

BỆNH U XƠ CỨNG Ở VÚ: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Phạm Thuần Mạnh^{1,✉}, Trần Ngọc Minh^{1,2}, Phan Thị Huyền¹

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

U xơ cứng (DF) là u mô mềm tiến triển tại chỗ nhưng không di căn, thường gặp ở mạc treo, thành bụng và chi. DF ở vú là rất hiếm, chỉ chiếm 0,2% các u của vú. Bệnh có biểu hiện rất giống với ung thư vú trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, đồng thời có tỉ lệ tái phát cao. Ca bệnh là nữ giới, 50 tuổi, tự sờ thấy khối ở vú trái. Siêu âm và chụp nhũ ảnh tuyến vú nghi ngờ là ung thư vú, được phân loại BIRADS 5. Sinh thiết trước phẫu thuật là u tế bào hình thoi với đặc điểm hiền hòa, dương tính với β -Catenin, SMA, Ki67 (1%); âm tính với các dấu ấn pan-CK, ER và p63. Chẩn đoán trước phẫu thuật là Desmoid Fibromatosis. Chẩn đoán sau phẫu thuật là Desmoid Fibromatosis, diện phẫu thuật còn tế bào u. Tóm lại, DF ở vú là một u trung mô giáp biên ác, hiếm gặp, hay tái phát, dễ nhầm với ung thư trên lâm sàng, phải chẩn đoán dựa vào mô bệnh học và cần được phẫu thuật một cách rộng rãi.

Từ khóa: Desmoid Fibromatosis, ung thư vú, tái phát, β -Catenin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U xơ cứng (Desmoid fibromatosis, viết tắt là DF) là một khối u mô mềm tiến triển tại chỗ nhưng không di căn xa.^{1,2} U thường gặp ở mạc treo, thành bụng và các chi. DF ở vú là rất hiếm gặp, chỉ chiếm 0,2% các u của vú.^{3,4} Chẩn đoán DF là một thách thức vì khối u thường có biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh giống như ung thư vú nên rất dễ chẩn đoán nhầm, đồng thời khối u cũng hay tái phát nên gây khó khăn cho điều trị.^{5,6} Trong bài báo này, chúng tôi thông báo một ca bệnh DF ở vú và tiến hành hồi cứu y văn nhằm hiểu biết rõ hơn đặc điểm của khối u, qua đó góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Ca bệnh chúng tôi báo cáo là trường hợp nữ giới, 50 tuổi, tự sờ thấy khối ở vú trái, không đau, không chảy dịch núm vú. Qua thăm khám

phát hiện một khối u kích thước 2cm, nằm ở vị trí 1/4 dưới ngoài của vú trái, cách núm vú 5cm, khối có mật độ chắc, ranh giới không rõ, di động kém. Bệnh nhân được đã được siêu âm và chụp nhũ ảnh tuyến vú hai bên, cả hai phương pháp này đều chung một nhận định khối u có khả năng cao là một u ác tính và được phân loại là BIRADS 5 (**Hình 1**).

Bệnh nhân đã được sinh thiết khối u dưới hướng dẫn siêu âm để chẩn đoán mô bệnh học. Trên vi thể cho thấy hình ảnh tăng sinh các tế bào hình thoi với nhân tương đối đều, chất nhiễm sắc mịn, rất hiếm thấy nhân chia, các tế bào u sắp xếp tạo thành bó, dải đan xen nhau và xen lẫn một số ống tuyến vú lành. Ngoài ra còn thấy hình ảnh một số mạch máu giãn rộng và có phù quanh mạch. Nhận định ban đầu được chúng tôi đưa ra là u tế bào hình thoi, cần loại trừ u xơ cứng (Desmoid Fibromatosis). Đồng thời, đặt ra vấn đề cần phải chẩn đoán phân biệt với u phyllodes và ung thư biểu mô thể dị sản. Một số dấu ấn hóa mô miễn dịch hỗ trợ cho chẩn đoán đã được sử dụng, bao gồm: β -Catenin (dương tính với nhân tế bào u), SMA

