

KẾT QUẢ ỨNG DỤNG GIẢI PHẪU BỆNH KỸ THUẬT SỐ ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG THÂM NHẬP LYMPHO BÀO VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM NHẬP THỂ KHÔNG ĐẶC BIỆT TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH NĂM 2023-2025.

Hoàng Thị Duyên¹, Trịnh Tuấn Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Ứng dụng giải phẫu bệnh kỹ thuật số (Digital pathology - DP) để đánh giá tình trạng thâm nhập lympho bào (Tumor Infiltrating Lymphocytes - TILs) và xác định mối liên quan với các yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập (UTBMTVXN) thể không đặc biệt tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh năm 2023-2025.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang (có sử dụng số liệu thứ cấp từ tháng 1/2023 đến tháng 7/2025) trên 71 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTVXN không đặc biệt tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh.

Kết quả: Giá trị TILs trung bình là $12,41 \pm 14,24\%$, trung vị 8,0% (IQR: 10%), dao động từ 1% đến 80%. Trong đó mức độ TILs thấp (<10%) chiếm tỷ lệ cao nhất với 60,6% (43 trường hợp), tiếp theo là nhóm TILs trung bình (10–40%) chiếm 33,8% (24 trường hợp), trong khi nhóm TILs cao (>40%) chỉ chiếm 5,6% (4 trường hợp). Nhóm TILs trung bình/cao gặp nhiều hơn ở các khối u có độ nảy chồi u (NCU) cao, âm tính ER/PR, thuộc phân nhóm HER2 dương tính và bộ ba âm tính (TNBC), đồng thời có xu hướng di căn hạch nhiều hơn. Ngược lại, không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TILs với kích thước u, hoại tử u, độ mô học (ĐMH) và chỉ số Nottingham (NPI) ($p > 0,05$). Những kết quả này gợi ý rằng TILs phản ánh đặc tính sinh học phân tử của khối u nhiều hơn là đặc điểm hình thái đơn thuần.

Từ khóa: Thâm nhiễm lympho bào trong u, TILs, giải phẫu bệnh kỹ thuật số, ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập, tiên lượng.

SUMMARY

APPLICATION OF DIGITAL PATHOLOGY TO ASSESS TUMOR - INFILTRATING LYMPHOCYTES AND THEIR ASSOCIATION WITH PROGNOSTIC FACTORS IN INVASIVE BREAST CARCINOMA OF NO SPECIAL TYPE AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL 2023-2025

Objective: To apply DP in the assessment of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) and determine their association with prognostic factors in invasive breast carcinoma of no special type (IBC-NST) at Tam Anh General Hospital during the period 2023–2025.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted using secondary data collected from January 2023 to July 2025 on 71 patients diagnosed with invasive breast carcinoma of no special type at Tam Anh General Hospital.

Results: The mean TILs value was $12.41 \pm 14.24\%$, with a median of 8.0% (IQR 10%), ranging from 1% to 80%. Low TILs levels (<10%) accounted for the highest proportion at 60.6% (43 cases), followed by intermediate TILs levels (10–40%) at 33.8% (24 cases), while high TILs levels (>40%) represented only 5.6% (4 cases). Intermediate/high TILs levels were more frequently observed in tumors with high nuclear grade, ER/PR-negative status, HER2-positive subtype, and triple-negative breast cancer (TNBC), and also tended to be associated with a higher frequency of lymph node metastasis. In contrast, no statistically significant associations were found between TILs and tumor size, tumor necrosis, histological grade, or

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Tác giả liên hệ: Hoàng Thị Duyên

Email: dunhanlin@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/5/2026

Ngày phản biện khoa học: 30/7/2026

Ngày duyệt bài: 5/8/2026

Nottingham Prognostic Index (NPI) ($p > 0.05$). These findings suggest that TILs may reflect the molecular biological characteristics of tumors rather than merely their morphological features.

Keywords: Tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, digital pathology, invasive breast carcinoma, prognostic factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) - phần lớn là ung thư biểu mô (UTBM) là loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ, cả trên thế giới và Việt Nam. Theo thống kê của GLOBOCAN 2022, có 2,3 triệu ca mắc mới, chiếm 11,5% tổng số các ung thư nói chung.¹ Tại Việt Nam cũng ghi nhận 24.563 ca mắc mới UTV, chiếm 28,9% tổng số ca ung thư ở nữ giới.¹ Nhìn chung, tỉ lệ mắc UTV trên thế giới và Việt Nam những năm gần đây có xu hướng tăng, tạo gánh nặng về kinh tế và xã hội.

