

cao nhất được ghi nhận ở hai nghiên cứu sử dụng vít trụ gò má^{8,10}. Về nguyên lý, vít cấy liên chân răng có khả năng cản trở di chuyển ra phía xa của cung răng nhiều hơn vít trụ gò má. Tuy nhiên cần thêm nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa để làm rõ giả thiết này.

Một nghiên cứu duy nhất (Amir Shaikh, 2021) cho kết quả rằng cửa hàm trên lún khi đi xa 3,2mm ($p < 0.01$). Đây là tác dụng của hai mini vít vùng răng trước được thêm vào để hỗ trợ đánh lún răng cửa mà tác giả sử dụng.

Xu hướng di chuyển của răng cửa và răng hàm lớn phù hợp với hướng xoay của mặt phẳng cắn (thuận chiều kim đồng hồ ở hàm trên, ngược chiều kim đồng hồ ở hàm dưới).

V. KẾT LUẬN

Mini vít được sử dụng hiệu quả để di xa toàn bộ hàm trên và hàm dưới. Dấu hiệu rõ nhất là sự di xa của răng cửa và răng hàm lớn thứ nhất, được chứng minh khác biệt có ý nghĩa thống kê ở phần lớn các nghiên cứu.

Các di chuyển nghiêng, lún hoặc trôi của các răng trên cung hàm, hướng xoay của mặt phẳng cắn cũng như mức độ cải thiện mô mềm khi đi xa thể hiện một xu hướng chung ở tất cả các nghiên cứu nhưng bằng chứng chưa thực sự mạnh mẽ do số lượng nghiên cứu ít.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Labanauskaitė B, Jankauskas G, Vasiliauskas A, Haffar N. Implants for orthodontic anchorage. Meta-analysis. Stomatologija. 2005;7(4):128-132.
2. Park JH, Kook YA, Kim YJ, Lee NK. Biomechanical considerations for total distalization

of the maxillary dentition using TSADs. Semin Orthod. 2020;26(3):139-147. doi:10.1053/j.sodo.2020.06.011

3. Chae JM, Park JH, Kojima Y, Tai K, Kook YA, Kyung HM. Biomechanical analysis for total distalization of the mandibular dentition: A finite element study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2019;155(3):388-397. doi:10.1016/j.ajodo.2018.05.014
4. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. 2015;8(1):2-10. doi:10.1111/jebm.12141
5. Jung MH. A comparison of second premolar extraction and mini-implant total arch distalization with interproximal stripping. Angle Orthod. 2013;83(4):680-685. doi:10.2319/091112-726.1
6. Lee SK, Abbas NH, Bayome M, et al. A comparison of treatment effects of total arch distalization using modified C-palatal plate vs buccal miniscrews. Angle Orthod. 2018;88(1):45-51. doi:10.2319/061917-406.1
7. Bechtold TE, Kim JW, Choi TH, Park YC, Lee KJ. Distalization pattern of the maxillary arch depending on the number of orthodontic miniscrews. Angle Orthod. 2013;83(2):266-273. doi:10.2319/032212-123.1
8. Shaikh A, Jamdar AF, Galgali SA, Patil S, Patel I, Hemagiriappa MS. Efficacy of Infrazygomatic Crest Implants for Full-arch Distalization of Maxilla and Reduction of Gummy Smile in Class II Malocclusion. J Contemp Dent Pract. 2021;22(10):1135-1143. doi:10.5005/jp-journals-10024-3179
9. Ali D, Mohammed H, Koo SH, Kang KH, Kim SC. Three-dimensional evaluation of tooth movement in Class II malocclusions treated without extraction by orthodontic mini-implant anchorage. Korean J Orthod. 2016;46(5):280-289. doi:10.4041/kjod.2016.46.5.280

TÌNH TRẠNG MẤT ỔN ĐỊNH VI VỆ TINH Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Thị Hải^{1,2}, Dương Hoàng Hào¹