Tác giả liên hệ: Phạm Thuần Mạnh

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

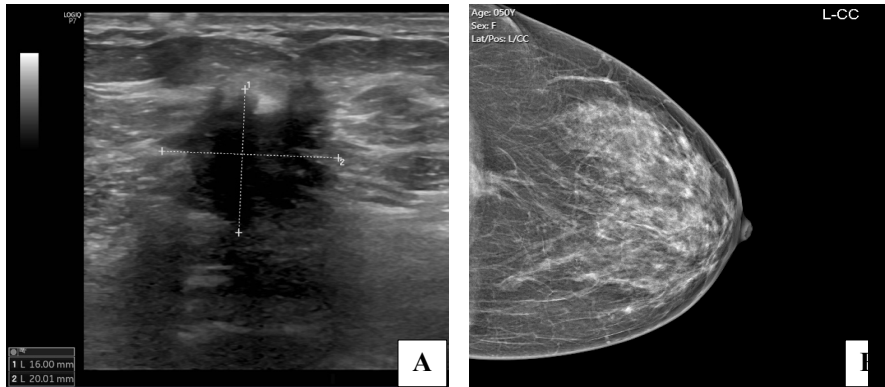
Email: phamthuanmanh@gmail.com

Ngày nhận: 20/09/2024

Ngày được chấp nhận: 23/10/2024

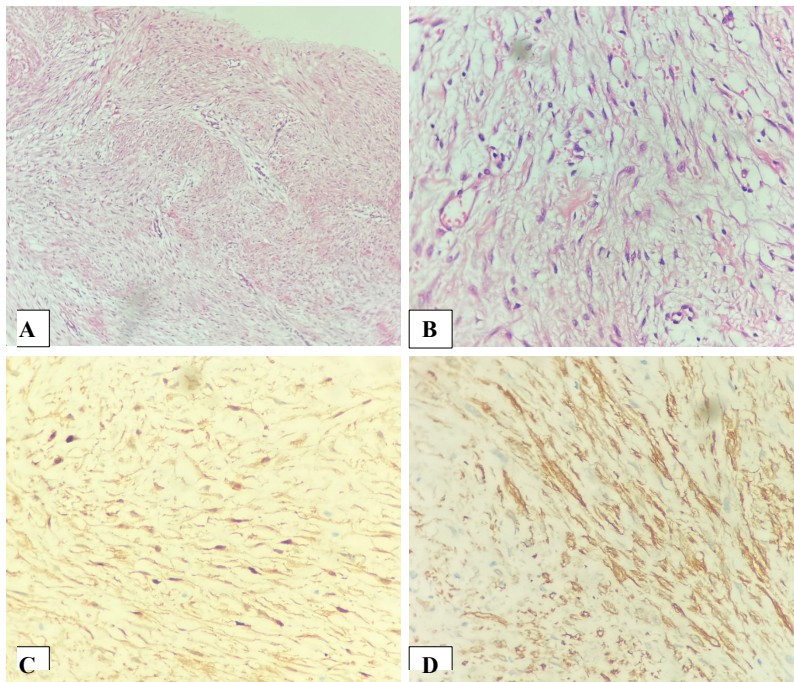
(dương tính), Ki67 (1%); các dấu ấn pan-CK, ER và p63 (đều âm tính) (**Hình 2**). Kết hợp đặc điểm hình thái mô bệnh học và kiểu hình bọc lộ

hóa mô miễn dịch, chúng tôi đưa ra chẩn đoán là U xơ cứng (Desmoid Fibromatosis).



Hình 1. Chẩn đoán hình ảnh

*Siêu âm: nhân giảm âm, bờ đa cung, trục lớn vuông góc với mặt da, co kéo nhu mô xung quanh (A).
Phim chụp nhũ ảnh vú: nốt tăng đậm độ, bờ tua gai, không có vôi hóa, ranh giới không rõ với cơ ngực lớn (B)*

