

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO ỦY BAN NHÂN DÂN TP. HCM
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH



TRANG VÕ ANH VINH

**ĐÁNH GIÁ LIÊN QUAN CỦA BIỂU HIỆN Ki-67
VÀ MẮT PTEN TRÊN MẪU MÔ UNG THƯ'
TUYẾN TIỀN LIỆT VỚI DIỄN TIẾN LÂM SÀNG**

Mã số: 9720104

Ngành: Ngoại khoa

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2025

Công trình được hoàn thành tại: Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. VŨ LÊ CHUYỀN, TS.BS. ĐỖ VŨ PHƯƠNG

Phản biện 1:

Phản biện 2

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại
ĐH Y Khoa Phạm Ngọc Thạch
vào hồi.....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
- Thư viện Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ung thư tuyến tiền liệt là một trong những loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới với sự đa dạng các phân tầng nguy cơ, biểu hiện lâm sàng và các giải pháp điều trị theo từng giai đoạn bệnh lý. Theo dữ liệu từ Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), với ước tính khoảng 1,4 triệu trường hợp mắc mới và gần 375.000 trường hợp tử vong trong năm 2022. Ung thư tuyến tiền liệt là loại ung thư phổ biến thứ 2, xếp sau ung thư phổi và có tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 6.

Trong nỗ lực cung cấp chuyên sâu các thông tin chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt, việc ứng dụng các dấu ấn sinh học giúp mở ra thêm nhiều hướng tiếp cận mới nhằm hiểu hơn về sinh bệnh học hướng tới cá thể hóa quyết định điều trị (tối ưu hóa việc xác định người bệnh cần điều trị tích cực sớm cũng như giúp người bệnh tiến triển chậm khỏi các tác dụng phụ không cần thiết). Trong bối cảnh này, các dấu ấn sinh học phân tử về biểu hiện protein Ki-67, PTEN được sử dụng để xác định các nhóm người bệnh có tiên lượng xấu hơn.

Ki-67 mã hóa một protein liên quan mật thiết đến sự tăng sinh tế bào, đặc biệt là trong các khối u ác tính. Trong ung thư tuyến tiền liệt, sự hiện diện và mức độ cao của Ki-67 thường liên quan đến một tiên lượng kém hơn, đặc biệt trong những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt có độ ác tính cao và nguy cơ tiến triển nhanh.

PTEN là một gen ức chế khối u, sự mất hoặc bất hoạt gen PTEN, con đường PI3K-AKT-mTOR trở nên hoạt động quá mức, dẫn đến tăng cường sự sống sót và tăng sinh của tế bào ung thư, cũng như giảm khả năng chết theo chu trình của tế bào. Trong ung thư tuyến tiền liệt, mất biểu hiện PTEN đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát quá trình tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt.

Nhiều quốc gia trên thế giới phát triển nghiên cứu biểu hiện của các dấu ấn sinh học góp phần tiên lượng tái phát sinh hóa sau điều trị cắt tuyến tiền liệt tận gốc. Trong đó ghi nhận biểu hiện Ki-67 giúp tiên lượng khả năng di căn và tỷ lệ tử vong do ung thư, biểu hiện mất PTEN giúp tiên lượng tỷ lệ tử vong do ung thư, tái phát sinh hóa và tăng giai đoạn trong nhóm đối tượng người bệnh này.

Trước bức tranh đa dạng của người bệnh sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc từ giai đoạn khu trú đến tiến triển tại chỗ, Chúng tôi đặt ra câu hỏi, liệu rằng biểu hiện Ki-67 và mất biểu hiện PTEN trên mẫu mô ung thư có liên quan tới các phân độ lâm sàng và tái phát sinh hóa sau 24 tháng của người bệnh UTTL bệnh viện Bình Dân hay không? Cho nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Đánh giá liên quan của biểu hiện Ki-67 và mất PTEN trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt với diễn tiến lâm sàng”**.

2. Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ biểu hiện Ki-67 trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt của người bệnh được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc và khảo sát mối liên quan của biểu hiện Ki-67 với các phân độ lâm sàng, tái phát sinh hóa của người bệnh trong 24 tháng sau phẫu thuật tại Bệnh viện Bình Dân.
2. Xác định tỷ lệ biểu hiện mất PTEN trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt của người bệnh được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc và khảo sát mối liên quan của biểu hiện mất PTEN với phân độ lâm sàng, tái phát sinh hóa của người bệnh trong 24 tháng sau phẫu thuật tại Bệnh viện Bình Dân.

3. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn:

- Nghiên cứu tập trung vào các dấu ấn sinh học Ki-67 và PTEN, là các yếu tố quan trọng trong tiên lượng và theo dõi điều trị ung thư tuyến tiền liệt đặc biệt ở người bệnh được cắt tuyến tiền liệt tận gốc. Việc đánh giá mối liên quan của các dấu ấn này với diễn tiến lâm sàng có thể cung cấp những thông tin quý báu giúp cải thiện chiến lược điều trị.

- Nghiên cứu cung cấp dữ liệu ban đầu về mức độ biểu hiện Ki-67 và mất PTEN ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tại Việt Nam, là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo về ứng dụng sinh học phân tử trong chẩn đoán và điều trị.

4. Bố cục của luận án

Luận án viết 120 trang bao gồm: đặt vấn đề - mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 29 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 25 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có tổng cộng 60 bảng, 8 biểu đồ, 14 hình. Có 113 tài liệu tham khảo (trong đó có 8 tài liệu tiếng Việt và 105 tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1.1.1. Phân loại ung thư tuyến tiền liệt

Hầu hết UTTL là ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma), chiếm trên 95% các loại. Những loại khác rất hiếm gặp, bao gồm:

- Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp.
- Ung thư biểu mô tế bào gai.
- Ung thư biểu mô không biệt hóa.
- Ung thư có nguồn gốc từ trung mô.
- Lymphoma.

1.2. HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry) là một phương pháp không thể thiếu trong lĩnh vực giải phẫu bệnh học và đã có những đóng góp to lớn trong việc chẩn đoán và điều trị ung thư. Hóa mô miễn dịch ra đời từ những nghiên cứu tiên phong của Albert Coons vào năm 1941, ông và cộng sự đã phát triển kỹ thuật sử dụng kháng thể đánh dấu bằng huỳnh quang để phát hiện kháng nguyên trong các mô đông lạnh.

Sự ra đời của các dấu ấn như PTEN và Ki-67 trong những năm gần đây đã mở rộng khả năng của hóa mô miễn dịch trong việc dự đoán tiên lượng và cá nhân hóa liệu pháp điều trị. PTEN, một gen ức chế khối u thường bị mất trong ung thư tuyến tiền liệt, cung cấp thông tin quan trọng về mức độ ác tính và khả năng đáp ứng với liệu pháp nhắm đích. Ki-67, một dấu chỉ của tăng sản tế bào, giúp đánh giá mức độ tăng sinh của tế bào ung thư và tiên lượng sự tiến triển của bệnh.

1.3. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN VÀ PHÂN NHÓM NGUY CƠ UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1.3.1. Phân giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt theo TNM

Phân loại TNM của AJCC (American Joint Committee on Cancer) đã trải qua nhiều lần cập nhật để phù hợp với những tiến bộ trong y học và nghiên cứu ung thư. Phiên bản thứ 8 của AJCC TNM, được áp dụng vào năm 2018, hiện vẫn là phiên bản chính thức và được sử dụng rộng rãi để phân giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt cho đến nay.

