

TỔNG QUAN PHÂN LOẠI UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN TIỀN LIỆT THEO PHÂN LOẠI CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI NĂM 2016

Nguyễn Thu Thủy*, Hoàng Quốc Huy, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Đức Thắng
Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Việc phân loại ung thư biểu mô tuyến tiền liệt đã trải qua nhiều lần sửa đổi lớn trong vòng gần 40 năm qua. Hiện nay, ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới vẫn áp dụng cách phân loại mô bệnh học theo Tổ chức y tế thế giới năm 2004. Bảng phân loại theo Tổ chức y tế thế giới năm 2004 đã phân loại khá đầy đủ các tít mô bệnh học tổn thương tiền ung thư và những hiểu biết cơ bản về sinh học phân tử trong ung thư tuyến tiền liệt. Năm 2016, Tổ chức y tế thế giới đã có những cập nhật quan trọng so với năm 2004 về các tít mô bệnh học mới, các biến thể mới của ung thư biểu mô tuyến tít tuyến nang, các dấu ấn hóa mô miễn dịch mới cho chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và những sửa đổi trong phân độ mô học theo thang điểm Gleason. Phân loại ung thư biểu mô tuyến tiền liệt theo phân loại của Tổ chức y tế Thế giới là hệ thống phân loại chi tiết, có ý nghĩa thực tiễn cần được áp dụng rộng rãi ở Việt Nam.

Từ khóa: *phân loại mô bệnh học; tuyến tiền liệt; ung thư biểu mô tuyến tiền liệt; hóa mô miễn dịch, thang điểm Gleason.*

Ngày nhận bài: 07/10/2019; Ngày hoàn thiện: 13/01/2020; Ngày đăng: 31/01/2020

REVIEW CLASSIFICATION PROSTATE CARCINOMA ACCORDING TO WORLD HEALTH ORGANIZATION 2016

Nguyen Thu Thuy*, Hoang Quoc Huy, Pham Thi Ngoc Mai, Nguyen Duc Thang
TNU - University of Medicine and Pharmacy

ABSTRACT

The classification of prostate carcinoma has undergone several major modifications nearly 40 years. Nowadays, in Vietnam and many countries in the world still apply the histopathological classification according to the World Health Organization 2004. The classification by the World Health Organization in 2004 has quite enough classification of tips Pre-cancer lesion histopathology and basic understanding of molecular biology in prostate cancer. In 2016, the World Health Organization made important updates compared to 2004 on new histological, new variants of cystic adenocarcinoma, and new immune tissue markers, for diagnostics, risk stratification and histological modifications on the Gleason point ladder. The histopathological classification according to the World Health Organization 2016 is a detailed classification system which has practical significance should be widely used in Vietnam.

Keywords: *histopathological classification; prostate; prostate carcinoma; immunohistochemistry; Gleason point ladder.*

Received: 07/10/2019; Revised: 13/01/2020; Published: 31/01/2020

* Corresponding author. Email: ngthuy8288@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Theo globocan 2018, ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là ung thư phổ biến thứ tư ở cả hai giới (sau ung thư phổi, ung thư vú và ung thư đại - trực tràng) và phổ biến thứ hai ở nam giới. Trong năm 2018 ước tính có khoảng 1,2 triệu nam giới trên toàn thế giới được chẩn đoán UTTTL và có khoảng 358 989 trường hợp tử vong (chiếm tỷ lệ 3,8%). Tỷ lệ mắc mới UTTTL nhiều nhất ở châu Âu (với tỷ lệ 35,2%) sau đó tới châu Á (với tỷ lệ 23,3%) tuy nhiên tỷ lệ tử vong do UTTTL cao nhất ở châu Á với tỷ lệ 33% sau đó tới châu Âu chiếm tỷ lệ 29,9% [1]. Tại Việt Nam, UTTTL là ung thư phổ biến đứng hàng thứ năm ở nam giới (sau ung thư gan, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư thực quản) chiếm tỷ lệ 8,4%. Năm 2018, số trường hợp mắc mới là 3959 chiếm tỷ lệ 2,4%. Số trường hợp tử vong là 1873 trường hợp chiếm tỷ lệ 1,6%. Số bệnh nhân sống trên 5 năm là 7036 trường hợp [2]. Tỷ lệ mắc UTTTL tăng dần theo tuổi, bệnh thường gặp từ 50-70 tuổi, hơn 75% các trường hợp được phát hiện ở trên hoặc bằng 65 tuổi, nhưng do diễn tiến chậm và liên tục với nhiều mức độ ác tính khác nhau nên bệnh có tầm ảnh hưởng đến khoảng tuổi rộng hơn [3].

