

## Tổng quan

# Tỷ lệ mô đệm/u: Giá trị tiên lượng và ứng dụng trong thực hành giải phẫu bệnh

Dương Đình Toàn<sup>1,2\*</sup>, Nguyễn Văn Chủ<sup>3</sup>, Nguyễn Công Trung<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Giải phẫu bệnh, khoa khoa học y sinh, Đại học Phenikaa

<sup>2</sup>Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào học, Bệnh viện Đại học Phenikaa

<sup>3</sup>Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào học Quán Sứ, Bệnh viện K

<sup>4</sup>Bộ môn Giải phẫu bệnh, Đại học Y Hà Nội

\*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Dương Đình Toàn; Email: toanytbacgiang@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 03/05/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 18/06/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.2

### Tóm tắt

Tỷ lệ mô đệm/u (Tumor-Stroma Ratio - TSR) là một chỉ số mô bệnh học phản ánh mối tương quan giữa tế bào u và mô đệm trong vi môi trường u. Trong những năm gần đây, TSR được quan tâm như một yếu tố tiên lượng mới trong nhiều loại ung thư. Bài viết này nhằm tổng hợp các bằng chứng về định nghĩa, cơ sở sinh học, ý nghĩa lâm sàng và phương pháp đánh giá TSR trong thực hành giải phẫu bệnh. Các tài liệu được tìm kiếm trên PubMed, Scopus và Google Scholar bằng các từ khóa liên quan đến TSR và ung thư, ưu tiên các nghiên cứu đoàn hệ, tổng quan và phân tích gộp được công bố đến tháng 3/2026. Kết quả cho thấy TSR cao (mô đệm chiếm ưu thế) liên quan chặt chẽ với u có tiên lượng xấu, bao gồm tăng nguy cơ di căn, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh và giảm thời gian sống còn. TSR có thể được đánh giá trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin thường quy, không yêu cầu kỹ thuật bổ sung, do đó có tính ứng dụng cao trong thực hành. Các phương pháp mới dựa trên kỹ thuật số và trí tuệ nhân tạo góp phần nâng cao độ chính xác và tính tái lập trong đánh giá TSR. TSR có tiềm năng trở thành một chỉ số quan trọng trong phân tầng nguy cơ và hỗ trợ quyết định cá thể hóa điều trị trong tương lai.

**Từ khóa:** tỷ lệ mô đệm/u; TSR; vi môi trường u; yếu tố tiên lượng; giải phẫu bệnh.

## Tumor-Stroma Ratio: Prognostic value and applications in diagnostic pathology practice

Dương Đình Toàn<sup>1,2\*</sup>, Nguyễn Văn Chủ<sup>3</sup>, Nguyễn Công Trung<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Faculty of Biomedical Sciences, Phenikaa University

<sup>2</sup>Department Pathology and Cytology, Phenikaa University Hospital

<sup>3</sup>Department of Pathology and Cytology, Quan Su Campus, K Hospital

<sup>4</sup>Department of Pathology, Hanoi Medical University

### Abstract

Tumor-Stroma Ratio (TSR) is a histopathological parameter reflecting the proportion between tumor cells and stromal components within the tumor microenvironment. In recent years, TSR has gained increasing attention as a novel prognostic factor in various malignancies. This review aims to summarize current evidence regarding the definition, biological basis, clinical significance, and assessment methods of TSR in pathology practice. Relevant literature was searched in PubMed, Scopus, and Google Scholar using keywords related to TSR and cancer, with priority given to cohort studies, review articles, and meta-analyses published up to March 2026. The findings indicate that a high TSR (stroma-rich tumors) is closely associated with poor prognosis, including increased risks of metastasis, vascular invasion, perineural invasion, and reduced overall survival. TSR can be evaluated on routine Hematoxylin-Eosin stained slides without requiring additional techniques, making it highly applicable in routine pathology practice. Emerging digital pathology and artificial intelligence-based approaches may further improve the accuracy and reproducibility of TSR assessment. TSR has the potential to become an important parameter for risk stratification and personalized treatment decision-making in the future.

**Keywords:** Tumor-stroma ratio; TSR; tumor microenvironment; prognosis factor; pathology.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Trong thực hành giải phẫu bệnh, việc đánh giá tiên lượng của khối u chủ yếu dựa vào các yếu tố như giai đoạn bệnh, tít mô bệnh học, độ mô học, tình trạng xâm nhập mạch và thần kinh. Tuy nhiên, các yếu tố này chưa phản ánh đầy đủ đặc tính sinh học riêng biệt của từng loại khối u.

Từ lâu, ung thư được xem là bệnh lý của tế bào u, tuy vậy ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vi môi trường u (tumor microenvironment - TME) đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh u, xâm lấn và di căn. Mô đệm trong khối u không chỉ là thành phần nâng đỡ mà còn tham gia tích cực vào điều hòa hành vi của tế bào u thông qua hàng loạt cơ chế phức tạp liên quan đến tín hiệu tăng trưởng, miễn dịch và tái cấu trúc chất nền ngoại bào [1]. Thành phần của vi môi trường u bao gồm nguyên bào sợi liên quan ung thư (cancer-associated fibroblasts - CAF), chất nền ngoại bào (extracellular matrix - ECM), các tế bào miễn dịch và hệ thống mạch máu.

Trong bối cảnh đó, tỷ lệ mô đệm/u (Tumor-Stroma Ratio - TSR) đã được đề xuất như một chỉ số mô bệnh học đơn giản phản ánh mối liên quan giữa tế bào u và mô đệm. TSR được định nghĩa là tỷ lệ phần trăm mô đệm so với tổng diện tích khối u trên tiêu bản mô bệnh học nhuộm Hematoxylin-Eosin [2]. Không giống các dấu ấn phân tử phức tạp, TSR có thể được đánh giá trực tiếp trên tiêu bản HE thường quy, do đó dễ dàng áp dụng trong thực hành.

