BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BÙI THỊ MỸ HẠNH

NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC, ĐỘ MÔ HỌC VÀ TỶ LỆ TÁI PHÁT, SỐNG THÊM CỦA CÁC SACÔM MÔ MỀM NGOẠI VI TẠI BỆNH VIỆN K

Chuyên ngành : GIẢI PHẪU BỆNH
Mã số : 62.72.01.05

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2010

Công trình được hoàn thành tại :

BỘ MÔN GIẢI PHẪU BỆNH
BỆNH VIỆN K

Người hướng dẫn khoa học : **GS. TS. Nguyễn Vượng**
PGS. TS. Lê Đình Hòe

Phản biện 1 : GS.TS Nguyễn Bá Đức

Phản biện 2 : PGS.TS Nguyễn Văn Bằng

Phản biện 3 : PGS.TS Nguyễn Phúc Cương

Luận án đã được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Nhà nước tổ chức tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi: 8 giờ 30 ngày 9 tháng 8 năm 2010

Có thể tìm hiểu luận án tại :

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO, CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Bùi Thị Mỹ Hạnh, Nguyễn Vượng, Lê Đình Roanh, Lê Đình Hoè, Lê Trung Thọ** (2004), "Phân loại mô bệnh học các sacôm mô mềm tại bệnh viện K Hà Nội", *Y học thực hành* 489, tr. 168-171.
2. **Bùi Thị Mỹ Hạnh, Nguyễn Vượng, Lê Đình Hoè, Lê Trung Thọ** (2005), "Nghiên cứu mô bệnh học u mô bào xơ ác tính", *Thông tin Y Dược,* Số chuyên đề ung thư phần mềm, ung thư da và các bệnh lý về da, 126-130.
3. **Bùi Thị Mỹ Hạnh** (2006), "Đánh giá vai trò của hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán typ mô bệnh học các sacôm mô mềm", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề ung bướu học,* Phụ bản 4(10), tr. 84-91.
4. **Bùi Thị Mỹ Hạnh** (2007), "Đặc điểm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch sacôm bao hoạt dịch"*, Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Giải phẫu bệnh- Tế bào bệnh học,* Phụ bản 3(11), tr. 146-151.
5. **Bùi Thị Mỹ Hạnh** (2009), "Sacôm sụn nhày ngoài xương, báo cáo một trường hợp"*, Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề Ngoại khoa,* Phụ bản 1(13), tr. 197-200.
6. **Bùi Thị Mỹ Hạnh** (2009), "Ảnh hưởng của typ mô học và độ mô học đến tỷ lệ tái phát và sống thêm của các sacôm mô mềm ngoại vi tại bệnh viện K Hà Nội", *Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Chuyên đề ung bướu học,* Phụ bản 6(13), tr. 741-748

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BN : Bệnh nhân
BP : Bệnh phẩm
DTTB : Di truyền tế bào
ĐT : Điều trị
FNCLCC: Liên hiệp Quốc gia các Trung tâm chống Ungthư
GPB: Giải phẫu bệnh
HE : Hematoxylin-Eosin
HMMD: Hoá mô miễn dịch
HVĐT : Hiển vi điện tử
HVQH: Hiển vi quang học
KBH: Không biệt hoá
MBH: Mô bệnh học
NCI: Viện Ung thư Quốc gia
NST: Nhiễm sắc thể
PAS: Periodic Axit Schiff
PT: Phẫu thuật
SMM: Sacôm mô mềm
TCYTTG: Tổ chức Y tế Thế giới
TH: Trường hợp
UMBXAT: U mô bào xơ ác tính
UT: Ung thư
UTKNBNT/SE: U thần kinh ngoại bì nguyên thuỷ/sacôm Ewing
UVTKNVAT: U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sacôm mô mềm là ung thư của mô liên kết và mô thần kinh ngoại vi (trừ xương, tạng, võng nội mô) và được phân bố ở hai khu vực: khu vực ngoại vi và trung tâm. So với khu vực trung tâm, SMM ở ngoại vi phổ biến hơn, dễ phát hiện hơn và tiên lượng thường tốt hơn. Mặc dù tỷ lệ mắc bệnh thấp, nhưng SMM lại là nhóm bệnh phức tạp, hình thái mô học đa dạng, khó chẩn đoán và định typ MBH. Với mong muốn đạt được chẩn đoán chính xác để có biện pháp điều trị phù hợp và tiên lượng cho BN nên đã có nhiều nghiên cứu được thực hiện để đưa ra các phân loại mô học có tiêu chuẩn rõ ràng, khách quan, dễ áp dụng, có khả năng lặp lại và có ý nghĩa thực tiễn. Do đó, nhiều phân loại các u mô mềm đã được công bố trên y văn thế giới. Riêng TCYTTG cũng đã có 2 bảng phân loại SMM được công bố vào các năm 1969, 1994. Trong những năm gần đây, HMMD được sử dụng nhiều hơn với độ nhậy và độ đặc hiệu cao hơn, đặc biệt là sự bùng nổ của các kỹ thuật di truyền và phân tử, đi đôi cùng việc theo dõi, đánh giá các diễn biến lâm sàng đã cho chúng ta hiểu rõ hơn bản chất sinh học cũng như diễn biến của nhóm bệnh phức tạp này. Vì vậy, năm 2002, TCYTTG đã cho ra đời phân loại mô học các SMM lần thứ 3. Phân loại mới này thể hiện một sự nhất trí cao, đồng thời chứa đựng những tri thức cập nhật nhất. Việc áp dụng phân loại này không những đưa ra chẩn đoán chính xác về bản chất của từng typ MBH và có ý nghĩa trong điều trị, tiên lượng mà vừa tạo tiếng nói chung trong chẩn đoán vừa giúp cho việc nghiên cứu, thống kê, đối chiếu giữa các trung tâm nghiên cứu cũng như giữa các nước và các khu vực trên thế giới được dễ

dàng. Song đây là một phân loại mới trên một loại UT khá hiếm gặp với hình thái mô học phức tạp, đa dạng và khó chẩn đoán nên việc áp dụng phân loại này ở Việt Nam chưa phổ biến và chưa có sự thống nhất giữa các nhà bệnh học thậm chí cả về thuật ngữ. Hiện nay, chưa có một tác giả nào đi sâu vào nghiên cứu phân loại SMM theo phân loại mới này và đánh giá việc áp dụng ở Việt Nam. Trên thực tế, nhiều khi các bác sĩ lâm sàng phải trông chờ thêm vào chẩn đoán có sự thống nhất hơn và dễ dàng hơn với các nhà bệnh học là độ mô học của SMM để quyết định điều trị và tiên lượng, bởi nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ độ mô học là yếu tố tiên lượng cả tái phát, di căn và sống thêm. Tuy nhiên, cũng có nhiều hệ thống xếp độ mô học khác nhau và các tiêu chí xếp độ phần lớn phụ thuộc vào loại mô học. So với các UT khác, SMM có tiên lượng khá tốt, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ khá cao nhưng lại rất hay tái phát làm ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và chất lượng sống của người bệnh. Tái phát và sống thêm sau mổ phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Một trong những yếu tố cơ bản nhất là phải đảm bảo phẫu thuật không bỏ sót u. Ngoài ra còn nhiều yếu tố khác như typ mô học, độ mô học, kích thước u, vị trí...Vì vậy, để đánh giá chính xác ảnh hưởng của typ mô học và độ mô học đến tỷ lệ tái phát và sống thêm của các SMM yêu cầu phải đảm bảo phẫu thuật sạch u. Mặc dù trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá các yếu tố tiên lượng tái phát và sống thêm của các SMM, nhưng trong nước vấn đề này còn ít được đề cập tới. Bởi vậy, đề tài này được thực hiện nhằm các mục tiêu sau:

1. Phân loại mô bệnh học các SMM theo TCYTTG (2002) và xếp độ mô học các SMM được nghiên cứu.

2. Đánh giá tỷ lệ tái phát, sống thêm 5 năm của các SMM ngoại vi đã được phẫu thuật sạch u về vi thể và ảnh hưởng của typ mô học, độ mô học đến tỷ lệ tái phát và sống thêm toàn bộ 5 năm.

Những đóng góp mới của luận án

1. Lần đầu tiên áp dụng Phân loại mới nhất của TCYTTG (2002) để chẩn đoán MBH các SMM dựa trên các tiêu bản mô học thường qui và HMMD.