Từ nhiều năm nay, vấn đề tiên lượng bệnh nhân UTV được quan tâm nhiều hơn. Các yếu tố như kích thước u, ĐMH, tình trạng di căn hạch, hoại tử u, xâm nhập mạch, xâm nhập quanh thần kinh, NCU, ... đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Ngoài ra, hoá mô miễn dịch (HMMD) ER, PR, HER2 và Ki67 cũng được áp dụng thường quy trong phân loại và điều trị UTV. Các nghiên cứu gần đây cho thấy vi môi trường khối u ảnh hưởng mạnh mẽ đến sự xâm lấn và di căn ung thư.² Trong số đó, TILs được sử dụng như một chỉ số đơn giản đánh giá đáp ứng miễn dịch liên quan đến khối u.³ Trong phân loại UTV của Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization - WHO) năm 2019 khuyến cáo đưa kết quả đánh giá TILs vào chẩn đoán thường quy dựa trên Đồng thuận quốc tế năm 2014.³ Đã có nhiều nghiên

cứu trên thế giới chỉ ra rằng nhóm TNBC và HER2 dương tính với mức độ TILs cao có đáp ứng tốt hơn với hoá trị tân bổ trợ (Neoadjuvant chemotherapy - NACHT) và tỉ lệ sống thêm cao hơn.^{4,5} Ngược lại, giá trị tiên lượng và dự đoán của TILs trong UTV nhóm lòng ống vẫn chưa được hiểu rõ đầy đủ. Ở Việt Nam, nhiều cơ sở y tế chưa đánh giá TILs một cách thường quy trong kết quả giải phẫu bệnh, chưa có nhiều nghiên cứu về vai trò của TILs trong UTV và chưa có nghiên cứu nào về áp dụng DP để đánh giá yếu tố này. Dựa trên những cơ sở nêu trên, chúng tôi ứng dụng DP để đánh giá tình trạng TILs và xác định mối liên quan với các yếu tố tiên lượng trong UTBM TVXN thể không đặc biệt tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh năm 2023-2025.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân nữ bị UTBM TVXN, được chẩn đoán tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh từ tháng 01/2023 - 12/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân nữ, MBH khẳng định là UTBM TVXN nguyên phát type không đặc biệt trên bệnh phẩm phẫu thuật vú.

Chưa được điều trị trước mổ.

Không có ung thư nào khác trên cơ thể.

Có hồ sơ bệnh án với đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

Có đầy đủ tiêu bản nhuộm HE và HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân UTBM tuyến vú type hỗn hợp thành phần NST và thành phần khác.

Bệnh nhân có tiền sử mắc hoặc đang mắc kèm theo một loại ung thư khác.

Tiêu bản hoặc khối nén không đủ điều kiện chất lượng và số lượng để nghiên cứu.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu có chủ đích, công thức tính cỡ mẫu

$$n = \frac{Z^2 \times p \times (1 - p)}{\alpha^2}$$

trong đó P = 0,243 là tỉ lệ trung bình TILs trong nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo và Phạm Minh Tâm⁶

Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 71 bệnh nhân.

2.2. Quy trình nghiên cứu:

Phương pháp đánh giá TILs

Trong toàn bộ các tiêu bản của bệnh nhân, chọn 01 tiêu bản có đặc điểm MBH đại diện nhất cho khối u.

Đưa tiêu bản vào máy Slide scanner Panoramic 250 Flash III (3D-Histech) để quét tạo thành tiêu bản số (Whole Slide Image - WSI), lưu trữ lại trong máy tính.

Dùng phần mềm Slide viewer của 3D-Histech để xem WSI.

Ở độ phóng đại 40 lần, xác định vùng u, ranh giới giữa u và mô lành, là ranh giới giữa vùng tế bào u xâm nhập rộng nhất trên tiêu bản với mô vú lành xung quanh để xác định được vùng mô đệm trong u.

- Vùng đánh giá: Toàn bộ mô đệm nằm trong ranh giới khối u xâm lấn, bao gồm cả vùng trung tâm u và vùng rìa xâm lấn, đánh giá gộp chung thành một tỷ lệ %.

