMTC thế nào là hợp lý?4/Và nhiều vấn đề về phẫu thuật triệt căn, điều trị hỗ trợ và các giải pháp điều trị tái phát, di căn. Các nghiên cứu gần đây về UTNMTC có thể nhắc tới đó là nghiên cứu xây dựng bản đồ hạch trọng điểm trong UTNMTC của Holloway và CS [65]; nghiên cứu của Kong (2012) về xạ trị hỗ trợ với các UTNMTC giai đoạn I [66]; nghiên cứu của Wan J. và CS (2016) về sự không khác nhau của nồng độ hormon sinh dục UTNMTC loại I và II [67]; các nghiên cứu về sinh học phân tử của Jones và CS (2013) về vai trò của methyl hóa DNA và sự không bộc lộ của HAND2 trong phát triển UTNMTC [68]; nghiên cứu của Wu và CS (2017) về giải phóng chất đối kháng ức chế hormon tăng trưởng ngăn chặn xâm lấn của tế

bào UTNMTC bằng cách điều chỉnh xuống biểu hiện N-cadherin [69]; ý nghĩa của các phức hợp nucleoprotein ở đầu nhiễm sắc thể (telomere và telomerase) trong bệnh lý nội mạc tử cung của Hapangama và CS (2017) [70]. Về HMMD, Shen và CS (2017) [71] nghiên cứu về mức độ dương tính khác nhau của thụ thể nội tiết trong UTNMTC loại I và II nhận thấy mức độ dương tính của ER hoặc PR ở loại I cao hơn đáng kể (trên 90%) so với loại II ở cả phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh (71% hoặc 64%). Không có sự khác biệt về mức độ dương tính của ER hoặc PR trong UTNMTC loại I giữa phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh. Tuy nhiên, trong UTNMTC loại II, mức độ dương tính của ER hoặc PR ở phụ nữ tiền mãn kinh cao hơn đáng kể so với phụ nữ mãn kinh [71].

Hiện có nhiều nghiên cứu về tiên lượng của UTNMTC, trong đó nhấn mạnh đến mối liên quan với kết quả giải phẫu bệnh, cụ thể là:

- *Yếu tố tiên lượng - phân nhóm mô bệnh học*: Hầu hết các UTNMTC là ung thư tuyến. Các trường hợp adenoacanthomas (thành phần vảy lành tính) và adenosquamous carcinoma (thành phần vảy ác tính) là nhóm phổ biến thứ 2. Typ tế bào sáng và thanh dịch chiếm khoảng 10% và được coi là các phân nhóm mô bệnh học kém biệt hóa. Những phân nhóm này có xu hướng xâm lấn sâu vào cơ tử cung và chúng có xu hướng lan ra ngoài tử cung. Dữ liệu hiện tại cho thấy mức độ ác tính của UTNMTC liên quan trực tiếp đến thành phần tuyến chứ không phải là sự ác tính của biểu mô vảy. Sự có mặt của một thành phần vảy ác tính sẽ gợi ý xu hướng tồn tại của một thành phần ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa. Gần đây, bằng chứng đáng kể cho thấy ung thư biểu mô-liên kết (carcinosarcomas) không phải là một sarcoma thực sự, vì có vẻ như chúng đều có nguồn gốc từ biểu mô. Kết quả là các carcinosarcomas hiện được coi là một tập hợp con của UTNMTC loại II [72].

- *Độ biệt hóa*: Độ mô học của UTMTC từ lâu đã được chấp nhận là một chỉ số nhạy cảm của tiên lượng. Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biệt hóa tốt có xu hướng chỉ ở lớp nội mạc tử cung hoặc bề mặt nội mạc và bệnh ngoài tử cung. Tuy nhiên, nếu có tổn thương biệt hóa kém, các ung thư này có xu hướng ác tính hơn nhiều, liên quan đến sự xâm lấn đáng kể của nội mạc tử cung và thường có di căn ngoài tử cung ra phúc mạc, sau phúc mạc hoặc di căn đến xương chậu và/hoặc hạch động mạch chủ [73].

- *Xâm lấn cơ tử cung*: Mức độ xâm lấn của UTMTC là dấu hiệu nhất quán của độc lực khối u. Khi độ sâu của sự xâm lấn UTMTC tăng lên, khả năng mắc bệnh ngoài tử cung là lớn hơn. Độ sâu của sự xâm lấn là một yếu tố tiên lượng quan trọng hơn so với độ mô học của khối u [74].

- *Tế bào dịch màng bụng*: mặc dù chưa có những đánh giá cuối cùng về tầm quan trọng của kết quả đánh giá tế bào học dịch màng bụng, nhưng phần lớn dữ liệu trong các nghiên cứu cho thấy chúng đại diện cho một yếu tố tiên lượng độc lập [75]. Kết quả đánh giá tế bào học màng bụng cũng tương quan với các yếu tố tiên lượng khác, chẳng hạn như độ sâu xâm lấn của nội mạc tử cung và di căn hạch... [74].

- *Di căn hạch*: đã có một số lượng không nhỏ bệnh nhân được chẩn đoán mắc UTMTC giai đoạn I nhưng trên thực tế đã được phát hiện có di căn hạch khi đánh giá mô bệnh học các hạch này. Bệnh nhân ung thư biệt hóa kém, ung thư biểu mô tế bào sảng và thanh dịch, xâm lấn sâu vào cơ tử cung, tế bào dịch màng bụng dương tính hoặc di căn thượng thận có xu hướng tăng nguy cơ di căn hạch [11]. Theo SEER (2008-2014), tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đối với UTMTC là 81,1% và trong 9% bệnh nhân UTMTC di căn xa (trong đó có di căn hạch) có 16,3% sống thêm 5 năm [11].

- *Dấu ấn LICAM*: Một nghiên cứu đã tìm thấy biểu hiện của phân tử kết dính tế bào LICAM trong các UTMTC giai đoạn đầu là một yếu tố dự

báo mạnh mẽ của tái phát ung thư [76]. Trong một phân tích hồi cứu biểu hiện L1CAM trong 1021 bệnh phẩm vùi parafin ở giai đoạn I, UTNMTC loại I, các nhà nghiên cứu đã phát hiện có 17,7% mẫu bệnh phẩm dương tính với L1CAM và trong thời gian theo dõi trung bình là 5,3 năm, tỷ lệ tái phát là 51,4%/năm trong số các trường hợp dương tính so với chỉ 2,9%/năm trong số các trường hợp âm tính với L1CAM. Trong nghiên cứu, L1CAM có độ nhạy 0,74 cho tái phát và 0,77 cho tử vong và độ đặc hiệu tương ứng là 0,91 và 0,89. Những dữ liệu này cho thấy L1CAM là yếu tố tiên lượng tốt nhất trong giai đoạn I của ung thư nội mạc tử cung được công bố cho tới nay [77].

Các nghiên cứu về UTNMTC ở Việt Nam không nhiều và chưa có nghiên cứu nào về sự bộc lộ HMMD đồng thời cả hai loại ung thư biểu mô tuyến ở nội mạc và buồng trứng. Một số nghiên cứu về UTNMTC đã công bố có thể nhắc tới bao gồm Chu Hoàng Hạnh (2005), Đào Thị Hợp (1986) về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của UTNMTC [78], [79]; nghiên cứu đối chiếu lâm sàng - cận lâm sàng các UTNMTC của Phạm Thị Loan (2006) [80] và nghiên cứu về MBH, HMMD các UTNMTC của Lê Văn Phúc (2010) [81].

1.5.2. Nghiên cứu về ung thư buồng trứng

Các nghiên cứu về UTBT được công bố rất nhiều, có khoảng hơn 100.000 các bài viết có liên quan ít nhiều đến UTBT đã công bố trên y văn thế giới. Nghiên cứu của Wu và CS (2014) về vai trò của CK19 trong UTBM buồng trứng cho biết CK19 là một dấu ấn sinh học tiên lượng mới và là mục tiêu điều trị đầy hứa hẹn để ngăn ngừa di căn và tái phát đồng thời cải thiện kết quả lâm sàng chung cho bệnh nhân UTBT [82], cũng như nghiên cứu của Farra và CS về thụ thể E2F1 là một đích điều trị của UTBT [83]. Nghiên cứu của Zhang và CS (2019) về giá trị tiên lượng của IL-8 và IL-10 huyết thanh ở bệnh nhân UTBT đang hóa trị [84]. Các nghiên cứu về phân loại mô học các u buồng trứng, vùi tử cung của Duska và CS (2017) [85], của Meinhold-

Heerlein (2016) [86]. Nghiên cứu của Ramalingam (2016) về hình thái, kiểu hình miễn dịch và đặc điểm phân tử của UTBT [87]. Rambau và CS (2017) có nghiên cứu về gen học và HMMD các ung thư biểu mô chế nhầy - thanh dịch buồng trứng [88]. Mackenzie và CS (2015) công bố nghiên cứu về hình thái và đặc điểm sinh học phân tử của các ung thư biểu mô hỗn hợp buồng trứng [89]. Nghiên cứu của Lalwani và CS (2011) về hình thái, sinh học phân tử và di truyền tế bào của UTBT [90].

Các nghiên cứu về UTBT ở Việt Nam có khá nhiều song tập trung ở lĩnh vực lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, kết quả điều trị như các nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Huỳnh Thị Thu Thủy (2002) [91], đối chiếu chẩn đoán trước và sau phẫu thuật của Lý Thị Bạch Như (2004) [92], nghiên cứu về giá trị của CA 125 trong chẩn đoán UTBT của Đào Châu Kha và Cs (2006) [93], của Vũ Bá Quyết (2011) [94]. Nghiên cứu về hình thái học các UTBT của Lê Quang Vinh [95]. Các nghiên cứu về hóa mô miễn dịch u buồng trứng của Lê Trung Thọ và CS (2008) [96]. Tuy nhiên, nghiên cứu song song hai loại ung thư biểu mô tuyến của nội mạc và của buồng trứng về hình thái và dấu ấn miễn dịch hiện chưa thấy đề tài nào đã công bố tại Việt Nam.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bao gồm 202 bệnh nhân trong đó 107 bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học là UTBM nội mạc tử cung sau phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn (kèm vòi tử cung, hạch chậu hai bên) và 95 bệnh nhân có chẩn đoán sau phẫu thuật là UTBM buồng trứng được cắt buồng trứng chứa u kèm mạc nối lớn tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Những trường hợp UTBM nội mạc tử cung nguyên phát được phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn, mô u còn nguyên vẹn, được phẫu tích theo yêu cầu nghiên cứu, thu nhận để đánh giá cả hạch chậu.
- Những trường hợp UTBM buồng trứng nguyên phát được phẫu thuật cắt toàn bộ buồng trứng chứa u, các vùng mô kèm theo (tử cung/mạc nối/vòi tử cung và hạch vùng nếu có).
- Những trường hợp hồi cứu còn đủ tiêu bản mô u, mô lân cận u, còn các khối nén đủ bệnh phẩm và đạt yêu cầu chất lượng để cắt nhuộm HE, hóa mô và hóa mô miễn dịch.
- Các trường hợp nghiên cứu đều có hồ sơ lưu trữ đầy đủ các thông tin cần thiết (tuổi, chẩn đoán lâm sàng, chẩn đoán giai đoạn sau phẫu thuật).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tất cả những trường hợp không thỏa mãn bất kỳ một trong số các tiêu chuẩn chọn mẫu nêu trên.
- Những trường hợp UTBM nội mạc tử cung và buồng trứng nguyên phát nhưng không phải thứ typ của ung thư biểu mô tuyến.

- Những trường hợp phẫu thuật lại, phẫu thuật thăm dò hay sinh thiết qua soi, nội soi, hút buồng tử cung.
- Những trường hợp có ung thư tại nội mạc tử cung hay buồng trứng nhưng không xác định được nguồn gốc.
- Những bệnh nhân có hai ung thư.

2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- *Cỡ mẫu*: 202 bệnh nhân
- *Chọn mẫu*: không xác suất, có chủ đích, đảm bảo hai định vị nội mạc tử cung và buồng trứng với số lượng đủ để phân tích. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTBM nội mạc tử cung nguyên phát và UTBM buồng trứng nguyên phát tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: bệnh viện Phụ sản Trung ương.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2013 đến tháng 10/2018.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu.

2.2.2. Các biến số dùng trong nghiên cứu

- *Nhóm tuổi*: bệnh nhân nghiên cứu được phân nhóm tuổi như sau: <40 tuổi; 40 - 49 tuổi; 50 - 59 tuổi; 60 – 69 tuổi và \geq 70 tuổi.
- *Typ mô bệnh học*: xác định typ mô bệnh học UTBM nội mạc tử cung và UTBM buồng trứng theo tiêu chuẩn phân loại của TCYTTG năm 2014 [4] được trình bày tại bảng 2.1 và bảng 2.2:

Bảng 2.1. Typ mô bệnh học UTBM nội mạc tử cung

STT	Typ mô bệnh học
1	UTBM dạng nội mạc
	Biến thể với biệt hóa vảy
	Biến thể tuyến nhung mao
	Biến thể chế tiết
2	UTBM chế nhầy
3	Ung thư nội biểu mô thanh dịch
4	UTBM thanh dịch
5	UTBM tế bào sáng
6	UTBM tuyến hỗn hợp

Bảng 2.2. Typ mô bệnh học UTBM buồng trứng

STT	Typ mô bệnh học
1	UTBM thanh dịch độ thấp
2	UTBM thanh dịch độ cao
3	UTBM chế nhầy
4	UTBM dạng nội mạc
5	UTBM tế bào sáng
6	UTBM chế nhầy-thanh dịch

- **Tính chất xâm lấn của mô u:**

UTBM nội mạc tử cung:

- + Chỉ giới hạn ở lớp nội mạc
- + Xâm lấn $<1/2$ lớp cơ tử cung
- + Xâm lấn $>1/2$ lớp cơ tử cung

UTBM buồng trứng:

+ U giới hạn ở buồng trứng

+ U lan tràn mạc nối

- **Tình trạng di căn hạch và mạc nối**

+ Số hạch di căn ung thư

+ Mạc nối di căn: Có/không

- **Độ mô học của ung thư nội mạc [4]**

+ *Độ 1 (G1) (biệt hóa cao)*: < 5% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.

+ *Độ 2 (G2) (biệt hóa vừa)*: 6 - 50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.

+ *Độ 3 (G3) (kém biệt hóa)*: > 50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc.

Đối với typ UTBM thanh dịch, tế bào sáng thì độ mô học được xem xét dựa vào độ của nhân, tiêu chuẩn như sau:

+ *Độ 1*: nhân có hình bầu dục hoặc thon dài, chất nhiễm sắc phân tán đều. hạt nhân nhỏ, ít nhân chia.

+ *Độ 3*: nhân lớn rõ và đa hình thái, chất nhiễm sắc không đều thô và hạt nhân rõ bắt màu toan, nhiều nhân chia.

+ *Độ 2*: nhân có đặc điểm giữa độ 1 và độ 3.

- **Độ mô học của ung thư biểu mô buồng trứng (theo Silverberg) [38]:**

a. *Mẫu cấu trúc:*

Tuyến = 1; Nhú = 2; Đặc = 3.

b. *Mức độ không điển hình về tế bào:*

Nhẹ = 1; Trung bình = 2; Nặng = 3.

c. *Chỉ số phân bào trên 10 vi trường độ phóng đại lớn:*

0-9 = 1; 10-24 = 2; $\geq 25 = 3$.

Điểm tổng hợp (điểm mẫu cấu trúc + điểm mức độ không điển hình về tế bào + điểm chỉ số phân bào):

Độ I = 3-5 điểm; Độ II = 6-7 điểm; Độ III = 8-9 điểm.

- **Giai đoạn bệnh:** Theo phân loại của FIGO 2014 [4] được trình bày tại bảng 2.3 và bảng 2.4:

Bảng 2.3. Giai đoạn ung thư nội mạc tử cung

Giai đoạn	Tính chất tổn thương
I	U giới hạn ở thân TC
IA	U giới hạn ở nội mạc hoặc xâm nhập ít hơn ½ chiều dày cơ TC
IB	U xâm nhập hơn ½ chiều dày cơ TC
II	U xâm nhập tới mô đệm cổ TC nhưng không vượt ra ngoài TC
III	Tùy theo vị trí và khu vực lan tràn u:
IIIA	U xâm nhập tới thành mạc tử cung hoặc lan tới hai phần phụ (có thể xâm nhập trực tiếp hoặc di căn tới)
IIIB	U xâm nhập tới âm đạo (có thể xâm nhập trực tiếp hoặc di căn tới)
IIIC	Di căn tới thành chậu hoặc hạch cạnh động mạch chủ
IIIC1	Di căn hạch chậu
IIIC2	Di căn tới hạch cạnh động mạch chủ và/hoặc hạch chậu
IVA	U xâm nhập bàng quang hoặc niêm mạc ruột
IVB	Di căn xa (bao gồm cả di căn âm đạo, thành chậu hoặc phần phụ)

Bảng 2.4. Giai đoạn ung thư buồng trứng

Giai đoạn	Tính chất tổn thương
I	U giới hạn ở buồng trứng
IA	U giới hạn ở một buồng trứng (vỏ bọc còn nguyên vẹn) hoặc ở bề mặt vòi tử cung; không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
IB	U còn giới hạn ở cả hai buồng trứng (vỏ bọc còn nguyên vẹn) hoặc ở bề mặt vòi tử cung; không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
IC	U giới hạn ở một hoặc cả hai buồng trứng hoặc bề mặt vòi tử cung, có kèm theo các dấu hiệu sau:
IC1	Lan tràn do phẫu thuật
IC2	Vỏ khối u đã bị nứt trước khi phẫu thuật hoặc khối u có ở bề mặt buồng trứng hay vòi tử cung
IC3	Có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng
II	U có ở một hoặc hai buồng trứng hoặc vòi tử cung, có lan tràn vào khung chậu hoặc phúc mạc tiểu khung.
IIA	Xâm lấn hoặc lan vào tử cung hoặc vòi tử cung; không có tế bào ác tính trong dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
IIB	Xâm lấn những mô khác của khung chậu.
III	U có ở một hoặc hai buồng trứng hoặc vòi tử cung, hoặc phúc mạc tiểu khung, có di căn vi thể vào phúc mạc, có thể di căn ra ngoài khung chậu hoặc di căn hạch lympho sau phúc mạc.
IIIA1	Chỉ di căn hạch lympho sau phúc mạc
IIIA1i	Di căn hạch lympho, kích thước hạch lớn nhất <10mm
IIIA1ii	Di căn hạch lympho, kích thước hạch lớn nhất >10mm
IIIA2	Di căn vi thể ngoài khung chậu và phúc mạc tiểu khung hoặc di căn hạch lympho sau phúc mạc
IIIB	Di căn vượt ra ngoài phúc mạc thành chậu, khối lớn nhất <2cm, có thể có hoặc không di căn hạch lympho sau phúc mạc
IIIC	Di căn vượt ra ngoài phúc mạc thành chậu, khối lớn nhất >2cm, có thể có hoặc không di căn hạch lympho sau phúc mạc (trừ những u di căn tới vỏ bao gan hoặc lách)
IV	Di căn xa (trừ di căn màng bụng)
IVA	Trong dịch màng phổi có tế bào u
IVB	Di căn tới các tạng ngoài ổ bụng (bao gồm cả hạch chậu và hạch ngoài khoang bụng)

- **Hóa mô miễn dịch:**
 - + Tỷ lệ và mức độ bộc lộ của các dấu ấn ER, PR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, MUC5AC, CEA, EMA, p53, WT1, HNF1- β , chỉ số tăng sinh nhân Ki67 (Ki67-LI)
 - + Tỷ lệ đồng bộc lộ và không đồng bộc lộ của các cặp dấu ấn CK7, CK20 và ER, PR
- **Mối liên quan giữa bộc lộ các dấu ấn miễn dịch với:**
 - + Typ mô bệnh học
 - + Độ mô học
 - + Giai đoạn bệnh

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- **Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu:** Thu thập số liệu về tuổi theo hồ sơ bệnh án.
- **Nghiên cứu mô bệnh học**

Đánh giá đặc điểm đại thể:

Các trường hợp ung thư nội mạc tử cung

- + Bệnh phẩm sau phẫu thuật được mô tả đánh giá đại thể, lấy 5 mảnh (đảm bảo có nội mạc; cơ tử cung, thanh mạc để đánh giá xâm lấn). Mỗi mảnh bệnh phẩm có kích thước 1 x 2 x 2cm. Ghi mã số, vị trí lấy bệnh phẩm.
 - + Bệnh phẩm sau phẫu tích được cố định sơ bộ ngay trong dung dịch formol trung tính 10% trong thời gian 8 giờ.
- Pha lại bệnh phẩm đã cố định sơ bộ với các mảnh có kích thước 1x 1x 0,5cm.
- + Pha bệnh phẩm hạch, mỗi hạch lấy 01 mảnh, cố định ngay trong dung dịch formol trung tính 10%.

- + Vòi tử cung, cổ tử cung: Mỗi vị trí lấy 02 mảnh để xét nghiệm mô bệnh học với các bước giống như mô nội mạc tử cung.
- + Tiến hành nhuộm HE theo quy trình thường quy tại Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Các trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng

- + Bệnh phẩm sau phẫu thuật được mô tả đánh giá đại thể, lấy 5 mảnh. Mỗi mảnh bệnh phẩm có kích thước 1 x 2 x 2cm. Ghi mã số, vị trí lấy bệnh phẩm.
- + Bệnh phẩm sau phẫu tích được cố định sơ bộ ngay trong dung dịch formol trung tính 10% trong thời gian 8 giờ.
- + Pha lại bệnh phẩm đã cố định sơ bộ với các mảnh có kích thước 1x 1 x 0,5cm.
- + Pha bệnh phẩm hạch (nếu có), mỗi hạch lấy 01 mảnh, cố định ngay trong dung dịch formol trung tính 10%.
- + Pha bệnh phẩm mạc nối: Dùng tay nắn toàn bộ mạc nối, không bỏ sót vùng nào, tất cả các vùng nghi ngờ có nốt, cục, đám cứng đều cắt mảnh 1 x 1 x 0,5cm để chuyển đúc. Nếu không có bất cứ u cục nào, lấy 2 mảnh vùng mạc nối dày nhất để chuyển đúc.
- + Tất cả các mẫu mô được cố định trong dung dịch formol trung tính. Sau đó các bệnh phẩm được chuyển, đúc trong paraffin, cắt và nhuộm tiêu bản theo phương pháp Hematoxylin-Eosin (HE) thường quy tại Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Phân loại MBH:

Các tiêu bản nhuộm HE được xếp loại MBH theo bảng phân loại của TCYTTG-2014 [4]. Tiêu chuẩn chẩn đoán như sau:

+ UTBM nội mạc tử cung:

➤ ***UTBM dạng nội mạc:***

- Gọi lại cấu trúc tuyến nội mạc bình thường
- Cấu trúc tuyến tăng sinh chen chúc nhau, phân nhánh phức tạp, dạng sàng hoặc các tuyến dựa vào nhau không có mô đệm ngăn cách.
- Bao gồm 3 biến thể:
 - ✓ *Biến thể biệt hóa vảy:* Thành phần biệt hóa vảy chiếm ít nhất là 10% thành phần u, không được tính vào vùng đặc của u để phân độ mô học.
 - ✓ *Biến thể tuyến nhung mao:* Cấu trúc như hình lá mảnh được bao phủ bởi tế bào biểu mô trụ phân tầng. Nhân tế bào không điển hình mức độ nhẹ đến vừa, có thể thấy nhân không điển hình độ cao.
 - ✓ *Biến thể chế tiết:* Được nhận biết bởi sự hiện diện của hóc sáng glycogen ở vùng trên và/hoặc dưới nhân như là pha chế tiết sớm của NMTC.

➤ ***UTBM chế nhầy:***

- Cấu trúc tuyến chế nhầy nổi trội, chiếm trên 50% tế bào u.
- Nhân tế bào thường không điển hình mức độ nhẹ.
- Nhiều tuyến giãn rộng lòng chứa nhầy với thành phần tế bào viêm cấp.
- Hiếm gặp dị sản ruột.

➤ ***UTBM thanh dịch:***

- Cấu trúc như nổi trội, bên cạnh đó cũng có dạng tuyến và vùng đặc.
- Nhú có đặc điểm nhú hỗn hợp như trong UTBM thanh dịch của buồng trứng. Nhú hình lá ngắn và xơ dày hoặc mỏng mảnh.
- Tế bào phủ trên các nhú hoặc lót các hình tuyến đôi khi tạo thành các nhú nhỏ thậm chí khối đặc hoặc có nhiều đám tế bào lơ lửng trong khe giữa các nhú hoặc trong lòng tuyến.

➤ ***Ung thư nội biểu mô thanh dịch:***

- Thường phát triển trên một polyp hoặc trên nền một nội mạc loạn dưỡng teo đét, có thể xuất hiện trong ung thư thanh dịch nội mạc, ung thư hỗn hợp hoặc đôi khi trong ung thư tế bào sáng.
- Cấu trúc dạng nhú giống như ung thư thanh dịch nội mạc, nhân không điển hình, có thể thấy nhân chia.
- Không thấy xâm nhập cơ tử cung.

➤ ***UTBM tế bào sáng:***

- Cấu trúc ống, nhú, ống nang hoặc thể đặc và hầu hết thường bao gồm hỗn hợp hai hoặc nhiều thành phần trên.
- Thể đặc thường gồm những đám tế bào sáng trộn lẫn với tế bào ưa axit. Ngược lại các thể nhú, ống tuyến, nang phần lớn bao gồm các tế bào hình đỉnh mũ, rải rác có tế bào sáng và ưa toan.
- Chẩn đoán phân biệt với biến thể UTBM tuyến chế tiết dạng nội mạc, UTBM thanh dịch.

➤ ***UTBM tuyến hỗn hợp:***

- Bao gồm ít nhất hai typ mô học khác nhau của UTBM tuyến nội mạc (mỗi thành phần chiếm ít nhất là 5%).

+ ***UTBM buồng trứng:***

➤ ***UTBM thanh dịch độ thấp:***

- Cấu trúc tuyến nhú nhỏ, có thể thấy ổ nhỏ tế bào xâm nhập mô đệm.
- Mức độ không điển hình về tế bào học và hoạt động nhân chia thay đổi, nhưng hầu hết trong các ung thư biểu mô thanh dịch độ thấp sự không điển hình của nhân và nhân chia thường ít gặp.
- Có thể gặp thể cát (psammoma body), hiếm gặp hoại tử.

➤ ***UTBM thanh dịch độ cao:***

- Cấu trúc của u thay đổi từ tuyến nhú, dạng sàng đến đám đặc. Các nhú có xu hướng lớn và phức tạp.

- Các tuyến có hình khe điển hình hoặc không đều và có mật độ tế bào cao, có thể thấy những ổ phát triển vi nang, hoặc cả tế bào nhân.
- Có thể chứa các loại tế bào khác như một thành phần tối thiểu (dưới 5%) gây khó khăn cho chẩn đoán nhưng không ảnh hưởng đến diễn biến bệnh.

➤ ***UTBM chế nhầy:***

- Cấu trúc tuyến, nhú, ống nhỏ, dây hoặc ổ tế bào xâm nhập mô đệm.
- Bào tương rộng chế nhầy, nhân tế bào bất thường mức độ nhẹ.
- Mô đệm giống mô đệm của buồng trứng hoặc mô đệm xơ.
- Có thể bao gồm cả vùng lành tính hoặc giáp biên.
- Chẩn đoán phân biệt với UTBM chế nhầy di căn từ ruột già, ruột thừa, tụy, đường mật, dạ dày, hoặc cổ tử cung.

➤ ***UTBM dạng nội mạc:***

- Cấu trúc giống UTBM dạng nội mạc ở tử cung.
- Thể biệt hoá cao có các tuyến hình tròn, bầu dục hoặc ống nhỏ, có thể gặp dạng sàng hay vi nhung mao.
- Biệt hoá vảy gập trong 30 – 50% các trường hợp, thường dưới dạng các phôi dâu, các tế bào vảy lành tính về tế bào học).

➤ ***UTBM tế bào sáng:***

- Cấu trúc phổ biến là nhú, nang và ống nhỏ. Hiếm hơn các u có thể có hình thái lưới giống như hình thái của u túi noãn hoàng.
- Các typ tế bào phổ biến nhất là các tế bào sáng và các tế bào đỉnh đầu to. Đôi khi có các tế bào ưa toan với bào tương rộng, trong một số trường hợp chúng chiếm phần lớn khối u.

➤ ***UTBM chế nhầy-thanh dịch:***

- Cấu trúc hỗn hợp với nhiều thành phần biểu mô khác nhau trong đó có sự trội lên của thành phần biểu mô thanh dịch và chế nhầy typ cổ trong.

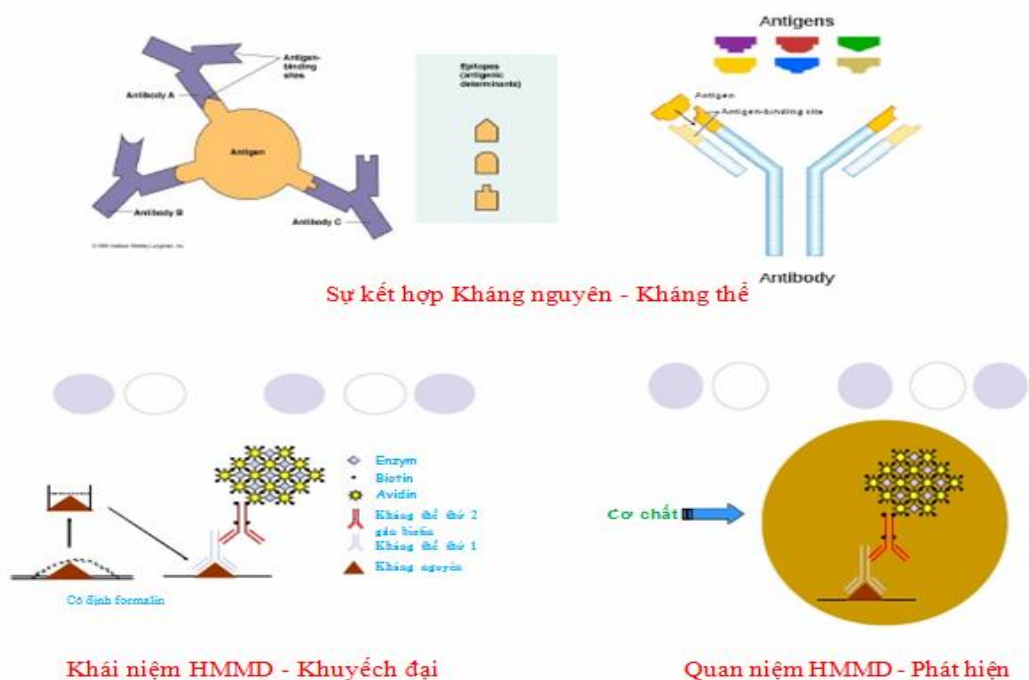
- Có thể gặp các ổ nhỏ tế bào biệt hóa dạng nội mạc, tế bào chuyển tiếp, tế bào vảy hoặc tế bào sừng.

- ***Nghiên cứu hóa mô miễn dịch:***

Nhuộm HMMD theo phương pháp ABC, các kháng thể của hãng BioSP, Sigma và Dako, nồng độ pha loãng kháng thể theo hướng dẫn của từng nhà sản xuất. Tất cả các dấu ấn nhuộm đều có chứng âm và chứng dương. Toàn bộ các tiêu bản nhuộm HMMD được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư.

Nguyên lý của phương pháp hóa mô miễn dịch:

HMMD là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt, sử dụng kháng thể (KT) đặc hiệu để xác định sự hiện diện của các kháng nguyên (KN) tương ứng trên các lát cắt mô học hoặc trên các loại tế bào có trong mô. Nguyên tắc là cho KT đặc hiệu lên mô, nếu trong mô có KN sẽ có phản ứng kết hợp KN – KT [97].



Hình 2.1. Nguyên lý của phương pháp hóa mô miễn dịch

Kháng thể và nồng độ kháng thể:

Các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu được trình bày tại bảng 2.5:

Bảng 2.5. Các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu

STT	Tên kháng thể	Hãng sản xuất	Nồng độ
1	Monoclon Rabbit Anti-Human Cytokeratin 7, clone:EP16	BioSP	Pha sẵn
2	Monoclon Rabbit Anti-Human Cytokeratin 20, clone:EP23	BioSP	Pha sẵn
3	Monoclon Mouse Anti-Human p53, clone: DO7	BioSP	Pha sẵn
4	Monoclon Rabbit Anti-Human Ki-67, clone: EP5	BioSP	Pha sẵn
5	Monoclon Mouse Anti-Human CEA, clone BSB-13(CEA31)	BioSP	Pha sẵn
6	Polyclonal Rabit Anti-Human MUC- 1, Clone: Ab15418	Dako	1/100
7	Monoclonal Mouse Anti- Human MUC-2, Clone CCP58	Dako	1/25
8	Monoclonal Mouse Anti-Human MUC5AC, Clone CLH2	Dako	1/25
9	Monoclon Mouse Anti-Human EMA, clone: E29	BioSP	Pha sẵn
10	Monoclon Mouse Anti-Human WT1, clone: 6F-H2	BioSP	Pha sẵn
11	Monoclonal Anti-HNF1B antibody produced in mouse, clone CL0374	Sigma	1/650
12	Monoclon Rabbit Anti-Human Estrogen Receptor, clone: RBT11	BioSP	Pha sẵn
13	Monoclon Rabbit Anti-Human Progesterone Receptor, clone:RBT22	BioSP	Pha sẵn

Các bước tiến hành

- Chuẩn bị tiêu bản
- Cắt tiêu bản
- Chuẩn bị dung dịch Tris-Bufer-Saline (TBS)
- Phục hồi nhóm quyết định kháng nguyên (Epitop Retrieval Techniques)
- Khử hoạt động men nội sinh
- Pha loãng kháng thể
- Nhuộm tiêu bản:

Phương pháp ABC được thực hiện theo các bước:

1. Tiêu bản sau khi tẩy paraffin được nhúng nước cất 2 lần x 5 phút
 2. Khử peroxydase nội sinh bằng dung dịch H_2O_2 x 5 phút
 3. Rửa tiêu bản bằng nước cất 2 lần x 2 phút
 4. Bộc lộ KN bằng protein K hoặc nồi áp suất hoặc lò vi sóng
 5. Rửa nước cất 2 lần x 2 phút
 6. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần x 2 phút
 7. Khử các protein không đặc hiệu với huyết thanh ngựa thường 1% x 5 phút (không được rửa)
 8. Phủ KT thứ nhất x 60 phút
 9. Rửa tiêu bản TBS 2 lần x 5 phút
 10. Phủ KT thứ hai x 30 phút
 11. Rửa tiêu bản TBS 2 lần x 5 phút
 12. Phủ phức hợp Avidin-Biotin Conjugate (ABC) x 30 phút
 13. Rửa tiêu bản TBS 2 lần x 5 phút
 14. Phủ dung dịch Diaminno Benzidine (DAB) x 10 phút
 15. Rửa nước chảy x 5 phút
 16. Nhuộm nhân bằng hematoxyline hoặc xanh methyl x 20-30 giây
- Khử nước, làm sạch tiêu bản rồi đọc kết quả trên kính hiển vi quang học

Đánh giá kết quả nhuộm:*Điều kiện đọc kết quả:*

- Phải có tiêu bản chứng âm (trong quá trình nhuộm bỏ qua giai đoạn kháng thể thứ nhất) và chứng dương (nhuộm kèm với tiêu bản mô đã biết chắc chắn là dương tính), có thể dùng chứng dương ngay trong tiêu bản nhuộm, được gọi là nội chứng.
- Phải đối chiếu với tiêu bản nhuộm HE để biết vùng cần đọc kết quả là vùng nào.
- Biết rõ vị trí kháng nguyên cần xác định ở nhân, bào tương hay màng tế bào.

