

viện, mặt khác số lượng bệnh nhân trong nhóm tử vong 7 ngày đầu còn ít nên cần có những nghiên cứu tiếp theo đánh giá toàn diện hơn và trên số lượng mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm MELD-Na cao có liên quan đến tử vong trong 7 ngày đầu sau nhập viện đối với bệnh nhân xơ gan mất bù do viêm gan virus B. Cần có những nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và đánh giá ở nhiều thời điểm khác nhau tại bệnh viện để giúp tiên lượng bệnh nhân tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V.** Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Journal of Hepatology.* 2015;63(5):1272-1284. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.004
2. **Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T.** Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2006;26(7):834-839.
3. **Nguyễn Thị Linh.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và truyền dịch ở bệnh nhân shock mất máu do xơ gan giãn vỡ tĩnh mạch thực

- quản. Khóa Luận Tốt Nghiệp Bác Sĩ Y Khoa - Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Nguyễn Quang Huy.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan có hội chứng gan thận. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học - Trường Đại Học Y Hà Nội. Published online 2014.
 5. **Trần Thị Hạnh.** Nghiên cứu giá trị của chỉ số MELDNa trong tiên lượng bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học - Trường Đại Học Y Hà Nội. Published online 2013.
 6. **Nguyễn Tuấn Thành.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân xơ gan mất bù. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học - Trường Đại Học Y Hà Nội. Published online 2012.
 7. **Nababan SHH, Mansjoer A, Fauzi A, Gani RA.** Predictive scoring systems for in-hospital mortality due to acutely decompensated liver cirrhosis in Indonesia. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):392.
 8. **Vicco MH, Rodeles L, Ferini F, Long AK, Musacchio HM.** In-hospital mortality risk factors in patients with ascites due to cirrhosis. *Rev Assoc Médica Bras.* 2015;61(1):35-39.
 9. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-460.
 10. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan virus B (Ban hành kèm quyết định số 3310/QĐ-BYT ngày 29/07/2019 của Bộ Y tế. Published online 2019.

TÁC ĐỘNG CỦA THỜI GIAN THIẾU MÁU LẠNH ĐẾN BIỂU HIỆN CỦA DẤU ẤN HER2 TRONG UNG THƯ VÚ

Đoàn Thị Phương Thảo¹, Hà Phạm Yến Vy¹,
Luu Đức Tùng², Dương Ngọc Thiên Hương¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: HER2 (ERBB2) là thụ thể tyrosine-kinase trên màng tế bào u, đích của nhiều thuốc kháng HER2. Vì là kháng nguyên màng, cường độ/kiểu bắt màu HER2 rất nhạy với các yếu tố tiền phân tích, đặc biệt thời gian thiếu máu lạnh (cold ischemia time - CIT). CIT kéo dài gây tổn thương màng, thoái hóa protein, che khuất epitope, làm mất tính liên tục màng, giảm cường độ, dẫn đến kiểu biểu hiện không chính xác khi thực hiện đánh giá trên tiểu bản hóa mô miễn dịch, ảnh hưởng trực tiếp chỉ định điều trị. **Mục tiêu:** Đánh giá tác động của CIT đến biểu hiện HER2 trên mô ung thư vú nhuộm HMMD. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thăm dò, chọn mẫu có chủ đích. Mô u được xẻ lát ~3 mm và

