

BỘ Y TẾ

BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP BỘ

Tên đề tài:

**NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN KỸ THUẬT
HOÁ MÔ MIỄN DỊCH TRONG
CHẨN ĐOÁN MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ**

Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Lê Đình Roanh

Cơ quan chủ trì đề tài: Trường ĐH Y Hà nội

Mã số đề tài:

Năm 2004

BỘ Y TẾ

BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP BỘ

Tên đề tài:

NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN KỸ THUẬT HOÁ MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ

Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Lê Đình Roanh

Cơ quan chủ trì đề tài: Trường ĐH Y Hà nội

Cơ quan quản lý: Bộ y tế

Mã số đề tài:

Thời gian thực hiện: từ 4/2002 đến 1/2004

Tổng kinh phí thực hiện đề tài: 135 triệu đồng

Trong đó kinh phí SNKH: 135 triệu đồng

Nguồn khác: không

Năm 2004

2005-64-229/KQ 5299-TR

05/05/05.

BÁO CÁO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP BỘ

1. Tên đề tài: Nghiên cứu phát triển kỹ thuật hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán một số bệnh ung thư
2. Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Lê Đình Roanh
3. Cơ quan chủ trì đề tài: Trường Đại học y Hà nội
4. Cơ quan quản lý đề tài: Bộ y tế
5. Thư ký đề tài: Cử nhân Đỗ Thị Thái
6. Phó chủ nhiệm đề tài: BS Đặng Thế Căn
7. Danh sách những người thực hiện chính:
 - BS Tạ Văn Tờ, ThS. Nguyễn Phi Hùng, PGS.TS. Trần Văn Hợp
 - TS. Nguyễn Ngọc Hùng, ThS. Nguyễn Văn Hưng,
 - ThS. Trần Đức Hương, ThS. Lê Trung Thọ, ThS. Nguyễn Thuý Hương
 - ThS. Bùi Thị Mỹ Hạnh, Cử nhân Nguyễn Trọng Chăm,
 - KS Đặng Thị Chi, ThS. Nguyễn Văn Chủ, BS Nguyễn Thị Thanh Hà
8. Các đề tài nhánh
 - (a) Đề tài nhánh 1

Tên đề tài nhánh: Nghiên cứu hoá mô miễn dịch thụ thể estrogen và progesteron trong ung thư vú

Chủ nhiệm đề tài nhánh: BS. Tạ Văn Tờ
 - (b) Đề tài nhánh 2

Tên đề tài nhánh: Nghiên cứu hoá mô miễn dịch u lympho ác tính không Hodgkin

Chủ nhiệm đề tài nhánh: ThS. Nguyễn Phi Hùng
9. Thời gian thực hiện đề tài: từ tháng 4/2002 đến tháng 1/2004

BẢNG CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ALK	: Anaplastic Large Cell Kinase
ER	: Estrogen
GPB	: Giải phẫu bệnh
HE	: Hematoxylin Eosine
HMMD	: Hoá mô miễn dịch
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
PAS	: Periodic Acid Schiff
PR	: Progesterone
TB	: Tiêu bản
TCYTTG	: Tổ chức y tế Thế giới
TNM	: Tumor Node Metastasis
WHO	: World Health Organization

MỤC LỤC

Phần A.....	1
1. Kết quả nổi bật của đề tài.....	2
2. Áp dụng vào thực tiễn sản xuất và đời sống xã hội	5
3.Đánh giá thực hiện đề tài so với đề cương đã được phê duyệt.....	5
4. Các ý kiến đề xuất.....	5
Phần B.....	6
Đặt vấn đề.....	7
Chương 1: Tổng quan tài liệu.....	9
1.1. Ung thư vú.....	9
1.2. U lympho ác tính không Hodgkin.....	23
1.2.1. Các dấu ấn tế bào lympho.....	23
1.2.2. Phân loại u lympho ác tính không Hodgkin.....	32
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.....	43
2.1. Ung thư vú.....	43
2.1.1. Đối tượng.....	43
2.1.2. Phương pháp.....	43
2.2. U lympho.....	49
2.2.1. Đối tượng.....	49
2.2.2. Phương pháp.....	50
Chương 3: Kết quả.....	53
3.1. Ung thư vú.....	53
3.2. U lympho ác tính không Hodgkin.....	68
Chương 4: Bàn luận.....	76
4.1. Ung thư vú.....	76
4.1.1. Kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch ER, PR, Her-2/neu và p53....	76
4.1.2. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với một số yếu tố	

lâm sàng và mô học.....	81
4.2. U lympho ác tính không Hodgkin.....	89
4.2.1. Phenotyp miễn dịch của các u lympho.....	89
4.2.2. Phân loại mô học lympho theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2001.....	91
4.3. Đặc điểm một số loại u lympho.....	96
Kết luận.....	108
Kiến nghị.....	110
Tài liệu tham khảo.....	111
Phụ lục ảnh	

PHẦN A

TÓM TẮT

CÁC KẾT QUẢ NỔI BẬT CỦA ĐỀ TÀI

1. Kết quả nổi bật của đề tài

a. Đóng góp mới của đề tài

Về ung thư vú

- + Lần đầu tiên kỹ thuật hoá mô miễn dịch được nghiên cứu, áp dụng và phát triển tại Bệnh viện K.
- + Nhờ có sự đóng góp của đề tài về nghiên cứu thụ thể estrogen, progesteron và Her-2, việc điều trị ung thư vú ở Bệnh viện K đã đạt được trình độ cao.
- + Lần đầu tiên các tác giả đã có kết quả về tỷ lệ ung thư vú dương tính với p53 ở các bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện K.
- + Nghiên cứu hoá mô miễn dịch và áp dụng phân loại mới của WHO năm 2001 các u lympho ác tính không Hodgkin là vấn đề mới không chỉ ở Bệnh viện K vì hiện nay số các công trình nghiên cứu khoa học ở nước ngoài áp dụng bảng phân loại mới này còn rất ít.

b. Kết quả cụ thể

Về ung thư vú: Tỷ lệ ER+ và/hoặc PR+ là 64,7%, cả ER và PR đều âm tính là 35,3%. Nếu tính riêng từng loại dấu ấn, tỷ lệ ER+ là 62%, tỷ lệ PR+ là 55,5%. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính là 39,8% và tỷ lệ p53 dương tính là 42,1%. Tuổi và giai đoạn lâm sàng càng tăng, tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ càng giảm. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kích thước u trên đại thể càng lớn (pT), tỷ lệ ER+ và PR+ càng giảm. Tỷ lệ Her-2/neu+ cao nhất khi u có kích thước >5 cm (63,2%), tuy nhiên liên quan giữa tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ với kích thước u không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Số hạch nách di căn càng tăng, tỷ lệ ER+ và PR+ càng thấp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Tỷ lệ PR+ ở những trường hợp không có di căn là 59%, di căn 1-3 hạch là 56,3%, di căn 4-9 hạch là 52,6%, di căn >9 hạch tỷ lệ PR+ giảm xuống còn 28,6%. Các loại ung thư biểu mô ống xâm nhập loại kinh điển và loại có thành phần nội ống trội có tỷ

lệ ER+ và PR+ thấp hơn các loại đặc biệt (trừ trường hợp ung thư biểu mô nhầy). Ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội có tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao (57,1%), sau đó là loại ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (40,1%), loại ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập có tỷ lệ Her-2/neu dương tính thấp hơn (11,5%). Sự khác biệt về tỷ lệ ER+ và PR+ giữa các độ mô học không có ý nghĩa thống kê. Mức độ dương tính của Her-2/neu giảm dần theo độ mô học (từ 50% ở độ I, 46,15% ở độ II và 30% ở độ III). Tỷ lệ p53 dương tính tăng theo độ mô học.

Về u lympho ác tính không Hodgkin: U lympho ở hạch chiếm 72%, ngoài hạch chiếm 28%. Các u lympho tế bào B chiếm tỷ lệ cao nhất (75,6%), tế bào T chiếm 20,9%, u lympho Ki-1 chiếm 1,8%, các loại mô bào và loại không biểu hiện phenotyp B hoặc T đều chiếm tỷ lệ thấp (0,9%). Trong các u lympho tế bào B (n = 170), bệnh ở hạch chiếm 70%, sau đó lần lượt là u lympho B ở amidan (10,2%), ở dạ dày (6%) và ở vú (3,6), các vị trí còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Trong các u lympho tế bào T (n = 47), u lympho hạch chiếm 81,1%, ở xương 2 trường hợp (4,2%) và ở da 2 trường hợp (4,2%); các vị trí còn lại mỗi vị trí chỉ có 1 trường hợp. Theo phân loại của WHO năm 2001, trong các u lympho B, u lympho tế bào B lớn lan toả chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%) sau đó lần lượt là loại nang (14,1%), nguyên bào lympho (12,8%), vùng rìa ngoài hạch của mô lympho niêm mạc (u MALT) chiếm 2,4%, vùng áo nang chiếm 1,8%, tế bào B vùng rìa của hạch chiếm 1,8%, các loại còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Trong các u lympho tế bào T, u lympho tế bào T lớn chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%), sau đó là loại nguyên bào lympho (29,8%) và tế bào lympho T ở người lớn chiếm 12,8%, tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt chiếm 6,4%, u sùi dạng nấm 1 trường hợp và tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch 1 trường hợp.

c. Hiệu quả về đào tạo

- + Đã đào tạo được một thạc sĩ bảo vệ thành công luận án (ThS. Nguyễn Diệu Linh), một nghiên cứu sinh đã viết xong luận án tiến sĩ, đang chờ bảo vệ ở cấp Bộ môn (NCS Tạ Văn Tờ), một nghiên cứu sinh đã hoàn thành phần lớn công việc thu thập số liệu cho đề tài nghiên cứu.
- + Đã đưa các kết quả nghiên cứu vào việc giảng dạy thực hành hàng ngày cho các đối tượng sau đại học.
- + Các tác giả đã mở được một lớp tập huấn về kỹ thuật hoá mô miễn dịch thụ thể estrogen và progesteron để mở rộng việc áp dụng ở một số cơ sở giải phẫu bệnh trong nước.

d. Hiệu quả về kinh tế

- + Đã thực hiện được việc nhuộm hoá mô miễn dịch thụ thể estrogen, progesterone và Her-2/neu thay cho việc phải gửi bệnh phẩm đi xét nghiệm tại Hoa Kỳ cho đề tài nghiên cứu hiệu quả của việc điều trị Tamoxifen trong ung thư vú.
- + Đã thực hiện có hiệu quả việc áp dụng kỹ thuật hoá mô miễn dịch trên các bệnh phẩm sinh thiết kim trước phẫu thuật, mở ra khả năng chỉ định phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng một thì cùng với ung thư vú (luận văn Thạc sĩ của BS Nguyễn Diệu Linh).
- + Đã áp dụng việc nhuộm hoá mô miễn dịch phục vụ cho việc chẩn đoán và điều trị các u lympho ác tính không Hodgkin không chỉ ở bệnh viện K mà còn phục vụ cho việc chẩn đoán bệnh cho Bệnh viện nhi Trung ương, bệnh viện đa khoa Đà Nẵng, Bệnh viện ung bướu Hà nội và bệnh viện Bạch mai.
- + Đã hợp tác nghiên cứu với các đồng nghiệp Hoa kỳ giúp ta xét nghiệm miễn phí trong khi giá thành xét nghiệm ở Hoa Kỳ rất cao (150 USD cho chẩn đoán trên 1 tiêu bản nhuộm HE, và cứ mỗi xét nghiệm hoá mô miễn dịch là 50 USD, mỗi trường hợp gửi đi xét nghiệm đã phải nhuộm từ 3 đến

20 xét nghiệm hoá mô miễn dịch), tiết kiệm được kinh phí mua các kháng thể đắt tiền..

e. Hiệu quả về xã hội

Đề tài đã phục vụ thiết thực cho việc điều trị các bệnh nhân ung thư vú. Đến nay trên 2000 phụ nữ Việt nam đã được điều trị hỗ trợ bằng Tamoxifen, kéo dài thời gian sống thêm sau phẫu thuật.

Đề tài cũng đã mở ra khả năng áp dụng phân loại mới của WHO về các u lympho ác tính không Hodgkin, phục vụ thiết thực cho việc điều trị bệnh và tiên lượng.

2. Áp dụng vào thực tiễn sản xuất và đời sống xã hội

Kết quả phát triển kỹ thuật hoá mô miễn dịch đã được áp dụng trong chẩn đoán, nghiên cứu và đào tạo cán bộ tại bệnh viện K và Trường đại học Y Hà nội.

3. Đánh giá thực hiện đề tài so với đề cương đã được phê duyệt

- (a) Đề tài đã được thực hiện đúng tiến độ như đề cương nghiên cứu đã được phê duyệt..
- (b) Thực hiện các mục tiêu nghiên cứu: Đã đạt được các mục tiêu nghiên cứu đề ra. Đến nay kỹ thuật đã được hoàn thiện và đưa vào áp dụng trong chẩn đoán và phục vụ cho việc điều trị bệnh.
- (c) Các sản phẩm tạo ra so với dự kiến ban đầu: Số lượng các dấu ấn miễn dịch áp dụng trong nghiên cứu u lympho đã vượt xa mục tiêu ban đầu.

Đã áp dụng phân loại mới nhất của WHO năm 2001 về phân loại các u lympho ác tính không Hodgkin.

- (d) Đánh giá việc sử dụng kinh phí. Đã sử dụng hết kinh phí, đúng mục tiêu.

4. Các ý kiến đề xuất

- Xin được tiếp tục cấp kinh phí nghiên cứu đối với một số loại ung thư khác hoặc được nâng cấp thành đề tài cấp nhà nước.

PHẦN B

**NỘI DUNG BÁO CÁO CHI TIẾT KẾT QUẢ
NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP BỘ**

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú và u lympho ác tính không Hodgkin là hai loại ung thư được tập trung nghiên cứu hoá mô miễn dịch nhiều nhất. Nghiên cứu hoá mô miễn dịch hai loại ung thư này không những mang lại lợi ích trong chẩn đoán bệnh mà còn giúp cho việc lựa chọn các biện pháp điều trị thích hợp và tiên lượng bệnh. Đó cũng là lý do chúng tôi chọn hai chủ đề này cho đề tài cấp Bộ: "Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán một số bệnh ung thư".

Ung thư vú là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ ở nhiều nước trên thế giới. Tại Việt nam, theo ghi nhận ung thư ở Hà nội năm 1998, tỷ lệ mắc ung thư vú chuẩn theo tuổi là 20,3/100.000 dân, đứng đầu trong các ung thư ở phụ nữ [1]. Tại thành phố Hồ Chí Minh tỷ lệ này là 17,1/100.000 dân, đứng hàng thứ hai sau ung thư cổ tử cung [4]. Tỷ lệ mắc ung thư vú đang tăng không chỉ ở Việt nam mà ở hầu hết các nước trên thế giới. Vì vậy ung thư vú chiếm vị trí rất quan trọng trong việc chăm sóc sức khoẻ cộng đồng.

Nhiều công trình nghiên cứu đã đề cập đến các khía cạnh khác nhau của ung thư biểu mô tuyến vú, đặc biệt trong vài thập kỷ qua, một số lượng rất lớn các công trình đã tập trung nghiên cứu về tình trạng thụ thể nội tiết nhằm mục đích lựa chọn biện pháp điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh.

Ở trong nước đã có nhiều công trình nghiên cứu về ung thư biểu mô tuyến vú. Các nghiên cứu trên chủ yếu đề cập đến các khía cạnh dịch tễ học, lâm sàng hoặc giải phẫu bệnh của bệnh. Các công trình nghiên cứu về tình trạng thụ thể nội tiết và Her-2/neu của ung thư vú cũng chưa nhiều, chưa đi sâu nghiên cứu về mối tương quan của thụ thể nội tiết với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học [3], [7], [8], [9].

Nhóm u lympho không Hodgkin là một nhóm không đồng nhất của các u ác tính có nguồn gốc từ các tế bào lympho. Nhiều xếp loại của u lympho đã được đề nghị và tất cả các phân loại đều nhằm xếp u thành các nhóm theo nguồn gốc tế bào, hình ảnh mô học và đặc điểm lâm sàng. Khó khăn chính trong cách xếp loại này là tính phức tạp của quần thể tế bào lympho. Khó có thể phân biệt một típ tế bào này với các tế bào khác trên các tiêu bản chuyển đúc paraffin và nhuộm thông thường. Sự tăng khả năng của các kỹ thuật di truyền tế bào và hiển vi điện tử đã giúp phân biệt một loại tế bào này với các típ tế bào khác, nhưng tác động lớn nhất đến sự hiểu biết của chúng ta bắt nguồn từ những tiến bộ về hoá mô miễn dịch. Không phải chỉ là các lympho bào có thể được chia thành các típ chức năng mà các kỹ thuật hoá mô miễn dịch đang được áp dụng rộng rãi để phát hiện các dấu ấn miễn dịch, giúp cho việc định loại phenotyp miễn dịch của các u lympho chính xác hơn. Tuy nhiên các công trình nghiên cứu về hoá mô miễn dịch các u lympho ác tính không Hodgkin mới chỉ dựa trên một số lượng các bệnh nhân còn ít [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69]. Mới đây Tổ chức y tế Thế giới vừa công bố một bảng phân loại mới các u lympho (năm 2001), trong nước cũng chưa có công trình nào nghiên cứu áp dụng phân loại mới này [94].

Do đó mục tiêu của đề tài là:

- 1.- Đánh giá kết quả xét nghiệm hoá mô miễn dịch của thụ thể estrogen, progesteron, Her-2/neu trên bệnh phẩm phẫu thuật ung thư vú và liên quan của chúng một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học.
2. Xác định đặc điểm kiểu hình miễn dịch của nhóm u lympho được nghiên cứu và áp dụng phân loại mô học các u lympho theo bảng phân loại mới năm 2001 của Tổ chức Y tế Thế giới.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. UNG THƯ VÚ

Trong phần tổng quan này, chúng tôi trình bày một số vấn đề chính của ung thư vú liên quan với chủ đề nghiên cứu.

1.1.1. Giai đoạn bệnh

Sự lan tràn về giải phẫu của ung thư được xác định trên lâm sàng và mô bệnh học là một chỉ điểm về tiên lượng kinh điển và đáng tin cậy, nhưng là một chỉ điểm khó xác định chính xác. Các loại giai đoạn chung bao gồm sự khu trú trong các mô tại chỗ (trong mô vú), tại vùng (xâm nhập trực tiếp các mô ngoài vú) hoặc di căn tới các hạch bạch huyết vùng) và ở xa (di căn ngoài các mô của vùng).

Hệ thống xếp giai đoạn TNM thành 5 giai đoạn là một cải tiến trong cách xếp giai đoạn giải phẫu. Cách xếp loại này định loại các ung thư không xâm nhập có khả năng điều trị khỏi cao là giai đoạn 0. Để xếp giai đoạn các ung thư xâm nhập, hệ thống xếp loại nhấn mạnh về kích thước u nguyên phát và sự lan tràn vào các hạch bạch huyết. Trừ các trường hợp với các di căn xa (giai đoạn IV), các giai đoạn còn lại của ung thư biểu mô xâm nhập (giai đoạn I, IIA, IIB, IIIA, và IIIB) có tỷ lệ thất bại trong điều trị và tử vong tăng dần. Thời gian sống thêm 5 năm cho các giai đoạn từ I đến IIIB theo thứ tự là 90, 80, 65, 50 và 40% [26]. Nghiên cứu của Gamel và cộng sự (1996) cũng khẳng định giai đoạn lâm sàng và loại mô học có ý nghĩa tiên đoán diễn biến lâm sàng của bệnh [29].

Năm 2003, Tổ chức y tế Thế giới đã công bố một bảng phân giai đoạn mới chi tiết hơn [59].

Phân loại TNM ung thư biểu mô tuyến vú của WHO năm 2003

Phân loại TNM

T: U nguyên phát gồm:

Tx: Không thể xác định được.

T0: Không có bằng chứng về u nguyên phát.

Tis: Ung thư biểu mô tại chỗ.

Tis: (DCIS): Ung thư biểu mô ống tại chỗ.

Tis (LCIS): Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ.

Tis (Paget): Bệnh Paget tuyến vú không có u.

Ghi chú: Bệnh Paget kết hợp với một u được xếp loại theo kích thước u

T1: U có kích thước 2cm hoặc nhỏ hơn

T1 mic: Vi xâm nhập: U xâm nhập đường kính lớn nhất 0,1 cm hoặc nhỏ hơn.

T1a: U có đường kính lớn nhất lớn hơn 0,1 cm nhưng nhỏ hơn 0,5 cm.

T1a: U có đường kính lớn nhất lớn hơn 0,5 cm nhưng nhỏ hơn 1 cm.

T1c: U có đường kính lớn nhất lớn hơn 1 cm nhưng nhỏ hơn 2 cm.

T2: U có kích thước lớn nhất trên 2 cm, nhưng không vượt quá 5 cm.

T3: U có kích thước lớn nhất trên 5 cm.

T4: U bất kỳ kích thước nào có lan trực tiếp vào thành ngực hoặc da được mô tả từ T4a đến T4d.

Ghi chú: Thành ngực gồm các xương sườn, các cơ liên sườn và cơ serratus trước không bao gồm cơ ngực.

T4a: Lan tràn tới thành ngực.

T4b: Phù (bao gồm da cam) hoặc loét da vú hoặc các u da hình sao ở cùng một vú.

T4c: Cả T4a và T4b.

T4d: ung thư biểu mô viêm.

Ghi chú: Vi xâm nhập là sự lan tràn của các tế bào ung thư ra ngoài màng đáy và các mô đệm phụ cận, không có các ổ đường kính lớn hơn 0,1 cm. Khi có ổ vi xâm nhập, kích thước của ổ lớn nhất được sử dụng để xếp loại ổ vi xâm nhập (không sử dụng tổng kích thước của các ổ riêng lẻ). Sự có mặt của nhiều ổ vi xâm nhập cần được ghi chú như có một ung thư lớn hơn.

Ung thư biểu mô viêm của vú có đặc điểm là sự cứng lan toả, màu nâu của da với các ổ giống viêm quầng, thường không có khối u nằm dưới. Nếu sinh thiết da âm tính và không có ung thư nguyên phát khu trú đo được, loại T là pTx khi định giai đoạn bệnh học một ung thư biểu mô viêm trên lâm sàng (T4d).

Lõm da, co kéo núm vú hoặc những thay đổi da khác, trừ những tổn thương trong T4b và T4d có thể xảy ra ở T1, T2 và T3 không ảnh hưởng đến xếp loại

N: Hạch bạch huyết vùng

Nx: Hạch bạch huyết vùng không đánh giá được (đã lấy bỏ trước đây).

N0: Không di căn hạch bạch huyết vùng.

N1: Di căn hạch bạch huyết vùng cùng bên có thể di động được.

N2: Di căn các hạch bạch huyết nách cùng bên cố định hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ ràng trên lâm sàng khi không có bằng chứng di căn hạch nách rõ trên lâm sàng

N2a: Di căn hạch nách cố định với các hạch khác hoặc các cấu trúc khác.

N2b: Chỉ có di căn hạch vú trong rõ ràng trên lâm sàng và không có các di căn hạch nách rõ ràng trên lâm sàng.

N3: Di căn tới hạch bạch huyết dưới xương đòn có hoặc không có xâm nhập hạch nách, hoặc di căn các hạch vú trong cùng bên rõ ràng trên lâm sàng khi có các di căn hạch nách rõ ràng trên lâm sàng, hoặc di căn (các) hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không có di căn hạch vú trong hoặc hạch nách.

N3a: Di căn hạch dưới đòn

N3b: Di căn hạch vú trong và hạch nách.

N3c: Di căn các hạch thượng đòn.

M: Di căn xa:

Mx: Di căn xa không thể xác định được

M0: Không có di căn xa

M1: Có di căn xa.

1.1.2. Di căn hạch bạch huyết vùng.

Đánh giá di căn hạch nách có thể dựa trên lâm sàng hay mô bệnh học. Tuy nhiên theo Noguchi và cộng sự (1993) chỉ có phẫu tích hạch nách và xét nghiệm mô bệnh học mới cho những thông tin chính xác về di căn hạch nách [48]. Sự có mặt của di căn trong hạch nách trên các xét nghiệm mô học hạch không những cho biết u đã di căn tới hạch mà còn có khả năng di căn xa.

Những phân tích đa yếu tố cho thấy có hay không có di căn tới hạch nách là yếu tố tiên đoán có ý nghĩa nhất về khả năng tái phát sau điều trị và tử vong. Khi không áp dụng điều trị bổ sung hệ thống, tỷ lệ tái phát trong 10 năm là 24% với những bệnh nhân không có di căn hạch trên xét nghiệm mô học và 76% với những bệnh nhân có di căn hạch [26]. Những bệnh nhân có ung thư biểu mô tuyến vú tiềm ẩn biểu hiện như một di căn hạch nách cũng có tiên lượng xấu.

1.1.3. MÔ BỆNH HỌC CỦA UNG THƯ VÚ

1.1.3.1.- Phân loại mô bệnh học

Những cố gắng để có được một hệ thống phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến vú vừa đơn giản, dễ áp dụng trong chẩn đoán vừa phản ánh được bản chất của tổn thương, được thừa nhận rộng rãi luôn luôn là mục tiêu của các nhà giải phẫu bệnh học. Chính vì vậy mà nhiều hệ thống phân loại ung thư biểu mô tuyến vú đã được đề nghị.

Vào năm 1981, mặc dù các phân loại mô học hiện có lúc đó đã được thừa nhận rộng rãi, các cuộc thảo luận và đề nghị thay đổi về phân loại ung thư biểu mô tuyến vú đã được WHO chấp nhận [58]. Bảng phân loại này như sau:

1. Ung thư biểu mô không xâm nhập

1.1. Ung thư biểu mô nội ống

1.2. Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ

2. Ung thư biểu mô xâm nhập

2.1. Ung thư biểu mô ống xâm nhập

2.2. Ung thư biểu mô ống xâm nhập với thành phần nội ống trội

2.3. Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập

2.4. Ung thư biểu mô nhầy xâm nhập

2.5. Ung thư biểu mô tuỷ xâm nhập

2.6. Ung thư biểu mô nhú xâm nhập

2.7. Ung thư biểu mô ống nhỏ

2.8 Ung thư biểu mô tuyến nang

2.9. Ung thư biểu mô chế tiết ở thanh niên

2.10. Ung thư biểu mô tuyến tiết rưng đầu

2.11. Ung thư với thành phần dị sản

* Loại vảy (dạng biểu bì)

* Loại tế bào thoi

* Loại dạng sụn và dạng xương

* Loại hỗn hợp

2.12. Các loại khác

3. Bệnh Paget tuyến vú.

Năm 1993 trên cơ sở áp dụng hệ thống phân loại của WHO năm 1981, nhóm các tác giả Mỹ gồm Rosen và Oberman [dẫn theo 3] đưa ra hệ thống phân loại cải biên bao gồm 17 loại ung thư biểu mô xâm nhập, với mục đích cung cấp một định nghĩa mô học các típ của ung thư và tạo điều kiện thuận lợi cho việc chấp nhận một danh pháp thống nhất.

Phân loại của Rosen và Oberman

4.1.- Ung thư biểu mô không xâm nhập

4.1.1.- Ung thư biểu mô ống tại chỗ.

- với bệnh Paget.