2. Phân loại và mô tả một cách chi tiết từng typ và dưới typ của 9 loại SMM đã gặp tại bệnh viện K với những hình ảnh minh hoạ cụ thể, đẹp, chuẩn xác và phong phú, có giá trị trong thực hành và đào tạo của chuyên ngành GPB.

3. Đánh giá một cách chính xác tỷ lệ tái phát, sống thêm và ảnh

hưởng của typ mô học và độ mô học đến tỷ lệ tái phát và sống thêm toàn bộ 5 năm nhờ việc theo dõi các BN đã được phẫu thuật sạch u về vi thể, giúp ích cho điều trị và tiên lượng bệnh.

Bố cục của luận án

Luận án có 165 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề: 3 trang; Tổng quan tài liệu: 43 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 12 trang; Kết quả nghiên cứu: 50 trang; Bàn luận: 55 trang; Kết luận: 1 trang; Kiến nghị: 1 trang. Có 23 bảng, 12 biểu đồ, 1 sơ đồ, 48 ảnh minh hoạ và 189 tài liệu tham khảo (23 tiếng Việt, 166 tiếng Anh) kèm thêm phần phụ lục (danh sách 246 BN, các công trình nghiên cứu liên quan luận án được công bố, mẫu thư gửi BN, mẫu phiếu theo dõi BN).

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Phân loại mô bệnh học

Trải qua nhiều năm, đã có nhiều Phân loại MBH u mô mềm được công bố. Phân loại lần đầu tiên của Pack và Ehlich (1944) và sau đó là Cappel (1948), Stout (1957), Stout và Lattes (1967), Lattes (1983). Phân loại được chấp nhận rộng rãi trên toàn cầu là của TCYTTG với ấn phẩm đầu tiên năm 1969. Sau hơn 10 năm áp dụng, phân loại của TCYTTG (1969) đã cho thấy có nhiều điểm không còn phù hợp. Vì vậy, TCYTTG đã cho công bố Phân loại mô học các SMM, lần 2 (1994). Theo phân loại năm 1969, các SMM được phân loại dựa trên tạo mô học hoặc mô gốc nơi u phát sinh thì phân loại năm 1994, quan điểm trên đã bị lùi vào quá khứ vì người ta đã hiểu rằng không thể quyết định tạo mô học chỉ dựa trên hình thái học đơn thuần. Bởi vậy, phân loại năm 1994 dựa trên dòng biệt hóa hoặc đơn giản bằng việc so sánh sự giống của các tế bào u với các tế bào bình thường mà không cần biết về mô nơi u sinh ra. Đồng thời sự biệt hóa của dòng tế bào cấu tạo nên mô u không chỉ được biểu hiện trên hình thái học đơn thuần mà trên cả miễn dịch học bởi kỹ thuật HMMD.

Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển mạnh mẽ trong khoa học và công nghệ, HMMD được sử dụng nhiều hơn với độ nhậy và độ đặc hiệu cao hơn, đặc biệt là sự bùng nổ của các kỹ thuật di truyền và phân tử, đi đôi cùng với việc theo dõi, đánh giá các diễn biến lâm sàng đã làm thay đổi đáng kể phân loại mô học của SMM. Vì vậy, TCYTTG đã cho ra đời Phân loại mô học SMM, lần 3 (2002). Phân loại mới này thể hiện một sự nhất trí cao, đồng thời chứa đựng những tri thức cập nhật nhất. Bởi vậy, mỗi một loại u được mô tả chi tiết không

những trong phạm vi hình thái học với các hình ảnh minh họa đẹp mà còn chứa đựng các thông tin về lâm sàng, dịch tễ, điều trị, tiên lượng và đặc biệt bao gồm các thông tin về DTTB, gen phân tử mà trong các phân loại trước đó chưa được đề cập đến. Điều này đảm bảo phân loại của TCYTTG vẫn là phân loại phổ biến nhất và là phân loại hàng đầu được sử dụng trong GPB học hiện đại ít nhất với tương lai gần. Những thay đổi lớn nhất được giới thiệu trong phân loại này bao gồm những định nghĩa được bổ sung về tiềm năng sinh học, một sự hiểu biết mới khác hoàn toàn về các u mô bào xơ và u ngoại mạch, sự giới thiệu nhiều loại mới được ghi nhận lần đầu tiên trong thập kỷ qua và nhiều u hơn trong nhóm biệt hóa không xác định.

1.3. Xếp độ mô học

SMM là một nhóm gồm nhiều loại u với hình thái mô học đa dạng và diễn biến lâm sàng phức tạp. Chẩn đoán chính xác typ mô học của một SMM không phải lúc nào cũng dễ dàng, đặc biệt trên các BP sinh thiết nhỏ và tại các phòng xét nghiệm thiếu các kỹ thuật bổ trợ cho chẩn đoán. Hơn nữa, loại mô học của SMM không luôn cung cấp những thông tin đầy đủ để dự đoán diễn biến lâm sàng và lập kế hoạch điều trị. Trong ĐT cũng như tiên lượng của các SMM, độ mô học có ý nghĩa đặc biệt quan trọng, thậm chí trong nhiều trường hợp còn quan trọng hơn cả typ mô học của nó. Tuy nhiên, việc xếp độ mô học các SMM lại luôn phức tạp và thay đổi do thiếu những tiêu chuẩn cho việc xếp độ được chấp nhận rộng rãi. Qua nhiều năm, rất nhiều bảng xếp độ đã được đề xuất và được đánh giá là có giá trị. Một hệ thống xếp độ lý tưởng cần dễ sử dụng, có được sự thống nhất cao giữa các nhà bệnh học và hơn hết là phân biệt một cách chính xác nhất các u ở các nhóm nguy cơ di căn xa thấp hoặc cao.

Hệ thống xếp độ SMM đã trở nên có ảnh hưởng nhất ở Mỹ là của Costa và CS (1984). Hệ thống xếp độ này sau đó được gọi là hệ thống của Viện Ung thư Quốc gia (NCI), đã đưa xếp loại mô học đặt bên cạnh một nhóm của các u được xác định trước độ 1 và độ 3. Các u mà không được xếp độ tự động, số lượng của hoại tử đã được sử dụng để phân biệt giữa độ 2 và độ 3, độ 2 gồm những u <15% hoại tử u, độ 3 có >15% hoại tử u. Sự đổi mới quan trọng nhất trong hệ thống xếp độ này là sự thiết lập những tiêu chuẩn chặt chẽ cho việc xếp độ. Dưới sự bảo hộ của NCI, hệ thống xếp độ của Costa trở thành một hệ thống được sử dụng thường qui, đặc biệt ở Mỹ. Nhược điểm của hệ thống này là không lượng hóa các tiêu chuẩn xếp độ, nặng về chủ quan của nhà bệnh học và phụ thuộc vào loại mô học.

Liên hiệp Quốc gia các Trung tâm chống Ung thư của Pháp (FNCLCC) cũng đưa ra một hệ thống xếp độ với 3 mức (hệ thống Pháp) dựa trên 3 yếu tố là hoại tử u, hoạt động phân bào và mức độ biệt hóa. Số điểm được qui cho mỗi nhóm. Tổng của 3 số điểm để đánh giá độ mô học: 2-3 điểm: độ I; 4-5 điểm: độ II; 6-8 điểm: độ III. Mặc dù trên thực tế không phải hệ thống của Pháp hay hệ thống của NCI đã được xác nhận bởi TCYTTG, ngày càng rõ ràng, hệ thống xếp độ của Pháp được định nghĩa chính xác hơn, là hệ thống có tiềm năng lặp lại hơn trong thực hành của các nhà bệnh học, có khả năng tiên lượng chính xác hơn cả sống thêm toàn bộ và sống thêm không di căn, vì vậy được sử dụng rộng rãi nhất.

1.4. Một số kỹ thuật sử dụng trong định typ mô bệnh học

1.4.1. Kỹ thuật nhuộm Hematoxylin Eosin (HE)

Kỹ thuật này được coi là chuẩn để chẩn đoán các SMM và thoả mãn trong phần lớn các trường hợp. Dưới kính HVQH, dựa vào hình thái của tế bào, cấu trúc của mô u cũng như chất đệm u cho phép các nhà bệnh học chẩn đoán khá chính xác typ MBH cũng như những dưới typ của các sacôm này, đặc biệt đối với các sacôm biệt hoá rõ, đồng thời còn cho phép xác định độ mô học của các SMM.