Đọc kết quả:

- Âm tính: chỉ có màu xanh của nhân.
- Dương tính: nếu có hiện diện kháng nguyên trên tế bào sẽ có màu vàng nâu.

Cách đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch**+ Đối với ER, PR:**

- Bắt màu ở nhân tế bào
- Tính điểm dựa vào phương pháp H-score cải biên = TL(%) x CD (từ 0 đến 300 điểm)

Tỷ lệ (TL): 0, 1 = 1/100, 2 = 1/10, 3 = 1/3, 4 = 2/3, 5 = 1/1

Cường độ (CD): 0 = không bắt màu, 1 = yếu, 2 = vừa, 3 = mạnh

- Dương tính: khi tổng điểm > 10

+ Đối với CK7, CK20, CEA, EMA

- Bắt màu ở bào tương tế bào

0: Hoàn toàn không bắt màu.

1+: Không thấy hoặc nhuộm màng bào tương dưới 10% tế bào u.

2+: Màng bào tương bắt màu từ yếu đến trung bình được thấy 10-50% tế bào u.

3+: Màng bào tương bắt màu toàn bộ với cường độ mạnh được quan sát thấy trên 50% các tế bào u.

- Dương tính: chỉ 2+ và 3+ mới được coi là dương tính (2+: dương tính ỏ và 3+: dương tính lan tỏa).

+ ***Đối với WT1***

- Bắt màu ở nhân tế bào

0: Hoàn toàn không bắt màu hoặc rải rác <5%

1+: Nhuộm nhân tế bào từ 5 đến 25% tế bào u.

2+: Nhuộm nhân tế bào từ 25% đến 50% tế bào u.

3+: Nhuộm nhân tế bào 50-75% tế bào u.

4+: Nhuộm nhân tế bào trên 75% tế bào u

- Dương tính: khi từ 1+ trở lên(1+, 2+: dương tính ỏ và 3+, 4+: dương tính lan tỏa).

+ ***Đối với HNF1- β***

- Bắt màu ở nhân tế bào

0: Hoàn toàn không bắt màu

1+: Nhuộm nhân tế bào dưới 1% tế bào u.

2+: Nhuộm nhân tế bào từ 1-10% tế bào u.

3+: Nhuộm nhân tế bào từ 10-50% tế bào u.

4+: Nhuộm nhân tế bào trên 50% tế bào u

- Dương tính: khi từ 1+ trở lên.

+ ***Đối với MUC1, MUC2, MUC5AC***

- Bắt màu ở bào tương tế bào: MUC-1, MUC2 và MUC5AC dương tính khi có màu nâu đỏ của chất nhầy trong lòng tuyến, dạng màng ở cực đỉnh tế bào và bào tương tế bào.

- Dương tính: phản ứng dương tính khi có trên 10% bào tương tế bào u bắt màu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học.

+ **Đối với p53**

- Bất màu ở nhân tế bào: biểu hiện dương tính khi nhân tế bào có màu nâu đỏ, kết quả âm tính khi nhân tế bào không bắt màu vàng nâu.
- Dương tính: phản ứng dương tính nếu trên 2% nhân tế bào bắt màu với cường độ đủ nhận thấy dưới kính hiển vi quang học.

+**Đối với Ki-67:**

- Ki67 dương tính khi có bất kỳ nhân tế bào u bắt màu.
- Chỉ số tăng sinh Ki67 (Ki67-LI) được ghi nhận là tỷ lệ phần trăm tế bào u dương tính trên 100 tế bào biểu mô sau khi đếm ít nhất 1000 tế bào ở vi trường có độ phóng đại x400.

Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm:

- Kiểm chứng dương:
 - ER, PR, MUC1, EMA: Biểu mô tuyến vú lành
 - MUC2, CEA: Biểu mô tuyến đại tràng lành
 - MUC5AC: Biểu mô tuyến dạ dày lành
 - Ki67: Biểu mô tuyến amidan lành
 - CK7: Ung thư biểu mô tuyến phổi
 - CK20, p53: Ung thư biểu mô tuyến đại tràng
 - HNF1- β : Ung thư biểu mô tế bào gan
 - WT1: Thận bình thường
- Kiểm chứng âm: Không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản đối với tất cả các trường hợp nhuộm tiêu bản chứng âm.

2.3. XỬ LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Các số liệu thu thập được xử lý theo phần mềm tin học SPSS 16.0

Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học.

Các biến số độc lập và phụ thuộc được phân tích và trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ %, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị thấp nhất, giá trị cao nhất trên các bảng đơn và biểu đồ.

Tính mối liên quan giữa các yếu tố typ mô bệnh học với sự bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch, giữa typ mô bệnh học với độ mô học và giai đoạn bệnh. Sử dụng phép kiểm Chi-square để phân tích sự khác biệt giữa các biến định tính, nếu trong các nhóm định lượng có bất kỳ giá trị nào < 6 thì chúng tôi sẽ chọn phép kiểm Fisher để kiểm định với tiêu chí $p < 0,05$ là có ý nghĩa về mặt thống kê.

2.4. KHẮC PHỤC SAI SỐ

Bệnh phẩm lấy nhiều vùng để có tính đại diện và sát với tiêu chuẩn phân loại.

Nhận định kết quả nhuộm HE để định typ mô bệnh học cùng với thầy hướng dẫn, những trường hợp khó sẽ thông qua hội chẩn.

Kết quả nhuộm HMMD đều có chứng dương và âm.

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

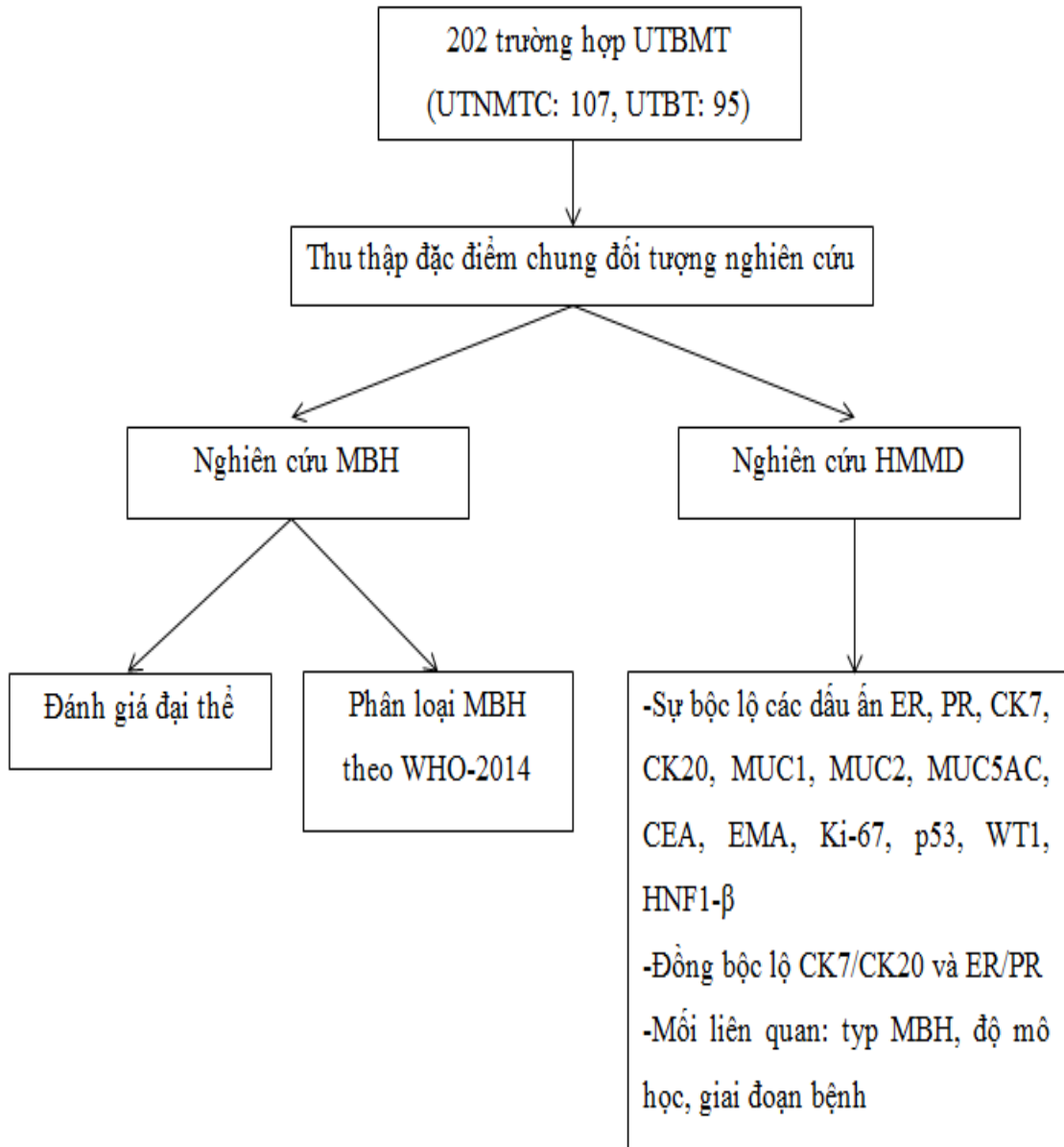
Nghiên cứu này không vi phạm vấn đề y đức do mẫu bệnh phẩm là các mẫu mô ung thư nội mạc tử cung và buồng trứng của bệnh nhân sau khi phẫu thuật được làm xét nghiệm tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương và được nghiên cứu HMMD ở Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

Kết quả nghiên cứu không được sử dụng vào mục đích thương mại, tuyệt đối không tiết lộ thông tin các bệnh nhân trong nghiên cứu.

Chúng tôi cam đoan, nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích duy nhất là nâng cao khả năng chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh để phục vụ người bệnh và cộng đồng, không nhằm mục đích nào khác và không gây bất kỳ tổn hại nào cho người bệnh.

Không có sự phân biệt giữa bệnh nhân nghiên cứu và bệnh nhân không nghiên cứu.

2.6. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

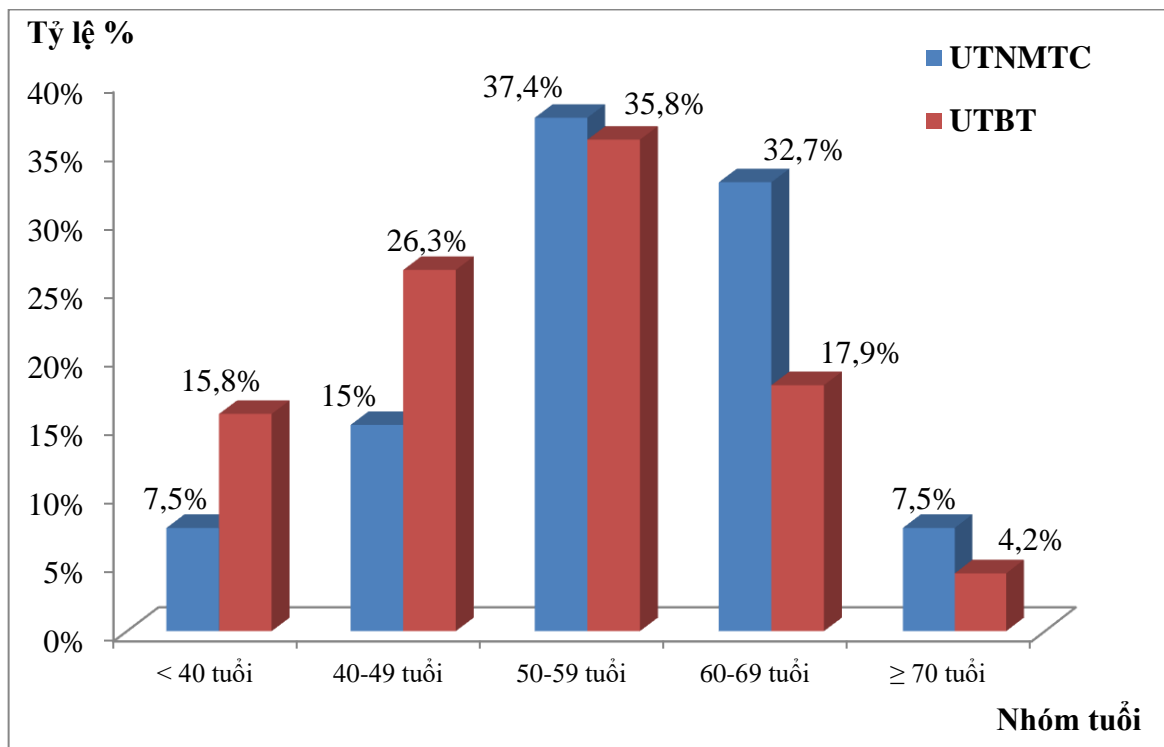
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ NỘI MẠC VÀ BUỒNG TRỨNG

3.1.1. Đặc điểm chung các bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

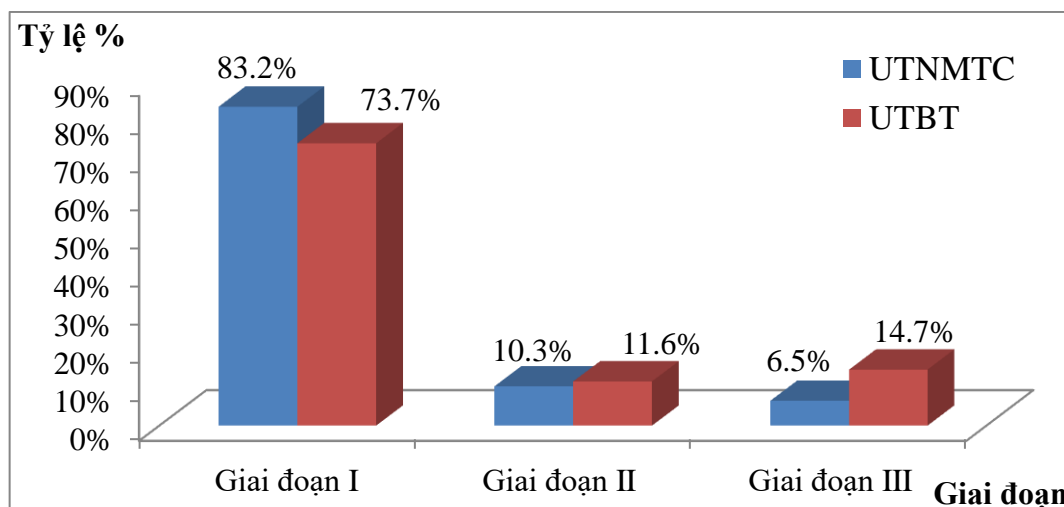
Trong số 202 bệnh nhân nhóm nghiên cứu bao gồm 107 trường hợp UTNMTC và 95 trường hợp UTBT, tuổi trung bình chung là $53,5 \pm 11,4$, tuổi nhỏ nhất là 19, lớn nhất là 82. Tuổi trung bình của UTNMTC $56,67 \pm 9,85$, nhỏ nhất là 29, lớn nhất là 78; tuổi trung bình của UTBT $49,94 \pm 12,01$, nhỏ nhất là 19, lớn nhất là 82.



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng theo nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50-59 tuổi (37,4% đối với UTNMTC và 35,8% đối với UTBT). Ít gặp nhất là nhóm tuổi trên 70 với tỷ lệ 7,5% ở UTNMTC và 4,2% ở UTBT.

3.1.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ các giai đoạn ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng

Nhận xét: UTNMTC và UTBT giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao nhất (với tỷ lệ tương ứng là 83,2% và 73,7%). Không gặp UTNMTC và UTBT giai đoạn IV.

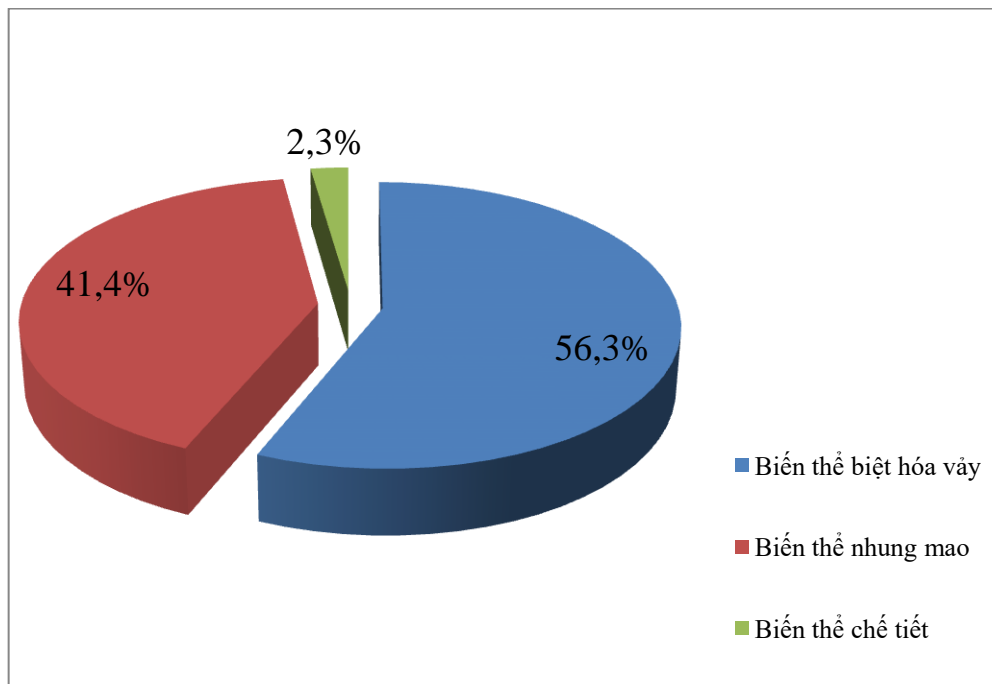
3.1.2. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư nội mạc tử cung

3.1.2.1. Các typ mô bệnh học UTBM nội mạc

Bảng 3.1. Tỷ lệ các typ mô bệnh học UTBM nội mạc

Typ MBH	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Dạng nội mạc	87	81,3
Chế nhầy	7	6,5
Nội biểu mô thanh dịch	4	3,7
Thanh dịch	5	4,7
Tế bào sáng	3	2,8
Hỗn hợp	1	0,9
Tổng	107	100,0

Nhận xét: UTBM dạng nội mạc chiếm nhiều nhất (81,3%), ít gặp UTBM tuyến hỗn hợp với tỷ lệ 0,9%.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ các biến thể UTBM nội mạc typ dạng nội mạc

Nhận xét: UTBM tuyến dạng nội mạc biến thể biệt hóa vảy có tỷ lệ cao nhất (56,3%). Biến thể chế tiết ít gặp hơn biến thể biệt hóa vảy và biến thể nhung mao (2,3%).

3.1.2.2. Độ mô học của ung thư nội mạc tử cung

Bảng 3.2. Tỷ lệ độ mô học của UTBM nội mạc

	Độ I	Độ II	Độ III	Tổng
Số lượng	79	25	3	107
Tỷ lệ %	73,8	23,4	2,8	100,0

Nhận xét: Độ mô học I chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 79 trường hợp (73,8%), ít gặp độ mô học III với 3 trường hợp, chiếm tỷ lệ 2,8%.

3.1.2.3. Mối liên quan giữa các typ mô bệnh học UTBM nội mạc với độ mô học và giai đoạn bệnh

Bảng 3.3. Mối liên quan typ mô bệnh học UTBM nội mạc với độ mô học

Typ mô bệnh học		Độ mô học		Tổng	p
		Độ thấp (I, II)	Độ cao (III)		
Dạng nội mạc	n	84	3	87	0,982
	%	96,6	3,4	100	
Chế nhầy	n	7		7	
	%	100		100	
Nội biểu mô thanh dịch	n	4		4	
	%	100		100	
Thanh dịch	n	5		5	
	%	100		100	
Tế bào sáng	n	3		3	
	%	100		100	
Hỗn hợp	n	1		1	
	%	100		100	
Tổng	n	104	3	107	
	%	97,2	2,8	100	

Nhận xét: Hầu hết các typ UTBM nội mạc có độ mô học thấp (97,2%). Tuy độ mô học cao gặp ở typ dạng nội mạc (2,8%) nhiều hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

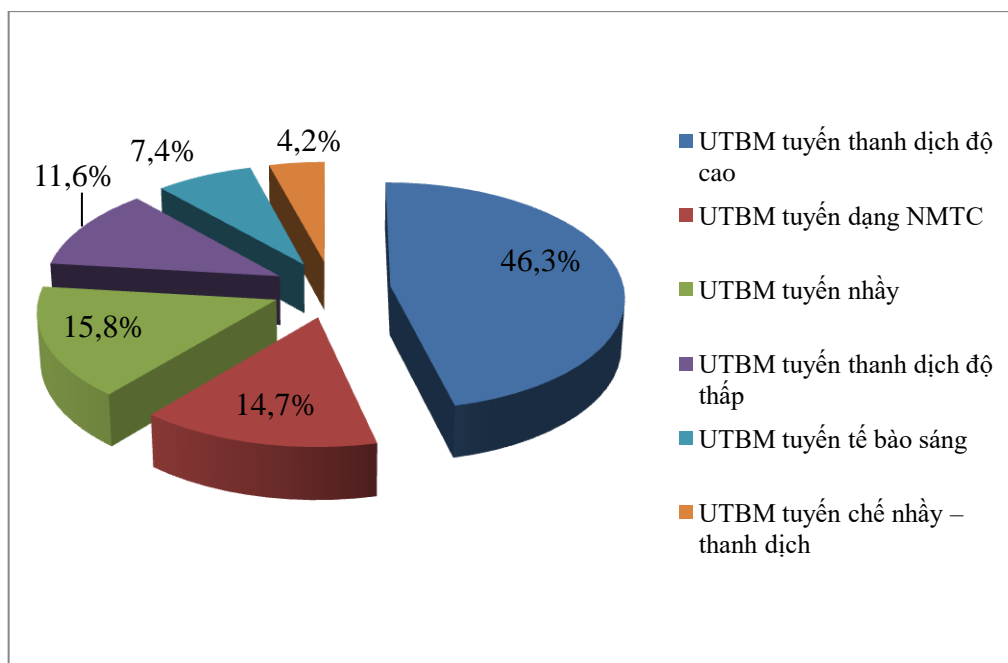
Bảng 3.4. Mối liên quan giữa các typ UTBM nội mạc với giai đoạn bệnh

Typ mô bệnh học		UTNMTC		Tổng	p
		GĐ sớm (I)	GĐ muộn (II, III)		
Dạng nội mạc	n	76	11	87	<0,0001
	%	84,4	12,6	100	
Chế nhầy	n	6	1	7	
	%	85,7	14,3	100	
Nội biểu mô thanh dịch	n	4		4	
	%	100		100	
Thanh dịch	n	2	3	5	
	%	40	60	100	
Tế bào sáng	n		3	3	
	%		100	100	
Hỗn hợp	n	1		1	
	%	100		100	
Tổng	n	89	18	107	
	%	83,2	16,8	100	

Nhận xét: UT nội biểu mô thanh dịch và UTBM hỗn hợp, UTBM dạng nội mạc, UTBM chế nhầy gặp ở giai đoạn sớm (100%, 100%, 84,4% và 85,7%). UTBM thanh dịch và UTBM tế bào sáng gặp chủ yếu ở giai đoạn muộn (60% và 100%). Mối liên quan giữa các typ mô bệnh học của UTBM nội mạc với giai đoạn bệnh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô buồng trứng

3.1.3.1. Các typ mô bệnh học UTBM buồng trứng



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các typ mô bệnh học UTBM buồng trứng

Nhận xét: typ UTBM thanh dịch độ cao chiếm nhiều nhất (46,3%), tiếp theo là UTBM tuyến nhầy (15,8%), UTBM tuyến dạng nội mạc (14,7%). Ít gặp nhất là typ UTBM chế nhầy - thanh dịch (4,2%).

3.1.3.2. Độ mô học của ung thư biểu mô buồng trứng

Bảng 3.5. Tỷ lệ độ mô học của UTBM buồng trứng

	Độ I	Độ II	Độ III	Tổng
Số lượng	43	39	13	95
Tỷ lệ %	45,3	41,1	13,7	100,0

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp UTBM buồng trứng có độ mô học thấp (độ I và độ II) với 82/95 trường hợp chiếm 86,3%, độ mô học cao (độ III) gặp 13/95 trường hợp (13,7%).

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa các typ UTBM buồng trứng với độ mô học

Typ mô bệnh học		Độ mô học		Tổng	p
		Độ thấp (I, II)	Độ cao (III)		
Dạng NMTC	n	13	1	14	0,367
	%	92,9	1,1	100,0	
Chế nhầy	n	15		15	
	%	100,0		100,0	
Thanh dịch độ thấp	n	9	2	11	
	%	81,8	18,2	100,0	
Thanh dịch độ cao	n	35	9	44	
	%	79,5	20,5	100,0	
Tế bào sáng	n	6	1	7	
	%	85,7	14,3	100,0	
Chế nhầy-thanh dịch	n	4		4	
	%	100,0		100,0	
Tổng	n	82	13	95	
	%	86,3	13,7	100,0	

Nhận xét: Hầu hết các typ mô bệnh học UTBM buồng trứng có độ mô học thấp (với tỷ lệ trên 80% ở mỗi typ), thậm chí typ UTBM buồng trứng chế nhầy và chế nhầy - thanh dịch chỉ gặp các u có độ mô học thấp. Tuy độ mô học cao gặp ở typ thanh dịch độ cao (20,5%) và typ tế bào sáng (14,3%) nhiều hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Mối liên quan các typ UTBM buồng trứng với giai đoạn bệnh

Typ mô bệnh học		UTBT		Tổng	p
		Giai đoạn sớm (I)	Giai đoạn muộn (II, III)		
Dạng nội mạc	n	10	4	14	0,083
	%	71,4	28,6	100	
Chế nhầy	n	15		15	
	%	100		100	
Thanh dịch độ thấp	n	9	2	11	
	%	81,8	18,2	100	
Thanh dịch độ cao	n	27	17	44	
	%	61,4	38,6	100	
Tế bào sáng	n	6	1	7	
	%	85,7	14,3	100	
Chế nhầy-thanh dịch	n	3	1	4	
	%	75	25	100	
Tổng	n	70	25	95	
	%	73,7	26,3	100	

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp UTBT ở giai đoạn sớm (73,7%). Tuy giai đoạn muộn gặp ở typ thanh dịch độ cao (38,6%) nhiều hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2. ĐẶC ĐIỂM BỘC LỘ DẤU ẮN HHMD CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ BUỒNG TRỨNG

3.2.1. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HHMD của UTBM nội mạc

Bảng 3.8. Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HHMD của UTBM nội mạc

Dấu ấn	Dương tính		Âm tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
CK7	90	84,1	17	15,9
CK20	3	2,8	104	97,2
ER	60	56,1	47	43,9
PR	74	69,2	33	30,8
P53	22	20,6	85	79,4
CEA	25	23,4	82	76,6
EMA	100	93,5	7	6,5
MUC-1	91	85,0	16	15,0
MUC-2	5	4,7	102	95,3
MUC5AC	15	14,0	92	86,0
WT-1	11	10,3	96	89,7
HNF1- β	15	14,0	92	86,0
Ki67-LI	30,2 \pm 26,4			

Nhận xét: Dấu ấn EMA, MUC1 và CK7 có tỷ lệ dương tính cao nhất với tỷ lệ lần lượt là 93,5%, 85% và 84,1%. Dấu ấn CK20 có tỷ lệ dương tính thấp nhất (2,8%). Dấu ấn K67 được đánh giá bằng chỉ số tăng sinh nhân hay tỷ lệ phần trăm của các tế bào u dương tính trong UTBM nội mạc có giá trị trung bình là 30,2 \pm 26,4.

