

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO HÌNH THOI CỦA TUYẾN VÚ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Hoàng Thị Ngọc Mai^{1,✉}, Đoàn Minh Khuy²
Trần Ngọc Minh¹, Phạm Thuần Mạnh¹

¹Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi là một biến thể hiếm gặp của ung thư vú, được xếp loại trong nhóm ung thư biểu mô thể dị sản. U được đặc trưng bởi các thành phần giống trung mô, có thể có cấu trúc biểu mô hoặc không, dễ gây nhầm lẫn với một sarcoma. U có tiên lượng xấu với tỷ lệ tái phát và di căn cao. Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả một trường hợp ung thư biểu mô tế bào hình thoi tuyến vú (ung thư biểu mô dạng sarcoma). Thiết kế nghiên cứu mô tả ca bệnh: bệnh nhân nữ 61 tuổi đi khám vì tự sờ thấy khối ở vú trái. Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tế bào hình thoi. Chẩn đoán được đưa ra dựa trên sự phân tích kết hợp giữa hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Cần nghiên cứu nhiều trường hợp khác để đưa ra được sự đồng thuận trong chẩn đoán và điều trị. Kết quả nghiên cứu sẽ đóng góp cho thực tiễn lâm sàng ca bệnh ung thư biểu mô tế bào hình thoi của tuyến vú.

Từ khóa: ung thư biểu mô, tế bào hình thoi, tuyến vú.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào hình thoi của tuyến vú là một biến thể của ung thư biểu mô tuyến vú thể dị sản theo bảng phân loại lần thứ 5 của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019.¹ Đây là một loại u hiếm gặp, chiếm tỷ lệ 0,1% các loại u ác tính của tuyến vú, dễ gây nhầm lẫn với u phyllode hoặc sarcoma tại tuyến vú. Chính vì vậy u còn có tên gọi khác là ung thư biểu mô dạng sarcoma (sarcomatoid carcinoma).² Một số ít trường hợp đã được báo cáo trên y văn. Chẩn đoán xác định chủ yếu dựa vào mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Nguồn gốc của u vẫn còn đang được nghiên cứu, tuy nhiên nguồn gốc biểu mô được chấp nhận rộng rãi nhất vì u có sự biệt hóa thành phần vảy hoặc cơ biểu mô. Việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh vẫn còn là một thách thức do chưa có sự đánh

giá, thống nhất trên một quần thể lớn bệnh nhân.³ Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả một trường hợp ung thư biểu mô tế bào hình thoi tại tuyến vú.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 61 tuổi đi khám vì tự sờ thấy khối ở tuyến vú, không đau, không sưng đỏ. Khối có ranh giới rõ, di động, mật độ chắc. Không sờ thấy hạch nách. Siêu âm ở một bệnh viện khác thấy hình ảnh nốt hỗn hợp âm ở ½ trên vú trái, kích thước 16x11mm, không có vi canxi hóa (BIRADS 3). Chụp Mammography là nốt tăng đậm độ, có ranh giới rõ.

Khám lâm sàng thấy mật độ chắc bất thường, bệnh nhân được chỉ định chụp CT-scanner thấy hình ảnh khối tỷ trọng tổ chức ở vú trái, kích thước 25 x 30mm, ngấm thuốc mạnh và không đồng nhất, ranh giới rõ với cơ thành ngực.

Bác sĩ lâm sàng không chỉ định làm xét nghiệm tế bào học mà tiến hành sinh thiết

Tác giả liên hệ: Hoàng Thị Ngọc Mai

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: hoangmaihmu@gmail.com

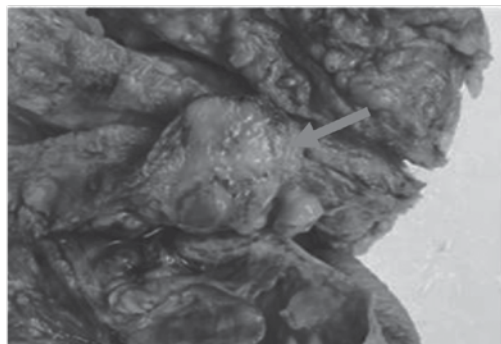
Ngày nhận: 15/09/2021

Ngày được chấp nhận: 22/10/2021

dưới hướng dẫn của siêu âm khối u vú, làm xét nghiệm mô bệnh học. Kết quả mô bệnh học nhuộm Hematoxyline-Eosin (HE) thấy hình ảnh một tổn thương ác tính loại tế bào hình thoi với nhân lớn, nhiều nhân chia, không thấy biệt hóa cấu trúc biểu mô ống hoặc biểu mô vảy.