1.4.2. Phương pháp nhuộm đặc biệt (nhuộm hoá mô)

Trong một số TH, phương pháp này giúp các nhà bệnh học chẩn đoán phân biệt một số typ SMM: Nhuộm PAS phát hiện glycogen, phân biệt sacôm giàu glycogen với những sacôm không chứa glycogen; Nhuộm ba màu Masson hoặc Van Gieson phân biệt sacôm cơ với sacôm xơ.

1.4.3. Kỹ thuật hoá mô miễn dịch

Sự ra đời của HMMD đã tạo ra một bước ngoặt lớn đối với các nhà bệnh học trong việc xác định typ MBH của các SMM và nó đã trở thành một kỹ thuật thường qui trong rất nhiều phòng xét nghiệm GPB trên thế giới. Trong chẩn đoán các SMM, HMMD không những phát hiện sự biệt hóa của các tế bào u giúp phân loại chính xác từng typ MBH và phân biệt với các UT khác mà còn phát hiện các protein bất thường sinh ra từ các gen kết hợp do chuyển đoạn đặc hiệu u hay những protein bất thường sinh ra do đột biến một số gen liên quan đến cơ chế sinh u. Bởi vậy, mặc dù là một kỹ thuật về miễn dịch nhưng lại phản ánh đặc điểm tổn thương ở mức phân tử. Ngày nay, ngày càng nhiều dấu ấn miễn dịch được phát hiện và dùng trong chẩn đoán, nhiều loại kháng thể được sản xuất với độ nhạy và độ đặc hiệu

cao. Người ta cũng sử dụng nhiều mảnh mô khác nhau trong một khối nến làm giảm giá thành của xét nghiệm này.

1.4.4. Hiển vi điện tử (HVĐT)

Bởi sử dụng dễ dàng hơn và có giá trị nên HMMD đã trở thành kỹ thuật được áp dụng rộng rãi và thường qui để xác định dòng biệt hóa trong các u mô mềm lành và ác tính. Sự sử dụng HVĐT bị giảm đi nhưng vẫn giữ vai trò quan trọng bởi một số kháng thể không hoàn toàn đặc hiệu và đủ độ nhạy, một vài u đa kiểu hình hoặc biệt hóa theo nhiều hướng và những u khác không có kháng nguyên đặc hiệu. HMMD tốt hơn trong chẩn đoán các u cơ trơn, u tế bào tròn xanh nhỏ, các sacôm có hình thái dạng biểu mô và các sacôm bao hoạt dịch. HVĐT đặc biệt giá trị trong chẩn đoán các UVTKNVAT, các sacôm bao hoạt dịch âm tính với các dấu ấn miễn dịch, các sacôm đa hình. Cùng với tất cả các kỹ thuật bổ trợ, HMMD và HVĐT sẽ được sử dụng theo cách bổ sung cho nhau tùy theo bản chất của vấn đề chẩn đoán.

1.4.5. Di truyền tế bào và phân tử

Trong thập kỷ gần đây, những tiếp cận chẩn đoán truyền thống đã được bổ sung cùng với các công cụ chẩn đoán phân tử, phát hiện những biến đổi gen đặc hiệu từng loại u. Ngoài ra, sự áp dụng thành công của một vài kỹ thuật phân tử với các mô đã được đúc trong paraffin cho phép sử dụng các kỹ thuật này trên một phạm vi rộng lớn của các nguyên liệu lâm sàng để phân tích phân tử và có thể sử dụng trong nghiên cứu hồi cứu. Vì vậy, gen phân tử đã trở thành một phần không thể thiếu trong chẩn đoán của một số u như u tế bào tròn xanh nhỏ ở trẻ em. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy một phần ba các SMM được đặc trưng bởi những sự chuyển đoạn NST lặp lại, đặc hiệu, kết quả là những sự kết hợp gen đặc hiệu ở mức độ cao. Các phát hiện chuyển đoạn đặc hiệu hoặc các sản phẩm kết hợp gen có thể được sử dụng như những dấu ấn đặc hiệu bệnh đáng tin cậy trong chẩn đoán.

1.5. Điều trị và tiên lượng các sacôm mô mềm

Việc điều trị (ĐT) ung thư nói chung, SMM nói riêng bao gồm phẫu thuật (PT), hóa trị, xạ trị, nhưng điều trị chủ yếu đối với các SMM vẫn là PT. Căn cứ vào chẩn đoán MBH và độ mô học cũng như giai đoạn lâm sàng, một đội ngũ các bác sĩ phẫu thuật, các bác sĩ xạ trị và bác sĩ hóa trị sẽ xây dựng một kế hoạch điều trị hiệu quả nhất cho người bệnh. Giá trị của ĐT hóa chất toàn thân phụ thuộc vào dưới

nhóm mô học đặc biệt của sacôm. Hóa chất thường được chỉ định trong ĐT sacôm Ewing và sacôm cơ vân. Xạ trị được chỉ định trong những SMM có diện cắt hẹp hoặc còn u, độ mô học cao.

Tiên lượng tái phát và sống thêm của BN phụ thuộc vào nhiều yếu tố và các yếu tố có sự liên quan với nhau: Tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, vùng rìa phẫu thuật, typ mô học, độ mô học, giai đoạn bệnh, kiểm soát bệnh tại chỗ, đáp ứng với điều trị. Gần đây, các yếu tố liên quan đến DTTB, sinh học phân tử đang được nghiên cứu và khẳng định.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Số lượng BN nghiên cứu MBH gồm 246 TH được chẩn đoán SMM tại bệnh viện K từ 3/2003 - 3/2007, (68 TH hồi cứu và 178 TH tiến cứu) với các tiêu chuẩn: SMM nằm ở khu vực ngoại vi, không phân biệt giới, tuổi, kích thước u, mức độ lan tràn của bệnh, có các BP phẫu thuật và/hoặc các tiêu bản, các khối nến BP phẫu thuật.

2.1.2. Số lượng BN nghiên cứu về tái phát và sống thêm

2.1.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Cỡ mẫu nghiên cứu $n = Z^2_{1-\alpha/2}\frac{P(1-P)}{d^2}$

+ n = số bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu.

+ $Z_{1-\alpha/2}$ = hệ số giới hạn độ tin cậy =1,96.

+ P = tỷ lệ SMM tái phát sau mổ, theo Nguyễn Đại Bình (2003) = 0,34.

+ d = sai số tuyệt đối cho phép = 0,1.

$$n = \frac{1{,}96^2 \text{ x } 0{,}34 \text{ x } 0{,}66}{0{,}1^2} = 86 \text{ bệnh nhân}$$

2.1.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Các bệnh nhân SMM được chẩn đoán mô học ở trên được lựa chọn vào nghiên cứu tái phát và sống thêm phải thuần nhất và đáp ứng được tất cả các tiêu chuẩn sau: Được điều trị lần đầu tại bệnh viện K; Có các u chưa di căn hạch, chưa di căn xa; Được điều trị phẫu thuật lấy hết u về vi thể; Có đầy đủ hồ sơ và địa chỉ rõ ràng để liên lạc; Chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 điểm (theo TCYTTG).

2.1.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: những BN không đáp ứng đủ các yêu cầu trên.

- Diện cắt không có tế bào u về vi thể được xác định khi kiểm tra mô học tất cả các mảnh diện cắt được phẫu thuật viên lấy khi phẫu thuật hoặc các BP mổ lại sau khi BN đã được mổ lấy u hoặc các mảnh BP được lấy từ vùng rìa của BP mổ u.

- Đánh giá di căn dựa vào số liệu trong hồ sơ bệnh án của người bệnh. Nếu các BP nghi di căn được phẫu thuật, chẩn đoán di căn chỉ được xác nhận khi có kết quả của MBH.

Với các tiêu chuẩn trên, đã chọn được 140 bệnh nhân để nghiên cứu tái phát và sống thêm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

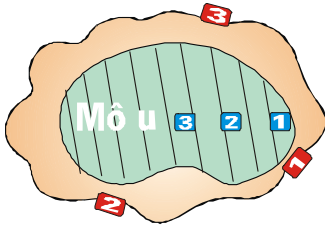
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang và mô tả có theo dõi dọc.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

2.2.2.1. Nghiên cứu mô bệnh học

A. Kỹ thuật mô học thường qui

Bệnh phẩm u được lấy 3 mảnh x1cm x1cm x0,2 cm tại 3 vùng khác nhau: vùng trung tâm u, vùng ngoại vi u và vùng trung gian giữa vùng ngoại vi và vùng trung tâm (theo sơ đồ 2.1).