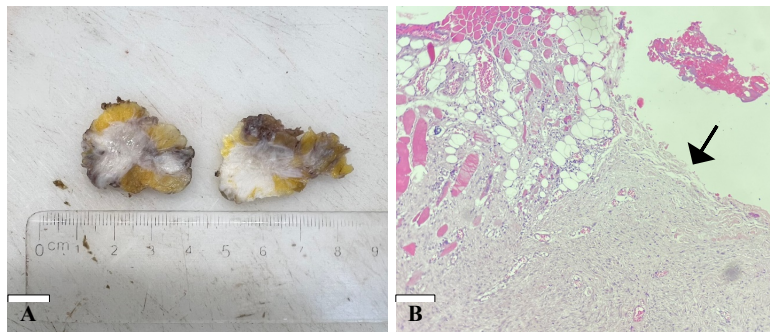


Hình 2. Đặc điểm vi thể của bệnh phẩm sinh thiết.

- A) Tế bào u sắp xếp tạo bó, dài, xen lẫn các mạch máu có phù quanh mạch, H&E x 100.
B) Tế bào u nhân nhỏ đều kèm hồng cầu thoát mạch, H&E x 400.
C) Nhân tế bào u dương tính với β -Catenin, HMMD x 400.
D) Tế bào u dương tính với SMA, HMMD x 400

Sau đó, bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật bóc toàn bộ khối u. Trên đại thể, khối u là một tổn thương kích thước 2,8 x 1,6 x 1,2cm, màu trắng xám, ranh giới không rõ, có vùng lan ra sát diện cắt xung quanh. Diện cắt qua u xơ chắc, có hình các dải và xoáy. Toàn bộ tổn thương đã được cắt lát và chuyển vào cassette để phân tích vi thể. Bên cạnh các đặc điểm vi thể đã được mô tả như trên sinh thiết kim, mẫu

bệnh phẩm phẫu thuật còn ghi nhận hình ảnh tế bào u thâm nhiễm vào vào mô cơ vân và mô mỡ xung quanh (**Hình 3**). Chẩn đoán cuối cùng là Desmoid fibromatosis. Diện cắt xung quanh còn tế bào u. Hiện tại sau phẫu thuật 2 tháng, chưa ghi nhận các dấu hiệu tái phát tại chỗ. Bệnh nhân đã được nghe bác sĩ điều trị giải thích và đồng ý với kế hoạch tái khám mỗi 3 - 6 tháng để tiếp tục theo dõi sự tiến triển của bệnh.



Hình 3. Đặc điểm đại thể và vi thể của bệnh phẩm phẫu thuật

- A) U trên đại thể là một khối trắng chắc, ranh giới không rõ, tổn thương lan tới diện cắt xung quanh (đánh dấu mũi tên đen).
B) Tế bào u thâm nhiễm vào mô cơ vân, H&E x 400

III. BÀN LUẬN

Theo Tổ chức y tế thế giới, DF được định nghĩa là một u tế bào hình thoi có đặc tính thâm nhiễm, đặc trưng bởi sự biệt hóa nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ và có hoạt hóa con đường WNT/Beta-catenin. U được xếp vào nhóm u trung mô giáp biên ác với khả năng tái phát tại chỗ. DF có thể gặp ở trong hoặc ngoài ổ bụng. Vị trí ngoài bụng thường gặp nhất là ở các chi. DF ở vú là rất hiếm gặp, chỉ chiếm < 0,2% các khối u ở vú. Bệnh gặp ở nữ nhiều gấp hai lần so với nam giới, với độ tuổi trung bình từ 30 - 50 tuổi. DF ở vú thường phát triển từ nhu mô tuyến vú, nhưng cũng có thể phát triển từ cân cơ ngực lớn rồi lan vào mô vú hoặc đôi khi có nguồn gốc từ trung bì hoặc hạ bì của da.¹

Hơn 90% các ca bệnh được phát hiện lẻ tẻ, còn lại là các trường hợp có liên quan đến hội

chứng đa polyp u tuyến gia đình (nguy cơ mắc cao gấp khoảng 100 lần so với quần thể nói chung, bất kể vị trí giải phẫu). DF thường xảy ra sau chấn thương hoặc phẫu thuật. Phẫu thuật nâng ngực bằng túi saline hoặc silicone được xem là nguyên nhân phát triển DF ở vú. Bên cạnh đó, sử dụng thuốc tránh thai đường uống hoặc hóa trị liệu cũng là những yếu tố nguy cơ dẫn tới DF. Tuy vậy, ca bệnh của chúng tôi không tìm thấy bất kỳ yếu tố nguy cơ nào kể trên.²