TÓM TẮT

Mất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite instability - MSI) là một trong 3 con đường phân tử đã được biết đến trong bệnh sinh của ung thư đại trực tràng (UTĐTT). MSI đã được xác định là một chỉ số tiên

lượng đáng tin cậy trong ung thư ĐTT, với một vai trò dự đoán không có lợi ích từ việc hóa trị bổ trợ dựa trên 5-FU, đồng thời góp phần trong sàng lọc hội chứng Lynch. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ MSI, các thể lâm sàng và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của UTĐTT tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 96 người bệnh UTĐTT được nghiên cứu HMMD với các dấu ấn MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 và các đặc điểm GPB. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ UTĐTT có MSI chiếm 29.2%; Phân loại thể lâm sàng dựa vào kết quả nhuộm HMMD thấy: UTĐTT đơn lẻ chiếm phần lớn với 70.8%, các trường hợp chưa rõ là 17.7%, trong khi đó hội chứng Lynch (LS) là 11,5%. Tình trạng xâm nhập lympho vào mô u và phản ứng lympho dạng Crohn là các yếu tố có

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hải

Email: hainguyen.bvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 24.11.2022

Ngày duyệt bài: 2.12.2022

giá trị dự báo mạnh với UTĐTT có mất ổn định vi vệ tinh và LS ($p < 0.05$). Các yếu tố khác nhưтип mô học, độ mô học, tình trạng hạch, tình trạng xâm nhập không thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với sự mất ổn định vi vệ tinh và LS ($p > 0.05$). **Kết luận:** Tỷ lệ UTĐTT có MSI chiếm 29.2%; UTĐTT đơn lẻ chiếm phần lớn với 70.8%, các trường hợp chưa rõ là 17.7%, trong khi đó hội chứng Lynch (LS) là 11,5%; UTĐTT có MSI và LS có đặc điểm mô bệnh học đặc trưng: xâm nhập lympho vào mô u và phản ứng lympho dạng Crohn.

Từ khóa: Mất ổn định vi vệ tinh, Mô bệnh học, Hóa mô miễn dịch, hội chứng Lynch.

SUMMARY

MICROSATELLITE INSTABILITY STATUS IN COLORECTAL CANCER AT HA NOI ONCOLOGY HOSPITAL

Introduction: Microsatellite instability (MSI) is one of three major mechanisms in colorectal (CRC) carcinogenesis. MSI has been identified as a reliable prognostic indicator in CRC, with an additional role in predicting the lack of benefit of 5-FU-based adjuvant chemotherapy. It also helps screen for lynch syndrome. **Objective:** Evaluate MSI status, clinical patterns in CRCs and correlate with histopathology at Ha Noi Oncology Hospital. **Methods:** 96 patients with colorectal cancer were studied by Immunohistochemistry (IHC) method with MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 markers. **Result:** MSI rate is 29.2%; Rate of clinical patterns base on IHC: sporadic CRCs: 70.8%, unclear: 17.7%, LS: 11,5%. Tumor infiltrating lymphocytes and Crohn's-like lymphoid reaction status have significant correlation with MSI status and LS ($p < 0,05$). Other factors such as histologic type, histologic grade, lymph node status, and infiltration were not found to have statistically significant associations with microsatellite instability and LS. ($p > 0,05$). **Conclusion:** MSI rate is 29.2%; Rate of clinical patterns base on IHC: sporadic CRC: 70.8%, unclear: 17.7%, Lynch (LS): 11,5%; CRCs with MSI and LS have characteristic histopathological features: Tumor infiltrating lymphocytes and Crohn's-like lymphoid reaction.

Keywords: Microsatellite instability (MSI), histopathology, Immunohistochemistry, Lynch syndrome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất ổn định vi vệ tinh (MSI) là hậu quả của sự suy giảm chức năng của một trong các gen sửa chữa bắt cặp sai ADN (MMR) bao gồm gen MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2, dẫn đến sự thay đổi hoạt tính protetin, làm bất hoạt hệ thống sửa chữa bắt cặp sai ADN dẫn đến tích lũy các đột biến ở vùng vi vệ tinh, gây ra UTĐTT có tính chất di truyền. MSI có thể dẫn tới UTĐTT đơn lẻ (chiếm 75%) và hội chứng Lynch (hay UTĐTT không polyp có tính chất di truyền - HNPCC) (chiếm khoảng 25%). Xét nghiệm MSI đóng vai trò quan trọng trong việc xác định hội chứng

