

U TRUNG MẠC ÁC TÍNH MÀNG PHỔI: HÌNH ẢNH LÂM SÀNG-BỆNH HỌC QUA NGHIÊN CỨU MÔ TẢ 60 TRƯỜNG HỢP BỆNH NHÂN

Nguyễn Hữu Lân¹, Nguyễn Huy Dũng¹, Nguyễn Sơn Lam¹,
Nguyễn Thị Bích Yến¹, Vũ Thị Hiếu¹, Lê Tự Phương Thảo²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhằm khảo sát các biểu hiện lâm sàng-bệnh học ở 60 bệnh nhân UTMMPAT ở Việt Nam.

Chất liệu và phương pháp: Tất cả các bệnh nhân có chẩn đoán xác định UTMMPAT, nhập vào bệnh viện Phạm Ngọc Thạch từ năm 2008 tới năm 2012 được thu nhận vào nghiên cứu.

Kết quả: Sáu mươi bệnh nhân có chẩn đoán xác định bằng mô học là UTMMPAT được thu nhận vào nghiên cứu. Tuổi trung bình là 59 ± 15 tuổi, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1:1 (29:31), qua khai thác bệnh tim thấy bằng chứng tiếp xúc với amiăng trong 22 (44,4%) các trường hợp nghiên cứu. 28 (46,7%) bệnh nhân là nông dân. Nhìn chung, các triệu chứng lâm sàng chính là đau ngực (66,7%), ho dai dẳng (56,7%), khó thở (45%), mệt mỏi (8,3%), sốt (8,3%), ho khạc đờm (6,7%), và ho ra máu (3,3%). Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên tới lúc có chẩn đoán là 28 ± 22 ngày. 46 (76,7%) bệnh nhân có tràn dịch màng phổi dịch đỏ. Kết quả xét nghiệm dịch màng phổi ghi nhận số lượng tế bào là $908 \pm 1060/\text{mm}^3$, chủ yếu là tế bào lymphô, protein là $48,4 \pm 9,8$ g/L; albumin là $30,9 \pm 7,8$ g/L; LDH là $746,1 \pm 575,1$ u/L; glucose là $4,7 \pm 2,6$ mmol/L; ADA là $14,7 \pm 6,2$ u/L. Xét nghiệm hoá mô miễn dịch ghi nhận 96% bệnh nhân dương tính với WT1, 85% với Calretinin, 71,7% với HBME1, 45% với Desmin, 6,7% với CK 7% và 3,3% đối với TTF-1. Không có bệnh nhân UTMMPAT dương tính với Surfactant Apoprotein A và EGFR.

Kết luận: Không nên loại trừ chẩn đoán UTMMPAT ở bệnh nhân không có tiền sử tiếp xúc rõ ràng với amiăng. Cần khảo sát yếu tố có liên quan với amiăng dù tỉ lệ thấp cũng như các yếu tố liên quan khác.

Từ khóa: U trung mạc màng phổi ác tính, dịch màng phổi, chẩn đoán.

ABSTRACT

PLEURAL MALIGNANT MESOTHELIOMA: CLINICOPATHOLOGIC FINDINGS IN A CONSECUTIVE SERIES OF 60 PATIENTS

Nguyen Huu Lan¹, Nguyen Huy Dung¹, Nguyen Son Lam¹,
Nguyen Thi Bich Yen¹, Vu Thi Hieu¹, Le Tu Phuong Thao²

Objective: To report clinico-pathologic features in 60 patients with PMM.

Materials and Methods: Patients with a definitive diagnosis of PMM, who were admitted to Pham Ngoc Thach hospital between 2008 and 2012, are reported.

Results: Sixty patients with histologically confirmed diagnosis with PMM were included in the study.

