

BIỂU HIỆN HÓA MÔ MIỄN DỊCH ALK VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG TRONG U NGUYÊN BÀO THẦN KINH

Phan Đăng Anh Thu¹, Tô Thùy Nhi², Dương Thanh Tú¹, Phạm Quốc Thắng¹, Lý Thanh Thiện¹, Thái Anh Tú³, Đoàn Thị Phương Thảo¹, Ngô Quốc Đạt¹, Nguyễn Thảo Quyên¹✉

¹Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TP. HCM

²Khoa Ung bướu - Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2

³Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Ung Bướu TP. HCM

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiều nghiên cứu cho thấy ALK là một gen sinh ung thư quan trọng trong u nguyên bào thần kinh và đột biến ALK đã được xác định liên quan đến các khối u nguyên bào thần kinh gia đình và lẻ tẻ. Biểu hiện ALK trong u nguyên bào thần kinh và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng vẫn còn nhiều vấn đề tranh cãi. Đề tài này khảo sát biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK và đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện ALK và một số yếu tố lâm sàng trong u nguyên bào thần kinh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK (D5F3) và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng của 90 trường hợp u nguyên bào thần kinh chẩn đoán tại Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2021.

Kết quả: Biểu hiện ALK được ghi nhận trong 91,1% u nguyên bào thần kinh, trong đó hơn 50% trường hợp dương tính 4+ (> 75% tế bào u). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện ALK và tuổi, giới tính, vị trí u, giai đoạn, nguy cơ, khuếch đại MYCN. Các trường hợp có khuếch đại MYCN đều dương tính mạnh với ALK.

Kết luận: Sự biểu hiện đặc hiệu với tỉ lệ cao ở mô u và âm tính ở mô bình thường mở ra triển vọng cho sự phát triển của các kháng thể nhắm đích ALK.

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh, ALK, MYCN.

ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF ALK IN NEUROBLASTOMA AND ITS CORRELATIONS WITH CLINICAL FEATURES

Phan Dang Anh Thu¹, To Thuy Nhi², Duong Thanh Tu¹, Pham Quoc Thang¹, Ly Thanh Thien¹, Thai Anh Tu³, Doan Thi Phuong Thao¹, Ngo Quoc Dat¹, Nguyen Thao Quyen¹✉

Background: Mutated ALK has been identified as a major oncogene associated with familial and sporadic neuroblastomas. ALK expression in neuroblastoma and its correlations with clinical features remains controversial. This study investigates the correlations between ALK expression and some clinical features of neuroblastoma.

Methods: 90 cases of neuroblastoma at the Department of Histoembryology - Pathology, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City from 01/01/ 2018

Ngày nhận bài:

01/7/2022

Ngày chỉnh sửa:

26/7/2022

Chấp thuận đăng:

04/8/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Thảo Quyên

Email:

quyennguyen1191995@gmail.com

SĐT: 0847554196

Biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng...

to 12/31/2021, were stained with ALK (D5F3) antibody. The ALK expression and its correlation with some clinical features were investigated.

Results: ALK expression was 91.1% (82/90 cases), more than 50% positive for 4+ (> 75% of tumor cells). ALK protein expression did not correlate with age, sex, tumor location, stage, risk group, and MYCN genestatus. Most all cases with MYCN amplification were strongly positive for ALK.

Conclusion: Specific ALK positivity in neuroblastoma cells and negativity in normal tissues provides an opportunity for the development of ALK - targeting antibodies.

Keywords: Neuroblastoma, ALK, MYCN.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh (NBTK) là các u của hệ thần kinh giao cảm có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nguyên thủy tại mào thần kinh. Đây là khối u đặc ngoại sọ phổ biến nhất ở trẻ em và chiếm 12% tổng số ca tử vong do ung thư ở trẻ em [1]. Diễn biến lâm sàng rất không đồng nhất, từ thoái lui tự phát cho đến các trường hợp tiến triển nhanh và tử vong mặc dù được điều trị đa phương thức chuyên sâu hiện đại, do đó nhiều nghiên cứu đã và đang được tiến hành với hi vọng hiểu rõ hơn về bản chất sinh học của u và tìm kiếm các phương pháp điều trị mới.