Có hai cách phân loại TNM chính trong ung thư tuyến tiền liệt:

- **cTNM (clinical TNM):** Phân loại dựa trên các đánh giá lâm sàng như khám trực tràng, PSA, hình ảnh học (siêu âm, MRI, CT, xạ hình), và sinh thiết tuyến tiền liệt.
- **pTNM (pathological TNM):** Phân loại dựa trên các kết quả thu được sau khi phẫu thuật.

1.3.2. Phân nhóm nguy cơ ung thư TTL

1.3.2.1. Các bảng phân nhóm nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt trên thế giới:

Năm 1998, dựa trên kết quả tái phát sinh hóa thời điểm 10 năm sau PT cắt TTL tận gốc và xạ trị ung thư TTL giai đoạn khu trú, D'Amico và cộng sự phân BN ung thư TTL giai đoạn khu trú thành 3 nhóm nguy cơ. (1) Nhóm nguy cơ thấp (T1-2a và PSA $\leq$ 10 ng/mL và điểm số Gleason $\leq$ 6); (2) nhóm nguy cơ trung bình (T2b hoặc PSA 10-20 ng/mL hoặc điểm số Gleason 7) và (3) nhóm nguy cơ cao (T2c hoặc PSA $>$ 20 ng/mL hoặc điểm số Gleason 8-10) có tỷ lệ sống còn không bệnh thời điểm 10 năm lần lượt là 83%, 46% và 29%. Nhiều Hiệp hội Tiết niệu và Ung thư trên thế giới cũng đưa ra phân nhóm nguy cơ dựa trên cải tiến phân nhóm nguy cơ của D'Amico, EAU, NCCN.

1.4. ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho một bệnh cảnh ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm giai đoạn bệnh, độ tuổi, thể trạng và sự lựa chọn vấn đề sức khỏe ưu tiên của người bệnh đặc biệt là người bệnh ung thư tuyến tiền liệt lớn tuổi. Mỗi phương pháp điều trị có vai trò riêng trong quản lý ung thư tuyến tiền liệt dựa trên giai đoạn bệnh, đặc điểm cá nhân của người bệnh, và mục tiêu điều trị. Việc lựa chọn phương pháp cần dựa trên đánh giá tổng thể và cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và rủi ro, nhằm đảm bảo kết quả điều trị tối ưu và chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

1.4.1. Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc

Phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc là một trong những lựa chọn điều trị chính cho ung thư tuyến tiền liệt, đặc biệt khi bệnh ở giai đoạn chưa lan rộng ra ngoài tuyến:

Trong những năm gần đây, xu hướng toàn cầu đã dịch chuyển từ phẫu thuật mổ mở sang phẫu thuật nội soi, đặc biệt là phẫu thuật robot. Sự chuyển

dịch này được thúc đẩy bởi sự phát triển của công nghệ y tế, nhu cầu giảm thiểu đau đớn và thời gian hồi phục cho người bệnh, cùng với khả năng quảng bá rộng rãi các lợi ích của phương pháp nội soi qua các nền tảng truyền thông và hội nghị chuyên môn. Mặc dù chi phí ban đầu cho thiết bị robot cao, nhiều bệnh viện đã đầu tư vào công nghệ này bởi vì lợi ích lâu dài về giảm chi phí chăm sóc sau phẫu thuật và cải thiện kết quả điều trị cho người bệnh.

Tại bệnh viện Bình Dân, từ năm 2016 đến nay đã triển khai áp dụng tất cả các loại phẫu thuật trên với xu hướng tăng dần của phẫu thuật Robot cắt tuyến tiền liệt tận gốc, phù hợp với xu hướng điều trị xâm lấn tối thiểu của thế giới.

1.4.2. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến tiền liệt tận gốc

Có nhiều phương pháp phẫu thuật cắt TTL tận gốc: (1) PT mở cắt TTL tận gốc ngả sau xương mu; (2) PT mở cắt TTL tận gốc ngả đáy chậu; (3) PTNS ổ bụng cắt TTL tận gốc; và (4) PTNS ổ bụng với sự hỗ trợ robot cắt TTL tận gốc.

1.5. THEO DÕI SAU PHẪU THUẬT CẮT TUYẾN TIỀN LIỆT TẬN GỐC

Quá trình theo dõi tái phát ung thư sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc qua các nghiên cứu dài hạn cho thấy tỷ lệ sống không tái phát sinh hóa sau 10 năm dao động từ 43.2% đến 50% ở người bệnh ung thư tuyến tiền liệt có nguy cơ cao. Một số nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ tái phát sau 2 năm là 33% và sau 5 năm là 45%, với tỷ lệ này tăng lên theo thời gian. Yếu tố ảnh hưởng: Các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng tái phát bao gồm đặc điểm bệnh lý ban đầu, mức độ PSA sau phẫu thuật, và sự hiện diện của biên phẫu thuật dương tính. Người bệnh với các yếu tố nguy cơ này thường cần theo dõi chặt chẽ hơn và có thể cần các can thiệp điều trị bổ sung sớm.

1.5.1. Tái phát sinh hóa:

Tỷ lệ tái phát sinh hóa sau phẫu thuật: Sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt bằng robot (RARP), khoảng 27-57% người bệnh có thể gặp phải BCR, được xác định bởi sự gia tăng nồng độ PSA trong máu mà không có bằng chứng lâm sàng của di căn. Điều này đặc biệt phổ biến ở những người bệnh có nguy cơ cao ban đầu.

Ngưỡng PSA cho tái phát sinh hóa: tái phát sinh hóa được định nghĩa khi mức PSA ≥ 0.2 ng/mL sau phẫu thuật. Một mức PSA vượt ngưỡng này thường là dấu hiệu đầu tiên của tái phát sinh hóa và có thể yêu cầu can thiệp điều trị thêm như xạ trị cứu vãn.

Tỷ lệ tái phát sinh hóa sau phẫu thuật RARP ở người bệnh ung thư tuyến tiền liệt có nguy cơ cao dao động từ 5% đến 50% tùy thuộc vào thời gian theo dõi. Sự khác biệt lớn về tỷ lệ này chủ yếu do sự khác biệt trong thời gian theo dõi giữa các nghiên cứu, thường từ 4 đến 68 tháng.

Tỷ lệ BCR dao động từ 27% đến 57% ở các người bệnh đã trải qua phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt. Tỷ lệ này có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như chỉ số PSA tiền phẫu, điểm Gleason, và tình trạng biên phẫu thuật dương tính.

1.6. TỔNG QUAN VỀ PROTEIN Ki-67 TRONG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Về sự liên quan giữa mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 với giai đoạn TNM của ung thư TTL, các nghiên cứu cho các kết quả cụ thể khác nhau. Tuy nhiên, tất cả các tác giả đều thống nhất rằng biểu hiện protein Ki-67 có sự liên quan với tiến triển ung thư và tình trạng di căn hạch vùng.

