

BIỂU HIỆN HOÁ MÔ MIỄN DỊCH CỦA CÁC DẤU ẤN SINH HỌC DỰ ĐOÁN THEO PHÂN NHÓM BIỂU HIỆN GEN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAI NIÊM MẠC MIỆNG

Huỳnh Công Nhật Nam¹, Dương Thu Hương¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Ung thư biểu mô tế bào vảy vùng miệng (OSCC) là loại ung thư đầu cổ phổ biến, có tỷ lệ di căn và tái phát cao, đòi hỏi việc xác định các dấu ấn sinh học tiên lượng mới. Nghiên cứu trước đây của chúng tôi đã sử dụng mô hình học máy dựa trên dữ liệu giải trình tự mRNA và đặc điểm lâm sàng-mô bệnh học để phân loại OSCC thành hai phân nhóm với các đặc điểm phân tử và lâm sàng riêng biệt, đồng thời đề xuất 12 gen có biểu hiện khác biệt giữa hai nhóm này làm dấu ấn sinh học tiềm năng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu hiện tại nhằm mục tiêu đánh giá biểu hiện protein của các dấu ấn này bằng phương pháp hóa mô miễn dịch trên một nhóm bệnh nhân OSCC độc lập và xác định mối liên quan với các phân nhóm được dự đoán bằng mô hình SVM và XGBoost, kết hợp phân tích sống còn sơ bộ. **Phương pháp:** Phương pháp nghiên cứu hồi cứu được thực hiện trên 50 mẫu mô OSCC nguyên phát, chưa điều trị của bệnh nhân Việt Nam. **Kết quả:** Kết quả cho thấy 10/12 dấu ấn biểu hiện protein. Khi phân nhóm bằng mô hình SVM, có 4 dấu ấn (SLAIN2, ADNP, SLK, MARCKS) cho thấy sự khác biệt biểu hiện protein có ý nghĩa thống kê giữa hai phân nhóm dự đoán, phù hợp với xu hướng biểu hiện gen: Phân nhóm 1 tăng biểu hiện SLAIN2, ADNP, SLK; Phân nhóm 2 tăng biểu hiện MARCKS. Với mô hình XGBoost, chỉ ADNP có sự khác biệt ý nghĩa. Phân tích sống còn trên số lượng mẫu hạn chế chưa cho thấy sự khác biệt giữa các nhóm. **Kết luận:** Nghiên cứu đã xác nhận bằng HMMD sự biểu hiện khác biệt ở cấp độ protein của SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS giữa các phân nhóm OSCC dự đoán bởi mô hình SVM, cho thấy tiềm năng của chúng như những dấu ấn sinh học phản ánh các phân nhóm phân tử của OSCC. Cần có các nghiên cứu sâu hơn để xác thực vai trò tiên lượng và chức năng của các dấu ấn này. **Từ khóa:** Học máy, Hoá mô miễn dịch, Ung thư biểu mô tế bào gai niêm mạc miệng, OSCC

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF PREDICTIVE BIOMARKERS ACCORDING TO GENE EXPRESSION SUBGROUPS IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA PATIENTS

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is a common head and neck cancer with high rates of metastasis and recurrence, necessitating the identification of novel prognostic biomarkers. Our

previous study utilized machine learning models based on mRNA sequencing data and clinical-histopathological features to classify OSCC into two subgroups with distinct molecular and clinical characteristics. It proposed 12 differentially expressed genes between these groups as potential biomarkers.

Objective: The current study aimed to evaluate the protein expression of these markers using immunohistochemistry (IHC) in an independent cohort of OSCC patients and determine the association with subgroups predicted by SVM and XGBoost models, combined with preliminary survival analysis. **Method:** A retrospective study was performed on 50 untreated primary OSCC tissue samples from Vietnamese patients. Results showed that 10 out of 12 markers exhibited protein expression. **Results:** When subgrouping using the SVM model, four markers (SLAIN2, ADNP, SLK, MARCKS) showed statistically significant differences in protein expression between the two predicted subgroups ($p < 0.05$), consistent with gene expression trends: Subgroup 1 showed increased expression of SLAIN2, ADNP, SLK; Subgroup 2 showed increased expression of MARCKS. With the XGBoost model, only ADNP showed a significant difference. Survival analysis on the limited sample size did not reveal significant differences between the groups.

Conclusion: In conclusion, the study confirmed via IHC the differential protein-level expression of SLAIN2, ADNP, SLK, and MARCKS between the SVM-predicted OSCC subgroups, indicating their potential as biomarkers reflecting the molecular subgroups of OSCC. Further studies are needed to validate these markers' prognostic and functional roles. **Keywords:** Machine learning, Immunohistochemistry, Oral squamous cell carcinoma, OSCC

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gai vùng miệng (OSCC) chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại ung thư đầu cổ và đứng thứ 16 về tần suất mắc trên toàn thế giới. Đây là một bệnh lý ác tính với đặc điểm di căn và tái phát thường xuyên. Do đó, việc xác định các dấu ấn sinh học tiên lượng mới cùng với việc làm sáng tỏ cơ chế phân tử của quá trình xâm lấn và di căn trong OSCC là vô cùng cần thiết. Bên cạnh đó, sự di chuyển của tế bào trong môi trường ba chiều là một đặc tính sinh lý vốn có của cả tế bào chưa biệt hóa và đã biệt hóa. Ngoài vai trò trong quá trình hình thành mô và đáp ứng miễn dịch, khả năng di động này còn là yếu tố then chốt liên quan đến sự phát tán di căn của các khối u rắn.¹ Trong nghiên cứu trước chúng tôi đã sử dụng mô hình