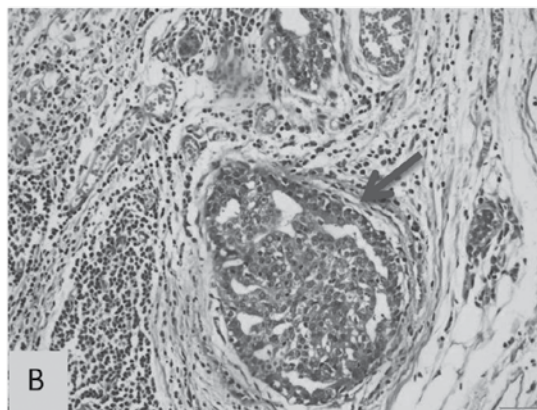
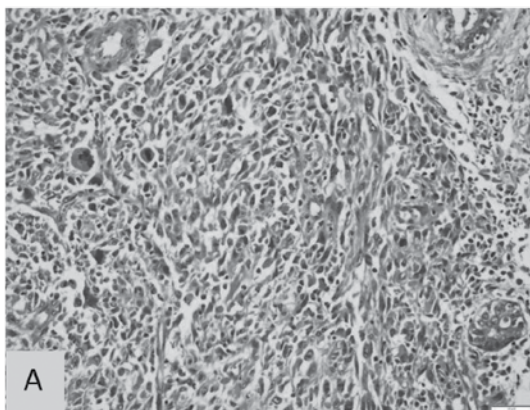
Bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú kèm nạo vét hạch nách, các lát cắt đại thể cho thấy u có kích thước 32x15mm, ranh giới rõ, màu trắng hồng, mật độ chắc, có rải rác điểm hoại tử nhỏ. Quá trình phẫu tích tìm được 08 hạch nách có kích thước từ 0,3 đến 0,5 cm.

Vi thể (nhuộm HE) thấy mô u cấu tạo bởi các tế bào hình thoi, bào tương ưa toan, nhân bầu dục, nhiều vùng bào tương và nhân đã hình thái, hạt nhân rõ. Mô u có nhiều nhân chia (> 10 nhân chia/10 vi trường), có nhân chia không điển hình. Các tế bào này sắp xếp thành đám, dải. Không thấy biệt hóa biểu mô vảy



Hình 1. U tuyến vú trên đại thể (bệnh phẩm đã cố định qua formol 10%) màu trắng đục, có ranh giới rõ, có vùng xâm lấn viền xung quanh (mũi tên).

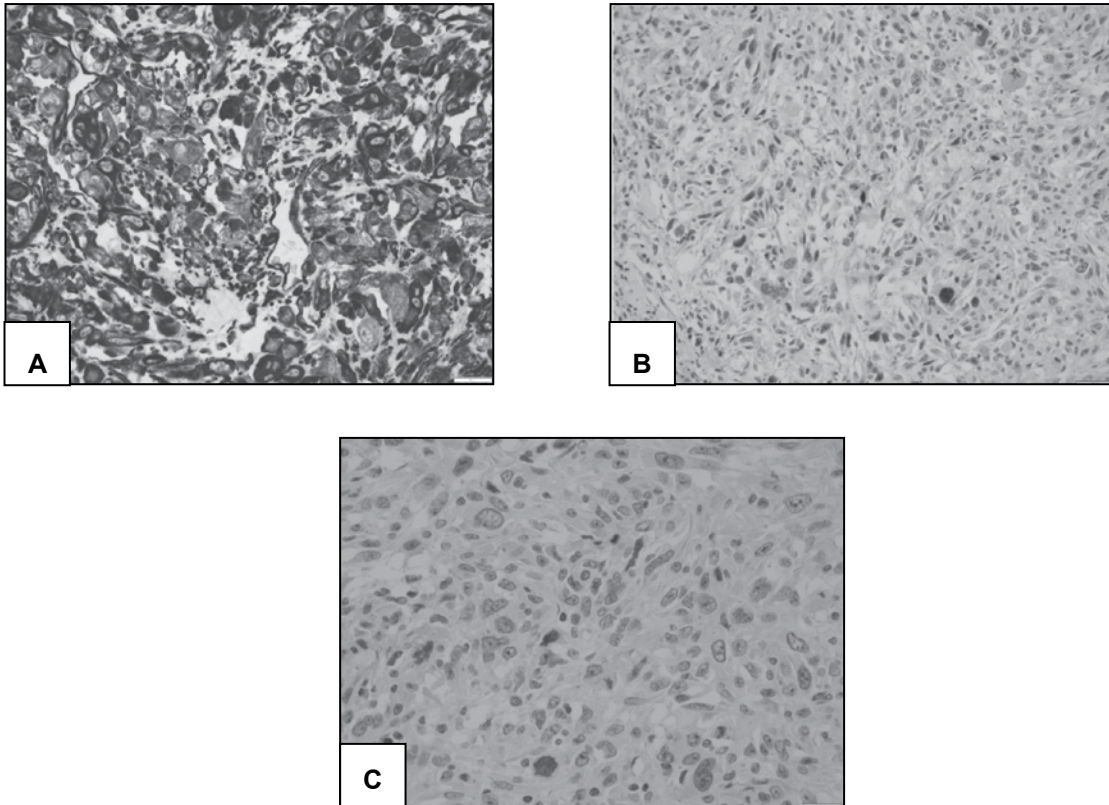
xương, sụn. Khai thác trên nhiều lát cắt thấy một số vùng có tổn thương ung thư biểu mô ống tại chỗ (DCIS). Mô u có một số ổ hoại tử nhỏ, chiếm 5% diện tích mô u. Không thấy hình ảnh u xâm nhập mạch và thần kinh. 08 hạch nách tìm được không có u di căn.



