

Nghiên cứu

Đặc điểm hóa mô miễn dịch và phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi

Nguyễn Thị Thanh Yên^{1,4*}, Bùi Thị Mỹ Hạnh¹, Nguyễn Cảnh Hiệp²,
Lê Trung Thọ³, Dương Hoàng Hào⁴, Trần Thị Tuấn Anh³

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Y Harvard

³Bệnh viện Phổi Trung ương

⁴Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Thị Thanh Yên; Email: thanhuyen.ubhn@gmail.com

Ngày nhận bài (Received): 26/04/2026; Ngày duyệt đăng (Accepted): 24/05/2026; Ngày xuất bản (Published): 10/08/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.S-2.12

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi là loại ung thư có độ ác tính cao, tiên lượng xấu và tính đa dạng sinh học đáng kể. Các nghiên cứu gần đây cho thấy có thể phân loại phân tử dựa trên biểu hiện các yếu tố phiên mã bằng hóa mô miễn dịch, với mức độ tương đồng so với biểu hiện mRNA và tiềm năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá biểu hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch và phân nhóm phân tử trong ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi, đồng thời phân tích mối liên quan giữa các nhóm phân tử với một số đặc điểm lâm sàng và hóa mô miễn dịch.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 86 bệnh phẩm và hồ sơ bệnh án ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội (2022–2025). Các dấu ấn CD56, synaptophysin, chromogranin A, TTF-1, Ki-67 và các yếu tố phiên mã ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1, HNF4A được đánh giá bằng hóa mô miễn dịch. Biểu hiện dương tính của các yếu tố phiên mã được xác định khi H-score > 10. Phân nhóm phân tử được xác định dựa trên yếu tố phiên mã có H-score cao nhất và > 50.

Kết quả: Các dấu ấn thần kinh nội tiết biểu hiện cao > 90% trường hợp. ASCL1 là yếu tố phiên mã biểu hiện phổ biến nhất (89,5%), tiếp theo là NEUROD1 (39,5%). Phân nhóm chủ yếu là A (73,3%) và N (14%). Không ghi nhận mối liên quan giữa các nhóm phân tử với đặc điểm lâm sàng, TTF-1 và Ki-67. Nhóm A và N chủ yếu thuộc nhóm thần kinh nội tiết cao.

Kết luận và khuyến nghị: Hóa mô miễn dịch có thể hỗ trợ phân loại phân tử ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi trên bệnh phẩm sinh thiết nhỏ trong thực hành thường quy. Các phân nhóm phân tử phản ánh tính đa dạng sinh học của khối u và cần được tiếp tục nghiên cứu về giá trị tiên lượng và định hướng điều trị.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi; phân nhóm phân tử; hóa mô miễn dịch; dấu ấn thần kinh nội tiết; ung thư phổi.

Immunohistochemical characteristics and molecular subtyping of small cell lung carcinoma

Nguyen Thi Thanh Yen^{1,4*}, Bui Thi My Hanh¹, Nguyen Canh Hiep²,
Le Trung Tho³, Duong Hoang Hao⁴, Tran Thi Tuan Anh³

¹Hanoi Medical University

²Harvard Medical School

³National Lung Hospital

⁴Hanoi Oncology Hospital

Abstract

Background: Small cell lung carcinoma is a highly aggressive malignancy characterized by poor prognosis and substantial biological heterogeneity. Recent studies have demonstrated that molecular subtyping based on the immunohistochemical expression of transcription factors shows concordance with mRNA expression profiles and has potential applications in clinical practice.

Objectives: To evaluate the expression of immunohistochemical markers and molecular subtypes in small cell lung carcinoma, and to analyze the associations between molecular subtypes and selected

clinicopathological and immunohistochemical features.

Materials and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 86 specimens and medical records of patients with small cell lung carcinoma at the National Lung Hospital and Hanoi Oncology Hospital from 2022 to 2025. Immunohistochemical evaluation was performed for CD56, synaptophysin, chromogranin A, TTF-1, Ki-67, and the transcription factors ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1, and HNF4A. Positive expression of transcription factors was defined as an H-score >10. Molecular subtypes were determined based on the transcription factor showing the highest H-score and an H-score > 50.

Results: Neuroendocrine markers showed high expression in more than 90% of cases. ASCL1 was the most frequently expressed transcription factor (89.5%), followed by NEUROD1 (39.5%). The predominant molecular subtypes were A (73.3%) and N (14%). No significant associations were observed between molecular subtypes and clinicopathological characteristics, TTF-1, or Ki-67 expression. Subtypes A and N were mainly associated with the high neuroendocrine group.

