

# ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI GIAN THIẾU MÁU LẠNH LÊN SỰ BIỂU HIỆN CỦA CÁC DẤU ẤN ER, PR VÀ KI-67 TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG KỸ THUẬT NHUỘM HOÁ MÔ MIỄN DỊCH

Nguyễn Ngọc Lâm<sup>1</sup>, Hà Phạm Yến Vy<sup>1</sup>, Lưu Đức Tùng<sup>2</sup>,  
Dương Ngọc Thiên Hương<sup>1</sup>, Đoàn Thị Phương Thảo<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Xác định mức độ biểu hiện các dấu ấn ER, PR và Ki-67 bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) đóng vai trò thiết yếu trong chẩn đoán và phân nhóm sinh học ung thư vú. Vì đây là các protein nhân, độ tin cậy của kết quả phụ thuộc chặt chẽ vào sự bảo tồn kháng nguyên. Thời gian thiếu máu lạnh (cold ischemia time) là yếu tố tiên phân tích quan trọng: nếu kéo dài sẽ gây thoái hóa protein nhân, làm giảm cường độ nhuộm và dẫn đến sai lệch trong diễn giải kết quả ER, PR, Ki-67. **Mục tiêu:** Đánh giá tác động của thời gian thiếu máu lạnh đến biểu hiện ER, PR và Ki-67 trong ung thư vú bằng kỹ thuật HMMD. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thăm dò, thực hiện trên các mẫu mô ung thư vú được chọn có chủ đích theo tiêu chuẩn lựa chọn. Các mẫu mô được chia nhỏ ~3 mm và để ở các khoảng thời gian thiếu máu lạnh từ < 1 giờ đến 8 giờ trước khi cố định trong formol đệm trung tính 10% (pH 7.0). Sau khi cố định từ 8 – 32 giờ và xử lý mô, cắt mỏng 3–4 µm, các tiêu bản được nhuộm HMMD với ER, PR và Ki-67. Cường độ nhuộm nhân, tỷ lệ tế bào bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá được phân tích nhằm đánh giá ảnh hưởng của sự trì hoãn cố định. **Kết quả:** Đối với ER, cường độ bắt màu trung bình bắt đầu giảm tại 2 giờ, tỷ lệ bắt màu trung bình bắt đầu giảm tại 3 giờ, tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá trung bình bắt đầu tăng tại 2 giờ. Đối với PR, cường độ bắt màu trung bình bắt đầu giảm tại 2 giờ, tỷ lệ bắt màu trung bình bắt đầu giảm tại 3 giờ, tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá trung bình bắt đầu tăng tại 2 giờ nhưng tại 4 giờ có giảm nhẹ và tăng lại tại 6 giờ. Đối với Ki-67, tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá trung bình bắt đầu tăng tại 2 giờ, riêng tỷ lệ bắt màu có sự thay đổi không đáng kể. **Kết luận:** Thời gian thiếu máu lạnh kéo dài làm giảm cường độ và tỷ lệ bắt màu của ER, PR, đồng thời tăng tỷ lệ nhân thoái hóa của ER, PR và Ki-67. Mặc dù Ki-67 ít bị ảnh hưởng về tỷ lệ bắt màu, xu hướng giảm chất lượng nhân cho thấy cần kiểm soát chặt chẽ tiên phân tích. Sai lệch tiên phân tích làm tăng nguy cơ under/over-call ER/PR, phân nhóm Luminal sai và quyết định nội tiết/hóa trị không phù hợp. Kết quả khẳng định mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian thiếu máu lạnh và sự suy giảm biểu hiện ER, PR, nhấn mạnh yêu cầu tuân thủ khuyến cáo ASCO/CAP: cố định mẫu trong vòng ≤1 giờ sau khi lấy để duy trì độ tin cậy của

xét nghiệm HMMD. **Từ khóa:** thiếu máu lạnh, hóa mô miễn dịch, ER, PR, Ki-67, ung thư vú.

