

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM CẮT LẠNH TRONG PHẪU THUẬT CÁC KHỐI U THƯỜNG GẶP TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Đặng Công Thuận, Lê Thị Thu Thảo

Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Để đánh giá sự chính xác và các cạm bẫy của xét nghiệm cắt lạnh trong chẩn đoán các khối u thường gặp tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Các dữ liệu hồi cứu của 99 bệnh nhân liên tục từ 2007 đến 2009 đã được đánh giá và phân tích các cạm bẫy chính. Trong 99 bệnh nhân, 100% các trường hợp chúng tôi có so sánh chẩn đoán mô học mảnh cắt lạnh với mảnh cắt nén. **Kết quả:** Đa số các trường hợp cắt lạnh là các tổn thương tuyến giáp 37,4%, tuyến vú 25,2%, hạch bạch huyết 16,2%, buồng trứng 9,1% và các bệnh khác ít gặp hơn (12,1%). Cắt lạnh trong phẫu thuật có độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 93,9%, 89,1% và 98,1%. Các yếu tố chính gây ra chẩn đoán không chính xác trong cắt lạnh là: đọc kết quả sai, chất lượng mảnh cắt lạnh kém, lấy mẫu không đúng và khó diễn giải kết quả. **Kết luận:** Phân tích mảnh cắt lạnh các tổn thương nghi ngờ cho thấy có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt.

Từ khóa: Cắt lạnh, cạm bẫy, khối u.

Abstract

RESEARCH ON THE VALUE OF INTRAOPERATIVE FROZEN SECTION EXAMINATION OF THE COMMON TUMORS AT HUE UNIVERSITY HOSPITAL

Dang Cong Thuan, Le Thi Thu Thao

Objective: To evaluate the accuracy and the pitfalls of frozen section examination in diagnosis the common tumors at Hue University Hospital. **Materials and method:** A retrospective analysis data of 99 consecutive patients from 2007 to 2009 were evaluated and analyzed the major pitfalls. In our 99 patients, 100% cases we compared histological diagnosis on frozen sections with those on paraffin sections. **Results:** The majority of frozen section examinations were the thyroid lesions 37.4%, breast lesions 25.2%, lymph nodes 16.1%, ovary 9.1% and less common in other diseases (12.1%). The accuracy, sensitivity and specificity of the intraoperative frozen section examination were 93.9%, 89.1% and 98.1% respectively. The main factors causing incorrect diagnosis in frozen section are: Misinterpretation, poor quality of frozen sections, improper sampling in sectioning and difficult to result interpretation. **Conclusion:** The frozen section analysis of suspect lesions displays good sensitivity and specificity characteristics.

Key words: frozen sections, pitfalls, tumors

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đời sống kinh tế xã hội của nhân dân ta ngày càng được cải thiện, đòi hỏi ngành y tế cũng phải không ngừng phát triển nhằm đáp ứng nhu cầu khám chữa bệnh chất lượng cao của nhân dân. Kỹ thuật cắt lạnh trong khi đang phẫu thuật là một trong những tiến bộ của y học được áp dụng khá rộng rãi ở nước ta trong những năm gần đây.

Hàng năm, tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, số lượng bệnh nhân bị bệnh lý khối u vào điều trị phẫu thuật khá cao và ngày càng tăng. Phẫu thuật cắt bỏ khối u là một trong những phương pháp điều trị tích cực, hiệu quả và được ưu tiên chọn lựa đối với đa số các trường hợp bệnh lý khối u nói chung, ung thư nói riêng. Một chẩn đoán chính xác, nhanh, sớm là những yêu cầu quan trọng để lựa chọn phác đồ thích hợp, kịp thời, góp phần nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư.