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy TSR cao liên quan chặt chẽ với tiên lượng xấu trong nhiều loại ung thư, đặc biệt là ung thư đại trực tràng, đồng thời có thể đóng vai trò như một yếu tố tiên lượng độc lập. Việc tổng hợp và cập nhật các bằng chứng về TSR là cần thiết nhằm định hướng ứng dụng chỉ số này trong thực hành giải phẫu bệnh. Từ các bằng chứng hiện có, chúng tôi nhận thấy TSR là một chỉ số tiên lượng có nhiều tiềm năng ứng dụng trong thực hành giải phẫu bệnh nhờ tính đơn giản, chi phí thấp và khả năng đánh giá trên tiêu bản HE thường quy. Bên cạnh giá trị tiên lượng đã được chứng minh ở nhiều loại ung thư, TSR còn phản ánh vai trò ngày càng được quan tâm của vi môi trường u trong sinh học ung thư. Do đó, TSR có triển vọng trở thành một công cụ hỗ trợ hữu ích trong đánh giá và phân tầng nguy cơ người bệnh.

### Chiến lược tìm kiếm và lựa chọn tài liệu

Các tài liệu liên quan đến tumor-stroma ratio (TSR) được tìm kiếm trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Scopus và Google Scholar bằng các từ khóa: “tumor-stroma ratio”, “TSR”, “Tumor-stroma percentage”,

“prognosis”, “histopathology”, “cancer”. Các bài báo tiếng Anh được công bố từ tháng 1/2000 đến tháng 03/2026 được xem xét. Tiêu chí lựa chọn bao gồm các nghiên cứu gốc, bài tổng quan và hướng dẫn có nội dung liên quan đến giá trị tiên lượng, phương pháp đánh giá và ứng dụng lâm sàng của TSR. Các tài liệu trùng lặp, không toàn văn hoặc không liên quan trực tiếp đến chủ đề nghiên cứu được loại trừ.

Các tài liệu được phân loại theo mức độ bằng chứng dựa trên thiết kế nghiên cứu. Trong đó, các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và các nghiên cứu phân tích dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng được xem là có mức độ bằng chứng cao, các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu và hồi cứu được xếp ở mức độ bằng chứng trung bình, các báo cáo ca bệnh, loạt ca bệnh và ý kiến chuyên gia được xem là mức độ bằng chứng thấp hơn. Đối với bài tổng quan này, các kết luận chính được ưu tiên dựa trên các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, nghiên cứu đa trung tâm, các phân tích gộp (meta-analysis) và các nghiên cứu xác thực độc lập nhằm đảm bảo độ tin cậy của bằng chứng được trình bày.

## 2. NỘI DUNG TỔNG QUAN

### 2.1. Khái niệm về tỷ lệ mô đệm/u

Tỷ lệ mô đệm/u (Tumor-Stroma Ratio) là một đặc điểm mô bệnh học thể hiện tỷ lệ diện tích của thành phần mô đệm có liên quan đến các tế bào u so với diện tích của mô u [2]. Tỷ lệ mô đệm/u được coi là một dấu ấn sinh học có nguồn gốc từ vi môi trường u. Trong một số nghiên cứu, tỷ lệ mô đệm/u còn được gọi là phần trăm mô đệm u (Tumor-stroma percentage) [3]. Thông qua kính hiển vi quang học và sử dụng các tiêu bản nhuộm Hematoxylin và Eosin, TSR thường được đánh giá trên một vi trường có độ phóng đại 100 lần.

Năm 2007, Mesker và cộng sự lần đầu nghiên cứu vai trò của mô đệm trong ung thư đại trực tràng thông qua tỷ lệ phần trăm ung thư biểu mô (Carcinoma Percentage - CP), được xem là tiền thân của khái niệm tỷ lệ mô đệm/u (Tumor-Stroma Ratio - TSR). CP phản ánh tỷ lệ tế bào ung thư trong khối u và qua đó gián tiếp thể hiện mức độ hiện diện của mô đệm. Sau khi phân tích 122 bệnh nhân ung thư biểu mô đại tràng giai đoạn I-III, Mesker và cộng sự nhận thấy những bệnh nhân có CP < 50% có thời gian sống thêm không bệnh (Disease-free survival - DFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (Overall survival - OS) thấp hơn đáng kể so với nhóm có CP ≥ 50% [4]. Kết quả này cho thấy mô đệm đóng vai trò tích cực trong sự tiến triển của khối u, đồng thời đặt nền tảng cho những nghiên cứu kế tiếp về việc sử dụng TSR như một chỉ số định lượng trong đánh giá tiên lượng [3, 5].

Các nghiên cứu sau đó đã chứng minh TSR là yếu tố tiên lượng xấu trong nhiều loại ung thư như đại trực tràng, vú, phổi, thực quản và dạ dày [3, 5-8]. Cụ thể, bệnh nhân có tiên lượng xấu nếu tỷ lệ diện tích mô đệm/tổng diện tích mô u cao (tỷ lệ mô đệm/u > 50%), ngược lại tiên lượng bệnh sẽ tốt hơn khi thành phần tế bào u chiếm ưu thế (tỷ lệ mô đệm/u ≤ 50%).

## **2.2. Ý nghĩa lâm sàng của tỷ lệ mô đệm/u**

Mô đệm bao quanh tế bào u đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy u phát triển, xâm lấn và di căn. Đặc biệt, lượng mô đệm lớn liên quan trực tiếp đến việc tăng khả năng kháng hóa trị và làm giảm khả năng phân phối thuốc đến khối u. Các nghiên cứu đã chứng minh TSR là một yếu tố tiên lượng quan trọng và độc lập trong nhiều loại ung thư.

