

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN ĐỨC TUẤN

**BIỂU HIỆN KI-67, VEGF VÀ CD73
LIÊN QUAN BỆNH HỌC VÀ TIỀN LƯỢNG
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN NƯỚC BỌT**

Ngành: RĂNG - HÀM - MẶT

Mã số: 62720601

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. NGUYỄN THỊ HỒNG
TS. BÙI XUÂN TRƯỜNG

Phản biện 1:
Phản biện 2:
Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án
cấp trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Đức Tuấn, Nguyễn Thị Hồng, Bùi Xuân Trường. Dịch tễ và lâm sàng ung thư tuyến nước bọt. *Tạp Chí Y học Việt Nam*. 2024;536(1):351-355. doi:10.51298/vmj.v536i1.8718
2. Nguyễn Đức Tuấn, Nguyễn Thị Hồng, Bùi Xuân Trường. Biểu hiện Ki-67 trong ung thư tuyến nước bọt. *Tạp Chí Y học Việt Nam*. 2024;536(1B):363-367. doi:10.51298/vmj.v536i1B.8847

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

A. LÝ DO VÀ TÍNH CẦN THIẾT CỦA NGHIÊN CỨU

Ung thư tuyến nước bọt (TNB) chiếm 0,5% tất cả các loại ung thư và xấp xỉ 5% ung thư vùng đầu cổ. Tại Việt Nam, xuất độ chuẩn theo tuổi của ung thư TNB là 0,32/100.000 dân. Theo một số khảo sát gần đây trên thế giới, tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của ung thư TNB khoảng 72 - 85%. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2017 có hơn 20 loại bướu ác, với các đặc điểm mô bệnh học đa dạng và có diễn tiến sinh học, tiên lượng cũng khác nhau. Do đó, việc chẩn đoán chính xác giải phẫu bệnh để lập kế hoạch điều trị phù hợp trở thành một thách thức không nhỏ.

Nhiều dấu ấn có giá trị được nghiên cứu và ứng dụng không chỉ trong chẩn đoán và phân loại bệnh lý những trường hợp khó mà còn trong liệu pháp nhắm trúng đích. Bên cạnh đó, các dấu ấn sinh học liên quan tiên lượng ung thư TNB vẫn chưa nhận được nhiều sự quan tâm từ các nhà nghiên cứu như các bệnh lý ác tính khác. Trong số các dấu ấn sinh học, Ki-67, VEGF và CD73 được xem là những dấu ấn quan trọng trong ung thư. Ki-67 là dấu ấn sinh học của sự sinh sản tế bào do chỉ hiện diện trong chu kỳ tế bào. Ki-67 có giá trị trong việc đánh giá mức độ tăng sinh của tế bào ung thư. CD73 là một enzym chính trên bề mặt tế bào, có thể chuyển đổi adenosine monophosphate (AMP) ngoại bào thành adenosine. Trong ung thư, tăng biểu hiện CD73 trong vi môi trường bướu dẫn đến tăng nồng độ adenosine, từ đó ức chế miễn dịch giúp tế bào bướu trốn tránh hệ thống miễn dịch

để tồn tại, phát triển, xâm lấn, di căn và khả năng kháng lại các liệu pháp điều trị. Bên cạnh đó, adenosine kích thích hoạt động sản xuất và chế tiết VEGF từ tế bào bướu, từ đó để thúc đẩy các tế bào nội mạc mạch máu phân chia, di chuyển và làm tăng sinh mạch. Ngoài ra, VEGF cũng có khả năng làm suy giảm chức năng của các tế bào miễn dịch. Kết quả từ những hoạt động này đã cung cấp cho bướu nguồn dinh dưỡng cần thiết để tồn tại, phát triển và tạo điều kiện thuận lợi để các tế bào di căn. Hơn nữa, liệu pháp nhắm trúng đích kháng yếu tố tăng sinh mạch VEGF, liệu pháp ức chế CD73 cho một số kết quả khả quan.

Trong nước, phần lớn các nghiên cứu về ung thư TNB tập trung vào lâm sàng, giải phẫu bệnh và điều trị, chưa có nhiều nghiên cứu bệnh học phân tử. Đến nay, chưa có nghiên cứu về tiên lượng ung thư TNB.

Xuất phát từ những vấn đề trên, nhằm tìm kiếm yếu tố hỗ trợ cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng ung thư TNB, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73 liên quan bệnh học và tiên lượng ung thư biểu mô tuyến nước bọt”. Nghiên cứu này trả lời câu hỏi: Tỷ lệ tăng biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73 trong ung thư TNB ở nước ta là bao nhiêu và có liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh và tiên lượng hay không?

B. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát tỉ lệ biểu hiện Ki-67 và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư TNB.
2. Khảo sát tỉ lệ biểu hiện quá mức VEGF, CD73 và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư TNB.

3. Khảo sát tỉ lệ tái phát, tỉ lệ sống còn toàn bộ 3 năm, 5 năm, và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh và biểu hiện Ki-67, VEGF, CD73 trong ung thư TNB.

C. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tất cả các ca có chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô TNB trong thời gian từ 01/01/2016 đến 31/12/2017 tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh thỏa điều kiện chọn mẫu.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ, hồi cứu và tiền cứu.

D. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU VỀ MẶT LÝ LUẬN VÀ THỰC TIỄN

Nghiên cứu này đã cung cấp bằng chứng về tăng biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73 trong ung thư TNB ở người Việt Nam, và có sự liên quan với một số yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh của bệnh nhân ung thư TNB. Phân tích hồi quy đa biến cho kết quả các yếu tố tiên lượng tái phát và tử vong 5 năm của ung thư TNB bao gồm tuổi ≥ 60 , ung thư TNB phụ, di căn hạch, giai đoạn ung thư trễ, độ ác tính mô học cao. Các yếu tố tiên lượng sống còn 5 năm của ung thư TNB bao gồm tuổi, giới hạn bướu không rõ, di căn hạch, giai đoạn ung thư trễ, độ ác tính mô học cao.

E. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Nội dung luận án gồm 134 trang: Phần đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 33 trang, đối tượng phương pháp nghiên cứu 19 trang, kết quả 41 trang, bàn luận 35 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang, có 41 bảng, 46 hình, 20 sơ đồ và biểu đồ, 157 tài liệu tham khảo.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Bướu TNB tương đối ít gặp. Theo thống kê, xuất độ hằng năm dao động từ 0,4 - 13,5/100.000 dân tùy theo từng vùng địa lý.¹⁻³ Nếu chỉ tính riêng vị trí đầu cổ, bướu TNB chiếm tỉ lệ 2,6%.³ Đa số bướu TNB là bướu lành. Khoảng 22 - 35% bướu TNB là ung thư,⁴⁻⁷ chiếm 0,5%¹ các loại ung thư và khoảng 5% ung thư vùng đầu cổ.

Về loại mô bệnh học, nhìn chung, carcinôm nhầy bì và carcinôm bọc dạng tuyến là hai loại ung thư thường gặp nhất. Tuy nhiên, cũng có khác biệt ở một số nước. Khác với xu thế chung, ở Anh, tỉ lệ carcinôm nhầy bì thấp hơn đáng kể (2,1%) so với tỉ lệ chung trên toàn thế giới (5-15%). Có nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc bướu TNB trước đây tại vùng Bắc Mỹ rất cao, chỉ riêng carcinôm limphô - biểu mô đã chiếm 25% tổng số ung thư tại vùng này.¹³ Ngoài ra, một điều tra khác chỉ ra rằng, tỉ lệ mắc ung thư TNB trong quần thể người gốc Malaysia cao hơn hẳn người gốc Trung Hoa và Ấn Độ. Một số nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt tỉ lệ các loại bướu TNB giữa các chủng tộc khác nhau. Sự khác biệt tỉ lệ bướu TNB giữa hai giới không nhiều. Phần lớn bướu TNB xảy ra ở người từ 60 tuổi trở lên. Bướu có thể xảy ra ở TNB chính và phụ. Đa số bướu TNB chính xảy ra ở tuyến mang tai, trong khi hầu hết bướu TNB phụ khu trú ở khẩu cái.

Tại Việt Nam, ung thư TNB chiếm tỉ lệ khoảng 30% trong số bướu TNB. Thường gặp nhất ở lứa tuổi từ 31 - 60, ở nữ cao hơn ở nam. Vị trí ung thư xảy ra nhiều nhất là tuyến mang tai,

sau đó là TNB phụ và tuyến dưới hàm, rất ít gặp ở tuyến dưới lưỡi. Ba loại mô bệnh học thường gặp nhất là carcinôm nhầy bì, carcinôm bọc dạng tuyến và carcinôm tế bào túi tuyến.

Mặc dù trên thế giới đã có nhiều hệ thống phân loại ung thư TNB, tuy nhiên vẫn còn vài quan điểm khác nhau về thuật ngữ cũng như cách phân loại giữa các tác giả Châu Âu và Mỹ. Phân loại của tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2017 được sử dụng tại nhiều trung tâm điều trị. Phần lớn ung thư TNB có nguồn gốc biểu mô; trong đó ba loại mô bệnh học thường gặp nhất là carcinôm nhầy bì (MEC), carcinôm bọc dạng tuyến (AdCC), carcinôm tế bào túi tuyến (ACC).

Biểu hiện Ki-67 trong ung thư tuyến nước bọt

Biểu hiện Ki-67 trong ung thư TNB được nhiều nghiên cứu quan tâm, nhất là gần đây. Ki-67 được sử dụng để đánh giá sự tăng sinh ở nhiều loại bướu TNB, được dùng để hỗ trợ chẩn đoán phân biệt bướu lành và bướu ác. Dấu ấn Ki-67 được xem là yếu tố tiên lượng trong nhiều loại ung thư TNB.

Biểu hiện VEGF trong ung thư tuyến nước bọt

Sự sinh mạch là một phần quan trọng trong nhiều chu trình sinh học, cả điều kiện sinh lý và bệnh học. Trong số những yếu tố sinh mạch đã biết thì yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) giữ vai trò trung tâm trong quá trình tân sinh mạch trong bướu. VEGF là một protein được sản sinh từ nhiều loại tế bào, trong đó có tế bào nội mô mạch máu, có vai trò kích thích hình thành các mạch máu mới, làm tăng tính thấm thành mạch và cung cấp oxy cho sự hoạt động của các mô. VEGF không chỉ điều hòa

biệt hóa nội mô mà còn phân bố trong tế bào bình thường lẫn tế bào tân sinh vốn không tiếp xúc trực tiếp với hệ thống tuần hoàn máu. Liên quan giữa biểu hiện VEGF với lâm sàng và giải phẫu bệnh ung thư TNB đã được tìm thấy trong một số nghiên cứu.