4.1.2.- Ung thư biểu mô tiểu thụỷ tại chỗ

4.2.- Ung thư biểu mô xâm nhập

4.2.1.- Ung thư biểu mô ống xâm nhập

- với bệnh Paget

4.2.2.- Ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần
nội ống trội

4.2.3.- Ung thư biểu mô tiểu thụỷ xâm nhập

4.2.4.- Ung thư biểu mô tuỷ

4.2.5.- Ung thư biểu mô nhầy

4.2.6.- Ung thư biểu mô nhú xâm nhập

4.2.7.- Ung thư biểu mô ống nhỏ

4.2.8.- Ung thư biểu mô tuyến nang

4.2.9.- Ung thư biểu mô chế tiết

4.2.10.- Ung thư biểu mô tuyến tiết rụng đầu

4.2.11.- Ung thư biểu mô dị sản

4.2.12.- Ung thư biểu mô có tế bào khổng lồ dạng huỷ cốt bào

4.2.13.- Ung thư biểu mô tăng chế tiết dạng nang có xâm nhập

4.2.14.- Ung thư biểu mô với biệt hoá nội tiết

4.2.15.- Ung thư biểu mô giàu glycogen

4.2.16.- Ung thư biểu mô giàu lipid

4.2.17.- Ung thư biểu mô dạng sàng xâm nhập

Bệnh Paget của núm vú trong phân loại của WHO năm 1981 được xếp vào một nhóm riêng để chỉ một tổn thương ác tính của núm vú có biểu hiện

lâm sàng kiểu eczema. Tổn thương thường phối hợp với một ung thư biểu mô nội ống hay ung thư biểu mô ống xâm nhập. Các tác giả cho rằng về ý nghĩa tiên lượng, sự kết hợp này có thể làm trầm trọng thêm diễn biến của bệnh. Vì thế các tác giả Rosen và Oberman coi Paget là một thứ nhóm của ung thư biểu mô nội ống hay ung thư biểu mô ống xâm nhập để nhấn mạnh đặc điểm này [dẫn theo 3].

Năm 2003, một phân loại mô học các u vú của Tổ chức Y tế Thế giới đã được công bố [59]. Phân loại các ung thư vú theo bảng phân loại mới này như sau:

Phân loại mô học các ung thư biểu mô vú theo WHO năm 2003

Ung thư biểu mô ống xâm nhập loại không đặc biệt	8500/3
Ung thư biểu mô loại hỗn hợp	
Ung thư biểu mô đa hình thái	8022/3
Ung thư biểu mô tế bào khổng lồ tạo cốt bào	8035/3
Ung thư biểu mô với hình ảnh ung thư biểu mô màng đệm	
Ung thư biểu mô với hình ảnh tế bào hắc tố	
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	8520/3
Ung thư biểu mô ống nhỏ	8211/3
Ung thư biểu mô tủy	8510/3
Ung thư biểu mô nhầy và các u khác với nhiều chất nhầy	
Ung thư biểu mô nhầy	8480/3
Ung thư biểu mô tuyến nang và ung thư biểu mô nhầy tế bào trụ	8480/3
Ung thư biểu mô tế bào nhẵn	8490/3
Các u thần kinh nội tiết	
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết đặc	

U carcinoid không điển hình	8249/3
Ung thư biểu mô tế bào nhỏ/ung thư biểu mô	
tế bào hạt lúa mạch	8041/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn	8013/3
Ung thư biểu mô nhú xâm nhập	8507/3
Ung thư biểu mô vi nhú xâm nhập	8507/3
Ung thư biểu mô tuyến tiết rụng đầu	8401/3
Ung thư biểu mô dị sản	8575/3
Ung thư biểu mô dị sản biểu mô đơn thuần	8575/3
Ung thư biểu mô tế bào vảy	8070/3
Ung thư biểu mô tuyến dị sản tế bào thoi	8572/3
Ung thư biểu mô tuyến vảy	8560/3
Ung thư biểu mô nhầy biểu bì	8430/3
Ung thư biểu mô dị sản hỗn hợp biểu mô/trung mô	8573/3
Ung thư biểu mô giàu lipid	8314/3
Ung thư biểu mô chế tiết	8502/3
Ung thư biểu mô tế bào hạt (oncocytic carcinoma)	8290/3
Ung thư biểu mô dạng tuyến nang	8200/3
Ung thư biểu mô tế bào chùm nang (acinic)	8550/3
Ung thư biểu mô tế bào sáng giàu glycogen	8315/3
Ung thư biểu mô tuyến bã	8410/3
Ung thư biểu mô viêm	8530/3
U tiểu thủy	
Ung thư biểu mô tiểu thủy tại chỗ	8520/2
Tổn thương tăng sinh nội ống	
Ung thư biểu mô ống tại chỗ	8500/2
Ung thư biểu mô vi xâm nhập	
Các u nhú nội ống	
Ung thư biểu mô nhú nội ống	8503/2
Ung thư biểu mô nhú nội nang	8504/2

Hệ thống phân loại mới của WHO chi tiết hơn các hệ thống phân loại mô học trước đó, đặc biệt đưa vào nhiều típ đặc biệt và mỗi nhóm đều được mã hoá theo mã hoá bệnh quốc tế.

Tóm lại hệ thống phân loại ung thư biểu mô tuyến vú luôn được sửa đổi và bổ sung. Điều đó chứng minh tính chất phức tạp cả về hình thái tổn thương và diễn biến lâm sàng của bệnh, cũng như tính cấp thiết của việc tiếp tục nghiên cứu về phân loại mô bệnh học.

Tiên lượng của ung thư biểu mô vú khác nhau theo loại mô học. Theo Sneige và cộng sự (1995), ở những bệnh nhân ung thư biểu mô ống tại chỗ được điều trị bằng cắt bỏ u và liệu pháp tia X (xạ trị), tỷ lệ tái phát tại chỗ là 2% sau 5 năm và 6% sau 10 năm [52]. Theo báo cáo tại Mỹ, ung thư biểu mô ống tại chỗ chiếm 6,3% trong số 169.260 ung thư biểu mô tuyến vú được theo dõi từ 1973-1987. Chỉ 1% trong số các ung thư sớm này kết hợp với di căn hạch nách và hầu như tất cả các trường hợp (98%) được điều trị khỏi bằng điều trị tại chỗ và tại vùng bất kể kích thước u như thế nào. Tái phát tại chỗ, đặc biệt sau điều trị bảo tồn vú thường kết hợp với độ nhân cao (xấu) và hoại tử dạng trứng cá. Tuy nhiên do lan tràn không phổ biến nên điều trị bổ sung hệ thống (hoá liệu pháp) là không cần thiết [26].

1.1.3.2. Độ mô học

Sự biệt hoá của u được cho là chỉ điểm hình thái của tính chất xâm lấn u. Việc xác định độ biệt hoá có thể thực hiện không cần các thiết bị đặc biệt và ở một mức độ nào đó không phụ thuộc vào tình trạng hạch nách. Độ mô học hiện nay dựa trên mức hình thành các ống nhỏ, số lượng nhân chia và tính đa hình thái của nhân trên các tiêu bản cắt nhuộm thông thường. Hai hệ thống được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm để xếp độ mô học ung thư vú là hệ thống Bloom Richardson và Black. Hệ thống của Bloom Richardson dựa

chủ yếu trên những đặc điểm cấu trúc (sự lan tràn của hình thành ống nhỏ) và phân loại của Black dựa trên mức độ không điển hình của nhân [46].

Sự xếp độ này thường được lượng hoá bằng quan sát trên kính hiển vi các tiêu bản cắt nhuộm thông thường mặc dù những ý định để định lượng những thay đổi này (đặc biệt là những bất thường của nhân) bằng những phân tích có sự trợ giúp của máy vi tính đã được tiến hành. Tuy nhiên trong một công trình nghiên cứu của Robbins và cộng sự (1995), sự thống nhất giữa các nhà bệnh học trong việc đánh giá độ mô học trên cùng một lô nghiên cứu chỉ đạt được 80% số trường hợp [50].

Độ mô học và độ nhân kết hợp với tình trạng hạch nách và kích thước u thành những yếu tố tiên lượng nhưng cả hai yếu tố này là những yếu tố tiên đoán cho tình trạng tử vong chung cho cả những bệnh nhân có hạch âm tính và dương tính. Nghiên cứu của Garne và cộng sự (1994) về những yếu tố tiên lượng đầu tiên trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập đã rút ra được kết luận là thông tin tiên lượng có giá trị có thể thu được trong số những yếu tố tiên lượng có được trên lâm sàng là giai đoạn pTNM, loại mô học và độ ác tính mô học [30].

Ý kiến của Nixon và cộng sự (1996) có phần nào khác ý kiến của các tác giả trên. Theo các tác giả này, độ mô học cao dự báo một tỷ lệ tái phát ở xa tăng và không dự báo khả năng di căn hạch nách hay tái phát tại chỗ nhiều hơn sau điều trị bảo tồn vú. Các tác giả kết luận là không nên sử dụng độ mô học để có những quyết định liên quan đến việc kiểm soát u tại chỗ [46].

1.1.3.- NGHIÊN CỨU HOÁ MÔ MIỄN DỊCH

Trong những năm gần đây nhiều công trình nghiên cứu hoá mô miễn dịch đã được áp dụng với ung thư biểu mô tuyến vú, chủ yếu nhằm xác định

vai trò của những phản ứng này đối với tiên lượng bệnh và hướng điều trị. Những kết quả đạt được rất đáng khích lệ. Do số lượng các phản ứng hoá mô miễn dịch ngày càng nhiều, dưới đây chúng tôi chỉ đề cập đến một số phản ứng hoá mô miễn dịch liên quan với nghiên cứu của chúng tôi.

1.1.3.1. Các protein thụ thể nội tiết

Các protein thụ thể hormon steroid trong tế bào gồm estrogen (ER) và progesteron (PR) đã được nghiên cứu nhiều như những yếu tố tiên lượng và hướng dẫn cho điều trị nội tiết tố. Nhờ tiến bộ về kỹ thuật hoá mô miễn dịch, phản ứng đã có thể thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm cố định trong formol và chuyển đúc trong paraffin với mục đích điều trị và tiên lượng bệnh. Khoảng 50 đến 85% trường hợp ung thư biểu mô vú có chứa một lượng ER có thể định lượng được. Tần số các u có chứa ER và nồng độ ER tăng với tuổi bệnh nhân, cả hai đạt tới mức cao nhất ở những bệnh nhân sau mãn kinh. Theo Barnes và Masood (1990) phản ứng hoá mô miễn dịch phát hiện ER nhuộm nhân dương tính ở 75% ung thư biểu mô ống tại chỗ và ở 73% ung thư biểu mô ống tại chỗ có thành phần xâm nhập, loại ung thư biểu mô trứng cá có tỷ lệ âm tính với ER cao hơn các loại khác của ung thư biểu mô ống tại chỗ, đặc biệt khi có đa hình thái nhân cao [14].

Chang và CS (1999) cũng đã nghiên cứu các dấu ấn sinh học như các yếu tố dự báo kết quả lâm sàng của việc điều trị hệ thống các ung thư vú nguyên phát có thể phẫu thuật được. Phân tích đơn biến cho thấy bệnh hạch dương tính ($P = 0,05$), không có ER ($P < 0,05$) và PR ($P < 0,05$) và không đạt được đáp ứng lâm sàng tốt ($P = 0,08$) kết hợp có ý nghĩa với tăng nguy cơ tái phát. Nguy cơ tử vong tăng có ý nghĩa kết hợp với bệnh hạch dương tính ($P = 0,03$), không có ER ($P < 0,05$) và không đạt được đáp ứng lâm sàng tốt. [20].

Có tới 30% đến 40% các di căn từ các ung thư vú nguyên phát dương tính với thụ thể hormon không đáp ứng với liệu pháp nội tiết. Các tác giả Kuukasjari và CS (1996) đã nghiên cứu tình trạng thụ thể nội tiết thay đổi như thế nào giữa các u nguyên phát và tái phát và liệu sự thay đổi này có thể cắt nghĩa tính không đáp ứng với liệu pháp nội tiết hay không. Các tác giả rút ra kết luận là mật bậc lộ ER trong ung thư vú tái phát phải được coi là nguyên nhân không đáp ứng với điều trị nội tiết ở những bệnh nhân ER dương tính ở u tiên phát. Như vậy phân tích các mẫu u tái phát có thể cải thiện giá trị dự báo của phương pháp phân tích ER và PR [40].

Theo Mauri và CS (1999) giá trị tiên lượng của tình trạng thụ thể estrogen có thể được cải thiện bằng việc đánh giá kết hợp với p53, bcl-2 và PR [43].

1.1.3. 2. Protein u Her-2/neu (c-erbB-2)

Sự bộc lộ quá mức của protein u c-erbB-2 được đánh giá bằng hoá mô miễn dịch về sự kết hợp với kết cục của bệnh hơn là bất kỳ một yếu tố nào khác trong ung thư vú. Mặc dù hầu hết trên 50 nghiên cứu công bố có cùng những khuyết điểm nêu trên với ER và PR, chỉ có một ít nghiên cứu dựa trên những thử nghiệm lâm sàng có bậc thăm lớn và một phương pháp đáng tin cậy. Một số những nghiên cứu này bao gồm cả những nhóm sắp xếp thống kê theo đặc điểm chung nhưng không được điều trị và đã chỉ rõ sự bộc lộ quá mức c-erbB-2 là một yếu tố tiên lượng xấu, mặc dù chỉ là một yếu tố tương đối yếu. Những kết quả từ những thử nghiệm Herceptin giai đoạn III (một kháng thể chống c-erbB-2 của người) ở những trường hợp ung thư vú giai đoạn muộn chứng minh một lợi ích lớn của xét nghiệm c-erbB-2. Trong những nghiên cứu này, đáp ứng của bệnh nhân liên quan mạnh với các mức cao của sự bộc lộ quá mức c-erbB-2 [13], [21].

Nhiều nghiên cứu đã đánh giá ý nghĩa của xét nghiệm hoá mô miễn dịch Her-2/neu. Nghiên cứu của Vang và CS (2000) về xác định hoá mô miễn dịch Her-2/neu bằng kháng thể đơn dòng cho thấy trong tất cả các ung thư biểu mô, 13% có bằng chứng hoá mô miễn dịch bộc lộ quá mức Her-2/neu. Các u độ cao thường dương tính nhiều hơn. Không có sự bộc lộ Her-2/neu trong các biểu mô lành tính thường có trong các lát cắt mô hoặc trong các u biệt hoá cao được xét nghiệm [55].

Nghiên cứu của Aziz và CS (2001) về ý nghĩa của hình thái khu trú sản phẩm c-erbB-2 bằng hoá mô miễn dịch cho thấy sự bộc lộ quá mức protein u c-erbB-2 là 39,36%. Di căn hạch nách liên quan có ý nghĩa với sự dương tính mạnh của c-erbB-2. Các bệnh nhân c-erbB-2 dương tính không đề kháng với hoá trị khi so sánh với tái phát và di căn xa sau phẫu thuật ($p < 0,05$) [13].

Bezvoda và CS (2000) đã nghiên cứu sự bộc lộ c-erbB2 và sự đáp ứng với điều trị ung thư vú di căn. Nhuộm c-erbB2 dương tính được tìm thấy ở 24/92 (26%) các u. Có sự tương quan đảo ngược có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ c-erbB2 và tình trạng ER. Cũng có sự tương quan đảo ngược giữa có ý nghĩa giữa sự bộc lộ c-erbB2 và khoảng thời gian không u [16].

1.1.3.3. Protein p53

Đột biến gen p53 chiếm khoảng 14-26% các ung thư vú (Clesielski và CS, 1995) [22]. Có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng p53 được coi là một yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ sống thêm trong ung thư biểu mô tuyến vú. Bệnh nhân ung thư vú có đột biến gen p53 liên quan đến giảm tỷ lệ sống thêm không tái phát và tỷ lệ sống thêm chung (Horne và CS, 1996) [35]. Loại protein đột biến này hay gặp ở những ung thư vú có tính chất gia đình hơn là những loại khác (Callahan và CS, 1992) [18].

Hầu hết các nghiên cứu lâm sàng sử dụng nhuộm HMMD để đánh giá sự thay đổi của gen p53. Đo bậc lộ protein p53 bằng HMMD là một xét nghiệm dễ và chính xác để phát hiện sự tích lũy bất thường của gen này trong nhân tế bào (Hurlimann, 1993) [36].

Tình trạng nhuộm p53 dương tính có liên quan đến độ mô học, tình trạng PR âm tính, Ki-67 dương tính, yếu tố phát triển thượng bì dương tính nhưng không liên quan đến tỷ lệ sống thêm không bệnh tật khi phân tích đa biến. Nhìn chung đột biến gen p53 ít có vai trò trong dự đoán tỷ lệ sống thêm mặc dù nó còn liên quan nhiều đến những u âm tính với thụ thể estrogen và progesteron nhưng không liên quan với tình trạng hạch hoặc giai đoạn lâm sàng. Một số tác giả cho rằng bệnh nhân ung thư vú có biểu hiện bậc lộ gen p53 sẽ kháng với điều trị hoá chất bằng doxorubicin và điều trị tia xạ ở một số loại tế bào nhất định, bên cạnh đó vẫn còn nhiều ý kiến chưa thống nhất (Isola và Visakorpi, 1992) [37].

Nghiên cứu trong nước về hoá mô miễn dịch ung thư vú

Nghiên cứu của Nguyễn Đăng Đức (1998) về ER và PR trên 43 trường hợp ung thư vú cho thấy tỷ lệ các trường hợp ER+ là 67,44% và PR+ là 60,46%. Trong một nghiên cứu trước đây của chúng tôi, ở khoa GPB BV K, tỷ lệ cả ER+ và PR+ là 33,3% và tỷ lệ ER+ và/hoặc PR+ là 60,9% [8].

1.2. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

1.2.1. CÁC DẤU ẤN TẾ BÀO LYMPHO

1.2.1.1. CÁC DẤU ẤN TẾ BÀO B

CD19: CD19 là dấu ấn hoá mô miễn dịch sớm nhất của sự biệt hoá tế bào B. Đến nay chưa có kháng thể có thể áp dụng trên bệnh phẩm chuyển đúc paraffin [86].

CD20: Quyết định kháng nguyên CD20 thu được muộn trong giai đoạn tế bào tiền B của quá trình biệt hoá và còn tồn tại trên tế bào mặc dù bị mất trong giai đoạn tương bào. Khi được phát hiện bằng kháng thể L26, CD20 dương tính mạnh trong một nửa số trường hợp u lympho - bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, hầu hết các u lympho tế bào B thuần thực (các tổn thương tương bào là ngoại lệ), dương tính ở các tế bào Reed - Sternberg trong khoảng một phần tư số trường hợp bệnh Hodgkin kinh điển và hầu hết các u lympho không tế bào T [72], [84], [101], [115].

CD21: Cụm kháng thể CD21 nhận biết thụ thể của thành phần bổ thể C_3d , nó làm trung gian cho sự thực bào các tiểu phần bao bọc kháng thể, được tìm thấy trong các tế bào có tua của nang và một số tế bào B. Dấu ấn này có thể có lợi trong việc xác định lưới các tế bào có tua của nang trong u lympho nang và hỗ trợ trong việc xác định các đảo quá sản của các tế bào có tua trong u lympho mạch nguyên bào miễn dịch [86].

CD22: CD22 là một phân tử xuyên màng có thể thực hiện chức năng truyền tín hiệu trong tế bào. Sự bộc lộ của nó xuất hiện đồng thời với CD19. Nó bộc lộ mạnh trong bệnh bạch cầu tủy [86].

CD23: CD23 là một protein màng biểu hiện sự gắn yếu của IgE và điều hoà giải phóng cytokin từ các bạch cầu đơn nhân. Dấu ấn này có lợi trong việc phân biệt bệnh bạch cầu lympho mạn tính tế bào B/u lympho lympho bào nhỏ với các nhóm bệnh khác và còn dương tính trong bệnh bạch cầu lympho mạn tính/u lympho lympho bào nhỏ đã bị chuyển dạng tế bào lớn [83].

CD79a: CD79a được đưa vào trong chẩn đoán mới đây, kháng thể CD79a có hoạt động tốt trong việc xác định các tế bào B trên các mảnh cắt chuyển đúc paraffin. Kháng nguyên kết hợp với phân tử globulin miễn dịch và bộc lộ sớm trong sự phát triển cá thể (ontogeny). Hầu như tất cả các u lympho -

bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào B tiền thân đều dương tính với CD79a, kháng thể này không nhuộm tế bào T. Các u lympho bào B thuần thực cũng nhuộm với CD79a [83].

DBA.44: DBA.44 là một kháng thể phân nhóm B nhuộm bào tương của hầu hết các tế bào tủy. Tuy nhiên nó không đặc hiệu cho các tế bào tủy vì nó cũng được tìm thấy trong một số u lympho vùng rìa và các u lympho tế bào lớn [86].

1.2.1.2. CÁC DẤU ẤN TẾ BÀO T

CD2: CD2, thụ thể hoa hồng E là một dấu ấn tế bào T rất phổ biến. Kháng thể với CD2 đánh dấu miễn dịch hầu hết các u ác tính tế bào T và tế bào giết tự nhiên, nhưng sự khuếch đại bằng phương pháp Immunomax cần thiết cho sử dụng lát cắt chuyển đúc paraffin. Một số tế bào T tuyến ức cũng dương tính với CD2 [86].

CD3: Thụ thể kháng nguyên tế bào T gắn với phức hợp protein CD3 ở màng tế bào. Kháng thể kháng CD3 đã có bán trên thị trường là đa dòng và phản ứng với hầu hết các u lympho bào tế bào T trong mô đã cố định trừ u lympho tế bào lớn mất biệt hoá và bệnh bạch cầu u lympho. CD3 rất đặc hiệu cho sự biệt hoá tế bào T [100].

CD4: Phân tử CD4 tương tác với HLA loại II trong quá trình nhận biết kháng nguyên và xác định phân nhóm hỗ trợ - cảm ứng của các tế bào T. Nó cũng được tìm thấy trong các loại tế bào nguồn gốc bạch cầu đơn nhân bao gồm các tế bào Langerhans và tế bào có tua. Quyết định kháng nguyên CD4 không có trong các ức bào thuần thực và được bộc lộ trong quá trình phát triển của các tế bào T. Các u lympho nguyên bào lympho T tiền thân vì vậy thay đổi trong sự bộc lộ CD4, nhưng hầu hết các lympho bào T thuần thực dương tính với ngoại lệ là bệnh bạch cầu tế bào NK xâm lấn, u lympho tế

bào NK ngoài hạch, u lympho tế bào T delta, gamma, u lympho tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da và u lympho tế bào T loại bệnh ruột. Kháng thể sử dụng trên các lát cắt đúc paraffin không nhạy như kháng thể dùng cho đếm tế bào dòng chảy hoặc cho mô cắt đóng băng. Các kháng thể phát hiện trên các lát cắt đúc paraffin của các phân nhóm Th1 và Th2 hiện chưa được sản xuất thành công [86].

CD5: CD5 là một phân tử truyền tín hiệu có trên bề mặt của hầu hết các ức bào và các tế bào T ngoại vi không thuần thực. Nó cũng được phát hiện trên một số ít các tế bào B lưu thông và nó được sử dụng lần đầu trong chẩn đoán hoá mô miễn dịch trong việc phát hiện các u ác tính có nguồn gốc từ các tế bào này: bệnh bạch cầu lympho mãn tính / u lympho lympho bào nhỏ tế bào B và u lympho tế bào áo nang. Phục hồi kháng nguyên là cần thiết [86].

CD7: CD7 có đặc điểm của dấu ấn tế của phân nhóm bào T hay bị mất nhất, đặc biệt trong bệnh u sùi dạng nấm. Nó cũng được phát hiện trong các u ác tính không tế bào T, bao gồm các u NK và bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính. Nó có thể được phát hiện một cách khó khăn trên các lát cắt đúc paraffin [109].

CD8: Kháng nguyên CD8 xác định phân nhóm tế bào T ức chế - độc tế bào. Nó bộc lộ đồng thời trong các ức bào nhưng tình trạng này chỉ tồn tại trong một quần thể nhỏ của các tế bào lưu thông. Các tỷ lệ CD4 / CD8 không giống như tỷ lệ chuỗi nhẹ globulin miễn dịch trong các u ác tính tế bào T. Các bệnh nhiễm khuẩn và viêm có thể làm thay đổi rõ rệt tỷ lệ 2:1 bình thường. Chuỗi beta của CD8 được phát hiện trên các mô đã cố định có độ nhạy gần giống đếm tế bào dòng chảy [86].

1.2.1.3. Các kháng thể khác được sử dụng trong chẩn đoán các u lympho ác tính không Hodgkin

ALK: ALK là một sản phẩm protein của gen kinase của u lympho mất biệt hoá (anaplastic lymphoma kinase gene) lần đầu tiên được xác định như một dấu ấn đặc trưng t(2:5) của u lympho tế bào lớn bất thực sản. Protein này không được phát hiện một cách bình thường ngoài hệ thống thần kinh trung ương. Trong u lympho tế bào lớn mất biệt hoá, sự bộc lộ của nó được điều hoà tăng bởi sự hợp nhất với gen NPM tạo nên một trong số ít các dấu ấn đặc hiệu u trong huyết học. Sự bộc lộ ALK trong các u lympho giới hạn ở u lympho tế bào lớn mất biệt hoá và hiếm khi bộc lộ ở các u lympho tế bào B lớn. Các kháng thể được sử dụng cho các mô đã cố định khu trú ở cả bào tương và nhân của tế bào u [110], [120] .

Cyclin D1: Protein cyclin D1 còn được gọi là bcl-1 và PRAD 1 là một protein điều hoà chu kỳ tế bào được xác định qua sự chuyển đoạn t(11;14) của gen này trong u lympho tế bào áo nang. Đó là một protein nhân được phát hiện trên các lát cắt paraffin và được tìm thấy trong phần lớn các u lympho áo nang. Bệnh bạch cầu tủy và u tương bào cũng có thể bộc lộ cyclin D1, mặc dù với cường độ yếu hơn [86].

Bcl-2: Bcl-2 là thành phần đầu tiên của các protein kết hợp chuyển đoạn được xác định trong u lympho. Khoảng ba phần tư các u lympho nang mang chuyển đoạn t(14;18) làm cho gen bcl-2 được đặt cạnh gen chuỗi nặng của globulin miễn dịch gây hậu quả bộc lộ quá mức bcl-2. Protein này là một phần của phức hợp dị dime được điều hoà bởi việc gắn với một trong nhiều thành viên và thực hiện chức năng "chống chết tế bào theo chương trình" còn ít được hiểu biết [86].

Bcl-6: Protein bcl-6 bộc lộ bình thường trong các lympho bào của trung tâm mầm và có vai trò như một protein điều hoà phiên mã. Trong hạch bình thường nó được phân bố đảo ngược với bcl-2. Khu trú trong nhân của các tế bào u, nó bộc lộ trong nhiều u lympho tế bào B và mất đi cùng với sự tiến triển của u lympho nang. Nó cũng được phát hiện trong các biến thể lympho bào và mô bào của bệnh Hodgkin [86].

CD1a: CD1a là một kháng nguyên xuyên màng bình thường được tìm thấy trong các ức bào ở vùng vỏ và các tế bào Langerhans. Nó liên kết với macroglobulin $\beta 2$ và có vai trò trong phát triển ức bào. Nó được tìm thấy trong phân nhóm u lympho- bệnh bạch cầu nguyên bào lympho T tiền thân.

CD10: CD10 cũng được biết là kháng nguyên ALL (bệnh bạch cầu lympho cấp tính) (CALLA), CD10 là metallopeptidase kẽm trong tế bào tiền thân lympho bào sớm (early lymphoid progenitor) và các tế bào của trung tâm mầm bình thường. Hầu như CD10 luôn bộc lộ trên bề mặt tế bào của các u lympho nguyên bào lympho B tiền thân và các u lympho Burkitt và ít phổ biến hơn trong các bệnh bạch cầu- u lympho nguyên bào lympho T tiền thân. Nhiều u lympho nang và một số u lympho tế bào B lớn lan toả cùng với đa u tủy cũng dương tính [85].