thời điểm cho vào formalin 10% đậm trung tính (pH 7.0) tại 6 mốc CIT: <1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ. Thời gian mẫu trong dung dịch cố định từ 8-32 giờ, mô được xử lý, cắt 3-4 μ m, nhuộm HMMD HER2 và đánh giá theo tiêu chuẩn ASCO/CAP (0/1+/2+/3+). Chỉ số đánh giá: cường độ, tỉ lệ tế bào dương, tỉ lệ màng vỡ/không liên tục/khó xác định. **Kết quả:** Ở nhóm HER2 3+, không ghi nhận suy giảm cường độ giữa mốc đầu-cuối CIT. Ở nhóm HER2 2+, có trường hợp thành 1+ khi CIT kéo dài; không ghi nhận trường hợp mất hoàn toàn biểu hiện. Tỉ lệ dương và tỉ lệ "màng vỡ/không liên tục" dao động nhẹ, không theo xu hướng tuyến tính trong dải <1-8 giờ. **Kết luận:** Trong điều kiện khảo sát, HER2 (3+) tương đối ổn định trước CIT kéo dài, nhưng nhóm HER2 (2+) dễ bị giảm mức bắt màu màng, tăng nguy cơ đánh giá biểu hiện HER2 thấp hơn bản chất sinh học. Do đó, cần tuân thủ ASCO/CAP: CIT \leq 1 giờ, kích thước mẫu đại thể dày 2-3 mm và cố định chuẩn để bảo toàn epitope màng và độ tin cậy khi đánh giá HER2 trên HMMD, đặc biệt khi cần nhắc HER2-low/chỉ định thuốc. **Từ khóa:** Thụ thể tăng trưởng của biểu bì ở người 2 (HER2), thời gian thiếu máu lạnh, ung thư vú, hóa mô miễn dịch.

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM

²Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh

Chịu trách nhiệm chính: Hà Phạm Yến Vy

Email: vy.hpy@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2025

Ngày duyệt bài: 26.11.2025

SUMMARY**IMPACT OF COLD ISCHEMIA TIME ON HER2 EXPRESSION IN BREAST CANCER**

Background: HER2 (ERBB2) is a receptor tyrosine kinase expressed on the tumor cell membrane and is the therapeutic target of multiple anti-HER2 agents. As a membrane antigen, HER2 immunoreactivity is highly susceptible to pre-analytical variables, particularly cold ischemia time (CIT). Prolonged CIT can induce membrane injury, protein degradation and epitope masking, leading to loss of membranous continuity, attenuation of staining intensity, and inaccurate IHC readouts, with direct implications for treatment selection. **Objectives:** To assess the impact of CIT on HER2 expression in breast carcinoma by immunohistochemistry (IHC). **Subjects and Methods:** Exploratory study with purposive sampling. Tumor tissue was grossed into ~3-mm slices and placed into 10% neutral buffered formalin (10% NBF; ~4% formaldehyde, phosphate buffer, pH 7.0) at six CIT points: <1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, and 8 h. Specimens were then fixed for 8–32 h, processed routinely, sectioned at 3–4 μ m, stained for HER2 IHC, and scored per ASCO/CAP criteria (0/1+/2+/3+). Endpoints included staining intensity, percentage of HER2-positive tumor cells, and the proportion of tumor cells with discontinuous/indistinct membranous staining ("membrane disruption"). **Results:** In HER2 (3+) cases, no decline in staining intensity was observed between the earliest and latest CIT points. In HER2 (2+) cases, some shifted to HER2 (1+) with prolonged CIT; no case demonstrated complete loss of expression. The percent positivity and rate of membrane disruption fluctuated slightly but without a consistent linear trend across the <1–8 h CIT window. **Conclusions:** Under these study conditions, HER2 (3+) immunoreactivity appears relatively stable despite CIT extension, whereas borderline HER2 (2+) cases are more vulnerable to attenuation of membranous staining, risking under-calling (with potential implications for HER2-low categorization and therapy). Strict adherence to ASCO/CAP pre-analytical recommendations – CIT \leq 1 hour, gross slice thickness 2–3 mm, and standardized fixation – is essential to preserve membrane epitopes and ensure reliable HER2 IHC interpretation.

Keywords: Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2); cold ischemia time; breast carcinoma; immunohistochemistry

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa mô miễn dịch (HMMD) là trụ cột trong chẩn đoán và phân loại ung thư vú, cho phép xác định các dấu ấn sinh học thiết yếu. Trong đó, HER2 (ERBB2) giữ vai trò trung tâm ở cả 3 trục: Phân nhóm phân tử, tiên lượng và tiên

đoán đáp ứng lựa chọn, theo dõi hiệu quả của kháng thể đơn dòng/ADC kháng HER2. Sự xuất hiện khái niệm HER2-low càng đòi hỏi đo lường tinh tế cường độ bắt màu màng ở mức thấp.