Biểu hiện CD73 trong ung thư tuyến nước bọt

CD73 (Ecto-5'-nucleotidase; ecto-5'-NT) là một protein glycosyl phosphatidylinositol bề mặt tế bào, có chức năng chuyển đổi 5'-AMP ngoại bào thành adenosine bằng cách khử nhóm phosphoryl của AMP. CD73 đóng nhiều vai trò quan trọng khác nhau trong các quá trình sinh lý và bệnh lý, bao gồm viêm, xơ hóa gan, chức năng thận, thiếu máu cục bộ cơ tim, giảm oxy máu, tính thấm thành mạch và chức năng tiểu cầu, v.v ... Sự biểu hiện của CD73 có liên quan đến sự phát triển của bướu, sự hình thành mạch, sự xâm lấn, di căn và các đặc điểm khác của các mô ung thư, nhưng các cơ chế liên quan đến các mối liên quan đó vẫn chưa được xác định. Một số nghiên cứu cho thấy CD73 là một dấu ấn tiềm năng cho tiên lượng ung thư TNB, có thể hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng dự đoán diễn tiến sinh học của ung thư TNB.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ, hồi cứu và tiến cứu.

2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm hai nhóm:

- Đối tượng nghiên cứu của nghiên cứu hồi cứu: hồ sơ bệnh án giấy với mẫu mô bệnh phẩm phẫu thuật ung thư đút khối của tất

cả các bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, được chẩn đoán xác định dựa trên lâm sàng và giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô TNB trong thời gian từ 01/01/2016 đến 31/12/2017.

- Đối tượng nghiên cứu của nghiên cứu tiền cứu: Là các bệnh nhân ung thư biểu mô TNB được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ 01/01/2016 đến 31/12/2017 và đồng ý tham gia nghiên cứu, được theo dõi trong 3-5 năm sau điều trị.

▪ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Khi hội đủ các yếu tố sau:

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu (tiền cứu).
- Có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô (carcinôm) của TNB.

- Điều trị phẫu thuật ung thư TNB tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

- Có mẫu mô bệnh phẩm phẫu thuật ung thư đúc khối nên đủ mô để nhuộm và khảo sát giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch.

▪ **Tiêu chuẩn loại trừ:** Khi có một trong những yếu tố sau:

- Ung thư TNB tái phát.

3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu từ 21/12/2017 đến 31/12/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.

4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu tối thiểu cho việc xác định tỉ lệ cho một quần thể được xác định theo công thức sau:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 p (1 - p)}{d^2}$$

Với: Z = trị số từ phân phối chuẩn = 1,96

$\alpha = 0,05$ (sai lầm độ 1)

d = khoảng sai lệch cho phép (10%) = 0,1

p = tỉ lệ biểu hiện của Ki-67, VEGF, CD73, tỉ lệ sống còn không bệnh, sống còn toàn bộ trong ung thư TNB.

Theo Park và c.s. (2016) Tỉ lệ ung thư có biểu hiện Ki-67 cao ($\geq 7\%$) là 26,5%. Nghiên cứu của Lee và c.s. (2012) ghi nhận tỉ lệ biểu hiện quá mức VEGF ($\geq 33,3\%$) trong ung thư TNB là 88%. Nghiên cứu của Bauer và c.s. (2023) ghi nhận tỉ lệ dương tính CD73 ($\geq 1\%$) trong ung thư TNB là 21,1%. Tỉ lệ sống còn không bệnh của ung thư TNB trong 3 năm là 73% và sống còn toàn bộ trong 3 năm là 97% theo nghiên cứu của Schoenfeld và c.s. Tỉ lệ sống còn không bệnh của ung thư TNB trong 5 năm là 75% và sống còn toàn bộ trong 5 năm là 68% theo nghiên cứu của Westergaard-Nielsen và c.s.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 84 ca ung thư TNB.

5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

- Các biến số độc lập như: Tuổi, giới, vị trí, mô bệnh học, grad mô học, xâm lấn, di động, đau, giới hạn, kích thước bướu, di căn hạch, di căn xa, giai đoạn bệnh, biểu hiện Ki-67, VEGF, CD73.
- Các biến số phụ thuộc như: tỉ lệ tái phát, tử vong, thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ sau điều trị.

6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

- *Thu thập các kết quả khám lâm sàng và cận lâm sàng*

Theo dõi bệnh nhân sau điều trị qua hồ sơ khám bệnh theo lịch hẹn thường quy của bệnh viện: 1 tháng sau khi kết thúc điều trị. Sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu; mỗi 6 tháng vào năm thứ 3. Tiên lượng ung thư trong nghiên cứu được đánh giá tỉ lệ tái phát, tử vong và thời gian sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh.

- *Khảo sát mô bệnh học*

Phân nhóm grad mô học ung thư theo Tao và c.s. (2019):

- + Nhóm độ ác tính thấp (grad mô học thấp)
- + Nhóm độ ác tính cao (grad mô học cao)

- *Khảo sát hóa mô miễn dịch*

(1) *Kết quả hóa mô miễn dịch Ki-67:*

Phân nhóm biểu hiện Ki-67 theo Park và c.s. (2016):

- Biểu hiện thấp: Dương tính $< 7\%$
- Tăng biểu hiện/cao: Dương tính $\geq 7\%$

(2) *Kết quả hóa mô miễn dịch VEGF:*

Phân nhóm biểu hiện dương tính VEGF theo Lee và c.s. (2012):

- Biểu hiện thấp: Dương tính $< 33\%$

- Biểu hiện quá mức/cao: Dương tính $\geq 33\%$

(3) Kết quả hóa mô miễn dịch CD73:

Phân nhóm biểu hiện CD73 theo Bauer và c.s. (2023):

- Âm tính: Biểu hiện dưới 1%
- Dương tính: Biểu hiện $\geq 1\%$ (biểu hiện quá mức)

- Thu thập thông tin theo dõi sau điều trị

Thời gian theo dõi được tính từ lúc bắt đầu điều trị cho đến lần tái khám sau cùng, có tin tức sau cùng, hay tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

Sống còn toàn bộ được tính từ lúc điều trị phẫu thuật cho đến khi tử vong. Sống còn không bệnh được định nghĩa là tại thời điểm tái khám cuối, có tin tức cuối bệnh nhân còn sống và không có thất bại điều trị trên lâm sàng hoặc xét nghiệm.