### **Ung thư đại trực tràng**

Ung thư đại trực tràng là bệnh lý được nghiên cứu nhiều nhất về giá trị của tỷ lệ mô đệm/u. Các nghiên cứu cho thấy TSR cao là một yếu tố tiên lượng độc lập, liên quan đến giảm thời gian sống thêm. Nghiên cứu của Victor trên 710 bệnh nhân ghi nhận TSR cao làm giảm đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh (HR khoảng 1,9 - 2,1;  $p < 0,001$ ), với tỷ lệ sống 5 năm thấp hơn so với nhóm TSR thấp (69% so với 83,4%) [3].

Tương tự, một nghiên cứu của Park và cộng sự cho thấy TSR cao liên quan đến các đặc điểm mô bệnh học bất lợi như mức độ xâm lấn sâu và di căn hạch, đồng thời làm giảm tỷ lệ sống đặc hiệu ung thư sau 5 năm (62% so với 80%). TSR cũng được xác định là yếu tố tiên lượng độc lập (HR ~2,1) [5]. Các nghiên cứu khác, bao gồm West và Scheer, tiếp tục khẳng định TSR cao liên quan đến giảm thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh kèm theo tăng nguy cơ di căn hạch [9, 10]. Trong một nghiên cứu của chúng tôi trên 179 bệnh nhân ung thư đại trực tràng, tỷ lệ mô đệm/u cao và thấp lần lượt là 32,4% và 67,6%. TSR cao liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm mô bệnh học tiên lượng kém bao gồm u có độ xâm lấn cao, có xu hướng xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh [11].

Nhiều nghiên cứu cho thấy TSR không chỉ là một yếu tố tiên lượng độc lập mà còn có giá trị dự báo đáp ứng điều trị, góp phần định hướng lựa chọn phương pháp điều trị cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng. Nghiên cứu của Hansen trên 65 bệnh nhân điều trị hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật ghi nhận TSR cao (47%) liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm mô bệnh học bất lợi như xâm lấn sâu, di căn hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh ( $p < 0,05$ ), đồng thời làm giảm tỷ lệ sống thêm 5 năm (55% so với 94%) [12]. Tương tự, nghiên cứu của Liang và cộng sự (2021) trên 248

trường hợp ung thư biểu mô trực tràng về giá trị của tỷ lệ mô đệm/u trong tiên lượng đáp ứng của bệnh nhân với hóa xạ trị bổ trợ cho thấy bệnh nhân có TSR thấp có tỷ lệ đáp ứng tốt với hóa xạ trị cao hơn so với nhóm TSR cao (69,9% so với 48,1%;  $p = 0,018$ ) [13].

Gần đây, Nghiên cứu UNITED - một nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm quy mô lớn với sự tham gia của 1388 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn II và III tại 12 quốc gia, nhằm khẳng định giá trị của TSR như một chỉ số tiên lượng độc lập mạnh mẽ. Kết quả nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân thuộc nhóm TSR cao (> 50%) có DFS sau 3 năm chỉ đạt 70%, thấp hơn đáng kể so với mức 83% ở nhóm TSR thấp (≤ 50%), và giá trị này hoàn toàn độc lập với các yếu tố tiên lượng truyền thống như giai đoạn T hay N. Một phát hiện mang tính bước ngoặt của nghiên cứu là nhóm bệnh nhân có TSR cao có khả năng kháng hóa trị bổ trợ khi kết quả DFS của họ vẫn kém hơn so với nhóm TSR thấp ngay cả khi đã được điều trị bằng hóa chất theo tiêu chuẩn. Đặc biệt, ở nhóm bệnh nhân giai đoạn II không dùng hóa trị, TSR cho thấy khả năng nhận diện bệnh nhân có nguy cơ tái phát thực sự vượt trội so với tiêu chuẩn ASCO hiện hành, giúp phát hiện thêm 12% trường hợp có nguy cơ tái phát nhưng bị bỏ sót. Với ưu điểm cực kỳ đơn giản, chi phí thấp, không tốn thêm nguồn lực và chỉ mất chưa đầy 2 phút để đánh giá trên tiêu bản nhuộm H&E thường quy. Các dữ liệu gần đây đều ủng hộ việc xem xét đưa TSR vào thực hành chuẩn hóa trong tương lai để tối ưu hóa việc cá nhân hóa điều trị, giúp tránh điều trị thừa và tập trung vào các phương pháp hiệu quả hơn cho bệnh nhân [14].

### **Ung thư vú**

Các nghiên cứu gần đây cho rằng TSR cao liên quan đến giảm thời gian sống thêm đặc hiệu ung thư (Cancer-Specific Survival - CSS) ở bệnh nhân ung thư biểu mô vú xâm nhập, đặc biệt ở nhóm không di căn hạch và những trường hợp được điều trị bổ trợ toàn thân [15,16]. Trong thể bộ ba âm tính, TSR cao còn liên quan đến các đặc điểm mô bệnh học bất lợi như độ mô học cao và di căn hạch [15].

Nghiên cứu của Moorman trên 124 bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính cho thấy nhóm TSR thấp có thời gian không tái phát (Relapse-Free Period - RFP) và tỷ lệ sống sau 5 năm cao hơn rõ rệt so với nhóm TSR cao (85% và 89% so với 45% và 65%). Trong phân tích đa biến, TSR là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian không tái phát (HR 2,39;  $p = 0,033$ ) và thời gian sống toàn bộ (HR 3,00;  $p = 0,034$ ) [15].

