

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tuyến vú là một trong những bệnh có tỉ lệ mắc khá cao ở phụ nữ, trong đó, ung thư vú (UTV) thuộc nhóm hàng đầu gây tử vong do ung thư nói chung ở phụ nữ Việt Nam và thế giới.

Nhiều kỹ thuật sàng lọc phát hiện bệnh một cách hiệu quả hơn được ứng dụng vào thực tế đã giúp cho việc phát hiện bệnh sớm và điều trị hiệu quả, trong đó kết hợp giữa khám lâm sàng và CHTBKN có hướng dẫn của siêu âm là phương pháp có giá trị cao. Đặc biệt việc áp dụng phân loại bệnh tuyến vú theo hệ thống phân loại quốc tế 5 tầng càng làm tăng độ tin cậy trong chẩn đoán.

Áp dụng phân độ tế bào học Robinson trong UTV đã giúp cho việc lựa chọn phương pháp điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cũng như đánh giá lại độ ác tính cho những trường hợp ung thư vú tái phát sau điều trị để hiệu chỉnh điều trị cho phù hợp hơn.

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

1. *Xác định tỉ lệ và đặc điểm tế bào học một số bệnh vú bằng lâm sàng và tế bào học chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm.*

2. *Đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút kim nhỏ với mô bệnh học sau phẫu thuật.*

Những đóng góp mới của đề tài

Phân loại bệnh tuyến vú bằng tế bào học theo Hệ thống phân loại 5 tầng được xác nhận áp dụng và phổ biến bởi Chương trình Kiểm tra vú Quốc gia của Vương quốc Anh (NHSBSP), Viện Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI) và Đại học Bệnh học Hoàng gia Úc (RCPA) với tiêu chuẩn hình thái tế bào trong chẩn đoán tế bào học các bệnh tuyến vú chính

xác, đặc biệt tổn thương ung thư vú. Từ đó xác định giá trị của phương pháp tế bào học bệnh vú.

Phân độ tế bào ung thư vú theo thang điểm của Robinson rất hữu ích cho điều trị và tiên lượng có đối chiếu với mô bệnh học sau phẫu thuật, đặc biệt trong trường hợp ung thư tái phát.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 121 trang, 22 bảng, 17 biểu đồ, 8 hình, 8 ảnh và 138 tài liệu tham khảo trong đó có 121 tài liệu nước ngoài. Phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 33 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 13 trang, kết quả nghiên cứu 34 trang, bàn luận 36 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang.

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.2. Chẩn đoán tế bào học bệnh tuyến vú

Tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ vú lần đầu tiên được Martin, Erris và Stewart sử dụng vào những năm 1930. Ngày nay tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ đã được chứng minh là một phương pháp chẩn đoán có giá trị và chính xác đối với bệnh vú, được sử dụng rộng rãi tại các cơ sở khám chữa bệnh. Lợi ích của phương pháp này là chẩn đoán chính xác, nhanh chóng, rẻ tiền, bệnh nhân chấp nhận dễ dàng và biến chứng tối thiểu hoặc không có biến chứng. Nhiều công trình nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá giá trị của phương pháp này với những kết quả rất tích cực.

Trong chẩn đoán UTV, nhiều công trình đã chứng minh vai trò của CHTBKN như là một biện pháp hữu hiệu giúp các nhà phẫu thuật chẩn đoán trước mổ.

CHTBKN khá hiệu quả đối với cả những trường hợp tổn thương không sờ nắn thấy, nó đặc biệt chính xác trong chẩn đoán u ác tính mặc dù hiệu quả thấp hơn có thể gặp trong các typ u tạo nên một mô đệm sinh xơ (UTBM ống nhỏ, UTBM thùy xâm nhập) hay trong UTBM ống tại

chỗ không trùng cá. Sự không nhất quán giữa tế bào học nghi ngờ và mô học âm tính thường gặp hơn ở các tổn thương lành tính do sai sót trong lấy mẫu hoặc phiên đồ không đạt yêu cầu. Tuy nhiên khi phiên đồ đạt yêu cầu, CHTBKN giúp loại trừ một cách một cách an toàn các tổn thương ác tính.

1.2.1. CHTBKN có hướng dẫn siêu âm trong chẩn đoán bệnh vú

Để giải quyết những khó khăn trong việc lấy mẫu, chọc hút tế bào có hình ảnh học hướng dẫn đã được thực hiện. Một trong những phương pháp đó là sử dụng siêu âm dẫn đường. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện và cho những kết quả khả quan. CHTBKN dưới hướng dẫn của siêu âm được đánh giá là kỹ thuật có giá trị, đáng tin cậy trong chẩn đoán các tổn thương vú không sờ nắn thấy của vú. Đồng thời đều khẳng định đây là một phương pháp nhanh, rẻ, ít thương tổn và chính xác, có giá trị cao.

1.2.2. Giá trị của CHTBKN so với các phương pháp khác

Nhiều nghiên cứu đã tiến hành so sánh việc sử dụng phương pháp khám lâm sàng, chụp X quang vú, siêu âm và tế bào học chọc hút kim nhỏ trong chẩn đoán UTV. Các tác giả cho rằng độ chính xác của tế bào học chọc hút kim nhỏ là đạt yêu cầu và chẩn đoán kết hợp cho kết quả tốt cả với u ở giai đoạn sớm vì kết quả của các phương pháp này bổ sung cho nhau.

Nghiên cứu độ chính xác của khám lâm sàng, CHTBKN và sinh thiết bằng kim Tru-cut cho thấy không có sự khác nhau có ý nghĩa giữa tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ và sinh thiết bằng kim. Sinh thiết kim nòng và CHTBKN trong chẩn đoán bệnh tuyến vú cho độ nhạy, giá trị tiên đoán dương tính và tỉ lệ không đạt yêu cầu như nhau. CHTBBKN và sinh thiết lõi có thể bổ sung cho nhau và cung cấp một phương pháp có độ chính xác cao, nhanh chóng và hiệu quả chi phí trong việc phân loại bệnh nhân.

1.4.2. Phân loại tế bào học bệnh tuyến vú theo “Hệ thống phân tầng” được xác nhận bởi Chương trình Kiểm tra vú Quốc gia của Vương quốc Anh (NHSBSP), Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (NCI) và Bệnh viện Đại học Hoàng gia Úc (RCPA)

Theo phân loại này, tế bào học vú được chia làm 5 nhóm: C1: Phiên đồ không đạt yêu cầu; C2: Lành tính; C3: Không điển hình có thể lành tính; C4: Nghi ngờ ác tính và C5: Ác tính.

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

Robinson IA và các cộng sự (1994) đã dựa vào 6 đặc điểm của phiên đồ tế bào học, bao gồm sự phân ly của tế bào, kích thước tế bào, hình thái tế bào, hạt nhân, màng nhân và chất nhiễm sắc để xây dựng 3 mức độ tổn thương (GI, GII, GIII). Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng phân loại UTV trên tế bào học là khả thi và tương ứng với phân độ mô học, có thể thay thế cho độ mô học, do đó, một sự kết hợp của tế bào học và chụp X quang vú có thể cung cấp thông tin về loại khối u và kích thước trước khi phẫu thuật. Các tác giả khuyến các nhà giải phẫu bệnh nên sử dụng hệ thống phân loại này cho các trung tâm trong chẩn đoán UTV.

1.6. Phân loại mô học ung thư vú

Trong nhiều thập kỷ qua, đã có rất nhiều hệ thống phân loại mô học UTV đã được đưa ra dựa vào đặc điểm hình thái học của mô và/hoặc tế bào u. Phân loại mô bệnh học UTV được WHO đưa ra lần đầu tiên năm 1968, sau đó được chỉnh sửa và tái bản lần 2 năm 1981. Cho đến năm 2003, WHO tái bản lần thứ 3 và được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng trên toàn thế giới. Tuy nhiên, phân loại này vẫn còn có một số nhược điểm. Để khắc phục những nhược điểm đó, năm 2012 WHO đã cập nhật nhiều thể mới dựa trên phân loại tái bản lần thứ 3 năm 2003. Đây là phân loại mới nhất đang được áp dụng rộng rãi trong các cơ sở xét nghiệm giải phẫu bệnh.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 512 trường hợp khám bệnh vú tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình trong thời gian nghiên cứu.