DF có biểu hiện lâm sàng tương tự với ung thư vú, nên đôi khi rất khó để phân biệt. Bệnh thường tiến triển chậm, với các mức độ biểu hiện khác nhau, thường gặp nhất là dấu hiệu da bị căng hoặc co rút tạo hình ảnh vết lõm trên da, đôi khi u có thể gây chảy dịch hoặc tụt núm

vú. Sờ nắn thấy khối u cứng chắc, di động hoặc cố định, ranh giới kém rõ, thường không đau trừ khi u chèn ép vào dây thần kinh hoặc mô phía dưới. Thậm chí có trường hợp khối u dính chặt vào lớp cơ thành ngực hoặc thâm nhiễm gây phá hủy xương.¹ Tính chất khối u trong ca bệnh của chúng tôi cũng tương tự như y văn đã mô tả, ngoài ra có thể do u có kích thước không quá lớn, lại nằm ở gần thành ngực và xa núm vú nên không gây ra các thay đổi ở bề mặt da và núm vú.

Chẩn đoán hình ảnh là phương pháp chẩn đoán có độ đặc hiệu không cao đối với DF vì rất khó phân biệt DF với ung thư vú. Trên phim chụp nhũ ảnh, DF là một khối tăng đậm độ, hình sao, bờ tua gai, không vôi hóa. Trong một nghiên cứu, chụp nhũ ảnh vú chỉ phát hiện được 10 trong 16 ca DF (chiếm 62%).³ Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ giúp xác định mức độ xâm lấn của khối u đến các mô lân cận, đặc biệt là thành ngực. Trong ca bệnh của chúng tôi, các dấu hiệu trên siêu âm và phim chụp nhũ ảnh vú đều gợi ý một u ác tính và đã được phân loại là BIRADS 5. Quả thực DF là một thách thức lớn đối với các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh trong việc phân biệt với ung thư vú.

Chẩn đoán xác định DF cần dựa vào mô bệnh học. Trên đại thể, DF là một khối có ranh giới không rõ, với đường kính lớn nhất thay đổi từ < 1cm đến > 10cm. Diện cắt qua u có màu trắng nâu đến xám, với hình bè hoặc cuộn xoáy. Trên vi thể, DF được cấu tạo bởi các tế bào hình thoi thanh mảnh, nhân nhỏ đều, một số có hạt nhân nhỏ, nhân chia thường vắng mặt hoặc rất hiếm thấy; bào tương tế bào ưa toan, có dạng sợi. Tế bào u sắp xếp tạo thành các bó đan xen nhau, với điểm đặc trưng là thâm nhiễm vào các mô kế cận như tiểu thùy hoặc ống tuyến vú, mô mỡ và mô cơ vân. Mô đệm có thể thấy các sợi collagen đan xen, tổn thương sớm thường có mô đệm dạng nhầy, trong khi tổn thương cũ có thể thấy canxi hóa hoặc dị sản xương-sụn.

Một số đặc điểm khác có thể gặp đó là hình ảnh phù quanh mạch và các đám lympho ở ngoại vi của u. Phân biệt giữa DF với u phyllodes hay ung thư biểu mô thể dị sản đôi khi gặp khó khăn nếu chỉ dựa trên hình thái, khi đó có thể cần đến sự hỗ trợ của hóa mô miễn dịch và/hoặc sinh học phân tử.^{1,4}

