



**TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ ÂM HỘ:
CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH**

ThS.BS Phạm Thị Thùy Linh

Khoa Xét nghiệm

01/03/2024

NỘI DUNG

- 1. TỔNG QUAN**
- 2. NGUYÊN NHÂN**
- 3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG**
- 4. CHẨN ĐOÁN MÔ BỆNH HỌC**
- 5. HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN VIN**

TỔNG QUAN

- **Tân sinh trong biểu mô âm hộ (Vulvar Intraepithelial Neoplasia-VIN)** là tổn thương tiền ung thư âm hộ: biến đổi tế bào ở lớp thượng bì, không xâm nhập màng đáy
- Carcinoma tế bào gai âm hộ (VSCC) chiếm trên 90% ung thư âm hộ, và khoảng 5% ung thư sinh dục nữ.
- HPV hiện diện trong 28,6% VSCC và 80% VIN
- Lichen xơ hóa, đặc biệt lichen xơ teo phát triển thành VIN và VSCC
- Chưa có phương pháp tầm soát

THUẬT NGỮ VÀ PHÂN LOẠI

1986 ISSVD	2004 ISSVD	2013 WHO	2015 ISSVD	2020 WHO
VIN I	Flat condylomata or HPV effect	low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	LSIL of the vulva (vulvar LSIL, flat condyloma, or HPV effect)	Squamous intraepithelial lesion, HPV-associated: <ul style="list-style-type: none"> Low-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (LSIL); High-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (HSIL)
VIN II, VIN III	VIN, usual type, HPV related (uVIN)	high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	HSIL of the vulva (vulvar HSIL ((VHSIL)), VIN usual type)	
Differentiated VIN	VIN, differentiated type	Differentiated VIN	Differentiated VIN (dVIN)	Vulvar intraepithelial neoplasia, HPV-independent: <ul style="list-style-type: none"> Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN)

NGUYÊN NHÂN

HPV:

- HPV hiện diện 80 % HSIL, trong đó HPV16 (77,2%), HPV33 (10,6%), và HPV18 (2,6%)
- 28,6% trường hợp VSCC có HPV dương tính, trong đó HPV16 chiếm 75%, HPV6 và HPV11 không thường gặp

Không liên quan HPV:

- Lichen xơ hóa (LS), đặc biệt là lichen xơ teo là yếu tố nguy cơ dẫn đến dVIN và VSCC
- Sinh bệnh học: cơ chế sinh ung độc lập với HPV
 - Viêm mạn tính
 - Stress oxy hóa
 - Đột biến p53
 - Khuếch đại cyclin D1, đột biến PIK3CA, ARID2, HRAS

Human Papillomavirus (HPV)

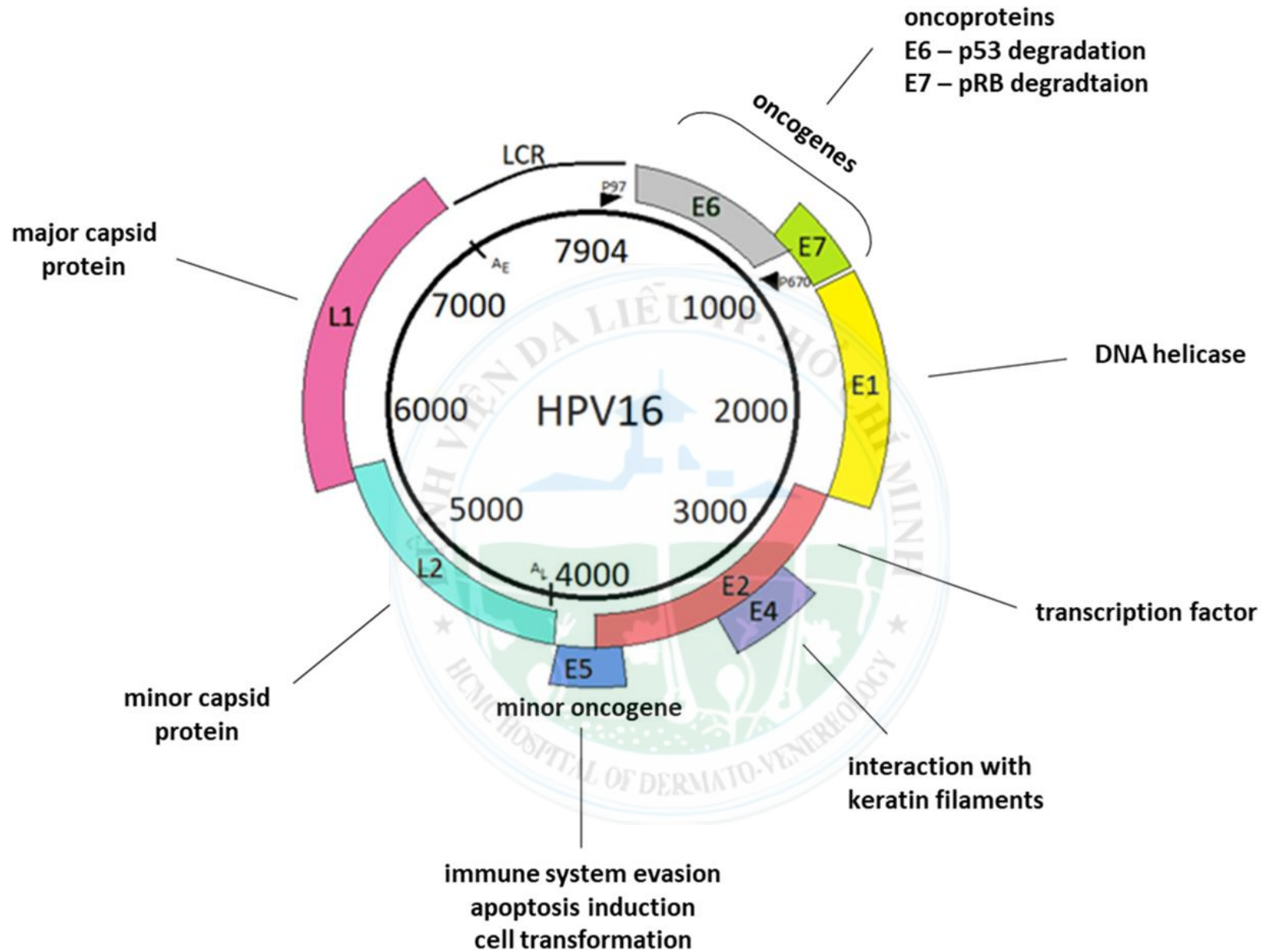
- Thuộc họ *Papillomaviridae*, chuỗi xoắn kép DNA
- HPV nguy cơ thấp: mụn cóc
- HPV nguy cơ cao: tổn thương tiền ung thư và ung thư vùng hậu môn-sinh dục, ung thư hầu họng
- HPVs (6, 11, 16, 18, 33): ung thư cổ tử cung (85%), hậu môn (88%), âm hộ (43%), âm đạo (70%), dương vật (50%), hầu họng (37%)

Bảng 1: Các týp HPV thường gặp và bệnh lý liên quan

	HPV nguy cơ thấp	HPV nguy cơ cao
Týp	1, 6, 10, 11, 32, 42, 44	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
Bệnh lý liên quan	<ul style="list-style-type: none">• Mụn cóc• Mụn cóc sinh dục• U nhú đường hô hấp	<ul style="list-style-type: none">• Tân sinh trong biểu mô• Ung thư xâm nhập: carcinoma tế bào gai vùng đầu mặt cổ, ung thư cổ tử cung, ung thư vùng hậu môn-sinh dục, ung thư da khác không phải melanoma.

Human Papillomavirus (HPV)

- HPV không có màng bọc lipid, capsid gồm 72 capsome hình sao 5 cánh.
- Cấu trúc DNA của HPV là một chuỗi DNA kép, 7904 cặp base khép vòng, gồm:
 - E1, E2 phụ trách nhân bản
 - E4, E5: tái tổ hợp
 - L1, L2: phụ trách capsid protein
 - E6, E7: mã hóa các protein tham gia cơ chế sinh ung



Hình 1: Sơ đồ biểu diễn bộ gen của HPV16

THAY ĐỔI CÁC CON ĐƯỜNG TÍN HIỆU TRONG NHIỄM HPV

a) Thoái giáng p53 qua trung gian HPV E6

- p53 là protein ức chế, điều hòa chết theo chương trình của tế bào
- E6 gắn p53 gây thoái giáng p53 làm tế bào mất khả năng chết theo chương trình

b) Bất hoạt và thoái giáng pRb bằng HPV E7:

- pRb là protein ức chế, thông thường pRb gắn với E2F sẽ ngăn cản sự hoạt hóa chu trình tế bào đi vào pha S
- HPV E7 tương tác với pRb, tạo ra sự giải phóng E2F và dẫn đến sự phát triển chu kỳ tế bào không kiểm soát

c) Điều hòa ERFR

d) Giảm điều hòa 3K, Akt và Mtor

e) Phiên mã gen HPV do AP-1 gây ra

f) Ức chế autophagy

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

VIN do HPV:

- Thường <40 tuổi
- Đau, ngứa, tiểu khó
- 40% không có triệu chứng.
- Dát, mảng, loét, sùi, hoặc khối u giới hạn rõ.
- 70% HSIL biểu hiện đa ổ
- HSIL ít khi tiến triển thành VSCC:
 - 9–16% (không điều trị), 3% (điều trị)
 - Khoảng 1,2% HSIL tự thoái triển
 - Tái phát 13-36%

VIN độc lập HPV:

- 60-80 tuổi, hiếm khi <40 tuổi
- Thường được chẩn đoán muộn
- Dát, mảng loét, ít khi sùi
- Tổn thương đơn ổ
- 38,4% LS phát triển thành dVIN và VSCC

Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia

Theresa A Lawrie, □ Andy Nordin, Manas Chakrabarti, Andrew Bryant, Sonali Kaushik, Litha Pepas

Authors' declarations of interest

Version published: 05 January 2016 Version history

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011837.pub2> □

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 851-856



ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com

EJC



Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age

Hedwig P. van de Nieuwenhof^{a,*}, Leon F.A.G. Massuger^a, Irene A.M. van der Avoort^a,
Ruud L.M. Bekkers^a, Mariel Casparie^b, Wim Abma^a, Léon C.L.T. van Kempen^c,
Joanne A. de Hullu^a

11 nghiên cứu

975 HSIL

**Thời gian trung bình tiến triển
thành VSCC là 71,5 tháng**

1826 HSIL

**Thời gian trung bình tiến triển
thành VSCC là 50 tháng**

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

	All patients n = 76	Solitary dVIN n = 44	dVIN-VSCC n = 32	p value
Age, median (range, IQR)	70.5 (35–91, 61.9–78.0)	69.8 (46–91, 61.7–77.5)	73.3 (35–91, 62.8–78.0)	0.578 ^a
Symptoms				
Yes	89.5% (68)	86.4% (38)	93.7% (28)	0.300 ^b
No	10.5% (8)	13.6% (6)	6.3% (2)	
Type of lesion				
Plaque/nodule	43.4% (31)	45.5% (19)	40.6% (13)	0.823 ^b
Papule	30.2% (21)	34.1% (15)	25% (8)	
Patches	26.3% (19)	20.4% (9)	34.4% (11)	
Localization				
Periclitoral area	23.7% (17)	20.5% (9)	28.1% (9)	0.727 ^b
Perineum	9.2% (7)	9.1% (4)	9.4% (3)	
Labium minus	31.6% (22)	36.3% (12)	25.0% (8)	
Labium majus	35.5% (25)	34.1% (15)	37.5% (12)	
Lichen sclerosus				
Yes	80.3% (61)	79.5% (33)	81.2% (24)	1.000 ^b
No	19.7% (15)	20.5% (9)	18.8% (6)	
Unifocality				
Yes	84.2% (64)	86.4% (38)	81.2% (24)	0.550 ^b
No	15.8% (12)	13.6% (6)	18.8% (6)	
Diabetes				
Yes	11.8% (9)	20.5% (5)	12.5% (4)	0.576 ^b
No	88.2% (67)	79.5% (39)	87.5% (26)	
Smoking				
Yes	5.3% (4)	6.8% (3)	3.1% (1)	0.634 ^b
No	94.4% (72)	93.2% (41)	96.9% (29)	

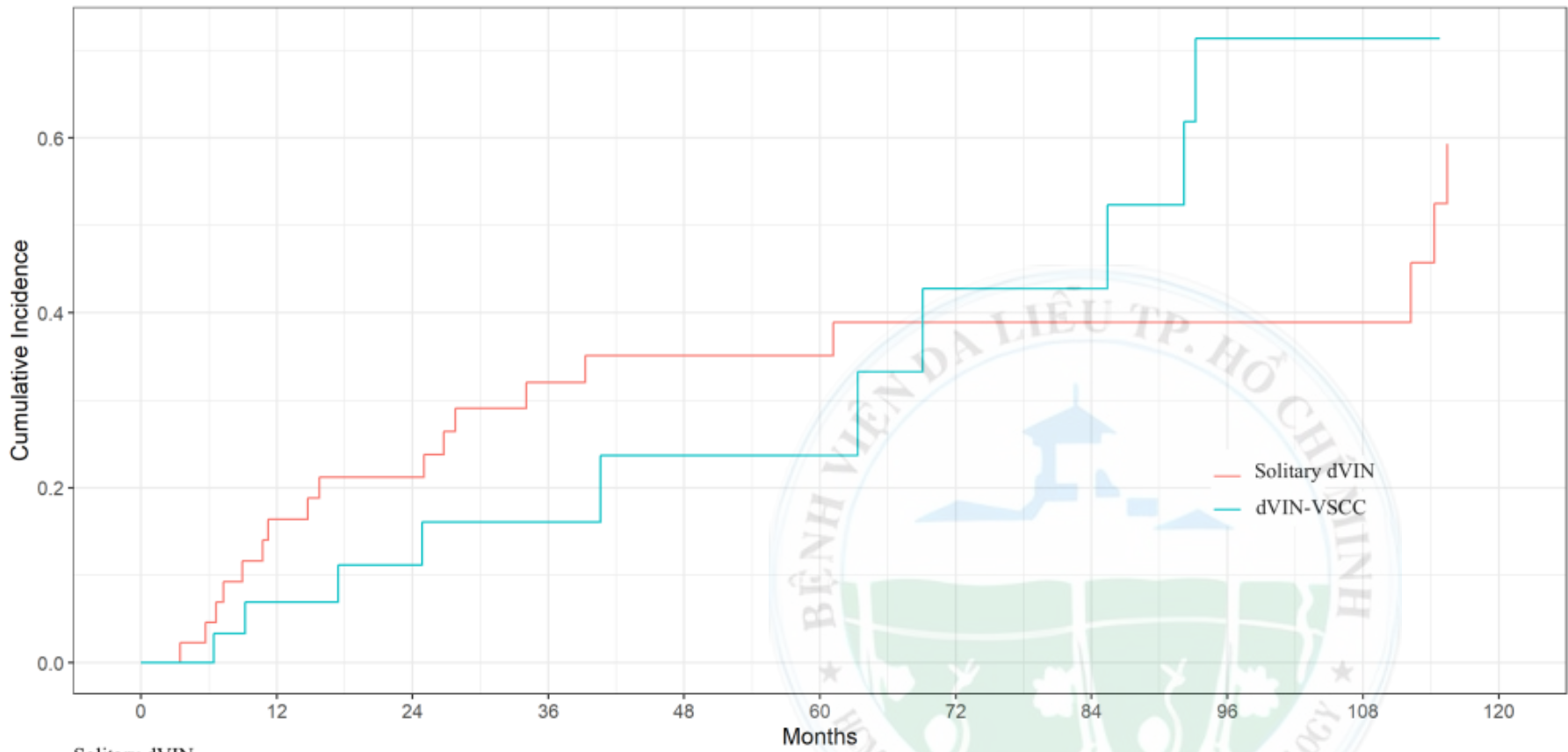
Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia long-term follow up and prognostic factors: An analysis of a large historical cohort