Độ tin cậy của xét nghiệm HMMD phụ thuộc đáng kể vào các yếu tố tiền phân tích, trong đó thời gian thiếu máu lạnh- khoảng thời gian từ khi mô được lấy ra khỏi cơ thể đến khi bắt đầu cố định là yếu tố nổi bật¹. Kéo dài thời gian này có thể dẫn đến thoái hóa protein, biến đổi epitope và sai lệch kết quả nhuộm². Hướng dẫn của Hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ và Cao đẳng Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (ASCO/CAP) khuyến nghị thời gian thiếu máu lạnh không quá 1 giờ để bảo đảm tính toàn vẹn của kháng nguyên và độ chính xác của đánh giá².

Tại Việt Nam, việc kiểm soát và ghi nhận thời gian thiếu máu lạnh vẫn chưa được chuẩn hóa. Nhiều mẫu mô ung thư vú trong thực tế có thời gian thiếu máu lạnh dao động từ 60 đến 180 phút, tiềm ẩn nguy cơ ảnh hưởng đến kết quả đánh giá HER2 và tác động đến quyết định điều trị.

Xuất phát từ thực tế này, nghiên cứu được tiến hành nhằm khảo sát tác động của thời gian thiếu máu lạnh đến sự biến đổi biểu hiện HER2 trong ung thư vú bằng kỹ thuật HMMD, qua đó nhấn mạnh tầm quan trọng của kiểm soát yếu tố tiền phân tích trong thực hành giải phẫu bệnh, bảo đảm chẩn đoán chính xác và tối ưu hóa điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu thăm dò, chọn mẫu có chủ đích các tiêu bản mô ung thư vú và theo dõi sự thay đổi biểu hiện của kháng nguyên HER2 tương ứng với các khoảng thời gian thiếu máu lạnh khác nhau. Mục tiêu của nghiên cứu tập trung vào khía cạnh tiền phân tích, cụ thể là sự thay đổi cường độ và tỷ lệ biểu hiện HER2 khi thời gian thiếu máu lạnh kéo dài.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Mẫu mô vú ung thư lớn trên 3cm và được chẩn đoán là UTV nguyên phát tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các mẫu đã tân hoá trị hỗ trợ, mẫu sinh thiết kim, sinh thiết lõi, mẫu sau xử lý không đạt v.v.

Xác định biên số:

Bảng 1. Các biến số cần thu thập trong nghiên cứu

Tên biến số	Phân loại biến số	Giá trị của biến	Định nghĩa giá trị của biến
Thời điểm cố định	Biến số định lượng	Ngày và giờ	Dựa vào thời gian nhận mẫu mô tươi và các mốc thời gian thực hiện nghiên cứu
Tỷ lệ bắt màu		Từ 0% đến 100%	Dựa vào khảo sát các tiêu bản GPB và

Cường độ bắt màu		Từ 0 đến 3 điểm	HMMD đưa ra kết luận
Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ		Từ 0 – 100%	

Phương pháp nghiên cứu: Mẫu mô tươi từ phần mô UTV còn lại sau chẩn đoán được cắt thành 6 phần với độ dày #3mm, kích thước tương đồng, để ở nhiệt độ phòng (25°C) và ngẫu nhiên được cố định trong dung dịch NBF 10% (pH 7.0) theo thứ tự tại thời điểm < 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ. Sau 8–32 giờ, các mẫu mô được xử lý, đúc thành khối trong paraffin, cắt mỏng, nhuộm H&E, khoanh vùng mô u xâm lấn trên lam, block và đục TMA (Tissue Micro Array)³. Khối TMA được cắt mỏng và nhuộm song song H&E và HMMD với kháng thể kháng HER2. Tất cả các lát cắt được nhuộm đồng thời cùng một quy trình trên hệ thống máy nhuộm tự động Ventana BenchMark ULTRA (Roche), sử dụng kháng thể nguồn Ventana dòng 4B5; sau đó so sánh biểu hiện của các dấu ấn trên mẫu được cố định ở các mốc thời gian khác nhau của cùng 1 bệnh nhân.