3.2.2. Mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD với typ của UTBM nội mạc

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa bộc lộ CK7 với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	76	84,7	11	12,6	0,175
Chế nhầy	4	57,1	3	42,9	
Nội biểu mô thanh dịch	3	75,0	1	25,0	
Thanh dịch	3	60,0	2	40,0	
Tế bào sáng	3	100,0			
Hỗn hợp	1	100,0			
Tổng	90	81,1	17	15,9	

Nhận xét: CK7 có tỷ lệ dương tính khá cao và bộc lộ trong hầu hết các typ của UTBM nội mạc (81,1%). Sự bộc lộ của CK7 với typ UTBM chế nhầy và UTBM thanh dịch (42,9% và 40%) thấp hơn so với các typ khác tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa bộc lộ CK20 với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	1	1,1	86	98,9	0,03
Chế nhầy	2	28,6	5	71,4	
Nội biểu mô thanh dịch			4	100,0	
Thanh dịch			5	100,0	
Tế bào sáng			3	100,0	
Hỗn hợp			1	100,0	
Tổng	3	2,8	104	97,2	

Nhận xét: Tỷ lệ bộc lộ với CK20 là khá thấp trong hầu hết các typ của UTBM nội mạc. Sự bộc lộ CK20 với typ UTBM chế nhầy (28,6%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Mối liên quan bộc lộ cặp CK7, CK20 với các typ UTBM nội mạc

Cặp dấu ấn		Dạng nội mạc	Chế nhầy	Nội BMTD	Thanh dịch	TB sáng	Hỗn hợp	P
CK7(+), CK20(+)	n	1	1					0,27
	%	1,2	14,3					
CK7(+), CK20(-)	n	75	3	3	3	3	1	0,5
	%	86,2	42,9	75	60	100	100	
CK7(-), CK20(+)	n		1					0,13
	%		14,3					
CK7(-), CK20(-)	n	11	2	1	1			0,43
	%	12,6	28,5	25	40			
Tổng	n	87	7	4	5	3	1	
	%	100	100	100	100	100	100	

Nhận xét: Kiểu hình miễn dịch phổ biến trong các typ UTBM nội mạc là CK7(+)/CK20(-) với tỷ lệ khá cao ở mỗi typ. Kiểu hình CK7(+)/CK20(+) gặp ở typ dạng nội mạc và typ chế nhầy, kiểu hình CK7(-)/CK20(+) chỉ gặp ở typ chế nhầy mà không gặp ở các typ khác. Tuy nhiên sự khác biệt của các kiểu hình miễn dịch trên với các typ mô bệnh học của UTBM nội mạc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa bậc độ ER với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	55	63,2	32	36,8	0,4
Chế nhầy	3	42,9	4	57,1	
Nội biểu mô thanh dịch	1	25,0	3	75,0	
Thanh dịch	1	20,0	4	80,0	
Tế bào sáng			3	100,0	
Hỗn hợp			1	100,0	
Tổng	60	56,1	47	43,9	

Nhận xét: ER có tỷ lệ bậc độ khá cao trong các typ UTBM nội mạc và cao nhất ở typ dạng nội mạc (63,2%). Sự bậc độ ER với các typ tế bào sáng và typ hỗn hợp thấp hơn so với các typ khác tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa bậc độ PR với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	65	74,7	22	25,3	0,041
Chế nhầy	4	57,1	3	42,9	
Nội biểu mô thanh dịch	2	50,0	2	50,0	
Thanh dịch	3	60,0	2	40,0	
Tế bào sáng			3	100,0	
Hỗn hợp			1	100,0	
Tổng	74	69,2	33	30,8	

Nhận xét: PR có tỷ lệ dương tính khá cao trong các typ UTBM nội mạc chung (69,2%) và cao nhất ở typ dạng nội mạc (74,7%). Sự bộc lộ PR với các typ tế bào sáng và typ hỗn hợp thấp hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.14. Mối liên quan bộc lộ cặp ER, PR với typ UTBM nội mạc

Cặp dấu ấn		Dạng nội mạc	Chế nhầy	Nội BMTD	Thanh dịch	TB sáng	Hỗn hợp	p
ER(+), PR(+)	n	50	3		1			0,37
	%	57,5	42,9		20			
ER(+), PR(-)	n	5		1				0,58
	%	5,7		25				
ER(-), PR(+)	n	15	1	2	2			0,39
	%	17,2	14,2	50	40			
ER(-), PR(-)	n	17	3	1	2	3	1	0,01
	%	12,6	28,5	25	40	100	100	
Tổng	n	87	7	4	5	3	1	
	%	100	100	100	100	100	100	

Nhận xét: Kiểu hình miễn dịch ER(+)/PR(+) cao nhất ở typ dạng nội mạc (57,5%), kiểu hình ER(-)/PR(+) cao nhất ở các typ thanh dịch (40%), kiểu hình ER(+)/PR(-) chỉ gặp ở typ dạng nội mạc và nội biểu mô thanh dịch. Tuy nhiên sự bộc lộ các kiểu hình này với các typ UTBM nội mạc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kiểu hình miễn dịch ER(-)/PR(-) ở typ tế bào sáng và typ hỗn hợp (100%) cao hơn so với các typ khác UTBM nội mạc và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa bậc độ p53, Ki67 với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH		P53			Ki67-LI	
		Dương tính	Âm tính	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Dạng nội mạc	n	18	69	0,373	29,5 ± 26,7	0,185
	%	20,7	79,3			
Chế nhầy	n	1	6		17,1 ± 22,9	
	%	14,3	85,7			
Nội biểu mô thanh dịch	n		4		43,8 ± 21,4	
	%		100,0			
Thanh dịch	n	1	4		27 ± 21,7	
	%	20,0	80,0			
Tế bào sáng	n	2	1		53,3 ± 20,8	
	%	66,7	33,3			
Hỗn hợp	n		1		70	
	%		100,0			
Tổng	n	22	85		30,2 ± 26,4	
	%	20,6	79,4			

Nhận xét: Tỷ lệ bậc độ p53 khá thấp với các typ UTBM nội mạc (20,6%). Tuy sự bậc độ p53 (66,7%) ở typ tế bào sáng cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Chỉ số tăng sinh nhân Ki67 có giá trị trung bình là $30,2 \pm 26,4\%$. Tuy chỉ số Ki67-LI ($53,3 \pm 20,8$) ở typ tế bào sáng cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa bậc độ CEA, EMA với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH		CEA			EMA		
		Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p
Dạng nội mạc	n	16	71	0,31	83	4	0,254
	%	18,4	81,6		95,4	4,6	
Chế nhầy	n	5	2		6	1	
	%	71,4	28,6		85,7	14,3	
Nội biểu mô thanh dịch	n	2	2		4		
	%	50,0	50,0		100,0		
Thanh dịch	n	1	4		4	1	
	%	20,0	80,0		80,0	20,0	
Tế bào sáng	n	1	3		2	1	
	%	33,3	66,7		66,7	33,3	
Hỗn hợp	n		1	1			
	%		100,0	100,0			
Tổng	n	25	82	100	7		
	%	23,4	76,6	93,5	6,5		

Nhận xét: Tỷ lệ bậc độ CEA với các typ của UTBM nội mạc là khá thấp, tuy sự bậc độ CEA ở typ chế nhầy (71,4%) là cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ bậc độ EMA khá cao trong các typ UTBM nội mạc (93,5%) và bậc độ ở các typ hỗn hợp và nội biểu mô thanh dịch thấp hơn so với các typ khác, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.17. Liên quan giữa bậc độ MUC1, MUC2, MUC5AC với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH		MUC1			MUC2			MUC5AC			
		Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p	
Dạng nội mạc	n	73	14	0,24	5	82	0,95	11	76	0,66	
	%	83,9	16,1		5,7	94,3		12,6	87,4		
Chế nhậy	n	7				7			2		5
	%	100,0				100,0			28,6		71,4
Nội BMTD	n	2	2			4					4
	%	50,0	50,0			100,0					100,0
Thanh dịch	n	5				5			1		4
	%	100,0				100,0			20,0		80,0
Tế bào sáng	n	3				3			1		2
	%	100,0				100,0			33,3		66,7
Hỗn hợp	n	1			1			1			
	%	100,0			100,0			100,0			
Tổng	n	91	16		5	102		15	92		
	%	85,0	15,0		4,7	95,3		14,0	86,0		

Nhận xét: MUC1 có tỷ lệ bậc độ khá cao với các typ của UTBM nội mạc (85%), MUC5AC có tỷ lệ bậc độ vừa (14%) trong khi đó MUC2 có tỷ lệ bậc độ khá thấp (4,7%). Sự khác biệt về bậc độ các dấu ấn MUC1, MUC2 và MUC5AC với các typ của UTBM nội mạc không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa bậc độ WT1, HNF1- β với các typ UTBM nội mạc

Typ MBH		WT1			HNF1- β		
		Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p
Dạng nội mạc	n	8	79	0,213	10	77	0,001
	%	9,2	90,8		13,0	87,0	
Chế nhầy	n		7		1	6	
	%		100,0		14,3	85,7	
Nội biểu mô thanh dịch	n	1	3		1	3	
	%	25,0	75,0		25,0	75,0	
Thanh dịch	n	2	3			5	
	%	40,0	60,0			100,0	
Tế bào sáng	n		3		3		
	%		100,0		100,0		
Hỗn hợp	n		1		1		
	%		100,0		100,0		
Tổng	n	11	96	15	92		
	%	10,3	89,7	14,0	86,0		

Nhận xét: WT1 có tỷ lệ bậc độ khá thấp với các typ UTBM nội mạc (10.3%), tuy tỷ lệ bậc độ WT1 ở typ thanh dịch (40%) cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tỷ lệ bậc độ HNF1- β với các typ UTBM nội mạc khá thấp (15%), typ tế bào sáng có tỷ lệ bậc độ (100%) cao hơn so với các typ khác, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.3. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HMMD của UTBM buồng trứng

Bảng 3.19. Tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD của UTBM buồng trứng

Dấu ấn	Dương tính		Âm tính	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
CK7	81	85,3	14	14,7
CK20	9	9,5	86	90,5
ER	26	27,4	69	72,6
PR	24	25,3	71	74,7
P53	42	44,2	53	55,8
CEA	20	21,1	75	78,9
EMA	86	90,5	9	9,5
MUC-1	79	83,2	16	16,8
MUC-2	4	4,2	91	95,8
MUC 5AC	21	22,1	74	77,9
WT-1	45	47,4	50	52,6
HNF1- β	18	18,9	77	81,1
Ki67-LI	$32,2 \pm 27,7$			

Nhận xét: Các dấu ấn EMA, CK7 và MUC1 có tỷ lệ bộc lộ cao nhất trong UTBM buồng trứng (lần lượt là 90,5%; 85,3%; 83,2%). Dấu ấn MUC2 có tỷ lệ dương tính thấp nhất (2,8%). Dấu ấn K67 được đánh giá bằng chỉ số tăng sinh nhân hay tỷ lệ phần trăm của các tế bào u dương tính trong UTBM buồng trứng có giá trị trung bình là $32,2 \pm 27,7$.

3.2.4. Mối liên quan giữa tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn HMMD với các typ UTBM buồng trứng

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa bộc lộ CK7 với các typ UTBM buồng trứng

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	10	71,4	4	28,6	0,068
Chế nhầy	10	66,7	5	33,3	
Thanh dịch độ thấp	10	90,9	1	9,1	
Thanh dịch độ cao	41	93,2	3	6,8	
Tế bào sáng	7	100,0			
Chế nhầy – thanh dịch	3	75,0	1	25,0	
Tổng	81	85,3	14	14,7	

Nhận xét: Dấu ấn CK7 bộc lộ trong hầu hết các typ của UTBM buồng trứng, tỷ lệ bộc lộ chung là 85,3%. Tuy sự bộc lộ dấu ấn CK7 ở typ tế bào sáng (100%) cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa bộc lộ CK20 với các typ UTBM buồng trứng

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	2	14,3	12	85,7	0,24
Chế nhầy	4	26,7	11	73,3	
Thanh dịch độ thấp	2	18,2	9	81,8	
Thanh dịch độ cao			44	100,0	
Tế bào sáng			7	100,0	
Chế nhầy – thanh dịch	1	25,0	3	75,0	
Tổng	9	9,5	86	90,5	

Nhận xét: Sự bộc lộ CK20 khá thấp ở hầu hết các typ MBH của UTBM buồng trứng (9,5%), tuy sự bộc lộ CK 20 với typ UTBM chế nhầy (26,7%) cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Mối liên quan bộc lộ cặp CK7, CK20 với các typ UTBM buồng trứng

Cặp dấu ấn		Dạng nội mạc	Chế nhầy	Thanh dịch độ thấp	Thanh dịch độ cao	Tế bào sáng	Chế nhầy – thanh dịch	p
CK7(+), CK20(+)	n	1	3	1			1	0,58
	%	7,1	20	9,1			25	
CK7(+), CK20(-)	n	9	7	9	41	7	2	0,01
	%	64,3	46,7	81,8	64,3	100	50	
CK7(-), CK20(+)	n	1	1	1				0,5
	%	7,1	6,7	9,1				
CK7(-), CK20(-)	n	3	4		3		1	0,12
	%	12,6	28,5	25	40			
Tổng	n	14	15	11	44	7	4	
	%	100	100	100	100	100	100	

Nhận xét: Kiểu hình miễn dịch phổ biến trong các typ UTBM buồng trứng là CK7(+)/CK20(-), trong đó typ tế bào sáng và typ thanh dịch độ thấp chiếm tỷ lệ (100%; 81,8%) cao hơn so với các typ còn lại và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kiểu hình CK7(+)/CK20(+); CK7(-)/CK20(+), CK7(-)/CK20(-) chiếm tỷ lệ thấp hơn so với kiểu hình CK7(+)/CK20(-). Sự khác biệt của các kiểu hình miễn dịch này với các typ mô bệnh học của UTBM buồng trứng không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa bậc độ ER với các typ UTBM bù đắp trứng

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	7	50,0	7	50,0	0,103
Chế nhầy	1	6,7	14	93,3	
Thanh dịch độ thấp	5	45,5	6	54,5	
Thanh dịch độ cao	10	22,7	34	77,3	
Tế bào sáng	2	28,6	5	71,4	
Chế nhầy – thanh dịch	1	25,0	3	75,0	
Tổng	26	27,4	69	72,6	

Nhận xét: ER có tỷ lệ bậc độ thấp trong hầu hết các typ của UTBM bù đắp trứng (27,4%). Tuy sự bậc độ ER trong typ dạng nội mạc (50%) cao hơn so với các các typ khác của UTBM bù đắp trứng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa bậc độ PR với các typ UTBM bù đắp trứng

Typ MBH	Dương tính		Âm tính		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Dạng nội mạc	5	35,7	9	64,3	0,072
Chế nhầy	1	6,7	14	93,3	
Thanh dịch độ thấp	4	36,4	7	63,6	
Thanh dịch độ cao	10	22,7	34	77,3	
Tế bào sáng	1	14,3	6	85,7	
Chế nhầy – thanh dịch	3	75,0	1	25,0	
Tổng	24	25,3	71	74,7	

Nhận xét: PR có tỷ lệ bộc lộ thấp trong hầu hết các typ của UTBM buồng trứng. Tuy sự bộc lộ PR ở typ thanh dịch độ thấp và typ dạng nội mạc (36,4%; 35,7%) cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Mối liên quan bộc lộ cặp ER, PR với typ UTBM buồng trứng

Cặp dấu ấn		Dạng nội mạc	Chế nhầy	Thanh dịch độ thấp	Thanh dịch độ cao	Tế bào sáng	Chế nhầy – thanh dịch	p
ER(+), PR(+)	n	4	1	4	6	1	1	0,34
	%	28,6	6,7	36,4	13,6	14,3	25	
ER(+), PR(-)	n	3		1	4	1		0,48
	%	31,4		9,1	9,1	14,3		
ER(-), PR(+)	n	1			4		2	0,19
	%	7,1			9,1		50	
ER(-), PR(-)	n	6	14	6	30	5	1	0,35
	%	42,9	93,3	54,5	68,2	71,4	25	
Tổng	n	14	15	11	44	7	4	
	%	100	100	100	100	100	100	

Nhận xét: Kiểu hình miễn dịch phổ biến trong các typ UTBM buồng trứng là ER(-)/PR(-), tuy sự bộc lộ kiểu hình này ở typ chế nhầy (93,3%) cao hơn so với các typ khác nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đối với các kiểu hình miễn dịch ít phổ biến hơn: ER (+)/PR(+); ER(+)/PR(-); ER(-)/PR(+) cũng không nhận thấy sự khác biệt về bộc lộ của các kiểu hình miễn dịch này với các typ mô bệnh học UTBM buồng trứng.

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa bậc độ p53, Ki67 với các typ UTBM buồng trứng

Typ MBH		P53			Ki67-LI	
		Dương tính	Âm tính	p	$\bar{X} \pm SD$	p
Dạng nội mạc	n	5	9	0,373	45,4 ± 30,2	0,291
	%	35,7	64,3			
Chế nhầy	n	6	9		28 ± 28,1	
	%	40,0	60,0			
Thanh dịch độ thấp	n	5	6		26,8 ± 28,6	
	%	45,5	54,5			
Thanh dịch độ cao	n	23	21		30,1 ± 26,7	
	%	52,3	47,7			
Tế bào sáng	n	3	4		25,7 ± 19	
	%	42,9	57,1			
Chế nhầy – thanh dịch	n		4		50 ± 35,6	
	%		100,0			
Tổng	n	42	53		32,2 ± 27,7	
	%	44,2	55,8			

Nhận xét: Tỷ lệ bậc độ p53 trong các typ của UTBM buồng trứng là 44,2%. Tuy sự bậc độ p53 ở typ thanh dịch độ cao (52,3%) cao hơn so với các typ còn lại nhưng khác biệt không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Chỉ số tăng sinh nhân Ki67 với các typ UTBM buồng trứng có giá trị trung bình là $32,2 \pm 27,7$. Tuy Ki67-LI ở typ chế nhầy-thanh dịch ($50 \pm 35,6$) và typ dạng nội mạc ($45,4 \pm 30,2$) cao hơn so với các typ khác nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa bậc độ CEA, EMA với các typ UTBM buồng trứng

Typ MBH		CEA			EMA		
		Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p
Dạng nội mạc	n	2	12	0,008	11	3	0,632
	%	14,3	85,7		78,6	21,4	
Chế nhầy	n	8	7		14	1	
	%	53,3	46,7		93,3	6,7	
Thanh dịch độ thấp	n	4	7		10	1	
	%	36,4	63,6		90,9	9,1	
Thanh dịch độ cao	n	5	39		43	3	
	%	11,4	88,6		93,2	6,8	
Tế bào sáng	n		7		6	1	
	%		100,0		85,7	14,3	
Chế nhầy – thanh dịch	n	1	3	4			
	%	25,0	75,0	100,0			
Tổng	n	20	75	86	9		
	%	21,1	78,9	90,5	9,5		

Nhận xét: Tỷ lệ bậc độ của CEA với các typ UTBM buồng trứng thấp (21,1%). Tỷ lệ bậc độ CEA ở typ chế nhầy (53,3%) cao hơn so với các typ còn lại và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ bậc độ EMA khá cao trong các typ UTBM buồng trứng (90,5%). EMA bậc độ ở các typ chế nhầy-thanh dịch (100%) cao hơn so với các typ khác, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.28. Liên quan bậc lộ MUC1, MUC2, MUC5AC với các typ UTBM buồng trứng

Typ MBH		MUC1			MUC2			MUC5AC		
		Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p
Dạng nội mạc	n	11	3	0,02	1	13	0,03	3	11	0,04
	%	78,6	21,4		7,1	92,9		21,4	78,6	
Chế nhầy	n	11	4		3	12		7	8	
	%	73,3	26,7		20,0	80,0		46,7	53,3	
TD độ thấp	n	10	1			11		3	8	
	%	90,9	9,1			100,0		27,3	72,7	
TD độ cao	n	39	5			44		4	40	
	%	88,6	11,4			100,0		9,1	90,9	
Tế bào sáng	n	7				7		2	5	
	%	100,0				100,0		28,6	71,4	
CN-TD	n	1	3		4	2	2			
	%	25,0	75,0		100,0	50,0	50,0			
Tổng	n	91	16		4	91	21	74		
	%	85,0	15,0		4,2	95,8	22,1	77,9		

Nhận xét: Dấu ấn MUC1 có tỷ lệ bậc lộ khá cao với các typ UTBM buồng trứng (85%), trừ typ chế nhầy – thanh dịch (25%) có sự bậc lộ thấp hơn so với các typ khác. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Dấu ấn MUC5AC có tỷ lệ bậc lộ thấp với các typ UTBM buồng trứng (22,1%). Sự bậc lộ MUC5AC ở typ chế nhầy (46,7%) và chế nhầy-thanh dịch (50%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Dấu ấn MUC2 có tỷ lệ bậc lộ thấp với các typ UTBM buồng trứng (4,2%). Sự bậc lộ MUC2 ở typ chế nhầy (20%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa bộc lộ WT1, HNF1- β với các typ UTBM buồng trứng

Typ MBH		WT1			HNF1- β		
		Dương tính	Âm tính	p	Dương tính	Âm tính	p
Dạng nội mạc	n	1	13	0,0001	2	12	0,0001
	%	7,1	92,9		14,3	85,7	
Chế nhầy	n	1	14		5	10	
	%	6,7	93,9		33,3	66,7	
Thanh dịch độ thấp	n	8	3			11	
	%	72,7	27,2			100,0	
Thanh dịch độ cao	n	32	12		3	41	
	%	72,7	27,2		6,8	93,2	
Tế bào sáng	n	3	4		7		
	%	42,9	57,1		100,0		
Chế nhầy – thanh dịch	n		4		1	3	
	%		100,0		25,0	75,0	
Tổng	n	45	50		18	77	
	%	47,4	52,6		18,9	81,1	

Nhận xét: Dấu ấn WT1 có tỷ lệ bộc lộ trong các typ UTBM buồng trứng là 47,4%. WT1 bộc lộ ở typ thanh dịch độ thấp (72,7%) và thanh dịch độ cao (72,7%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Dấu ấn HNF1- β bộc lộ khá thấp trong các typ UTBM buồng trứng (18,9%). Tuy nhiên HNF1- β bộc lộ ở typ tế bào sáng (100%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. VỀ MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

4.1.1. Về đặc điểm chung các bệnh nhân nghiên cứu

Ung thư nội mạc tử cung và ung thư buồng trứng (UTBM chiếm >80% mỗi loại) là hai trong số các bệnh ung thư khá phổ biến của đường sinh dục nữ [2]. UTNMTC chiếm tỷ lệ nhiều hơn, năm 2018 trên toàn thế giới có 382.069 trường hợp mắc mới và 89.929 trường hợp tử vong. UTBT chiếm ít ca hơn (295.414) nhưng tử vong nhiều hơn (184.799) [3]. UTNMTC và UTBT có cùng kiểu phân bố theo độ tuổi và vùng địa lý. Cả hai loại ung thư đều tăng mạnh trong những năm tiền mãn kinh và đạt đỉnh cao sau khi mãn kinh. Tỷ lệ UTNMTC giảm sau 70 tuổi, nhưng tỷ lệ UTBT tiếp tục tăng ở phụ nữ 80 tuổi [98].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình của UTNMTC $56,67 \pm 9,85$, nhỏ nhất là 29, lớn nhất là 78. Nhóm tuổi bị UTNMTC cao nhất là 50-59 với tỷ lệ 37,4%, tiếp theo là nhóm tuổi 60-69 (32,7%), các nhóm tuổi còn lại tuy có nhưng tần suất gặp thấp. Kết quả này tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới, hầu hết đều thống nhất UTNMTC phụ thuộc vào độ tuổi, thường gặp ở phụ nữ mãn kinh, tỷ lệ gặp cao nhất 55-65 tuổi và độ tuổi trung bình là 63, có 2-14% UTNMTC xảy ra ở phụ nữ tuổi dưới 40 và nguy cơ phát triển UTNMTC tăng theo tuổi (phụ nữ dưới 40 tuổi tần suất nguy cơ mắc bệnh là 1/1423 nhưng tỷ lệ này sẽ là 1/81 đối với phụ nữ trên 70 tuổi) [99], [100], [101]. Ferlay và cộng sự cũng cho rằng độ tuổi trung bình của phụ nữ mắc bệnh ác tính này là 62 tuổi; hầu hết bệnh nhân ở độ tuổi 55-64 [12]. Tangjitgamol và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 335 bệnh nhân UTNMTC ở Thái Lan cho thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTNMTC kèm theo các

bệnh khác như rối loạn chuyển hóa, bệnh tuyến giáp cao hơn đáng kể so với những người không mắc bệnh: 59 tuổi (30–84 tuổi) so với 52 tuổi (30–86 tuổi). Hầu hết những bệnh nhân này được chẩn đoán sớm, thường ở giai đoạn I-II và kết quả thuận lợi hơn khi điều trị với tỷ lệ 96% sống sót sau 5 năm [102]. Về liên quan giữa các nhóm tuổi của UTMTC với giai đoạn bệnh, trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết UTMTC ở giai đoạn sớm (giai đoạn I) và gặp chủ yếu ở nhóm tuổi 60-69 tuổi (91,4%). Giai đoạn muộn (giai đoạn II, III) gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 40-49 tuổi (25%) và 50-59 tuổi (22,5%), tuy nhiên chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Pellerin (2005) nhận thấy phụ nữ tuổi dưới 45 có tỷ lệ mắc bệnh ở giai đoạn cuối thấp hơn, mức độ biệt hóa khối u cao hơn và tiên lượng tốt hơn so với bệnh nhân trên 45 tuổi [103]. Nghiên cứu cũng không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa tuổi, tiền sử sinh sản, tiền sử hút thuốc, chủng tộc, tiền sử bệnh tật hoặc tiền sử gia đình khi được so sánh với độ mô học hoặc giai đoạn bệnh [103].

Về UTBT, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi gặp UTBT nhiều nhất là 50-59 tuổi (35,8%), ít gặp nhất là nhóm tuổi trên 70 (4,2%); các nhóm tuổi của UTBT hầu hết gặp ở giai đoạn sớm (giai đoạn I) và gặp chủ yếu ở nhóm tuổi 60-69 tuổi (88,2%) và 100% ở nhóm tuổi trên 70; giai đoạn muộn (giai đoạn II, III) gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 50-59 tuổi (38,2%) và 40-49 tuổi (28%). Không có trường hợp UTBT nào gặp ở giai đoạn IV. Chưa nhận thấy sự khác giữa tỷ lệ mắc UTBT và nhóm tuổi cũng như giai đoạn bệnh với $p=0,19$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có điểm tương đồng và cũng có sự khác biệt với một số nghiên cứu: điểm tương đồng là bệnh phổ biến ở tuổi mãn kinh (tuổi 50-59 chiếm 35,8%), điểm khác biệt là đỉnh cao của tuổi mắc bệnh là dưới 60 [104], [105], [63]. Chan và cộng sự (2006) nghiên cứu trên 28.165 bệnh nhân được chia thành 3 nhóm tuổi: 400 người dưới 30 tuổi (rất trẻ), 11.601 người từ 30–60 tuổi (trẻ) và 16.164 người trên 60 tuổi (lớn

tuổi) nhận thấy trong số bệnh nhân rất trẻ, trẻ và lớn tuổi tỷ lệ mắc bệnh giai đoạn I-II lần lượt là 65,3%, 40,2% và 22,5% ($p < 0,001$); trong tất cả các giai đoạn của bệnh, phụ nữ rất trẻ có lợi thế sống sót đáng kể so với nhóm trẻ tuổi và nhóm lớn tuổi với ước tính sống sót sau 5 năm theo bệnh là 78,8% so với 58,8 và 35,3% ($p < 0,001$). Sự khác biệt về khả năng sống sót này giữa các nhóm tuổi vẫn tồn tại ngay cả khi đã điều chỉnh theo chủng tộc, giai đoạn, độ mô học và điều trị phẫu thuật. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (16-40 tuổi) bị UTBM buồng trứng giai đoạn I-II được phẫu thuật cắt tử cung có tỷ lệ sống sót tương tự so với những người được chỉ định phẫu thuật cắt buồng trứng (93,3% so với 91,5%, $P = 0,26$) và những phụ nữ trẻ mắc UTBM buồng trứng có lợi thế sống sót hơn so với những bệnh nhân lớn tuổi [106].

4.1.2. Về đặc điểm mô bệnh học ung thư nội mạc tử cung

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG năm 2014, thuật ngữ ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) nội mạc tử cung đã được sửa đổi thành ung thư biểu mô (UTBM) nội mạc tử cung tuy nhiên vẫn được sử dụng thay thế cho nhau [4]. Thuật ngữ nội mạc tử cung chỉ rõ vị trí trong buồng tử cung còn thuật ngữ dạng nội mạc (endometrioid) dùng để chỉ sự xuất hiện khối u có cấu trúc mô học tương tự như các tuyến nội mạc tử cung. Hơn 90% các u ác tính nội mạc tử cung là ung thư biểu mô. Trong các UTBM nội mạc tử cung chiếm phần lớn là typ dạng nội mạc và có độ mô học thấp (FIGO độ 1 và 2). UTBM typ dạng nội mạc chiếm đến 80- 90% của tất cả các loại UTBM nội mạc tử cung, đóng vai trò là nguyên mẫu cho TCYTTG đưa ra phân loại độ mô học cho UTNMTC loại I [4]. UTBM typ thanh dịch là nguyên mẫu cho phân loại UTNMTC loại II. Khoảng 75% UTNMTC loại II là UTBM typ thanh dịch, UTBM tế bào sáng (12- 14%), và UTBM không biệt hóa (5%). Các ung thư hỗn hợp có thể bao gồm các thành phần hỗn hợp của thanh dịch, tế bào sáng hoặc dạng nội mạc (7-8%) [73]. UTBM nội mạc tử cung được đặc trưng bởi

sự tăng sinh của các tuyến nội mạc tử cung hình tròn hoặc bầu dục được lót bởi các tế bào biểu mô trụ thấp phân tầng hoặc giả phân tầng, lòng ống tuyến có thể chứa đám đặc các tế bào giống với những tế bào lót trong lòng. UTBM nội mạc tử cung với biệt hóa vảy là biến thể phổ biến nhất. Thành phần vảy không được coi là thành phần đám đặc trong phân độ mô học UTBM nội mạc tử cung. Các tế bào vảy lành tính về mặt tế bào học để phân biệt một UTBM nội mạc tử cung có biệt hoá vảy với một ung thư tuyến vảy cổ tử cung (adenosquamous) [74].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong 107 trường hợp UTNMTC xác định được 6 typ mô bệnh học theo tiêu chuẩn phân loại của TCYTTG năm 2014. UTBM dạng nội mạc chiếm (81,3%) trong đó biến thể biệt hóa vảy có tỷ lệ cao nhất (56,3%), biến thể chế tiết chiếm tỷ lệ thấp nhất (2,3%). Có 2 typ chúng tôi không phát hiện được đó là typ ung thư thần kinh nội tiết và ung thư không biệt hóa. Như vậy, trong số các typ được tìm thấy, các UTBM không phải typ dạng nội mạc gặp tỷ lệ thấp và thấp nhất là typ UTBMT hỗn hợp (0,9%). Kết quả này cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa typ UTBM dạng nội mạc với các typ mô học còn lại. Nghiên cứu của Chu Hoàng Hạnh (2005) [78] cho thấy UTBM tuyến dạng NMTC 85%, tuyến thanh dịch 3,2%, tế bào sáng 2,8%, không biệt hóa 2%, tuyến hỗn hợp 1,6%, tuyến nhầy 0,4%, tuyến vảy 4%. Nghiên cứu của Ballester và cộng sự (2010) trên 85 bệnh nhân UTNNMTC được sinh thiết NMTC dưới hướng dẫn của nội soi để chẩn đoán UTNMTC và chụp MRI trước phẫu thuật để đánh giá giai đoạn bệnh. Kết quả: UTBM typ dạng nội mạc (86%), UTBM thanh dịch (5%), UTBM tế bào sáng (5%), UTBM tuyến vảy (1%) và ung thư biểu mô liên kết (1%). Kết quả phân loại giai đoạn I, II, III theo FIGO lần lượt là 73%, 19,2%, 7,8% và không có trường hợp nào giai đoạn IV [107]. Nhìn chung, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của

một số tác giả khác: typ UTBM tuyến dạng nội mạc là typ thường gặp nhất chiếm khoảng 80% UTNMTC, đây là typ có tiên lượng tốt hơn các typ không thuộc dạng nội mạc. Việc xác định typ mô học trước phẫu thuật qua sinh thiết hoặc nạo buồng tử cung góp phần quan trọng đánh giá tiên lượng trước phẫu thuật của UTNMTC.

4.1.2.1. UTBM dạng nội mạc của nội mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, typ này chiếm đa số với 81,3%. Đây là UTBM tuyến nguyên phát NMTC gọi lại tuyến NMTC bình thường, là loại u thường gặp nhất và chiếm khoảng 3/4 của UTNMTC, được xác định khi không chứa quá 10% các typ MBH khác. Hình thái MBH bao gồm các tuyến tăng sản chen chúc nhau, phần lớn tuyến có kích thước trung bình, hình tròn hoặc bầu dục, nhưng có tuyến có góc cạnh, phân nhánh phức tạp, cấu trúc dạng sàng hoặc các tuyến dựa vào nhau không có mô đệm ngăn cách (back to back). Thành phần đệm trong u xâm nhập cơ thường có đáp ứng xơ hóa. Tế bào biểu mô lót hình trụ, mất cực tính phân tầng hoặc giả phân tầng và không điển hình: Nhân tế bào lớn, tròn với hạt nhân rõ, màng nhân dày. Bào tương tế bào thường mờ hoặc ái toan nhẹ. Hoại tử của tuyến và những mảnh hoại tử thường thấy trong ung thư biểu mô dạng kém biệt hóa. Quá sản NMTC thường gặp trong UTBM tuyến dạng NMTC. Các biến thể của UTBM dạng nội mạc bao gồm:

+ *Biến thể biệt hóa vảy*: Trong nghiên cứu của chúng tôi biến thể biệt hóa vảy có tỷ lệ cao nhất (56,3%) trong số các biến thể của UTBM dạng nội mạc. Biến thể biệt hóa vảy được xác định khi thành phần biệt hóa vảy chiếm ít nhất là 10% thành phần u. Dạng biệt hóa này trước đây được phân loại như u tuyến vảy hoặc UTBM tuyến vảy, thành phần vảy không được tính vào vùng đặc của u để phân độ mô học. Bảng kiểm chẩn đoán biến thể này có thể tóm tắt như sau:

- Ít nhất 10% diện tích của mô u phải hiển thị sự biệt hóa vảy.
- Tế bào biệt hóa vảy có bằng chứng sừng hóa
- Sự hiện diện của các tế bào vùng chuyển tiếp tuyến – vảy
- Có ít nhất 3 tính năng bất kỳ dưới đây:
 - + Vùng biệt hóa vảy không có bất kỳ sự biệt hóa tuyến nào
 - + Bào tương ưa toan
 - + Hình thành chai sừng
 - + Các tế bào có bào tương ưa toan

+ *Biến thể tuyến nhung mao*: Trong nghiên cứu của chúng tôi biến thể tuyến nhung mao chiếm 41,4% trong số các biến thể của UTBM dạng nội mạc. Biến thể tuyến nhung mao có đặc điểm dạng cấu trúc nhú hình lá mảnh được bao phủ bởi tế bào biểu mô trụ phân tầng với nhân không điển hình mức độ nhẹ đến vừa, có thể thấy nhân không điển hình độ cao. U thường không xâm nhập sâu. Dựa vào đặc điểm hình thái của nhú và tế bào để phân biệt giữa UTBM dạng nội mạc biến thể nhung mao và UTBM thanh dịch. Tiêu chuẩn chẩn đoán chính có thể được tóm tắt trong bảng kiểm sau:

- Các nhú cao và mảnh
- Tế bào phủ các nhú có nhiều lớp
- Nhân tế bào u đa hình nhẹ
- Cấu trúc này nổi bật ở bề mặt.

Các điểm quan trọng là các nhú cao, mảnh nhưng thiếu vắng tính đa hình nổi bật của nhân và hạt nhân to, rõ.

+ *Biến thể chế tiết*: Trong nghiên cứu của chúng tôi biến thể chế tiết chỉ gặp 2 trường hợp chiếm tỷ lệ thấp nhất (2,3%) trong số các biến thể của UTBM dạng nội mạc. Biến thể chế tiết được nhận biết bởi sự hiện diện của hốc sáng glycogen ở vùng trên và/hoặc dưới nhân như là pha chế tiết sớm của NMTC. Tuy nhiên vùng rìa của u thì không thấy tuyến biến đổi dạng chế tiết.

Nhân tế bào không điển hình mức độ nhẹ. Biến thể này thường là độ I, phân biệt với UTBM tế bào sáng có đặc điểm nhân độ cao và tiên lượng kém. Chìa khóa chẩn đoán typ này dựa vào các đặc điểm:

- Quá tải các tuyến mà không có bất kỳ sự can thiệp nào của mô đệm.
- Nhân lớn và đa hình
- Có không bào

4.1.2.2. UTBM chế nhầy nội mạc

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 7 trường hợp (6,5%). UTBM typ chế nhầy là UTBM tuyến nguyên phát của NMTC trong đó hầu hết tế bào u chứa thành phần chất nhầy nổi trội trong bào tương. Tuyến cổ trong cổ tử cung và phần dưới của NMTC hòa vào nhau nên rất khó phân biệt UTBM chế nhầy nguyên phát ở cổ tử cung hoặc ở NMTC qua bệnh phẩm nạo buồng tử cung. Xác định UTBM chế nhầy khi có hơn 50% thành phần tế bào u chứa nhầy trong bào tương. Tế bào lót có nhân phân tầng thường không điển hình mức độ nhẹ. Tuyến có kích thước thay đổi, nhiều tuyến giãn rộng lòng chứa nhầy với thành phần tế bào viêm cấp. Hiếm ung thư biểu mô nhầy NMTC có dị sản ruột. Độ mô học của UTBM chế nhầy thường độ 1 [108]. Theo các tác giả trên thế giới [109],[108],[110], các tiêu chuẩn chính để chẩn đoán UTBM chế nhầy nội mạc gồm các tiêu chí sau:

- + Nhiều tuyến và không có sự can thiệp của mô đệm.
- + Vùng mô u chứa chất nhầy >50% diện tích u
- + Các tế bào u được coi là chứa chất nhầy nếu nhuộm PAS dương tính sau khi loại glycogen bằng diastase
- + Kích thước nhân lớn và đa hình.