2.2. Thời gian: Từ tháng 1/2014 đến tháng 9/2016.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

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

2.3.2. Chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu: Chọn toàn bộ bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn đối tượng nghiên cứu.

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

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

Cỡ mẫu nghiên cứu theo tính toán là 483 đối tượng. Làm tròn lên, cỡ mẫu cần điều tra tối thiểu là 500. Thực tế nghiên cứu trên 512 đối tượng.

2.3.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

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

C1: *Phiến đồ không thỏa đáng*

C2: *Lành tính*

C3: *Không điển hình có thể là lành tính*

C4: *Nghi ngờ ác tính*

C5: *Ác tính*

* Phân độ tế bào học

Áp dụng phân độ tế bào học theo thang điểm Robinson

2.3.3.4. Mô bệnh học

Sử dụng phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2012 và phân độ mô học theo hệ thống phân loại Scarff-Bloom-Richardson sửa đổi đối với những trường hợp UTV.

2.3.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

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

Kỹ thuật mô bệnh học

2.3.6. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0. Sử dụng các test thống kê thường áp dụng trong y học, test χ^2 , hệ số tương quan xếp hạng Spearman.

Xác định độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị tiên đoán dương tính, giá trị tiên đoán âm tính, tỉ lệ âm tính giả (hoặc dương tính giả) của phương pháp tế bào học so với mô bệnh học.

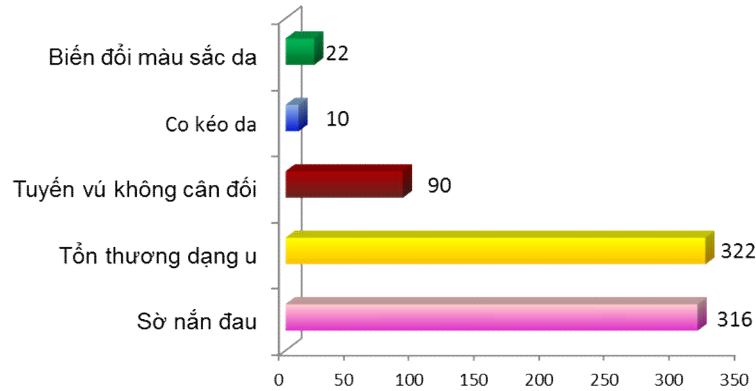
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Bảng 3.1. Lý do người bệnh đến khám bệnh

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

Lý do đau ở tuyến vú chiếm 53,9%, tiếp theo là tự sờ thấy khối ở vú (41,8%), 2% tiết dịch ở núm vú; những lý do khác bao gồm: vú không cân đối, vú phát triển bất thường... Ngoài ra, 1,8% trường hợp được phát hiện nhờ kiểm tra sức khỏe định kỳ.



Biểu đồ 3.1. Triệu chứng thăm khám lâm sàng

Tổn thương dạng u là 62,9%, đau khi sờ nắn tuyến vú là 61,7%; có 17,8% trường hợp tuyến vú không cân đối; co kéo da và biến đổi màu sắc da vú chiếm tỉ lệ rất thấp.

Bảng 3.2. Vú có tổn thương trên lâm sàng

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

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

Bảng 3.3. Tổn thương dạng u vú trên lâm sàng

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

Về vị trí tổn thương: tổn thương dạng u vú ở vị trí ¼ trên- ngoài chiếm tỉ lệ 50,2% và ở vị trí ¼ trên-trong là 37,2%. Các vị trí ¼ dưới-ngoài, ¼ dưới-trong và quầng - núm vú chiếm tỉ lệ thấp.

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

Hình dạng u: 85,5% trường hợp u dạng tròn hoặc bầu dục. Những u có bề mặt gò ghề hoặc tạo thành mảng chiếm tỉ lệ thấp.

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

Ranh giới u: 80,1% ranh giới rõ, 19,9% không rõ ranh giới.

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

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

Hạch nách: 3 trường hợp (0,9%) có hạch nách kèm theo.

Bảng 3.4. Kết quả chẩn đoán tế bào học

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

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

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

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

3.3.1. Đặc điểm tế bào học bệnh vú lành tính (C2)

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

Tế bào biểu mô tuyến có mặt ở tất cả các trường hợp. Các tế bào nhân trần lưỡng cực, BCĐNTT, ĐTB có ở hầu hết các trường hợp; lympho, tương bào, tế bào dị sản vảy có ở trên 50% các trường hợp. Hoại tử thường có ở các trường hợp có áp xe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Đặc điểm tế bào biểu mô tuyến vú

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

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

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

3.3.4.1. Chấm điểm tế bào học UTBM vú theo thang điểm Robinson

Bảng 3.5. Điểm tế bào học UTBM tuyến vú theo thang điểm Robinson

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

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

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

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

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

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

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

3.3.4.2. Phân độ tế bào học UTBM vú theo thang điểm Robinson

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

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

3.4.1. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học

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

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

* Độ mô học của ung thư biểu mô tuyến vú

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

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

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

Bảng 3.6. Đối chiếu kết quả phân độ tế bào học với độ mô học

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

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

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

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

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

Bảng 3.7. Đối chiếu giữa kết quả tế bào học và mô bệnh học.

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

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

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

Trong đó: Số ca dương tính thật: 56

Số ca dương tính giả: 2

Số ca âm tính thật: 193

Số ca âm tính giả: 0

Như vậy, kết quả các giá trị của phương pháp tế bào học chọc hút kim nhỏ trong chẩn đoán UTV của nghiên cứu này như sau:

Độ nhạy: 100%; Độ đặc hiệu: 98,97%; Giá trị tiên đoán dương: 96,55%; Giá trị tiên đoán âm: 100%; Tỉ lệ dương tính giả: 0,8%; Tỉ lệ âm tính giả: 0%.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.2. Tỉ lệ và đặc điểm tế bào học một số bệnh lý tuyến vú

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

4.2.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Về lý do khám bệnh, đau ở vú là một trong những nguyên nhân phổ biến khiến người bệnh lo lắng và tìm đến bác sỹ. Trong nghiên cứu này, có 53,9% trường hợp người bệnh đến khám do nguyên nhân đau ở vú, tùy theo từng loại bệnh khác nhau, đau có thể là cấp tính hoặc đau theo chu kỳ kinh nguyệt và kéo dài nhiều tháng. Tiếp theo là do sờ thấy u vú (214 trường hợp, chiếm 41,8%). Đối tượng đến khám do bị tiết dịch núm vú là 2,0%, những lý do khác khiến người bệnh đến khám là: thấy vú không cân đối, vú phát triển bất thường... Ngoài ra có 1,8% trường hợp phát hiện bệnh khi đi kiểm tra sức khỏe.

Các triệu chứng khi thăm khám lâm sàng cũng khá phù hợp với lý do đi khám bệnh: đau khi sờ nắn tuyến vú là phổ biến, gồm 316 trường hợp (chiếm 61,7%), triệu chứng khám thấy tổn thương dạng u gồm 322 trường hợp (chiếm 62,9%). Dấu hiệu tuyến vú không cân đối gặp trong 90 trường hợp, các trường hợp co kéo da, biến đổi màu sắc da, thậm chí có dấu hiệu viêm loét thường gặp trong những trường hợp bệnh ác tính.

Tại bảng 3.5 cho thấy đa số các trường hợp chỉ có tổn thương tại 1 bên vú, trong đó vú bên phải là 197 trường hợp, vú bên trái là 123,

tương ứng với tỉ lệ 38,5% và 24,0%. Có 192 trường hợp tổn thương cả 2 bên tuyến vú (chiếm 37,5%). Thực tế với những trường hợp tổn thương ở cả hai bên vú, chúng tôi nhận thấy đa số là viêm xơ tuyến vú, những bệnh khác thường hiếm khi có ở cả hai bên vú.

Đặc điểm tổn thương dạng u vú: Đối với 331 tổn thương dạng u trên 322 bệnh nhân, các đặc điểm tổn thương được mô tả trong bảng 3.6. Theo đó các tổn thương dạng u vú xuất hiện nhiều ở ¼ trên ngoài của tuyến vú (chiếm tỉ lệ 50,2%). Tiếp đến là u ở vị trí ¼ trên trong (37,2%), các vị trí khác đều chiếm tỉ lệ thấp. Nghiên cứu cũng cho thấy đa số người bệnh đều chỉ có 1 u (97,2%), những trường hợp có từ 2 u trở lên chiếm tỉ lệ thấp và u có thể chỉ ở 1 bên hoặc cả 2 bên vú.