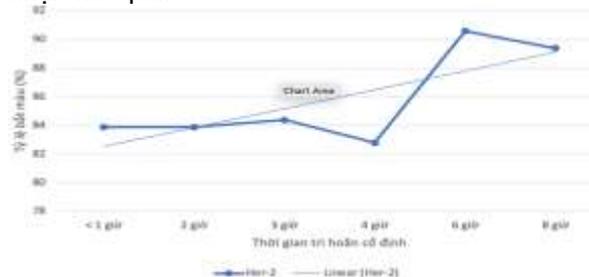
Phương pháp đánh giá, đo lường kết quả: Các tiêu bản H&E và HMMD HER2 được đánh giá độc lập bởi 2 Bác sĩ giải phẫu bệnh tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM, làm mù các mốc thời gian. Nghiên cứu sử dụng thang điểm ASCO/CAP hiện hành, sự khác biệt đáng kể sẽ được đối chiếu và trung bình của các tỷ lệ được tính là kết quả cuối cùng.

Các số liệu sau khi đánh giá được thu thập, xử lý bằng phần mềm StataMP 14 và Microsoft Excel.

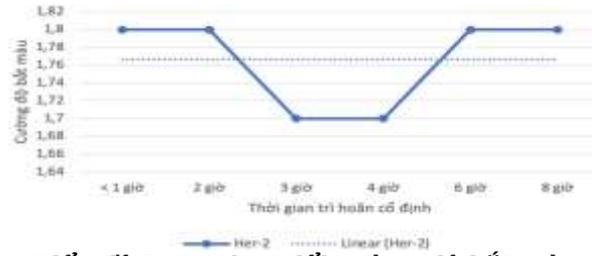
Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt, số 859/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 23 tháng 12 năm 2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

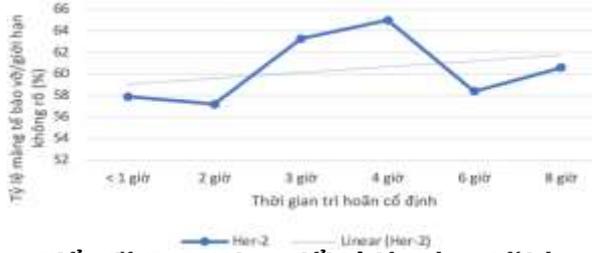
54 lát cắt mô (9 mẫu) cho biểu hiện nhuộm HMMD dương tính với kháng thể HER2 từ 20 mẫu thu thập ban đầu được đánh giá và ghi nhận kết quả.



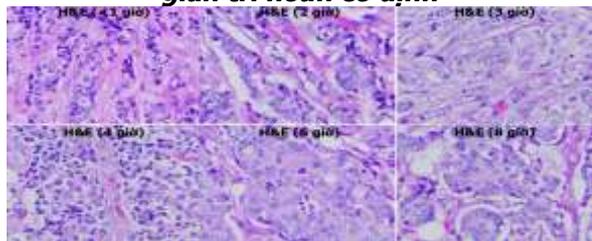
Biểu đồ 1. Sự thay đổi tỷ lệ bắt màu (%) theo thời gian trì hoãn cố định



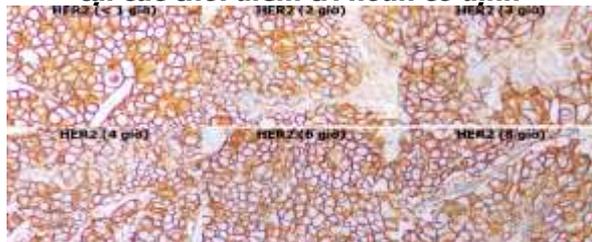
Biểu đồ 2. Sự thay đổi cường độ bắt màu theo thời gian trì hoãn cố định



