

effectiveness of CO2 and diode lasers for gingival melanin depigmentation: a randomized clinical trial. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 13.

9. **Jazzar A, AlDehlawi H.** Efficacy and Risks of Different Treatments for Oral Hyperpigmentation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023 Oct 17;12(20):6567. doi:

10.3390/jcm12206567. PMID: 37892705; PMCID: PMC10607256

10. **Taher Agha, M., & Polenik, P. (2020).** Laser treatment for melanin gingival pigmentations: a comparison study for 3 laser wavelengths 2780, 940, and 445 nm. *International journal of dentistry*, 2020(1), 3896386.

KHẢO SÁT BIỂU HIỆN KI-67 TRÊN MẪU MÔ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TẠI BỆNH VIỆN BÌNH DÂN

Trang Võ Anh Vinh¹, Đỗ Vũ Phương¹, Vũ Lê Chuyên¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mức độ biểu hiện Ki-67 mối liên quan của các biểu hiện này với các đặc điểm trên người bệnh ung thư tuyến tiền liệt. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang mô tả. **Kết quả:** Từ tháng 12 năm 2018 đến tháng 02 năm 2020, trong số 67 trường hợp ung thư tuyến tiền liệt được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc ghi nhận mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 trung bình trong mô ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc là $11,6 \pm 13,8\%$. Trong đó, có 39 người bệnh có biểu hiện Ki-67 $\leq 5\%$ và 28 người bệnh $> 5\%$. 100% người bệnh là Carcinoma tuyến tiền liệt. Các yếu tố như tăng huyết áp, phân loại Gleason và phân nhóm PSA có mối liên quan tới biểu hiện của Ki-67 ($p < 0,05$). **Kết luận:** Biểu hiện Ki-67 trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt là một dấu ấn sinh học tiềm năng trong tiên lượng ung thư tuyến tiền liệt.

Từ khóa: Ki-67, Ung thư tuyến tiền liệt

SUMMARY

INVESTIGATION OF KI-67 EXPRESSION IN PROSTATE CANCER TISSUE SAMPLES AT BINH DAN HOSPITAL

Objective: To evaluate the level of Ki-67 expression and their correlation with characteristics in prostate cancer patients. **Method:** Descriptive cross-sectional study. **Results:** From December 2018 to February 2020, 67 cases of prostate cancer underwent radical prostatectomy. The average level of Ki-67 marker expression in prostate cancer tissue after radical prostatectomy was $11.6 \pm 13.8\%$. Moreover, 39 patients had Ki-67 expression $\leq 5\%$ and 28 patients had $> 5\%$. 100% of patients had prostate carcinoma. Hypertension, Gleason classification and PSA subtype were associated with Ki-67 expression ($p < 0.05$). **Conclusion:** Ki-67 expression in prostate cancer tissue samples is a potential biomarker in prostate cancer prognosis.

Keywords: Ki-67, Prostate cancer.

¹Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Trang Võ Anh Vinh

Email: tranganhvinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.9.2024

Ngày duyệt bài: 9.10.2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2018, trong 10 bệnh ung thư thường gặp tại Việt Nam, ung thư tuyến tiền liệt đứng thứ 6. Ung thư tuyến tiền liệt tại nước ta có tần suất mới mắc thấp nhưng tỉ lệ tử vong so với số mới mắc cao (59,6%) so với bình quân thế giới (27,6%) và các nước phát triển (18,7%).¹ Điều này luôn thôi thúc các nhà tiết niệu học phải cải tiến không ngừng các quy trình trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng nhằm đưa ra các giải pháp hiệu quả để cải thiện kết cục cho người bệnh ung thư tuyến tiền liệt.¹

Trong nỗ lực nâng cao hiệu quả chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt, nghiên cứu về các yếu tố sinh học phân tử từ tế bào ung thư giúp mở ra thêm nhiều hướng tiếp cận mới nhằm hiểu hơn về sinh học của bệnh hướng tới cải thiện kết quả điều trị. Việc áp dụng hóa mô miễn dịch trong ung thư tuyến tiền liệt bắt đầu từ những năm 1980 khi các nhà khoa học bắt đầu sử dụng các kháng thể đặc hiệu để nhận diện các protein liên quan đến ung thư trong mô tuyến tiền liệt. Trong số những dấu ấn sinh học được sử dụng, dấu ấn sinh học phân tử về biểu hiện protein Ki-67 là một dấu ấn sinh học quan trọng trong đánh giá tăng sinh tế bào, có ý nghĩa đặc biệt trong việc xác định mức độ ác tính của các khối bướu, mang lại nhiều thông tin về khả năng tiên lượng và cá thể hóa điều trị.