Lưu ý là vùng chế nhầy nếu <50% diện tích thì xếp vào ung thư dạng nội mạc.

4.1.2.3. Ung thư nội biểu mô thanh dịch nội mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM nội mạc typ ung thư nội biểu mô thanh dịch gặp 4 trường hợp chiếm tỷ lệ 3,7%. Ung thư nội biểu mô thanh dịch thường phát triển trên một polyp hoặc trên nền một nội mạc loạn dưỡng teo đét, có thể xuất hiện trong ung thư thanh dịch nội mạc, ung thư hỗn hợp hoặc đôi khi trong ung thư tế bào sáng. Cấu trúc dạng nhú giống như UTBM thanh dịch nội mạc, nhân không điển hình, có thể thấy nhân chia, nhưng không thấy xâm nhập cơ tử cung.

4.1.2.4. UTBM thanh dịch nội mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM nội mạc typ thanh dịch gặp 5/107 trường hợp chiếm tỷ lệ 4,7%. Đây là typ có độ mô học cao, tiên lượng xấu, gặp khoảng 5%-10% các UTBM nội mạc, thường xuất hiện ở nhóm tuổi lớn hơn so với UTBM dạng nội mạc, là typ không phụ thuộc hormon. UTBM thanh dịch có cấu trúc nhú nổi trội, bên cạnh đó cũng có dạng tuyến và vùng đặc. Nhú trong UTBM thanh dịch thường có đặc điểm nhú hỗn hợp như trong UTBM thanh dịch của buồng trứng. Nhú hình lá ngắn và xơ dày hoặc mỏng mảnh. Các tế bào phủ trên các nhú hoặc lót các hình tuyến đôi khi tạo thành các nhú nhỏ thậm chí khối đặc hoặc có nhiều đám tế bào lơ lửng trong khe giữa các nhú hoặc trong lòng tuyến. Các tế bào này có hình vuông hoặc hình đỉnh mũ, bào tương sáng hoặc ưa acid, có xu hướng liên kết lỏng lẻo. Đa số các tế bào u có kích thước không đều, nhân đa hình, ưa kiềm, hạt nhân rõ. Dấu hiệu nhân không điển hình luôn luôn có và đó là một tiêu chuẩn cần thiết để hội đủ điều kiện chẩn đoán UTBM thanh dịch. Một nửa các trường hợp có thể gặp tế bào nhiều nhân, nhân khổng lồ, nhân quái, hay nhân chia múi, chất nhiễm sắc thô cũng như các đám đặc và ổ hoại tử. Tỷ lệ nhân chia cao và có nhiều nhân chia bất thường. Theo các nhà Giải phẫu bệnh trên thế giới

[109],[108],[111], các tiêu chuẩn chính để chẩn đoán ung thư thanh dịch nội mạc gồm các đặc điểm sau:

- + Cấu trúc nhú, tuyến hay đám đặc
- + Các nhú ngắn, mập và phân nhánh
- + Có các tế bào đỉnh mũ
- + Nhân đa hình, nhiều nhân, thậm chí có tế bào khổng lồ nhiều nhân
- + Nhuộm hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính khuếch tán mạnh với p52, p16 và Ki67, âm tính với dấu ấn ER và PR.

4.1.2.5. UTBM tế bào sáng nội mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM nội mạc typ tế bào sáng gặp 3/107 trường hợp chiếm tỷ lệ 2,8%. Tỷ lệ gặp UTBM tế bào sáng khoảng từ 1-6% trong số các trường hợp UTNMTC. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy UTBM tế bào sáng gặp ở nhóm tuổi lớn hơn UTBM dạng nội mạc. UTBM tế bào sáng có thể biểu hiện dưới ống, nhú, ống nang hoặc thể đặc và hầu hết thường bao gồm hỗn hợp hai hoặc nhiều thành phần trên. Thể đặc thường gồm những đám tế bào sáng trộn lẫn với tế bào ưa axit. Ngược lại các thể nhú, ống tuyến, nang phần lớn bao gồm các tế bào hình đỉnh mũ, rải rác có tế bào sáng và ưa toan. Thể cát thường thấy ở vùng có cấu trúc nhú. Trực liên kết nhú thường có hyalin hóa. Bào tương tế bào u nhuộm PAS dương tính. Đặc điểm không điển hình về nhân gần như luôn luôn rõ ràng. Mật độ nhân chia hoạt động cao và nhân chia bất thường nhiều. Cần chẩn đoán phân biệt với UTBM dạng nội mạc biến thể chế tiết và UTBM thanh dịch. Theo các tài liệu về UTNMTC trên thế giới [109],[108],[110],[111], các tiêu chuẩn chính để chẩn đoán ung thư thanh dịch nội mạc gồm các đặc điểm sau:

- + Các cấu trúc nhú, đặc và ống
- + Mô đệm kính hóa

- + Tế bào có bào tương sáng và nhân mở rộng
- + Các tế bào sáng nhuộm PAS dương tính sau khi dùng diastase
- + Có tế bào đình mũ, thể vùi kính hóa (nhuộm PAS dương tính)
- + Tế bào u dương tính với HNF-1 β , âm tính với ER, PR, p53, CK 20 và WT1

4.1.2.6. UTBMT hỗn hợp nội mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM tuyến hỗn hợp nội mạc chỉ gặp 1/107 trường hợp chiếm tỷ lệ 0,9 %. UTBMT hỗn hợp bao gồm hỗn hợp của u loại I (UTBM dạng nội mạc hoặc UTBM chế nhầy) và một UTBM loại II (typ thanh dịch hoặc tế bào sáng). Theo quy ước mỗi thành phần u trong typ hỗn hợp chiếm ít nhất là 5% của u.

4.1.3. Về đặc điểm mô bệnh học ung thư buồng trứng

Các khối u biểu mô ác tính của buồng trứng là những ung thư phụ khoa phổ biến nhất và cũng là những ung thư nguy hiểm nhất. Mặc dù theo truyền thống được gọi là một thực thể duy nhất song UTBT không phải là căn bệnh đồng nhất mà là nhóm bệnh với các hình thái và hành vi sinh học khác nhau. So với ung thư vú, UTBT ít hơn 10 lần nhưng tỷ lệ tử vong lại cao hơn, 75% tái phát sau phẫu thuật và hiện chẩn đoán sớm là không thành công [18]. Dựa trên mô bệnh học và sự biến đổi di truyền phân tử, UTBT được chia thành năm loại chính là ung thư thanh dịch độ cao, ung thư dạng nội mạc, ung thư tế bào sáng, ung thư chế nhầy và u thanh dịch độ ác tính thấp. Các typ mô bệnh học trên là những bệnh riêng biệt do sự khác biệt về yếu tố nguy cơ, dịch tễ, di truyền, các tổn thương tiền ung thư, mô hình lan truyền và các sự kiện phân tử trong sinh bệnh học, khả năng đáp ứng hóa trị và tiên lượng bệnh [112]. Để đảm bảo điều trị thành công, việc chẩn đoán chính xác typ mô bệnh học là vô cùng quan trọng. Về cơ bản, kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi gặp tất cả các typ mô bệnh học của UTBM buồng trứng (UTBM thanh dịch độ cao 46,3%,

UTBM thanh dịch độ thấp 11,6%, UTBM dạng nội mạc 14,7%, UTBM chế nhầy 15,8%, UTBM tế bào sáng 7,4%, UTBM chế nhầy – thanh dịch 4,2%). Các typ không gặp là u Brenner ác tính, u biểu mô – liên kết và ung thư biểu mô không biệt hóa. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả khác: Peres Lauren và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 2.361 phụ nữ chẩn đoán UTBM buồng trứng được áp dụng tiêu chuẩn phân loại WHO 2014 cho thấy 403 trường hợp được phân loại là UTBM khác và 1.958 trường hợp được chẩn đoán là một trong 5 typ UTBM chính bao gồm: 1.273 trường hợp UTBM thanh dịch độ cao (65%), 334 trường hợp UTBM dạng nội mạc (17%), 193 trường hợp UTBM tế bào sáng (10%), 92 trường hợp UTBM chế nhầy (5%) và 66 trường hợp UTBM thanh dịch độ thấp (3%) [113]; Kết quả nghiên cứu phân tích dựa trên dữ liệu của chương trình giám sát, dịch tễ học và kết quả cuối cùng (SEER) thuộc viện nghiên cứu ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCI) trong giai đoạn 2004–2014 trên 28.118 trường hợp UTBM buồng trứng xâm lấn nhận thấy các typ mô bệnh học phổ biến nhất là thanh dịch độ cao (63,4%), tiếp theo là dạng nội mạc tử cung (9,9%), tế bào sáng (9,6%), chế nhầy (9,4%), ung thư biểu mô-liên kết (4,9%), thanh dịch độ thấp (2,5%), và u Brenner ác tính (0,3%) [112].

UTBM buồng trứng là phân nhóm bệnh lý chiếm ưu thế nhất với năm typ chính khác nhau về nguồn gốc, sinh bệnh học, bệnh học phân tử, yếu tố nguy cơ và tiên lượng. Ở các nước phát triển, hơn 90% khối u buồng trứng ác tính có nguồn gốc biểu mô, 5% - 6% khối u tạo thành từ nguồn gốc mô đệm dây sinh dục (ví dụ: khối u tế bào hạt, u vỏ buồng trứng...) và 2%- 3% khối u tế bào mầm (ví dụ: teratomas, dysgerminomas...) [104]. Hầu hết các nghiên cứu hiện nay tập trung vào UTBM buồng trứng với phân nhóm mô học (histotypes) dựa trên sự khác biệt về nguồn gốc tế bào, về bệnh học, về sự thay đổi phân tử, về biểu hiện gen và tiên lượng [114], [115]. Prat J. (2012) nhận thấy tỷ lệ các loại UTBT như sau: UTBM thanh dịch độ cao (70%),

UTBM dạng nội mạc (10%), UTBM tế bào sáng (10%), UTBM chế nhầy (3%) và UTBM thanh dịch độ thấp (<5%) [114]; Song T. và CS cũng nhận thấy trong mỗi loại UTBT (thường gặp nhất là UTBM thanh dịch và UTBM chế nhầy), các khối u có hành vi ác tính không chắc chắn còn được gọi là các khối u giáp biên hoặc u có tiềm năng ác tính thấp có chứa các đặc điểm siêu nhỏ của khối u ác tính nhưng không xâm lấn vào lớp đệm xung quanh [116]. Các nghiên cứu về hình thái và di truyền đã đưa ra một số giả thuyết về nguồn gốc, đặc biệt đối với các khối u thanh dịch độ cao thiếu mô hình tiên triển rõ ràng, dữ liệu cho thấy các khối u thanh dịch độ cao và thấp bắt nguồn từ biểu mô ống dẫn trứng, ung thư tế bào sáng và dạng nội mạc tử cung từ các u nang lạc nội mạc tử cung và ung thư nhầy từ các ổ tế bào chuyên tiếp ở vùng nối tế bào vòi tử cung và trung mô [28], [117], [118],[119]. Về phân loại các UTBT, các u thanh dịch độ thấp, u chế nhầy, ung thư nội mạc tử cung và ung thư biểu mô tế bào sáng được cho là tiên triển từ các khối u giáp biên theo cách từng bước và được mô tả là loại I [29], UTBM thanh dịch độ cao có kiểu hình ác tính và thiếu bằng chứng rõ ràng về tiên ung thư và được coi là loại II. Các khối u loại I và loại II hiển thị các cấu hình đột biến khác nhau, thường loại trừ lẫn nhau. U loại I liên quan đến đột biến BRAF, đột biến KRAS và đột biến PTEN trong các khối u dạng nội mạc, tất cả đều không phải là đặc trưng chủ yếu của ung thư thanh dịch độ cao, khoảng 50%-80% có đột biến p53 [120]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ các typ mô bệnh học của UTBT cũng cho thấy có sự tương đồng với các nghiên cứu đã được đề cập ở trên, cụ thể typ UTBM thanh dịch độ cao chiếm nhiều nhất (46,3%); tiếp đến là typ chế nhầy (15,8%) và typ ít gặp nhất là UTBM chế nhầy – thanh dịch (4,2%).

4.1.3.1. UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ thấp

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ thấp gặp 11/95 trường hợp chiếm tỷ lệ 11,6%. Nhóm u này được định nghĩa là

một UTBM thanh dịch xâm lấn có mức độ không điển hình của tế bào u là vừa phải. Theo các thống kê, đây là nhóm u không thường gặp, chỉ chiếm khoảng 5-10% tổng số ung thư thanh dịch, tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Về mặt gen học, đây là nhóm u có đột biến gen KRAS và BRAF. Về lâm sàng, nhóm u này thường gặp ở người trẻ hơn so với ung thư thanh dịch độ cao, ít có triệu chứng lâm sàng, nếu có chủ yếu là sờ thấy khối trong bụng hoặc cổ chướng. Về nguồn gốc, người ta cho rằng từ các u tuyến nang, u tuyến xơ nang hoặc các nang vùi biểu mô bề mặt buồng trứng bị đột biến gen KRAS và BRAF sẽ biến đổi thành các u thanh dịch giáp biên, từ u thanh dịch giáp biên hình thành biến thể u thanh dịch giáp biên vi nhú và từ đó hình thành UTBM thanh dịch độ thấp [121].

Về đại thể, UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ thấp có thể là dạng khối đặc hoặc nang có các cấu trúc nhú, quan sát vi thể chúng tôi nhận thấy có một số đặc điểm chính sau:

- Mẫu cấu trúc là đồng nhất bất kể giai đoạn u.
- Có thể gặp các mẫu cấu trúc dạng nhú, tuyến, dạng sàng hoặc dạng ổ.
- Các tế bào u xâm lấn sâu vào mô đệm, có khoảng trống quanh các tế bào u.
- Quan sát các tế bào u riêng lẻ thấy hình thái tế bào u phổ biến hình cột hay hình khối, tính đa hình của nhân ở mức độ vừa phải, hạt nhân nhỏ, chỉ số nhân chia thấp (thường < 3 nhân chia/10 vi trường độ phóng đại cao).
- Thường xuyên thấy các ổ tế bào u có hình thái là u giáp biên.
- Không phát hiện thấy hoại tử u hay tế bào u xâm nhập mạch máu.

Kết quả nhuộm HMMD của chúng tôi cho thấy: Có 90,9% trường hợp dương tính với CK7 trong khi 18,2% dương tính với CK20 và chỉ có 9,1% các trường hợp đồng dương tính với 2 dấu ấn này; 45,5% dương tính với dấu ấn

ER và 36,4% dương tính với dấu ấn PR; có 52,3% bộc lộ P53; 36,4% bộc lộ dấu ấn CEA; 90,9% dương tính với EMA và 72,7% các trường hợp dương tính với WT1. Một điểm khá đặc biệt là trên các mẫu xâm lấn sâu, chúng tôi đều thấy có mẫu cấu trúc vi nhú.

Theo các nghiên cứu mô bệnh học của các tác giả trên thế giới [121], [122], [123] kết hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đặc điểm mô bệnh học các trường hợp UTBM thanh dịch buồng trứng độ thấp, khi thực hành chẩn đoán cần dựa vào các tiêu chí sau:

- Mô u có cấu trúc nhú (có thể là nhú lớn hay vi nhú), các ổ tế bào hoặc các tế bào đơn lẻ.
- Tế bào u xâm nhập mô đệm (>3mm).
- Các tế bào u hình khối hay hình cột với nhân đa hình ở mức độ vừa
- Thường thấy thể cát
- Không thấy hoại tử
- Thường thấy các ổ tế bào u có đặc điểm mô bệnh học u thanh dịch giáp biên

4.1.3.2. UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ cao

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ cao gặp nhiều nhất với 44/95 trường hợp chiếm tỷ lệ 46,3%. Theo định nghĩa, nhóm u này được xem là nhóm ung thư thanh dịch có đặc điểm nhân tế bào u mang hình thái ác tính cao. Theo các nghiên cứu, tỷ lệ ung thư thanh dịch độ cao chiếm khoảng 50% các trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng [124], tương tự như tỷ lệ chúng tôi gặp trong nghiên cứu này. Về đại thể, kích thước u thay đổi trong khoảng rộng, có thể từ 10cm đến 20cm đường kính. Khối u thường hỗn hợp đặc và nang lẫn nhú, có thể thấy hoại tử chảy máu trên diện cắt. Theo một số tác giả, hình thái tế bào học phết mảnh cắt hoặc chọc hút kim nhỏ có thể thấy các tế bào u đứng thành cụm hay rời rạc, bào tương tế bào có các không bào với số lượng vừa phải, nhân ở trung tâm tế bào với mức

độ đa hình thái từ vừa đến nổi bật [1]. Về mô bệnh học cho thấy mẫu cấu trúc chủ yếu là đặc kết hợp với cấu trúc nhú, tuyến hoặc đám tế bào; các tế bào u có tỷ lệ nhân/bào tương cao, nhân đa hình, hạt nhân to, nổi bật; tỷ lệ nhân chia cao (20-30 nhân chia/10 vi trường độ phóng đại cao); có hoại tử, mô đệm xơ chai, có thể thấy thể cát.

Về HMMD, các tế bào UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ cao dương tính với CK 7, CAM 5.2, WT-1 và kháng nguyên màng biểu mô; 92% với B72.3; 81% với p53 và 91% với CA-125 [125], [58]. Các dấu ấn khác có tỷ lệ bộc lộ thấp là CK 20 (34%), vimentin (45%), S-100 (30%), CEA (19%) và luôn âm tính với calretinin và các dấu ấn trung mô khác [52].

Về thay đổi phân tử cho thấy đột biến TP53 xảy ra trong hầu hết các trường hợp UTBM buồng trứng typ thanh dịch độ cao, đột biến gen BRCA1 trong 50% trường hợp, đôi khi có đột biến KRAS và thay đổi số lượng bản sao DNA thường xuyên; tăng số lượng bản sao DNA hoặc khu vực khuếch đại có chứa các gen gây ung thư: CCNE1, AKT, NOTCH3, RSF1 và PIK3CA [123].

Việc phân biệt giữa UTBM thanh dịch buồng trứng độ thấp và độ cao được thể hiện ở bảng 4.1:

Bảng 4.1. Sự khác biệt giữa UTBM thanh dịch độ thấp và cao

Đặc điểm	Độ thấp	Độ cao
Nhân không điển hình	Nhẹ đến trung bình	Nặng
Nhân chia	<12/10 vi trường	> 12/10 vi trường
Vôi hóa	Luôn luôn	50%
Với chất nhầy	Trong hầu hết các trường hợp	Hiếm
Kết hợp với u thanh dịch giáp biên	Có	Không
Đột biến gen	KRAS, BRAF	TP53, BRCA1 / 2

4.1.3.3. UTBM buồng trứng typ chế nhầy

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM buồng trứng typ chế nhầy gặp 15/95 trường hợp, chiếm tỷ lệ 15,8%. UTBM chế nhầy buồng trứng chiếm khoảng 5% tổng số các ung thư buồng trứng và chiếm khoảng 10% các u nhầy buồng trứng. U được định nghĩa là một u biểu mô ác tính được tạo bởi các tế bào typ tuột với các hạt chất nhầy trong bào tương và có sự không điển hình đáng kể của tế bào u kèm xâm nhập mô đệm. U thường có đột biến KRAS và các đột biến thường thấy trong u nhầy giáp biên và nồng độ CEA trong máu thường không tăng nhiều [126].

Theo các tác giả trên thế giới, các tiêu chuẩn chính để chẩn đoán ung thư nhầy buồng trứng có các tiêu chuẩn sau [109], [127], [128]:

- Mô u có nhiều cấu trúc tuyến/nang
- Các tuyến có cấu trúc phức tạp và mật độ tuyến cao
- Các tế bào u lót lòng tuyến/nang loại trụ cao, chế nhầy, tính đa hình của tế bào ở mức độ vừa phải
- Có bằng chứng của sự xâm nhập mô đệm (Sự hiện diện của các cấu trúc dạng sàng hỗn hợp với các cấu trúc tuyến/mô đệm bị phá hủy bởi các cụm tế bào bất thường)
- Sự hiện diện của các tế bào hình đài
- Các tế bào u dương tính với các dấu ấn CK 7, PAX-8, MUC 5AC và MUC 2.
- Các tế bào u âm tính với các dấu ấn CK 20, ER/PR, WT1 và β -catenin.

4.1.3.4. UTBM buồng trứng typ dạng nội mạc

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy UTBM buồng trứng typ dạng nội mạc gặp 14/95 trường hợp, chiếm tỷ lệ 14,7%. Tương tự một số nghiên cứu khác: UTBM buồng trứng typ dạng nội mạc chiếm khoảng 15-20% toàn bộ UTBT. Bệnh thường gặp ở tuổi tiền mãn kinh và mãn kinh, đỉnh cao ở tuổi 56, khoảng 42% liên quan lạc nội mạc. Bệnh ít có triệu chứng lâm sàng, thường có

thể thấy khối ở hố chậu hoặc đau bụng; 80% có tăng CA125, khoảng 17% gặp ở hai bên buồng trứng, kích thước u từ 10-20 cm với cấu trúc dạng đặc kèm nang, mật độ mềm, thường gặp hoại tử, chảy máu [109], [129].

Về mô bệnh học chúng tôi thấy cấu trúc mô u thường đa dạng, gồm các cấu trúc tuyến, ống, dạng nhung mao, dạng tuyến nang hoặc dạng sàng. Các tế bào lót nang tuyến có thể loại trụ đơn hay nhiều hàng, gồm các tế bào từ hình khối đến hình cột, không thấy chế nhày. Tính chất không điển hình của tế bào u ở mức độ vừa tùy thuộc vào độ mô học của u. Mô u xâm nhập mô đệm thường khoảng 5mm, một số trường hợp có dị sản vảy.

Căn cứ kết quả nghiên cứu, kết hợp với nhận định của nhiều tác giả trên thế giới [109],[130]. Chúng tôi nhận thấy chìa khóa để chẩn đoán mô bệnh học typ u này cần có các tiêu chuẩn sau:

- Cấu trúc tuyến nổi trội có thể kèm cấu trúc nhung mao, dạng tuyến nang, dạng sàng.
- Các tế bào từ hình khối đến hình cột, nhân không điển hình mức độ vừa.
- Có thể thấy biệt hóa vảy
- Xâm nhập mô đệm dạng dây tế bào.
- Các mẫu cấu trúc khác: mẫu vi nang hoặc mẫu mô đệm dây sinh dục hoặc mẫu tế bào Leydig.
- Tế bào u có thể biến đổi chế tiết giống tế bào tuyến nội mạc.
- Có thể thấy biến thể tế bào ái toan.
- Nhuộm hóa mô miễn dịch, các tế bào dương tính với CK 7, B 72.3, ER, PR; tế bào u âm tính với các dấu ấn WT1 và p16.

4.1.3.5. UTBM buồng trứng typ tế bào sáng

Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM buồng trứng typ tế bào sáng gặp 7/95 trường hợp chiếm tỷ lệ 7,4%. Phù hợp với nhận định của một số

tác giả, nhóm ung thư này chỉ chiếm khoảng 8% toàn bộ ung thư buồng trứng, có khoảng 70% phát triển từ bệnh lạc nội mạc tử cung với tuổi trung bình khoảng 57, đường kính u trung bình 15cm và diện cắt u gồm vùng đặc xen kẽ nang với hoại tử chảy máu [109].

Về vi thể chúng tôi thấy mô u có thể có cấu trúc nhú, dạng ống tuyến hay dải đặc tế bào. Các tế bào u sáng hay dạng đỉnh mũ. Mẫu dạng đặc bao gồm các đám tế bào hình đa diện, bào tương sáng, nhân ở giữa tế bào, tăng sắc và hạt nhân nổi rõ. Nhuộm HMMD chúng tôi thấy các tế bào u dương tính với các dấu ấn CK 7, EMA và âm tính với p53. Kết quả này tương tự Pranab D (2019), các tế bào u dương tính với p53 chiếm tỷ lệ thấp (8%) [109].

4.2. VỀ MỐI LIÊN QUAN TYP MÔ BỆNH HỌC VỚI ĐỘ MÔ HỌC VÀ GIAI ĐOẠN BỆNH

Trong nghiên cứu này, dựa trên các dữ liệu có sẵn, chúng tôi có thống kê về độ mô học, giai đoạn bệnh và phân tích mối liên quan giữa typ mô bệnh học với độ mô học và giai đoạn bệnh của cả UTBT và ung thư nội mạc. Nhận xét chung là với số lượng mẫu không quá lớn, nghiên cứu dựa trên bệnh phẩm phẫu thuật và do vậy đã bỏ đi tất cả các trường hợp ung thư giai đoạn muộn không có chỉ định phẫu thuật, vì lý do này nên thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân có di căn là rất thấp.

4.2.1. Ung thư nội mạc tử cung

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng của UTNMTC bao gồm tuổi của bệnh nhân, loại khối u, giai đoạn, loại mô học và độ sâu của sự xâm lấn cơ tử cung. Hai typ mô bệnh học của UTNMTC đại diện cho loại I và loại II là UTBM dạng nội mạc và UTBM thanh dịch có liên quan đến các hành vi sinh học khác nhau. UTBM dạng nội mạc thường đi kèm với quá sản nội mạc, có độ mô học thấp, ở giai đoạn sớm và tiên lượng tốt. UTBM thanh dịch thường phát triển trên nội mạc tử cung bị teo, có độ mô học cao, giai đoạn muộn,

không đáp ứng với hóa trị, xạ trị và liệu pháp hormon thông thường [73]. Dựa trên mô hình nhị nguyên về sinh ung thư được đề xuất dựa trên cơ sở các đặc điểm lâm sàng và mô học nhận thấy UTBM dạng nội mạc có liên quan đến một mô hình sinh ung thư chậm, do estrogen điều khiển, dẫn đến sự biến đổi ác tính tuân tự thông qua giai đoạn quá sản nội mạc tử cung không điển hình. Ngược lại, mô hình sinh ung thư theo hướng p53 chịu trách nhiệm cho sự phát triển và tiến triển nhanh chóng của UTBM thanh dịch [22]. Trong nghiên cứu, chẩn đoán và đánh giá tiên lượng ung thư, việc xếp độ mô học của u hiện đã được thừa nhận như một yêu cầu cần thiết và mỗi loại ung thư có các tiêu chuẩn khác nhau để xếp độ mô học của u đó như xếp độ mô học cho các saccôm mô mềm, cho ung thư vú...[131]. Hệ thống phân loại của FIGO cho UTNMTC năm 1973, sửa đổi vào năm 1988 căn cứ vào tỷ lệ các đám đặc phân các UTBM nội mạc tử cung loại I (typ dạng nội mạc, chế nhầy) thành 3 độ mô học 1; 2 và 3. Nếu có bất thường hạt nhân đáng kể, xếp độ theo FIGO sẽ tăng thêm một cấp. Các UTBM nội mạc tử cung loại II (typ thanh dịch, tế bào sáng, hỗn hợp, không biệt hóa) cũng được chia làm 3 mức độ dựa vào độ ác tính của nhân và hầu hết được coi là các u có độ mô học 2, 3 [132]. Đã có một số nghiên cứu báo cáo sự khác nhau giữa việc xếp độ mô học theo FIGO khối u trước và sau phẫu thuật, hầu hết các u độ mô học I sẽ được nâng cấp lên độ 2 [133]. Điều này là do các nhà giải phẫu bệnh khó có thể phân biệt được thành phần đám đặc là vảy hay không vảy, đặc biệt trong những trường hợp có dị sản vảy chưa trưởng thành. Tiếp theo, rất khó để xác định chính xác giới hạn phát triển thành phần đám đặc là dưới 5% hoặc trên 5% trong phân độ mô học, tức là xếp độ 1 hoặc độ 2. Hơn nữa, việc đánh giá hạt nhân không điển hình là rất chủ quan, cũng có thể là lỗi mẫu do bác sĩ phẫu thuật không sinh thiết hoặc nạo một khối u có độ mô học cao ở bên dưới [133]. Trong nghiên cứu này, khi xem xét mối liên quan giữa các typ mô bệnh học

UTNMTC với độ mô học, chúng tôi chia UTMTC thành hai mức độ là độ thấp và độ cao, chúng tôi đã coi phân loại này là "FIGO nhị phân" (kết hợp độ 1 và 2 thành độ thấp và độ 3 thành độ cao). Nói một cách khác, các UTMTC chứa thấp hơn 50% thành phần tế bào u xếp thành đám đặc rắn sẽ được coi là UTMTC độ thấp và trên 50% các tế bào u sắp xếp thành đám đặc sẽ được coi là UTMTC độ cao.

Kết quả nghiên cứu cho thấy UTMTC có độ mô học I gặp nhiều nhất với 79 trường hợp chiếm tỷ lệ 73,8%, độ 2 và độ 3 gặp ít hơn (tương ứng 23,4% và 2,8%). Hầu hết các typ UTMTC có độ mô học thấp (97,2% các trường hợp có độ mô học 1 và độ mô học 2). Chưa nhận thấy sự khác biệt của mối liên quan giữa các typ mô bệnh học của UTMTC với độ mô học với $p = 0,982$. Nghiên cứu của Pellerin (2005) trên 38 bệnh nhân UTMTC độ tuổi dưới 45 cho thấy chủ yếu gặp ở giai đoạn I (84,2%), 52,6%) các khối u có độ mô học 1, 26,3% có độ mô học 2 và 21,1% có độ mô học 3 [103]. Cheraghi F. Và CS (2015) [134] nghiên cứu trên 208 bệnh nhân UTMTC được đưa vào phân tích nhận thấy trong báo cáo giải phẫu bệnh lý cuối cùng, 22 (10,8%) bệnh nhân không bị xâm lấn cơ tử cung, 120 bệnh nhân (58,8%) đã xâm lấn dưới một nửa độ dày của cơ tử cung và 30,4% xâm lấn lớn hơn một nửa độ dày cơ tử cung. Độ II là độ mô học phổ biến nhất, gặp ở 100 bệnh nhân (49%), trong khi độ III có ở 30 bệnh nhân (14,7%). Các tác giả thấy rằng, các yếu tố có thể can thiệp vào thời gian sống thêm của người bệnh sau phẫu thuật có thể bao gồm tuổi tại thời điểm chẩn đoán, độ mô học theo FIGO, typ mô học và sự phù hợp của giai đoạn khi phẫu thuật.

Về phân loại giai đoạn bệnh, phân loại giai đoạn FIGO cho UTMTC đã được tiếp tục hoàn thiện vào các năm 2009 và 2014 với ba sửa đổi lớn đã được thực hiện so với hệ thống phân loại giai đoạn năm 1988. Thứ nhất, giai đoạn IA và IB được hợp nhất để tạo thành giai đoạn IA, giai đoạn IC được đặt

tên là giai đoạn IB. Thứ hai, giai đoạn IIA năm 1988 được bao gồm trong giai đoạn IA hoặc IB theo phân loại mới tùy thuộc vào mức độ xâm nhập sâu cơ tử cung. Do đó, giai đoạn II theo phân loại mới chỉ biểu hiện khối u đã xâm lấn vào mô đệm cổ tử cung. Thứ ba, giai đoạn IIIC đã được chia thành giai đoạn IIIC1 (có sự xâm lấn vào khung chậu) [135].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 89 trường hợp khu trú ở thân tử cung (tương ứng Giai đoạn I theo phân loại FIGO 2014), chiếm tỷ lệ cao nhất (83,2%). Có 11 trường hợp lan tràn đến cổ tử cung tương ứng giai đoạn II, chiếm 10,3%. Di căn hạch chậu hoặc phần phụ tương ứng ở giai đoạn III có 7 trường hợp, chiếm 6,5%. UTMTC di căn xa ở giai đoạn IV không gặp trường hợp nào. Mọi liên quan giữa giai đoạn bệnh với các typ mô bệnh học của UTMTC có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. UTBM dạng nội mạc, UTBM chế nhày gặp chủ yếu ở giai đoạn sớm (giai đoạn I) với tỷ lệ lần lượt là 84,4% và 85,7%. UT nội biểu mô thanh dịch và UTBM hỗn hợp 100% gặp ở giai đoạn sớm. UTBM thanh dịch và UTBM tế bào sáng gặp chủ yếu ở giai đoạn muộn (giai đoạn II, III) với tỷ lệ lần lượt là 60% và 100%. Kết quả này tương tự kết quả của một số nghiên cứu khác: Sharon và cộng sự (2008) [136] nghiên cứu trên 827 trường hợp UTMNTC có độ tuổi trung bình 62 đã được điều trị phẫu thuật cắt bỏ tử cung, được xếp độ mô học theo hệ thống “nhị phân” nhận thấy chủ yếu là độ thấp và không có sự xâm lấn sâu vào cơ tử cung, có 94 trường hợp độ cao (11,4%), xâm lấn sâu lớn hơn 1/2 cơ tử cung là 249 trường hợp (30,1%), xâm lấn cổ tử cung 171 trường hợp (20,7%), xâm nhập mạch 182 trường hợp (22,0%), di căn hạch 13 trường hợp (1,6%), và 15 trường hợp di căn buồng trứng (1,8%). Jiayu và cộng sự (2016) nghiên cứu phân loại giai đoạn lâm sàng cho 117 bệnh nhân UTM có độ mô học 3 cho thấy 84 bệnh nhân (71,8%) được phân loại giai đoạn I, 12 bệnh nhân (10,3%) giai đoạn II, 18 bệnh nhân (15,4%) giai đoạn III và có 3 bệnh nhân (2,6%) giai đoạn IV [137].

