

PRIMARY SIGNET RING – LIKE CELL CARCINOMA OF PROSTATE: A CASE REPORT IN HOSPITAL OF THAI NGUYEN UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY AND LITERATURE REVIEW

Hoang Thi Luan*, Nguyen Thi Thuy

TNU - University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 09/4/2021 Revised: 21/5/2021 Published: 08/6/2021	Primary signet ring-like cell carcinoma of prostate is a rare tumor with confusing histopathological features. The diagnostic goal is to determine this variant based on histopathological criteria and the results of staining by immunohistochemistry with PSA-specific antibodies of the prostate gland, to know tumor progression as well as behavior in clinical treatment. We used descriptive study to report a rare case: 87-year-old male patient with diagnosis of primary signet ring-like cell carcinoma of prostate in Hospital of Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy and review in the literature this tumor. The results showed that the histopathology after laparoscopic resection on this patient had 30% tumor cell like ring-cell with eccentric nuclei, immuno-histochemical stained with PSA's positive result. Conclusion: Primary ring-like cell carcinoma of the prostate is a rare variant with distinct microscopic features. According to the literature, patients are often in advanced disease stage, with a short survival time, and therefore need to be treated aggressively and following closely.
KEYWORDS Signet ring – like cell carcinoma Signet ring cell Prostate carcinoma Prostate Acinar adenocarcinoma	

UNG THƯ BIỂU MÔ DẠNG TẾ BÀO NHẪN NGUYÊN PHÁT CỦA TUYẾN TIỀN LIỆT: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÁI NGUYÊN VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Hoàng Thị Luân*, Nguyễn Thị Thủy

Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 09/4/2021 Ngày hoàn thiện: 21/5/2021 Ngày đăng: 08/6/2021	Ung thư biểu mô dạng tế bào nhẵn nguyên phát tại tuyến tiền liệt là một khối u hiếm gặp, đặc điểm giải phẫu bệnh có thể gây nhầm lẫn. Mục tiêu chẩn đoán xác định được biến thể này dựa trên các tiêu chuẩn trên mô bệnh học và kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể đặc hiệu PSA của tuyến tiền liệt, tìm hiểu sự tiến triển của khối u cũng như thái độ điều trị trên lâm sàng. Chúng tôi sử dụng phương pháp mô tả ca bệnh hiếm gặp: Bệnh nhân nam 87 tuổi được chẩn đoán ung thư biểu mô dạng tế bào nhẵn nguyên phát của tuyến tiền liệt tại bệnh viện trường Đại học Y Dược Thái Nguyên và hồi cứu y văn về khối u này. Kết quả cho thấy, mô bệnh học sau phẫu thuật nội soi cắt u của bệnh nhân có 30% các tế bào u dạng tế bào nhẵn với nhân lệch một phía, nhuộm hóa mô miễn dịch với PSA dương tính. Kết luận: Ung thư biểu mô dạng tế bào nhẵn nguyên phát tại tuyến tiền liệt là một biến thể hiếm gặp, có đặc điểm riêng biệt về vi thể. Theo y văn bệnh nhân thường ở giai đoạn bệnh tiến triển, thời gian sống còn trung bình ngắn, do đó cần được điều trị tích cực và theo dõi chặt chẽ.
TỪ KHÓA Ung thư biểu mô dạng tế bào nhẵn Tế bào nhẵn Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt Tuyến tiền liệt Ung thư biểu mô tuyến nang	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.4296>