Các đột biến kích hoạt gen ALK trong u NBTK đã được báo cáo từ năm 2008 [2]. Khoảng 8% đến 10% các khối u có đột biến ALK, và khoảng 25% có khuếch đại gen hoặc biểu hiện quá mức protein ALK [3]. ALK là thụ thể tyrosine kinase được mã hóa bởi gen ALK nằm trên nhánh gần của nhiễm sắc thể 2 (2p23, 2). Nhiều nghiên cứu cho thấy ALK là một gen sinh ung quan trọng trong u NBTK [2, 4] và đột biến ALK đã được xác định liên quan đến các khối u NBTK gia đình và lẻ tẻ [5]. Mặt khác, ALK biểu hiện hạn chế trong mô bình thường và biểu hiện thường xuyên ở u NBTK, do đó ALK là một kháng nguyên khối u lý tưởng để điều trị trúng đích [6, 7], mở ra triển vọng cho các chiến lược điều trị mới dựa trên sự ức chế tín hiệu qua trung gian ALK. Hiện tại đã và đang có nhiều thử nghiệm lâm sàng thuốc ức chế ALK trên bệnh nhân u NBTK, do đó ALK có khả năng nổi lên như một dấu ấn sinh học thường quy trong chẩn đoán u NBTK [8].

Có nhiều phương pháp đánh giá ALK trong u NBTK, gồm PCR và giải trình tự gen để phân tích đột biến, FISH để phát hiện sự khuếch đại gen ALK, hóa mô miễn dịch (HMMD) để đánh giá biểu hiện protein ALK. Nhuộm HMMD là một phương pháp dễ tiếp cận, dễ đánh giá và có khả năng áp dụng

thường quy. Các nghiên cứu về biểu hiện HMMD ALK và mối tương quan với diễn tiến lâm sàng của u NBTK vẫn còn nhiều tranh cãi [5, 6, 9 - 11]. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào ghi nhận đặc điểm biểu hiện ALK bằng HMMD trong u NBTK trẻ em, do đó chúng tôi thực hiện đề tài này để khảo sát và đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện ALK với một số yếu tố lâm sàng của u NBTK.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 90 bệnh nhân ≤ 16 tuổi có chẩn đoán giải phẫu bệnh u NBTK nghèo mô đệm tế bào Schwann (theo phân loại của Hội giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế - INPC - **Bảng 1**) tại Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y dược TPHCM trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2021. Các trường hợp đưa vào nghiên cứu được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, có đủ hồ sơ lưu trữ, tiêu bản H&E và khối mô vùi nên để làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

Bảng 1: Phân loại mô bệnh học u NBTK theo Hội giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế (International Neuroblastoma Pathology Committee - INPC) [12]

U nguyên bào thần kinh (nghèo mô đệm tế bào Schwann) - Không biệt hóa - Biệt hóa kém - Đang biệt hóa
U nguyên bào hạch thần kinh dạng nốt
U nguyên bào hạch thần kinh dạng xen kẽ (giàu mô đệm tế bào Schwann)
U hạch thần kinh (mô đệm tế bào Schwann ưu thế) - Đang trưởng thành - Trưởng thành

2.2. Phương pháp nghiên cứu

90 trường hợp được thu thập thông tin hồ sơ về tuổi, giới, vị trí u, giai đoạn bệnh (theo Phân loại giai đoạn u nguyên bào thần kinh quốc tế theo nhóm nguy cơ - INRGSS, [13]), nguy cơ lâm sàng (**Bảng 2**, theo

phác đồ Bệnh viện Nhi Đồng 2 [14], được sửa đổi dựa trên phân loại của Hiệp hội ung thư trẻ em quốc tế, u NBTK Châu Âu (The International Society of Paediatric Oncology, European Neuroblastoma - SIOOPEN) và tình trạng khuếch đại gen MYCN.