Biểu hiện protein Ki-67 đã được thực hiện ở nước ta trên một số mẫu ung thư, trong nghiên cứu của tác giả Hà Xuân Nguyên và Nguyễn Thế Dân (2007), khảo sát biểu hiện Ki-67 trong ung thư biểu mô tuyến vú với cỡ mẫu nghiên cứu là 95 người bệnh thực hiện tại Quân y viện 103, nhận thấy có 67,4% TH có biểu hiện dấu ấn Ki-67 $> 5\%$, hay tác giả Trịnh Tuấn Dũng (2007) 84, khảo sát biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên 55 TH ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng tại BV Trung ương Quân đội 108, ghi nhận có 58,2% TH (32/55 người bệnh) có mức độ biểu hiện Ki-67 $\geq 30\%$.

Hiện tại ở Việt Nam, mức độ các biểu hiện Ki-67 cũng như giá trị tiên lượng của các biểu hiện này trên người bệnh ung thư tuyến tiền liệt còn hạn chế, cho nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Khảo sát biểu hiện Ki-67 trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt tại bệnh viện Bình Dân" nhằm mục đích xác định mức độ biểu hiện Ki-67 mối liên quan của các biểu hiện này với các đặc điểm trên người bệnh ung thư tuyến tiền liệt trong nước. Qua nghiên cứu này, chúng tôi cũng mong muốn có dữ liệu cơ bản sinh học phân tử trong chẩn đoán, hỗ trợ tiên lượng và điều trị ung thư tuyến tiền liệt sao cho phù hợp với xu hướng phát triển của y học hiện đại.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nam giới được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc tại bệnh viện Bình Dân trong thời gian từ tháng 12 năm 2018 đến tháng 02 năm 2020 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu bệnh phẩm không đủ tiêu chuẩn để thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch theo quy trình giải phẫu bệnh. Mẫu bệnh phẩm bị tổn hại, mẫu bệnh phẩm bị ẩm mốc.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tại các khoa Tiết Niệu, khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Bình Dân.

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả.

Cơ mẫu: Tỷ lệ biểu hiện Ki-67 trên ung thư tuyến tiền liệt ghi nhận ở mức cao qua các nghiên cứu trên thế giới là 78 - 88%.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{d^2}$$

Cỡ mẫu nghiên cứu: Trong đó: Z là trị số từ phân phối chuẩn =1,96 (với độ tin cậy 95%), p: là tỉ lệ biểu hiện Ki-67 trên ung thư tuyến tiền liệt theo y văn. d: là sai số cho phép 10% (tuỳ vào nguồn lực nghiên cứu).

Phân tích số liệu: Số liệu thu thập sẽ được nhập vào excel và phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 15.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua các vấn đề về đạo đức bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch, quyết định số 375/HĐĐĐ-TĐHYKPNT.

Các biến số nghiên cứu chính: Tuổi, BMI (kg/m²), tiền căn (tăng huyết áp, đái tháo đường, tiền căn phẫu thuật), lý do nhập viện, PSA (ng/mL), thể tích tuyến tiền liệt, điểm

Gleason, giải phẫu bệnh, nhóm nguy cơ, mức độ biểu hiện Ki-67 (%).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi tiến hành khảo sát 67 trường hợp ung thư tuyến tiền liệt được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc từ tháng 12/2018 tới 02/2020. Cũng như các nghiên cứu trước đây, ngưỡng cut-off để xác định nhóm biểu hiện Ki-67 cao hoặc thấp được chọn ở mức 5%.^{2,3}

