

Bs Lê Trung Nghĩa - TTUB

CHUYÊN ĐỀ : UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN KHÔNG RÕ NGUYÊN GỐC

(Phần 1)

Ung thư không rõ nguyên gốc (CUP) là một bệnh lý lâm sàng phức tạp, chiếm khoảng 2% tổng số các bệnh ung thư xâm lấn. CUP được chẩn đoán nhầm lẫn bệnh nhân mắc ung thư di căn nhưng không xác định được vị trí nguyên phát và một giai đoạn trong quá trình đánh giá ban đầu toàn diện. Ung thư từ nhiều vị trí nguyên phát với sinh học khác nhau được tìm thấy ở bệnh nhân mắc ung thư. Ở nhiều bệnh nhân mắc ung thư chưa rõ nguyên phát, các phương pháp chẩn đoán được sử dụng như xét nghiệm phân loại ung thư phân tử (MCCA; còn được gọi là xét nghiệm hồ sơ biểu hiện gen) và nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) có thể dự đoán vị trí khởi phát của khối u. Tuy nhiên, bệnh nhân mắc ung thư chưa rõ nguyên phát vẫn là một nhóm lâm sàng riêng biệt vì vị trí nguyên phát và một giai đoạn thường không được phát hiện trong quá trình chẩn đoán lâm sàng.



Trong đó ung thư biểu mô tuyến không rõ nguyên gốc chiếm khoảng 70% các trường hợp ung thư không rõ nguyên gốc (CUP). Trong các loạt khám nghiệm tử thi, mặc dù nhiều bệnh ung thư này có thể phát sinh từ nhiều vị trí khởi phát khác nhau, nhưng các vị trí nguyên phát được xác định thường xuyên nhất là phổi, tuyến tụy, đường mật và thận, chiếm khoảng hai phần ba số trường hợp. Ung thư biểu mô tuyến vú và tuyến tiền liệt ít được xác định khi khám nghiệm tử thi, mặc dù đây là những bệnh ung thư phổ biến nhất ở nữ giới và nam giới tương ứng. Không thể xác định được vị trí nguyên phát ở 20 đến 30% bệnh nhân. Tuy nhiên, các khối u nguyên phát rất nhỏ cần nhiều lát cắt để xác định bằng kính hiển vi có thể bỏ sót khi khám nghiệm tử thi. Các loạt khám nghiệm tử thi bao gồm những bệnh nhân không được đánh giá

Bên cạnh các phương pháp hình ảnh hiện đại như chụp cắt lớp vi tính (CT) và chụp cắt lớp phát xạ positron (PET), và do đó dữ liệu được cung cấp có thể không phản ánh chính xác quần thể bệnh nhân hiện đại mà các ung thư biểu mô tuyến không rõ ràng ngay cả.

Tuy nhiên, các ung thư biểu mô tuyến không rõ ràng ngay cả tăng theo tuổi. Biểu hiện lâm sàng được xác định bởi vị trí di căn của khối u, thường là nhu mô vị trí và thường bao gồm gan, phổi, hạch bạch huyết và xương. Nhu mô bệnh nhân mà các ung thư biểu mô tuyến không rõ ràng ngay cả có di căn lan rộng và tình trạng sức khỏe kém khi được chẩn đoán. Tiên lượng đối với hầu hết các bệnh nhân này là xấu, mặc dù điều này biến đổi theo các loại ung thư biểu mô tuyến, vị trí di căn, mức độ lan rộng của khối u, tình trạng sức khỏe và phương pháp điều trị bệnh.

ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN

Hầu hết các xét nghiệm lâm sàng hiện tại đã được thực hiện trong quá trình chẩn đoán ung thư không rõ ràng ngay cả (CUP). Các xét nghiệm này bao gồm khai thác bệnh sử và khám thực thể kỹ lưỡng, xét nghiệm công thức máu toàn bộ, xét nghiệm nước tiểu, xét nghiệm sinh hóa huyết thanh cơ bản và chụp CT có thu nhận quang học chụp cộng hưởng từ (MRI) có thu nhận gadolinium vùng ngực, bụng và khung chậu. Nam giới, cần bao gồm khám tuyến tiền liệt và đo nồng độ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong huyết thanh. Nữ giới, cần bao gồm khám vùng chậu và chụp nhũ ảnh. Ngoài ra, bệnh nhân cần được đánh giá lâm sàng chuyên sâu về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào gợi ý ung thư di căn.