4.2.2. Ung thư buồng trứng

Khoảng 85-90% các khối u ác tính của buồng trứng là UTBM, dựa trên các đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và phân tích di truyền phân tử, ít nhất 5 typ mô bệnh học UTBM buồng trứng chính được phân biệt: UTBM thanh dịch độ cao (70%); UTBM dạng nội mạc (10%); UTBM tế bào sáng (10%); UTBM chế nhầy (3%) và UTBM thanh dịch độ thấp (<5%) [4], [114]. Ngoài việc phân typ mô bệnh học thì việc xếp độ mô học của UTBM buồng trứng cũng có vai trò quan trọng trong việc tiên lượng và điều trị bệnh. Khi phân loại độ mô học được so sánh với phân loại mô bệnh học của UTBM buồng trứng, phân loại mô bệnh học ít có giá trị hơn trong việc dự đoán khả năng sống sót nhưng tốt hơn trong việc dự đoán khả năng đáp ứng của khối u với hóa trị, và cũng có thể gợi ý các tác nhân hóa trị liệu được sử dụng. Vì vậy, cả phân loại mô bệnh học và phân loại độ mô học nên cùng được sử dụng cho bất kỳ UTBM buồng trứng nào. Nhiều hệ thống phân loại độ mô học của UTBT khác nhau đã được sử dụng [4], [39], [40]. Mỗi hệ thống phân loại sử dụng một tiêu chuẩn khác nhau, nhưng hầu hết các hệ thống phân thành ba loại tốt, vừa và kém biệt hóa. Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng hệ thống phân loại của Silverberg dựa trên đặc điểm về cấu trúc, nhân không điển hình và hoạt động nhân chia. Việc áp dụng hệ thống phân loại Silverberg có thể dễ dàng áp dụng cho tất cả các typ mô bệnh học của UTBM buồng trứng, mang lại thông tin tiên lượng phù hợp và có thể được đưa vào thực hành chẩn đoán thường quy. Cũng tương tự các nghiên cứu trên thế giới về độ mô học của UTBT, trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBT độ mô học I và độ mô học II gặp nhiều nhất với 43 và 39 trường hợp chiếm tỷ lệ 45,3% và 41,1%, độ III gặp ít hơn với 13 trường hợp, chiếm tỷ lệ 13,7%. Về mối liên quan giữa các typ mô bệnh học của UTBT với độ mô học, hầu hết các trường hợp UTBT chúng tôi gặp có độ mô học thấp (độ I và độ II). Độ mô học cao (độ III) gặp

chủ yếu ở typ thanh dịch độ cao và typ tế bào sáng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,367$. Mayr và Diebold (2000) [138] nghiên cứu trên 192 trường hợp UTBM buồng trứng được áp dụng hệ thống phân loại typ mô bệnh học Silverberg nhận thấy tỷ lệ sống sót sau 5 năm như sau: độ 1: 88%, độ 2: 60%, độ 3: 38%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$. Nghiên cứu của Parra-Herran và cộng sự (2019) [39] khi so sánh hệ thống phân loại của FIGO và Silverberg áp dụng cho 72 trường hợp UTBM buồng trứng dạng nội mạc cho thấy hệ thống phân loại Silverberg là một công cụ dự đoán khả năng sống sót tốt hơn FIGO. Kết quả theo Silverberg có 44,4% trường hợp độ mô học 1, 40,3% trường hợp độ mô học 2 và 15,3% trường hợp độ mô học 3, trong khi đó theo FIGO tỷ lệ này lần lượt là 45,8%, 33,3% và 20,8%.

UTBM buồng trứng xảy ra khi các tế bào biểu mô từ buồng trứng hoặc ống dẫn trứng có đột biến hoặc những thay đổi tương đương cho phép chúng phát triển không kiểm soát được bên trong các buồng trứng và có khả năng lây lan xung quanh cơ thể (di căn). Khi ung thư chỉ giới hạn trong buồng trứng, các chuyên gia ung thư gọi đây là bệnh giai đoạn I; 70% – 80% phụ nữ được chẩn đoán mắc bệnh ung thư buồng trứng giai đoạn I sống sót ít nhất 5 năm [139]. Tuy nhiên, chỉ 1/5 số ca UTBT được chẩn đoán ở giai đoạn này; ở phần lớn bệnh nhân, ung thư đã lan vào khung chậu (bệnh giai đoạn II), vào khoang phúc mạc (xung quanh ruột, dạ dày và gan; bệnh giai đoạn III), hoặc di căn đến các cơ quan ở xa như não (bệnh giai đoạn IV). Bệnh nhân UTBM buồng trứng giai đoạn tiến triển được điều trị kết hợp giữa phẫu thuật và hóa trị, nhưng mặc dù có những tiến bộ gần đây trong điều trị, chỉ có 15% phụ nữ được chẩn đoán mắc bệnh ở giai đoạn IV sống sót sau 5 năm [139]. Về phân loại giai đoạn UTBT, sau nhiều lần sửa đổi, đến năm 2014 FIGO đã đưa ra một phân loại mới cập nhật về các giai đoạn của UTBT với nhiều thay đổi so với phân loại trước đây. Theo đó, UTBT giai đoạn I chỉ giới hạn trong buồng trứng và/hoặc xuất hiện tế bào u trong dịch màng bụng hoặc dịch rửa ổ bụng

do u bị vỡ hoặc các khối u ở bề mặt. UTBT giai đoạn II bao gồm một nhóm nhỏ và chiếm ít hơn 10% các trường hợp. Tất cả các UTBT ở giai đoạn II đều được điều trị bằng hóa trị hỗ trợ, do đó không cần thiết phải phân loại. Ngoài ra, giai đoạn IIC cũ tức là IIA hoặc IIB nhưng có khối u trên bề mặt hoặc khối u bị vỡ. Hầu hết UTBT thanh dịch độ cao thường xuất hiện ở giai đoạn III, với phần lớn (84%) giai đoạn IIIC [140]. Giai đoạn IV được định nghĩa là di căn xa và bao gồm những bệnh nhân có di căn nhu mô gan, lách và di căn ngoài ổ bụng với tỷ lệ mắc khoảng 12-21% [140]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 70 trường hợp u giới hạn ở buồng trứng (tương ứng giai đoạn I), chiếm tỷ lệ cao nhất (77,9%). Có 11 trường hợp UTBT di căn đến phần phụ (vòi tử cung, bề mặt buồng trứng đối diện) hoặc thanh mạc tử cung tương ứng giai đoạn II, chiếm 20%. UTBT di căn mạc nối lớn, phúc mạc ngoài tiểu khung (thanh mạc ruột thừa) tương ứng ở giai đoạn III có 14 trường hợp, chiếm 14,7%. Không gặp trường hợp nào UTBT ở giai đoạn IV. Về mối liên quan giữa các typ mô bệnh học với giai đoạn của UTBT thì hầu hết các trường hợp UTBT ở giai đoạn sớm (giai đoạn I) (73,7%). Giai đoạn muộn (giai đoạn II, III) gặp nhiều nhất ở typ thanh dịch độ cao (38,6%). Không có trường hợp UTBT nào gặp ở giai đoạn IV. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,083$. Kết quả này có khác hơn so với nghiên cứu của Pecorelli và cộng sự trên tổng số 4116 bệnh nhân UTBM buồng trứng, tỷ lệ các giai đoạn lâm sàng như sau: Giai đoạn I chiếm 27%; Giai đoạn II chiếm 10%; Giai đoạn III chiếm 50% và Giai đoạn IV chiếm 13% [141]. Khác với độ mô học hiện người ta chưa có giải pháp để thay đổi nhưng với giai đoạn lâm sàng của UTBT thì chúng ta có thể can thiệp để thay đổi nhằm giảm số bệnh nhân giai đoạn muộn, điều đó đồng nghĩa với cải thiện thêm thời gian sống của người bệnh mặc dù đây là nhiệm vụ rất khó thực hiện vì hầu hết các UTBT trên thế giới đều phát hiện được ở giai đoạn muộn [142]. Các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không nằm ngoài quy luật này. Tuy nhiên, nếu xét

đơn thuần về tỷ lệ giai đoạn lâm sàng trong nghiên cứu này thì rất khả quan với 73,7% các trường hợp ở giai đoạn I và chỉ có 14,7% giai đoạn III song đây là nghiên cứu trên các trường hợp UTBT được phẫu thuật thì đã loại bỏ tất cả các trường hợp không có chỉ định mổ do đã ở giai đoạn muộn. Nghiên cứu của Aihua và CS (2019) [143] trên một số lượng lớn bệnh nhân được lấy từ cơ sở dữ liệu của SEER về tỷ lệ sống sót của UTBM buồng trứng xâm lấn theo typ mô bệnh học và giai đoạn bệnh bao gồm: 77.658 bệnh nhân UTBM buồng trứng xâm lấn, phổ biến nhất là UTBM thanh dịch độ cao (60,2%), tiếp theo là UTBM chế nhầy (13,7%), UTBM dạng nội mạc (9,6%), UTBM tế bào sáng (8,0%), ung thư biểu mô-liên kết (4,7%), UTBM thanh dịch độ thấp (3,5%) và u Brenner ác tính (0,3%). Các tác giả cho rằng bất kể ở giai đoạn nào, UTBM thanh dịch và UTBM dạng nội mạc độ có thời gian sống sót tốt nhất. Trong các giai đoạn I, II, tỷ lệ sống sót kém nhất đối với ung thư biểu mô-liên kết và u Brenner ác tính; các typ thanh dịch độ cao, tế bào sáng và chế nhầy có thời gian sống trung bình. Tuy nhiên ở giai đoạn muộn (III,IV), tiên lượng xấu nhất được quan sát thấy ở UTBM chế nhầy và UTBM tế bào sáng. Trong một nghiên cứu khác của Paik E. S. và CS (2015) [142] trên 878 bệnh nhân UTBM buồng trứng cho thấy tuổi bệnh nhân trung bình là 51,9 (từ 14-84 tuổi), phần lớn số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III và IV (66.9%, 587/878 trường hợp); có 92,3% bệnh nhân (811/878) có vị trí u chính từ buồng trứng, 5,6% (49/878) từ vòi tử cung và 2,1% (18/878) từ phúc mạc. UTBM thanh dịch (62,9%, 553/878) và độ mô học III (54,8%, 481/878) là những loại phổ biến nhất. Phân tích chi tiết hơn, các tác giả cho thấy: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân ở giai đoạn I là 45,5 tuổi (từ 14 - 81); ung thư tế bào sáng chiếm 20%, dạng nội mạc chiếm 23,0% và chế nhầy là 28,5%, ung thư thanh dịch chiếm 20,5%, độ mô học thấp chiếm chủ yếu [142]. Tương tự, độ tuổi trung bình của bệnh nhân ở giai đoạn II là 49,0 tuổi (trong khoảng từ 31 -77). Typ mô học thanh dịch độ cao là loại phổ biến nhất

(47,3%,) sau đó là typ dạng nội mạc tử cung (19,8%), chế nhầy (11,0%) và tế bào sáng (7,7%). Có 63,7% bệnh nhân có độ mô học III và chỉ 6,6% có độ mô học I [142]. Một nghiên cứu về giai đoạn liên quan sống thêm của 870 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, Suh D. H và CS (2013) [144] thấy tỷ lệ như sau: Giai đoạn I có 254 trường hợp (29,2%), Giai đoạn II có 56 trường hợp (6,4%), Giai đoạn III có 483 trường hợp (55,5%) và giai đoạn IV có 77 bệnh nhân (8,9%). Phân bố thời gian sống thêm 5 năm theo các giai đoạn như sau: 93.5% (IA), 82.5% (IC), 75.0% (IIB), 74.5% (IIC), 57.5% (IIIA), 54.0% (IIIB), 38.5% (IIIC) và 33.0% (IV). Điều này cho thấy rõ ràng giai đoạn bệnh là yếu tố quan trọng liên quan thời gian sống thêm của người bệnh.

4.3. VỀ ĐẶC ĐIỂM BỘC LỘ MỘT SỐ DẤU ẮN HÓA MÔ MIỄN DỊCH

4.3.1. Ung thư nội mạc tử cung

Có một nghịch lý, mặc dù UTMTC là bệnh ác tính phụ khoa phổ biến nhất ở phụ nữ ở Canada và Hoa Kỳ và là bệnh ung thư phổ biến thứ 6 ở phụ nữ trên toàn cầu, nhưng nghiên cứu và tiến bộ lâm sàng đã bị tụt lại so với các bệnh ung thư khác. Điều này có thể là do hơn 75% phụ nữ được chẩn đoán mắc UTMTC ở giai đoạn sớm (giai đoạn I hoặc II) và kết quả thuận lợi (tỷ lệ sống thêm sau 5 năm 75- 90%) [131]. Tuy nhiên, đối với những phụ nữ tái phát hoặc những người mắc bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng với hóa trị liệu thông thường là thấp và kết quả lâm sàng rất kém [145]. Các nghiên cứu cho thấy sự gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc bệnh được quan sát thấy ở các nước phát triển cùng với các vấn đề của phân loại mô bệnh học không nhất quán, phân tầng nguy cơ không chính xác và các chiến lược điều trị đa dạng. Do vậy, cần có phân loại cụ thể, chính xác và một phân tầng nguy cơ dựa trên bằng chứng. Ba mươi năm trước, Bokhman đã đưa ra giả thuyết rằng có hai loại UTMTC gây ra bởi các tín hiệu chuyển hóa và nội tiết rất khác nhau [146]. Loại I là phổ biến hơn (70 - 80%), bao gồm các khối u dạng nội mạc độ mô học thấp, lưỡng bội, bộc lộ thụ

thể hormon có mức độ vừa phải hoặc biệt hóa tốt và phổ biến hơn ở phụ nữ béo phì. Bệnh nhân có khối u loại I có xu hướng bị bệnh cục bộ giới hạn trong tử cung và tiên lượng thuận lợi. Ngược lại, khối u loại II (20-30%) phổ biến hơn ở phụ nữ không béo phì, typ mô học không phải dạng nội mạc tử cung, độ mô học cao, lệch bội lẻ, biệt hóa kém, thụ thể hormon âm tính và có nguy cơ di căn cao và tiên lượng xấu. Trong khi hệ thống phân loại này rất hữu ích, sự không đồng nhất và chồng chéo là không đáng kể giữa ung thư loại I và II hiện đã được công nhận nhưng nó chưa bao giờ được coi là yếu tố phân tầng nguy cơ. Các typ mô bệnh học UTBM nội mạc tử cung là một nhóm không đồng nhất về mặt hình thái bao gồm các u giống tuyến nội mạc tử cung bình thường (typ dạng nội mạc) và các u khác phát sinh trong hệ thống ống Müllerian, chẳng hạn như typ UTBM thanh dịch và UTBM tế bào sáng. Kết quả của nhiều nghiên cứu khảo sát sự thay đổi phân tử và di truyền trong quá trình sinh ung thư nội mạc tử cung thường gây tranh cãi và phản ánh sự phức tạp cũng như đa dạng của quá trình này. Hai typ mô học đại diện cho 2 loại của UTBM nội mạc là typ dạng nội mạc và typ thanh dịch có liên quan đến các hành vi sinh học khác nhau. UTBM dạng nội mạc thường đi kèm quá sản nội mạc tử cung, độ mô học thấp, ở giai đoạn sớm và có tiên lượng thuận lợi. UTBM thanh dịch thường phát triển trên nội mạc tử cung teo, độ mô học cao, giai đoạn muộn, không đáp ứng với hóa trị, xạ trị và liệu pháp hormon thông thường. Mô hình nhị nguyên về sinh ung thư được đề xuất trên cơ sở các đặc điểm lâm sàng và mô học của UTBM dạng nội mạc và UTBM thanh dịch. UTBM dạng nội mạc có liên quan đến một mô hình sinh ung thư chậm, do estrogen điều khiển, theo đó kích thích estrogen không được áp dụng dẫn đến sự biến đổi ác tính tuần tự thông qua giai đoạn quá sản nội mạc tử cung không điển hình. Ngược lại, mô hình sinh ung thư theo hướng p53 chịu trách nhiệm cho sự phát triển và tiến triển nhanh chóng của UTBM thanh dịch. Một số nhóm nghiên cứu đã sử dụng hóa mô

miễn dịch và/hoặc đột biến để hỗ trợ phân biệt các phân nhóm UTNMTC [132],[147]. Trong một loạt nghiên cứu, bộ 7 dấu ấn hóa mô miễn dịch có thể giúp phân biệt giữa các kiểu gen UTNMTC độ cao [35] và gần đây, một nhóm khác đã chứng minh một bảng 9 protein cải thiện nhận dạng của cả hai loại UTNMTC độ cao và thấp [148].

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả nhuộm các dấu ấn hóa mô miễn dịch với các typ UTBM nội mạc tử cung có thể tóm tắt qua bảng sau:

Typ mô bệnh học	Nhóm các dấu ấn		
	Bộ lộ mạnh	Bộ lộ yếu	Không bộ lộ
UTBM dạng nội mạc	EMA,CK7, MUC1,PR,ER	p53,CEA,HNF 1- β ,MUC5AC, WT1,MUC 2	
UTBM thanh dịch	EMA,CK7, MUC1, PR	WT1,p53,ER, CEA, MUC5AC	CK20,MUC2, HNF1- β
UTBM chế nhầy	MUC1,EMA,C EA,CK7,PR	ER,WT1,CK, MUC5AC,HN F1- β , p53	MUC 2
UTBM tế bào sáng	MUC1, HNF1- β , CK7, EMA, p53	MUC5AC, CEA	CK20, ER, PR,MUC2, WT1.
UT nội biểu mô thanh dịch	CK7,PR,CEA, EMA,MUC1	ER,WT1, HNF1- β	CK20,p53,M UC2, MUC5AC
UTBM hỗn hợp			CK20,ER,PR, p53,CEA, MUC2, MUC5AC,W T1, HNF1- β

4.3.1.1. *UTBM dạng nội mạc của nội mạc*

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp UTBM dạng nội mạc cho thấy:

- Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: EMA (95,4%), CK7 (87,4%); MUC 1 (83,9%), PR (74,7%), ER (63,2%)

- Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: p53 (20,7%), CEA (18,4%), HNF1- β (13%), MUC 5AC (12,6%), WT1 (12,6%), MUC 2 (5,7%), CK 20 (1,1%).

Chúng tôi thấy rằng UTBM nội mạc typ dạng nội mạc là khối u biểu mô ác tính phổ biến nhất của nội mạc tử cung, về mô bệnh học giống các tuyến nội mạc tử cung không do tân sinh. Theo thông lệ, khối u này thường được phân loại theo độ mô học FIGO tùy thuộc vào số lượng thành phần đặc và mức độ không điển hình về tế bào u. Không có sự khác biệt đáng kể về kiểu hình miễn dịch giữa ung thư biểu mô nội mạc tử cung biệt hóa, cụ thể là UTNM typ dạng nội mạc và quá sản nội mạc tử cung không điển hình. Nói chung, UTBM nội mạc typ dạng nội mạc biểu hiện các dấu hiệu biểu mô phổ biến như pancytokeratin, kháng nguyên màng biểu mô, kháng nguyên biểu mô (BerEP4), B72.3 và kháng nguyên carbohydrate 125 (CA125). Biểu hiện kháng nguyên carcinoembryonic (CEA) ít nổi bật hơn so với ung thư biểu mô tuyến cổ tử cung. Biệt hóa vảy và không có hoặc có ít hoạt động tăng sinh, thường được quan sát trong UTNMTC typ dạng nội mạc, cho thấy biểu hiện CD10 cũng như cytokeratin phân tử cao như cytokeratin (CK) 34 β E12. Vimentin được coi là một trong những dấu hiệu có sẵn để phân biệt UTBM dạng nội mạc với ung thư tuyến cổ tử cung. Như các dấu hiệu liên quan đến sự phát sinh của nó, các thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR), p53, β catenin, p16, phosphatase và tenin (PTEN) và protein mất ổn định vi vệ tinh như MLH, MSH2, MSH6 đã được liệt kê. Ngoài ra, β -catenin có liên quan đến sự kết dính của tế bào và là một thành phần của con đường truyền tín hiệu Wnt. Biểu hiện của β -catenin

được quan sát thấy ở 70% UTBM nội mạc typ dạng nội mạc nhưng hiếm khi được quan sát trong UTBM typ thanh dịch [149]. Đột biến trong PTEN xảy ra với tần suất tương tự trong tăng sản nội mạc tử cung không điển hình và UTBM dạng nội mạc tử cung dẫn đến phản ứng âm tính hóa mô miễn dịch. Trong khi PTEN có ý nghĩa trong việc phát triển quá sản nội mạc tử cung, đột biến PIK3CA được coi là đóng vai trò trong việc chuyển đổi quá sản nội mạc tử cung không điển hình sang UTBM nội mạc typ dạng nội mạc [150], các mất ổn định vi vệ tinh được tìm thấy tới 33% của UTBM nội mạc typ dạng nội mạc, gây ra bởi quá trình hypermethylation MLH1 trong hầu hết các trường hợp hoặc do đột biến MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2 trong các trường hợp còn lại. Khi gặp phải ung thư đồng thời liên quan đến nội mạc tử cung và buồng trứng, có ba khả năng chẩn đoán sau đây xảy ra: (i) nguồn gốc nội mạc tử cung với di căn buồng trứng; (ii) nguồn gốc buồng trứng với di căn nội mạc tử cung; và (iii) ung thư nguyên phát độc lập. Sự khác biệt giữa chúng có tầm quan trọng về mặt lâm sàng trong việc xác định giai đoạn, điều này rất cần thiết cho việc lựa chọn chế độ trị liệu và dự đoán kết quả. Nếu cả hai bệnh ung thư nội mạc tử cung và buồng trứng là loại typ dạng nội mạc phổ biến, tiên lượng là thuận lợi. Do đó, bằng chứng ủng hộ hàm ý rằng chúng phát sinh độc lập. Theo một đề xuất, khi có sự tham gia của đa ổ của buồng trứng hoặc ít nhất hai trong số các tiêu chí sau đây được thỏa mãn, các khối u có thể có nguồn gốc nội mạc tử cung với di căn buồng trứng: (i) buồng trứng nhỏ (<5 cm); (ii) liên quan đến buồng trứng hai bên; (iii) xâm lấn sâu vào nội mạc tử cung; (iv) xâm lấn mạch máu; và (v) liên quan đến vòi tử cung [151]. Trong xét nghiệm hóa mô miễn dịch trong các trường hợp có EMA ở cả tử cung và buồng trứng, sử dụng các dấu ấn phổ biến bao gồm ER, PGR, CA125, CA19-9, CEA, BerEP4, kháng nguyên màng biểu mô, CK7, CK20, vimentin, khối u 1 (WT1), Ki67, p53, rất khó xác định các dấu hiệu quan trọng trong sự khác biệt giữa nguồn gốc nội mạc tử cung và buồng

trúng. Tuy nhiên, gần đây đã được báo cáo rằng đột biến PTEN thường gặp hơn ở UTBM nội mạc typ dạng nội mạc độ thấp (67%) so với UTBM buồng trứng typ dạng nội mạc độ thấp (17%); ngược lại, đột biến CTNNB1 khác biệt đáng kể ở UTBM dạng nội mạc buồng trứng độ thấp (53%) so với UTBM dạng nội mạc cầu nội mạc độ thấp (28%). Tóm lại, các dấu ấn hóa mô miễn dịch sử dụng để chẩn đoán xác định nguồn gốc u chủ yếu dựa vào các dấu ấn biểu mô, các dấu ấn thụ thể nội tiết, dấu ấn của mô nguyên thủy có nguồn gốc ống Muller.

4.3.1.2. UTBM thanh dịch nội mạc

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp ung thư biểu mô nội mạc tử cung typ thanh dịch cho thấy:

- Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: EMA (80%), CK7 (60%); MUC 1 (80%), PR (60%).

- Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: WT1 (40%), p53 (20%), ER (20%), CEA (20%), MUC 5AC (20%).

- Nhóm âm tính: CK 20, MUC 2, HNF1- β

Giống như UTNMTC typ dạng nội mạc, UTNMTC typ thanh dịch dương tính với pan-cytokeratins, EMA, CA125, Ber-EP4, B72.3, CK7, và vimentin, âm tính với CK20, 90%, UTNMTC typ thanh dịch dương tính mạnh với p53 (>75% nhân tế bào u), tỷ lệ dương tính với Ki-67 cũng giống như p53. Các typ thanh dịch điển hình thường ít bộc lộ với ER và PR, trong một số trường hợp phối hợp với typ dạng nội mạc ER có thể bộc lộ, PR ít bộc lộ hơn, còn p16 bộc lộ giống như p53, trái ngược với UTBMT cổ tử cung không nhiễm HPV. Cần lưu ý là UTBM typ thanh dịch ở nội mạc cũng bộc lộ tương tự như UTBM typ thanh dịch ở buồng trứng, nhưng có điểm khác biệt quan trọng đó là sự bộc lộ với WT1 ở nội mạc không thường xuyên (20-30%) trong khi ở buồng trứng là 70-80%. Tiêu chuẩn chẩn đoán chính UTBM nội mạc typ thanh dịch bộc lộ với các dấu ấn miễn dịch như sau:

- Dương tính: CK7, CA125, vimentin

- Âm tính: CK20

- Khác với typ dạng nội mạc: p53, p16, Ki-67 dương tính mạnh trong khi ít bộc lộ với ER và PR thường âm tính. Tuy nhiên, theo Pranab Dey (2019) [109], các tế bào u dương tính mạnh lan tỏa với p 53, Ki 67; dương tính lan tỏa với p16 và âm tính với ER/PR.

4.3.1.3. UTBM chế nhầy nội mạc

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp ung thư biểu mô nội mạc tử cung typ chế nhầy cho thấy:

- Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: MUC 1 (100%), EMA (85,7%), CEA (71,4%), CK7 (57,1%), PR (57,1%)

- Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: ER (42,9%), WT1 (40%), CK 20 (28,6%), MUC 5AC (28,6%), HNF1- β (14,3%), p53 (14,3%).

- Nhóm âm tính: MUC 2.

UTBM chế nhầy là UTBM tuyến nguyên phát của NMTC trong đó hầu hết tế bào u chứa thành phần chất nhầy nổi trội trong bào tương (>50% thành phần tế bào u chứa nhầy trong bào tương) song sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch cũng không đặc hiệu. Trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích mối liên quan về sự bộc lộ của các dấu ấn HMMD với các typ của UTBM nội mạc cho thấy tỷ lệ bộc lộ với CK20 là khá thấp trong hầu hết các typ của UTBM nội mạc. Sự bộc lộ CK20 với typ UTBM chế nhầy (28,6%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo Semczuk A. và CS (2015), các UTNMTC typ chế nhầy dương tính mạnh với ER, với CK, p53 và Vimentin; dương tính lan tỏa với PR, khoảng 10,9% dương tính với MIB-PI, dương tính ỏ với CEA, âm tính với SMA và androgen receptor [152].

4.3.1.4. UTBM tế bào sáng nội mạc

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp UTNMTC typ tế bào sáng cho thấy:

- Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: MUC 1 (100%), HNF1- β (100%), CK7 (100%), EMA (66,7%), p53 (66,7%).
- Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: MUC 5AC (33,3%), CEA (33,3%)
- Nhóm âm tính: CK 20, ER, PR, MUC 2, WT1.

Cũng giống như UTBM typ dạng nội mạc và typ thanh dịch, UTBM tế bào sáng thường dương tính với pan-cytokeratins, EMA, CA125, Ber-EP4, B72.3, CK7 và vimentin, trong khi âm tính với CK20 và WT1, CEA chỉ dương tính ở bào tương[153]. Trong UTBM tế bào sáng điển hình ER và PR thường âm tính, bộc lộ với p53, p16 và Ki-67 đó là sự bộc lộ trung gian giữa UTBM typ dạng nội mạc với typ thanh dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bộc lộ HNF1- β với các typ UTBM nội mạc khá thấp (15%), tuy nhiên typ tế bào sáng có tỷ lệ bộc lộ (100%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Theo Pranab (2019) [109], với typ ung thư tế bào sáng nội mạc hiếm khi p53 dương tính, thường âm tính với ER / PR, dương tính mạnh với CK 7, Leu M1, vimentin, thường tỷ lệ bộc lộ Ki67 $< 25\%$. Đặc biệt, các tế bào u dương tính với HNF1- β được coi là dấu ấn duy nhất và giá trị để phân biệt với ung thư thanh dịch [109].

Những trường hợp UTBM nội mạc typ hỗn hợp và ung thư nội biểu mô thanh dịch có số lượng nghiên cứu quá ít nên không đủ dữ liệu và độ tin cậy để bàn luận.

4.3.2. Ung thư buồng trứng

Trong những năm gần đây đã chứng kiến sự phát triển đáng kể trong việc sử dụng hóa mô miễn dịch để chẩn đoán bệnh lý buồng trứng. Mỗi typ mô bệnh học của UTBM buồng trứng đều có các đặc điểm hóa mô miễn dịch riêng biệt và các dấu ấn miễn dịch có thể được sử dụng để gợi ý hoặc xác định

chẩn đoán. HMMD thường hữu ích để phân biệt giữa UTBM buồng trứng nguyên phát và UTBM tuyến di căn, đặc biệt là những ung thư có nguồn gốc từ đại trực tràng. Nó cũng hữu ích trong việc chẩn đoán các khối u di căn buồng trứng khác, đặc biệt là trong trường hợp không có khối u nguyên phát. Các dấu ấn khác nhau cũng có thể có giá trị trong sinh thiết phúc mạc hoặc các mẫu dịch khi đối mặt với một ung thư biểu mô tuyến không rõ nguồn gốc. UTBM buồng trứng là một bệnh không đồng nhất, dựa trên cơ sở xét nghiệm mô bệnh học, các nhà giải phẫu bệnh phân loại UTBM buồng trứng thành các typ UTBM thanh dịch, UTBM tế bào sáng, UTBM dạng nội mạc và UTBM chế nhầy. Mỗi typ mô bệnh học này có liên quan đến các yếu tố nguy cơ di truyền khác và được đặc trưng bởi các cấu hình biểu hiện mRNA riêng biệt. Năm typ mô bệnh học chính của UTBM buồng trứng là: UTBM thanh dịch độ cao (68%), UTBM tế bào sáng (12%), UTBM dạng nội mạc (11%), UTBM chế nhầy (3%), và UTBM thanh dịch độ thấp (3%). Do các loại UTBM cấu trúc mô học khác nhau có nguồn gốc từ các tế bào tiền thân khác nhau, chúng vẫn giữ các đặc điểm dòng tế bào, cùng với những thay đổi phân tử thu được trong quá trình sinh ung thư, dẫn đến các cấu hình biểu hiện gen và dấu ấn sinh học cụ thể, cũng như một kiểu hình hình thái riêng biệt. Người ta cũng thừa nhận rằng các u buồng trứng được đặc trưng bởi một loạt các đặc điểm hình thái khác nhau và có lẽ nó là u gây hoang mang cho chẩn đoán nhiều hơn bất kỳ cơ quan nào khác. Mặc dù, phần lớn các khối u buồng trứng có thể dễ dàng được phân loại bằng các tiêu chuẩn hình thái học tiêu sử dụng phương pháp nhuộm mảnh cắt bằng HE thông thường, song có rất nhiều vấn đề đáng kể trong chẩn đoán có thể xảy ra do các khối u có nguồn gốc mô tương tự hoặc thậm chí bắt chước nhau tính chất đa dạng với các mức độ nhiều hoặc ít. Trong những trường hợp như vậy, việc sử dụng hóa mô miễn dịch đóng một vai trò quan trọng trong việc phân loại các khối u này. Cũng do vậy, từ lâu, hóa mô miễn dịch đã được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán UTBT, nó rất có

giá trị trong việc xác định nguồn gốc mô u (nguyên phát hay di căn, đặc biệt là di căn từ đường tiêu hóa). Sự phân biệt này rất quan trọng vì việc lựa chọn phương pháp điều trị có thể phụ thuộc vào nguồn gốc của bệnh nguyên phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả nhuộm các dấu ấn hóa mô miễn dịch với các typ thường gặp UTBM buồng trứng có thể tóm tắt qua bảng sau:

Typ mô bệnh học	Nhóm các dấu ấn		
	Bộc lộ mạnh	Bộc lộ yếu	Không bộc lộ
UTBM dạng nội mạc	MUC1, EMA,CK7,ER	PR,p53,MUC5AC,CK2,CEA, HNF1- β ,MUC2,WT1	
UTBM thanh dịch độ cao	CK7,MUC1,p53, EMA,WT1	MUC5AC,CEA,ER,PR,HNF1- β	CK20,MUC2
UTBM thanh dịch độ thấp	CK7,MUC1,EMA,WT1	ER,PR,p53,CEA,MUC5AC,CK20	MUC2, HNF1- β .
UTBM chế nhầy	EMA,MUC1,CK7,CEA,MUC5AC, P53	CK20,ER,PR, MUC2, WT1,HNF1- β	MUC 2
UTBM tế bào sáng	CK7,HNF1- β ,MUC 1,EMA	WT1,P53 ER,MUC5AC, PR	CK20,CEA,MUC 2
UTBM chế nhầy – thanh dịch	EMA, CK7	CK20,ER,PR, CEA,MUC 1,MUC5AC,HNF1- β	P53,MUC2, WT1.

4.3.2.1. *UTBM thanh dịch buồng trứng*

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp UTBM buồng trứng typ thanh dịch cho thấy:

- *UTBM thanh dịch độ cao*: Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: CK7 (93,2%), MUC1 (88,6%), p53 (52,3%), EMA (93,2%), WT1 (72,7%). Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: MUC5AC (9,1%), CEA (11,4%), ER (22,7%), PR (22,7%), HNF1- β (6,8%). Nhóm âm tính: CK20, MUC2.

- *UTBM thanh dịch độ thấp*: Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: CK7 (90,9%), MUC1 (90,9%), EMA (90,9%), WT1 (72,7%). Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: ER (45,5%), PR (36,4%), p53 (45,5%), CEA (36,4%), MUC5AC (27,3%), CK20 (18,2%). Nhóm âm tính: MUC2, HNF1- β .