¹Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Công Nhật Nam

Email: namhuynh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 14.3.2025

Ngày phản biện khoa học: 17.4.2025

Ngày duyệt bài: 20.5.2025

học máy để dự đoán phân nhóm biểu hiện gen của các mẫu OSCC. Các ca OSCC giải trình tự mRNA được phân loại thành phân nhóm 1 với tình trạng uống rượu, lớn tuổi hơn, nam giới, các đặc điểm mô bệnh học nghiêm trọng hơn, phản ứng miễn dịch và các dấu ấn sinh học của cái chết theo chương trình và p53. Phân nhóm 2 được thể hiện bằng tình trạng uống rượu ít hơn, các đặc điểm lâm sàng cao hơn, với dấu ấn sinh học về phân chia/sửa chữa tế bào và các tín hiệu của tế bào ác tính.² Sau đó chúng tôi đề xuất 12 dấu ấn sinh học mới có sự khác biệt biểu hiện gen giữa 2 phân nhóm, bao gồm ADNP, HNRNP, RESF1/KIAA1551, SLAIN2, SLK và WAC tăng ở phân nhóm 1; và BAG1, FKBP8, GIGYF1 và OGFR tăng ở phân nhóm 2. Trong nghiên cứu hiện tại chúng tôi tiếp tục tiến hành đánh giá toàn diện biểu hiện hoá mô miễn dịch của các gen này trên bệnh nhân OSCC đồng thời bước đầu phân tích sống còn trên một số bệnh nhân nhằm xác định được các dấu ấn sinh học tiềm năng mới.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng và thiết kế nghiên cứu.

Nghiên cứu hồi cứu được tiến hành trên 206 mẫu mô bệnh phẩm vùi nén của bệnh nhân OSCC đến khám và điều trị tại khoa Ngoại 5 bệnh viện Ung bướu TPHCM từ ngày 1/6/2019 đến 1/6/2022. Tiêu chuẩn chọn mẫu là các bệnh nhân trong nghiên cứu có hồ sơ bệnh án hoàn chỉnh, được chẩn đoán OSCC nguyên phát và chưa từng điều trị bằng hóa trị hay xạ trị. Mẫu mô bệnh phẩm thu thập từ những bệnh nhân này đảm bảo đủ thành phần mô ung thư để tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch.

Từ nghiên cứu đã được công bố của chúng tôi.² Mẫu nghiên cứu gồm 101 mẫu có giải trình tự mRNA được phân nhóm biểu hiện gen, sử dụng các đặc điểm lâm sàng- giải phẫu bệnh bằng 2 mô hình học máy có kết quả độ chính xác cao nhất là SVM và XGBoost (>70%). Từ kết quả giải trình tự, chúng tôi đề xuất 12 gen biểu hiện cao ở mỗi phân nhóm làm dấu ấn sinh học mới tiềm năng. Tiếp theo trên 105 mẫu độc lập chỉ có thông tin lâm sàng- giải phẫu bệnh, chúng tôi dự đoán phân nhóm sử dụng mô hình học máy, sau đó tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch 50 mẫu trong 105 mẫu để đánh giá mức độ biểu hiện protein thực tế theo dự đoán.

Nhuộm hoá mô miễn dịch và đánh giá biểu hiện protein. Các mẫu mô bệnh phẩm vùi nén được cắt lát dày 3-4µm và việc nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện tự động với máy nhuộm hóa mô miễn dịch BenchMark ULTRA,

Ventana, Roche. Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch sẽ được điều chỉnh dựa trên khả năng bắt màu của từng kháng thể. Quy trình UltraView DAB thường được sử dụng để tăng độ chính xác. Khi cần tăng cường độ rõ của màu nhuộm, nâng cao độ nhạy và giảm nhuộm nền, phương pháp OptiView DAB sẽ được áp dụng. Ngoài ra, bước Amplification có thể được kết hợp để khuếch đại tín hiệu kết quả nhuộm, đặc biệt trong các trường hợp kháng nguyên có nồng độ thấp và mức độ biểu hiện kém.

Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch được khảo sát dưới kính hiển vi quang học. Biểu hiện dương tính là có sự hiện diện của phức hợp kháng nguyên - kháng thể trên tế bào và mô, được hiển thị bằng màu vàng nâu. Biểu hiện âm tính là không có sự hiện diện của phức hợp kháng nguyên - kháng thể trên tế bào và mô, không được hiển thị bằng màu vàng nâu. Mức độ biểu hiện của các dấu ấn sinh học được đánh giá dựa trên chỉ số H-score (Histochemical Score), là tỷ lệ phần trăm các tế bào bắt màu nhuộm dương tính và cường độ nhuộm với công thức

$$H\text{-score} = \sum_{i=0}^3 (i \times \%Pi)$$

với i là cường độ biểu hiện, được chia làm 4 mức độ: 0, 1+, 2+, 3+ và Pi tỷ lệ phần trăm số tế bào bắt màu nhuộm theo mỗi mức cường độ.