Conclusions: Immunohistochemistry may assist in the molecular classification of small cell lung carcinoma on small biopsy specimens in clinical practice. These molecular subtypes reflect the biological heterogeneity of the tumor and warrant further investigation regarding their prognostic significance and potential therapeutic implications.

Keywords: *Small cell lung carcinoma; molecular subtyping; immunohistochemistry; neuroendocrine markers; lung cancer.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi (UTBMTBNP) chiếm khoảng 15% các trường hợp ung thư phổi và thuộc nhóm ung thư biểu mô thần kinh nội tiết theo phân loại WHO 2021 [1]. Bệnh có đặc điểm tăng sinh nhanh, di căn sớm và tiên lượng xấu. Mặc dù đa số bệnh nhân đáp ứng với hóa trị bước một, tình trạng tái phát và kháng trị thường xuất hiện sớm, phản ánh tính không đồng nhất sinh học đáng kể của khối u.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy UTBMTBNP có thể được phân thành các nhóm phân tử dựa trên biểu hiện của các yếu tố phiên mã như ASCL1, NEUROD1, POU2F3 và YAP1. Trong đó ASCL1 và NEUROD1 thường liên quan đến kiểu hình thần kinh nội tiết, trong khi POU2F3 đại diện cho chương trình biệt hóa tế bào tuft không thần kinh nội tiết. YAP1 thường liên quan đến trạng thái ít biệt hóa thần kinh nội tiết hơn và giàu tương tác với vi môi trường miễn dịch [2]. Gần đây, HNF4A được ghi nhận ở một phân nhóm hiếm gặp mang đặc điểm phiên mã kiểu tiêu hóa [3]. Các phân nhóm này không chỉ phản ánh tính đa dạng sinh học của UTBMTBNP mà còn có thể liên quan đến sự khác biệt về đặc điểm phân tử, vi môi trường miễn dịch, đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh [3, 4]. Mặc dù phân loại phân tử ban đầu được xác định dựa trên biểu hiện mRNA, nhiều nghiên cứu sau đó đã chứng minh hóa mô miễn dịch có khả năng nhận diện các phân nhóm này với mức độ tương đồng đáng kể [3-6]. Do đó, HMMD được xem là một phương pháp khả thi, dễ áp dụng và có tiềm năng đưa phân loại phân tử vào thực hành giải phẫu bệnh thường quy.

Tuy nhiên, tại Việt Nam, các nghiên cứu về phân loại phân tử và ứng dụng HMMD trong phân loại

phân tử UTBMTBNP còn hạn chế, đặc biệt chưa có nhiều dữ liệu về mối liên quan giữa phân nhóm phân tử với đặc điểm lâm sàng, HMMD. Do đó, nghiên cứu được thực hiện nhằm:

1. Đánh giá sự bộc lộ của các dấu ấn thần kinh nội tiết, TTF-1, Ki-67 và các yếu tố phiên mã trong ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi.

2. Phân nhóm phân tử và phân tích mối liên quan giữa các nhóm phân tử với một số đặc điểm lâm sàng và đặc điểm hóa mô miễn dịch.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 86 bệnh phẩm phổi và hồ sơ bệnh án UTBMTBNP tại Bệnh viện Phổi Trung ương và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội trong giai đoạn 01/2022 - 01/2025, bao gồm 84 mẫu sinh thiết nhỏ và 2 mẫu phẫu thuật.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các trường hợp được chẩn đoán xác định là UTBMTBNP theo phân loại WHO 2021 dựa trên hình thái tế bào u nhỏ (< 3 lympho bào nhỏ), bào tương ít, chất nhuộm sắc mịn, hạt nhân không rõ, hiện tượng nhân đúc khuôn, hoạt động phân bào cao và hoại tử rộng; kết hợp biểu hiện ít nhất một dấu ấn TKNT (CD56, synaptophysin và/hoặc chromogranin A) [7]. Bệnh phẩm có đủ mô u để thực hiện bộ dấu ấn HMMD nghiên cứu và còn tối thiểu 100 tế bào u đánh giá được trên tiêu bản [8].