### **Ung thư thực quản và ung thư dạ dày**

Trong ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, TSR cao có tương quan với độ mô học cao và mức độ xâm lấn sâu. Nghiên cứu của Ruyuan He và cộng sự

trên 270 bệnh nhân cho thấy TSR cao làm tăng nguy cơ tử vong 153,1% và là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ ( $p < 0,05$ ) [17]. Ngoài ra, TSR còn có giá trị dự đoán đáp ứng điều trị. Nghiên cứu của Van Pelt trên mẫu sinh thiết thực quản ghi nhận 78% bệnh nhân có TSR cao không đáp ứng với hóa xạ trị tân bổ trợ (nCRT), cho thấy TSR có thể hỗ trợ phân tầng bệnh nhân theo khả năng đáp ứng điều trị [13].

Đối với ung thư dạ dày, tỷ lệ mô đệm/u cao là một yếu tố tiên lượng độc lập cho kết quả sống còn kém, bất kể phân loại mô học (như ung thư biểu mô tế bào nhẵn hay các loại theo Lauren). TSR cao thường liên quan đến khối u kích thước lớn và mức xâm lấn sâu. Nghiên cứu của Niko Kemi và cs trên 583 bệnh nhân UTBM tuyến dạ dày nhận thấy các trường hợp có TSR thấp có tỷ lệ sống thêm 5 năm cao hơn so với nhóm TSR cao (44,6% so với 21,3%,  $p < 0,01$ ). TSR cao có tương quan thuận với tuổi, giai đoạn bệnh, tip mô học theo Lauren [6]. Một nghiên cứu khác đánh giá TSR trên mẫu hạch di căn (Nodal Tumour-Stroma Ratio -NTSR) của 708 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày chứng minh NTSR có khả năng dự báo nguy cơ tái phát và tử vong vượt trội hơn nhiều so với hệ thống phân giai đoạn ypTNM truyền thống [18].

### Ung thư phổi

Các nghiên cứu về TSR ở phổi chủ yếu tập trung vào UTBM không tế bào nhỏ. Các TSR cao (TSR cao) có liên quan đến tiên lượng xấu và tăng nguy cơ tái phát. Nghiên cứu của Tiehong Zhang (2015) và Ke-Xing Xi (2017) đều chứng minh TSR là yếu tố tiên lượng độc lập cho OS và DFS [7, 19]. Nghiên cứu của Marloes trên 174 bệnh nhân UTBM vảy của phổi giai đoạn I-III cho thấy TSR cao là yếu tố tiên lượng xấu độc lập ở những bệnh nhân giai đoạn II khi theo dõi thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ trong 5 năm [20].

### Một số loại ung thư khác

Ngoài các loại ung thư đã được đề cập, TSR cũng đã được nghiên cứu trên nhiều loại ung thư khác, bao gồm ung thư túi mật, ung thư vùng đầu mặt cổ, ung thư buồng trứng, tụy, gan và tuyến tiền liệt. Mặc dù mức độ bằng chứng có sự khác biệt giữa các cơ quan, phần lớn các nghiên cứu đều ghi nhận xu hướng nhất quán: TSR cao (TSR cao) thường liên quan đến tiên lượng bất lợi [21-24]. Những quan sát này củng cố vai trò của TSR như một chỉ số phản ánh tương tác giữa tế bào u và vi môi trường u, đồng thời mở rộng tiềm năng ứng dụng của chỉ số này trong phân tầng nguy cơ trên nhiều loại ung thư biểu mô.

**Bảng 1.** Một số nghiên cứu nổi bật về TSR trong ung thư

| STT | Tác giả (Năm)              | Loại ung thư                           | Cỡ mẫu (N) | Ngưỡng TSR | Ý nghĩa và kết luận chính                                                                                                             |
|-----|----------------------------|----------------------------------------|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Mesker và cộng sự (2007)   | Ung thư đại tràng                      | 122        | 50%        | Nghiên cứu đặt nền móng, chứng minh TSR là yếu tố tiên lượng độc lập mạnh mẽ cho sự sống còn so với tình trạng hạch và giai đoạn u.   |
| 2   | West và cộng sự (2010)     | Ung thư đại trực tràng                 | 145        | 53%        | Nghiên cứu chuẩn hóa phương pháp đánh giá, cho thấy độ đồng thuận giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh rất cao ( $\text{Kappa} > 0,97$ ).   |
| 3   | Moorman và cộng sự (2012)  | Ung thư vú bộ ba âm tính               | 124        | 50%        | Mở rộng ứng dụng TSR sang ung thư vú, khẳng định giá trị tiên lượng ngay cả trong phân nhóm ung thư vú có diễn biến lâm sàng ác tính. |
| 4   | Huijbers và cộng sự (2013) | Ung thư đại tràng (giai đoạn II & III) | 710        | 50%        | Xác thực TSR thông qua thử nghiệm lâm sàng pha III (VICTOR), nâng cao mức độ bằng chứng khoa học cho dấu ấn sinh học này.             |
| 5   | Zhang và cộng sự (2015)    | Ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC)  | 404        | 50%        | Chứng minh TSR là yếu tố dự báo độc lập cho cả thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không bệnh (DFS) trong ung thư phổi.     |
| 6   | Kemi và cộng sự (2018)     | Ung thư biểu mô tuyến dạ dày           | 583        | 50%        | Khẳng định TSR giữ nguyên giá trị tiên lượng độc lập ở cả hai thể mô học chính của ung thư dạ dày (theo phân loại Lauren).            |
| 7   | Polack và cộng sự (2024)   | Ung thư đại tràng (giai đoạn II & III) | 1388       | 50%        | Nghiên cứu UNITED, thử nghiệm tiến cứu đa trung tâm quốc tế lớn nhất, củng cố việc đưa TSR vào thực hành chẩn đoán thường quy.        |

|   |                      |                        |      |                                                                              |                                                                                                                                                 |
|---|----------------------|------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 | Ye và cộng sự (2026) | Ung thư đại trực tràng | 3411 | AI định lượng TSR; phân tầng dựa trên ngưỡng tối ưu của mô hình (xấp xỉ 50%) | Sử dụng AI để định lượng TSR tự động trên diện rộng, cho thấy TSR-AI phản ánh chính xác môi trường vi mô khối u và tình trạng ức chế miễn dịch. |
|---|----------------------|------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Giá trị và khả năng ứng dụng của TSR tại Việt Nam