CD15: CD15, hapten X hoặc kháng nguyên X Lewis có thể được xác định bằng kháng thể Leu M1. Lúc đầu nó được ghi nhận là dấu ấn của các tế bào tủy-bạch cầu đơn nhân và được nhận biết như một dấu ấn của các tế bào Reed-Sternberg kinh điển của bệnh Hodgkin kinh điển. Nó âm tính trong các u lympho ác tính không Hodgkin với một ngoại lệ là một số u lympho tế bào lớn mất biệt hoá tiên phát ở da và các u lympho tế bào T ngoại vi khác. Hình thái nhuộm là màng điển hình với các chấm cạnh nhân, vị trí của bộ máy Golgi. Một thể giải phẫu bệnh ngoại khoa đã được ghi nhận là kháng thể này cũng được sử dụng để nhuộm trong ung thư biểu mô tuyến [86].

CD25: Thụ thể Interleukin-2 được gọi là CD25. Lần đầu tiên nó được phân lập từ các lympho bào T, nó cũng được biết là bộc lộ trong bệnh bạch cầu tế bào tủy và bệnh bạch cầu-u lympho tế bào T ở người lớn. Không có kháng thể nào được sử dụng cho lát cắt paraffin [94].

CD30: Kháng nguyên CD30 là một phân nhóm của nhóm lớn các thụ thể của yếu tố hoại tử u và có hiệu quả đa hướng trên các tế bào mang nó. Tăng CD30 hoà tan đã được báo cáo trong một số bệnh. Trong các phòng xét nghiệm bệnh học ngoại khoa CD30 có thể được nhận biết trên mô cắt lạnh với kháng thể Ki-1 và trên lát cắt paraffin với BERH2. Hình thái nhuộm là màng với các chấm cạnh nhân. Nhuộm bào tương cần được xem xét cẩn thận. Các tế bào lớn rải rác và các lympho bào nhỏ " bị hoạt hoá" cũng dương tính trong các hạch bình thường và trong amidan, đặc biệt các ổ trung tâm mầm và trong các vết sần dạng u lympho và gặp trong 95% các trường hợp bệnh Hodgkin kinh điển trong một số tế bào Reed-Sternberg (giống CD15 nhưng không dương tính ở tất cả các tế bào). CD30 cũng dương tính trong một số tế bào u lympho mất biệt hoá đơn phát. Nó cũng dương tính trong các tế bào mầm và một số u hắc tố và vì vậy cũng không đặc hiệu u lympho [94].

CD43: CD43 hình như hoạt động như một phân tử chống dính làm trung gian cho lực đẩy giữa các bạch cầu. Cũng được gọi là leukosialin, protein bị biến đổi bộc lộ trên bề mặt của tất cả bạch cầu trừ một số tế bào nghỉ ngơi. Bộc lộ CD43 trong u lympho liên quan cao với CD5, vì vậy hầu hết các u ác tính tế bào B lympho bào nhỏ (bệnh bạch cầu lympho mạn tính / u lympho lympho bào nhỏ, u lympho áo nang, bệnh bạch cầu tiền lympho bào) thường dương tính, trong khi u lympho nang hiếm khi dương tính. Hình thái bộc lộ rộng rãi ở hầu hết các lympho bào làm cho CD3 không có lợi ích như một

dấu ấn dòng nhưng là một chỉ điểm rất nhạy cho các quần thể lympho bào bị biến đổi [109].

CD45: CD45 là một tyrosin phosphatase của protein màng được tìm thấy trên tất cả các lympho bào trong một số thể. Các kháng thể như 2B11 nhận biết các quyết định kháng nguyên với tất cả các thể giống nhau và được nhận biết là kháng nguyên chung bạch cầu (LCA). Nó đánh dấu tất cả các bạch cầu lưu thông và cố định. Ghép nối mRNA thay thế dẫn đến các thể tương đồng RA, RB, RC, cũng như một thể không có các exon được ghép nối (RO). Một số kháng thể xác định là đặc hiệu cho các quyết định kháng nguyên giới hạn của CD45. Thể RB phổ biến trên các tế bào và vì vậy các kháng thể với nó (như PD7/26) là phổ biến với các kháng thể tất cả bạch cầu mặc dù phạm vi giới hạn của nó không rộng như các kháng thể kháng CD45. CD45RA có mặt chủ yếu trong các lympho bào B trong khi CD45RO khu trú trong các tế bào tuỷ và tế bào T. LCA có lợi trong việc xác định hầu hết các u lympho, trừ khoảng 30% u lympho tế bào lớn mất biệt hoá và hầu hết các bệnh Hodgkin. Một kháng thể kháng CD45RA, 4kB5 không nhạy với các u lympho tế bào B như CD20 và đánh dấu khoảng 5% các trường hợp u lympho tế bào T. Các kháng thể CD45RO như OPD4 và UCHL-1 đánh dấu nhiều lympho tế bào T nhưng cũng đánh dấu các mô bào và tế bào B [109].

CD56: Phân tử dính tế bào thần kinh được đặt tên là CD56. CD56 là dấu ấn tế bào NK cũng được tìm thấy trong phân nhóm các tế bào T CD4+ và CD8+. Nhiều bệnh bạch cầu- u lympho tế bào T và tế bào NK ngoài hạch bộc lộ CD56 không phụ thuộc vào tình trạng hoạt hoá của chúng. Một số tương bào lành tính và ác tính cũng dương tính với CD56 [94].

CD57: Các kháng thể cụm CD57 xác định các tế bào NK bình thường cũng như phân nhóm tế bào T. Vì vậy các u ác tính dương tính với CD57 bao gồm một số nhỏ các bệnh bạch cầu - u lympho nguyên bào lympho T, khoảng ba

phần tư các bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn tế bào T ác tính thấp và một tỷ lệ nhỏ các u lympho tế bào NK. Vì vậy phenotyp điển hình cho một tế bào NK là CD3-, CD5-, CD56-, CD57 [86]-.

CD99: Sản phẩm của gen MIC2 được đánh dấu bằng CD99 và có vai trò điều hoà các phân tử dính giữa các tế bào. Nó được tìm thấy trong nhiều bệnh bạch cầu - u lympho nguyên bào lympho, trong các bệnh bạch cầu loại tuỷ cấp tính, trong một số u lympho tế bào B độ thấp và trong nhiều u đặc [86].

Perforine-Granzyme B: Perforine-Granzyme B là một cặp protein khu trú ở các lympho bào T-độc tế bào và các tế bào NK. Chúng cần thiết cho cả chết tế bào theo chương trình và chết tế bào qua trung gian miễn dịch của các tế bào đích qua tác động gây thủng màng tế bào. Tuy nhiên sự bộc lộ của chúng là bằng chứng của tình trạng hoạt hoá. Chúng là dấu ấn của các u lympho T giống viêm mô mỡ dưới da, bệnh bạch cầu tế bào NK xâm lấn, và các u lympho tế bào NK/T ngoài hạch loại mũi [94].

Ki-67: Các kháng thể Ki-67 nhận biết một protein nhân tham gia vào tỷ lệ tăng sinh tế bào. Nó có thể được sử dụng để đo phân số phát triển bằng cách chia số các tế bào dương tính với tất cả các tế bào có mặt. Chỉ số này liên quan với độ u và quan trọng trong chẩn đoán phân biệt một số u (ví dụ u lympho Burkitt). Tương quan giữa chỉ số Ki-67 và diễn biến bệnh đã được chứng minh với các u lympho của mô lympho phụ thuộc niêm mạc (u MALT) và các u lympho tế bào lớn lan toả [86].

Terminal Deoxynucleotidyl Transferase (TdT): TdT là một ADN polymerase hoạt hoá trong quá trình sắp xếp lại gen globulin miễn dịch và thụ thể của tế bào T vào giai đoạn sớm trong đời sống của các tế bào B và T tiền thân. Chỉ có các nguyên bào lympho B và T sớm bộc lộ TdT. TdT

nhuộm nhân tế bào. TdT là một kháng thể nhạy và đặc hiệu với u lympho-bệnh bạch cầu nguyên bào lympho vì chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh bạch cầu loại tuỷ dương tính [94].

1.2.2. Phân loại u lympho ác tính không Hodgkin

Đã có nhiều hệ thống phân loại u lympho ra đời trong vòng trên ba thập kỷ qua. Phân loại đầu tiên là phân loại của Rappaport [67]

Phân loại sửa đổi của Rappaport

a) Nốt/nang

- Loại lympho bào biệt hoá cao
- Loại lympho bào ít biệt hoá
- Loại hỗn hợp (lympho bào và mô bào)
- Loại mô bào

b) Lan toả

- Loại lympho bào biệt hoá cao
 - + Không có tế bào dạng tương bào
 - + Có tế bào dạng tương bào
- Loại lympho bào, ít biệt hoá
 - + Không có tế bào dạng tương bào
 - + Có tế bào dạng tương bào
- Loại nguyên bào lympho
 - + Nhân cuộn
 - + Nhân không cuộn
- Loại hỗn hợp (lympho bào và mô bào)
- Loại mô bào
 - + Không xơ hoá
 - + Xơ hoá

- U Burkitt
- Loại không biệt hoá
- c) Không xếp loại được
- d) Các loại khác

Phân loại của Lukes và Collins được sử dụng rộng rãi ở Bắc Mỹ. Các u lympho không Hodgkin được chia thành các loại phát sinh từ các tế bào T và B. Đồng thời có thêm vào các loại mô bào và các loại tế bào không xác định được. Các tít tế bào B phổ biến nhất có nguồn gốc từ trung tâm mầm được chia thành các tít tế bào nhỏ có khía, tế bào lớn có khía, tế bào nhỏ không khía và tế bào lớn không khía dựa trên hình ảnh nếp gấp của màng nhân [dẫn theo 67].

Phân loại Lukes và Collins (1974)

- a) Loại tế bào không xác định được
- b) Loại tế bào T
 - Lympho bào nhỏ
 - U sùi dạng nấm và hội chứng Sezary
 - Lympho bào nhân cuộn
 - Sacôm nguyên bào miễn dịch T
- c) Loại tế bào B
 - Lympho bào nhỏ
 - Tế bào dạng lympho tương bào
 - Tế bào tâm nang (thể nốt, lan toả, nốt và lan toả, xơ hoá hoặc không xơ hoá)
 - + Tế bào nhỏ nhân khía
 - + Tế bào lớn nhân khía
 - + Tế bào nhỏ nhân không khía
 - + Tế bào lớn nhân không khía

- Sacôm nguyên bào miễn dịch tế bào B
- d) Loại mô bào
- e) Loại không xếp loại được
- f) Các loại khác

Phân loại được sử dụng rộng rãi ở Anh và các nước châu Âu là phân loại của Lennert và các đồng nghiệp của ông ở Kiel. Các u lympho được chia thành các u có độ ác tính thấp và ác tính cao. Việc xếp độ này dựa trên loại tế bào. Phân loại này cũng chia các u lympho thành loại tế bào B và T.

Phần dưới đây trình bày phân loại Kiel cập nhật (công bố lần đầu năm 1975, cập nhật 1990) [73].

Phân loại Kiel cập nhật

U lympho tế bào B

Độ thấp

Độ cao

U lympho tế bào T

Độ thấp

Độ cao

U lympho mô bào và các bệnh liên quan

U lympho ác tính ngoài hạch

Giả u lympho

Tăng mô bào tế bào Langerhans

Tăng dưỡng bào

Đa u tuỷ

Về mặt quan niệm hai cách xếp loại trên rất giống nhau nhưng về mặt thuật ngữ có khác nhau chút ít. Các tế bào có khía theo phân loại của Lukes và Collins được gọi là tâm bào trong phân loại của Kiel. Cũng như vậy, các tế bào lớn không khía là các nguyên tâm bào. Các tế bào nhỏ không khía có lẽ là tít tế bào của u lympho Burkitt và mới được gọi là nguyên bào lympho B. Vì khía tế bào không phải là đặc điểm nổi bật của tế bào tâm nang và cũng thấy ở các tế bào T, danh pháp Kiel được ưa dùng hơn. Các tâm bào có nhân với chất nhiễm sắc phân bố ngẫu nhiên và hạt nhân không rõ trong khi các nguyên tâm bào có hạt nhân nhỏ, tròn, có xu hướng nằm dưới màng nhân. Các nguyên bào miễn dịch có hạt nhân lớn nằm ở trung tâm.

Xuất phát từ "sự phức tạp" của các cách phân loại trên đã dẫn đến việc Viện Ung thư Quốc gia Mỹ đề xướng một nghiên cứu và đã xây dựng được một "Công thức thực hành ứng dụng cho lâm sàng hay Công thức Thực hành Quốc tế" (Working Formulation for Clinical Usage hay International Working Formulation) [73]. Trong phân loại này, các u lympho được chia thành ba nhóm: độ thấp, độ trung gian và độ cao. Danh pháp của mỗi u lympho theo phân loại của Lukes và Collins nhưng không phân biệt giữa các tít tế bào B và T. Vì phân loại nhằm mục đích điều trị và tiên lượng nên trong một thời gian dài được các nhà lâm sàng ưa dùng.

Phân loại u lympho ác tính không Hodgkin theo WF

Độ thấp

1. U lympho ác tính

Lympho bào nhỏ

tương ứng với bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính

dạng tương bào

2. U lympho ác tính, nang

Ưu thế tế bào nhỏ nhân khía

các vùng lan toả

xơ hoá

3. U lympho ác tính, nang

Hỗn hợp tế bào nhỏ, nhân khía và tế bào lớn

các vùng lan toả

xơ hoá

Độ trung gian

4. U lympho ác tính, nang

Ưu thế tế bào lớn

các vùng lan toả

xơ hoá

5. U lympho ác tính, lan toả

Tế bào nhỏ nhân khía

xơ hoá

6. U lympho ác tính, lan toả

Hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ

xơ hoá

thành phần dạng biểu mô (bán liên)

7. U lympho ác tính, lan toả

Tế bào lớn

tế bào nhân khía

tế bào nhân không khía

xơ hoá

Độ cao

8. U lympho ác tính

Tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch

dạng tương bào

tế bào sáng
 đa hình thái
 thành phần dạng biểu mô

9. U lympho ác tính

Nguyên bào lympho
 tế bào nhân cuộn
 tế bào nhân không cuộn

10. U lympho ác tính

Tế bào nhỏ nhân không khía
 típ Burkitt
 các vùng nang

Các loại

hỗn hợp
 u sùi dạng nấm
 mô bào
 u tương bào ngoài tuỷ
 không xếp loại
 các loại khác

Năm 1994, một nhóm nghiên cứu quốc tế về u lympho gồm 17 thành viên là các nhà bệnh học, huyết học, thuộc các trường Đại học, các Viện, Bệnh viện và các trung tâm nghiên cứu của nhiều nước (Hong Kông, Mỹ, Anh, Pháp, Đức, Ý, Bỉ, Tây Ban Nha và Đan Mạch) đã đưa ra một phân loại mới theo các dòng tế bào B và T bao gồm các típ khác nhau, mỗi típ đều được các thành viên trong nhóm thừa nhận. Đó là phân loại REAL (Revised European American Lymphoma Classification) [73].

Phân loại REAL được trình bày ở bảng dưới đây [73]:

Phân loại REAL

Các u tế bào B

I/ U tế bào B tiền thân

Bệnh bạch cầu / u lympho nguyên bào lympho B tiền thân

II/ Các u tế bào B ngoại vi

1. Bệnh bạch cầu mạn tính, tế bào lympho B / bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho / u lympho tế bào lympho nhỏ
2. U lympho tế bào dạng lympho tương bào / u tế bào miễn dịch.
3. U lympho, tế bào áo nang
4. U lympho tâm nang, thể nang

Các độ tế bào tạm thời : I (tế bào nhỏ), II (hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ),
III (tế bào lớn)

Thứ tự tạm thời : Típ lan tỏa, ưu thế tế bào nhỏ.

5. U lympho tế bào B vùng rìa (marginal zone)

Ngoài hạch: típ MALT ($\pm$ tế bào B dạng bạch cầu đơn nhân)

Thứ tự tạm thời: hạch ($\pm$ tế bào B dạng bạch cầu đơn nhân)

6. Nhóm tạm thời: u lympho vùng rìa của lách ($\pm$ lympho bào nhung mao)
7. Bệnh bạch cầu tế bào tóc
8. U tương bào / u tuỷ tương bào

9. U lympho lan toả tế bào lớn dòng B (thứ típ: u lympho tế bào lớn dòng B, nguyên phát ở trung thất)

10. U lympho Burkitt

11. Loại tạm thời: u lympho tế bào B, độ cao; u giống Burkitt

Các u tế bào T và tế bào gọi là NK (Natural Killer)

I/ U tế bào T tiền thân

U lympho / bệnh bạch cầu nguyên bào lympho T tiền thân

II/ Các u tế bào T ngoại vi và tế bào NK

1. Bệnh bạch cầu lympho T mạn tính / bệnh bạch cầu tiền lympho bào

2. Bệnh bạch cầu tế bào lympho lớn có hạt

Típ tế bào T

Típ tế bào NK

3. U sùi dạng nấm / hội chứng Sezary

4. Các u lympho tế bào T ngoại vi , không xác định

Các loại tế bào tạm thời: tế bào kích thước trung bình, hỗn hợp tế bào lớn và tế bào kích thước trung bình, tế bào lớn, tế bào dạng lympho bán liên.

5. U lympho tế bào T mạch- nguyên bào miễn dịch

6. U lympho mạch-trung tâm (angiocentric)

7. U lympho tế bào T ruột ($\pm$ bệnh ruột kết hợp)

8. U lympho/bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn (HTLV1 +)

9. U lympho tế bào lớn giảm biệt hoá (CD30 +, Các loại tế bào T và tế bào không T không B)

10. Típ tạm thời: u lympho tế bào lớn không biệt hoá, giống Hodgkin.

Không xếp loại được

1. U lympho tế bào B , không xếp loại được (độ thấp / độ cao)
2. U lympho tế bào T, không xếp loại được (độ thấp / độ cao)
3. U lympho ác tính, không xếp loại được.

Năm 2001, Tổ chức Y tế Thế giới đã công bố một bảng phân loại mới về các u của cơ quan tạo máu và lympho [94]. Phân loại này được trình bày ở phần dưới đây:

Phân loại các u lympho theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2001

CÁC U TẾ BÀO B

Các u tế bào B tiền thân

Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tiền thân ^{1/}	9835/3 ¹
u lympho ²	9728/3 ²

Các u tế bào B thuần thực

Bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính ^{1/}	9823/3 ¹
u lympho lympho bào nhỏ ²	9670/3 ²
Bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào B	9833/3
U lympho lympho-tương bào	9671/3
U lympho vùng rìa của lách	9689/3
Bệnh bạch cầu tóc	9940/3
U tuỷ tương bào	9732/3
U tương bào đơn độc của xương	9731/3
U tương bào ngoài xương	9734/3
U lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch của mô lympho phụ thuộc niêm mạc (u lympho MALT)	9699/3

U lympho tế bào B vùng rìa của hạch	9699/3
U lympho nang	9690/3
U lympho áo nang	9673/3
U lympho tế bào B lớn lan toả	9680/3
U lympho tế bào B lớn (ức bào) trung thất	9679/3
U lympho tế bào B lớn trong mạch	9680/3
U lympho tràn dịch tiên phát	9678/3
U lympho Burkitt ¹	9687/3 ¹
bệnh bạch cầu ²	9826/3 ²

CÁC U TẾ BÀO T VÀ TẾ BÀO NK

Các u tế bào T tiên thân

Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho T tiên thân ¹	9837/3 ¹
u lympho ²	9729/3 ²
U lympho tế bào NK nguyên bào**	9727/3

Các u tế bào T và tế bào NK thuần thực

Bệnh bạch cầu tiền lympho bào tế bào T	8934/3
Bệnh bạch cầu lympho bào hạt lớn tế bào T	9831/3
Bệnh bạch cầu / u lympho tế bào T ở người lớn	9827/3
U lympho tế bào NK / T ngoài hạch, typ mũi	9719/3
U lympho tế bào T loại bệnh ruột	9717/3
U lympho tế bào T gan lách	9716/3
U lympho tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da	9708/3
U sùi dạng nấm	9700/3
Hội chứng Sezary	9701/3
U lympho mất biệt hoá da tiên phát	9718/3
U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc biệt	9702/3

U lympho tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch	9705/3
U lympho tế bào T lớn bất thực sản	9714/3

Nhìn chung, phân loại u lympho ác tính không Hodgkin luôn được sửa đổi và hoàn thiện. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2001 vì nó tổng hợp được các kết quả của các bảng phân loại khác trước đó và cũng là phân loại cập nhật nhất [26].

Nghiên cứu trong nước về HMMD u lympho không Hodgkin

Trong nước cũng đã có một số công trình nghiên cứu hoá mô miễn dịch. Lê Đình Roanh và Lê Đình Hoà (1998) cũng đã nghiên cứu về vai trò của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại theo phenotip miễn dịch các u lympho ác tính không Hodgkin [72]. Nghiên cứu của Hứa Thị Ngọc Hà (2002) trên 30 trường hợp u lympho T ngoại vi theo phân loại REAL, tác giả đã đi đến kết luận là hình thái vi thể chỉ gợi ý u lympho T chứ không thể chẩn đoán xác định, do đó trong mọi trường hợp để xác định bệnh nhất thiết phải nhuộm hoá mô miễn dịch [63].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. UNG THƯ VÚ

2.1.1.- Đối tượng:

Đối tượng nghiên cứu gồm 445 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú khám và điều trị tại bệnh viện K Hà nội từ 2001-2002 được nghiên cứu về các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học, hoá mô miễn dịch ER, PR và Her-2/neu. 95 trường hợp được nhuộm hoá mô miễn dịch với p53.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Tất cả các bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu phải có đầy đủ 4 tiêu chuẩn như sau:

- + Được mổ cắt toàn bộ tuyến vú theo phẫu thuật Patey.
- + Được phẫu tích hạch nách.
- + Có chẩn đoán mô học là ung thư biểu mô tuyến vú.
- + Được xét nghiệm hoá mô miễn dịch thụ thể estrogen, progesteron và Her-2/neu.

2.1.2.- Phương pháp

2.1.2.1.- Xác định giai đoạn T

Tất cả các bệnh nhân đều được cắt bỏ toàn bộ vú và lấy toàn bộ hạch nách. Bệnh phẩm phẫu thuật được xác định các đặc điểm đại thể, đo kích thước u, lấy kích thước lớn nhất để sử dụng cho việc xác định giai đoạn T (kích thước u nguyên phát) của u theo AJCC,1993 như sau:

T: U nguyên phát gồm:

Tx: Không thể xác định được

T0: Không có bằng chứng về u nguyên phát

Tis: Ung thư biểu mô tại chỗ/không xâm nhập (thùy, ống, bệnh Paget)

T1: U có kích thước lớn nhất < 2cm

T2: U có kích thước lớn nhất 2-5 cm

T3: u có kích thước lớn nhất > 5 cm

T4: U cố định vào thành ngực. Phù, da cam. Loét da.

2.1.2.2.- Phương pháp mô học

Các bệnh phẩm khối u được cố định trong formol 10%, sau đó chuyển đúc trong paraffin, cắt và nhuộm Hematoxylin và Eosin, một số trường hợp được nhuộm PAS. Đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học.

Phân loại mô bệnh học

Do chưa có điều kiện áp dụng phân loại mới của Tổ chức y tế Thế giới năm 2003, trong nghiên cứu này chúng tôi xếp loại theo bảng phân loại của tổ chức y tế thế giới (năm 1981) được cải biên bởi Rosen và Oberman (1993) như sau:

1.- Ung thư biểu mô không xâm nhập

1.1.- Ung thư biểu mô ống tại chỗ.

- với bệnh Paget.

1.2.- Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ

2.- Ung thư biểu mô xâm nhập

2.1.- Ung thư biểu mô ống xâm nhập

- với bệnh Paget

- 2.2.- Ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội
- 2.3.- Ung thư biểu mô tiểu thụ xâm nhập
- 2.4.- Ung thư biểu mô tuỷ
- 2.5.- Ung thư biểu mô nhầy
- 2.6.- Ung thư biểu mô nhú xâm nhập
- 2.7.- Ung thư biểu mô ống nhỏ
- 2.8.- Ung thư biểu mô tuyến nang
- 2.9.- Ung thư biểu mô chế tiết
- 2.10.- Ung thư biểu mô tuyến tiết rụng đầu
- 2.11.- Ung thư biểu mô dị sản
- 2.12.- Ung thư biểu mô có tế bào khổng lồ dạng huỷ cốt bào
- 2.13.- Ung thư biểu mô tăng chế tiết dạng nang có xâm nhập
- 2.14.- Ung thư biểu mô với biệt hoá nội tiết
- 2.15.- Ung thư biểu mô giàu glycogen
- 2.16.- Ung thư biểu mô giàu lipid
- 2.17.- Ung thư biểu mô dạng sàng xâm nhập

Cách đánh giá độ mô học

Về phân độ mô học chúng tôi áp dụng cách phân độ của Scarff- Bloom
 - Richardson áp dụng cho các ung thư biểu mô ống xâm nhập. Phân độ này

dựa vào ba yếu tố: sự hình thành các ống nhỏ, mức đa hình thái nhân và hoạt động nhân chia. Mỗi yếu tố được cho từ 1 đến 3 điểm như sau:

- Sự hình thành các ống nhỏ:

+ 1 điểm: phần lớn diện tổn thương có hình thành các ống tuyến nhỏ

+ 2 điểm: có những vùng có hình thành các ống tuyến rõ rệt xen lẫn với những vùng tế bào u xâm nhập không có hình ống tuyến

+ 3 điểm: Không có các hình ống tuyến

- Mức đa hình thái của nhân:

+ 1 điểm: kích thước nhân tế bào u tương đối đồng đều, hình dạng ít thay đổi

+ 2 điểm: mức độ trung gian

+ 3 điểm: kích thước và hình dạng nhân thay đổi lớn, đặc biệt là có các nhân to, dị dạng, hạt nhân rõ.

- Hoạt động nhân chia: Quan sát ở độ phóng đại 400 lần:

+ 1 điểm: có 1 đến 10 nhân chia trên 10 vi trường liên tiếp

+ 2 điểm: có từ 11 đến 20 nhân chia trên 10 vi trường

+ 3 điểm: có số nhân chia trên 20 nhân chia trên 10 vi trường.

Độ mô học được xếp là tổng số điểm của ba yếu tố cộng lại và được tính như sau:

- Độ I, biệt hoá rõ: 3-5 điểm

- Độ II, biệt hoá vừa: 6-7 điểm

- Độ III, biệt hoá kém: 8-9 điểm

2.1.2.3. Phương pháp hoá mô miễn dịch

Phương pháp hoá mô miễn dịch sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng các kháng nguyên đặc hiệu (estrogen, progesteron và Her-2/neu) áp dụng cho các mảnh cắt mô đã chuyển đúc trong paraffin. Các bước kỹ thuật như sau:

Phương pháp hoá mô miễn dịch với thụ thể estrogen và progesteron

1. Tiêu bản sau khi tẩy paraffin được chuyển vào nước cất 2 lần $\times$ 5 phút
2. Khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch H_2O_2 3% 2 lần $\times$ 2 phút
3. Bộc lộ kháng nguyên bằng cách đặt tiêu bản trong dung dịch đệm citrat pH 6, đun cách thủy trong nồi áp xuất, để trong 5 phút sau khi sôi
4. Tiêu bản để nguội dần rồi nhúng trong nước cất 2 lần
5. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (Tris -Buffer-Saline) pH 7,6 $\times$ 5 phút
6. Khử các protein không đặc hiệu bằng Bovine-Serum-Albumin $\times$ 5 phút
7. Phủ kháng thể kháng estrogen hoặc progesteron trong 60 phút
8. Rửa trong TBS 2 lần $\times$ 5 phút
9. Phủ Biotinylated Secondary Antibody trong 30 phút
10. Rửa trong TBS 2 lần $\times$ 5 phút
11. Phủ phức hợp Avidin-Biotin (ABC) trong 30 phút
12. Rửa TBS 2 lần $\times$ 5 phút
13. Phủ dung dịch Diaminobenzidine (DAB) trong 10 phút
14. Rửa nước chảy trong 5 phút
15. Nhuộm hematoxylin trong 30 giây
16. Khử nước, làm sạch, gắn lá kính, đọc kết quả bằng kính hiển vi quang học

Cách đánh giá kết quả. Phản ứng dương tính biểu hiện bằng màu nâu đỏ của nhân tế bào. Phần u lành tính của tuyến vú được coi là chứng dương tính.