* Corresponding author. Email: hoangthiluan@tnmc.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Theo tài liệu của tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2016, ung thư biểu mô (UTBM) tuyến tiền liệt là ung thư phổ biến thứ 6 ở nam giới, mô bệnh học được chia thành 7 típ vi thể bao gồm: UTBM tuyến nang, UTBM nội ống, UTBM tuyến ống, UTBM đường niệu, UTBM tuyến vảy, UTBM tế bào vảy và UTBM tế bào đáy, trong đó hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến nang [1]. Biến thể dạng tế bào nhẵn là một biến thể rất hiếm gặp, khoảng 30/100.000 trường hợp ung thư tuyến tiền liệt [2]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Khuyên (năm 2018) cho thấy biến thể này chiếm tỷ lệ thấp nhất là 3,3% [3]; nghiên cứu của Hồ Đức Thường (năm 2012), Lê Văn Kỳ (năm 2017) gặp khối u này với tỷ lệ lần lượt là 4,3% và 1,6% [4], [5]. Bệnh nhân thường ở giai đoạn bệnh tiên triễn, thời gian sống trung bình khoảng 29 tháng [1]. Mô u bao gồm các tế bào với bào tương có không bào rỗng, không chứa chất nhầy, ép dẹt nhân ra sát màng tế bào. Theo nhiều tác giả không giống như UTBM tế bào nhẵn ở vị trí khác, UTBM dạng tế bào nhẵn ở tuyến tiền liệt thường không được phát hiện khi nhuộm PAS, mucin hoặc xanh Alcian. Chẩn đoán phân biệt UTBM tế bào nhẵn nơi khác di căn đến tuyến tiền liệt dựa vào lâm sàng và sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch. Ngoài thành phần UTBM dạng tế bào nhẵn, u còn có thành phần UTBM tuyến tiền liệt thông thường. Tế bào u dương tính khi nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể PSA [1], [3], [6]. Hiện nay chưa có phác đồ điều trị riêng cho loại biến thể này, áp dụng hướng điều trị chung giống các ung thư biểu mô khác của tuyến tiền liệt [7].

2. Báo cáo ca bệnh

2.1. Lâm sàng

Bệnh nhân nam, 87 tuổi, có tiền sử u tuyến tiền liệt cách đây 2 năm, đã được phẫu thuật nội soi cắt u với chẩn đoán lâm sàng là u phì đại tuyến tiền liệt, nhưng không được làm Giải phẫu bệnh sau mổ. Lần này, bệnh nhân vào viện tháng 12 năm 2020 vì xuất hiện tiểu buốt, tiểu khó. Thăm khám thấy các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân trong giới hạn bình thường. Thăm trực tràng thấy tuyến tiền liệt to, mật độ chắc, không đau.

2.2. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm PSA máu: 45,33 ng/ml.

- Siêu âm tuyến tiền liệt: Nhu mô đồng nhất, kích thước to, đẩy lùi vào lòng bàng quang, P: 42 gram (± 5 gram).

Bệnh nhân được chẩn đoán u phì đại tuyến tiền liệt theo dõi xơ cứng cổ bàng quang, được chỉ định phẫu thuật nội soi cắt khối u và làm mô bệnh học sau mổ.