Niccolò Gallio¹ | Mario Preti¹ | Ronald W. Jones² | Fulvio Borella¹ | Linn Woelber^{3,4} | Luca Bertero⁵ | Sara Urru⁶ | Leonardo Micheletti¹ | Federica Zamagni⁷ | Federica Bevilacqua¹ | Pierluigi Tondo¹ | Benedetta Pollano¹ | Paola Cassoni⁵ | Chiara Benedetto¹

Results: Seventy-six patients with dVIN at preoperative biopsy were included: at excisional specimens 44 were solitary dVIN and 32 were dVIN-VSCC. The absolute risk of VSCC development after solitary dVIN treatment was 43.2% with median time to VSCC diagnosis of 25.4 months (range 3.5–128.0 months). VSCC recurrence absolute risk in treated dVIN-VSCC patients was 31.3% with median time to VSCC recurrence of 52.9 months (range 6.5–94.8 months). At uni- and multivariate regression analyses, only compliant topical ultrapotent corticosteroid treatment after solitary

Thời gian trung bình dVIN thành VSCC là 25,4 tháng (3,5-128 tháng)

Cumulative incidence curves



Solitary dVIN

At Risk	44	35	31	22	18	17	14	11	10	9	6
Events	0	7	9	13	14	14	15	15	15	15	18

dVIN-VSCC

At Risk	32	24	19	14	9	8	6	6	3	3	2
Events	0	2	3	4	5	5	7	7	10	10	10

Ten-year cumulative incidence of VSCC in solitary dVIN was 59.3% (95% confidence interval [CI] 30.8%–76.0%)

Ten-year cumulative incidence of recurrent VSCC in dVIN-VSCC patients was 71.4% (95% CI 27.4%–88.7%)

FIGURE 1 Cumulative incidence of vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) in solitary differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN; red line) and in dVIN-VSCC (blue line).



CHẨN ĐOÁN MÔ BỆNH HỌC

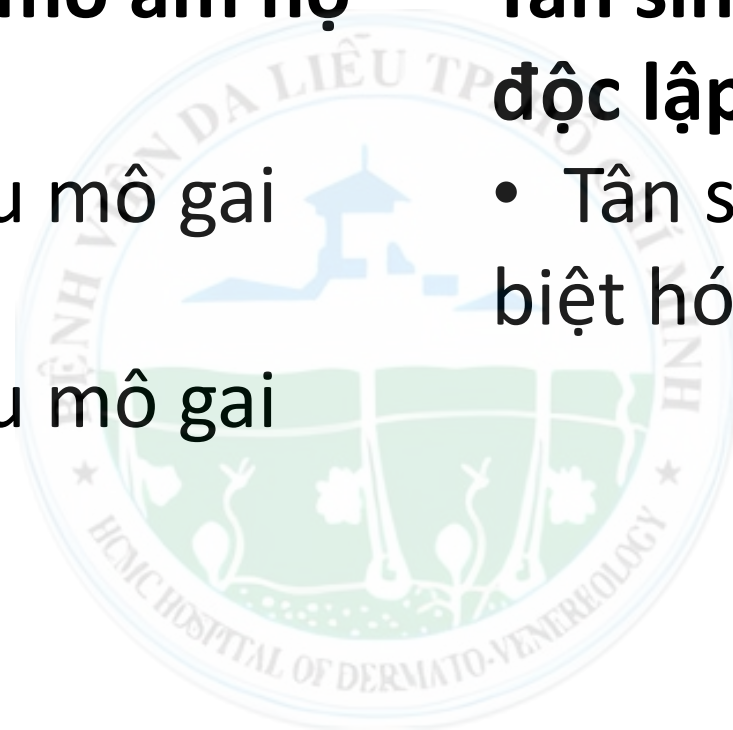
WHO 2020

Tổn thương trong biểu mô âm hộ do HPV:

- Tổn thương trong biểu mô gai độ thấp (LSIL)
- Tổn thương trong biểu mô gai độ cao (HSIL)

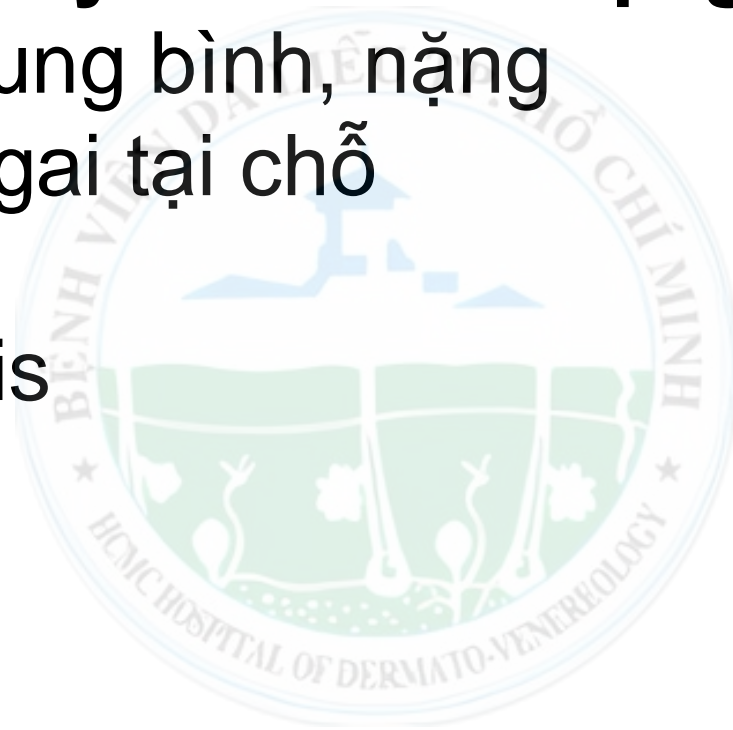
Tân sinh trong biểu mô âm hộ độc lập với HPV:

- Tân sinh trong biểu mô dạng biệt hóa (dVIN)



WHO 2020 không khuyến cáo sử dụng thuật ngữ:

- Nghịch sản nhẹ, trung bình, nặng
- Carcinoma tế bào gai tại chỗ
- Bệnh Bowen
- Bowenoid papulosis

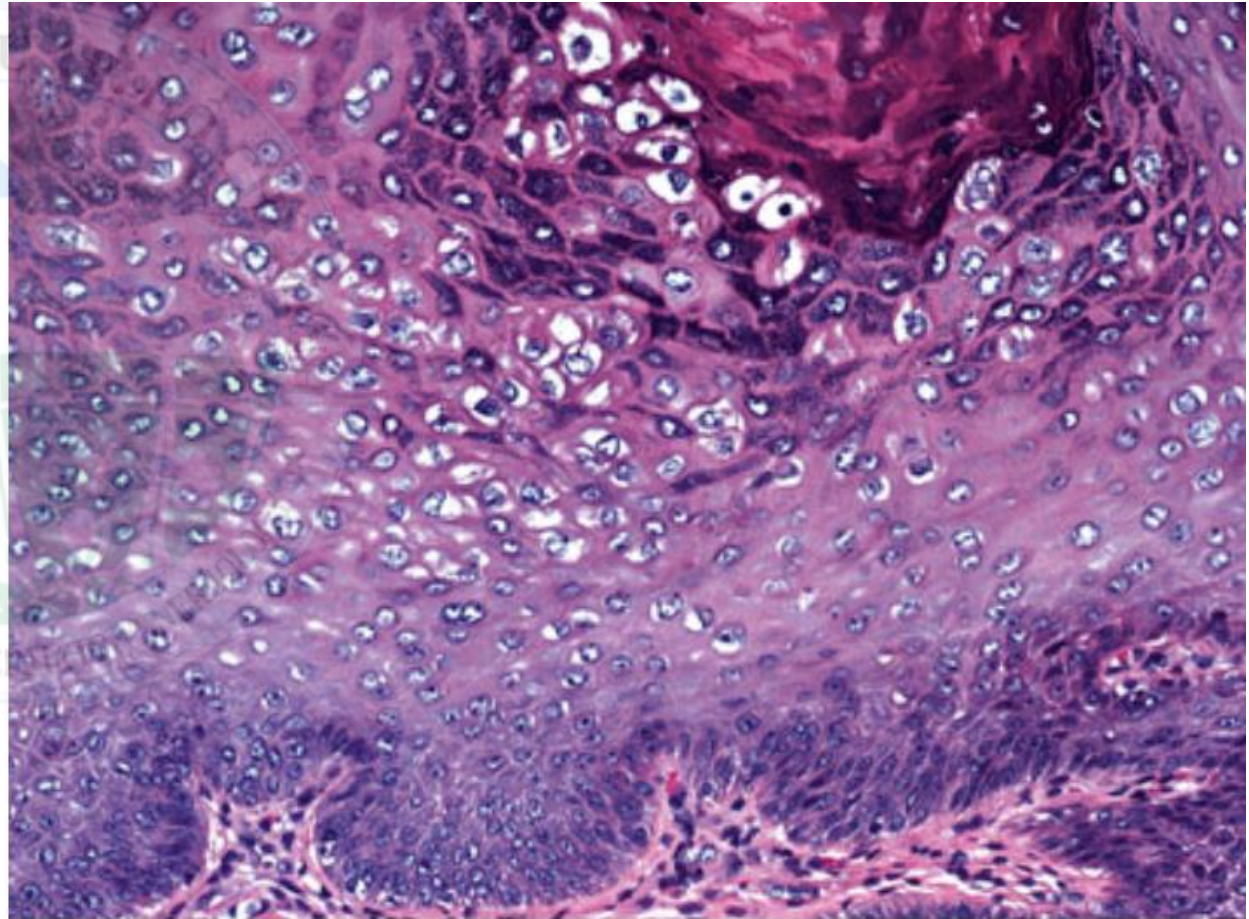
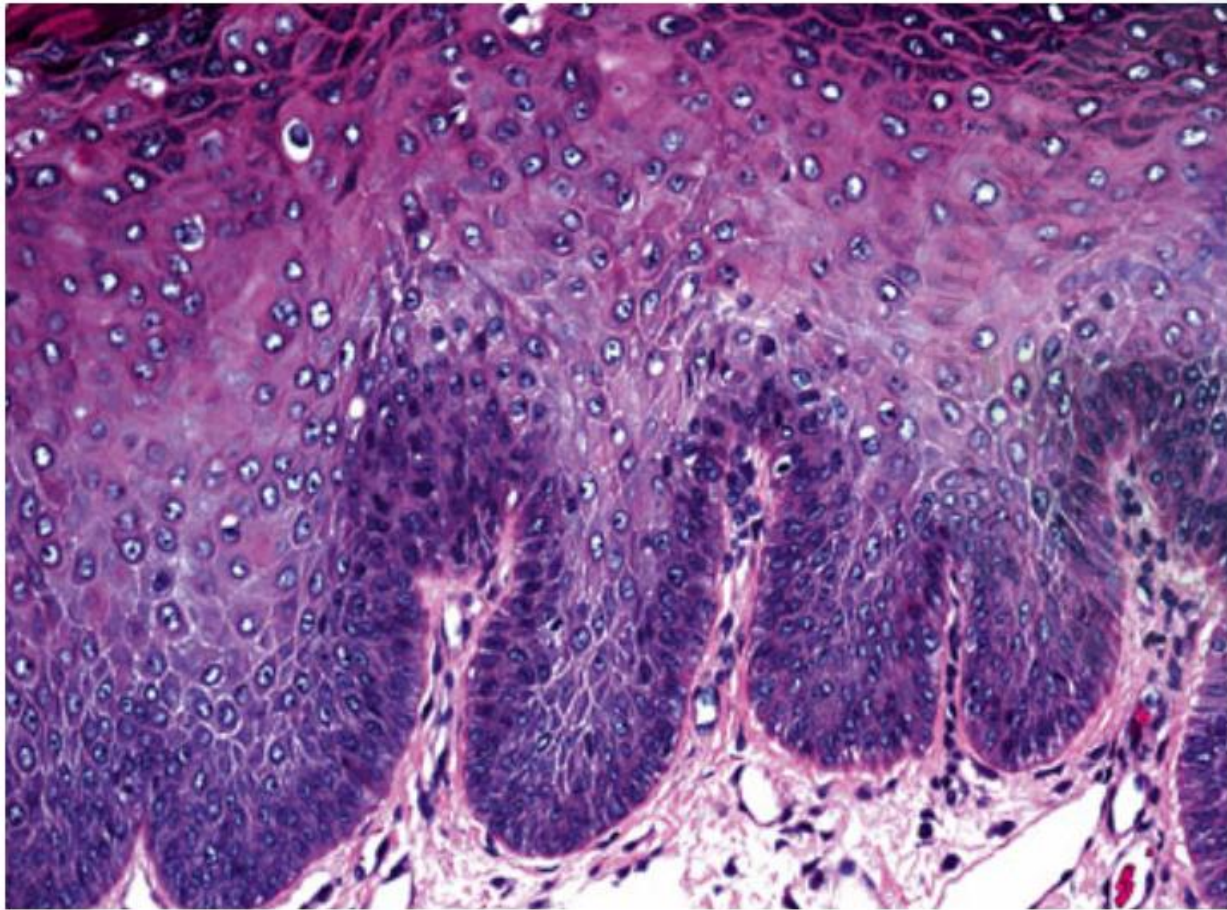


Tổn thương trong biểu mô âm hộ do HPV

	LSIL	HSIL
Trưởng thành	Ít ở lớp đáy, bắt đầu ở 1/3 giữa, bình thường ở 1/3 trên	Ít hoặc không có ở 1/3 giữa và 1/3 trên
Phân bào	<ul style="list-style-type: none">Giới hạn ở 1/3 dướiKhông có phân bào bất thường	<ul style="list-style-type: none">Có thể ở 1/3 giữa và 1/3 trênPhân bào bất thường
Đặc điểm nhân	<ul style="list-style-type: none">Nhân tăng kích thướcMàng nhân méo móTỉ lệ nhân/ bào tương tăngCó hoặc không có tế bào rộng (koilocyte)	<ul style="list-style-type: none">Nhân tăng kích thướcMàng nhân méo móTỉ lệ nhân/ bào tương tăngNhân không điển hình
Cấu trúc	Tạo nhú, trực liên kết mạch máu	Ít khi tạo nhú
HPV type	HPV nguy cơ thấp: 6, 11..	HPV nguy cơ cao: 16, 18...