Biểu đồ 3. Sự thay đổi tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ (%) (HER2) theo thời gian trì hoãn cố định



Hình 1. Hình ảnh mô học (x40) các mẫu mô tại các thời điểm trì hoãn cố định



Hình 2. Sự biểu hiện của HER2 (3+) tại các thời điểm trì hoãn cố định



Hình 3. Sự biểu hiện của HER2 (2+) tại các thời điểm trì hoãn cố định

Bảng 2. Đặc điểm tổng quát các mẫu cho biểu hiện nhuộm HMMD dương tính

Đặc điểm		Trường hợp	Tỷ lệ (%)
HER-2	Cường độ bắt màu	Giảm	1 11,1
		Không thay đổi	8 88,9
	Tỷ lệ bắt	Giảm	5 55,6

màu	Không thay đổi	2	22,2
		Tăng	2 22,2
	Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ	Giảm	4 44,4
		Không thay đổi	4 44,4
	Tăng	1 11,2	

Bảng 3. Cường độ và tỷ lệ bắt màu của HER2 tại thời điểm bắt đầu (<1 giờ) và kết thúc (8 giờ) trị hoãn cố định

Đặc điểm		Tỷ lệ bắt màu						Trị số p	
		Giảm		Không thay đổi		Tăng			
		Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)		
HER-2 (N=9)	Cường độ bắt màu	Giảm	1	100	0	0	0	0	1 (>0,05)
		Không thay đổi	4	50	2	25	2	25	

Bảng 4. Tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của HER2 tại thời điểm bắt đầu (<1 giờ) và kết thúc (8 giờ) trị hoãn cố định

Đặc điểm		Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ						Trị số p	
		Giảm		Không thay đổi		Tăng			
		Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)		
HER-2 (N=9)	Tỷ lệ bắt màu	Giảm	2	40	2	40	1	20	1 (>0,05)
		Không thay đổi	1	50	1	50	0	0	
		Tăng	1	50	1	50	0	0	

Bảng 5. Cường độ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của HER2 tại thời điểm bắt đầu (<1 giờ) và kết thúc (8 giờ)

Đặc điểm		Tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ						Trị số p	
		Giảm		Không thay đổi		Tăng			
		Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)	Trường hợp	Tỷ lệ (%)		
HER-2 (N=9)	Cường độ bắt màu	Giảm	0	0	0	0	1	100	0,11 (>0,05)
		Không thay đổi	4	50	4	50	0	0	

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ở 9 trường hợp nhuộm HMMD HER2 dương tính bao gồm 3/9 trường hợp HER2 (3+), 3/9 trường hợp HER2 (2+) và 3/9 trường hợp HER2 (1+) nhận thấy có sự thay đổi không đáng kể về cường độ bắt màu trung bình giữa các thời điểm trị hoãn cố định. Cụ thể là cường độ bắt màu trung bình của 9 trường hợp ở cả 6 khung thời gian trị hoãn cố định không thay đổi ở 4/6 thời điểm và 2/6 thời điểm có chênh lệch 0,1 điểm – tương đồng với nghiên cứu của tác giả Neumeister VM và cs⁴, tác giả Pinhel IF và cs⁵, tác giả Khoury T và cs⁶. Đa số nghiên cứu nhận thấy ở trường hợp HER2 (3+) và HER2 (2+), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biểu hiện của HER2 liên quan đến các khoảng thời gian thiếu máu lạnh. Bên cạnh đó, ở các trường hợp HER2 (3+) và HER2 (2+), rất ít các trường hợp chuyển đổi trạng thái biểu hiện thành (1+) hoặc âm tính^{5,6}; có nghiên cứu cho thấy không có trường hợp nào chuyển

