

Nghiên cứu tình trạng nảy chồi u trong ung thư đại trực tràng

Studying the tumor budding in colorectal carcinoma

Trương Đình Tiến, Trần Ngọc Dũng,
Đặng Thái Trà, Thái Khắc Thảo

Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tình trạng nảy chồi u và mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng. *Đối tượng và phương pháp:* nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 131 bệnh nhân ung thư đại trực tràng, được phẫu thuật và chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học tại Khoa Giải phẫu bệnh lý, pháp y, Bệnh viện Quân y 103. Xác định tình trạng nảy chồi u và đánh giá mối liên quan giữa nảy chồi u và các đặc điểm mô bệnh học trên các bệnh phẩm phẫu thuật. *Kết quả:* Tuổi trung bình của bệnh nhân là $62,7 \pm 14,1$, bệnh nhân tuổi trên 40 chiếm chủ yếu. Tỷ lệ nảy chồi u độ cao, trung bình và thấp lần lượt là 29,0%, 22,1% và 48,9%. Tình trạng nảy chồi u độ cao liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm mô bệnh học tiên lượng kém gồm độ biệt hóa kém, u xâm lấn sâu, di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. *Kết luận:* Nảy chồi u là yếu tố tiên lượng kém có ý nghĩa trong ung thư đại trực tràng.

Từ khoá: Nảy chồi u, ung thư đại trực tràng.

Summary

Objective: To assess the tumor budding and its relation with pathological characteristics in colorectal carcinoma. *Subject and method:* A descriptive, cross-sectional study has been conducted on 131 patients with colorectal carcinoma who were surgically treated and pathologically diagnosed at the Pathology and Forensic Medicine Department, 103 Military Hospital. Assess the tumor budding and its relation with the pathological characteristics based on pathological samples. *Result:* The mean age of patients was 62.7 ± 14.1 . Patients older than 40 were predominant. The high, medium and low-grade tumor budding rates were 29.0%, 22.1%, and 48.9%, respectively. High-grade tumor budding was significantly associated with poor prognosis pathological features, including poorly differentiated grade, highly invasive tumor, lymph node involvement, vascular and perineural invasion. *Conclusion:* Tumor budding was a significantly adverse prognosis factor in colorectal carcinoma.

Keywords: Tumor budding, colorectal carcinoma.

1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất, đứng thứ 3 về tỷ

lệ mới mắc trên thế giới. Tại Việt Nam, ước tính trong năm 2020, số bệnh nhân (BN) mới được chẩn đoán UTĐTT là 16400 ca, chiếm 9% trong tổng số các ung thư [5]. Phần lớn các BN UTĐTT khi phát hiện bệnh đều ở các giai đoạn muộn làm cho hiệu quả điều trị còn nhiều hạn chế. Các khối UTĐTT khác nhau có nhiều đặc điểm không đồng nhất về mặt sinh học dẫn tới nhiều khác biệt về tiến triển bệnh,

Ngày nhận bài: 30/8/2022, ngày chấp nhận đăng: 13/9/2022

Người phản hồi: Trương Đình Tiến

Email: tientruongmmu@gmail.com - Bệnh viện QY 103

từ đó ảnh hưởng đến việc điều trị và tiên lượng bệnh. Về mô bệnh học (MBH), ngoài các đặc điểm vi thể kinh điển có ý nghĩa tiên lượng đã được biết đến như typ mô học, độ biệt hóa, u xâm nhập mạch và thần kinh thì gần đây tình trạng nảy chồi u (NCU) cũng cho thấy là một yếu tố tiên lượng độc lập, góp phần phân tầng nguy cơ cho các UTĐTT thành các nhóm tiên lượng khác nhau. Nảy chồi u được định nghĩa là những tế bào u rời rạc hoặc một cụm lên đến 4 tế bào u không liên tục với khối u chính trên diện xâm lấn [7]. Đây được coi là biểu hiện của quá trình chuyển dạng biểu mô - trung mô của tế bào u khi các tế bào biểu mô u mất dần sự kết dính và xuất hiện các tính chất của tế bào trung mô. Trước đây có nhiều hệ thống phân loại khác nhau được đưa ra để đánh giá tình trạng này. Tới năm 2016, Hội nghị đồng thuận quốc tế về tình trạng NCU (International Tumor Budding Consensus Conference - ITBCC) đã thống nhất định nghĩa và cách đánh giá NCU trong UTĐTT [7]. NCU được chứng minh liên quan có ý nghĩa với nhiều yếu tố MBH quan trọng, tương quan nghịch với thời gian sống thêm của bệnh nhân UTĐTT [4]. Ở Việt Nam hiện nay các nghiên cứu về đặc điểm NCU nói chung và trên BN UTĐTT còn chưa nhiều, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Xác định tình trạng nảy chồi u và mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học trong ung thư đại trực tràng.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên 131 BN được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng và nạo vét hạch điều trị UTĐTT tại Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2021.