Bảng 2: Phân loại nguy cơ lâm sàng u NBTK [14]

Giai đoạn bệnh	Tuổi	MYCN	Nguy cơ
L2	< 18 tháng	Không khuếch đại	Thấp
Ms	< 12 tháng	Không khuếch đại	Thấp
L2	> 18 tháng	Không khuếch đại	Trung bình
M	< 12 tháng	Không khuếch đại	Trung bình
M	> 12 tháng	Không khuếch đại	Cao
Ms	> 12 tháng	Không khuếch đại	Cao
Bất kì giai đoạn	Bất kì tuổi	Khuếch đại	Cao

Quy trình nhuộm HMMD ALK và phương pháp đánh giá biểu hiện ALK

Đối với bệnh phẩm phẫu thuật, một vùng đại diện mô u sẽ được chọn để làm sắp xếp dãy mô nhỏ (Tissue Microarray - TMA), bệnh phẩm sinh thiết sẽ được lấy toàn bộ để nhuộm HMMD. Kháng thể kháng ALK nguyên phát đơn dòng của thỏ (dòng D5F3, VENTANA, Tucson, Arizona) độ pha loãng 1: 50 được sử dụng trong nghiên cứu này. Quá trình nhuộm HMMD diễn ra hoàn toàn tự động bằng thiết bị BenchMark XT automated slide stainer (Ventana).

Các trường hợp bắt màu bào tương hoặc màng đều được xem là dương tính [5, 15]. Tỷ lệ dương tính của ALK được ước tính như sau: 1 (+) 1 - 20% tế bào u bắt màu, 2 (+) 20% - 50% tế bào u bắt màu, 3 (+) > 50% tế bào u bắt màu và 4 (+) > 75% tế bào u bắt màu. Ngoài ra, cường độ bắt màu mạnh - trung bình - yếu cũng sẽ được ghi nhận.

2.3. Xử lý số liệu

Dữ liệu được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2. Khảo sát mối liên quan giữa tỉ lệ biểu hiện ALK và các yếu tố lâm sàng - tiên lượng bằng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định Fisher. Mối liên quan được xem là có ý nghĩa khi kiểm định có $p < 0,05$.

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu đã được Hội Đồng Đạo Đức trong

nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh thẩm định, xét duyệt và thông qua, cho phép nghiên cứu được thực hiện, số 174/HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 21/2/2022.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng dân số nghiên cứu

Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng của dân số trong nghiên cứu

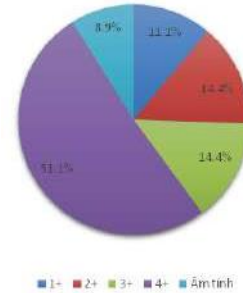
Đặc điểm dân số nghiên cứu	Số trường hợp (%)
Tuổi	
< 18 tháng	43 (47,8%)
18 đến < 60 tháng	31 (34,4%)
≥ 60 tháng	16 (17,8%)
Giới tính	
Nam	51 (56,7%)
Nữ	39 (43,3%)
Vị trí u	74 (82,2%) / 47
Sau phúc mạc/Thượng thận	(52,2%)
Trung thất sau	12 (13,3%)
Cổ	3 (3,3%)
Không rõ nguyên phát	1 (1,1%)
Giai đoạn (INRGSS)	
L1	25 (27,8%)
L2	26 (28,9%)
Ms	2 (2,2%)
M	37 (41,1%)

Biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng...