Các nhóm bệnh nhân cụ thể, một số nghiên cứu lâm sàng bổ sung rất hữu ích trong việc xác định vị trí giới thiệu ban đầu:

Phụ nữ có biểu hiện lâm sàng gợi ý ung thư vú di căn (ví dụ: hạch nách to), nên thực hiện chụp cộng hưởng từ vú (MRI) ngay cả khi chụp nhũ ảnh bình thường. Nhu mô miễn dịch (IHC) trên mô u sinh thiết có thể phát hiện sự biểu hiện của các dấu ấn đặc hiệu của ung thư vú, chẳng hạn như thụ thể estrogen và progesterone, mammaglobin và protein đặc trưng của ống sữa.

Nếu soi thấy tràn nên thực hiện nhuộm bệnh nhân có di căn trong ổ bụng, có mô học điển hình của ung thư đường tiêu hóa dưới và có kết quả nhuộm nhu mô miễn dịch (IHC) điển hình (cytokeratin 20 [CK20] dương tính, cytokeratin 7 [CK7] âm tính, yếu tố phiên mã homeobox kiểu u

đuôi 2 [CDX-2] dòng tính) hoặc chẩn đoán bằng xét nghiệm phân loại ung thư phân tử (MCCA) cho thấy vị trí khối phát là ung thư đầu tiên tràn.

Ở nam giới có biểu hiện lâm sàng gợi ý ung thư tuyến tiền liệt di căn (ví dụ: di căn xương đau, nhu mô mô phát hiện PSA đôi khi có thể chẩn đoán được ngay cả khi nồng độ PSA trong huyết thanh không tăng cao.

Chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) là một quy trình chẩn đoán giai đoạn tiêu chuẩn bổ sung có thể hữu ích trong một số trường hợp phức tạp. Trong một số loạt nghiên cứu hồi cứu, PET đã xác định được vị trí nguyên phát khoảng 40% bệnh nhân. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tiến cứu duy nhất hiện có, PET không vượt trội hơn so với CT. Do đó, việc sử dụng PET nên được hạn chế trong việc đánh giá bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng phức tạp (ví dụ: nhồi máu phổi, bệnh ung thư biểu mô vảy, hạch bạch huyết cổ hoặc có một di căn duy nhất). Mặc dù không liên quan đến đánh giá chẩn đoán, chụp PET cũng hữu ích để theo dõi đáp ứng điều trị bệnh nhân có di căn chuyển vị xương.

Không nên thực hiện các xét nghiệm hình ảnh và nội soi toàn diện vì những xét nghiệm này hiếm khi phát hiện được vị trí tổn thương chính ở bệnh nhân không có triệu chứng, và có thể gây nhầm lẫn do kết quả dương tính giả.

Các dấu ấn sinh học khối u trong huyết thanh truy vết ung thư (kháng nguyên phôi thai ung thư [CEA], kháng nguyên ung thư (CA 19-9, CA 15-3, CA 125) nhìn chung không hữu ích trong chẩn đoán hoặc tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, nồng độ của chúng thường tăng cao và có thể hữu ích trong việc theo dõi đáp ứng điều trị.

ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU MŨI KHẨU

Cách tiếp cận chung: Ung thư không rõ nguồn gốc (CUP) theo định nghĩa là một khối u di căn mà việc đánh giá trước điều trị không tìm thấy được vị trí nguyên phát và một giai đoạn. Trong trường hợp phức tạp nghi ngờ CUP, nên thực hiện sinh thiết tại vị trí đề tiếp cận nhất, tốt nhất là sử dụng sinh thiết kim lõi hoặc sinh thiết cắt bỏ để thu được đủ mô cho tất cả các nghiên cứu cần thiết. Ung thư biểu mô tuyến thường có thể được phân biệt với các loại mô khác bằng cách kiểm tra dấu kính hiển vi quang học. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC) và các nghiên cứu bổ sung nên được hàng đầu tiên mô hình của khối u. Sau đó, việc điều trị nên được tiến hành dựa

trên kết quả của các đánh giá này.

Kính hiển vi quang học: Chẩn đoán ung thư dựa vào mô suy nghĩ thông qua ứng dụng trên việc xác định các cấu trúc tuyến đường hình thành bởi các tế bào tân sinh. Nhờ ứng dụng kỹ thuật này để có thể phát hiện các loại ung thư dựa vào mô suy nghĩ, và với trí tuệ của khoa học hiện đại nguyên phát thông qua không thể xác định được các bệnh kính hiển vi quang học. Mặc dù một số đặc điểm hình thái có thể liên quan đến một loại khối u cụ thể (ví dụ: đặc điểm đáng chú ý của ung thư biểu mô tuyến và tế bào hình nhon của ung thư dạ dày), nhìn chung chúng không thể đưa ra chẩn đoán xác định.