## SUMMARY

### IMPACT OF COLD ISCHEMIA TIME ON THE EXPRESSION OF ER, PR, AND KI-67 IN BREAST CANCER USING IMMUNOHISTOCHEMISTRY

**Background:** Immunohistochemical (IHC) assessment of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and Ki-67 plays an essential role for breast cancer diagnosis, prognostication, and treatment decision-making. Because these biomarkers are localized in the nucleus, the accuracy of IHC results depends heavily on antigen preservation. Cold ischemia time is a critical pre-analytical factor, and prolonged delays before fixation may cause protein degradation, attenuated nuclear staining, and misclassification of biomarker status. **Objectives:** To investigate the impact of cold ischemia time on ER, PR and Ki-67 expression in breast cancer using immunohistochemistry. **Subjects and Methods:** This exploratory study was conducted on purposively selected breast cancer tissue specimens that met inclusion criteria. Samples were subdivided and subjected to cold ischemia intervals ranging from less than 1 hour to 8 hours before fixation in 10% neutral-buffered formalin (10% NBF; ~4% formaldehyde, phosphate buffer, pH 7.0). After fixation for 8–32 h and tissue processing, sectioned at 3–4 µm, immunohistochemistry for ER, PR, and Ki-67 was performed. Nuclear staining intensity, proportion of positive cells, and rate of nuclear degeneration were analyzed to evaluate the impact of delayed fixation. **Results:** For ER, the mean staining intensity began to decline at 2 hours, the mean proportion of positive nuclei decreased at 3 hours, and the mean rate of nuclear degeneration increased at 2 hours. For PR, the mean staining intensity decreased at 2 hours, the mean proportion of positive nuclei decreased at 3 hours, and nuclear degeneration increased at 2 hours, followed by a slight reduction at 4 hours and a subsequent increase at 6 hours. For Ki-67, nuclear degeneration began to increase at 2 hours, whereas the proportion of positive nuclei showed only minimal, nonsignificant variation. **Conclusions:** Prolonged cold ischemia time decreased the staining intensity and proportion of ER and PR expression and increased the rate of nuclear degeneration for ER, PR, and Ki-67. Although the proportion of Ki-67-positive cells was minimally affected, the downward trend in nuclear quality underscores the need for strict preanalytic control. Preanalytic deviations increase the risk of ER/PR under- or over-calling, misclassification of Luminal subtypes, and inappropriate endocrine or

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh

Chịu trách nhiệm chính: Hà Phạm Yến Vy

Email: vy.hpy@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2025

Ngày duyệt bài: 24.11.2025

chemotherapy decisions. These findings demonstrate a statistically significant association between cold ischemia time and attenuation of ER/PR expression and emphasize adherence ASCO/CAP recommendations: initiate fixation within  $\leq 1$  hour of excision to preserve the reliability of IHC.

**Keywords:** cold ischemia time, immunohistochemistry, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Ki-67, breast cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) đánh giá thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR) và chỉ số tăng sinh tế bào Ki-67 là bước quan trọng trong chẩn đoán giải phẫu bệnh ung thư vú (UTV), cung cấp thông tin thiết yếu cho phân loại sinh học UTV, tiên lượng và quyết định điều trị<sup>1</sup>. Các dấu ấn này được phát hiện tại nhân tế bào, do đó độ tin cậy phụ thuộc chặt chẽ vào tính toàn vẹn kháng nguyên.

Trong số các yếu tố tiên phân tích, thời gian thiếu máu lạnh – thời gian từ lúc lấy mô ra khỏi bệnh nhân đến khi bắt đầu cố định mô (theo ASCO/CAP) – là yếu tố then chốt ảnh hưởng đến chất lượng HMMD. Thời gian thiếu máu lạnh kéo dài có thể gây thoái hóa protein, biến đổi epitope và làm giảm cường độ nhuộm nhân, dẫn đến sai

lệch khi đánh giá biểu hiện ER, PR và Ki-67. Mặc dù hướng dẫn của ASCO/CAP khuyến nghị giới hạn dưới 1 giờ, thông số này vẫn chưa được kiểm soát chặt chẽ tại nhiều cơ sở. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh đến nhuộm nhân ER, PR và Ki-67, góp phần chuẩn hóa quy trình tiên phân tích và nâng cao độ chính xác trong chẩn đoán sinh học UTV.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu đi sâu vào khía cạnh tiên phân tích, áp dụng thiết kế thăm dò, chọn mẫu có chủ đích các mẫu mô đạt tiêu chuẩn, đánh giá sự biến đổi biểu hiện ER, PR và Ki-67 tại nhiều mốc thời gian thiếu máu lạnh khác nhau.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Mẫu mô vú ung thư lớn ( $> 3\text{cm}$ ) và được chẩn đoán là UTV nguyên phát bởi các bác sĩ chuyên ngành tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Các mẫu đã tân hoá trị bổ trợ, mẫu sinh thiết kim, sinh thiết lõi, mẫu sau xử lý không đạt v.v.