Đối với UTTL chưa di căn, biểu hiện của Ki-67 được xem như một yếu tố tiên lượng cho tái phát sinh hóa, di căn hạch, di căn xa, tiên lượng sống còn không ung thư, và tiên lượng sống còn chung. Giá trị ngưỡng của mức độ biểu hiện Ki-67 trên mẫu mô ung thư TTL cho việc tiên lượng sống còn 5 năm của ung thư chưa di căn thay đổi qua nhiều nghiên cứu với giá trị từ 1% đến 13%.

Đối với UTTL giai đoạn khu trú và giai đoạn tiến triển tại chỗ được điều trị với phương pháp xạ trị, mức độ biểu hiện Ki-67 cao đồng nghĩa với tăng nguy cơ di căn xa, tái phát sinh hóa và giảm tỷ lệ sống còn.

Đối với các trường hợp UTTL được điều trị bằng phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc, Ki-67 được xem là một dấu ấn có vai trò tiên lượng độc lập của tái phát sinh hóa, tiên lượng sống còn sau phẫu thuật và có giá trị góp phần trong việc lựa chọn liệu pháp điều trị hỗ trợ sau mổ và kế hoạch theo dõi phù hợp. Một phân tích gộp gồm 21 nghiên cứu, cho thấy tỷ lệ Ki-67 cao sẽ tăng nguy cơ tái phát UTTL. Khảo sát vai trò tiên lượng của dấu ấn Ki-67 trên 5419 BN, nghiên cứu ghi nhận giá trị trung bình mức độ biểu

hiện Ki-67 là 6,14%. Trong tiên lượng 5 năm của ung thư TTL, khác biệt về sống khỏe không bệnh và nhóm tái phát có ý nghĩa thống kê $OR = 0.32$, 95% CI: 0.23–0.44, $P < 0.00001$.

Chính vì những đặc điểm về mặt sinh học, cũng như những kết quả nghiên cứu đã có của các trung tâm trên thế giới, mà vai trò của dấu ấn Ki-67 trong UTTTL đã được đề cập trong Hướng dẫn điều trị của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) 2019 và đang được tiếp tục nghiên cứu và sử dụng rộng rãi trên thế giới.

1.7. TỔNG QUAN VỀ PTEN TRONG UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

1.7.1. Biểu hiện mất PTEN trong ung thư tuyến tiền liệt

Các nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng tình trạng PTEN trong ung thư tuyến tiền liệt khu trú đóng vai trò là dấu hiệu dự đoán có giá trị cho sự tiến triển của bệnh. Trong bối cảnh ung thư tuyến tiền liệt, tác động của việc mất PTEN dẫn đến sự phát triển tế bào không kiểm soát được, một dấu hiệu đặc trưng của bệnh ung thư. Theo nghiên cứu công bố gần đây của tác giả Jun-Yu Zhang và cs công bố năm 2022, nghiên cứu của Jun thực hiện trên 205 người bệnh, trong đó có 137 người bệnh có Gleason score ≥ 9 điểm. Mất PTEN được quan sát thấy ở 58 người bệnh (28,3%). Kết quả nghiên cứu cho thấy những người bệnh bị mất PTEN có thời gian sống sót ngắn hơn đáng kể ($P < 0,001$) so với những người bệnh có biểu hiện PTEN nguyên vẹn.

Tuy nhiên, các nghiên cứu về vai trò của mất PTEN trong tuyến tiền liệt thường chỉ tập chung vào mối liên quan tới phân độ nặng của người bệnh. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa mất PTEN và theo dõi diễn tiến lâm sàng tại thời điểm gần và xa với phẫu thuật còn chưa được báo cáo rộng rãi cho nên nghiên cứu về vai trò theo dõi của mất PTEN là rất cần thiết. Các nghiên cứu về mất biểu hiện PTEN trong và ngoài nước.

CHƯƠNG 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu theo dõi dọc.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Dân số chọn mẫu

Nam giới được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc tại bệnh viện Bình Dân trong thời gian từ 12/2018 đến tháng 2/2020.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Người bệnh đã được cắt tuyến tiền liệt tận gốc bằng phẫu thuật mở, phẫu thuật nội soi ổ bụng, phẫu thuật nội soi ổ bụng có hỗ trợ Robot.
- Người bệnh có theo dõi sau phẫu thuật theo phác đồ điều trị của bệnh viện Bình Dân.(tài liệu tham khảo)
- Có hồ sơ bệnh án ghi chép đầy đủ theo quy định được ban hành.
- Mẫu bệnh phẩm có lưu trữ đầy đủ tại bệnh viện Bình Dân.
- Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mẫu bệnh phẩm không đủ để thực hiện nhuộm theo quy trình giải phẫu bệnh.
- Mẫu bệnh phẩm bị tổn hại không thể tiếp tục sử dụng để tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch.
- Mẫu bệnh phẩm bị hoại tử, ầm mốc không thể tiếp tục sử dụng để tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 5/11/2020 đến tháng 12/2023.

2.2.4. Địa điểm nghiên cứu

Đề tài được thực hiện tại bệnh viện Bình Dân: các khoa Tiết niệu, khoa Giải phẫu bệnh, khoa Khám bệnh.

2.3. CỖ MẪU

- Tỷ lệ mất biểu hiện PTEN trên ung thư tuyến tiền liệt dao động từ 20% đến 22% qua nghiên cứu quốc tế.

- Tỷ lệ biểu hiện Ki-67 trên ung thư tuyến tiền liệt ghi nhận ở mức cao từ 78% đến 84% qua nghiên cứu quốc tế.

Cỡ mẫu nghiên cứu:

$$n = \frac{Z^2 \cdot P(1 - P)}{d^2}$$

Trong đó:

Z: trị số từ phân phối chuẩn = 1,96 (với độ tin cậy 95%)

p: tỉ lệ biểu hiện PTEN trên ung thư tuyến tiền liệt theo y văn.

d: sai số cho phép = 10%.

Nếu chọn độ tin cậy là 95% thì Z = 1.96,

Theo đó ước lượng được cỡ mẫu cần thu thập với biểu hiện dấu ấn PTEN là 61 - 66 trường hợp và ước lượng được cỡ mẫu cần thu thập với dấu ấn Ki-67 là 52 – 66 trường hợp.

Vậy để thực hiện mục tiêu xác định tỷ lệ biểu hiện Ki-67, và mất biểu hiện PTEN trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt cần thực hiện với cỡ mẫu nghiên cứu này là từ 66 trường hợp trở lên.

2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU

2.4.1. Công cụ thu thập số liệu

Số liệu được thu thập bằng bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn.

2.4.2. Biến số

Các số liệu nghiên cứu được thu thập theo biểu mẫu thống nhất theo bảng mẫu thu thập số liệu (Phụ lục đính kèm).

Quy trình tiến hành nghiên cứu

2.5. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

2.5.1. Biến số xử lý

- Nhóm nguy cơ, Phân loại, Phân nhóm nguy cơ ung thư TTL theo NCCN 2019: (1) Rất thấp, (2) Thấp, (3) Trung bình thuận lợi, (4) Trung bình không thuận lợi, (5) Cao, (6) Rất cao.