Việc phân loại ung thư biểu mô tuyến tiền liệt đã trải qua nhiều lần sửa đổi lớn trong vòng gần 40 năm qua. Năm 1980, Tổ chức y tế thế giới (WHO) đưa ra bảng phân loại mô học khối u tuyến tiền liệt. Trong quá trình ứng dụng thực tế, bảng này đã dần bộc lộ một số thiếu sót về danh pháp cũng như một số tổn thương không được đề cập [4]. Năm 1993, WHO đã đưa ra bảng phân loại các khối u TTL bằng cách áp dụng phân độ Gleason với một số biến thể mô bệnh học mới, nhưng vẫn thiếu một số tổn thương tiền ung thư và tổn thương giống u khác [5]. Năm 2004, WHO tiếp tục cập nhật bảng phân loại mới khá đầy đủ về các tít mô bệnh học tổn thương tiền ung thư và những hiểu biết cơ bản về sinh học

phân tử trong UTTTL [6]. Phân loại mới của UTTTL là phân loại của WHO năm 2016 [7]. Việc áp dụng phân loại này ở Việt Nam mới thực hiện tuy nhiên vẫn còn nhiều hạn chế do không có điều kiện áp dụng đầy đủ kỹ thuật hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử. Chúng tôi thực hiện bài báo này với mục đích trình bày ưu nhược điểm của bảng phân loại ung thư biểu mô tuyến tiền liệt theo WHO 2016.

2. Một số thay đổi chính trong phân UTBMTTL theo WHO 2016

Năm 2016, WHO có những cập nhật quan trọng so với năm 2004 về các tít mô bệnh học mới, các biến thể mới của UTBM tuyến tụy nang (bảng 1), các dấu ấn HMMMD mới cho chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và những sửa đổi trong phân độ mô học theo thang điểm Gleason.

2.1. Đặt điểm mô bệnh học

Trong bảng phân loại của WHO năm 2016, ung thư biểu mô tế bào ura acid (8290/3) và ung thư biểu mô tế bào cơ biểu mô (8082/3) đã được loại trừ. Tổn thương nội biểu mô tuyến tiền liệt độ III (PIN) được thay thế bởi PIN độ cao (8148/2). Ung thư biểu mô nội ống (8500/2) đã được bổ sung. Một vài biến thể mới của ung thư biểu mô tuyến ống được bổ sung: ung thư biểu mô tuyến vi nang, ung thư biểu mô tuyến tế bào lớn đa hình thái. U tuyến tế bào đáy (8147/0) đã được loại trừ. Thuật ngữ mới của u thần kinh nội tiết là u thần kinh độ thấp. Ung thư thần kinh nội tiết tế bào lớn (8013/3) đã được thêm vào. U nguyên bào thần kinh (9500/3) đã được loại trừ. Các khối u mô đệm được nhóm với các khối u trung mô. Mô bệnh học u xơ thần kinh, khối u thần kinh ngoại biên ác tính, u sụn đã được loại trừ. Sarcoma mạch (9040/3), u nguyên bào xơ cơ viêm (8825/1), sarcom xương (9180/3), Sarcom đa hình không biệt hóa (8802/3), u xơ đơn độc (8815/1) và u xơ đơn độc ác tính (8815/3) đã được thêm vào [7].

Bảng 1. Phân loại UTBM TTL theo WHO 2016 và 2004 [6], [7]

Phân loại theo WHO 2016	Phân loại theo WHO 2004
U tuyến: Ung thư biểu mô tuyến nang Ung thư biểu mô tuyến nội ống Ung thư biểu mô tuyến ống	U tuyến Ung thư biểu mô tuyến nang Ung thư biểu mô tuyến ống
Ung thư biểu mô đường niệu	Ung thư biểu mô đường niệu
U biểu mô vảy Ung thư biểu mô tuyến vảy Ung thư biểu mô tế bào vảy	U biểu mô vảy Ung thư biểu mô tuyến vảy Ung thư biểu mô tế bào vảy
Ung thư biểu mô tế bào đáy	Ung thư biểu mô tế bào đáy
U thần kinh nội tiết Ung thư biểu mô tuyến cùng với biến thể thần kinh nội tiết Ung thư biểu mô tế bào nhỏ thần kinh nội tiết Ung thư biểu mô tế bào lớn thần kinh nội tiết	U thần kinh nội tiết Ung thư biểu mô tuyến cùng với biến thể thần kinh nội tiết Ung thư biểu mô tế bào nhỏ thần kinh nội tiết

2.2. Phân độ mô học

Nhiều hệ thống phân loại đã được thiết kế để phân độ mô học của UT TTL. Trong các hệ thống phân loại thì hệ thống phân độ Gleason được chấp nhận rộng rãi trên toàn thế giới. Năm 1966, hệ thống phân độ Gleason do bác sỹ Gleason đưa ra cho UTBM TTL thành 5 mẫu cấu trúc khác nhau, đến năm 1993 nó được khuyến cáo bởi hội nghị đồng thuận WHO [8].