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ typ ung thư thanh dịch độ cao dương tính với CK 7 là 93,2% và của độ thấp là 90,9% ; tỷ lệ dương tính với ER của là ung thư thanh dịch độ cao là 22,7% và của độ thấp là 45,5%. Tỷ lệ dương tính với PR của là ung thư thanh dịch độ cao là 22,7% và của độ thấp là 36,4%. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn p53 của là ung thư thanh dịch độ cao là 52,3% và của ung thư thanh dịch độ thấp là 45,5%. Chỉ số tăng sinh nhân Ki67 trung bình của UTBM thanh dịch độ thấp $26,8 \pm 28,6$ và chỉ số tăng sinh nhân Ki67 trung bình của UTBM thanh dịch độ cao là $30,1 \pm 26,7$. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn CEA của là ung thư thanh dịch độ cao là 11,4% và của ung thư thanh dịch độ thấp là 36,4%. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn EMA của là ung thư thanh dịch độ cao là 93,2% và của ung thư thanh dịch độ thấp là 90,9%. Tương tự, tỷ lệ bộc lộ dấu ấn MUC-1 của là ung thư thanh dịch độ cao là 88,6% và của ung thư thanh dịch độ thấp là 90,9%. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn MUC5AC của là ung thư thanh dịch độ cao là 9,1% và của ung thư thanh dịch độ thấp là 27,3%. Tỷ lệ bộc lộ của dấu ấn WT1 nói chung trong tất cả các typ UTBM buồng trứng là 47,4%. Tuy nhiên WT1 bộc lộ ở typ thanh dịch độ

thấp và thanh dịch độ cao đều là 72,7% cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhuộm dấu ấn HNF1- β chỉ có 6,8% UTBM thanh dịch độ cao dương tính. Theo một số tác giả [154],[155], tỷ lệ dương tính của một số dấu ấn trong UTBM thanh dịch buồng trứng được thể hiện qua bảng sau:

Bảng 4.2. Bộc lộ dấu ấn miễn dịch trong UTBM thanh dịch buồng trứng

Dấu ấn	Tỷ lệ dương tính (%)
AE1/AE3	100
BerEP4	97
CK7	94
PAX-8	85
ER	82
MUC 1	82
CA 125	79
Vimentin	79
WT1	44
P53	29
MUC 2	0
MUC5AC	0

Như vậy gần 100% các trường hợp bộc lộ dấu ấn biểu mô và khoảng 80-90% các trường hợp bộc lộ dấu ấn có ý nghĩa xác định nguồn gốc mô u: PAX-8, WT1, ER. Những kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nhận định của các tác giả khác trên thế giới. Cũng giống như các u biểu mô bề mặt khác của buồng trứng, UTBM typ thanh dịch dương tính CK7 và âm tính với CK20. Nhuộm CA125 thường dương tính, các thụ thể ER và

PR dương tính 50%, p53 dương tính 30-50% trong các UTBM typ thanh dịch. Trong các u thanh dịch lành tính hoặc giáp biên p53 thường âm tính. Nhuộm WT1 dương tính mạnh ở nhân tế bào thường gặp trong UTBM typ thanh dịch ở buồng trứng, vòi tử cung và phúc mạc trong khi UTBM typ thanh dịch ở nội mạc thường âm tính với WT1. Như vậy nếu nhuộm WT1 âm tính trong khi lại dương tính mạnh với p53 thì nghĩ tới là một ung thư từ nội mạc di căn hơn là nguồn gốc từ buồng trứng. Một số tác giả khác nhấn mạnh sự bộc lộ mạnh của dấu ấn WT1 và P53 đồng thời cũng nhấn mạnh các ung thư thanh dịch cũng dương tính với các dấu ấn PAX8, CK7, EMA, BEREPA4 và CDKN2A [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi kiểu hình miễn dịch phổ biến trong các typ UTBM buồng trứng là CK7(+)/CK20(-), trong đó typ tế bào sáng và typ thanh dịch độ thấp chiếm tỷ lệ (100%; 81,8%) cao hơn so với các typ còn lại và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kiểu hình miễn dịch CK7(+)/CK20(+); CK7(-)/CK20(+), CK7(-)/CK20(-) chiếm tỷ lệ thấp hơn so với kiểu hình CK7(+)/CK20(-) và sự khác biệt của các kiểu hình miễn dịch này với các typ mô bệnh học của UTBM buồng trứng không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu của Divya và CS (2013) về giá trị của cặp dấu ấn CK7 và CK20 trong chẩn đoán các ung thư biểu mô nguyên phát buồng trứng và di căn tới buồng trứng cho thấy ung thư biểu mô buồng trứng nguyên phát có CK7 +/CK20- / CEA- có thể dễ dàng phân biệt với di căn ung thư đại trực tràng CK7-/CK20 +/CEA +. Điều này áp dụng cho tất cả các ung thư biểu mô tuyến buồng trứng ngoại trừ loại chất nhầy. Sự bộc lộ dấu ấn CK7 và CK20 trong các loại mô học khác nhau của UTBM buồng trứng nguyên phát và di căn theo các tác giả được thể hiện ở bảng 4.3 [43].

Bảng 4.3. Bộc lộ dấu ấn CK7 và CK20 trong các loại mô học khác nhau của UTBM buồng trứng nguyên phát và di căn

Typ MBH	Tổng số	CK7+/CK20-	CK7+/CK20+	CK7-/CK20+	CK7-/CK20-
Ung thư thanh dịch	22	22	-	-	-
Ung thư chế nhày	5	1	3	1	-
Di căn UT tuyến ĐT	4	-	1	3	-
Di căn UT NMTC	3	3	-	-	-

4.3.2.2. UTBM dạng nội mạc buồng trứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ UTBM typ dạng nội mạc buồng trứng bộc lộ với các dấu ấn như sau: MUC-1 (78,6%), EMA (78,6%), CK7 (71,4%), ER (50%), PR (35,7%), p53 (35,7%), MUC5AC (21,4%), CK20 (14,3%), CEA (14,3%), HNF1- β (14,3%), MUC 2 (7,1%), WT1 (7,1%).

Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: MUC1 (78,6%), Ki67 (85,7%), EMA (78,6%), CK7 (71,4%) và ER (50%).

Nhóm các dấu ấn dương tính yếu: CK20 (14,3%), MUC2 (7,1%), MUC5AC (21,4%), CEA (14,3%), p53 (35,7%), PR (35,7%), WT1 (7,1%), HNF1- β (14,3%).

Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác. Theo Fan và Cs (2015) [156], ung thư biểu mô dạng nội mạc của buồng trứng có tỷ lệ bộc lộ dương tính với một số dấu ấn như sau: CK7, AE1/AE3, Cam5.2, EMA, PR, ER, Vimentin. Theo Pranab (2019), UTBM dạng nội mạc của buồng trứng dương tính với CK7, B72.3, ER, PR và âm tính với WT1 và p16 [109]. Kết quả nghiên cứu của Diana và CS (2016) cho biết

UTBM dạng nội mạc của buồng trứng cũng có đặc điểm bộc lộ các dấu ấn miễn dịch tương tự như của nội mạc tử cung, bao gồm dương tính với ER, PR và âm tính hoặc dương tính khu trú với dấu ấn WT1, bộc lộ dấu ấn p53 typ hoang dại [157]. Theo các tác giả này, dấu ấn WT1 có ý nghĩa quan trọng để phân biệt UTBM thanh dịch với UTBM dạng nội mạc của buồng trứng vì chỉ khoảng 3% các trường hợp thư biểu mô dạng nội mạc của buồng trứng bộc lộ dấu ấn này trong khi 100% các ung thư thanh dịch dương tính với WT1 [157].

4.3.2.3. UTBM chế nhầy buồng trứng

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các trường hợp UTBM chế nhầy buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi như sau:

- Nhóm các dấu ấn dương tính mạnh: EMA (93,3%), MUC1 (73,3%), CK7 (66,7%), CEA (53,3%), MUC5AC (46,7%), P53 (40%).

- Nhóm các dấu ấn dương tính thấp: CK20 (26,7%); ER (6,7%), PR (6,7%), MUC2 (20%), WT1 (6,7%) và HNF1- β (33,3%)

- Cặp CK7(+)/CK20(+) bộc lộ (20%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bộc lộ của CEA với các typ UTBM buồng trứng thấp (21,1%). Các dấu ấn MUC2 và MUC5AC cũng có tỷ lệ bộc lộ thấp với các typ UTBM buồng trứng (4,2% và 22,1%). Tuy nhiên tỷ lệ bộc lộ CEA ở typ chế nhầy (53,3%), sự bộc lộ MUC5AC ở typ chế nhầy (46,7%) và chế nhầy-thanh dịch (50%) cao hơn so với các typ khác. Sự bộc lộ MUC2 ở typ chế nhầy (20%) cũng cao hơn so với các typ còn lại và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng so với kết quả một số nghiên cứu khác. Theo kết quả nghiên cứu của Strickland và CS (2016) cho biết các dấu ấn CK7, SATB2 và PAX8 có thể rất hữu ích khi loại trừ các ung thư tuyến nhầy di căn từ đường tiêu hóa tới buồng trứng [158]. Theo các tác giả khác, tỷ lệ dương tính với các dấu ấn của UTBM chế nhầy buồng trứng như sau: AE1/AE3 (100%), MUC

31 (100%), BerEP4 (87%), CK7 (80%), CK19 (93%), PAX8 (40%) [159],[160]. Theo tác giả Pranab Dey (2019), các UTBM chế nhầy buồng trứng dương tính với CK 7, PAX-8 và MUC 5AC; MUC 2; các tế bào âm tính với CK 20, ER/PR, WT1 và β -catenin [109].

4.3.2.4. UTBM tế bào sáng buồng trứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bộc lộ các dấu ấn trong các trường hợp UTBM tế bào sáng buồng trứng như sau:

- Nhóm có tỷ lệ bộc lộ cao: CK 7 (100%), HNF1- β (100%), MUC 1 (100%)EMA (85,7%)

- Nhóm có bộc lộ yếu: WT1 (42,9%) P53 (42,9%)

- Nhóm bộc lộ rất yếu: ER (28,6%), MUC5CA (28,6%), PR (14,3%)

- Nhóm âm tính: CK20 (-), CEA (-), MUC 2 (-)

Như vậy nhóm có tỷ lệ bộc lộ cao và rất cao (100%) cũng giống như với nhiều typ ung thư biểu mô buồng trứng khác. Tế bào u dương tính với cytokeratin trọng lượng phân tử cao, CK7, EMA, có thể CD15 và thường âm tính CK20. UTBM tế bào sáng âm tính hoặc bộc lộ ít với các thụ thể ER và PR. Gần đây HNF-1 β nổi lên như là một dấu ấn dùng để đánh dấu cho UTBM tế bào sáng (>80% tế bào u có biểu hiện mạnh ở nhân). Trong nghiên cứu của chúng tôi HNF1- β bộc lộ khá thấp trong các typ UTBM buồng trứng (18,9%). Tuy nhiên HNF1- β bộc lộ ở typ tế bào sáng (100%) cao hơn so với các typ khác và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các dấu ấn HNF-1 β , WT1 và ER thường được dùng để chẩn đoán phân biệt UTBM tế bào sáng và UTBM thanh dịch: HNF-1 β dương tính trong UTBM tế bào sáng trong khi WT1 và ER dương tính trong UTBM thanh dịch, nếu cần có thể nhuộm thêm p53 nếu dương tính mạnh hướng tới UTBM thanh dịch. Trên thực tế đôi khi cần phân biệt cả u túi noãn hoàng với UTBM tế bào sáng. Trong trường hợp này nhuộm AFP và Glypican-3 dương tính với u túi noãn hoàng nhưng âm

tính với UTBM tế bào sáng trong khi nhuộm CD15 và EMA dương tính với UTBM tế bào sáng nhưng âm tính với u túi noãn hoàng. CK7 luôn dương tính trong UTBM tế bào sáng và được coi là âm tính trong u túi noãn hoàng, tuy nhiên một số tác giả cho rằng trong một số trường hợp có thể dương tính (tới 33%). Một số nghiên cứu cho rằng, các UTBM tế bào sáng dương tính với CK7, KIM-1, EMA, PAX 8, HNF1- β và CD 15, trong khi đó các tế bào u có thể dương tính hoặc âm tính với các dấu ấn: AFP, P53, Glypican3, CA 125, SALL-4, P53, RCC và TTF-1 [156], [160]. Trong khi đó, một số tác giả cho rằng UTBM tế bào sáng chỉ bộc lộ các dấu ấn có ý nghĩa sau: CK 7 (+), EMA (+) và âm tính với Alpha fetoprotein, p53 [109]. Tổng hợp các tài liệu và từ kinh nghiệm thực tế, chúng tôi nhận thấy các dấu ấn hữu ích nhất để xác định typ UTBM tế bào sáng buồng trứng là: CK7, CK20, Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (HNF-1 β), EMA, Glypican-3, alpha-fetoprotein (AFP), CD15.

4.3.2.5. UTBM chế nhầy- thanh dịch buồng trứng

Kết quả bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch các trường hợp UTBM chế nhầy – thanh dịch buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi như sau:

- Nhóm dương tính mạnh: EMA (100%), CK7 (75%),
- Nhóm dương tính yếu: CK20 (25%), ER (25%), PR (75%), CEA (25%), MUC 1 (25%), MUC5AC (25%), HNF1- β (25%).
- Nhóm âm tính: P53, MUC 2 và WT1.

Chúng tôi thấy rằng, sự bộc lộ các dấu ấn chủ yếu cũng chỉ chứng minh nguồn gốc biểu mô và mức độ tăng sinh là chính, không có các dấu ấn đặc trưng để nhận định typ này. Tìm hiểu các tài liệu y văn thế giới cũng không thấy các tài liệu nói về các đặc trưng hay tiêu chuẩn bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc hiệu cho typ u này, một phần có lẽ đây là typ u ít gặp [109],[156].

KẾT LUẬN

Qua nghiên 107 trường hợp UTBM nội mạc và 95 trường hợp UTBM buồng trứng chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Typ mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG năm 2014

+ *Ung thư nội mạc*: xác định 6 typ mô bệnh học theo tiêu chuẩn phân loại của TCYTTG năm 2014. UTBM dạng nội mạc chiếm nhiều nhất (81,3%), đã xác định được 3/3 biến thể của typ này theo phân loại của TCYTTG năm 2014, typ có số lượng ít nhất là UTBM hỗn hợp (0,9%).

+ *Ung thư buồng trứng*: Đã xác định được đủ 6 typ mô bệnh học của UTBM buồng trứng, trong đó UTBM thanh dịch độ cao chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%), thấp nhất là UTBM chế nhầy – thanh dịch (4,2%).

2. Đặc điểm bộc lộ một số dấu ấn HMMD và liên quan với một số đặc điểm bệnh học

+ *Ung thư nội mạc*:

- *UTBM dạng nội mạc*: Nhóm bộc lộ mạnh: EMA (95,4%), CK7 (87,4%); MUC1 (83,9%), PR (74,7%), ER (63,2%). Nhóm bộc lộ yếu: p53, CEA, HNF1- β , MUC 5AC, WT1, MUC 2, CK 20. Ki67-LI: $29,5 \pm 26,7\%$.

- *UTBM chế nhầy*: Nhóm bộc lộ mạnh: MUC1 (100%), EMA (85,7%), CEA (71,4%), CK7 (57,1%), PR (57,1%). Nhóm bộc lộ yếu: ER, WT1, CK 20, MUC 5AC, HNF1- β , p53. Nhóm âm tính: MUC 2. Ki67-LI: $17,1 \pm 22,9\%$.

- *UTBM thanh dịch*: Nhóm bộc lộ mạnh: EMA (80%), CK7 (60%); MUC 1 (80%), PR (60%). Nhóm bộc lộ yếu: WT1, p53, ER, CEA, MUC5AC. Nhóm âm tính: CK20, MUC2, HNF1- β . KI67-LI: $27 \pm 21,7\%$.

- *UTBM tế bào sáng*: Nhóm bộc lộ mạnh: MUC1 (100%), HNF1- β (100%), CK7 (100%), EMA (66,7%), p53 (66,7%). Nhóm bộc lộ yếu:

MUC5AC (33,3%), CEA (33,3%). Nhóm âm tính: CK20, ER, PR, MUC2, WT1. Ki67-LI: $53,3 \pm 20,8$.

+ **Ung thư buồng trứng:**

- *UTBM thanh dịch độ cao:* Nhóm bộc lộ mạnh: CK7 (93,2%), MUC1 (88,6%), p53 (52,3%), EMA (93,2%), WT1 (72,7%). Nhóm bộc lộ yếu: ER, PR, CEA, MUC5AC và HNF1- β . Nhóm âm tính: CK20, MUC2. Ki67-LI: $30,1 \pm 26,7\%$.

- *UTBM chế nhầy:* Nhóm bộc lộ mạnh: EMA (93,3%), MUC1 (73,3%), CK7 (66,7%), CEA (53,3%), MUC5CA (46,7%), P53 (40%). Nhóm bộc lộ yếu: HNF1- β , CK20, cặp CK7(+)/CK20(+), MUC2, ER, PR và WT1. Ki67-LI: $28 \pm 28,1$.

- *UTBM dạng nội mạc:* Nhóm bộc lộ mạnh: MUC1 (78,6%), EMA (78,6%), CK7 (71,4%) và ER (50%). Nhóm bộc lộ yếu: PR, P53, MUC5AC, CK20, CEA, HNF1- β , MUC2 và WT1. Ki67-LI: $45,4 \pm 30,2\%$.

- *UTBM tế bào sáng:* Nhóm bộc lộ mạnh: CK7 (100%), HNF1- β (100%), MUC1 (100%), EMA (85,7%). Nhóm bộc lộ yếu: WT1 (42,9%) P53 (42,9%), ER (28,6%), MUC5AC (28,6%), PR (14,3%). Nhóm âm tính: CK20, CEA, MUC2. Ki67-LI: $25,7 \pm 19$.

+ CK20 có tỷ lệ bộc lộ cao với UTBM chế nhầy và HNF1- β có tỷ lệ bộc lộ cao với UTBM tế bào sáng trong UTBM nội mạc.

+ CEA, MUC1, MUC2, MUC5AC có tỷ lệ bộc lộ cao với UTBM chế nhầy, WT1 có tỷ lệ bộc lộ cao với UTBM thanh dịch và HNF1- β có tỷ lệ bộc lộ cao với UTBM tế bào sáng trong UTBM buồng trứng.

+ Giai đoạn sớm UTNMTC chủ yếu là UTBM dạng nội mạc, UTBM chế nhầy. Giai đoạn muộn chủ yếu là UTBM thanh dịch và UTBM tế bào sáng. Không có mối liên quan giữa typ MBH của UTNMTC và UTBT với độ mô học và typ MBH của UTBT với giai đoạn bệnh.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu mô bệnh học và sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch của 107 trường hợp UTBM nội mạc và 95 trường hợp UTBM buồng trứng, chúng tôi đưa ra khuyến nghị sau:

- Để có thể so sánh, đối chiếu với kết quả nghiên cứu về mô bệnh học UTBM nội mạc và UTBM buồng trứng với các nghiên cứu khác trên thế giới, cần thống nhất áp dụng phân loại mô bệnh học của TCYTTG năm 2014 cho tất cả các cơ sở Giải phẫu bệnh.

- Mặc dù chẩn đoán UTBM nội mạc và UTBM buồng trứng vẫn dựa vào kỹ thuật mô bệnh thường quy là chính song trong một số trường hợp bắt buộc sử dụng thêm hóa mô miễn dịch vì nó không chỉ giúp xác định nguồn gốc, typ mô bệnh và còn giúp xác định nguyên phát hay di căn của mô u.

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

1. Nguyễn Khánh Dương, Lê Đình Roanh (2017). Khảo sát sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến buồng trứng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 461, số đặc biệt chuyên đề Giải phẫu bệnh – Tế bào bệnh học, 377-384.
2. Nguyễn Khánh Dương, Lê Đình Roanh (2018). Đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 462(1), 132-136.
3. Nguyễn Khánh Dương, Lê Đình Roanh, Lê Quang Vinh và CS (2019). Khảo sát sự bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô chế nhày – thanh dịch, ung thư thanh dịch và ung thư chế nhày buồng trứng. *Tạp chí Phụ sản*, 16(3), 74-80.
4. Nguyễn Khánh Dương, Phạm Thị Vân Anh, Trần Thị Hải Yến và CS (2020). Mối liên quan giữa tít mô bệnh học với độ mô học và giai đoạn bệnh của ung thư biểu mô nội mạc tử cung. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 495(1), 68-72.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 **Robert J.K., Lora H.E., Brigitte M.R.** (2011). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6, Springer.
- 2 **Vinay K., Abul K. A., Jon C. A.** (2018). *Robbins Basic Pathology*, 10, Elsevier, Philadelphia.
- 3 **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
- 4 **World Health Organization classification of tumour** (2014). *WHO Classification of tumour of female reproductive organs*, 4, IARC, Lyon.
- 5 **Parkin D. M., Bray F., Ferlay J. et al** (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2), 74-108.
- 6 **Ferlay J., Shin H. R., Bray F. et al** (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127(12), 2893-917.
- 7 **Rubin E., Howard M.R.** (2014). *Essentials of Rubin's Pathology*, 6, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 8 **John N.E. Liang Cheng** (2013). *Molecular surgical pathology*, Springer, 130-171.
- 9 **Juan Rosai** (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Mosby Elsevier, Philadelphia.
- 10 **Christopher P.C., Marisa R.N., Kenneth R.L.** (2011). *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*, 2, Elsevier, Philadelphia.
- 11 **National Cancer Institute.** Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>, [Accessed: November 19, 2019].

- 12 **Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al** (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-86.
- 13 **Lee N. K., Cheung M. K., Shin J. Y. et al** (2007). Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 109(3), 655-62.
- 14 **Nguyễn Chân Hùng, Nguyễn Mạnh Quốc, Phó Đức Mẫn và CS** (1998). Kết quả ghi nhận Ung thư quần thể tại TP Hồ Chí Minh 1997. *Y học TP.HCM*, số đặc biệt chuyên đề Ung bướu học, 2(3), 11-19.
- 15 **Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chân Hùng và CS** (2001). Tình hình bệnh ung thư ở Việt Nam năm 2000. *Tạp chí thông tin y dược*, 2, 19 -26.
- 16 **Robert A.S., Carmen T.** (2011). *Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors*, Springer.
- 17 **Park H. K., Ruterbusch J. J., Cote M. L.** (2017). Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(10), 1511-1518.
- 18 **Torre L. A., Trabert B., DeSantis C. E. et al** (2018). Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 68(4), 284-296.
- 19 **Coburn S. B., Bray F., Sherman M. E. et al** (2017). International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer*, 140(11), 2451-2460.
- 20 **Phạm Hoàng Anh, Vũ Hoài Nga, Trần Hồng Trường và CS** (2002). Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1996-1999. *Tạp chí Y học thực hành*, 431, 4-12.

- 21 **Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Hoài Nga, Lại Phú Thương và CS** (2006). Tình hình ung thư ở Việt Nam giai đoạn 2001-2004 qua ghi nhận tại 5 tỉnh thành Việt Nam. *Tạp chí Y học thực hành*, 541, 09-17.
- 22 **Felix A. S., Weissfeld J. L., Stone R. A. et al** (2010). Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*, 21(11), 1851-6.
- 23 **Semere L. G., Ko E., Johnson N. R. et al** (2011). Endometrial Intraepithelial Neoplasia Clinical Correlates and Outcomes. *Obstet Gynecol*, 118(1), 21-28.
- 24 **Albertini A. F., Devouassoux-Shisheboran M., Genestie C.** (2012). Pathology of endometrioid carcinoma. *Bull Cancer*, 99(1), 7-12.
- 25 **Gadducci A., Cosio S., Spirito N. et al** (2010). Clear cell carcinoma of the endometrium: a biological and clinical enigma. *Anticancer Res*, 30(4), 1327-34.
- 26 **Bell D. W., Ellenson L. H.** (2019). Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol*, 14, 339-367.
- 27 **Dubeau L.** (1999). The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol Oncol*, 72(3), 437-42.
- 28 **Kurman R. J., Shih Ie M.** (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 34(3), 433-43.
- 29 **Shih Ie M., Kurman R. J.** (2004). Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 164(5), 1511-8.
- 30 **Merritt M. A., Cramer D. W.** (2010). Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer. *Cancer Biomark*, 9(1-6), 287-305.

- 31 **Poulsen H. E., Taylor C. W., Sobin L. H.** (1975). *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*, Histological typing of female genital tract tumours, World Health Organization.
- 32 **Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al** (1993). *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*, World Health Organization.
- 33 **Tavassoli F.A., Devilee P.** (2003). *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, World Health Organization Classification of Tumours, IARC Press, Lyon.
- 34 **Alkushi A., Abdul-Rahman Z. H., Lim P. et al** (2005). Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol*, 29(3), 295-304.
- 35 **Alkushi A., Kobel M., Kalloger S. E. et al** (2010). High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol*, 29(4), 343-50.
- 36 **Santesson L., Kottmeier H. L.** (1968). *General Classification of Ovarian Tumours*, Springer.
- 37 **Sobin L. H., Scully R. E.** (1973). *Histological typing of ovarian tumours*, WHO Classification of Ovarian Tumours. International Histological classification of tumours No 9, Geneva.
- 38 **Silverberg S. G.** (2000). Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*, 19(1), 7-15.
- 39 **Parra-Herran C., Bassiouny D., Vicus D. et al** (2019). FIGO Versus Silverberg Grading Systems in Ovarian Endometrioid Carcinoma: A Comparative Prognostic Analysis. *Am J Surg Pathol*, 43(2), 161-167.

- 40 **Rodriguez N., Miller A., Richard S. D. et al** (2013). Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: an analysis of Gynecologic Oncology Group (GOG) 182. *Gynecol Oncol*, 130(3), 487-92.
- 41 **Sato Y., Shimamoto T., Amada S. et al** (2003). Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, 22(1), 52-6.
- 42 **Mitselou A., Ioachim E., Kitsou E. et al** (2003). Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *In Vivo*, 17(5), 469-77.
- 43 **Kriplani D., Patel M. M.** (2013). Immunohistochemistry: A diagnostic aid in differentiating primary epithelial ovarian tumors and tumors metastatic to the ovary. *South Asian J Cancer*, 2(4), 254-8.
- 44 **Yemelyanova A., Ji H., Shih Ie M. et al** (2009). Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol*, 33(10), 1504-14.
- 45 **Allison K. H., Upson K., Reed S. D. et al** (2012). PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol*, 31(2), 151-159.
- 46 **Gilks C. B., Oliva E., Soslow R. A.** (2013). Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 37(6), 874-81.

- 47 **Soslow R. A.** (2013). High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. *Histopathology*, 62(1), 89-110.
- 48 **McCluggage W. G., Young R. H.** (2005). Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors. *Semin Diagn Pathol*, 22(1), 3-32.
- 49 **Lubna Khan, Amita Arora, Asha Agarwal et al** (2014). Role of immunohistochemistry in ovarian tumors. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 3(11), 2418-2420.
- 50 **David Dabbs** (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry*, 3, Saunders Elsevier.
- 51 **Ramalingam P., Malpica A., Silva E. G. et al** (2004). The use of cytokeratin 7 and EMA in differentiating ovarian yolk sac tumors from endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 28(11), 1499-505.
- 52 **Lee P., Rosen D. G., Zhu C. et al** (2005). Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 96(3), 671-7.
- 53 **Mahadevappa A., Krishna S. M., Vimala M. G.** (2017). Diagnostic and Prognostic Significance of Ki-67 Immunohistochemical Expression in Surface Epithelial Ovarian Carcinoma. *J Clin Diagn Res*, 11(2), EC08-EC12.
- 54 **Masjeed N. M. A., Khandeparkar S. G. S., Joshi A. R. et al** (2017). Immunohistochemical Study of ER, PR, Ki67 and p53 in Endometrial Hyperplasias and Endometrial Carcinomas. *J Clin Diagn Res*, 11(8), EC31-EC34.
- 55 **Gursan N., Sibal S., Calik M. et al** (2009). P53, bcl-2, ki-67 li (labeling index) status in benign, proliferative, and malignant ovarian surface epithelial neoplasms. *Eurasian J Med*, 41(1), 10-4.

- 56 **Zhang Y., Cao L., Nguyen D. et al** (2016). TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res*, 5(6), 650-663.
- 57 **Wang J., El-Bahrawy M.** (2015). Expression profile of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) in ovarian mucinous tumours: changes in expression from benign to malignant tumours. *Histopathology*, 66(4), 529-35.
- 58 **Al-Hussaini M., Stockman A., Foster H. et al** (2004). WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. *Histopathology*, 44(2), 109-15.
- 59 **K. Miller, J. Millar, W. G. McCluggage** (2011). Emergence of CA125 immunoreactivity in recurrent or metastatic primary ovarian mucinous neoplasms of the intestinal type. *Am J Surg Pathol*, 35(9), 1331-6.
- 60 **Cathro H. P., Stoler M. H.** (2005). The utility of calretinin, inhibin, and WT1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors. *Hum Pathol*, 36(2), 195-201.
- 61 **Yigit S., Uyaroglu M. A., Kus Z. et al** (2006). Hepatoid carcinoma of the ovary: immunohistochemical finding of one case and literature review. *Int J Gynecol Cancer*, 16(3), 1439-41.
- 62 **Wu J., Wei J. J.** (2013). HMGA2 and high-grade serous ovarian carcinoma. *J Mol Med (Berl)*, 91(10), 1155-65.
- 63 **Goff B. A., Sainz de la Cuesta R., Muntz H. G. et al** (1996). Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol*, 60(3), 412-7.

- 64 **Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al** (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 26(1), 2-30.
- 65 **Holloway R. W., Bravo R. A., Rakowski J. A. et al** (2012). Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: a comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecol Oncol*, 126(1), 25-9.
- 66 **Kong A., Johnson N., Kitchener H. C. et al** (2012). Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 104(21), 1625-34.
- 67 **Wan J., Gao Y., Zeng K. et al** (2016). The levels of the sex hormones are not different between type 1 and type 2 endometrial cancer. *Sci Rep*, 6, 39744.
- 68 **Jones A., Teschendorff A. E., Li Q. et al** (2013). Role of DNA methylation and epigenetic silencing of HAND2 in endometrial cancer development. *PLoS Med*, 10(11), e1001551.
- 69 **Wu H. M., Huang H. Y., Schally A. V. et al** (2017). Growth hormone-releasing hormone antagonist inhibits the invasiveness of human endometrial cancer cells by down-regulating twist and N-cadherin expression. *Oncotarget*, 8(3), 4410-4421.
- 70 **Hapangama D. K., Kamal A., Saretzki G.** (2017). Implications of telomeres and telomerase in endometrial pathology. *Hum Reprod Update*, 23(2), 166-187.
- 71 **Shen F., Gao Y., Ding J. et al** (2017). Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? *Oncotarget*, 8(1), 506-511.

- 72 **Kernochan L. E., Garcia R. L.** (2009). Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(5), 550-6; quiz 557.
- 73 **Casey M. J., Summers G. K., Crotzer D.** (2020). Endometrial Cancer, *StatPearls*, Treasure Island (FL).
- 74 **Lax S. F.** (2017). Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol*, 943, 75-96.
- 75 **McLellan R., Dillon M. B., Currie J. L. et al** (1989). Peritoneal cytology in endometrial cancer: a review. *Obstet Gynecol Surv*, 44(10), 711-9.
- 76 **Corrado G., Laquintana V., Loria R. et al** (2018). Endometrial cancer prognosis correlates with the expression of L1CAM and miR34a biomarkers. *J Exp Clin Cancer Res*, 37(1), 139.
- 77 **Smogeli E., Davidson B., Cvancarova M. et al** (2016). L1CAM as a prognostic marker in stage I endometrial cancer: a validation study. *BMC Cancer*, 16, 596.
- 78 **Chu Hoàng Hạnh** (2005). *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của ung thư biểu mô nội mạc tử cung tại bệnh viện K*, Luận văn Thạc Sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 79 **Đào Thị Hợp** (1986). *Tình hình ung thư nội mạc tử cung điều trị tại BV BMTSS trong 10 năm 1977- 1986*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II sản phụ khoa, Đại học Y Hà Nội.
- 80 **Phạm Thị Loan** (2006). *Đối chiếu lâm sàng và kết quả một số xét nghiệm thăm dò chẩn đoán với mô bệnh học của bệnh nhân điều trị ung thư nội mạc tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương trong 5 năm 2001 – 2005*, Luận văn tốt nghiệp Bác Sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

- 81 **Lê Văn Phúc** (2010). *Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và tỷ lệ bộc lộ các thụ thể ER, PR trong ung thư biểu mô nội mạc tử cung*, Luận văn Thạc Sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 82 **Wu H. H., Wang P. H., Yeh J. Y. et al** (2014). Serum cytokeratin-19 fragment (Cyfra 21-1) is a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 53(1), 30-4.
- 83 **Farra R., Dapas B., Grassi M. et al** (2019). E2F1 as a molecular drug target in ovarian cancer. *Expert Opin Ther Targets*, 23(3), 161-164.
- 84 **Zhang L., Liu W., Wang X. et al** (2019). Prognostic value of serum IL-8 and IL-10 in patients with ovarian cancer undergoing chemotherapy. *Oncol Lett*, 17(2), 2365-2369.
- 85 **Duska L. R., Kohn E. C.** (2017). The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol*, 28(suppl_8), viii8-viii12.
- 86 **Meinhold-Heerlein I., Fotopoulou C., Harter P. et al** (2016). The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*, 293(4), 695-700.
- 87 **Ramalingam P.** (2016). Morphologic, Immunophenotypic, and Molecular Features of Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)*, 30(2), 166-76.
- 88 **Rambau P. F., McIntyre J. B., Taylor J. et al** (2017). Morphologic Reproducibility, Genotyping, and Immunohistochemical Profiling Do Not Support a Category of Seromucinous Carcinoma of the Ovary. *Am J Surg Pathol*, 41(5), 685-695.
- 89 **Mackenzie R., Talhouk A., Eshragh S. et al** (2015). Morphologic and Molecular Characteristics of Mixed Epithelial Ovarian Cancers. *Am J Surg Pathol*, 39(11), 1548-57.