Đặc điểm dân số nghiên cứu	Số trường hợp (%)
Tình trạng MYCN Khuếch đại Không khuếch đại	9 (11,3%) 71 (88,7%)
Nhóm nguy cơ Thấp Trung bình Cao	22 (26,5%) 22 (26,5%) 39 (47%)

Đặc điểm lâm sàng của 90 bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày ở **Bảng 3**. Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 24 tháng tuổi (15 ngày tuổi - 14 tuổi), nhóm dưới 18 tháng tuổi chiếm đa số. Tỷ lệ nam:nữ là 1,3: 1. U thường gặp nhất sau phúc mạc, trong đó u phát sinh ở thượng thận chiếm đa số. Phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn di căn khi chẩn đoán (41,1%). Trong 80 trường hợp được xét nghiệm FISH MYCN, 11,3% có khuếch đại MYCN. Phân nhóm nguy cơ cao chiếm nhiều nhất với tỷ lệ 47%.

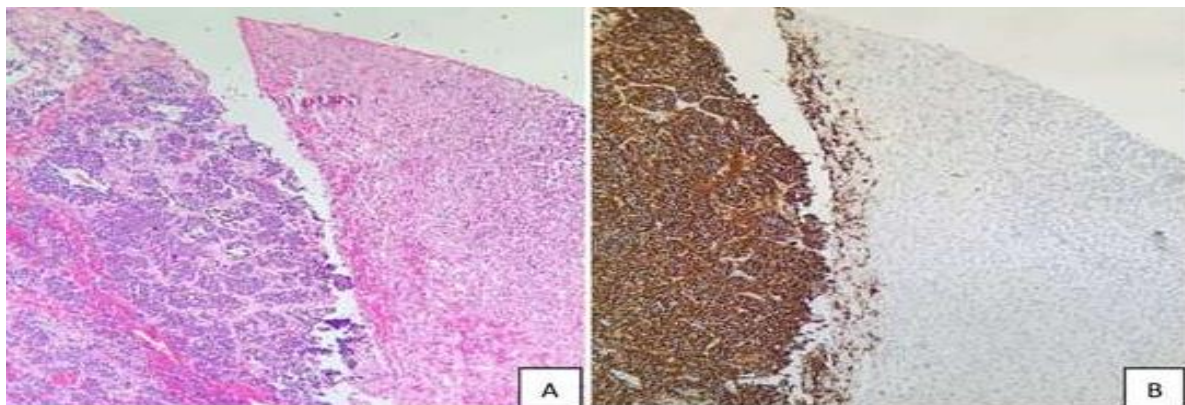
3.2. Đặc điểm biểu hiện ALK



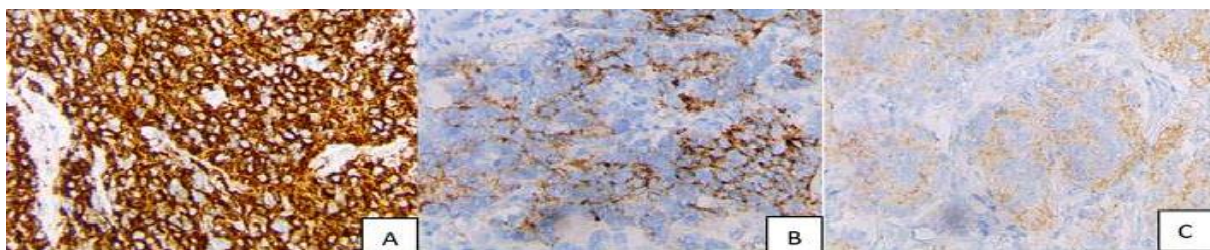
Biểu đồ 1: Tỷ lệ dương tính ALK trong mẫu nghiên cứu

Biểu hiện dương tính với ALK được ghi nhận trong 91,1% trường hợp (82/90 ca), trong đó hơn 50% dương tính 4+ (> 75% tế bào u bắt màu). Tỷ lệ dương 1+, 2+, 3+ khá tương đồng (**Biểu đồ 1**).