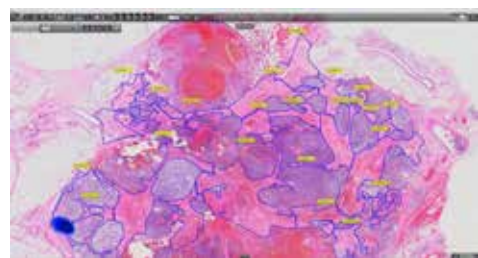
- Vùng loại trừ: Vùng hoại tử u, vùng có tổn thương do đè ép (crush artifact), vị trí sinh thiết lõi kim trước đó, vùng ung thư biểu mô tại chỗ (DCIS).

Do mật độ TILs trong mô đệm u thường không đồng nhất giữa các vùng khác nhau của khối u, cần khoanh vùng đánh giá tại nhiều vị trí đại diện khác nhau trong u, sau đó tính giá trị trung bình để đưa ra tỷ lệ % TILs cuối cùng. Chọn độ phóng đại 200-400 lần, dùng công cụ trên phần mềm Slide viewer khoanh vùng những vị trí là mô đệm trong u theo hướng dẫn Hội đồng quốc tế về thâm nhập lympho vào mô u³, phần mềm sẽ tự động tính diện mô đệm u của vùng được khoanh.

Tỉ lệ phần trăm TILs trong từng vùng mô đệm được ước lượng theo khuyến cáo của Hội đồng quốc tế về thâm nhập lympho vào mô u.

Những trường hợp khó sẽ được hai bác sĩ cùng đánh giá.

Tính tổng diện tích mô đệm trong u và tỷ lệ phần trăm mô đệm có xâm nhập lympho bào tại từng vùng được khoanh. Giá trị TILs cuối cùng của khối u được tính bằng trung bình có trọng số theo diện tích của các vùng đã đánh giá.



Hình 1. Minh họa khoanh các vùng mô đệm đại diện cho u.

Đánh giá mức độ TILs theo Nhóm Hợp tác Quốc tế về Chỉ số sinh học miễn dịch ung thư³:

Nhóm thấp: < 10%

Nhóm trung bình: 10 - 40%

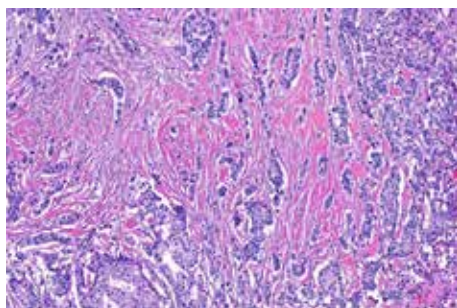
Nhóm cao: > 40%

Phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng máy vi tính, sử dụng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Khảo sát mối tương quan giữa các tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 (trường hợp có nhiều hơn 20% ô có tần số mong đợi nhỏ hơn 5 sẽ sử dụng kiểm định Fisher's Exact). Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

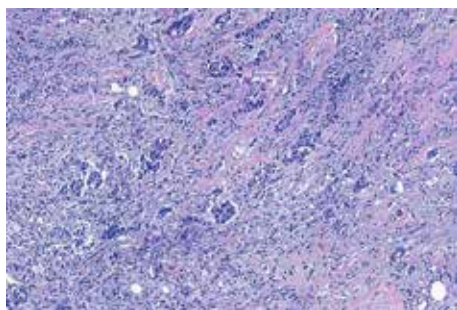
2.3. Đạo đức nghiên cứu: Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Khoa học công nghệ thông qua và được Ban giám đốc bệnh viện cho phép thực hiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

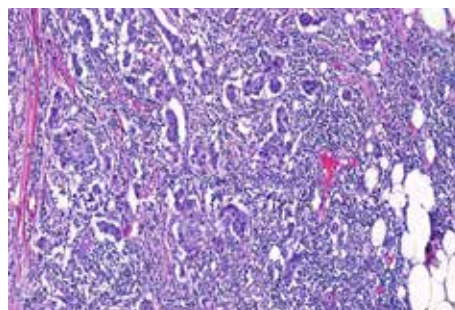
3.1. Tình trạng TILs của mẫu nghiên cứu



A



B



C

Hình 2: Minh họa các mức độ TILs A, TILs thấp (<10%); B, TILs trung bình (10-40%); C, TILs cao (>40%)

Bảng 1: Mức độ TILs

Mức độ TILs	n	%
Thấp (< 10%)	43	60,6
Trung bình (10 - 40%)	24	33,8
Cao (> 40%)	4	5,6
Tổng số	71	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ TILs thấp (< 10%) chiếm tỷ lệ cao nhất với 43 trường hợp (60,6%), tiếp theo là nhóm TILs trung bình (10–40%) với 24 trường hợp (33,8%), trong khi nhóm TILs cao (> 40%) chỉ ghi nhận 4 trường hợp, chiếm tỷ lệ thấp nhất là 5,6%.