Lynch và ra quyết định điều trị hóa bổ trợ trong UTĐTT giai đoạn II. Nó đã trở thành một xét nghiệm không thể thiếu trong trường hợp u di căn do các khối u có MSI đáp ứng tốt với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch [1]. Hiện nay, việc xác định MSI đã là xét nghiệm bắt buộc theo nhiều hướng dẫn điều trị lâm sàng UTĐTT của thế giới như NCCN, ESMO do ý nghĩa và tầm quan trọng trong việc tiên lượng bệnh và cá thể hóa điều trị. Ở Việt Nam, còn ít những nghiên cứu về trong UT ĐTT. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: "*Xác định tỉ lệ mất ổn định vi vệ tinh, các thể lâm sàng và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh của UTĐTT tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 96 người bệnh ung thư đại trực tràng được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ 01/2020 đến tháng 05/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô ĐTT nguyên phát.
- Hồ sơ bệnh án đầy đủ.
- Có đủ mẫu mô để làm HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: theo phương pháp nghiên cứu 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 hóa mô miễn dịch: Các mẫu mô được nhuộm HMMD bằng máy với các dấu ấn: MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2.

Quy trình đọc và thẩm định các kết quả:

Tác giả đọc tiêu bản nhuộm HE, HMMD, đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn quốc tế.

Các biến số được chọn để khảo sát

- Đánh giá kết quả nhuộm HMMD: MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2 để xác định MSI và thể lâm sàng ung thư.

- Nhận xét mối liên quan giữa MSI, thể lâm sàng với:

+ Giai đoạn xâm nhập sau phẫu thuật theo AJCC lần thứ 8.

+ Tình trạng di căn hạch: Có/không

+ Phản ứng lympho dạng Crohn được ghi nhận khi có ít nhất 4 nốt lympho trong một vi trường có độ phóng đại thấp ($\times 4$) vượt ra khỏi bờ xa của khối u và thường nằm trong lớp hạ thanh mạc hoặc mỡ mạc treo.

+ Sự xâm nhập lympho vào mô u: Các tế bào lympho xâm nhập vào tế bào u khi có ít nhất 5 tế bào lympho ở ít nhất một vi trường có độ phóng đại cao ($\times 40$) và ít nhất 10 vi trường có độ phóng đại cao

+ Típ mô bệnh học: tuyến thông thường, tế bào nhầy hoặc chế nhày, thể tùy theo WHO 2019.

+ Độ mô học: Biệt hóa cao, Biệt hóa vừa, Kém biệt hóa theo phân loại WHO 2010.

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, sử dụng test Chi-square.

Đạo đức trong nghiên cứu: Đề tài được hội đồng thông qua đề cương Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tình trạng MSI xác định bằng

Bảng 3. Mối liên quan giữa MSI và đặc điểm mô bệnh học

	MSS		MSI		P
	n	%	n	%	
Típ mô bệnh học					
UTBMT thông thường	54	79.4	23	82.1	P=0.760
UTBMT chế nhày	14	20.6	5	17.9	
UTBM thể tùy	0	0	0	0	
UTBM tế bào nhân	0	0	0	0	
Độ biệt hóa					
Biệt hóa cao	2	2.9	0	0	P=0,859
Biệt hóa vừa	58	85.3	26	92.9	
Kém biệt hóa	8	11.8	2	7.1	
Giai đoạn xâm nhập					
T1	2	2.9	0	0	P=0.779
T2	18	26.5	8	28.6	
T3	38	55.9	14	50.0	
T4	10	14.7	6	21.4	
Tình trạng di căn hạch					
Không	40	58.8	17	60.7	P=0.864
Có	28	41.2	11	39.3	
Tình trạng xâm nhập lympho vào mô u					
Không	60	88.2	16	57.1	P=0.001
Có	8	11.8	12	42.9	
Phản ứng mô đệm lympho dạng Crohn					
Không	64	94.1	19	67.9	P=0.002
Có	4	5.9	9	32.1	

Nhận xét: Tình trạng xâm nhập lympho vào mô u và phản ứng lympho dạng Crohn có tỉ lệ cao hơn ở nhóm MSI so với nhóm MSS (tương ứng là 42.9% và 32.1% so với 11.8% và 5.9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$. Các yếu tố khác như típ mô học, độ mô học, tình trạng hạch, tình trạng xâm nhập không thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với sự mất ổn định vi vệ tinh ($p > 0.05$)

Bảng 4. Mối liên quan giữa thể lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học

	Đơn lẻ		Đơn lẻ/LS		LS		P
	n	%	n	%	n	%	
Típ mô bệnh học							
UTBMT thông thường	54	79.4	14	82.4	9	81.8	P=0.760

nhuộm HMMD

Tình trạng MSI	N	Tỉ lệ (%)
MSS	68	70.8
MSI	28	29.2
Tổng số	96	100

Nhận xét: Tỷ lệ UTĐTT có MSI chiếm 29.2% còn tỷ lệ MSS là 70.8%.