Phân tích sống còn. Phân tích sống còn được thực hiện trên các mẫu hồi cứu của nghiên cứu bằng phương pháp phỏng vấn hoặc điện thoại, sử dụng phép kiểm log-rank (Mantel-cox) và biểu đồ Kaplan-Meier.

Phân tích thống kê. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm GraphPadPrism (bản 10.3). Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (SD). Sự khác biệt về chỉ số H giữa các nhóm được phân tích bởi phép kiểm t độc lập và kiểm định Fisher's extract. Giá trị P <0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (số 441/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 14/6/2021) và Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (quyết định số 89/BVUB-HĐĐĐ).

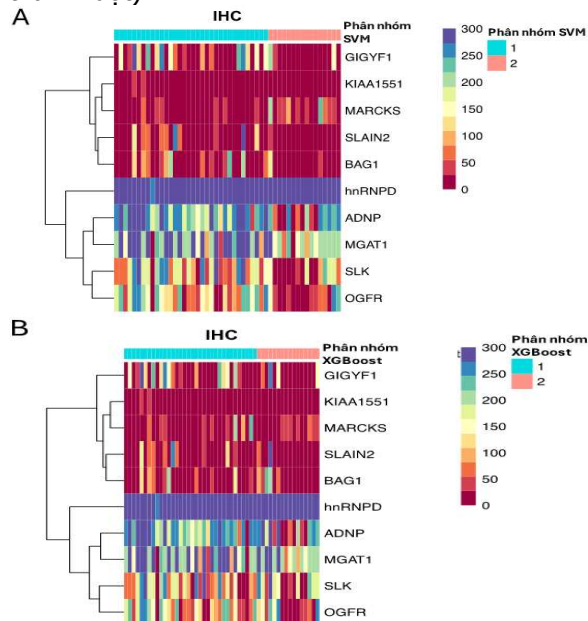
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu hiện hoá mô miễn dịch của dấu ấn sinh học được đề xuất. Từ 12 gen được đề xuất, chúng tôi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch trên 50 mẫu dự đoán phân nhóm. Đây là 50 mẫu có đủ lượng bệnh phẩm để được tiến hành

nhuộm hoá mô miễn dịch. Có 10 dấu ấn có kháng thể biểu hiện trong quá trình kiểm tra chứng dương/ âm. Mức độ biểu hiện (H score) của 10 kháng thể được thể hiện trong hình 1 với 50 mẫu được dự đoán phân nhóm bằng mô hình SVM và XGBoost.

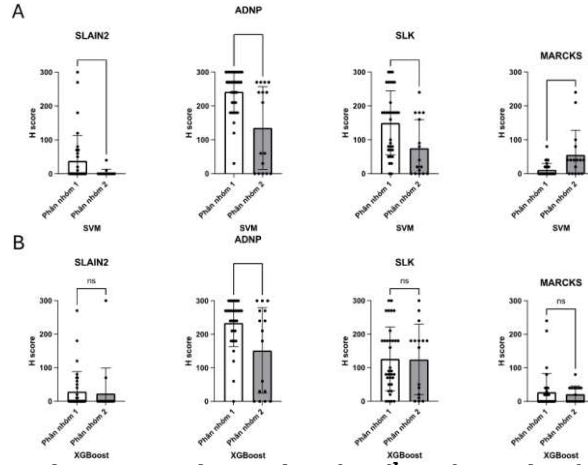
Trong đó có 4 dấu ấn là SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh biểu hiện với 2 phân nhóm dự đoán bằng mô hình SVM (Hình 3.6A). Tuy nhiên phân nhóm với mô hình XGBoost chỉ có ADNP có sự khác biệt có ý nghĩa (Hình 3.6B). Các dấu ấn này có tỷ lệ biểu hiện trên tổng số mẫu lần lượt là 30%, 90%, 86% và 50% với các mức độ khác nhau với điểm số H từ 10-300, trung bình là 27, 200, 125 và 25. Kết quả cho thấy theo mô hình SVM, phân nhóm 1 tăng biểu hiện SLAIN2, ADNP, SLK và phân nhóm 2 tăng biểu hiện MARCKS, tương ứng với biểu hiện gen trên 2 phân nhóm ở các mẫu có giải trình tự mRNA.²

Chứng dương trong các tiêu bản nhuộm SLAIN2 là bào tương tế bào cơ thành ruột, nội chứng âm là tế bào gai niêm mạc bình thường. SLAIN dương tính khi bắt màu nâu ở vùng bào tương của tế bào ung thư, với 4 mức độ nhuộm: không bắt màu nhuộm (bào tương có màu xanh của hematoxylin); bắt màu yếu (nhạt hơn màu nhuộm bào tương tế bào cơ thành ruột); bắt màu trung bình (tương đương màu nhuộm bào tương tế bào cơ thành ruột) và bắt màu mạnh (đậm hơn màu nhuộm bào tương tế bào cơ thành ruột).



Hình 1: Mức độ biểu hiện hoá mô miễn dịch của các dấu ấn dự đoán

A. Phân bố các mẫu được dự đoán phân nhóm bằng mô hình SVM. B. Phân bố các mẫu được dự đoán phân nhóm bằng mô hình XGBoost.