3.2. Đối chiếu giữa mức độ TILs và các yếu tố tiên lượng UTBMTVXN type không đặc biệt.

Bảng 2: Liên quan giữa mức độ TILs và yếu tố tiên lượng UTBMTVXN type không đặc biệt

	Đặc điểm	Thấp n (<10%)	Trung bình n(10-40%) và cao (>40%)	p
Kích thước u	< 2 cm	24	11	0,26
	2–5 cm	18	17	
	> 5 cm	1	0	
Hoại tử u	Không	33	17	0,18
	Có	10	11	
ĐMH	I	1	2	0,49
	II	34	19	
	III	8	7	
Độ NCU	Thấp	28	9	0,015
	Trung bình	12	13	
	Cao	3	6	
NPI	Tiên lượng tốt	18	11	0,13
	Tiên lượng trung bình	10	12	
	Tiên lượng xấu	15	5	
ER	Âm tính	2	12	<0,001
	Dương tính	41	16	
PR	Âm tính	3	13	0,001
	Dương tính	40	15	
HER2	Âm tính	40	24	0,42
	Dương tính	3	4	
Ki67	≤20%	36	16	0,02
	>20%	7	12	
Phân nhóm phân tử	Lòng ống A	24	7	0,002
	Lòng ống B	13	6	
	HER2 dương tính	5	8	
	Bộ ba âm tính	1	7	
Di căn hạch	Không di căn	32	20	0,032
	≤ 3 hạch	5	8	
	>3 hạch	6	0	

Nhận xét: Kết quả phân tích cho thấy mức độ TILs có mối liên quan có ý nghĩa thống kê

với NCU ($p=0,015$), mức độ phân bào Ki67 ($p = 0,02$), tình trạng ER ($p < 0,001$), PR ($p = 0,001$), phân nhóm phân tử ($p = 0,002$) và di căn hạch ($p = 0,032$). Cụ thể, nhóm TILs trung bình/cao gặp nhiều hơn ở các khối u có độ NCU cao, âm tính ER/PR, thuộc phân nhóm HER2 dương tính và TNBC đồng thời có xu hướng di căn hạch nhiều hơn. Ngược lại, không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TILs với kích thước u, hoại tử u, ĐMH và NPI ($p > 0,05$).

Bảng 3: Phân tích hồi quy đa biến giữa nổi trội TILs và một số yếu tố tiên lượng

Biến số	OR	95% CI	p
Độ NCU	2,908	1,171- 7,219	0,021
ER	12,702	2,074 - 77,802	0,006
Mức độ Ki67	1,207	0,276 - 5,269	0,803
Mức độ di căn hạch	0,538	0,202 – 1,434	0,215

Nhận xét: Các biến đưa vào phân tích hồi quy đa biến được lựa chọn dựa trên kết quả có ý nghĩa thống kê ở phân tích đơn biến (Bảng 2, $p < 0,05$), bao gồm: độ NCU, tình trạng thụ thể nội tiết ER, chỉ số Ki67 và mức độ di căn hạch. Do PR có tương quan chặt với ER và phân nhóm phân tử được xây dựng dựa trên chính các dấu ấn ER, HER2 và Ki67, hai biến này không được đưa đồng thời vào mô hình để tránh hiện tượng đa cộng tuyến. Kết quả cho thấy độ NCU và tình trạng biểu hiện ER là các yếu tố liên quan độc lập với mức độ TILs. Cụ thể, bệnh nhân có NCU cao có khả năng thuộc nhóm TILs cao hơn 2,908 lần (CI 95%: 1,171–7,219; $p=0,021$). Tình trạng ER cũng ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với mức độ TILs (OR=12,702; CI 95%: 2,074–77,802; $p=0,006$). Ngược lại, tình trạng

di căn hạch và nhóm Ki67 không cho thấy mối liên quan độc lập với mức độ TILs ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng TILs trong mô UTBMTVXN type không đặc biệt.