Bảng 2. Thể lâm sàng ung thư ĐTT dựa trên kết quả HMMD

Ung thư ĐTT	n	Tỉ lệ (%)
Đơn lẻ	68	70.8
Đơn lẻ/hội chứng Lynch	17	17.7
Hội chứng Lynch	11	11.5
Tổng số	96	100,0

Nhận xét: Dựa trên kết quả HMMD, UTĐTT đơn lẻ chiếm phần lớn với 70.8%, các trường hợp chưa rõ là 17.7%, trong khi đó hội chứng Lynch là 11,5%.

UTBMT chế nhày	14	20.6	3	17.6	2	18.2	
UTBM thể tủy	0	0	0	0	0	0	
UTBM tế bào nhân	0	0	0	0	0	0	
Độ biệt hóa							
Biệt hóa cao	2	2.9	0	0.0	0	0.0	P=0.936
Biệt hóa vừa	58	85.3	16	94.1	10	90.0	
Kém biệt hóa	8	11.8	1	5.9	1	9.1	
Giai đoạn xâm nhập							
T1	2	2.9	0	0	0	0	P=0.026
T2	18	26.5	1	5.9	7	63.6	
T3	38	55.9	12	70.6	2	18.2	
T4	10	14.7	4	23.5	2	18.2	
Tình trạng di căn hạch							
Không	40	58.8	13	76.5	4	36.4	P=0.126
Có	28	41.2	4	23.5	7	63.6	
Tình trạng xâm nhập lympho vào mô u							
Không	60	88.2	10	58.8	6	54.5	P=0.03
Có	8	11.8	7	41.2	5	45.5	
Phản ứng mô đệm lympho dạng Crohn							
Không	64	94.1	13	76.5	6	54.5	P=0.01
Có	4	5.9	4	23.5	5	45.5	

Nhận xét: Tình trạng xâm nhập lympho vào mô u và phản ứng lympho dạng Crohn ở nhóm LS có tỉ lệ cao nhất (cùng bằng 45.5%), tiếp theo là nhóm Đơn lẻ/LS (lần lượt 41.2 và 23.5%), thấp nhất ở nhóm Đơn lẻ (lần lượt 11.8% và 5.9%), sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0.05$. Các yếu tố khác như tít mô học, độ mô học, tình trạng hạch, không thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các thể lâm sàng ($p > 0.05$)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mất ổn định vi vệ tinh chiếm 29.2% ($n=96$). Dựa vào kết quả xét nghiệm sự mất bội l 4 dấu ấn bằng HMM, UTĐTT được chia thành 3 thể lâm sàng: đơn lẻ, đơn lẻ/LS và LS. Khoảng 12-15% các ung thư ĐTT có kiểu hình MSI-H và 2/3 MSI-H là các khối u ĐTT đơn lẻ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư ĐTT đơn lẻ chiếm phần lớn (70.8%), các trường hợp đơn lẻ/LS là 17%, trong khi đó hội chứng Lynch là 11.5%. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ và cs trên 71 trường hợp UTĐTT cũng cho kết quả tương tự với UTĐTT đơn lẻ chiếm 74,6%, trường hợp đơn lẻ/LS là 14,1%, trong khi đó hội chứng Lynch là 11,3% [2].