1. BV. Phạm Ngọc Thạch
2. Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc
Thạch. Tp. Hồ Chí Minh

- Ngày nhận bài (received): 16/6/2013; Ngày phản biện (revised): 15/7/2013
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: TS Nguyễn Lương Tấn. TS Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (corresponding author): Nguyễn Hữu Lân
- Email: nguyenuulan1965@yahoo.com.vn ĐT 0913185885

Mean age was 59 ± 15 years old; male to female ratio was approximately 1:1 (29:31); obvious asbestos fibers exposure was 22 (44.4%) cases following main causes focused interrogatory. Twenty eight patients (46.7%) were farmers. Overall, main clinical symptoms were chest pain (66.7%), persistent cough (56.7%), dyspnea (45%), fatigue (8.3%), fever (8.3%), expectoration (6.7%), and hemoptysis (3.3%). The relapse time from the symptoms' onset to diagnosis was 28 ± 22 days. Forty six (76.7%) patients had presented hemorrhagic pleural effusion. Results from pleural fluid tests were: mean cell count $908 \pm 1060/\text{mm}^3$, mainly lymphocytes; proteins, 48.4 ± 9.8 g/L; albumin, 30.9 ± 7.8 g/L; LDH, 746.1 ± 575.1 u/L; glucose, 4.7 ± 2.6 mmol/l; ADA, 14.7 ± 6.2 u/L. Using immunohistochemical labelling, 96% of the included patients were positive for WT1, 85% for Calretinin, 71.7% for HBME1, 45% for desmin, 6.7% for CK 7, 3.3% for TTF1-1. No patient was positive for Surfactant Protein A and EGFR.

Conclusion: PMM diagnosis should not been excluded for patients with no obvious asbestos fibers exposure. One should consider underestimated exposure as well as other factors.

Key words: Pleural malignant mesothelioma, pleural fluid, diagnosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U trung mạc màng phổi ác tính (UTMMPAT) là u tân sinh ở màng thanh dịch xuất phát từ các tế bào trung mạc đa năng và đặc trưng bởi sự tăng sinh lan tỏa trong khoang màng phổi [4]. Mối liên quan giữa tiếp xúc amiăng với bệnh lý UTMMPAT được Wagner mô tả lần đầu tiên vào năm 1960 [17]. Hiện có những bằng chứng thuyết phục rằng UTMMPAT có liên quan đến phơi nhiễm nghề nghiệp đối với các dạng amiăng thương mại lưu hành trên thị trường [11]. Theo Rajendra P. và cộng sự, tỷ lệ UTMMPAT ngày càng tăng có thể do sự hiện diện amiăng khắp nơi trong môi trường [17]. Tuy nhiên, cũng có vài báo cáo trên y văn thế giới về những trường hợp UTMMPAT có tiền sử không tiếp xúc với amiăng [11], [17]. UTMMPAT là loại u hiếm gặp [1]. Tại Việt Nam, hiện có rất ít các báo cáo về UTMMPAT. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u trung mạc màng phổi ác tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả loạt lâm sàng 60 bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch từ 01-01-2008 đến 31-12-2012, có chẩn đoán xác định UTMMPAT dựa vào kết quả chẩn đoán mô học các mẫu bệnh phẩm sinh thiết

màng phổi kín bằng kim, nội soi màng phổi và sinh thiết phổi-màng phổi dưới màn hình video (VATs).

2.2. Phương pháp

Tất cả các mẫu bệnh phẩm đều được nhuộm hóa mô miễn dịch kết hợp với hình ảnh mô học nhuộm Hematoxylin-Eosin để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt với các tổn thương ác tính khác xâm lấn vào màng phổi như carcinome tuyến, carcinome tế bào nhỏ, ung thư hạch lympho, bệnh bạch cầu cấp... Tất cả bệnh nhân đều được ghi nhận nghề nghiệp, tiền sử bệnh tật, tiền sử tiếp xúc với amiăng, bệnh sử, chụp X-quang phổi qui ước hay chụp cắt lớp điện toán lồng ngực, thủ thuật chẩn đoán như soi phế quản (sinh thiết phế quản, rửa phế quản-phế nang, sinh thiết phổi xuyên phế quản), rút dịch màng phổi (xét nghiệm sinh hoá, công thức tế bào, tế bào lạ), sinh thiết màng phổi kín bằng kim, nội soi màng phổi và/hoặc sinh thiết phổi màng phổi dưới màn hình video (VATs).

Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi thu thập sẽ được xử lý bằng thống kê y học.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu này có 60 bệnh nhân UTMMPAT được thu dung với tuổi trung bình là 59 ± 15 tuổi (từ 25 đến 88 tuổi), bao gồm 29 bệnh nhân nam,

tuổi trung bình là 60 ± 15 tuổi (từ 37 đến 88 tuổi), 31 bệnh nhân nữ, tuổi trung bình là 59 ± 15 tuổi (từ 25 đến 88 tuổi). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tuổi trung bình của nam so với nữ ($p > 0,8$). Về nghề nghiệp, có 28 (46,7%) bệnh nhân là nông dân, 11 (18,33%) là nhân viên hành chính, 9 (15%) bệnh nhân làm nội trợ, 4 (6,67%) công nhân, 2 (3,33%) giáo viên, 1 (1,67%) bệnh nhân hành nghề buôn bán, 1 (1,67%) thợ mộc, 1 (1,67%) tài xế, 1 (1,67%) thợ cơ khí, 1 (1,67%) thợ may, 1 (1,67%) bệnh nhân làm hầu bàn. 22 (44,4%) bệnh nhân có tiền sử tiếp xúc với amiăng.

3.2. Tiền sử

Khai thác tiền sử ghi nhận 37 (61,67%) bệnh nhân không có bệnh lý đặc biệt trong quá khứ, 16 (26,67%) bệnh nhân đang điều trị lao do bác sĩ chẩn đoán nhầm tổn thương của bệnh nhân là lao màng phổi và/hoặc lao phổi, 3 (5%) bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, 2 (3,33%) bệnh nhân bị tăng huyết áp, 1 (1,67%) bệnh nhân đang mang thai, 1 (1,67%) bệnh nhân đang bị tràn khí màng phổi. Số ngày trung bình từ khi có triệu chứng lâm sàng đến khi nhập viện là $27,69 \pm 21,52$ ngày (từ 1 đến 90 ngày).

3.3. Đặc điểm của mẫu

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có chiều cao = $158,80 \pm 5,81$ cm, cân nặng = $50,15 \pm 8,07$ kg, mạch = 93 ± 10 (lần/phút), huyết áp tâm thu = 119 ± 16 mmHg, huyết áp tâm trương = 71 ± 10 mmHg, thân nhiệt = $37,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$, nhịp thở = 21 ± 2 lần/phút, $\text{SpO}_2 = 95 \pm 3\%$. Không có sự khác biệt theo giới tính về chiều cao, cân nặng và các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

3.4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng thường gặp theo thứ tự là đau ngực (40 bệnh nhân, chiếm 66,7%), ho (34 bệnh nhân, chiếm 56,7%), khó thở (27 bệnh nhân, chiếm 45%), mệt mỏi (5 bệnh nhân, chiếm 8,3%), sốt (5 bệnh nhân, chiếm 8,3%), khạc đàm (4 bệnh nhân, chiếm 6,7%), ho ra máu (2 bệnh nhân, chiếm 3,3%). 28 (46,7%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi trái, 30 (50%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi phải, 2 (3,3%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi hai bên.

9 (15%) bệnh nhân có u màng phổi, 19 (31,7%) bệnh nhân có dày màng phổi, 32 (53,3%) bệnh nhân không phát hiện hình ảnh màng phổi bất thường trên phim x quang lồng ngực. 14 (23,3%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch vàng chanh, 46 (76,7%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch đỏ không đông.

Protid dịch màng phổi $48,4 \pm 9,87$ g/L, albumin dịch màng phổi $30,9 \pm 7,8$ g/L, LDH dịch màng phổi 746 ± 575 u/L, glucose dịch màng phổi $4,7 \pm 2,6$ mmol/L, ADA dịch màng phổi $14,7 \pm 6,2$ u/L.

Số lượng tế bào dịch màng phổi $908 \pm 1060/\text{mm}^3$ với ưu thế tế bào lymphô (chiếm $92,3 \pm 4,5\%$). 7 (11,7%) bệnh nhân có tế bào ác tính trong dịch màng phổi. 34 (56,7%) bệnh nhân được chẩn đoán nhờ sinh thiết màng phổi kín. 26 (43,33%) bệnh nhân được chẩn đoán nhờ sinh thiết qua soi màng phổi.

