

Các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao

Nguyễn Thị Vân Anh¹, Lê Quang Vinh², Đào Thị Thúy Hằng², Trần Thị Hải Yến², Đào Duy Quân², Nguyễn Thị Thu Hoài²

¹ Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

² Bệnh viện Phụ sản Trung ương

doi: 10.46755/vjog.2022.3.1413

Người liên hệ (Corresponding author): Lê Quang Vinh; email: dr.lequangvinh@yahoo.com

Nhận bài (received): 8/9/2022 - Chấp nhận đăng (accepted): 25/9/2022

Tóm tắt

Mục tiêu: 1) Xác định tỷ lệ phân bố các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao. 2) Nhận xét mức độ bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch p16 và p53 trong các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 92 bệnh nhân được chẩn đoán tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao. Thời gian từ tháng 6 đến tháng 10 năm 2020 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Kết quả: Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu $38,4 \pm 9,6$. Tổn thương CIN 2 và CIN 3 tăng dần từ 24 đến 44 tuổi và giảm dần sau 45 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các tổn thương CIN 2 chiếm 45,7%, các tổn thương CIN 3 chiếm 54,3%. Tỷ lệ nhuộm p16 dương tính của tổn thương CIN 2 và CIN 3 lần lượt là 78,6% và 98,0%. Tỷ lệ bộc lộ p53 của tổn thương CIN 2 và CIN 3 lần lượt là 59,5% và 36,0%.

Kết luận: Các tổn thương CIN 2 chiếm 45,7%, CIN 3 chiếm 54,3%. Tỷ lệ nhuộm p16 dương tính của tổn thương CIN 2 và CIN 3 lần lượt là 78,6% và 98,0%. Tỷ lệ bộc lộ p53 của tổn thương CIN 2 và CIN 3 lần lượt là 59,5% và 36,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Từ khóa: tổn thương nội biểu mô cổ tử cung độ cao; dấu ấn p16 và p53.

High – grade squamous intraepithelial lesions

Nguyen Thi Van Anh¹, Le Quang Vinh², Dao Thi Thuy Hang², Tran Thi Hai Yen², Dao Duy Quan², Nguyen Thi Thu Hoai²

¹ Tam Anh General Hospital

² National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Abstract

Objectives: 1) To determine the high grade squamous intraepithelial lesions proportion. 2) To determine immunohistochemical expression of p16 and p53 in high grade squamous intraepithelial lesions in National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Method: Cross-sectional descriptive research conducted on 92 women who were diagnosed with high grade squamous intraepithelial lesion. The research time frame was from June 2020 to October 2020 at National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Results: The mean age was 38.4 ± 9.6 . CIN 2 and CIN 3 lesions increase gradually from 24 to 44 years of age and decrease gradually after 45 years of age. The difference was not statistically significant with $p > 0.05$. CIN 2 lesions account for 45.7% and CIN 3 lesions account for 54.3%. The positive p16 staining rates of CIN 2 and CIN 3 lesions were 78.6% and 98.0%, respectively. Various levels of p53 expressions were detected in 59.5% of CIN 2 cases and 36.0% of CIN 3 cases.

Conclusion: CIN 2 lesions account for 45.7% and CIN 3 lesions account for 54.3%. The positive p16 staining rates of CIN 2 and CIN 3 lesions were 78.6% and 98.0%, respectively. Various levels of p53 expressions were detected in 59.5% of CIN 2 cases and 36.0% of CIN 3 cases. The difference was statistically significant with $p < 0.05$.