ALK bắt màu ở bào tương hoặc màng của tế bào u NBTK, âm tính với lympho bào, mạch máu và mô tuyến thượng thận bình thường (**Hình 1**). Khoảng 70% trường hợp tế bào u dương tính cường độ mạnh, 23% dương tính cường độ trung bình và 7% dương tính yếu. Tỷ lệ dương đồng nhất chiếm khoảng 44%, dương tính không đồng nhất chiếm 56%.



Hình 1: A: Mô u NBTK và mô tuyến thượng thận lành (H&E, 100x). B: ALK dương tính mạnh trên mô u NBTK, âm tính trên mô tuyến thượng thận lành (HMMD ALK D5F3 100x).



Hình 2: A: Tế bào u dương tính với ALK ở bào tương hoặc màng, cường độ mạnh, đồng nhất (ALK D5F3 400x). B: Tế bào u dương tính với ALK cường độ trung bình, không đồng nhất (ALK D5F3 400x). C: Tế bào u dương tính yếu, không đồng nhất (ALK D5F3 400x).

Bảng 4: Mối liên quan giữa tỉ lệ dương tính và đặc điểm biểu hiện ALK

Đặc điểm dương tính ALK	ALK 1+	ALK 2+	ALK 3+	ALK 4+	p
Cường độ					
- Yếu	6 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	< 0,0001*
- TB	3 (30%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	3 (6,5%)	
- Mạnh	1 (10%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	43 (93,5%)	
Tính đồng nhất					
- Đồng nhất	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	36 (78,3%)	< 0,0001+
- Không đồng nhất	10 (100%)	13 (100%)	13 (100%)	10 (21,7%)	

* Fisher's exact test, + χ^2 test

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ tế bào u dương tính với cường độ dương tính ($p < 0,0001$) và tính chất dương tính đồng nhất ($p < 0,0001$) (**Bảng 4**). Các trường hợp có tỉ lệ dương 1+ đa số có cường độ yếu (60%, 6/10 ca). Ở các trường hợp dương 2+, cường độ trung bình chiếm đa số với 84,6% (11/13 ca). Các trường hợp 3+, 4+ có tỉ lệ dương tính cường độ mạnh chiếm cao nhất, lần lượt là 84,6% và 93,5%, không có trường hợp nào dương tính yếu. Tất cả các trường hợp 1+, 2+, 3+ đều dương không đồng nhất. Phần lớn các trường hợp 4+ dương tính đồng nhất với tỉ lệ 78,3%.

Mối liên quan giữa biểu hiện ALK và một số yếu tố lâm sàng

Bảng 5: Mối liên quan giữa biểu hiện ALK và một số yếu tố lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	ALK 1+	ALK 2+	ALK 3+	ALK 4+	p
Nhóm tuổi					
< 18 tháng	6 (15%)	5 (12,5%)	6 (15%)	23 (57,5%)	0,976*
18 - < 60 tháng	3 (10,7%)	5 (17,9%)	5 (17,9%)	15 (53,5%)	
≥ 60 tháng	1 (7,1%)	3 (21,4%)	2 (14,2%)	8 (57,2%)	
Giới tính					
Nam	7 (14,9%)	10 (21,3%)	8 (17%)	22 (46,8%)	0,213+
Nữ	3 (8,6%)	3 (8,6%)	5 (14,3%)	24 (68,6%)	
Vị trí u					
Sau phúc mạc	9 (13,4%)	12 (17,9%)	10 (14,9%)	36 (53,7%)	0,959*
Trung thất sau	1 (8,3%)	1 (8,3%)	3 (25%)	7 (58,3%)	
Cổ	0	0	0	2 (100%)	
Không rõ NP	0	0	0	1 (100%)	
Giai đoạn (INRGSS)					
L1	2 (8,7%)	3 (13%)	4 (17,4%)	14 (60,9%)	0,517*
L2	6 (25%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	13 (54,2%)	
Ms	0	1 (50%)	0	1 (50%)	
M	2 (6,1%)	6 (18,2%)	7 (21,2%)	18 (54,5%)	
Khuếch đại MYCN					
Không	10 (15,6%)	11 (17,2%)	10 (15,6%)	33 (51,6%)	0,751*
Có	0	2 (22,2%)	1 (11,1%)	6 (66,7%)	
Nhóm nguy cơ					
Thấp	2 (10%)	3 (15%)	3 (15%)	12 (60%)	0,285*
Trung bình	6 (30%)	3 (15%)	1 (5%)	10 (50%)	
Cao	2 (5,6%)	7 (19,4%)	7 (19,4%)	20 (55,6%)	