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

Kích thước u: U có kích thước chủ yếu là từ 1 đến 2 cm (73,1%), tiếp đến là các u có kích thước lớn hơn 2 cm (17,5%). Những u có kích thước nhỏ hơn 1 cm chiếm tỉ lệ thấp (9,4%), đây là những tổn thương khó sờ nắn, khó cố định để làm xét nghiệm tế bào học, đặc biệt là những u di động dễ, u ở sâu dưới mô vú.

Các đặc điểm khác của u trong nghiên cứu đều khá phù hợp về tỉ lệ, trong đó những u có ranh giới rõ, u di động dễ và u có mật độ cứng chiếm tỉ lệ khá cao (80,1% và 63,8%), ngược lại, những u ranh giới không rõ, lồi nhô và u không di động chiếm tỉ lệ thấp hơn.

Có 3 trường hợp có hạch nách kèm theo và đều là hạch di căn của những u ác tính tuyến vú.

4.2.1.2. Kết quả xét nghiệm tế bào học dưới hướng dẫn siêu âm

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

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã áp dụng phân loại bệnh tuyến vú theo Hệ thống phân loại 5 tầng, những trường hợp C1 (phiến đồ không thỏa đáng) đã được loại trừ do cách lấy mẫu trong nghiên cứu có siêu âm dẫn đường và có sự kết hợp chặt chẽ với bác sĩ lâm sàng. Đối với 53 trường hợp ung thư (C5) có đầy đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán. Riêng 05 trường hợp nghi ngờ ung thư (C4) có những đặc điểm không điển hình về tế bào học, chúng tôi đã cho lấy mẫu lại để chẩn đoán, thậm chí đã hẹn bệnh nhân khám lại sau 5 đến 7 và đều cho kết quả ở mức nghi ngờ ung thư do những đặc điểm không điển hình của tế bào u, mặc dù có những khuyến cáo rằng, nếu phiến đồ nghi ngờ ác tính mà có mật độ tế bào cao thì việc chọc hút lại chưa chắc đã giúp ích cho chẩn đoán giả.

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

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

Viêm vú thường biểu hiện là một tổn thương vú sờ thấy với mức độ khác nhau của đau, tấy đỏ và gây khó chịu. Viêm vú cấp tính thường gặp ở 1-3% trường hợp phụ nữ đang cho con bú. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên các phiến đồ mật độ tế bào biểu mô thường là vừa phải hoặc thừa thớt, chủ yếu là các tế bào biểu mô phản ứng với

nhân tròn, bào tương rộng. Các tế bào cơ biểu mô, BCDNTT, đại thực bào có ở hầu hết các trường hợp, tế bào lympho và các tế bào liên kết xơ, mỡ có ở trên 50% các trường hợp. Hoại tử xuất hiện ở các trường hợp có áp xe.

4.2.2.2. Đặc điểm tế bào học xơ nang tuyến vú

Trên phiến đồ tế bào học, mật độ tế bào biểu mô thưa thớt, tế bào xếp tạo đám phẳng, kích thước vừa phải hoặc nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân nhỏ, không rõ, các tế bào thường tạo thành đám mỏng với cấu trúc như tổ ong, kèm theo tế bào tuyến tiết rụng đầu với tế bào chất mịn, nhân tròn, đôi khi với hạt nhân nổi bật. Các tế bào mô đệm tăng sinh ở hầu hết các trường hợp với nhân trần, nhỏ, hình bầu dục nhân lưỡng cực với nhiễm sắc đồng nhất, cụm biểu mô bị cô lập hoặc chông chéo, tế bào liên kết xơ và lympho có ở 100% các trường hợp, các tế bào liên kết mỡ và các tế bào viêm khác (BCDNTT, đại thực bào) gặp trong một số trường hợp (từ 17,5 đến 34,4%).

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

Trong 50 trường hợp u nang tuyến vú, dịch chọc hút trong, màu vàng nhạt, số lượng tùy theo kích thước u. Trên phiến đồ có 3 trường hợp không thấy tế bào biểu mô, 47 trường hợp còn lại có tế bào biểu mô với mật độ tế bào thưa thớt, tế bào đứng rời rạc, kích thước vừa phải hoặc nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn, hạt nhân nhỏ, không rõ; tỉ lệ nhân/bào tương vừa phải. Đại thực bào và tế bào lympho gặp trong đa số các trường hợp trong đó có cả các tế bào bọt. Các tế bào khác chiếm tỉ lệ thấp. Có 03 trường hợp có dày vách nang nhưng không có dấu hiệu bất thường trong quá trình theo dõi.

4.2.2.4. Đặc điểm tế bào học u xơ tuyến vú

Tế bào biểu mô với mật độ tế bào vừa phải hoặc thưa thớt, tế bào xếp tạo đám phẳng, kích thước đa số là vừa phải, một số trường hợp

kích thước nhỏ; nhân tế bào tròn, đồng dạng, kiềm tính; chất nhiễm sắc mịn, mảnh, hạt nhân nhỏ, không rõ; Tỉ lệ nhân/bào tương vừa phải. Các tế bào nhân trần lưỡng cực có ở hầu hết các trường hợp; lympho xuất hiện trong 62,8% các trường hợp; BCDNTT, đại thực bào gặp trong một số trường hợp (từ 6,6 đến 18,2%).

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

Trong 05 trường hợp được chẩn đoán nghi ngờ UTV, mỗi trường hợp có những đặc điểm khác nhau, tuy nhiên đều thể hiện những đặc điểm không điển hình về tế bào học mặc dù có những đặc điểm biết chắc là ác tính nhưng không đủ các điều kiện để chẩn đoán. Trên tế bào học có thể hiển thị một số đặc điểm ác tính nhưng lại không có các tế bào ác tính thực sự rõ ràng. Có trường hợp trên tế bào học nhìn chung là lành tính cùng với nhiều nhân trần và các đám tế bào dính kết nhau nhưng đôi khi có tế bào mang đặc điểm ác tính. Đặc điểm chung của tế bào u trong nghiên cứu của chúng tôi là mật độ tế bào vừa phải, tế bào xếp tạo đám phẳng hoặc rời rạc, kích thước vừa phải hoặc lớn; nhân tế bào thường tròn, đồng dạng; chất nhiễm sắc mịn hoặc đậm, thô, hạt nhân nhỏ, không rõ. Ngoài ra còn có những tế bào viêm đơn, đa nhân (gặp trong 2-3 trường hợp), các tế bào nhân trần lưỡng cực, lympho và đại thực bào chỉ có ở 1-2 trường hợp.

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

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

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

Theo thang điểm của Robinson, căn cứ 6 đặc điểm tế bào u để tính điểm và chia độ tế bào học, bao gồm sự phân ly của tế bào; kích thước tế bào; sự đồng nhất tế bào; hạt nhân; màng nhân và chất nhiễm sắc. Về mật độ tế bào u, các nghiên cứu trước đây cho thấy mật độ tế bào là một tiêu chí hữu ích để đánh giá mức độ bất thường tế bào. Tuy nhiên, mật độ tế bào trên phiến đồ còn phụ thuộc nhiều vào nhiều yếu tố như kỹ thuật dàn tiêu bản, thủ thuật có lấy trứng mô u hay không... Trong nghiên cứu này, sự phân ly tế bào biểu hiện thường gặp là các tế bào sắp xếp thành đám và rải rác (44,6%) hoặc chủ yếu là đơn lẻ (48,2%), chỉ có 4 trường hợp (chiếm 7,1%) là tập trung thành đám.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá ba thành phần của tế bào một cách riêng biệt: sự đồng nhất tế bào, màng nhân và hình thái chất nhiễm sắc, ngoài ra còn 3 thông số khác gồm sự phân ly tế bào, kích thước tế bào có kèm theo thái hạt nhân hay không. Trong 56 trường hợp UTV, căn cứ thang điểm của Robinson, độ tế bào học tập trung ở độ II và độ III (55,3% và 28,6%), những trường hợp được chẩn đoán sớm (độ I) chiếm tỉ lệ thấp. Kết quả này cũng khá phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác với đa số là độ II.