Keywords: High grade squamous intraepithelial lesion, p16 and p53 markers.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong 5 loại ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Các tổn thương tiền ung thư theo thời gian có thể duy trì, thoái triển hoặc tiến triển thành ung thư xâm nhập. Sự tiến triển của CIN kéo dài trung bình 15 năm [1]. Chẩn đoán được sớm và chính xác mức độ tổn thương tiền ung thư giúp lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp tránh tiến triển thành ung thư xâm lấn. Ngày nay, Hóa mô miễn dịch (HMMD) ngày

càng được sử dụng phổ biến hỗ trợ cùng với mô bệnh học giúp các nhà giải phẫu bệnh đưa ra được chẩn đoán chính xác [2]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu: 1) Xác định tỷ lệ phân bố các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao. 2) Nhận xét mức độ bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch p16 và p53 trong các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

92 phụ nữ được chẩn đoán mô bệnh học là tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao trong thời gian từ tháng 6 đến hết tháng 10 năm 2020 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành để xác định sự phân bố mô bệnh học và tỷ lệ bậc độ dấu ấn HMMD p16 và p53 ở các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả các phụ nữ có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao có đủ tiêu bản và khối nén.

- Tiêu chuẩn loại trừ: các phụ nữ được chẩn đoán ung thư xâm nhập hoặc có tiền sử điều trị ung thư phụ khoa trước đó.

- Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: chọn mẫu có chủ đích, chọn mẫu thuận tiện.

- Quy trình nghiên cứu: chọn vào nghiên cứu các bệnh nhân được chẩn đoán tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 6 đến tháng 10 năm 2020. Các bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là tổn thương nội biểu mô cổ tử cung độ cao trên bệnh phẩm sinh thiết, khoét chóp, LEEP hoặc cắt tử cung hoàn toàn. Các tổn thương được đánh giá theo phân loại của Tổ chức

Y tế thế giới năm 2003 bao gồm tân sản nội biểu mô cổ tử cung độ 2 (CIN 2), tân sản nội biểu mô cổ tử cung độ 3 (CIN 3). Nhuộm hóa mô miễn dịch đánh giá mức độ bậc độ của 2 dấu ấn p16 và p53 trên các tổn thương CIN 2 và CIN 3.

Nhận định kết quả nhuộm p16: chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn đánh giá của Vatsala Kishore: phản ứng dương tính khi bắt màu nhuộm mạnh hoặc trung bình ở nhân và/hoặc bào tương tế bào [3]. Kết quả nhuộm được đánh giá như sau: âm tính: < 10% tế bào u bắt màu. Dương tính: \geq 10% tế bào u bắt màu

Nhận định kết quả nhuộm p53: chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn đánh giá của Grace: phản ứng dương tính khi có bất kì nhân tế bào bắt màu nâu và chia thành 3 mức độ [4]. Kết quả nhuộm được đánh giá như sau: âm tính: dưới 10% nhân các tế bào u bắt màu nhuộm. Dương tính yếu: 10 - 25% nhân các tế bào u bắt màu nhuộm. Dương tính trung bình: 26 - 50% nhân các tế bào u bắt màu nhuộm. Dương tính mạnh: Trên 50% nhân các tế bào u bắt màu nhuộm

- Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để tính tỷ lệ bậc độ dấu ấn p16 và p53 ở các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao. Mối liên quan giữa sự bậc độ HMMD với các tổn thương nội biểu mô vảy CTC độ cao được xem là có ý nghĩa khi phép kiểm định có $p < 0,05$. Các thống kê được thực hiện với độ tin cậy 95% (1- α), với sai lầm là 0,05.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân bố mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Tổn thương nội mô cổ tử cung trên mô bệnh học

Mô bệnh học	Tần số (n)	Tỷ lệ %
CIN 2	42	45,7
CIN 3	50	54,3
Tổng	92	100

Trong tổng số 92 trường hợp được chẩn đoán tổn thương nội biểu mô vảy độ cao trên mô bệnh học, tổn thương CIN 2 có 42 ca chiếm tỉ lệ 45,7%. Tổn thương CIN 3 có 50 ca chiếm tỉ lệ 54,3%.

Bảng 2. Các mức độ tổn thương nội mô CTC độ cao phân bố theo nhóm tuổi.