Tại Việt Nam, TSR ngày càng nhận được sự quan tâm trong lĩnh vực giải phẫu bệnh nhờ tính đơn giản, chi phí thấp và khả năng đánh giá trên tiêu bản HE thường quy. Trong những năm gần đây, đã có một số nghiên cứu trong nước khảo sát giá trị tiên lượng của TSR trên ung thư vú và ung thư đại trực tràng, cho thấy kết quả phù hợp với xu hướng được ghi nhận trên thế giới, trong đó nhóm u giàu mô đệm thường liên quan đến tiên lượng xấu hơn [11]. Các kết quả bước đầu này cho thấy TSR có tiềm năng trở thành một chỉ số tiên lượng bổ sung hữu ích trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, số lượng nghiên cứu tại Việt Nam hiện vẫn còn hạn chế, chủ yếu được thực hiện trên quy mô đơn trung tâm và cỡ mẫu chưa lớn. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu đa trung tâm và sự chuẩn hóa trong quy trình đánh giá để khẳng định giá trị cũng như thúc đẩy việc ứng dụng TSR rộng rãi trong thực hành giải phẫu bệnh tại Việt Nam.

### Một số hạn chế khi đánh giá TSR và hướng phát triển tương lai

Mặc dù TSR cho thấy nhiều tiềm năng như một yếu tố tiên lượng đơn giản và có tính ứng dụng cao, phương pháp này vẫn còn một số hạn chế đáng kể cần được xem xét. Trước hết, tính không đồng nhất trong cấu trúc mô học của khối u có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn vùng đánh giá, đặc biệt ở các khối u có sự phân bố không đồng đều giữa thành phần mô đệm và tế bào u. Việc lựa chọn một trường quan sát đại diện đôi khi không phản ánh đầy đủ toàn bộ vi môi trường u, dẫn đến nguy cơ sai lệch kết quả. Ngoài ra, các thành phần như vùng hoại tử, xuất huyết, phản ứng viêm, chất nhầy ngoại bào hoặc mô đệm xơ hóa thứ phát có thể gây khó khăn trong việc xác định chính xác diện tích mô đệm cần đánh giá, mặc dù các hướng dẫn hiện hành đã đưa ra các tiêu chí loại trừ.

Một hạn chế quan trọng khác là tính chủ quan trong quá trình đánh giá. Mặc dù TSR được đánh giá trên tiêu bản HE thường quy và không đòi hỏi kỹ thuật phức tạp, kết quả vẫn phụ thuộc vào kinh

nghiệm của nhà giải phẫu bệnh, đặc biệt trong các trường hợp ranh giới hoặc có phản ứng mô đệm phức tạp. Độ tương hợp giữa các quan sát viên nhìn chung ở mức khá đến tốt nhưng chưa đạt sự đồng nhất tuyệt đối. Bên cạnh đó, hiện nay vẫn chưa có sự thống nhất hoàn toàn về phương pháp đánh giá, vị trí lựa chọn trường quan sát và ngưỡng cắt tối ưu cho từng loại ung thư. Mặc dù ngưỡng 50% được sử dụng phổ biến trong nhiều nghiên cứu, một số tác giả đề xuất các ngưỡng khác nhau tùy thuộc vào loại mô bệnh học, giai đoạn bệnh và quần thể nghiên cứu. Điều này gây khó khăn trong việc so sánh kết quả giữa các nghiên cứu cũng như hạn chế khả năng áp dụng rộng rãi vào thực hành lâm sàng thường quy.

Ngoài ra, phần lớn các bằng chứng hiện có về TSR được xây dựng từ các nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm với cỡ mẫu còn hạn chế. Giá trị tiên lượng của TSR mặc dù đã được chứng minh ở nhiều loại ung thư nhưng vẫn cần được xác nhận thêm bằng các nghiên cứu đa trung tâm, tiến cứu và có quy mô lớn trước khi được đưa vào các hệ thống phân tầng nguy cơ chính thức. Hơn nữa, TSR chỉ phản ánh tỷ lệ tương đối giữa mô đệm và tế bào u mà chưa cung cấp thông tin về đặc điểm sinh học của mô đệm, chẳng hạn thành phần tế bào miễn dịch, nguyên bào sợi liên quan ung thư (CAF), mức độ tân sinh mạch hoặc các tương tác phân tử trong vi môi trường u. Do đó, việc sử dụng TSR đơn độc có thể chưa phản ánh đầy đủ tính phức tạp của vi môi trường khối u.