đổi trạng thái biểu hiện thành (1+) hoặc âm tính⁷. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên, trong tất cả 9 trường hợp nhuộm HMMD HER2 dương tính của nghiên cứu, không có trường hợp nào chuyển đổi biểu hiện thành âm tính. Tuy nhiên, ghi nhận 01 trường hợp HER2 giảm biểu hiện về cả cường độ và tỷ lệ bắt màu, HER2 (2+) thành HER2 (1+), bắt đầu giảm ở thời điểm 6 giờ thiếu máu lạnh. Trường hợp này có thể giải thích do bản chất của khối u hoặc sự không đồng nhất không kiểm soát được, dẫn đến biểu hiện bị tác động bởi thời gian thiếu máu lạnh. Một nghiên cứu khác so sánh tình trạng biểu hiện của HER2 ở mẫu sinh thiết và phẫu thuật cắt tron trên cùng một bệnh nhân cho thấy kết quả HER2 nhất quán ở cả hai loại mẫu trong tất cả các trường hợp. Điều này đã chứng minh khi thời gian thiếu máu lạnh kéo dài, kết quả HER2 (3+) không bị ảnh hưởng trong số lượng mẫu hạn chế của nghiên cứu⁸. Nhìn chung, chúng tôi thấy rằng nhóm HER2

(3+) không bị ảnh hưởng bởi thời gian thiếu máu lạnh nhưng nhóm HER2 khác như (2+) có thể vẫn bị ảnh hưởng. Theo hướng dẫn ASCO/CAP 2023, HER2 được phân loại thành dương tính (3+), âm tính (0 hoặc 1+), và nhóm 2+ cần xét nghiệm FISH bổ sung; nếu FISH âm tính thì được xếp vào nhóm HER2-low. Do đó, những biến động ở nhóm HER2 (2+) có thể tác động đến việc phân loại bệnh nhân vào nhóm HER2-low, điều này có ý nghĩa lâm sàng trong lựa chọn điều trị.

Bên cạnh đó, tỷ lệ bắt màu trung bình của HER2 trong nghiên cứu của chúng tôi lại tăng lên ở 3/6 mốc thời gian khảo sát, so sánh ở thời điểm bắt đầu và kết thúc trì hoãn cố định thì tỷ lệ bắt màu tăng 5,5%. Sự xuất hiện một vài mốc thời gian cho biểu hiện bất thường về tỷ lệ bắt màu trong nghiên cứu được giải thích do sự không đồng nhất trong biểu hiện giữa các phần của mẫu mô hoặc do lỗi kỹ thuật. Sự không đồng nhất đề cập đến sự tồn tại chung của nhiều hơn một quần thể tế bào u với các đặc điểm khuếch đại HER2 riêng biệt trong cùng một khối u⁹. Chúng tôi thực hiện TMA những vùng có nhiều tế bào u đã được khu trú mà không phải lấy trọn mẫu mô do vậy biểu hiện không tương đồng giữa các vùng của cùng một mẫu mô khi nghiên cứu là có thể giải thích được¹⁰.

Theo lý thuyết, đối với mẫu mô khi trì hoãn thời gian cố định, trên tiêu bản nhuộm HER2 sẽ quan sát thấy hình thái màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ và tỷ lệ này sẽ gia tăng qua mỗi mốc thời gian trì hoãn cố định. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, khi so sánh giữa thời điểm bắt đầu và kết thúc trì hoãn cố định, tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ được nhận thấy là thay đổi không đáng kể, giữa các mốc thời gian còn có sự tăng giảm không theo trục thời gian trì hoãn cố định. Sự xuất hiện bất thường này có thể được giải thích do bản chất mẫu mô u và do số lượng mẫu khảo sát ít, do vậy, cần mở rộng số lượng mẫu để có kết luận chính xác và hiệu quả hơn. Khi so sánh tại thời điểm bắt đầu (< 1 giờ) và kết thúc (8 giờ), nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận: các nhóm cường độ bắt màu và tỷ lệ bắt màu của HER2 không có ý nghĩa thống kê vì kết quả nghiên cứu có sự thay đổi không đáng kể về cường độ bắt màu trung bình giữa các thời điểm trì hoãn cố định, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Neumeister VM và cs⁴, tác giả Pinhel IF và cs⁵, tác giả Houry T và cs⁶. Do đó, kết quả của chúng tôi là phù hợp khi nhận thấy cường độ bắt màu và tỷ lệ bắt màu của HER2 là hai biến số độc lập, không có mối liên quan với nhau (kiểm

