

NGHIÊN CỨU ĐA HÌNH GEN TLR4, MYD88 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ĐẠI TRỰC TRÀNG

Đặng Thái Trà^{1,2}, Phạm Việt Nhật³, Nguyễn Thị Xuân³,
Đặng Thành Chung¹, Trần Ngọc Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định một số điểm đa hình gen TLR4, MyD88 và mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 176 bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng (UTBMĐTĐTT) và 131 bệnh nhân u tuyến đại trực tràng tại Bệnh viện Quân y 103 từ t4/2021- t6/2024. Đánh giá các đặc điểm giải phẫu bệnh và xác định các điểm đa hình gen bằng giải trình tự Sanger từ mẫu DNA mô nền. **Kết quả:** Típ mô bệnh học chủ yếu là UTBM tuyến thông thường (84,66%), biệt hóa vừa (74,43%); giai đoạn pT3 và pT4 (75,6%). Nghiên cứu xác định được hai đa hình nucleotide đơn (SNP) có ý nghĩa là TLR4 9:117713042 (A>G) và MyD88/rs138284536 với kiểu gen dị hợp xuất hiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ở típ tuyến nhầy, giai đoạn u tiến triển và xâm nhập thần kinh. **Kết luận:** SNP TLR4 9:117713042 (A>G) và MyD88/rs138284536 có mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh tiên lượng xấu trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, đa hình gen, gen TLR4, gen MyD88, đặc điểm giải phẫu bệnh, yếu tố tiên lượng

SUMMARY

TLR4, MYD88 GENES POLYMORPHISMS AND THEIR RELATIONSHIP WITH PATHOLOGICAL FEATURES IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Objective: To determine single nucleotide polymorphisms of TLR4 and MyD88 genes and their relationship with prognostic pathological features in colorectal adenocarcinoma. **Subjects and methods:** A cross-sectional study of 176 patients with colorectal adenocarcinoma and 131 patients with colorectal adenoma at Military Hospital 103 from April 2021 to June 2024. Pathological features were evaluated and gene polymorphisms were determined by Sanger sequencing on DNA from FFPE samples. **Results:** The predominant histological type was conventional adenocarcinoma (84.66%), moderately differentiated

(74.43%), pT3-T4 stages (75.6%). Two significant SNPs were identified: TLR4 9:117713042 (A>G) and MyD88/rs138284536, with heterozygous genotypes significantly associated with mucinous type, advanced tumor stage, and perineural invasion. **Conclusion:** TLR4 9:117713042 (A>G) and MyD88/rs138284536 are associated with poor prognostic pathological features in colorectal adenocarcinoma.

Keywords: Colorectal adenocarcinoma, Single nucleotide polymorphism, TLR4 gene, MyD88 gene, Pathological features, Prognostic factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu thống kê ung thư toàn cầu năm 2022 của Globocan, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư phổ biến, đứng thứ tư ở cả hai giới, sau ung thư phổi, ung thư gan và ung thư vú [1]. Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng là một phân nhóm lớn, chiếm đến hơn 90% trong số các UTĐTT và là một trong số ít các khối u đặc trong đó tình trạng viêm đóng vai trò là tác nhân nền tảng chính trong cơ chế gây ung thư [2]. Các thụ thể giống Toll (TLR) là một họ thụ thể nhận dạng mẫu đóng vai trò quan trọng trong hệ thống miễn dịch của vật chủ [3]. Gần đây, ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên hệ giữa TLR và ung thư, trong đó có ung thư đại trực tràng. Các TLR trong đó có TLR4 không chỉ được biểu hiện ở tế bào miễn dịch mà còn ở tế bào biểu mô ruột và tế bào khối u. Sự tiến triển của khối u liên quan đến sự tương tác phức tạp giữa các tế bào khối u, tế bào miễn dịch và vi môi trường khối u [3]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng protein tiếp hợp MyD88 góp phần gây ung thư ở các mô hình ung thư bao gồm ung thư da, gan, tuyến tụy và đại trực tràng bằng thông qua các tín hiệu xuôi dòng với TLRs hoặc thụ thể họ IL-1. Tín hiệu qua trung gian MyD88 ảnh hưởng đến cả hoạt động thúc đẩy khối u của tình trạng viêm bên ngoài và tình trạng viêm gây ra từ bên trong [4]. Trong khi có nhiều nghiên cứu về vai trò quan trọng của các SNP của gen TLR4 trong UTBMĐTĐTT, các nghiên cứu về SNP của gen MyD88 còn rất hạn chế, đặc biệt là ở Việt Nam. Hơn nữa, mối liên quan giữa các SNP này với đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng chưa được làm rõ. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định một số điểm đa hình của gen TLR4,

¹Bệnh viện Quân y 103- Học viện Quân y

²Học Viện Quân y

³Viện Công nghệ sinh học- Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam.