- Ngưỡng Ki-67, Tỷ lệ nhân tế bào dương tính với Ki-67 trên tổng số tế bào trên mẫu TTL sau PT. Trong các nghiên cứu trước đây, ngưỡng cắt

để xác định nhóm biểu hiện Ki-67 cao hoặc thấp thống nhất ở mức 5%. Dựa trên kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch và phân nhóm.

- PTEN: Ghi nhận có mất biểu hiện PTEN hay không mất biểu hiện PTEN từ báo cáo kết quả giải phẫu bệnh

- Tái phát sinh hóa: Định tính, Kết quả xét nghiệm PSA lớn hơn 0,2 ng/mL xét nghiệm tại tháng 3, tháng thứ 6, tháng thứ 12 và tháng thứ 18 và 24 sau làm phẫu thuật.

2.5.2. Phân tích số liệu xử lý theo nguyên tắc thống kê y học.

- Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Stata 15.0.
- Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng các giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Ngoài ra, một số biến định lượng sẽ được phân nhóm thành các nhóm để thống kê tỷ lệ.
- Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm.
- Sự mối liên quan giữa các biến số độc lập được khảo sát bằng phép kiểm:
 - + Phép kiểm t-Student để so sánh 2 trung bình nếu phân phối chuẩn.
 - + Phép kiểm Mann Whitney U test để so sánh 2 trung vị nếu phân phối không chuẩn.
 - + Phép kiểm Chi bình phương để khảo sát mối liên quan giữa 2 yếu tố độc lập.
 - + Phép kiểm Fisher để khảo sát mối liên quan giữa 2 yếu tố có giá trị kỳ vọng nhỏ hơn hoặc bằng 5.
- Ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$.

2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Hội đồng đạo đức chấp thuận các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài: **“Đánh giá liên quan của biểu hiện Ki-67 và mất PTEN trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt với diễn tiến lâm sàng”** thông qua văn bản chấp thuận số 375/HĐĐĐ-TĐGYKPNT ngày 5 tháng 11 năm 2020.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 12/2019 đến tháng 12/2023 tại các khoa Tiết Niệu, bệnh viện Bình Dân, có 67 trường hợp thỏa các tiêu chí chọn bệnh và không thuộc nhóm loại trừ.

3.1. ĐẶC ĐIỂM NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

3.1.1. Tuổi và phân bố người bệnh theo nhóm tuổi

Tuổi trung bình: $68,7 \pm 8,3$. Nhỏ nhất là 48 tuổi. Lớn nhất là 91 tuổi.

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của người bệnh

Tuổi	< 50	50 -59	60 -69	70-79	80-89	>90	Tổng
Số BN	1	8	27	26	4	1	67
Tỷ lệ (%)	1,5	11,9	40,3	38,8	6,0	1,5	100

Nhóm người bệnh tuổi từ 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu với 40,3%. Nhóm tuổi có tỷ lệ thấp nhất là trên 90 tuổi và dưới 50 tuổi, mỗi nhóm chỉ có 1 bệnh nhân.

3.2. HÓA MÔ MIỄN DỊCH

3.2.1. Mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên mẫu mô ung thư TTL sau phẫu thuật

Mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên mẫu mô ung thư TTL sau PT được đo bằng tỷ lệ nhân tế bào dương tính với Ki-67 trên tổng số nhân tế bào tuyến của mẫu mô bệnh phẩm sau PT.

Toàn bộ 67 người bệnh tham gia đều ghi nhận biểu hiện dấu ấn Ki-67, mức độ biểu hiện Ki-67 trung vị: 5 %, trung bình là $11,6 \pm 13,8\%$. Biểu hiện ít nhất là 1,5%. Biểu hiện nhiều nhất là 70%.

Mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 phân bố không đều, trong đó mức biểu hiện 5% chiếm tần suất cao nhất.

Dựa trên phân độ mức độ biểu hiện Ki-67 của các nghiên cứu trước đây, giá trị ngưỡng cắt là 5%, chúng ta có 39 người bệnh có biểu hiện Ki-67 $\leq 5\%$ và 28 người bệnh $> 5\%$.

3.2.2. Mức độ mất của PTEN trên mẫu mô TTL

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 14 người bệnh (20,9%) ghi nhận mất PTEN trong mô TTL.

Bảng 3.2. Mức độ mất của PTEN trên mẫu mô TTL

	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	Giới hạn
Mất biểu hiện PTEN	15,8 $\pm$ 12,7	5 - 40

Mức độ mất biểu hiện của PTEN trên mẫu mô trung bình: 15,8 $\pm$ 12,7 %, Mất biểu hiện ít nhất là 5%. Mất biểu hiện nhiều nhất là 40%.

3.3. MỐI LIÊN QUAN BIỂU HIỆN DẤU ẤN Ki-67 VÀ CÁC BIẾN SỐ

3.3.1. Mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 và nồng độ PSA huyết thanh

Bảng 3.3. Mức độ biểu hiện Ki-67 trên các nhóm PSA huyết thanh

Nồng độ PSA (ng/ml)		PSA < 10 (n = 6)	PSA 10 – 19,9 (n = 19)	PSA $\geq$ 20 (n = 42)	p
Ki-67	$\leq$ 5%	3	16	20	0,019
	> 5%	3	3	22	

Kiểm định Fisher's exact test có ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa thống kê về mức độ biểu hiện Ki-67 và nhóm nồng độ PSA huyết thanh ($p < 0,019$).

3.3.2. Mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 và điểm số Gleason mô ung thư TTL sau PT

Bảng 3.4. Mức độ biểu hiện Ki-67 trên các nhóm điểm số Gleason

Điểm số Gleason (GS)		GS 2 – 6 (n = 8)	GS 7 (n = 40)	GS 8 – 10 (n = 19)	p
Ki-67	$\leq$ 5%	7	25	7	0,043
	> 5%	1	15	12	

Phép kiểm Fisher's exact ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biểu hiện Ki-67 giữa các nhóm điểm số Gleason sau phẫu thuật.

3.3.3. Mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 và tái phát tại vùng

Bảng 3.5. Mức độ biểu hiện Ki-67 và tái phát tại vùng

Tái phát tại vùng		Không (n=59)	Có (n=8)	p
Ki-67	$\leq$ 5%	38	1	0,008
	> 5%	21	7	

Phép kiểm Fisher's Exact cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về mức độ biểu hiện Ki-67 và ung thư giai đoạn khu trú và tiến triển tại vùng ($p < 0,05$).

3.4. MỐI LIÊN QUAN MỨC ĐỘ MẤT BIỂU HIỆN PTEN VÀ CÁC BIẾN SỐ

3.4.1. Biểu hiện mất PTEN và ung thư di căn hạch

Bảng 3.6. Mức độ biểu hiện mất PTEN và di căn hạch chậu

Giai đoạn pT		pN0 (n=63)	pN1 (n=4)	P
PTEN	Nguyên vẹn	49	4	0,6
	Mất	14	0	

Sau phẫu thuật, toàn bộ các người bệnh có mất PTEN đều có giai đoạn N0. Phép kiểm Fisher's exact không ghi nhận mối liên quan tỷ lệ mất biểu hiện PTEN và giai đoạn di căn hạch.

