

**NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM VI MÔI TRƯỜNG U
CÓ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN
ĐẠI TRỰC TRÀNG**

Đặng Thái Trà^{1,2}, Đặng Thành Chung¹, Trần Ngọc Dũng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa độ xâm nhiễm lympho mô u (Tumor Infiltrating Lymphocyte - TIL) và độ nảy chồi u (Tumor budding - TB) với một số đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng (UTBMTĐTT). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 176 BN UTBMTĐTT tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2021 - 6/2024. TIL được đánh giá theo Nhóm làm việc quốc tế về độ xâm nhiễm lympho mô u (International TILs Working Group - ITWG) 2014 và TB đánh giá theo Nhóm đồng thuận quốc tế về nảy chồi u 2016 (The International Tumor Budding Consensus Conference - ITBCC). **Kết quả:** Tuổi trung bình $66,03 \pm 13,43$; tỷ lệ nam/nữ 1,67/1. TIL thấp chiếm đa số (70,46%), trong khi TB độ cao gặp ở 10,2% trường hợp. TIL thấp liên quan có ý nghĩa với giai đoạn u tiến triển ($p = 0,015$). TB cao liên quan với độ biệt hóa kém ($p = 0,038$), xâm nhập mạch ($p < 0,001$) và thần kinh ($p = 0,012$). **Kết luận:** Độ TIL và độ TB có mối liên quan chặt chẽ với các đặc điểm giải phẫu bệnh tiên lượng xấu trong UTBMTĐTT.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng; Xâm nhiễm lympho mô u; Nảy chồi u.

**EVALUATION OF SOME PROGNOSTIC PATHOLOGICAL FEATURES
OF TUMOR MICROENVIRONMENT
IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA**

Abstract

Objectives: To evaluate the relationship between the tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and the tumor budding (TB) with prognostic histological characteristics in

¹Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đặng Thái Trà (dangthaitra@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 12/02/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 31/3/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i5.1212>

colorectal adenocarcinoma patients. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 176 colorectal adenocarcinoma patients at Military Hospital 103 from April 2021 to June 2024. TIL was evaluated according to the ITWG 2014 criteria, and tumor budding was assessed according to the ITBCC 2016 criteria. **Results:** The mean age was 66.03 ± 13.43 ; the male/female ratio was 1.67/1. A low TIL score predominated (70.46%), while a high tumor budding score accounted for 10.2%. The low TIL score was significantly associated with the advanced tumor stage ($p = 0.015$). A high tumor budding score was correlated with poor differentiation ($p = 0.038$), vascular ($p < 0.001$), and perineural invasion ($p = 0.012$). **Conclusion:** TIL and TB are associated with poor prognostic histological characteristics in colorectal adenocarcinoma.

Keywords: Colorectal adenocarcinoma; Tumor-infiltrating lymphocytes; Tumor budding.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ hai về mức độ phổ biến trong số các bệnh ung thư đường tiêu hóa [1]. Các đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng kinh điển như vị trí u, kích thước u, type mô bệnh học, độ mô học từ lâu đã được biết đến. Hiện nay, các yếu tố vi môi trường u như độ TIL và tình trạng TB ngày càng được quan tâm nghiên cứu [2, 3]. Sự hiện diện của các tế bào lympho xâm nhiễm mô u là một dấu hiệu kích hoạt miễn dịch của khối u, đã được chứng minh là một yếu tố dự báo độc lập về tiên lượng tốt hơn UTBMĐTT [4]. Năm 2014, ITWG đã công bố một phương pháp tiêu chuẩn

hóa để đánh giá TIL trên các tiêu bản nhuộm hematoxylin và eosin (H&E) [5]. TB là những tế bào u rời rạc hoặc cụm lên đến 4 tế bào u không liên tục với khối u chính trên diện xâm lấn [3]. Tới năm 2016, ITBCC đã thống nhất định nghĩa và cách đánh giá TB trong UTĐTT [3]. Tại Việt Nam, đã có một số các nghiên cứu về TIL và TB, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá đồng thời cả hai yếu tố này theo tiêu chuẩn quốc tế và mối liên quan của chúng với các đặc điểm giải phẫu bệnh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Nhận xét mối liên quan giữa TIL và TB với các đặc điểm giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng trong UTBMĐTT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 176 BN UTBMTĐTT đã được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng và nạo vét hạch vùng tại Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 4/2021 - 6/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN có u nguyên phát được phẫu thuật cắt đoạn đại trực tràng và nạo vét hạch vùng, có kết quả giải phẫu bệnh là UTBMTĐTT.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN được chẩn đoán có 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. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