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

4.3.1. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học

Trong 251 trường hợp được phẫu thuật và làm mô bệnh học, các u lành tính là chủ yếu, gồm u xơ tuyến (139 trường hợp), u nang dịch (19,1%), các u lành tính khác chiếm tỉ lệ thấp (3,2%). Trong 56 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú, theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới

năm 2012 có 50 trường hợp UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt và 6 trường hợp là UTBM tiêu thụ xâm nhập.

Về độ mô học ung thư biểu mô tuyến vú có 7 trường hợp độ I, 32 trường hợp độ II và 17 trường hợp độ III.

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

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ cao phù hợp giữa chẩn đoán tế bào học so với mô bệnh học. 51/56 (91,1%) trường hợp ung thư biểu tuyến vú được phân độ tế bào học theo Robinson phù hợp với độ mô học theo Scarff Bloom Richardson sửa đổi. Đối với các khối u độ I, tỉ lệ phù hợp giữa tế bào học và mô học là 66,7%, trong khi khối u độ II là 93,5% và khối u độ III là 100%. Hệ số tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa độ tế bào học và độ mô học ($p < 0,001$). Kết quả này cũng khá phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác như Agarwal, Kareem N.M và Rahmatullah N.S, Neelam Sood. Trong số 05 (8,93%) trường hợp không phù hợp giữa tế bào học và mô bệnh học, 03 trường hợp độ I về tế bào học nhưng mô bệnh học lại là typ biệt hóa vừa (GII) và 02 trường hợp độ II về tế bào học (đang biệt hóa vừa) nhưng trên mô học có 01 trường hợp là typ biệt hóa rõ (GI) và 01 trường hợp là typ kém biệt hóa (GIII). Phân tích thống kê thực hiện bằng test X^2 đã cho thấy sự phù hợp cao giữa phân độ tế bào học theo Robinson với độ mô học theo Scarff Bloom Richardson sửa đổi ($p < 0,001$).

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

Trong 251 trường hợp có chẩn đoán mô bệnh học, đối chiếu kết quả tế bào học chọc hút kim nhỏ với mô bệnh học có 249/251 trường hợp chẩn đoán tế bào học phù hợp với mô bệnh học, tỉ lệ phù hợp chung là 99,2%. Hệ số tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học ($p < 0,001$). Chẩn đoán tế bào học có độ nhạy: 100%; độ đặc hiệu: 98,9%; giá trị tiên đoán dương: 94,7%; giá trị tiên đoán âm: 100%; tỉ lệ dương tính giả: 0,9% và không có trường hợp nào âm tính giả. Đối với 05 trường hợp nghi ngờ ung thư trên tế bào học, có 03 trường hợp cho kết quả dương tính trên mô bệnh học và 02 trường hợp âm tính. Theo phân loại bệnh tuyến vú theo Hệ thống phân loại 5 tầng, các trường hợp này thuộc nhóm C4 (nghi ngờ ác tính). Đây là những trường hợp có các đặc điểm không điển hình trên tế bào học, được xác định gần như chắc chắn là một tổn thương ác tính, mặc dù có những lý do khiến cho không đủ để chẩn đoán xác định.

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

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

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

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

Giá trị phương pháp CHTBKN trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nhiều công trình nghiên cứu của các tác giả Huỳnh Xuân Nghiêm, Mulazim, đồng thời cũng chính xác hơn phương pháp chọc hút kim nhỏ không có hướng dẫn siêu âm của các tác giả Mizuno S, O'Neil.

Với kết quả trên, cho phép sử dụng phương pháp tế bào học chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm như là một phương pháp hữu hiệu trong chẩn đoán UTV. Do đây là một kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện, cho kết quả nhanh chóng, độ chính xác cao và giá thành thấp nên rất thích hợp với các nước đang phát triển. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy phương pháp này giúp chẩn đoán khá chính xác các bệnh lý tuyến vú và rất phù hợp với hoàn cảnh thực tế tại Việt Nam nói chung và Thái Bình nói riêng.

KẾT LUẬN

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

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

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

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

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

Trong ung thư biểu mô tuyến vú (C5): tế bào u đứng dày đặc, chồng chất (83,0%) kết dính lỏng lẻo, rời rạc (79,2%) hoặc tạo đám 3D, đa hình thái tế bào (90,6%); nhân đa hình thái (87,5%); chất nhiễm sắc đậm, thô (98,1%), hạt nhân lớn (92,5%). Tế bào nhân trần lưỡng cực hiếm gặp (rải rác ở 11,3% các trường hợp). Kèm theo các tế bào liên kết xơ, tế bào viêm đơn và đa nhân.

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

56 trường hợp ung thư vú được đánh giá độ tế bào học theo thang điểm Robison, gồm 9 trường hợp độ I (16,1%), 31 trường hợp độ II (55,3%) và 16 trường hợp độ III (28,6%). So với kết quả phân độ mô

học theo hệ thống phân độ Scarff Bloom Richardson sửa đổi, tỉ lệ phù hợp chung là 91,1%; tỉ lệ phù hợp đối với các khối u độ I là 66,7%, độ II là 93,5% và độ III là 100%. Hệ số tương quan xếp hạng Spearman cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa độ tế bào học và độ mô học với $p < 0,001$.

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

KIẾN NGHỊ

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

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

INTRODUCTION

Breast disease is one of the diseases with a high incidence in women, of which breast cancer is the leading cause of death in general in women in Vietnam and in the world.

More effective screening techniques have been applied in practice to help early detection and treatment, in which the combination of clinical examination and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (FNAC) is a high value method. In particular, the application of the classification of breast diseases under "Five-category system" for reporting categories breast FNAC increases the reliability of the diagnosis.

The application of Robinson cytology in breast cancer has enabled the choice of preoperative treatment as well as reevaluation of the malignancy for recurrent breast cancer cases after treatment to correct the treatment more appropriately.

In Vietnam, there has been still little research on the detection of mammary gland by fine needle aspiration cytology with the application of cytological grading combining with clinical examination to diagnose breast disease. Therefore, we conducted this research at Thai Binh Medical University Hospital with the following objectives:

1. To determine cytological rates and characteristics of some breast diseases by clinical and fine-needle aspiration under ultrasound guidance.

2. To collate the FNAC results with histopathology results after surgery.

New contributions of the dissertation

This is the research related to cytology, using an international classification "Five-category system" with cell morphology for accurate cytological diagnosis of breast disease, particularly for breast cancer in order to bring out the value of breast FNAC.

Determination of Robinson's grading scale is very useful for treatment and prognosis of the comparison with postoperative histopathology, particularly in cases of recurrent cancer.

Layout of the dissertation

The dissertation consists of 121 pages: 22 tables, 17 graphs and 138 references including 121 English documents. 02-page introduction, 33-page overview, 13 pages for subjects and methodology of study 34 pages for research results, 36 page discussion, 3 pages for conclusion and recommendations.

CHAPTER 1. LITERATURE REVIEW

1.3. Cytological diagnosis of breast diseases

Fine needle aspiration cytology (FNAC) was first used by Martin, Erris and Stewart in the 1930s. Today, FNAC has been proven to be a valuable and accurate diagnostic tool for breast disease, which is widely used in medical facilities. The benefits of this method are accurate fast and inexpensive diagnosis, easy to be accepted by patients and giving minimal or no complications. Numerous studies have been conducted to evaluate the validity of this method with very positive results.

In the diagnosis of breast cancer, many studies have demonstrated the role of FNAC as an effective method to help surgeons have preoperative diagnosis.

FNAC is rather effective for cases of impalpable lesions, which is particularly accurate in the diagnosis of malignant tumors, although lower efficacy may be observed in the types of tumors that make up a fibrous tissue (tubular carcinoma; invasive lobular carcinoma) or in ductal carcinoma in situ. The inconsistencies between suspicious cytology and negative histology are more common in benign lesions due to errors in sampling or unsatisfactory smears. However, once the smear is satisfactory, the FNAC safely removes malignant lesions.