3.4.2. Biểu hiện mất PTEN và giai đoạn ung thư khu trú hay ung thư tiến triển tại chỗ

Bảng 3.7. Biểu hiện mất PTEN và giai đoạn ung thư khu trú hay tiến triển tại chỗ

Tái phát tại vùng	PTEN nguyên vẹn	Mất PTEN	P
Có	51	8	0,001
Không	2	6	
Tổng	53	14	

Phép kiểm Fisher's exact ghi nhận mối liên quan tỷ lệ mất biểu hiện PTEN và tái phát tại vùng có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

3.5. THEO DÕI SAU PHẪU THUẬT

3.5.1. Tái phát sinh hóa sau phẫu thuật

Bảng 3.8 Tái phát sinh hóa sau phẫu thuật

Thời gian theo dõi	Tái phát sinh hóa		Tỷ lệ tái phát sinh hóa
	Có	Không	
Tháng thứ 3	22	45	32,8
Tháng thứ 6	29	38	43,3
Tháng thứ 12	34	33	50,7
Tháng thứ 18	37	30	55,2
Tháng thứ 24	39	28	58,2

Tỷ lệ tái phát sinh hóa trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tăng dần theo thời gian. Sau 1 năm theo dõi sau mổ, tỷ lệ tái phát sinh hóa lên tới 50%.

3.5.2. Tái phát sinh hóa và phân nhóm nguy cơ sau phẫu thuật

Bảng 3.9 Tái phát sinh hóa và phân nhóm nguy cơ sau phẫu thuật 24 tháng

Nhóm nguy cơ		1 (n=0)	2 (n=4)	3 (n=4)	4 (n=7)	5 (n=15)	6 (n=37)	P
Tái phát sinh hóa	Có	0	0	1	3	7	28	0,004
	Không	0	4	3	4	8	9	

Phép kiểm Fisher's exact ghi nhận mối liên quan giữa phân nhóm nguy cơ sau phẫu thuật và tái phát sinh hoá ($p=0,004$)

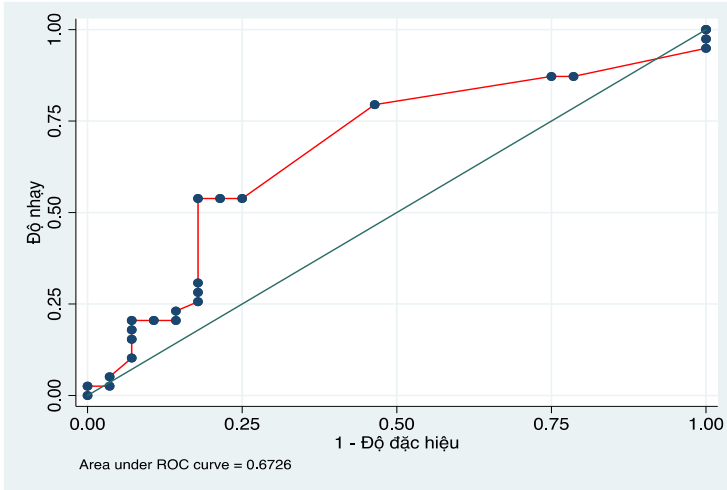
3.5.3. Mối liên quan Ki-67 và tái phát sinh hóa

Bảng 3.10. Mối liên quan Ki-67 và tái phát sinh hóa

		Ki-67		P
		$\leq 5\%$	$>5\%$	
Tháng thứ 3	Không tái phát	29	16	0,139
	Tái phát	10	12	
Tháng thứ 6	Không tái phát	26	12	0,052
	Tái phát	13	16	
Tháng thứ 12	Không tái phát	23	10	0,06
	Tái phát	16	18	
Tháng thứ 18	Không tái phát	22	8	0,024
	Tái phát	17	20	
Tháng thứ 24	Không tái phát	21	7	0,018
	Tái phát	18	21	
Tổng		39	28	

Nghiên cứu tiến hành theo dõi người bệnh trong 24 tháng, trong đó 39 trường hợp có tái phát sinh hóa. Nhóm Ki-67 $>5\%$ có tỷ lệ tái phát sinh hóa trong 24 tháng cao hơn nhóm Ki-67 $\leq 5\%$

3.5.4. Điểm cắt của Ki-67 trong dự đoán tái phát sinh hoá



Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC của giá trị biểu hiện Ki-67 trong chẩn đoán tái phát sinh hoá tại thời điểm 24 tháng.

Đường cong ROC cho ta thấy điểm cắt (cut off) của biểu hiện Ki-67 trong tiên lượng tái phát sinh hoá tại thời điểm tháng thứ 24 là $> 5\%$ với độ nhạy là $79,5\%$ và độ đặc hiệu là $53,6\%$.

3.5.5. Mối liên quan mất PTEN và tái phát sinh hóa

Bảng 3.11. Mối liên quan mất PTEN và tái phát sinh hóa

		PTEN		P
		Nguyên vẹn	Mất	
Tháng thứ 3	Không tái phát	37	8	0,369*
	Tái phát	16	6	
Tháng thứ 6	Không tái phát	34	4	0,017⁺
	Tái phát	19	10	
Tháng thứ 12	Không tái phát	29	4	0,082 ⁺
	Tái phát	24	10	
Tháng thứ 18	Không tái phát	27	3	0,048⁺
	Tái phát	26	11	
Tháng thứ 24	Không tái phát	26	2	0,019⁺
	Tái phát	27	12	

*kiểm định chi square, ⁺kiểm định Fisher's exact

Trong 24 tháng theo dõi sau mổ, tháng thứ 6, tháng thứ 18 và tháng thứ 24 có ghi nhận mối liên quan giữa mất PTEN và sự tái phát sinh hóa.

3.5.6. Mối liên quan tái phát sinh hóa và phân nhóm nguy cơ

Bảng 3.12 Mối liên quan tái phát sinh hóa và phân nhóm nguy cơ sau phẫu thuật

Nhóm nguy cơ		2 (n=4)	3 (n=4)	4 (n=7)	5 (n=15)	6 (n=37)	P
Tái phát	Không	4	3	4	8	9	0,022
	Có	0	1	3	7	28	

Trong 2 năm theo dõi sau mổ, 39 người bệnh ghi nhận có tái phát sinh hóa. Trong đó người bệnh thuộc nhóm 6 chiếm 71,8% (28/39) người bệnh. Phép kiểm

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi trên ung thư TTL và các nghiên cứu khảo sát biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên các loại ung thư tế bào khác sẽ có nhiều yếu tố gây nhiễu do tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau; ung thư ở các giai đoạn khác nhau; tuy nhiên các kết quả trên gợi ý giá trị mức độ biểu hiện Ki-67 trên ung thư TTL tương tự với biểu hiện Ki-67 trên ung thư các cơ quan khác. Dù vậy, để có thể đánh giá mức độ biểu hiện Ki-67 ở các cơ quan khác nhau thì cần một nghiên cứu với những tiêu chuẩn rõ ràng trên mẫu bệnh phẩm, giải đoạn, và thời gian theo dõi.

Từ các kết quả trên, chúng tôi nhận thấy không có sự tương đồng về mức độ biểu hiện trên mô ung thư TTL giữa nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi ở người bệnh ở giai đoạn trễ cho nên mức độ biểu hiện của Ki-67 cao hơn là điều có thể giải thích.