**Xác định biến số:**

**Bảng 1. Các biến số cần thu thập trong nghiên cứu**

Tên biến số	Phân loại biến số	Giá trị của biến	Định nghĩa giá trị của biến
Thời điểm cố định	Biến số định lượng	Ngày và giờ	Dựa vào thời gian nhận mẫu mô tươi và các mốc thời gian thực hiện nghiên cứu
Tỷ lệ bắt màu		Từ 0 đến 5 điểm (ER, PR) Từ 0% đến 100% (Ki-67)	Dựa vào khảo sát các tiêu bản GPB và HMMD đưa ra kết luận
Cường độ bắt màu		Từ 0 đến 3 điểm	
Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá		Từ 0 – 100%	

**Phương pháp nghiên cứu:** Phần mô tươi còn lại sau chẩn đoán được chia thành 6 phần, kích thước tương đồng, có độ dày # 3mm. Các mẫu này được bảo quản ở nhiệt độ phòng (khoảng 25°C) và ngẫu nhiên đưa vào cố định trong dung dịch formalin đậm trung tính 10% (NBF 10%) (pH 7.0) theo thứ tự tại 6 mốc thời gian: < 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ. Sau 8 – 32 giờ, các mẫu mô được xử lý mô học, đúc paraffin, cắt mỏng và nhuộm Hematoxylin–Eosin (H&E) để xác định và khoanh vùng mô u xâm nhập, đục khối TMA (Tissue Microarray). Khối TMA sau đó được cắt mỏng khoảng 3–4  $\mu\text{m}$ , nhuộm đồng thời H&E và HMMD với các kháng thể: SP1 cho ER, 1E2 cho PR và 30-9 cho Ki-67, thực hiện trên hệ thống nhuộm tự động Ventana BenchMark ULTRA (Roche). Các tiêu chí phân tích gồm cường độ bắt màu và tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá của từng dấu

ấn, so sánh giữa các mốc thời gian thiếu máu lạnh khác nhau trên cùng một bệnh nhân.

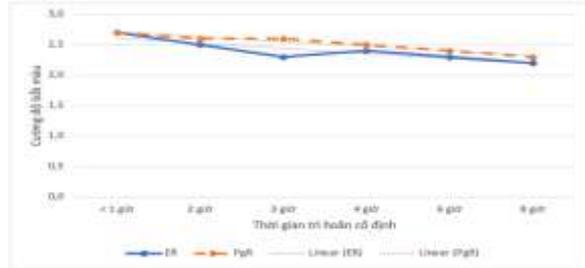
**Phương pháp đánh giá, đo lường kết quả:** Các tiêu bản nhuộm được đánh giá độc lập bởi hai Bác sĩ Giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, làm mù các mốc thời gian. Trường hợp có sự khác biệt đáng kể, kết quả được đối chiếu và giá trị trung bình của các tỷ lệ được sử dụng làm kết quả cuối cùng. Nghiên cứu sử dụng Histochemical Score (H-score) là thang điểm chính để đánh giá và phân tích đối với ER, PR theo CAP song song với thang điểm Allred và chỉ số Ki-67 được xác định theo tiêu chuẩn St. Gallen (2013). Số liệu sau khi đánh giá được thu thập và xử lý bằng phần mềm StataMP 14 và Microsoft Excel.

**Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y dược Thành

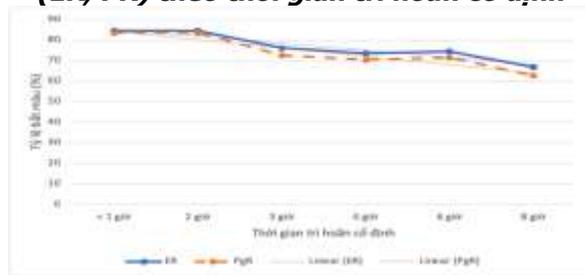
phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt, số 859/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 23 tháng 12 năm 2021.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

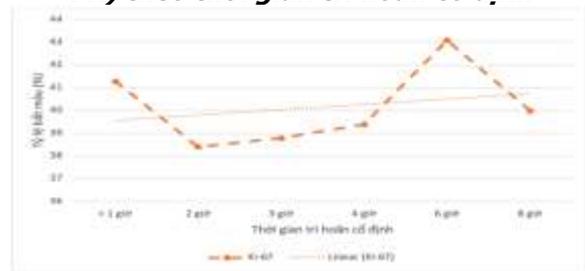
240 lát cắt mô cho biểu hiện nhuộm HMMD dương tính với 3 kháng thể ER, PR và/hoặc Ki-67 từ 20 mẫu thu thập ban đầu được đánh giá và ghi nhận kết quả, bao gồm 84 lát cắt đánh giá ER, 60 lát cắt đánh giá PR và 96 lát cắt đánh giá Ki-67.



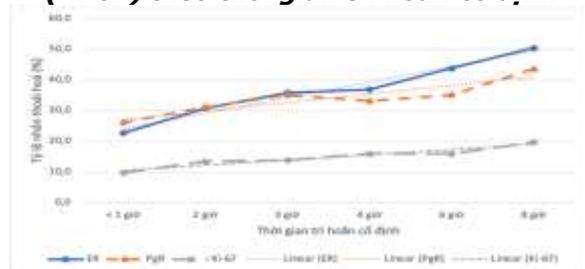
**Biểu đồ 1. Sự thay đổi cường độ bắt màu (ER, PR) theo thời gian trì hoãn cố định**



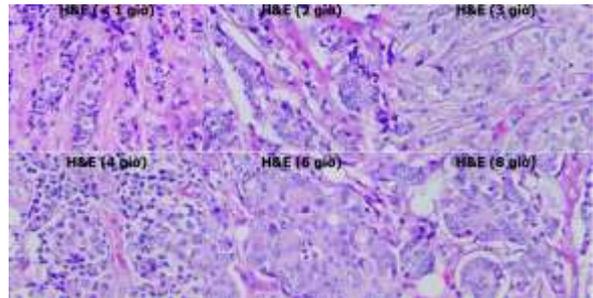
**Biểu đồ 2. Sự thay đổi tỷ lệ bắt màu (ER, PR) theo thời gian trì hoãn cố định**



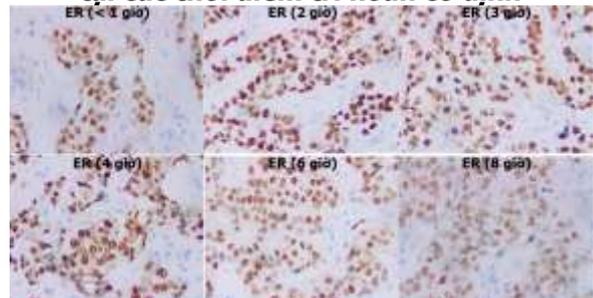
**Biểu đồ 3. Sự thay đổi tỷ lệ tỷ lệ bắt màu (Ki-67) theo thời gian trì hoãn cố định**



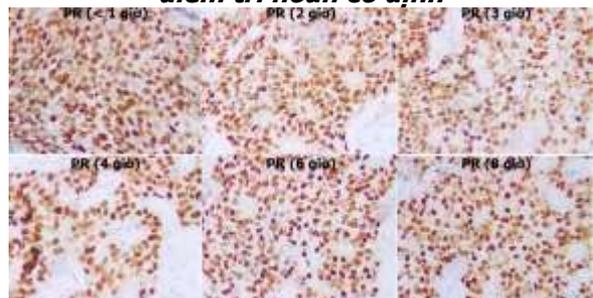
**Biểu đồ 4. Sự thay đổi tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa (%) (ER, PR, Ki-67) theo thời gian trì hoãn cố định**