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp mất block paraffin, bệnh phẩm hoại tử hoặc dập nát nhiều không đánh giá được, hoặc thiếu thông tin cần thiết trong hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện

tại Khoa Giải phẫu bệnh, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Tiêu bản mô bệnh học nhuộm Hematoxylin and Eosin (H&E) được xem lại và phân loại theo WHO 2021. Các tiêu bản H&E và HMMD được thu thập từ hồ sơ giải phẫu bệnh. Những trường hợp tiêu bản không đạt chất lượng được cắt và nhuộm lại từ block paraffin lưu trữ. Nhuộm HMMD được thực hiện trên hệ thống Ventana BenchMark ULTRA theo quy trình chuẩn hóa của nhà sản xuất nhằm

đánh giá các dấu ấn TKNT (CD56, synaptophysin, chromogranin A), TTF-1, Ki-67 và các yếu tố phiên mã (ASCL1, NEUROD1, POU2F3, YAP1, HNF4A). Các yếu tố phiên mã được thực hiện theo protocol bán tự động tối ưu trên cùng hệ thống. Tất cả tiêu bản đều được thực hiện kèm chứng dương và chứng âm thích hợp theo quy trình chuẩn hóa tại phòng xét nghiệm. Chi tiết các kháng thể sử dụng được trình bày trong Bảng 1.

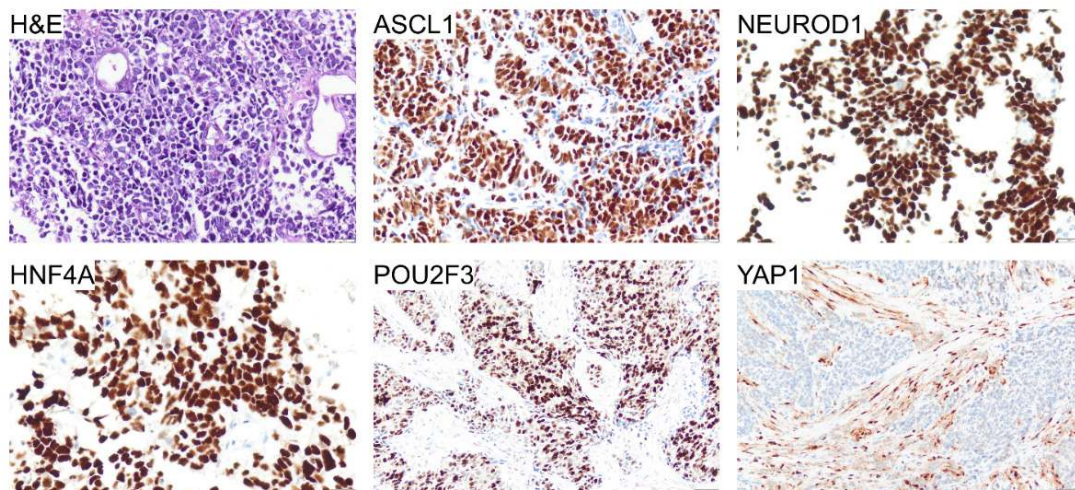
Bảng 1. Các kháng thể hóa mô miễn dịch sử dụng trong nghiên cứu

Kháng thể	Clone	Hãng sản xuất	Nồng độ	Bộ lộ kháng nguyên	Vị trí dương tính
ASCL1	EPR19840	Abcam	1:500	CC1 (64 phút)	Nhân
NEUROD1	EPR20766	Abcam	1:500	CC1 (64 phút)	Nhân
POU2F3	6D1	Santa Cruz	1:200	CC1 (64 phút)	Nhân
YAP1	sc-101199	Santa Cruz	1:100	CC1 (32 phút)	Nhân ± bào tương
HNF4A	H-1	Santa Cruz	1:100	CC1 (64 phút)	Nhân
CD56	MRQ-42	Cell Marque	Pha sẵn	CC1 (32 phút)	Màng
Synaptophysin	MRQ-40	Cell Marque	Pha sẵn	CC1 (32 phút)	Bào tương
Chromogranin A	LK2H10	Ventana	Pha sẵn	CC1 (32 phút)	Bào tương
Ki-67	30-9	Ventana	Pha sẵn	CC1 (32 phút)	Nhân
TTF-1	SP141	Ventana	Pha sẵn	CC1 (32 phút)	Nhân

Cường độ nhuộm được chấm điểm bán định lượng từ 0 - 3 (0: âm tính; 1+: yếu; 2+: trung bình; 3+: mạnh). H-score được tính bằng tỷ lệ tế bào u dương tính nhân với điểm cường độ (0 - 300). H-score > 10 được xem là dương tính đối với các yếu tố phiên mã (theo Baine) [9]. Phân nhóm phân tử được xác định dựa trên yếu tố phiên mã chính có H-score cao nhất và > 50 (theo Wang và Baine) [3], bao gồm các nhóm A (ASCL1), N (NEUROD1), P (POU2F3), Y (YAP1), H

(HNF4A) và nhóm không phân loại. Dị hợp nội khối u được xác định khi có ≥ 2 yếu tố phiên mã đồng biểu hiện (H-score > 10) trên cùng một khối u.