Chẩn đoán ung thư dựa vào mô suy nghĩ kém biệt hóa thông qua đưa ra khi chế độ y tế hình thành tuyến tế bào trong quá trình kiểm tra mô học hoặc nhờ ứng dụng kỹ thuật biệt hóa tuyến nhờ nhu cầu đáng kể tính với chế độ y. Ung thư dựa vào mô suy nghĩ, ung thư dựa vào mô suy nghĩ kém biệt hóa và ung thư dựa vào mô kém biệt hóa là những chẩn đoán mô học đưa ra cho một phần nhỏ của biệt hóa của khoa học hiện đại không phải là những thực thể phân biệt rõ ràng. Các nhà bệnh lý học khác nhau có thể sử dụng các tiêu chí khác nhau cho một chẩn đoán này.

Việc chẩn đoán bệnh kính hiển vi quang học dựa vào ung thư dựa vào mô suy nghĩ kém biệt hóa của một di truyền gia đình một cách thận trọng vì một số bệnh nhân này có sinh học của họ và khả năng đáp ứng với hóa trị toàn thân. Vì lý do này, việc đánh giá và đưa ra chẩn đoán bệnh nhân mắc ung thư dựa vào mô suy nghĩ kém biệt hóa không rõ ràng nên tuân theo các hướng dẫn để đưa ra chẩn đoán cho ung thư dựa vào mô kém biệt hóa không rõ ràng nên tuân theo, bao gồm việc sử dụng phương pháp nhuộm IHC, xét nghiệm phân loại ung thư phân tử (MCCA) và kính hiển vi điện tử (nếu cần) để xác định ung thư có khả năng đáp ứng với hóa trị và loại trừ các loại khác như ung thư máu, sarcomas, ung thư dựa vào mô thần kinh và tế bào u mô bào mô.

Các phương pháp nhuộm mô học và hóa mô miễn dịch Trong hầu hết các trường hợp, IHC thành công trong việc xác định dòng tế bào của các khối u tân sinh kém biệt hóa. Tuy nhiên, IHC chỉ cho phép xác định mô học trong một số ít trường hợp ung thư dựa vào mô suy nghĩ không rõ ràng nên tuân theo ban đầu. Một phần, điều này là do các kỹ thuật nhuộm không định hình có trong nhu cầu của trường hợp ung thư dựa vào mô suy nghĩ. Tuy nhiên, việc áp dụng các thủ tục nhuộm IHC thích hợp cũng gặp khó khăn. Không thể thiếu việc thu thập nhuộm IHC có thể do hạn chế về mô có sẵn và chi phí; thay vào đó, nhà bệnh lý học phải chọn thủ tục nhuộm dựa trên các phát hiện mô học hoặc lâm sàng gợi ý.

Trong quá trình đánh giá CUP, hầu hết các nhà bệnh lý học bắt đầu với một nhóm bệnh nhân cần nhuộm IHC để thành công của một số mô u chẩn đoán tiêu chuẩn (cytokeratin 7 [CK7],

cytokeratin 20 [CK20], yếu tố phiên mã tuyến giáp-1 [TTF-1], yếu tố phiên mã homeobox kiết u đuôi 2 [CDX-2]) để thu hẹp các khả năng chẩn đoán và bổ sung các chất nhuộm đặc trưng trên mô học, biểu hiện lâm sàng và kết quả của nhóm IHC ban đầu. Với cách tiếp cận này, kết quả chẩn đoán ý nghĩa nhất về mặt lâm sàng duy nhất là 33% bệnh nhân mắc CUP. Ngay cả những bệnh nhân này, các bác sĩ lâm sàng vẫn nên cân nhắc sử dụng các xét nghiệm IHC để hỗ trợ chẩn đoán đi kèm với chẩn đoán, vì các báo cáo bệnh lý thường khá mơ hồ, với các cụm từ như "phù hợp với" hoặc "ngiêng về", thay vì một chẩn đoán chắc chắn.

Trong một số trường hợp, IHC cung cấp bằng chứng mạnh mẽ liên quan đến vị trí chính:

• Kết quả nhuộm đặc tính với kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) khá đặc hiệu đối với ung thư tuyến tiền liệt và nên được đưa vào quá trình đánh giá nam giới mắc ung thư biểu mô tuyến không rõ nguồn gốc.

• Nhuộm đặc tính với thyroglobulin kết hợp với TTF-1 có tính đặc hiệu tăng đáng kể đối với ung thư tuyến giáp.

• Nhuộm đặc tính với CDX-2 hoặc kết hợp CK20 đặc tính/CK7 âm tính là dấu hiệu rõ ràng của ung thư trực tràng.