Mất dấu: được định nghĩa là bệnh nhân trễ hẹn hơn 6 tháng kể từ lần tái khám cuối, không liên lạc được điện thoại, thư từ để biết thông tin cuối. Khi đó thời gian theo dõi được tính tới thời điểm cuối cùng bệnh nhân đến khám. Các ca này được đưa vào nhóm che khuất (censored) trong phân tích hồi quy Cox.

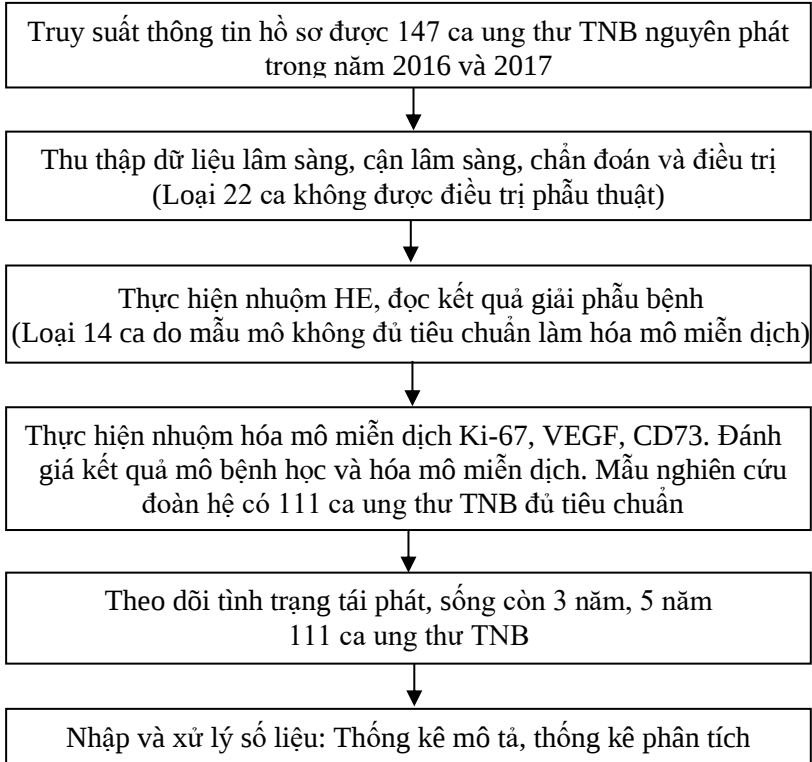
- Kiểm soát sai lệch thông tin

Để hạn chế sai lệch thông tin có thể xảy ra:

- + Làm bệnh án theo một mẫu thống nhất.
- + Thực hiện nhuộm HE và nhuộm hóa mô miễn dịch theo quy trình chuẩn tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh.
- + Đánh giá kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch là hai chuyên gia Giải Phẫu Bệnh nhiều kinh nghiệm. Đánh giá chỉ số đồng thuận của 2 chuyên gia khi đọc kết quả nhuộm hóa mô miễn

dịch. Mức độ đồng thuận rất cao có ý nghĩa thống kê với $ICC = 0,91$ (KTC 95% 0,87 - 0,94; $p < 0,001$), tỉ lệ đồng thuận 87,2% với Kappa = 0,74 ($p < 0,001$).

7. Quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Tóm tắt quy trình nghiên cứu

8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Tất cả dữ liệu được nhập bằng phần mềm Excel và được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 27.0.

Dùng kiểm định Chi bình phương, kiểm định chính xác Fisher để so sánh các tỷ lệ %. Kiểm định Kolmogorov-Smirnov giúp xác định phân phối chuẩn hay không. Kiểm định Student, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis so sánh các giá trị trung bình. Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến biến để xác định yếu tố ảnh hưởng lên thời gian tái phát và sống còn. Thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ được mô tả theo biểu đồ Kaplan-Meier, dùng phép kiểm Log-rank xác định sự khác biệt. Liên quan được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

9. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (Quyết định số 406/ĐHYD-HĐ ngày 25/10/2017) (Phụ lục 2) và đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh chấp thuận các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu (Quyết định số 2912/BVUB-CĐT ngày 21/12/2017) (Phụ lục 3).

Chương 3. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của ung thư tuyến nước bọt

Nghiên cứu này thu thập được tổng cộng 111 ca gồm 67 nữ (chiếm tỉ lệ 60,4%) và 44 nam (39,6%), với tỉ số nam:nữ là 1,5:1. Đa số bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên (73 ca; 65,8%), gặp nhiều nhất trong nhóm 40 - 59 tuổi, nhỏ nhất 7 tuổi và lớn nhất 86 tuổi. Tuổi trung bình chẩn đoán là $47,1 \pm 17,3$ tuổi, ở nữ ($45,9 \pm 17,5$ tuổi) trẻ hơn ở nam ($49,0 \pm 17,1$ tuổi). Thói quen hút

thuốc, uống rượu liên quan với giới tính có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 3.1)..