Bệnh phẩm phẫu thuật được gửi tới khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y để tiến hành xét nghiệm giải phẫu bệnh theo quy trình chuẩn.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Phẫu tích các bệnh phẩm u đại trực tràng và hạch vùng, mô tả các đặc điểm đại thể, lựa chọn các mảnh bệnh phẩm để đưa vào quy trình xử lý mô.

Đúc mảnh bệnh phẩm trong parafin và cắt mảnh với độ dày 3-4 μ m, nhuộm tiêu bản bằng phương pháp Hematoxylin-Eosin (HE).

Đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học Leica DM1000 (đường kính thị kính 20mm): Đánh giá các đặc điểm MBH; đánh giá tình trạng NCU theo hướng dẫn của Hội nghị đồng thuận quốc tế về tình trạng NCU 2016: (1) Chọn tiêu bản có nhiều chồi nhú nhất trên diện xâm lấn; (2) Trên tiêu bản này, quét các vi trường ở vật kính 10x để xác định vùng có nhiều NCU nhất trên diện xâm lấn (vùng hotspot); (3) đếm số NCU trên vùng "hotspot" ở vật kính 20x; (4) NCU được tính số lượng trên 1 vi trường diện tích 0,785mm² (tương đương vật kính 20x) ở vùng hotspot. Chia NCU thành 3 mức độ: Thấp (0-4 NCU), trung bình (5-9 NCU) và cao (\geq 10 NCU) [7].

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Tuổi, giới tính.

Đặc điểm MBH: Typ mô học, độ biệt hóa, mức độ xâm lấn (pT), tình trạng di căn hạch (pN), xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh [9].

Số lượng và mức độ NCU.

Mối liên quan giữa đặc điểm NCU và các đặc điểm MBH.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Các kết quả được trình bày dưới dạng số trung bình, tỉ lệ %, đánh giá mối liên quan bằng test thống kê χ^2 . Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Có 131 BN trong nhóm nghiên cứu, với các đặc điểm như sau:

3.1. Đặc điểm chung**Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo độ tuổi và giới**

Nhóm tuổi	Giới tính		Tổng	Tỷ lệ %
	Nữ	Nam		
≤ 20	0	1	1	0,8
21-40	4	7	11	8,4
41-60	15	22	37	28,2
> 60	21	61	82	62,6
Tổng	40	91	131	100,0

Nhận xét: Tuổi TB là $62,7 \pm 14,1$ tuổi. Độ tuổi 20-91 tuổi. BN nam gặp nhiều hơn nữ ở tất cả các nhóm tuổi; tỉ lệ nam/nữ là 2,3/1. Số lượng BN UTĐT tăng dần theo độ tuổi. BN độ tuổi trên 40 chiếm 90,8%.