Hình 2: So sánh mức độ biểu hiện hoá mô miễn dịch của SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS

A. Phân nhóm dự đoán theo mô hình SVM. B. Phân nhóm dự đoán theo mô hình XGBoost (ns: none significant, khác biệt không có ý nghĩa thống kê, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

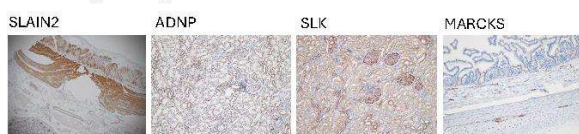
Với ADNP, chứng dương được sử dụng là tế bào biểu mô ống thận, nội chứng âm là tế bào gai niêm mạc bình thường. ADNP bắt màu nâu ở nhân của tế bào, dương tính ADNP được đánh giá dựa trên màu nhuộm của nhân, trong đó 4 mức độ nhuộm tương ứng được thể hiện như sau: không bắt màu nhuộm (nhân tế bào không bắt màu nâu kể cả bào tương có bắt màu hay không); bắt màu yếu (nhạt hơn màu nhân của mô chứng là tế bào biểu mô ống thận); bắt màu trung bình (tương đương màu nhân của tế bào biểu mô ống thận) và bắt màu mạnh (đậm hơn màu nhân của tế bào biểu mô ống thận). Trên các tiêu bản có nhuộm ADNP, biểu hiện dương mạnh ADNP được tìm thấy ở các vùng tế bào ung thư biệt hóa kém và vùng biệt hóa dạng đày. Trong khi đó, các vùng sung sướng xem là biểu hiện dương tính ADNP (dương tính giả).

Tương tự như ADNP, chúng tôi cũng đã khảo sát một số mô chứng theo y văn và protein atlas, cho thấy bào tương của tế bào biểu mô cầu thận là mô chứng dương đặc hiệu cho SLK, nội chứng âm cũng là tế bào gai niêm mạc bình thường. SLK bắt màu nâu ở vùng bào tương của tế bào ung thư với 4 mức độ nhuộm: không bắt màu nhuộm (bào tương có màu xanh của hematoxylin); bắt màu yếu (nhạt hơn màu

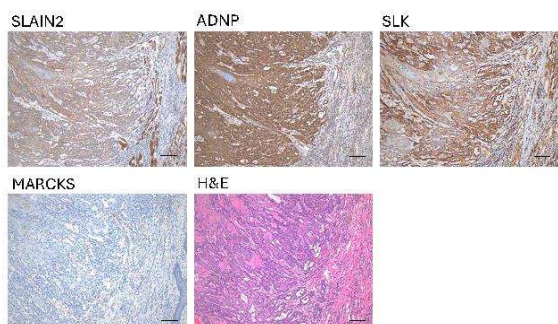
nhuộm của bào tương tế bào biểu mô cầu thận), bắt màu trung bình (tương đương màu nhuộm của bào tương tế bào biểu mô cầu thận) và bắt màu mạnh (đậm hơn màu nhuộm của bào tương tế bào biểu mô cầu thận). SLK cũng biểu hiện dương mạnh ở vùng tế bào kém biệt hóa và tế bào u dạng đáy.

Đối với MARCKS, mô chứng dương được sử dụng là đám rối thần kinh giữa các lớp cơ của thành ruột. MARCKS biểu hiện dương ở bào tương của tế bào ung thư, 4 mức độ nhuộm tương ứng là: không bắt màu nhuộm (bào tương có màu xanh của hematoxylin); bắt màu yếu (nhạt hơn màu nhuộm của đám rối thần kinh ruột), bắt màu trung bình (tương đương màu nhuộm của đám rối thần kinh ruột) và bắt màu mạnh (đậm hơn màu nhuộm của đám rối thần kinh ruột). Vùng biệt hóa kém có biểu hiện dương mạnh hơn, tuy nhiên những vùng mô hoại tử lại dễ gây lắng đọng kháng thể. Hình 3 thể hiện biểu hiện của SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS trên các mẫu chứng dương và mẫu mô ung thư ở phân nhóm 1 và 2 dự đoán theo mô hình SVM.

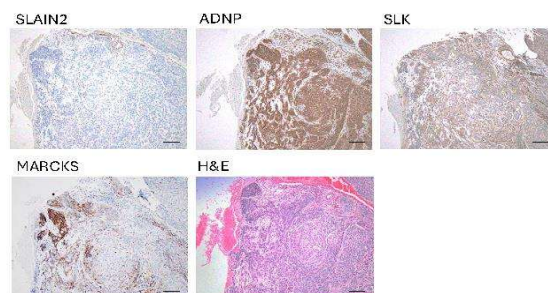
A. Chứng dương



B. Phân nhóm 1



C. Phân nhóm 2



Hình 3: Biểu hiện hoá mô miễn dịch của SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS trên mẫu thuộc 2 phân nhóm dự đoán theo mô hình SVM