Xét nghiệm máu ngoại biên ghi nhận số lượng bạch cầu là $9,70 \pm 4,65$ K/uL (bạch cầu đa nhân trung tính chiếm $67,6 \pm 12,6\%$, bạch cầu đa nhân ái toan chiếm $3 \pm 2,9\%$, bạch cầu đa nhân ái kiềm chiếm $0,8 \pm 0,4\%$, tế bào Lympho chiếm $21,4 \pm 10,7\%$, bạch cầu đơn nhân chiếm $7,8 \pm 3,1\%$), hồng cầu là $4,3 \pm 0,8$ M/uL, hemoglobin là $11,9 \pm 1,9$ g/dL, dung tích hồng cầu là $36,1 \pm 5,8\%$, thể tích trung bình hồng cầu là $83,2 \pm 11$ f/L, lượng hemoglobin trung bình trong một hồng cầu là $28 \pm 2,9$ pg, nồng độ hemoglobin trung bình hồng cầu là $33,3 \pm 1,8$ g/dL, tiểu cầu là $328,5 \pm 134,8$ K/uL.

Đường máu = $6,1 \pm 2$ mmol/L, natri máu = $136,4 \pm 4,7$ mmol/L, kali máu = $4 \pm 0,6$ mmol/L, calci máu = $2,6 \pm 2,8$ mmol/L, chloride máu = $99,7 \pm 4,3$ mmol/L, urê máu = $6,8 \pm 6,7$ mmol/L, creatinin máu = $82,2 \pm 16,5$ umol/L.

AST máu = $36,7 \pm 26,7$ U/L, ALT máu = $31,5 \pm 19,7$ U/L, bilirubin toàn phần máu = $9,5 \pm 5,3$ umol/L, bilirubin trực tiếp máu = $4,2 \pm 3,6$ umol/L, bilirubin gián tiếp máu = $9,5 \pm 5,3$ umol/L, protein toàn phần máu = $67,1 \pm 14,2$ g/L, pH nước tiểu = $6,1 \pm 0,8$, tỷ trọng nước tiểu = $1,01 \pm 0,01$.

Giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm khí máu động mạch ghi nhận pH = $7,44 \pm 0,03$, $\text{PCO}_2 = 35,5 \pm 3,9$ mmHg, $\text{PO}_2 = 73,5 \pm 14,7$ mmHg, $\text{TCO}_2 =$

$24,9 \pm 2,5 \text{ mmol/L}$, $\text{HCO}_3 = 23,8 \pm 2,3 \text{ mmol/L}$, $\text{Beb} = -0,25 \pm 2,2 \text{ mmol/L}$, $\text{BE ecf} = -0,63 \pm 2,5 \text{ mmol/L}$, $\text{AaDO}_2 = 47,1 \pm 47,5 \text{ mmHg}$, $\text{RI} = 0,8 \pm 0,9$. Không có sự khác biệt theo giới tính về các chỉ số công thức máu, sinh hóa máu và nước tiểu, khí máu động mạch của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

3.5. Đặc điểm mô bệnh học

Chẩn đoán mô bệnh học cho thấy có 28 (46,7%) bệnh nhân bị UTMMPAT dạng biểu mô, 11 (18,3%) bệnh nhân bị UTMMPAT dạng hỗn hợp, 9 (15%) bệnh nhân bị UTMMPAT dạng sarcôm, 6 (10%) bệnh nhân bị UTMMPAT dạng bó sợi, 4 (6,7%) bệnh nhân bị UTMMPAT dạng nhú biệt hoá cao, 2 (3,3%) bệnh nhân bị UTMMPAT dạng bất sản.

Nhuộm hóa mô miễn dịch có 4 (6,7%) bệnh nhân dương tính với Cytokeratin phân tử lượng thấp (CK7), 2 (3,3%) bệnh nhân dương tính với Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1), 27 (45%) bệnh nhân dương tính với Desmin, 43 (71,7%) bệnh nhân dương tính với Mesothelioma Antibody-1 (HBME-1), 51 (85%) bệnh nhân dương tính với Calretinin, 58 (96,7%) bệnh nhân dương tính với Wilm Tumor Antibody-1 (WT-1). Tất cả các bệnh nhân đều có kết quả âm tính khi nhuộm hóa mô miễn dịch với Surfactant Protein A (SP-A) và Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Niêm mạc phế quản của toàn bộ bệnh nhân bình thường, không phát hiện bệnh lý qua soi phế quản ống mềm.