Tuổi	MBH	CIN 2	CIN 3
		n (%)	n (%)
≤ 24		6 (14,3)	2 (4,0)
25 - 34		8 (19,0)	16 (32,0)
35 - 44		20 (47,6)	17 (34,0)
45 - 54		6 (14,3)	10 (20,0)
≥ 55		2 (4,8)	5 (10,0)
Tổng		42 (100)	50 (100)
p		0,176	

Trong số 92 trường hợp nghiên cứu, có 42 phụ nữ có tổn thương CIN 2, 50 phụ nữ có tổn thương CIN 3. Tổn thương CIN 2 có tỉ lệ mắc thấp nhất ở nhóm tuổi trên 54 chiếm 4,8% và tỉ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 35 - 44 chiếm 47,6%. Tổn thương CIN 3 có tỉ lệ mắc thấp nhất ở nhóm tuổi dưới 25 chiếm 4,0% và tỉ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 35 - 44 chiếm 34,0%. Các tổn thương CIN 2 và CIN 3 tăng dần từ 24 đến 54 tuổi và giảm dần ở phụ nữ sau 54 tuổi. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,176 (> 0,05)$.

3.2. Đối chiếu sự bộc lộ dấu ấn HMMD p16 và p53 với mô bệnh học

Bảng 3. Bộc lộ p16 trong tổn thương nội biểu mô vảy CTC độ cao

Nhuộm p16	MBH	CIN 2	CIN 3	Tổng
		n (%)	n (%)	n (%)
Âm tính		9 (21,4)	1 (2,0)	10 (10,9)
Dương tính		33 (78,6)	49 (98,0)	82 (89,1)
Tổng		42 (100)	50 (100)	92 (100)
p			0,005	

Bảng trên cho thấy, tỉ lệ bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch p16 trong các tổn thương CIN 2, CIN 3 lần lượt là 78,6% và 98%. Trong số các ca có tổn thương CIN 2, có 9 ca nhuộm p16 âm tính chiếm tỉ lệ 21,4%. Đối với tổn thương CIN 3, có 1/50 trường hợp âm tính chiếm 2,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,005$ ($< 0,05$)

Bảng 4. Bộc lộ p53 trong tổn thương nội biểu mô vảy CTC độ cao

Nhuộm p53	MBH	CIN 2	CIN 3	Tổng
		n (%)	n (%)	n (%)
Âm tính		17 (40,5)	32 (64,0)	49 (53,3)
Yếu		10 (23,8)	13 (26,0)	23 (25,0)
Trung bình		8 (19,0)	4 (8,0)	12 (13,0)
Mạnh		7 (16,7)	1 (2,0)	8 (8,7)
Tổng		42 (100)	50 (100)	92 (100)
p			0,017	

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch p53 trong các tổn thương nội biểu mô cổ tử cung độ cao được thể hiện trong bảng 4 cho thấy tỷ lệ dương tính với p53 cao nhất ở các tổn thương CIN 2 với 25/42 ca dương tính trong đó tỷ lệ dương tính yếu là 23,8%, dương tính trung bình là 19,0% và dương tính mạnh là 16,7%. Tỷ lệ dương tính yếu, trung bình và mạnh của CIN 3 giảm dần tương ứng là 26,0%, 8,0% và 2,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$ ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 92 đối tượng được chẩn đoán tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao được nhuộm HMMD 2 dấu ấn là p16 và p53 để đánh giá mức độ bộc lộ. Các bệnh nhân trong khoảng tuổi 20 - 62 tuổi với tuổi trung bình là 38,4 tuổi. Những bệnh nhân trong nghiên cứu đều có kết quả tế bào học bất thường hoặc kết quả xét nghiệm HPV dương tính được tiến hành soi cổ tử cung, sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học. Ngày nay xét nghiệm sàng lọc ung thư cổ tử cung rất phổ biến nên độ tuổi phát hiện các tổn thương nội biểu mô cổ tử cung độ cao ngày càng giảm như trong nghiên cứu này bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 20 tuổi. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, các tổn thương CIN 2 và CIN 3 tăng dần từ 24 đến 44 tuổi và giảm dần ở phụ nữ sau 45 tuổi. 5 trường hợp tổn thương CIN 2 và CIN 3 gặp ở độ tuổi dưới 24 tuổi. Như vậy có thể thấy các tổn thương nội biểu mô cổ tử cung độ cao chủ yếu gặp ở độ tuổi 24 - 54 tuổi và sau 55 tuổi thì tỉ lệ mắc giảm dần theo sự tăng lên của tuổi. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự của tác giả Lê Quang Vinh thực hiện năm 2017 với đối