* *Chọn mẫu*: Thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin*:

- Thu thập thông tin tuổi, giới tính, vị trí u từ phiếu chỉ định xét nghiệm và phiếu kết quả giải phẫu bệnh của BN.

- Đọc tiêu bản vi thể trên kính hiển vi quang học Leica DM1000:

+ Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học kinh điển (type vi thể, độ mô học, mức độ xâm lấn của tế bào u (pT), tình trạng xâm nhập mạch (bao gồm cả xâm nhập mạch bạch huyết và xâm nhập mạch máu), xâm nhập thần kinh, tình trạng di căn hạch).

+ Độ TIL: Khoanh vùng những vùng u xâm nhập (không bao gồm lớp niêm mạc và vùng hoại tử), đánh giá tỷ lệ phần trăm diện tích xâm nhập các tế bào đơn nhân trong mô đệm so với tổng diện tích mô đệm. Đánh giá toàn bộ mô u và chia phần trăm trung bình. Mức độ TIL được chia thành 3 mức gồm: TIL cao là khi có $> 50\%$ tế bào viêm xâm nhập; TIL trung bình là từ 11 - 50% và TIL thấp là $\leq 10\%$ tế bào viêm xâm nhập [2].

+ Tình trạng TB: Theo hướng dẫn của ITBCC 2016: chọn tiêu bản có nhiều TB nhất trên diện xâm lấn; quan sát trên kính hiển vi ở 10 vi trường trên vật kính 10x để xác định vùng có nhiều TB nhất trên diện xâm lấn (vùng hotspot); đếm số TB trên vùng "hotspot" ở vật kính 20x; TB được tính số lượng trên 1 vi trường diện tích $0,785\text{mm}^2$ (tương đương vật kính 20x) ở vùng hotspot; phân chia TB thành 3 mức độ: Thấp (0 - 4 TB), trung bình (5 - 9 TB) và cao (≥ 10 TB) [3].

* *Xử lý số liệu*: Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các kết quả được trình bày dưới dạng số trung bình, tỷ lệ %, đánh giá mối liên quan bằng kiểm định χ^2 và Fisher's exact test. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân theo quy định về y đức và được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Quân y 103 (Quyết định số 06/CNChT-HĐĐĐ ngày 06/01/2023). Số liệu được Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh lý, pháp y, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Khi phân tích các chỉ tiêu nghiên cứu về đặc điểm chung của BN UTBMTĐTT, chúng tôi nhận thấy: BN nam chiếm chủ yếu (62,5%), BN nữ chiếm 37,5%, tỷ lệ nam/nữ là 1,67/1. Tuổi trung bình của BN là $66,03 \pm 13,43$, trong đó, BN trẻ tuổi nhất là 23, BN cao tuổi nhất là 94. Khối u ở đại tràng trái gặp ở phần lớn các BN trong nghiên cứu với 88/176 trường hợp, chiếm 50%. Trong nghiên

cứu, kích thước trung bình của khối u là $4,47 \pm 1,90$ cm. Chúng tôi chia làm hai nhóm kích thước: Nhóm 1 bao gồm các BN có kích thước lớn nhất của u < 5 cm và nhóm còn lại là các BN có kích thước lớn nhất của u ≥ 5 cm. Sau phân tích kết quả của chúng tôi cho thấy, nhóm BN có kích thước u < 5 cm chiếm đa số với 107/176 trường hợp (60,8%), nhóm còn lại có 69/176 trường hợp (39,2%).