Chúng tôi đánh giá phản ứng dương tính theo Allred (1998) tính theo tỷ lệ (PS) và cường độ (IS) [44]:

PS: 0; 1 → 1/100 2 → 1/10 3 → 1/3; 4 → 2/3; 5 → 1

IS: 0 = Âm tính 1 = Yếu 2 = Vừa 3 = Mạnh

TS (Tổng điểm) = PS + IS {được xếp từ 0 đến 8}. Phản ứng dương tính khi TS > 0.

Phương pháp hoá mô miễn dịch với Her 2/neu:

Phương pháp hoá mô miễn dịch với Her-2/neu được tiến hành như sau:

1. Tiêu bản sau khi tẩy paraffin được chuyển vào nước cất 2 lần × 5 phút
2. Khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch H₂O₂ 3% 2 lần × 2 phút
3. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (Tris -Buffer-Saline) pH 7,6 × 5 phút
4. Khử các protein không đặc hiệu bằng Bovine-Serum-Albumin × 5 phút
5. Phủ kháng thể kháng Her-2/neu trong 60 phút
6. Rửa trong TBS 2 lần × 5 phút
7. Phủ Biotinylated Secondary Antibody trong 30 phút
8. Rửa trong TBS 2 lần × 5 phút
9. Phủ phức hợp Avidin-Biotin (ABC) trong 30 phút
10. Rửa TBS 2 lần × 5 phút
11. Phủ dung dịch Diaminobenzidine (DAB) trong 10 phút
12. Rửa nước chảy trong 5 phút
13. Nhuộm hematoxylin trong 30 giây
14. Khử nước, làm sạch tiêu bản, gắn lá kính rồi đọc kết quả bằng kính hiển vi quang học.

Kết quả: Phản ứng dương tính thể hiện bằng màu nâu đỏ ở màng và bào tương tế bào. Chứng âm là biểu mô lành tuyến vú vì không có sự bộc lộ Her-2/neu trong các biểu mô lành tính thường có trong các lát cắt mô. Dương tính giả cũng sẽ được xác định khi phản ứng nhuộm màu gặp ở các tế bào biểu mô tuyến lành. Chứng dương được xác định bằng các trường hợp dương tính thật trong cùng một lô nhuộm. Như vậy những trường hợp dương tính giả và âm tính giả được loại khỏi nghiên cứu trong quá trình đánh giá. Trường hợp xét nghiệm không đạt yêu cầu thì được nhuộm lại.

Phương pháp hoá mô miễn dịch với p53

Phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch với p53 giống như cách nhuộm Her-2/neu, riêng ở bước 5, các tiêu bản được phủ kháng thể chuột kháng p53 của người.

Kết quả phản ứng dương tính có màu nâu đỏ ở nhân tế bào.

2.2.4. Xử lý số liệu: theo chương trình Epi- Info 6.04 và phần mềm SPSS 10.0.

2.2. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

2.2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 225 bệnh nhân mắc bệnh u lympho ác tính không Hodgkin được khám và điều trị tại bệnh viện K Hà nội từ 1995 - 2003 có các khối nén được lưu giữ được nhuộm hoá mô miễn dịch. Trong số các trường hợp này có 110 trường hợp được xét nghiệm hoá mô miễn dịch tại Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ và Trung tâm bệnh học Dahl-Chase và 115 trường hợp được nhuộm hoá mô miễn dịch tại Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện K Hà Nội.

2.2.2. Phương pháp

2.2.2.1. Nghiên cứu mô học

Các bệnh phẩm khối u được cố định trong formol 10%, sau đó chuyển đúc trong paraffin. Cắt và nhuộm theo phương pháp Hematoxylin- Eosin.

Đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học.

2.2.2.2. Phương pháp hoá mô miễn dịch

Phương pháp hoá mô miễn dịch sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng các kháng nguyên đặc hiệu áp dụng cho các mảnh cắt mô đã chuyển đúc trong paraffin. Các bước kỹ thuật như sau:

Phương pháp hoá mô miễn dịch

1. Tiêu bản sau khi tẩy paraffin được chuyển vào nước cất 2 lần $\times$ 5 phút
2. Khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch H_2O_2 3% 2 lần $\times$ 2 phút
3. Bộc lộ kháng nguyên bằng cách đặt tiêu bản trong dung dịch đệm citrat pH 6, đun cách thuỷ trong nồi áp suất, để trong 5 phút sau khi sôi.
4. Tiêu bản để nguội dần rồi nhúng trong nước cất 2 lần
5. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (Tris -Buffer-Saline) pH 7,6 $\times$ 5 phút
6. Khử các protein không đặc hiệu bằng Bovine-Serum-Albumin $\times$ 5 phút
7. Phủ kháng thể kháng estrogen hoặc progesteron trong 60 phút
8. Rửa trong TBS 2 lần $\times$ 5 phút
9. Phủ Biotinylated Secondary Antibody trong 30 phút
10. Rửa trong TBS 2 lần $\times$ 5 phút
11. Phủ phức hợp Avidin-Biotin (ABC) trong 30 phút
12. Rửa TBS 2 lần $\times$ 5 phút
13. Phủ dung dịch Diaminobenzidine (DAB) trong 10 phút
14. Rửa nước chảy trong 5 phút
15. Nhuộm hematoxylin trong 30 giây

16. Khử nước, làm sạch, gắn lá kính, đọc kết quả bằng kính hiển vi quang học

Cách đánh giá kết quả. Phản ứng dương tính biểu hiện bằng màu nâu đỏ. Tuỳ theo kháng thể dùng, phản ứng có thể xảy ra ở màng tế bào hoặc bào tương.

Các kháng thể đã sử dụng bao gồm:

1. Nhóm các kháng thể xác định phenotyp miễn dịch của các u lympho: ALK-1, bcl-2, bcl-6, CD3, CD5, CD10, CD15 (Leu-1), CD1a, CD2, CD20 (L26), CD21, CD23, CD30 (Ber-H2, Ki-1), CD35, CD43, CD45RA (LCA), CD45RO (UCHL-1), CD68, CD79a, Cycline D-1, IgD, Kappa, Lambda, Perforine-Granzyme B, TdT.
2. Nhóm các kháng thể xác định đại thực bào: Alpha1-antitrypsine, Kp-1, LEUM1, Lyzozym, Mac387.
3. Nhóm các kháng thể xác định các tế bào biểu mô: Pankeratin, Cam 5.2, Cytokeratin AE1-3 và CEA để chẩn đoán phân biệt với ung thư biểu mô không biệt hoá.
4. Nhóm các kháng thể chẩn đoán phân biệt u lympho ác tính với các sacôm: Actin, Desmin, MSA (Muscle Specific Actin), Vimentin.
5. Nhóm các kháng thể chẩn đoán phân biệt các u lympho với các u thần kinh-nội tiết: Chromogranin, NSE (Neuron Specific Enolase) Synaptophysin.
6. Nhóm các kháng thể chẩn đoán phân biệt u lympho ác tính với u hạch tố ác tính: HMB-45, S-100.
7. Kháng thể đánh dấu chỉ số các tế bào tăng sinh: Ki-67 (MIB-1).
8. Kháng thể chẩn đoán phân biệt với sacôm Ewing: O13.
9. Xác định EBV (sử dụng thử nghiệm EBER).
10. Kháng thể xác định p53.

11. Kháng thể xác định phosphatase kiềm rau thai (PLAP [Placental Alkaline Phosphatase]) giúp chẩn đoán phân biệt u lympho với u loạn phát tế bào mầm.

Mỗi lần làm phản ứng đều có chứng dương và chứng âm. Chứng dương là amidan và các tế bào lympho không u trên chính tiêu bản được xét nghiệm. Chứng âm là tiêu bản phủ kháng thể không đặc hiệu thay cho kháng thể thứ nhất. Những trường hợp nhuộm không đạt yêu cầu đều được nhuộm lại. Do đó loại trừ được các trường hợp dương tính giả hoặc âm tính giả.

2.2.2.3. Phân loại mô bệnh học

Việc phân loại mô bệnh học chúng tôi dựa vào kết quả phân tích đồng thời mô học và hoá mô miễn dịch và xếp loại theo bảng phân loại của WHO năm 2001 [94].

2.2.3. Xử lý số liệu: theo chương trình Epi- Info 6.4 và phần mềm SPSS 10.0.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. UNG THƯ VÚ

Qua nghiên cứu 445 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú chúng tôi thu được các kết quả dưới đây:

3.1. Phân bố tuổi của bệnh nhân

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của bệnh nhân

	Số ca	Tỷ lệ (%)
< 30	9	2,0
31 - 40	88	19,8
41 - 50	187	42,0
51 - 60	127	28,5
> 60	34	7,6
Tổng số	445	100

Bảng trên cho thấy:

- Lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 41 - 50 tuổi (42%).
- Đứng hàng thứ hai là lứa tuổi 51 - 60 tuổi (28,5%).
- Đứng hàng thứ ba là lứa tuổi 31 - 40 tuổi.
- Các bệnh nhân dưới 30 tuổi và > 60 tuổi chiếm tỷ lệ thấp (theo thứ tự là 2% và 7,6%).
- Nếu tính chung lứa tuổi 41 - 60 tuổi thì tỷ lệ này là 70,5%

3.2. Kết quả nhuộm ER, PR, Her-2/neu và p53

Kết quả nhuộm ER và PR được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 3.2. Kết quả nhuộm ER và PR

	Số ca	Tỷ lệ (%)
ER + và/hoặc PR+	288	64,7
ER +	276	62,0
PR+	247	55,5
Cả ER- và PR-	137	35,3

Bảng trên cho thấy:

Tỷ lệ ER+ và/hoặc PR+ là 64,7%.

Nếu tính riêng kết quả nhuộm của từng loại dấu ấn, tỷ lệ ER dương tính là 62%, tỷ lệ PR dương tính là 55,5%.

Cả hai thụ thể ER và PR đều âm tính là 35,3%.

Kết quả nhuộm Her-2/neu và p53 được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 3.3. Kết quả nhuộm Her-2/neu

	Số ca	Số +	Tỷ lệ (%)
Her-2/neu +	445	117	39,8
p53	95	40	42,1

Tỷ lệ Her-2/neu dương tính là 39,8%

Có 95 trường hợp được nhuộm p53, tỷ lệ p53 dương tính là 42,1%.

3.3. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với tuổi

Liên quan giữa ER+ với lứa tuổi được trình bày ở bảng 3.5:

Bảng 3.4. Liên quan giữa ER+ với tuổi

	Số ca	Số ER+	Tỷ lệ (%)
< 30	9	6	66,7
31 - 40	88	58	65,9
41 - 50	187	115	61,5
51 - 60	127	79	62,2
> 60	34	18	52,9
Tổng số	445	276	62

Bảng trên cho thấy tuổi càng tăng, tỷ lệ ER+ càng giảm.

Liên quan giữa PR+ với tuổi được trình bày ở bảng 3.6:

Bảng 3.5. Liên quan giữa PR+ với tuổi

	Số ca	Số PR+	Tỷ lệ (%)
< 30	9	6	66,7
31 - 40	88	57	64,8
41 - 50	187	104	55,6
51 - 60	127	64	50,4
> 60	34	16	47,8
Tổng số	445	167	55,5

Bảng trên cho thấy tuổi càng tăng, tỷ lệ PR+ càng giảm.

Liên quan giữa Her-2/neu với tuổi được trình bày ở bảng 3.7:

Bảng 3.6. Liên quan của Her-2/neu+ với tuổi

	Số ca	Số Her-2/neu+	Tỷ lệ (%)
< 30	9	5	55,6
31 - 40	88	41	46,6
41 - 50	187	68	36,8
51 - 60	127	52	40,9
> 60	34	11	32,4
Tổng số	445	177	39,8

Bảng trên cũng cho thấy tuổi càng tăng tỷ lệ Her-2/neu dương tính càng giảm.

3.4. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với giai đoạn TNM

Chỉ có 209 trường hợp được đánh giá giai đoạn lâm sàng

Bảng 3.7. Phân loại bệnh nhân theo giai đoạn bệnh (n = 209)

Giai đoạn	Số ca	Tỷ lệ (%)
I	1	0,5
IIa	14	6,7
IIb	106	50,7
IIIa	45	21,5
IIIb	38	18,2
IV	5	2,4
Tổng số	209	100

Bảng 3.8. Liên quan giữa tỷ lệ ER+ với giai đoạn lâm sàng TNM

Giai đoạn	Số ca	ER+	Tỷ lệ (%)
I	1	0	0
IIa	14	10	71,4
IIb	106	58	54,7
IIIa	45	23	51,1
IIIb	38	20	52,6
IV	5	5	100
Tổng số	209	116	55,5

Bảng 3.8 cho thấy giai đoạn lâm sàng càng tăng, tỷ lệ ER+ càng giảm, trừ giai đoạn IV số trường hợp có ít, 5/5 trường hợp đều dương tính.

Bảng 3.9. Liên quan giữa tỷ lệ PR+ với giai đoạn lâm sàng TNM

Giai đoạn	Số ca	PR+	Tỷ lệ (%)
I	1	0	0
IIa	14	10	71,4
IIb	106	51	48,1
IIIa	45	19	42,2
IIIb	38	18	47,4
IV	5	4	80
Tổng số	209	102	48,8

Bảng 3.9 cũng cho thấy giai đoạn lâm sàng càng tăng, tỷ lệ PR+ càng giảm, trừ giai đoạn IV số trường hợp có ít, 4/5 trường hợp dương tính.

Bảng 3.10. Liên quan giữa tỷ lệ Her-2/neu+ và giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn	Số ca	Her-2/neu+	Tỷ lệ (%)
I	1	0	0
IIa	14	7	50,0
IIb	106	45	42,5
IIIa	45	22	48,9
IIIb	38	22	57,9
IV	5	2	40
Tổng số	209	98	46,9

Bảng 3.10 cho thấy không có liên quan có ý nghĩa giữa tỷ lệ Her-2/neu+ và giai đoạn lâm sàng.

3.5. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với kích thước u trên đại thể (pT)

Bảng 3.11. Liên quan giữa ER+ và kích thước u trên đại thể (pT)

Kích thước u	Số ca	ER+	Tỷ lệ
< 2 cm	41	27	65,9
2 - 5 cm	203	115	56,7
> 5 cm	19	10	52,6
Tổng số	263	152	57,8

Bảng trên cho thấy kích thước u trên đại thể càng lớn, tỷ lệ ER+ càng giảm, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Bảng 3.12. Liên quan giữa PR+ và kích thước u

Kích thước u	Số ca	PR+	Tỷ lệ
< 2 cm	41	15	63,4
2 - 5 cm	203	106	52,2
> 5 cm	19	10	52,6
Tổng số	263	121	54,0

Bảng trên cho thấy kích thước u càng lớn, tỷ lệ PR+ càng giảm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Bảng 3.13. Liên quan giữa Her-2/neu+ và kích thước u

Kích thước u	Số ca	Her-2/neu+	Tỷ lệ
< 2 cm	41	16	39,0
2 - 5 cm	203	73	36,0
> 5 cm	19	12	63,2
Tổng số	263	101	38,4

Nhận xét: tỷ lệ Her-2/neu+ cao nhất khi u có kích thước >5 cm (63,2%), tuy nhiên liên quan giữa Her-2/neu+ và kích thước u không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

3.6. Liên quan giữa ER, PR, Her-2/neu và tình trạng di căn hạch

Bảng 3.14. Tình trạng di căn hạch nách

Tình trạng di căn	Số ca	Tỷ lệ
Không di căn	217	48,8
Có di căn	228	51,2

Bảng 3.15. Tỷ lệ ER+ theo số lượng hạch di căn

Tình trạng di căn	Số ca	ER+	Tỷ lệ
Không di căn	217	140	64,5
Di căn 1 - 3 hạch	112	72	64,3
Di căn 4 - 9 hạch	95	54	56,8
Di căn > 9 hạch	21	10	47,6

Kết quả ở bảng trên cho thấy số hạch di căn càng nhiều, tỷ lệ ER+ càng thấp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Bảng 3.16. Tỷ lệ PR+ theo số lượng hạch di căn

Tình trạng di căn	Số ca	PR+	Tỷ lệ
Không di căn	217	128	59,0
Di căn 1 - 3 hạch	112	63	56,3
Di căn 4 - 9 hạch	95	50	52,6
Di căn > 9 hạch	21	6	28,6

Bảng trên cho thấy số hạch di căn càng nhiều, tỷ lệ PR+ càng thấp, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng. 3.17. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính theo số hạch di căn

Tình trạng di căn	Số ca	Her-2/neu	Tỷ lệ
Không di căn	217	95	39,2
Di căn 1 - 3 hạch	112	44	39,3
Di căn 4 - 9 hạch	95	37	38,9
Di căn > 9 hạch	21	11	52,4

Kết quả ở bảng trên cho thấy tuy số trường hợp ung thư vú có >9 hạch di căn có tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao hơn các trường hợp không có di căn hạch, di căn từ 1-3 hạch và di căn từ 4-9 hạch, tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ Her-2/neu dương tính giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

3.2. Liên quan giữa típ mô học với ER, PR và Her-2/neu

3.2.1. Phân loại mô học

Bảng 3.18. Phân bố bệnh nhân ung thư vú theo loại mô học

Loại mô học	Số ca	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô ống xâm nhập (loại kinh điển)	362	81,3
Ung thư biểu mô ống xâm nhập nội ống trội	35	7,9
Ung thư biểu mô nội ống	3	0,7
Ung thư biểu mô tiểu thùy	26	5,8
Ung thư biểu mô nhú	5	1,1
Ung thư biểu mô nhầy	7	1,6
Ung thư biểu mô ống tủy	3	0,7
Ung thư biểu mô mắt sàng	1	0,2
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	0,2
Ung thư biểu mô tế bào bán hủy	1	0,2
Carcinosacôm	1	0,2

Kết quả ở bảng trên cho thấy:

- Ung thư biểu mô ống xâm lấn loại không đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất (81,3%).

- Đứng hàng thứ hai là ung thư biểu mô ống xâm lấn có thành phần nội ống trội (7,9%).
- Đứng hàng thứ ba là ung thư biểu mô tiểu thùy (5,8%).
- Các loại khác chiếm tỷ lệ thấp (từ 0,2% đến 1,6%).

3.2.2. Tỷ lệ ER dương tính theo loại mô học

Tỷ lệ ER dương tính theo loại mô học được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 3.19 . Tỷ lệ ER dương tính theo loại mô học

Loại mô học	Số ca	ER+	%
Ung thư biểu mô ống xâm nhập (loại kinh điển)	362	223	61,6
Ung thư biểu mô ống xâm lấn nội ống trội	35	15	42,9
Ung thư biểu mô nội ống	3	3	100
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	26	22	84,6
Ung thư biểu mô nhú	5	3	60
Ung thư biểu mô nhầy	7	5	71,4
Ung thư biểu mô ống tủy	3	2	66,7
Ung thư biểu mô mất sàng	1	1	100
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	1	100
Ung thư biểu mô tế bào bán hủy	1	1	100
Carcino-sacôm	1	0	0

Bảng trên cho thấy ung thư biểu mô ống xâm lấn loại loại kinh điển (loại không đặc biệt) và ung thư biểu mô ống có thành phần nội ống trội có tỷ lệ ER+ thấp hơn các loại đặc biệt.

3.2.3. Tỷ lệ PR dương tính theo loại mô học

Tỷ lệ PR dương tính theo loại mô học được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 3.20. Tỷ lệ PR dương tính theo loại mô học

Loại mô học	Số ca	PR+	%
Ung thư biểu mô ống xâm nhập (loại kinh điển)	362	197	54,4
Ung thư biểu mô ống xâm nhập nội ống trội	35	17	48,6
Ung thư biểu mô nội ống	3	3	100
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	26	20	76,9
Ung thư biểu mô nhú	5	2	40,0
Ung thư biểu mô nhầy	7	4	57,1
Ung thư biểu mô ống tuỷ	3	2	66,7
Ung thư biểu mô mắt sàng	1	1	100
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	1	100
Ung thư biểu mô tế bào bán huỷ	1	0	0
Carcino-sacôm	1	0	0

Bảng trên cho thấy:

Ung thư biểu mô nội ống có tỷ lệ dương tính cao nhất (3/3 trường hợp).

Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập cũng có tỷ lệ dương tính cao (76,9%).

Ung thư biểu mô tuỷ và ung thư biểu mô nhầy cũng có tỷ lệ dương tính cao, theo thứ tự là 66,7% và 57,1%.

Ung thư biểu mô ống xâm nhập loại kinh điển và ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội có tỷ lệ dương tính thấp (54,4% và 48,6%).

Như vậy loại ống xâm nhập kinh điển và loại có thành phần nội ống trội có tỷ lệ PR+ thấp hơn các loại đặc biệt, trừ trường hợp ung thư biểu mô nhầy.

3.2.4. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính theo loại mô học

Bảng 3.21. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính theo loại mô học

Loại mô học	Số ca	Her-2+	%
Ung thư biểu mô ống xâm nhập (loại kinh điển)	362	145	40,1
Ung thư biểu mô ống xâm lấn nội ống trội	35	20	57,1
Ung thư biểu mô nội ống	3	1	33,3
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	26	3	11,5
Ung thư biểu mô nhú	5	1	20,0
Ung thư biểu mô nhầy	7	3	42,9
Ung thư biểu mô ống tuỷ	3	2	66,7
Ung thư biểu mô mắt sàng	1	0	0
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	1	100
Ung thư biểu mô tế bào bán huỷ	1	0	0
Carcino-sacôm	1	1	100

Bảng trên cho thấy trong số các loại ung thư biểu mô có số lượng các trường hợp tương đối lớn, tỷ lệ Her-2/neu dương tính như sau:

- Ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển có thành phần nội ống trội có tỷ lệ dương tính cao (57,1%)
- Sau đó là loại ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (40,1%).

- Loại ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập có tỷ lệ Her-2/neu dương tính thấp hơn (11,5%).
- Các loại khác có số các trường hợp thấp nên việc tính tỷ lệ ít có ý nghĩa.

3.4. Liên quan giữa ER, PR, Her-2/neu, p53 và độ mô học

Bảng 3.22. Phân độ mô học của ung thư biểu mô

Độ mô học	Số ca	Tỷ lệ
Độ I	30	6,7
Độ II	356	80,0
Độ III	59	13,3
Tổng số	445	100

Bảng trên cho thấy: Độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất (80,0%); Độ III chiếm 13,3%; Độ I chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,7%).

Bảng 3.23. Tỷ lệ ER theo độ mô học

Độ mô học	Số ca	ER+	Tỷ lệ
Độ I	30	19	63,3
Độ II	356	215	60,4
Độ III	59	42	71,2%
Tổng số	445	276	62

Bảng trên cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ ER+ giữa các độ mô học không có ý nghĩa thống kê, độ mô học III có tỷ lệ ER dương tính cao.

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ PR+ theo độ mô học được trình bày ở bảng 3.26 dưới đây:

Bảng 3.24. Tỷ lệ PR dương tính theo độ mô học

Độ mô học	Số ca	PR+	Tỷ lệ
Độ I	30	16	53,3
Độ II	356	193	54,2
Độ III	59	38	64,4
Tổng số	445	247	55,5

Bảng trên cho thấy:

- Tỷ lệ PR+ tăng theo độ mô học
- Sự khác biệt về tỷ lệ PR dương tính giữa các độ mô học cũng không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.25. Tỷ lệ Her-2/neu theo độ mô học

Độ mô học	Số ca	Her-2/neu+	Tỷ lệ
Độ I	30	15	50,0
Độ II	356	140	39,3
Độ III	59	22	37,3
Tổng số	445	177	39,8

Bảng trên cho thấy:

- Tỷ lệ Her-2/neu+ giảm theo độ mô học
- Sự khác biệt về tỷ lệ PR dương tính giữa các độ mô học cũng không có ý nghĩa thống kê.

Liên quan giữa p53 và độ mô học

Bảng 3.26. Liên quan giữa p53 và độ mô học

Độ mô học	Số ca	p53+	Tỷ lệ
Độ I	12	15	25
Độ II	68	28	41,2
Độ III	15	9	60
Tổng số	95	40	42,1

Kết quả ở bảng trên cho thấy tỷ lệ các trường hợp p53 dương tính là 42,1%.

Tỷ lệ p53 dương tính tăng theo độ mô học (độ I, 25%; độ II, 41,2% và độ III, 60%).

3.2. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

3.2.1. Kết quả nghiên cứu về tuổi và giới

Bảng 3.27. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi

Lứa tuổi	Nam		Nữ		Cả nam và nữ	
	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ
≤ 10	8	7,1	4	3,6	12	5,3
11 - 20	10	8,8	8	7,2	18	8,0
21 - 30	7	6,1	3	2,7	10	4,4
31 - 40	17	14,9	18	16,3	35	15,6
41 - 50	22	19,3	24	21,6	46	26,4
51 - 60	17	14,9	25	22,5	42	18,7
> 60	33	28,9	29	26,1	62	27,6
Tổng số	114	50,7	111	49,3	225	100,0

Bảng trên cho thấy:

- Lứa tuổi hay gặp nhất ở cả nam và nữ là 41 đến 50 tuổi (26,4%) và trên 60 tuổi (27,6%).
- Nam chiếm 50,7% và nữ chiếm 49,3%, tỷ lệ nam trên nữ là 114/111

Bảng 3.28. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi ở u lympho tế bào B

Lứa tuổi	Nam		Nữ		Cả nam và nữ	
	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ
≤ 10	3	3,6	2	2,3	5	2,9
11 - 20	6	7,3	3	3,5	9	5,3
21 - 30	4	4,8	2	2,3	6	3,5
31 - 40	13	15,6	14	16,1	27	15,9
41 - 50	15	18,1	21	24,1	36	31,2
51 - 60	15	18,1	21	24,1	36	31,2
> 60	27	32,5	24	27,6	51	30,0
Tổng số	83	48,8	87	51,2	170	100,0

Bảng 3.29. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi ở u lympho tế bào T

Lứa tuổi	Nam		Nữ		Cả nam và nữ	
	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ
≤ 10	4	15,4	1	4,8	5	10,6
11 - 20	2	7,7	5	23,8	7	14,9
21 - 30	3	11,5	1	4,8	4	8,5
31 - 40	2	7,7	4	19,0	6	12,8
41 - 50	8	30,8	2	9,5	10	21,3
51 - 60	2	7,7	3	14,3	5	10,6
> 60	5	19,2	5	23,8	10	21,3
Tổng số	26	55,3	21	44,7	47	100,0

3.2. Phân loại u lympho theo vị trí

Bảng 3.30. Phân loại u lympho theo vị trí

Vị trí	Số ca	Tỷ lệ (%)
Hạch	162	72,0
Hốc mắt	3	1,3
Vòm họng	1	0,4
Hốc mũi	1	0,4
Hầu họng	2	0,9
Tuyến giáp	1	0,4
Amidan	15	6,7
Lưỡi	1	0,4
Tuyến nước bọt	3	1,3
Lợi	2	0,9
Dạ dày	11	4,9
Ruột non	2	0,9
Đại tràng	2	0,9
Vú	7	3,1
Buồng trứng	1	0,4
Tử cung	1	0,4
Da	4	1,8
Phân mềm	2	0,9
Xương	3	1,3
Tủy xương	1	0,4
Tổng số	225	100,0

Bảng trên cho thấy u lympho ở hạch chiếm tỷ lệ cao nhất (72%), các u ở các vị trí ngoài hạch thường gặp hơn là amidan (6,7%), dạ dày (4,9%) và vú (3,1%), các vị trí khác chiếm tỷ lệ thấp.