Trước đây, khi chưa có kỹ thuật cắt lạnh hay còn gọi là sinh thiết tức thì (STTT), việc chỉ định phẫu thuật triệt để ung thư, chọn lựa phác đồ hóa trị, xạ trị hoặc các phương pháp điều trị hỗ trợ khác như nội tiết, miễn dịch... đều phụ thuộc vào kết quả chẩn đoán và phân loại mô bệnh học sau phẫu thuật bóc u, đặc biệt là để xác định khối u là lành tính hay ác tính. Tuy nhiên, kết quả chẩn đoán mô bệnh học sau phẫu thuật thường quy thường phải chờ đợi khoảng 3 ngày. Với việc chẩn đoán mô bệnh học ngay trong khi phẫu thuật bằng kỹ thuật STTT bằng máy cắt lạnh (Cryostat) sẽ cho kết quả chẩn đoán mô bệnh học nhanh trong khoảng 20-30 phút. Kết quả mô bệnh học trong phẫu thuật này giúp cho phẫu thuật viên đưa ra quyết định đúng đắn: dừng lại ở quá trình phẫu thuật bóc u nếu khối u đó là lành tính hoặc tiếp tục tiến hành phẫu thuật triệt để nếu khối u đó là ác tính. Điều này giúp giảm bớt số lần phẫu thuật, hạn chế sự lan tràn xâm lấn tế bào sang mô kế cận hoặc di căn xa, rút ngắn thời gian nằm viện, đồng thời có thể áp dụng sớm các liệu pháp điều trị hỗ trợ cho

bệnh nhân nhằm nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư.

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế áp dụng kỹ thuật xét nghiệm STTT từ năm 2001. Hàng năm, số lượng bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm STTT ngày càng tăng, đặc biệt là các bệnh lý ở vị trí tuyến vú, tuyến giáp, hạch, buồng trứng và não - màng não. Điều này khẳng định tính cần thiết của kỹ thuật xét nghiệm STTT khi các nhà lâm sàng đứng trước một tổn thương hay khối u chưa xác định được bản chất trước phẫu thuật.

Nhằm mục đích tổng kết và đánh giá giá trị của kỹ thuật STTT trong phẫu thuật trong thời gian qua, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm các mục tiêu sau:

1. *Mô tả các đặc điểm về tuổi, giới và vị trí khối u thường được chỉ định làm sinh thiết lạnh*
2. *Xác định giá trị của kỹ thuật cắt lạnh trong phẫu thuật ở các vị trí khối u thường gặp*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân đến khám và được làm cắt lạnh (STTT) tại Khoa Giải phẫu bệnh (GPB), Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế từ 1/2007 đến 12/2009.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân có chỉ định STTT trong phẫu thuật các bệnh lý khối u
- Có kết quả mô bệnh học STTT trong phẫu thuật và kết quả mô bệnh học thường quy (cắt nén) sau đó.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Các trường hợp bệnh nhân có chỉ định STTT nhưng mẫu mô quá nhỏ không đủ để chuyển đúc nén sau đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Phương tiện nghiên cứu:

- Máy cắt lạnh MICROM HM505N, Đức.
- Gel cắt lạnh, thuốc nhuộm Giem sa và Hematoxylin-Eosine (H-E), Shandon, Anh.

- Máy xử lý mô tự động Citadel 1000 và máy nhuộm tiêu bản tự động của hãng Shandon, Anh.

- Kính hiển vi quang học độ phóng đại 100, 200, 400 lần.

Kỹ thuật cắt lạnh:

- Đặt nhiệt độ máy từ -20°C đến -35°C, tùy từng loại mẫu mô.

- Bệnh phẩm là khối u hoặc một phần khối u được chuyển từ phòng phẫu thuật ngay khi vừa lấy xong, không xử lý bất kỳ loại hóa chất nào, được chuyển ngay đến phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh càng nhanh càng tốt. Phẫu thuật viên cầm máu tạm thời và chờ đợi kết quả STTT từ Khoa Giải phẫu bệnh.

- Tại Khoa GPB, bác sĩ GPB tiến hành cắt lọc (pha) bệnh phẩm, ghi nhận các đặc điểm chung và đặc điểm đại thể.