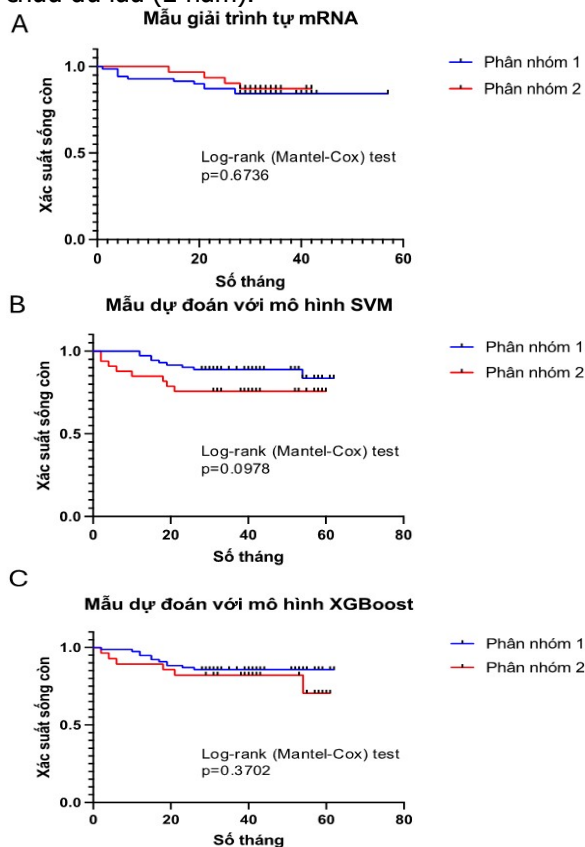
A. Mô chứng dương của SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS, lần lượt là cơ thành ruột, ống thận, cầu thận và đám rối thần kinh ruột. B. Phân nhóm dự đoán 1. C. Phân nhóm dự đoán 2, scale bar 100µm. Mỗi mẫu mô ung thư có hình ảnh nhuộm H&E tương ứng.

Sử dụng ngưỡng cắt H score cutoff đối với SLAIN2 là 20, ADNP là 100, SLK là 70, MARCKS là 20 (yếu: biểu hiện yếu/không biểu hiện; mạnh: biểu hiện trung bình/biểu hiện cao) chúng tôi phân chia mức độ biểu hiện các dấu ấn thành nhóm biểu hiện yếu và nhóm biểu hiện mạnh. Khi so sánh mối liên quan với 2 phân nhóm dự đoán bởi mô hình SVM, kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng 1). Kết quả cho thấy phân nhóm dự đoán 1 có tỷ lệ biểu hiện mạnh SLAIN2, ADNP và SLK cao hơn phân nhóm 2. Ngược lại phân nhóm 2 có tỷ lệ biểu hiện mạnh MARCKS cao hơn phân nhóm 1. Chỉ số odds cho thấy biểu hiện mạnh MARCKS có khả năng gấp 4,033 lần ở phân nhóm 2 so với phân nhóm 1. Từ các kết quả hoá mô miễn dịch, kết quả cho thấy với mô hình SVM, phân nhóm 1 và 2 có đặc điểm biểu hiện khác biệt nhau. Phân nhóm 1 với biểu hiện SLAIN2+, ADNP+++, SLK++, MARCKS-; phân nhóm 2 với biểu hiện SLAIN2-, ADNP++, SLK+, MARCKS+.

Bảng 1: Liên quan giữa biểu hiện SLAIN2, ADNP, SLK, MARCKS và phân nhóm bởi mô hình SVM

Dấu ấn	Nhóm biểu hiện yếu (1)	Nhóm biểu hiện mạnh (2)	Phân nhóm bởi mô hình SVM	Giá trị p, tỷ số odds (khoảng tin cậy 95%)
SLAIN2	23 (67,6%)	11 (32,4%)	Phân nhóm 1	p=0,042
	15 (93,8%)	1 (6,2%)	Phân nhóm 2	Tỷ số odds 0,139 (0,016-1,194)
ADNP	1 (2,9%)	33 (97,1%)	Phân nhóm 1	p<0,001
	8 (50%)	8 (50%)	Phân nhóm 2	Tỷ số odds 0,03 (0,003-0,278)
SLK	7 (20,6%)	27 (79,4%)	Phân nhóm 1	p=0,015
	9 (56,3%)	7 (43,7%)	Phân nhóm 2	Tỷ số odds 0,202 (0,055-0,733)
MARCKS	22 (64,7%)	12 (35,3%)	Phân nhóm 1	p=0,027
	5 (31,2%)	11 (68,8%)	Phân nhóm 2	Tỷ số odds 4,033 (1,133-14,358)

Phân tích sống còn các phân nhóm OSCC. Phân tích sống còn được thực hiện bằng phương pháp phỏng vấn hoặc điện thoại trên 101 mẫu giải trình tự và 105 mẫu không có giải trình tự mRNA. Tuy nhiên chỉ có 47 mẫu/101 mẫu và 52 mẫu/105 có phản hồi về tình trạng hiện tại chiếm lần lượt 46,5% và 49,5%. Các trường hợp còn lại không liên hệ được hoặc không đồng ý cung cấp thông tin. Kết quả phân tích cho thấy không có sự khác biệt về xác suất sống tích lũy ở phân nhóm 1 và 2 đối với các mẫu có giải trình tự mRNA (Hình 4A) với phép kiểm log-rank (Mantel-cox) $p > 0,05$ với biểu đồ Kaplan–Meier. Tương tự, trên các mẫu không có giải trình tự mRNA, phân nhóm dự đoán bằng mô hình SVM và XGBoost cũng không cho thấy sự khác biệt về xác suất sống còn tích lũy (Hình 4B, C). Kết quả này có thể lý giải bởi tỷ lệ phản hồi thấp cũng như thời gian của mẫu hồi cứu chưa đủ lâu (2 năm).