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thái Trà
Email: dangthaitra0502hvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 23.01.2025

Ngày duyệt bài: 27.2.2025

MyD88 và đánh giá mối liên quan của chúng với các đặc điểm giải phẫu bệnh trong UTBMTĐTT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng. Đối tượng nghiên cứu gồm nhóm bệnh là 176 BN UTBMTĐTT đã được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng, nạo vét hạch vùng và nhóm chứng là 131 BN u tuyến đại trực tràng tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2021-6/2024.

*Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nhóm bệnh: BN có u nguyên phát và được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng, có vét hạch; có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, khối nắn lưu trữ đảm bảo đủ số lượng và chất lượng để làm xét nghiệm sinh học phân tử (SHPT).

- Nhóm chứng: BN có chỉ định nội soi sinh thiết và cho kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là u tuyến đại trực tràng, khối nắn lưu trữ đảm bảo đủ số lượng và chất lượng để làm xét nghiệm sinh học phân tử.

*Tiêu chuẩn loại trừ

- Nhóm bệnh: BN được chẩn đoán là u di căn từ cơ quan khác đến đại trực tràng, BN tái phát sau điều trị hoặc đã được điều trị hóa chất hay xạ trị trước phẫu thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp chọn mẫu: lấy mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

Quy trình nghiên cứu:

+ Thu thập thông tin tuổi, giới, vị trí u từ phiếu chỉ định xét nghiệm và phiếu kết quả giải phẫu bệnh của bệnh nhân.

+ Phẫu tích các bệnh phẩm u đại trực tràng và hạch vùng của BN nhóm bệnh, bệnh phẩm sinh thiết của nhóm chứng; mô tả các đặc điểm đại thể (kích thước, thể đại thể), lựa chọn các mảnh bệnh phẩm để đưa vào quy trình xử lý mô.

+ Đúc mảnh bệnh phẩm trong parafin và cắt mảnh với độ dày 3-4 μ m, nhuộm tiêu bản bằng phương pháp Hematoxylin Eosin (HE).

+ Đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học Leica DM1000 (đường kính thị kính 20 mm): Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học kinh điển của nhóm bệnh (típ vi thể, độ mô học, mức độ xâm lấn của tế bào u (pT), tình trạng xâm nhập mạch máu, xâm nhập thần kinh và quanh thần kinh, tình trạng di căn hạch) và đánh giá típ vi thể của nhóm chứng.

+ Phân tích gen: chọn khối nắn tương ứng với tiêu bản HE có nhiều vùng mô u nhất để tiến hành cắt lát mỏng 3-4 μ m, chọn 05 lát cho vào

ống Eppendorf 1,5mL để mang đi tách chiết DNA, kiểm tra chất lượng DNA. Thực hiện PCR nhân đoạn gen TLR4, MyD88 có chứa đa hình cần khảo sát, điện di sản phẩm để kiểm tra chất lượng sản phẩm PCR. Tinh sạch sản phẩm PCR, giải trình tự đoạn gen TLR4, MyD88 các mẫu theo phương pháp Sanger. Phân tích tính đa hình gen TLR4, MyD88 ở các nhóm nghiên cứu bằng phần mềm tin sinh học: Các SNPs được xác định bằng cách so sánh với trình tự tham chiếu.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: tuổi, giới tính, vị trí u, kích thước u.

+ Đặc điểm giải phẫu bệnh nhóm bệnh gồm: thể đại thể, típ mô học, độ biệt hóa, mức độ xâm lấn (pT), tình trạng di căn hạch (pN), xâm nhập mạch máu, thần kinh.

+ Xác định các đa hình gen TLR4, MyD88 ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

+ Mối liên quan giữa các đa hình gen TLR4, MyD88 với các đặc điểm giải phẫu bệnh của nhóm bệnh.

Xử lý số liệu: Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các kết quả được trình bày dưới dạng số trung bình, tỉ lệ %, đánh giá mối liên quan bằng kiểm định χ^2 và Fisher's exact test. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$ và $OR > 1$.

3. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu tuân theo các quy định về y đức và được thực hiện nhằm phục vụ cho việc đánh giá và tiên lượng bệnh ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, không can thiệp trên đối tượng nghiên cứu. Số liệu trong nghiên cứu được Bộ môn – Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

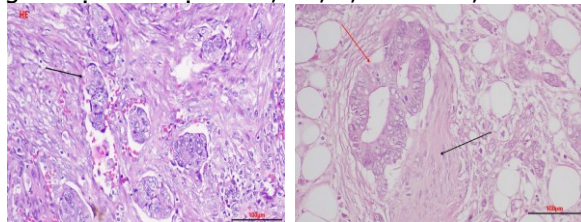
1. Đặc điểm giải phẫu bệnh của bệnh nhân UTĐTT

Bảng 1: Đặc điểm giải phẫu bệnh

Đặc điểm	Số lượng (n=176)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u		
Đại tràng phải	57	32,4
Đại tràng trái	88	50,0
Trực tràng	31	17,6
Kích thước u: trung bình là 4,47 $\pm$ 1,90cm		
< 5cm	107	60,8
$\geq$ 5cm	69	39,2
Thể đại thể		
Loét	57	32,4
Sùi	85	48,3
Thâm nhiễm	14	8,0

Chít hẹp	20	11,4
Típ mô bệnh học		
Ung thư biểu mô tuyến thông thường	149	84,66
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	25	14,20
Ung thư biểu mô tế bào nhân	1	0,57
Ung thư biểu mô kém biệt hóa	1	0,57
Độ biệt hóa		
Biệt hóa cao	11	6,25
Biệt hóa vừa	131	74,43
Biệt hóa kém	34	19,32
Độ xâm nhập tế bào u (pT)		
pT1 + pT2	43	24,4
pT3 + pT4	133	75,6
Tình trạng xâm nhập mạch máu		
Không	158	89,8
Có	18	10,2
Tình trạng xâm nhập thần kinh		
Không	163	92,6
Có	13	7,4
Tình trạng di căn hạch		
Không	106	60,2
Có	70	39,8

Hay gặp vị trí u ở đại tràng trái (50%), kích thước dưới 5cm (60,8%), đại thể khối u thường là thể sùi (48,3%), típ ung thư biểu mô tuyến thông thường gặp chủ yếu với 84,66%, đa số bệnh nhân có mức độ biệt hóa vừa chiếm 74,43%. Bệnh nhân thường được phát hiện ở giai đoạn pT3 và pT4 chiếm 75,6%. Tỷ lệ xâm nhập mạch máu, thần kinh và di căn hạch được ghi nhận lần lượt là 10,2%, 7,4% và 39,8%.



A **B**
Hình 1. Hình ảnh tế bào u xâm nhập mạch máu (A) và xâm nhập thần kinh (B) (HE, 200x)

2. Các đa hình gen TLR4 và MyD88 ở các nhóm bệnh nhân nghiên cứu. DNA tổng số sau khi được tách chiết được điện di để đánh giá chất lượng kèm theo đo nồng độ và OD. Các mẫu sản phẩm PCR được điện di đánh giá chất lượng. Mẫu đạt khi băng lên sáng rõ và không có băng phụ. Sản phẩm DNA khuếch đại đoạn gen TLR4 và MyD88 bằng các cặp mồi đặc hiệu được

tinh sạch và được giải trình tự gen trực tiếp. Tiến hành giải trình tự đoạn gen TLR4 có độ dài 429bp xác định được điểm đa hình có ý nghĩa là 9:117713042 [A/G], đoạn gen MyD88 dài 207bp xác định được điểm đa hình có ý nghĩa là rs138284536 [C/A]. Đọc kết quả giải trình tự bằng phần mềm FITCH và Bioedic chúng tôi nhận thấy tín hiệu nền hầu như không có hoặc rất thấp. Kết quả cụ thể như sau:

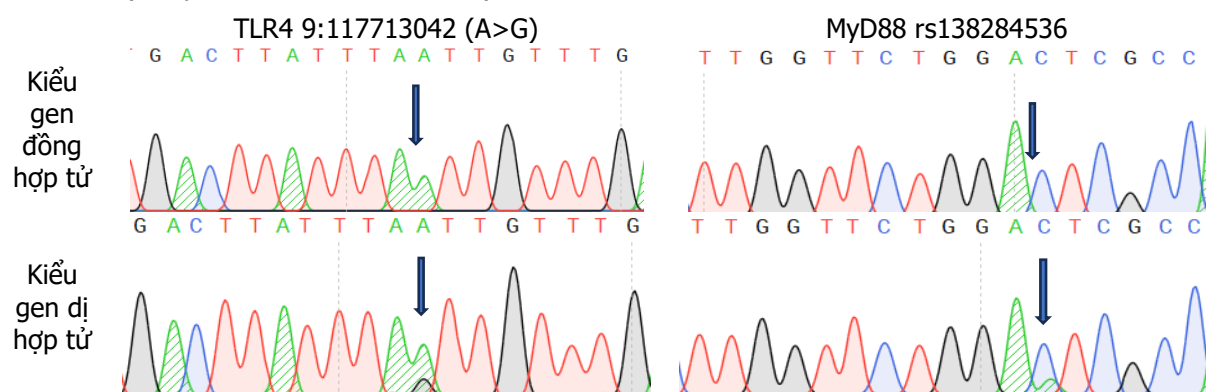
Bảng 2. Các đa hình của gen TLR4 và MyD88 có ý nghĩa trong nghiên cứu

SNP	Nhóm bệnh (n=125) n (%)	Nhóm chứng (n=85) n (%)	OR (95% CI)	p*
9:117713042 (A>G)/ gen TLR4				
AA	113 (90,4)	84 (98,82)	Tham chiếu	
AG	12 (9,6)	1 (1,18)	8,9204 (1,1375 – 69,9525)	0,0373
A	238 (95,2)	169 (99,41)	Tham chiếu	
G	12 (4,8)	1 (0,59)	8,521 (1,0975 – 66,1598)	0,0405
Mô hình trội				
AA	113 (90,4)	84 (98,82)	Tham chiếu	
AG + GG	12 (9,6)	1 (1,18)	8,9204 (1,1375 – 69,9525)	0,0373
Mô hình lặn				
AA + AG	125 (100)	85 (100)	Tham chiếu	
GG	0 (0)	0 (0)	-	-
rs138284536 (C>A)/ gen MyD88				
CC	114 (74,51)	117 (98,32)	Tham chiếu	
CA	39 (25,49)	2 (1,68)	20,0132 (4,7216 – 84,8285)	< 0,0001
C	267 (87,25)	236 (99,16)	Tham chiếu	
A	39 (12,75)	2 (0,84)	17,236 (4,1174 – 72,1515)	0,0001
Mô hình trội				
CC	114 (74,51)	117 (98,32)	Tham chiếu	
CA + AA	39 (25,49)	2 (1,68)	20,0132 (4,7216 – 84,8285)	< 0,0001
Mô hình lặn				
CC+ CA	153	119	Tham chiếu	

	(100)	(100)		
AA	0 (0)	0 (0)	-	-

Tại vị trí 9:117713042 gen TLR4 tần suất kiểu gen dị hợp tử AG và tần suất alen hiếm G cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân UTĐTT so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với lần lượt $p = 0,0373$, OR = 8,9204 (1,1375 – 69,9525) và $p = 0,0405$, OR = 8,521 (1,0975 –

66,1598). Đa hình rs138284536 gen MyD88 tần suất kiểu gen dị hợp tử CA và tần suất alen hiếm A cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân UTĐTT so với nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với lần lượt $p < 0,0001$, OR = 20,0132 (4,7216 – 84,8285) và $p = 0,0001$, OR = 17,236 (4,1174 – 72,1515).



Hình 2: Hình ảnh giải trình tự DNA của các đa hình gen TLR4 và MyD88 trong nghiên cứu

3. Mối liên quan của các đa hình gen TLR4 và MyD88 với các đặc điểm giải phẫu bệnh của UTBMĐTT

Bảng 3. Mối liên quan giữa các đa hình của gen TLR4 và MyD88 với các đặc điểm giải phẫu bệnh của nhóm bệnh