Sơ đồ 2.1. Vị trí lấy bệnh phẩm

- Các BP có các mảnh diện cắt u được lấy hết các mảnh diện cắt. Các BP cắt rộng u, không có các mảnh diện cắt thì được lấy 3 mảnh diện cắt ở 3 vị trí khác nhau vùng rìa ngoài của BP cắt rộng u và sát với mô u nhất (sơ đồ 2.1).

- Tất cả các lát cắt trên các phiến kính của các BP đều được nhuộm HE tại khoa GPB bệnh viện K. 20 TH được nhuộm PAS tại Bộ môn GPB Đại học Y Hà Nội.

B. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch

44 SMM không xác định được typ MBH trên nhuộm HE được nhuộm HMMD theo phương pháp ABC tại khoa GPB bệnh viện K

với 17 kháng thể của hãng DACO: Vimentin (10 TH), cytokeratin (19TH), EMA (9TH), SMA (14TH), MSA (11TH), desmin (34TH), S-100 (29TH), CD68 (4TH), HMB-45 (14TH), LCA (11TH), chromogranin và synaptophysin (7TH), NSE (13TH), CD99 (12TH), CD34 và CD31 (6TH), F8 (2TH).

C. Đánh giá:

- Các tiêu bản được nhận định trên kính hiển vi quang học.

- **Xác định typ MBH của các SMM được nghiên cứu** theo Phân loại mô học các SMM của TCYTTG năm 2002.

- **Xếp độ mô học các SMM** theo hệ thống 3 độ của FNCLCC

2.2.2.2. Nghiên cứu về tái phát và sống thêm

** Tính tỷ lệ tái phát và ước lượng tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ.*

** Tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ và ước lượng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ.*

** Phân tích ảnh hưởng của typ mô học và độ mô học đến tỷ lệ tái phát và sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ.*

- *Xác định tái phát:* Sau PT hết u mà thấy tái xuất hiện u ở vùng mổ cũ thì coi là tái phát. Nếu BN đến bệnh viện, được PT lại và kiểm tra mô học thì chỉ chẩn đoán tái phát khi được xác nhận về mô học.

- *Thời gian tái phát:* tính theo tháng, kể từ ngày PT lấy hết u đến khi thấy tái xuất hiện u ở vùng mổ cũ.

- *Xác định di căn:* Dựa vào hồ sơ bệnh án khi BN được chụp phim, siêu âm, được khám trực tiếp trong những lần đến khám lại hoặc vào viện tiếp theo hoặc dựa vào thông tin khi được theo dõi.

- *Xác định sống hay chết*:

+ Tình trạng BN sống hay đã chết được xác định từ hồ sơ bệnh án hoặc thông tin từ gia đình BN qua thư hoặc điện thoại.

+ Thời điểm xác định bệnh nhân còn sống hay đã chết được xác định ở lần liên hệ cuối cùng.

- *Thời gian sống thêm*

+ Đối với BN đã chết, thời gian sống thêm được tính theo tháng kể từ ngày phẫu thuật hết u cho đến ngày chết.

+ Đối với BN còn sống, thời gian sống thêm được tính theo tháng kể từ ngày PT hết u cho đến ngày nhận thông tin cuối cùng.

+ Ngày nhận thông tin cuối cùng được xác định là ngày kết thúc nghiên cứu (30/4/2009) hoặc ngày có thông tin cuối cùng từ BN.

- *Các biện pháp theo dõi tái phát, sống thêm:*

+ Dựa vào hồ sơ bệnh án ghi nhận tình trạng BN đến khám định kỳ tại bệnh viện K theo hẹn hoặc khi có tái phát. Các BN tái phát đến bệnh viện đều được khám và sinh thiết vào vùng u để khẳng định bằng MBH.

+ Hoặc gọi điện thoại cho BN hoặc người thân, hàng xóm của họ.

+ Hoặc tìm gặp trực tiếp một số BN và gia đình họ ở Hà Nội trong trường hợp không liên lạc được bằng thư hoặc điện thoại.

Thông tin thu thập được gồm tình hình sức khỏe chung, tình trạng tái phát, di căn phổi và ngoài phổi, sống hay chết, biểu hiện trước khi chết. Thời gian theo dõi tối thiểu 2 năm vì các nghiên cứu trước đây đều cho thấy hầu hết các trường hợp tái phát và tử vong đều xảy ra trong 2 năm đầu sau mổ. Vì vậy, mặc dù phương pháp tính thời gian sống thêm của Kaplan - Meier cho phép theo dõi đến đâu tính toán đến đó nhưng nếu theo dõi được trong thời gian 2 năm đầu sau mổ kết quả sẽ chính xác hơn.

2.2.3. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 15.0. Tính tỷ lệ tái phát và sống thêm 5 năm sau mổ theo Kaplan - Meier. Phân tích đơn yếu tố: dùng kiểm định Logrant để tính giá trị p khi phân tích từng yếu tố ảnh hưởng đến tái phát và sống thêm toàn bộ 5 năm.

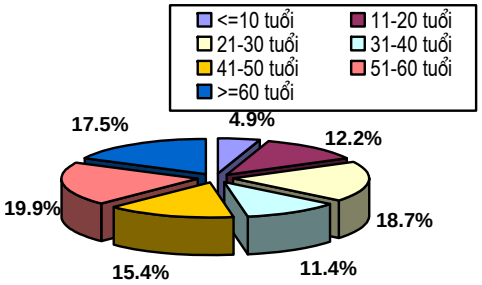
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân bố SMM theo tuổi, giới, vị trí u, kích thước u

3.1.1. Phân bố SMM theo giới

Kết quả nghiên cứu cho thấy nam giới gặp 124 BN (50,4%), nữ giới gặp 122 BN (49,6%); tỷ lệ nam/nữ là 1,01/1.

3.1.2. Phân bố SMM theo nhóm tuổi

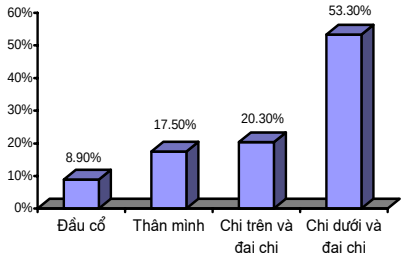


Biểu đồ 3.1: Phân bố SMM theo nhóm tuổi

BN ít tuổi nhất là 14 tháng tuổi (1BN), nhiều tuổi nhất là 84 tuổi (1BN), tuổi trung bình là 41,06. SMM gặp ở mọi lứa tuổi, nhóm tuổi mắc cao nhất là 51-60 tuổi (47 BN; 19,6%), <= 10 tuổi ít gặp nhất (12 BN; 5%). Nếu tính riêng trẻ em (<= 15 tuổi) chỉ gặp 28 (11,4%) BN, còn lại là người lớn.

3.1.3. Phân bố SMM theo vị trí u

SMM hay gặp nhất ở chi (181 BN; 73,6%), đặc biệt là chi dưới và đai chi (131 BN; 53,3%), ít gặp ở khu vực đầu cổ (22 BN; 8,9%).

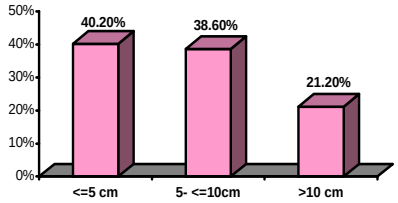


Biểu đồ 3.2. Phân bố SMM theo vị trí u

3.1.4. Phân bố SMM theo kích thước u

Hầu hết các BN đến bệnh viện K với kích thước u <=10 cm

(194 BN; 78,3%), trong đó kích thước u <=5cm chiếm tỷ lệ cao nhất (99 BN; 40,2%); kích thước u >10 cm chỉ gặp 52 BN (21,2%).