- Trường hợp mảnh bệnh phẩm ≤ 1 cm, cắt đôi bệnh phẩm, lấy phần tổn thương nhiều hơn, rõ hơn làm STTT.

- Nếu bệnh phẩm > 1 cm, tiến hành pha bệnh phẩm để lấy mẫu. Nguyên tắc chọn mẫu là lấy đủ và lấy đúng. Lấy đủ là lấy ở tất cả các bệnh phẩm được gửi đến, lấy đúng là lấy mảnh đủ lớn và có cả 3 vùng: vùng tổn thương, vùng giáp ranh cạnh tổn thương (hoặc vỏ u) và một phần vùng lành. Kích thước mảnh cắt thông thường là $1 \times 1 \times 0,3$ cm. Đưa ngay mảnh mô vào máy cắt lạnh.

- Cắt mảnh mô mỏng 2-5 μ m. Nhuộm mảnh cắt bằng kỹ thuật nhuộm H-E.

- Bác sĩ trực và Ban chủ nhiệm Khoa GPB sẽ đọc và nhận định kết quả mô bệnh học tiêu bản cắt lạnh. Kết quả được trả lời qua điện thoại trực tiếp cho phòng phẫu thuật.

- Toàn bộ quy trình này từ lúc nhận bệnh phẩm từ phòng phẫu thuật là 25 - 30 phút. Thời gian kể từ khi bệnh phẩm chuyển lên đến khi có kết quả chẩn đoán Giải phẫu bệnh STTT trong vòng 30 phút.

- Phần bệnh phẩm sau cắt lạnh được xả gel

cắt lạnh, cố định bằng formol và chuyển đúc, nên thường qui.

Xử lý số liệu: Số liệu được lưu trữ bằng chương trình excel, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 10.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi, giới và vị trí khối u thường được chỉ định làm sinh thiết lạnh

Bảng 1. Phân bố các chỉ định cắt lạnh theo giới

Giới	Số trường hợp	Tỷ lệ
Nam	20	20,2%
Nữ	79	79,8%
Tổng	99	100,0%

Bảng 2. Phân bố các chỉ định cắt lạnh theo tuổi

Vị trí	Số trường hợp	Tỷ lệ
10-19	3	3,0%
20-29	11	11,1%
30-39	14	14,1%
40-49	35	35,4%
50-59	27	27,3%
≥ 60	9	9,1%
Tổng	99	100,0%

Bảng 3. Phân bố các vị trí cắt lạnh

Vị trí	Số trường hợp	Tỷ lệ
Tuyến giáp	37	37,4%
Tuyến vú	25	25,2%
Hạch	16	16,2%
Buồng trứng	9	9,1%
Não	4	4,0%
Khác*	8	8,1%
Tổng	99	100,0%

* Bao gồm: Dạ dày, ruột, túi mật, tử cung

Bảng 4. Phân bố các vị trí cắt lạnh theo giới

	Tuyển giáp	Tuyển vú	Hạch	Buồng trứng	Não	Khác	Tổng
Nam	9	-	7	-	1	3	20
	24,3%	-	43,7%	-	25,0%	37,5%	20,2%
Nữ	28	25	9	9	3	5	79
	75,7%	100,0%	56,3%	100,0%	75,0%	62,5%	79,8%
Tổng	37	25	16	9	4	8	99
	37,4%	25,2%	16,2%	9,1%	4,0%	8,1%	100%

Bảng 5. Phân bố các vị trí cắt lạnh theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tuyển giáp	Tuyển vú	Hạch	Buồng trứng	Não	Khác	Tổng
10-19				3 33,3%			3 3,0%
20-29	8 21,6%		3 18,7%				11 11,1%
30-39	6 16,3%	5 20,0%			2 50,0%	1 12,5%	14 14,1%
40-49	13 35,1%	11 44,0%	5 31,3%	3 33,3%		3 37,5%	35 35,4%
50-59	7 18,9%	8 32,0%	6 37,5%	2 22,3%	2 50,0%	2 25,0%	27 27,3%
≥60	3 8,1%	1 4,0%	2 12,5%	1 11,1%		2 25,0%	9 9,1%
Tổng	37	25	16	9	4	8	99