Đặc điểm	TLR4 9:117713042 (A>G)			MyD88 rs138284536		
	Kiểu gen đồng hợp AA	Kiểu gen dị hợp AG	p	Kiểu gen đồng hợp CC	Kiểu gen dị hợp CA	p
Vị trí u						
Đại tràng phải	32 (86,5)	5 (13,5)	0,336*	37 (72,5)	14 (27,5)	0,694*
Đại tràng trái	81 (92,0)	7 (8,0)		77 (75,5)	25 (24,5)	
Kích thước u						
<5cm	74 (90,2)	8 (9,8)	0,604**	74 (79,6)	19 (20,4)	0,074*
≥5cm	39 (90,7)	4 (9,3)		40 (66,7)	20 (33,3)	
Típ vi thể						
UTBM tuyến thông thường	99 (92,5)	8 (7,5)	0.038**	99 (77,3)	29 (22,7)	0,036*
UTBM tuyến nhầy	13 (76,5)	4 (23,5)		13 (56,5)	10 (43,5)	
Độ mô học						
Biệt hóa cao và vừa	95 (92,2)	8 (7,8)	0,222**	95 (77,9)	27 (22,1)	0,05*
Biệt hóa thấp	18 (81,8)	4 (18,2)		19 (61,3)	12 (38,7)	
Độ xâm lấn tế bào u (pT)						
pT1 + pT2	25 (78,1)	7 (21,9)	0,012*	33 (86,8)	5 (13,2)	0,044*
pT3 + pT4	88 (94,6)	5 (5,4)		81 (70,4)	34 (29,6)	
Di căn hạch						
Không	62 (88,6)	8 (11,4)	0,434**	67 (76,1)	21 (23,9)	0,591*
Có	51 (92,7)	4 (7,3)		47 (72,3)	18 (27,7)	
Xâm nhập mạch						
Không	96 (88,9)	12 (11,1)	0,368**	104 (73,3)	36 (25,7)	0,567**
Có	17 (100)	0 (0)		10 (76,9)	3 (23,1)	
Xâm nhập thần kinh						
Không	104 (91,2)	10 (8,8)	0,285	109 (77,9)	31 (22,1)	0,004*
Có	9 (81,8)	2 (18,2)		5 (38,5)	8 (61,5)	

*Kiểm định Chi- square test; **Kiểm định Fisher's exact test

Kiểu gen dị hợp tử của đa hình TLR4 9:117713042 (A>G) xuất hiện nhiều hơn đáng kể ở nhóm UTBM tuyến nhầy và nhóm có độ xâm lấn tế bào u pT1 và pT2 với $p < 0,05$. Trong khi đó kiểu gen dị hợp của MyD88 rs138284536/CA xuất hiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm UTBM tuyến nhầy, ở các bệnh nhân ở giai đoạn pT3 và pT4 và nhóm bệnh nhân có tế bào u xâm nhập thần kinh.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư thường gặp nhất của đường tiêu hóa, tần suất xuất hiện có xu hướng tăng lên trong những năm gần đây, nhất là ở các nước đang phát triển. Ung thư biểu mô tuyến là loại thường gặp nhất trong UTĐTT [5] do vậy trong nghiên cứu này chúng tôi tập trung đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu trên đối tượng ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ mô bệnh học thường gặp nhất là tỉ lệ tuyến thông thường, chiếm 84,66%, tiếp đến là tỉ lệ tuyến nhầy 14,2% và các tỉ lệ khác hiếm gặp. Đa số bệnh nhân có mức độ biệt hóa vừa chiếm 74,43%; bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu khi khối u ở giai đoạn pT3 và pT4 chiếm 75,6%. Tỷ lệ xâm nhập mạch máu, thần kinh và di căn hạch lần lượt là 10,2%, 7,4% và 39,8%. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác. Theo Nguyễn Thị Thanh Mai (2021), khi nghiên cứu trên 315 bệnh nhân UTBMĐTĐTT thấy có 76,2% tỉ lệ tuyến thông thường, 13,3% tỉ lệ tuyến nhầy [6]. Nghiên cứu của Nguyễn Quốc Đạt (2019), tỷ lệ u xâm lấn lớp thanh mạc (pT3) và phá vỡ thanh mạc ra ngoài thành đại trực tràng (pT4) chiếm cao nhất lần lượt là 58,8% và 33% [7].