Bảng 3.31. Phân loại u lympho tế bào B và T theo vị trí

Vị trí	Tế bào B		Tế bào T		Cả tế bào B và T	
	Số ca	%	Số ca	%	Số ca	%
Hạch	119	70,0	38	81,1	157	72,4
Hốc mắt	3	1,8	0	0	3	1,5
Hốc mũi	0	0	1	2,1	1	0,5
Vòm họng	1	0,6	0	0	1	0,5
Hạ họng	1	0,6	1	2,1	2	0,9
Tuyến giáp	1	0,6	0	0	1	0,5
Amidan	15	10,2	0	0	15	6,9
Luối	1	0,6	0	0	1	0,5
Tuyến nước bọt	3	1,8	0	0	3	1,5
Lợi	2	1,2	0	0	2	0,9
Dạ dày	10	6,0	1	2,1	11	5,1
Ruột non	1	0,6	1	2,1	2	0,9
Đại tràng	2	1,2	0	0	2	0,9
Vú	6	3,6	1	2,1	7	3,2
Buồng trứng	1	0,6	0	0	1	0,5
Da	2	1,2	2	4,2	4	1,8
Xương	1	0,6	2	4,2	3	1,4
Tủy xương	1	0,6	0	0	1	0,5
Tổng số	170	78,3	47	21,7	217	100,0

Bảng trên cho thấy:

Trong các u lympho tế bào B (n = 170), bệnh ở hạch chiếm 70%, đứng hàng thứ hai là u lympho B ở amidan (10,2%), sau đó là u lympho B ở dạ dày (6%) và u lympho ở vú (3,6), các vị trí còn lại chiếm tỷ lệ thấp.

Trong các u lympho tế bào T ($n = 47$), u lympho hạch chiếm 81,1%, u lympho ở xương 2 trường hợp (4,2%) và ở da 2 trường hợp (4,2%); các vị trí còn lại là hốc mũi, hạ họng, dạ dày và ruột non mỗi vị trí chỉ có 1 trường hợp.

3.3. Kết quả phân loại u lympho theo phenotyp miễn dịch

Phân loại các u lympho theo phenotyp miễn dịch được trình bày ở bảng dưới đây:

Bảng 3.32. Kết quả phân loại phenotyp miễn dịch

Phenotyp	Số ca	Tỷ lệ
Tế bào B	170	75,6
Tế bào T	47	20,9
Ki-1	4	1,8
Mô bào	2	0,9
Không biểu hiện B hoặc T	2	0,9
Tổng số	225	100,0

Bảng trên cho thấy:

- U lympho tế bào B chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm 75,6% các trường hợp.
- U lympho tế bào T đứng hàng thứ hai, chiếm 20,9%.
- U lympho Ki-1 chiếm 1,8% các trường hợp.
- Các loại mô bào và loại không biểu hiện phenotyp B hoặc T đều chiếm tỷ lệ thấp (0,9%).

Phân loại u lympho theo Tổ chức Y tế Thế giới được trình bày ở bảng 3.33 và 3.34 dưới đây:

Phân loại u lympho theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2001

U lympho tế bào B**Bảng 3.33. Phân loại các u lympho B**

Loại mô học	Số ca	Tỷ lệ
U lympho nguyên bào lympho tiền thân	2	1,2
U lympho nguyên bào lympho	22	12,8
U lympho lympho-tương bào	2	1,2
U lympho vùng rìa ngoài hạch của mô lympho kết hợp niêm mạc (u MALT)	4	2,4
U lympho tế bào B vùng rìa của hạch	3	1,8
U lympho nang	24	14,1
U lympho vùng áo nang	3	1,8
U lympho tế bào B lớn lan toả	109	64,1
U lympho Burkitt	1	0,6
Tổng số	170	100,0

Bảng trên cho thấy u lympho tế bào B lớn lan toả chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%), đứng hàng thứ hai là u lympho nang (14,1%), sau đó là u lympho nguyên bào lympho (12,8%), u lympho vùng rìa ngoài hạch của mô lympho kết hợp niêm mạc (u MALT) chiếm 2,4%, u lympho vùng áo nang chiếm 1,8%, u lympho tế bào B vùng rìa của hạch chiếm 1,8%, các loại còn lại chiếm tỷ lệ thấp.

U lympho tế bào T

Bảng 3.34. Phân loại các u lympho T

Loại mô học	Số ca	Tỷ lệ
U lympho nguyên bào lympho T	14	29,8
U lympho tế bào lympho T ở người lớn	6	12,8
U sùi dạng nấm	1	2,1
U lympho tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt	3	6,4
U lympho tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch	1	2,1
U lympho tế bào T lớn	22	46,8
Tổng số	47	100

Bảng trên cho thấy u lympho tế bào T lớn chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%), sau đó là u lympho nguyên bào lympho T (29,8%) và u lympho tế bào lympho T ở người lớn chiếm 12,8%, u lympho tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt chiếm 6,4%, u da sùi dạng nấm 1 trường hợp và u lympho tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch 1 trường hợp.

Độ mô học của u lympho nang

Bảng 3.35. Độ mô học của u lympho nang

Độ mô học	Số ca	Tỷ lệ (%)
Độ I	15	62,5
Độ II	6	25,0
Độ III	3	12,5
Tổng số	24	100,0

Bảng trên cho thấy đa số các u lympho nang thuộc độ I (62,5%), độ II chiếm một phần tư số trường hợp (25%).

Phân nhóm u lympho tế bào B lớn**Bảng 3.36. Phân nhóm u lympho tế bào lớn**

	Tế bào B		Tế bào T		Cả tế bào B và T	
	Số ca	%	Số ca	%	Số ca	%
Mất BH	3	3,0	7	31,8	10	8,2
Loại TT*	97	97,0	15	68,2	112	91,8
Tổng số	100	100	22	100	122	100,0

Loại TT* = Loại thông thường

Bảng trên cho thấy phần lớn các u lympho tế bào B lớn thuộc loại thông thường (biệt hoá), chỉ có 3 trường hợp (3%) thuộc loại mất biệt hoá, trong khi với các u lympho tế bào T lớn, loại mất biệt hoá chiếm tỷ lệ 31,8% các tế bào T lớn, 14,9% các u lympho T và 3,11% tổng số u lympho.

Bảng 3.37. U lympho B ở Amidan

	Số ca	Tỷ lệ (%)
Tế bào lớn	13	86,6
Thể nang	1	6,7
U Burkitt	1	6,7
Tổng số	15	100,0

Bảng 3.38. Phenotyp và u lympho ở hạch hoặc ngoài hạch

	Tế bào B		Tế bào T		Cả tế bào B và T	
	Số ca	%	Số ca	%	Số ca	%
Hạch	119	70,0	38	80,9	157	72,4
Ngoài hạch	51	30,0	9	19,1	60	27,6
Tổng số	170	100	47	100	217	100,0

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. UNG THƯ VÚ

4.1.1.- Kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch ER, PR, Her-2/neu và p53

Ý nghĩa lâm sàng của ER qua xét nghiệm hoá mô miễn dịch có lợi ích hơn hẳn so với các dấu ấn khác. Đã có nhiều nghiên cứu nhằm đánh giá ý nghĩa tiên lượng của ER bằng hoá mô miễn dịch trong ung thư vú. Gần như tất cả các nghiên cứu này đã chỉ rõ lợi ích lâm sàng có ý nghĩa kết hợp với tình trạng ER dương tính. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu này là các nghiên cứu hồi cứu trên những bệnh nhân không được bóc thăm với phương pháp điều trị không được biết rõ hoặc bệnh nhân được điều trị bằng nhiều phương pháp phối hợp làm khó phân biệt các yếu tố tiên lượng với các yếu tố dự báo. Trong một số ít nghiên cứu ở những bệnh nhân không được điều trị được đánh giá đặc hiệu, tình trạng sống thêm/tái phát chỉ liên quan với ER dương tính ở 10% - 15% các trường hợp, tương tự như các đánh giá bằng phương pháp gắn phối tử trước đây. Kết quả này cho thấy ER là một yếu tố tiên lượng yếu bất kể phương pháp đánh giá như thế nào [24], [43], [44]. Nhiều nghiên cứu khác đã đánh giá khả năng dự báo của ER bằng hoá mô miễn dịch ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn muộn được điều trị bằng các liệu pháp nội tiết khác nhau. Trong các nghiên cứu này khoảng 70% bệnh nhân ER dương tính có đáp ứng lâm sàng có ý nghĩa và 85% bệnh nhân ER âm tính không có đáp ứng lâm sàng, kết quả tương tự hoặc thậm chí tốt hơn chút ít so với các kết quả đánh giá bằng phương pháp gắn phối tử của cùng một số nghiên cứu. Chỉ có một hoặc hai nghiên cứu ER bằng phương pháp hoá mô miễn dịch trong một nghiên cứu điều trị hỗ trợ và các nghiên cứu này đã chỉ rõ lợi ích thật sự về tái phát/sống thêm (25% đến 30%) ở

những bệnh nhân ER dương tính, tương tự hoặc ưu thế hơn so với các kết quả đánh giá bằng gắn phổi tử của cùng một số nghiên cứu [38], [40], [45].

Với ý nghĩa gần như tất cả các nghiên cứu này chỉ rõ một số lợi ích lâm sàng liên quan với sự dương tính của ER trên hoá mô miễn dịch, phương pháp này đang mang đến lợi ích lâm sàng thực sự của phương pháp đo lường ER bằng hoá mô miễn dịch so với các tài liệu hướng dẫn đã được công bố. Tuy vậy vẫn còn một số nhược điểm trong kỹ thuật hoá mô miễn dịch ER. Những nghiên cứu đã được công bố sử dụng nhiều loại kháng thể với độ nhạy khác nhau lớn trên nhiều loại mẫu với nhiều phương pháp tùy tiện trong việc cho điểm và cắt nghĩa các kết quả. Đó là thực tế trong thực hành lâm sàng hiện nay vì nhiều phòng thí nghiệm đang sử dụng các kháng thể mới chưa bao giờ được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng và việc định nghĩa dương tính và âm tính cũng còn tùy tiện và không thống nhất. Tầm quan trọng của việc chuẩn hoá việc cắt nghĩa các kết quả về diễn biến lâm sàng được nhấn mạnh bởi một nghiên cứu mới đây của gần 800 bệnh nhân ung thư vú nhận điều trị tamoxifen bổ sung trong đó chỉ có 1% đến 10% các tế bào u dương tính yếu với ER (chiếm 6% các nhóm bệnh nhân được nghiên cứu) kết hợp với sống thêm chung và sống thêm không bệnh tật tốt hơn so với những bệnh nhân có u âm tính thực sự. Hầu hết các xét nghiệm hiện nay xác định một cách tùy ý >10% hoặc thậm chí >20% các tế bào u dương tính là ER dương tính đã phủ nhận lợi ích của liệu pháp nội tiết ở một số đáng kể bệnh nhân được xếp loại nhầm là có u âm tính với ER [25], [27], [30], [31].

Giá trị của hoá mô miễn dịch thụ thể progesteron kém xa ER. Tuy nhiên cũng có nghiên cứu về ý nghĩa tiên lượng của PR liên quan đến trên hàng nghìn bệnh nhân. Gần như tất cả các nghiên cứu này dựa trên các bệnh nhân có giai đoạn lâm sàng hỗn hợp và không biết hoặc tình trạng điều trị hỗn hợp làm mất lợi ích tiên lượng và dự báo của các kết quả. Cũng có ít

sự nhất trí trong các nghiên cứu của PR do với ER trong việc tìm kiếm sự tương quan có ý nghĩa giữa diễn biến lâm sàng được cải thiện và sự dương tính của thụ thể cũng như nhiều yếu tố được đánh giá bằng hoá mô miễn dịch, các định nghĩa dương tính thường tùy ý hơn đã được chuẩn hoá với diễn biến của bệnh. Chỉ có 2 hoặc 3 nghiên cứu nhỏ đánh giá khả năng dự báo của PR bằng hoá mô miễn dịch ở những bệnh nhân được điều trị bằng nội tiết và kết quả là hỗn hợp. Không có những nghiên cứu cơ bản công bố về khả năng xác định PR bằng hoá mô miễn dịch để tiên đoán sự đáp ứng với một liệu pháp hỗ trợ đồng nhất [12], [47], [50], [56].

Về thụ thể estrogen, có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính của u vú với các thụ thể này. Trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi, (2001), nhuộm hoá mô miễn dịch ER và PR được thực hiện tại phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh thuộc trường Đại học Baylor (Hoa Kỳ), Bệnh viện Vincent (Sidney, Australia) và Bệnh viện K Hà nội. Kết quả như sau:

Ở khoa GPB BV K, tỷ lệ cả ER+ và PR+ là 33,3% và tỷ lệ ER+ và/hoặc PR+ là 60,9%;

Ở BV Vincent (Australia) tỷ lệ ER+ ở bệnh nhân trên 50 tuổi là 83,3%, cao hơn tỷ lệ ER dương tính ở bệnh nhân dưới 50 tuổi (67,24%). So sánh tỷ lệ ER dương tính ở nhóm tuổi dưới 50 tuổi và nhóm trên 50 tuổi cho thấy ở nhóm trên 50 tuổi tỷ lệ dương tính cao hơn nhưng cường độ yếu hơn so với nhóm dưới 50 tuổi. (83.3% so với 67,24%) [8].

Ở ĐHY Baylor, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ dương tính của cả ER+ và PR+ là 53,3% và tỷ lệ của ER+ và/hoặc PR+ là 69,6%. Do sử dụng kết hợp hai nguồn kháng thể đơn dòng ER (6F11 + 1D5) thay cho phương pháp dùng một kháng thể (1D5), tỷ lệ bệnh nhân dương tính ở

nhóm được xét nghiệm tại trường ĐH Baylor Hoa Kỳ có tỷ lệ dương tính cao hơn và cường độ mạnh hơn so với kết quả của BV K.

Về tỷ lệ ER+ và PR+ rất khác nhau giữa các tác giả. Nghiên cứu của Lu và CS (1996) về sự bộc lộ ER và PR trên 200 bệnh phẩm ung thư vú cho thấy tỷ lệ ER dương tính là 73,5% và PR là 65,5%. Các tác giả rút ra kết luận là nhuộm hoá mô miễn dịch có thể phát hiện ER và PR tại chỗ, các kết quả ổn định, độ nhạy cao, hằng định và có thể so sánh với các kỹ thuật khác. Bước quan trọng trong quá trình nhuộm là việc phục hồi kháng nguyên. Nghiên cứu cũng chỉ rõ rằng tỷ lệ các tế bào dương tính đáng tin cậy hơn và có ý nghĩa thực tế hơn chỉ số cường độ nhuộm dương tính [42].

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ ER dương tính là 62%, PR dương tính là 55,5%, tỷ lệ của ER+ và/hoặc PR dương tính là 64,7%, cả ER- và PR- là 35,3%. Tỷ lệ ER+ và PR+ trong nghiên cứu mới này của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu trước của chúng tôi. Điều này có thể giải thích là do số liệu trong nghiên cứu cũ, chúng tôi tổng hợp những kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch của ER và PR vào giai đoạn đầu triển khai kỹ thuật. Việc hoàn thiện ngày càng tốt hơn kỹ thuật hoá mô miễn dịch đã nâng cao được tỷ lệ dương tính của ung thư vú với ER và PR. Điều này cũng làm tăng được số bệnh nhân được hưởng lợi ích của điều trị hoá chất bổ trợ. Đến nay, tại bệnh viện K Hà nội, trên 2200 trường hợp ung thư vú đã được nhuộm hoá mô miễn dịch để lựa chọn biện pháp điều trị.

Cách đánh giá phản ứng hoá mô miễn dịch với ER và PR rất khác nhau tùy theo tác giả. Theo Battifora và CS (1993), phản ứng dương tính khi 5% nhân tế bào u nhuộm màu nâu [15]. Pertschuk và CS. (1985) đánh giá phản ứng dương tính khi 10% số tế bào u nhuộm nhân với cường độ ít nhất 1+ (đủ để phát hiện được) [49]. Kinsel và CS (1989) [38] và Wilbur và CS

(1992) [57] đánh giá theo phương pháp bán định lượng được gọi là HSCORE (HS) theo cường độ và tỷ lệ các tế bào dương tính:

$HS = 3 (\% \text{ nhân nhuộm mạnh}) + 2 (\% \text{ nhân nhuộm trung bình}) + 1 (\% \text{ nhân nhuộm yếu}).$

Điểm HS sẽ từ 0 đến 300. ER + khi $HS \geq 20$ và PR+ khi $HS \geq 5$

Allred (1998) tính theo tỷ lệ (PS) và cường độ (IS) [12]:

PS: 0; 1 $\rightarrow$ 1/100 2 $\rightarrow$ 1/10 3 $\rightarrow$ 1/3; 4 $\rightarrow$ 2/3; 5 $\rightarrow$ 1

IS: 0 = Âm tính 1 = Yếu 2 = Vừa 3 = Mạnh

TS (Tổng điểm) = PS + IS {được xếp từ 0 đến 8}. Phản ứng dương tính khi TS > 0.

Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng cách đánh giá theo cách đánh giá Allred (1998) [12]. Các đánh giá này để áp dụng và tổng hợp được kết quả của cả cường độ phản ứng và tỷ lệ các tế bào dương tính.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả nhuộm Her-2/neu dương tính là 39,8%. So sánh về tỷ lệ Her-2/neu dương tính giữa các tác giả:

Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ Her-2/neu dương tính giữa các tác giả

Tên tác giả	Năm	Nước	Số ca	Tỷ lệ (%)
Aziz và CS	2001	Pakistan	315	39,36
Cheriyalertsak và CS	1996	Thái Lan	119	29,0
Sutterlin và CS	2000	Đức	115	42,0
Korkolis và CS	2001	Hy Lạp	128	46,1
Lê Đình Roanh và CS	2004	BV K	445	39,8

Kết quả xét nghiệm hoá mô miễn dịch phát hiện Her-2/neu của chúng tôi tương tự như kết quả của các tác giả khác.

Kết quả xét nghiệm hoá mô miễn dịch p53 trên 95 trường hợp ung thư biểu mô ống xâm nhập loại không đặc biệt cho thấy tỷ lệ các trường hợp p53 dương tính là 42,1%. Ý nghĩa của xét nghiệm hoá mô miễn dịch p53 đã được nhiều công trình nghiên cứu đề cập đến. Theo Ziyaie và CS (2000), đột biến p53 là bất thường di truyền phổ biến nhất tìm thấy trong ung thư ở người và trong ung thư vú, đột biến/biến đổi p53 gặp ở 50% các ung thư vú nguyên phát. Cùng với các kiến thức đang ngày càng tăng về các đặc điểm và sự hiểu biết vai trò của p53 trong hơn hai thập kỷ qua, sự chú ý trong những năm mới đây tập trung vào việc nghiên cứu vận dụng sự hiểu biết này như thế nào trong lâm sàng để điều trị cho bệnh nhân và trong việc phân tích p53 như một dấu ấn có tiềm năng trong việc nghiên cứu mối tương quan giữa bộc lộ p53 và sự phát triển u, sự tiến triển và hậu quả và việc vạch ra một chiến lược điều trị đặc biệt nhằm phục hồi chức năng bình thường của p53 [61]. Trong nghiên cứu của Furberg và CS (2003), nhuộm hoá mô miễn dịch protein p53 được thực hiện trên 638 bệnh phẩm ung thư vú lưu trữ, 46% các trường hợp được xếp loại là p53+ [28]. Trong nghiên cứu của Yamashita và CS (2004), trong 506 mẫu mô ung thư vú được nhuộm hoá mô miễn dịch, 29% các trường hợp dương tính với protein p53 [60].

4.1.2. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với một số yếu tố lâm sàng và mô học

4.1.2.1. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với tuổi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về liên quan giữa tuổi và tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ cho thấy tuổi càng tăng, tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ càng giảm. Nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh và CS (2003) cũng cho thấy

nhóm tuổi <36 tuổi có tỷ lệ PR+ cao hơn nhóm tuổi ≥ 36 tuổi (64,7% so với 54,43%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [7].

4.1.2.2. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với giai đoạn lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn lâm sàng càng tăng, tỷ lệ ER+ và PR+ càng giảm, trừ giai đoạn IV số trường hợp có ít, 5/5 trường hợp ER+ và 4/5 trường hợp PR+. Điều đó có nghĩa là các bệnh nhân có ER+ và PR+ có tiên lượng thuận lợi hơn. Không có liên quan có ý nghĩa giữa tỷ lệ Her-2/neu+ và giai đoạn lâm sàng. Nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh không so sánh tỷ lệ ER+ theo giai đoạn bệnh, tuy nhiên so sánh tỷ lệ ER+ theo các giai đoạn T theo lâm sàng cho thấy tỷ lệ ER+ ở giai đoạn T3 có thấp hơn các giai đoạn T1, T2, T4 (theo thứ tự là 52% ở T3 so với 64,7% ở T1, 61,32% ở T2 và 60,7% ở T4) [7].

4.1. 2.3. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với kích thước u trên đại thể

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kích thước u trên đại thể càng lớn (pT), tỷ lệ ER+ và PR+ càng giảm, tuy nhiên sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Tỷ lệ Her-2/neu+ cao nhất khi u có kích thước >5 cm (63,2%), tuy nhiên liên quan giữa Her-2/neu+ và kích thước u không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

4. 1.2.4. Liên quan giữa ER+, PR+ và Her-2/neu+ với số hạch nách di căn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rõ số hạch nách di căn càng tăng, tỷ lệ ER+ và PR+ càng thấp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu về liên quan giữa tỷ lệ ER+ với tình trạng di căn hạch nách cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ ER+ giữa các bệnh nhân

không có hạch di căn và có di căn từ 1-3 hạch (64,5% so với 64,3%), tỷ lệ này giảm xuống còn 56,8% khi bệnh nhân có từ 4-9 hạch di căn và giảm xuống 47,6% ở các bệnh nhân có trên 9 hạch di căn. Nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh cũng cho thấy tỷ lệ ER+ giảm khi số hạch di căn tăng (di căn 1-3 hạch, 60,67% số trường hợp ER+; di căn 4 - 10 hạch, 53,19% số trường hợp ER+; di căn >10 hạch, 33,33% số trường hợp ER+). Tác giả cũng xác định không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PR+ và số lượng hạch hạch di căn [7].

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ PR+ cho thấy ở những trường hợp không di căn hạch hạch, tỷ lệ PR+ là 59%, di căn 1-3 hạch là 56,3%, di căn 4-9 hạch là 52,6%, di căn >9 hạch tỷ lệ PR+ giảm xuống còn 28,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh cũng cho kết quả tương tự: di căn 1-3 hạch PR+ là 54,71%, di căn 4-10 hạch là 53,19%, nhưng ở những bệnh nhân có >10 hạch di căn, tỷ lệ này là 33,33%. Tác giả cũng thấy liên quan giữa PR+ và số lượng hạch hạch di căn không có ý nghĩa thống kê [7].

4.1.2.5. Liên quan giữa loại mô học với ER, PR và Her-2/neu

Về phân loại mô học

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ung thư biểu mô ống xâm nhập loại không đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất (81,3%), đứng hàng thứ hai là ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội (7,9%), đứng hàng thứ ba là ung thư biểu mô tiểu thùy (5,8%), các loại khác chiếm tỷ lệ thấp (từ 0,2% đến 1,6%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về loại mô học phù hợp với nhiều nghiên cứu trong nước. Theo Nguyễn Diệu Linh, ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (loại không đặc biệt) chiếm tỷ lệ cao nhất (83%), sau đó là

ung thư biểu mô tiểu thủy xâm nhập (4,5%) và ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội (4,0%). Các loại khác chiếm tỷ lệ thấp.

Kết quả nghiên cứu mô bệnh học của Nguyễn Văn Bằng cũng cho kết quả tương tự: ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển chiếm tỷ lệ cao nhất (85,36%), sau đó là ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội (7,31%). Ung thư biểu mô nội ống chiếm tỷ lệ thấp (2,74%) [2].

Trong nghiên cứu của Nguyễn Đăng Đức (1995) ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển chiếm tỷ lệ cao nhất (75,72%), sau đó là loại ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội (10,59%) [3].

Như vậy các nghiên cứu đều có kết quả thống nhất là ung thư biểu mô ống xâm nhập có tỷ lệ cao nhất, sau đó là ung thư biểu mô ống có sự trội lên của thành phần nội ống. Kết quả nghiên cứu về ung thư biểu mô nội ống trội cũng phù hợp với một nghiên cứu về tỷ lệ loại này ở một số nước châu Á (Trung Quốc: 6%; Philippin: 5,5%; Thái lan: 3,9%) (Stalberg và cộng sự 1989) [53].

Ung thư biểu mô tiểu thủy xâm nhập tương tự như kết quả của một số nghiên cứu khác trong nước và ngoài nước. Tỷ lệ chúng tôi gặp tương tự như kết quả của Nguyễn Mạnh Hùng 1992 (5,5%) [6] và với Stalberg và cộng sự 1989 (Trung Quốc: 7,1%; Thái Lan: 7,5%; Philippin: 6,5%) [53].

Liên quan giữa ER+, PR+, Her-2/neu với loại mô học

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ung thư biểu mô nội ống có tỷ lệ ER+ cao nhất (3/3 trường hợp), sau đó là các loại ung thư biểu mô tiểu thủy xâm nhập (84,6%), ung thư biểu mô nhầy (71,4%), ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (61,6%), ung thư biểu mô nhú (60%) và ung thư biểu mô xâm nhập có thành phần nội ống trội (42,9%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ung thư biểu mô ống xâm lấn loại loại kinh điển (loại

không đặc biệt) và ung thư biểu mô ống có thành phần nội ống trội có tỷ lệ ER+ thấp hơn các loại đặc biệt. Kết quả này cũng tương tự như kết quả của Nguyễn Diệu Linh: ung thư biểu mô nhầy có 80% số trường hợp dương tính với ER, ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập có 77,77%, ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển có 54,83%, và ung thư biểu mô ống xâm nhập nội ống trội có 37,5% dương tính với ER. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Helin và cộng sự (1989). Công trình nghiên cứu các tác giả này cho thấy phản ứng hoá mô miễn dịch của ER không giống nhau ở các típ mô học của ung thư biểu mô tuyến vú. Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập, ung thư biểu mô nội ống, ung thư biểu mô nhầy là những loại mô học dương tính cao với estrogen, trong khi ung thư biểu mô tại chỗ loại trứng cá và ung thư biểu mô tuỷ ít khi chứa estrogen. Thụ thể progesteron thường có trong ung thư biểu mô nội ống, ung thư biểu mô ống nhỏ và ung thư biểu mô nhầy. Những trường hợp u có độ biệt hoá cao (độ mô học I) thường có tỷ lệ dương tính cao với estrogen và progesteron [32].