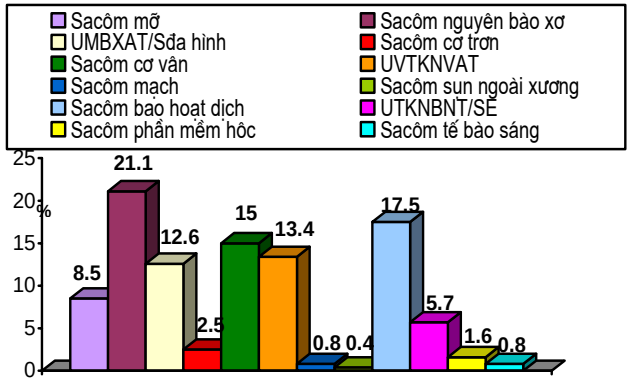


Biểu đồ 3.3. Phân bố SMM theo kích thước u

3.2. Phân loại mô bệnh học và xếp độ mô học các SMM

3.2.1. Phân bố các typ mô bệnh học

Các sacôm của nguyên bào xơ chiếm tỷ lệ cao nhất (21,1%), tiếp theo là sacôm bao hoạt dịch (17,5%), sacôm cơ vân (15%), u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính (13,4%), UMBXAT/sacôm đa hình KBH (12,6%), sacôm mỡ (8,5%). Các sacôm ít gặp là sacôm phần mềm hốc (1,6%), sacôm mạch, sacôm tế bào sáng (mỗi loại 0,8%); sacôm sụn ngoài xương (0,4%). Không gặp sacôm dạng biểu mô, sacôm sụn nhày ngoài xương, u tế bào nhỏ sinh xơ, u dạng vân ác tính và sacôm màng trong mạch.



Biểu đồ 3.4. Phân bố các typ mô bệnh học của SMM

3.2.2. Xếp độ mô học

Hầu hết các SMM có độ mô học II (39,4%) và độ mô học III (43,1%). Các SMM có độ mô học I ít gặp nhất (17,5%). Sacôm mỡ,

sacôm nhóm nguyên bào xơ và UVTKNVAT hiện diện ở các độ mô học khác nhau từ độ I đến độ III, nhưng chủ yếu vẫn là độ mô học I và II. Sacôm cơ vân và UMBXAT/sacôm đa hình không biệt hóa là các sacôm có độ mô học II và III, nhưng chủ yếu ở độ mô học III. Sacôm bao hoạt dịch gặp chủ yếu ở độ mô học II, trong khi UTKNBNT/SE chỉ gặp ở độ mô học III.

Bảng 3.1. Độ mô học của các SMM

Typ MBH	Độ I	Độ II	Độ III	Tổng
Sacôm mỡ	11	7	3	21
Sacôm nguyên bào xơ	18	25	9	52
UMBXAT/S. đa hình KBH	0	4	27	31
Sacôm cơ vân	0	3	34	37
UVTKNVAT	10	17	6	33
Sacôm bao hoạt dịch	0	32	11	43
UTKNBNT/SE	0	0	14	14
Sacôm khác	4	9	2	15
Tổng	43 (17,5%)	97 (39,4%)	106 (43,1%)	246 (100%)

3.3. Kết quả theo dõi tái phát và sống thêm sau mổ

3.3.1. Kết quả theo dõi chung sau mổ

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 70 (60,3%) BN còn sống; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ theo Kaplan Meier là 54,9%; 45 BN (38,8%) đã tái phát; tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ theo Kaplan Meier là 42,6%, thời gian theo dõi dài nhất 69 tháng, ngắn nhất 6 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 34 tháng; tái phát sớm nhất sau mổ là 2 tháng; tử vong sớm nhất sau mổ là 6 tháng.

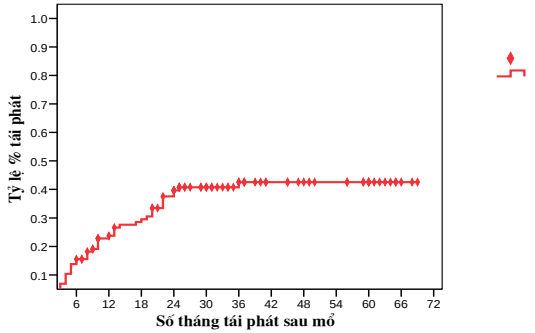
Bảng 3.2. Thông tin theo dõi chung

Tình trạng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có thông tin	116/140	82,9
Mất thông tin	24	17,1
Còn sống	70/116	60,3
Tử vong	46/116	39,7
Tái phát	45/116	38,8
Không tái phát	71/116	61,2
Thời gian theo dõi trung bình	34 tháng	

Thời gian theo dõi dài nhất	69 tháng
Thời gian theo dõi ngắn nhất	6 tháng
Tái phát sớm nhất	Sau 2 tháng
Tử vong sớm nhất	Sau 6 tháng
Tỷ lệ tái phát 5 năm theo Kaplan- Meier	42,6%
Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ theo Kaplan- Meier	54,9%

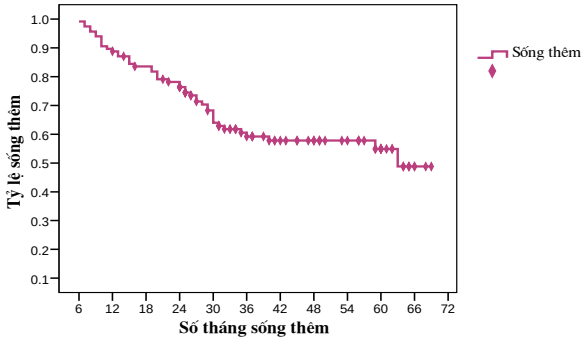
3.3.2. Tỷ lệ tái phát sau từng năm

Tái phát hầu hết xảy ra trong 2 năm đầu sau mổ (43/45; 95,6% các BN tái phát). Sau 1 năm có 27 BN tái phát, tỷ lệ tái phát trong năm đầu theo Kaplan - Meier là 23,7%. Sau 2 năm có 43 BN, tỷ lệ tái phát sau mổ trong 2 năm đầu theo Kaplan - Meier là 39,6%. Sau 3 năm có 45 BN tái phát, tỷ lệ tái phát sau mổ trong 3 năm đầu theo Kaplan - Meier là 42,6%. Sau 4 năm và sau 5 năm không có trường hợp nào tái phát thêm. Tỷ lệ tái phát sau mổ 4 năm và 5 năm theo Kaplan - Meier đều là 42,6%.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ

3.3.3. Tỷ lệ sống thêm sau từng năm

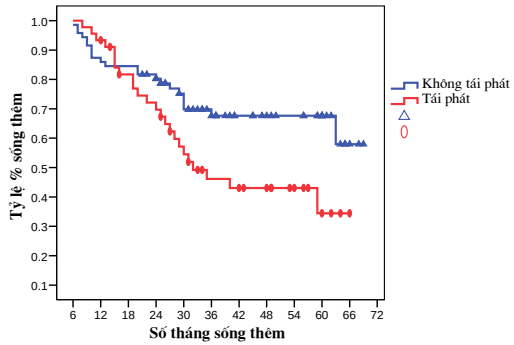


Biểu đồ 3.6. Sống thêm 5 năm sau mổ

Hầu hết tử vong xảy ra trong 3 năm đầu sau mổ (93,48% số BN tử vong). Sau 1 năm có 13 BN tử vong, tỷ lệ sống thêm 1 năm sau mổ là 88,8%. Sau 2 năm có 27 BN tử vong, tỷ lệ sống thêm 2 năm sau mổ là 76,4%. Sau 3 năm có 43 BN tử vong, tỷ lệ sống thêm 3 năm là 59,2%. Tỷ lệ sống thêm 4 năm và 5 năm sau mổ là 57,8% và 54,9%.

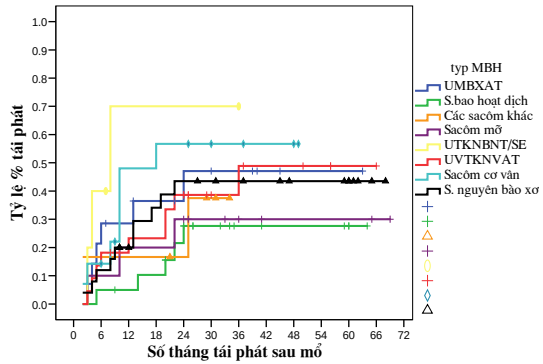
3.3.4. Ảnh hưởng của tái phát đến sống thêm 5 năm toàn bộ sau mổ

Tái phát 5 năm sau mổ ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm toàn bộ sau mổ có ý nghĩa (p=0,025). Các BN không tái phát có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 69% trong khi các BN có tái phát, sống thêm 5 năm chỉ còn 46,7%.