Ở người, gen TLR4 nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 9 (9q33.1), mã hóa để tổng hợp ra protein TLR4 gồm 839 gốc axit amin có trọng lượng phân tử 95,6 kDa- đây là một trong số các thụ thể giống Toll (TLR) đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng miễn dịch, đặc biệt là nhận biết mầm bệnh bằng chất nền ngoại bào [8]. Sự suy giảm tín hiệu TLR trong cơ thể sống trở nên rõ ràng thông qua sự hiện diện của các đa hình nucleotide đơn (SNP), có liên quan đến tình trạng giảm phản ứng của thụ thể và tính nhạy cảm với nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm và virus. Một số nghiên cứu đã chỉ ra có hai SNP không đồng nghĩa (+896A/G, rs4986790 và +1196C/T, rs4986791) nằm trong exon 3 của gen được biết đến để tạo ra sự thay thế các axit amin Asp299Gly và Thr399Ile tương ứng [9]. Rs4986791 + 119 C/T (C > T), có sự thay thế

axit amin Thr399Ile, có liên quan đến nguy cơ phát triển ung thư đại trực tràng đối với người da trắng, nhưng không phải đối với người châu Á [54]. Rs4986790, SNP +896 (A > G) gây ra sự thay thế axit amin (Asp299Gly), dẫn đến cấu trúc miễn ngoại bào TLR4 bị thay đổi, có thể làm giảm khả năng nhận biết phối tử hoặc tương tác protein và giảm khả năng đáp ứng với lipopolysaccharide (LPS). Trong nghiên cứu của chúng tôi hiện phát hiện ra một SNP mới của gen TLR4 đó là 9:117713042 với kiểu gen dị hợp tử AG xuất hiện nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân UTĐTT so với nhóm u tuyến với OR = 8,9204 (1,1375 – 69,9525), $p = 0,0373$. Khác với các SNP rs4986790 và rs4986791 đã được báo cáo trước đây, kiểu gen dị hợp tử của đa hình này xuất hiện nhiều hơn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến nhầy- một tỉ lệ mô học có tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTĐTT. Bên cạnh đó, đối với gen MyD88, SNP mà chúng tôi ghi nhận là rs138284536 với kiểu gen dị hợp xuất hiện nhiều hơn ở nhóm bệnh với $p < 0,0001$, OR = 20,0132 (4,7216 – 84,8285). Tác động của biến thể này đối với sự tiến triển của khối u được chứng minh thêm bằng mối liên quan của nó với tỉ lệ tuyến nhầy ($p = 0,036$), giai đoạn pT tiến triển ($p = 0,044$) và xâm lấn quanh dây thần kinh ($p = 0,004$). Sự xuất hiện cao của kiểu gen dị hợp của cả hai SNPs này ở tỉ lệ tuyến nhầy và các đặc điểm tiên lượng xấu gợi ý về vai trò của chúng trong điều hòa đáp ứng miễn dịch và tiến triển của khối u. Điều này phù hợp với các nghiên cứu về vai trò của TLR4 và MyD88 trong tín hiệu viêm và ung thư [10].

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân UTBMĐTĐTT trong nghiên cứu chủ yếu là tỉ lệ tuyến thông thường (84,66%), biệt hóa vừa 74,43%; u ở giai đoạn pT3 và pT4 chiếm 75,6%. Tỷ lệ xâm nhập mạch máu, thần kinh và di căn hạch lần lượt là 10,2%, 7,4% và 39,8%. Ghi nhận 02 SNP có ý nghĩa là TLR4 9:117713042 (A>G) và MyD88/rs138284536, trong đó cả hai đều xuất hiện nhiều ở nhóm UTBM tuyến nhầy và đặc biệt kiểu gen dị hợp CA của rs138284536 xuất hiện nhiều hơn ở nhóm có khối u ở giai đoạn tiến triển (pT3 và pT4) cũng như ở nhóm có xâm nhập mạch máu, thần kinh, là những yếu tố tiên lượng kém ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA

- Cancer J Clin, 74(3): 229-263.
2. **Proença M. A., de Oliveira J. G., Cadamuro A. C., et al. (2015).** TLR2 and TLR4 polymorphisms influence mRNA and protein expression in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 21(25): 7730-41.
 3. **Chen C. Y., Kao C. L., Liu C. M. (2018).** The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*, 19(9).
 4. **Salcedo Rosalba, Cataisson Christophe, Hasan Uzma, et al. (2013).** MyD88 and its divergent toll in carcinogenesis. *Trends in Immunology*, 34(8): 379-389.
 5. **Nagtegaal I. D., Odze R. D., Klimstra D., et al. (2020).** The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2): 182-188.
 6. **Nguyễn Thị Thanh Mai (2021).** Đặc điểm mô bệnh học và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh của ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
 7. **Nguyễn Quốc Đạt (2019).** Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng hóa mô miễn dịch, Luận văn Thạc sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
 8. **Janeway C. A., Jr. (1989).** Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 54 Pt 1: 1-13.
 9. **Messaritakis I., Stogiannitsi M., Koulouridi A., et al. (2018).** Evaluation of the detection of Toll-like receptors (TLRs) in cancer development and progression in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 13(6): e0197327.
 10. **Song J., Chen Z., Geng T., et al. (2018).** Deleting MyD88 signaling in myeloid cells promotes development of adenocarcinomas of the colon. *Cancer Lett*, 433: 65-75.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TỶ LỆ BIẾN CHỨNG SAU TÁN SỎI NỘI SOI QUA DA ĐƯỜNG HẦM NHỎ ĐIỀU TRỊ SỎI THẬN THEO PHÂN LOẠI CỦA CLAVIEN - DINDO