Việc đánh giá tỷ lệ mô đệm/u (TSR) trong tương lai được kỳ vọng sẽ ngày càng được chuẩn hóa và tích hợp sâu hơn vào thực hành giải phẫu bệnh. Sự phát triển của bệnh lý học kỹ thuật số và trí tuệ nhân tạo (Artificial Intelligence) mở ra khả năng định lượng TSR một cách tự động, khách quan và có độ lặp lại cao, qua đó giảm sự phụ thuộc vào đánh giá chủ quan giữa các nhà giải phẫu bệnh [27,28]. Bên cạnh đó, việc kết hợp TSR với các dấu ấn phân tử và miễn dịch hứa hẹn tạo ra các mô hình tiên lượng toàn diện hơn, phản ánh đầy đủ cả đặc điểm tế bào u và vi môi trường u [29]. Với những ưu điểm về tính đơn giản, chi phí thấp và giá trị tiên lượng đã được chứng minh,

TSR có tiềm năng được đưa vào các hệ thống phân tầng nguy cơ và hướng dẫn điều trị trong tương lai.

### 2.3. Cập nhật phương pháp đánh giá TSR

Nhằm mục đích chuẩn hóa phương pháp đánh giá tỷ lệ mô đệm/u trong UTĐTT, Van Pelt và cộng sự đã đưa ra quy trình và các khuyến nghị một cách chi tiết [25]. Theo đó, TSR được đánh giá trên kính hiển vi quang học, bằng tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin với các bước đánh giá đơn giản, tiết kiệm thời gian. Phương pháp này cũng được chứng minh có khả năng tái lập lại tốt với mức độ đồng thuận trung từ trung bình đến cao giữa những người quan sát [26].

1. Chọn các mảnh cắt (tiêu bản) lấy từ phần xâm lấn sâu nhất của khối u.

2. Trên các tiêu bản đã chọn, dùng vật kính x2,5

hoặc x5 tìm khu vực có thể đánh giá lượng mô đệm là nhiều nhất.

3. Dùng vật kính x10, tìm vùng có hiện diện cả tế bào u và mô đệm, đảm bảo các tế bào u phải hiện diện ở cả 4 phía của vi trường và các thành phần không thuộc mô đệm u (chất nhầy, hoại tử,...) ở mức tối thiểu.

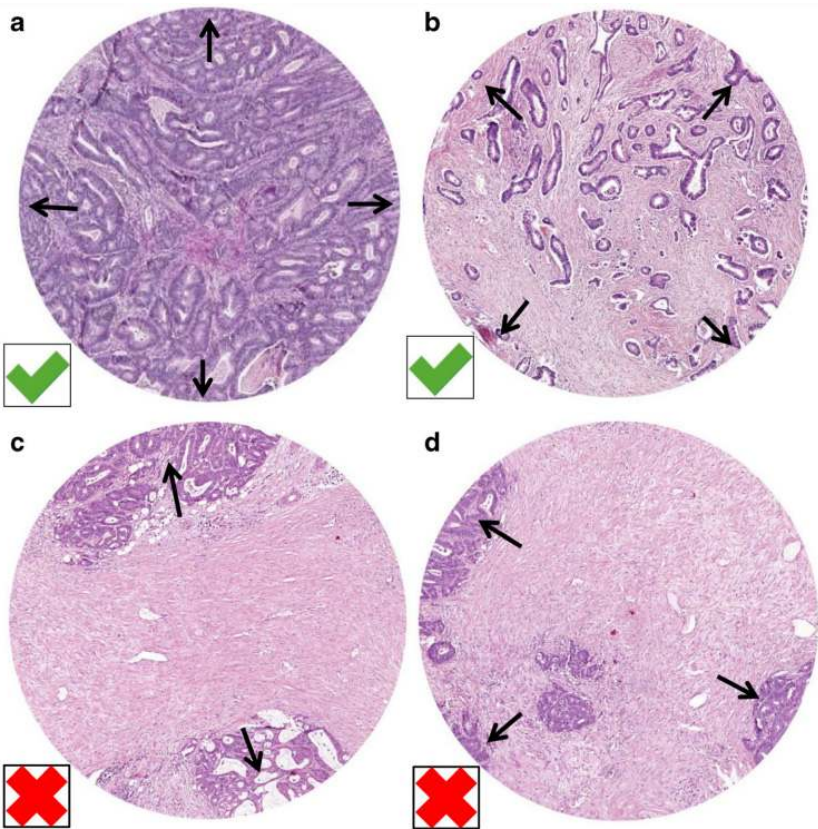
4. Trên vi trường vật kính x10 đã chọn, ước tính tỷ lệ % diện tích mô đệm/ tổng diện tích mô u (ví dụ: 10%, 20%, 30%, 60%, 80%)

5. Giữa các khu vực nhận thấy khả năng có tỷ lệ mô đệm cao, chọn vùng có tỷ lệ mô đệm/u cao nhất làm đại diện.

6. Sau đó tỷ lệ mô đệm/u được phân loại vào một trong hai nhóm: tỷ lệ mô đệm/u thấp hoặc tỷ lệ mô đệm/u cao

**Bảng 2.** Phân loại tỷ lệ mô đệm/u

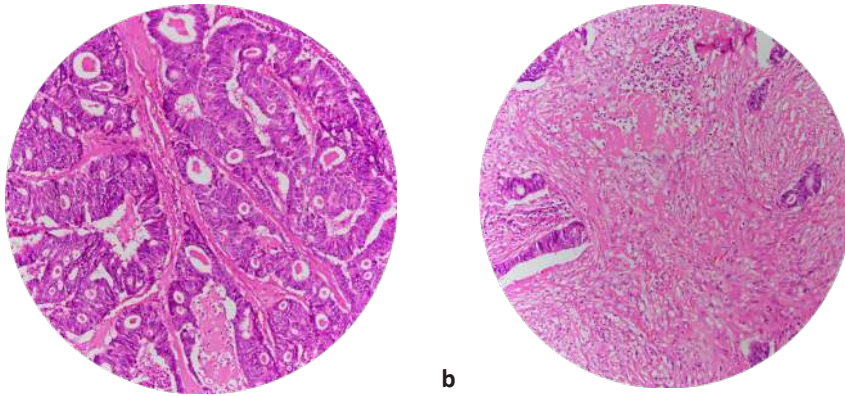
| Tỷ lệ mô đệm/u (TSR) | TSR cao  | > 50% |
|----------------------|----------|-------|
|                      | TSR thấp | ≤ 50% |



**Hình 1.** Đánh giá tỷ lệ mô đệm/u. (Nguồn: Trích từ Van Pelt và cs [25])

a, b. Vi trường đạt yêu cầu với các tế bào u hiện diện ở 4 phía của vi trường.

c, d. Vi trường không đạt yêu cầu (các tế bào u chỉ hiện diện < 4 phía của vi trường HE X 100).