2.3. Giải phẫu bệnh

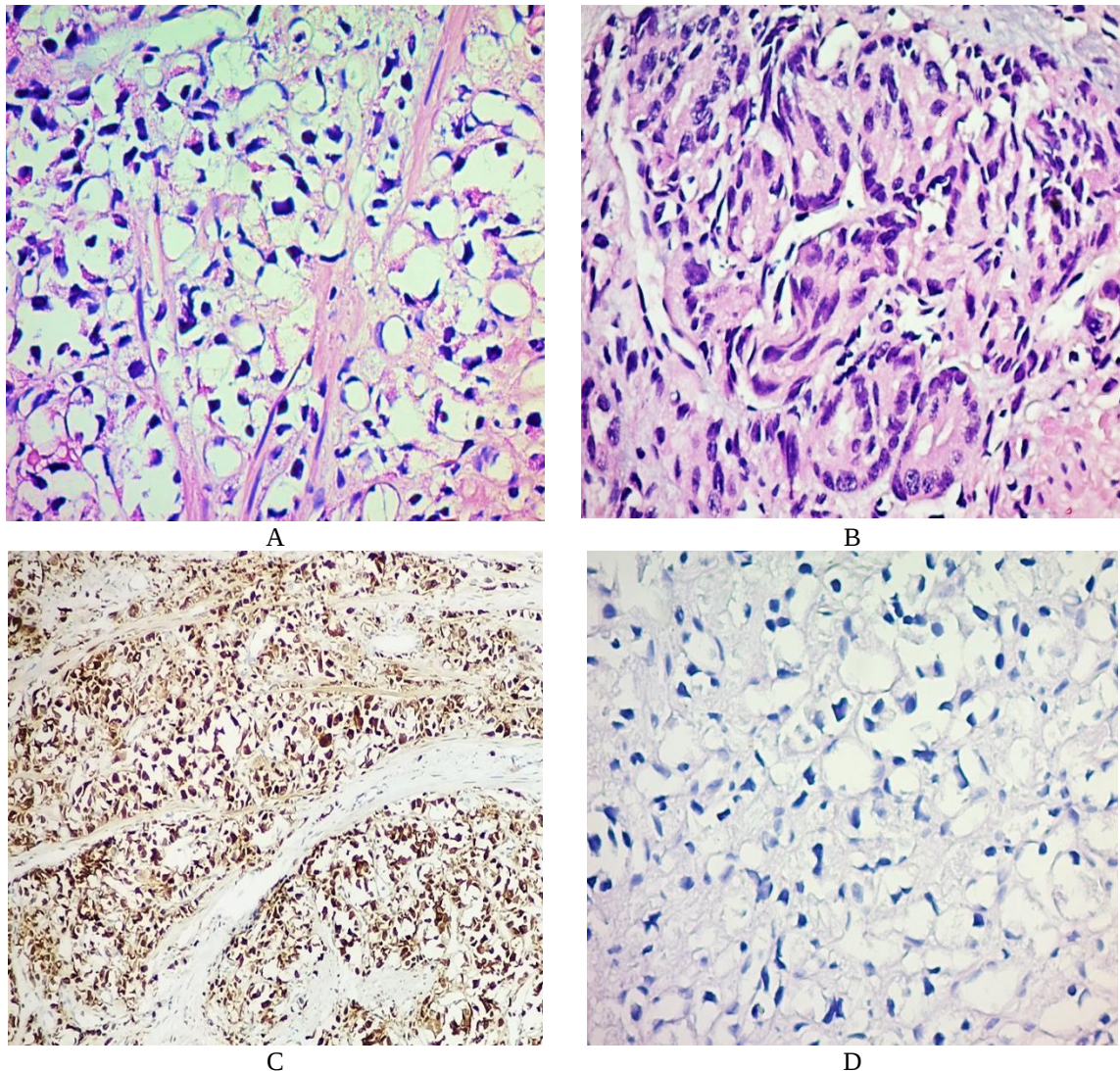
- Đại thể: Bệnh phẩm mô nội soi gồm nhiều mảnh nhỏ màu trắng xám.

- Vi thể: Mô u được cấu tạo bởi các tế bào có nhân lớn, không đều, kiềm tính. 50% các tế bào u sắp xếp dạng dây, đơn lẻ trong mô đệm, 20% dạng vi nang không rõ ràng, 30% mô u gồm các tế bào giống tế bào nhẵn có bào tương rỗng, nhân ép dẹt một phía. Mô đệm tăng sinh xơ, xâm nhập nhiều tế bào viêm mạn tính.

- Nhuộm PAS: âm tính.

- Nhuộm hóa mô miễn dịch PSA: Dương tính

Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau mổ: Ung thư biểu mô tuyến nang biến thể dạng tế bào nhẵn. Điểm Gleason 5 + 4 = 9. Độ mô học nhóm 5.



Hình 1. (A). Mô u gồm các tế bào dạng nhẵn, có bào tương sáng, nhân lệch 1 phía, Gleason 5 điểm. **(B)** Mô u gợi cấu trúc vi nang, Gleason 4 điểm. **(C)** Mô u dương tính với PSA. **(D)** Mô u âm tính với PAS. **(A,B:** HE, độ phóng đại 400 lần. **C:** PSA, độ phóng đại 100 lần. **D:** PAS, độ phóng đại 400 lần)

