

# Nghiên cứu sự mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng phương pháp hóa mô miễn dịch

## Study of microsatellite instability in colorectal adenocarcinoma by immunohistochemistry

Đặng Thái Trà, Phạm Văn Thịnh, Trần Ngọc Dũng

Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

### Tóm tắt

*Mục tiêu:* Xác định một số đặc điểm của tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang 79 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, được xác định tình trạng mất ổn định vi vệ tinh bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, tại Bệnh viện Quân y 103 từ 01/2020 đến tháng 04/2022. Kết quả: 26,58% BN có mất ổn định vi vệ tinh, trong đó chủ yếu là mất bộc lộ đồng thời 2 dấu ấn hóa mô miễn dịch MLH1-PMS2 (61,19%) và MSH2-MSH6 (23,81%). Chỉ ghi nhận 2 BN mất bộc lộ với dấu ấn MSH6 và 1 bệnh nhân mất bộc lộ với dấu ấn PMS2. Tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các nhóm BN mang các đặc điểm nghiên cứu về vị trí, kích thước, phân nhóm mô bệnh học, hoặc độ mô học. *Kết luận:* Tình trạng mất ổn định vi vệ tinh có ý nghĩa quan trọng trong đánh giá phân loại và điều trị bệnh nhân ung thư đại trực tràng, đặc biệt là dưới nhóm ung thư biểu mô tuyến thông thường.

*Từ khóa:* Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, mất ổn định vi vệ tinh.

### Summary

*Objective:* To identify features of microsatellite instability in colorectal adenocarcinoma. *Subject and method:* A retrospective, descriptive, cross-sectional study was performed on 79 patients with colorectal adenocarcinoma treated by immunohistochemistry at the 103 Military Central Hospital from January 2020 to April 2022. *Result:* 26.58% of colorectal adenocarcinoma patients suffered microsatellite instability, of which the majority lost the expression with immunohistochemical markers of MLH1-PMS2 (61.19%) and MSH2-MSH6 (23.81%). Only 2 patients lost expression with MSH6 marker, and 1 patient lost expression with PMS2 marker. A statistically correlation ( $p < 0.05$ ) was found between microsatellite instability and different groups of patients with studied characteristics relating location, size, histopathological subtypes, or histological grade. *Conclusion:* The status of microsatellite instability is essential in the classification and treatment of colorectal cancer patients, especially under the common adenocarcinoma group.

*Keywords:* Colorectal adenocarcinoma, microsatellite instability.

Ngày nhận bài: 24/10/2022, ngày chấp nhận đăng: 6/12/2022

Người phản hồi: Đặng Thái Trà, Email: dangthaitra0502hvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư thường gặp nhất của đường tiêu hóa. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2020, UTĐTT đứng thứ 3 về số ca mắc mới sau ung thư vú và ung thư phổi và đứng hàng thứ 2 về số ca tử vong sau ung thư phổi. Ở Việt Nam, theo số liệu của Tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu (Globocan 2018), có 14733 ca mắc mới, chiếm 8,9% và 7856 ca tử vong, chiếm 2,9% trong các ung thư [1]. Có 3 con đường chính làm thay đổi gen trong UTĐTT: Một là con đường mất ổn định nhiễm sắc thể (CIN), hai là con đường methyl hóa đảo CpG, và đặc biệt cơ chế thứ ba là sự mất ổn định vi vệ tinh (MSI) do sự khiếm khuyết hệ thống sửa chữa bắt cặp sai và thường xảy ra ở khoảng 15% UTĐTT [1]. BN MSI có tiên lượng và điều trị khác với BN ổn định vi vệ tinh (MSS). Vùng vi vệ tinh (Microsatellite - MS) được định nghĩa là những đoạn DNA, từ 1-6 cặp nucleotide, được lặp đi lặp lại nhiều lần, phổ biến nhất ở người là chuỗi lặp gồm Cytosine (C) và Adenine (A) [2]. Trong quá trình sao chép DNA, các bazơ bắt cặp sai ngay lập tức được sửa chữa bằng phức hợp DNA polymeraza, cùng với đó là hệ thống sửa chữa bắt cặp sai MMR (với 4 protein là MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2), các cấu trúc lặp đi lặp lại của vùng vi vệ tinh đặc biệt dễ bị lỗi sao chép trong trường hợp thiếu hụt hệ thống MMR, do đó khi mất chức năng một trong 4 protein trên sẽ dẫn đến mất ổn định vi vệ tinh. Xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch giúp phát hiện gián tiếp các sản phẩm protein của các gen MMR, qua đó góp phần đánh giá tình trạng thiếu hụt sửa chữa bắt cặp sai (dMMR) và tình trạng MSI. Tuy MSI chỉ chiếm 15% trong cơ chế bệnh sinh của UTĐTT nhưng so với các loại ung thư khác như ung phổi, ung thư dạ dày... thì MSI chủ yếu xuất hiện ở UTĐTT. Qua nhiều nghiên cứu, UTĐTT có MSI sẽ có tiên lượng và đáp ứng điều trị tốt hơn so với những BN UTĐTT không có MSI, đặc biệt với những BN UTBMTĐTT [3].

