

# NGHIÊN CỨU BIỂU HIỆN CỦA TTF1 VÀ P63 TRONG CARCINÔM KHÔNG TẾ BÀO NHỎ NGUYÊN PHÁT Ở PHỔI

Dương Thị Thanh Nhân<sup>1</sup>, Huỳnh Thanh Phương<sup>2</sup>, Ngô Thị Tuyết Hạnh<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Việc phân loại mô bệnh học trong ung thư phổi không tế bào nhỏ là cần thiết để phục vụ cho điều trị. Trong đó TTF1 và p63 là hai dấu ấn đóng vai trò quan trọng trong việc phân loại này. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ biểu hiện của TTF1 và p63 trong carcinôm phổi không tế bào nhỏ và tỉ lệ mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (TCYTGG) năm 2021. **Phương pháp:** Báo cáo hàng loạt ca, hồi cứu; nhuộm hóa mô miễn dịch với TTF1 và p63 tất cả các trường hợp ung thư phổi nguyên phát được phẫu thuật tại Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh có kết quả giải phẫu bệnh thuộc nhóm carcinôm không tế bào nhỏ từ 01/2017 đến 06/2020; đánh giá biểu hiện của TTF1 và p63 bằng cách so sánh với mức độ bắt màu của tế bào bình thường. **Kết quả:** TTF1 dương tính 3+ chiếm tỉ lệ 72,3%, TTF1 dương tính 2+ chiếm tỉ lệ 19,8%, không có trường hợp TTF1 dương tính 1+ và TTF1 âm tính chiếm tỉ lệ 16,8%. p63 dương tính 3+ chiếm tỉ lệ thấp nhất 4,8%, p63 dương tính 2+ chiếm tỉ lệ 10,8%, p63 dương tính 1+ chiếm tỉ lệ 10,8% và âm tính chiếm tỉ lệ cao nhất 73,5%. **Kết luận:** TTF1 và p63 rất hữu ích trong chẩn đoán xác định mô bệnh học trong carcinôm phổi không tế bào nhỏ. Cần áp dụng phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới năm 2021 cho u phổi, đặc biệt là sử dụng phân nhóm mô học để phân độ mô học.

**Từ khóa:** TTF1 và p63, ung thư phổi không tế bào nhỏ, carcinôm tuyến, carcinôm tế bào gai, phân loại của TCYTGG về ung thư phổi.

## SUMMARY

### A STUDY OF TTF1 AND p63 EXPRESSION IN PRIMARY NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

**Background:** Chemotherapies or targeted therapies are difference that depend on hostopathological subtype of non-small cell lung cancer group. TTF1 and p63 play an important role in subclassifying non-small cell lung carcinoma. **Objectives:** The research aims to classify morphology of non-small cell lung carcinoma according to the WHO classification of lung cancer 5<sup>th</sup> edition and evaluate the rate of TTF1 and p63 expression in non-small cell lung carcinoma. **Methods:** A retrospective, case series report of primary lung cancer from January-2017 to June-2020 at Ho Chi Minh University of Medicine and Pharmacy Hospital met the criteria of non-small cell lung carcinoma according to post-

operative pathologic findings. Immunohistochemistry staining for TTF1 and p63 were carried out for all these cases and the expression was recorded in comparison with normal cells. **Results:** Out of total 83 cases, 72,3% cases were positive 3+, 19,8% cases were positive 2+ and 16,8% cases were negative for TTF1. p63 expression was 4,8% cases positive 3+, 10,8% cases positive 2+, 10,8% cases positive 1+ and 73,5% cases negative for p63. **Conclusions:** TTF1 and p63 are reliable immunohistochemistry markers for classifying non-small cell lung carcinoma. It is also important to use the WHO classification of lung cancer 5<sup>th</sup> edition.