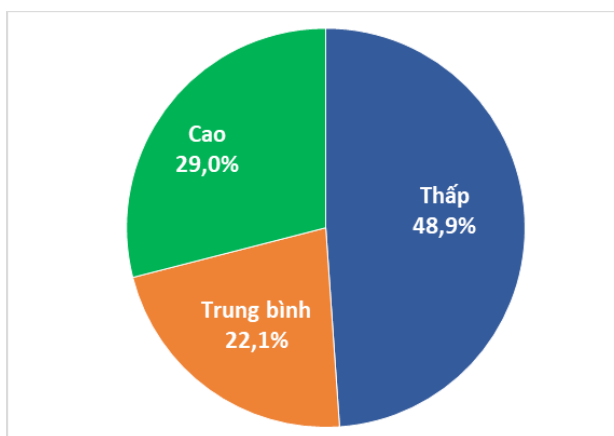
3.2. Đặc điểm MBH và tình trạng NCU**Bảng 2. Các đặc điểm MBH**

Đặc điểm MBH		Số lượng	Tỷ lệ %
Typ MBH	UTBM* tuyến	117	89,3
	UTBM tuyến nhày	12	9,2
	UTBM tế bào nhẵn	2	1,5
Độ biệt hóa (n = 117)	Biệt hóa cao	32	27,4
	Biệt hóa vừa	76	65,0
	Kém biệt hóa	9	7,7
Mức độ xâm lấn (pT)	T1	4	3,1
	T2	23	17,6
	T3	67	51,1
	T4	37	28,2
Di căn hạch	N0	81	61,8
	N1	37	28,2
	N2a	8	6,1
	N2b	5	3,8
Xâm nhập mạch	Không	88	67,2
	Có	43	32,8
Xâm nhập thần kinh	Không	99	75,6
	Có	32	24,4

* UTBM: Ung thư biểu mô.

UTBM tuyến typ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 89,3%, UTBM tuyến nhày chiếm 9,2%, UTBM tế bào nhẵn gặp 2 trường hợp (1,5%), các typ khác không gặp trong nghiên cứu này. Với các UTBM tuyến typ thông thường, đa số các u có độ biệt hóa vừa (65,0%), biệt hóa cao gặp ở 27,4% số trường hợp. Các u có mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4) chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 51,1% và 28,2%. Tình trạng di căn hạch gặp ở 32,8% số BN, trong đó chủ yếu là di căn vào 1-3 hạch (N1).

Xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh gặp lần lượt ở 32,8% và 24,4% số trường hợp.



Biểu đồ 1. Phân bố mức độ nẩy chồi u của nhóm BN

Số lượng NCU của nhóm BN nằm trong khoảng 0-32 NCU.

NCU độ thấp chiếm tỷ lệ cao nhất (48,9%), thứ 2 là NCU độ cao (29,0%), thấp nhất là các u có NCU mức độ trung bình (22,1%)

3.3. Liên quan giữa tình trạng NCU với các đặc điểm MBH

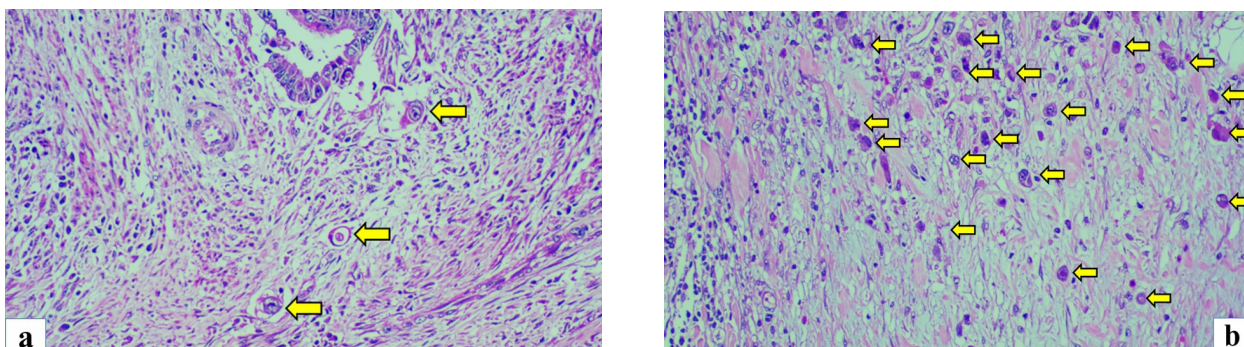
Bảng 3. Liên quan giữa tình trạng NCU với các đặc điểm MBH