1.2.1. Ultrasound guided fine-needle aspiration cytology of breast lesions

In order to solve the difficulty of sampling, cell suction with guided imagery was performed. One of those methods was the use of ultrasound guidance. Many researches have been done with positive results. FNAC is considered to be a valuable, reliable technique for the diagnosis of impalpable breast lesions. At the same time, it is claimed that this is a quick, low-cost, accurate and high-value method with little damage.

1.2.2. Value of FNAC compared to other methods

Various studies have compared the use of clinical examination, mammography, ultrasonography and FNAC in breast cancer diagnosis. The authors argued that the accuracy of FNAC was satisfactory and that combination diagnostics yield good results for even early tumors as the results of these methods complement each other.

The study of the accuracy of clinical examination, FNAC and Tru-cut needle biopsy revealed no significant difference between FNAC and needle biopsy. Needle core biopsy and FNAC for the diagnosis of mammary disease give the same sensitivity, predictive value and unsatisfactory rate. FNAC and needle core biopsy may complement each other and provide a highly accurate, rapid and cost-effective method for classifying patients.

1.4.2. "Five-category system" for reporting categories breast FNAC is confirmed by UK National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP), National Cancer Institute of American (NCI) and Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)

According to this classification, breast cancer is divided into 5 groups: C1. Inadequate; C2. Benign; C3. Atypia probably benign; C4. Suspicious of malignancy; C5. Malignant.

1.5. Robinson's cytological grading on aspirates of breast carcinoma

Robinson IA et al. (1994) relied on six cytoplasm features, including cell dissociation, cell size, cell morphology, nucleus, nuclear

membrane and chromatin. to build 3 levels of vulnerability (GI, GII, GIII). The results of the study showed that breast cancer classification on cytology is feasible and corresponds to histological gradation, which can replace histology, so a combination of cytology and mammograms can provide information about the type of tumor and size before surgery. The authors recommend that pathologists should use this classification system for medical centers in breast cancer diagnosis.

1.6. Histologic classification of breast cancer

Over the past several decades, numerous histological classification systems of breast cancer have been developed based on morphological characteristics of tissue and/or tumor cells. Histopathological classification for breast cancer was first launched in 1968 by WHO, then was revised and republished the 2nd time in 1981. Until 2003, WHO published the 3rd edition which has been widely used in clinical practice worldwide. However, this classification still has some drawbacks. In order to overcome these drawbacks, WHO updated many new forms based on the third edition of the 2003 edition. This is the latest classification that is being widely applied in pathological examination facilities.

CHAPTER 2 SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.3. Research subjects: 512 cases of breast examination at Thai Binh Medical University Hospital during the study duration.

2.4. Research duration: From January 2014 to September 2016.

2.4. Research Methodology

2.3.1. Research design

The study was carried out according to the descriptive research method, cross section; comparing cytology results with histopathology.

2.3.2. Sampling method

Sampling method: Select all patients that match the criteria of the study subjects.

Sample size: We used the following formula to calculate the sample size for the study:

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

After calculating, the study sample size was 483 subjects so sample size needed to investigate was a minimum of 500 subjects. In fact, we have conducted research on 512 subjects.

2.3.3. Variables and research indicators

* Classification of mammary gland according to the "Five-category system" has been validated and widely adopted by the UK National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP), National Cancer Institute of American (NCI) and Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA):

C1. Inadequate

C2. Benign

C3. Atypia probably benign

C4. Suspicious of malignancy

C5. Malignant

* **Cytological grading**

Robinson's grading scale was applied

2.3.3.4. Histopathology

World Health Organization histopathology classification in 2012 and histological grading according to the Scarff-Bloom-Richardson classification system for breast cancer were used.

2.3.4. Techniques applied in the study

Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology.

Histopathological techniques

2.3.6. Data analysis

Data were processed using SPSS 18.0 software. The statistical tests commonly used in medicine, test χ^2 , Spearman correlation coefficient were also used.

Determination of specificity, sensitivity, positive predictive value, negative predictive value, false negative rate (or false positive) of cytologic against histopathology were also used.

CHAPTER 3 RESEARCH RESULTS

3.2. The incidence of some mammary gland diseases by clinical method combined with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology

Table 3.8. Reasons for patients' medical examination visits

Reason for examination	No	Percentage %
Breast pain/tenderness	276	53.9
Periodic medical examination	9	1.8
Nipple discharge	10	2.0
Palpable mass in the breast	214	41.8
Other reasons	3	0.6
Total	512	100.0

Breast tenderness accounted for 53.9%, followed by breast palpation mass (41.8%), 2% patients had discharge in the nipple; Other reasons include: uneven breast, abnormal breast growth, etc. In addition, 1.8% of cases are diagnosed through periodic medical check-ups

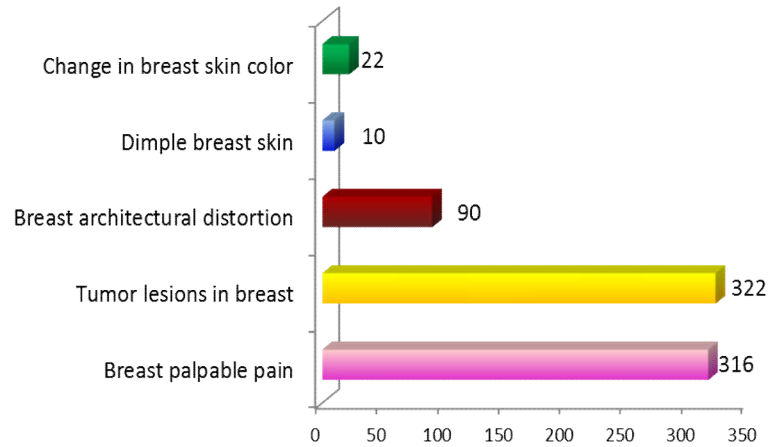


Figure 3.2. Symptoms of clinical examination

The percentage of patients with tumor lesions was 62.9%, with breast pain was 61.7%; 17.8% of cases of breast architectural distortion; dimple skin and changing the skin color of the breast is very low.

Table 3.9. Breast with clinical lesions

Breast lesions	No	Percentage %
Right breast	197	38.5
Left breast	123	24.0
Both breasts	192	37.5
Total	512	100

Patients with breast lesions were the majority, with 197 patients with right breast and 123 with left breast, accounting for 38.5% and 24.0%, respectively. 192 cases with lesions on both sides of the mammary gland, accounting for 37.5%

Table 3.10. Breast with lump lesions in clinical

Characteristics		No	Percentage
Lump position	¼ upper (superior) – outer (lateral)	166	50.2
	¼ upper (superior) - inner (medial)	123	37.2
	¼ lower (inferior) - outer (lateral)	26	7.9
	¼ lower (inferior) - inner (medial)	6	1.8
	Central portion (Subareolar) - Nipple	10	3.0
Number of lumps	1 lump	313	97.2
	2 lumps and over	9	2.8
Lump shape	Round/Oval	283	85.5
	Rough	31	9.4
	Lobulated	17	5.1
Lump size	≤1 cm	31	9.4
	1 - 2 cm	242	73.1
	> 2 cm	58	17.5
Lump boundary	Clear	265	80.1
	Unclear	66	19.9
Lump composition	Hard	211	63.8
	Fluctuant	101	30.5
	Rubbery	19	5.7
Moveable lump	Yes	269	81.3
	No	62	18.7
Lump with axillary lymph nodes	Yes	3	0.9
	No	319	99.1

Lump position: Cases with lump lesions at ¼ upper (superior) – outer (lateral) accounted for 50.2% and those at ¼ upper (superior) - inner (medial) was 37.2%. These other for low percentages.

Number of Lumps: 97.2% of cases had only one lump; 9 cases (2.8%) had two lumps or more.

Lump shape: 85.5% of cases had round or oval lumps. The rough or lobulated lumps accounted for low percentages.

Lump size: 9.4% of the lumps was <1cm. 73.1% was 1-2 cm in size; lumps > 2cm accounted for 17.5%

Lump boundary: 80.1% of lumps had clear boundary, 19.9% had unidentified boundary.

Lump composition: 63.8% had hard composition. The fluctuant and rubbery lumps were 30.5% and 5.7%, respectively.

Moveable lump: 81.3% of lumps were moveable when examined and 18.7% of lumps were not.