Theo bảng 3.3, phân tích thống kê cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa đặc điểm mật độ ($p = 0,007$), giới hạn ($p = 0,002$), di động ($p < 0,001$), đau ($p < 0,001$) của bướu nguyên phát, tình trạng di căn hạch ($p = 0,03$) với vị trí ung thư.

Ba loại ung thư thường gặp nhất theo thứ tự giảm dần là carcinôm nhầy bì (MEC) (59 ca; 53,2%), carcinôm bọc dạng tuyến (AdCC) (26 ca; 23,4%) và carcinôm tế bào túi tuyến (ACC) (14 ca; 12,6%) (Biểu đồ 3.2) (Hình 3.3, 3.4, 3.5 và 3.6).

Còn lại 12 ca các loại mô bệnh học khác (12,6%) bao gồm 6 ca carcinôm tuyến đa dạng (PAC), 3 ca carcinôm tuyến tế bào đáy (BCAd), 2 ca carcinôm biểu mô - cơ biểu mô (EMC) và 1 ca carcinôm từ bướu tuyến đa dạng (CXPA) (Hình 3.7, 3.8, 3.9 và 3.10).

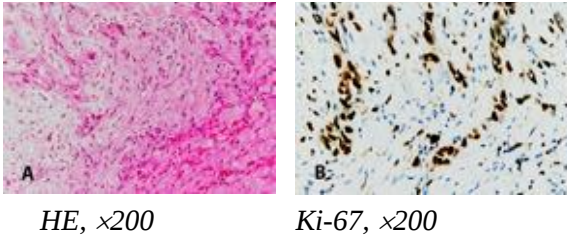
Phân tích thống kê cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa vị trí, đặc điểm giới hạn, di động, đau, kích thước của bướu nguyên phát, giai đoạn ung thư và phương thức điều trị với các loại mô bệnh học của ung thư TNB ($p < 0,01$) (Bảng 3.5).

2. Biểu hiện Ki-67 và liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư tuyến nước bọt

Biểu hiện Ki-67 tăng/cao trong 31 ca ung thư TNB, chiếm 27,9% (Hình 3.12, 3.13).

Trung bình mức độ biểu hiện Ki-67 là $7,6 \pm 12,1\%$. Biểu đồ 3.3 mô tả biểu hiện Ki-67 trong 111 ca ung thư TNB: tỉ lệ Ki-67

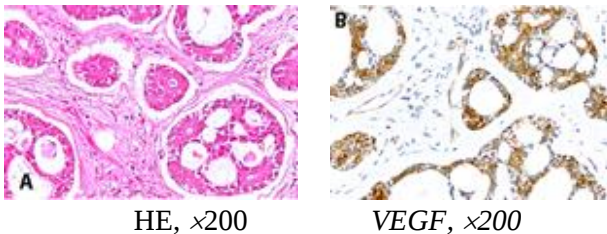
dao động quanh mức trung vị 3,7% với khoảng tứ phân vị 1,7% - 7,9%, thấp nhất 0,6% và cao nhất 70,3%.



Hình 3.12. Biểu hiện Ki-67 cao trong carcinôm nhầy bì grad cao. A. Carcinôm nhầy bì grad cao, B. Biểu hiện Ki-67 dương tính cao $\geq 7\%$. (BN 25586/17)

Biểu hiện Ki-67 liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi bệnh nhân ($p = 0,006$) (Bảng 3.6), giới hạn, xâm lấn thần kinh/ cơ/ xương/ da, kích thước bướu, di căn hạch và giai đoạn ung thư ($p < 0,01$) (Bảng 3.7). Trong nhóm Ki-67 tăng/cao ung thư độ ác tính cao (67,7%) chiếm tỉ lệ cao hơn ung thư độ ác tính thấp (32,3%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (Bảng 3.8).

3. Biểu hiện VEGF và liên quan lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư TNB

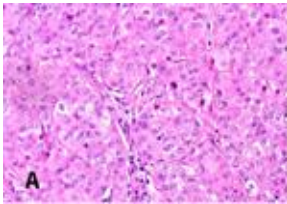


Hình 3.17. Biểu hiện VEGF cao trong carcinôm bọc dạng tuyến. A. Carcinôm bọc dạng tuyến. B. Biểu hiện VEGF dương tính cao. (BN 22929/16)

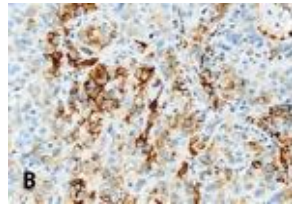
Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy VEGF biểu hiện dương tính ở bào tương và màng tế bào. Kết quả đa số (80 ca) ung thư TNB biểu hiện VEGF tăng/cao ($\geq 33,3\%$), chiếm tỉ lệ 72,1% (Hình 3.16, 3.17), 30 ca biểu hiện VEGF thấp ($< 33,3\%$) chiếm tỉ lệ 27,9% (Hình 3.15, 3.18). Trong các yếu tố lâm sàng của ung thư TNB, biểu hiện VEGF liên quan có ý nghĩa thống kê với đặc điểm giới hạn của bướu ($p < 0,05$) (Bảng 3.10).

4. Biểu hiện CD73 và liên quan lâm sàng, giải phẫu bệnh của ung thư tuyến nước bọt

Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy CD73 biểu hiện dương tính ở màng và bào tương tế bào. Phân loại biểu hiện CD73 âm tính khi $< 1\%$, dương tính khi $\geq 1\%$, cho kết quả 53,2% ung thư TNB biểu hiện CD73 dương tính (Hình 3.19, 3.20, 3.21). Biểu hiện CD73 liên quan có ý nghĩa thống kê với đặc điểm mật độ của bướu (Bảng 3.17) và loại mô bệnh học (Bảng 3.14).