Biểu đồ 3.7. Ảnh hưởng của tái phát đến sống thêm toàn bộ 5 năm

3.3.5. Tái phát 5 năm sau mổ và các typ mô bệnh học

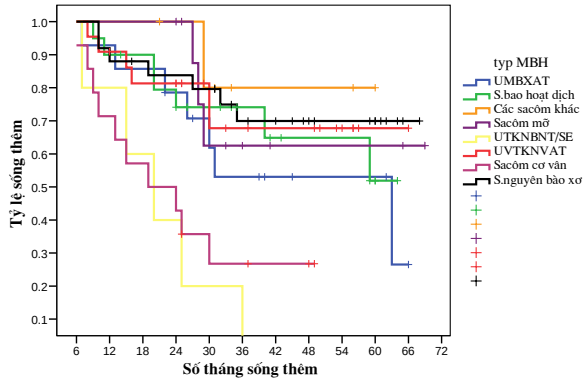


Biểu đồ 3.8. Tái phát 5 năm sau mổ của từng typ mô bệnh học

UTKNBNT/SE có tỷ lệ tái phát cao nhất (60%), sau đó là sacôm cơ vân (50%), UMBXAT/sacôm đa hình KBH (42,9%), UVTKNVAT (41,9%); các sacôm nhóm nguyên bào xơ (40%); gộp các loại ít gặp (33,7%); tái phát thấp nhất là sacôm bao hoạt dịch (25%) và sacôm mỡ (30%). Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ giữa các typ MBH không có ý nghĩa (p = 0,346).

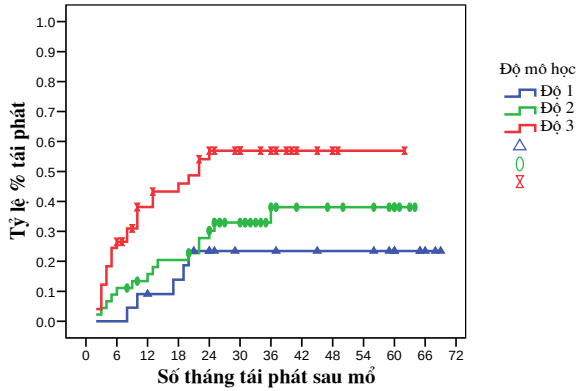
3.3.6. Sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ và các typ mô bệnh học

Tỷ lệ sống thêm 5 năm cao nhất ở nhóm các sacôm ít gặp (83,3%), sau đó là UVTKNVAT (72,7%), sacôm xơ (72%), sacôm mỡ (70%), sacôm bao hoạt dịch (65%), UMBXAT/sacôm đa hình KBH (50%). Sống thêm 5 năm thấp nhất là UTKNBNT/SE (0%) và sacôm cơ vân (28,6%). Sự khác biệt về sống thêm 5 năm giữa các typ mô bệnh học có ý nghĩa với p<0,0001.



Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ của từng typ MBH

3.3.7. Tái phát 5 năm sau mổ và độ mô học

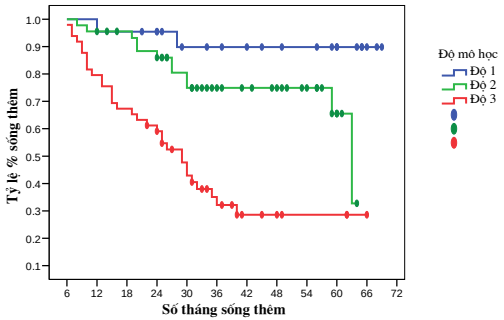


Biểu đồ 3.10. Tái phát 5 năm sau mổ theo độ mô học

Tỷ lệ tái phát sau mổ thấp nhất ở các SMM độ I (22,7%), cao nhất ở độ III (51%); các SMM độ II có tỷ lệ tái phát trung gian (33,3%). Tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ khác nhau giữa các độ mô học có ý nghĩa với p = 0,006.

3.3.8. Sống thêm 5 năm toàn bộ sau mổ và độ mô học

Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ thấp nhất ở các SMM độ mô học III (34,7%), cao nhất ở SMM độ I (90,9%), còn SMM độ II là 73,3%. Sự khác nhau có ý nghĩa với p <0,0001.



Biểu đồ 3.11. Sống thêm 5 năm sau mổ và độ mô học

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Về sự phân bố các SMM theo tuổi, giới, vị trí u

4.1.1. Về giới

Nghiên cứu không thấy sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh của 2 giới, nam/nữ là 1,01. Nhìn chung, các kết quả nghiên cứu ở trong và ngoài nước đều cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bệnh giữa hai giới nam và nữ.

4.1.2. Về tuổi mắc bệnh

Cũng như nhiều tác giả khác, các SMM được nghiên cứu gặp ở mọi lứa tuổi (14 tháng đến 84 tuổi), tuổi trung bình là 41,06. Trẻ em <16 tuổi chiếm 11,4%. Bệnh hay gặp nhất ở độ tuổi 20-59 (64,4%%), trong khi trên 60 tuổi chỉ gặp 17,5%. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thành Chung (tỷ lệ tương ứng là 65,19% và 14,81%), Bùi Thị Mỹ Hạnh (2002) (tỷ lệ tương ứng là 67,47% và 15,53%). Theo các số liệu được công bố ở Mỹ thì những BN trên 55 tuổi chiếm 40% nhưng ở độ tuổi 15-55 chỉ chiếm 45%.

4.1.3. Về vị trí

Trong nghiên cứu này, SMM hay gặp nhất ở chi (73,6%) đặc biệt là chi dưới (53,3%), ít gặp nhất ở vùng đầu cổ (8,9%). Hầu hết các nghiên cứu ở trong và ngoài nước đều cho thấy chi dưới là vị trí thường gặp nhất của SMM: Bùi Thị Mỹ Hạnh (2002) cho thấy chi dưới chiếm 38,84%, nhưng chi trên là vị trí ít gặp nhất (16,02%); Nguyễn Đại Bình (2003) với tỷ lệ gặp ở chi dưới nhiều nhất (44%), vùng đầu cổ ít nhất (9%). Vraa (1998) cho thấy u ở chi dưới chiếm 52%.

4.2. Về typ mô học và độ mô học của SMM

4.2.1. Về sự phân bố các typ mô học

Kết quả nghiên cứu từ biểu đồ 3.4 cho thấy các sacôm thuộc nhóm nguyên bào xơ chiếm tỷ lệ cao nhất (21,1%), trong nhóm này sacôm xơ nhày gặp 8,5%. Đứng thứ 2 là sacôm bao hoạt dịch (17,5%), kế tiếp sau là sacôm cơ vân (15%) và UVTKNVAT (13,4%). Đứng thứ 5 là UMBXAT/sacôm đa hình không biệt hóa

(12,6%). Đứng thứ 6 là sacôm mỡ (8,5%). UTKNBNT/SE đứng thứ 7 (5,7%). Trong nhiều nghiên cứu trước, sacôm mỡ là một trong những sacôm thường gặp nhất cùng với UMBXAT, thì trong nghiên cứu này, sacôm mỡ chỉ ở vị trí thứ 6 (8,5%). Sở dĩ sacôm mỡ có tỷ lệ thấp vì nghiên cứu không lấy các SMM ở trong ổ bụng và sau phúc mạc nơi gặp nhiều sacôm mỡ nhất. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình trên các SMM ở ngoại vi, sacôm mỡ cũng chỉ đứng thứ 6 nhưng với tỷ lệ còn thấp hơn (4,6%) và UVTKNVAT là hay gặp nhất (31,2%). Nghiên cứu của Phạm Hùng Cường (2005) tại bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh cho thấy UMBXAT hay gặp nhất (23,2%).

Nhìn chung, có sự khác biệt lớn về tỷ lệ các typ MBH giữa các tác giả, kể cả trong và ngoài nước. Sự khác nhau trong kết quả nghiên cứu của các tác giả thể hiện tính phức tạp trong hình thái MBH của các SMM và sự thiếu thống nhất trong tiêu chuẩn chẩn đoán giữa các nhà bệnh học. Mặt khác, sự khác nhau giữa các kết quả nghiên cứu là do các nghiên cứu được thực hiện trong những thời điểm khác nhau, sử dụng các phân loại khác nhau và có áp dụng các kỹ thuật bổ trợ trong chẩn đoán hay không.