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 79 BN UTBMTĐTT đã được phẫu thuật và làm xét nghiệm mô bệnh học tại

Bệnh viện Quân y 103 từ 01/2020 đến tháng 04/2022.

### Tiêu chuẩn lựa chọn

BN có u nguyên phát và được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng và có vét hạch.

Có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là UTBMTĐTT.

Có đầy đủ thông tin về bệnh sử, tiền sử, lâm sàng và các xét nghiệm cần thiết theo mẫu bệnh án thống nhất.

Có mẫu mô đủ và đảm bảo chất lượng để làm xét nghiệm HMMD cho 4 dấu ấn MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

### Tiêu chuẩn loại trừ

BN được chẩn đoán là u di căn từ cơ quan khác đến đại trực tràng.

BN tái phát sau điều trị hoặc đã được điều trị hóa chất hay xạ trị trước phẫu thuật.

### 2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang, kết hợp với tiến cứu (30 BN hồi cứu và 49 BN tiến cứu). Thu thập thông tin tuổi, giới, vị trí u và kết quả giải phẫu bệnh của BN UTĐTT.

Xác định tình trạng bội lộ 4 dấu ấn: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

Mẫu bệnh phẩm cho xét nghiệm hóa mô miễn dịch được cắt lát từ chính mẫu mô được đúc khối nén (paraffin) đã được nhuộm HE chẩn đoán mô bệnh học trước đó.

Tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch trên máy Bondmax của Leica với 4 kháng thể đơn dòng kháng PMS2 (EP51), kháng MLH1 (M1), kháng MSH2 (G219-1129), kháng MSH6 (SPO3) của Leica (Đức) và các hóa chất cơ bản khác theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

### Đánh giá kết quả

Sự bội lộ của các dấu ấn được đánh giá trong nhân của tế bào ác tính. Kết quả nhuộm dương tính khi nhân của các tế bào bắt màu vàng nâu rõ ràng. Ngoài ra, các trường hợp không có tín hiệu trong nhân, chỉ bắt màu xanh đơn thuần của Hematoxylin

hoặc bắt màu ổ rất nhỏ và yếu (dưới 10%) được coi là âm tính.

Tình trạng mất ổn định vi vệ tinh được đánh giá gián tiếp thông qua tình trạng mất bội lộ (âm tính) của ít nhất một trong các dấu ấn MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 hoặc biểu hiện mất bội lộ theo cặp MLHT-PMS2 và MSH2-MSH6.

### 2.3. Xử lý số liệu

Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm mất ổn định vi vệ tinh và mất bội lộ dấu ấn protein MMR



### Biểu đồ 1. Đặc điểm mất ổn định vi vệ tinh

Qua nghiên cứu thấy có 21/79 BN có biểu hiện tình trạng mất ổn định vi vệ tinh hay mất chức năng sửa chữa bắt cặp sai (MSI-H/dMMR), chiếm 26,58%. Tình trạng ổn định vi vệ tinh chiếm 73,42%.