Hình 4: Phân tích sống còn

A. Trên 2 phân nhóm của các mẫu có giải trình tự mRNA. B. Trên 2 phân nhóm dự đoán bằng mô hình SVM của các mẫu không có giải trình tự mRNA. C. Trên 2 phân nhóm dự đoán bằng mô hình XGBoost của các mẫu không có giải trình tự mRNA.

IV. BÀN LUẬN

Những dấu hiệu này, mặc dù mới với OSCC, đóng vai trò quan trọng trong nhiều loại ung thư khác, tác động đáng kể đến tiên lượng, di căn và đáp ứng thuốc. Tuy nhiên, biểu hiện gen (mRNA) chưa đảm bảo biểu hiện tương ứng của protein. Quá trình dịch mã từ mRNA đến protein cũng như sự trưởng thành về cấu trúc và chức năng của protein chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố điều hoà bởi các tín hiệu sinh học khác nhau. Đặc biệt đối với mô ung thư có quá trình biến dưỡng và sinh học khác biệt. Nghiên cứu trên 14 loại mô khác nhau, cả mô lành và ung thư (không có dữ liệu OSCC) cho thấy mức độ tương quan của biểu hiện gen (mRNA) và protein ở mức $R=0.36-0.5$ (thấp - trung bình). Mặc dù việc đo lường biểu mRNA có thể tiến hành bằng cách giải trình tự và chi phí thấp hơn khi đo lường toàn bộ biểu hiện protein. Tuy nhiên mối tương quan chưa rõ với biểu hiện mRNA đòi hỏi phải có nghiên cứu chuyên sâu và riêng biệt trên protein nếu muốn tiến tới đánh giá các dấu ấn sinh học hay thuốc trúng đích. Nghiên cứu cũng cho thấy nếu dấu ấn sinh học có biểu hiện mRNA tương quan cao với protein là tiềm năng để có thể sàng lọc hỗ trợ chẩn đoán, điều trị, tiên lượng.³ Đối với các marker được đề xuất, hiện chưa có thông tin đối với OSCC. Kết quả kiểm chứng trên các mẫu không có giải trình tự gen cho thấy nhuộm hoá mô miễn dịch 4 kháng thể có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 phân nhóm dự đoán bằng mô hình SVM là SLAIN2, ADNP, SLK và MARCKS. Biểu hiện của 4 kháng thể này giống với biểu hiện gen của 2 phân nhóm có giải trình tự. Cụ thể là phân nhóm 1 tăng SLAIN2, ADNP và SLK còn phân nhóm 2 tăng MARCKS. Đối với các kháng thể còn lại, kết quả không giống có thể do quá trình tối ưu hoá việc nhuộm hoá mô miễn dịch (vì tất cả là những kháng thể chưa/hiếm được nhuộm trên ung thư đầu mặt cổ và không có tại Việt Nam trước đây). Ngoài ra quá trình từ biểu hiện gen đến biểu hiện protein chịu nhiều ảnh hưởng bởi các yếu tố nội, ngoại sinh như di epigenetics, quá trình trưởng thành, phân phối protein, giai đoạn tế bào. Nghiên cứu này được thực hiện trên bệnh nhân chưa xạ trị hoặc hoá trị, giúp đánh giá được biểu hiện của dấu ấn trên ung thư nguyên phát, từ đó có thể tìm hiểu được tầm quan trọng của dấu ấn mới này ảnh hưởng đến sự khởi phát và tiên lượng bệnh nhân OSCC.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ các ca có biểu hiện dương tính với SLAIN2 chiếm tỷ lệ 30%. Trong khi đó, tỷ lệ biểu hiện dương tính với ADNP là 90%, tỷ lệ này cao hơn đáng kể so với

một nghiên cứu trên ung thư bàng quang (50%).⁴ Điều này cho thấy ADNP có biểu hiện mạnh trên mô niêm mạc miệng. Tuy nhiên, theo nghiên cứu về ung thư bàng quang, kết quả không có sự khác biệt về tuổi, giới, nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa về giai đoạn T, giai đoạn N, độ biệt hóa mô học trong đó nhóm có biểu hiện ADNP dương tính cho thấy mức độ xâm lấn và kém biệt hóa hơn. Kết quả này có thể do biểu hiện mạnh hơn của ADNP trong mô OSCC so với mô ung thư bàng quang, ADNP dương tính ở cả các ca có kích thước khối u nhỏ, chưa di căn hạch trong OSCC. Đối với kết quả nhuộm SLK, tỷ lệ SLK dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 86% cao hơn tỷ lệ SLK dương tính trong u thần kinh đệm.⁵ Trong u thần kinh đệm, SLK có biểu hiện mạnh hơn ở nhóm có kích thước khối u lớn hơn (>4cm), mức độ biệt hóa kém hơn và SLK được cho là có liên quan đến sự di chuyển và xâm lấn của tế bào trong mô u này. Ngược lại với biểu hiện cao của ADNP và SLK trong OSCC, tỷ lệ biểu hiện MARCKS dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 50%, kết quả này cũng tương đương với tỷ lệ biểu hiện MARCKS trong ung thư vú dạng viêm.⁶ Nhìn chung, kết quả các nghiên cứu đã chứng minh vai trò quan trọng của các dấu ấn này trong nhiều loại ung thư khác nhau, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào thực hiện trên OSCC. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đã cho thấy những biểu hiện các dấu ấn này thông qua dữ liệu giải trình tự và hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch trên mô OSCC.