4.2.2. Về việc áp dụng phân loại SMM của TCYTTG năm 2002 vào thực tế chẩn đoán tại Việt Nam

Trong hoàn cảnh thực tế ở Việt Nam, để có thể phân loại được các SMM một cách chính xác theo phân loại mới này, đồng thời tiết kiệm được chi phí cho BN thì điều quan trọng trước tiên là việc lấy BP. BP cần được lấy ở nhiều vùng khác nhau của mô u và được cắt nhiều tiêu bản để không bỏ sót tổn thương, phân tích các đặc điểm mô học kết hợp với các thông tin về lâm sàng như vị trí, tính chất mô u, tuổi mắc bệnh... Những trường hợp không rõ ràng cần nhuộm HMMD với một số dấu ấn đặc hiệu có giá trị phân biệt để khẳng định chẩn đoán.

4.2.3. Về xếp độ mô học các SMM

Kết quả nghiên cứu cho thấy các SMM độ mô học III hay gặp nhất (43,1%) và thấp nhất là các SMM độ I (17,5%). Như vậy, ngược lại so với nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình (2003) cũng xếp độ các SMM ở ngoại vi theo hệ thống Pháp thì các SMM độ I lại

thường gặp nhất (44%) và ít nhất là các SMM độ III (15,7%). Kết quả xếp độ các SMM trong nghiên cứu này tương đương với của Coindre (1996) trong đó độ I là 14,4%, độ II là 44% và độ III là 41,6%. Về độ mô học của từng typ MBH, các sacôm mỡ và sacôm của nguyên bào xơ hầu hết có độ mô học I và II, điều này cũng giải thích trong thực tế nghiên cứu, tiên lượng của sacôm mỡ và sacôm nguyên bào xơ nói chung tốt hơn, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ lần lượt là 70% và 72%. Ngược lại là UTKNBNT/SE và sacôm cơ vân hầu hết có độ mô học III đồng thời có tiên lượng xấu, sống thêm 5 năm lần lượt là 0% và 28,6%.

Trong nghiên cứu này, các SMM được xếp độ theo FNCLCC với 3 mức độ dựa trên sự biệt hóa u, chỉ số phân bào và mức độ hoại tử. Về điểm biệt hóa u trên thực tế chính là typ MBH và các dưới nhóm mô học. Đã có sẵn một bảng cho điểm các SMM về độ biệt hóa được áp dụng, nhưng điều này cũng phản ánh rằng muốn xác định được điểm biệt hóa u phải xác định được typ MBH và như vậy độ mô học cũng chịu chi phối bởi typ MBH. Về chỉ số phân bào, việc đếm các hình nhân chia cũng mất nhiều công sức và trong thực tế không thể đếm hết được trên tất cả các vi trường. Vì vậy, với mỗi TH, số nhân chia được đếm trên 10 vi trường ở vùng có mật độ nhân chia cao nhất trên các lát cắt mô học được kiểm tra. Mức độ hoại tử theo hệ thống xếp độ FNCLCC không phụ thuộc vào sự hiện diện của hoại tử trên đại thể. Nhưng để đánh giá chính xác hoại tử u, các BP u đều được lấy ở 3 vùng khác nhau để đại diện cho toàn bộ u. Tuy nhiên, việc đánh giá hoại tử u cũng phần nào bị ảnh hưởng bởi việc sinh thiết trước mổ, đặc biệt là các sinh thiết mở gây chảy máu hoại tử mô u còn lại. Vì vậy, những TH này hoại tử u và độ mô học được đánh giá trên cả các tiêu bản sinh thiết trước mổ.

4.3. Về kết quả theo dõi tái phát và sống thêm 5 năm sau mổ

4.3.1. Về tỷ lệ tái phát sau mổ

Kết quả nghiên cứu từ biểu đồ 3.5 cho thấy các SMM có tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ khá cao (42,6%), chủ yếu trong 2 năm đầu (95,6%). Vì vậy, các BN cần được theo dõi chặt chẽ sau mổ để phát hiện tái phát, đặc biệt là trong 2 năm đầu, bởi tái phát làm giảm chất lượng sống của BN và giảm tỷ lệ sống thêm. Ngô Trường Sơn

(2007) nghiên cứu các SMM ở thân mình tại bệnh viện K đã cho thấy tái phát 5 năm sau mổ 36,25% và cũng gặp chủ yếu trong 2 năm đầu.

Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu này (42,8%) cao hơn so với của Nguyễn Đại Bình (34,8%) nhưng thời gian tái phát muộn hơn, trong năm đầu chỉ có 60%, tái phát sớm nhất sau 2 tháng, trong nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình 77,4% tái phát trong năm đầu và tái phát sớm nhất sau mổ 1 tháng. Thời điểm xảy ra tái phát trong nghiên cứu này muộn hơn có lẽ do chất lượng diện cắt tốt hơn. Tất cả BN được theo dõi đều là các BN được phẫu thuật với các diện cắt không còn tế bào u trên vi thể. Trong khi các BN trong nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình chỉ đảm bảo diện cắt không còn sót u trên đại thể. Nghiên cứu của Cahlon (2008) trên 200 SMM nguyên phát ở chi, chưa di căn, diện cắt không có tế bào u trên vi thể cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ chỉ 9%. Theo Muhic (2008), tỷ lệ tái phát 12,8%. Trong một số nghiên cứu xa hơn thì tỷ lệ tái phát của các SMM có cao hơn nhưng vẫn thấp hơn so với nghiên cứu này. Như vậy, khi so sánh với một số nghiên cứu ở nước ngoài thì tỷ lệ tái phát sau mổ trong nghiên cứu này cao hơn.

4.3.2. Về sống thêm sau mổ

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ của các BN trong nghiên cứu là 54,9% và hầu hết các BN tử vong xảy ra trong 3 năm đầu sau mổ (93,5% số BN tử vong). Vì vậy, cần theo dõi chặt chẽ BN trong 3 năm đầu, nếu qua khỏi 3 năm sau mổ thì khả năng khỏi bệnh rất cao.

Nguyễn Đại Bình theo dõi sống thêm 3 năm sau mổ của các SMM cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm là 61,7%, BN tử vong sớm nhất sau 1 tháng, tử vong trong năm đầu 60%. Như vậy, tỷ lệ BN sống thêm sau mổ trong nghiên cứu tương tự với kết quả của Nguyễn Đại Bình nhưng thời điểm chết xảy ra muộn hơn (sớm nhất sau 6 tháng), tỷ lệ BN chết trong năm đầu rất thấp (28,3% so với 60%). Thời điểm tái phát muộn hơn và tử vong cũng muộn hơn có thể được giải thích một phần bởi các BN trong nghiên cứu đều có các diện cắt không còn tế bào u trên vi thể. Khả năng tái phát xảy ra muộn hơn vì tái phát phụ thuộc vào nhiều yếu tố, nhiều nghiên cứu đã cho thấy chất lượng diện cắt là yếu tố ảnh hưởng mạnh đến tái phát. Đoàn Hữu Nghị (1995) cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 36,1% ;

Nguyễn Đại Bình (2000) cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm chỉ 40,1% ; Ngô Trường Sơn (2007) cho thấy sống thêm toàn bộ 5 năm các SMM ở thân mình là 60,1%. Cany (1999), Muhic (2008), Salas (2009) cho thấy sống thêm 5 năm toàn bộ lần lượt là 62,9% ; 76%; 80,9%. So với một số nghiên cứu trong nước, tỷ lệ sống thêm của các SMM tại bệnh viện K thời gian gần đây đã được cải thiện hơn nhiều. Tuy nhiên, so với các báo cáo của các tác giả nước ngoài thì tỷ lệ sống thêm 5 năm của chúng ta còn khiêm tốn. Mặc dù ở Việt Nam, kinh nghiệm điều trị đã tốt hơn, điều kiện cơ sở vật chất của bệnh viện được cải thiện, các bác sĩ có trình độ cao hơn, hiểu biết hơn về điều trị SMM cũng như đặc tính của nhóm UT này, nhưng hầu hết các BN ung thư còn có hoàn cảnh kinh tế eo hẹp, nhiều BN không tuân theo phác đồ điều trị hoặc bỏ dở điều trị hoặc thể trạng quá yếu không đủ sức chịu đựng tác dụng phụ của thuốc bởi vậy tỷ lệ điều trị thành công của các BN trong nghiên cứu còn thấp so với các nước trên thế giới.

