

- doi:10.1016/j.ajog.2008.01.035
- Clinical Behavior of Stage II-IV Low-Grade Serous Carcinoma...:** Obstetrics & Gynecology. Accessed October 16, 2023. https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2006/08000/clinical_behavior_of_stage_ii_iv_low_grade_serous.19.aspx
 - Gershenson DM, Bodurka DC, Lu KH, et al.** Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2675-2682. doi:10.1200/JCO.2015.61.0873
 - Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S.** Symptoms of ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology.* 2000;4(17):1-113.
 - Serkin** for special contributions to data collection and data analysis, respectively, and R. Portenoy, MD, for consultation and advice on symptoms. *Obstetrics & Gynecology.* 2001;98(2):212-217. doi:10.1016/S0029-7844(01)01457-0
 - Wohlmuth C, Djedovic V, Kjaer SK, et al.** CA-125 Levels Are Predictive of Survival in Low-Grade Serous Ovarian Cancer—A Multicenter Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(8): 1954. doi:10.3390/cancers14081954
 - Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J.** A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. *Health Technol Assess.* 2000;4(17):1-113.

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG BỘC LỘ PROTEIN MMR Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Vũ Thị Thu Hảo¹, Phạm Văn Tuyền¹, Trần Văn Chương¹,
Đoàn Minh Khuy¹, Trần Thị Lan¹, Nguyễn Việt Trung¹,
Phạm Hồng Tư¹, Lưu Quốc Toàn²

TÓM TẮT

Mất ổn định vi vệ tinh - một trong con 3 con đường dẫn đến ung thư đại trực tràng - là hậu quả của sự thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai DNA (dMMR). Người bệnh có thiếu hụt protein của gen MMR có tiên lượng và điều trị khác với người bệnh không có tình trạng này. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ dMMR và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ở người bệnh ung thư biểu mô đại trực tràng tại Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 105 bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng được nghiên cứu hóa mô miễn dịch và các đặc điểm giải phẫu bệnh. **Kết quả:** Tỷ lệ dMMR trong nghiên cứu là 12,4%. Hay gặp nhất là mất bộc lộ đồng thời MLH1 và PMS2 (53,8% dMMR), tiếp theo là mất bộc lộ đồng thời MSH2 và MSH6 (30,8% dMMR). Trong nhóm dMMR tỷ lệ u có kích thước ≥ 5 cm, tít mô bệnh học chế nhầy, độ mô học kém biệt hóa cao hơn trong nhóm pMMR. U có dMMR thường ở giai đoạn II hoặc III. **Kết luận:** Tình trạng dMMR và kích thước u liên quan có ý nghĩa thống kê ($p=0,048$). Các đặc điểm như tít mô bệnh học, độ mô học và giai đoạn bệnh không thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng dMMR ($p>0,05$).

Từ khóa: Mất ổn định vi vệ tinh, protein MMR, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, ung thư biểu mô đại trực tràng

SUMMARY

STUDY ON MMR PROTEIN EXPRESSION STATUS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CARCINOMA AT BACH MAI HOSPITAL

Background: Microsatellite instability (MSI) is one of three pathways leading to colorectal cancer due to DNA mismatch repair (MMR) deficiency. Patients with dMMR have a different prognosis and treatment than patients with pMMR. **Objective:** Evaluate the dMMR rate and correlate with histopathology in patients with colorectal carcinoma at Bach Mai Hospital. **Methods:** 105 patients with colorectal carcinoma were studied by immunohistochemistry and histopathology. **Results:** The dMMR rate is 12.4%. The most frequent expression pattern was combined loss of MLH1, and PMS2 (53.8% dMMR) followed by a combined loss of MSH2, and MSH6 (30.8% dMMR). In the dMMR group, the proportions of tumors with a size of ≥ 5 cm, mucinous type, and poor differentiation grade were higher than in the pMMR group. Tumors with dMMR were usually stage II or III. **Conclusion:** dMMR status and tumor size were statistically significantly related ($p=0.048$). Characteristics such as histologic type, histologic grade and disease stage did not have a statistically significant associations with dMMR status ($p>0.05$).