β -Catenin là một dấu ấn hóa mô miễn dịch chỉ điểm cho DF, bộc lộ với nhân tế bào u ở khoảng 80% các trường hợp. Đột biến gen β -Catenin (CTNNB1) được tìm thấy ở hầu hết các trường hợp DF phát hiện lẻ tẻ. Những thay đổi di truyền đó sẽ dẫn tới sự tích tụ các protein sinh ung (oncoprotein) này ở trong nhân tế bào u. Nồng độ β -catenin tăng cao sẽ kích thích con đường tín hiệu Wnt, được biết đến là có vai trò trong việc hình thành khối u. Tuy nhiên, nhuộm β -catenin với nhân tế bào cũng không phải là đặc hiệu cho DF ở vú, bởi lẽ dấu ấn này vẫn có thể bộc lộ trong 23% ung thư biểu mô vú thể dị sản và lên tới 93% các u phyllodes lành tính.⁵ Ngoài ra, tế bào u còn bộc lộ với dấu ấn SMA và Calponin; âm tính với các dấu ấn Cytokeratin, p63 và ER.⁴ Trong một nghiên cứu của Boland và cộng sự trên 15 ca DF ở vú cho thấy 9 ca β -Catenin (+), 6 ca SMA(+), 4 ca Desmin (+), 2 ca S100 (+) và 1 ca bộc lộ với CD34.⁷ Một nghiên cứu khác của Lorenzen cho thấy 7/10 ca β -catenin (+); 10/10 ca âm tính với AE1/A3 và 12/12 ca âm tính với CD34.⁸ Ca bệnh chúng tôi báo cáo có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán DF theo Tổ chức Y tế thế giới bao gồm: các tế bào u hình thoi, nhân hiền hòa, sắp xếp tạo bó dài, thâm nhiễm vào mô kế cận và có bằng chứng hoạt hóa WNT/ β -Catenin trên hóa mô miễn dịch hoặc bằng chứng phân tử về đột biến bất hoạt APC hoặc đột biến hoạt hóa CTNNB1.¹ Ca bệnh của chúng tôi không phù hợp với u phyllodes mặc dù có vùng tế bào u hình thoi xen lẫn các ống tuyến vú lành, nhưng dấu ấn p63 và ER đều âm tính. Đồng thời, chúng tôi cũng loại trừ ung thư biểu mô thể dị sản vì tế

bào u âm tính với CK và p63. Do đó, chẩn đoán DF được đưa ra là hoàn toàn phù hợp.

Theo truyền thống, điều trị DF ở vú chủ yếu vẫn là phẫu thuật rộng tại vùng vì tỉ lệ tái phát của u khá cao, dao động từ 24-77% trong vòng 10 năm sau phẫu thuật. Do bản chất thâm nhiễm của u nên diện cắt phẫu thuật có thể dương tính ở 20 - 40% các trường hợp. Sinh thiết tức thì bằng cắt lạnh sẽ hữu ích khi cần đánh giá tình trạng diện cắt trong phẫu thuật. Gần đây, Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) không đưa ra khuyến nghị cụ thể đối với DF ở vú, nhưng nhìn chung với DF ở những vị trí mà không gây triệu chứng thì nên theo dõi cho đến khi bệnh tiến triển với các triệu chứng đáng kể hoặc gây hạn chế về chức năng. Lý tưởng nhất là theo dõi bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh mỗi 3 tháng. Trong trường hợp bệnh tiến triển, thì có thể xem xét phẫu thuật, xạ trị hoặc sử dụng liệu pháp toàn thân. Hiệp hội Ung thư nội khoa châu Âu (ESMO) cũng đề xuất chiến lược "theo dõi và chờ đợi" đối với DF ở các vị trí khác nhau.⁹ Kết quả nghiên cứu của Duazo-Cassin và cộng sự phần nào đã củng cố cho quan điểm này khi theo dõi 63 trường hợp DF ở vú với 73% các ca được phẫu thuật thì 8,7% trong số đó bị tái phát. Đối với nhóm không phẫu thuật, có 6 ca (35%) bệnh tự thoái triển, 9 ca (52%) có bệnh ổn định khi theo dõi trung bình trong 42 tháng và chỉ có 2 ca (12%) có tiến triển đáng kể và tiếp tục phải điều trị phẫu thuật.¹⁰ Ca bệnh của chúng tôi mặc dù kích thước khối u không lớn, nhưng do nằm ở sâu, tổn thương đã lan vào cơ ngực lớn nên khó đạt được diện cắt âm tính. Mặc dù vậy, lựa chọn tiếp tục theo dõi và tái khám định kỳ để đánh giá sự tiến triển của bệnh trong trường hợp này là có thể chấp nhận được, bởi lẽ khối u không gây ra triệu chứng rõ rệt trên người bệnh, hơn nữa vẫn có trường hợp u có thể thoái triển tự nhiên trong tương lai. Xạ trị là