Nghiên cứu liên quan của PR với loại mô học cho thấy ung thư biểu mô nội ống có tỷ lệ PR+ cao nhất (3/3 trường hợp), sau đó là các loại ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập (76,9%), ung thư biểu mô tuỷ (66,7%), ung thư biểu mô nhầy (57,1%), ung thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (54,4%), và ung thư biểu mô xâm nhập có thành phần nội ống trội (48,6%.. Như vậy ung thư biểu mô ống xâm nhập loại kinh điển và loại có thành phần nội ống trội cũng có tỷ lệ PR+ thấp hơn các loại đặc biệt, trừ trường hợp ung thư biểu mô tuỷ và ung thư biểu mô nhầy. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh cho thấy loại ung thư biểu mô ống xâm nhập loại kinh điển có tỷ lệ PR dương tính là 54,49%. Các loại mô học có tỷ lệ dương tính cao theo thứ tự giảm dần là ung thư biểu mô nhầy (80,0%), ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập (77,77%), ung thư biểu mô có thành phần nội ống trội (37,5%). Các loại

khác cũng có tỷ lệ dương tính cao nhưng số trường hợp gặp ít nên tác giả không tính tỷ lệ phần trăm là ung thư biểu mô nhú (3:3).

4.1.2.6. Liên quan của ER, PR, Her-2/neu và p53 với độ mô học

Về độ mô học

Kết quả nghiên cứu về độ mô học của chúng tôi cho thấy độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất (80,0%), độ III chiếm 13,3%, độ I chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,7%). Theo Nguyễn Diệu Linh, độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất (68,2%), độ III chiếm 18,96% và độ I chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,06%). Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đăng Đức cũng cho thấy đa số trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú thuộc độ mô học II (69,86%), đứng hàng thứ hai là độ mô học I (21,20%), độ mô học III chiếm tỷ lệ thấp nhất (8,94%) [3]. Độ mô học III trong nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Hùng cũng chiếm tỷ lệ thấp [5]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Sào Trung độ mô học III chiếm 21,16% [10], [11].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ ER+ và PR+ giữa các độ mô học không có ý nghĩa thống kê, độ mô học III có tỷ lệ ER dương tính cao. Mức độ dương tính của Her-2/neu giảm dần theo độ mô học (từ 50% ở độ I, 46,15% ở độ II và 30% ở độ III). Kết quả nghiên cứu liên quan giữa tỷ lệ Her-2/neu+ với độ mô học tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh. Kết quả nghiên cứu về Her-2/neu của Nguyễn Diệu Linh cho thấy tỷ lệ Her-2/neu dương tính là 43,03%, mức độ dương tính của Her-2/neu giảm dần theo độ mô học từ 50% ở độ I, 46,15% ở độ II và 30% ở độ III.

Nhiều công trình nghiên cứu đã đề cập đến ý nghĩa của phản ứng hoá mô miễn dịch của Her-2/neu (từ đồng nghĩa là c-erbB-2) trong ung thư vú. ý kiến của các tác giả có phần trái ngược nhau về liên quan của Her-2/neu với các yếu tố tiên lượng khác.

Carlomagno và CS (1996) đã nghiên cứu liên quan giữa sự bộc lộ quá mức c-erbB2 và tamoxifen bổ trợ ở những bệnh nhân ung thư vú hạch âm tính. C-erbB2 được đánh giá bằng hoá mô miễn dịch ở 145 trong số 173 bệnh nhân được bốc thăm để điều trị tamoxifen bổ trợ 2 năm hoặc không điều trị gì thêm. Phản ứng được coi là bộc lộ quá mức nếu trên 10% các tế bào có nhuộm màng đặc hiệu. Kết quả cho thấy c-erbB2 bộc lộ quá mức ở 43 trong số 145 bệnh nhân (29,7%), nó có liên quan trực tiếp đến kích thước u và liên quan đảo ngược với mức thụ thể estrogen. Trong phân tích đơn biến, sự bộc lộ quá mức c-erbB2 không ảnh hưởng tới cả sống thêm không bệnh tật và sống thêm chung, tamoxifen có ảnh hưởng lớn đến việc giảm nguy cơ tái phát hơn là tử vong. Tamoxifen kéo dài có ý nghĩa sống thêm không bệnh tật và sống thêm chung ở những trường hợp c-erbB2 âm tính, trong khi nó không có hiệu quả trên sống thêm không bệnh tật và sống thêm chung ở bệnh nhân c-erbB2 dương tính. Các tác giả rút ra kết luận là ở những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, sự bộc lộ quá mức c-erbB2 là một dấu ấn của sự mất hiệu quả của tamoxifen [17].

Ý nghĩa của phản ứng hoá mô miễn dịch phát hiện Her-2/neu rất khác nhau. Một số tác giả cho rằng sự bộc lộ quá mức của Her-2/neu phản ánh tiên lượng xấu. Nghiên cứu của Chariyalertsak và CS (1998) cho thấy rõ sự bộc lộ đồng thời p53 và các protein c-erbB2 là yếu tố tiên đoán mạnh mẽ tái phát sớm ở bệnh nhân ung thư vú [21].

Trong nghiên cứu của Hoff và CS (2002), các đặc điểm mô học và các kết quả khuyếch đại của Her-2/neu tương ứng của 401 trường hợp ung thư biểu mô vú xâm nhập cho thấy ung thư biểu mô thùy ít có biểu hiện khuyếch đại Her-2/neu hơn ung thư biểu mô ống xâm nhập. Sự khuyếch đại cũng ít phổ biến hơn trong ung thư biểu mô ống xâm nhập độ I Scarff-Bloom-Richardson so với ở độ 2 và 3. Kết quả nghiên cứu của các tác giả chứng

minh mối tương quan giữa khuếch đại Her-2/neu và tít và độ mô học của ung thư vú [33].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả khác. Kết quả nghiên cứu của Sutterlin và cs (2000) cho thấy trong một lô nghiên cứu gồm chủ yếu mãn kinh (75%) với tỷ lệ cao của các ung thư giai đoạn sớm (88%pT1+2), không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ qua mức C-erbB2, được xếp loại dương tính ở 42% số trường hợp với di căn hạch, kích thước u, độ mô học hoặc tình trạng thụ thể hormon. Các tác giả rút ra kết luận là sử dụng phương pháp nhẩy cao, cho thấy không có sự kết hợp giữa sự bộc lộ C-erbB2 với các yếu tố tiên lượng đã được xác lập [54].

Nghiên cứu của Korkolis và CS (2001) cho thấy không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa Her-2/neu và tuổi, đường kính u, tít mô học, tình trạng hạch, độ u, giai đoạn, tình trạng thụ thể estrogen và progesteron hoặc cathepsin-D. Tương quan có ý nghĩa được ghi nhận giữa sự bộc lộ quá mức Her-2/neu và p53 trong toàn mẫu ($p = 0,014$) cũng như ở nhóm bệnh nhân hạch dương tính (0,026). Trong nhóm hạch âm tính, sự bộc lộ quá mức Her-2/neu không liên quan với dấu ấn khác [39].

Liên quan của p53 với độ mô học. Nghiên cứu về liên quan của p53 với độ mô học cho thấy tỷ lệ p53 dương tính tăng theo độ mô học (độ I, 25%; độ II, 41,2% và độ III, 60%). Điều đó có nghĩa là p53+ là dấu ấn báo hiệu một tiên lượng xấu hơn. Tuy nhiên ý kiến của các tác giả về vấn đề này không thống nhất. Bull và CS (2004) cho rằng nhuộm hoá mô miễn dịch ung thư vú với p53 có thể có lợi cho việc xác định các phụ nữ có nguy cơ cao hơn của tái phát bệnh và tử vong khi u có khuếch đại neu/erbB-2, nhưng khi không có khuếch đại neu/erbB-2, sự có mặt của đột biến p53 không cung cấp thông tin tiên lượng bổ sung độc lập [17]. Nghiên cứu của Yamashita và CS (2004)

cũng đã chỉ rõ sự tích lũy protein p53 trong ung thư vú làm giảm có ý nghĩa thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm chung. Các bệnh nhân có u dương tính với cả HER2 và p53 có tái phát và chết sau một thời gian ngắn hơn có ý nghĩa sau phẫu thuật. Trong một phân tích đa biến, các bệnh nhân có u dương tính với cả HER2 và p53 có thời gian sống thêm chung giảm có ý nghĩa cũng giống như với những bệnh nhân có u kích thước lớn hơn và tình trạng hạch dương tính. Các kết quả của nghiên cứu này chỉ rõ sự tồn tại đồng thời bộc lộ quá mức HER2 và tích lũy protein p53 là một dấu ấn phân tử tiên lượng mạnh trong ung thư vú [60]. Nghiên cứu của Cocquyt và CS (2003) cho biết các bệnh nhân có p53 âm tính và ER âm tính hình như nhạy cảm với hoá chất hơn so với các bệnh nhân p53 dương tính (74% so với 53%) và các bệnh nhân ER dương tính (75% so với 65%), nhưng sự khác biệt không đạt được ý nghĩa thống kê [23]. Tuy nhiên Furberg và CS (2003) đã chứng minh là ít có bằng chứng về sự khác biệt của ung thư vú khi xếp theo tình trạng p53 [28].

4.2. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

4.2.1. Phenotyp miễn dịch của các u lympho

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cho thấy u lympho tế bào B chiếm tỷ lệ cao nhất (75,6%), u lympho tế bào T chiếm 20,9%, u lympho Ki-1 chiếm 1,8%, các loại mô bào và loại không biểu hiện phenotyp B hoặc T đều chiếm tỷ lệ thấp (0,9%). Khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong nghiên cứu của Karube và CS (2003), số các u lympho không - B không - T chiếm tỷ lệ khá cao (21/158 trường hợp) [96]. Nghiên cứu của He và CS (2003) cho thấy trong số 359 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin, 246 trường hợp là u lympho ác tính tế bào B (68,52%), 108 u lympho tế bào T (30,08%), 1 trường hợp u lympho mô bào, 1 trường hợp sacôm tế bào có tua của nang và 3 trường hợp u lympho tế bào NK [89]. Nghiên cứu của

Isikdogan và CS (2003) trên 320 trường hợp u lympho ác tính theo phân loại REAL cho thấy 78% là các u lympho B, 16% của là các u lympho T/NK, 6% là các trường hợp u lympho không xếp loại được [93]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về phenotyp miễn dịch của u lympho ác tính không Hodgkin không khác biệt nhiều với kết quả nghiên cứu của hai tác giả vừa nêu trên. Nghiên cứu của Lê Đình Hoà cho thấy u lympho tế bào B chiếm 57,14%, u lympho tế bào T chiếm 25% [66], [67]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hồng về các u lympho ngoài hạch cho thấy u lympho tế bào B có 18 trường hợp (chiếm 76%) trong đó có 1 trường hợp (4%) hợp thuộc loại u lympho tế bào B lớn giàu tế bào T, u lympho tế bào T có 3 trường hợp (12%), u lympho tế bào lớn giảm biệt hoá Ki-1 có 1 trường hợp (4%), u lympho mô bào thực sự chiếm 4% và loại chưa bộc lộ dấu ấn miễn dịch của tế bào B hoặc T có 1 trường hợp (chiếm 4%) [64], [65].

Phân loại u lympho theo vị trí của chúng tôi cho thấy u lympho ở hạch chiếm 72%, u lympho ngoài hạch chiếm 28%. Phân loại vị trí u lympho theo phenotyp miễn dịch cho thấy trong các u lympho tế bào B ($n = 170$), bệnh ở hạch chiếm 70%, đứng hàng thứ hai là u lympho B ở amidan (10,2%), sau đó là u lympho B ở dạ dày (6%) và u lympho ở vú (3,6%), các vị trí còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Trong các u lympho tế bào T ($n = 47$), u lympho ở hạch chiếm 81,1%, u lympho ở xương 2 trường hợp (4,2%) và ở da 2 trường hợp (4,2%); các vị trí còn lại là hốc mũi, hạ họng, dạ dày và ruột non mỗi vị trí chỉ có 1 trường hợp. Trong nghiên cứu của Isikdogan và CS (2003), u lympho ngoài hạch chiếm 44,5%. Các vị trí tổn thương ngoài hạch phổ biến nhất là ruột non (33%), dạ dày (29%), và amidan (8,7%) [93]. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi vì trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương ở amidan chiếm tỷ lệ cao nhất.

4.2.2. Phân loại mô học lympho theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới 2001

Theo một số tác giả, phân loại mới của WHO năm 2001 chỉ là phiên bản cập nhật nhất của phân loại REAL. Các tác giả của phân loại REAL thấy rằng WF không có các nghiên cứu về miễn dịch; trong WF các típ u pha tạp, tùy tiện, không thực tế khi xếp típ u lympho lan toả tế bào lớn vào độ trung gian và típ u lympho tế bào lớn nguyên bào miễn dịch vào độ cao. Còn trong phân loại Kiel đầu tiên không có các u lympho ngoài hạch như u sùi dạng nấm; và việc phân loại rất khó khăn; ít có khả năng lặp lại khi chia thành các thứ típ của những u lympho tế bào lớn dòng B và các u lympho tế bào T ngoại vi [73].

Nhóm nghiên cứu REAL đã sử dụng kỹ thuật hình thái học, miễn dịch, di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác định các típ u. Họ cho rằng sự thừa nhận các típ sinh học sẽ giúp xác định chiến lược điều trị. Thí dụ sử dụng miễn dịch điều trị (dùng kháng thể) đối với những u có biểu lộ kháng nguyên như Interleukin 2, CD30 và các Ig bất thường [73].

Họ vẫn dùng thuật ngữ hiện có nhưng không chỉ đơn thuần về hình thái học mà phối hợp các dữ kiện thích đáng để định rõ một típ u. Tuy nhiên trong một số trường hợp chỉ cần chẩn đoán duy nhất bằng hình thái học (u Burkitt, u lympho nang); trong một số típ giáp biên và ít gặp, nên nghiên cứu về hóa mô miễn dịch và genotip để chẩn đoán và phân loại.

Một số típ u lympho như bệnh bạch cầu mạn tính tế bào lympho / u lympho lympho bào nhỏ; u lympho tâm nang; u lympho tế bào áo nang và u lympho/ bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn không thể sắp xếp một cách đơn

giảm vào độ thấp hoặc độ cao vì sự biểu hiện của u không rõ ràng (ít xâm lấn).

Các tác giả của phân loại REAL cũng thừa nhận là không có khả năng chia nhỏ các típ u sau đây thành các thứ típ có ý nghĩa về sinh học:

- U lympho tế bào lớn dòng B, lan toả (tế bào lớn và tế bào lớn-nguyên bào miễn dịch, u lympho tế bào lớn giảm biệt hoá của dòng B không khác nhau về hình ảnh lâm sàng và hợp nhất về hình thái học thành một nhóm u lympho tế bào lớn dòng B, lan toả).

- Nhiều u lympho tế bào T ngoại vi được gọi chung là "u lympho tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt"

- U mô bào thực sự không xếp vào phân loại này vì phải đợi đến khi có những tiêu chuẩn rõ ràng có thể lập lại được để phân biệt các thứ típ của u [73].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo phân loại mới của Tổ chức y tế Thế giới năm 2001, trong số các u lympho B, u lympho tế bào B lớn lan toả chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%), đứng hàng thứ hai là u lympho nang (14,1%), sau đó là u lympho nguyên bào lympho (12,8%), u lympho vùng rìa ngoài hạch của mô lympho kết hợp niêm mạc (u MALT) chiếm 2,4%, u lympho vùng áo nang chiếm 1,8%, u lympho tế bào B vùng rìa của hạch chiếm 1,8%, các loại còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Trong các u lympho tế bào T, u lympho tế bào T lớn chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%), sau đó là u lympho nguyên bào lympho (29,8%) và u lympho tế bào lympho T ở người lớn chiếm 12,8%, u lympho tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt chiếm 6,4%, u sùi dạng nấm có 1 trường hợp và u lympho tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch 1 trường hợp. Trong số các u lympho tế bào T lớn, loại mất biệt hoá chiếm tỷ lệ 31,8% các tế bào T lớn, 14,9% các u lympho T và 3,11% tổng số u lympho.

Một số tác giả nước ngoài cũng đã nghiên cứu phân loại u lympho ác tính không Hodgkin theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới mới. Nghiên cứu của He và CS (2003) phân loại 359 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin theo phân loại mô học của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1997 cho thấy xếp theo thứ tự thấp dần là u lympho tế bào B lớn chiếm (173 trường hợp, 48,2%), u lympho tế bào T ngoại vi (54 trường hợp, 15%), u lympho mô lympho kết hợp với niêm mạc (MALT) (31 trường hợp, 8,6%), u lympho tế bào NK/T (25 trường hợp, 7%), u lympho nang (21 trường hợp, 5,8%), u lympho tế bào lớn mất biệt hoá (12 trường hợp, 3,3%) [89]. Phân loại 143 trường hợp u lympho nguyên phát ở ruột non và đại tràng ở các bệnh nhân Nhật Bản theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới mới của Kohno và CS (2003) cho thấy có 122 trường hợp là phenotyp tế bào B (85,3%) và 21 trường hợp là phenotyp tế bào T (14,7%). Trong các u lympho bào B, 84 trường hợp (68,9%) là các tế bào lớn, 16 trường hợp (13,1%) là u Burkitt, 10 trường hợp (8,2%) là u lympho tế bào B vùng rìa của mô lympho niêm mạc (u MALT) và 7 trường hợp (5,7%) là u tế bào áo nang. Trong số các u lympho T, 15 trường hợp (71,4%) là loại không định loại được, 2 trường hợp (9,5%) là loại tế bào NK, 2 trường hợp là u lympho tế bào lớn mất biệt hoá, một trường hợp là u nguyên bào lympho và 1 trường hợp là bệnh bạch cầu /u nguyên bào lympho ở người lớn [98]. Ohshima và CS (2002) cũng đã nghiên cứu về tỷ lệ và tiên lượng lâm sàng của 933 trường hợp u lympho ác tính ở vùng HTLV-1 thành dịch ở Fukuoka ở Nhật Bản theo phân loại mới các u lympho ác tính của WHO [111]. Trong 933 trường hợp u lympho ác tính, (50%) các trường hợp là u lympho tế bào B, 42% là u lympho tế bào T/NK và 4% là u lympho Hodgkin. Phân tích lâm sàng cho thấy tiên lượng thuận lợi với các u lympho Hodgkin, trung gian với các u lympho tế bào B và xấu với các u lympho tế bào T. Trong các u lympho tế bào B, loại phổ biến nhất là u lympho tế bào B lớn (60%), u lympho vùng rìa của mô lympho niêm

mạc (17%), u lympho nang (11%), và u lympho áo nang (5%). Các loại u lympho ít phổ biến hơn là u lympho Burkitt (2%) và u lympho nguyên bào lympho (1%). Khi sử dụng tỷ lệ sống thêm chung, các loại u lympho tế bào B có thể được chia thành ba nhóm lớn với mục đích tiên lượng: (1) nhóm nguy cơ thấp bao gồm u lympho nang và MALT, (2) nhóm trung gian bao gồm u lympho tế bào B lớn và u lympho Burkitt và (3) nhóm nguy cơ cao bao gồm u lympho tế bào áo nang và u lympho nguyên bào lympho. Trong các u lympho tế bào T/NK, loại phổ biến nhất là u lympho tế bào T lớn (48%), sau đó là u lympho tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt (21%), u lympho tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch (bệnh hạch mạch nguyên bào miễn dịch có rối loạn protein huyết [AILD]) (10%), u lympho tế bào T lớn mất biệt hoá (6%). Các loại khác ít phổ biến hơn là u lympho nguyên bào lympho (4%), u lympho nguyên bào lympho mũi và typ mũi (4%), u sùi dạng nấm (2%) và các typ hiếm khác. Theo tiên lượng, các u lympho tế bào T/NK được chia thành ba nhóm: (1) nhóm nguy cơ tương đối thấp bao gồm u lympho tế bào T lớn mất biệt hoá, u lympho mạch nguyên bào miễn dịch tế bào T, u sùi dạng nấm và u lympho nguyên bào lympho; (2) nhóm nguy cơ tương đối bao gồm u lympho tế bào T/NK và u lympho, loại không đặc biệt và (3) và nhóm nguy cơ cực kỳ cao bao gồm bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người lớn (u ác tính ở người kết hợp với virus bệnh bạch cầu tế bào T loại 1- HTLV-1). Trong các u nguyên bào lympho, các u lympho tế bào B và tế bào T có diễn biến lâm sàng khác nhau. Các tác giả rút ra kết luận là phân loại mô học, phenotyp và genotyp của hệ thống phân loại WHO mới có ích lợi trong thực tiễn lâm sàng của các loại u này [111].

Theo Cogliatti và Schmith (2002), các nguyên lý phân loại mới của Tổ chức y tế Thế giới các u của cơ quan tạo máu và lympho dựa trên những nguyên lý đề ra trong phân loại REAL được công bố bởi nhóm Nghiên cứu U

lympho Quốc tế (ILSG) năm 1994 [80]. Vì vậy phân loại WHO mới có thể được coi là một "ấn phẩm" cập nhật của phân loại REAL hơn là của phân loại WHO cũ công bố năm 1976. Các đơn vị bệnh được định nghĩa trên cơ sở của các tư liệu về hình thái học, phenotyp, genotyp và lâm sàng. Trở ngại tương đối là các đặc điểm này thay đổi giữa các bệnh khác nhau và không có "tiêu chuẩn vàng". Vì vậy hệ thống cấp bậc chặt chẽ giữa các tiêu chuẩn chẩn đoán, đứng hàng đầu là hình thái học và sau đó là hoá mô miễn dịch và di truyền là không liên tục. Phân loại WHO mới không chỉ bao hàm các u lympho mà còn mở rộng tới các u ác tính tế bào dạng tuỷ, dưỡng bào và mô bào/tế bào có tua. Phân loại này chia các u lympho thành ba loại chính, các u tế bào B, các u tế bào T-/NK và các u lympho Hodgkin. Các u tế bào B và tế bào T được phân chia tiếp thành các u tế bào tiền thân (precursor neoplasms) và các u thuần thực, loại thuần thực được chia theo biểu hiện lâm sàng thành các u ác tính lan tràn/bệnh bạch cầu, hạch và ngoài hạch. Trái với các phân loại trước đây, các u được phân nhóm theo độ mô học (phân loại Kiel) hoặc theo tính chất xâm lấn trên lâm sàng của u (WF). Quan điểm của hai tác giả nêu trên cũng phù hợp với quan điểm của Jakic-Razumovic và Aurer (2002). Theo hai tác giả này, phân loại WHO mới của các bệnh tân sản của các mô tạo máu và lympho là bản cập nhật của phân loại REAL với những thay đổi tối thiểu dựa trên những thông tin mới có giá trị [95].

Li và Yin (2003) cho rằng lần xuất bản mới đây nhất của phân loại mới các u lympho của Tổ chức y tế Thế giới về các u lympho là bảng phân loại dễ hiểu nhất và rõ ràng nhất về các u lympho và có thể kết thúc cuộc tranh cãi trong lĩnh vực này được tổ chức trong một thời gian dài. Phân loại mới này phân biệt các loại u theo nguyên tắc là xếp loại phải dựa trên cơ sở các đơn vị bệnh thực sự và phải bao hàm hình thái học, phenotyp miễn dịch, những biến đổi di truyền và các đặc điểm lâm sàng hơn là chỉ nhấn mạnh

những biểu hiện hình thái đơn thuần. Cách định loại mới các u lympho ác tính mang đến một khung thống nhất cho các u lympho và cũng là một mô hình mới trong việc xếp loại bệnh. Những kinh nghiệm vừa tích lũy được đã chứng minh rằng hệ thống xếp loại mới dễ thực hiện và có ý nghĩa thực tiễn. Tuy nhiên cần xác định các biến thể của u lympho liên quan với các yếu tố tiên lượng lâm sàng như thế nào [102]. Tuy là một phân loại mới được công bố đến nay đã có nhiều công trình nghiên cứu về u lympho công bố trong năm 2003 áp dụng phân loại này [90], [92], [99], [108], [112], [117], [118], [119].

Cũng chính vì những lý do vừa nêu trên mà chúng tôi đã áp dụng phân loại mới này, mặc dù những nghiên cứu trong nước đều áp dụng phân loại theo WF [62], [64], [66], [67], [70], [71].

4.3. Đặc điểm một số loại u lympho

U lympho nang

U lympho nang là tăng sinh u của tế bào B trung tâm nang (tâm bào, tế bào tâm nang nhân khía và không khía/nguyên tâm bào), có ít nhất một phần nang. U lympho nang chiếm khoảng 35% các u lympho không Hodgkin ở người lớn ở Mỹ và chiếm tỷ lệ 22% trên toàn thế giới [94]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, u lympho nang chiếm 14,1%. U lympho nang chiếm tới 70% các u lympho độ thấp trong các thử nghiệm lâm sàng ở Mỹ. Về hình thái học, đa số các trường hợp u lympho thể nang đều có cấu trúc nang. Các nang tăng sản thường khó xác định và thường thiếu vùng vỏ, chúng thường đứng sát nhau, xoá mờ cấu trúc hạch, không có hình ảnh bầu trời sao. Các vùng lan toả có thể gặp, thường đi cùng với xơ hoá. Nghiên cứu hoá mô miễn dịch của chúng tôi giúp nhiều cho chẩn đoán. Các tế bào trong các nang u dương tính mạnh với CD 20 và CD79a. Các tế bào u cũng dương tính với bcl-2 và CD10. Nhuộm hoá mô miễn dịch với kháng thể kháng CD3 cho thấy rõ cấu

trúc nang, vì các tế bào CD3+ thường ở vùng gian nang. Các tế bào u âm tính với CD43. Tuy nhiên ở một số trường hợp, các tế bào u cũng dương tính với CD43 (hiện tượng đồng bội lộ). U lympho nang được xếp độ theo tỷ lệ của các nguyên tâm bào [102]. Chúng tôi xếp độ theo Nathwani CS theo tỷ lệ của các nguyên tâm bào: các trường hợp độ 1 có từ 0 đến 5 nguyên tâm bào trên một vi trường phóng đại cao (400 lần), độ 2 có từ 6 đến 15 nguyên tâm bào trên một vi trường phóng đại cao, độ 3 có trên 15 nguyên tâm bào trên một vi trường phóng đại cao. Thường phải đếm 10 vi trường trong các nang khác nhau để có số đếm trung bình, không chọn các vi trường có độ phóng đại cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ I chiếm 62,5%, độ II chiếm 25%, độ III chiếm 12,5%. Việc xếp độ này liên quan có ý nghĩa với tiên lượng [107].

U lympho tế bào áo nang

Nguồn gốc của u được cho là từ các tế bào lympho của áo nang trong, do đó không ngạc nhiên là các dấu ấn tế bào B thuần thực thông thường (CD20 và CD79a) dương tính mạnh mặc dù DBA.44 đã được phát hiện ở một trường hợp. CD23 được tìm thấy ở một số tế bào B bị hoạt hoá và các tế bào có tua của nang, có đặc điểm là âm tính trong các tế bào áo nang, chỉ khoảng 5 đến 10% dương tính. Dấu hiệu có lợi nhất trong chẩn đoán là sự có mặt của cyclin D1 (76 - 100% các trường hợp) và của cyclin D5 trong bào tương (73% đến 100%). Cũng như với nhiều u lympho bào nhỏ khác, CD43 thường bội lộ đồng thời với CD5. Những thể không phổ biến của u lympho áo nang bao gồm biến thể dạng nguyên bào (có đặc điểm là các tế bào lớn hơn với chất nhiễm sắc phân tán hơn) và các u khu trú ở niêm mạc bội lộ đồng thời cùng một hình thái kháng nguyên như loại thông thường cho phép phân biệt với các u lympho bào tiền thân tế bào B và u lympho lympho bào chuyển dạng. Thêm vào đó TdT và CD99 không tìm thấy trong biến thể nguyên bào

của u lympho áo nang [94]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ gặp một trường hợp u lympho áo nang dạng nguyên bào. Trong trường hợp này, cấu trúc hạch bị xoá hoàn toàn do tăng sinh nốt của các tế bào lympho kích thước trung bình với bờ nhẵn không đều và hoạt động nhân chia tăng. Nhân hơi lớn hơn các tế bào áo nang kinh điển với chất nhiễm sắc mở và đôi khi có hạt nhân lớn. Nhuộm hoá mô miễn dịch cho thấy các tế bào u dương tính với CD20, CD5, bcl-2, cyclin D1 và p53. Nhuộm MIB-1 phát hiện tỷ lệ nhân chia cao. CD3 phát hiện các tế bào T hỗn hợp. Tỷ lệ nhân chia cao và sự dương tính của p53 kết hợp với u lympho áo nang với diễn biến lâm sàng xâm lấn hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một vài nghiên cứu khác [118], [123].