Nhiều tổ chức y tế đã khuyến cáo sàng lọc hội chứng Lynch cho tất cả bệnh nhân UTĐTT khi được chẩn đoán [3]. Hiện nay có một số phương pháp sàng lọc đang được sử dụng. Xét nghiệm sàng lọc thường được bắt đầu bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với mô ung thư để đánh giá sự bội l protein MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) và/ hoặc xét nghiệm MSI trực

tiếp. Nếu khối u có MSI-H và / hoặc có sự mất bội l bất kỳ protein MMR nào, khối u được coi là có dMMR. Phần lớn các UTĐTT có dMMR (70%) do mất bội l MLH1 và PMS2 liên quan đến quá trình methyl hóa vùng khởi động của gen MLH1. Do đó, nếu protein MLH1 mất bội l thì việc cần làm tiếp theo là xét nghiệm gen đánh giá tình trạng methyl hóa vùng khởi động của gen MLH1 và/hoặc xét nghiệm đột biến soma BRAF p.V600E thay thế. Xét nghiệm đột biến soma BRAF p.V600E được tìm thấy trong 69% trường hợp methyl hóa vùng khởi động của gen MLH1. Nếu một trong hai xét nghiệm này có kết quả dương tính, hội chứng Lynch sẽ được loại trừ hoặc có rất ít khả năng xảy ra. Kết quả âm tính giả là một hạn chế của việc tầm soát này; Độ nhạy của HMM là 83% đối với đột biến MLH1, MSH2 hoặc MSH6 và độ nhạy xét nghiệm MSI trực tiếp là 87% đối với đột biến MLH1 hoặc MSH2 và 77% đối với đột biến MSH6 [3].

Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh rằng MSI thường gặp ở ung thư tít chế nhày mà ít gặp ở các tít mô học khác. Nghiên cứu của tác giả Gafa cho thấy tỉ lệ ở ung thư biểu mô thể tủy khá cao 27,2%, tương tự 24,6% trong nghiên cứu của tác giả Lanza, có thể do trong ung thư biểu mô thể tủy thường có xâm nhập nhiều lympho bào, là một trong những yếu tố làm tăng tỉ lệ. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi lại cho thấy tỉ lệ gặp nhiều hơn ở tít ung thư biểu mô tuyến thông thường với tỉ lệ 82,1%. Nghiên cứu của tác giả Hashmi ($n=100$) cũng

cho kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên nhân của sự khác biệt có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ.

Nghiên cứu của một số tác giả cho thấy, trong UTĐTT có MSI thì tỉ lệ u kém biệt hóa chiếm tỉ lệ cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quốc Đạt ghi nhận tình trạng thường gặp ở các khối u kém biệt hóa với tỉ lệ 66,7% (n=12), tiếp đến là độ biệt hóa vừa (33,3% n=12, p=0,061), không ghi nhận được trường hợp nào biệt hóa cao. Trong khi đó đối với nhóm ung thư có tình trạng vi vệ tinh ổn định tác giả nhận thấy tần suất gặp cao ở các khối u biệt hóa vừa (62,9% n=85), tiếp theo mới đến các khối u kém biệt hóa (36,1% n=8) và (1% n=85, p=0,061) biệt hóa cao [4].

Về giai đoạn xâm nhập theo nhiều nghiên cứu đã chỉ ra các khối u có MSI thường xâm nhập sâu, ở giai đoạn muộn khi phát hiện, tuy nhiên về giai đoạn tổng thể lại thấp hơn so với các khối u không có MSI và tình trạng di căn cũng ít gặp hơn. Qua nghiên cứu trên 96 bệnh nhân chúng tôi nhận thấy khối u có MSI thường xâm nhập sâu ở giai đoạn T3 và T4 lần lượt có tỉ lệ là (55,9% n=28; p=0,779) và (21,4% n=28; p=0,779). Kết quả cũng khá tương đồng so với nghiên cứu của Klingbiel với 97% khối u xâm lấn ở giai đoạn muộn T3, T4 trong nhóm (n=190, p<0,001), nghiên cứu của tác giả Giraldez là (70% n=15, p=0,956), và tác giả Hashmi là (88% n=34, p=0,835). Nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Quốc Đạt cũng cho kết quả khối u có MSI thường xâm nhập sâu ở giai đoạn T3 và T4 lần lượt có tỉ lệ là (58,3% n=12, p=0,984) và (33,3% n=12, p=0,984). Nghiên cứu của tác giả Gafa lại thấy u xâm lấn ở giai đoạn sớm hơn (T2) với tỉ lệ (54,5% n=44). Nhìn chung tình trạng thường gặp ở các khối u xâm nhập giai đoạn muộn, nhưng lại có tiên lượng tốt hơn so với các khối u không có MSI ở cùng giai đoạn. Điều trị hóa chất đối với những bệnh nhân ở giai đoạn II và III với tình trạng cũng có sự khác biệt so với những bệnh nhân có tình trạng vi vệ tinh ổn định. Cụ thể với bệnh nhân có tình trạng MSI sẽ không điều trị được phác đồ 5FU thông thường mà phải thay thế bằng phác đồ FOLFOX [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng di căn hạch và không di căn trong nhóm mất ổn vi vệ tinh. Tỉ lệ di căn hạch trong nhóm là (58% n=12, p=0,464) và không di căn là (42% n=12, p=0,464). Nhóm bệnh nhân có tình trạng vi vệ tinh ổn định cũng cho kết quả