Biểu hiện TKNT thấp được xác định khi cả ba dấu ấn CD56, synaptophysin và chromogranin A đều có cường độ nhuộm ≤ 1 (theo Wang) [3]. Các trường hợp còn lại được xếp vào nhóm TKNT cao. H-score thần kinh nội tiết tổng hợp được tính bằng trung bình cộng của ba dấu ấn TKNT.



Hình 2. Hình thái mô bệnh học và biểu hiện các yếu tố phiên mã trong ung thư phổi tế bào nhỏ. Độ phóng đại: H&E $\times 400$; HMMD: ASCL1, NEUROD1 và HNF4A $\times 400$; POU2F3 $\times 200$; YAP1 $\times 200$.

Các biến số nghiên cứu bao gồm đặc điểm hóa mô miễn dịch, phân nhóm phân tử và các đặc điểm lâm sàng (tuổi, giới, giai đoạn bệnh), được sử dụng để phân tích mối liên quan.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm R 4.5.2 trên môi trường RStudio IDE

Biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ (%); biến định lượng dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (Mean ± SD) hoặc trung vị (IQR). Chỉ số Ki-67 được biểu diễn dưới dạng trung vị (IQR), đơn vị %.

So sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Chi-square hoặc Fisher’s exact test đối với biến định tính, và Mann–Whitney U hoặc Kruskal–Wallis đối với

biến định lượng không phân bố chuẩn. Khi có khác biệt có ý nghĩa, thực hiện so sánh ghép cặp.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, sử dụng dữ liệu hồi cứu, không can thiệp. Thông tin bệnh nhân được bảo mật. Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt (Số: 1886/GCN-HMUIRB ngày 12/05/2025) và tuân thủ Tuyên bố Helsinki.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 86 bệnh nhân UTBMTBNP. Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 62 (IQR: 59 - 69). Đa số bệnh nhân là nam giới (84/86; 97,7%).

3.2. Đặc điểm hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi

Bảng 2. Sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi

Đặc điểm			Dương tính (n, %)	Điểm H-score Trung vị (IQR)
Thần kinh nội tiết	CD56		85 (98,8%)	270 (240 - 290)
	Chromogranin A		78 (90,7%)	70 (30 - 140)
	Synaptophysin		84 (97,7%)	100 (40 - 188)
	Cả 3 dấu ấn TKN		76 (88,4%)	153 (120 - 189)
	Nhóm	Thấp	7 (8,14%)	-
Yếu tố phiên mã	TKNT	Cao	79 (91,86%)	-
	ASCL1		77 (89,5%)	235 (120 - 255)
	NEUROD1		34 (39,5%)	0 (0 - 88,75)
	POU2F3		1 (1,2%)	155
	HNF4A		1 (1,2%)	133
	YAP1		0 (0%)	-
	ASCL1+NEUROD1		30 (34,9%)	-
	HNF4A+NEURDOD1		1(1,2%)	-
Dấu ấn khác	TTF1		81 (94,2%)	-
	Ki-67		86 (100%)	90% (80 - 98)

Các dấu ấn thần kinh nội tiết biểu hiện với tỷ lệ cao (> 90% trường hợp), trong đó CD56 và synaptophysin dương tính gần như toàn bộ trường hợp, còn chromogranin A có tỷ lệ thấp hơn. Tỷ lệ đồng bộc lộ cả 3 dấu ấn đạt 88,4%; 8,1% bộc lộ 2 dấu ấn và 3,5% bộc lộ 1 dấu ấn; không ghi nhận trường hợp âm tính hoàn toàn.