Tỷ lệ TILs trung bình của toàn bộ mẫu nghiên cứu là khoảng 12,41%. Kết quả này phản ánh đặc điểm chung của quần thể nghiên cứu, trong đó các phân nhóm lòng ống - vốn có tính sinh miễn dịch thấp - chiếm tỷ lệ chủ yếu.^{3,7} So sánh với nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo về đối chiếu TILs với mức độ biểu hiện ER, PR và HER2 trong UTBMTVXN, tỷ lệ TILs trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn đáng kể (20,7%).⁸ Sự khác biệt này có thể được lý giải bởi: phương pháp đánh giá TILs, cỡ mẫu nghiên cứu và đặc điểm của quần thể nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, TILs được đánh giá một cách bán định lượng trên WSI sử dụng máy quét Panoramic 250 Flash III (3D-Histech) và phần mềm Slide Viewer, thay vì quan sát trực tiếp dưới kính hiển vi quang học truyền thống. Đánh giá TILs được thực hiện theo khuyến cáo của International TILs Working Group, toàn bộ vùng mô đệm trong u trên WSI được chia thành nhiều vùng đại diện và đánh giá ở độ phóng đại 200 – 400 lần. Nghiên cứu viên ước lượng tỷ lệ TILs của từng vùng, trong khi phần mềm tự động tính diện tích của mỗi vùng. Giá trị TILs cuối cùng của khối u được xác định bằng trung bình có trọng số theo diện tích của các vùng đã đánh giá. Cách tiếp cận này giúp phản ánh đầy đủ hơn sự không đồng nhất của TILs trong toàn khối u, đồng thời hạn chế sai số có thể phát sinh khi chỉ lựa chọn một hoặc một vài vi

trường để đánh giá, tránh sai lệch do chọn vùng quan sát - một hạn chế thường gặp khi đánh giá dưới kính hiển vi thông thường, khi người đọc có xu hướng chú ý vào các vùng TILs dày đặc, dẫn đến ước tính TILs cao hơn thực tế. Tuy nhiên, cần thừa nhận rằng việc khoanh vùng mô đệm trong u vẫn phụ thuộc một phần vào đánh giá chủ quan của người đọc, đặc biệt tại các vùng ranh giới giữa u và mô lành, đây cũng là hạn chế chung của các phương pháp đánh giá TILs thủ công hiện nay.

4.2. Mối liên quan giữa TILs và các yếu tố tiên lượng UTBMTVXN.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TILs và độ NCU ($p = 0,015$), trong đó nhóm TILs trung bình/cao gặp nhiều hơn ở các khối u có độ NCU cao. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về TILs và NCU trong UTV còn khá hạn chế và chưa có nghiên cứu nào khảo sát đồng thời hai chỉ số này. Trong khi đó Bandyopadhyay và Krishna (2023) báo cáo rằng TILs thấp có tương quan có ý nghĩa thống kê với độ nảy chồi u cao ($p = 0,038$) - tức là TILs cao đi kèm NCU thấp (tương quan nghịch chiều).⁹ Sự khác biệt này có thể xuất phát từ sự khác biệt quan trọng về phương pháp đánh giá mức độ TILs. Nghiên cứu của Bandyopadhyay sử dụng ngưỡng phân loại TILs theo tiêu chuẩn ITILWG ($<50\%$ và $>50\%$), khác biệt đáng kể so với ngưỡng $\geq 10\%$ được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên quan rất có ý nghĩa thống kê giữa TILs với tình trạng ER ($p < 0,001$), PR ($p = 0,001$), mức độ phân bào Ki67 ($p = 0,02$) trong đó nhóm ER/PR âm tính, Ki67 cao có mức TILs trung bình/cao cao hơn rõ rệt so với nhóm