U lympho tế bào B vùng rìa của hạch

U lympho tế bào B vùng rìa của hạch là một u tế bào B của hạch nguyên phát, về hình thái giống các hạch bị xâm lấn bởi các u lympho vùng rìa ngoài hạch hoặc lách, không có bằng chứng của bệnh ngoài hạch hoặc lách. Các tế bào dạng bạch cầu đơn nhân lớn có thể chiếm ưu thế. Các từ đồng nghĩa gồm: Rappaport: lympho bào biệt hoá cao, lympho bào kém biệt hoá, hỗn hợp lympho bào - mô bào; Lukes- Collins: tế bào B cận nang; WF: lympho bào nhỏ, dạng tương bào, tế bào nhân khía nhỏ dạng nang hoặc lan toả, hỗn hợp tế bào lớn nhỏ nang hoặc lan toả [94].

Các u lympho vùng rìa của hạch là bệnh hiếm gặp chiếm 1,8% các u lympho trong một nghiên cứu mới đây (Anon, 1997; Armitage, 1998) [74], [75]. Nghiên cứu lâm sàng đã phát hiện bằng chứng bệnh ngoài hạch trong khoảng 1/3 các trường hợp trong một lô nghiên cứu mới đây (Isaacson, 2001) [91]. Vị trí tổn thương ở hạch, đôi khi biểu hiện cả ở tuỷ xương và ở máu ngoại vi. Phần lớn bệnh nhân biểu hiện bệnh hạch ngoại vi tại chỗ hay toàn diện. Về hình thái học vùng rìa và các vùng liên nang của hạch bị xâm nhập

bởi các tế bào B vùng rìa (giống tâm bào), các tế bào B dạng bạch cầu đơn nhân hoặc các lympho bào B nhỏ với các nguyên tâm bào và các tế bào gần giống nguyên bào miễn dịch. Hai loại vừa được mô tả, một loại giống xâm nhập hạch bởi u lympho MALT và một loại giống u lympho vùng rìa của lách. Một số trường hợp có hình ảnh biệt hoá tương bào. Có thể có sự tụ tập tế bào u thành nang. Có thể có sự chuyển dạng thành u lympho tế bào B lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi u lympho vùng rìa của hạch chiếm tỷ lệ thấp (1,8%), tương tự như kết quả của các tác giả nước ngoài.

Ở các bệnh nhân với u lympho MALT ngoài hạch, viêm tuyến giáp Hashimoto và hội chứng Sjogren, xâm nhập hạch bởi u lympho vùng rìa cần phải coi là xâm nhập thứ phát bởi u lympho MALT. U lympho vùng rìa ngoài hạch còn gặp ở các vị trí khác như ở da [100], [101].

U lympho tế bào B lớn

U lympho tế bào B lớn là sự tăng sinh lan toả của các tế bào B tân sản lớn với kích thước nhân bằng hoặc vượt quá nhân của đại thực bào hoặc lớn hơn hai lần kích thước của lympho bào bình thường. Loại này có các từ đồng nghĩa trong các phân loại khác như sau: Kiel: nguyên tâm bào, nguyên bào miễn dịch B, tế bào B lớn mất biệt hoá; Lukes- Collins: tế bào tâm nang lớn có khía, tế bào tâm nang lớn không khía, nguyên bào miễn dịch B; WF: tế bào lớn lan toả, tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, lan toả hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ; REAL: u lympho tế bào B lớn lan toả. U lympho tế bào lớn lan toả chiếm từ 30% đến 40% các u lympho không Hodgkin ở người lớn ở các nước phương Tây. Ở các nước đang phát triển loại u này chiếm tỷ lệ cao hơn. Bệnh phổ biến ở nam nhiều hơn ở nữ. Trong vài thập kỷ gần đây, tỷ lệ mắc bệnh tăng [75], [82], [83]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh này chiếm tỷ lệ 64,1% các u lympho B và chiếm 48,4% các loại u lympho.

U nguyên bào lympho ở người lớn

Tổn thương biểu hiện là một u lympho nguyên bào lympho mặc dù u nguyên bào lympho phổ biến hơn ở trẻ em, u cũng gặp ở người lớn; 28,5% có thể biểu hiện như một bệnh hạch ngoại vi không có khối u trung thất [81]. Nathwani và CS (1975) đã tìm thấy là tất cả các bệnh nhân người lớn có khối u trung thất trẻ hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân không có u trung thất, với tuổi trung bình 23,5 so với 45. Về điều trị, các phác đồ nhiều thuốc, tấn công giống các phác đồ sử dụng cho các u nguyên bào lympho ở trẻ em bao gồm cả dự phòng tổn thương hệ thống thần kinh trung ương có hiệu quả trong u lympho nguyên bào lympho ở người lớn và đạt được các kết quả tương tự như trong điều trị u lympho ác tính ở trẻ em [107].

U lympho ác tính tế bào B lớn lan toả có thực huyết

Trong trường hợp u lympho tế bào B lớn lan toả có thực huyết chúng tôi gặp, các tế bào u lớn dương tính đồng đều với CD20, âm tính với CD10, CD15 và S-100. Một số lượng lớn các sắc tố loại hemosiderin ở các vùng xoang ở vùng gần các tế bào B xếp thành dây, kết hợp với hiện tượng thực huyết (hemophagocytosis) rõ rệt. Hội chứng thực huyết kết hợp với một số u lympho tế bào B và các u lympho trong mạch, đặc biệt ở một số bệnh nhân châu Á. Miyahara và CS (2000) đã báo cáo về đặc điểm lâm sàng - bệnh học về 7 trường hợp u lympho tế bào B ngoại vi kết hợp với hội chứng thực huyết. Ở tất cả các trường hợp, loại mô học đều là u lympho tế bào B lớn lan toả. Hội chứng thực huyết còn được phát hiện trong tuỷ xương có xâm nhập u lympho. Hội chứng thực huyết xảy ra với biểu hiện của u lympho và có đặc điểm là sốt cao, giảm tế bào máu và tăng mức lactate dehydrogenase, ferritin, protein phản ứng C và các cytokin. Phenotyp của các u lympho là CD19+, CD20+, S-Ig+, CD10- và đồng bội lộ CD5 ở một số trường hợp. Phân tích máu và tuỷ xương cho thấy tỷ lệ CD4/CD8 thấp. Các tác giả này

cho rằng bệnh sinh của hội chứng thực huyết là tăng cytokin huyết gây nên do sự tăng sinh của các tế bào T CD8+ phản ứng. Các hình thái tăng sinh của các u lympho tế bào B với hội chứng thực huyết này có thể được xếp loại thành ba nhóm: loại xâm nhập hạch vi thể, loại xâm nhập hạch đại thể và loại u lympho lách [103]. Theo Shimazaki và CS (2000), u lympho tế bào B kết hợp với hội chứng thực huyết cực kỳ hiếm ở các nước Phương Tây nhưng mới đây bệnh được báo cáo đang tăng ở các nước châu Á, đặc biệt ở Nhật Bản. Trường hợp chúng tôi gặp là trường hợp lần đầu được phát hiện ở Việt nam. Cũng theo các tác giả này, một số bệnh nhân có hình ảnh mô học của bệnh u lympho trong mạch máu (intravascular lymphomatosis). Tiên lượng của bệnh xấu với thời gian sống thêm trung bình là 9 tháng [116].

U lympho ở xương

Hầu hết các u lympho tiên phát ở xương thuộc dòng tế bào B. Tuy nhiên ở Nhật Bản có tới 10% các trường hợp có biệt hoá tế bào T. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 trường hợp u lympho tiên phát ở xương thì 2 trường hợp thuộc loại tế bào T. Cả hai trường hợp đều thuộc loại mất biệt hoá. Ở trường hợp thứ nhất, nhuộm hoá mô miễn dịch phát hiện các tế bào u dương tính với vimentin, ALK-1, CD30, CD43 và dương tính từng vùng với CD3, CD45 và S-100. Các tế bào u âm tính với desmin, MCA (muscle common actin), CD34, CD10, CD5 và myeloperoxidase. Hoạt động nhân chia khá mạnh và có đa hình thái của nhân với nhiều nhân hình hai thùy hay nhiều thùy và một số tế bào khổng lồ. Các tế bào mất dính và có hình thái nang ở một số vùng. Không thấy chất dạng xương. Trường hợp thứ hai chúng tôi gặp có hình thái mô học tương tự, ngoài ra còn có xâm nhập nhiều bạch cầu đa nhân. Nhuộm hoá mô miễn dịch cho kết quả tương tự, ngoài ra các tế bào u còn dương tính với EMA. Một số nghiên cứu vừa chỉ rõ rằng các u lympho có hình thái nhân khía và nhiều thùy của xương như hai trường hợp

vừa nêu trên có tiên lượng tốt hơn các u lympho không có các đặc điểm hình thái học này. Theo Nagasaka và CS (2000), các u lympho mất biệt hoá biểu hiện như các tổn thương xương là cực kỳ hiếm gặp. Các tác giả đã báo cáo 6 trường hợp u lympho tế bào lớn mất biệt hoá. Cả 6 trường hợp đều được đánh giá từ đầu là chỉ có tổn thương xương. Chụp X quang phát hiện cả 6 trường hợp đều có tổn thương tiêu xương. Về mô học, có xâm nhập lan toả của một hay nhiều xương bởi các tế bào u lympho đa hình thái. Nhuộm hoá mô miễn dịch cho kết quả cả 6 trường hợp đều dương tính với CD3, EMA và granzyme B. Theo các tác giả, so với các u lympho ác tính tế bào lớn bất thực sản ở hạch, u này ở xương được phân biệt bởi sự bộc lộ đồng đều EMA và granzyme B và có diễn biến lâm sàng tương đối xấu. Nghiên cứu của các tác giả cũng cho thấy sự bộc lộ ALK là một chỉ điểm tiên lượng không thuận lợi. Trong hai trường hợp chúng tôi gặp, chỉ có một trường hợp được nhuộm EMA và các tế bào u dương tính với dấu ấn này [105].

U lympho tế bào B biệt hoá tương bào

Chúng tôi đã gặp một trường hợp u lympho tế bào B biệt hoá tương bào có hình ảnh khá đặc biệt. Nghiên cứu mô học cho thấy cấu trúc hạch bị phá huỷ do sự tăng sinh của ác lympho bào nhỏ và nhiều tương bào. Các tương bào có hình thái học bất thường với nhiều thể vùi bào tương của globulin miễn dịch giống tế bào Mott hoặc tế bào nho (grape cells). Một số tương bào xâm nhập các nang. Nhuộm hoá mô miễn dịch với các kháng thể chuỗi nặng và nhẹ thấy có nhuộm đơn tips (IgM kappa) của nhiều tương bào. Với kháng thể của kháng nguyên dòng B CD20, nhiều tế bào dương tính với hình thái lan toả. Các tế bào B này âm tính với CD5 và CD10. Với các kháng thể dòng T kết hợp với các kháng nguyên CD3, CD5 và CD43, có nhuộm nhiều lympho bào nhỏ rải rác trong mô. Cùng với kết quả hình thái học trên các tiêu bản nhuộm thường quy, kết quả hoá mô miễn dịch khẳng định chẩn

đoán u lympho tế bào B có biệt hoá tương bào. Đây là loại tổn thương hiếm gặp [75].

U lympho ở dạ dày

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 11 trường hợp u lympho ở dạ dày (chiếm 5,1%) tổng số các u lympho, trong đó có 10 trường hợp là các u lympho tế bào B (chiếm 6% các u lympho B) và 1 trường hợp u lympho T (chiếm 2,1% các u lympho T). Trong các nghiên cứu của các tác giả khác về u lympho dạ dày, các u thường thuộc loại u MALT (độ thấp). Trong nghiên cứu của Cheng và CS, chỉ có 3/26 trường hợp u lympho dạ dày được chẩn đoán qua sinh thiết thuộc loại u lympho độ cao [79]. Kiểu hình miễn dịch của tế bào u MALT giống tâm bào tương tự như của tế bào B vùng rìa. Có bộc lộ kháng nguyên toàn tế bào B như CD20, CD79a và các dấu ấn của tế bào B thuần thực hơn như CD21 và CD35. Các tế bào này không bộc lộ CD10. Chúng thường dương tính với protein bcl-2 và có thể bộc lộ CD43 nhưng không bộc lộ CD5 và CD23. Nhuộm hoá mô miễn dịch với kháng thể kháng cytokeratin thường có lợi trong việc chứng minh các tổn thương lympho biểu mô. Nhuộm hoá mô miễn dịch với các kháng thể phát hiện các tế bào có tua của nang (kháng- CD21, kháng-CD23 hoặc kháng-CD35) giúp cho việc xác định lưới tế bào có tua của nang trong những trường hợp nang lympho bị xâm nhập lan tràn hoàn toàn bởi u lympho [77]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 trường hợp thuộc loại u lympho tế bào B độ thấp, 7 trường hợp thuộc u lympho B độ cao, các tế bào u dương tính mạnh với CD20 và CD79a. Theo một số nghiên cứu, u lympho độ thấp ở dạ dày có thể tiến triển thành u lympho độ cao. Có lẽ do bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán ở giai đoạn muộn hơn so với các nghiên cứu khác nên u lympho B tế bào lớn chiếm tỷ lệ cao hơn. U lympho T ở dạ dày thuộc loại hiếm gặp. Theo Watanabe và Moriama (2002), mặc dù u lympho ác tính dạ dày tiên

phát chỉ chiếm khoảng 10% tất cả các u lympho ở các vị trí ngoài hạch, bệnh hiếm gặp trên lâm sàng, chỉ chiếm 1% tất cả các bệnh ác tính ở dạ dày. Tuy nhiên phần lớn các bệnh này có xu hướng là u lympho tế bào B, trong khi các u lympho tế bào T cực kỳ hiếm. Các tác giả đã báo cáo về một trường hợp u lympho tế bào T hiếm gặp, âm tính với kháng thể kháng HTLV-1. Nghiên cứu hoá mô miễn dịch cho thấy bệnh phẩm phẫu thuật dương tính với LCA/CD45, UCHL-1/CD45RO và Leu-4/CD3 và âm tính với L-26/CD20 [121]. Về điều trị các u lympho ở dạ dày, theo Bierman (2003), các bệnh nhân mắc u lympho tế bào B lớn theo truyền thống được điều trị phẫu thuật và hiện nay nhiều nhà lâm sàng vẫn áp dụng biệt pháp này. Tuy nhiên các số liệu mới đã gợi ý rằng các bệnh nhân này có thể được điều trị hoá chất kết hợp như đối với các bệnh nhân với biểu hiện hạch của u lympho tế bào B lớn. Việc nhận biết u lympho tế bào B vùng rìa ngoài hạch của mô lympho kết hợp niêm mạc như một thực thể lâm sàng - bệnh học riêng và việc làm sáng tỏ vai trò bệnh sinh của *Helicobacter Pylori* đã cách mạng hoá việc điều trị các u này. Các bệnh nhân với bệnh khu trú cần được điều trị kháng sinh. Xạ trị cực kỳ có hiệu quả nhưng chỉ dành cho những bệnh nhân điều trị *Helicobacter Pylori* bị thất bại [76].

U lympho mạch - nguyên bào miễn dịch tế bào T

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 1 trường hợp u lympho mạch - nguyên bào miễn dịch tế bào T. Ở trường hợp này, cấu trúc hạch bị phá huỷ bởi một xâm nhập lympho lan toả bao gồm các tế bào dạng lympho đa hình thái xen kẽ với một số tương bào, bạch cầu ái toan, các tế bào lớn phù hợp với nguyên bào miễn dịch. Có tăng mạch máu và các xoang mở và giãn từng ổ. Các tế bào u dương tính với CD3. Kappa và lamda dương tính chứng minh tăng sinh tương bào đa dòng. CD21 bộc lộ lưới các tế bào có tua. EBV sử dụng thử nghiệm EBER dương tính rải rác (1-5 tế bào cho một vi trường

phóng đại cao). Nghiên cứu PCR chứng minh quần thể tế bào T đơn dòng. Hình ảnh phù hợp với u lympho mạch-nguyên bào miễn dịch loại tế bào T. Đây là một nhóm bệnh mới và hiếm gặp. U lympho mạch nguyên bào miễn dịch là một u lympho tế bào T ngoại vi có đặc điểm là một bệnh hệ thống, một xâm nhập đa hình các hạch với sự tăng sinh nổi bật của các tĩnh mạch nội mô cao và các tế bào có tua của nang. Các từ đồng nghĩa gồm: Lukes và Collins: bệnh hạch nguyên bào miễn dịch; WF: các loại khác nhau (lan toả hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ, lan toả tế bào lớn, nguyên bào miễn dịch, quá sản không điển hình; Kiel: bệnh hạch nguyên bào miễn dịch có rối loạn protein huyết (AILD) (bệnh u hạt lympho X), u lympho tế bào T, u lympho tế bào T loại bệnh hạch nguyên bào miễn dịch; REAL: u lympho tế bào T bệnh hạch nguyên bào miễn dịch [94]. Trong u lympho tế bào T bệnh hạch nguyên bào miễn dịch, cấu trúc hạch bị phá huỷ một phần và hình ảnh các nang thoái triển thường rõ ràng. Vùng cận vỏ bị xâm nhập lan toả bởi một quần thể các lympho bào đa hình thái, kích thước nhỏ đến trung bình, thường có bào tương sáng tới nhạt màu và có màng tế bào rõ rệt (Frizzera và CS, 1998; Nakamura và Suchi, 1991) [85], [106]. Các lympho bào có hình ảnh không điển hình tối thiểu và thể này của u lympho khó có thể phân biệt với quá sản vùng T không điển hình. Các tế bào lympho bất thường xen kẽ với các tế bào lympho phản ứng, kích thước nhỏ, các bạch cầu ái toan, tương bào, mô bào và số lượng các tế bào có tua của nang tăng (được xác định tốt nhất bằng hoá mô miễn dịch). Có thể có các nguyên bào phenotyp B lớn và các tế bào giống tế bào Reed-Sternberg (Quintanilla-Martinez và CS, 1998) [113]. Xâm nhập u lan tới vùng vỏ hạch nhưng các xoang vùng vỏ ngoại vi vẫn có thể nguyên vẹn. Các tĩnh mạch nội mô cao nhiều và chia nhánh mạnh. Trong một số trường hợp có thể thấy các trung tâm mầm quá sản (Ree và CS, 1998) [114].

U lympho tế bào lớn mất biệt hoá

U lympho tế bào lớn mất biệt hoá là u lympho tế bào T bao gồm các tế bào lympho thường có kích thước lớn với bào tương rộng và nhân đa hình thái thường hình móng ngựa. Các tế bào thường dương tính với CD30 và hầu hết các trường hợp bộc lộ các protein kết hợp với hạt độc tế bào. Phần lớn các trường hợp dương tính với ALK nhưng những trường hợp không bộc lộ ALK cũng thuộc loại này. Các u lympho tế bào lớn mất biệt hoá dương tính với ALK có một giới hạn hình thái rộng. Tuy nhiên tất cả các trường hợp có một tỷ lệ thay đổi các tế bào có nhân hình móng ngựa hay nhân hình thận, lệch tâm thường có một vùng ưa toan gần nhân. Các tế bào này thường được coi là tế bào có giá trị chẩn đoán và có mặt trong mọi biến thể hình thái của loại u này. Các từ đồng nghĩa của loại u này gồm: Lukes-Collins: Không liệt kê (sacôm nguyên bào miễn dịch T); Kiel: mất biệt hoá tế bào lớn; WF: Các loại khác nhau (tế bào lớn lan toả, nguyên bào miễn dịch); REAL: u lympho tế bào lớn mất biệt hoá (T/null cell type) [88]. Trong nghiên cứu của chúng tôi u lympho tế bào lớn mất biệt hoá (tế bào T) chiếm 14,9% các u lympho T và 3,11% tổng số u lympho. Trong nghiên cứu của Hứa Thị Ngọc Hà (2002), các u lympho T mất biệt hoá chiếm 4/30 trường hợp nghiên cứu [63].

U sùi dạng nấm

U sùi dạng nấm là u lympho tế bào T tế bào T thuần thực biểu hiện ở da với các tổn thương vết hay mảng ở da và có đặc điểm là một xâm nhập thượng bì và trung bì của các lympho bào T kích thước nhỏ đến trung bình với nhân dạng não. Các từ đồng nghĩa gồm: Lukes và Collins: tế bào T dạng não; Kiel: tế bào nhỏ dạng não; WF: U sùi dạng nấm; REAL: U sùi dạng nấm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có một trường hợp được chẩn đoán là u sùi dạng nấm. Các tế bào u lympho xâm nhập cả trung bì và thượng bì

khá điển hình. Các tế bào có nhân kích thước nhỏ đến trung bình (Willemze và CS, 1997) [122].

U lympho Ki-1

Trường hợp u lympho Ki-1 chúng tôi gặp cho thấy cấu trúc hạch bị xoá từng phần. Có sự tăng sinh của các tế bào to, tròn đến dài trong vùng liên nang, các tế bào này có bào tương ưa toan, giới hạn không rõ, nhân tròn đến hình trứng với hạt nhân to vừa đến nổi rõ. Một số tế bào có nhiều nhân. Các tế bào dài tạo thành những bó không rõ và từng ổ có hình xoáy ốc mơ hồ cũng được xác định. Các tế bào không điển hình dương tính với kháng thể Ki-1. Các tế bào này cũng dương tính với EMA. Một số lượng lớn các đại thực bào có mặt và chúng dương tính với Kp-1, MAC387, LEUM1. Các tế bào u âm tính với các dấu ấn này. Các tế bào u âm tính với dấu ấn tế bào B L26 và các dấu ấn tế bào T UCHL-1 và CD3. Nhuộm S-100 phát hiện các tế bào dương tính thành ổ có lẽ là những tế bào có tua bình thường. Trong một trường hợp khác chúng tôi gặp cũng khá đặc biệt, hình ảnh mô học không cho phép xác định bản chất của tế bào ác tính. Đó là những tế bào có kích thước lớn, nhân to, chất nhiễm sắc thô, hạt nhân nổi rõ, đứng thành nhóm nhỏ tập trung quanh các mạch máu nhỏ. Hình ảnh mô học giống một u lympho Hodgkin hay một di căn ung thư biểu mô. Nhuộm hoá mô miễn dịch phát hiện tế bào ác tính âm tính với LCA, CD15, CD20, CK và dương tính mạnh với CD30 (Ki-1) và ALK-1 cho phép xác định một u lympho Ki-1 [104].

KẾT LUẬN

1. Qua nghiên cứu mô học và HMMD của ER, PR và Her-2/neu của 445 trường hợp và p53 ở 95 trường hợp ung thư vú, chúng tôi rút ra các kết luận:

1.1. Tỷ lệ ER, PR, Her-2/neu và p53 dương tính

Tỷ lệ ER+ và/hoặc PR+ là 64,7%, cả ER và PR đều âm tính là 35,3%. Nếu tính riêng từng loại dấu ấn, tỷ lệ ER+ là 62%, tỷ lệ PR+ là 55,5%. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính là 39,8% và tỷ lệ p53 dương tính là 42,1%.

1.2. Liên quan giữa tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ với một số yếu tố lâm sàng và mô học

+ Tuổi và giai đoạn lâm sàng càng tăng, tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ càng giảm. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

+ Kích thước u trên đại thể càng lớn (pT), tỷ lệ ER+ và PR+ càng giảm. Tỷ lệ Her-2/neu+ cao nhất khi u có kích thước >5 cm (63,2%), tuy nhiên liên quan giữa tỷ lệ ER+, PR+ và Her-2/neu+ với kích thước u không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

+ Số hạch nách di căn càng tăng, tỷ lệ ER+ và PR+ càng thấp nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Tỷ lệ PR+ ở những trường hợp không có di căn là 59%, di căn 1-3 hạch là 56,3%, di căn 4-9 hạch là 52,6%, di căn >9 hạch tỷ lệ PR+ giảm xuống còn 28,6%.

+ Các loại ung thư biểu mô ống xâm nhập loại kinh điển và loại có thành phần nội ống trội có tỷ lệ ER+ và PR+ thấp hơn các loại đặc biệt (trừ trường hợp ung thư biểu mô nhầy). Ung thư biểu mô ống xâm nhập có thành phần nội ống trội có tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao (57,1%), sau đó là loại ung

thư biểu mô ống xâm nhập kinh điển (40,1%), loại ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập có tỷ lệ Her-2/neu dương tính thấp hơn (11,5%).

+ Sự khác biệt về tỷ lệ ER+ và PR+ giữa các độ mô học không có ý nghĩa thống kê. Mức độ dương tính của Her-2/neu giảm dần theo độ mô học (từ 50% ở độ I, 46,15% ở độ II và 30% ở độ III). Tỷ lệ p53 dương tính tăng theo độ mô học.

2. Nghiên cứu hoá mô miễn dịch và phân loại 225 trường hợp u lympho ác tính không Hodgkin chúng tôi rút ra các kết luận:

+ U lympho ở hạch chiếm 72%, ngoài hạch chiếm 28%. Các u lympho tế bào B chiếm tỷ lệ cao nhất (75,6%), tế bào T chiếm 20,9%, u lympho Ki-1 chiếm 1,8%, các loại mô bào và loại không biểu hiện phenotyp B hoặc T đều chiếm tỷ lệ thấp (0,9%). Trong các u lympho tế bào B (n = 170), bệnh ở hạch chiếm 70%, sau đó lần lượt là u lympho B ở amidan (10,2%), ở dạ dày (6%) và ở vú (3,6), các vị trí còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Trong các u lympho tế bào T (n = 47), u lympho hạch chiếm 81,1%, ở xương 2 trường hợp (4,2%) và ở da 2 trường hợp (4,2%); các vị trí còn lại mỗi vị trí chỉ có 1 trường hợp.

+ Theo phân loại của WHO năm 2001, trong các u lympho B, u lympho tế bào B lớn lan toả chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%) sau đó lần lượt là loại nang (14,1%), nguyên bào lympho (12,8%), vùng rìa ngoài hạch của mô lympho niêm mạc (u MALT) chiếm 2,4%, vùng áo nang chiếm 1,8%, tế bào B vùng rìa của hạch chiếm 1,8%, các loại còn lại chiếm tỷ lệ thấp.

Trong các u lympho tế bào T, u lympho tế bào T lớn chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%), sau đó là loại nguyên bào lympho (29,8%) và tế bào lympho T ở người lớn chiếm 12,8%, tế bào T ngoại vi, loại không đặc biệt chiếm 6,4%, u sùi dạng nấm 1 trường hợp và tế bào T mạch nguyên bào miễn dịch 1 trường hợp.