HE, $\times 200$



CD73, $\times 200$

Hình 3.21. Biểu hiện CD73 trong carcinôm tế bào túi tuyến. A. Carcinôm tế bào túi tuyến. B. Biểu hiện CD73 dương tính. (BN 5940/17)

5. Tỷ lệ tái phát, sống còn và liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh, biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73 trong ung thư tuyến nước bọt

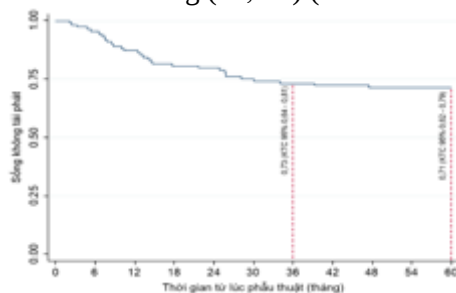
Trung bình thời gian tái phát là $44,9 \pm 21,3$ tháng. Trung bình thời gian tử vong là $48,7 \pm 18,4$ tháng. Tỷ lệ bệnh nhân có xuất hiện biến cố trong thời gian theo dõi (tái phát hoặc tử vong) là 31,5%.

Bảng 3.24. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng ung thư TNB

Ung thư TNB	Tái phát HR (KTC 95%)	p	Tử vong HR (KTC 95%)	p
Tuổi				
< 40	1,56 (0,59 – 4,13)	0,371	3,74 (1,03 – 13,56)	0,044
40 - 59	1		1	
≥ 60	3,70 (1,59 – 8,59)	0,002	3,93 (1,32 – 11,65)	0,014
Nhóm TNB				
Phụ	3,30 (1,32 – 8,25)	0,011		
Chính	1			
Giới hạn				
Có			1	
Không			5,54 (1,82 – 16,82)	0,003
Đau				
Có			9,97 (3,28 – 30,31)	< 0,001
Không			1	
Di căn hạch				
N0	1		1	
N1-3	10,93 (4,32 – 27,63)	< 0,001	11,58 (4,14 – 32,34)	< 0,001
Giai đoạn				
Sớm	1		1	

Ung thư TNB	Tái phát	p	Tử vong	p
	HR (KTC 95%)		HR (KTC 95%)	
Trẻ	3,77 (1,05 – 13,58)	0,042	6,65 (1,31 – 33,73)	0,022
Loại mô học				
MEC			1	
AdCC			0,15 (0,04 – 0,59)	0,006
ACC			5,18 (0,85 – 31,52)	0,074
Khác			2,09 (0,47 – 9,23)	0,330
Độ ác tính mô học				
Thấp	1		1	
Cao	2,52 (1,14 – 5,58)	0,023	5,94 (1,98 – 17,77)	0,001

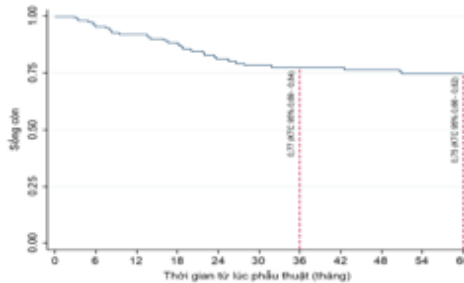
Nghiên cứu khảo sát tỉ lệ xuất hiện biến cố tái phát, tử vong tại thời điểm 3 năm và 5 năm. Kết quả ghi nhận tại thời điểm 3 năm có 29 ca tái phát (chiếm 26,1%); tại thời điểm 5 năm có 31 ca tái phát (27,9%) (Biểu đồ 3.6). Tại thời điểm 3 năm, trong số 111 ca ung thư có 25 ca tử vong (chiếm tỉ lệ 22,5%); tại thời điểm 5 năm có 28 ca tử vong (25,2%) (Biểu đồ 3.7).



Biểu đồ 3.8. Biểu đồ Kaplan-Meier xác suất sống còn không bệnh (DFS)

Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tuổi, giới, vị trí, nhóm TNB, mật độ, giới hạn, xâm lấn, triệu chứng, đau, TNM,

giai đoạn, phương pháp điều trị, loại mô bệnh học, độ ác tính mô học, biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73 chúng tôi ghi nhận những yếu tố tiên lượng sống còn 5 năm ở bệnh nhân ung thư TNB (Bảng 3.24).



Biểu đồ 3.9. Biểu đồ Kaplan-Meier xác suất sống còn toàn bộ (OS)

Chương 4. BÀN LUẬN

1. Về đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh ung thư tuyến nước bọt

Kết quả nghiên cứu này cho thấy sự ổn định về tuổi trong mô hình bệnh tật khi so với nghiên cứu trong nước trước đây. Về giới tính, nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ nữ giới (60,4%) cao hơn so với nam giới (39,6%), tương tự nghiên cứu của Park và c.s. (2016) ở Hàn Quốc, Yamada và c.s. (2018) ở Nhật Bản, Aegisdottir và c.s. (2021) và Gontarz và c.s. (2021) ở Ba Lan. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại nhận thấy tỉ lệ nam mắc nhiều hơn nữ. Có thể thấy rằng ung thư TNB khác nhau về giới tùy thuộc vào mẫu nghiên cứu ở các vùng địa lý khác nhau.