tương tự (47% n=12, p=0,464) có di căn hạch và (53% n=12, p=0,464) không di căn hạch. Nghiên cứu của tác giả Klingbiel cũng cho kết quả tương tự so với nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ di căn hạch trong nhóm là (54,7% n=190, p<0,001). Trong khi đó nghiên cứu của tác giả Hashmi lại cho thấy tỉ lệ di căn hạch cao hơn (65% n=34, p=0,561). Còn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ tỉ lệ di căn hạch rất thấp (11,1% n=18, p=0,244) và số lượng hạch di căn cũng ít chủ yếu từ một đến ba hạch. Như vậy tình trạng di căn hạch rất khác nhau giữa các nghiên cứu, và dường như không có mối tương quan nhiều với tình trạng MSI.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ cao (42,9%) (n=28, p=0.001) có thâm nhập lymphô bào vào mô u trong nhóm MSI. Trái lại nhóm u MSS lại cho thấy tỷ lệ thấp xâm nhập lympho vào mô u thấp (11,8%) (n=68, p=0.001). Jenkins và cộng sự nhận thấy có đặc điểm có độ nhạy nhất với khối u MSI là thâm nhập lympho bào vào mô u, có khoảng ¾ các u MSI có đặc điểm này [6]. Sự xâm nhập lympho vào mô u hứa hẹn chiến lược điều trị trong tương lai bằng cách loại trừ các tế bào u reo rặc hoặc di chuyển trong tuần hoàn. Hệ thống miễn dịch nhận biết u kém, nhưng ở khối u MSI với sự xâm nhập lympho u đã cho thấy cơ chế hoạt hóa tế bào T độc; phản ứng lympho bào có liên quan một cách độc lập với thời gian sống thêm kéo dài hơn [7]. Cùng với đặc điểm thâm nhiễm lympho bào vào mô u, phản ứng mô đệm lympho dạng Crohn cũng hay gặp trong các khối u MSI. Phản ứng mô đệm lympho dạng Crohn quanh mô u đã được xác định là một yếu tố tiên lượng độc lập. Một nghiên cứu trên 344 bệnh nhân UTBM tuyến đại tràng phải, cho thấy có vai trò dự báo thời gian sống 5 năm được cải thiện ở 27% bệnh nhân [8].

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ UTĐTT có MSI chiếm 29.2% còn tỷ lệ MSS là 70.8%:

- Phân loại thể lâm sàng dựa vào kết quả nhuộm HMMD thấy: UTĐTT đơn lẻ chiếm phần lớn với 70.8%, các trường hợp chưa rõ là 17.7%, trong khi đó hội chứng Lynch là 11,5%.

- UTĐTT có tình trạng và LS có đặc điểm mô bệnh học đặc trưng: xâm nhập lympho vào mô u và phản ứng lympho dạng Crohn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sinicrope FA, Sargent DJ.** Molecular Pathways: Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Prognostic, Predictive and Therapeutic Implications. Clin Cancer Res. 2012;18(6):1506-1512.

2. **Chú NV, Giang TL.** Tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn I-II. Tạp Chí Học Việt Nam. 2021;498(2).
3. **Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al.** Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2014;109(8):1159-1179.
4. **Quốc Đạt N.** Đánh giá tình trạng mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư đại trực tràng và liên quan mô bệnh học. Tạp Chí Y học Việt Nam, 2022; 516(2).
5. **Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al.** Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. J Clin Oncol. 2010;28(20):3219-3226
6. **Jenkins MA, Hayashi S, O'shea AM, et al.** Pathology Features in Bethesda Guidelines Predict Colorectal Cancer Microsatellite Instability: A Population-Based Study. Gastroenterology. 2007;133(1):48-56.
7. **Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, et al.** High Prevalence of Activated Intraepithelial Cytotoxic T Lymphocytes and Increased Neoplastic Cell Apoptosis in Colorectal Carcinomas with Microsatellite Instability. Am J Pathol. 1999;154(6):1805-1813.
8. **Harrison JC, Dean PJ, El-zeky F, Vander Zwaag R.** Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: Results of multivariate analysis. Hum Pathol. 1995;26(1):31-38.