Hình 2: Mô bệnh học nhuộm bằng HE. A: U cấu tạo bởi các tế bào hình thoi với nhân ưa kiềm, B: Thành phần ung thư biểu mô ống tại chỗ (mũi tên).

Nhuộm hóa mô miễn dịch: tế bào u dương tính mạnh với dấu ấn Vimentin, dương tính ở

nhỏ với p63. Các tế bào u âm tính với dấu ấn CK, CK5/6, CK34βE12, CD34, SMA, S100, ER.



Hình 3. Hóa mô miễn dịch. A: tế bào u dương tính mạnh với Vimentin, B: tế bào u dương tính rải rác với p63, C: tế bào u âm tính với CK

Kết luận chẩn đoán

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi của tuyến vú (Ung thư biểu mô dạng sarcoma).

Sau phẫu thuật, bệnh nhân được điều trị bổ

sung bằng phương pháp xạ trị. Hiện tại sau 5 tháng, tình trạng vết mổ và toàn trạng tốt, chưa phát hiện di căn sang cơ quan khác.

III. BÀN LUẬN

Tổn thương tế bào hình thoi của tuyến vú rất đa dạng về đặc tính sinh học, có thể là u lành tính hoặc ác tính. Ung thư biểu mô tế bào hình thoi là một dưới típ đặc biệt của ung thư biểu mô tuyến vú và là một biến thể của ung thư biểu mô thể dị sản. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, ung thư biểu mô thể dị sản bao gồm nhiều biến thể với hình thái mô học đa dạng như: ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tuyến vảy độ thấp, ung thư biểu mô giống u xơ (fibromatosis like), ung thư biểu mô tế bào hình

thoi, ung thư biểu mô có thành phần biệt hóa trung mô như xương, sụn, cơ vân, thần kinh.¹ U bộc lộ kiểu hình giống tế bào mầm như dương tính với CD44, ALDH1, âm tính với CD24. U cũng bộc lộ các đặc điểm chuyển dạng biểu mô - trung mô như tăng ZEB1, mất E-cadherin. Bệnh sinh là đột biến theo con đường PI3K và RAS với tỉ lệ đột biến cao gen TP53 và PIK3CA, PTEN, NF1, HRAS, PIK3R1.⁴

Nghiên cứu của Choi và cộng sự cho thấy đặc điểm hình ảnh của ung thư biểu mô thể dị