IV. BÀN LUẬN

UTMMPAT là loại u hiếm gặp. Tỷ lệ mắc bệnh UTMMPAT là 1 triệu người/năm ở Canada và 2,2 triệu người/năm ở Hoa Kỳ. Tỷ lệ bệnh UTMMPAT phát hiện ở Nam Phi cao hơn ba lần so với Mỹ, có thể do không có bất kỳ hoạt động khai thác hoặc xay nghiền amiăng ở Mỹ, trong khi các hoạt động này là trung tâm của ngành công nghiệp amiăng ở Nam Phi. Tỷ lệ mắc bệnh của Canada thấp hơn nhiều so với Nam Phi mặc dù Canada vẫn khai thác mỏ nhưng chỉ khai thác chrysotile trong khi Nam Phi khai thác Crocidolite và Amosite, cả hai (Crocidolite và Amosite) đều được xem là yếu tố sinh ung thư ở người nhiều hơn là chrysotile.

Theo một số tác giả [19], tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán là 57,2 tuổi (từ 24 đến 87 tuổi); nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam: nữ là 10:1. Nghiên cứu của Rajendra Prasad và cộng sự, tuổi trung bình của bệnh nhân UTMMPAT là 60 tuổi, nhưng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, và tỷ lệ nam: nữ là 4:1 [17]. Bagheri R. và cộng sự cũng ghi nhận 80% bệnh nhân UTMMPAT là nam giới, từ 50 đến 60 tuổi [1]:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán là 59 ± 15 tuổi (từ 25 đến 88 tuổi), cũng tương tự như các kết quả nghiên cứu của các tác giả trên; nhưng tỷ lệ mắc bệnh không có sự khác biệt giữa nam & nữ (tỷ lệ nam : nữ là khoảng 1:1, khác biệt so với các báo cáo ở các nước khác. Chúng tôi nhận thấy không có khác biệt đáng kể về vị trí bên phổi bị tổn thương: 28 (46, 7%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi trái, 30 (50%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi phải, 2 (3,3%) bệnh nhân tràn dịch màng phổi hai bên, cũng tương tự như báo cáo của Solomons K. là 46% có tổn thương đầu tiên ở màng phổi trái, 50% ở màng phổi phải, 3% không ghi nhận được vị trí tổn thương đầu tiên [19].

Theo Rajendra Prasad và cộng sự, tỷ lệ tổn thương UTMMPAT ở màng phổi phải là 60%, màng phổi trái là 40% [17].

Trong các nghiên cứu của một số tác giả, khai thác tiền sử ghi nhận rằng sự tiếp xúc với amiăng là yếu tố phơi nhiễm quan trọng trong UTMMPAT, từ 18-97% bệnh nhân tùy theo nghiên cứu [19], [3], [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 22 (44,4%) bệnh nhân có tiền sử tiếp xúc với amiăng.

Theo Rajendra Prasad và cộng sự, khoảng 20% bệnh nhân UTMMPAT được chứng minh không tiếp xúc với amiăng, yếu tố nguy cơ gây UTMMPAT không phải amiăng có lẽ liên quan đến một chất dạng asbesto tự nhiên (Erionite, một khoáng sản của gia đình Zeolite), vốn được cho là có thể gây UTMMPAT. Hai trong ba trường hợp báo cáo của Rajendra Prasad và cộng sự là nông dân tiếp xúc với thuốc trừ sâu và hóa chất nông nghiệp. Theo các tác giả này, sự tiếp xúc với thuốc trừ sâu và hóa chất

nông nghiệp nhiều khả năng dẫn đến UTMMPAT. Ngoài ra, hút thuốc lá có thể có tác dụng hiệp đồng trong những trường hợp trên. Nhưng theo Rajendra Prasad và cộng sự, không hẳn có mối liên quan giữa tiếp xúc với hóa chất nông nghiệp và UTMMPAT [17]. Những nghiên cứu gần đây cho thấy nhiễm siêu vi Simian virus 40 có thể là yếu tố tiên đoán bệnh nhân bị UTMMPAT [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 46,7% bệnh nhân tham gia nghiên cứu là nông dân.