*Fisher's exact test, + χ^2 test

Biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng...

Kết quả nghiên cứu được trình bày ở Bảng 5. Chúng tôi quan sát thấy tất cả các trường hợp khuếch đại MYCN đều dương tính với ALK, trong đó ALK 4+ chiếm nhiều nhất với 6/9 ca (66,7%), 1 trường hợp ALK 3+ và 2 trường hợp ALK 2+, không có trường hợp nào dương tính 1+, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,751$). Ngoài ra, không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ tế bào u dương tính với ALK và các yếu tố lâm sàng như nhóm tuổi, giới tính, vị trí u, giai đoạn, nhóm nguy cơ.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự biểu hiện của ALK bằng HMMD trên 90 trường hợp u NBTK. Dòng kháng thể D5F3 được chọn sử dụng vào nghiên cứu này dựa trên các báo cáo của Yan [8] và Kim [16], theo đó D5F3 cho thấy độ nhạy cao nhất so với các dòng kháng thể khác như ALK 1, 5A4 và là kháng thể thích hợp nhất để đánh giá tình trạng ALK trong các thử nghiệm lâm sàng thuốc ức chế ALK trong điều trị u NBTK [8, 17].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ biểu hiện ALK là 91,1%, tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu khác [5, 10, 15, 17, 18]. Một số tác giả khác báo cáo tỉ lệ dương tính thấp hơn như Lee [9] và Wang [11], lần lượt là 55,6% và 50,5%. Sự khác biệt này là do cách chọn ngưỡng dương tính của ALK, chúng tôi chọn ngưỡng 1% tế bào u bắt màu và chia làm 4 mức độ (như đã trình bày trong phương pháp nghiên cứu), khác với 2 tác giả Lee [9] và Wang [11] với tiêu chuẩn trên 50% tế bào u bắt màu với cường độ trung bình - mạnh mới được xem là dương tính. Nếu chọn ngưỡng như 2 tác giả trên, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với tỉ lệ 60% dương tính.

Protein ALK là một protein xuyên màng chuỗi đơn bao gồm các miền ngoại bào, xuyên màng và nội bào, giải thích vì sao nhuộm HMMD ALK bắt màu ở màng và bào tương. Chúng tôi quan sát thấy cường độ bắt màu mạnh hơn và tính đồng nhất tăng ở những khối u có tỉ lệ tế bào u bắt màu cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận không có mối liên quan giữa biểu hiện ALK và tuổi, giới tính, vị trí u, nhóm nguy cơ, tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [9, 11, 15]. Một số tác giả báo cáo

biểu hiện ALK liên quan với giai đoạn tiến triển [5, 9, 15], tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biểu hiện ALK không liên quan với giai đoạn bệnh, giống với một số nghiên cứu khác [10, 11, 17, 18]. Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt trong đánh giá giai đoạn (theo Hệ thống phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế - INSS so với INRGSS) và dòng kháng thể sử dụng, mỗi kháng thể phản ứng với các epitopes khác nhau trong vùng nội bào, cho mức nhạy khác nhau [16].