**Key words:** TTF1 and p63, non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, WHO Classification of Lung cancer.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi luôn nằm trong nhóm các loại ung thư có tỷ lệ mắc và gây tử vong cao nhất trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Sự phát triển của hóa trị và các liệu pháp nhắm trúng đích đòi hỏi chẩn đoán xác định các loại mô bệnh học, đặc biệt là carcinôm tuyến và carcinôm tế bào gai, là 2 loại mô học phổ biến nhất, gặp trong > 80% ung thư phổi<sup>(6)</sup>.

Hóa mô miễn dịch (HMMD) là một công cụ hữu hiệu cho việc chẩn đoán phân biệt các loại mô bệnh học trong ung thư phổi. Tổ chức Y tế thế giới năm 2021 đã đưa ra bảng phân loại mô bệnh học dành cho carcinôm không tế bào nhỏ (KTBN), cũng như ứng dụng TTF1 và p63 trong chẩn đoán và tiên lượng.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về biểu hiện của TTF1 và p63 trong carcinôm KTBN còn khá mới mẻ, đồng thời cũng chưa có nghiên cứu nào áp dụng phân loại mô bệnh học theo tiêu chuẩn của TCYTGG năm 2021.

Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ biểu hiện của TTF1 và p63 trong carcinôm không tế bào nhỏ nguyên phát ở phổi và tỉ lệ các loại mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, phương pháp nghiên cứu báo cáo hàng loạt ca. Các mẫu giải phẫu bệnh được thu thập từ 01/2017 đến 06/2020. Tiêu chuẩn chọn mẫu gồm các mẫu phẫu thuật ung thư phổi nguyên phát có kết quả giải phẫu bệnh thuộc nhóm carcinôm không tế bào nhỏ.

<sup>1</sup>Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ

<sup>2</sup>Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Thanh Nhân

Email: duongtthanhnhan@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.12.2021

Ngày phản biện khoa học: 21.01.2022

Ngày duyệt bài: 10.2.2022

Các tiêu bản giải phẫu bệnh được đánh giá theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG năm 2021 và được nhuộm HMMD với TTF1 (dòng 8G7G3/1, Ventana) và p63 (dòng DBR16,1, Ventana).

So sánh với mức độ bắt màu của tế bào bình thường, biểu hiện hóa mô miễn dịch của TTF1 và p63 được chia thành 4 nhóm: âm tính (không bắt màu hoặc bắt màu yếu và khu trú <10% tế bào u), dương tính 1+ (bắt màu yếu), dương tính 2+ (bắt màu vừa), dương tính 3+ (bắt màu mạnh).

Các thông tin được xử lý bằng phần mềm Stata® 14.0 và Microsoft® Excel 2016.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 83 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, trong đó có 67 trường hợp carcinôm tuyến, 9 trường hợp carcinôm tế bào gai và 7 trường hợp các loại carcinôm khác.

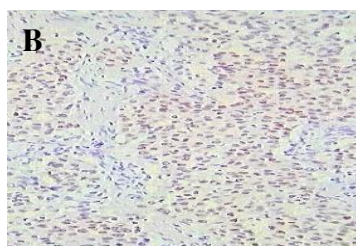
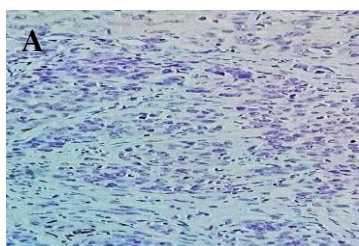
#### Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm 57,8%, nữ giới chiếm 42,2%, tỉ lệ nam/nữ là 1,4/1. Tuổi trung bình là  $61,1 \pm 8,9$  tuổi, trong đó tuổi thấp nhất là 34 tuổi, tuổi lớn nhất là 82 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là nhóm  $\geq 60$  tuổi gồm 51 trường hợp (61,5%), nhóm tuổi 40-59 đứng hàng thứ hai gồm 30 trường hợp (36,1%).

#### Đặc điểm mô bệnh học của carcinôm không tế bào nhỏ nguyên phát ở phổi.

Trong carcinôm tuyến, phân nhóm carcinôm tuyến dạng chùm nang gặp nhiều nhất với 30 trường hợp, carcinôm tuyến dạng đặc đứng thứ hai với 10 trường hợp và không ghi nhận carcinôm tuyến dạng phổi.