sản đa dạng với nhiều biến thể khác nhau. Ung thư biểu mô tế bào hình thoi thường là một khối hình ovan, ranh giới rõ, tăng mật độ nhẹ, có thể có vi canxi và được xếp loại như BIRADS 4 hoặc 5.⁵ Trường hợp ca bệnh trên có u kích thước 3cm, ranh giới rõ, không có vi canxi hóa và được xếp loại là BIRADS 3. Với đặc điểm chẩn đoán hình ảnh này, cho phép nghĩ nhiều hơn đến một tổn thương lành tính, dễ bỏ sót cho bệnh nhân nếu không khám lâm sàng tỉ mỉ và làm các xét nghiệm khác chi tiết hơn. Như vậy khám lâm sàng là bước quan trọng không bao giờ được bỏ qua trong thời đại phát triển của chẩn đoán hình ảnh và ngày càng có sự phụ thuộc nhiều hơn vào các xét nghiệm cận lâm sàng. Bất kì dấu hiệu bất thường nào về mật độ, sự di động, co kéo luôn cần được chú ý. Với đặc điểm khám lâm sàng bất thường và để có kết quả chính xác nhất, bác sĩ lâm sàng đã bỏ qua xét nghiệm tế bào học và chỉ định sinh thiết làm xét nghiệm mô bệnh học. Như đã trình bày ở phần mô tả ca bệnh, có sự khác nhau giữa kích thước u trên kết quả siêu âm và chụp CT-scanner của 2 cơ sở y tế. Điều này cũng cho thấy kinh nghiệm của nhân viên y tế có vai trò quan trọng trong lĩnh vực lâm sàng cũng như cận lâm sàng.

Về mô bệnh học, chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào hình thoi là một chẩn đoán khó, cần phải cân nhắc phân biệt với các u tế bào hình thoi khác như bệnh u xơ (fibromatosis), u nguyên bào xơ cơ viêm, u phyllode ác tính, sarcoma đa hình không biệt hóa.⁶ Tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng là tìm thấy ổ biệt hóa cấu trúc biểu mô trên mô bệnh học và/hoặc hóa mô miễn dịch.⁷ U phyllode ác tính bao gồm thành phần sarcoma mô đệm và thành phần biểu mô tuyến. Sarcoma nguyên phát tại tuyến vú là hiếm gặp và thường nằm ở một bên vú phải hoặc trái không đau, ranh giới rõ, giống như ca bệnh của chúng tôi, tuy nhiên chúng thường

tăng nhanh về mặt kích thước. Khai thác nhiều vùng và nhiều lát cắt mô có thể tìm thấy các ổ biệt hóa vẩy hoặc thành phần ung thư biểu mô ống, tiêu thụ là dấu hiệu rất có giá trị trong chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào hình thoi.⁸ Tuy nhiên, trong ca bệnh của chúng tôi không tìm thấy ổ biệt hóa biểu mô vẩy hay biểu mô ống xâm nhập. Trong ca bệnh trên, u cấu tạo chủ yếu bởi các tế bào hình thoi với nhiều nhân đa hình, nhiều nhân chia thể hiện tính chất của một u có độ ác tính cao. Nhiều vùng tế bào u kích thước to nhỏ không đều, nhiều nhân quái, là đặc điểm hay gặp trong sarcoma đa hình không biệt hóa. Trên mảnh bệnh phẩm sinh thiết kim chỉ thấy các tế bào hình thoi sắp xếp thành đám, dải, không thấy biệt hóa thành phần biểu mô nên không phân biệt được với một sarcoma. Trên bệnh phẩm phẫu thuật khi xem xét trên nhiều lát cắt khác nhau tìm được một số ổ ung thư biểu mô thể ống tại chỗ. Đây là một dấu hiệu có giá trị để nghĩ đến một ung thư biểu mô dạng sarcoma.

Hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô tế bào hình thoi rất đa dạng. Các dấu ấn có độ nhạy và đặc hiệu cao để chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào hình thoi như các dấu ấn bộc lộ nguồn gốc biểu mô (CK, CK5/6, CK7, CK14), bộc lộ dấu ấn cơ biểu mô như p63. Các dấu ấn bộc lộ đặc điểm thần kinh như S100, biệt hóa cơ như Caponin, SMA có thể dương tính.³ Nghiên cứu của Carter và cộng sự phân tích 29 trường hợp ung thư biểu mô tế bào hình thoi cho thấy có 41% dương tính với dấu ấn CK AE1/AE3, 93% dương tính với dấu ấn CK PAN-K, 90% dương tính với dấu ấn CK14. Sự phối hợp các dấu ấn nhóm CK làm tăng độ nhạy trong chẩn đoán bệnh.⁹ Trong ca bệnh của chúng tôi, tế bào u âm tính với các dấu ấn dòng CK, là một đặc điểm gây khó khăn cho chẩn đoán xác định bệnh. Trong khi đó tế bào u dương tính mạnh với Vimentin, là dấu

ấn của dòng trung mô. Dấu ấn p63 dương tính ở, kết hợp với thành phần ung thư biểu mô ống tại chỗ, giúp chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào hình thoi.