3. Bàn luận

UTBM dạng tế bào nhẵn là một biến thể hiếm gặp của UTBM tuyến nang nguyên phát tại tuyến tiền liệt, được mô tả lần đầu tiên vào năm 1979 [8], cho đến nay có ít hơn 100 trường hợp được báo cáo trong y văn, do tính chất hiếm gặp nên hầu hết các trường hợp được báo cáo dưới dạng ca bệnh [9]. Bệnh nhân thường biểu hiện với các triệu chứng kích thích, sự tắc nghẽn đường niệu hoặc không biểu hiện triệu chứng giống như các khối u khác của tuyến tiền liệt [10]. Bệnh nhân của chúng tôi than phiền lý do vào viện vì tiểu buốt, tiểu khó giống với các triệu chứng phổ biến của khối u tuyến tiền liệt nói chung cho cả 2 lần vào viện, tương tự như lý do vào viện của bệnh nhân trong báo cáo của Gupta (2020), Pinta (2017) hay nhiều tác giả khác [9], [10]. Cách đây 2 năm bệnh nhân đã được phẫu thuật nội soi cắt u tuyến tiền liệt nhưng không được làm giải phẫu bệnh sau mổ, nên chúng tôi không có dữ liệu về mô bệnh học để khẳng định được khả năng u trước đó là lành hay ác, để đánh giá sự tiến triển trên bệnh nhân này. Theo y văn, khối u này có độ ác tính cao, tiến triển nhanh. Đây cũng là lời cảnh báo cho các bác sĩ lâm sàng cần lưu ý đến xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ. Sau phẫu thuật cắt u lần thứ nhất, bệnh nhân hết các triệu

chúng và ra viện không điều trị gì thêm. Lần này, cách ngày vào viện khoảng 1 tháng, bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng tắc nghẽn đường niệu dưới, được chỉ định phẫu thuật nội soi cắt u và làm mô bệnh học với chẩn đoán UTBM tuyến tiền liệt biến thể dạng tế bào nhẵn. Tham khảo kết quả nghiên cứu của Warner trên 09 trường hợp UTBM tuyến tiền liệt biến thể dạng tế bào nhẵn cho thấy, 02/09 trường hợp từng được phẫu thuật nội soi cắt khối u tuyến tiền liệt và được chứng minh là khối u lành tính trên mô bệnh học, trong đó 01 trường hợp u tái phát sau 3 năm với biểu hiện đau lưng, đau hông, trường hợp còn lại tái phát sau 11 tháng với các triệu chứng của tắc nghẽn đường niệu dưới, cả 02 trường hợp này được phẫu thuật nội soi lần 2 và được chẩn đoán là UTBM dạng tế bào nhẵn của tuyến tiền liệt. Các bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu đến viện vì các lý do như đau nhức xương, đái máu, đái khó, không có tiền sử trước đó và đều được xác định chẩn đoán về giải phẫu bệnh là khối u ác tính, trong đó 01 trường hợp phát hiện đã có di căn xương [2].

UTBM dạng tế bào nhẵn là biến thể có độ ác tính cao, bệnh nhân thường ở giai đoạn bệnh tiến triển, nồng độ PSA huyết thanh tăng cao, một số nghiên cứu cho thấy nồng độ PSA huyết thanh gia tăng tỷ lệ thuận với điểm Gleason. 02 trường hợp gặp trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Khuyên, nồng độ PSA là 64,87 ng/ml và 100 ng/ml. Trong khi nghiên cứu của Warner cho thấy, mặc dù các bệnh nhân đều nằm trong phân nhóm 4 (điểm Gleason = 8) hoặc 5 (điểm Gleason = 9-10) nhưng nồng độ PSA của bệnh nhân dao động từ 1,9 - 536 ng/ml [2]. Theo Kabalin và cộng sự, nồng độ PSA huyết thanh được quyết định chủ yếu bởi thể tích u và do tỷ lệ % của mẫu cấu trúc Gleason 4 và 5 [11]. Tuy nhiên, theo Cadeddu, nồng độ PSA không phải lúc nào cũng tương quan với độ mô học khối u, nồng độ PSA trước phẫu thuật không phải lúc nào cũng là yếu tố tiên lượng tốt [12]. Bệnh nhân của chúng tôi có nồng độ PSA huyết thanh là 45,33 ng/ml, tăng cao hơn 10 lần so với giá trị tham chiếu (0 – 4 ng/ml), tỷ lệ mẫu cấu trúc Gleason 5 điểm chiếm đa số (80%), còn lại là mẫu cấu trúc Gleason 4 điểm (20%), tổng điểm Gleason = 9, thuộc phân nhóm độ mô học cao nhất (nhóm 5). Điều này cũng dự báo về sự tiến triển và mức độ ác tính của khối u. Tuy nhiên, sau khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định là khối u ác tính sau mổ, bệnh nhân đã xin chuyển viện, nên chúng tôi không có thêm thông tin cụ thể về các kết quả chẩn đoán hình ảnh sau mổ cũng như phương pháp điều trị tiếp đó để đánh giá tình trạng di căn cũng như theo dõi tiến triển và đáp ứng điều trị của người bệnh. Tìm hiểu y văn cho thấy, chưa có phương pháp điều trị riêng biệt nào cho khối u này. Phác đồ điều trị giống như các loại ung thư khác của UTBM tuyến tiền liệt, bao gồm sự kết hợp của phẫu thuật, xạ trị và điều trị nội tiết. Trong nghiên cứu của Warner, thời gian sống sót trung bình là 29 tháng, thời gian sống sót lâu nhất gặp ở nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp phẫu thuật và nội tiết (45 tháng), tiếp theo là nhóm bệnh nhân được điều trị bằng xạ trị và nội tiết (37 tháng), thấp nhất gặp ở nhóm chỉ được phẫu thuật (4 tháng) [2]. Theo nghiên cứu của Fujita và cộng sự cho thấy, tỉ lệ sống sót sau 3 năm khoảng 55%, giảm xuống còn 12% sau 5 năm [5].