tượng là các bệnh nhân tổn thương tiền ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 42 trường hợp CIN 2 chiếm 45,7% và 50 trường hợp CIN 3 chiếm 54,3%. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thu Hương với CIN 2 chiếm 4,16% và CIN 3 chiếm 13,57% [6] và nghiên cứu ATHENA thực hiện năm 2012 với tỷ lệ CIN 2 chiếm 2,3% và CIN 3 chiếm 3,4% [7]. So sánh kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả trên cho thấy sự khác nhau về tỉ lệ giữa các nhóm nhưng có sự tương đồng so với đa số các tác giả về tỉ lệ CIN 3 cao hơn tỉ lệ CIN 2. Điều này chứng tỏ rằng tỉ lệ phát hiện các tổn thương ở mức độ nặng là cao hơn và cũng phù hợp với độ tuổi phát hiện các tổn thương độ cao là muộn hơn và là nhóm chiếm đa số trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt về tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác là do có sự khác nhau trong cách chọn mẫu. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên các trường hợp được chẩn đoán tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao trên HE không bao gồm các trường hợp tổn thương LSIL và lành tính.

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy có 82 trường hợp nhuộm p16 dương tính (chiếm 89,1%) và 10 trường hợp âm tính (chiếm 10,9%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nages Izadi-Mood báo cáo tỷ lệ bộc lộ p16 của tổn thương HSIL là 91% [8]. Theo các nghiên cứu đã được tiến hành, p16 được coi như một dấu hiệu đại diện cho các tổn thương HSIL, đã được áp dụng rộng rãi để tạo điều kiện cho chẩn đoán chính xác tổn thương loạn sản cổ tử cung liên quan đến HPV, đặc biệt là tổn thương HSIL (CIN 2 và CIN 3). Trong nghiên