định Fisher exact, $p > 0,05$). Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận các nhóm tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của HER2 cùng nhóm cường độ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của HER2 có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher exact, $p > 0,05$): tỷ lệ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của HER2 là hai biến số độc lập, cường độ bắt màu và tỷ lệ màng tế bào vỡ/giới hạn không rõ của HER2 là hai biến số độc lập, không có mối liên quan với nhau theo thời gian thiếu máu lạnh kéo dài.

V. KẾT LUẬN

Mặc dù kết quả nghiên cứu này còn hạn chế vì thu thập lượng mẫu chưa đủ lớn vì số lượng bệnh nhân đến vì khối u >3cm và chưa có có điều trị hóa tân hỗ trợ rất ít, nhưng số liệu chưa cho thấy sự ảnh hưởng đáng kể của thời gian thiếu máu lạnh lên HER2 (3+). Riêng nhóm HER2 (2+) vẫn dễ bị tác động. Sai lệch kết quả HER2 có thể làm bệnh nhân mất cơ hội dùng điều trị đích, hoặc điều trị không cần thiết, đặc biệt nhóm HER2 low/ultralow có thể khiến bỏ lỡ chỉ định điều trị. Vì vậy cần tuân thủ ASCO/CAP, đảm bảo thời gian thiếu máu lạnh < 1 giờ và kiểm soát chặt tiền-phân tích để duy trì độ tin cậy của kết quả hóa mô miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Houry T.** Delay to Formalin Fixation (Cold Ischemia Time) Effect on Breast Cancer Molecules. *American Journal of Clinical Pathology*. 2018; 149(4):275-292.
2. **Yaziji H, Taylor CR, Goldstein NS, et al.** Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008; 16:513-520.
3. **Rimm DL, et al.** Tissue microarray: a new technology for amplification of tissue resources. *Cancer J*. 2001; 7(1):24-31.
4. **Neumeister VM, Anaanostou V, Siddiqui S, et al.** Quantitative assessment of effect of preanalytic cold ischemic time on protein expression in breast cancer tissues. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(23):1815-1824. doi:10.1093/inci/djs438.
5. **Pinhel IF, Macneill FA, Hills MJ, Salter J, Detre S, A'hern R, Nerurkar A, Osin P, Smith IE, Dowsett M.** Extreme loss of immunoreactive p-Akt and p-Erk1/2 during routine fixation of primary breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):R76.
6. **Houry T, Sait S, Hwana H, et al.** Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Mod Pathol*. 2009;22(11): 1457-1467. doi:10.1038/modpathol.2009.117.
7. **Moatamed NA, Nanianqud G, Pucci R, et al.** Effect of ischemic time, fixation time, and fixative type on HER2/neu immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization results in breast