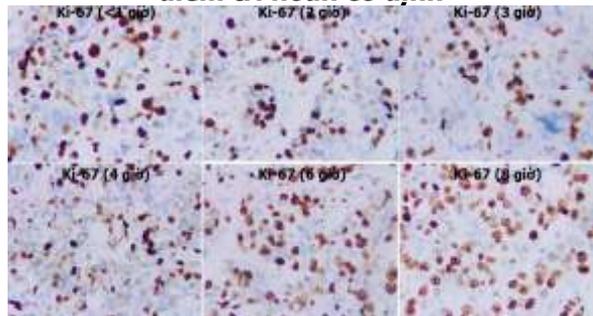
**Hình 1. Hình ảnh mô học (x40) các mẫu mô tại các thời điểm trì hoãn cố định**



**Hình 2. Sự biểu hiện của ER tại các thời điểm trì hoãn cố định**



**Hình 3. Sự biểu hiện của PR tại các thời điểm trì hoãn cố định**



**Hình 4. Sự biểu hiện của Ki-67 tại các thời điểm trì hoãn cố định**

**Bảng 2. Đặc điểm tổng quát các mẫu cho biểu hiện nhuộm HMMD dương tính**

Đặc điểm		Trường hợp	Tỷ lệ (%)
ER	Cường độ bắt màu	Giảm	12
		Không thay đổi	2
	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	10
			71,4

PR	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá	Không thay đổi	3	21,4
		Tăng	1	7,2
	Cường độ bắt màu	Không thay đổi	2	14,3
		Tăng	12	85,7
	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	6	60
		Không thay đổi	4	40
Tỷ lệ bắt màu	Giảm	7	70	
	Không thay đổi	2	20	
	Tăng	1	10	

Ki-67	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá	Không thay đổi	3	30
		Tăng	7	70
	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	5	31,3
		Không thay đổi	9	56,3
	Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá	Tăng	2	22,2
		Giảm	1	6,3
Tỷ lệ bắt màu	Không thay đổi	5	31,2	
	Tăng	10	62,5	

**Bảng 3. Cường độ và tỷ lệ bắt màu tại thời điểm bắt đầu và kết thúc trị hoãn cố định**

Đặc điểm		Tỷ lệ bắt màu						Trị số p	
		Giảm		Không thay đổi		Tăng			
		Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)		
ER (N=14)	Cường độ bắt màu	Giảm	11	91,7	0	0	1	8,3	0,01*
		Không thay đổi	0	0	2	100	0	0	
PR (N=10)	Cường độ bắt màu	Giảm	6	100	0	0	0	0	0,03*
		Không thay đổi	1	25	2	50	1	25	

**Bảng 4. Tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá tại thời điểm bắt đầu và kết thúc trị hoãn cố định**

Đặc điểm		Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá						Trị số p	
		Giảm		Không thay đổi		Tăng			
		Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)		
ER (N=14)	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	0	0	1	10	9	90	1 (>0,05)
		Không thay đổi	0	0	0	0	3	100	
		Tăng	0	0	0	0	1	100	
PR (N=10)	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	0	0	2	28,6	5	71,4	1 (>0,05)
		Không thay đổi	0	0	1	50	1	50	
		Tăng	0	0	0	0	1	100	
Ki-67 (N=16)	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	0	0	1	20	4	80	1 (>0,05)
		Không thay đổi	1	11,1	3	33,3	5	55,6	
		Tăng	0	0	1	50	1	50	

**Bảng 5. Cường độ bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá tại thời điểm bắt đầu và kết thúc trị hoãn cố định**

Đặc điểm		Tỷ lệ nhân tế bào thoái hoá				Trị số p	
		Không thay đổi		Tăng			
		Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)		
ER (N=14)	Cường độ bắt màu	Giảm	2	16,7	10	83,3	1 (>0,05)
		Không thay đổi	0	0	2	100	
PR (N=10)	Cường độ bắt màu	Giảm	2	33,3	4	66,7	1 (>0,05)
		Không thay đổi	1	25	3	75	

#### IV. BÀN LUẬN

Đối với ER, chúng tôi nhận thấy khi sử dụng kháng thể dòng SP1: cường độ bắt màu bắt đầu giảm tại thời điểm trị hoãn cố định 2 giờ, tỷ lệ bắt màu bắt đầu giảm tại thời điểm trị hoãn cố định 3 giờ. Khi sử dụng kháng thể dòng 1E2 trong khảo sát PR, chúng tôi nhận thấy cường độ bắt màu bắt đầu giảm tại thời điểm trị hoãn cố định 2 giờ, tỷ lệ bắt màu bắt đầu giảm tại thời điểm trị hoãn cố định 3 giờ. Cả 2 kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Yildiz-

Aktas IZ và cs<sup>2</sup>.