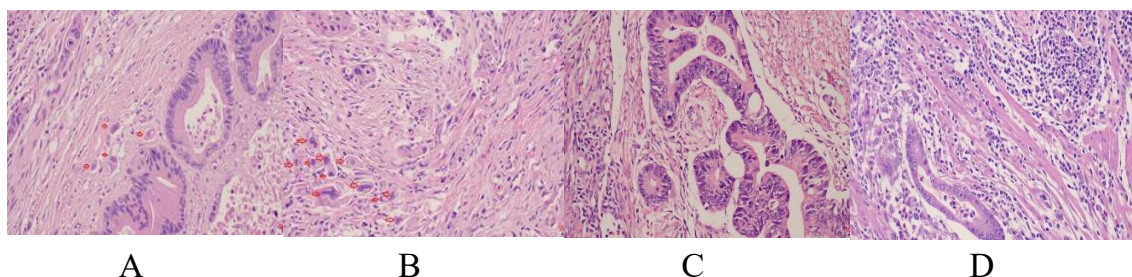
2. Đặc điểm mô bệnh học của BN nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số gặp type ung thư biểu mô tuyến thông thường với 149/176 trường hợp (84,66%); tiếp đến là type tuyến nhầy với 14,2% và chỉ gặp duy nhất 01 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhân và 01 trường hợp ung thư biểu mô kém biệt hóa. Đồng thời, các BN UTBMTĐTT trong nghiên cứu này cũng chủ yếu ở nhóm có độ biệt hóa vừa (74,43%), tiếp đến là nhóm biệt hóa kém (19,32%) và chiếm tỷ lệ thấp nhất là nhóm biệt hóa cao (6,25%). Các BN của chúng tôi đa phần được chẩn đoán khi khối u ở giai đoạn muộn, xâm lấn sâu với nhóm phân độ xâm lấn của tế bào u ở giai đoạn pT3 và pT4 là 75,6% (133 trường hợp), nhóm ở giai đoạn xâm lấn pT1 và pT2 là 24,4%.

Bảng 1. Một số đặc điểm mô bệnh học (vi thể) có giá trị tiên lượng của UTBMTĐTT.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Xâm nhập mạch		
Không	158	89,8
Có	18	10,2
Xâm nhập thần kinh		
Không	163	92,6
Có	13	7,4
Di căn hạch		
Không	106	60,2
Có	70	39,8
Độ xâm nhiễm lympho mô u		
Cao (> 50%)	10	5,68
Vừa (11 - 50%)	42	23,86
Thấp ($\leq 10\%$)	124	70,46
Mức độ nảy chồi u		
Thấp (0 - 4 TB)	124	70,5
Vừa (5 - 9 TB)	34	19,3
Cao (≥ 10 TB)	18	10,2

Đa số gặp BN type ung thư biểu mô (UTBM) tuyến thông thường (84,66%), mức độ biệt hóa vừa (74,43%), giai đoạn pT3 và pT4 (75,6%). Tỷ lệ xâm nhập mạch máu, thần kinh và di căn hạch lần lượt là 10,2%, 7,4% và 39,8%. Đối với TIL tỷ lệ mức độ thấp, vừa và cao lần lượt là 70,46%, 23,86% và 5,68%. Tỷ lệ TB mức độ thấp chiếm 70,5%, vừa 19,3% và cao 10,2%.



Hình 1. Hình ảnh TB độ thấp (A), TB độ cao (B), TIL độ thấp (C) và TIL độ cao (D) (HE, 200x).

A: Vùng rìa xâm lấn có 4 TB; B: Vùng rìa xâm lấn có 11 TB (mũi tên đỏ); C: Tế bào viêm đơn nhân xâm nhập mức độ ít < 10% so với diện tích mô đệm; D: Tế bào viêm đơn nhân xâm nhập mức độ nhiều (60%).

3. Mối liên quan giữa độ TIL và mức độ TB với một số đặc điểm mô bệnh học có vai trò tiên lượng

Bảng 2. Mối liên quan giữa độ TIL với các đặc điểm giải phẫu bệnh có vai trò tiên lượng.