KIẾN NGHỊ

1. Đối với ung thư vú, nhuộm hoá mô miễn dịch với ER, PRR và Her-2/neu là đủ để có thể lựa chọn các liệu pháp hỗ trợ thích hợp
2. Đối với u lympho, trong một số trường hợp chỉ cần chẩn đoán duy nhất bằng hình thái học trên nhuộm H&E (u Burkitt và u lympho nang chắc chắn là loại tế bào B); trong một số loại giáp biên và ít gặp cần nghiên cứu về hóa mô miễn dịch và genotip để chẩn đoán và phân loại. Các dấu ấn phổ cập cần dùng là CD20 và CD79a để định loại tế bào B, CD3 và CD45 (UCHL-1) để định loại tế bào T, CD30 (Ki-1) và ALK-1 để chẩn đoán loại tế bào lớn mất biệt hoá và loại Ki-1.
3. Nên áp dụng phân loại của WHO năm 2001 thay cho phân loại WF hiện đang dùng phổ cập ở Việt nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

I. UNG THƯ VÚ

TIẾNG VIỆT

1. Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Hoài Nga, Trần Hồng Trường (2002): *Tình hình bệnh ung thư ở Hà nội giai đoạn 1996 - 1999*. Tạp chí y học thực hành. 431 - 441.
2. Nguyễn Văn Bằng (2002). *Nghiên cứu chẩn đoán tế bào học chọc hút kim nhỏ bệnh vú ở một số cộng đồng và bệnh viện TƯ Huế*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học y Hà nội.
3. Nguyễn Đăng Đức (1998). *Nghiên cứu mô học, hoá mô miễn dịch và siêu cấu trúc ung thư biểu mô vú*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học y Hà nội.
4. Nguyễn Chấn Hùng, Nguyễn Mạnh Quốc, Phó Đức Mẫn, Vũ Văn Vũ (1997): *Kết quả ghi nhận ung thư quần thể năm 1996 (kết quả bước đầu)*. Y học thành phố Hồ Chí Minh. Trường Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh. Số đặc biệt chuyên đề ung thư* Tháng 9/1997. Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư. 11-20
5. Nguyễn Mạnh Hùng, Lê Đình Roanh, Hoàng Xuân Kháng (1991): *Đánh giá độ tổ chức học của ung thư biểu mô tuyến vú*. Y học Việt nam. Tập 158: 120 -122.
6. Nguyễn Mạnh Hùng (1992): *Góp phần nghiên cứu chẩn đoán giải phẫu bệnh - tế bào bệnh học trong ung thư biểu mô tuyến vú*. Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược. Hà nội 1992.

7. Nguyễn Diệu Linh (2003). *Nghiên cứu giá trị của sinh thiết kim chẩn đoán thụ thể nội tiết của bệnh nhân ung thư vú. Luận văn thạc sĩ y học. Hà nội, 2003*
8. Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Phi Hùng (2001) *Hoá mô miễn dịch (HMMD) thụ thể estrogen (ER), progesteron (PR) trong ung thư vú. Y học Việt nam. Đặc san giải phẫu bệnh. 17-22*
9. Tạ Văn Tờ, Đặng Thế Căn, Lê Đình Roanh, Nguyễn Phi Hùng (2001). *Nghiên cứu thụ thể yếu tố phát triển biểu mô trong ung thư vú bằng nhuộm hoá mô miễn dịch. Y học thành phố Hồ Chí Minh. Số đặc biệt chuyên đề ung bướu học. Phụ bản số 4, Tập 5: 23-28*
10. Nguyễn Sào Trung (1993): *Một số đặc điểm giải phẫu bệnh - lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến vú. Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược. Thành phố Hồ Chí Minh.*
11. Nguyễn Sào Trung, Lê Văn Xuân, Nguyễn Văn Dung, Âu Nguyệt Diệu, Nguyễn Chấn Hùng (1995): *Góp phần nghiên cứu độ mô học của ung thư vú xâm nhập. Tập san hình thái học* chuyên đề giải phẫu bệnh. 5(2): 12-16*

TIẾNG ANH

12. Allred DC, Harvey JM, Berads M, Clark JM (1998): *Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol. 11(2): 155 - 168*
13. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH (2001): *Significance of immunohistochemical c-erbB-2 product localization pattern for prognosis in human breast cancer. Pathol Oncol Res. 7(3): 190 - 196*

14. Barnes R., Masood S (1990).: *Potential value of hormone receptor assay in carcinoma in situ of breast*. Am J Clin Pathol. 94(5): 533 - 537
15. Battifora H, Mehta P, Ahn C, Estebat JM (1993): *ER immunohistochemical assay in paraffin embedded tissue. A better gold standard?* App Immunohistochem. 1:39 - 45
16. Bezwoda WR (2000): *c-erbB-2 expression and response to treatment in metastatic breast cancer*. Med Oncol. 17(1): 22 - 28
17. Bull SB, Ozcelik H, Pinnaduwege D, Blacstein ME, Sutherland DA, Pritchard KI, Tzoncheva AT, Sidlofsky S, Hanna WM, Qizilbash AH, Tweeddale ME, Fine S, McCready DR, Andrulis IL (2004). The combination of p53 mutation and neu/erbB-2 amplification is associated with poor survival in node -negative breast cancer. J Clin Oncol. 22(1): 86 - 96
18. Callahan R (1992): *p53 mutations, another breast cancer prognostic factor*. J Natl Cancer Inst; 84:826 - 833
19. Carlomagno C; Perrone F; Gallo C; De Laurentiis M; Lauria R; Morabito A; Pettinato G; Panico L; D'Antonio A; Bianco AR; De Placido S (1996): *c-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early stage breast cancer without axillary lymph node metastases*. J Clin Oncol. 14(10): 2702 - 2708
20. Chang J; Powles TJ; Allred DC; Ashley SE; Clark GM; Makris A; Assersohn L; Gregory RK; Osborne CK; Dowsett M (1999): *Biologic markers as predictors of clinical outcome from systemic therapy for primary operable breast cancer*. J Clin Oncol. 17(10): 3058 3063

21. Chariyalertsak S, Chariyalertsak S, Cheirsilpa A, Chindavijak K (1998): Prognostic importance of p53 and c erbB 2 oncoproteins overexpression in patients with breast cancer. *J Med Assoc Thai.* 81(9): 698 704
22. Clesielski D, Dziewulska-Bokiniec A, Zoltowska A et al (1995): *p53 expression in breast cancer related to prognostic factors.* Neoplasma; 42: 235-237
23. Cocquyt VF, Schelfhout VR, Blondeel PN, Depypere HT, Daems KK, Serreyn RF, Praet MM, Van Belle SJ (2003). *The role of biological markers as predictor of response to preoperative chemotherapy in large primary breast cancer.* Med Oncol. 20(3): 221 - 231
24. Davidson NE (1985): *Biology of breast cancer.* Curr Opin Oncol 3(6): 988 - 994
25. Dillon DA (2002): *Molecular markers in the diagnosis and staging of breast cancer.* Semin Radiat Oncol 12(4): 305-318
26. Donegan W.L. (1997): *Tumor related prognostic factor for breast cancer.* CA Cancer J Clin. 47: 28 - 51
27. Frost A. R., Terahata S., Yeh I. T., Siegel R. S., Overmoyer B., Silverberg S. G. (1995): *The significance of signet ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast.* Arch Pathol Lab Med 119(1): 64 - 68
28. Furberg H, Millikan RC, Geradts J, Gammon MD, Dressler LG, Ambrosone CB, Newman B (2003). *Reproductive factors in relation to breast cancer characterized by p53 protein expression (United States).* Cancer Cause Control. 14(7): 609 - 618

29. Gamel J. W., Meyer J. S., Feuer E., Miller B. A. (1996): *The impact of stage and histology on the long term clinical course of 163,808 patients with breast carcinoma*. Cancer. 77(8): 1459 - 1464
30. Garne J. P., Aspegren K., Linell F., Rank F., Ranstam J. (1994): *Primary prognostic factors in invasive breast cancer with special reference to ductal carcinoma and histologic malignancy grade*. Cancer. 73(5): 1438 - 1448
31. Guriec N., Marcellin L., Gairard B., Calderoli H., Wilk A., Renaud R., Bergerat J. P., Oberling F. (1996): *E cadherin mRNA expression in breast carcinomas correlates with overall and disease free survival*. *Invasion Metastasis*. 16(1): 19 26.
32. Helin HJ, Helle MJ, Kallioniemi OP, Isola JJ. (1989): *Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma. Correlation with histopathology and DNA flow cytometry*. Cancer. 63(9): 207 - 216
33. Hoff ER, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW (2002): *HER 2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade*. Am J Clin Pathol. 117(6): 916 - 921
34. Horiguchi J., Koibuichi Y, Iijima K., Yoshida T, Takata D, Oyama T, Iino Y, Morishita Y. (2003): *Immunohistochemical double staining with estrogen receptor and Herr-2/neu on primary breast cancer*. Int J Mol Med 12(6): 855-859
35. Horne GM, Anderson JJ, Tiniakos DG et al (1996): *p53 protein as a prognostic indicator in breast carcinoma: a comparison of four antibodies for immunohistochemistry*. Br J Cancer. 73: 29-35

- 36.Hurlimann J (1993): *Prognostic value of p53 protein expression in breast carcinomas*. Pathol Res Pract. 189:996-1003
- 37.Isola J, Visakorpi T (1992): *Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node negative breast cancer patients*. J Natl Cancer Inst. 84:1109-1114
- 38.Kinsel LB, Szabo E, Greene GL, Konrath J, Leight GS, McCarty KS Jr (1989): *Immunohistochemical analysis of estrogen receptors as predictors of prognosis in breast cancer patients: comparison with quantitative biochemical methods*. Cancer Research 49:1052 - 1056
- 39.Korkolis D, Ardavanis A, Yotis J, Kyroudi A, Gorgoulis V, Kittas C (2001): *Her 2/neu overexpression in breast cancer: an immunohistochemical study including correlations with clinicopathologic parameters, p53 oncoprotein and cathepsin D*. Anticancer Res. 21(3C):2207- 2212
- 40.Kuukasjarvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J (1996): *Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy*. J Clin Oncol. 14(9): 2584 2589
- 41.Kun Y, How LC, Hoon TP, Bajic VB, Lam TS (2003): *Classifying the estrogen receptor status of breast cancers by expression of profiles reveals a poor subpopulation exhibiting high expression of ERBB-2 receptor*. Hum Mol Genet 12(24): 3245-3258.
- 42.Lu X, Chen S, Huang S (1996): *A study on methodology and the criteria for positive immunohistostaining of estrogen and progesterone receptors in paraffin embedded sections of breast cancer*. Chung Hua Ping Li Hsueh Tsa Chih. 25(6): 329- 331

43. Mauri FA, Maisonneuve P, Caffo O, Veronese S, Aldovini D, Ferrero S, Cozzaglio F, Dalla Palma P, Galligioni E, Barbareschi M (1999): Prognostic value of estrogen receptor status can be improved by combined evaluation of p53, Bcl2 and PgR expression: an immunohistochemical study on breast carcinoma with long term follow up. *Int J Oncol.* 15(6): 1137 - 1147
44. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA (1991): Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. *Mol Endocrinol.* 5:1571 - 1577
45. Nedergaard L, Christensen L, Rasmussen BB, Jacobsen GK (1996): Comparison of two monoclonal antibodies for the detection of estrogen receptors in primary breast carcinomas. *Pathol Res Pract.* 192(10): 983 - 988
46. Nixon A. J., Schnitt S. J., Gelman R., Gage I., Bornstein B., Hetelekidis S., Recht A., Silver B., Harris J. R., Connolly J. L (1996): *Relationship of tumor grade to other pathologic features and to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breast conserving therapy.* *Cancer.* 78(7): 1426 - 1431
47. Nizzoli R, Bozzetti C, Naldi N, Guazzi A, Gabrielli M, Michiara M, Camisa R, Barilli A, Cocconi G (2000): *Comparison of the results of immunocytochemical assays for biologic variables on preoperative fine needle aspirates and on surgical specimens of primary breast.* *Cancer.* 90(1):61- 66.
48. Noguchi M., Ohta N., Thomas M., Kitagawa H., Earashi M., Miyazaki I., Mizukami Y. 1993: A retrospective study on the clinical and biological prediction of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Surg Today.* 23(7): 573 - 579

49. Pertschuk LP, Eisenburg KB, Carter AC, Feldman JG (1985): *Immunohistologic localization of estrogen receptors in breast cancer with monoclonal antibodies. Correlation with biochemistry and clinical endocrine response.* Cancer. 55:1513 - 1518
50. Robbins P., Pinder S., de Klerk N., Dawkins H., Harvey J., Sterrett G., Ellis I., Elston C. (1995): *Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement.* Hum Pathol. 26(8): 873 - 879
51. Sahin AA (2000): *Biologic and clinical significance of Her 2/neu (c erbB 2) in breast cancer.* Adv Anat Pathol. 7(3):158 -166
52. Sneige N., McNesse M. D., Atkinson E. N., Ames F. C., Kemp B., Sahin A., Ayala A. G. (1995): *Ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy and irradiation: histopathological analysis of 49 specimens with emphasis on risk factors and long term results.* Hum. Pathol. 26(6): 642- 649
53. Stalberg H, Thomas D. B., Noonan E. A. (1989): *Histologic types of breast carcinoma in relation to international variation and breast cancer risk factors.* Int J Cancer. 44: 399- 409
54. Sutterlin MW, Haller A, Gassel AM, Peters K, Caffier H, Dietel J (2000): *The correlation of c erbB 2 oncoprotein and established prognostic factors in human breast cancer.* Anticancer Res. 20(61):5083- 5088
55. Vang R, Cooley LD, Harrison WR, Reese T, Abrams J (2000): *Immunohistochemical determination of Her 2/neu expression in invasive breast carcinoma.* Am J Clin Pathol. 113(5):669 - 674

56. Wang QS, Ross RK, Yu MC, Ning JP, Henderson BE, Kimm HT (1992). *A case control study of breast cancer in Tianjin, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1(6): 435 - 439
57. Wilbur DC, Willis J, Mooney RA, Fallon MA (1992): *Estrogen and progesterone receptor detection in archival formalin fixed, paraffin embedded tissue from breast carcinoma. A comparison of immunohistochemical with dextran coated charcoal assay.* Mod Pathol 1992, 5:79-84
58. World Health Organization (1981): *Histological typing of Breast Tumors.* WHO, Geneva, 2nd Edition
59. World Health Organization Classification of Tumors (2003): *Pathology & Genetics. Tumors of Breast and Genital Tract.* Edit by Tavassoli FA & Devilee P, IARC Press, Lyon
60. Yashimata H, Nishio M, Toyama T, Sugiura H, Zhang Z, Kobayashi S, Iwase H (2004). *Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer.* Breast Cancer Res. 6(1):R24-30
61. Ziyaie D, Hupp TR, Thompson AM (2000). *p53 and breast cancer.* Breast 9(5): 239 - 246

II. U LYMPHO ÁC TÍNH KHÔNG HODGKIN

TIẾNG VIỆT

62. Nguyễn Bá Đức (1995): *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện K Hà Nội từ 1982 đến 1983*. Luận án phó tiến sĩ khoa học Y Dược. Trường Đại học Y Hà Nội.
63. Hứa Thị Ngọc Hà (2002): Hình ảnh vi thể của lymphom T ngoại vi. *Y học Việt Nam* 10-11: 85-89
64. Nguyễn Văn Hồng, Lê Đình Hoè, Lê Đình Roanh (1999): *Nghiên cứu mô bệnh học và hoá mô miễn dịch u lympho ác tính tiên phát không Hodgkin ngoài hạch tại Bệnh viện K Hà Nội từ 1996-1998*. Tạp chí thông tin Y Dược. Số đặc biệt chuyên đề ung thư (11/1999) (Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư). Bộ Y tế – Viện thông tin thư viện Y học Trung ương. 187-191.
65. Nguyễn Văn Hồng, Lê Đình Hoè, Lê Đình Roanh (2001): *Nghiên cứu mô bệnh học u lympho ác tính không Hodgkin tiên phát ở amidan*. *Y học Việt Nam*. Phụ trương. Chuyên đề Giải phẫu bệnh - Y pháp. Tổng hội Y Dược học Việt nam. 10/2001: 66-70.
66. Lê Đình Hoè, Lê Đình Roanh (1998): *Nghiên cứu mô bệnh học và hoá mô miễn dịch u lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện K Hà Nội*. Đặc san Giải phẫu bệnh Y pháp. Tổng hội Y Dược học Việt Nam. 28-33.
67. Lê Đình Hoè (1996): *Nghiên cứu áp dụng phân loại mô bệnh học u lympho không Hodgkin*. Luận án phó tiến sĩ khoa học y dược. Trường Đại học y Hà nội.

68. Nguyễn Phi Hùng, Đặng Thế Căn, Lê Đình Roanh, Tạ Văn Tờ, Vũ Hồng Thăng (2001): *Lâm sàng, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch u lympho ác tính không Hodgkin tế bào lớn bất thực sản giàu bạch cầu đa nhân tung tính ở xương cánh tay*. Y học Việt nam. Phụ trương. Chuyên đề giải phẫu bệnh - Y pháp. Tổng hội y dược học Việt nam. 10: 62-65
69. Nguyễn Phi Hùng, Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tờ, Lê Đình Roanh (2001): *U lympho ác tính không Hodgkin ở dạ dày. Báo cáo ba trường hợp u lympho tế bào T*. Bộ Y tế-Tổ chức Y tế Thế giới. Tài liệu Hội thảo lần 2 - Trung tâm hợp tác nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới về ung thư dạ dày. Hà Nội 28-30/11/2001: 51-56.
70. Nguyễn Tuyết Mai (2001): *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tại bệnh viện K, 1994 - 1998*. Luận văn thạc sĩ y học.
71. Trần Thị Kim Phượng (2003): *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị u lympho không ác tính tại bệnh viện K từ 1997 - 2001*. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại học y Hà nội.
72. Lê Đình Roanh, Lê Đình Hoè (1998): *Vai trò của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và phân loại theo phenotip miễn dịch các u lympho ác tính không Hodgkin*. Y học thực hành. 1998; 10 (356): 12-15.
73. Lê Đình Roanh (2001): *U lympho*. Bệnh học các khối u. Nhà xuất bản y học.

TIẾNG ANH

74. Anon (1997). *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of non Hodgkin's Lymphoma. The non Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. Blood 89:3909-3018

- 75.Armitage JO, Weisenbeyer DD (1998): *New approach to classifying non Hodgkin's lymphoma: Clinical features of major histologic subtypes. Non Hodgkin's Lymphoma Classification Project.* J Clin Oncol. 16:2780-2795
- 76.Bierman PJ (2003): *Gastrointestinal lymphoma.* Curr Treat Oncol. 2003 Oct; 4(5): 421-30.
- 77.Campo E, Miquel S, Krenacs L, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES (1999): *Primary nodal marginal zone lymphomas of splenic and MALT type.* Am J Surg Pathol 23; 59-68.
- 78.Chan JK, Buchanan R, Retcher CD (1990). *Sarcomatoid variant of anaplastic large cell Ki-1 lymphoma.* Am J Surg Pathol. 14: 983 - 988
- 79.Cheng H et al (2003): *Clinicopathologic study of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in gastroscopic biopsy.* Worl J Gastroenterol. 9(6): 1270-2.
- 80.Cogliatti SB, Smith U (2002). *Who is WHO and what was REAL?* Swiss Med Wkly. 132(43-44): 607-617
- 81.Comeman CN et al (1986): *Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults.* J of Clin Onc. 4:1628-1673.
- 82.De Leval L, Braaten KM, Ancukiewicz M, Kiggundu E, Delaney T, Mankin HJ, Harris NL (2003): *Diffuse large B-cell lymphoma of bone: an analysis of differentiation-associated antigens with clinical correlation.* Am J Surg Pathol. 27(9):1269-77.
- 83.De Leval L, Harris NL (2003): *Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance.* Histopathology. 43(6):509-28.

84. Delgado J, Matures E, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, Rafiq-Mohammed F, del Giudice I, Catovsky D (2003): *Diagnostic significance of CD20 and FMC7 expression in B-cell disorders*. Am J Clin Pathol. 120(5):754-9.
85. Frizzera G, Kaneko Y, Sakuwai M (1998). *Angioimmunoblastic lymphadenopathy and related disorders: a retrospective look in search of definition*. Leukemia 3: 1-5
86. Gock CD (2002): *Non-Hodgkin's lymphoma*. In Diagnostic immunohistochemistry. Edit. by Dobbs DJ, Churchill Livingstone. 113-134.
87. Goodlad JR et al (2003): *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes*. Am J Surg Pathol. 27(12): 1538-45.
88. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delson G, Wolft-Peater C, Fallini B, Gatter KC (1994). *A Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasm: a proposal from International Study Group*. Blood 84: 1361 - 1392
89. He S et al (2003): *The WHO (1997) classification of 370 cases of malignant lymphomas*. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 24(10): 519-22.
90. Hsiao Ch, Su Ij (2003): *Primary cutaneous pre-B lymphoblastic lymphoma immunohistologically mimics Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor*. J Formos Med Assoc. 102(3):193-7.
91. Isaacson PG, Nathwani BN, Piris MA, Berger F, Harris NL, Muller-Hermelink HK, Swerdlow S (2001). *Nodal marginal zone B-cell lymphoma*. In World Health Organization Classification of Tumors

Pathology & Genetics, Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
Edit by Jaffe ES et al. IARC Press, Lyon, 161

92. Isabato L, Di Vizio, Tornillo L, D'Armiento FP, Sicialiano A, Milo M, Palmieri G, Pettinato G, Terracciano LM (2003): *Clinicopathologic and immunohistochemical study of surgically treated primary gastric MALT lymphoma*. J Surg Oncol. 83(2):106-11.
93. Isikdogan A et al (2003): *Non- Hodgkin's lymphomas in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases*. Ann Hematol. 26.
94. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (2001): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon
95. Jakic-Razumovic J, Aurer I (2002). *The World Health Organization (WHO) classification of lymphoma*. Croat Med J. 43(5):527-534
96. Karube K et al (2003): *Non-B, non-T neoplasms with lymphoblast morphology: further clarification and classification*. Am J Surg Pathol. 27(10): 1366-74.
97. Khoury JD, Sen F, Abruzzo LV, Hayes K, Glassman A, Medeiros LJ (2003): *Cytogenetic findings in blastoid mantle cell lymphoma*. Hum Pathol. 34(10):1022-9.
98. Kohno S et al (2003): *Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification*. Histopathology. 43 (2): 153-43.
99. Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Yamane Y, Tanaka H, Sugihara S, Sakata N, Masawa N (2003): *Sclerosing variant of follicular lymphoma*

- arising from submandibular glands and resembling "Kuttner tumor": a report of 3 patients. Int J Surg Pathol. 11(4):303-7.*
100. Lee MW et al (2003): *Characteristics of cutaneous lymphomas in Korea. Clin Exp Dermatol. 28(6): 639-46.*
 101. Li C, Inagaki H, Kuo TT, Hu S, Okabe M, Eimoto T (2003): *Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 asian cases. Am J Surg Pathol. 27(8):1061-9.*
 102. Li T, Yin H (2003): *New WHO classification of lymphoid neoplasms: understanding and consideration. Beijing Da Xue Xue Bao. 2003 Feb 18; 35(1): 94-8.*
 103. Miyahara M, Sano M, Shibata K, Matsuzaki M, Ibaraki K, Shimamoto Y, Tokunaga O (2000): *B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. Ann Hematol 79(7):378-88*
 104. Mourad WA, al Nazer M, Tulbah A (2003): *Cytomorphologic differentiation of Hodgkin's lymphoma and Ki-1+ anaplastic large cell lymphoma in fine needle aspirates. Acta Cytol. 47(5):744-8.*
 105. Nagasaka T, Nakamura S, Medeiro LJ, Juco J, Lai R (2000): *Anaplastic large cell lymphomas presented as bone lesions: a clinicopathologic study of six cases and review of the literature. Mod Pathol 13(10): 1143-9.*
 106. Nakamura S, Suchi T (1991). *A clinicopathologic study of node based, low-grade, peripheral T cell lymphoma. Angioimmunoblastic lymphoma,*

- T zone lymphoma, and lymphoepithelial lymphoma. Cancer 67:2566-2578*
107. Nathawani BN et al (1975): *Malignant lymphoma, lymphoblastic. Cancer 1975; 38:864-983.*
 108. Nizze H, Cogliati SB, Von Schilling C, Feller AC, Lenneet K (2003): *Monocytoid B- cell lymphoma; morphological variants and relationship to low - grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Histopathology 18: 403-14.*
 109. Noorali S, Pervez S, oatter T, Soomro IN, Kazmi SU, Nasir MI, Smith JL (2003): *Characterization of T- cell non-Hodgkin's lymphoma and its association with Epstein- Barr virus in Pakistani patients. Leuk Lymphoma.44(5):807-13.*
 110. Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Moore S, Harwood EL, Pui CH, Sandlund JT (2003): *ALK-positive anaplastic large cell lymphoma with leukemic peripheral blood involvement is a clinicopathologic entity with an unfavorable prognosis. Report of three cases and review of the literature. Am J Clin Pathol. 120(4):617-25.*
 111. Oshihima K, Suzumiya J, Kikuchi M (2002). *The World Health Organization (WHO) classification of malignant lymphoma: incidence and clinical prognosis in HTLV-1 endemic area of Fukuoka. Pathol Int. 52(1): 1-12*
 112. Ponzoni M, Ferreri AJ, Pruner G, Pozzi B, Dell'Oro s, Pigni A, Pinotti G, Villa E, Freschi M, Viale G, Capella C (2003): *Prognostic value of bcl-6, CD10 and CD38 immunoreactivity in stage I-II gastric*

- lymphomas: identification of a subset of CD10+ large B- cell lymphomas with a favorable outcome.* Int J Cancer. 20;106(2):288-91.
113. Quintanilla-Martinez L, Fend F, Mognel LR, Spilove L, Beaty MW, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES (1999). *Peripheral T cell lymphoma with Reed-Sternberg-like cells of B-cell phenotype and genotype associated with Epstein Barr virus infection.* Am J Surg Pathol 23: 1233-1240
 114. Ree HJ, Kadin ME, Kikuchi M, Ko YH, Go JH, Suzumiya J, Kim DS (1998). *Angioimmunoblastic lymphoma (AILD-type T cell lymphoma) with hyperplastic germinal centers.* Am J Surg Pathol. 22: 643 - 655
 115. Sheibani K, Burke JS, Swartz WG, Nademanee A, Winberg CD (1988): *Monocytoid B-cell lymphoma. Clinico-Pathologic study of 21 cases of a unique type of low grade lymphoma.* Cancer. 62; 1531-8.
 116. Shimazaki C, Inaba T, Nakagawa M: *B-cell lymphoma associated hemophagocytic syndrome.* Leuk Lymphoma 2000; 38(1-2):121-130
 117. Soukup J, Krskova L, Mrhalova M, Kodet R, Campr V, Kubackova K, Trneny M (2003): *Large-cell diffuse B-cell lymphoma: heterogenous origin and prognosis from the aspect of modern diagnosis.* Cas Lek Cesk. 142(7):417-422.
 118. Tan Sh, Sim CS, Ong BH (2003): *Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides in Singapore: a clinicopathological analysis using recent classification systems.* Br J Dermatol. 149(3):542-553.
 119. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle M Sc MF, Russell-Jones R (2003): *Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides:*

- a clinical, immunophenotypic, and molecular study. Cancer.* 98(10):2282-2290.
120. Wasik MA (2002): *Expression of anaplastic lymphoma kinase in non-Hodgkin's lymphomas and other malignant neoplasms. Biological, diagnostic, and clinical implications.* Am J Pathol. 118 Suppl: S 81-92.
 121. Watanabe M, Moriyama Y (2002). *Primary gastric T-cell lymphoma without human T-lymphotropic virus type 1: report of a case.* Surg Today. 32(6): 525 -530
 122. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L et al (1997). *EORTC classification for primary cutaneous lymphoma: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and treatment of Cancer.* Blood 90. 354-371
 123. Yin HF, Li T (2003): *Retrospective analysis of 304 cases of malignant lymphomas in pathology: study and practice of the WHO classification of lymphoid neoplasms.* Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 83(18): 1556-1560.