Việc chuyển đổi hoàn toàn biểu hiện ER, PR từ dương tính sang âm tính do ảnh hưởng của thời gian thiếu máu lạnh hiếm khi xảy ra<sup>3,4</sup>. Do đó, không ghi nhận điều này đối với số lượng mẫu hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp.

Bên cạnh đó, tỷ lệ bắt màu của Ki-67 có thay đổi nhưng sự thay đổi này không đáng kể, tăng giảm không theo trục thời gian, tương đồng với một số nghiên cứu<sup>4</sup>. Phần lớn nghiên cứu cũng

cho thấy thời gian thiếu máu lạnh kéo dài ít ảnh hưởng đến biểu hiện của Ki-67<sup>4</sup>.

Thời gian thiếu máu lạnh kéo dài tác động tiêu cực đến hình thái tế bào<sup>5,6</sup>. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của ER, PR tăng, có ý nghĩa thống kê qua 6 khung thời gian. Ngoài ra, có sự tăng tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của Ki-67, so sánh thời điểm bắt đầu và kết thúc trì hoãn cố định, tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa trung bình tăng +10%.

Phân tích Fisher exact ( $p < 0,05$ ), khi so sánh tại thời điểm bắt đầu ( $< 1$  giờ) và kết thúc (8 giờ) trì hoãn cố định, chúng tôi ghi nhận nhóm cường độ bắt màu ER, PR giảm có xu hướng giảm tỷ lệ bắt màu, có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, nhóm cường độ bắt màu ER, PR không thay đổi có xu hướng không thay đổi tỷ lệ bắt màu, có ý nghĩa thống kê, tương tự với nghiên cứu Pekmezci M và cs<sup>5</sup>.

Bên cạnh đó, tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của ER, PR là hai biến số độc lập, không có mối liên quan với nhau theo thời gian thiếu máu lạnh kéo dài. Ngoài ra, các nhóm cường độ bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của ER, PR có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhóm tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa tăng của ER, PR chiếm ưu thế nhưng không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê nhóm cường độ bắt màu.

Nhóm tỷ lệ bắt màu Ki-67 không thay đổi khi thời gian thiếu máu lạnh kéo dài chiếm ưu thế. Trong khi đó, nhóm tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của Ki-67 tăng chiếm ưu thế. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa của Ki-67 là hai biến số độc lập, không có mối liên quan với nhau theo thời gian thiếu máu lạnh kéo dài.

Theo hướng dẫn ASCO/CAP 2020, với ER/PR, nguy cơ đánh giá thấp (do chậm cố định hoặc cố định không đủ thời gian) có thể làm kết quả thay đổi từ ER dương thành ER âm, làm sai lệch phân nhóm thay thế từ Luminal A/B sang không Luminal. Ngược lại, đánh giá cao ER/PR có thể duy trì Luminal giả, kéo theo chỉ định nội tiết không phù hợp và trì hoãn hóa trị cần thiết. Ngoài ra, kết quả đánh giá PR thấp cùng Ki-67 cao có thể đẩy kết luận sang Luminal B theo tiêu chí surrogate (ER+, HER2-), ảnh hưởng trực tiếp đến quyết định nội tiết đơn thuần hay kết hợp hóa trị.