Đặc điểm	Mức độ TIL (n, %)			P
	Thấp	Trung bình	Cao	
Vị trí u				
Đại tràng phải	42 (73,7)	12 (21,1)	3 (5,2)	0,968**
Đại tràng trái	61 (69,3)	22 (25,0)	5 (5,7)	
Trực tràng	21 (67,7)	8 (25,8)	2 (6,5)	
Kích thước u (cm)				
< 5	76 (71,0)	24 (22,5)	7 (6,5)	0,74*
≥ 5	48 (69,6)	18 (26,1)	3 (4,3)	
Type mô bệnh học				
Type thông thường	100 (67,1)	39 (26,2)	10 (6,7)	0,09*
Type nhầy	22 (88,0)	3 (12,0)	0 (0)	
Độ biệt hóa				
Biệt hóa cao	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0)	0,964**
Biệt hóa vừa	90 (68,7)	33 (25,2)	8 (6,1)	
Kém biệt hóa	25 (73,5)	7 (20,6)	2 (5,9)	
Mức độ xâm lấn (pT)				
pT1 + pT2	23 (53,5)	17 (39,5)	3 (7,0)	0,015*
pT3 + pT4	101 (75,9)	25 (18,8)	7 (5,3)	
Xâm nhập mạch				
Không	108 (68,4)	40 (37,7)	10 (6,3)	0,28**
Có	16 (88,9)	2 (11,1)	0 (0)	
Xâm nhập thần kinh				
Không	113 (69,3)	40 (24,5)	10 (6,1)	0,679**
Có	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0)	
Di căn hạch				
Không	70 (66,0)	29 (27,4)	7 (6,6)	0,286*
Có	54 (77,1)	13 (18,6)	3 (4,3)	

(*:Kiểm định Chi square test; **: Kiểm định Fisher's exact test)

U xâm lấn sâu (pT3, pT4) có tỷ lệ TIL thấp chiếm 75,9% cao hơn các nhóm TIL trung bình và cao, và cao hơn nhóm xâm lấn nông (p = 0,015).

Bảng 3. Mối liên quan giữa mức độ TB với các đặc điểm giải phẫu bệnh có vai trò tiên lượng.

Đặc điểm	Mức độ TB (n, %)			P
	Thấp	Trung bình	Cao	
Vị trí u				
Đại tràng phải	43 (75,4)	9 (15,8)	5 (8,8)	0,769*
Đại tràng trái	58 (65,9)	20 (22,7)	10 (11,4)	
Trực tràng	23 (74,2)	5 (16,1)	3 (9,7)	
Kích thước u (cm)				
< 5	68 (63,6)	24 (22,4)	15 (14,0)	0,029*
≥ 5	56 (81,2)	10 (14,5)	3 (4,3)	
Type mô bệnh học				
Type thông thường	104 (69,8)	29 (19,5)	16 (10,7)	0,917*
Type nhầy	18 (72,0)	5 (20,0)	2 (8,0)	
Độ biệt hóa				
Biệt hóa cao	9 (81,8)	2 (18,2)	0 (0)	0,038**
Biệt hóa vừa	96 (73,3)	29 (22,1)	6 (4,6)	
Kém biệt hóa	19 (55,9)	3 (8,8)	12 (35,3)	
Mức độ xâm lấn (pT)				
pT1 + pT2	39 (90,7)	4 (9,3)	0 (0)	0,002*
pT3 + pT4	85 (63,9)	30 (22,6)	18 (13,5)	
Xâm nhập mạch				
Không	122 (77,2)	27 (17,1)	9 (5,7)	0,000*
Có	2 (11,1)	7 (38,9)	9 (50,0)	
Xâm nhập thần kinh				
Không	119 (73,0)	30 (18,4)	14 (8,6)	0,012**
Có	5 (38,4)	4 (30,8)	4 (30,8)	
Dị căn hạch				
Không	79 (74,6)	19 (17,9)	8 (7,5)	0,251*
Có	45 (64,3)	15 (21,4)	10 (14,3)	

(*: Kiểm định Chi square test; **: Kiểm định Fisher's exact test)