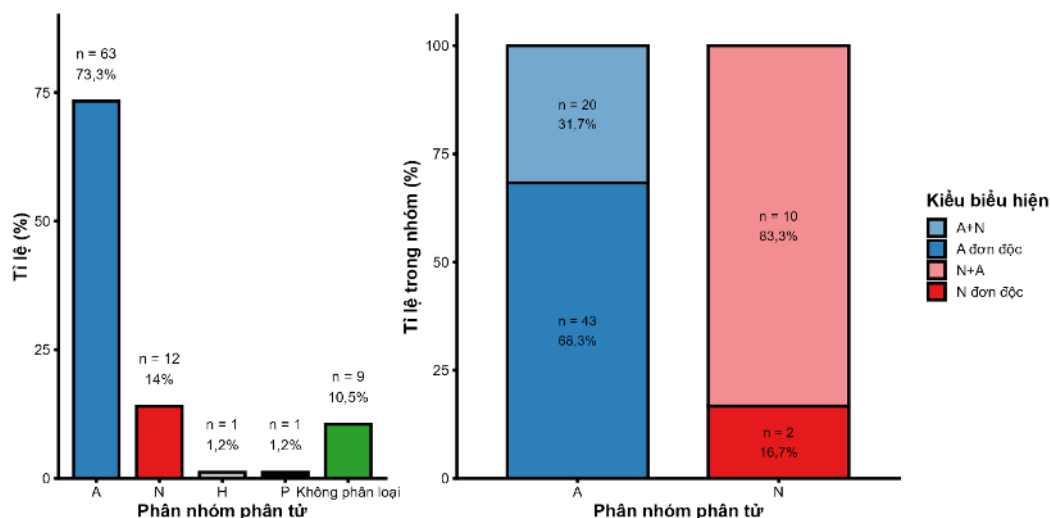
ASCL1 chiếm ưu thế với tỷ lệ dương tính 89,5% và H-score trung vị cao (235). NEUROD1 dương tính ở 39,5% trường hợp nhưng biểu hiện thấp

(H-score trung vị 0, do hơn một nửa số trường hợp âm tính hoàn toàn với dấu ấn này). Tỷ lệ đồng biểu hiện ASCL1/NEUROD1 là 34,9% (30/86). POU2F3 và HNF4A hiếm gặp (mỗi dấu ấn 1 trường hợp, 1,2%) nhưng có H-score cao (155 và 133). Không ghi nhận biểu hiện YAP1 trên tế bào u; tuy nhiên, tín hiệu dương tính vẫn được quan sát ở tế bào mô đệm xung quanh khối u.

Chỉ số Ki-67 cao với trung vị 90 (80 - 98). TTF-1 dương tính ở 94,2% trường hợp.

3.3. Phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi

3.3.1. Tỷ lệ các nhóm phân tử



Hình 1. Tỷ lệ các nhóm phân tử (hình 1A) và biểu hiện kết hợp các dấu ấn phiên mã ASCL1 (A) và NEUROD1 (N) trong nhóm phân tử (Hình 1B)

Nhóm phân tử A chiếm ưu thế (73,3%; n = 63), tiếp theo là nhóm N (14%; n = 12); các nhóm H và P hiếm gặp (mỗi nhóm 1 trường hợp, 1,2%), và 10,5% không phân loại.

Nhóm A chủ yếu biểu hiện ASCL1 đơn độc (68,3%), trong khi nhóm N chủ yếu biểu hiện trạng thái dị hợp (Đồng biểu hiện ASCL1 và NEUROD1 ở 83,3%).

Nhóm H có 1 trường hợp với đồng biểu hiện HNF4A và NEUROD1; nhóm P có 1 trường hợp biểu hiện đơn độc POU2F3.

3.3.2. Mối liên quan phân nhóm phân tử với một số đặc điểm lâm sàng và hóa mô miễn dịch

Trong nghiên cứu ghi nhận một trường hợp phân nhóm P và một trường hợp phân nhóm H, đều chiếm 1,2%. Trường hợp phân nhóm P là nam giới 52 tuổi, giai đoạn I, biểu hiện POU2F3 mạnh (H-score 155), âm tính với ASCL1, NEUROD1 và HNF4A, đồng thời giảm

biểu hiện TKNT với CD56 H-score 52, synaptophysin và chromogranin A âm tính. Trường hợp phân nhóm H là nam giới 63 tuổi, giai đoạn III, biểu hiện HNF4A mạnh (H-score 130) và đồng biểu hiện NEUROD1 (H-score 100), với CD56 thấp (H-score 30) nhưng synaptophysin và chromogranin A biểu hiện mạnh (H-score 300). Cả hai trường hợp đều âm tính với TTF-1. Do tần số thấp, các phân nhóm này được loại khỏi phân tích so sánh.