## V. KẾT LUẬN

Mặc dù số lượng mẫu thu thập chưa đủ lớn do tiêu chuẩn chọn mẫu là  $u \geq 3$ cm và chưa có

hóa tân hỗ trợ, kết quả nghiên cứu đã cho thấy thời gian thiếu máu lạnh kéo dài có ảnh hưởng rõ rệt đến chất lượng nhuộm HMMD của ER và PR, giảm cường độ và tỷ lệ bắt màu, đồng thời tăng tỷ lệ nhân tế bào thoái hóa cho cả ER, PR và Ki-67. Dù tỷ lệ Ki-67 (+) không thay đổi có ý nghĩa thống kê, xu hướng nhân tế bào thoái hóa tăng phản ánh sự suy giảm chất lượng mô. Sai lệch tiền phân tích có thể dẫn đến âm giả hoặc giảm điểm ER/PR, gây phân nhóm sai các u Luminal A/B thành không-Luminal, dẫn đến bỏ lỡ chỉ định nội tiết và có thể chỉ định hóa trị không cần thiết. Dương giả có thể gây bệnh nhân duy trì liệu pháp nội tiết không thích hợp và trì hoãn hóa trị cần thiết. Bắt buộc cố định mô  $\leq 1$  giờ sau khi lấy mẫu, đảm bảo thời gian cố định đầy đủ, độ dày mẫu # 3–5 mm, và sử dụng NBF10% chuẩn hóa. Điều này nhấn mạnh vai trò của việc chuẩn hóa quy trình tiền phân tích trong giải phẫu bệnh để bảo tồn kháng nguyên nhân, nâng cao độ tin cậy xét nghiệm HMMD, và đảm bảo quyết định điều trị chính xác trong bối cảnh cá thể hóa điều trị ung thư vú.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zaha DC.** Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):382-392.
2. **Yildiz-Aktas IZ, Dabbs DJ, Bhargava R.** The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2012;25(8):1098-1105. doi:10.1038/modpathol.2012.59.
3. **Pekmezci M, Szpadarska A, Osipo C, Ersahin C.** The Effect of Cold Ischemia Time and/or Formalin Fixation on Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Results in Breast Carcinoma. *Pathologia Res Int.* 2012;2012:947041. doi:10.1155/2012/947041.
4. **Neumeister VM, Anagnostou V, Siddiqui S, et al.** Quantitative assessment of effect of preanalytic cold ischemic time on protein expression in breast cancer tissues. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(23):1815-1824. doi:10.1093/jnci/dis438.
5. **Wang X, O'Brien ME, Yu J, et al.** Prolonged Cold Ischemia Induces Necrotic Cell Death in Ischemia-Reperfusion Injury and Contributes to Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019;61(2): 244-256. doi:10.1165/rcmb.2018-0207OC.
6. **Khouri T.** Delay to Formalin Fixation (Cold Ischemia Time) Effect on Breast Cancer Molecules. *Am J Clin Pathol.* 2018;149(4):275-292. doi:10.1093/ajcp/aqx164

# KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ TÍNH KHÁNG KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH KIÊN GIANG

Trần Quốc Huy<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Thảo My<sup>2</sup>, Trần Thị Mộng Lành<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Vi khuẩn *B. pseudomallei* gây nhiễm trùng ở người và động vật (còn gọi là bệnh Whitmore). Bệnh gặp ở người lớn và trẻ em với bệnh cảnh lâm sàng đa dạng và xảy ra ở mọi lứa tuổi khác nhau. Tỷ lệ tử vong cao mặc dù được điều trị thích hợp. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và tính kháng kháng sinh *B. pseudomallei* tại bệnh viện đa khoa tỉnh Kiên Giang. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả loạt ca hồi cứu và tiến cứu từ tháng 10/2022 đến 10/2023. **Kết quả và kết luận:** Có 16 bệnh nhân nhiễm *B. pseudomallei*. Tỷ lệ nam/nữ: 10/6, độ tuổi 40 – 60 tuổi chiếm tỷ lệ mắc cao 62,5%. Bệnh nhân gặp nhiều nhất ở Khoa Hồi sức chống độc chiếm tỷ lệ 56,4%. Yếu tố nguy cơ hay gặp nhất là bệnh lý đái tháo đường trong nghiên cứu chiếm 68,7%. *B. pseudomallei* gặp nhiều nhất ở bệnh phẩm là máu 87,6%. Bệnh nhân có bạch cầu tăng chiếm 56,2%, trong đó bạch cầu đa nhân trung tính tăng 93,8%, Procalcitonin tăng 87,5%, CRP tăng 12,5%. Tỷ lệ nhạy của *B. pseudomallei* với Ceftazidime, Sulfamethoxazol/trimethoprim, Amoxicilline/clavulanate là 100%. Nhạy 93,8% với Imipenem và Tetracycline. **Từ khóa:** *B. pseudomallei*, bệnh viện đa khoa tỉnh Kiên Giang.