Theo Solomons K., đau ngực và khó thở là triệu chứng xuất hiện trong 75% các trường hợp UTMMPAT, trong đó có 29% bệnh nhân chỉ khó thở, 18% bệnh nhân chỉ đau ngực, 28% bệnh nhân có cả khó thở và đau ngực [19]. Rajendra Prasad và cộng sự cho rằng UTMMPAT có khởi đầu âm thầm, thường bệnh nhân đau ngực dai dẳng, triệu chứng đầu tiên hay gặp là đau ngực (66%) và thời gian trung bình từ khi đau ngực đến khi chẩn đoán là 3 tháng, thường là đau ngực kiểu màng phổi [17].

Nghiên cứu của Baris Y.I. và cộng sự ghi nhận 60% bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên là khó thở và đau ngực, 30% bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi và sụt cân, 10% bệnh nhân có ngón tay dùi trống. Khoảng thời gian từ lúc bệnh nhân có triệu chứng tràn dịch màng phổi hoặc khó thở cho đến khi chẩn đoán xác định là 2 đến 3 tháng [2].

Trong nghiên cứu của Bagheri R. và cộng sự, triệu chứng thường gặp nhất là đau ngực (67%), khó thở khi gắng sức (67%), mệt mỏi kéo dài (45%). 62,5% bệnh nhân có thời gian trung bình từ khi có triệu chứng đến khi có chẩn đoán xác định là 6 tháng [1].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy triệu chứng lâm sàng thường gặp theo thứ tự là đau ngực (66,7%), ho (56,7%), khó thở (45%), mệt mỏi (8,3%), sốt (8,3%), hạch bạch huyết (6,7%), ho ra máu (3,3%). Số ngày trung bình từ khi có triệu chứng lâm sàng đến khi nhập viện $27,7 \pm 21,5$ ngày (từ 1 đến 90 ngày). Việc chẩn đoán u trung biểu mô ác tính hiếm khi xác định được bằng các kỹ thuật không xâm lấn như chụp X quang lồng ngực, soi phế quản, tế bào học dịch màng phổi và chụp cắt

lớp điện toán lồng ngực [17]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các xét nghiệm sinh hoá máu, dịch màng phổi, công thức tế bào dịch màng phổi không giúp chẩn đoán UTMMPAT; toàn bộ bệnh nhân có niêm mạc phế quản bình thường, không phát hiện bệnh lý qua soi phế quản ống mềm; 9 (15%) bệnh nhân có u màng phổi, 19 (31,7%) bệnh nhân có dày màng phổi, 32 (53,3%) bệnh nhân không phát hiện hình ảnh màng phổi bất thường trên phim x quang lồng ngực; 11,7% bệnh nhân có tế bào ác tính trong dịch màng phổi. Rajendra Prasad và cộng sự nhận định sinh thiết khối u màng phổi hờ thường được sử dụng để chẩn đoán xác định, 10% -36% các trường hợp chẩn đoán UTMMPAT có thể được làm bằng kim sinh thiết màng phổi kín [17]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 56,7% bệnh nhân được chẩn đoán nhờ sinh thiết màng phổi kín, 43,3% bệnh nhân được chẩn đoán nhờ sinh thiết qua soi màng phổi.

Nghiên cứu của Bagheri R. và cộng sự cho thấy tỷ lệ các loại UTMMPAT theo thứ tự giảm dần là loại biểu mô (62,5%), loại hỗn hợp (25%), loại sarcome (12,5%) [1]. Tỷ lệ các loại UTMMPAT trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,7% bệnh nhân bị UTMMPAT dạng biểu mô, 15% bệnh nhân bị UTMMPAT dạng sarcome, 10% bệnh nhân bị UTMMPAT dạng bó sợi, 18,3% bệnh nhân bị UTMMPAT dạng hỗn hợp, 6,7% bệnh nhân bị UTMMPAT dạng nhú biệt hoá cao, 3,3% bệnh nhân bị UTMMPAT dạng bất sản.