Lump with axillary lymph nodes: 3 cases (0.9%) with axillary lymph node attached.

Table 3.11. Results of cytology diagnosis

Lumps		No	Percentage
Inadequate (C1)		0	0
Benign (C2)	Acute inflammation and Abscess	41	8.0
	Adenomas	183	35.7
	Benign cysts	50	9.8
	Fibroadenoma	137	26.7
	Other diagnoses *	43	8.4
Atypia probably benign (C3)		0	0
Suspicious of malignancy (C4)		5	1.0
Malignant (C5)		53	10.4
Total		512	100.0

(* Other diagnoses include milk follicles, mastitis, fibroids, lipoma, benign discharge inflammation etc.

88.6% of cases of benign breast disease, including: Adenomas, Fibroadenoma, acute inflammation, abscess and other benign diseases (milk follicles, mastitis, fibroids, fat lumps); 10.4% had breast cancer (C5) and 1% suspicious of breast cancer (C4)

3.3. Cytological characteristics of some mammary gland diseases

Characteristics of mammary inflammation and abscess (n = 41)

Gland epithelial cells presented in all cases. Bipolar mitochondrial cells, neutrophils, macrophages are available in most cases; lymphocytes, platelets, squamous dysplasia cells are present in more than 50% of cases. Necrosis is common in cases of abscess.

Cytological characteristics of cystic fibrosis (n = 183)

All 183 cases had sparse epithelial cells; sparse dipolar capillary cells and lymphocytes. Nephrotoxicity, macrophages and other cells (head loss cells and fat cells) were present in some cases (from 17.5 to 34.4%).

Cytological characteristics of benign cysts (n=50)

There are three cases where epithelial cells are absent. 47 cases had epithelial cells with sparse cell composition, moderate or small size epithelial cells; small, round and homogeneous cell cores, fine chromatin, small and unclear cores. Clean smear background. Macrophages and lymphocytes appeared in the majority of cases. Sturdy cells, neutrophils, and other cells (foam cells, glandular cells) accounted for low percentage.

Cytological characteristics of benign breast fibroadenoma (n=137)

Cell composition was moderate or sparse, cells forming flat sheets, moderate size cells, some small size cells, round nucleus, isomorphic, alkaline, small and unclear cores, and fine chromatin. Connective tissue (bare, bipolar) cells are present in most cases; Lymphocytes occur in 62.8% of cases. Neutrophils, macrophages and thrombocytopenia were present in some cases (from 6.6 to 18.2%).

3.3.2. Cytological characteristics of suspected breast cancer (C4)

In 5 cases of suspected cancer, there was one case of high composition epithelial cells, 03 cases of stacking, 3D formation; Large size cells were encountered in two cases; polymorphism occurred in one case; Cryopreservation in two cases, large nucleus in one case. Bipolar and lymphoid mucosal cells, macrophages were rare, in 1-2 cases.

3.3.3. Cytological characteristics of breast carcinoma (C5, n=53)

* Characteristics of mammary epithelial cells

Large size tumor cells are dense and piled on the field but bound loosely and discretely; smear backgrounds contain necrosis residues while bipolar cells are sparse. Large, polymorphic (79.2%) polymorphism nucleus, rugged nucleus; large nuclei (92.5%), cryoprecipitate. Connected tissue cells were found in 11.3%, monocytes and polychaetes occurred in 15.1% to 35.8% of cases; Cell necrosis occurs in 9.4% of cases.

3.3.4. Cytological grading of breast carcinoma according to Robinson grading system

In 05 cases of cytological diagnosis of suspicious of breast cancer (C4), 03 cases had histopathology results of breast cancer, 02 cases of benign fibroadenoma. Thus, a total of 56 cases were diagnosed with breast carcinoma. Analysis of the mammary epithelial cell carcinoma on the Robinson grading system with 56 cases resulted in the followings:

3.3.4.1. Cytology points of breast carcinoma according to Robinson grading system

Table 3.12. Cytological points of breast carcinoma according to Robinson grading system (n=56)

Tumor cell characteristics	1 point		2 points		3 points	
	n	%	n	%	n	%
Cell dissociation	4	7.1	25	44.6	27	48.2
Cell size	6	10.7	47	83.9	3	5.4
Cell uniformity	0	0.0	25	44.6	31	55.4
Nucleolus	2	3.6	45	80.4	9	16.1
Nuclear margin	5	8.9	43	76.8	8	14.3
Nuclear chromatin	3	5.4	48	85.7	5	8.9

Characteristics of cell dissociation: pluripotent and scattered (44.6%) or single (48.2%), with four cases (7.1%) are concentrated on clusters.

The size of the tumor cells was 3-4 times the diameter of erythrocytes (47 cases accounted for 83.9%), 10.7% was 1-2 times the diameter of erythrocytes and 3 cases was 5 times the diameter of erythrocytes.

The tumor cells are usually polymorphic (55.4%) or relatively even (44.6%). There is no single cell case.

3.3.4.2. Cytology grading of breast carcinoma according to Robinson grading system

According to the Robinson Grading System, in 56 cases of breast cancer, 9 cases of Grade I (16.1%), 31 cases of Grade II (55.3%) and 16 cases of Grade III (28, 6%).

3.4. Collating results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology with histopathology.

3.4.1. Histopathological results

In the total of 512 subjects, 251 cases were operated and had histopathological examinations, results were as follows:

Histopathological results of benign tumors were mainly fibrotic (139 cases), followed by cysts (19.1%), other benign tumors (3.2%). In 56 cases of breast carcinoma, according to the WHO classification in 2012, there were 50 cases of non-specific epithelial invasive cancer and 6 cases of invasive lobular carcinoma.

* Histology of breast carcinoma

In 56 cases of breast carcinoma, there were 32 cases (57.1%) of Grade II, 17 cases of Grade III (30.4%) and 7 cases of Grade I with 12.5%.

3.4.2. Collating results of cytology with histopathology

3.4.2.1. Collating results of cytological with histological grades

Table 3.13. Collating results of cytological with histological grades

Cytological grade	Histological grade						Compatible percentage	Correlation coefficient
	GI		GII		GIII			
	n	%	n	%	n	%		
GRI	6	66.7	3	33.3	0	0.0	66.7	r = 0.911 (p<0.001)
GRII	1	3.2	29	93.5	1	3.3	93.5	
GRIII	0	0.0	0	0.0	16	100	100.0	
Overall correlation rate							91.1	

6 cases out of 9 cases of GRI had appropriate histological grades. Similarly, 29 cases out of 31 cases of GRII had appropriate histological grades. Particularly, all 16 cases of GRIII had appropriate histological grades.

The overall correlation rate was 91.1%. For Grade I tumors, the correlation grade of cytology and histology was 66.7%, while in grade II tumors it was 93.5% and grade III tumors was 100%.

Spearman correlation coefficients showed a strong correlation between cytology and histology (p < 0.001).

3.4.2.2. Collation between cytological and histopathological results

Table 3.14. Collation between cytological and histopathological results.

Histopathology \ Cytology	Benign	Malignant	Number of appropriate cases	Appropriate percentage	Correlation coefficients
Benign	193	0	193	100	r=0.98 p<0.001
Suspicious of malignant	2	3	3	60.00	
Malignant	0	53	53	100	
General			249/251	99.2	

249 out of 251 cases had cytological correlated to histological diagnosis, the overall correlation rate was 99.2%.

Spearman correlation coefficients show a strong correlation between cytological and histological diagnoses (p<0.001).

Of which: Number of positive cases: 56, Number of false positive cases: 2, Number of negative case cases: 193, Number of false negative cases: 0.

Thus, the results of FNAC in the diagnosis of breast cancer were as follows: Sensitivity: 100%; Specificity: 98.97%; Positive predictive value: 96.55%; Negative predictive value: 100%; Rate of false positives: 0.8%; False negative rate: 0%.

CHAPTER 4. DISCUSSIONS

4.2. Cytological rate and characteristics of some mammary gland diseases

4.2.1. Rate of some mammary gland diseases by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology

4.2.1.1. Clinical characteristics

Regarding reasons for patients' medical examination visits, breast pain is one of the most common causes of anxiety in patients. In this study, 53.9% of patients came to see the doctor due to the pain in their breast. Depending on the type of disease, pain can be acute or painful according to the menstrual cycle and lasts for many months. Followed by palpable breast mass (214 cases, accounting for 41.8%). Subjects who visited doctors due to the nipple discharge accounted for 2.0%, other reasons were: uneven breast, abnormal breast growth, etc. In addition, 1.8% of cases are diagnosed through periodic medical check-ups.