Đặc điểm MBH	Mức độ NCU (n,%)			p
	Thấp	Trung bình	Cao	
Độ biệt hóa				
Biệt hóa cao	23 (71,9)	5 (15,6)	4 (12,5)	0,046*
Biệt hóa vừa	36 (47,4)	21 (27,6)	19 (25,0)	
Kém biệt hóa	5 (55,6)	0 (0,0)	4 (44,4)	
Mức độ xâm lấn (pT)				
T1	4 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,000*
T2	20 (87,0)	0 (0,0)	3 (13,0)	
T3	37 (55,2)	15 (22,4)	15 (22,4)	
T4	3 (8,1)	14 (37,8)	20 (54,1)	
Di căn hạch				
N0	47 (58,0)	15 (18,5)	19 (23,5)	0,036*
N1	14 (37,8)	10 (27,0)	13 (35,1)	
N2a	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	
N2b	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	
Xâm nhập mạch				
Không	53 (60,2)	15 (17,0)	20 (22,7)	0,001**
Có	11 (25,6)	14 (32,6)	18 (41,9)	
Xâm nhập thần kinh				
Không	58 (58,6)	19 (19,2)	22 (22,2)	0,000**
Có	6 (18,8)	10 (31,2)	16 (50,0)	

* Fisher exact test

** χ^2 test.

Mức độ NCU liên quan có ý nghĩa thống kê với độ biệt hóa, mức độ xâm lấn, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh của u. Tỷ lệ NCU độ cao nhiều hơn ở các u có độ biệt hóa kém, mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4), có di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh.



Hình 1. Hình ảnh NCU độ thấp (a) và độ cao (b) (HE, 200x)

4. Bàn luận

UTĐTT là loại ung thư thường gặp nhất của đường tiêu hóa, tần suất xuất hiện có xu hướng tăng lên trong những năm gần đây, nhất là ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Nhiều nghiên cứu cho thấy tần suất mắc UTĐTT tăng dần theo tuổi, độ tuổi mắc bệnh chủ yếu là trên 40, tuổi TB là 50-60 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 131 BN UTĐTT, tuổi trung bình (TB) $62,7 \pm 14,1$, phần lớn BN có độ tuổi trên 40 (chiếm 90,8%). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, như của Nguyễn Hồng Phong (tuổi TB 55,4 tuổi) [1], Watanabe T (tuổi TB 65 tuổi, độ tuổi trên 50 chiếm 90,2%) [11].

Typ MBH thường gặp nhất của UTĐTT là typ tuyến thông thường (NOS) với tỷ lệ khoảng 90%; các typ khác ít gặp hơn, trong đó chủ yếu là typ tuyến nhầy (5-20%) và typ tế bào nhẵn (1%) [9]. Các yếu tố MBH của UTĐTT như độ biệt hóa của u, mức độ xâm lấn (pT), tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh của u đều là các yếu tố tiên lượng độc lập kinh điển, đã được nghiên cứu và chứng minh lợi ích rõ rệt của nó liên quan đến kết quả lâm sàng [3].

NCU là một đặc điểm biểu hiện sự mất tính liên kết của các tế bào u trên diện xâm lấn và liên quan tới quá trình chuyển dạng biểu mô-trung mô của tế bào u. Sự hoạt hóa bất thường của quá trình này được coi là dấu hiệu đặc trưng của quá trình di căn của ung thư [6]. Theo định nghĩa, NCU là các