Hóa mô miễn dịch, là một kỹ thuật quan trọng trong chẩn đoán UTMMPAT, đặc biệt trong chẩn đoán phân biệt UTMMPAT với ung thư biểu mô tế bào tuyến xâm lấn vào màng phổi. Sự phân biệt này cực kỳ quan trọng cả trong mục đích tiên lượng bệnh lẫn pháp y [20].

Các sợi CK là các sợi trung gian tạo nên bộ khung của các tế bào biểu mô, kèm tạo sự nâng đỡ chính cho toàn thể cấu trúc của các biểu mô. Trong cơ thể người có khoảng 20 loại CK khác nhau. CK là chất đánh dấu đầu tiên dùng trong chẩn đoán xác định nguồn gốc u biểu mô, đặc biệt là ung thư biểu mô tế bào gai. Có rất nhiều loại CK nằm trong các cơ quan của cơ thể. CK dương tính cao (khoảng 90%) trong các trường hợp ung thư biểu mô phổi, đặc biệt

là loại CK phân tử lượng thấp [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, CK7 dương tính ở 6,7% (4/60 bệnh nhân) UTMMPAT.

TTF-1 là một yếu tố phiên mã chứa homeodomain để điều tiết hoạt động phiên mã của các gen tuyến giáp trong tế bào nang. Nó được chọn lọc thể hiện trong tuyến giáp, phổi, và trong não trung gian. Một số nghiên cứu cho thấy TTF-1 là cần thiết để tạo hình các cơ quan này. Trong ung thư tế bào biểu mô tuyến, TTF-1 hiếm khi hiện diện trong các khối u có nguồn gốc ngoài phổi, TTF-1 cũng có thể phân biệt giữa UTMMPAT và ung thư màng phổi loại tế bào biểu mô tuyến di căn từ phổi, vì nhuộm miễn dịch TTF-1 luôn âm tính trong tổn thương u trung mạc màng phổi ác tính [13]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TTF-1 dương tính ở 3,3% (2/60 bệnh nhân) UTMMPAT.

Trong tràn dịch màng phổi ác tính, nồng độ SP-A cao chỉ có ở những bệnh nhân với ung thư biểu mô tế bào tuyến. Các nghiên cứu hiện nay cho thấy mức độ rất thấp của SP-A trong dịch màng phổi của UTMMPAT. Sự hiện diện của SP-A có thể dùng để phân biệt ung thư màng phổi loại tế bào biểu mô tuyến và UTMMPAT, vì SP-A chưa bao giờ được phát hiện trong UTMMPAT bằng hoá mô miễn dịch [18]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, SP-A âm tính ở toàn bộ 60 bệnh nhân UTMMPAT tham gia nghiên cứu.

Calretinin là protein 29 Kda thuộc thành phần của nhóm lớn gia đình các protein gắn kết calci [7]. Calretinin là một trong những chất đánh dấu đầu tiên được coi là hữu ích trong chẩn đoán u trung mạc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 85% (51/60 bệnh nhân) UTMMPAT có phản ứng dương tính với calretinin.

Desmin là loại sợi protein trung gian thuộc nhóm 53 kDa. Kháng thể kháng desmin thường được dùng để xác định các u có nguồn gốc mô cơ. Nó có thể có phản ứng cả trong sarcôm cơ trơn và sarcôm cơ vân [6]. Desmin được phát hiện trong 56% các u trung mạc ác tính và âm tính trong các loại ung thư biểu mô của phổi, do đó nó có thể được dùng để chẩn đoán phân biệt các u này [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy Desmin dương tính trong

45% (27/60 bệnh nhân) UTMMPAT.