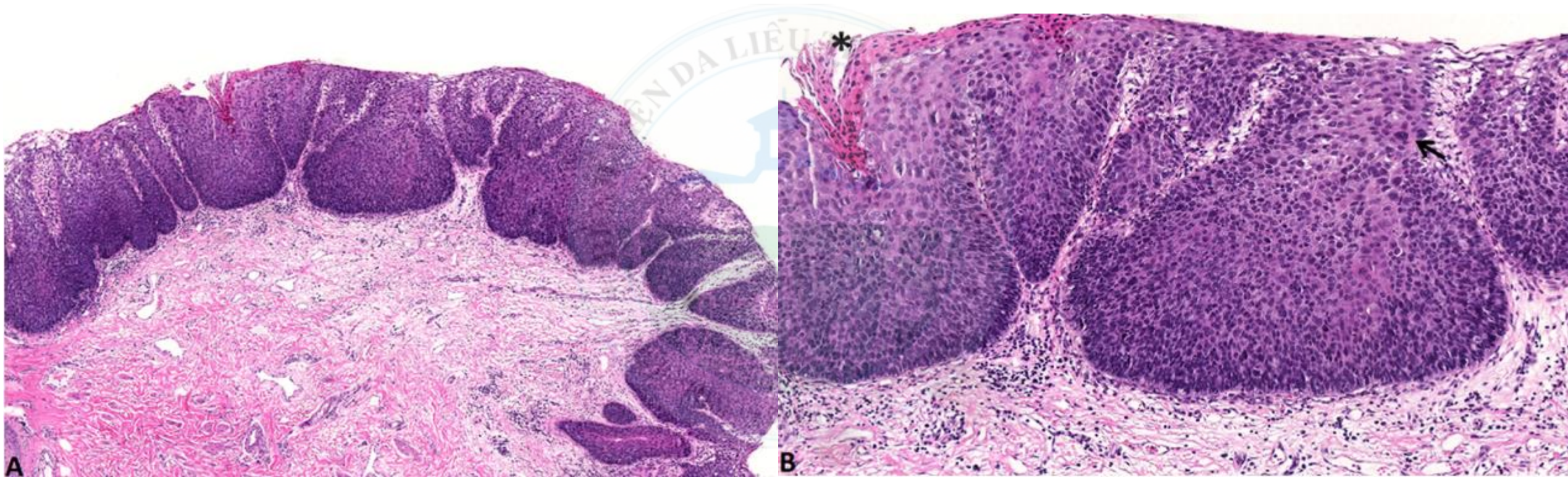
Tổn thương trong biểu mô gai độ thấp

Low-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (LSIL)



Tổn thương trong biểu mô gai độ cao

High-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva (HSIL)



WHO 2020

Tổn thương trong biểu mô âm hộ do HPV:

- Tổn thương trong biểu mô gai độ thấp (LSIL)
- Tổn thương trong biểu mô gai độ cao (HSIL)

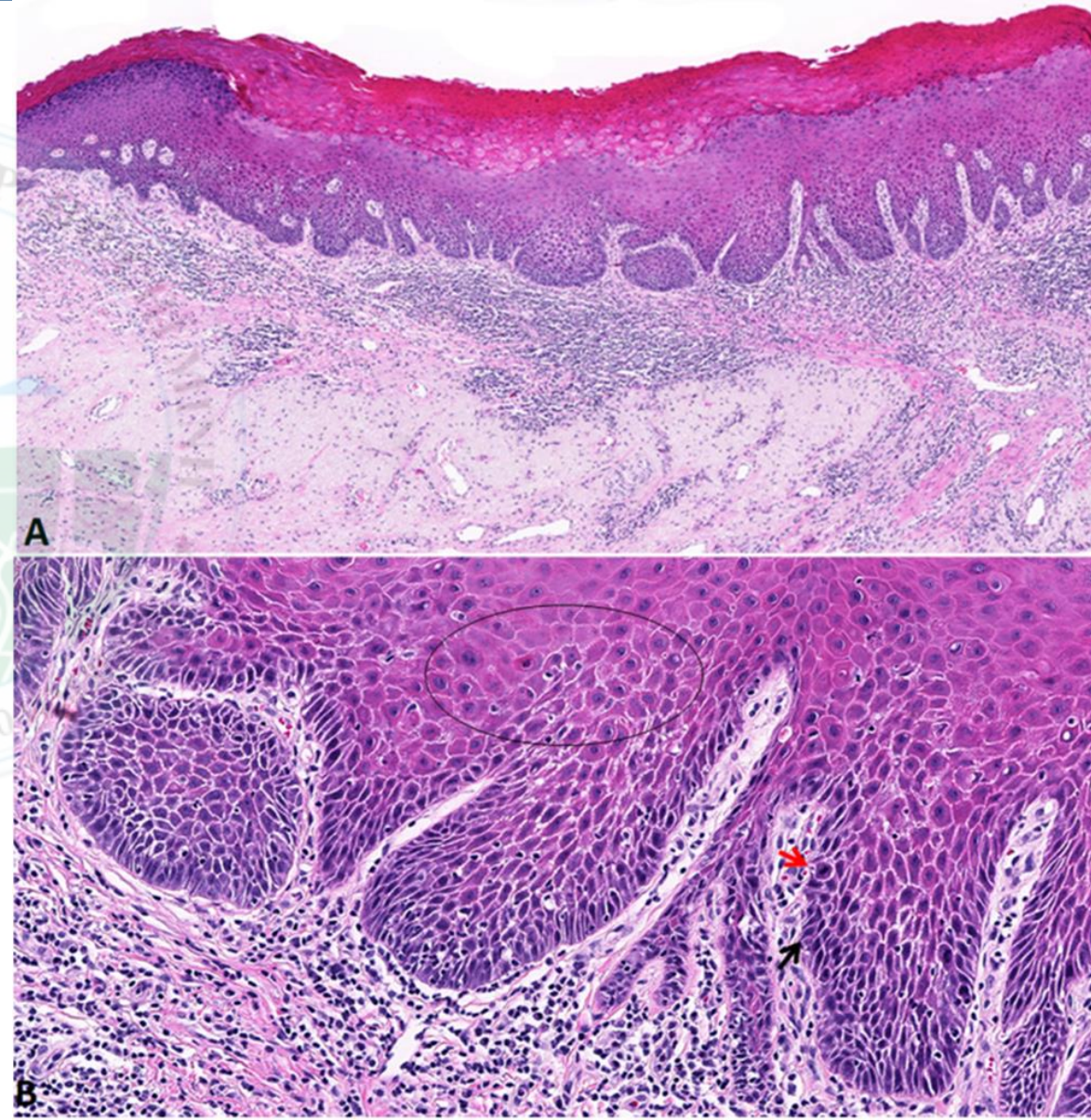
Tân sinh trong biểu mô âm hộ độc lập với HPV:

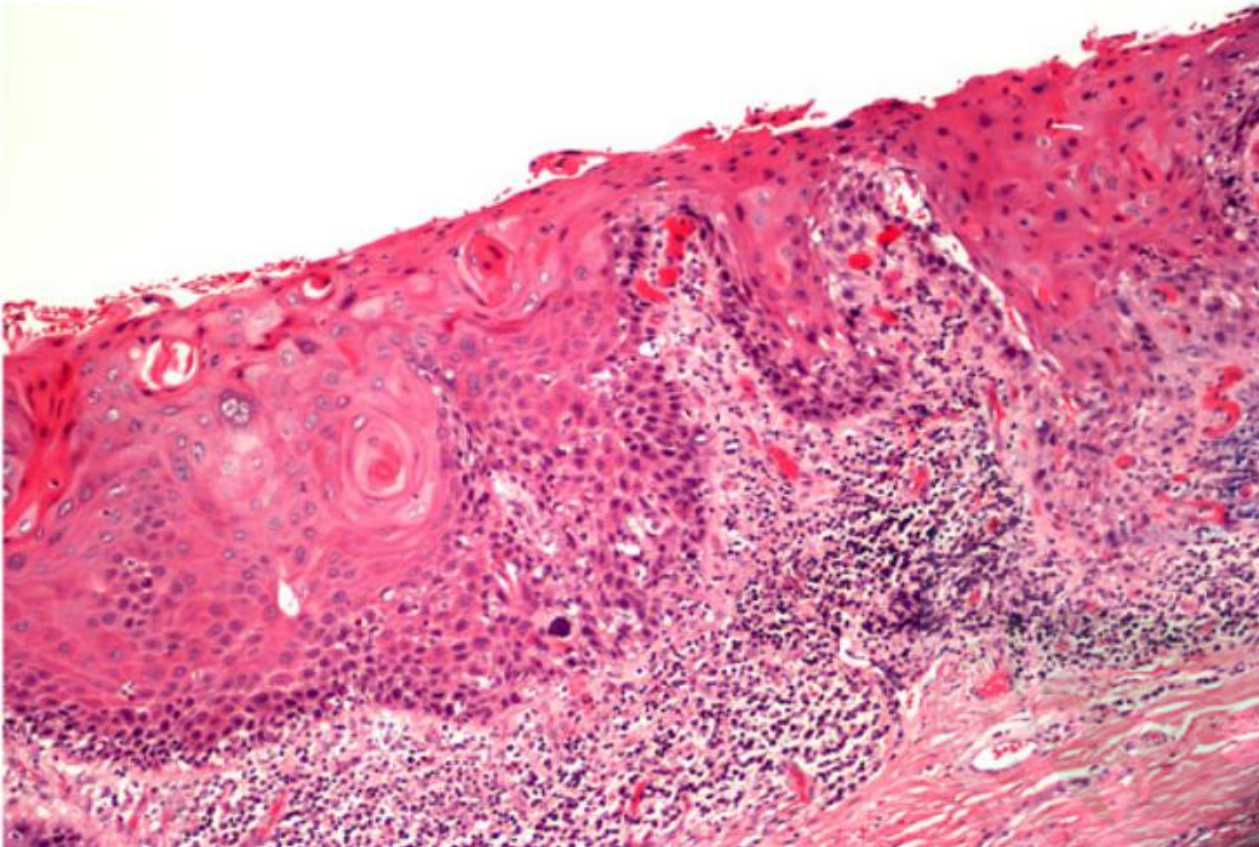
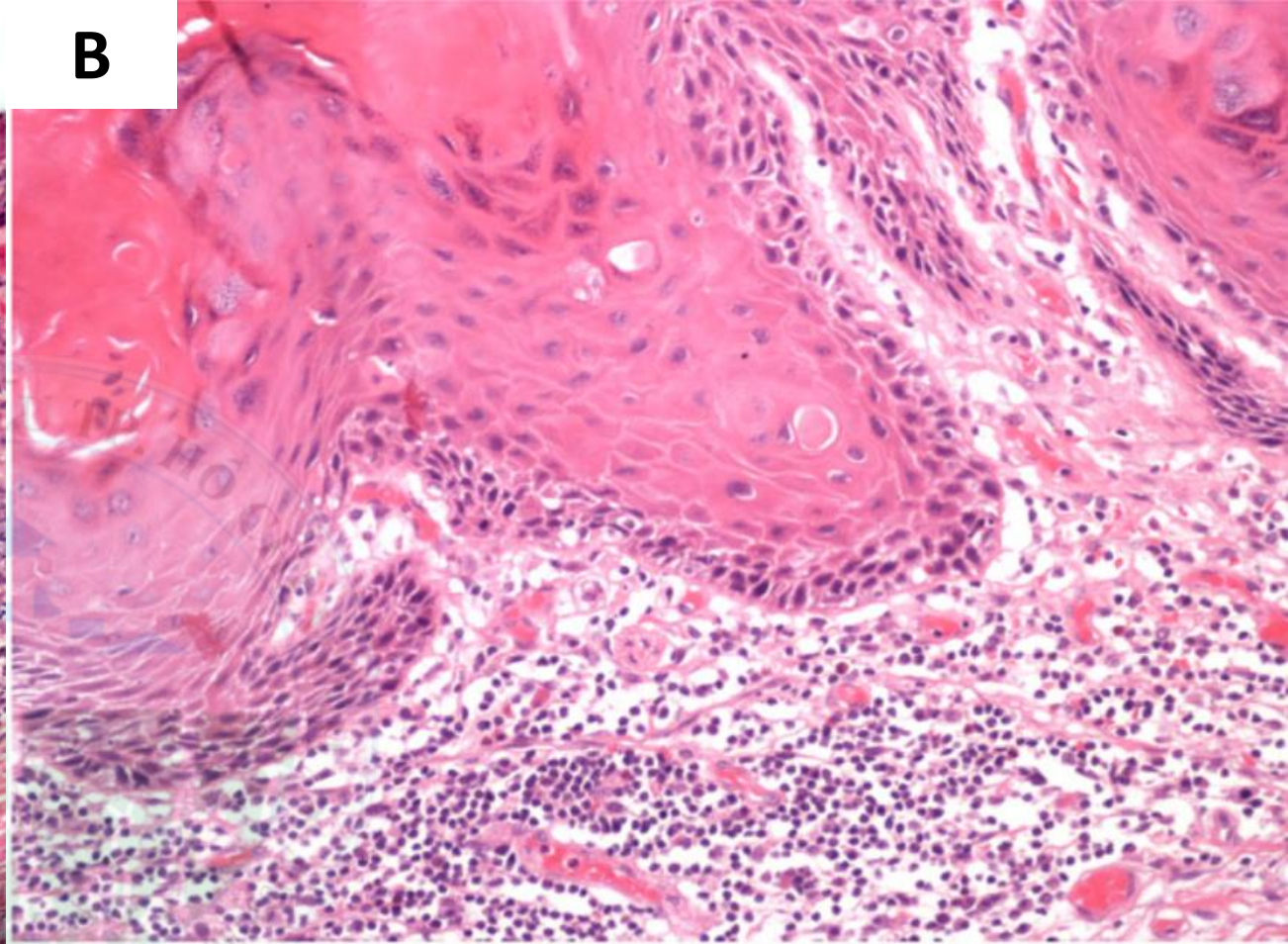
- Tân sinh trong biểu mô dạng biệt hóa (dVIN)

Tân sinh trong biểu mô âm hộ dạng biệt hóa (Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN))

Mô học:

- (1) tầng sừng, tầng gai, nghịch sừng
- (2) nhú bì kéo dài
- (3) tạo ổ tế bào biệt hóa gai, có thể tạo cầu sừng
- (4) hạt nhân lớn, cầu liên bào rõ
- (5) tế bào vùng đáy không điển hình
- (6) biệt hóa trung bình, tạo dạng đáy (giống HSIL)



A**B**

Hình: Tân sinh trong biểu mô âm hộ dạng biệt hóa (dVIN)

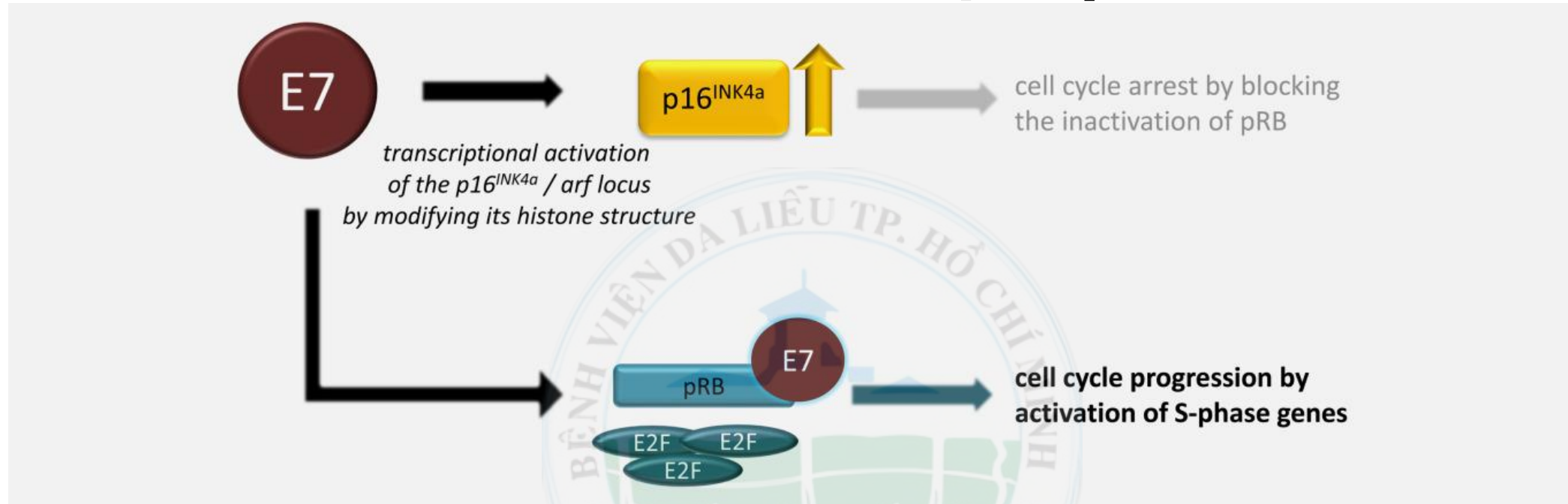
HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG CHẨN ĐOÁN VIN



Immunohistochemical markers that have been studied for HSIL, and dVIN.