cụm tế bào rời rạc gồm từ 1 đến 4 tế bào u, việc sử dụng điểm cut-off là 4 tế bào trong một cụm để xác định các NCU được nhiều tác giả chấp nhận rộng rãi, đồng thời cũng dùng để phân biệt NCU với một chỉ số mô bệnh học mới là các "cụm tế bào kém biệt hóa", vốn có từ 5 tế bào u trở lên [2]. Đáng chú ý là các nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng của NCU không phụ thuộc vào số lượng tế bào có trong mỗi cụm mà phụ thuộc số cụm-số NCU của khối u [6]. Các bằng chứng về giá trị tiên lượng của NCU thể hiện rõ nhất ở các BN ung thư giai đoạn sớm; hội nghị ITBCC 2016 ngoài việc thống nhất cách đánh giá NCU mà còn khẳng định NCU là yếu tố tiên lượng độc lập tình trạng di căn hạch trên UTĐTT pT1 và tiên lượng thời gian sống thêm trên UTĐTT giai đoạn II [7]. NCU cũng được chứng minh là có liên quan với nhiều yếu tố MBH kinh điển khác như độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch và xâm nhập mạch của u [6]. Nghiên cứu của van Wyk và cộng sự trên 952 BN UTĐTT cho thấy NCU độ cao chiếm 28% và liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh, tình trạng xâm nhập mạch, liên quan với giảm thời gian sống không bệnh và là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm của BN [10]. Ngoài ra, NCU còn được chứng minh đóng vai trò tiên lượng trên các ung thư tiến triển. Trên nhóm BN ung thư đã có di căn xa, Nagata và cộng sự thấy rằng tỷ lệ sống 5 năm ở BN có NCU độ cao là 18,4%, thấp hơn có ý nghĩa so với BN có NCU mức độ trung bình và thấp (40,5%,

$p < 0,009$) [8]. Nghiên cứu của chúng tôi ($n = 131$) cho thấy bước đầu có sự tương đồng về kết quả với các nghiên cứu trên: tỷ lệ NCU độ cao là 29,0%. So sánh trong các nhóm BN thấy rằng tỷ lệ NCU độ cao nhiều hơn ở các u có độ biệt hóa kém, mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4), có di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. NCU độ cao do đó nằm trong nhóm tiên lượng kém. NCU là một đặc điểm riêng biệt với độ biệt hóa và do có vai trò tiên lượng độc lập nên cần đưa vào đánh giá cùng các đặc điểm MBH kinh điển khác trong thực hành thường quy. Ngoài ra, cần mở rộng nghiên cứu để đánh giá thêm mối liên quan và ý nghĩa tiên lượng của NCU với thời gian sống thêm của BN UTĐTT ở Việt Nam.

5. Kết luận

Tỷ lệ nẩy chồi u độ cao, trung bình và thấp lần lượt là 29,0%, 22,1% và 48,9%. Tỷ lệ nẩy chồi u độ cao nhiều hơn ở các u có độ biệt hóa kém, mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4), có di căn hạch, có xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Hồng Phong (2017) *Nghiên cứu tỷ lệ các biến đổi phân tử KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA và PTEN trong carcinôm tuyến đại-trực tràng*. Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.
2. Barresi V, Branca G, Ieni A et al (2014) *Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer*. *Virchows Arch* 464: 655-662.
3. Chen K, Collins G, Wang H et al (2021) *Pathological features and prognostication in colorectal cancer*. *Curr Oncol* 28(6): 5356-5383.
4. Dawson H, Galuppini F, Träger P et al (2019) *Validation of the international tumor budding consensus conference (ITBCC 2016) recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer*. *Hum Pathol* 85: 145-151.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC), *Global Cancer Observatory - Vietnam Population fact sheets*. <https://gco.iarc.fr/today/data/fact-sheet/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>, Accessed: Jun 14, 2022.
6. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A (2016) *Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice?*. *Hum Pathol* 47(1): 4-19.
7. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y et al (2017) *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016*. *Mod Pathol* 30(9): 1299-1311.
8. Nagata K, Shinto E, Yamadera M et al (2020) *Prognostic and predictive values of tumour budding in stage IV colorectal cancer*. *BJS Open*. 4, 693-703.
9. Arends MJ, Carneiro F, Fukayama M et al (2019) *WHO classification of tumours of the digestive system*. 5th ed", Lyon: International Agency for Research on Cancer: 158-187.
10. Van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P et al (2019) *The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer*. *Ann Surg Oncol* 26(13): 4397-4404.
11. Watanabe T, Yoshino T, Uetake H et al (2013) *KRAS mutational status in Japanese patients with colorectal cancer: Results from a nationwide, multicenter, cross-sectional study*. *Jpn J Clin Oncol* 43(7): 706-712.