3.2. Giá trị của kỹ thuật cắt lạnh trong phẫu thuật ở các vị trí khối u thường gặp**Bảng 6. Giá trị của cắt lạnh ở các vị trí khối u thường gặp**

	Tuyển giáp	Tuyển vú	Hạch	Buồng trứng	Não	Khác	Tổng
Độ chính xác	94,6%	92,0%	93,7%	88,9%	100%	100%	93,9%
Độ nhạy	91,7%	88,2%	87,5%	75,0%	100%	100%	89,1%
Độ đặc hiệu	96,0%	100%	100%	100%	100%	100%	98,1%

4. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi, giới và vị trí khối u thường được chỉ định làm sinh thiết lạnh

Cắt lạnh đã và đang được các bác sĩ lâm sàng chỉ định rộng rãi cho đa số các cơ quan trong cơ thể như tuyến giáp (37,4%), tuyến vú (25,2%), hạch bạch huyết (16,2%) và buồng trứng (9,1%) là các vị trí thường được chỉ định nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3).

Kết quả nghiên cứu của các tác giả Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng và cộng sự cũng cho kết quả 3 vị trí thường được chỉ định STTT nhất là tuyến vú (53,7%), tuyến giáp (15,6%) và hạch bạch huyết (7,25%). Các vị trí khác ít gặp hơn là mô mềm (3,08%), tử cung - buồng trứng (2,92%), xương (2,67%) và da - niêm mạc (2,34%) [2].

Nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Phúc Cương, Trương Nam Chi và cộng sự cho kết quả các vị trí thường được chỉ định STTT là hạch bạch huyết, ống tiêu hóa, gan mật não và tiết niệu.

Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cho thấy vị trí STTT thường gặp nhất cũng là tuyến vú và tuyến giáp. Tuy nhiên, các nghiên cứu này cũng cho thấy tỷ lệ cao hơn ở mô mềm, đường tiêu hóa và phổi. Đây là các vị trí không thể cắt bỏ hết do chức năng của cơ quan đó hoặc do vị trí không thể cắt bỏ rộng rãi được [2], [5].

Bảng 1 và 4 cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 1/4, có sự chênh lệch này là do các cơ quan thường được chỉ định STTT đa số ở cơ quan sinh dục nữ như tuyến vú, buồng trứng và tuyến giáp cũng là một cơ quan nội tiết có liên quan đến nội tiết tố thường gặp ở phụ nữ. Trong khi đó, ở hạch bạch huyết, não và các cơ quan khác thì tỷ lệ nam/nữ là tương đương nhau.

Bảng 2 cho thấy nhóm tuổi thường được chỉ định STTT nhất là nhóm tuổi 40-49 (35,4%), tiếp theo là nhóm 50-59 tuổi (27,3%).

Bảng 5 cho thấy, STTT thường được chỉ định ở nhóm tuổi 10-19 ở các trường hợp u buồng trứng, ở nhóm tuổi 20-29 là các trường hợp u tuyến giáp và hạch bạch huyết. Ở các

nhóm tuổi lớn hơn, chỉ định STTT được phân bổ cho các cơ quan theo tỷ lệ chung với ưu thế thuộc về tuyến giáp và tuyến vú.

4.2. Giá trị của kỹ thuật cắt lạnh trong phẫu thuật ở các vị trí khối u thường gặp

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 6 cho thấy STTT tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế có độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu chung là 93,9%, 89,1% và 98,1% theo thứ tự.

Kết quả của Đặng Thế Căn và cộng sự có độ chính xác 95,9% và 96,03%, cao hơn của chúng tôi [1], [2]. Trong khi đó, độ chính xác của STTT trong một số kết quả nghiên cứu trong nước khác là 93% - 95,9% [3], của các tác giả nước ngoài là 95,8 - 99,5% [5].