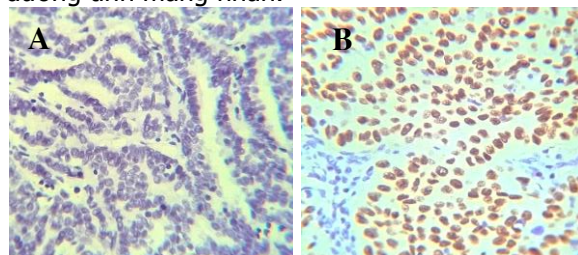
Trong carcinôm tế bào gai, tất cả 9 trường hợp chúng tôi ghi nhận đều thuộc phân nhóm carcinôm tế bào gai không sừng hóa, không ghi nhận hai loại còn lại là carcinôm tế bào gai sừng hóa và carcinôm tế bào gai dạng đáy.



Carcinôm thần kinh nội tiết loại tế bào lớn và carcinôm dạng sarcôm chiếm tỉ lệ thấp nhất (1,2%).

**Đặc điểm độ mô học của carcinôm tuyến.** Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG năm 2021, carcinôm tuyến biệt hóa tốt gồm dạng lát vách, biệt hóa vừa gồm dạng chùm nang hoặc dạng nhú và biệt hóa kém gồm dạng đặc, vi nhú, dạng sàng hoặc kiểu tuyến sắp xếp phức tạp ( $\geq 20\%$ ). Chúng tôi ghi nhận carcinôm tuyến biệt hóa trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất (63,3%), kế đến là biệt hóa kém (24,9%) và thấp nhất là biệt hóa tốt (11,8%).

**Biểu hiện của TTF1.** Chúng tôi ghi nhận TTF1 dương tính 3+ ở 60 trường hợp, chiếm tỉ lệ cao nhất (72,3%), 9 trường hợp TTF1 dương tính 2+ (19,8%), không có trường hợp TTF1 dương tính 1+ và 14 trường hợp âm tính (16,8%). Tất cả các trường hợp dương tính đều bắt màu nâu ở nhân, không có trường hợp nào dương tính màng nhân.

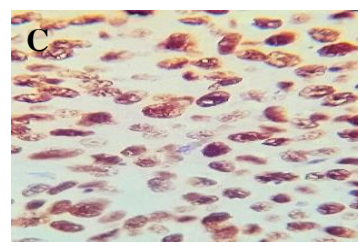
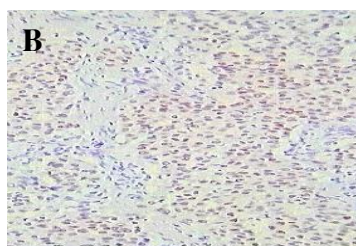
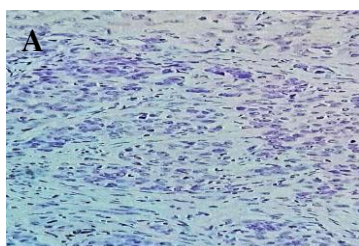


**Hình 1. Biểu hiện của TTF1.**

(A) Tế bào u âm tính với TTF1 (TTF1, x400);

(B) Tế bào u dương tính 3+ với TTF1 (TTF1, x400).

**Biểu hiện của p63.** p63 dương tính 3+ ở 4 trường hợp, chiếm tỉ lệ thấp nhất (4,8%), dương tính 2+ ở 9 trường hợp (10,8%), dương tính 1+ ở 9 trường hợp (10,8%) và 61 trường hợp âm tính chiếm tỉ lệ cao nhất (73,5%). Tất cả các trường hợp đều dương tính ở nhân, không có trường hợp nào dương tính màng nhân.



**Hình 2. Biểu hiện của p63.**

(A) Tế bào u âm tính với p63 (p63, x100); (B) Tế bào u dương tính 2+ với p63 (p63, x40);

(C) Tế bào u dương tính 3+ với p63 (p63, x400).

### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ nam giới mắc cao hơn nữ giới, điều này phù hợp với y

văn và các nghiên cứu của Asuman Argon, Phạm Nguyên Cường<sup>(1,3)</sup>. Độ tuổi trung bình và phân bố nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi

cũng ghi nhận sự tương đồng khá cao với các nghiên cứu khác.

Theo nghiên cứu của Phạm Nguyên Cường, carcinôm tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (49,3%), thứ hai là carcinôm tế bào gai (31,2%). Carcinôm tế bào lớn và carcinôm thần kinh nội tiết tế bào lớn chiếm tỉ lệ thấp, lần lượt là 2,6% và 1,3%<sup>(1)</sup>. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi có một sự khác biệt khi tỉ lệ carcinôm tuyến cao gấp 8 lần carcinôm tế bào gai. Khác biệt này có thể do quá trình chọn mẫu (nghiên cứu của tác giả Phạm Nguyên Cường gồm các trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ được sinh thiết và phẫu thuật). Tỉ lệ các phân nhóm trong carcinôm tuyến của nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Tình.

Tất cả 9 trường hợp carcinôm tế bào gai trong nghiên cứu của chúng tôi đều thuộc nhóm không sừng hóa mà không ghi nhận các loại sừng hóa và dạng đáy. Điều này có thể giải thích do cỡ mẫu của chúng tôi khá nhỏ, loại carcinôm tế bào gai dạng đáy trong ung thư phổi khá hiếm

gặp và dữ liệu còn hạn chế theo y văn.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tình sử dụng phân độ biệt hóa dựa trên kiểu mô học được đưa ra trong bản TCYTTG Phổi, màng phổi, tuyến ức và tim năm 2015 và tiếp tục được nhắc đến trong phiên bản TCYTTG U trung thất năm 2021, biệt hóa trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất (63,3%), kế đến là biệt hóa kém (24,9%) và thấp nhất là biệt hóa tốt (11,8%)<sup>(2, 7, 8)</sup>. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Việc phân độ mô học của khối u trong carcinôm tuyến rất có ý nghĩa về mặt lâm sàng và điều trị, trong đó tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm biệt hóa vừa là 48,6%, ở nhóm biệt hóa kém là 56,0% (p = 0,69). Theo nghiên cứu của Asuman, nhóm biệt hóa tốt có thời gian sống không bệnh sau 5 năm lên đến 100%, trong khi nhóm biệt hóa vừa gồm dạng nốt vách, dạng chùm nang và dạng nhú có tỉ lệ thấp hơn, lần lượt là 90%, 84% và 83%. Nhóm biệt hóa kém có kết quả tệ nhất với tỉ lệ sống còn sau 5 năm của carcinôm dạng vi nhú, dạng đặc, dạng keo và dạng nhầy lần lượt là 67%, 70%, 71% và 76%<sup>(3)</sup>.

Đặc điểm		Chúng tôi	Jing-yuan Wang <sup>(5)</sup>	Banu Yaman <sup>(4)</sup>	Warth A <sup>(9)</sup>
%TTF1 dương tính	Carcinôm tuyến	98,5%	84,3%	84,8%	87,7%
	Carcinôm tế bào gai	11,1%	7,3%	0%	1,5%
%p63 dương tính	Carcinôm tuyến	17,9%	30,3%	4,3%	12,1%
	Carcinôm tế bào gai	66,7%	92,7%	87,5%	93,6%

Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ TTF1 dương tính trong carcinôm tuyến cao vượt trội (98,5%) và tỉ lệ p63 dương tính trong cacinôm tế bào gai không chiếm đa số như trong các nghiên cứu còn lại. Điều này có thể do khác biệt về cỡ mẫu (các tác giả khác có cỡ mẫu lớn hơn) và cách chọn mẫu (tác giả Warth A nghiên cứu trên mẫu sinh thiết nhỏ).