HBME-1 được phát hiện trên bề mặt các tế bào trung mạc là một chất sinh miễn dịch trong u trung mạc dạng biểu mô. Kháng thể này có thể xuất hiện trên bề mặt các tế bào trung mạc bình thường và tế bào u trung mạc, đôi khi cả trên các tế bào biểu mô khác. Khi nhuộm dương tính có thể thấy bắt màu ở rìa tế bào hoặc trong các vi nhung mao của tế bào. Kháng thể đơn dòng HBME-1 chủ yếu để chẩn đoán phân biệt giữa u trung mạc dạng biểu mô và ung thư biểu mô tuyến [12]. Sự hiện diện kháng thể HBME-1 dương tính trên bờ bàn chải của các tế bào trung mạc cho phép chẩn đoán phân biệt được giữa u trung mạc màng phổi và ung thư biểu mô tế bào tuyến của phổi. Việc phân tích dưới kính hiển vi điện tử cũng cho thấy được các dấu hiệu này và được làm rõ hơn khi quan sát dưới kính hiển vi quang học [5]. HBME-1 dương tính trong tất cả các trường hợp u trung biểu mô ác tính dạng biểu mô nhưng dương tính chỉ 39% trong ung thư phổi loại tế bào biểu mô tuyến [15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, HBME-1 dương tính trong 71,7% (43/60 bệnh nhân) UTMMPAT.

EGFR tồn tại trên bề mặt tế bào và được kích hoạt bằng cách gắn kết với các điểm kết dính (ligand) cụ thể của nó, bao gồm cả yếu tố tăng trưởng biểu bì và chuyển đổi yếu tố tăng trưởng α (TGF α). Sau khi kích hoạt bởi các phối tử yếu tố tăng trưởng, EGFR trải qua một quá trình chuyển đổi từ một hình thức không hoạt động thành một nhị phối tử đồng nhất hoạt động (homodimer). Đột biến dẫn đến tăng biểu hiện EGFR quá mức được gọi là sự tăng hoạt quá mức đưa đến một số bệnh ung thư, bao gồm ung thư phổi, ung thư đường tiêu hoá và u tế bào thần kinh đệm đa dạng. Trong ung thư phổi đột biến gen EGFR xảy ra đa số ở các loại ung thư không phải tế bào nhỏ, đa số là ung thư biểu mô tuyến [9]. Trong 60 ca nghiên cứu của chúng tôi thụ thể EGFR âm tính trong cả 60 trường hợp (100%).

Thụ thể WT-1 biểu hiện ngoài màng tế bào của một gen mà gen này mã hóa một yếu tố phiên mã có chứa bốn phân tử kẽm với chuỗi dài DNA gắn kết với ở điểm tận có protein N. Nó có vai trò quan trọng trong sự phát triển bình thường của hệ thống niệu

sinh dục, và đột biến gen này xuất hiện nhiều nhất trong bệnh lý bướu Wilm ở trẻ em. Bằng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch, protein WT-1 được tìm thấy trong nhân tế bào 75% các trường hợp u trung mạc ác tính và trong 93% ung thư biểu mô buồng trứng dạng thanh dịch, và trong u trung mạc lành tính và u biểu mô lành ống dẫn trứng. Do đó, khác với các chất đánh dấu khác trong chẩn đoán u trung mạc màng phổi, WT-1 dương tính chủ yếu trong nhân tế bào. Điều này giúp ích cho việc chẩn đoán u trung mạc với các loại ung thư biểu mô xâm lấn vào màng phổi, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến [10], [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 58/60 trường hợp dương tính (96,7%). Đây là chất đánh dấu có độ đặc hiệu cao nhất trong các chất

đánh dấu dùng chẩn đoán dương tính cho u trung mạc màng phổi.

V. KẾT LUẬN

U trung mạc màng phổi ác tính là bệnh lý hiếm gặp trong các tổn thương ở phổi-màng phổi. Nhiều biểu hiện lâm sàng, hình ảnh học và sinh hoá-huyết học biến đổi trên mỗi bệnh nhân. Bằng kỹ thuật nhuộm hoá mô miễn dịch đã giúp ích cho việc chẩn đoán xác định u trung mạc và chẩn đoán phân biệt với các ung thư biểu mô khác di căn vào màng phổi. Trong đó, hai chất đánh dấu Calretinin và WT-1 là hai chất có độ đặc hiệu cao nhất. Việc điều tra, hỏi bệnh sử kỹ càng cũng là yếu tố rất cần thiết để tìm hiểu những nguồn gây bệnh như amiăng, virus Simian 40...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 20 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin đọc giả liên hệ với tác giả