Biomarker	Lesion(s) studied	Location	Molecular Functions*
p16 (CDKN2A) (Darragh et al., 2012; Lerma et al., 2002; Riethdorf et al., 2004; Rakislova et al., 2018; Faber et al., 2017; Watkins et al., 2019; Yang and Hart, 2020; Dong et al., 2015; Cheng et al., 2015; Hoevenaars et al., 2008; Jeffreys et al., 2018)	HSIL, dVIN	nucleus	transcription regulator; DNA binding; NF-κB binding; p53 binding; protein kinase binding; RNA binding; ubiquitin-protein ligase inhibitor activity
p53 (Yang and Hart, 2020; Jeffreys et al., 2018; Wellenhofer and Brustmann, 2012; Santos et al., 2004; Hantschmann et al., 2005; Liegl and Regauer, 2006; Rolfe et al., 2003; Vanin et al., 2002)	HSIL, dVIN	nucleus	transcription regulator; DNA binding; histone deacetylase regulator activity; protein heterodimerization/homodimerization activity
CCND1 (Lerma et al., 2002; Rolfe et al., 2001)	HSIL, dVIN	nucleus	transcription regulator; histone deacetylase binding; kinase activity
pRB (Lerma et al., 2002; Rolfe et al., 2001)	HSIL	nucleus	sequence-specific DNA binding; transcription factor; ubiquitin protein ligase binding
Ki-67/MIB-1 (van der Avoort et al., 2006; Hoevenaars et al., 2008)	HSIL, dVIN	nucleus	ATP binding; nucleotide binding; protein binding
HDAC1 (Samartzis et al., 2011)	HSIL	nucleus	transcription regulator; NF-kappaB binding; p53 binding
CTNNB1 (Li et al., 2013)	HSIL, dVIN	nucleus	transcription regulator; cadherin binding; chromatin binding; SMAD binding
CDH1 (Li et al., 2013)	HSIL**	plasma membrane	alpha-catenin binding; beta-catenin binding; cell adhesion molecule binding; cytoskeletal protein binding; gamma-catenin binding
SOX2 (Brustmann and Brunner, 2013)	HSIL, dVIN	nucleus	transcription regulator
γ-H2AX (Brustmann et al., 2011)	HSIL	nucleus	transcription regulator
Survivin (Brustmann et al., 2011; Wellenhofer and Brustmann, 2012)	HSIL	cytoplasm	chaperone binding; cofactor binding; cysteine-type endopeptidase inhibitor activity involved in apoptotic process; enzyme binding; protein heterodimerization / homodimerization activity; Ran GTPase binding; tubulin binding
GATA3 (Goyal et al., 2018)	HSIL, dVIN	nucleus	transcription regulator; HMG box domain binding; interleukin-2 receptor binding
MCM2 (Chen et al., 2010)	HSIL	nucleus	enzyme - 3'-5' DNA helicase activity; ATP binding; histone binding
TOP2A (Chen et al., 2010)	HSIL	nucleus	enzyme - ATPase activity; histone deacetylase binding; ubiquitin binding
hTERT (Wellenhofer and Brustmann, 2012)	HSIL	nucleus	enzyme - nucleotidyltransferase activity; protein binding; tRNA binding
p-S6 (Pinto et al., 2013)	HSIL, dVIN	nucleus	mRNA binding; protein binding; structural constituent of ribosome
STMN1 (Nooij et al., 2016)	HSIL	cytoplasm	protein binding; tubulin binding
FSCN1 (Stewart and Crook, 2014)	HSIL, dVIN	cytoplasm	actin binding; cadherin binding; RNA binding
CK17 (Podoll et al., 2016; Dasgupta et al., 2018)	HSIL, dVIN	cytoplasm	MHC class II protein binding / receptor activity; structural constituent of cytoskeleton
AKT1 (Ekeowa-Anderson et al., 2012)	HSIL	cytoplasm	enzyme - kinase activity, transferase activity; calmodulin binding
MMP2 (Bovo et al., 2004)	HSIL	extracellular space	enzyme - hydrolase activity, metalloendopeptidase activity
CK13 (Dasgupta et al., 2018)	dVIN	cytoplasm	protein binding; structural molecule activity
ER (Zannoni et al., 2011)	dVIN	nucleus	ligand-dependent receptor; DNA binding; transcription factor binding
PR (Zannoni et al., 2011)	dVIN	nucleus	ligand-dependent receptor; DNA binding

Hóa mô miễn dịch p16



Protein p16INK4a (p16):

- Một protein ức chế u, phosphoryl hóa protein retinoblastoma (pRb)
- Thông thường Rb gắn với E2F sẽ ngăn cản sự hoạt hóa chu trình tế bào đi vào pha S
- Khi nhiễm HPV:
 - E7 tương tác với pRb, tạo ra sự giải phóng E2F
 - Phá vỡ protein của gen Rb
 - Sự phát triển chu kỳ tế bào không kiểm soát
 - Biểu hiện quá mức **p16INK4a (p16)**


HMMD

p16 (+) block trong tổn thương có nhiễm HPV nguy cơ cao

Hóa mô miễn dịch p16

- Sự biểu hiện quá mức p16 là một dấu ấn sinh học thay thế để phát hiện nhiễm HPV nguy cơ cao
- p16(+) trong carcinoma tế bào gai vùng đầu mặt cổ là yếu tố tiên lượng đáp ứng điều trị xạ trị
- p16 (+) trong carcinoma tế bào gai âm hộ do HPV nguy cơ cao (SE 86,4%, SP 93,8%)
- p16 (-) trong các tổn thương do nhiễm HPV nguy cơ thấp và VIN độc lập HPV
- p16 không dùng để phân grade trong tổn thương biểu mô

Prognostic value of HPV-PCR, p16 and p53 immunohistochemical status on local recurrence rate and survival in patients with vulvar squamous cell carcinoma

A. W. Pouwer¹ · N. C. te Grootenhuys²  · F. Hinten¹ · G. H. de Bock³ · A. G. J. van der Zee² · W. J. G. Melchers⁴ · M. H. M. Oonk² · J. A. de Hullu¹ · H. Hollema⁵ · J. Bulten⁶

Received: 5 May 2023 / Revised: 23 October 2023 / Accepted: 26 October 2023
© The Author(s) 2023

International Journal of Gynecological Pathology
35:385–393, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore
© 2015 International Society of Gynecological Pathologists

Original Article

p16 Immunostaining Allows for Accurate Subclassification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Into HPV-Associated and HPV-Independent Cases

Angela S. Cheng, B.Sc., Anthony N. Karnezis, M.D., Ph.D., Suzanne Jordan, M.Sc., F.I.M.L.S.,
Naveena Singh, F.R.C.Path., Jessica N. McAlpine, M.D., and C. Blake Gilks, M.D.

**Độ nhạy 86.4%, độ đặc hiệu 93.8%
trong VSCC**

**Độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 98,4%
trong VSCC**

GIÁ TRỊ NHUỘM KÉP P16/KI67 TRONG PHÂN LOẠI CÁC TRƯỜNG HỢP BẤT THƯỜNG TẾ BÀO ASC, LSIL

Phạm Thị Mây⁽¹⁾, Lê Trung Thọ⁽²⁾, Lê Hoài Chương⁽¹⁾, Vũ Văn Dư⁽¹⁾, Lê Quang Vinh⁽¹⁾
 (1) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, (2) Trường Đại học Y Hà Nội

DOI 10.46755/vjog.2019.3.1077

Bảng 2. Đối chiếu kết quả xét nghiệm HPV với mô bệnh học các trường hợp ASC

hrHPV \ MBH	HSIL	LSIL, lành tính	Tổng	Se	Sp	PPV	NPV
Dương tính	16	17	33	94,1	43,3	48,5	92,9
Âm tính	1	13	14				
Tổng	17	30	47				

Giá trị của xét nghiệm HPV trong các trường hợp TBH ASC: độ nhạy: 94,1%, độ đặc hiệu: 43,3%, giá trị dự báo dương tính: 48,5%, giá trị dự báo âm tính: 92,9%.

Bảng 3. Đối chiếu kết quả xét nghiệm HPV với mô bệnh học các trường hợp LSIL

hrHPV \ MBH	HSIL	LSIL, lành tính	Tổng	Se	Sp	PPV	NPV
Dương tính	17	30	47	89,5	28,6	36,2	85,7
Âm tính	2	12	14				
Tổng	19	42	61				

Giá trị của xét nghiệm HPV trong trường hợp TBH LSIL: Độ nhạy: 89,5%, độ đặc hiệu: 28,6%, giá trị dự báo dương tính: 36,2%, giá trị dự báo âm tính: 85,7%.

Hóa mô miễn dịch p16

Định nghĩa biểu hiện bình thường trong biểu mô gai:

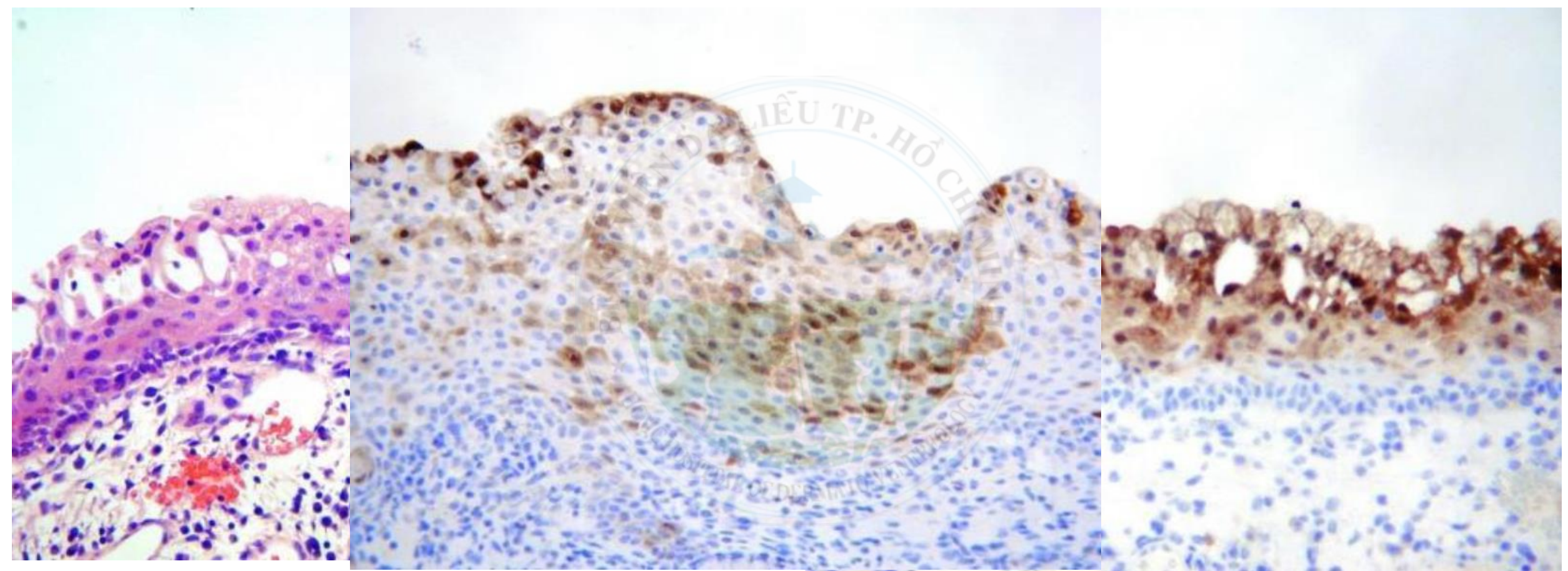
- Không biểu hiện
- Dương phản ứng, dương yếu trong các tổn thương viêm

Định nghĩa biểu hiện bất thường trong biểu mô gai:

đủ tất cả các đặc điểm sau:

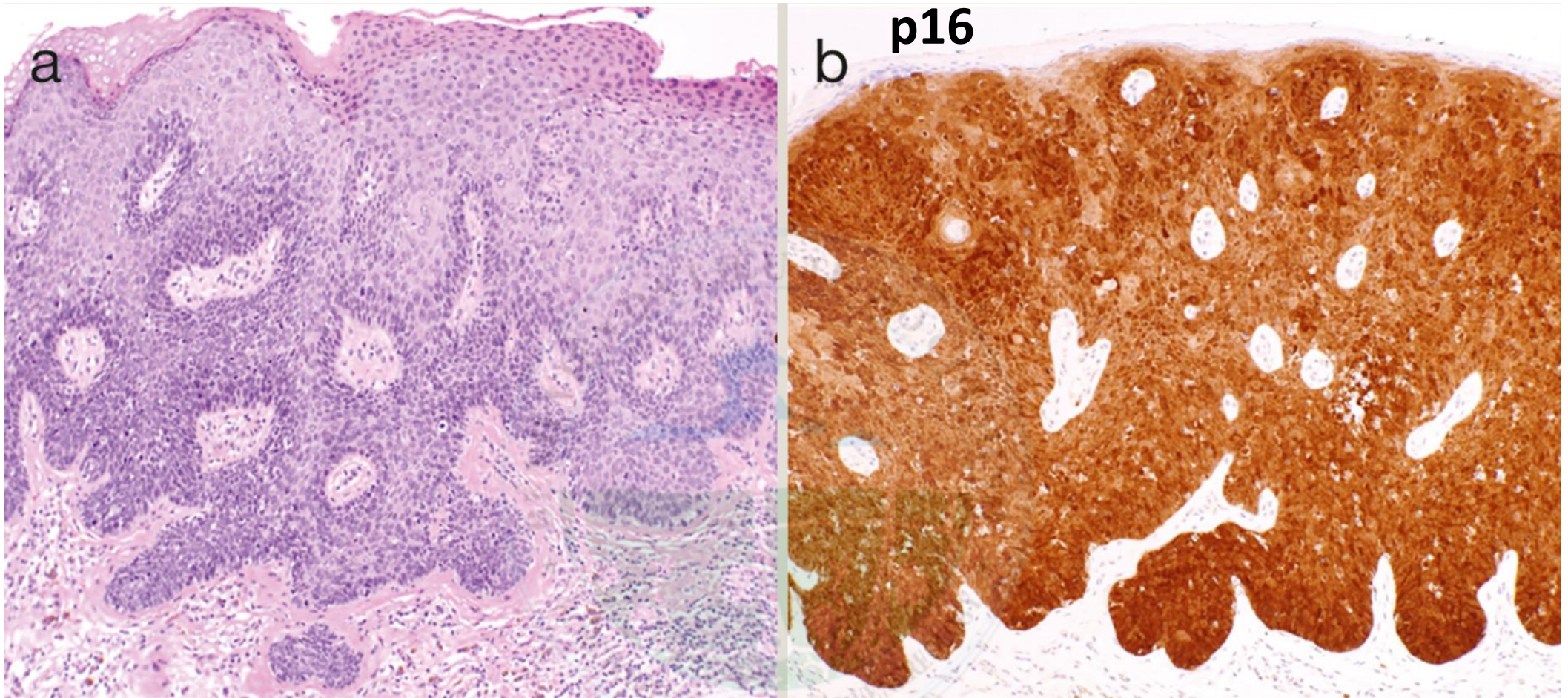
- Dương mạnh và liên tục tất cả tế bào đáy và cận đáy, xu hướng lan lên bề mặt.
- Lan lên bề mặt phải chiếm ít nhất 1/3 dưới biểu mô
- Biểu hiện bất thường phải ít nhất 6 hàng tế bào