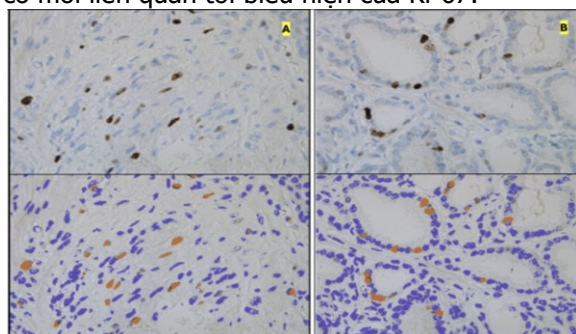
Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 trung bình trong mô ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc là 11,6 ± 13,8% (Bảng 1). Trong đó, có 39 người bệnh có biểu hiện Ki-67 ≤ 5% và 28 người bệnh > 5%. Các đặc điểm của nhóm nghiên cứu được trình bày theo bảng sau đây.

Bảng 1: Đặc điểm nhóm người bệnh tham gia nghiên cứu

Đặc điểm khảo sát	Toàn bộ	Biểu hiện Ki-67		p
		Ki-67 ≤ 5% (n=39)	Ki-67 > 5% (n=28)	
Tuổi	68,7 ± 8,3	67,9 ± 9,0	69,7 ± 7,4	0,38
Nhóm tuổi	< 50	1	0	0,63
	50 -59	8	2	
	60 -69	27	13	
	70 - 79	26	11	
	80 - 89	4	1	
>90	1	1		
BMI kg/m²	23,3 ± 2,8	23,3 ± 2,9	22,9 ± 2,6	0,56
Phân độ BMI	< 18,5	5	3	0,93
	18,5 - 23	27	15	
	≥ 23	35	21	
Tăng huyết áp ĐTD	31	22	9	0,049
Lý do nhập viện	Bí tiểu	3	1	1
	Tiểu máu	3	1	
	Tiểu gấp	1	-	
	Tiểu khó	59	26	
	Đau hạ vị	1	-	
PSA ng/mL	15 (25-39)	12 (22-34)	22 (26-51)	0,08
Phân nhóm PSA	< 10	6	3	0,02
	10 ≤ & < 20	19	16	
	20 ≤ & < 100	42	22	
Thể tích TTL (ml)	23,7 (30,7-50,3)	23,1 (30,6-43,5)	24,7 (32,0-51,3)	0,42
Thể tích TTL (ml)	< 30	25	10	0,54
	30 - 79	24	10	
	≥ 80	6	4	

Phân loại Gleason	GS 2 – 6	8	7	1	0,04
	GS 7	40	25	15	
	GS 8-10	19	7	12	
Loại U		Carcinom TTL			-
Giai đoạn pT	T2	8	7	1	0,42
	T3	40	25	15	
	T4	19	7	12	
Giai đoạn pN	pN0	63	38	25	0,30
	pN1	4	1	3	
Giai đoạn pM	M0	67	39	28	-
Nhóm nguy cơ theo NCCN	2	4	4	0	0.15
	3	4	3	1	
	4	7	6	1	
	5	15	8	7	
	6	37	18	19	

Như kết quả thu được, 100% người bệnh là Carcinoma tuyến tiền liệt. Các yếu tố như tăng huyết áp, phân loại Gleason và phân nhóm PSA có mối liên quan tới biểu hiện của Ki-67.



Hình 1. Hình ảnh biểu hiện dấu ấn Ki-67
(Nguyễn Văn N.; 66 tuổi; PSA 85,84 ng/ml; Gleason 8 (4+4); pT2N0M0. Mức độ biểu hiện Ki-67: 7,1%)

IV. BÀN LUẬN

Trong các nghiên cứu trước đây, ngưỡng cut-off để xác định nhóm biểu hiện Ki-67 cao hoặc thấp được chọn ở mức 5%.^{2,3} Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 trung bình trong mô ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc là 11,6 ± 13,8%. Trong đó, có 39 người bệnh có biểu hiện Ki-67 ≤ 5% và 28 người bệnh > 5%.