Keywords: Microsatellite instability, DNA mismatch repair, histopathology, immunohistochemistry, colorectal carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) phát triển thông qua 3 con đường mất ổn định về gen đó là: con đường mất ổn định nhiễm sắc thể, con đường mất ổn định vi vệ tinh (MSI) và con

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y tế Công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Thu Hảo

Email: mlt2130064@studenthuph.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2023

Ngày duyệt bài: 24.11.2023

đường siêu đột biến, trong khi đó 15% xuất phát từ con đường MSI, đó là hậu quả của sự thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai DNA (dMMR - Deficient Mismatch repair) gây ra bởi sự bất hoạt các gen MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2¹. Xác định tình trạng bộc lộ protein MMR bằng phương pháp nhuộm HMMD được xác định là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao so với phương pháp PCR. Người bệnh mắc UTĐTT có thiếu hụt protein của gen MMR có tiên lượng và đáp ứng với điều trị khác với người bệnh không có tình trạng thiếu hụt protein của gen này. Bởi chính lý do vậy việc xác định dMMR có ý nghĩa rất quan trọng, sẽ cung cấp các thông tin giúp tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị tối ưu cho người bệnh. Ngoài ra nó còn giúp sàng lọc hội chứng Lynch góp phần giúp quản lý và tư vấn di truyền ung thư². Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: "Xác định tỷ lệ dMMR và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ở người bệnh Ung thư biểu mô đại trực tràng tại Bệnh viện Bạch Mai".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 105 bệnh nhân UTBMĐTT được phẫu thuật tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2022 đến 06/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư biểu mô đại trực tràng nguyên phát và đã được phẫu thuật điều trị

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án
- Còn đủ mẫu mô để làm HMMD

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh có u tái phát sau các lần điều trị trước đó hoặc được điều trị hóa xạ trị tiên phẫu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Theo phương pháp mô tả cắt ngang

Nghiên cứu về mô bệnh học và HMMD:

Kỹ thuật mô học: Đánh giá khối u và hạch theo quy trình giải phẫu bệnh chuẩn.

Kỹ thuật HMMD: Các mẫu mô được nhuộm HMMD bằng máy với các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6.

Quy trình đọc và thẩm định các kết quả: Các kết quả được đọc và đánh giá theo tiêu chuẩn quốc tế bởi các bác sỹ thuộc Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai.

Các biến số được chọn để khảo sát:

- Đánh giá kết quả nhuộm HMMD: MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6 để xác định tình trạng bộc lộ protein MMR.

- Nhận xét mối liên quan giữa dMMR với:

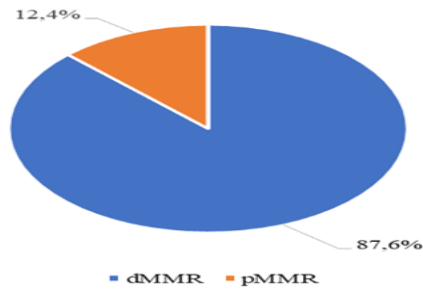
- + Kích thước khối u
- + Típ mô bệnh học
- + Độ mô học
- + Giai đoạn u sau phẫu thuật theo AJCC lần thứ 8

Quản lý thông tin và phân tích dữ liệu:

Các trường hợp nghiên cứu được mã hóa dữ liệu, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

Đạo đức trong nghiên cứu: Đề tài được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y tế Công cộng và Hội đồng Khoa học của Bệnh viện Bạch Mai.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Tình trạng bộc lộ protein MMR

Nhận xét: Chỉ có 13/105 trường hợp chiếm tỷ lệ 12,4% trong nghiên cứu của chúng tôi mất bộc lộ protein MMR (dMMR).

Bảng 1. Phân tích mất bộc lộ protein MMR

Phân tích dMMR	n	%
Chỉ PMS2	2	15,4
MLH1 và PMS2	7	53,8
MSH2 và MSH6	4	30,8
Tổng	13	100

Nhận xét: Chiếm đa số trong các trường hợp dMMR là mất bộc lộ một trong hai cặp gen. Không có trường hợp nào mất bộc lộ cả 4 gen.

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng biểu hiện protein MMR với vị trí và kích thước u

Kích thước	MMR		pMMR		p
	dMMR n	%	n	%	
<5cm	4	30,8	55	59,8	0,048 (Q=3,895)
≥5cm	9	69,2	37	40,2	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng dMMR và kích thước u (p<0,05).

Bảng 3. Mối liên quan giữa tình trạng biểu hiện protein MMR và típ mô bệnh học

Típ mô bệnh học	MMR		pMMR		p
	dMMR n	%	n	%	
Típ thông thường	9	69,2	82	89,1	0,096
Típ nhày	3	23,1	8	8,7	
Típ tế bào nhân	1	7,8	2	2,2	
Tổng	13	100	92	100	

Nhận xét: Típ thông thường được tìm thấy nhiều nhất trong nhóm pMMR với 82/92 trường hợp chiếm 89,1% trong khi nhóm dMMR có 9/13 trường hợp chiếm 69,2%. Chưa tìm thấy ý nghĩa thống kê giữa các mô hình trong nhóm dMMR và pMMR với $p > 0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa tình trạng biểu hiện protein MMR và độ mô học

Độ mô học \ MMR	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Biệt hóa cao	0	0	2	2,1	0,151
Biệt hóa vừa	9	69,2	80	87	
Kém biệt hóa	4	30,8	10	10,9	
Tổng	13	100	92	100	