Từ cơ sở dữ liệu TCGA-HNSCC, trong báo cáo trước đây chúng tôi đã phân tích sống còn tổng thể của bệnh nhân ung thư đầu mặt cổ (HNSCC) với sự kết hợp biểu hiện hoặc biểu hiện gen bằng cách sử dụng biểu đồ Kaplan-Meier.² Kết quả chỉ ra vai trò khác nhau của các dấu ấn mới được đề xuất này trong ung thư đầu mặt cổ. Bệnh nhân biểu hiện cao SLAIN2, ADPN có tiên lượng tốt hơn bệnh nhân biểu hiện cao MARCKS. Đáng chú ý, các kiểu biểu hiện gen riêng biệt của chúng phân biệt 2 phân nhóm với các vai trò kết hợp khác nhau trong sự sống còn của bệnh nhân HNSCC, cho thấy tiềm năng của chúng trong chiến lược điều trị đầy hứa hẹn với ung thư đầu mặt cổ và vùng miệng. Trong đó SLAIN2, ADPN có vai trò tích cực khi tương quan đến tỷ lệ sống còn tích lũy cao hơn khi biểu hiện cao các marker này. Ngược lại biểu hiện cao MARCKS có xác suất sống còn tích lũy thấp hơn đáng kể. Điều đó cho thấy phân nhóm ung thư của chúng tôi có tính tin cậy cao, đặc biệt là mô hình SVM có khả năng dự đoán tốt phân nhóm OSCC dựa vào các đặc điểm lâm sàng-mô bệnh

học. MARCKS là một thành phần của protein kinase C nằm ở màng bào tương và có chức năng như là actin filament crosslinking protein. Nó có vai trò quan trọng trong việc di động của tế bào, thực bào, phân chia tế bào. Chính vì vậy mà một số nghiên cứu cho thấy vai trò quan trọng trong việc di căn và độ ác tính của ung thư phổi, ung thư vú, ung thư thận.⁷⁻⁹ Cần có các nghiên cứu tiếp theo để đánh giá vai trò của các dấu ấn mới này đặc biệt là MARCKS đối độ ác tính và tiên lượng OSCC.

Trong giới hạn của nghiên cứu, các dấu ấn sinh học mới được đề xuất cần được xác thực thêm trên số mẫu lớn hơn để xác nhận vai trò của chúng trong OSCC. Các nghiên cứu chức năng và thử nghiệm lâm sàng là cần thiết để thiết lập giá trị chẩn đoán và tiên lượng của chúng. Các phân nhóm biểu hiện gen và các dấu ấn sinh học mới được tìm thấy cho thấy tiềm năng trong việc trở thành các mục tiêu cho liệu pháp gen và thuốc trúng đích cho các nghiên cứu tiếp theo.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã kiểm chứng thành công bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) biểu hiện protein của các dấu ấn sinh học tiềm năng cho ung thư biểu mô tế bào vảy vùng miệng (OSCC), vốn được đề xuất từ phân tích biểu hiện gen và học máy trước đó. Bốn dấu ấn (SLAIN2, ADNP, SLK, MARCKS) cho thấy sự khác biệt biểu hiện protein có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm OSCC dự đoán bởi mô hình SVM, phù hợp với xu hướng biểu hiện gen (Phân nhóm 1 tăng SLAIN2, ADNP, SLK; Phân nhóm 2 tăng MARCKS). Kết quả này xác thực tiềm năng của bốn dấu ấn này trong việc phản ánh các phân nhóm phân tử OSCC và cho thấy tính hữu dụng của mô hình SVM trong việc dự đoán chúng dựa trên dữ liệu lâm sàng-bệnh học. Mặc dù phân tích sống còn chưa có ý nghĩa do hạn chế về mẫu, các dấu ấn này, đặc biệt là MARCKS, cần được nghiên cứu sâu hơn về vai trò chức năng và tiên lượng trong OSCC. Cần các nghiên cứu xác thực trên quy mô lớn hơn để khẳng định giá trị ứng dụng lâm sàng và tiềm năng điều trị đích của các dấu ấn này.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ kinh phí bởi Sở Khoa Học Công Nghệ Thành Phố Hồ Chí Minh (DOST), theo hợp đồng số 07/2022/HĐ-QKHCN và quyết định 1038/QĐ-SKHCN. Các tác giả cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Imbesi Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, et al.** Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. *Biomedicines*. Apr 7 2023;11(4):doi:10.3390/biomedicines11041112
2. **Duong HT, Huynh NC-N, Nguyen CT-K, et al.** Identify characteristics of Vietnamese oral squamous cell carcinoma patients by machine learning on transcriptome and clinical-histopathological analysis. *Journal of Dental Sciences*. 2024/12/01/ 2024;19:S81-S90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2024.08.013>
3. **Kosti I, Jain N, Aran D, Butte AJ, Sirota M.** Cross-tissue Analysis of Gene and Protein Expression in Normal and Cancer Tissues. *Scientific reports*. May 4 2016;6:24799. doi:10.1038/srep24799
4. **Zhu S, Xu Z, Zeng Y, et al.** ADNP Upregulation Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation via the AKT Pathway. *Front Oncol*. 2020;10:491129. doi:10.3389/fonc.2020.491129
5. **Wang K, Hong RL, Lu JB, Wang DL.** Ste20-like kinase is upregulated in glioma and induces glioma invasion. *Neoplasma*. 2018;65(2):185-191. doi:10.4149/neo_2018_170318N193
6. **Manai M, I EL-D, Finetti P, et al.** MARCKS as a Potential Therapeutic Target in Inflammatory Breast Cancer. *Cells*. Sep 19 2022;11(18):doi:10.3390/cells11182926
7. **Chen CH, Chiu CL, Adler KB, Wu R.** A novel predictor of cancer malignancy: up-regulation of myristoylated alanine-rich C kinase substrate phosphorylation in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 15 2014;189(8):1002-4. doi:10.1164/rccm.201401-0053LE
8. **Chen CH, Fong LWR, Yu E, Wu R, Trott JF, Weiss RH.** Upregulation of MARCKS in kidney cancer and its potential as a therapeutic target. *Oncogene*. Jun 22 2017;36(25):3588-3598. doi:10.1038/onc.2016.510
9. **Chen CH, Cheng CT, Yuan Y, et al.** Elevated MARCKS phosphorylation contributes to unresponsiveness of breast cancer to paclitaxel treatment. *Oncotarget*. Jun 20 2015;6(17):15194-208. doi:10.18632/oncotarget.3827

ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI HÌNH THỂ MŨI SAU PHẪU THUẬT ĐẨY LÙI TIỀN HÀM

Nguyễn Thị Như Trang¹, Phạm Như Hải²,
Phạm Như Châu Phương²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi hình thể mũi sau phẫu thuật đẩy lùi tiền hàm ở bệnh nhân Việt Nam góp phần hoàn thiện kế hoạch điều trị phẫu thuật tạo hình xương hàm. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 30 bệnh nhân nữ (18–45 tuổi). Các chỉ số hình thể mũi gồm sn-prn, n-sn, n-prn, góc mũi – môi và góc trán – mũi được đo trước và sau phẫu thuật 6 tháng. **Kết quả:** Chiều cao mũi giảm trung bình 3.75 mm, chiều dài mũi giảm 2 mm. Góc mũi – môi tăng 11°, góc trán – mũi tăng 4.5°. Độ nhô đầu mũi giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Phẫu thuật đẩy lùi tiền hàm làm thay đổi đáng kể hình thể vùng mũi, đặc biệt là chiều cao, chiều dài và các góc mũi – môi, trán – mũi. **Từ khóa:** Phẫu thuật đẩy lùi tiền hàm, Góc mũi – môi, Góc trán – mũi, Độ nhô đầu mũi

SUMMARY

EVALUATION OF NASAL MORPHOLOGICAL CHANGES AFTER ANTERIOR SEGMENTAL OSTEOTOMY

Objective: To evaluate changes in nasal

morphology following anterior segmental osteotomy in Vietnamese patients, aiming to provide clinical data for improving orthognathic surgical planning. **Subjects and Methods:** A non-controlled clinical intervention study was conducted on 30 female patients aged 18–45. Nasal parameters including sn-prn, n-sn, n-prn, nasolabial angle, and nasofrontal angle were measured before and six months after surgery. **Results:** Nasal height decreased by an average of 3.75 mm, nasal length decreased by 2 mm. The nasolabial angle increased by 11°, and the nasofrontal angle increased by 4.5°. The decrease in nasal tip projection was not statistically significant. **Conclusion:** Anterior segmental osteotomy has a significant impact on nasal morphology, especially in terms of nasal height, nasal length, and the nasolabial and nasofrontal angles. **Keywords:** anterior segmental osteotomy, Nasolabial angle, Forehead-nose angle, Nasal tip projection

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xương tiền hàm (Premaxilla), là phần xương phía trước của xương hàm, có chức năng nâng đỡ các răng cửa, quan trọng trong việc ăn nhai, phát âm và thẩm mỹ khuôn mặt. Cắt đẩy lùi tiền hàm là phẫu thuật đẩy lùi phần nền xương ổ răng trước, giúp điều chỉnh tình trạng vẩu răng và xương quá mức, nhằm cải thiện tình trạng môi khép không kín, khó phát âm, khó nhai do vẩu xương ổ răng quá mức [1]. Đồng thời làm cho khuôn mặt hài hòa hơn. Tuy nhiên, do sự kết nối chặt chẽ giữa xương hàm trên, nền mũi

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Như Trang

Email: nhutrang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.3.2025

Ngày phản biện khoa học: 17.4.2025

Ngày duyệt bài: 23.5.2025