TÁC DỤNG KHÁNG U CỦA CAO CHIẾT VỎ QUẢ MĂNG CỤT (GARCINIA MANGOSTANA L.) TRÊN MÔ HÌNH GÂY UNG THƯ VÚ Ở CHUỘT NHẮT

Phan Hồng Minh¹, Trần Thị Thu Trang²,
Mai Phương Thanh³, Hồ Mỹ Dung¹

TÓM TẮT

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ. Gần đây, bên cạnh các phương pháp điều trị cổ điển, dược liệu và y học cổ truyền đang trở nên ngày càng phổ biến trong hỗ trợ ngăn ngừa và điều trị ung thư. Nghiên cứu này nhằm đánh giá tác động của cao chiết từ vỏ quả măng cụt (*Garcinia mangostana* L.) trên mô hình bệnh ung thư vú do 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) ở chuột nhắt cái. Chuột nhắt cái chủng Swiss, trưởng thành được cho uống DMBA 1mg/lần/tuần trong 6 tuần để gây ung thư vú. Sau đó, chuột được chia thành 4 lô, bao gồm lô sinh lý, lô mô hình được uống DMBA và 2 lô điều trị cao chiết vỏ măng cụt (GM) với liều 1,2 g/kg/ngày và 3,6g/kg/ngày trong 18 tuần. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong của chuột được điều trị bằng GM không khác biệt so với lô DMBA ($p > 0,05$). Chuột được điều trị bằng GM ở cả hai liều đều có thời điểm xuất hiện khối u muộn hơn và tỉ lệ khối u thấp hơn so với lô mô hình DMBA ($p < 0,05$). Về mô bệnh học, tỷ lệ xuất hiện ung thư biểu mô vú hoặc tăng sản mô vú ở lô điều trị GM thấp hơn lô DMBA. Cao chiết vỏ quả măng cụt có tác dụng ngăn ngừa sự xuất hiện khối u trong mô hình ung thư vú do DMBA gây ra ở chuột nhắt.

Từ khóa: chuột, *Garcinia mangostana*, 7,12-dimethylbenzanthracene, DMBA, ung thư vú, vỏ quả măng cụt.

SUMMARY

EFFECT OF GARCINIA MANGOSTANA L. EXTRACT ON MAMMARY CANCER INDUCED MODEL IN FEMALE MICE

Breast cancer is the most common type of cancer in women. Besides classical therapeutics, traditional medicine has been used to prevent and treat cancer. This research aimed to evaluate the impact of an ethanolic *Garcinia mangostana* L. (GM) extract on 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced mammary cancer in mice. Adult female Swiss mice were orally administered DMBA 1mg weekly for six weeks to cause breast cancer. Then all animals have divided into four groups, including normal control, DMBA control, and GM treated groups at doses of 1.2 g/kg/day and 3.6g/kg/day for 18 weeks. There were no significant differences in the mortality rate of animals treated with GM compared with the DMBA group ($p > 0.05$). The animals treated with GM at both doses had a later tumor appearance and lower tumors incidence than the DMBA control group. In histopathology, the incidence of breast carcinoma or hyperplastic breast tissue in GM treated groups was lower than DMBA group. Thus, *Garcinia mangostana* L. extract had potentially prevented the tumor appearance in the DMBA-induced mammary cancer model in mice.

Keywords: *Garcinia mangostana*, 7,12-dimethylbenzanthracene, DMBA, breast cancer, mice

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở phụ nữ trên thế giới. Năm 2020, trên thế giới có tới 2,26 triệu người mắc ung thư vú và gây ra 285000 trường hợp tử vong do ung thư

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Mỹ Dung

Email: hmdungnhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.11.2022

Ngày duyệt bài: 1.12.2022