**Bảng 1. Tỷ lệ mất bội lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch**

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
MSH6	2	9,52
PMS2	1	4,77
MLH1-PMS2	13	61,9
MSH2-MSH6	5	23,81

Trong 21 BN mất ổn định vi vệ tinh, chủ yếu thấy biểu hiện tình trạng mất tín hiệu đồng bội lộ của 2 dấu ấn MLH1-PMS2, gặp 13 trường hợp (chiếm 61,9%); mất đồng bội lộ của 2 dấu ấn MSH2-MSH6 gặp 5 trường hợp; chỉ ghi nhận 2 trường hợp mất bội lộ dấu ấn MSH6 và 1 trường hợp mất bội lộ dấu ấn PMS2.

### 3.2. Mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm giới, tuổi và giai đoạn**

Đặc điểm	Mất ổn định vi vệ tinh				p
	Có	Tỷ lệ %	Không	Tỷ lệ %	
<b>Giới</b>					
Nam	12	57,14	32	55,17	p>0,05
Nữ	9	42,86	26	44,83	
<b>Tuổi</b>					
<40	2	9,52	5	8,61	p>0,05
40-70	16	76,19	45	77,59	
> 70	3	14,29	8	13,80	
<b>Giai đoạn</b>					
I	0	0	5	8,62	p>0,05
II	21	100	49	84,48	
III	0	0	3	5,17	
IV	0	0	1	1,73	

Trong nhóm MSI, tỷ lệ nam giới chiếm 57,14%, lớn hơn so với nữ giới (42,86%). Tỷ lệ BN thuộc nhóm tuổi 40-70 chiếm chủ yếu (76,19%). 100% BN nhóm MSI thuộc giai đoạn II. Không tìm thấy ý nghĩa thống kê giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với đặc điểm giới tính, tuổi, và giai đoạn bệnh.

**Bảng 3. Mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm vị trí, kích thước u**

Đặc điểm	Mất ổn định vi vệ tinh				p
	Có	Tỷ lệ %	Không	Tỷ lệ %	
<b>Vị trí</b>					
Đại tràng phải	15	71,43	9	15,52	p<0,05
Đại tràng ngang	3	14,29	9	15,52	
Đại tràng trái	2	9,52	13	22,41	
Trực tràng	1	4,76	27	46,55	
<b>Kích thước</b>					
<5cm	8	38,10	35	60,34	p<0,05
≥ 5cm	13	61,90	23	39,66	

UTBMĐT có MSI gặp đa số ở đại tràng phải (71,43%) và ít nhất ở trực tràng (4,76%). Tỷ lệ BN có MSI gặp trong 61,90% nhóm khối u có đường kính lớn hơn hoặc bằng 5cm, cao hơn nhiều so với trong nhóm u có đường kính nhỏ hơn 5cm (38,10%). Sự khác biệt giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với đặc điểm vị trí, kích thước của nhóm bệnh nhân nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**3.3. Mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân nghiên cứu**

**Bảng 4. Mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với phân nhóm mô bệnh học, độ mô học**

Đặc điểm	Mất ổn định vi vệ tinh				p
	Có	Tỷ lệ (%)	Không	Tỷ lệ (%)	
<b>Típ mô bệnh học</b>					
UTĐT tuyến thông thường	13	61,90	49	84,48	<0,05
UTĐT tuyến nhầy	8	38,10	4	6,89	
UTĐT dạng u tuyến	0	0	3	5,17	
UTĐT tuyến răng cưa	0	0	1	1,73	
UTĐT tế bào nhẵn	0	0	1	1,73	
<b>Độ mô học</b>					
Biệt hóa cao	3	14,29	10	17,24	<0,05
Biệt hóa vừa	12	57,14	46	79,31	
Biệt hóa thấp	6	28,57	2	3,45	