Hóa mô miễn dịch p16



p16 dương yếu dạng mỏng

p16 dương rải rác



p16 dương block

Tổn thương trong biểu mô gai độ cao (HSIL)

Hóa mô miễn dịch p53

VIN do HPV

- HPV E6 gắn p53 gây thoái giáng p53 làm tế bào mất khả năng chết theo chương trình



VIN độc lập HPV:

- Đột biến p53 (dVIN~70%)



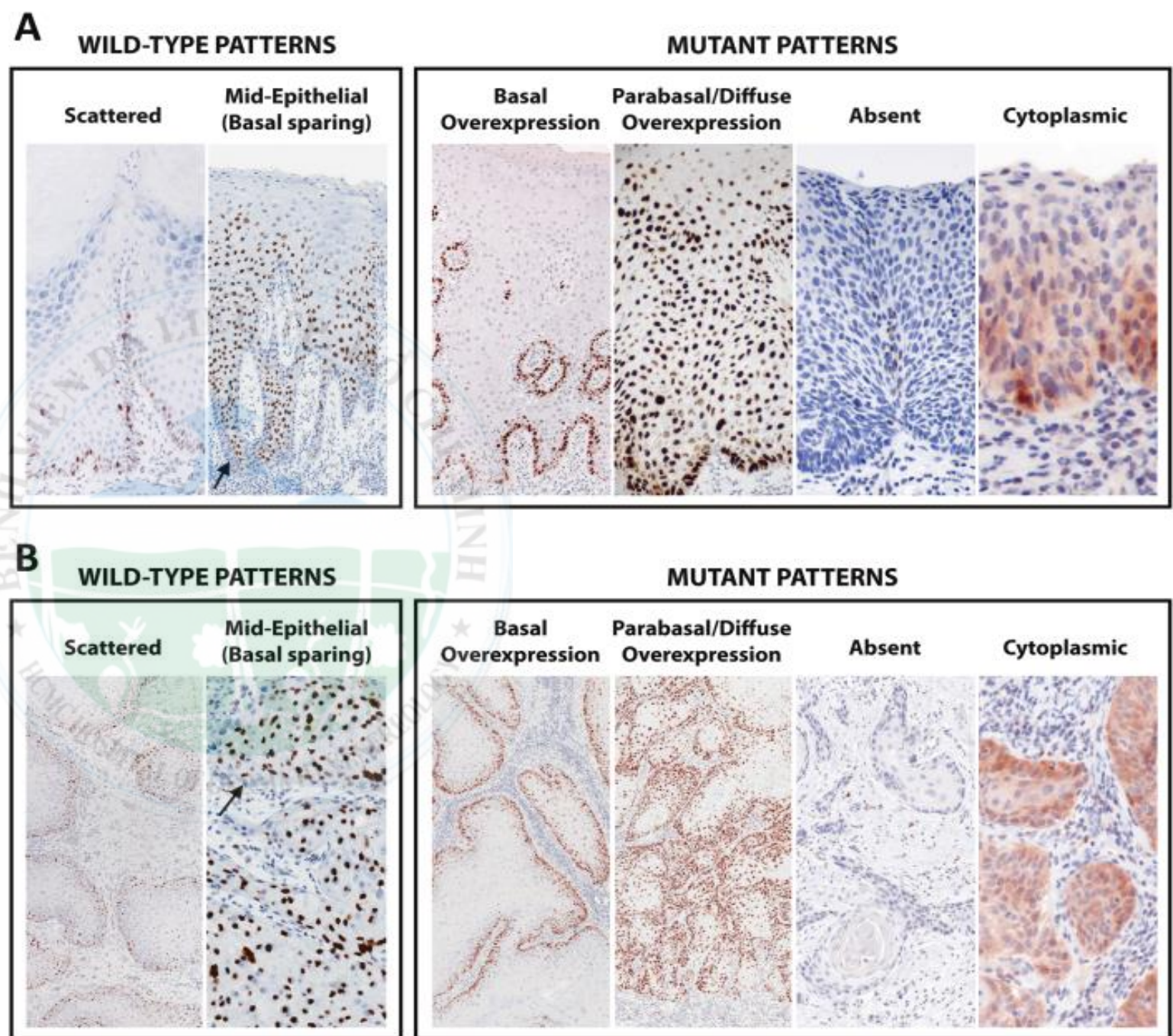
- Không có đột biến p53



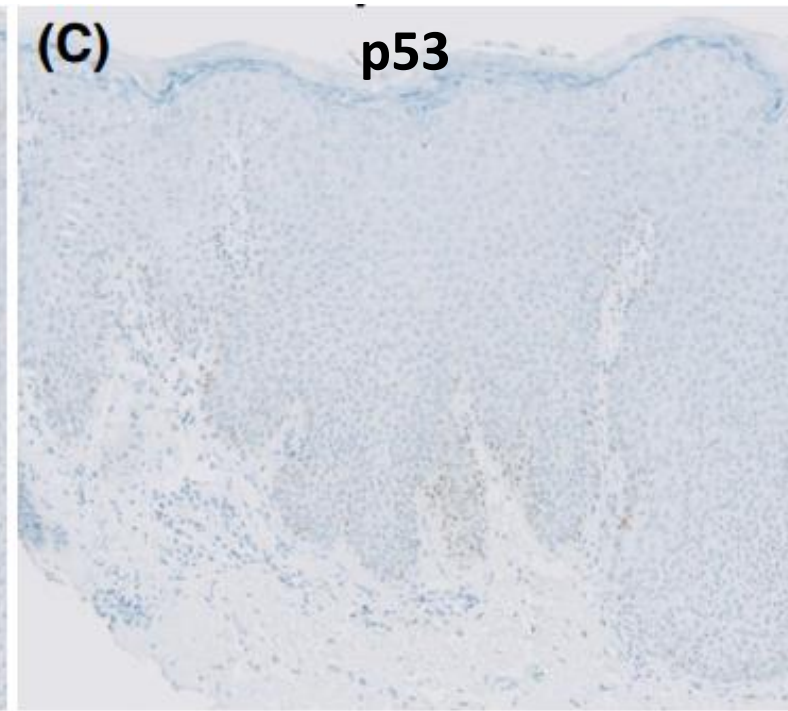
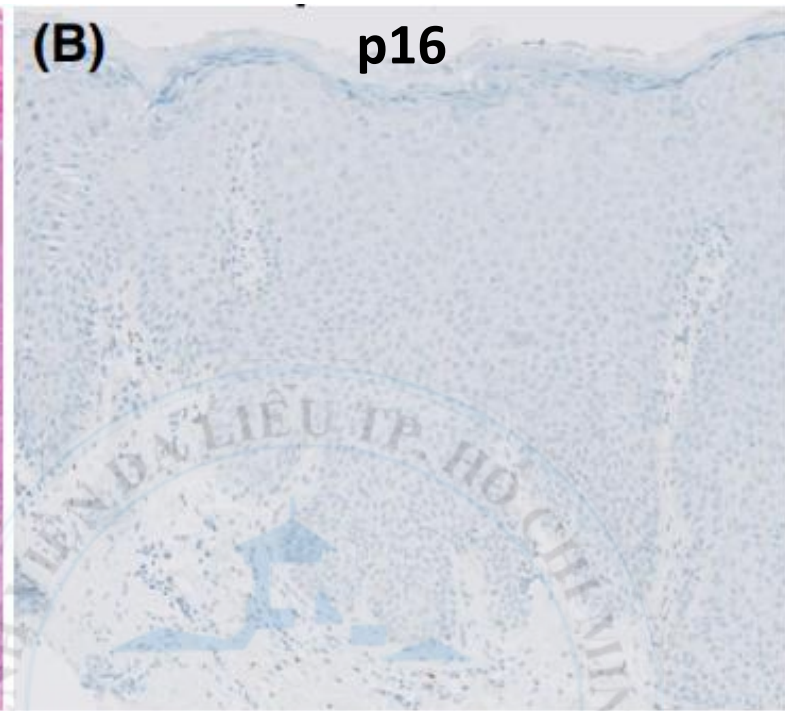
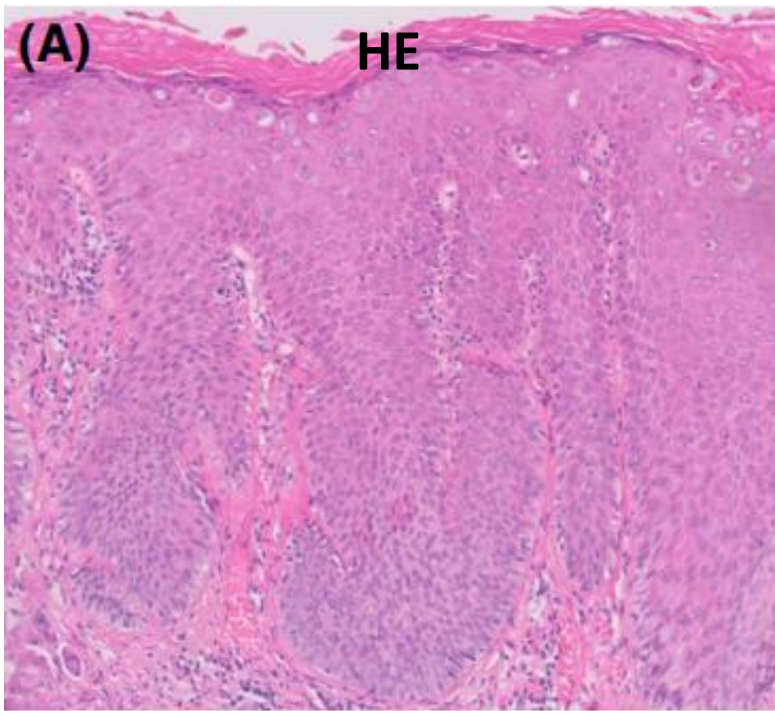
Bảng: Tóm tắt - phân loại hình dạng mô học nhuộm hóa mô miễn dịch p53 liên quan đột biến TP53

	Hình dạng mô học	Định nghĩa
TP53 dạng hoang dại (wild-type Patterns)	<ol style="list-style-type: none">1. Rải rác2. Ở thượng bì giữa	<ul style="list-style-type: none">• Nhuộm hạt nhân không đồng nhất ở lớp đáy và lớp cận đáy• Nhuộm dương mạnh ở lớp thượng bì giữa, nhạt ở vùng đáy
TP53 dạng đột biến (mutant Patterns)	<ol style="list-style-type: none">1. Biểu hiện quá mức vùng đáy2. Biểu hiện quá mức/ lan tỏa vùng cận đáy3. Không thấy (null)4. Bào tương	<ul style="list-style-type: none">• Dương mạnh đồng nhất 80% tế bào đáy• Dương mạnh đồng nhất 80% tế bào đáy và lan xuống vùng cận đáy• Âm tính hoàn toàn• Dương bào tương

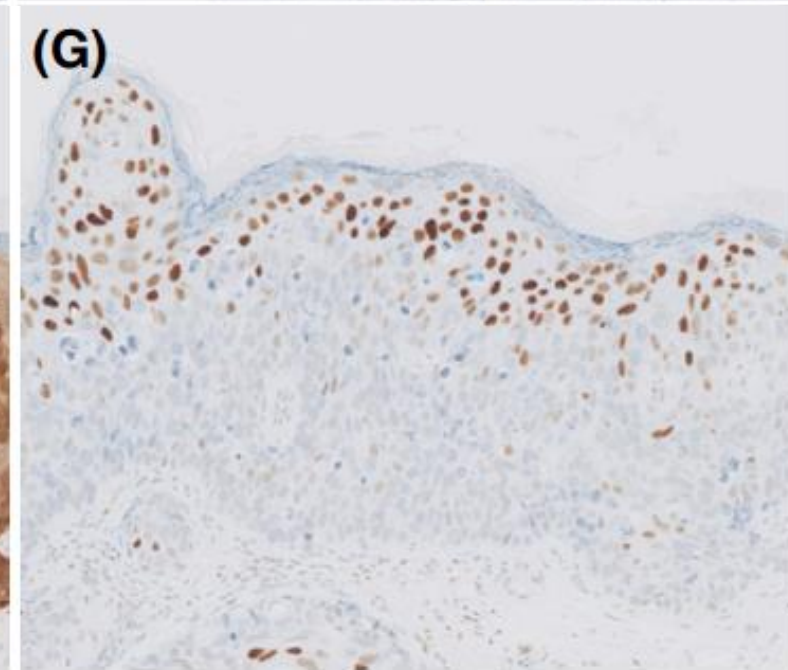
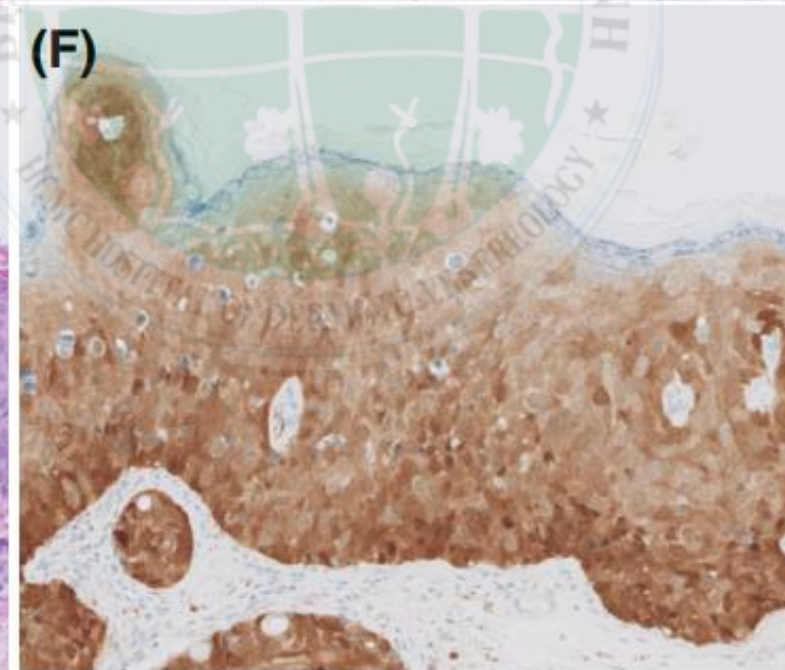
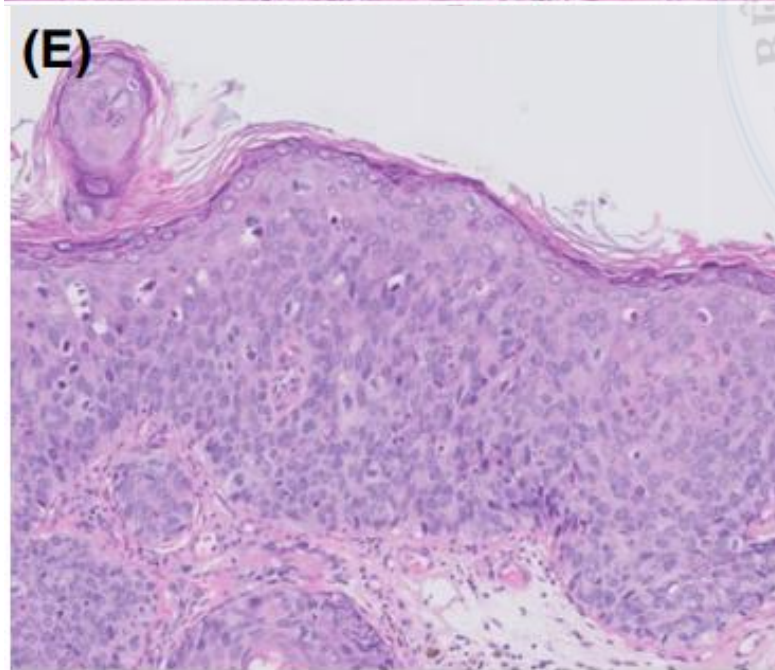
Hình : Các hình dạng mô học nhuộm hóa mô miễn dịch p53:
 A: p53 trong VIN
 B: p53 trong VSCC