Về vị trí, nghiên cứu cho thấy ung thư thường gặp là tuyến mang tai (59,5%). Hầu hết các nghiên cứu đều nhận định

vị trí ung thư phổ biến nhất là tuyến mang tai. Về giai đoạn lâm sàng, kết quả tương tự về tỉ lệ di căn hạch nhưng tỉ lệ bướu lớn và giai đoạn trễ vẫn cao hơn kết quả năm 2020 của Mimica và c.s.

2. Về biểu hiện Ki-67, VEGF, CD73 và liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh ung thư tuyến nước bọt

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị biểu hiện Ki-67 phân bố không đều, trung bình mức độ biểu hiện Ki-67 là $7,6 \pm 12,1\%$, trung vị tại mức $3,7\%$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bagulkar và c.s. (2015), Osayande và c.s. (2016), de Angelis và c.s. (2021).

Mặc dù chúng tôi chỉ tìm thấy mối liên quan giữa biểu hiện VEGF và giới hạn bướu, nhưng vai trò quan trọng của VEGF trong sự phát triển của ung thư TNB đã được tìm thấy ở một số nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu này không tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm lâm sàng với biểu hiện CD73 ($p > 0,05$) ngoại trừ đặc điểm mật độ của bướu ($p = 0,032$). Với một vai trò quan trọng trong sự hình thành và tiến triển của nhiều loại ung thư thì kết quả về mối liên quan giữa biểu hiện CD73 và các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh trong ung thư TNB cần được mở rộng nghiên cứu thêm.

3. Về tỉ lệ tái phát, sống còn và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh, biểu hiện Ki-67, VEGF, CD73 trong ung thư tuyến nước bọt

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự cải thiện về sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh so với nghiên cứu

của Haderlein tại thời điểm 5 năm. Thậm chí, tỉ lệ sống còn toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi (77%) tại thời điểm 3 năm gần tương đương với thời điểm 2 năm trong nghiên cứu của Haderlein (77,6%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy tại thời điểm 3 năm và 5 năm, tình trạng tái phát và tử vong của bệnh nhân ung thư TNB trong nghiên cứu này liên quan có ý nghĩa thống kê với các đặc điểm lâm sàng ung thư TNB: tuổi lớn, bướu xâm lấn thần kinh/cơ/xương/da, kích thước bướu lớn, di căn hạch cổ và giai đoạn ung thư trễ ($p < 0,01$) (Bảng 3.15). Ngoài ra, tử vong còn liên quan với di căn xa. Tương tự nghiên cứu của Hocwald và c.s. cho kết quả tiên lượng sống còn không bệnh xấu hơn có liên quan đến vị trí bướu tuyến dưới hàm so với tuyến mang tai, kích thước bướu lớn, hạch di căn, xâm lấn dây thần kinh. Phân tích đa biến chỉ ra rằng hạch di căn là yếu tố dự đoán bất lợi quan trọng về thời gian sống sót không tái phát. Cũng vậy, trong nghiên cứu của Larsen giai đoạn ung thư là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống còn thô, tỉ lệ sống còn theo bệnh và sống còn không tái phát.

Trong nghiên cứu này, tại thời điểm 3 và 5 năm, chúng tôi quan sát thấy tỉ lệ tái phát của carcinôm nhầy bì thấp hơn carcinôm bọc đang tuyến, nhưng ngược lại tỉ lệ tử vong của carcinôm bọc đang tuyến cao hơn carcinôm nhầy bì, carcinôm túi tuyến có tỉ lệ tái phát và tử vong thấp nhất. Kết quả này phù hợp với báo cáo tổng quan của Porcheri và c.s.(2019). Các ung thư TNB được xếp vào nhóm có độ ác tính mô học cao đều đưa đến tiên lượng sống còn thấp hơn so với nhóm còn lại.

Tăng biểu hiện Ki-67 làm tăng nguy cơ tái phát và nguy cơ tử vong của người bệnh ung thư TNB. Tương tự nghiên cứu Vacchi-Suzzi và c.s., Park và c.s., Ettl và c.s. Như đã nói, VEGF không thấy mối liên quan giữa biểu hiện VEGF với tiên lượng ung thư TNB. Một số nghiên cứu ghi nhận biểu hiện quá mức VEGF liên quan tái phát và tiên lượng xấu. Trên mô hình hồi quy đơn biến, phân tích theo giá trị mức độ biểu hiện, chúng tôi thấy mối liên quan có ý nghĩa với sống còn của ung thư TNB. Cụ thể, Khi biểu hiện CD73 tăng 2% thì nguy cơ tái phát tăng 2% ($p = 0,03$) và nguy cơ tử vong tăng 2% ($p = 0,001$).

KẾT LUẬN

Qua khảo sát biểu hiện hóa mô miễn dịch của Ki-67, VEGF và CD73 trong ung thư TNB và phân tích mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh, tiên lượng tái phát và sống còn toàn bộ 3 năm và 5 năm trên 111 trường hợp ung thư TNB điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2016 đến 12/2017 cho phép đưa ra một số kết luận sau:

1. Về biểu hiện yếu tố sinh sản tế bào Ki-67 trong ung thư tuyến nước bọt và mối liên quan với lâm sàng và giải phẫu bệnh:

Tỉ lệ biểu hiện Ki-67 trong ung thư TNB trung vị 3,7% (với khoảng tứ phân vị 1,7 - 7,9%). Đa số (72,1%) ung thư TNB biểu hiện Ki-67 thấp ($< 7\%$); có 27,9% biểu hiện Ki-67 cao ($\geq 7\%$).