Sự khác biệt còn có thể được lý giải do tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau giữa các nghiên cứu. Có hai nghiên cứu được thực hiện trên nhóm BN ung thư TTL giai đoạn khu trú được điều trị bằng xạ trị (giai đoạn cT1/2), trong

khi mẫu nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các BN ở cả giai đoạn khu trú và giai đoạn tiến triển tại chỗ (giai đoạn pT2/3). Ngoài ra, giữa các nghiên cứu trên cùng đối tượng BN ung thư TTL được PT cắt TTL tận gốc cũng có sự khác biệt về kết quả Ki-67 do sự phân bố các nhóm điểm số Gleason, giai đoạn TNM trong mẫu nghiên cứu giữa các nghiên cứu này cũng không đồng nhất.

4.1.1. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 và các đặc điểm của người bệnh ung thư TTL trong nghiên cứu

4.1.1.1. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và nồng độ PSA huyết thanh

PSA là chất đặc hiệu cho TTL, nhưng không đặc hiệu cho UTTTL. PSA huyết thanh không chỉ tăng trong UTTTL mà còn tăng trong tăng sinh lành tính TTL, viêm TTL và nhiều trình trạng lành tính khác của TTL. Mặt khác thì, Ki-67 là dấu ấn của sự tăng sinh tế bào, một đặc tính quan trọng cho sự ác tính của tế bào ung thư.

Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và nồng độ PSA huyết thanh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p = 0,009$).

Điều này cũng tương đối phù hợp khi các nghiên cứu trên thế giới cũng cho các kết quả khác nhau khi khảo sát mối liên quan giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và nồng độ PSA huyết thanh.

Nghiên cứu của tác giả Berney DM. và cộng sự (2009) thực hiện trên 808 BN ung thư TTL giai đoạn khu trú được điều trị bằng phương thức xạ trị, tác giả chia mẫu nghiên cứu thành 4 nhóm mức độ biểu hiện Ki-67 là $< 1\%$; $1 - 5\%$; $5 - 10\%$; và $> 10\%$. Tác giả kết luận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PSA huyết thanh trên các nhóm BN này ($p=0,042$).

Ngược lại, một nghiên cứu khác của tác giả Krisna M. và cộng sự (2017). Tác giả chia mẫu nghiên cứu thành 3 nhóm nồng độ PSA huyết thanh: < 4 ng/ml; $4 - 10$ ng/ml; và ≥ 10 ng/ml. Sau đó, khảo sát biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên mẫu mô sinh thiết TTL của 30 BN được chẩn đoán xác định ung thư TTL. Về biểu hiện Ki-67, tác giả chia thành 2 nhóm mức độ biểu hiện thấp và cao với giá trị cut-off 7%. Tác giả kết luận không có sự

khác biệt về biểu hiện Ki-67 trên các nhóm nồng độ PSA huyết thanh ($p=0,193$).

4.1.1.2. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và điểm số Gleason sau phẫu thuật

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan rất chặt chẽ giữa mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 và điểm số Gleason (GS) mẫu mô ung thư TTL sau PT. Cụ thể, chúng tôi chia mẫu nghiên cứu thành 3 nhóm: GS 2 – 6, GS 7, GS 8 – 10, Mức độ biểu hiện Ki-67 (%) ghi nhận được giá trị trung bình ở mỗi nhóm lần lượt là $4,3 \pm 1,2$, $10,9 \pm 13,1$, $16,1 \pm 16,6$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0007$.

Kết quả các nghiên cứu trước đây trên thế giới và nghiên cứu của chúng tôi hiện nay có cùng nhận định rằng: điểm số Gleason tăng dần, tương ứng ung thư có mức độ biệt hóa giảm dần, thì mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 tăng dần mặc dù các nghiên cứu có thể được thực hiện trên các đối tượng BN khác nhau như ung thư giai đoạn khu trú hay giai đoạn tiến triển tại chỗ, ung thư TTL được PT cắt TTL tận gốc hay được xạ trị, trên mẫu ung thư TTL sau PT hay mẫu mô sinh thiết TTL.

Cụ thể, so sánh với nghiên cứu của tác giả Mesko S. và cộng sự (2013), có thiết kế tương tự, khảo sát biểu hiện Ki-67 trên mẫu mô sinh thiết TTL của 77 BN ghi nhận được các kết quả sau:

Giữa hai nghiên cứu, đặc điểm chung nhận thấy là biểu hiện Ki-67 tăng dần theo nhóm điểm số Gleason, mức độ biểu hiện dấu ấn Ki-67 của tác giả Mesko S. cao hơn kết quả của chúng tôi ở nhóm GS 2-6 nhưng lại thấp hơn ở hai nhóm còn lại. Điều này có thể lý giải do nghiên cứu của tác giả Mesko S. và cộng sự (2013), tỷ lệ nhân tế bào dương tính với Ki-67 được xác định dựa trên một quang trường có biểu hiện cao nhất (hot – spot) trong khi nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này được định nghĩa bằng trung bình của 3 quang trường (1 quang trường hot – spot và 2 quang trường lân cận).

Các công bố trước đây cũng có chung kết luận. Tác giả Azizian và cộng sự (2018), thực hiện nghiên cứu trên mẫu sinh thiết TTL của 100 BN ung thư TTL, chia mẫu nghiên cứu thành 5 nhóm điểm số Gleason 2 – 6; 7 (3+4); 7 (4+3); 8; và 9 – 10, phân nhóm biểu hiện Ki-67 thành 2 nhóm thấp

và cao với giá trị ngưỡng cut-off là 3.5%, cũng ghi nhận sự khác biệt về biểu hiện Ki-67 giữa các nhóm điểm số Gleason ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Verma R. và cộng sự (2015), khảo sát biểu hiện Ki-67 trên mẫu nghiên cứu 50 TH được PT cắt TTL tận gốc lại phân nhóm biểu hiện Ki-67 thành 5 nhóm: $< 2\%$; $2 - 5\%$; $5 - 10\%$; $10 - 20 \%$; $\geq 20\%$ thì có kết luận có sự khác biệt về biểu hiện Ki-67 theo điểm số Gleason ($p = 0,002$).

4.2. ĐẶC ĐIỂM BIỂU HIỆN MẤT PTEN Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT TRONG NGHIÊN CỨU

Toàn bộ người bệnh tham gia nghiên cứu đều được nhuộm PTEN, chỉ có 13 người bệnh ghi nhận mất PTEN trên các tiêu bản tương đương với 20,9% người bệnh. Hiện nay, cũng chưa có nghiên cứu ở Việt Nam về định lượng tỷ lệ mất PTEN ở các người bệnh ung thư tiền liệt tuyến.

Với ung thư TTL, biểu hiện PTEN (mất và đột biến) được xác định ở khoảng 20% - 22% khối u nguyên phát trong các mẫu phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận. Một số nghiên cứu khác nhau cho tỷ lệ mất PTEN hoặc bất hoạt PTEN. Mất/bất hoạt PTEN có liên quan đến kết quả lâm sàng và bệnh lý kém. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tỷ lệ của tác giả Lotan và tương đối khác biệt với nghiên cứu của Antonarakis. Các nghiên cứu thực hiện ở thời gian tương đối xa nhau nên có thể kỹ thuật có thay đổi cũng như là khác nhau về một số vấn đề nhân khẩu học, giai đoạn bệnh.