Theo nghiên cứu của Banu Yaman (2015), tỉ lệ TTF1 dương tính trong carcinôm thần kinh nội tiết tế bào lớn là 66,7%, carcinôm tế bào lớn là 25%, carcinôm dạng sarcôm là 100% trong khi trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này lần lượt là 0%, 0% và 100%<sup>(4)</sup>. Trong một nghiên cứu khác của Warth A, tỉ lệ TTF1 dương tính trong carcinôm dạng sarcôm là 32,3%<sup>(9)</sup>. Do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn nên sự chênh lệch giữa các nhóm này lớn hơn các nghiên cứu còn lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Jing-yuan Wang, tỉ lệ p63 dương tính trong carcinôm tuyến khá cao, điều này có thể gây khó khăn trong các trường hợp carcinôm tuyến biệt hóa kém.

## V. KẾT LUẬN

TTF1 và p63 rất hữu ích trong chẩn đoán xác định mô bệnh học trong carcinôm không tế bào nhỏ. Cần áp dụng phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế thế giới năm 2021 cho u phổi, đặc biệt là sử dụng phân nhóm mô học để phân độ mô học vì có liên quan đến tiên lượng

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Phạm Nguyên Cường (2014)**, Nghiên cứu phân loại mô bệnh học Ung thư biểu mô phổi theo WHO 2004 và IASLC/ATS/ERS 2011 có sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch, Luận văn Thạc sĩ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.
- Nguyễn Văn Tình (2011)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo Hiệp hội ung thư phổi quốc tế năm 2011, Luận văn Thạc sĩ Y khoa, Đại học Y Hà Nội.
- Asuman A., et al. (2015)**, "The Value of Cytokeratin 5/6, p63 and Thyroid Transcription Factor-1 in Adenocarcinoma, Squamous Cell Carcinoma and Non-Small-Cell Lung Cancer of the Lung", Turk Patoloji Derg, 31, pp.81-88
- Banu Y, et al. (2015)**, "Expression of p63, TTF-1 and Maspin in Non-Small Cell Lung Carcinoma and Their Effect on the Prognosis and Differential Diagnosis", Turk Patoloji Derg, 31, pp. 163-174.

5. **Jing-yuan W, et al. (2020)**, "Expression and Significance of CK5/6, P63, P40, CK7, TTF-1, NapsinA, CD56, Syn and CgA in Biopsy Specimen of Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma and Small Cell Lung Carcinoma", *Int. J. Morphol*, 38(2), pp. 247-251.
6. **Siegel RL, Miller KD (2016)**, "Cancer statistics", *Cancer J Clin*, 66(1), pp. 7-30.
7. **Travis WD, et al. (2015)**, WHO Classification of Tumor of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th edition, IARC/WHO, France, pp. 9-148.
8. **Travis WD, et al (2021)**, The 2021 WHO Thoracic Tumor, 5th edition, IARC/WHO, France, pp. 19-193.
9. **Warth A, Muley T, Herpel E, et al. (2012)**, "Largescale comparative analyses of immunomarkers for diagnostic subtyping of non-small-cell lung cancer biopsies", *Histopathology*, 61(6), pp. 1017-1025.