Nguyễn Minh An¹, Lê Minh Sơn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ biến chứng sau tán sỏi nội soi qua da đường hầm nhỏ điều trị sỏi thận theo phân loại của Clavien – Dindo tại bệnh viện Xanh pôn giai đoạn 2023-2024. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang 830 bệnh nhân sỏi thận được điều trị bằng tán sỏi nội soi qua da đường hầm nhỏ tại bệnh viện Xanh Pôn. Đánh giá tỷ lệ biến chứng sớm sau phẫu thuật và các yếu tố liên quan. **Kết quả:** Tuổi trung bình: 50,6 ± 6,9 tuổi; Tỷ lệ Nam/Nữ: Nam chiếm 65,3%, Nữ chiếm 34,7%; Chỉ số BMI trung bình: 29,2 ± 8,5; Kích thước sỏi trung bình trên cắt lớp vi tính là 24,5 ± 9,8 mm; Số lượng sỏi: 27,8 có 1 viên, 11,3% có 2 viên và 60,8% có từ 3 viên trở lên; Vị trí sỏi: Bể thận 50,7%, đài dưới 9,6%, đài trên 13,5%, phức hợp 21,7, sỏi san hô 4,5%; Mức độ giãn của đài bể thận: Không giãn 86,3%, giãn độ I chiếm 5,8%, giãn độ II chiếm 6,0%, giãn độ III chiếm 1,9%. Tỷ lệ bệnh nhân không có biến chứng theo phân độ của Clavien – Dindo là 792/830 bệnh nhân (chiếm 95,4%), độ I chiếm 2,7%, độ II chiếm 1,7%, có 2 bệnh nhân biến chứng độ III chiếm 0,2%; Nghiên cứu chưa tìm thấy mối tương quan giữa tỷ lệ biến chứng theo phân độ Clavien – Dindo với chỉ số BMI, số lượng sỏi, kích thước sỏi và vị

trí sỏi thận. **Kết luận:** Phẫu thuật lấy sỏi thận qua da là một phương pháp điều trị ít xâm hại, với tỷ lệ biến chứng sớm sau phẫu thuật thấp và các biến chứng thường ở mức độ nhẹ. Các yếu tố BMI, Số lượng, kích thước và vị trí sỏi không liên quan đến tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật.

SUMMARY

INVESTIGATION OF FACTORS ASSOCIATED WITH COMPLICATION RATES FOLLOWING MINI-PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY FOR KIDNEY STONE TREATMENT BASED ON THE CLAVIEN–DINDO CLASSIFICATION

Objective: To investigate factors associated with complication rates following mini-percutaneous nephrolithotomy for kidney stones, classified by the Clavien–Dindo system, at Xanh Pon Hospital from 2023 to 2024. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 830 patients with kidney stones treated by mini-percutaneous nephrolithotomy at Xanh Pon Hospital. Early postoperative complication rates and associated factors were assessed. **Results:** The mean age was 50.6 ± 6.9 years; the male-to-female ratio was 65.3% male and 34.7% female. The mean BMI was 29.2 ± 8.5. The average stone size on CT was 24.5 ± 9.8 mm. Stone count distribution was as follows: 27.8% had a single stone, 11.3% had two stones, and 60.8% had three or more stones. Stone locations were 50.7% in the renal pelvis, 9.6% in the lower calyx, 13.5% in the upper calyx, 21.7% in multiple locations, and 4.5% as staghorn stones. Degree of hydronephrosis was

¹Trường Cao đẳng Y tế Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh An

Email: dr_minhan413@yahoo.com

Ngày nhận bài: 19.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.01.2025

Ngày duyệt bài: 27.2.2025