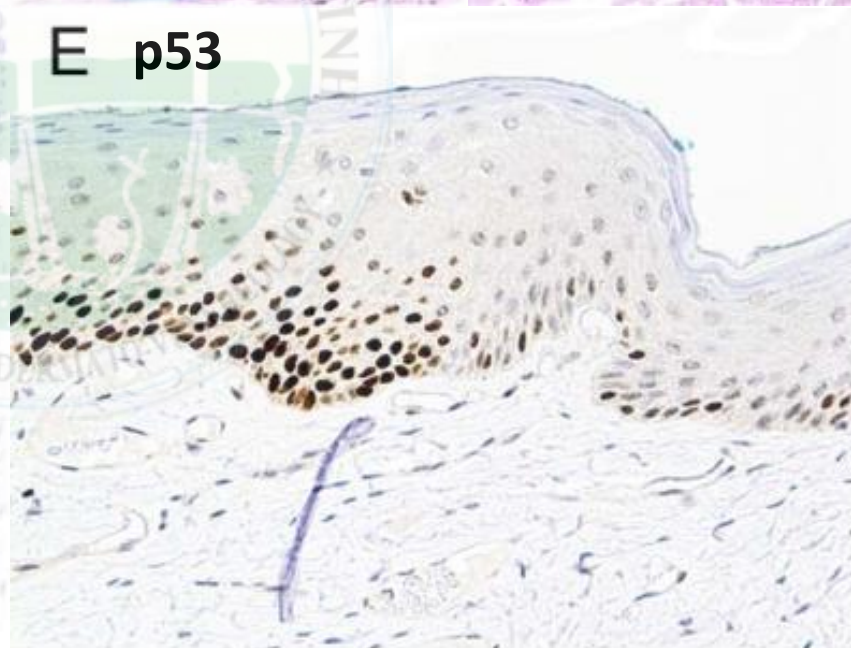
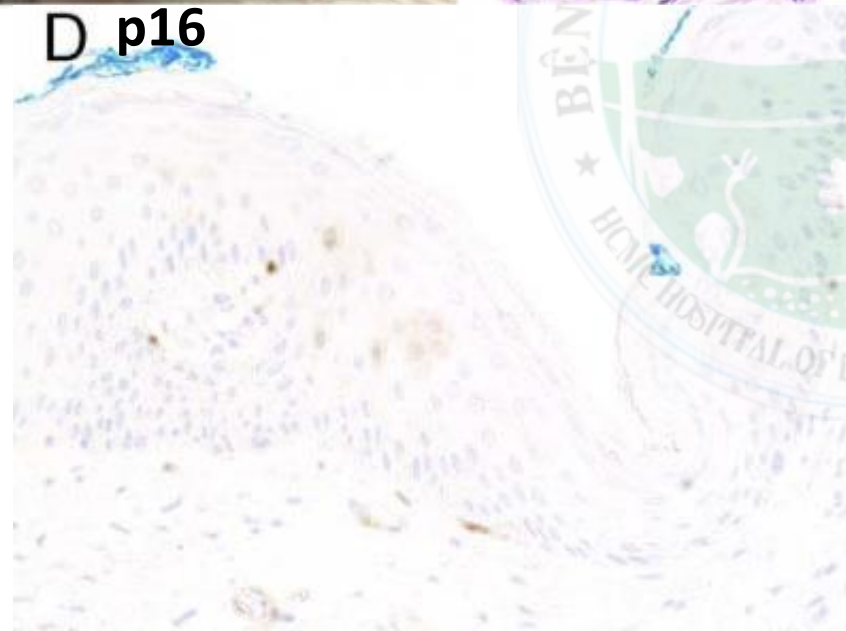
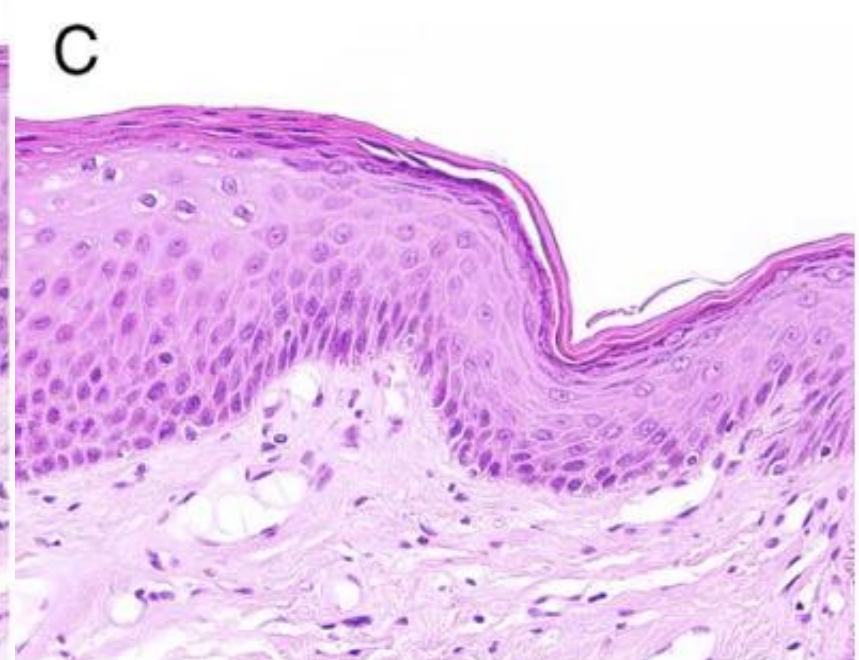
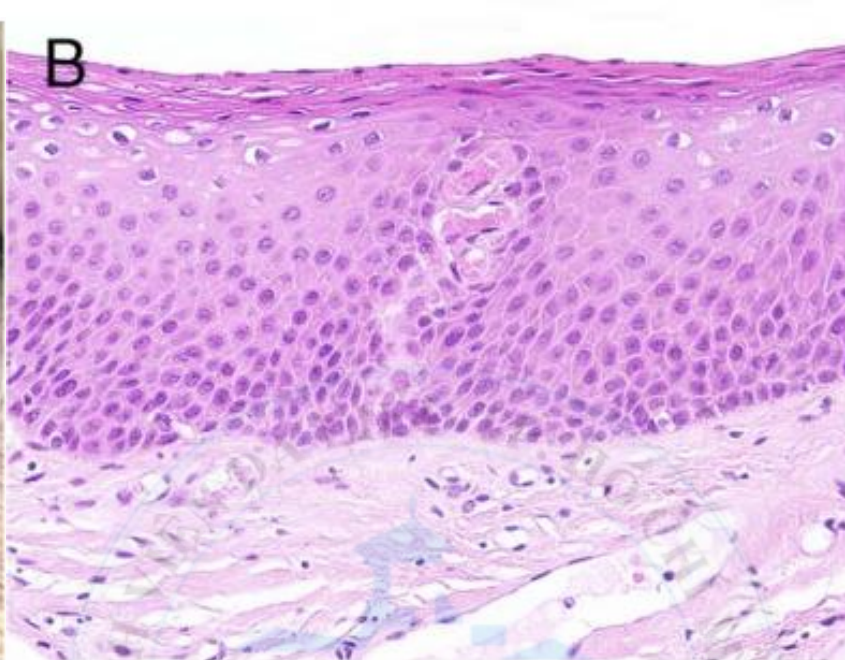


LSIL



HSIL





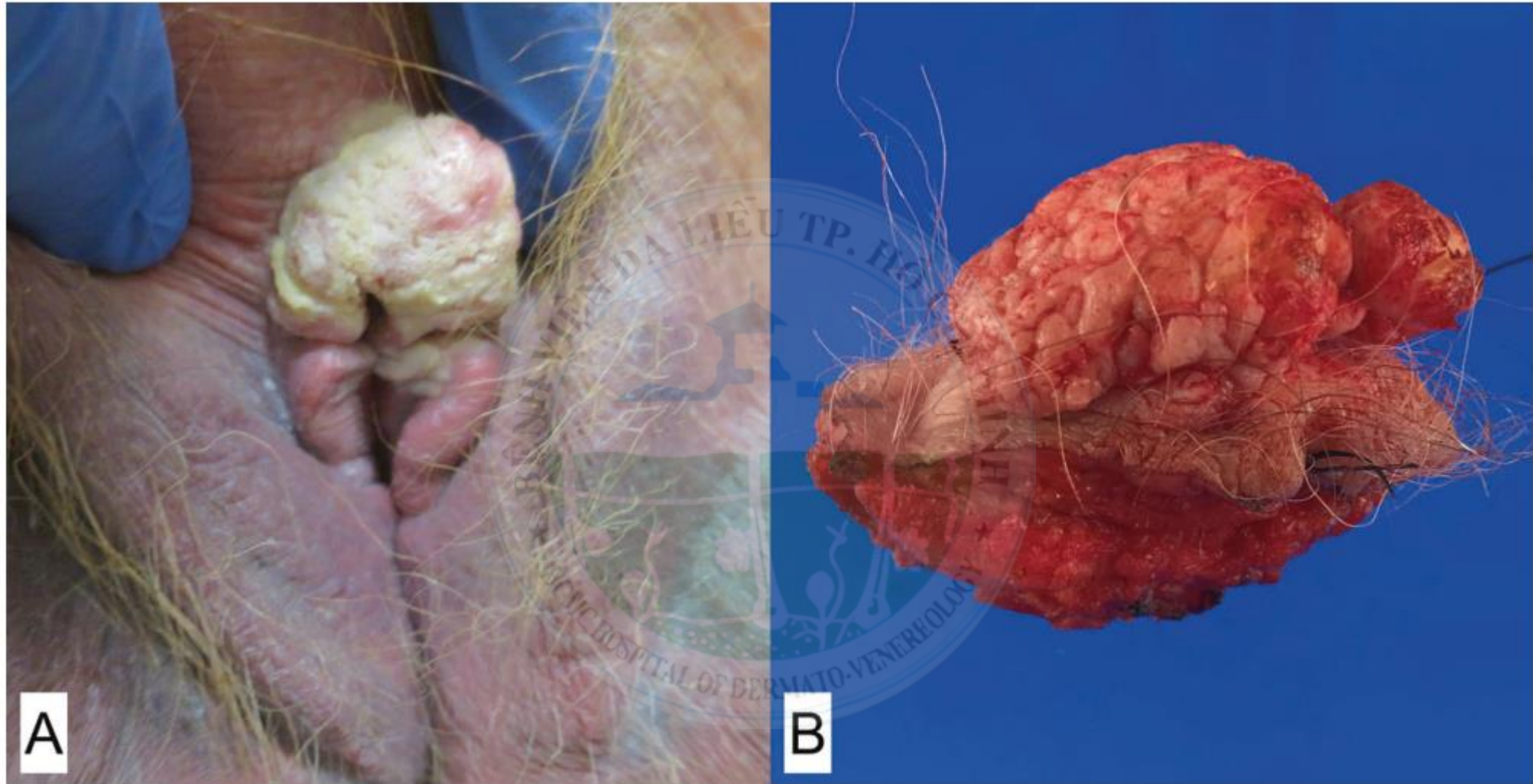
Hình: Tân sinh trong biểu mô âm hộ dạng biệt hóa (dVIN) trên nền lichen xơ teo

Tổn thương trong biểu mô âm hộ do HPV		Tân sinh trong biểu mô âm hộ độc lập HPV	
Tổn thương trong biểu mô âm hộ độ thấp (LSIL)	Tổn thương trong biểu mô âm hộ độ cao (HSIL)	Tân sinh trong biểu mô âm hộ dạng biệt hóa (dVIN)	?
p16 (-) p53 (+) wt	p16 (+) block p53 (+) wt	p16 (-) p53 (+) mut	p16 (-) p53 (+) wt

HPV-independent, p53-wild-type verruciform acanthotic VIN (HPVi (p53wt) vaVIN)

Các tổn thương có đặc điểm sau:

- Tăng gai và/hoặc cấu trúc dạng mụn cóc
- Biệt hóa gai thay đổi (tăng sừng có/không nghịch sừng, giảm/mất hạt)
- Không có bất thường về tế bào
- p16 (-)
- p53 (+) dạng hoang dại