Về đặc điểm Giải phẫu bệnh, đối với bệnh nhân của chúng tôi, do bệnh phẩm sau phẫu thuật nội soi gồm nhiều mảnh nhỏ nên không đánh giá được tối đa các tổn thương trên mặt đại thể. Trên mô bệnh học, theo WHO 2016, tiêu chuẩn chẩn đoán là mô u gồm các tế bào có bào tương sáng chứa các không bào, nhân bị đẩy lệch một phía, nằm trong mẫu Gleason độ 5 và chiếm $\geq 25\%$ tổng mô u, cần loại trừ được UTBM tế bào nhẵn từ cơ quan khác di căn tới và sự biến đổi giống tế bào nhẵn của các lympho bào hay mô đệm, tuy nhiên các tế bào này sẽ âm tính khi nhuộm PSA. Đối với bệnh nhân của chúng tôi, phần lớn mô u (50%) gồm những tế bào nhân lớn, không đều, một số tế bào u có hạt nhân to, nổi rõ, sắp xếp dạng dây, hoặc tế bào đơn lẻ trong mô đệm, thành phần các tế bào dạng nhẵn chiếm 30%, tương ứng với Gleason độ 5 (Hình 1-A). Ngoài ra mô u còn có cấu trúc dạng vi nang có lòng ống không rõ ràng (20%), tương ứng Gleason độ 4 (Hình 1-B). Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) các tế bào u dương tính với PSA (Hình 1-C). Kết quả nhuộm HMMD giúp khẳng định nguồn gốc tiên phát của khối u từ tuyến tiền liệt dù trước đó bệnh nhân không được khảo sát hình ảnh ở đường tiêu hóa để loại trừ đây là tổn thương di căn. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, biến thể dạng tế bào nhẵn của tuyến tiền

liệt dương tính 87% trường hợp khi nhuộm PSA và PSAS, dương tính 60% trường hợp khi nhuộm với PAS [8], [9]. Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi nhuộm PAS cho kết quả âm tính (**Hình 1-D**), kết quả này phù hợp với nhận định của Pinta, Martin [10] và phân loại của WHO năm 2016 [1].

Phân nhóm mô bệnh học của bệnh nhân trong báo cáo được áp dụng theo cách chia điểm thành 5 nhóm dựa trên sự đồng thuận của các nhà giải phẫu bệnh và lâm sàng tiết niệu tại hội nghị ISUP 2014, tổng điểm Gleason tính được là: 5+4=9, được xếp vào phân nhóm 5 (điểm Gleason = 9-10), thuộc nhóm ung thư kém biệt hóa. Điểm Gleason càng cao, phân nhóm càng cao cho thấy tiên lượng bệnh nhân càng kém. Theo nghiên cứu của một số tác giả như Nguyễn Thị Khuyên, Hồ Đức Thường, Lê Văn Kỳ, điểm Gleason có xu hướng tăng dần theo tuổi, tuy nhiên không ghi nhận mối liên quan giữa 2 đặc điểm này [3]-[5].