Mặc dù số trường hợp nghiên cứu của mỗi cơ quan còn ít nhưng nói chung STTT ở não, tuyến giáp, tuyến vú và hạch có độ chính xác và độ nhạy cao. Trong khi đó, buồng trứng là cơ quan có kết quả STTT với độ chính xác và độ nhạy thấp nhất (88,9% và 75%).

Nghiên cứu của Brunner và cộng sự ở 120 trường hợp STTT bằng sinh thiết lõi (core biopsy) khối u vú dưới hướng dẫn của siêu âm, cho kết quả độ nhạy và độ đặc hiệu là 95% và 100% theo thứ tự [4]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này tương ứng là 88,2% và 100%, thấp hơn của Brunner về độ nhạy.

Van de Vrande và cộng sự tiến hành STTT hạch lympho (sentinel lymph node) của 615 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập, kết quả độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu là 90,7%, 71,6% và 100% theo thứ tự [6]. STTT mô hạch của chúng tôi trong nghiên cứu này tương ứng là 93,7%, 87,5% và 100%, cao hơn của Vrande và cộng sự. Có lẽ là do chúng tôi chỉ chẩn đoán các trường hợp tổn thương tế bào lympho ở hạch trong khi Vrande nghiên cứu phát hiện các ổ di căn của ung thư vú vào hạch thường gặp nhiều khó khăn hơn.

Chúng tôi có 1 trường hợp dương tính giả là trường hợp bệnh tuyến giáp có quá sản nhú bất thường, mô sinh thiết tươi nên tế bào có hình thái to hơn bình thường, các yếu tố này

dẫn đến sự nhận định không đúng của người đọc kết quả khi đánh giá mức độ bất thường của tế bào u.

5 trường hợp âm tính giả gồm: 1 ở tuyến giáp, 2 ở tuyến vú, 1 ở hạch bạch huyết và 1 ở buồng trứng. Nguyên nhân của các trường hợp âm tính giả này là do một số yếu tố khách quan và chủ quan.

Các yếu tố khách quan thường gặp là:

- Có sự hiện diện của tế bào viêm hoặc mô hoại tử làm che lấp tế bào và mô tổn thương, hoặc được nhận định đó là tế bào phản ứng do viêm.

- Chất lượng tiêu bản cắt lạnh kém do đặc điểm của mô u hoặc do kỹ thuật nhuộm loại nước chưa tốt, rõ rệt nhất là ở các mảnh cắt mô hạch.

- Một số tổn thương thực sự khó nhận định một cách chính xác là lành tính hay ác tính.

Các yếu tố chủ quan chính là:

- Người đọc thiếu kinh nghiệm đọc tiêu bản STTT nên diễn giải sai kết quả.

- Lấy mẫu không đúng, không đủ nên bỏ sót tổn thương khi chọn mẫu.

- Bỏ qua hoặc xem nhẹ việc đánh giá hình ảnh đại thể hoặc tham khảo các thông tin liên quan từ bác sĩ lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 99 trường hợp cắt lạnh trong phẫu thuật các bệnh lý khối u thường gặp ở Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong 3 năm, chúng tôi có các kết luận sau:

1. Xét nghiệm cắt lạnh có độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu là 93,9%, 89,1% và 98,1% theo thứ tự.

Cắt lạnh có độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu trong các khối u tuyến giáp là 94,6%, 91,7% và 96,0% theo thứ tự. Trong khối u tuyến vú là 92,0%, 88,2% và 100% theo thứ tự. Trong tổn thương tại hạch bạch huyết là 93,7%, 87,5% và 100% theo thứ tự. Và trong các khối u buồng trứng là 88,9%, 75,0% và 100% theo thứ tự.