Trong 3 nhóm phổ biến, không thấy sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, TTF1 và Ki-67. Có khác biệt về H-score synaptophysin (p = 0,035) và chromogranin A (p = 0,028); H-score TKNT tổng hợp (0,013). Phân tích ghép cặp cho thấy khác biệt chủ yếu ở nhóm không phân loại: nhóm A có biểu hiện CD56 và chromogranin A cao hơn, nhóm N có biểu hiện synaptophysin cao hơn.

Bảng 3. Mối liên quan phân nhóm phân tử và một số đặc điểm lâm sàng và hóa mô miễn dịch

Đặc điểm	Nhóm A N = 63 ¹	Nhóm N N = 12 ¹	Không phân loại N = 9 ¹	p-value ²
Tuổi, trung vị (IQR)	62 (58 - 69)	63,5 (61,2 - 69,2)	61 (59 - 65)	0,47
Giới				
Nam	61 (96,8%)	12 (100%)	9 (100%)	1,000
Nữ	2 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Giai đoạn bệnh				
I-II	2 (3,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1,000
III-IV	61 (96,8%)	12 (100%)	9 (100%)	

Bộ lậ TKNT				
CD56 (H-score)	270 (255 - 290)	275 (247,5 - 300)	230 (120 - 250)	0,118
Chromogranin A (H-score)	80 (40 - 155)	60 (10 - 112,5)	30 (10 - 40)	0,028
Synaptophysin (H-score)	90 (40 - 195)	150 (110 - 165)	40 (20 - 80)	0,035
H-score TKNT tổng hợp	160 (120 - 203)	162 (135 - 188)	110 (47 - 150)	0,013
Nhóm TKNT				
Thấp	3 (4,8%)	0 (0%)	3 (33,3%)	0,019
Cao	60 (95,2%)	12 (100%)	6 (66,7%)	
TTF1				
Âm tính	2 (3,2%)	0 (0%)	1 (11,1%)	0,337
Dương tính	61 (96,8%)	12 (100%)	8 (88,9%)	
Ki-67	90,0 (82,5 - 98,0)	95,0 (90,2 - 98,5)	80,0 (70,0 - 90,0)	0,055

¹Trung vị (IQR); mean $\pm$ SD; n (%); ²Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test;

H-score TKNT tổng hợp cao hơn ở nhóm A và N so với không phân loại ($p = 0,013$); nhóm không phân loại thấp hơn so với A ($p = 0,014$) và N ($p = 0,028$). Nhóm A và N chủ yếu thuộc nhóm TKNT cao (95% và 100%), trong khi nhóm không phân loại có tỷ lệ thuộc nhóm TKNT thấp cao hơn (33,3%; $p = 0,019$).

4. BÀN LUẬN

Đặc điểm hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi

Kết quả nghiên cứu cho thấy các dấu ấn TKNT biểu hiện cao ở đa số trường hợp, phù hợp với kiểu hình TKNT điển hình của UTBMTBNP và tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước [9, 10].

Về yếu tố phiên mã, ASCL1 và NEUROD1 là hai yếu tố phiên mã chủ đạo liên quan kiểu hình TKNT và cũng là hai dấu ấn biểu hiện phổ biến nhất trong nghiên cứu. Tỷ lệ đồng biểu hiện ASCL1–NEUROD1 tương đối cao cho thấy tính không đồng nhất sinh học của UTBMTBNP, tương tự ghi nhận của Baine và cộng sự [9]. Ngược lại, POU2F3 và HNF4A có tỷ lệ biểu hiện thấp, cho thấy các chương trình phiên mã không TKNT chỉ hiện diện ở một tỷ lệ nhỏ trường hợp trong quần thể nghiên cứu, phù hợp với các báo cáo trước đây [3, 11]. Không ghi nhận biểu hiện YAP1

trên tế bào u tương tự kết quả của Baine (2020), tuy nhiên tín hiệu dương tính vẫn được quan sát ở mô đệm quanh u, gợi ý vai trò của vi môi trường u trong UTBMTBNP [9].