## SUMMARY

### SURVEY ON CLINICAL CHARACTERISTICS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PATIENTS INFECTED WITH BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI AT KIEN GIANG GENERAL HOSPITAL IN 2023

**Introduction:** *B. pseudomallei* is a bacterium that causes infections in humans and animals, commonly known as Whitmore's disease. The disease occurs in both adults and children, presenting with diverse clinical manifestations and affecting individuals of all ages. Despite appropriate treatment, it is associated with a high mortality rate. **Objective:** Description of Clinical Characteristics and Antibiotic Resistance of *B. pseudomallei* at Kien Giang General Hospital. **Methods:** A retrospective and prospective case series study was conducted from October 2022 to October 2023. **Results and Conclusion:** The study included 16 patients infected with *B. pseudomallei*. The male-to-female ratio was 10:6, and the age group

of 40–60 years accounted for the highest infection rate 62,5%. Most patients were treated in the Intensive Care Unit, making up 56,4% of cases. The most common risk factor was diabetes mellitus, present in 68,7% of the patients. The highest rate of *B. pseudomallei* isolation was from blood samples 87,6%. Leukocytosis in 56,2% of patients, with increased neutrophils in 93,8%. Procalcitonin levels were elevated in 87,5%, and C-reactive protein (CRP) levels were elevated in 12,5%. Antibiotic susceptibility testing showed that *B. pseudomallei* was 100% sensitive to Ceftazidime, Sulfamethoxazole/Trimethoprim, and Amoxicillin/Clavulanate. It was 93,8% sensitive to Imipenem and Tetracycline.

**Keywords:** *B. pseudomallei*, Kien Giang General Hospital.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei* gây nhiễm trùng ở người và động vật (còn gọi là bệnh Whitmore). Bệnh gặp ở người lớn và trẻ em với bệnh cảnh lâm sàng đa dạng từ viêm phổi, viêm tuyến mang tai, áp xe da, mô mềm đến nhiễm trùng huyết lan toả, các ổ áp xe sâu như áp xe gan, lách, tiền liệt tuyến. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, những người thường xuyên tiếp xúc với đất và nước, đặc biệt người có bệnh nền như đái tháo đường, bệnh phổi, bệnh thận mạn...

Việt Nam là vùng dịch tễ của vi khuẩn *B. pseudomallei*, trường hợp đầu tiên được Pons và Advier báo cáo năm 1925 trên một thai phụ trẻ ở Thủ Đức. Trong khoảng những thập niên từ 1940 đến 1970, rất nhiều trường hợp nhiễm *B. pseudomallei* trên lính Pháp và lính Mỹ tham chiến ở Việt Nam đã được ghi nhận (1). Tuy nhiên cho đến nay chỉ có một số ít báo cáo về lâm sàng và vi sinh trong bệnh lý này ở người Việt Nam. Kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy thể bệnh thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết. Vi khuẩn nhạy hoàn toàn với Imipenem nhưng kháng Trimethoprim/sulfamethoxazole đến 45,8% và tỷ lệ tử vong vẫn cao trên 35% (2).

Bệnh viện đa khoa tỉnh Kiên Giang lần đầu tiên phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei* là vào tháng 10 năm 2022 trên bệnh nhân nhiễm trùng huyết ở khoa Hồi sức chống độc. Đến nay vẫn phân lập được vi khuẩn này ở một số khoa khác như nội hô hấp, nội tổng quát...đã số bệnh nhân nhiễm vi khuẩn này đều có bệnh cảnh lâm sàng nặng với nhiều bệnh nền. Cho đến nay bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang chưa có báo

<sup>1</sup>Trường Đại học Văn Lang

<sup>2</sup>Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang

Chịu trách nhiệm chính: Trần Quốc Huy

Email: huy.tq@vlu.edu.vn

Ngày nhận bài: 18.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2025

Ngày duyệt bài: 27.11.2025