4.3. THEO DÕI NGƯỜI BỆNH TÁI PHÁT SINH HÓA

4.3.1. Tái phát sinh hóa sau phẫu thuật

Tái phát sinh hóa có thể là dấu hiệu thay thế cho sự tái phát ung thư tuyến tiền liệt. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý là mức PSA tăng không phải lúc nào cũng có nghĩa là ung thư di căn. Tuy nhiên, một phân tích gộp đã cho thấy tác động của tái phát sinh hóa đối với các kết quả điều trị đã kết luận rằng những người bệnh có tái phát sinh hóa có nguy cơ cao phát triển di căn xa và tử vong do ung thư.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tái phát sinh hóa sau 1 năm tới 50% đây là con số rất cao so với mặt bằng chung trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Adalgisa và cộng sự công bố năm 2023 với 177 người bệnh từ năm 2015, tỷ lệ tái phát sinh hóa là 23%, nhưng nghiên cứu này cũng chỉ ra

điểm số Gleason < 7 chiếm 160/177 người bệnh. Trong khi nhóm nghiên cứu của chúng tôi Gleason ≤ 6 chỉ gồm 8/67 người bệnh. Điều này cho thấy sự phù hợp với khuyến cáo hội tiết niệu châu Âu, khi điểm số Gleason càng cao thì tỷ lệ tái phát càng lớn.

Hay như một nghiên cứu của tác giả Ugo Giovanni Falagario và cộng sự công bố năm 2023 với 16311 người bệnh, trong đó nhóm người bệnh phẫu thuật cắt tận gốc tiền liệt tuyến với 10364 người bệnh. Kết quả ghi nhận 1101 người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao, 5239 nguy cơ trung bình và 4024 có nguy cơ thấp theo D'Amico. Trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi chia nhóm nguy cơ theo NCCN 2019, nhóm nguy cơ cao và rất cao của chúng tôi chiếm 52 người bệnh (77,6% người bệnh nghiên cứu), nhóm trung bình chiếm 11 người bệnh và nhóm thấp gồm 4 người bệnh. Thời gian theo dõi trung bình trong nghiên cứu của Falagario đối với những người sống sót lần lượt là 88 (55-138) tháng. Sau khi cắt tuyến tiền liệt tận gốc, tỷ lệ tái phát sinh hóa tích lũy trong 15 năm là 16% (95% CI, 15%-18%) đối với 4024 người bệnh trong nhóm nguy cơ D'Amico thấp, tỷ lệ tái phát sinh hoá 30% (95% CI, 27%-32%) đối với 5239 người bệnh trong nhóm nguy cơ D'Amico trung bình và tỷ lệ tái phát sinh hóa tích lũy là 46% (95% CI, 42%-51%) đối với 1101 người bệnh trong nhóm nguy cơ D'Amico cao. Kết quả của chúng tôi sau 24 tháng theo dõi ghi nhận, nhóm nguy cơ thấp với NCCN 1 và NCCN 2 không ghi nhận tái phát sinh hóa, nhóm nguy cơ trung bình với NCCN 3 có 1 ca bị tái phát sinh hóa (25%) và NCCN 4 có 1 trường hợp bị tái phát (14,3%), NCCN 5 có 2 trường hợp tái phát chiếm 46,7% ca bệnh nhóm 5. Và nhóm nguy cơ rất cao NCCN 6 chiếm 28 người bệnh bị tái phát sau 2 năm theo dõi chiếm tỷ lệ 71,8% người bệnh nhóm 6.

Với những kết quả trên, chúng ta có thể thấy việc chẩn đoán và điều trị bệnh ở giai đoạn sớm là vô cùng quan trọng, Nó ảnh hưởng tới tiên lượng tái phát của người bệnh.

4.3.2. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và nguy cơ tái phát sinh hóa sau PT cắt TTL tận gốc

Nghiên cứu chúng tôi tập trung mô tả các trường hợp biểu hiện dấu ấn Ki-67 trên BN được PT cắt TTL tận gốc thực hiện trong khoảng thời gian

là 24 tháng và theo dõi sau PT. Do đó, nghiên cứu đưa được cái nhìn về vai trò của biểu hiện Ki-67 trong tiên đoán nguy cơ tái phát sinh hóa sau PT cắt TTL tận gốc. Biểu hiện Ki-67 có liên quan tới việc tái phát sinh hóa của người bệnh bắt đầu từ tháng thứ 6 của người bệnh. Nhóm Ki-67 >5% có tỷ lệ tái phát sinh hóa trong 24 tháng cao hơn nhóm Ki-67 $\leq$ 5% với OR = 0,31 (95% khoảng tin cậy 0,1 – 0,92). Kết quả này tương tự với kết quả của, Mathieu R. và cộng sự (2014), theo dõi 3123 BN sau PT với khoảng thời gian theo dõi trung bình là 44 tháng, ghi nhận mức biểu hiện Ki-67 $\geq$ 3,5% làm tăng 24,3% nguy cơ tái phát sinh hóa (HR = 1,243; p=0,015). Một nghiên cứu khác của Tretiakova M.S. và cộng sự (2016), theo dõi 1004 BN sau PT với khoảng thời gian theo dõi là 5 năm thì biểu hiện Ki-67 tăng 1% làm tăng nguy cơ tái phát sinh hóa 7% nguy cơ tái phát sinh hóa (HR = 1,07; p = 0,0008).

Mặt khác, một phân tích gộp gồm 21 nghiên cứu, cho thấy tỷ lệ Ki-67 cao sẽ tăng nguy cơ tái phát UTTL. Khảo sát vai trò tiên lượng của dấu ấn Ki-67 trên 5419 BN, nghiên cứu ghi nhận giá trị trung bình mức độ biểu hiện Ki-67 là 6,14%. Trong tiên lượng 5 năm của ung thư TTL, khác biệt về sống khỏe không bệnh và nhóm tái phát có ý nghĩa thống kê OR = 0,32, 95% CI: 0,23–0,44, P < 0,00001. Tỷ lệ tái phát sinh hóa của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác có thể vì nghiên cứu của chúng tôi có tới 70% người bệnh tái phát thuộc nhóm 6. Mặc dù OR của 2 nghiên cứu là tương tự nhau, nhưng nghiên cứu chúng tôi thực hiện tại thời điểm 24 tháng thời gian còn hạn chế hơn nghiên cứu trên rất nhiều.

Từ những kết quả trên, có thể kết luận Ki-67 có vai trò như một yếu tố tiên lượng của tái phát sinh hóa sau PT cắt TTL tận gốc.