**Hình 2.** Đánh giá tỷ lệ mô đệm/u với mô u hiện diện ở cả 4 phía của vi trường, HEx100  
a. Tỷ lệ mô đệm/u thấp - 20% (Mã tiêu bản: K3-23-26113).  
b. Tỷ lệ mô đệm/u cao - 80% (Mã tiêu bản: K3-23-26441).

**Bảng 3.** Khuyến nghị chi tiết khi đánh giá TSR theo Van Pelt [25]

| Các vấn đề thường gặp | Khuyến nghị                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chất nhầy             | Không được tính khi đánh giá TSR.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Mô cơ trơn            | Không nên đánh giá TSR tại vùng giàu mô cơ trơn. Trong trường hợp không thể chọn vùng khác phù hợp, thành phần mô cơ trơn sẽ được bỏ qua khi tính TSR.                                                                                                                                                                         |
| Mô hoại tử            | Nên loại bỏ khỏi trường quan sát vi thể. Nếu không thể, các vùng hoại tử phải được bỏ qua khi đánh giá TSR.                                                                                                                                                                                                                    |
| Lòng tuyến            | Các vùng lòng tuyến không được tính khi đánh giá TSR.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Các tế bào viêm       | Các tế bào viêm thuộc thành phần mô đệm u nên cần được tính trong TSR.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mạch máu              | - Các mạch máu nhỏ thuộc mô đệm, là kết quả của quá trình hình thành mạch máu bệnh lý trong vi môi trường u, được tính trong TSR.<br>- Mạch máu lớn (thành cơ trơn dày có 3 lớp tế bào cơ trơn) là mạch máu tự nhiên, nên được thay thế bằng một vùng khác để tính TSR, nếu không thể, chúng cần được bỏ qua khi đánh giá TSR. |
| Sự Hyalin hóa         | Là sự biến đổi của chất nền ngoại bào giàu collagen trong mô đệm khối u, được tính trong TSR.                                                                                                                                                                                                                                  |

### 3. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mô đệm/u (Tumor-Stroma Ratio - TSR) là một chỉ số mô bệnh học có giá trị tiên lượng độc lập, phản ánh trực tiếp vai trò của vi môi trường u trong tiến triển ung thư. Nhiều bằng chứng cho thấy TSR cao (TSR cao) liên quan chặt chẽ với các đặc điểm mô bệnh học bất lợi, giảm thời gian sống thêm và có khả năng dự đoán đáp ứng điều trị. Với khả năng đánh giá dễ dàng trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin-Eosin thường quy, TSR không chỉ có tính ứng dụng cao mà còn là một công cụ thực tiễn, hiệu quả trong phân tầng nguy cơ bệnh nhân. Trong tương lai, việc chuẩn hóa phương pháp đánh giá, cùng với tích hợp các công nghệ mới như bệnh lý học kỹ thuật số và trí tuệ nhân tạo, có thể góp phần nâng cao độ chính xác và mở rộng vai trò của TSR trong phân tầng nguy cơ và định hướng điều trị cá thể hóa.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dzobo K, Senthebane DA, Dandara C. The tumor microenvironment in tumorigenesis and therapy resistance revisited. *Cancers (Basel)*. 2023;15:376. doi:10.3390/cancers15020376.
2. Hagenaars SC, Vangangelt KMH, Van Pelt GW, Karancsi Z, Tollenaar RAEM, Green AR, et al. Standardization of the tumor-stroma ratio scoring method for breast cancer research. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193:545-53. doi:10.1007/s10549-022-06587-3.
3. Huijbers A, Tollenaar RAEM, van Pelt GW, Zeestraten ECM, Dutton S, McConkey CC, et al. The proportion of tumor stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial. *Ann Oncol*. 2013;24:179-85. doi:10.1093/annonc/mds246.
4. Mesker WE, Junggeburst JMC, Szuhai K, de Heer P, Morreau H, Tanke HJ, et al. The carcinoma-stromal ratio of colon carcinoma is an independent factor for survival

compared to lymph node status and tumor stage. *Cell Oncol.* 2007;29:387-98. doi:10.1155/2007/175276.

5. Park JH, Richards CH, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CSD. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:644-51. doi:10.1093/annonc/mdt593.

6. Kemi N, Eskuri M, Herva A, Leppänen J, Huhta H, Helminen O, et al. Tumour-stroma ratio and prognosis in gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2018;119:435-9. doi:10.1038/s41416-018-0202-y.

7. Zhang T, Xu J, Shen H, Dong W, Ni Y, Du J. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in NSCLC. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:11348-55.

8. Wang K, Ma W, Wang J, Yu L, Zhang X, Wang Z, et al. Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1457-61. doi:10.1097/JTO.0b013e318260dfe8.

9. West NP, Dattani M, McShane P, Hutchins G, Grabsch J, Mueller W, et al. The proportion of tumour cells is an independent predictor for survival in colorectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2010;102:1519-23. doi:10.1038/sj.bjc.6605674.