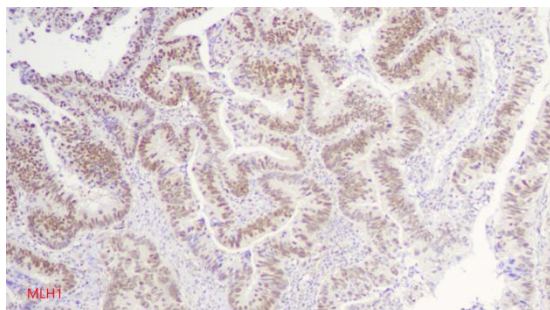
Qua nghiên cứu 21 BN có MSI, thấy đa số BN thuộc phân nhóm UTBM tuyến thông thường (61,9%), với độ biệt hóa vừa là chủ yếu (57,14%). Nhóm BN UTBM tuyến nhày chiếm 38,1%. Tỷ lệ MSI trong nhóm UTBM biệt hóa thấp là 28,57%, cao hơn nhóm biệt hóa cao (14,29%). Có sự khác biệt của đặc điểm mất ổn định vi vệ tinh giữa các nhóm phân típ mô bệnh học, hoặc nhóm độ mô học. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 5. Mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với đặc điểm xâm lấn, di căn và xâm nhập**

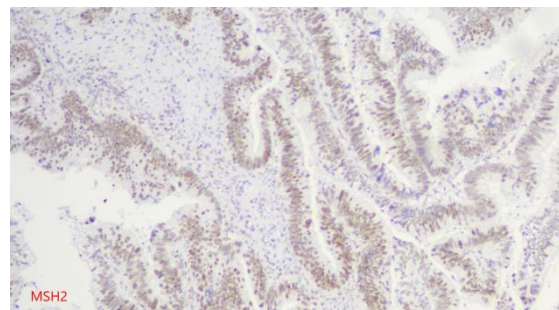
Đặc điểm	Mất ổn định vi vệ tinh				p
	Có	Tỷ lệ %	Không	Tỷ lệ %	
<b>Độ xâm lấn khối u</b>					
T1	0	0	2	3,46	p>0,05
T2	0	0	3	5,17	
T3	19	90,48	47	81,03	
T4	2	9,52	6	10,34	
<b>Di căn hạch</b>					
Không di căn	21	100	49	84,48	p>0,05
Di căn	0	0	9	15,52	
<b>Xâm nhập mạch bạch huyết</b>					
Có	2	9,52	6	10,34	p>0,05
Không	19	90,48	52	89,66	
<b>Xâm nhập thần kinh</b>					
Có	0	0	2	3,45	p>0,05
Không	21	100	56	96,55	

Chủ yếu BN UTBMĐTT có MSI xâm lấn đến mô liên kết xơ mỡ cạnh thanh mạc (T3; 90,48%). Chỉ duy nhất 2/21 BN mất ổn định vi vệ tinh, có tế bào u xâm nhập mạch bạch huyết. BN có MSI chỉ xuất hiện trong nhóm BN không có hạch di căn hoặc không có biểu hiện xâm nhập thần kinh. Không có sự khác biệt giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với đặc điểm xâm lấn, di căn hoặc xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh ( $p>0,05$ ).

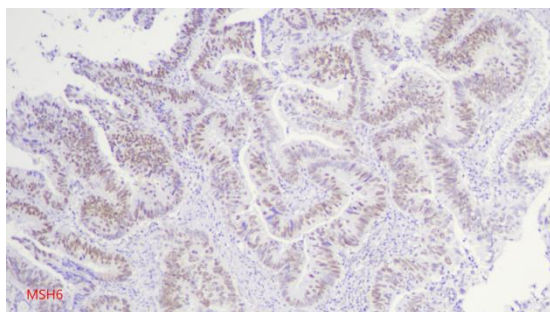
Một số hình ảnh về bộc lộ/mất bộc lộ các protein MMR trên bệnh nhân mất ổn định vi vệ tinh trong nghiên cứu:



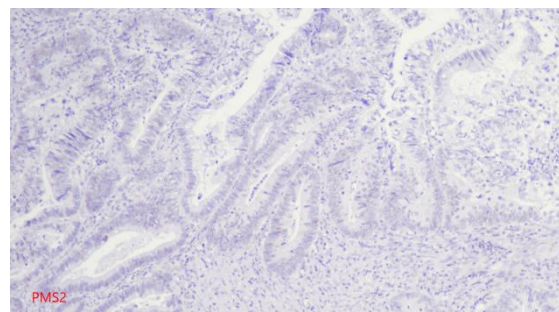
a. MLH1



b. MSH2



c. MSH6



d. PMS2

**Hình 1.** Ảnh chụp vi thể minh họa.

Kết quả bộc lộ/mất bộc lộ protein MMR trên bệnh nhân Đỗ Văn T. Nam 48 tuổi, mã tiêu bản: 216586.