Năm 2005, Hiệp hội quốc tế về bệnh học tiết niệu (ISUP) đã cố gắng để đạt được sự đồng thuận ở những điểm tranh cãi liên quan đến hệ thống Gleason. Hội nghị đã đưa đến hệ thống Gleason sửa đổi ISUP 2005 với nhiều điểm khác biệt về cách cho điểm cấu trúc,

cách tính điểm Gleason giữa mẫu sinh thiết và mẫu phẫu thuật TTL triệt căn [9]. Vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng, điểm Gleason sửa đổi ở mẫu sinh thiết có liên quan chặt chẽ hơn với điểm Gleason ở mẫu cắt TTL triệt căn, giai đoạn bệnh học và thời gian sống không bệnh so với hệ thống phân loại ban đầu [10], [11].

Sau hệ thống Gleason sửa đổi ISUP năm 2005, đã có nhiều sửa đổi trong hệ thống phân độ Gleason và cần có sự thống nhất giữa các nhà giải phẫu bệnh trên toàn thế giới. Hội nghị quốc tế về bệnh học tiết niệu 2014 đã đạt được những đồng thuận [12]. Những sửa đổi này được áp dụng cho phân độ mô học cho UT TTL đề cập trong “Phân loại WHO về u hệ thống đường tiết niệu và cơ quan sinh dục nam” xuất bản năm 2016 [7]. Những thay đổi chính gồm:

- Các tuyến hình sàng hoặc dạng cầu thận được xếp vào mẫu cấu trúc 4.
- Độ Gleason của UTBM nhầy nên dựa vào cấu trúc hơn là xếp tất cả vào mẫu cấu trúc 4.
- Phần trăm của mẫu cấu trúc 4 nên được báo cáo ở bệnh nhân có điểm Gleason 7, trong đó mẫu 4 là độ mô học cao nhất ở sinh thiết kim hoặc phẫu thuật cắt TTL triệt căn.
- Không có phân độ cho UTBM nội ống.
- Phân chia điểm Gleason thành 05 nhóm khác nhau.

2.3. Cách tính điểm Gleason

Theo định nghĩa, điểm Gleason được tính bằng tổng của mẫu cấu trúc phổ biến nhất (chiếm diện tích lớn nhất) và mẫu cấu trúc phổ biến thứ hai (chiếm diện tích lớn thứ hai). Tuy nhiên, hiện nay đã có sự khác nhau về cách tính điểm trên mẫu sinh thiết kim và mẫu phẫu thuật TTL triệt căn. Các thay đổi đã được đề cập trong IUSP 2005 và IUSP 2014 [7], [12], [13].

Trường hợp 1: Nếu u chỉ có một mẫu cấu trúc duy nhất

- Điểm Gleason là điểm của mẫu cấu trúc đó nhân đôi.

Trường hợp 2: U có hai mẫu cấu trúc khác nhau

- Mẫu cấu trúc thứ hai có độ Gleason thấp hơn:
- + Chiếm diện tích <5% thì điểm Gleason là mẫu cấu trúc thứ nhất nhân đôi.
- + Chiếm diện tích >5% thì điểm Gleason sẽ là tổng của hai mẫu cấu trúc.
- Nếu mẫu cấu trúc thứ hai có độ Gleason cao hơn (kể cả chỉ chiếm diện tích <5%) thì điểm Gleason sẽ là tổng của hai mẫu cấu trúc.

Trường hợp 3: U có nhiều hơn hai mẫu cấu trúc

- Nếu mẫu cấu trúc có độ Gleason cao nhất và chiếm diện tích ít nhất nhưng vẫn >5% thì điểm Gleason là tổng của mẫu cấu trúc phổ biến nhất và mẫu cấu trúc có độ Gleason cao nhất.
- Nếu mẫu cấu trúc có độ Gleason cao nhất và chiếm diện tích ít nhất <5%
- + Trên sinh thiết kim: điểm Gleason là tổng của mẫu cấu trúc phổ biến nhất và mẫu cấu trúc có độ Gleason cao nhất.
- + Trên phẫu thuật triệt căn: điểm Gleason là tổng của mẫu cấu trúc phổ biến nhất và mẫu cấu trúc phổ biến thứ 2.