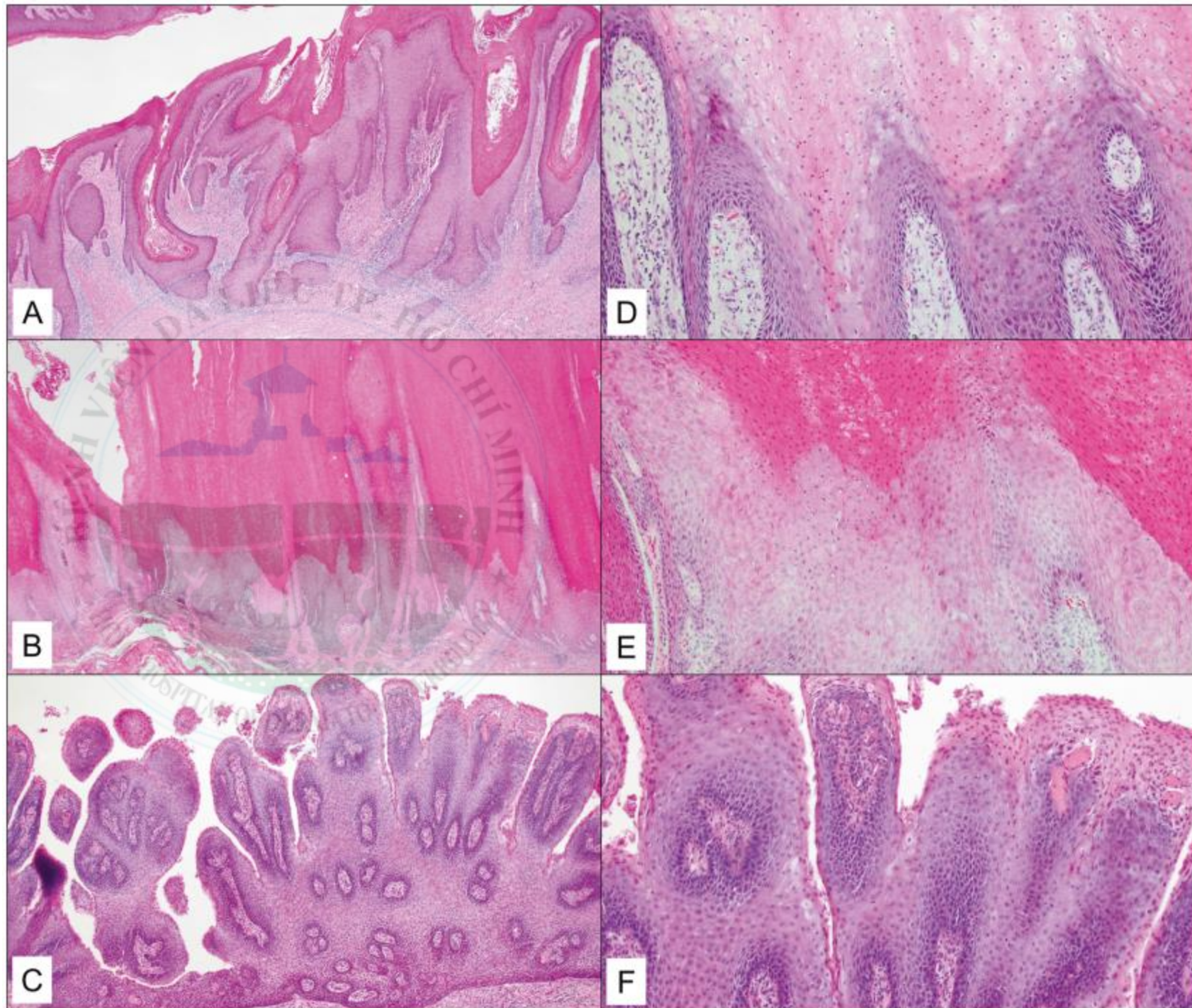
HPV-independent, p53-wild-type verruciform acanthotic VIN

HPV-independent, p53-wild-type verruciform acanthotic VIN

(A–C) Tạo nhú đa dạng

(C) Giảm hạt, thượng bì giữa và trên màu hồng nhạt, parakeratosis

(D–F) Không thấy bất thường tế bào (nhân lớn, đa dạng, mất phân cực)



HPV-INDEPENDENT, p53-WILD-TYPE VERRUCIFORM ACANTHOTIC VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

**Differentiated Exophytic
Vulvar Intraepithelial Lesion
(DEVIL)**

**Verruciform
lichen simplex
chronicus
(vLSC)**

**Vulvar acanthosis with
altered differentiation
(VAAD)**

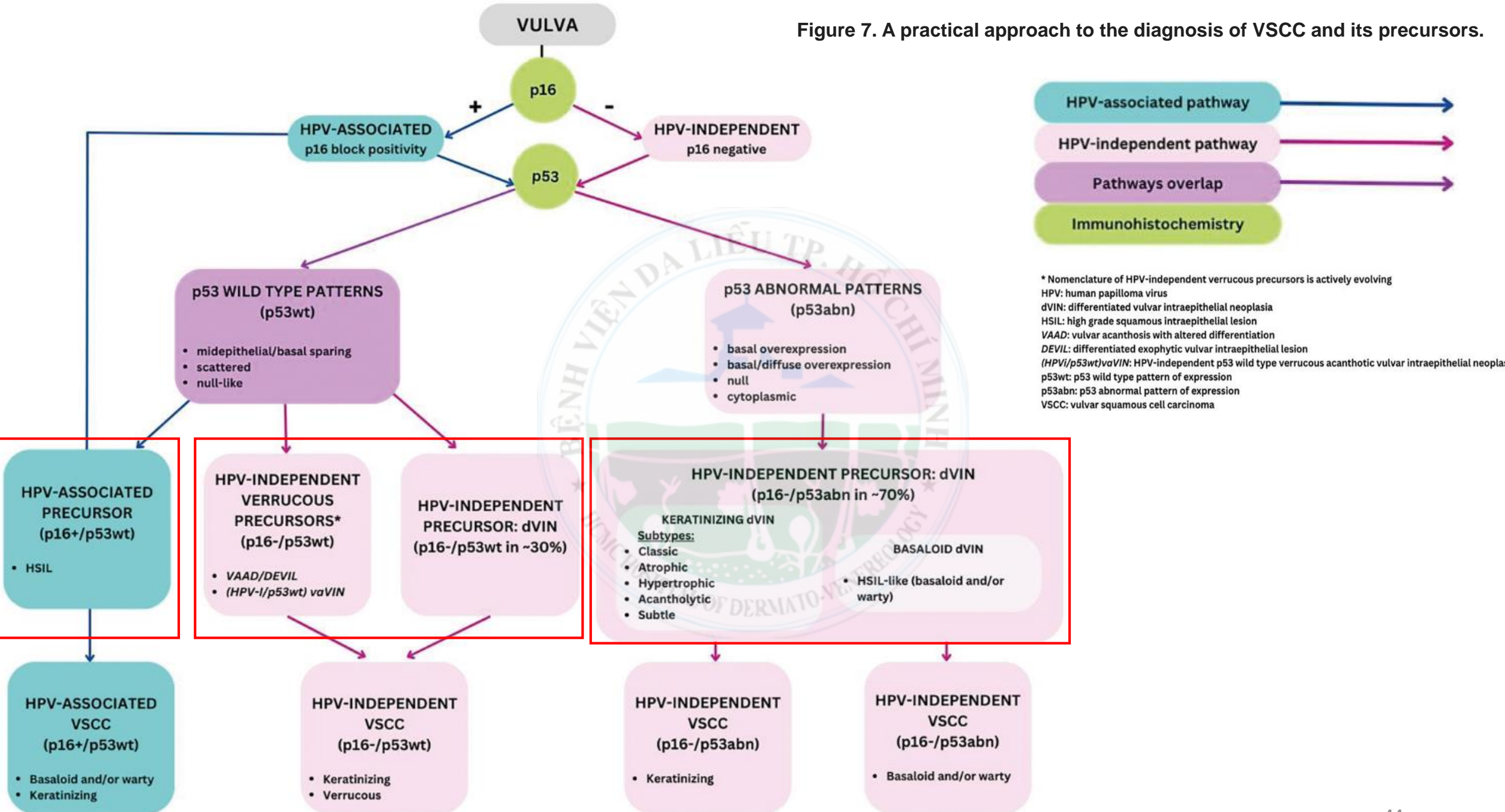
**Hypertrophic
lichen sclerosis**

Chẩn đoán phân biệt HPV1 (P53wt) VaVIN

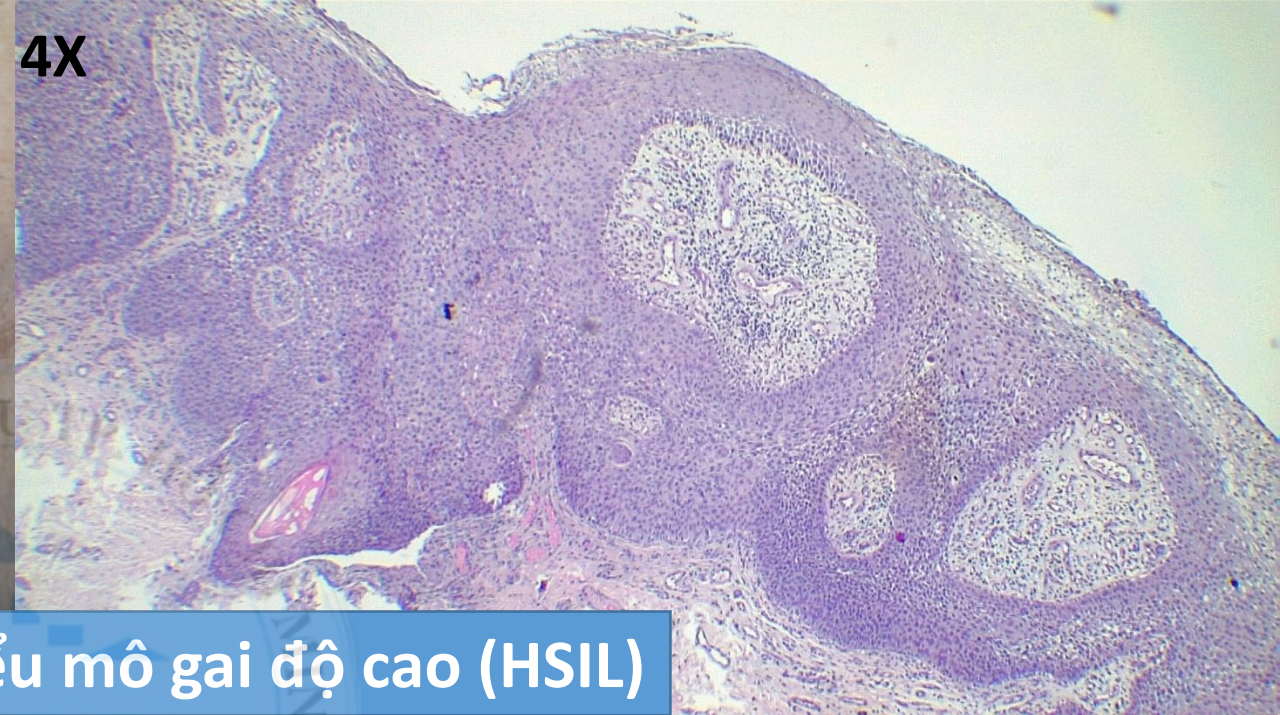
- HSIL dạng tăng gai hoặc HSIL like-LSC
- Sùi mào gà dạng exophytic
- Lichen simplex chronicus (LSC)
- Lichen xơ hóa
- Vảy nến
- U vàng dạng mụn cóc
- Bệnh lý nang lông
- Keratoacanthoma



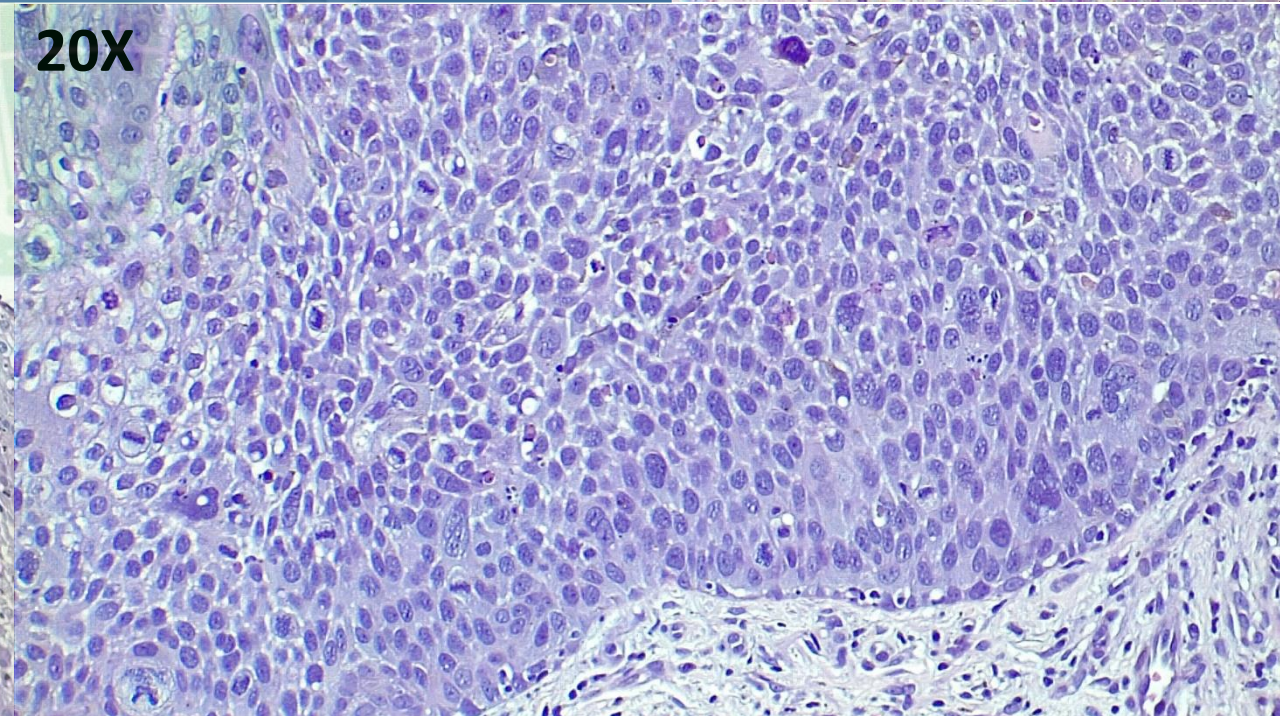
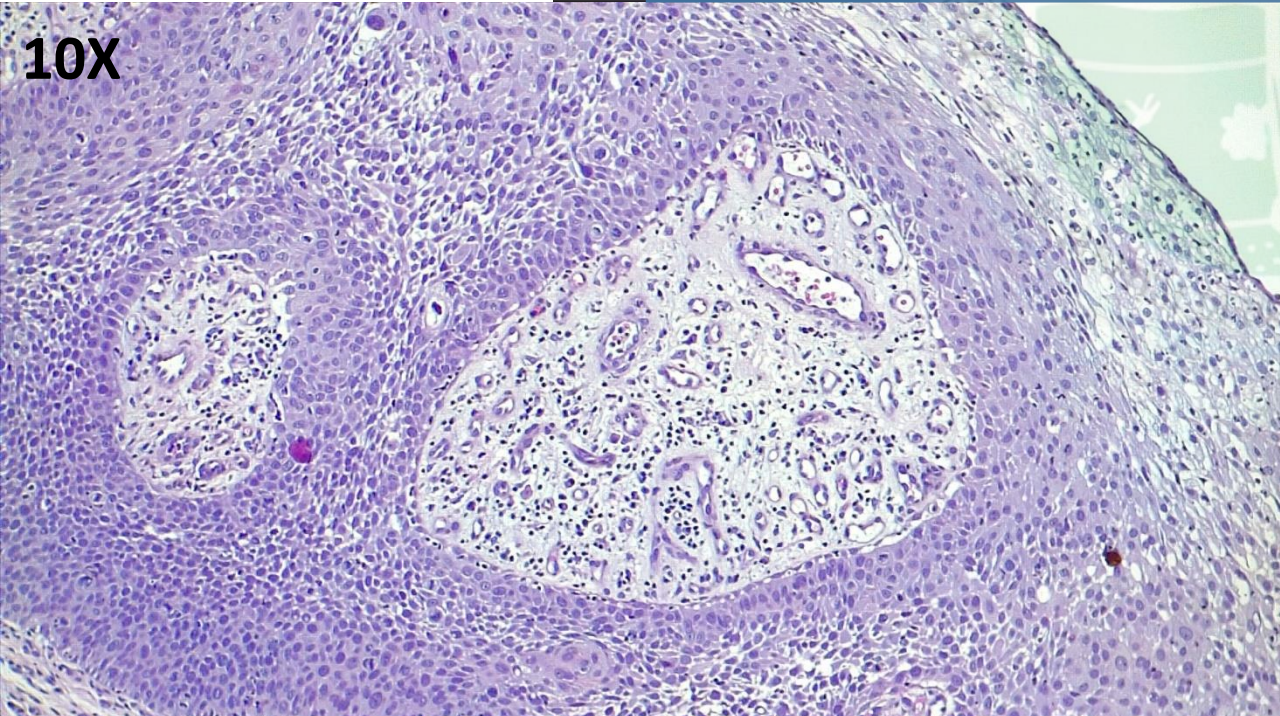
Figure 7. A practical approach to the diagnosis of VSCC and its precursors.