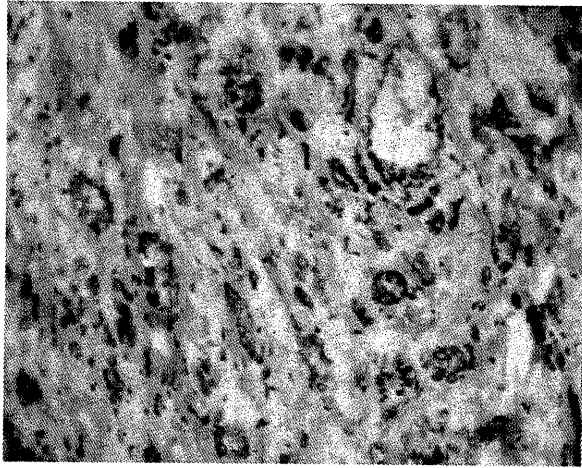
2. Các hạn chế và cạm bẫy trong khi tiến hành kỹ thuật và diễn giải kết quả cắt lạnh thường gặp là đọc kết quả sai, chất lượng cắt lạnh kém, lấy mẫu không đúng và tổn thương khó diễn giải kết quả.

Cắt lạnh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán trước phẫu thuật các tổn thương nghi ngờ. Thật là hợp lý để sử dụng cắt lạnh một cách rộng rãi cho đến khi có được các công cụ chẩn đoán trước phẫu thuật thích hợp khác.

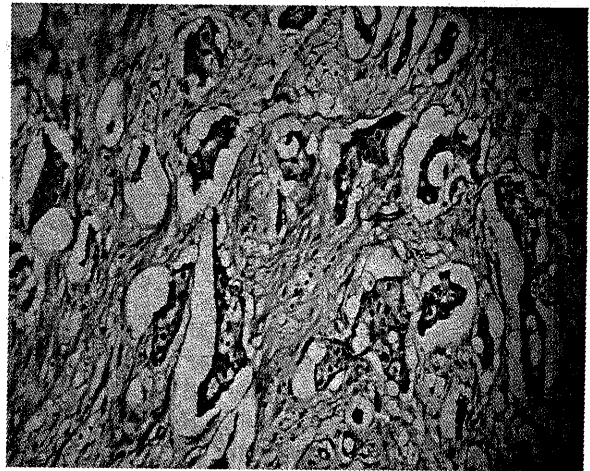
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng, Hoàng Xuân Kháng, Lê Đình Roanh, Trịnh Quang Diện, Tạ Văn Tờ (1998), "Giá trị của sinh thiết tức thì: Nghiên cứu qua 757 trường hợp tại Bệnh viện K Hà Nội", Tạp chí Thông tin Y dược học 1998, trang 201-203.
2. Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng, Hoàng Xuân Kháng, Lê Đình Roanh, Trịnh Quang Diện, Tạ Văn Tờ (2001), "Giá trị của chẩn đoán sinh thiết tức thì qua nghiên cứu 1917 trường hợp tại Bệnh viện K Hà Nội", Y học TP HCM, tập 5, phụ bản của số 4, trang 9-13.
3. Nguyễn Văn Thành, Lê Văn Xuân, Nguyễn Sào Trung (1997), "Phương pháp cắt lạnh và phương pháp cắt âm", Y học TP HCM 1997, trang 47-51.
4. Andreas H Brunner, Thomas Sagmeister, Jolanta Kremer, Paul Riss and Hermann Brustmann (2009), "The accuracy of frozen section analysis in ultrasound- guided core needle biopsy of breast lesions", BMC Cancer 2009, 9, pp 341-346.
5. Cserni G. (1999), "Pitfalls in frozen section interpretation: a retrospective study of palpable breast tumors", 85(1), pp 15-18.
6. Van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Klinkenbijn JH. (2009), "The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer", Eur J Surg Oncol., 35(3), pp 276-280.