• Kết quả nhuộm đặc tính với CK7 và TTF-1, cùng với kết quả nhuộm âm tính với CK20, cho thấy khả năng cao mắc ung thư biểu mô tuyến phổi.

• Kết quả nhuộm đặc tính với CK7, protein đặc trưng của nòng 15 và protein liên kết GATA 3 (GATA3) cho thấy khả năng cao mắc ung thư biểu mô tuyến vú.

• Nhuộm đặc tính với ung thư biểu mô tế bào thận (RCC; còn được gọi là dấu ấn ung thư biểu mô tế bào thận [RCC-Ma]) và gen hợp đôi 8 (PAX8), cùng với nhuộm âm tính với CK20, cho thấy khả năng cao mắc RCC.

▢ K▢ t qu▢ nhu▢ m d▢▢ ng tính v▢ i CK7, Wilms tumor 1 (WT-1) và PAX8 cho th▢ y kh▢ năng cao m▢ c ung th▢ bi▢ u mô tụy▢ n bu▢ ng tr▢ ng.

▢ K▢ t qu▢ nhu▢ m d▢▢ ng tính v▢ i y▢ u t▢ phiên mã liên k▢ t octamer 4 (OCT-4) và phosphatase ki▢ m nhau thai là d▢ u hi▢ u r▢ t g▢ i ý đ▢ n ung th▢ t▢ bào m▢ m.

M▢ u nhu▢ m v▢ i cytokeratin CK20 và CK7 có th▢ h▢ u ích trong vi▢ c thu h▢ p ph▢ m vi ch▢ n đoán. CK20 là m▢ t cytokeratin có tr▢ ng l▢▢ ng phân t▢ th▢ p, th▢▢ ng đ▢▢ c bi▢ u hi▢ n ▢ đ▢▢ ng tiêu hóa d▢▢ i, bi▢ u mô ni▢ u đ▢ o và t▢ bào Merkel. CK7 đ▢▢ c bi▢ u hi▢ n trong ung th▢ ph▢ i, bu▢ ng tr▢ ng, n▢ i m▢ c t▢ cung và vú nh▢ ng không có trong ung th▢ đ▢▢ ng tiêu hóa d▢▢ i. S▢ k▢ t h▢ p CK20 đ▢▢ ng tính/CK7 âm tính là đ▢ c hi▢ u nh▢ t, đ▢ c bi▢ t n▢ u nhu▢ m CDX-2 cũng đ▢▢ ng tính, và cho phép d▢ đoán m▢ nh m▢ ung th▢ đ▢ i tr▢ c tràng ▢ nh▢ ng b▢ nh nhân có các đ▢ c đ▢ m lâm sàng và mô h▢ c t▢▢ ng thích.

Ch▢ a có k▢ t qu▢ IHC nào đ▢▢ c đánh giá m▢ t cách có h▢ th▢ ng v▢ đ▢ chính xác trong vi▢ c xác đ▢ nh v▢ trí kh▢ i u nguyên phát ▢ b▢ nh nhân m▢ c CUP. T▢▢ ng t▢ , ch▢ a có nghiên c▢ u nào gi▢ i quy▢ t th▢ a đáng câu h▢ i li▢ u vi▢ c đ▢ u tr▢ d▢ a trên các "ch▢ n đoán" IHC này có c▢ i thi▢ n k▢ t qu▢ đ▢ u tr▢ cho nh▢ ng b▢ nh nhân này hay không. Tuy nhiên, s▢ t▢▢ ng quan t▢ t gi▢ a ch▢ n đoán IHC và MCCA khi IHC g▢ i ý m▢ t v▢ trí kh▢ i u nguyên phát duy nh▢ t h▢ tr▢ đ▢