- 90 **Lalwani N., Prasad S. R., Vikram R. et al** (2011). Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*, 31(3), 625-46.
- 91 **Nguyễn Thị Ngọc Phượng, Huỳnh Thị Thu Thủy** (2002). Chẩn đoán và điều trị khối u buồng trứng tại bệnh viện Phụ Sản Từ Dũ năm 2001. *Nội san Sản Phụ khoa*, Hội Phụ Sản Việt Nam, số đặc biệt nhân dịp hội nghị toàn quốc hội Phụ Sản Việt Nam khoá 9 kỳ họp thứ 5 Đà Nẵng, 73-83.
- 92 **Lý Thị Bạch Như** (2004). *Nghiên cứu đối chiếu các chẩn đoán trước mổ-trong mổ với chẩn đoán giải phẫu bệnh các khối u buồng trứng*, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 93 **Đào Châu Kha, Nguyễn Đức Bảo, Phạm Văn Bùng** (2006). Khảo sát giá trị của CA 125 trong theo dõi carcinoma buồng trứng. *Y học TP Hồ Chí Minh*, tập 1, Phụ bản số 4, 468-475.
- 94 **Vũ Bá Quyết** (2011). *Nghiên cứu giá trị của CA125 trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh ung thư biểu mô buồng trứng*, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 95 **Lê Quang Vinh** (2008). *Nghiên cứu hình thái học u biểu mô buồng trứng*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- 96 **Lê Trung Thọ** (2008). Nghiên cứu hóa mô miễn dịch một số u biểu mô buồng trứng giáp biên và ung thư buồng trứng. *Kỷ yếu các công trình NCKH Bệnh viện Bạch Mai*, tập 2, 177-181.
- 97 **Hitoshi Ozawa** (2019). Principles and basics of immunohistochemistry. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 154(4), 156-164.
- 98 **Daniel W. Cramer** (2012). The Epidemiology of Endometrial and Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*, 26(1), 1-12.
- 99 **Kandoth C., Schultz N., Cherniack A. D. et al** (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), 67-73.

- 100 **Felix A. S., Yang H. P., Bell D. W. et al** (2017). Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol*, 943, 3-46.
- 101 **Siegel R., Ward E., Brawley O. et al** (2011). Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*, 61(4), 212-36.
- 102 **Tangjitgamol S., Khunnarong J., Srijaipracharoen S.** (2014). Medical morbidities in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*, 24(9), 1623-7.
- 103 **Pellerin G. P., Finan M. A.** (2005). Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 193(5), 1640-4.
- 104 **Tung K. H., Goodman M. T., Wu A. H. et al** (2003). Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol*, 158(7), 629-38.
- 105 **Tay S. K., Cheong M. A.** (2014). Evidence for ethnic and environmental contributions to frequency of ovarian clear cell carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 54(3), 225-30.
- 106 **Chan J. K., Urban R., Cheung M. K. et al** (2006). Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer*, 95(10), 1314-20.
- 107 **Ballester M., Koskas M., Coutant C. et al** (2010). Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer*, 10, 465.
- 108 **Akkalp A. K., Ozyurek E. S., Tetikkurt U. S. et al** (2015). Primary Endometrial Adenocarcinoma with Signet-Ring Cells: A Rarely Observed Case and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2015, 404692.

- 109 **Pranab D.** (2019). *Color Atlas of Female Genital Tract Pathology*, ISBN 978-981-13-1028-7 ISBN 978-981-13-1029-4 (eBook), © Springer Nature Singapore Pte Ltd, 291-320.
- 110 **Bartosch C., Manuel Lopes J., Oliva E.** (2011). Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features. *Adv Anat Pathol*, 18(6), 415-37.
- 111 **Black J. D., English D. P., Roque D. M. et al** (2014). Targeted therapy in uterine serous carcinoma: an aggressive variant of endometrial cancer. *Womens Health (Lond)*, 10(1), 45-57.
- 112 **Peres Lauren C., Cushing-Haugen Kara L., Köbel Martin et al** (2019). Invasive Epithelial Ovarian Cancer Survival by Histotype and Disease Stage. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111(1), 60-68.
- 113 **Peres Lauren C., Cushing-Haugen Kara L., Anglesio Michael et al** (2018). Histotype classification of ovarian carcinoma: A comparison of approaches. *Gynecologic Oncology*, 151(1), 53-60.
- 114 **Prat J.** (2012). Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, 460(3), 237-49.
- 115 **Network Cancer Genome Atlas Research** (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474(7353), 609-15.
- 116 **Song T., Lee Y. Y., Choi C. H. et al** (2013). Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *J Gynecol Oncol*, 24(1), 44-51.
- 117 **Vang R., Shih Ie M., Kurman R. J.** (2013). Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology*, 62(1), 44-58.

- 118 **Veras E., Mao T. L., Ayhan A. et al** (2009). Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol*, 33(6), 844-53.
- 119 **Seidman J. D., Khedmati F.** (2008). Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 132(11), 1753-60.
- 120 **Marchbanks P. A., Wilson H., Bastos E. et al** (2000). Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. *Obstet Gynecol*, 95(2), 255-60.
- 121 **Dochit C., Stepan A. E., Margaritescu C. et al** (2019). Low Grade Ovarian Serous Carcinoma - A Clinical-Morphologic Study. *Curr Health Sci J*, 45(1), 42-46.
- 122 **Okoye E., Euscher E. D., Malpica A.** (2016). Ovarian Low-grade Serous Carcinoma: A Clinicopathologic Study of 33 Cases With Primary Surgery Performed at a Single Institution. *Am J Surg Pathol*, 40(5), 627-35.
- 123 **Rosen D. G., Zhang Z., Shan W. et al** (2010). Morphological and molecular basis of ovarian serous carcinoma. *J Biomed Res*, 24(4), 257-63.
- 124 **Prat J.** (2012). New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*, 23 Suppl 10, x111-7.
- 125 **Cathro H. P., Stoler M. H.** (2002). Expression of cytokeratins 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am J Clin Pathol*, 117(6), 944-51.
- 126 **Massad L. S., Gao F., Hagemann I. et al** (2016). Clinical Outcomes among Women with Mucinous Adenocarcinoma of the Ovary. *Gynecol Obstet Invest*, 81(5), 411-5.

- 127 **Ricci F., Affatato R., Carrassa L. et al** (2018). Recent Insights into Mucinous Ovarian Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 19(6).
- 128 **Brown J., Frumovitz M.** (2014). Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Curr Oncol Rep*, 16(6), 389.
- 129 **Terada T.** (2012). Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*, 5(9), 924-7.
- 130 **Ogawa S., Kaku T., Amada S. et al** (2000). Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*, 77(2), 298-304.
- 131 **Morice P., Leary A., Creutzberg C. et al** (2016). Endometrial cancer. *Lancet*, 387(10023), 1094-1108.
- 132 **Hoang L. N., McConechy M. K., Kobel M. et al** (2013). Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 37(9), 1421-32.
- 133 **Di Cello A., Rania E., Zuccala V. et al** (2015). Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 194, 153-60.
- 134 **Cheraghi F., Modaress G. M., Ghaemmaghmi F. et al** (2015). The Five-Year Survival of Patients With Endometrioid-Type Endometrial Cancer. *Jentashapir J Health Res*, 6(6), e28714.
- 135 **Haltia U. M., Bützow R., Leminen A. et al** (2014). FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol*, 25(1), 30-35.
- 136 **Nofech-Mozes S., Ghorab Z., Ismiil N. et al** (2008). Endometrial endometrioid adenocarcinoma: a pathologic analysis of 827 consecutive cases. *Am J Clin Pathol*, 129(1), 110-4.

- 137 **Wang J., Jia N., Li Q. et al** (2016). Analysis of recurrence and survival rates in grade 3 endometrioid endometrial carcinoma. *Oncol Lett*, 12(4), 2860-2867.
- 138 **Mayr D., Diebold J.** (2000). Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, 19(4), 348-53.
- 139 **Martin K., Steve E. K., Niki B. et al** (2008). Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies. *PLoS Med*, 5(12), 1749-1759.
- 140 **Heintz A. P., Odicino F., Maisonneuve P. et al** (2006). Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 95 Suppl 1, S161-92.
- 141 **Pecorelli S., Favalli G., Zigliani L. et al** (2003). Cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet*, 82(3), 369-79.
- 142 **Paik E. S., Lee Y. Y., Lee E. J. et al** (2015). Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. *Obstet Gynecol Sci*, 58(2), 124-34.
- 143 **Aihua L., Gong Y** (2019). Clinicopathological parameters and survival of invasive epithelial ovarian cancer by histotype and disease stage. *Future Oncology*, 15(7), 2029-2039.
- 144 **Suh D. H., Kim T. H., Kim J. W. et al** (2013). Improvements to the FIGO staging for ovarian cancer: reconsideration of lymphatic spread and intraoperative tumor rupture. *J Gynecol Oncol*, 24(4), 352-8.
- 145 **Del Carmen M. G., 2nd Boruta D. M., Schorge J. O.** (2011). Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*, 54(2), 266-77.
- 146 **Bokhman J. V.** (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 15(1), 10-7.

- 147 **McConechy M. K., Ding J., Cheang M. C. et al** (2012). Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol*, 228(1), 20-30.
- 148 **Santacana M., Maiques O., Valls J. et al** (2014). A 9-protein biomarker molecular signature for predicting histologic type in endometrial carcinoma by immunohistochemistry. *Hum Pathol*, 45(12), 2394-403.
- 149 **Darvishian F., Hummer A. J., Thaler H. T. et al** (2004). Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol*, 28(12), 1568-78.
- 150 **Hayes M. P., Wang H., Espinal-Witter R. et al** (2006). PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res*, 12(20 Pt 1), 5932-5.
- 151 **Ulbright T. M., Roth L. M.** (1985). Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol*, 16(1), 28-34.
- 152 **Semczuk A., Tomaszewski J., Gogacz M. et al** (2015). Well-differentiated mucinous uterine adenocarcinoma predominantly diagnosed as adenoma malignum: a case report with an immunohistochemical analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(6), 7600-4.
- 153 **Kindelberger D. W., Lee Y., Miron A. et al** (2007). Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*, 31(2), 161-9.
- 154 **Roh M. H., Kindelberger D., Crum C. P.** (2009). Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? *Am J Surg Pathol*, 33(3), 376-83.

- 155 **Mittal K., Soslow R., McCluggage W. G.** (2008). Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 132(3), 402-23.
- 156 **Lin F., Prichard J.** (2015). *Editors Handbook of Practical Immunohistochemistry*, © Springer Science+Business Media New York 2015, ISBN 978-1-4939-1577-4 ISBN 978-1-4939-1578-1 (eBook), 371-379.
- 157 **Lim D., Murali R., Murray M. P. et al** (2016). Morphological and Immunohistochemical Reevaluation of Tumors Initially Diagnosed as Ovarian Endometrioid Carcinoma With Emphasis on High-grade Tumors. *Am J Surg Pathol*, 40(3), 302-12.
- 158 **Strickland S., Wasserman J. K., Giassi A. et al** (2016). Immunohistochemistry in the Diagnosis of Mucinous Neoplasms Involving the Ovary: The Added Value of SATB2 and Biomarker Discovery Through Protein Expression Database Mining. *Int J Gynecol Pathol*, 35(3), 191-208.
- 159 **Tabrizi A. D., Kalloger S. E., Kobel M. et al** (2010). Primary ovarian mucinous carcinoma of intestinal type: significance of pattern of invasion and immunohistochemical expression profile in a series of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol*, 29(2), 99-107.
- 160 **Maeda D., Ota S., Takazawa Y. et al** (2009). Glypican-3 expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Mod Pathol*, 22(6), 824-32.

PHỤ LỤC

PHÂN LOẠI MÔ BỆNH HỌC CÁC UTBMT NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ BUỒNG TRỨNG CỦA TCYTTG NĂM 2014 KÈM THEO MÃ BỆNH ICD-O (INTERNATIONAL CODE OF DISEASES FOR ONCOLOGY)

Phân loại mô bệnh học UTBM NMTC theo TCYTTG (2014):

UTBM dạng NMTC (<i>Endometrioid carcinoma</i>)	8380/3
Biến thể với biệt hóa vảy (<i>Variant with squamous differentiation</i>)	8570/3
Biến thể tuyến nhung mao (<i>Villoglandular variant</i>)	8263/3
Biến thể chế tiết (<i>Secretory variant</i>)	8382/3
UTBM chế nhầy (<i>Mucinous carcinoma</i>)	8480/3
Ung thư nội biểu mô thanh dịch nội mạc (<i>Serous endometrial intraepithelial carcinoma</i>)	8441/2
UTBM thanh dịch (<i>Serous carcinoma</i>)	8441/3
UTBM tế bào sáng (<i>Clear cell carcinoma</i>)	8310/3
Những u thần kinh nội tiết (<i>Neuroendocrine tumors</i>)	
U thần kinh nội tiết độ thấp (<i>Low-grade neuroendocrine tumor</i>)	
U carcinoid (Carcinoid tumor)	8240/3
UTBM thần kinh nội tiết độ cao (<i>High-grade neuroendocrine carcinoma</i>)	
UTBM thần kinh nội tiết tế bào nhỏ (<i>Small cell neuroendocrine carcinoma</i>)	8041/3
UTBM thần kinh nội tiết tế bào lớn (<i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i>)	8013/3
UTBM tuyến hỗn hợp (<i>Mixed adenocarcinoma</i>)	8323/3
UTBM không biệt hóa (<i>Undifferentiated carcinoma</i>)	8020/3

Phân loại giai đoạn UTMTC theo TNM và FIGO (2014)

TNM	FIGO		
TX		Không thể đánh giá được u nguyên phát	
T0		Không có bằng chứng u nguyên phát	
Tis		Ung thư tại chỗ (ung thư tiền xâm nhập)	
T1	I	U giới hạn ở thân TC	
	T1a	IA	U giới hạn ở nội mạc hoặc xâm nhập ít hơn ½ chiều dày cơ TC
	T1b	IB	U xâm nhập hơn ½ chiều dày cơ TC
T2		II	U xâm nhập tới mô đệm cổ TC nhưng không vượt ra ngoài TC
T3		III	Tùy theo vị trí và khu vực lan tràn u:
	T3a	IIIA	U xâm nhập tới thanh mạc tử cung hoặc lan tới hai phần phụ (có thể xâm nhập trực tiếp hoặc di căn tới)
	T3b	IIIB	U xâm nhập tới âm đạo (có thể xâm nhập trực tiếp hoặc di căn tới)
N1		IIIC	Di căn tới thành chậu hoặc hạch cạnh động mạch chủ
		IIIC1	Di căn hạch chậu
N2		IIIC2	Di căn tới hạch cạnh động mạch chủ và/hoặc hạch chậu
T4		IVA	U xâm nhập bàng quang hoặc niêm mạc ruột
M1		IVB	Di căn xa (bao gồm cả di căn âm đạo, thành chậu hoặc phần phụ)

N : Hạch vùng	M: Di căn xa
Nx: Hạch vùng không xác định được	M0: Không có di căn xa
N0: Không có di căn vào hạch vùng	M1: Có di căn xa (bao gồm di căn âm đạo, phúc mạc tiểu khung, hai phần phụ kể cả hạch chậu, hạch cạnh động mạch chủ và hạch bẹn)
N1: Có di căn vào hạch vùng	

Nhóm giai đoạn

Giai đoạn IA	T1a	N0	M0
Giai đoạn IB	T1b	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T3a	N0	M0
Giai đoạn IIIB	T3b	N0	M0
Giai đoạn IIIC	T1, T2, T3	N1, N2	M0
Giai đoạn IIIC1	T1, T2, T3	N1	M0
Giai đoạn IIIC2	T1, T2, T3	N2	M0
Giai đoạn IIIC	T3c	N0	M0
Giai đoạn IVA	T4	N _{bất kỳ}	M0
Giai đoạn IVB	T _{bất kỳ}	N _{bất kỳ}	M1

Phân loại mô bệnh học các u biểu mô buồng trứng theo TCYTTG (2014)

NHỮNG U THANH DỊCH

Ác tính

UTBM thanh dịch độ thấp (*Low-grade serous carcinoma*) 8460/3

UTBM thanh dịch độ cao (*High-grade serous carcinoma*) 8461/3

U giáp biên

U thanh dịch giáp biên/

U thanh dịch tăng sinh không điển hình 8442/1

(*Serous borderline tumor/Atypical proliferative serous tumour*)

U thanh dịch giáp biên-biến thể vi nhú/
Ung thư thanh dịch độ thấp không xâm nhập 8460/2
(*Serous borderline tumour-micropapillary variant/Non-invasive low-grade serous carcinoma*)

Lành tính

U tuyến nang thanh dịch (*Serous cystadenoma*) 8441/0

U xơ tuyến thanh dịch (*Serous adenofibroma*) 9014/0

U nhú bề mặt (*Serous surface papilloma*) 8461/0

NHỮNG U CHẾ NHẦY

Ác tính

UTBM chế nhầy (Mucinous carcinoma) 8480/3

U giáp biên

U chế nhầy giáp biên/

U chế nhầy tăng sinh không điển hình 8472/1

(*Mucinous borderline tumour/Atypical proliferative mucinous tumour*)

Lành tính

U tuyến nang chế nhầy (*Mucinous cystadenoma*) 8470/0

U xơ tuyến chế nhầy (*Mucinous adenofibroma*) 9015/0

NHỮNG U DẠNG NỘI MẠC TỬ CUNG

Ác tính

UTBM dạng nội mạc (*Endometrioid carcinoma*) 8380/3

U giáp biên

U dạng nội mạc giáp biên/

U dạng nội mạc tăng sinh không điển hình 8380/1

(*Endometrioid borderline tumour/Atypical proliferative endometrioid tumour*)

Lành tính

Nang dạng nội mạc (*Endometrioid cyst*)

Tuyến nang dạng nội mạc (*Endometrioid cystadenoma*) 8380/0

U xơ tuyến dạng nội mạc (*Endometrioid adenofibroma*) 8381/0

NHỮNG U TẾ BÀO SÁNG

Ác tính

UTBM tế bào sáng (*Clear cell carcinoma*) 8310/3

U giáp biên

U tế bào sáng giáp biên/

U tế bào sáng tăng sinh không điển hình 8313/1

(*Clear cell borderline tumour/Atypical proliferative clear cell tumour*)

Lành tính

U tuyến nang tế bào sáng (*Clear cell cystadenoma*) 8443/0

U xơ tuyến nang tế bào sáng (*Clear cell adenofibroma*) 8313/0

NHỮNG U BRENNER

Ác tính

U Brenner ác tính (*Malignant Brenner tumour*) 9000/3

U giáp biên

U Brenner giáp biên/

U Brenner tăng sinh không điển hình 9000/1

(*Borderline Brenner tumour/Atypical proliferative Brenner tumour*)

Lành tính

U Brenner (*Brenner tumour*) 9000/0

NHỮNG U CHẾ NHẦY-THANH DỊCH

Ác tính

UTBM chế nhầy-thanh dịch (*Seromucinous carcinoma*) 8474/3

Giáp biên

U chế nhầy-thanh dịch giáp biên/

U chế nhầy-thanh dịch tăng sinh không điển hình

8474/1

(*Seromucinous borderline tumour/Atypical proliferative seromucinous tumour*)

UTBM KHÔNG BIỆT HOÁ (Undifferentiated carcinoma)

8020/3

Phân loại UTBM BT theo TNM và FIGO 2014

TX		U nguyên phát không thể đánh giá
T0		Không có dấu hiệu của u nguyên phát
T1	I	U giới hạn ở buồng trứng
T1a	IA	U giới hạn ở một buồng trứng (vỏ bọc còn nguyên vẹn) hoặc ở bề mặt vòi tử cung; không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng .
T1b	IB	U còn giới hạn ở cả hai buồng trứng (vỏ bọc còn nguyên vẹn) hoặc ở bề mặt vòi tử cung; không có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
T1c	IC	U giới hạn ở một hoặc cả hai buồng trứng hoặc bề mặt vòi tử cung, có kèm theo các dấu hiệu sau:
T1c1	IC1	Lan tràn do phẫu thuật
T1c2	IC2	Vỏ khối u đã bị nứt trước khi phẫu thuật hoặc khối u có ở bề mặt buồng trứng hay vòi tử cung
T1c3	IC3	Có tế bào ác tính ở dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng
T2	II	U có ở một hoặc hai buồng trứng hoặc vòi tử cung, có lan tràn vào khung chậu hoặc phúc mạc tiểu khung.

T2a	IIA	Xâm lấn hoặc lan vào tử cung hoặc vòi tử cung; không có tế bào ác tính trong dịch ổ bụng hoặc dịch rửa màng bụng.
T2b	IIB	Xâm lấn những mô khác của khung chậu.
T3 và/hoặc N1	III	U có ở một hoặc hai buồng trứng hoặc vòi tử cung, hoặc phúc mạc tiểu khung, có di căn vi thể vào phúc mạc, có thể di căn ra ngoài khung chậu hoặc di căn hạch lympho sau phúc mạc.
N1	IIIA1	Chỉ di căn hạch lympho sau phúc mạc
N1a	IIIA1i	Di căn hạch lympho, kích thước hạch lớn nhất <10mm
N1b	IIIA1ii	Di căn hạch lympho, kích thước hạch lớn nhất >10mm
T3a	IIIA2	Di căn vi thể ngoài khung chậu và phúc mạc tiểu khung hoặc di căn hạch lympho sau phúc mạc
T3b	IIIB	Di căn vượt ra ngoài phúc mạc thành chậu, khối lớn nhất <2cm, có thể có hoặc không di căn hạch lympho sau phúc mạc
T3c	IIIC	Di căn vượt ra ngoài phúc mạc thành chậu, khối lớn nhất >2cm, có thể có hoặc không di căn hạch lympho sau phúc mạc (trừ những u di căn tới vỏ bao gan hoặc lách)
M1	IV	Di căn xa (trừ di căn màng bụng)
M1a	IVA	Trong dịch màng phổi có tế bào u
M1b	IVB	Di căn tới các tạng ngoài ổ bụng (bao gồm cả hạch chậu và hạch ngoài khoang bụng)

N : Hạch vùng

Nx: Hạch vùng không xác định được

N₀: Không có di căn vào hạch vùng

N₁: Có di căn vào hạch vùng

N1a: Di căn hạch lympho, kích thước hạch lớn nhất <10mm

N1b: Di căn hạch lympho, kích thước hạch lớn nhất >10mm

M: Di căn xa

M₀: Không có di căn xa.

M₁: Di căn xa.

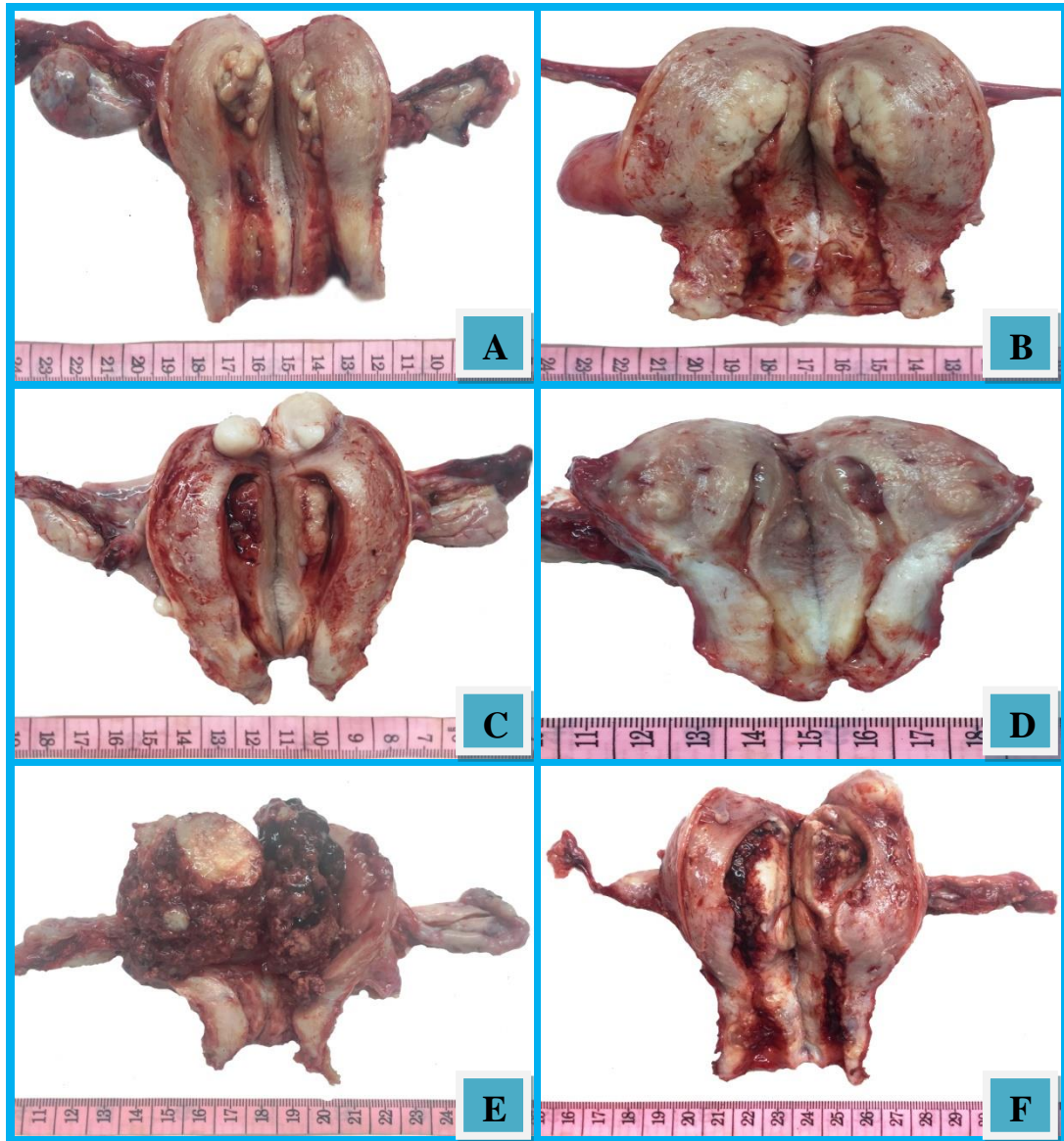
M1a: Trong dịch màng phổi có tế bào u

M1b: Di căn tới các tạng ngoài ổ bụng (bao gồm cả hạch chậu và hạch ngoài khoang bụng)

Nhóm giai đoạn

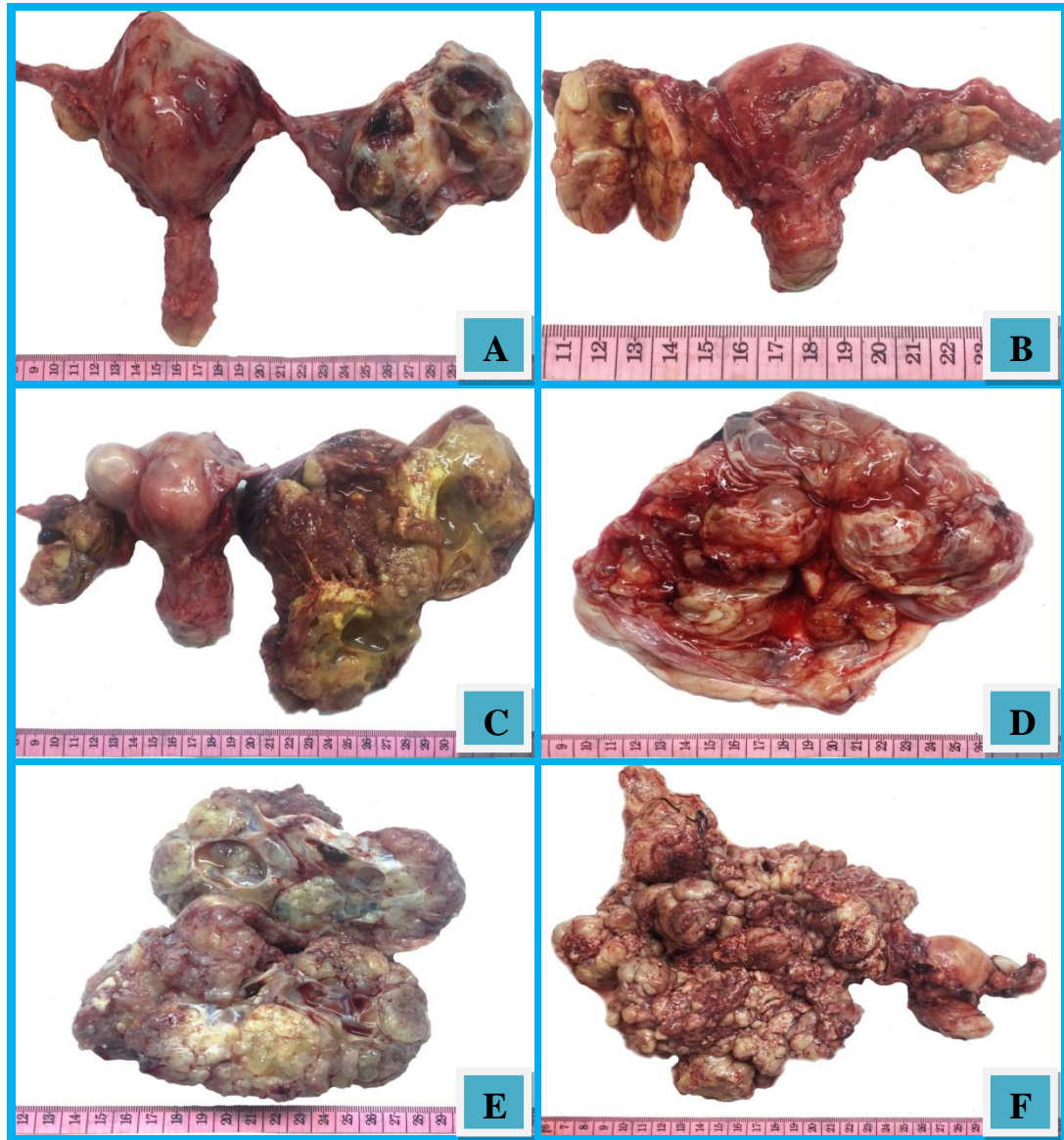
Giai đoạn IA	T1a	N0	M0
Giai đoạn IB	T1b	N0	M0
Giai đoạn IC1	T1c1	N0	M0
Giai đoạn IC2	T1c2	N0	M0
Giai đoạn IC3	T1c3	N0	M0
Giai đoạn IIA	T2a	N0	M0
Giai đoạn IIB	T2b	N0	M0
Giai đoạn IIC	T2c	N0	M0
Giai đoạn IIIA1	T1/T2	N1	M0
Giai đoạn IIIA2	T3a	N0/N1	M0
Giai đoạn IIIB	T3b	N0/N1	M0
Giai đoạn IIIC	T3c	N0/N1	M0
Giai đoạn IV	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

MỘT SỐ HÌNH MINH HỌA ĐẠI THỂ UNG THƯ NỘI MẠC



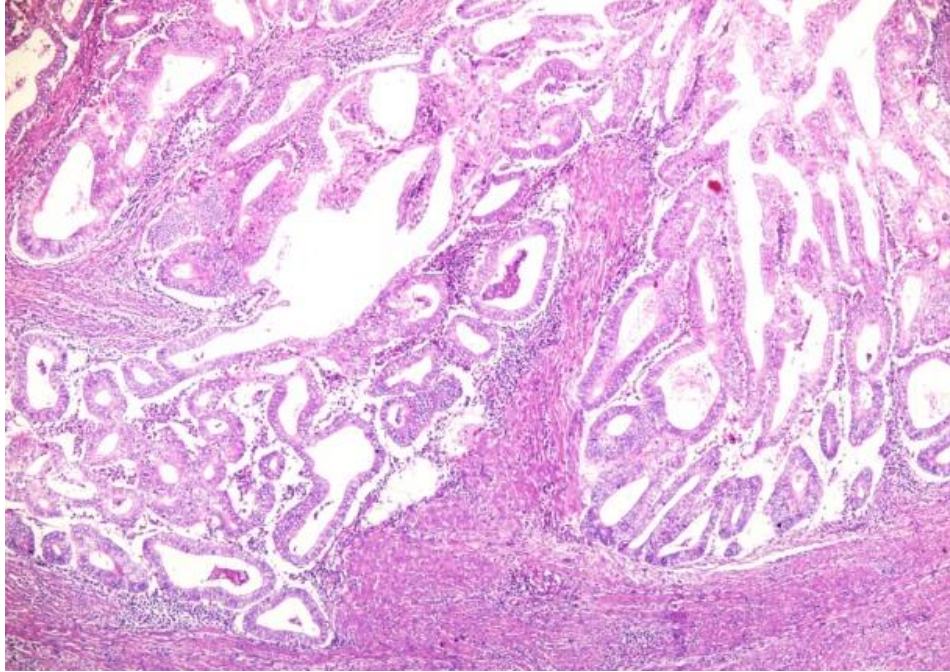
A: UTNM xâm nhập <1/2 lớp cơ (Nguyễn Thị H., 47t, 1445-B15). **B:** UTNM xâm nhập <1/2 lớp cơ (Vũ Thị L., 51t, 2203-B15,). **C:** UTNM xâm nhập <1/2 lớp cơ (Đỗ Thị T., 66t, 2260-B15). **D:** UTNM khu trú ở niêm mạc (Đào Thị V., 55t, 14303-B14). **E:** UTNM xâm nhập sát thành mạc (Nguyễn Thị C, 55t, 791-B15). **F:** UTNM xâm nhập >1/2 lớp cơ (Triệu Tiểu N., 65t, 1837-B15).