10. Scheer R, Baidoshvili A, Zoidze S, Elferink MAG, Berkel AEM, Klaase JM, et al. Tumor-stroma ratio as prognostic factor for survival in rectal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9:466-74. doi:10.4251/wjgo.v9.i12.466.

11. Duong D Toan, Nguyen V Chu, Nguyen C Trung, Le T Uyen. Nghiên cứu tỷ lệ mô đệm/u trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. *Tap Chi Y Hoc Viet Nam.* 2023;531:210-5.

12. Hansen TF, Kjær-Frifeldt S, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jensen LH, Jakobsen A, et al. Tumor-stroma ratio predicts recurrence in patients with colon cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acta Oncol.* 2018;57:528-33. doi:10.1080/0284186X.2017.1385841.

13. Liang Y, Zhu Y, Lin H, Zhang S, Li S, Huang Y, et al. The value of the tumour-stroma ratio for predicting neoadjuvant chemoradiotherapy response in locally advanced rectal cancer: a case-control study. *BMC Cancer.* 2021;21:729. doi:10.1186/s12885-021-08516-x.

14. Polack M, Smit MA, van Pelt GW, Roodvoets AGH, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, et al. Results from the UNITED study: a multicenter study validating the prognostic effect of the tumor-stroma ratio in colon cancer. *ESMO Open.* 2024;9:102988. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102988.

15. Moorman AM, Vink R, Heijmans HJ, van der Palen J, Kouwenhoven EA. The prognostic value of tumour-stroma ratio in triple-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:307-13. doi:10.1016/j.ejso.2012.01.002.

16. Jiang P, Chen Y, Liu B. Prognostic efficacy of tumor-stroma ratio in women with breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Front Oncol.* 2021;11:731409. doi:10.3389/fonc.2021.731409.

17. He R, Li D, Liu B, Rao J, Meng H, Lin W, et al. The prognostic value of tumor-stromal ratio combined

with TNM staging system in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer.* 2021;12:1105-14. doi:10.7150/jca.50439.

18. Huang J, Yang B, Tan J, Zhou S, Chen Z, Zhong G, et al. Gastric cancer nodal tumour-stroma ratios influence prognosis. *Br J Surg.* 2020;107:1713-8. doi:10.1002/bjs.12054.

19. Xi KX, Wen YS, Zhu CM, Yu XY, Qin RQ, Zhang XW, et al. Tumor-stroma ratio (TSR) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients after lung resection is a prognostic factor for survival. *J Thorac Dis.* 2017;9:4017-26. doi:10.21037/jtd.2017.09.29.

20. Smit MA, Philipsen MW, Postmus PE, Putter H, Tollenaar RA, Cohen D, et al. The prognostic value of the tumor-stroma ratio in squamous cell lung cancer: a cohort study. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;25:100247. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100247.

21. Uzun MA, Tilki M, Gönültaş A, Aker F, Kayaoglu SA, Okuyan GÇ. Is the tumor-stroma ratio a prognostic factor in gallbladder cancer? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022;68:664-9. doi:10.1590/1806-9282.20220037.

22. Almangush A, Jouhi L, Haglund C, Hagström J, Mäkitie AA, Leivo I. Tumor-stroma ratio is a promising prognostic classifier in oropharyngeal cancer. *Hum Pathol.* 2023;136:16-24. doi:10.1016/j.humpath.2023.03.010.

23. van Wagenveld L, Walker C, Hahn K, Sanders J, Kruitwagen R, van der Aa M, et al. The prognostic value of tumor-stroma ratio and a newly developed computer-aided quantitative analysis of routine H&E slides in high-grade serous ovarian cancer. *Res Sq.* 2023. doi:10.21203/rs.3.rs-3511087/v1.

24. Ahuja S, Fattahi-Darghlou M, Zaheer S, Jarrahi AM, Nazari SSH, Marzouqi AMA, et al. Prognostic significance of tumor-stroma ratio in hepatocellular and gallbladder carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Biol.* 2025;10:769-74. doi:10.31557/apjcb.2025.10.3.769-774.

25. van Pelt GW, Kjær-Frifeldt S, van Krieken JHJM, Al Dieri R, Morreau H, Tollenaar RAEM, et al. Scoring the tumor-stroma ratio in colon cancer: procedure and recommendations. *Virchows Arch.* 2018;473:405-12. doi:10.1007/s00428-018-2408-z.

26. Souza da Silva RM, Queiroga EM, Paz AR, Neves FFP, Cunha KS, Dias EP. Standardized assessment of the tumor-stroma ratio in colorectal cancer: interobserver validation and reproducibility of a potential prognostic factor. *Clin Pathol.* 2021;14:2632010X21989686. doi:10.1177/2632010X21989686.

27. Hong Y, Heo YJ, Kim B, Lee D, Ahn S, Ha SY, et al. Deep learning-based virtual cytokeratin staining of gastric carcinomas to measure tumor-stroma ratio. *Sci Rep.* 2021;11:19255. doi:10.1038/s41598-021-98857-1.

28. Zhao K, Li Z, Yao S, Wang Y, Wu X, Xu Z, et al. Artificial intelligence quantified tumour-stroma ratio is an independent predictor for overall survival in resectable colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2020;61:103054. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103054.

29. Ye H, Zhao K, Cui Y, Li Z, Zhang H, Zhong ME,

et al. Artificial intelligence-based tumor-stroma ratio quantification reveals prognostic value and stromal-driven immunosuppression in colorectal cancer: an international validation study. *J Transl Med.* 2026;24:269. doi:10.1186/s12967-026-07681-6.