Tỷ lệ TB độ cao gặp nhiều hơn ở các u có kích thước < 5cm ($p = 0,029$), độ biệt hóa kém ($p = 0,038$), mức độ xâm lấn sâu (pT3 và pT4) ($p = 0,002$), khối u xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh có TB cao chiếm tỷ lệ cao hơn TB thấp và trung bình, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã phát hiện mối liên quan có ý nghĩa giữa TIL mức độ thấp và TB mức độ cao với các đặc điểm tiên lượng xấu trong UTBMTĐTT. Các kết quả này góp phần khẳng định vai trò của vi môi trường u trong tiên lượng bệnh. Các nghiên cứu đều cho thấy UTBMTĐTT thường gặp ở BN nam nhiều hơn BN nữ. Trong nghiên cứu này, BN nam chiếm 62,5%, nữ chiếm 37,5%, tỷ lệ nam/nữ là 1,67/1. Tuổi trung bình của BN là $66,03 \pm 13,43$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Mai (2021) với tuổi trung bình là $58,55 \pm 11,37$ [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp chủ yếu BN ở loại UTBM tuyến thông thường (84,66%), biệt hóa vừa (74,43%), tế bào u xâm lấn sâu pT3 và pT4 (75,6%). Các đặc điểm mô bệnh học này đều là các yếu tố tiên lượng độc lập kinh điển có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng.

Độ xâm nhiễm lympho mô u chính là sự hiện diện của tế bào lympho xâm nhập quanh u, cho thấy mức độ đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ TIL mức độ thấp chiếm nhiều nhất (70,46%) và thấp nhất là mức độ cao (5,68%). Đồng thời, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ TIL thấp chiếm tỷ lệ cao hơn đáng kể ở nhóm có độ xâm lấn tế bào u sâu (pT3 và pT4) với $p < 0,05$, điều này cho thấy khối u khi tiến triển xâm lấn

rộng thì đáp ứng miễn dịch khối u cũng giảm. Kết quả của chúng tôi cho thấy TIL thấp có xu hướng xuất hiện nhiều hơn ở type tuyến nhầy ($p = 0,09$); trong khi đó, nghiên cứu của David đã chứng minh được ở nhóm ung thư biểu mô tuyến nhầy, TIL ở mức độ cao là một yếu tố dự báo độc lập mạnh về tiên lượng tốt, đồng thời các khối u có TIL thấp đều có kết quả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển kém hơn mà không phụ thuộc type mô bệnh hay tình trạng mất ổn định vi vệ tinh [7]. TB được giải thích là do 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 như thay đổi khung xương tế bào, suy giảm chức năng của màng đáy,... dẫn đến làm tăng khả năng xâm nhập và di căn. Điều quan trọng là giá trị tiên lượng của TB không phụ thuộc vào số lượng tế bào có trong mỗi cụm mà phụ thuộc số cụm (số lượng TB) của khối u [3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy TB thấp (0 - 4 TB) chiếm đa số với 70,5% và chỉ có 10,2% là TB cao. Đồng thời, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ TB độ cao ở các u có độ biệt hóa kém, mức độ xâm lấn sâu (T3 và T4) cao hơn đáng kể so với các khối u có độ biệt hóa cao và ở giai đoạn sớm với $p < 0,05$, điều này cho thấy TB độ cao được coi là một yếu tố tiên lượng kém. Một nghiên cứu khác của Van Wyk và CS cho thấy tỷ lệ TB độ cao chiếm 28%,

cao hơn kết quả của chúng tôi và tác giả đã cho thấy mối liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh, tình trạng xâm nhập mạch, giảm thời gian sống không bệnh [8].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ TIL thấp chiếm đa số (70,46%) và TB cao gặp ở 10,2% các trường hợp. Cả hai yếu tố này đều có mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh tiên lượng xấu trong UTBMTĐTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3):229-263.

2. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A, et al. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System is a strong predictor of overall survival in colorectal carcinoma: A study of 1034 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2020; 44(4):536-544.

3. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017; 30(9):1299-1311.

4. Giraldo Nicolas A, Peske J David, Sautès-Fridman Catherine, et al. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: The next step in precision oncology. *Virchows Archiv*. 2019; 474(4):463-474.

5. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015; 26(2):259-271.

6. 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 văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội*. 2021.

7. Williams David S, Mouradov Dmitri, Newman Marsali R, et al. Tumour infiltrating lymphocyte status is superior to histological grade, DNA mismatch repair, and BRAF mutation for prognosis of colorectal adenocarcinomas with mucinous differentiation. *Modern Pathology*. 2020; 33(7):1420-1432.

8. van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P, et al. The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(13):4397-4404.