Symptoms of clinical examination were quite consistent with the reasons for the medical visit: pain in the palpation of the mammary gland is common with 316 cases (accounting for 61.7%); lump lesions

in breast was found in 322 cases (62.9%). Breast architectural distortion was found in 90 cases; cases with dimple breast skin, change in breast skin color and even ulcers were common in malignant cases.

Table 3.5 shows that the majority of cases had only one breast lesion, of which the right breast was in 197 cases, the left breast was in 123 cases, corresponding to 38.5% and 24.0%. 192 cases had lesions on both sides of the mammary gland (37.5%). In fact, for cases of lesions on both sides of the breast, we found that most are fibrosis, other diseases are rarely present on both sides of the breast.

Characteristics of breast lumps: For 331 lumps of 322 patients, the lesion characteristics are described in Table 3.6. Accordingly, breast lump lesions appear at ¼ upper (superior) – outer (lateral) (50.2%) and those at ¼ upper (superior) - inner (medial) was 37.2%. Lumps in other positions accounted for low percentage. The study also found that the majority of patients had only one lump (97.2%), cases with 2 lumps or more accounted for a low rate and lumps may be on one side or both sides of the breast.

Regarding the shape of lumps: Round or ovarian lumps were mostly benign lesions, usually fibrosis or cysts, which accounted for 85.5% in this study. The rough or lobulated lumps accounted for low percentages, which were often malignant lesions in clinical. However, they should be distinguished from other inflammatory or benign lesions.

Lump size: the most common lump size was from 1 to 2 cm (73.1%), followed by lumps of over 2 cm (17.5%). Lumps with 1 cm size accounted for low percentage with 9.4%, which were difficult to palpate, difficult to take cytology tests, especially easily moveable lumps and lumps deep in the breast tissue.

Other characteristics of the lumps in the study were fairly consistent in the rate in which lumps with clear boundaries, moveable lumps and lumps with hard composition had relatively high proportion (80.1% and

63.8%); in contrast, lumps with unclear boundaries, uneven and non-mobile lumps accounted for lower rates.

3 cases (0.9%) had axillary lymph node attached which were metastatic nodules of malignant mammary gland.

4.2.1.2. Results of cytology testing under ultrasound guidance

Of the total of 512 subjects undergoing clinical examination and cytology tests, the incidence of benign breast disease (C2) was the most common, in which cystic fibrosis was the highest (35.7%), followed by benign fibroadenoma (26.7%). Inflammation, abscesses and benign cysts had low incidences, 8.4% had other diagnoses including lobules cysts, blocked ducts, inflammatory reaction, fatty lumps. The malignant suspected lesions (C4) accounted for 1.0% and 10.4% was diagnosed with breast cancer (C5). This result is similar to that of other authors

In this study, we applied the classification of mammary gland under the 5-tier classification system, cases of C1 (inadequate smears) were excluded due to the sampling selection in the study was guided by ultrasound and has a close association with the clinician. For 53 malignant cases of cancer (C5), they have full of diagnostic criteria. Five cases suspicious of cancer (C4) have atypical features of cytology, we have sampled again to diagnose, we even appointed patients to have a re-examination after 5 to 7 days and all of them gave suspected results of cancer due to atypical features of tumor cells. Although it is suggested that if the malignant segment has a high cell composition, aspiration may not be useful for false diagnosis.

4.2.2. Cytological characteristics of some mammary gland diseases

4.2.2.1. Cytological characteristics of inflammation and breast abscesses

Mastitis usually manifests as a palpable breast lesion with various degrees of pain, redness and discomfort. Acute mastitis is common in 1-3% of breastfeeding women. Our study showed that on smears, epithelial cell composition was generally moderate or sparse, mainly epithelial cells that

responded to rounded, broad cytoplasm. Epithelial muscle cells, neutrophils and macrophages are present in most cases, lymphocytes and fat and fibroblast cells are present in more than 50% of cases. Necrosis occurs in cases of abscess.

4.2.2.2. Cytological characteristics of mammary cystic fibrosis

In the cytological smear, epithelial cell composition is sparse, smooth, cells forming flat clusters, moderate or small sized cells; round nucleus, isoform; smooth chromatin, small and unknown nucleus, normal cells formed thin clusters with honeycomb structures, accompanied by glandular cells secretion falls off with the smooth cytoplasm, round nucleus and sometimes with prominent nuclei. Proliferative tissue cells in most cases have small oval bare nuclei, bipolar nuclei with homogeneous chromatin, isolated or overlapping clusters, fibrosis and lymphocytes are present in 100% cases, adipocytes and other inflammatory cells (nephrotoxicity, macrophages) were found in some cases (from 17.5 to 34.4%).

4.2.2.3. Cytological characteristics of benign cysts

In 50 cases with breast cysts, solution are clear and light yellow, the number of cysts depend on the size of the tumor. On the smears of 3 cases, the epithelial cells were absent while on the remaining 47 cases, there were epithelial cells with sparse cell composition, discrete, moderate or small sized cells; round nucleus, isoform; fine chromatin, small and unknown nuclei; the rate of nucleus / cytoplasm was moderate. Macrophages and lymphocytes were present in the majority of cases, including foam cells. Other cells have low ratios. Three cases had thick cell wall but no signs of abnormalities during the follow-up.

4.2.2.4. Cytological characteristics of breast fibroadenoma

Epithelial cells with moderate or sparse cell composition, cells forming flat clusters, the majority of which are moderately sized, in some cases these cells are small; with round, isomorphic, alkaline nucleus, fine thin chromatin, small and unknown nucleus; the rate of

nucleus / cytoplasm was moderate. Bipolar mitochondrial cells are present in most cases; lymphocytes present in 62.8% of cases; Neutrophils and macrophages are found in some cases (from 6.6% to 18.2%).

4.2.2.5. Cytological characteristics of suspected breast cancer (C4)

In five cases diagnosed with suspected breast cancer, each case has different characteristics, but they all exhibit atypical characteristics of cytology. Although there are certain characteristics known to be malignant but they are not sufficient to diagnose. Some cell characteristics may show malignancy cytologically but there are no really clear malignant cells. In some cases, cells are generally cytologic benign, with multiple bare nuclei and clusters of cells, but sometimes the cell has malignant characteristics. The general characteristics of tumor cells in our study were: moderate cell composition, cells forming flat clusters or discrete, moderate or large size; the cell nucleus is usually round, uniform; fine or dark color chromatin, small and unknown nucleus. There are also monocytes, polymorphonuclear cells (present in 2-3 cases), bare bipolar nuclei cells, lymphocytes and macrophages only in 1-2 cases.

4.2.2.6. Cytological characteristics of breast carcinoma (C5)

All 53 cases cytologically diagnosed with breast carcinoma had large size tumor cells, dense and piled on the field but bound loosely and discretely; smear backgrounds contain necrosis residues while bipolar cells are sparse. Large cell nucleus, polymorphism (79.2%), rugged membrane; large nuclei (92.5%), cryoprecipitate. Connected tissue cells were found in 11.3%, monocytes and polychaetes were present in 15.1% to 35.8% of cases; Cell necrosis occurred in 9.4% of cases.

4.2.3. Applying Robinson's cytological grading on breast carcinoma

Robinson's grading system used six different cytological parameters, namely cell dissociation, cell size, cell uniformity, nucleolus,

nuclear margin and nuclear chromatin, to grade the tumors. In terms of tumor cell composition, previous studies have shown that cell composition is a useful criterion for assessing cellular abnormalities. However, the composition of the cells in the smear depends on many factors such as the technique of staging, whether the sample was taken right from the tumor tissue or not. In this study, the most commonly reported cell dissociation was platelet or scattered aggregation (44.6%) or mostly single (48.2%), with only 4 cases (accounting for 7.1%) are concentrated into clusters.