Nhận xét: Trong UTBMĐTT kém biệt hóa có tỷ lệ gặp cao hơn ở nhóm dMMR so với pMMR. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa tình trạng biểu hiện protein MMR và giai đoạn bệnh

TNM \ MMR	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
I	0	0	12	13	0,476
II	9	69,2	47	51,1	
III	4	30,8	32	34,8	
IV	0	0	1	1,1	
Tổng	13	100	92	100	

Nhận xét: Chưa tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ protein MMR với giai đoạn u trong nghiên cứu này ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Mất ổn định vi vệ tinh (MSI) hay thiếu hụt sửa bắt cặp sai (dMMR) là hậu quả của sự suy giảm chức năng của một trong các gen MMR cụ thể là MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. Nó đã được xác định là một yếu tố quan trọng trong nhiều mặt cả chẩn đoán, điều trị, tiên lượng và sàng lọc cho bệnh nhân UTĐTT. Những trường hợp UTĐTT nhóm MSI có tiên lượng tốt hơn nhóm MSS và kém đáp ứng hơn với phác đồ điều trị hỗ trợ 5-FU. Khoảng 15-20% UTBMĐTT có MSI từ đó dẫn tới UTĐTT đơn lẻ (chiếm 75%) và UTĐTT không polyp có tính chất di truyền - HNPCC hay còn gọi là hội chứng Lynch (khoảng 25%). Do đó xác định MSI góp phần sàng lọc các trường hợp UTĐTT có tính di truyền³. Việc xác định tình trạng MSI được thực hiện bằng hai phương pháp: PCR hoặc HMMD trên 4 dấu ấn để xác định tình trạng mất bộc lộ protein MMR. Phương pháp HMMD được xác định là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao so với phương pháp PCR⁴.

Sử dụng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch với 4 dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6,

chúng tôi thấy tỷ lệ dMMR trong nghiên cứu này là 12,4% (13/105 trường hợp). Kết quả này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Đạt⁵ (12,4%) và Liang⁶ (13,86%). Phần lớn các trường hợp dMMR trong nghiên cứu của chúng tôi là mất bộc lộ cặp gen (MLH1 – PMS2 hoặc MSH2 – MSH6). Không có trường hợp nào mất bộc lộ cả 4 gen. Kết quả này tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Quốc Đạt⁵ và Nguyễn Thị Thanh Mai⁷.

Khi so sánh mối liên quan giữa tình trạng dMMR với kích thước u, chúng tôi nhận thấy đa số các trường hợp dMMR có kích thước u ≥ 5 cm (69,2%), mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,048$. Mối liên quan này cũng được đề cập trong một số nghiên cứu trong nước cũng như quốc tế. Ở nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Mai tỷ lệ u ≥ 5 cm có MSI (dMMR) cao hơn nhóm u < 5 cm, $p < 0,001$ ⁷. Trong nghiên cứu của Liang, trong nhóm dMMR, đa số u có kích thước > 5 cm, $p = 0,000$ ⁶.

Về mối liên quan giữa tình trạng dMMR vàтип mô bệnh học, nhiều công trình nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới đã chứng minh rằng tình trạng MSI (dMMR) thường gặp ở UTBM tuyến nhầy hơn là các típ khác. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Mai, tỷ lệ % típ chế nhầy và típ tế bào nhẵn trong nhóm MSI (dMMR) cao hơn trong nhóm MSS (pMMR)⁷. Hay theo tác giả Liang và cộng sự, tỷ lệ gặp UTBM tuyến nhầy trong nhóm dMMR là 19,7% trong khi ở nhóm pMMR chỉ là 7,1%⁶. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ UTBM tuyến nhầy và UTBM tế bào nhẵn ở nhóm dMMR cũng cao hơn nhóm pMMR.

Khi phân độ mô học thành 3 mức biệt hóa cao, biệt hóa vừa và kém biệt hóa, chúng tôi thấy tỷ lệ % u kém biệt hóa ở nhóm dMMR cao hơn nhóm pMMR (30,8% so với 10,9%). Khi so sánh với các nghiên cứu trong nước và trên thế giới, chúng tôi nhận thấy nhìn chung các nghiên cứu đều cho rằng UTBMĐTT kém biệt hóa có tỷ lệ mất bộc lộ protein MMR cao hơn so với u biệt hóa cao và biệt hóa vừa. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Mai và Liang đều cho kết quả tỷ lệ u kém biệt hóa trong nhóm MSI cao hơn trong nhóm MSS với $p = 0,000$ ^{6,7}.

Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy đa số các trường hợp dMMR u ở giai đoạn II với 69,2%, tiếp đến là giai đoạn III (30,8%). Ở nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Mai, tỷ lệ u ở giai đoạn II là 100%⁷. Trong nghiên cứu của Kang (2018), trong nhóm dMMR có 58,9% u ở giai đoạn II, 30,4% u ở giai đoạn III ($p < 0,001$)⁸. Đa số các nghiên cứu còn lại trên thế

giới đều chưa nêu được mối liên quan của tình trạng bộc lộ protein MMR và giai đoạn của khối u. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu đều thể hiện rằng những trường hợp có dMMR thì khối u thường ở giai đoạn II và giai đoạn III. Những trường hợp này thường được thay thế phác đồ 5-FU thông thường bằng phác đồ FOLFOX.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tình trạng bộc lộ protein MMR bằng phương pháp nhuộm HMMD trên 105 trường hợp UTBMĐTT tại Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ dMMR ở bệnh nhân UTBMĐTT trong nghiên cứu là 12,4%. Đa số thuộc tít mất bộc lộ gen theo cặp.

- Tình trạng dMMR thường gặp ở những u kích thước $\geq 5\text{cm}$, mỗi liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các mối liên quan giữa dMMR với tít mô học, độ mô học hay giai đoạn u không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chen ML, Chen JY, Hu J, et al.** Comparison of microsatellite status detection methods in colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(3):1431-1438.
2. **Ye SB, Cheng YK, Zhang L, et al.** Association

of mismatch repair status with survival and response to neoadjuvant chemo (radio) therapy in rectal cancer. *Npj Precis Oncol.* 2020;4(1):26. doi:10.1038/s41698-020-00132-5

3. **Ioana M, Angelescu C, Burada F, et al.** MMR gene expression pattern in sporadic colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2010;19(2):155-159.
4. **Setaffy L, Langner C.** Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol.* 2015;3: 203-218. doi: 10.5114/pjp.2015.54953
5. **Nguyễn Quốc Đạt.** Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch. Luận án Thạc sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2019.
6. **Liang Y, Cai X, Zheng SY, Yin H.** Analysis of the Clinicopathological Characteristics of Stage I-III Colorectal Cancer Patients Deficient in Mismatch Repair Proteins. *OncoTargets Ther.* 2021;Volume 14:2203-2212. doi:10.2147/OTT.S278029
7. **Nguyễn Thị Thanh Mai.** Đặc điểm mô bệnh học và tình trạng mất ổn định vi vệ tinh của ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Luận án Chuyên khoa cấp II. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2021.
8. **Kang S, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW.** The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(9): e0019. doi: 10.1097/MD.00000000000010019

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SARCOMA TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Minh Hoàng¹, Lê Thị Anh Đào^{1,2}, Cù Chiến Thắng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phương pháp điều trị của bệnh nhân sarcoma tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 35 bệnh nhân sarcoma tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $51,3 \pm 13,7$ tuổi. Có 51,4% bệnh nhân đã mãn kinh. Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của sarcoma cơ trơn tử cung là đau bụng hạ vị (73,6%), của sarcoma mô đệm niêm mạc tử cung và sarcoma tuyến là ra máu sau mãn kinh (75%). Trên chẩn đoán hình ảnh, đa số có 1 u

với đặc điểm tăng sinh mạch máu (58,8% bệnh nhân sarcoma cơ trơn tử cung và 85% bệnh nhân sarcoma mô đệm niêm mạc tử cung và sarcoma tuyến). Có 15/35 bệnh nhân được chẩn đoán chính xác sarcoma tử cung trước phẫu thuật (42,8%), chủ yếu nhờ nạo buồng tử cung sinh thiết. Thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất là sarcoma cơ trơn tử cung (54,2%) và sarcoma mô đệm niêm mạc tử cung (42,8%). Phương pháp phẫu thuật lần đầu tiên chủ yếu là cắt tử cung hoàn toàn (77,3%). 68,6% bệnh nhân phẫu thuật cắt cả phần phụ hai bên. 11/35 bệnh nhân được vét hạch chậu chỉ 27,3% có kết quả di căn hạch. **Kết luận:** Sarcoma tử cung thường gặp trong độ tuổi mãn kinh và tiền mãn kinh. Sarcoma cơ trơn tử cung và sarcoma mô đệm niêm mạc tử cung là 2 thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất và có những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng riêng biệt. Bệnh chủ yếu được chẩn đoán sau phẫu thuật. Phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn là phương pháp điều trị được áp dụng chủ yếu.

Từ khóa: sarcoma tử cung.

SUMMARY

CLINICAL, IMAGING FEATURES AND MANagements OF UTERINE SARCOMA IN

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

³Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hoàng

Email: minhhoangbghmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.9.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.11.2023

Ngày duyệt bài: 24.11.2023