MỘT SỐ HÌNH MINH HỌA ĐẠI THỂ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

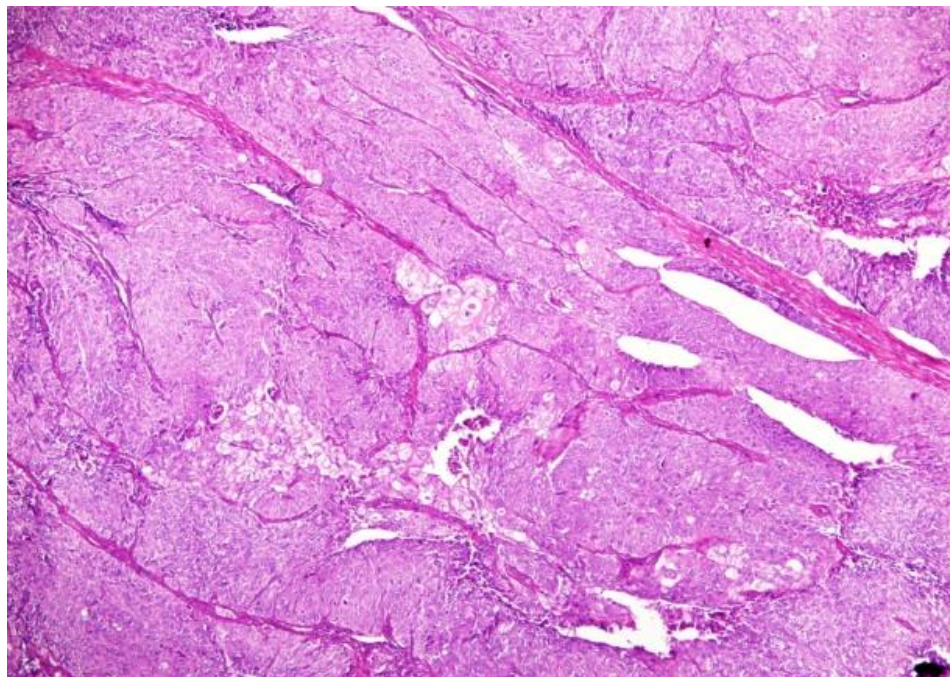


A: UTBM chế nhày-thanh dịch (Nguyễn Thị T., 62t, 14930-B16). **B:** UTBM dạng nội mạc (Nguyễn Thị T., 55t, 7906-B17). **C:** UTBM tế bào sáng (Bùi Thị C., 37t, 1933-B15). **D:** UTBM chế nhày (Trần Thị H, 22t, 3440-B15). **E:** UTBM thanh dịch độ thấp (Bùi Thị Y., 56t, 1851-B15). **F:** UTBM thanh dịch độ cao (Trần Thị T., 43t, 1832-B15).

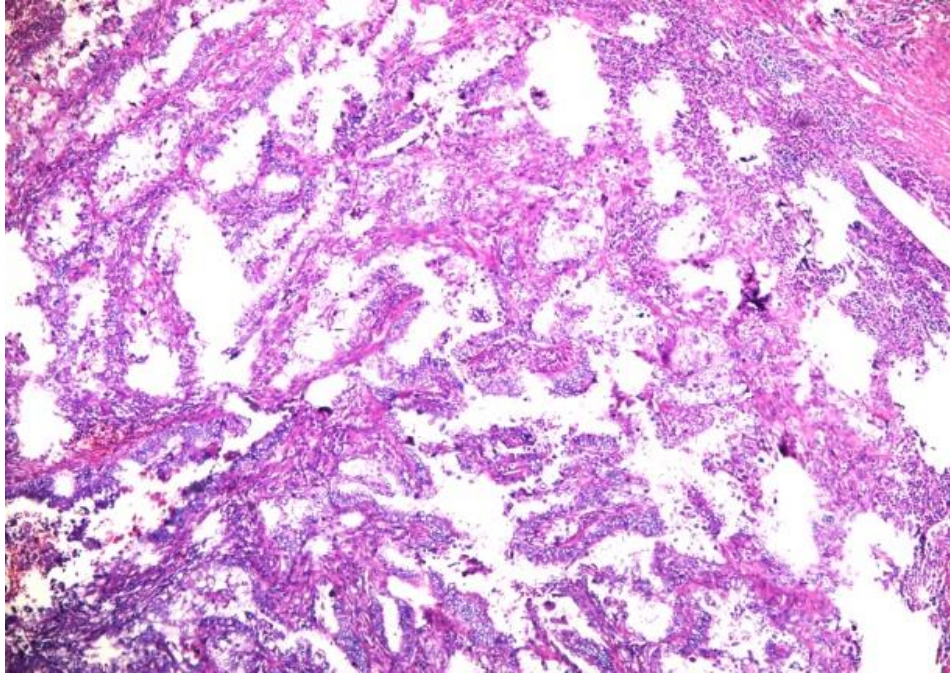
MỘT SỐ HÌNH MINH HỌA VI THỂ UNG THƯ NỘI MẠC



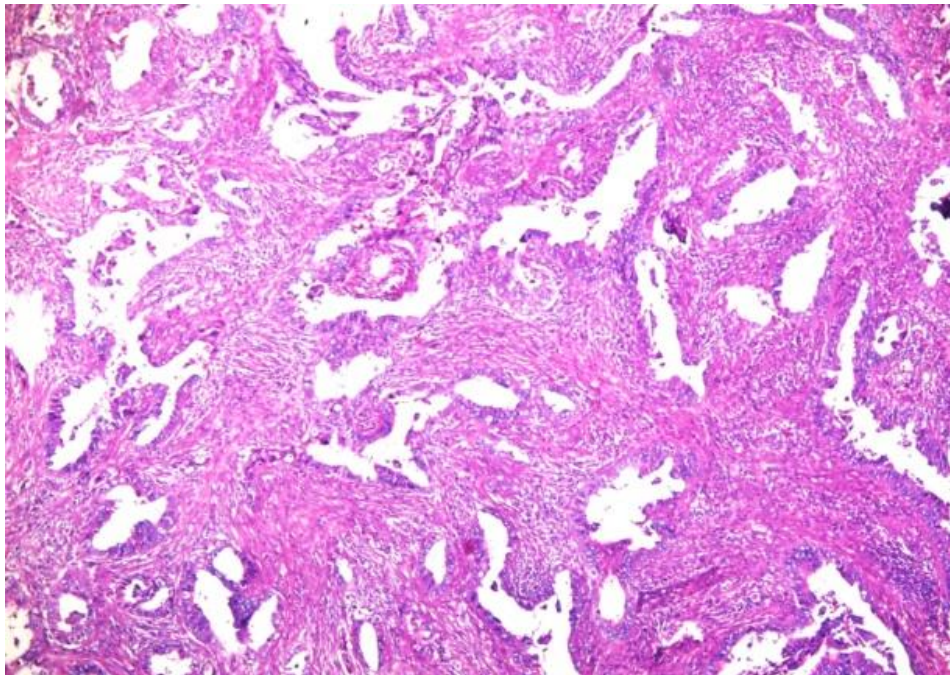
UTBM dạng nội mạc của nội mạc
(Nhuộm HEx100, Mã số 8892-B14)



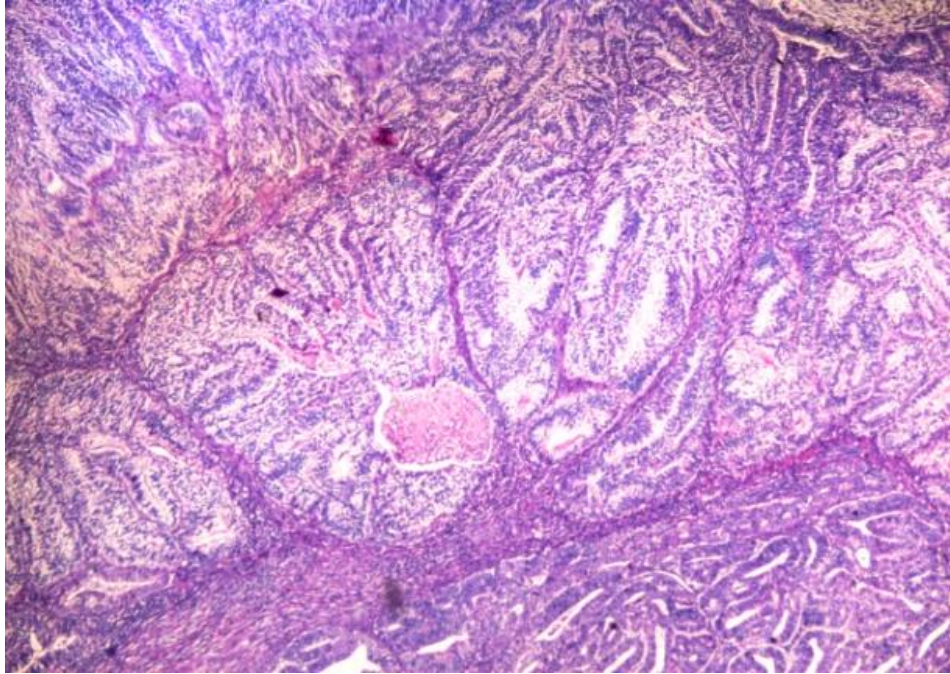
UTBM dạng nội mạc biến thể biệt hóa vầy
(Nhuộm HEx100, Mã số 10408-B14)



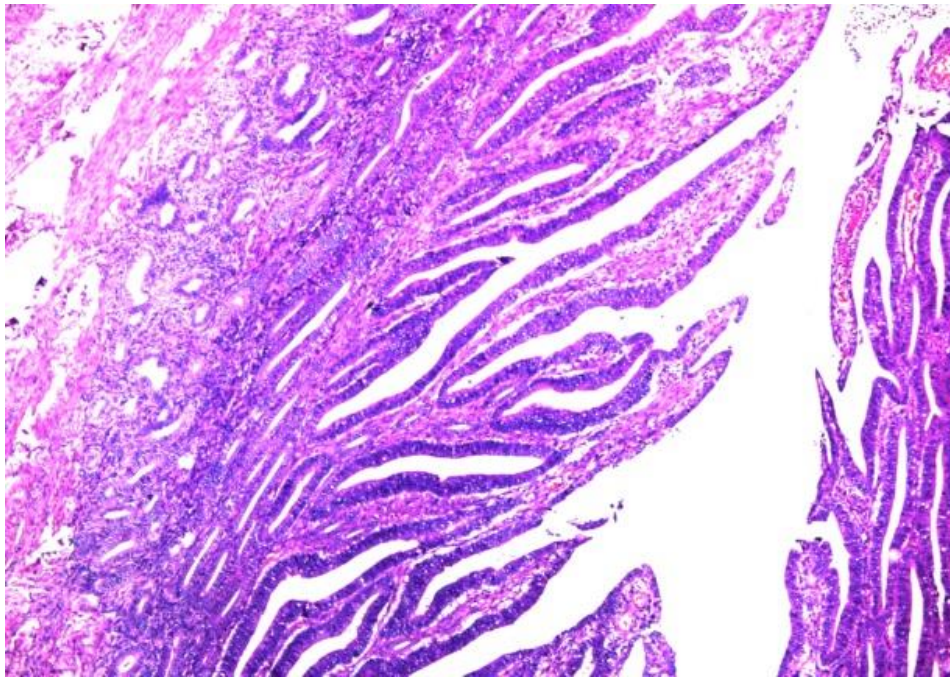
UTBM tế bào sáng nội mạc
(Nhuộm HEx100, Mã số 2328-B15)



UTBM thanh dịch nội mạc
(Nhuộm HEx100, Mã số 9229-B14)

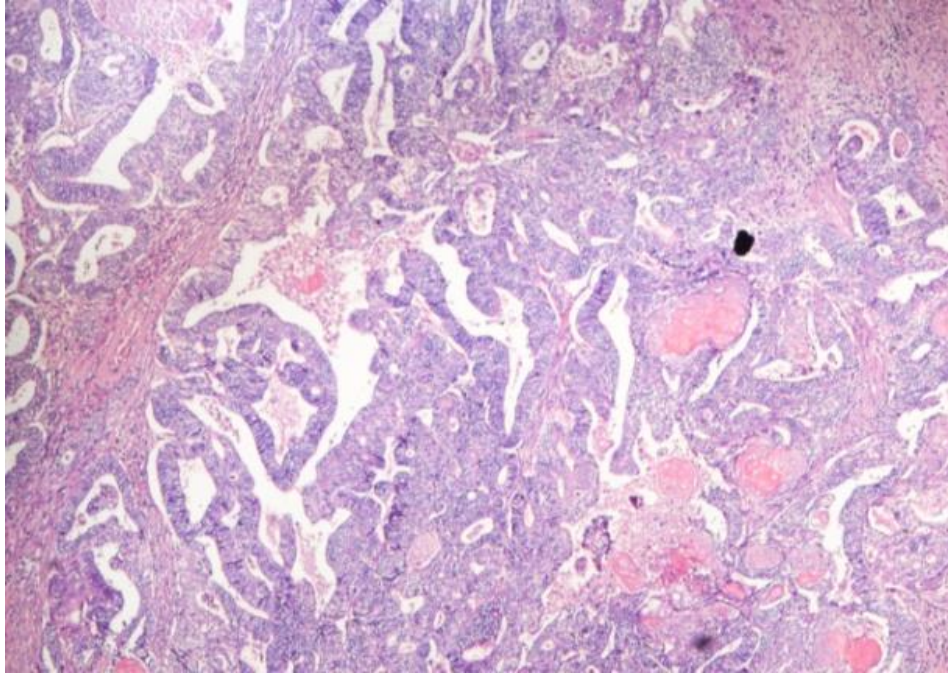


UTBM hỗn hợp: dạng nội mạc và tế bào sáng nội mạc
(Nhuộm HEx100, Mã số 9469-B14)

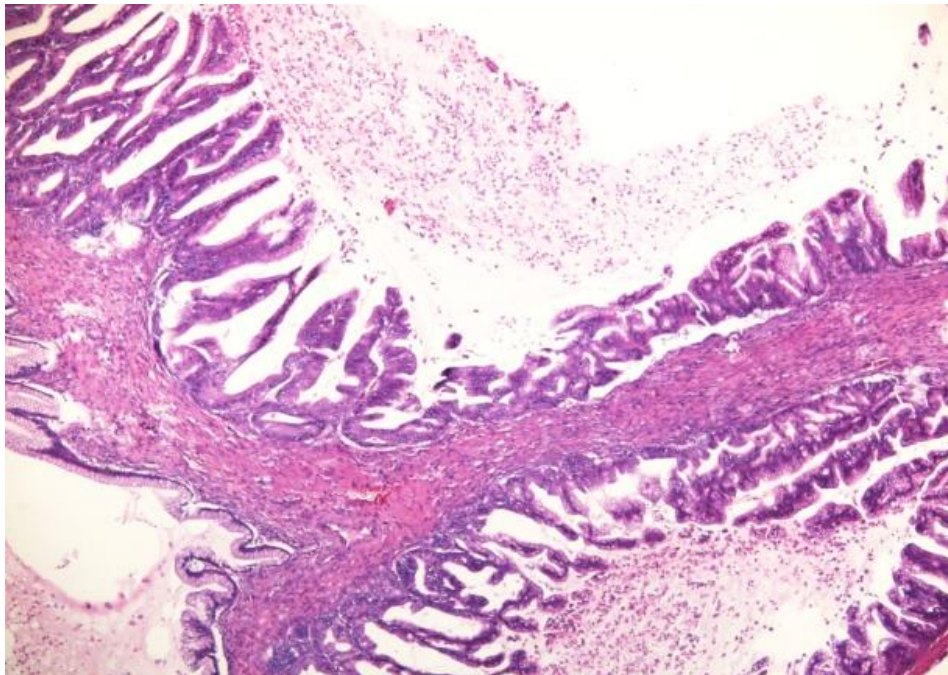


Ung thư nội biểu mô thanh dịch nội mạc
(Nhuộm HEx100, Mã số 9405-B13)

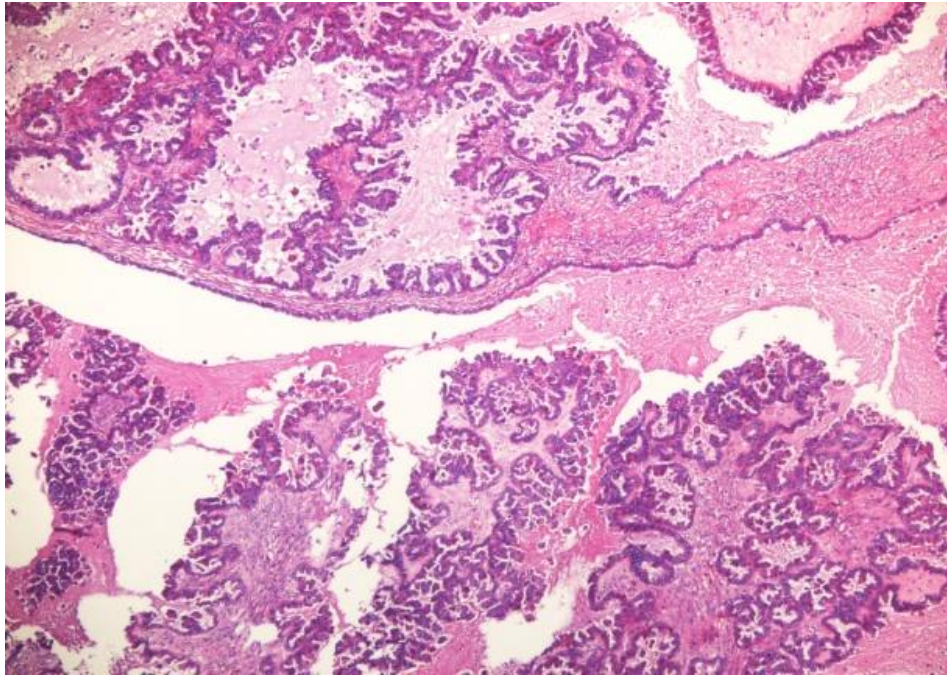
MỘT SỐ HÌNH MINH HỌA VI THỂ UNG THƯ BUỒNG TRÚNG



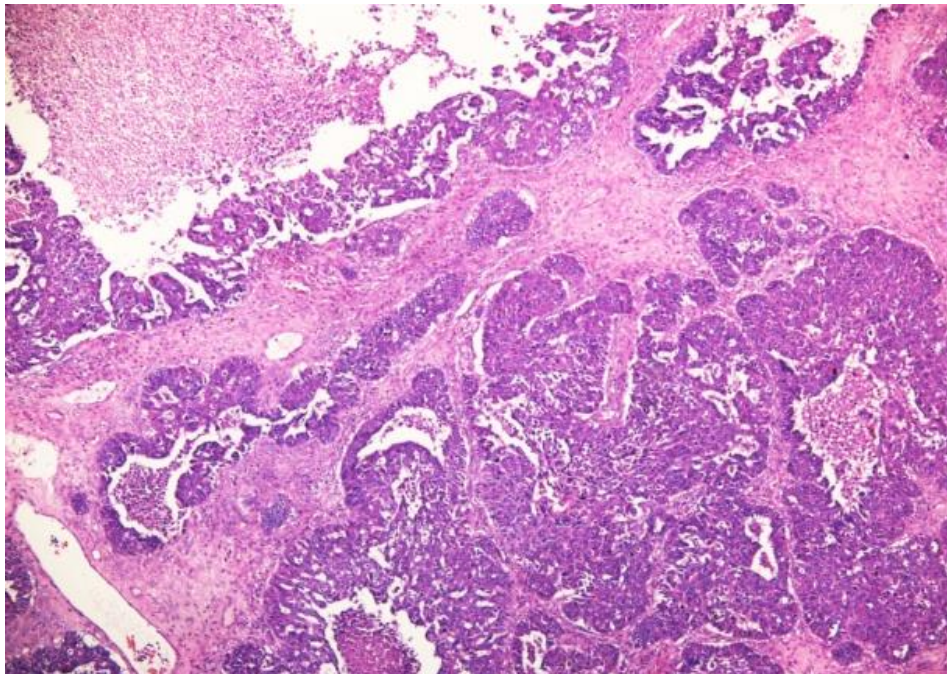
UTBM dạng nội mạc buồng trứng
(Nhuộm HEx100, Mã số 8316-B14)



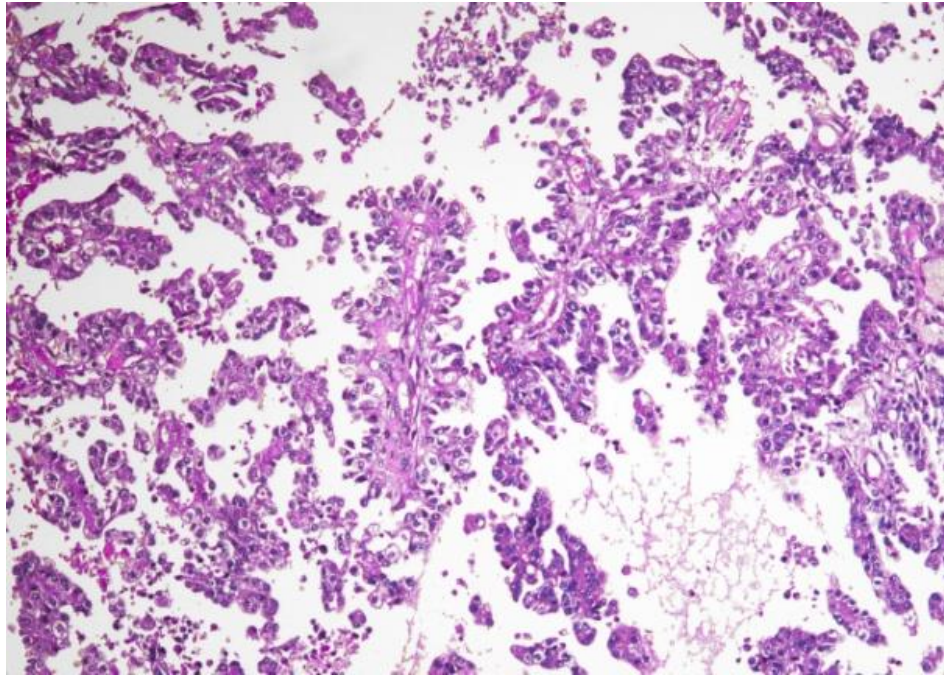
UTBM chế nhầy buồng trứng
(Nhuộm HEx100, Mã số 191-B16)



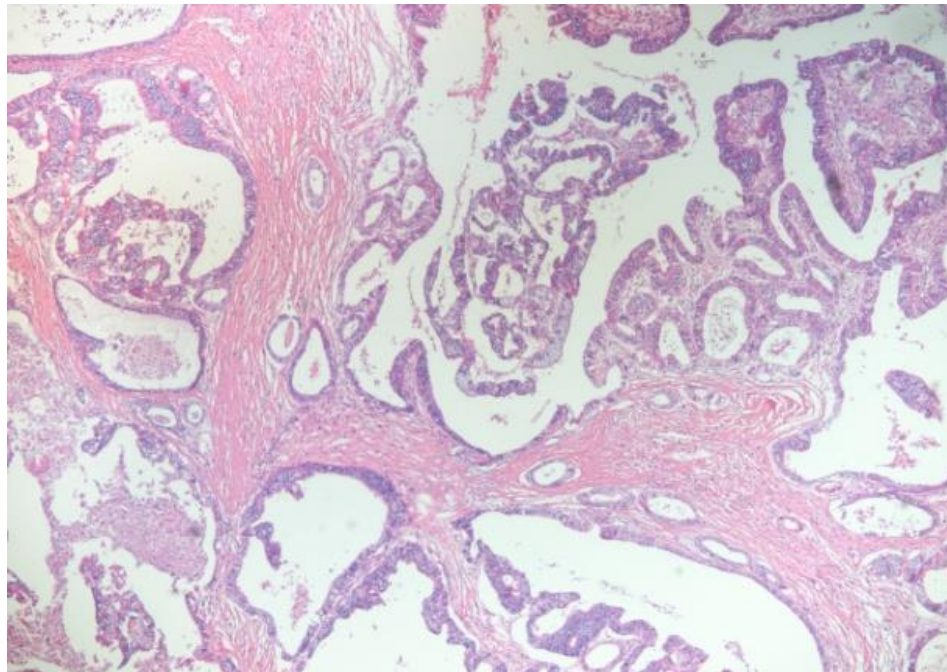
UTBM thanh dịch độ thấp buồng trứng
(Nhuộm HEx100, Mã số 17360-B16)



Hình 3.10. UTBM thanh dịch độ cao buồng trứng
(Nhuộm HEx100, Mã số 18489-B15)

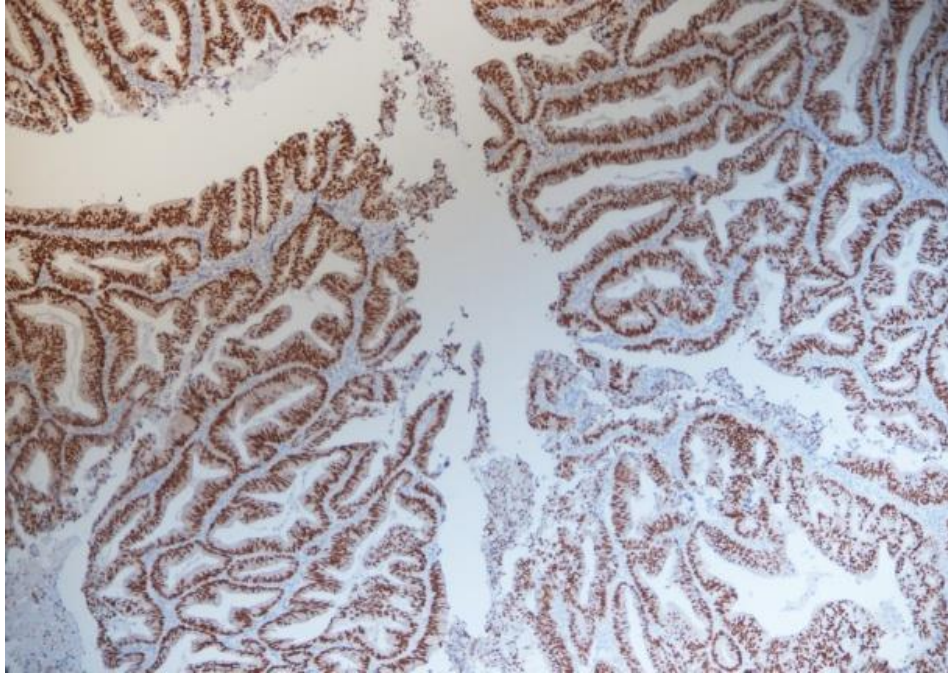


UTBM tế bào sáng buồng trứng
(Nhuộm HEx100, Mã số 8600-B14)

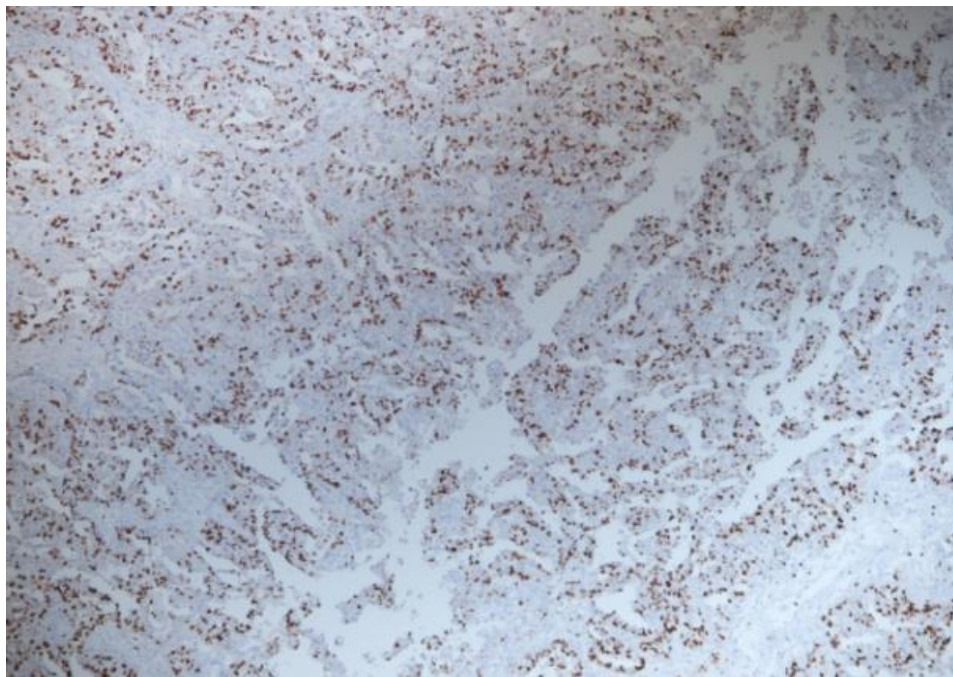


UTBM chế nhày - thanh dịch
(Nhuộm HEx100, Mã số 14930-B16)

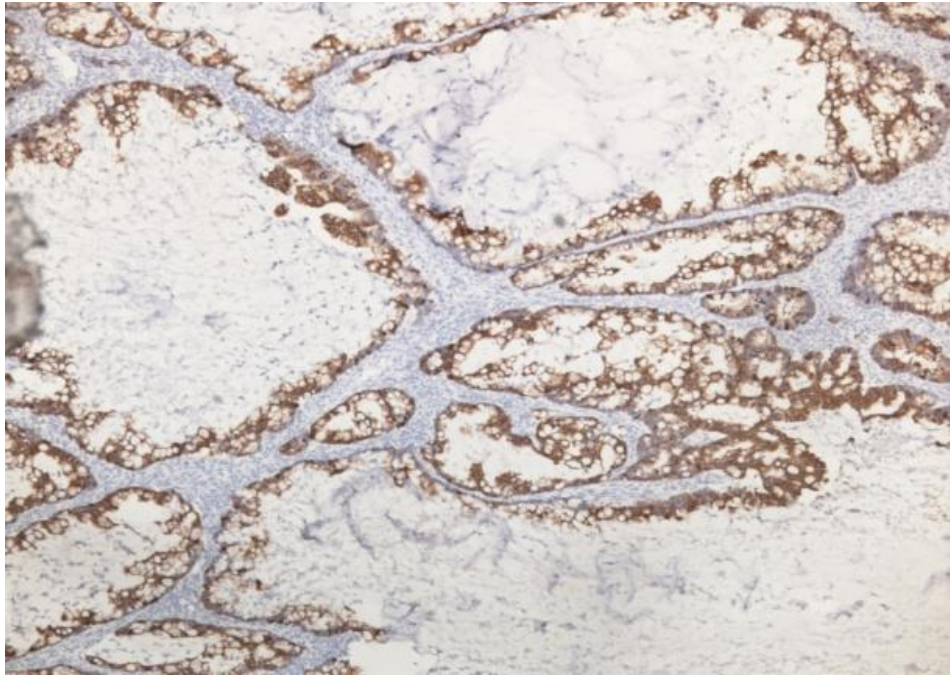
MỘT SỐ HÌNH ẢNH HÓA MÔ MIỄN DỊCH



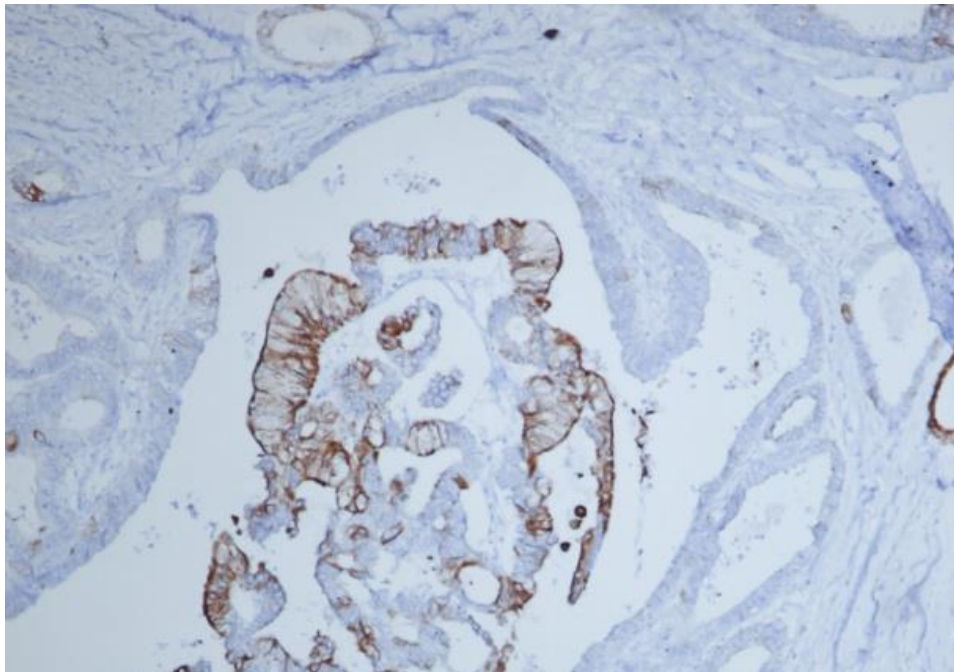
UTBM dạng nội mạc của nội mạc
(Nhuộm ER(+) \times 100, Mã số 896-B15)



UTBM tế bào sáng nội mạc
(Nhuộm p53 (+) \times 100, Mã số 1933-B15)



UTBM chế nhầy buồng trứng
(Nhuộm CK20(+) \times 100, Mã số 15005-B14)



UTBM chế nhầy – thanh dịch buồng trứng
(Nhuộm MUC2(+) \times 400, mã số 14930-B16)

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số GPB:

I. Thông tin lâm sàng

1. Họ và tên: Tuổi:

2. Địa chỉ:

3. Chẩn đoán:

4. Vị trí u nguyên phát:

Tử cung Buồng trứng

5. Giai đoạn TNM

GĐ I GĐ II GĐ III GĐ IV

II. Giải phẫu bệnh

1. Tình trạng xâm nhập cơ tử cung

>1/2 chiều dày lớp cơ <1/2 chiều dày lớp cơ

2. Tình trạng di căn hạch

Có di căn Không di căn

3. Tình trạng di căn mạc nối lớn

Có di căn Không di căn

4. Typ mô bệnh học:

5. Độ mô học

Độ I Độ II Độ III

III. Hoá mô miễn dịch

1. CK7

Âm tính Dương tính

2. CK20

Âm tính Dương tính

3. MUC1

Âm tính Dương tính

4. MUC2

Âm tính Dương tính

5. MUC5AC

Âm tính Dương tính

6. CEA

Âm tính Dương tính

7. Ki67-LI: %

8. p53

Âm tính Dương tính

9. ER

Âm tính Dương tính

10. PR

Âm tính Dương tính

11. WT1

Âm tính Dương tính

12. EMA

Âm tính Dương tính

13. HNF1- β

Âm tính Dương tính