Bảng 2. Đặc điểm hình thái các mẫu cấu trúc trong UTTL

Mẫu cấu trúc	Hình thái cấu trúc
1	Gồm các nốt ranh giới rõ, xếp sát nhau nhưng các nang vẫn riêng rẽ, đồng dạng, tròn hoặc bầu dục, kích thước trung bình (các tuyến lớn hơn mẫu 3)
2	Giống mẫu 1, nốt ranh giới khá rõ, bờ các nốt có thể có vi xâm nhập Các tuyến sắp xếp lỏng lẻo hơn và kém đồng dạng hơn mẫu 1
3	Gồm các tuyến đơn lẻ, rõ ràng, kích thước khác nhau, bao gồm cả những tuyến có nhánh
4	Gồm các tuyến không rõ ràng, hợp nhất, tuyến hình sàng và tuyến dạng cầu thận
5	Gồm các dải u, các tế bào đơn lẻ, các dây tế bào. Các ổ đặc tế bào với cấu trúc vi nang không rõ ràng hoặc đôi khi có cấu trúc tuyến Cấu trúc đặc hoặc hình sàng với hoại tử trứng cá

2.4. Phân nhóm Gleason

Tại hội nghị ISUP 2014, các chuyên gia giải phẫu bệnh và lâm sàng tiết niệu đã đạt được sự đồng thuận cao về chia điểm Gleason thành 5 nhóm dựa trên một vài cơ sở sau [12].

- Điểm Gleason 2-5 hiếm được sử dụng trên mẫu cắt TTL triệt căn và không được sử dụng trên mẫu sinh thiết.
- Các phân nhóm Gleason trong quá khứ không phản ánh đúng tiên lượng bệnh.
- Điểm Gleason 6 thuộc nhóm 1 trong 5 nhóm, giúp các nhà lâm sàng và bệnh nhân hiểu rằng nó thuộc nhóm thấp nhất chứ không phải ở độ trung gian với điểm Gleason 6/10. Điều này rất quan trọng vì nhóm 1 có tiên lượng rất tốt [14].

Bảng 3. Đặc điểm hình thái các nhóm theo phân độ Gleason

Nhóm	Điểm Gleason	Hình thái cấu trúc
1	≤6	Gồm các tuyến đơn lẻ, rõ ràng, riêng rẽ
2	3+ 4 = 7	Nhiều tuyến rõ ràng với một số lượng ít hơn các tuyến không rõ ràng/hợp nhất hoặc hình sàng
3	4+ 2 = 7	Nhiều tuyến không rõ ràng/hợp nhất hoặc hình sàng với một số lượng ít hơn các tuyến rõ ràng
4	4+ 4 = 8 3+ 5 = 8 5+ 3 = 8	Nhiều tuyến rõ ràng và số lượng ít hơn thành phần không tạo cấu trúc tuyến Nhiều thành phần không tạo cấu trúc tuyến và ít hơn các tuyến rõ ràng
5	3+ 4 = 7	Thiếu thành phần tuyến (hoặc với hoại tử) có/không có tuyến không rõ ràng/hợp nhất/hình sàng

2.5. Về đặc điểm hóa mô miễn dịch

Trong bảng phân loại năm 2004 các dấu ấn của tuyến tiền liệt chủ yếu là PSA, PAP, p63, AMCR. Đó là những dấu ấn hóa mô miễn

dịch chính để chẩn đoán hầu hết các trường hợp ung thư biểu mô tuyến nang. Năm 2016, các dấu ấn hóa mô miễn dịch mới như P501S và NKX.1 có giá trị để sử dụng trong trường hợp PSA âm tính và/hoặc PAP âm tính. Độ nhạy của hai dấu ấn này >94%. [15].

2.6. Ứng dụng trên lâm sàng

Theo WHO 2016, UTTTL được nhấn mạnh trong phần tiên lượng và các yếu tố dự đoán. Đặc biệt, có nhiều chi tiết về yếu tố bệnh lý đối với mỗi loại mẫu mô khác nhau: sinh thiết kim, phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt căn [7], [15], [16], [17].

Theo nghiên cứu của Jiandong Liu (2019) Hệ thống phân loại ISUP 2014 đã chia điểm Gleason thành 5 nhóm với độ chính xác cao về dự đoán do vậy cần được thường xuyên nêu trong kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh [18].

Theo nghiên cứu của tác giả Grogan J. (2017) cho thấy hệ thống phân loại ISUP 2014 có khả năng tiên lượng rất tốt cho các bệnh nhân UTTTL. Hệ thống phân loại này vượt trội hơn hẳn so với hệ thống phân loại ISUP năm 2005. Hệ thống này có ảnh hưởng đến việc ra quyết định lâm sàng sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt căn [19].