## 4. Bàn luận

### 4.1. Đặc điểm mất ổn định vi vệ tinh và mất bộc lộ dấu ấn protein MMR

Hiện nay, tuy tỷ lệ tử vong do căn bệnh UTĐTT trên thế giới có xu hướng giảm nhưng ở một số quốc gia và vùng lãnh thổ, tỷ lệ mắc mới và tử vong do UTĐTT vẫn đang gia tăng. Do vậy, việc phát hiện và phân loại BN có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và điều trị, đặc biệt với những BN UTĐTT MSI. Những BN có biểu hiện mất bộc lộ (âm tính) của một trong các dấu ấn protein MMR được gọi là dMMR, tức mất ổn định vi vệ tinh mức độ cao (MSI-H); những BN có kết quả dương tính với cả 4 protein được đánh giá là pMMR, tức mất ổn định vi vệ tinh mức độ thấp (MSI-L) hoặc ổn định vi vệ tinh (MSS). Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra các UTĐTT MSI có tỉ lệ tái phát và di căn giảm, tỉ lệ sống sót cao hơn hẳn các BN có ổn định vi vệ tinh (MSS) [3].

Trong 79 BN nghiên cứu của chúng tôi, có 21 trường hợp có MSI chiếm 26,58 %. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của một số tác giả như trong nghiên cứu của David (2020) tỷ lệ MSI là 20,1%, của Karen (2020) là 22,1% và Nguyễn Văn Chủ (2017) là 25,4% [4], [5], [6]. Nghiên cứu của chúng tôi còn chỉ ra có 13/21 (61,9%) BN mất bộc lộ đồng tín hiệu cả hai protein MLH1-PMS2, và 5/21 (23,81%) BN mất bộc lộ đồng tín hiệu của cả hai protein MSH2-MSH6; Có 2 BN mất bộc lộ protein MSH6 và duy nhất 1 BN mất bộc lộ protein PMS2. Không tìm thấy sự loại bỏ riêng rẽ MLH1 hoặc MSH2. Một nghiên cứu của tác giả David Capper (2013) đánh giá 85 trường hợp mất bộc lộ protein sửa chữa bắt cặp sai MMR cho thấy kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, trong đó có 67,1% mất bộc lộ đồng thời MLH1-PMS2; 13,5% mất bộc lộ đồng thời MSH2-MSH6; 7,1% mất bộc lộ đơn độc MSH6 và 2,3% mất bộc lộ đơn độc PMS2 [7].

### 4.2. Đánh giá mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN UTĐTT có MSI tập trung nhiều hơn ở nam giới, hay gặp ở

nhóm tuổi lao động từ 40-70 tuổi (76,19%); phổ biến hơn ở đại tràng phải và thường lớn hơn hoặc bằng 5cm. 100% BN có MSI ở giai đoạn II của bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa giới, tuổi, và giai đoạn của BN với sự hiện diện của MSI. Nhiều nghiên cứu đã xác nhận rằng tuổi khởi phát của BN có MSI thường trẻ hơn, và không tìm thấy sự khác biệt về giới tính. Tuy nhiên, tỷ lệ MSI trong các giai đoạn của bệnh thường khác nhau đáng kể. Trong đó, tỷ lệ dMMR ở BN giai đoạn II-III là chủ yếu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần khác so với các nghiên cứu trước đó. Điều này được lý giải là do những BN trong nghiên cứu chủ yếu là BN nam giới trong độ tuổi lao động thường, là nhóm BN tiếp xúc chính với các yếu tố nguy cơ gây bệnh như chế độ ăn uống thừa chất béo, lười hoạt động, đôi khi tiềm ẩn các yếu tố di truyền.