Bảng 2. So sánh mức độ biểu hiện Ki-67 qua các nghiên cứu

Tác giả	Đối tượng	n	Mức độ biểu hiện Ki-67
Verhoven B. và cs. (2013) ⁴	UTTTL khu trú được xạ trị	468	3,85%
Tretiakova M.S. và cs. (2016) ⁵	UTTTL được PT cắt TTL	1004	2,19%
Chúng tôi	UTTTL được PT cắt TTL	67	11,6% ± 13,8%

Không có sự tương đồng về mức độ biểu hiện trên mô ung thư tuyến tiền liệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi ở người bệnh ở giai đoạn trễ cho nên mức độ biểu hiện của Ki-67 cao hơn là điều có thể giải thích. Sự khác biệt còn có thể được lý giải do tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu. Có hai nghiên cứu được thực hiện trên nhóm người bệnh ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn khu trú được điều trị bằng xạ trị (giai đoạn cT1/2), trong khi mẫu nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các người bệnh ở cả giai đoạn khu trú và giai đoạn tiến triển tại chỗ (giai đoạn pT2/3).⁴ Ngoài ra, giữa các nghiên cứu trên cùng đối tượng người bệnh ung thư tuyến tiền liệt được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc cũng có sự khác biệt về kết quả Ki-67 do sự phân bố các nhóm điểm số Gleason, giai đoạn TNM trong mẫu nghiên cứu giữa các nghiên cứu này cũng không đồng nhất.

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 và các đặc điểm của người bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Chỉ số PSA là dấu chỉ đặc hiệu cho tuyến tiền liệt, nhưng không đặc hiệu cho ung thư tuyến tiền liệt. PSA huyết thanh không chỉ tăng trong ung thư tuyến tiền liệt mà còn tăng trong tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, viêm tuyến tiền liệt và nhiều trình trạng lành tính khác của tuyến tiền liệt L.⁶ Mặt khác thì, Ki-67 là dấu ấn của sự tăng sinh tế bào, một đặc tính quan trọng cho sự ác tính của tế bào ung thư và có ảnh hưởng tới quá trình điều trị. Phân tích sống còn trong theo dõi 10 năm đối với Ki-67 ở 2 nhóm (≤5 hoặc >5%) và cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm.^{2,3}

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và phân nhóm nồng độ PSA huyết thanh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê (p=0,02). Điều này cũng tương đương phù hợp khi các nghiên cứu trên thế giới.^{2,3} Ngoài ra, một nghiên cứu của tác giả Krisna M. và cộng sự (2017)⁷. Tác giả chia mẫu nghiên cứu thành 3 nhóm nồng độ PSA huyết thanh: < 4 ng/ml; 4 – 10 ng/ml; và ≥ 10 ng/ml. Sau đó, khảo sát biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên mẫu mô sinh thiết tuyến tiền liệt của 30 người bệnh được chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt. Về biểu hiện Ki-67, tác giả chia thành 2 nhóm mức độ biểu hiện thấp và cao với giá trị ngưỡng cut-off 7%. Tác giả kết luận không có sự khác biệt về biểu hiện Ki-67 trên các nhóm nồng độ PSA huyết thanh (p = 0,193). Cho nên mối liên quan giữa PSA và Ki-67 vẫn còn cần được bàn luận và chú ý nhiều hơn và cần một nghiên cứu lớn hơn.

Ở một góc độ khác, phân loại Gleason (2 –

6, 7, 8 – 10) có mối liên quan tới mức độ biểu hiện Ki-67 thấp hay cao ở người bệnh ung thư tiền liệt tuyến với ($p=0,04$). Cụ thể hơn, mức độ biểu hiện Ki-67 (%) ghi nhận được giá trị trung bình ở mỗi nhóm lần lượt là $4,3 \pm 1,2$, $10,9 \pm 13,1$, $16,1 \pm 16,6$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0007$. Các kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác công bố trên thế giới như tác giả Azizan và cộng sự (2018),⁸ thực hiện nghiên cứu trên mẫu sinh thiết tuyến tiền liệt của 100 người bệnh ung thư tuyến tiền liệt, chia mẫu nghiên cứu thành 5 nhóm điểm số Gleason 2 – 6; 7 (3+4); 7 (4+3); 8; và 9 – 10, phân nhóm biểu hiện Ki-67 thành 2 nhóm thấp và cao với giá trị ngưỡng cut-off là 3.5%, cũng ghi nhận sự khác biệt về biểu hiện Ki-67 giữa các nhóm điểm số Gleason ($p < 0,001$).