Nghiên cứu này ghi nhận tỉ lệ khuếch đại MYCN là 11,3%, tương đồng với kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước [5, 9, 16, 19], tuy nhiên thấp hơn so với tỉ lệ 20 - 25% được báo cáo trong y văn [20]. Điểm đáng lưu ý là tất cả các trường hợp có khuếch đại MYCN đều dương tính với ALK, gần 70% trong số đó bắt màu trên 75% tế bào u, tương tự với một số nghiên cứu khác [9, 11]. Các gen ALK và MYCN có vị trí gần nhau trên nhiễm sắc thể số 2, hiệp đồng góp phần vào sự phát triển u NBTK bằng cách tạo ra các tín hiệu ngăn chặn sự chết tế bào theo chương trình và cho phép các nguyên bào thần kinh tăng sản, biến đổi sinh ung [21]. Có nghiên cứu cho thấy đột biến ALK tương quan với khuếch đại MYCN [22], tuy nhiên không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện protein ALK và tình trạng MYCN [9 - 11, 15], tương đồng với kết quả của chúng tôi. Không giống như ung thư biểu mô phổi - nơi mà độ nhạy và độ đặc hiệu của HMMD ALK có thể được so sánh với tình trạng tái sắp xếp ALK (so với xét nghiệm FISH), tham chiếu “tiêu chuẩn vàng” như vậy không tồn tại trong u NBTK, vì cơ chế biểu hiện protein ALK không liên quan với biến đổi gen ALK trong phần lớn các trường hợp (tỷ lệ biểu hiện protein ALK mạnh nói chung là 50% hoặc cao hơn, trong khi tỷ lệ khuếch đại và / hoặc đột biến gen ALK chỉ khoảng 10%) [5, 11, 15, 17].

ALK đóng vai trò trong sự phát triển và tăng sinh tế bào thần kinh giao cảm giai đoạn sớm [23]. Duijkers ghi nhận ALK ít biểu hiện trong các khối u biệt hóa hơn như u nguyên bào hạch thần kinh hay u hạch thần kinh, cho thấy sự giảm ALK trong quá trình phát triển tế bào thần kinh giao cảm [15]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng ALK không biểu hiện hoặc biểu hiện rất giới hạn ở mô bình thường [7, 17], điều này phù hợp với quan sát của chúng tôi,

ALK không biểu hiện ở mô tuyến thượng thận bình thường (**Hình 1**), ủng hộ cho giả thuyết của Duijkers. Biểu hiện ALK đặc hiệu trên bề mặt của phần lớn tế bào u NBTK có hoặc không có đột biến ALK dòng mầm hoặc soma, không biểu hiện trên mô bình thường của trẻ em, tạo cơ hội cho sự phát triển của các kháng thể nhắm trúng đích ALK [7, 17]. Gần đây, Sano và cộng sự đã báo cáo kết quả tiền lâm sàng khả quan của chất CDX - 0125 - TEI, là một liên hợp gồm kháng thể kháng ALK và chất gây độc tế bào, hoạt động chống tế bào u trong các khối u NBTK biểu hiện ALK, cả in vitro và in vivo, mở ra lợi ích tiềm năng của các thuốc liên hợp kháng thể - gây độc tế bào trong các khối u trẻ em biểu hiện ALK [17].