dương tính và Ki67 thấp. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với y văn hiện có.^{4,7,8,10,11} Tình trạng ER, PR, khẳng định rằng các khối u âm tính thụ thể nội tiết có tính sinh miễn dịch cao hơn. Điều này được lý giải bởi các khối u ER/PR dương tính thường thuộc phân nhóm lòng ống, có đặc tính phát triển chậm, ít đột biến soma và do đó kích thích đáp ứng miễn dịch yếu hơn. Ngược lại, các khối u ER/PR âm tính thường có gánh nặng đột biến cao hơn, tạo điều kiện thuận lợi cho sự thâm nhập của lympho bào. Nghiên cứu của Denkert và cộng sự (2015) cũng chỉ ra rằng các khối u có hoạt động tăng sinh cao, đặc biệt trong nhóm TNBC và HER2 dương tính, có mức TILs cao hơn rõ rệt, gián tiếp ủng hộ mối liên hệ giữa tỉ lệ Ki67 và TILs trong nghiên cứu của chúng tôi.¹⁰ Đồng thời, chúng tôi cũng ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TILs và phân nhóm phân tử ($p = 0,002$). Nhóm TILs trung bình/cao tập trung chủ yếu ở phân nhóm HER2 dương tính (8 ca) và bộ ba âm tính và TNBC (6 ca), trong khi nhóm lòng ống A có TILs thấp chiếm ưu thế (24 ca). Nghiên cứu về TILs trong các phân nhóm phân tử UTV tại Việt Nam cũng ghi nhận mức TILs cao hơn có ý nghĩa ở nhóm TNBC và HER2 dương tính so với các phân nhóm lòng ống.⁷ Tương tự, nghiên cứu tại Ấn Độ về TILs trong các phân nhóm phân tử UTV cũng xác nhận xu hướng này, với TNBC là phân nhóm có mức TILs trung vị cao nhất.¹¹

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa TILs và tình trạng di căn hạch ($p = 0,032$), trong đó di căn nhiều hạch (> 3 hạch) gặp tỷ lệ cao hơn ở nhóm TILs thấp. Đây là một phát hiện cần được lý giải thận trọng trong bối cảnh phân

nhóm phân tử. Về mặt lý thuyết, TILs cao phản ánh đáp ứng miễn dịch chống u tích cực và thường được kỳ vọng đi kèm với tiên lượng tốt hơn. Điều này phù hợp với nhận định trong nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo, Huỳnh Giang Châu, Bandyopadhyay.^{8,9,12} Tuy nhiên, phân tích gộp của Gao và cộng sự (2020) cũng nhấn mạnh rằng giá trị tiên lượng của TILs cần được đánh giá trong từng phân nhóm phân tử cụ thể, thay vì áp dụng đồng nhất cho toàn bộ UTV.⁴

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ TILs với kích thước u ($p = 0,26$), hoại tử u ($p = 0,18$), ĐMH ($p = 0,49$) và NPI ($p = 0,13$). Điều này gợi ý rằng mức độ TILs không phụ thuộc đơn thuần vào thể tích hay mức độ xâm lấn hình thái của khối u. Kết quả này tương đồng với nhận định trong nghiên cứu của Gao và cộng sự (2020), khi phân tích gộp trên nhiều phân nhóm phân tử cho thấy TILs mang giá trị tiên lượng độc lập với một số đặc điểm hình thái học kinh điển.⁴ Tuy nhiên nghiên cứu Đoàn Thị Phương Thảo và Dương Thanh Tú lại chứng minh rằng có mối liên quan giữa TILs với ĐMH, hoại tử u.^{7,8} Điều này được lý giải bởi bản chất của TILs phản ánh mối tương tác giữa khối u và hệ miễn dịch vật chủ, vốn chịu sự chi phối của đặc tính sinh học phân tử hơn là kích thước hay cấu trúc vi thể đơn thuần.

Trong phân tích hồi quy logistic đa biến, sau khi hiệu chỉnh đồng thời các yếu tố tiên lượng, chỉ còn độ NCU và ER duy trì mối liên quan độc lập với mức độ TILs. Kết quả này cho thấy TILs có xu hướng tăng ở các khối u có đặc điểm tiên lượng bất lợi hơn, phù hợp với giả thuyết rằng các khối u có hoạt tính sinh học mạnh thường kích thích đáp ứng miễn dịch của cơ