Theo nghiên cứu của tác giả Anna Offermann và cộng sự (2017) ưu điểm của hệ thống phân loại ISUP 2014 là việc phân loại các nhóm Gleason đã có sự cải thiện chính xác hơn về tiên lượng cho. Tuy nhiên, việc phân biệt giữa Gleason nhóm 3 và 4 vẫn còn là một thách thức. Đặc biệt trên bệnh phẩm sinh thiết nhóm nghiên cứu không thấy được lợi ích tiên lượng theo bảng phân loại mới này [20].

3. Kết luận

Việt Nam tuy nằm trong số các nước có tỷ lệ UTTTL không cao nhưng theo thống kê của một số tác giả trong những năm gần đây tỷ lệ này có chiều hướng gia tăng. Hiện nay, xét nghiệm mô bệnh học u tuyến tiền liệt là xét nghiệm quyết định để chẩn đoán phân biệt quá sản lành tính tuyến tiền liệt với UTTTL.

Ngoài ra UTTTL có mối liên quan chặt chẽ với độ mô học và giai đoạn lâm sàng của u. Phân loại UTTTL theo Tổ chức y tế thế giới 2016 là phân loại chi tiết, có ý nghĩa thực tiễn cần được áp dụng rộng rãi trong các cơ sở giải phẫu bệnh ở nước ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. IARC, "Prostate source: Globocan 2018", March, 2019. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancer/s/27-Prostate-fact-sheet.pdf/>. [Accessed Oct. 1, 2019].
- [2]. IARC, "Viet Nam source: Globocan 2018", May, 2019. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf/>. [Accessed Oct. 1, 2019].
- [3]. K. T. Mai et al., *Instructions for diagnosis and treatment of prostate cancer*. Medical publishing house, Ha Noi (In Vietnamese), 2014, pp. 8-9,.
- [4]. A. Bocking, and E. Sinagowitz, "Histologic grading of prostatic carcinoma," *Pathol Res. Pract*, 168(3), pp. 115-125, 1980.
- [5]. A. Weidhase, and E. Kunze, "Incidence and morphology of coexisting carcinomas of the urinary bladder and prostate," *Verh Dtsch Ges Pathol*, 77, pp. 142-146, 1993.
- [6]. J. N. Eble et al., *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 3th, 2004.
- [7]. T. M. Ulbright et al., *WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, WHO Classification of of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th, 2016, pp. 189-226.
- [8]. D. F. Gleason, "Classification of prostatic carcinomas," *Cancer Chemother Rep.*, 50(3), pp. 125-128, 1966.
- [9]. J. I. Epstein et al., "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma," *Am J. Surg Pathol*, 29(9), pp. 1228-1242, 2005.
- [10]. P. Helpap and L. Egevad, "The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens," *Virchows Arch*, 449(6), pp. 622-627, 2006.

- [11]. A. Billis et al., "The value of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) modified Gleason grading system as a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy," *Int. Urol Nephrol*, 46(5), pp. 935-940, 2014.
- [12]. J. I. Epstein et al., "The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System," *Am J. Surg Pathol*, 40(2), pp. 244-252, 2016.
- [13]. H. Samaratunga et al., "From Gleason to International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer," *Scand J. Urol*, 50(5), pp. 325-329, 2016.
- [14]. J. I. Epstein et al., "A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score," *Eur Urol*, 69(3), pp. 428-435, 2016.
- [15]. P. A. Humphrey et al., "The 2016 WHO classification of tumor of the Urinary system and male genital organs-Part B," *Prostate and Bladder Tumor. Eur Urol*, 70(1), pp. 106-119, 2016.
- [16]. G. A. Frank et al., "A new WHO classification of prostate tumors," *Scand J. Urol*, 78(4), pp. 32-42, 2016.
- [17]. K. Inamura, "Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification," *Oncotarget*, 18(2), pp. 14723-14737, 2018.
- [18]. J. Liu et al., "The validation of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for patient with high-risk prostate cancer: a single-center retrospective study," *Cancer Management and Research*, 11, pp. 6521-6529, 2019.
- [19]. J. Grogan et al., "Predictive value of the 2014 International Society of Urological Pathology grading system for prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy with long-term follow-up," *BJU Int.*, 120(5), pp. 651-658, 2017.
- [20]. A. Offermann et al., "Prognostic value of the New Prostate Cancer International Society of Urological Pathology Grade Groups," *Frontiers in Medicine*, 157(4), pp. 1-7, 2017.