In this study, we evaluated three components of the cell separately: cell uniformity, nuclear margin and nuclear chromatin morphology. In addition, three other parameters including cell dissociation, cell size is accompanied by nuclear morphology or not. In 56 cases of breast cancer, based on Robinson's grading system, most of them were Grade II and Grade III (55.3% and 28.6%, respectively), while early diagnosed cases (Grade I) accounted for low percentage. This result is quite consistent with studies of other authors with mostly grade II cases.

4.3. Collating results of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology with histopathology.

4.3.1. Histopathological results

In 251 cases who were operated and had histopathologic tests, most cases got benign tumors, including fibroid tumors (139 cases), cysts (19.1%), other benign tumors (3.2%). In 56 cases of breast carcinoma, according to the classification of the World Health Organization in 2012, there were 50 cases of non-specific epithelial invasive cancer and 6 cases of invasive lobular carcinoma.

In terms of histological grades, there were 7 cases of Grade I, 32 cases Grade II and 17 cases of grade III.

4.3.2. Collating results of FNAC with histopathology

Regarding collating cytological and histological grading results: 6 cases out of 9 cases of Grade I had cytology results consistent with histological grading. Similarly, 29 cases out of 31 cases of Grade II had cytology results consistent with histological grade. Notably, 16 out of 16 (100%) cases of grade III have been identified as badly differentiated type both cytologically and histologically. Thus, only three cases of Grade I and two cases of Grade II did not have cytology in accordance with histology grade.

The research results show that our consistent high rate between cytological diagnosis compared with histopathologic diagnosis. 51 out of 56 cases (91.1%) of breast carcinomas are classified according to Robinson grading system consistent with the histologic grades as in modified Scarff Bloom Richardson grading system. For Grade I tumors, the consistent rate between histology and cytology results was 66.7%, while this rate in Grade II tumors was 93.5% and in Grade III tumors it was 100%. Spearman correlation coefficients show a strong correlation between cytology and histology results ($p < 0.001$). This result is quite consistent with studies of other authors like Agarwal, Kareem N.M. and N.S. Rahmatullah, Neelam Sood. Of the 05 (8.93%) cases in which there was the mismatch between cytologic and histopathologic results, 3 cases were defined Grade I cytologically but they were histopathologically defined as moderately-differentiated type (GII); 2 cases II were defined Grade II cytologically (moderately-differentiated type) but one of them was histopathologically defined as well-differentiated type (GI) while the other was histopathologically defined as badly differentiated type (GIII). Statistical analysis performed by X^2 test showed an absolute correlation between Robinson's cytological grading system and histological grading using modified Scarff Bloom Richardson grading system ($p \leq 0.001$).

Regarding collating cytological diagnosis and histological grading results: In the 251 cases with histopathological diagnoses,

when collating FNAC results and histological results, 249 out of 251 cases had cytology results consistent with histological grading, the overall correlation rate is 99.2%. The Spearman correlation coefficient shows a strong correlation between cytologic and histopathologic diagnoses ($p < 0.001$). Cytological diagnosis had the sensitivity of 100%; Specificity: 98.9%; Positive predictive value: 94.7%; Negative predictive value: 100%; False positive rates: 0.9% and no false negative cases. 03 cases out of 05 cases suspicious of cancer cytologically showed positive in histopathology test and the remaining 02 cases showed negative in histopathology test. As the classification system of the mammary gland according to the international 5-tier classification system, these cases belong to group C4 (suspected malignant). These cases have atypical features in the cytology, which are almost certainly defined as a malignant lesion, although there are insufficient reasons for diagnosis.

In recent years, diagnostic results of FNAC method haven't stopped at the level of right and wrong calculation percent compared with histopathological diagnosis. Some authors have applied a statistical algorithm to calculate the sensitivity, specificity, accuracy and predictive value of this method. The exact diagnosis results depend on the study, but usually ranges from 86-98%. According to some pathologists, cases of "cancerous suspicion" are considered as positive. Accordingly, the number of positive cases in our study would be 56. Thus, the results of the ultrasound-guided FNAC in the diagnosis of breast cancer in the study in terms of sensitivity, specificity, positive predictive values, negative predictive value is very high, whereas false positive rates, false negative rates are very low.

Table 4.1. Comparison of FNAC values among authors

Authors	Sensitivity	Specificity	Prediction (+)	Prediction (-)	False positives	False negatives
Current study	100%	98.97%	96.55%	100%	0.8%	0%
HX Nghiem	100%	99.4%	97.4%	100%	0%	0.6%
Mulazim	98%	100%	97%	100%		
Mizuno S *	91%	93%	99%	67%		
O'Neil *	97%	78%	92%	92%	6%	1.9%
Rubin M *	86%	98%	97%	90%		13%

(*): *Fine-needle aspiration without ultrasound guidance*

The value of the method of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in our study is similar to that of many other studies by Huynh Xuan Nghiem and Mulazim, but it is also more accurate than the fine-needle aspiration cytology method without ultrasound guidance in the studies by Mizuno S, O'Neil.

The above results allow the use of methods of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology as an effective method in the diagnosis of breast cancer. This method also help determine correctly diseased and non-diseased cases. On the other hand, this method also allows diagnosis of other breast diseases, especially the detection of cytologic abnormalities of non-cancerous breast diseases for timely treatment of precancerous lesions. Because cytology diagnostic method is a simple technique, easy to carry, for fast results, high accuracy and low cost, it is very suitable for applying in developing countries (other non-intrusive exploration methods are unsuitable and difficult to implement). The results of our study also show that the combination of clinical examination with a ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology is a good diagnostic tool for the diagnosis of breast disease and is very suitable for real situation in Vietnam, in general and Thai Binh, in particular.

CONCLUSIONS

Research on 512 patients with breast disease in Thai Binh Medical University Hospital by clinical method combined with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, the results were as follows:

2. Cytological characteristics and the prevalence of some mammary gland diseases.

88.6% of cases had benign breast disease (C2), including: Adenomas (35.7%), Fibroadenoma (26.7%), Benign cysts (9.8%), Acute inflammation and abscess (8.0%) and 8.4% are other benign diseases; 10.4% breast cancer (C5) and 1% suspicious of breast cancer (C4)

Cytological characteristics of some benign mammary diseases (C2): epithelial cells are present in almost all cases (from 94% to 100%) with moderate or sparse composition, small to medium size, round or oval, fine chromatin, small or unknown core, accompanied with bipolar mitochondrial cells, inflammatory and necrotic cells appear in cases of breast abscesses.

Suspected cases of cancer (C4): besides benign features, there are several cells that carry cancer cell characteristics such as: dense tumor cells, forming 3D or discrete clusters, polymorphic nuclei, large size, cell color enhancement, bold chromatin, large nucleus.

In breast carcinoma (C5): tumor cells are dense and piled on each other (83.0%) but bound loosely and discretely (79,2%) or forming 3D clusters; polymorphism (90.6%); polymorphic nucleus (87.5%); bold chromatin (98.1%), large nucleus (92.5%). Bipolar cells are sparse (scattered in 11.3% of cases) accompanied with fibroblast cells, monocytes and multiple nuclei cells.

2. Collating results of Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology with histopathology results

According to the Robinson Grading System, in 56 cases of breast cancer, 9 cases of Grade I (16.1%), 31 cases of Grade II (55.3%) and 16

cases of Grade III (28, 6%). Compared to histological grading according to the modified Scarff Bloom Richardson regimen, the overall correlation rate was 91.1%; For Grade I tumors, the correlation grade of cytology and histology was 66.7%, while in grade II tumors it was 93.5% and grade III tumors was 100%. The Spearman correlation coefficient showed a strong correlation between cytology and histology with $p < 0.001$.

249 out of 251 cases had cytological correlated to histological diagnosis, the overall correlation rate was 99.2%. Spearman correlation coefficients show a strong correlation between cytological and histological diagnoses ($p < 0.001$). Cytological diagnosis had: sensitivity: 100%; specificity: 98.97%; positive predictive value: 96.55%; Negative predictive value: 100%; rate of false positives: 0.8%; false negative rate: 0%.

RECOMMENDATIONS

1. Apply ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology techniques in medical facilities so that people can have convenient and timely access to the diagnosis and detection of breast diseases.

2. Apply Robinson's grading system in evaluating pre-treatment breast cancer lesions and relapses after treatment interventions to assess the extent of tissue malignancy and tumor cells.