**BN 50 tuổi, sùi,
mảng tăng sắc tố**



Tổn thương trong biểu mô gai độ cao (HSIL)



10X

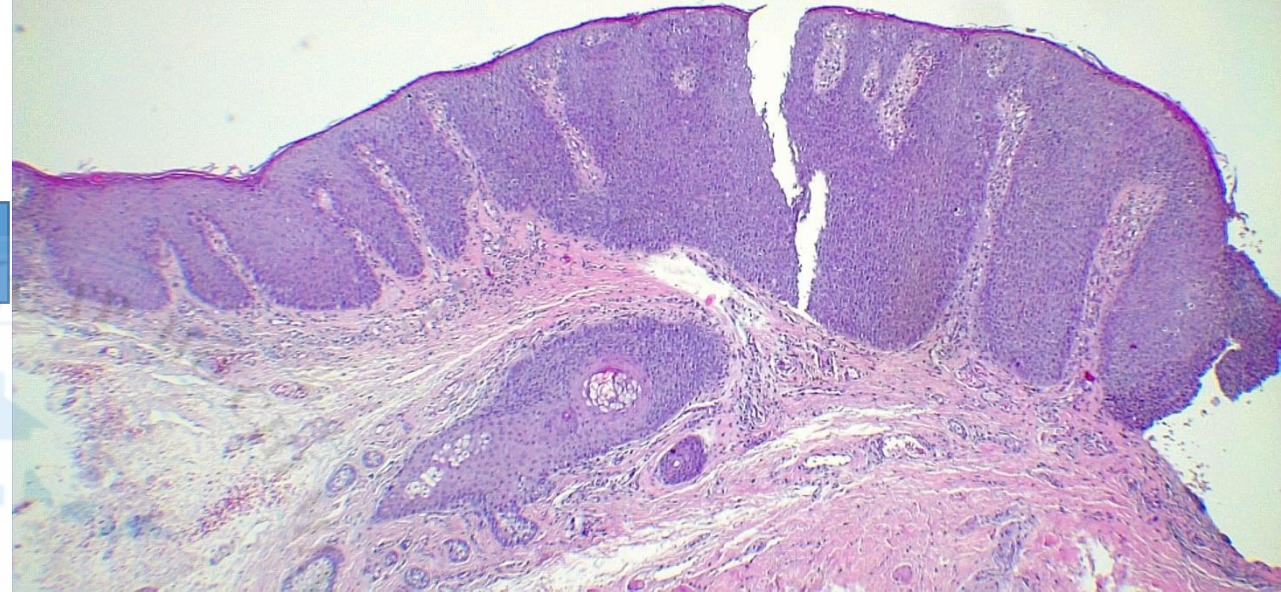
20X

BN 15 tuổi, sản sùi âm hộ và hậu môn

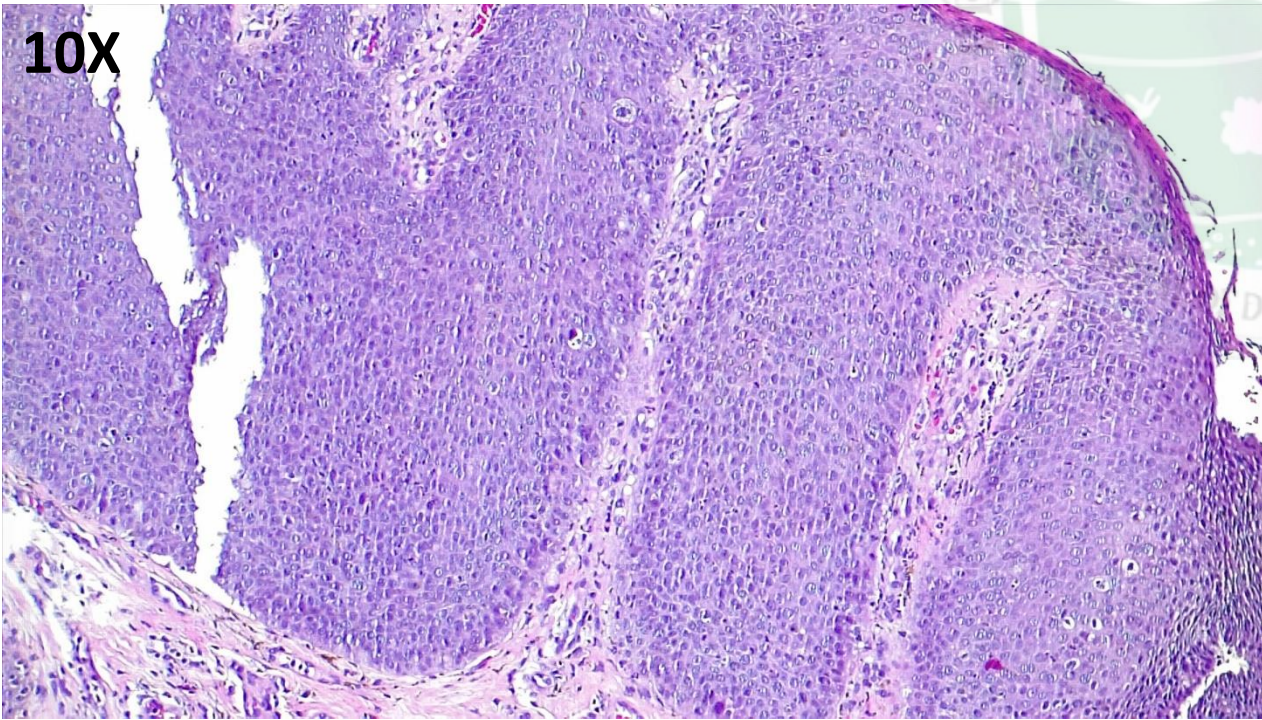
Tổn thương trong biểu mô gai độ cao (HSIL)

P16(+)?
P53(+) dạng hoang dại?

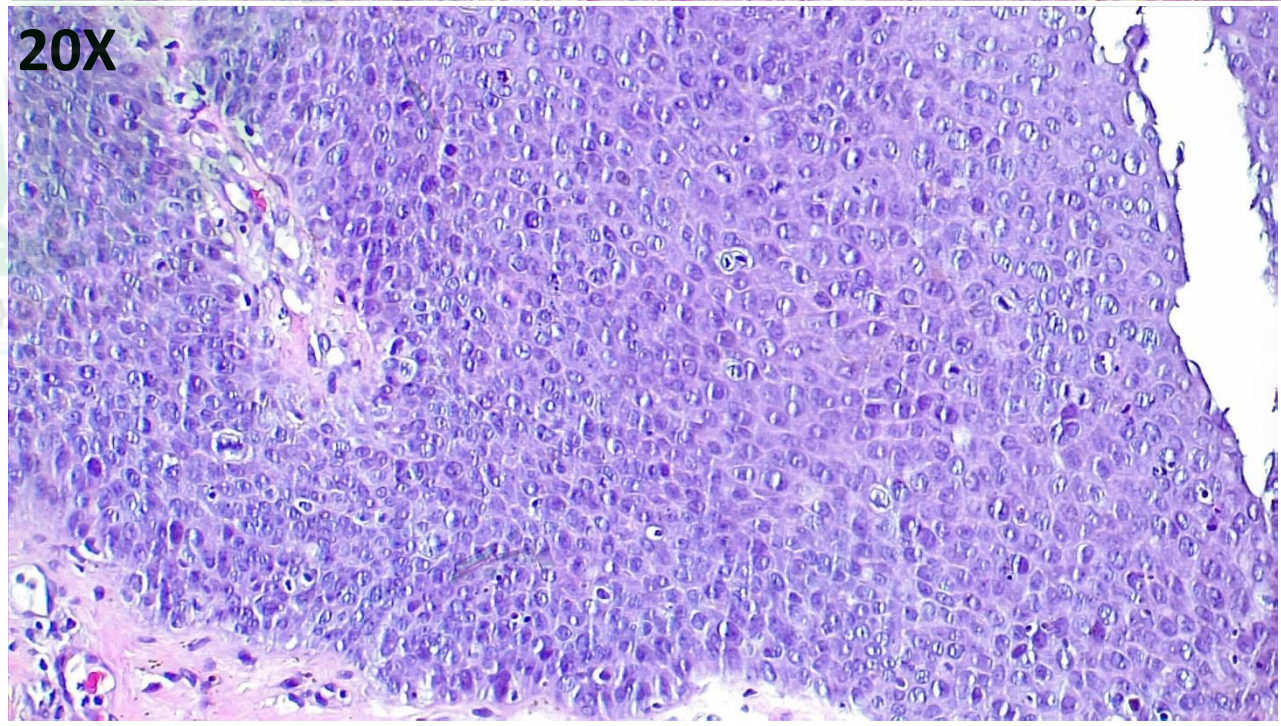
4X



10X



20X



TÓM TẮT

- Tân sinh trong biểu mô âm hộ (VIN): tổn thương tiền ung thư âm hộ.
- Nguyên nhân: nhiễm HPV, bệnh lý viêm mạn tính ở âm hộ: lichen xơ hóa, đặc biệt lichen xơ teo.
- Có đến 40% trường hợp bệnh không biểu hiện lâm sàng và chưa có phương pháp tầm soát hiệu quả.
- Phân loại: VIN do HPV và VIN độc lập HPV
- dVIN tiến triển đến VSCC nhanh, tiên lượng xấu hơn HSIL
- Hóa mô miễn dịch p16, p53 có vai trò quan trọng trong phân loại VIN
- Sự phối hợp lâm sàng và giải phẫu bệnh giúp bệnh nhân chẩn đoán và điều trị bệnh sớm, giảm nguy cơ tiến triển thành ung thư

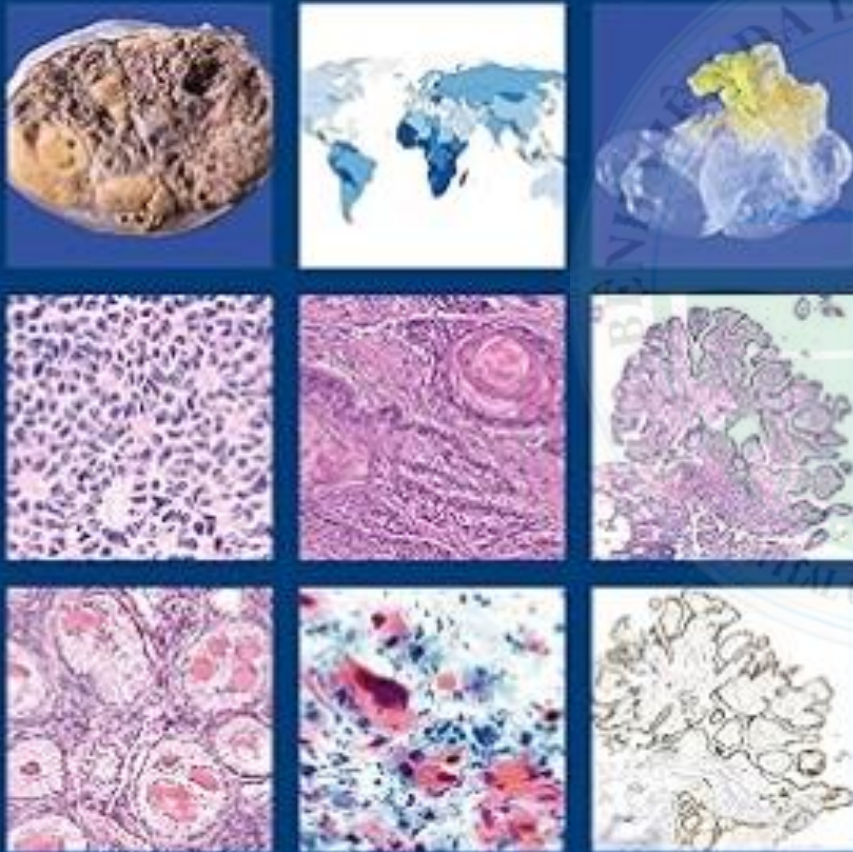
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rush, et al. (2015). Squamous Intraepithelial Lesions of the Vulva. *Vulvar Pathology*, 267-296.
2. Dasgupta, et al (2020). Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma–histology and biomarkers: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 147, 102866.
3. Faber, et al (2017). Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *International journal of cancer*, 141(6), 1161-1169.
4. Kombe Kombe, et al (2021). Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in public health*, 8, 552028.
5. De Martel, et al (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The lancet oncology*, 13(6), 607-615.
6. Medda, et al (2021). Human papillomavirus and cellular pathways: Hits and targets. *Pathogens*, 10(3), 262.
7. Tessier-Cloutier, et al (2020). Major p53 immunohistochemical patterns in in situ and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Modern Pathology*, 33(8), 1595-1605.
8. Bergeron, et al (2015). The clinical impact of using p16INK4a immunohistochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. *International journal of cancer*, 136(12), 2741-2751.
9. Carozzi, et al (2008). Use of p16-INK4A overexpression to increase the specificity of human papillomavirus testing: a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 9(10), 937-945.
10. Schneider, et al (2023). An etiology-focused overview of vulvar and penile squamous cell carcinoma and its precursors: similarities, differences and emerging concepts. *Diagnostic Histopathology*.
11. Parra-Herran, et al (2022). HPV-independent, p53-wild-type vulvar intraepithelial neoplasia: a review of nomenclature and the journey to characterize verruciform and acanthotic precursor lesions of the vulva. *Modern Pathology*, 35(10), 1317-1326.
12. Thuijs, et al. (2024). High-grade vulvar intraepithelial neoplasia: comprehensive characterization and long-term vulvar carcinoma risk. *Histopathology*, 84(2), 301-314.
13. Gallio, N., et al. (2024). Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia long-term follow up and prognostic factors: An analysis of a large historical cohort. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*.

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Female Genital Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



International Agency for Research on Cancer



Vulvar Pathology

Mai P. Hoang
Maria Angelica Selim
Editors

 Springer

**XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN
QUÝ ĐỒNG NGHIỆP!**