4.3.3. Mối liên quan giữa mức độ mất PTEN và nguy cơ tái phát sinh hóa sau PT cắt TTL tận gốc

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 67 người bệnh, mất PTEN ghi nhận ở 14 người bệnh, sau theo dõi 24 tháng thì có 39 người bệnh ghi nhận tái phát sinh hóa. Tỷ lệ tái phát sinh hóa ở người bệnh có PTEN mất là cao với 12/14 trường hợp, sự khác biệt về tỷ lệ giữa 2 nhóm mất PTEN và không mất PTEN có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Với kết quả nghiên cứu trên, sự

khác biệt về tái phát sinh hoá ở nhóm mất PTEN và PTEN nguyên vẹn đã bắt đầu diễn ra từ tháng thứ 6. Điều đó cho thấy PTEN là một dấu ấn sinh học rất đặc hiệu trong việc dự đoán việc tái phát sinh hoá ở người bệnh Ung thư TTL. Mặt khác số mẫu nghiên cứu còn hạn chế cho nên chúng ta cần tiến hành một nghiên cứu với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn. Theo nghiên cứu công bố gần đây của tác giả Jun-Yu Zhang và cs công bố năm 2022, nghiên cứu của Jun thực hiện trên 205 người bệnh, trong đó có 137 người bệnh có Gleason score ≥ 9 điểm. Mất PTEN được quan sát thấy ở 58 người bệnh (28,3%). Kết quả nghiên cứu cho thấy những người bệnh bị mất PTEN có thời gian sống sót ngắn hơn đáng kể ($P < 0,001$) so với những người bệnh có biểu hiện PTEN nguyên vẹn.

Nghiên cứu của tác giả Haijie Xie công bố năm 2017 với 2.154 trường hợp có biểu hiện PTEN nguyên vẹn và 1.006 trường hợp mất PTEN. Nhìn chung, biểu hiện nguyên vẹn của PTEN có liên quan đến tỷ lệ BCR thấp hơn đáng kể (OR = 0,521, 95% CI: 0,431–0,630). Phân tích dưới nhóm theo chủng tộc cho chủng tộc da trắng (OR = 0,469, 95% CI: 0,373–0,591) và các chủng tộc khác (OR = 0,215, 95% CI: 0,072–0,648), biểu hiện nguyên vẹn của PTEN cho thấy mối liên hệ đáng kể với tỷ lệ BCR thấp hơn. Khi so sánh với nghiên cứu của chúng tôi, nhóm mất biểu hiện PTEN có nguy cơ tái phát sinh hoá ở tháng thứ 24 cao hơn nhóm PTEN nguyên vẹn. (OR = 0,236, 95% CI: 0,04-0,43).

Tuy nhiên, các nghiên cứu về vai trò của mất PTEN trong tuyến tiền liệt thường chỉ tập chung vào mối liên quan tới phân độ nặng của người bệnh. Các nghiên cứu trước đây còn hạn chế ghi đề cập đến việc theo dõi trong thời gian dài. Cho nên, việc tiếp tục thực hiện các nghiên cứu về sau là một hướng đi tiềm năng cho các bác sĩ lâm sàng.

CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu “Đánh giá liên quan của biểu hiện Ki-67 và mất PTEN trên mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt với diễn tiến lâm sàng của người bệnh được phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc tại Bệnh viện Bình Dân”, chúng tôi ghi nhận một số kết luận sau:

(1) Biểu hiện Ki-67 và mối liên quan với phân độ lâm sàng, tái phát sinh hóa:

- **Tỷ lệ biểu hiện Ki-67:** Nghiên cứu ghi nhận mức độ biểu hiện Ki-67 trung bình là 11,6%, với mức thấp nhất là 1,5% và cao nhất là 70%. Mức độ biểu hiện Ki-67 > 5% chiếm 41,8%, trong khi nhóm có Ki-67 ≤ 5% chiếm 58,2%. Sự đa dạng trong mức độ biểu hiện Ki-67 cho thấy mức độ tăng sinh tế bào không đồng đều ở các người bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

- **Liên quan với điểm Gleason:** Nhóm có điểm Gleason cao hơn (8–10) có tỷ lệ biểu hiện Ki-67 > 5% cao hơn đáng kể (63,2%) so với nhóm có Gleason 7 (37,5%) và nhóm Gleason 6 (12,5%) ($p = 0,043$).

- **Liên quan tái phát sinh hóa:** Nhóm có Ki-67 > 5% có tỷ lệ tái phát sinh hóa cao hơn qua các mốc thời gian. Bắt đầu từ tháng thứ 18 đã ghi nhận sự liên quan giữa biểu hiện Ki-67 và tái phát sinh hóa ($p < 0,05$). Đến tháng thứ 24, tỷ lệ tái phát sinh hóa ở nhóm Ki-67 > 5% là 75%, so với 46,2% ở nhóm Ki-67 ≤ 5% ($p = 0,018$). Với điểm cắt Ki-67 > 5% được xác định có độ nhạy 79,5% và độ đặc hiệu 53,6% trong tiên đoán tái phát sinh hóa.

Ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biểu hiện Ki-67 giữa các nhóm điểm số Gleason. Kết quả ghi nhận được cho thấy Ki-67 có thể là một yếu tố tiên lượng hữu ích trong việc đánh giá khả năng tái phát sinh hóa sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt.

(2) Mất biểu hiện PTEN và mối liên quan với phân độ lâm sàng, tái phát sinh hóa:

- Nghiên cứu đã xác định rằng có 20,9% người bệnh tham gia nghiên cứu có mất biểu hiện PTEN trên các tiêu bản mẫu mô ung thư tuyến tiền liệt. Đây là thông tin quan trọng, cho thấy tầm quan trọng của việc đánh giá mất PTEN trong việc tiên lượng bệnh ung thư tuyến tiền liệt ở Việt Nam.

- **Liên quan với nồng độ PSA:** Nhóm có PSA ≥ 20 ng/mL có tỷ lệ mất PTEN cao hơn đáng kể (26,2%) so với nhóm PSA 10–19,9 ng/mL (5,3%) và PSA < 10 ng/mL (3,1%).

- **Liên quan tái phát sinh hóa:** Nhóm người bệnh có biểu hiện mất PTEN ghi nhận tái phát sinh hóa sau 24 tháng theo dõi là cao với 12/14 trường hợp (85,7%). Ghi nhận mối liên quan giữa mất PTEN với tỷ lệ tái phát sinh hóa ($p < 0,05$) bắt đầu từ tháng thứ 6 sau phẫu thuật. Sự mất PTEN có liên quan chặt chẽ với tái phát tại vùng và tăng nguy cơ tiến triển tại chỗ.

(3) Phân nhóm nguy cơ: Phân tích cho thấy tỷ lệ mất PTEN cao hơn ở nhóm nguy cơ cao (28/39 ca trong nhóm nguy cơ 6, chiếm 71,8%). Sự mất PTEN được xác nhận là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tiên lượng tái phát sinh hóa ($p < 0,05$). Ngoài ra, giai đoạn bệnh cũng ghi nhận mối liên quan với mất PTEN. Có thể thấy, đây là một dấu ấn sinh học tiềm năng trong việc dự đoán việc tái phát sinh hóa của ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt tận gốc.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả của nghiên cứu này và các nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

Những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch có giá trị biểu hiện Ki-67 $> 5\%$ cần đưa vào chương trình theo dõi sau phẫu thuật triệt căn chặt chẽ hơn trong 24 tháng đầu để chẩn đoán sớm, can thiệp sớm các trường hợp tái phát sinh hóa.

- Những trường hợp ung thư tuyến tiền liệt có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch có mất biểu hiện PTEN cần đưa vào chương trình theo dõi sau phẫu thuật triệt căn chặt chẽ hơn trong 6-12 tháng đầu để chẩn đoán sớm, can thiệp sớm các trường hợp tái phát sinh hóa.