một phương pháp có thể được sử dụng trong các trường hợp không phẫu thuật được hoặc đòi hỏi phẫu thuật rất rộng rãi. Xạ trị sau phẫu thuật giúp cải thiện tỉ lệ tái phát trong 10 năm. Ngoài ra, có thể sử dụng một số phương pháp điều trị nội khoa bao gồm: liệu pháp hormon, sử dụng thuốc kháng viêm, thuốc gây độc tế bào hay liệu pháp nhắm trúng đích.^{6,7}

IV. KẾT LUẬN

DF ở vú là một khối u trung mô giáp biên ác, hiếm gặp, tiến triển tại chỗ nhưng không có khả năng di căn xa. U có biểu hiện rất giống với ung thư vú trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Chẩn đoán xác định cần dựa vào mô bệnh học. U có khả năng tái phát cao nên cần được phẫu thuật rộng rãi và có kế hoạch theo dõi định kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. TAN, Puay Hoon, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020, 77.2.
2. Ioannidis, C. Extra abdominal desmoid tumor (fibromatosis) of the breast. *Hellenic Journal of Obstetrics & Gynecology ISSN*. 2018, 2241, 9276.
3. Neuman HB, Brogi E, Ebrahim A, Brennan MF, Van Zee KJ. Desmoid tumors (fibromatoses) of the breast: a 25-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(1): 274–280.
4. CHOI, Joon Hyuk; RO, Jae Y. The 2020 WHO classification of tumors of soft tissue: selected changes and new entities. *Advances in Anatomic Pathology*. 2021, 28.1: 44-58.
5. Lacroix-Triki M, et al. β -catenin/Wnt signalling pathway in fibromatosis, metaplastic carcinomas and phyllodes tumours of the breast. *Mod Pathol*. 2010; Nov; 23(11): 1438-48.
6. Ha Ky, Deleon P, Hamilton R. Breast fibromatosis mimicking breast carcinoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2013; 26: 22-24.

7. Boland, Michael R., et al. Fibromatosis of the breast: a 10-year multi-institutional experience and review of the literature. *Breast Cancer*. 2021; 28: 168-174.

8. Lorenzen, Jörn, et al. Desmoid type fibromatosis of the breast: ten-year institutional results of imaging, histopathology, and surgery. *Breast Care*. 2021, 16.1: 77-84.

9. Kangas-Dick, Aeryn, et al. Diagnosis and Management of Desmoid Fibromatosis of the Breast. *World Journal of Oncology*.2024;15.3: 394.

10. Duazo-Cassin, Ludwig, et al. Breast desmoid tumor management in France: toward a new strategy. *Breast cancer Research and Treatment*. 2019, 176: 329-335.

Summary

DESMOID FIBROMATOSIS OF THE BREAST: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Desmoid Fibromatosis (DF) is a soft tissue tumor that aggressive locally but does not metastasize, often occurring in the mesentery, abdominal wall and extremities. DF of the breast is very rare, accounting for only 0.2% of breast tumors. The disease has symptoms very similar to breast cancer in clinical and imaging diagnosis, and has a high recurrence rate. This is a case of a female patient, 50 years old, with a left breast mass. Ultrasound and mammography of the mammary gland suspected as a malignant tumor, classified as BIRADS 5. Preoperative biopsy results as a cytologically bland spindle cell tumor, positive for Beta-Catenin, SMA, Ki67 (1%); negative for pan-CK, ER and p63 markers. The preoperative diagnosis was Desmoid Fibromatosis. Diagnosis after surgery confirmed it was Desmoid Fibromatosis, with positive resection margin. In summary, DF of the breast is a borderline mesenchymal, rare, recurrent tumor that is easily confused with cancer clinically, requires diagnosis based on histopathology, and requires extensive surgery.

Keywords: Desmoid Fibromatosis, Breast cancer, Local recurrence, Beta-Catenin.