TTF-1 dương tính ở đa số trường hợp, tương đồng với tỷ lệ biểu hiện cao của ASCL1, phù hợp với vai trò của trục ASCL1–NKX2-1 trong sinh bệnh học UTBMTBNP. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trước đây về các u thần kinh nội tiết phổi [2, 3]

Ki-67 có mức biểu hiện rất cao, phản ánh đặc điểm tăng sinh mạnh của ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi và phù hợp với các nghiên cứu trước đây [9]. Chỉ số này đồng thời hỗ trợ phân biệt với các u thần kinh nội tiết biệt hóa tốt, đặc biệt trên mẫu sinh thiết nhỏ.

Phân nhóm phân tử

Trong nghiên cứu này, hai phân nhóm phân tử chủ yếu là A và N, tương đồng với các nghiên cứu trước đây ở cả mức độ mRNA và hóa mô miễn dịch (Bảng 4). Kết quả này cho thấy các phân nhóm liên quan kiểu hình thần kinh nội tiết vẫn chiếm ưu thế trong ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi. Hóa mô miễn dịch có khả năng nhận diện các phân nhóm phân tử trên bệnh phẩm sinh thiết và có tiềm năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Bảng 4. Phân bố các phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi trong một số nghiên cứu

Tác giả (năm)	n	Phương pháp	A (%)	N (%)	P (%)	Y/I (%)	H (%)
Baine (2020) [9]	174	HMMD	69	17	8	-	-
Gay (2021) [4] Phân tích số liệu từ nghiên cứu của George (2015)	81	RNA-seq	36	31	16	17	-
Gay (2021) [4] Phân tích bộ hồ sơ phân tử của thử nghiệm lâm sàng (IMpower133)	276	RNA-seq	51	23	7	18	-
Wang (2024) [3]	217	HMMD	56	26	5	10	3
Chen (2025) [12]	165	RNA-seq	73,3	10	5,2	8	-
Chúng tôi (2026)	86	HMMD	73,3	14	1,2	-	1,2

Dị hợp nội khối u được ghi nhận ở các nhóm A, N và H, phổ biến nhất là đồng biểu hiện ASCL1–NEUROD1, phù hợp với các nghiên cứu trước [3, 9]. Kết quả này phản ánh tính không đồng nhất sinh học của UTBMTBNP và có thể liên quan các trạng thái chuyển tiếp giữa các phân nhóm phân tử [12, 13]. Việc đánh giá phân nhóm trên mẫu sinh thiết nhỏ có thể chưa phản ánh đầy đủ tính dị hợp nội khối u, đặc biệt trong các trường hợp đồng biểu hiện nhiều yếu tố phiên mã. Tuy nhiên, hóa mô miễn dịch vẫn là phương pháp khả thi và dễ áp dụng trong thực hành thường quy để tiếp cận phân loại phân tử UTBMTBNP.

Mối liên quan phân nhóm phân tử với một số đặc điểm lâm sàng, hóa mô miễn dịch

Trong nghiên cứu ghi nhận một trường hợp phân nhóm P và một trường hợp phân nhóm H. Trường hợp phân nhóm P có giảm biểu hiện TKNT, phù hợp với kiểu hình “không thần kinh nội tiết” đã được mô tả ở phân nhóm POU2F3 trong y văn [2]. Trường hợp phân nhóm H đồng biểu hiện HNF4A và NEUROD1, gợi ý sự chồng lấp giữa các phân nhóm phân tử trong UTBMTBNP. Sự hiện diện của các phân nhóm hiếm này góp phần phản ánh tính đa dạng phân tử của UTBMTBNP.

Đối với ba phân nhóm phân tử phổ biến trong UTBMTBNP, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm lâm sàng (tuổi, giới, giai đoạn) và biểu hiện HMMD (Ki-67, TTF-1) phù hợp với Baine (2020); Jing Qi (2022) [5, 9]. Tuy nhiên, ghi nhận sự khác biệt ở một số chỉ số thần kinh nội tiết như H-score synaptophysin, chromogranin A và H-score TKNT tổng hợp. Do phân bố không đồng đều giữa các nhóm, phân tích ghép cặp cho thấy nhóm A và N có mức độ biệt hóa TKNT tương đồng và thuộc nhóm TKNT cao, trong khi nhóm không phân loại xu hướng biểu hiện nhiều hơn ở nhóm TKNT thấp. Kết quả này phù hợp với đặc điểm sinh học của các phân

nhóm phân tử UTBMTBNP, trong đó các nhóm A và N thường mang kiểu hình TKNT điển hình hơn so với các nhóm không phải A/N [3, 9].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 86 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi cho thấy các dấu ấn thần kinh nội tiết, TTF-1 và Ki-67 bộc lộ cao. Trong các yếu tố phiên mã, ASCL1 biểu hiện phổ biến nhất, tiếp theo là NEUROD1; POU2F3 và HNF4A hiếm gặp, không ghi nhận biểu hiện YAP1 trên tế bào u.