Trong các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh, biểu hiện Ki-67 liên quan với tuổi, giới hạn bướu, mức độ xâm lấn, kích thước bướu, di căn hạch, giai đoạn ung thư ($p < 0,01$) và độ ác

tính mô học ($p < 0,05$). Biểu hiện Ki-67 cao thường ở người trên 60 tuổi, bướu không có giới hạn rõ, xâm lấn thần kinh/cơ/xương/da, bướu lớn, di căn hạch, giai đoạn trễ, ung thư có độ ác tính cao.

2. Về biểu hiện yếu tố tăng sinh mạch VEGF trong ung thư tuyến nước bọt và mối liên quan với lâm sàng và giải phẫu bệnh:

Tỉ lệ biểu hiện VEGF trong ung thư TNB trung vị 70% (với khoảng tứ phân vị 30 - 90%). Tỉ lệ biểu hiện quá mức VEGF trong ung thư TNB là 72,1%.

Trong các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh, biểu hiện VEGF liên quan với giới hạn bướu ($p < 0,05$). Biểu hiện quá mức VEGF thường gặp trong những bướu không có giới hạn rõ.

3. Về biểu hiện của yếu tố miễn dịch CD73 trong ung thư tuyến nước bọt và mối liên quan với lâm sàng và giải phẫu bệnh:

Tỉ lệ biểu hiện CD73 trong ung thư TNB trung vị 10% (với khoảng tứ phân vị 0 - 10 %). Tỉ lệ biểu hiện quá mức CD73 trong ung thư TNB là 53,2%.

Trong các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh, biểu hiện CD73 liên quan với mật độ bướu và loại mô bệnh học ($p < 0,05$). Biểu hiện quá mức CD73 thường gặp trong bướu có mật độ chắc hay mềm, trong carcinôm nhầy bì và carcinôm tế bào túi tuyến nhưng ít gặp trong carcinôm bọc dạng tuyến.

4. Về tình trạng tái phát, sống còn và mối liên quan với lâm sàng, giải phẫu bệnh, biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73:

Thời gian tái phát trung bình $44,9 \pm 21,3$ tháng; thời gian tử vong trung bình $48,7 \pm 18,4$ tháng. Tỉ lệ bệnh nhân có tái phát

hay tử vong là 31,5%. Phân tích Kaplan Meier cho kết quả tỉ lệ sống còn không tái phát trong 3 năm và 5 năm lần lượt là 73% và 71%; tỉ lệ sống còn toàn bộ 3 năm và 5 năm lần lượt là 77% và 75%. Các yếu tố liên quan tái phát và tử vong trong 3 năm và 5 năm là tuổi ≥ 60 , bướu xâm lấn thần kinh/cơ/xương/da, bướu lớn, di căn hạch, giai đoạn ung thư trễ và độ ác tính mô học cao ($p < 0,01$). Ngoài ra, di căn xa liên quan với tử vong ($p < 0,01$).

Trong ba dấu ấn sinh học được khảo sát, chỉ có Ki-67 liên quan với VEGF và với tiên lượng ung thư TNB. Trong nhóm Ki-67 cao, tỉ lệ biểu hiện quá mức VEGF cao gấp 6 lần so với nhóm VEGF thấp. Tăng biểu hiện Ki-67 cao làm tăng nguy cơ tái phát gấp 6,47 lần và tăng nguy cơ tử vong gấp 7,55 lần so với biểu hiện Ki-67 thấp ($p < 0,001$). Ngoài ra, khi biểu hiện CD73 tăng thêm 1% dẫn đến nguy cơ tái phát tăng 2% ($p = 0,03$) và nguy cơ tử vong tăng 2% ($p = 0,001$).

Phân tích hồi quy đa biến cho kết quả các yếu tố tiên lượng tái phát 5 năm của ung thư TNB bao gồm tuổi ≥ 60 , ung thư TNB phụ, di căn hạch, giai đoạn ung thư trễ, độ ác tính mô học cao. Các yếu tố tiên lượng sống còn 5 năm của ung thư TNB bao gồm tuổi, giới hạn bướu không rõ, di căn hạch, giai đoạn ung thư trễ, độ ác tính mô học cao.

Qua khảo sát hóa mô miễn dịch, nghiên cứu này đã cung cấp bằng chứng về tăng biểu hiện Ki-67, VEGF và CD73 trong ung thư TNB ở người Việt Nam, cùng với một số yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng tái phát và sống còn của bệnh nhân ung thư TNB.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả của nghiên cứu, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Áp dụng các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng tái phát và tử vong của ung thư TNB bao gồm: lớn tuổi (≥ 60), ung thư TNB phụ, giới hạn bứt không rõ, di căn hạch, giai đoạn ung thư trễ và độ ác tính mô học cao trong việc lập kế hoạch điều trị và theo dõi ung thư TNB. Tỷ lệ bệnh nhân tái phát và tử vong tăng cao trong 3 năm đầu sau điều trị nên cần giải thích bệnh nhân rõ và theo dõi sát sau điều trị trong khoảng thời gian này.
2. Chỉ định xét nghiệm hóa mô miễn dịch CD73 trong trường hợp cần thiết để hỗ trợ chẩn đoán phân biệt carcinôm nhầy bì và carcinôm tế bào túi tuyến với carcinôm bọc dạng tuyến; xét nghiệm hóa mô miễn dịch Ki-67 để hỗ trợ phân biệt các độ ác tính mô học của ung thư TNB. Ngoài ra, biểu hiện quá mức CD73 còn có giá trị hỗ trợ dự đoán tiên lượng tái phát và tử vong trong ung thư TNB.
3. Tiếp tục nghiên cứu các dấu ấn sinh học phân tử và nghiên cứu liệu pháp nhắm trúng đích VEGF và CD73 trong ung thư TNB.