- cancer. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(5):754-761. doi:10.1309/AJCP99WZGBPKCXOO.
8. **Pekmezci M, Szpaderska A, Osipo C, Ersahin C.** The Effect of Cold Ischemia Time and/or Formalin Fixation on Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Results in Breast Carcinoma. *Pathology Res Int.* 2012;2012:947041. doi:10.1155/2012/947041.
9. **Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al.** Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984.
10. **Khoury T, Zirpoli G, Cohen SM, et al.** Ki-67 Expression in Breast Cancer Tissue Microarrays: Assessing Tumor Heterogeneity, Concordance With Full Section, and Scoring Methods. *Am J Clin Pathol.* 2017;148(2): 108-118. doi:10.1093/ajcp/ aqx053.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG NHIỄM KHUẨN SƠ SINH NON THÁNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Triệu Thị Diệu Linh¹, Lê Minh Trác²,
Nguyễn Thị Xuân Hương¹, Trần Đức Tú²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh non tháng tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên nhóm trẻ sơ sinh có tuổi thai từ 28 đến dưới 37 tuần được chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh tại Trung tâm sơ sinh bệnh viện Phụ sản Trung Ương từ tháng 1/2025 đến tháng 8/2025. Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Có 158 trẻ sơ sinh non tháng đủ tiêu chuẩn. Tỷ lệ trẻ được chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh sớm 30,4%, muộn 69,6%. Tỷ lệ đẻ mổ là 89,2%. Đặc điểm lâm sàng thường gặp nhất là hô hấp 67,1%, chủ yếu là cơn ngừng thở. Đặc điểm cận lâm sàng không đặc hiệu. Tỷ lệ cấy máu dương tính là 27,2%. Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm hay gặp là E. coli và nhiễm khuẩn sơ sinh muộn là K. pneumoniae. **Kết luận:** Nhiễm khuẩn sơ sinh ở trẻ đẻ non chủ yếu là nhiễm khuẩn sơ sinh muộn, triệu chứng lâm sàng về hô hấp chiếm tỷ lệ cao và cấy máu vi khuẩn hay gặp nhất nhiễm khuẩn sơ sinh sớm là E. Coli, nhiễm khuẩn sơ sinh muộn là K. pneumoniae.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn sơ sinh, non tháng, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng.

SUMMARY

CLINICAL AND PARA CLINICAL CHARACTERISTICS OF INFECTIONS IN PRETERM INFANTS AT THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Objective: To describe the clinical and paraclinical characteristics of neonatal infections in preterm infants at the National Hospital of Obstetrics

and Gynecology. **Subjects and Methods:** The study was conducted on preterm infants with a gestational age from 28 to less than 37 weeks who were diagnosed with neonatal infection at the Neonatal Center, National Hospital of Obstetrics and Gynecology, from January 2025 to August 2025. A cross-sectional descriptive design was applied. **Results:** A total of 158 preterm infants met the inclusion criteria. The prevalence of neonatal infection was 30.4% for early-onset and 69.6% for late-onset sepsis. The cesarean section rate was 89.2%. The most frequent clinical manifestation was respiratory disorder 67.1%, predominantly apnea. Clinical features were nonspecific. The rate of positive blood cultures was 27.2%. Early-onset sepsis was commonly associated with *Escherichia coli*, while late-onset sepsis was more frequently caused by *Klebsiella pneumoniae*. **Conclusion:** Neonatal infections in preterm infants predominantly presented as late-onset sepsis. Respiratory symptoms accounted for the majority of clinical manifestations. Blood culture findings revealed that *E. coli* was the leading pathogen in early-onset sepsis, whereas *K. pneumoniae* was the predominant organism in late-onset sepsis.

Keywords: Neonatal infection, prematurity, clinical characteristics, paraclinical characteristics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn sơ sinh (NKSS) là tình trạng tổn thương viêm của một hay nhiều cơ quan trong cơ thể do nhiễm khuẩn gây ra trong thời kỳ sơ sinh. Nhiễm khuẩn sơ sinh có tỉ lệ tử vong cao đứng hàng thứ hai sau hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh [1]. Mỗi năm có tới 3,3 triệu trẻ sơ sinh tử vong và 23,4% số ca tử vong do nhiễm trùng sơ sinh [8]. Các bệnh nhiễm khuẩn thường gặp trong thời kỳ sơ sinh là viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm da, viêm rốn, viêm màng não mủ...

Hiện nay mặc dù có nhiều phương pháp điều trị hiện đại với những kháng sinh mới ra đời nhưng tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn vẫn còn cao

¹Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

²Bệnh viện Phụ sản Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Triệu Thị Diệu Linh

Email: linhdiu093@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.9.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2025

Ngày duyệt bài: 27.11.2025