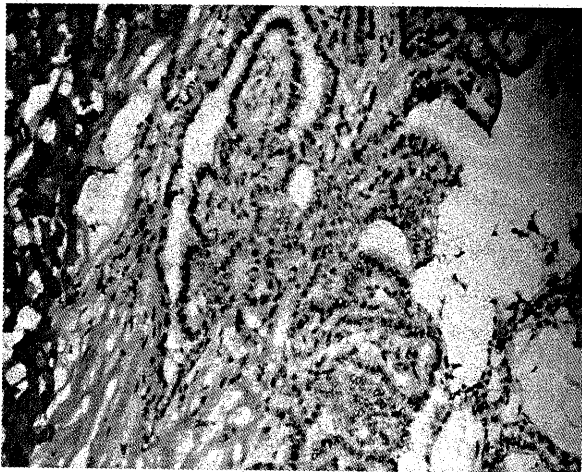
PHỤ LỤC: MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



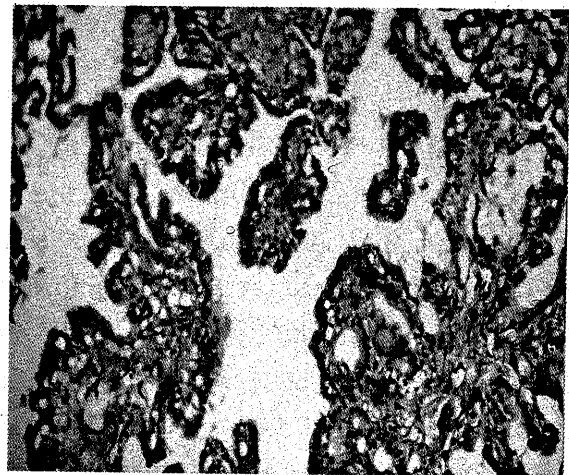
Hình 1: B11854, Ung thư biểu mô tuyến vú thể ống (cắt lạnh)



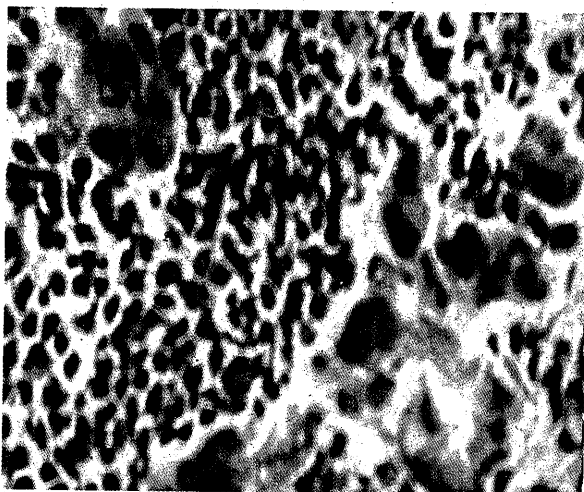
Hình 2: B11854, Ung thư biểu mô tuyến vú thể ống (cắt nén)



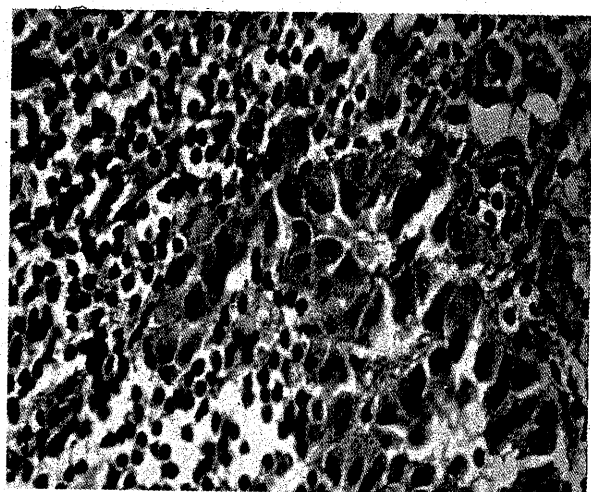
Hình 3: B11811, Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (cắt lạnh)



Hình 4: B11811, Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (cắt nén)



Hình 5: B11855, Ung thư biểu mô di căn hạch (cắt lạnh)



Hình 6: B11855, Ung thư biểu mô di căn hạch (cắt nén)