cứu của chúng tôi có 11 trường hợp nhuộm p16 âm tính đặt ra vấn đề rằng liệu các tổn thương này có khả năng thoái triển trong tương lai hay không. Tuy nhiên do thời gian nghiên cứu ngắn và không theo dõi được bệnh nhân cũng như các bệnh nhân được chẩn đoán tổn thương độ cao sẽ được điều trị làm thay đổi quá trình tiến triển tự nhiên của bệnh. P16 là một dấu ấn quan trọng hỗ trợ các nhà giải phẫu bệnh trong chẩn đoán chính xác các tổn thương HSIL nhưng p16 không thể thay thế cho mô bệnh học trong chẩn đoán các tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao do trên thực tế vẫn có các trường hợp HSIL nhuộm p16 âm tính. Vì vậy, các nhà giải phẫu bệnh cần xem xét thận trọng các tổn thương trên mô bệnh học đồng thời kết hợp với nhuộm p16 trong các trường hợp cần thiết để phân biệt với các tổn thương giả CIN.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính với p53 cao nhất ở các tổn thương CIN 2 với 25/42 ca dương tính trong đó tỷ lệ dương tính yếu là 23,8%, dương tính trung bình là 19,0% và dương tính mạnh là 16,7%. Tỷ lệ dương tính yếu, trung bình và mạnh của CIN 3 giảm dần tương ứng là 26,0%, 8,0% và 2,0%. Nhìn chung sự bộc lộ và mức độ bộc lộ của p53 ở các tổn thương CIN 2 là cao hơn so với CIN 3. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Ghosh và cộng sự thực hiện năm 2019 cho thấy tỷ lệ bộc lộ p53 trong các TTTUT CTC là 51% trong đó sự bộc lộ p53 có liên quan đến mức độ mô bệnh học từ CIN 1 đến CIN 2 (dương tính 61,1%) và giảm bộc lộ ở CIN 3 (dương tính 54,1%) [9]. Nhiều nghiên cứu khác cũng được tiến hành phân tích sự bộc lộ của dấu ấn miễn dịch p53 trong các tổn thương cổ tử cung. Silva và cộng sự đã tổng hợp chín nghiên cứu về hóa mô miễn dịch p53 trong các tổn thương cổ tử cung [10]. Trong đó, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn và cao hơn của một số tác giả. Sự khác biệt này có thể giải thích do cỡ mẫu trong các nghiên cứu của chúng tôi là khác nhau; các nghiên cứu sử dụng các clone kháng thể khác nhau. Mặt khác tùy theo từng tác giả có các thang điểm đánh giá p53 khác nhau do chưa có chưa có một tài liệu nào công bố bảng điểm chuẩn để đánh giá bộc lộ p53. Hiện nay giá trị ứng dụng của dấu ấn p53 trong chẩn đoán các TTTUT và UTCTC còn nhiều hạn chế và kết quả của các nghiên cứu còn chưa có sự thống nhất.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 92 trường hợp tổn thương nội biểu mô vảy cổ tử cung độ cao tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Độ tuổi trung bình của các phụ nữ trong nghiên cứu là $38,4 \pm 9,6$ tuổi.
- Các tổn thương CIN 2 chiếm 45,7%, các tổn thương CIN 3 chiếm 54,3%. Các tổn thương CIN 2 và CIN 3 tăng dần từ 24 đến 44 tuổi và giảm dần sau 45 tuổi.
- Tỷ lệ bộc lộ p16 cao và tăng dần theo mức độ nặng của tổn thương.
- Tỷ lệ bộc lộ p53 của tổn thương CIN 2 và CIN 3 lần lượt là 59,5% và 36,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 2007;370(9590):890-907. doi:10.1016/S0140-6736(07)61416-0
2. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using Biomarkers as Objective Standards in the Diagnosis of Cervical Biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1077-1087. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4
3. Kishore V, Patil AG. Expression of p16INK4A Protein in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma of Uterine Cervix. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2017;11(9):EC17-EC20. doi:10.7860/JCDR/2017/29394.10644
4. Grace VMB, Shalini JV, Iekha TTS, Devaraj SN, Devaraj H. Co-overexpression of p53 and bcl-2 proteins in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2003;91(1):51-58. doi:10.1016/s0090-8258(03)00439-6
5. Lê Quang Vinh, Đàm Thị Quỳnh Liên, Lưu Thị Hồng. Tình trạng nhiễm HPV nguy cơ cao ở những phụ nữ có tổn thương tân sản nội biểu mô và ung thư cổ tử cung. *Tạp chí Phụ sản.* 2017;15(2):125-129.
6. Nguyễn Thu Hương. *Nghiên cứu đối chiếu tế bào, lâm sàng, mô bệnh học tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.* Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2009.
7. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):46.e1-46.e11. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.024
8. Izadi-Mood N, Asadi K, Shojaei H, et al. Potential diagnostic value of P16 expression in premalignant and malignant cervical lesions. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2012;17(5):428-433.
9. Ghosh D, Roy AK, Murmu N, Mandal S, Roy A. Risk Categorization with Different Grades of Cervical Pre-Neoplastic Lesions - High Risk HPV Associations and Expression of p53 and RAR β . *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2019;20(2):549-555. doi:10.31557/APJCP.2019.20.2.549
10. Silva D, da Silveira Gonçalves de Oliveira A, Cobucci R, Mendonça R, Lima P, Cavalcanti Jr G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions - A systematic review. *Pathol - Res Pract.* 2017;213. doi:10.1016/j.prp.2017.03.003