4. Kết luận

Chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư biểu mô dạng tế bào nhẫn nguyên phát tại tuyến tiền liệt là bệnh nhân nam 87 tuổi, vào viện vì tiểu buốt, tiểu khó. Hình ảnh mô bệnh học sau phẫu thuật nội soi thấy các tế bào u dạng nhẫn chiếm 30% mô u. Nhuộm HMMD với PSA các tế bào u dương tính. Nhuộm PAS âm tính. Phân độ mô học thuộc nhóm cao nhất (nhóm 5) với tổng điểm Gleason = 9, thuộc nhóm u kém biệt hóa, dự báo tiên lượng xấu nên cần được điều trị tích cực và theo dõi chặt chẽ. Đây là biến thể rất hiếm gặp, trong y văn thường được nhắc đến dưới dạng báo cáo ca bệnh. Phương pháp điều trị cơ bản giống với các ung thư biểu mô tuyến tiền liệt thông thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] P. A. Humphrey, H. Moch, and A. L. Cubilla, "The 2016 WHO Classification of Tumor of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours," *Eur Urol*, vol. 70, no. 1, pp. 106-119, 2016.
- [2] J. N. Warner, L. Y. Nakamura, A. Paceli, M. R. Humphreys, and E. P. Castle, "Primary signet ring cell carcinoma of the prostate," *Mayo Clin Proc*, vol. 85, no. 12, pp. 1130-1136, 2010.
- [3] K. T. Nguyen, "Studying about the expression of PD-1 and comparison with the histopathology of prostate carcinoma," Master in medicine, Ha Noi Medical University, Ha Noi, 2018.
- [4] T. D. Ho, "Histopathological study and the rate of immunohistochemistry on prostate carcinoma core biopsies," Graduation thesis as a resident doctor, Ha Noi Medical University, Ha Noi, 2012.
- [5] K. V. Le, "Histopathological characteristics and the expression of some immunohistochemistry markers in the diagnosis of prostate adenocarcinoma core biopsies," Graduation thesis as a resident doctor, Ha Noi Medical University, Ha Noi, 2017.
- [6] P. A. Humphrey, "Histopathology of Prostate Cancer," *Cold Spring Harb Perspect Med*, vol. 7, no.10, pp. a030411, 2017.
- [7] K. Fujita, H. Sugao H, T. Gotoh, S. Yokomizo, and Y. Itoh, "Primary signet ring cell carcinoma of the prostate: report and review of 42 cases," *Int J Urol*, vol. 11, no. 3, pp. 178-181, 2004.
- [8] J. Y. Ro, A. el-Naggar, A. G. Ayala, D. R. Mody, and N. G. Ordonez, "Singnet ring cell carcinoma of the prostate. Electron-microscopic and immunohistochemical studies of eight cases," *Am J Surg Pathol*, vol. 12, no. 6, pp. 4533-4560, 1988.
- [9] A. Gupta and H. V. Gulwani, "A rare case of primary signet ring-like cell carcinoma of prostate in an elderly male," *Indian J Pathol Microbiol*, vol. 63, no. 2, pp. 338-339, 2020.
- [10] D. L. C. Pinta and M. Martin, "A Case with Primary Signet Ring Cell Adenocarcinoma of the Prostate and Review of the Literature," *J Cancer Prev Curr Res*, vol. 7, no. 6, 2017, Art. no. 00258.
- [11] J. N. Kabalin, J. E. McNeal, and I. M. Johnstone, "Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer," *Urology*, vol. 46, no. 1, pp. 65-70, 1995.
- [12] J. A. Cadeddu, J. D. Pearson, and A. W. Partin, "Relationship between changes in prostate-specific antigen and prognosis of prostate cancer," *Urology*, vol. 42, no. 4, pp. 383-389, 1993.
- [13] T. L. Randolph, M. B. Amin, J. Y. Ro, and A. G. Ayala, "Histologic variant of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: pathologic criteria and clinical significance," *Mod Pathol*, vol. 10, no. 6, pp. 612-629, 1997.