Khi nghiên cứu những BN UTĐTT MSI, chúng tôi thấy rằng vị trí u đại tràng phải chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ 71,43%, các vị trí khác chiếm tỷ lệ nhỏ, không đáng kể. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nour El (2017,  $p = 0,014$ ), tỷ lệ MSI ở đại tràng phải là thường gặp nhất [8]. Các nghiên cứu trước đó cũng đã chỉ ra vị trí khối u ác tính đại trực tràng là một yếu tố tiên lượng độc lập cho BN. Cụ thể, BN UTĐTT bên phải sẽ có tiên lượng xấu hơn đáng kể so với các vị trí khác của đại tràng, cũng như trực tràng. Do đó, một số tác giả cho rằng nên sàng lọc MSI ở BN ung thư đại tràng bên phải dưới 60 tuổi để định hướng điều trị và phân tầng tiên lượng, đặc biệt với những BN giai đoạn I-III. Về kích thước, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm khối u có kích thước  $\geq 5$ cm có tỷ lệ MSI cao hơn nhóm u có kích thước  $< 5$ cm, kết quả lần lượt là 13/36 (36,11%) lớn hơn 8/43 (18,6%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,042$ . Một nghiên cứu của tác giả Yichao Liang (2021,  $p < 0,001$ ) cũng cho kết quả tương đồng với tỉ lệ MSI ở khối u có đường kính lớn hơn 5 cm là 39,5% (34/86), trong khi ở nhóm u có kích thước nhỏ hơn 5cm thì tỉ lệ này chỉ có 17,1% (27/158) [9]. Điều này cũng gợi ý rằng kích thước khối u ở BN có MSI thường lớn hơn tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, phù hợp với các báo cáo y văn trước đó.

### 4.3. Đánh giá mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm mô bệnh học của BN nghiên cứu

Về phân nhóm mô bệnh học, 21 BN có MSI chỉ thuộc nhóm UTBM tuyến thông thường (61,9%) và UTBM tuyến chế nhầy (38,10%), không ghi nhận các dưới nhóm mô bệnh học khác. Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  ( $p = 0,007$ ). Tỷ lệ MSI ở nhóm BN UTĐTT biệt hóa vừa chiếm chủ yếu (57,14%). Theo Seppala (2015,  $p = 0,006$ ) nhóm biệt hoá cao và biệt hoá vừa có tỉ lệ mất ổn định vi vệ tinh thấp, lần lượt là 7% và 7,7%, nhóm kém biệt hoá lại lên tới 23,4% [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN MSI chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến thông thường với độ biệt hóa vừa, phù hợp với nghiên cứu của Kaur và cs [11]. Đây cũng là phân nhóm có đáp ứng điều trị tốt nhất với các liệu pháp điều trị ung thư.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn T của các BN MSI chủ yếu là giai đoạn T3 (90,84%), là giai đoạn được đánh giá bằng các tế bào u xâm lấn sâu đến mô liên kết xơ mỡ cạnh thanh mạc hoặc tổ chức xung quanh đại trực tràng (AJCC lần thứ 8, 2017). Một số tác giả cho rằng mất ổn định vi vệ tinh là yếu tố dự đoán độc lập với tiên lượng tốt hơn ở BN có khối u ác tính đại trực tràng, đặc biệt là giai đoạn II-T3. Do đó, phát hiện MSI ở một BN UTĐTT là một yếu tố tiên lượng tốt, đặc biệt ở BN trẻ tuổi. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn xâm lấn T với tình trạng mất ổn định vi vệ tinh, phải chăng do cơ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế. Hiện tại, có rất ít nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (MSI) với các đặc điểm xâm nhập mạch bạch huyết hoặc mô thần kinh, cũng như di căn hạch. Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa các đặc điểm này ( $p > 0,05$ ). Sự hạn chế của một số mảnh mẫu mô sinh thiết, kích thước mẫu nhỏ là một phần nguyên nhân trong việc đánh giá các đặc điểm trên chưa thật sự đầy đủ. Đặc điểm xâm nhập, di căn của các tế bào ung thư là yếu tố tiên lượng độc lập. Tuy nhiên, hiện có rất nhiều nghiên cứu đang tranh cãi về sự khác biệt sống còn giữa BN N1b và N1c (AJCC 8th 2017).