Xét nghi▢ m phân lo▢ i ung th▢ phân t▢ : N▢ u đánh giá b▢ nh lý tiêu chu▢ n không xác đ▢ nh đ▢▢ c mô ngu▢ n g▢ c, mô kh▢ i u nên đ▢▢ c phân tích b▢ ng MCCA, còn đ▢▢ c g▢ i là xét nghi▢ m h▢ s▢ bi▢ u hi▢ n gen. Hi▢ u qu▢ ch▢ n đoán c▢ a MCCA d▢ a trên các h▢ s▢ bi▢ u hi▢ n gen khác bi▢ t có trong các mô c▢ th▢ bình th▢▢ ng khác nhau. Khi ung th▢ phát sinh t▢ các mô bình th▢▢ ng, các h▢ s▢ bi▢ u hi▢ n gen khác bi▢ t th▢▢ ng đ▢▢ c gi▢ l▢ i, ít nh▢ t là m▢ t ph▢ n, b▢ i các t▢ bào tân sinh, cho phép xác đ▢ nh v▢ trí kh▢ i u nguyên phát. M▢ t s▢ MCCA, s▢ d▢ ng ph▢ n ▢ ng chu▢ i polymerase phiên mã ng▢▢ c (RT-PCR) ho▢ c công ngh▢ vi m▢ ng gen, hi▢ n có s▢ n trên th▢ tr▢▢ ng và cung c▢ p k▢ t qu▢ v▢ i th▢ i gian x▢ lý lâm sàng kho▢ ng m▢ t đ▢ n hai tu▢ n. D▢ a trên các nghiên c▢ u xác nh▢ n lâm sàng, MCCA có th▢ xác đ▢ nh chính xác mô ngu▢ n g▢ c (t▢ c là v▢ trí kh▢ i u nguyên phát) trong 85 đ▢ n 95% các tr▢▢ ng h▢ p ung th▢ di căn t▢ nhi▢ u v▢ trí nguyên phát đã bi▢ t và trong h▢ u h▢ t các tr▢▢ ng h▢ p CUP.

Phân tích phân t▢ toàn di▢ n (CMP): Phân tích phân t▢ toàn di▢ n (CMP) bao g▢ m vi▢ c xét nghi▢ m m▢ t nhóm gen r▢ ng đ▢ xác đ▢ nh các bi▢ n đ▢ i phân t▢ gây ung th▢ có th▢ đ▢ u tr▢ đ▢▢ c (ví d▢ HER2, EGFR, BRAF, ALK, TRK, RET, BRCA, ROS1, FGFR, cùng nhi▢ u gen khác), cũng nh▢ các d▢ u hi▢ u b▢ gen (ví d▢ : gánh n▢ ng đ▢ t bi▢ n kh▢ i u [TMB], đ▢ b▢ t ▢ n đ▢ nh vi v▢ tính cao

[MSI-H] và mức tính dimer hóa trên toàn bộ bộ gen). Những biến đổi phân tử này có thể được sử dụng để đoán hướng đi của các tác nhân như mức tiêu và/hoặc liên pháp miễn dịch. CMP thường được thực hiện trên sinh thiết mô, nhưng sinh thiết dịch thể trên máu (axit deoxyribonucleic [DNA] khi sử dụng) cũng khả thi.

Đáng chú ý, CMP khác với MCCA, phương pháp đo lường sự biểu hiện khác biệt của các gen bình thường để xác định nguồn gốc mô. Mặc dù dữ liệu cho thấy CMP sử dụng bảng giá trị trình tự theo dõi tiếp theo cũng có thể đoán nguồn gốc mô, nhưng cần phải xác thực lâm sàng thêm và các nghiên cứu tiếp theo để thấy rõ hơn có không chỉ cần năng này.

Số lượng các thay đổi phân tử có thể hành động mà CMP có thể xác định tiếp tục tăng lên. Ngoài ra, CMP có thể xác định các yếu tố để báo phẩn ung thư với liên pháp miễn dịch, bao gồm MSI-H và TMB. Các thay đổi phân tử giữa họ khác nhau có thể xảy ra ở nhiều loại khác nhau, mặc dù tần suất rất khác nhau. Khi được CMP phát hiện, những thay đổi phân tử này có thể hướng dẫn liên pháp như mức tiêu hoặc liên pháp miễn dịch hiệu quả bất kể loại khối u; khái niệm này cũng được gọi là liên pháp "không phụ thuộc vào loại khối u".

Phân tích phân tử toàn diện (CMP) xác định các thay đổi phân tử có thể hành động ở khoảng 20% số bệnh nhân mắc CUP. Ngoài ra, các dữ liệu gen để đoán phẩn ung thư với thu được các chỉ điểm kiểm soát miễn dịch (MSI-H, TMB cao, khuếch đại hoặc biểu hiện quá mức protein ức chế tế bào theo chương trình 1 [PD-L1]) cũng được xác định ở CUP. TMB cao thường đi kèm với CUP, xảy ra ở 8% ung thư biểu mô tuyến, 11% ung thư biểu mô và 23% ung thư biểu mô vảy. MSI-H và khuếch đại PD-L1 ít phổ biến hơn (1 đến 2%). Biểu hiện quá mức PD-L1 phổ biến hơn ở CUP; nhuộm màu trong các tế bào lympho xâm nhập khối u được thấy ở 63% và nhuộm màu của các tế bào ung thư được quan sát thấy ở 21%.

Trích dịch từ nguồn: <https://www.uptodate.com/contents/adenocarcinoma-of-unknown-primary-site>