## TÌNH HÌNH VIÊM NHIỄM SINH DỤC Ở TRÉ VỊ THÀNH NIÊN ĐẾN NẠO THAI TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ

Nguyễn Duy Ánh\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Viêm nhiễm đường sinh dục dưới (VNĐSDD), bao gồm cả nhiễm trùng qua đường tình dục, ở trẻ em gái vị thành niên là một mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng. Mục tiêu của nghiên cứu này là để tìm ra tỷ lệ hiện mắc ở các trẻ vị thành niên đến nạn phá thai ở bệnh viện Phụ sản Hà Nội. **Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu được tiến hành trên 115 trẻ vị thành niên tuổi từ 14-17 tự nguyện tới phá thai ≤ 12 tuần tại Khoa Kế hoạch hoá gia đình – bệnh viện Phụ Sản Hà Nội. Đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn, khám phụ khoa và được lấy bệnh phẩm để xét nghiệm. **Kết quả:** Tỷ lệ mắc ít nhất một trong các hình thái viêm âm hộ, âm đạo, viêm lộ tuyến cổ tử cung hay nhiễm ít nhất 1 trong các tác nhân gây bệnh như nấm, tạp trùng, Trichomonas, giang mai lên tới 93%. Trong đó, tỷ lệ viêm âm hộ là 12,1%, viêm âm đạo là 57,4%, viêm cổ tử cung là 48,9%. Tỷ lệ nhiễm tạp trùng là 45,7%, nhiễm Trichomonas là 3,4%, nhiễm nấm Candida là 31%. Có 2 trường hợp có phản ứng huyết thanh chẩn đoán giang mai dương tính. Phân tích các mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và tỷ lệ nhiễm khuẩn cho thấy: nhóm học sinh, sinh viên có nguy cơ cao hơn 5.65 lần nhóm nông nghiệp, ở nhà; nhóm có tiền sử nạo phá thai, sảy thai có nguy cơ cao hơn 7,2 lần nhóm không có tiền sử; Nhóm có tiền sử viêm nhiễm đường sinh dục có nguy cơ cao gấp 4,34 lần nhóm không có tiền sử. **Kết luận:** Tỷ lệ viêm nhiễm sinh dục ở trẻ vị thành niên đến nạn phá thai ở bệnh viện Phụ Sản Hà Nội là 93%. Nhóm học sinh sinh viên, nhóm có tiền sử nạo phá thai, sảy thai và nhóm có tiền sử nhiễm trùng đường sinh dục có nguy cơ cao hơn các nhóm khác.

**Từ khóa:** nhiễm trùng đường sinh dục, trẻ vị thành niên, phá thai

### SUMMARY

\**Bệnh viện Phụ sản Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Duy Ánh

Email: bsanhbnhn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 9.12.2021

Ngày phản biện khoa học: 24.01.2022

Ngày duyệt bài: 11.2.2022

### PREVALENCE OF REPRODUCTIVE TRACT INFECTIONS IN ADOLESCENTS WHO HAD ABORTION PROCEDURE AT HA NOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL AND THESE RELATED FACTORS

**Objectives:** Our study investigates the Prevalence of reproductive tract infections (RTIs) in adolescents who had abortion procedure at Ha Noi Obstetrics. **Methods:** This cross-sectional study selected 115 school girl of the age from 14 to 17 who had come for abortion procedure at Ha Noi Obstetrics. Vaginal swabbing was conducted after girls were interviewed face-to-face by trained nurses on symptoms. The prevalence of girls with symptoms and laboratory-confirmed infections, and the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of symptoms compared with laboratory results, were calculated. **Results:** In 115 girls selected, 106 of them are fitted with the study. RTIs was found at 93% of participants. The most common was the vaginitis with 57,4%, the cervicitis was 48,9% and the vulvovaginitis was 12.1%. The bacteria was the most common. Miscellaneous bacteria was founds with 45.7%, trichomonas 3.4%, and Candida albicans 31%. Especially, there were 2 cases got positive with serological test for syphilis. Analysis of the relationship between risk factors and infection rate showed that: the group of students, the risk of being 5.65 times higher than that of the agricultural group, staying at home; the group with a history of abortion, miscarriage has a 7.2 times higher risk than the group with no history; The group with a history of genital tract infections had a 4.34 times higher risk than the group with no history. **Conclusions:** There is a high prevalence of adolescent schoolgirls with RTI in Ha Noi. Public efforts are required to identify and treat infections among girls to reduce longer-term sequelae but poor reliability of symptom reporting minimises utility of symptom-based diagnosis in this population.

**Keywords:** reproductive tract infections, adolescents, abortion procedure

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nhiễm đường sinh dục dưới (VNĐSDD), trước đây được coi là một bệnh dịch 'thầm lặng'