Tiên lượng của ung thư biểu mô tế bào hình thoi còn chưa rõ ràng, không đồng nhất giữa các nghiên cứu khác nhau, tỷ lệ sống sau 5 năm dao động từ 28% đến 68%. Kích thước u và độ mô học được xem là yếu tố tiên lượng quan trọng.³ Trong nghiên cứu của Luini A và cộng sự năm 2007 trên 37 trường hợp cho thấy ung thư biểu mô thể dị sản có đặc tính tiến triển hơn ung thư biểu mô thể ống kém biệt hóa như tỷ lệ di căn (21,6% so với 18,1%), tỷ lệ tái phát tại chỗ (5,4% so với 2,8%), tỷ lệ tử vong (29,7% so với 4,2%).¹⁰

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi thường có bộ ba âm tính (Triple negative) nên ít có hiệu quả với phương pháp điều trị đích kháng Her-2 hay điều trị nội tiết. Nghiên cứu của Moten khi tổng hợp lại 286 ca bệnh đã được báo cáo (từ năm 1992 đến 2011) chỉ có 15% trường hợp dương tính với ER.² Phẫu thuật triệt căn, đánh giá chi tiết diện cắt là lựa chọn hàng đầu, có thể kết hợp với xạ, hóa trị.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào hình thoi là rất hiếm gặp. Chẩn đoán thường khó và phải có sự kết hợp giữa mô bệnh học và hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định. Khai thác kĩ bệnh phẩm để tìm ổ biệt hóa cấu trúc biểu mô và hóa mô miễn dịch dương tính với một trong các dấu ấn dòng biểu mô là dấu hiệu rất có giá trị để chẩn đoán xác định bệnh. Tiên lượng xấu hơn các thể mô bệnh học thông thường khác, nguy cơ tái phát tại chỗ là cao. Vai trò của hóa trị còn chưa rõ ràng. Cần nghiên cứu nhiều trường hợp khác để đưa ra được sự đồng thuận trong chẩn đoán và điều trị.

Nghiên cứu không có mẫu thuẫn về lợi ích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020; 77(2):181-185. doi:10.1111/his.14091.
2. Moten AS, Jayarajan SN, Willis AI. Spindle cell carcinoma of the breast: a comprehensive analysis. *The American Journal of Surgery*. 2016;211(4):716-721. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.11.023.
3. Alaoui M'hamdi H, Abbad F, Rais H, et al. Rare variant of metaplastic carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2018;12(1):43. doi:10.1186/s13256-017-1553-3
4. Amy E McCart Reed, Emarene M Kalaw, Sunil R Lakhani. An Update on the Molecular Pathology of Metaplastic Breast Cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2021;13:161-170. doi:10.2147/bctt.s296784.
5. Choi BB, Shu KS. Metaplastic carcinoma of the breast: multimodality imaging and histopathologic assessment. *Acta Radiol*. 2012;53(1):5-11. doi:10.1258/ar.2011.110341.
6. Rungta S, Kleer CG. Metaplastic carcinomas of the breast: Diagnostic challenges and new translational insights. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(8):896-900. doi:10.5858/arpa.2012-0166-CR.
7. Reis-Filho JS, Gobbi H, McCart Peed AE. Metaplastic carcinoma. In: *WHO Classification of Breast Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC; 2019:134-138.
8. McMullen ER, Zoumberos NA, Kleer CG. Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1492-1496. doi:10.5858/arpa.2019-0396-RA
9. Carter MR, Hornick JL, Lester S, Fletcher CDM. Spindle Cell (Sarcomatoid)

Carcinoma of the Breast: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Analysis of 29 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006; 30(3):300-309. doi:10.1097/01.pas.0000184809.27735.a1

10. Luini A, Aguilar M, Gatti G, et al.

Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(3):349-353. doi:10.1007/s10549-006-9301-1

Summary

SPINDLE CELL BREAST CARCINOMA: A RARE CASE REPORT

Spindle cell carcinoma is a rare variant of breast cancer which has been classified under the broad rubric of metaplastic carcinoma. Neoplasm characterized by differentiation of mesenchymal-looking elements and/or the epithelial structure, mimicking a sarcoma. Its prognosis remains poor, with a high rate of local recurrence and distant metastasis. We report a case of a 61-year-old woman who consulted our institution following palpation of a nodule of the left breast. The patient was diagnosed with spindle cell carcinoma of the breast. The diagnosis was based primarily on histological and immunohistochemical studies.

Keywords: carcinoma, spindle cell, breast.