Ngoài ra, trong nghiên cứu còn ghi nhận tăng huyết áp có mối liên quan với mức độ biểu hiện Ki-67 ở người bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Ở các nghiên cứu trước đây, tiền căn tăng huyết áp chưa được đề cập tới nhiều. Ngoài ra, các nghiên cứu về Ki-67 ở mô ung thư tuyến tiền liệt ở Việt Nam còn hạn chế, cho nên các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhiều tiềm năng để cải thiện và đưa ra cái nhìn sâu sắc hơn về Ki-67 ở mô ung thư tuyến tiền liệt.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận mức độ biểu hiện Ki-67 trung bình là 11,6%, với mức thấp nhất là 1,5% và cao nhất là 70%. Sự đa dạng trong mức độ biểu hiện Ki-67 cho thấy mức độ tăng sinh tế bào không đồng đều ở các người bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Có ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê về biểu hiện Ki-67 với thể tích tuyến tiền liệt, phân nhóm PSA và các nhóm điểm số Gleason.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mai Trọng Khoa, Lương Ngọc Khuê, Vũ Lê Chuyên, và cộng sự.** Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Ung Thư Tuyến Tiền Liệt, Hà Nội: Bộ Y Tế; 2020.
2. **Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, et al.** Ki-67 and outcome in clinically localized prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Cancer Group study. *Br J Cancer.* Mar 24 2009; 100(6):pp. 888-893. doi:10.1038/sj.bjc.6604951
3. **Kammerer-Jacquet SF, Ahmad A, Møller H, et al.** Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments. *Mod Pathol.* Sep 2019;32(9):1303-1309. doi:10.1038/s41379-019-0268-y
4. **Verhoven B, Yan Y, Ritter M, et al.** Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* Jun 1 2013;86(2):pp. 317-323. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.016
5. **Tretiakova MS, Wei W, Boyer HD, et al.** Prognostic value of Ki67 in localized prostate carcinoma: a multi-institutional study of >1000 prostatectomies. *Prostate cancer and prostatic diseases.* Sep 2016;19(3):pp. 264-270. doi:10.1038/pcan.2016.12
6. **Mesko S, Kupelian P, Demanes DJ, et al.** Quantifying the ki-67 heterogeneity profile in prostate cancer. *Prostate Cancer.* 2013;2013:pp.717-780. doi:10.1155/2013/717080
7. **Krisna M., Syah M.W., Lidya I.** Relations between Ki-67 immunohistochemistry expression with histopathology grading and prostate-specific antigen (PSA) values in adenocarcinoma prostate. *Bali Medical Journal.* 2017;6(2):pp. 289-293.
8. **Azizan N, Hayati F, Tizen NMS, et al.** Role of co-expression of estrogen receptor beta and Ki67 in prostate adenocarcinoma. *Investigative and clinical urology.* Jul 2018;59(4):pp. 232-237. doi:10.4111/icu.2018.59.4.232

KHẢO SÁT KÍCH THƯỚC VÀ ĐẬM ĐỘ TUYỆT BÌNH THƯỜNG Ở NGƯỜI VIỆT NAM TRƯỞNG THÀNH TRÊN XQUANG CẮT LỚP VI TÍNH

Mai Lê Thiên Hương^{1,2}, Hồ Hoàng Phương², Nguyễn Minh Đức¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các kích thước và đậm độ nhu mô trung bình của tụy ở người Việt Nam trưởng

thành và so sánh kích thước tụy giữa hai giới. So sánh đậm độ nhu mô tụy ở người bình thường và người có bệnh đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 583 đối tượng có độ tuổi từ 19 đến 88 tuổi, bao gồm 502 người bình thường và 81 người có bệnh đái tháo đường, được chụp X quang CLVT bụng có cản quang bằng máy MSCT 128 tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh Thành phố Hồ Chí Minh và tiến hành đo các kích thước và đậm độ nhu mô tụy. **Kết quả:** Kích thước trước sau, kích thước ngang, kích thước chéo đầu tụy lần lượt là $28,5 \pm 5\text{mm}$; $19,5 \pm 3,6\text{mm}$; $22,2$

¹Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh Viện Đa Khoa Tâm Anh Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Đức

Email: bsnguyenminhduc@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 01.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 13.9.2024

Ngày duyệt bài: 7.10.2024