Một số nghiên cứu cho thấy số lượng tế bào lympho trong nốt ung thư, cũng như vi môi trường quanh khối u rất quan trọng đối với việc hình thành, phát triển các nốt ung thư, đặc biệt với BN có MSI. Sự xâm nhập lympho mô u là một yếu tố tiên lượng tốt hơn so với giai đoạn giải phẫu bệnh, hứa hẹn chiến lược điều trị trong tương lai bằng cách loại trừ các tế bào u xâm lấn, di căn [4].

### 5. Kết luận

Qua nghiên cứu 79 bệnh nhân UTĐTT được làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch đánh giá tình trạng mất ổn định vi vệ tinh (MSI) tại Bệnh viện Quân Y 103 từ tháng 01/2020 đến tháng 04/2022 cho thấy:

26, 58% BN có tình trạng mất ổn định vi vệ tinh, biểu hiện chủ yếu là mất đồng bội 2 dấu ấn MLH1-PMS2 (61,9%) và MSH2-MSH6 (23,81%).

Tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với các đặc điểm vị trí, kích thước, phân nhóm mô bệnh học, hoặc độ mô học của bệnh nhân nghiên cứu.

### Tài liệu tham khảo

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA and Jemal A (2018) *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 68(6): 394-424.
2. Richard GF, Kerrest A and Dujon B (2008) *Comparative genomics and molecular dynamics of DNA repeats in eukaryotes*. Microbiol Mol Biol Rev 72(4): 686-727.
3. Cunningham JM, Kim CY, Christensen ER, Tester DJ, Parc Y, Burgart LJ, Halling KC, McDonnell SK, Schaid DJ, Walsh Vockley C, Kubly V, Nelson H, Michels VV and Thibodeau SN (2001) *The frequency of hereditary defective mismatch repair in a prospective series of unselected colorectal carcinomas*. Am J Hum Genet 69(4): 780-90.
4. Nguyễn Văn Chủ (2019) *Đánh giá sự mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư đại trực tràng bằng hóa mô miễn dịch*.
5. Williams DS, Mouradov D, Newman MR, Amini E, Nickless DK, Fang CG, Palmieri M,

- Sakthianandeswaren A, Li S, Ward RL, Hawkins NJ, Skinner I, Jones I, Gibbs P and Sieber OM (2020) *Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation*. *Mod Pathol* 33(7): 1420-1432.
6. Zwaenepoel K, Holmgaard Duelund J, De Winne K, Maes V, Weyn C, Lambin S, Dendooven R, Broeckx G, Steiniche T and Pauwels P (2020) *Clinical Performance of the Idylla MSI Test for a Rapid Assessment of the DNA microsatellite status in human colorectal cancer*. *J Mol Diagn* 22(3): 386-395.
  7. Capper D, Voigt A, Bozukova G, Ahadova A, Kickingereider P, von Deimling A, von Knebel Doeberitz M and Kloor M (2013) *BRAF V600E-specific immunohistochemistry for the exclusion of Lynch syndrome in MSI-H colorectal cancer*. *Int J Cancer* 133(7): 1624-1630.
  8. Ismael NE, El Sheikh SA, Talaat SM and Salem EM (2017) *Mismatch Repair Proteins and Microsatellite Instability in Colorectal Carcinoma (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2): Histopathological and Immunohistochemical Study*. *Open Access Maced J Med Sci* 5(1): 9-13.
  9. Liang Y, Cai X, Zheng X and Yin H (2021) *Analysis of the clinicopathological characteristics of Stage I-III colorectal cancer patients deficient in mismatch repair proteins*. *Onco Targets Ther* 14: 2203-2212.
  10. Seppala TT, Bohm JP, Friman M, Lahtinen L, Vayrynen VM, Liipo TK, Ristimaki AP, Kairaluoma MV, Kellokumpu IH, Kuopio TH and Mecklin JP (2015) *Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer*. *Br J Cancer* 112(12): 1966-1975.
  11. Kaur G, Masoud A, Raihan N et al (2011) *Mismatch repair genes expression defects & association with clinicopathological characteristics in colorectal carcinoma*. *Indian J Med Res* 134: 186-192.