V. KẾT LUẬN

Biểu hiện ALK (D5F3) ở màng và bào tương trong u NBTK có tỉ lệ cao (trên 90%) và đặc hiệu trên tế bào u. Mức độ biểu hiện ALK không liên quan với tuổi, giới tính, vị trí u, giai đoạn bệnh (INRGSS), nhóm nguy cơ và tình trạng MYCN. Sự biểu hiện nhiều ở tế bào u NBTK và âm tính ở mô bình thường tạo triển vọng cho sự phát triển của các kháng thể nhắm đích ALK, mở ra phương pháp mới để cải thiện hiệu quả điều trị loại ung thư thường gặp ở trẻ em này.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã tài trợ kinh phí để thực hiện đề tài, cảm ơn tập thể Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh, Đại học Y Dược TPHCM và Bệnh viện Nhi Đồng 2 đã tạo điều kiện cho chúng tôi tiến hành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R et al. Neuroblastoma. Lancet.2007;369(9579):2106-20.
2. George RE., Sanda T, Hanna M et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. 2008;455(7215), 975-978.
3. Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. 2013;45(3), 279-284.
4. Carén H, Abel F, Kogner P et al. High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumours. 2008; 416(2), 153-159.
5. Passoni L, Longo L, Collini P et al. Mutation - independent anaplastic lymphoma kinase overexpression in poor prognosis neuroblastoma patients. 2009;69(18), 7338-7346.
6. Lamant L, Pulford K, Bischof D et al. Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma. 2000;156(5), 1711-1721.
7. Carpenter EL., Haglund EA., Mace EM et al. Antibody targeting of anaplastic lymphoma kinase induces cytotoxicity of human neuroblastoma. 2012; 31(46), 4859-4867.
8. Yan B, Kuick CH, Lim MS et al. Platform comparison for evaluation of ALK protein immunohistochemical expression, genomic copy number and hotspot mutation status in neuroblastomas. 2014;9(9), e106575.
9. Lee JW, Park SH, Kang HJ et al. ALK protein expression is related to neuroblastoma aggressiveness but is not independent prognostic factor. 2018;50(2), 495.
10. Osajima - Hakomori Y, Miyake I, Ohira M et al. Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. 2005;167(1), 213-222.
11. Wang M, Zhou C, Sun Q et al. ALK amplification and protein expression predict inferior prognosis in neuroblastomas. 2013; 95(2), 124-130.
12. Sternberg SS., Mills, SE., Carter D. Sternberg's diagnostic surgical pathology. Lippincott Williams & Wilkins; 2004,1725-1726.
13. Monclair T, Brodeur GM., Ambros PF et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol, 2009; 27(2), 298-303.
14. Bệnh viện Nhi Đồng 2. Hướng dẫn điều trị nhi khoa 2019. Nhà xuất bản Y học; 2019,735-736.
15. Duijkers FAM., Gaal J, Meijerink JPP et al. High anaplastic lymphoma kinase immunohistochemical staining in neuroblastoma and ganglioneuroblastoma is an independent predictor of poor outcome. 2012;180(3), 1223-1231.
16. Kim EK., Kim S. ALK gene copy number gain and immunohistochemical expression status using three antibodies in neuroblastoma. Pediatric and Developmental Pathology, 2017;20(2), 133-141.
17. Sano R, Krytska K, Larmour CE et al. An antibody-drug conjugate directed to the ALK receptor demonstrates efficacy in preclinical models of neuroblastoma. Science translational medicine, 2019; 11(483), eaau9732.
18. Aygün Z, Batur Ş, Emre Ş et al. Frequency of ALK and GD2 expression in neuroblastoma. Fetal and Pediatric

Biểu hiện hóa mô miễn dịch ALK và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng...

- Pathology, 2019;38(4), 326-334.
19. Tô Thùy Nhi, Nguyễn Thụy Minh Nhi, Nguyễn Hoàn Châu và cộng sự. Kết quả điều trị u nguyên bào thần kinh tại Bệnh viện Nhi Đồng 2. Tạp chí Ung thư học Việt Nam; 2018;2:146-151.
20. IARC. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. International Agency for Research on Cancer Lyon, France; 2017,296-203.
21. Zhu S, Lee JS., Guo F et al. Activated ALK collaborates with MYCN in neuroblastoma pathogenesis. 2012;21(3), 362-373.
22. Chen Y, Takita J, Choi YL et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma.2008;455(7215), 971-974.
23. Reiff T, Huber L, Kramer M., et al. Midkine and Alk signaling in sympathetic neuron proliferation andneuroblastoma predisposition. Development, 2011;138:4699-4708