4.3.3. Ảnh hưởng của độ mô học tới tỷ lệ tái phát và sống thêm

Kết quả nghiên cứu cho thấy các SMM độ I có tỷ lệ tái phát sau mổ rất thấp (22,7%). Độ mô học càng cao, tỷ lệ tái phát sau mổ càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa (p <0,0001). Theo Nguyễn Đại Bình, độ mô học tỷ lệ thuận với tỷ lệ tái phát sau mổ. Tỷ lệ tái phát theo độ mô học trong nghiên cứu này tương tự của Nguyễn Đại Bình. Tuy vậy, tỷ lệ tái phát chung của các BN trong nghiên cứu này cao hơn (42,6% so với 34,8%), bởi các SMM độ mô học III chiếm tỷ lệ cao hơn (42,24% so với 12,6%), đồng thời các SMM độ I lại chiếm tỷ lệ thấp hơn (18,9 % so với 47,7%).

Về sống thêm sau mổ, độ mô học III không những là yếu tố nguy cơ cao về tái phát mà còn làm giảm tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ sau mổ. Theo Nguyễn Đại Bình, độ mô học cũng tỷ lệ nghịch với tỷ lệ sống thêm sau mổ; tỷ lệ sống thêm thấp nhất ở độ mô học III (33,3%) và cao nhất ở độ I (78,2%). Như vậy, tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ theo độ mô học của nghiên cứu này cao hơn hẳn. Nhưng cũng vì tỷ lệ SMM độ III trong nghiên cứu cao hơn nên làm tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn trên 80 SMM ở thân mình cũng cho thấy độ mô học liên quan tới sống thêm 5 năm sau mổ có ý nghĩa. Các báo cáo của các tác giả nước ngoài cũng đều khẳng định độ mô học liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ tái phát và sống thêm sau mổ, độ mô học cao là yếu tố tiên lượng xấu và nhiều nghiên cứu còn

khẳng định độ mô học là yếu tố tiên lượng độc lập cho cả tái phát và sống thêm. Cahlon (2008) nghiên cứu 200 SMM ở chi có diện cắt âm tính trên vi thể và không được xạ trị bổ trợ cho thấy tái phát 5 năm là 9% và liên quan với độ mô học, tuổi già và giai đoạn muộn (giai đoạn III). Salas (2009) báo cáo kết quả theo dõi 367 SMM ở bề mặt cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 80,9%, các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ là tuổi, loại mô học, độ mô học và cắt rộng u. Các nghiên cứu trên đã cho thấy độ mô học cao là yếu tố tiên lượng xấu, không những làm tăng tỷ lệ tái phát sau mổ mà còn làm giảm tỷ lệ sống thêm 5 năm. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định độ mô học là yếu tố tiên lượng độc lập cho cả tái phát, di căn và sống thêm sau mổ. Vì vậy, trong điều trị hiện nay, hầu hết các SMM độ cao đều được khuyên nên điều trị bổ trợ bằng xạ trị sau mổ để giảm tái phát, hóa chất sau mổ để giảm di căn và kéo dài thời gian sống thêm.

4.3.4. Ảnh hưởng của typ MBH tới tỷ lệ tái phát và sống thêm 5 năm

Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với của Nguyễn Đại Bình, trong đó loại mô học cũng ảnh hưởng đến tái phát sau mổ không có ý nghĩa (p=0,93), nhưng ảnh hưởng đến sống thêm sau mổ có ý nghĩa (p=0,0043) và cho thấy sacôm cơ vân có thời gian sống thêm 3 năm thấp nhất (35%), cao nhất là UVTKNVAT (81,6%). Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn với các SMM ở thân mình cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm khác nhau giữa các typ mô học có ý nghĩa (p=0,002), sacôm mỡ có tỷ lệ sống thêm 5 năm cao nhất (88,9%), và thấp nhất là UMBXAT (20%). Một nghiên cứu năm 1995 của Đoàn Hữu Nghị trên 602 SMM tại bệnh viện K cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm thấp nhất là sacôm cơ vân (16,7%), cao nhất là UVTKNVAT (33,3%).

Các báo cáo của các tác giả khác trên thế giới đều cho thấy typ MBH có ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ, song ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát thì các báo cáo có kết quả khác nhau. Cahlon (2008) nghiên cứu 200 SMM ở chi có các mảnh diện cắt âm tính về vi thể cho thấy typ MBH, giai đoạn bệnh và tuổi mắc bệnh liên quan đến tái phát và tác giả khẳng định quyết định điều trị bổ trợ không chỉ dựa trên các mảnh diện cắt âm tính trên vi thể. Độ mô học ảnh hưởng đến tái phát và sống thêm sau mổ vì vậy độ mô học cao cần được xạ trị để giảm tái phát và hóa trị bổ trợ để tăng thời gian sống thêm bởi các SMM độ cao, mặc dù đã được lấy hết u có thể các tế bào u vẫn còn tồn tại trong cơ thể mà không kiểm soát

được. Hiện nay, một số nghiên cứu cho thấy tiên lượng của SMM còn phụ thuộc vào biểu hiện gen. Cùng một typ mô học nhưng với kiểu gen khác nhau thì tiên lượng khác nhau. Liệu có thể các SMM ở Việt Nam nói chung và SMM trong nghiên cứu này nói riêng thường bộc lộ các kiểu gen bất lợi do đó tiên lượng xấu hơn so với các nghiên cứu ở nước ngoài? Đó cũng là một câu hỏi rất cần tìm được lời giải đáp trong các nghiên cứu tiếp theo mà nghiên cứu này chưa có điều kiện để thực hiện.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu MBH, độ mô học và tỷ lệ tái phát, sống thêm của các SMM ngoại vi tại bệnh viện K từ 3/2003 - 3/20007, đã rút ra những kết luận sau:

1. Phân loại mô học 246 SMM theo TCYTTG (2002), các typ mô học hay gặp là các sacôm nguyên bào xơ/nguyên bào xơ cơ (21,1%); sacôm bao hoạt dịch (17,5%); sacôm cơ vân (15%); UVTKNVAT (13,4%); UMBXAT/sacôm đa hình không biệt hoá (12,6%); Các typ mô học ít gặp hơn là sacôm mỡ (8,5%); UNBTKNT/SE (5,7%); sacôm cơ trơn (2,4%); Ít gặp nhất là các sacôm sụn ngoài xương (0,4%); sacôm mạch (0,8%); sacôm tế bào sáng (0,8%); sacôm phần mềm hốc (1,6%); Không gặp u dạng vân ác tính, sacôm sụn nhày ngoài xương, u tế bào nhỏ sinh xơ, sacôm màng trong mạch.

- Độ mô học hay gặp nhất của các SMM theo hệ thống xếp độ của Liên hiệp Quốc gia các Trung tâm chống Ung thư của Pháp là độ III (43,1%), thấp hơn là độ II (39,4%) và thấp nhất là độ I (17,5%).

- Có thể áp dụng phân loại mô học SMM của TCYTTG (2002) trong thực hành chẩn đoán SMM trên các BP phẫu thuật được lấy ở nhiều vùng của u dựa vào các đặc điểm về hình thái tế bào, cấu trúc mô u trên các tiêu bản mô học thường qui và sự trợ giúp của HMMD.

2. Theo dõi 116 bệnh nhân SMM có 38,8% bệnh nhân tái phát sau mổ. Tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ là 42,6%. Số bệnh nhân còn sống sau mổ là 60,3%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ sau mổ là 54,9%.

- Typ mô học ảnh hưởng mạnh đến sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ, nhưng ảnh hưởng đến tái phát 5 năm sau mổ không rõ rệt. UTKNBNT/SE và sacôm cơ vân là 2 typ mô học có tiên lượng xấu nhất.

- Độ mô học cao làm giảm tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ và tăng tỷ lệ tái phát 5 năm sau mổ.

KHUYẾN NGHỊ

1. Cần thiết phải phân loại mô học và xếp độ mô học các SMM để giúp các thầy thuốc lâm sàng điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh.
2. Nên áp dụng phân loại mô học SMM của TCYTTG 2002 vào thực hành chẩn đoán tại các bệnh viện. Để phân loại chính xác, nên lấy bệnh phẩm ở nhiều vị trí và cắt nhiều tiêu bản để không bỏ sót những vùng đặc trưng của u. Những trường hợp không rõ ràng nên được nhuộm HMMD để khẳng định chẩn đoán.