Phân nhóm phân tử chủ yếu là nhóm A, tiếp theo là nhóm N; các nhóm P, H và nhóm không phân loại chiếm tỷ lệ thấp. Không ghi nhận mối liên quan giữa phân nhóm phân tử với tuổi, giới, giai đoạn bệnh, TTF-1 và Ki-67. Nhóm A và N chủ yếu thuộc nhóm thần kinh nội tiết cao, trong khi nhóm không phân loại có xu hướng giảm biểu hiện thần kinh nội tiết.

6. KHUYẾN NGHỊ

Hóa mô miễn dịch có thể hỗ trợ phân loại phân tử ung thư biểu mô tế bào nhỏ phổi trên bệnh phẩm sinh thiết nhỏ trong thực hành thường quy. Cần có thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, kết hợp dữ liệu điều trị và sống thêm để đánh giá giá trị tiên lượng và định hướng điều trị của các phân nhóm phân tử.

Tuyên bố về xung đột lợi ích

Các tác giả không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu và xuất bản bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M, Pelosi G, Travis WD, et al. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. *Histopathology*. 2024;84:67-85.
2. Rudin CM, Poirier JT, Byers LA, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nat*

Rev Cancer 2019; 19: 289–297.

3. Wang Z, Liu C, Zheng S, Yao Y, Wang S, Wang X, et al. Molecular subtypes of neuroendocrine carcinomas: A cross-tissue classification framework based on five transcriptional regulators. *Cancer Cell* 2024; 42: 1106-1125.e8.

4. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell*. 2021;39: 346-360. e7.

5. Qi J, Zhang J, Liu N, Zhao L, Xu B. Prognostic implications of molecular subtypes in primary small cell lung cancer and their correlation with cancer immunity. *Front Oncol*. 2022;12:779276. doi:10.3389/fonc.2022.779276.

6. Ding XL, Su YG, Yu L, Bai ZL, Bai XH, Chen XZ, et al. Clinical characteristics and patient outcomes of molecular subtypes of small cell lung cancer (SCLC). *World Journal of Surgical Oncology* 2022; 20: 54.

7. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours: WHO classification of tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021.

8. Naito T, Udagawa H, Sato J, Horinouchi H, Murakami S, Goto Y, et al. A Minimum Of 100 Tumor Cells in a Single Biopsy Sample Is Required to Assess Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Predicting Patient Response to Nivolumab Treatment in Nonsquamous Non–Small Cell Lung Carcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2019; 14: 1818–1827.

9. Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y, et al. SCLC subtypes defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: a comprehensive immunohistochemical and histopathologic characterization. *J Thorac Oncol*. 2020;15(12):1823-1835. doi:10.1016/j.jtho.2020.09.009.

10. Đặng Công Thuận, Nguyễn Trần Bảo Song, Ngô Quý Trân, Trần Thị Nam Phương, Trần Thị Hoàng Liên, Nguyễn Thị Yên. Nghiên cứu phân loại mô bệnh học và hóa mô miễn dịch ở bệnh nhân ung thư phổi. *Tạp chí Y Dược học*. 2022;12(2):92-97. doi:10.34071/jmp.2022.2.14.

11. Baine MK, Febres-Aldana CA, Chang JC, Jungbluth AA, Sethi S, Antonescu CR, et al. POU2F3 in SCLC: Clinicopathologic and Genomic Analysis With a Focus on Its Diagnostic Utility in Neuroendocrine- Low SCLC. *J Thorac Oncol* 2022; 17: 1109–1121.

12. Chen H, Deng C, Gao J, Wang J, Fu F, Wang Y, et al. Integrative spatial analysis reveals tumor heterogeneity and immune colony niche related to clinical outcomes in small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2025; 43: 519-536.e5.

13. Ireland AS, Micinski AM, Kastner DW, Guo B, Wait SJ, Spainhower KB, et al. MYC drives temporal evolution of small cell lung cancer subtypes by reprogramming neuroendocrine fate. *Cancer Cell*. 2020;38(1):60-78.e12.