thể rõ rệt hơn. Bên cạnh đó, tình trạng ER cũng là yếu tố liên quan độc lập với mức độ TILs ($OR = 12,702$; KTC 95%: 2,074–77,802; $p = 0,006$). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy TILs thường thấp ở các khối u dương tính mạnh với thụ thể nội tiết và cao hơn ở các nhóm ung thư vú có hoạt tính tăng sinh mạnh hoặc ít phụ thuộc nội tiết, đặc biệt là ung thư vú bộ ba âm tính và HER2 dương tính^{4,7,8,10,11}. Đáng chú ý, mặc dù Ki67, tình trạng di căn hạch và phân nhóm phân tử có mối liên quan với TILs trong phân tích đơn biến, các yếu tố này không còn ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến. Điều này cho thấy mối liên quan quan sát được ở phân tích đơn biến có thể chịu ảnh hưởng của các yếu tố gây nhiễu hoặc sự tương quan giữa các biến tiên lượng. Vì vậy, kết quả hồi quy đa biến nhấn mạnh rằng NCU và tình trạng ER là những yếu tố có giá trị độc lập trong dự báo mức độ TILs ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Nghiên cứu này còn có một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu còn tương đối nhỏ và được thu thập tại một trung tâm nên khả năng khái quát còn hạn chế. Thứ hai, việc đánh giá TILs mặc dù tuân thủ khuyến cáo của International TILs Working Group nhưng vẫn là phương pháp bán định lượng, phụ thuộc một phần vào kinh nghiệm của người quan sát và chưa đánh giá độ tương hợp giữa các quan sát viên. Thứ ba, nghiên cứu mô tả cắt ngang, chưa phân tích thời gian sống còn hoặc đáp ứng điều trị nên chưa đánh giá trực tiếp giá trị tiên lượng của TILs.

V. KẾT LUẬN

Ứng dụng DP giúp đánh giá TILs trên toàn bộ tiêu bản một cách đầy đủ và chuẩn hóa hơn. Trong nghiên cứu này, đa số trường

hợp UTBMTVXN có mức TILs thấp. Mức độ TILs có liên quan với NCU, ER, PR, Ki67, phân nhóm phân tử và di căn hạch ở phân tích đơn biến; tuy nhiên, chỉ NCU và tình trạng ER còn duy trì mối liên quan độc lập sau hồi quy logistic đa biến. Kết quả cho thấy TILs phản ánh đặc điểm sinh học của khối u và có tiềm năng bổ sung cho đánh giá tiên lượng trong thực hành giải phẫu bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiology*. 2015;82(3-4):142-152. doi:10.1159/000430499
3. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-271. doi:10.1093/annonc/mdl450
4. Gao Z hua, Li C xin, Liu M, Jiang J yuan. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1150. doi:10.1186/s12885-020-07654-y
5. Denkert C, Von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Triple-Negative Primary Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):983-991. doi:10.1200/JCO.2014.58.1967
6. Đoàn Thị Phương Thảo, Phạm Minh Tâm. Khảo sát tương hợp tỷ lệ thâm nhập lympho bào u trong ung thư biểu mô vú xâm nhiễm giữa mẫu sinh thiết lõi và mẫu bệnh phẩm phẫu thuật. *Tạp Chí Học TP Hồ Chí Minh*. 2021;25.
7. Duong T, Pham D, Duong H, Ly T, Thai T. Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes Associated with Immunohistopathology and Molecular Subtypes of Breast Cancer in Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24(7):2523-2530. doi:10.31557/APJCP.2023.24.7.2523
8. Đoàn Thị Phương Thảo. Đối chiếu sự thâm nhập lympho bào trong u (TILs) với mức độ biểu hiện của các dấu ấn ER, PR và HER2 của ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập. *Tạp Chí Học Việt Nam*. 2022;Tập 521-Tháng 12(số đặc biệt):407-415.
9. Bandyopadhyay A, Krishna MP. Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) and Tumor Budding in Invasive Breast Carcinoma: Correlation with Known Prognostic Parameters: TIL and Tumor budding in IBC. *Arch Breast Cancer*. Published online May 20, 2023:241-247. doi:10.32768/abc.2023103241-247
10. Denkert C, Von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X
11. Vaid PM, Puntambekar AK, Jumle NS, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in molecular subtypes of an Indian cohort of breast cancer patients. *Diagn Pathol*. 2022;17(1):91. doi:10.1186/s13000-022-01271-y
12. Châu HG. Nghiên cứu biểu hiện của TILs và L1 trong carcinôm vú xâm lấn. *Luận Án Tiến Sĩ Chuyên Ngành Khoa Học Sinh Mã Số 9720101*. Published online 2024.