Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 14, 354-359

HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE NEOPLASMS

Nguyen Van Du[1*], Le Trung Tho[1,2]

[1]Hanoi Medical University – 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam
[2]National Lung Hospital – 463 Hoang Hoa Tham, Ngoc Ha Ward, Hanoi, Vietnam

Received: 27/06/2026
Reviced: 20/08/2026; Accepted: 08/09/2026

ABSTRACT

Objective: To describe the histopathological characteristics and evaluate the immunohistochemical expression of Synaptophysin, Chromogranin A, and S100 in pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs).

Methods: This cross-sectional descriptive study included 68 cases of pancreatic neuroendocrine neoplasms diagnosed at the Department of Pathology and Cytology, Bach Mai Hospital, and the Department of Pathology and Molecular Biology, K Hospital (Tan Trieu Campus), between January 2021 and June 2026. Histopathological classification was performed according to the 2022 World Health Organization (WHO) Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumours. Immunohistochemical staining for Synaptophysin, Chromogranin A, and S100 was performed in all cases.

Results: The mean patient age was 53.7 ± 14.3 years, and 75.0% of patients were female. NET G1 was the most common histological subtype (58.8%), followed by NET G2 (32.4%). Trabecular and nested growth patterns were the predominant histological architectures. Synaptophysin was positive in all cases, with strong expression observed in 94.1%. Chromogranin A was positive in 95.6% of cases, predominantly showing strong expression (77.9%). S100 was positive in 61.8% of cases, including strong expression in 33.8%, and was mainly observed in well-differentiated neuroendocrine tumors, whereas expression was uncommon in neuroendocrine carcinomas.

Conclusions: NET G1 was the most common histopathological subtype, followed by NET G2. Trabecular and nested growth patterns were the most frequently observed histological architectures in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs). A solid growth pattern was identified in both PanNETs and neuroendocrine carcinomas (NECs), with higher proportions observed in higher-grade tumors in this study. Synaptophysin, Chromogranin A, and S100 expression was observed in 100%, 95.6%, and 61.8% of pancreatic neuroendocrine neoplasms, respectively. S100 expression was predominantly detected in well-differentiated PanNETs, whereas no S100 expression was observed in the NEC cases included in this study. These findings contribute to the characterization of the histopathological features and immunohistochemical expression patterns of Synaptophysin, Chromogranin A, and S100 in pancreatic neuroendocrine neoplasms. Given the limited number of PanNET G3 and NEC cases and the absence of a comparison group, further studies with larger sample sizes and appropriate study designs are warranted to further investigate the significance of S100 expression in pancreatic neuroendocrine neoplasms.

Keywords: pancreatic neuroendocrine neoplasms; Synaptophysin; Chromogranin A; S100; immunohistochemistry.

*Corresponding author
Email: nguyenvandulanggiang@gmail.com **Phone**: (+84) 363499842 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6591

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH U THẦN KINH NỘI TIẾT CỦA TỤY

Nguyễn Văn Dự[1*], Lê Trung Thọ[1,2]

[1]Trường Đại học Y Hà Nội – 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam
[2]Bệnh viện Phổi Trung ương – 463 Hoàng Hoa Thám, phường Ngọc Hà, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 27/06/2026
Ngày chỉnh sửa: 20/08/2026; Ngày duyệt đăng: 08/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học và khảo sát sự bộc lộ Synaptophysin, Chromogranin A và S100 trong u thần kinh nội tiết tụy (PanNENs).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 68 trường hợp u thần kinh nội tiết tụy được chẩn đoán tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 1/2021 đến 06/2026. Các trường hợp được phân loại mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2022 và nhuộm hóa mô miễn dịch với Synaptophysin, Chromogranin A và S100.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 53,7 ± 14,3 tuổi, nữ giới chiếm 75,0%. NET G1 là típ mô bệnh học thường gặp nhất (58,8%), tiếp theo là NET G2 (32,4%). Cấu trúc bè và cấu trúc ổ là hai dạng kiến trúc mô học phổ biến. Synaptophysin dương tính ở 100% trường hợp, trong đó 94,1% bộc lộ mạnh. Chromogranin A dương tính ở 95,6% trường hợp, chủ yếu ở mức bộc lộ mạnh (77,9%). S100 dương tính ở 61,8% trường hợp, với 33,8% bộc lộ mạnh; dấu ấn này chủ yếu biểu hiện ở các u thần kinh nội tiết biệt hóa tốt và hiếm gặp ở ung thư biểu mô thần kinh nội tiết.

Kết luận: NET G1 là típ mô bệnh học thường gặp nhất, tiếp theo là NET G2. Cấu trúc bè và cấu trúc ổ là hai dạng cấu trúc mô học thường gặp ở các PanNET biệt hóa tốt. Cấu trúc đám mảng được ghi nhận ở cả PanNET và NEC, với tỷ lệ cao hơn ở các nhóm u độ mô học cao trong nghiên cứu này. Synaptophysin, Chromogranin A và S100 được bộc lộ lần lượt ở 100%, 95,6% và 61,8% trường hợp u thần kinh nội tiết tụy. S100 được ghi nhận chủ yếu ở các PanNET biệt hóa tốt và không ghi nhận trường hợp bộc lộ ở các NEC trong nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu góp phần mô tả đặc điểm mô bệnh học và tỷ lệ bộc lộ của Synaptophysin, Chromogranin A và S100 ở u thần kinh nội tiết tụy. Do số lượng trường hợp PanNET G3 và NEC còn hạn chế, đồng thời nghiên cứu không có nhóm đối chứng, cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế phù hợp để đánh giá thêm ý nghĩa của sự bộc lộ S100 trong chẩn đoán các u thần kinh nội tiết.

Từ khóa: U thần kinh nội tiết tụy, Synaptophysin, Chromogranin A, S100, hóa mô miễn dịch.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh nội tiết tụy (PanNENs) là nhóm u hiếm gặp, có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nội tiết của tụy. Việc chẩn đoán PanNEN, đặc biệt trong các trường hợp di căn hoặc trên mẫu sinh thiết nhỏ, vẫn là một thách thức do cần xác định chính xác nguồn gốc nguyên phát của khối u. Trong thực hành giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch giữ vai trò quan trọng trong hỗ trợ chẩn đoán và định hướng vị trí xuất phát của u.

Bên cạnh các dấu ấn thường được sử dụng để hỗ trợ xác định nguồn gốc u thần kinh nội tiết như TTF1 (1,2), CDX2 (1) và SATB2 (3)1+ (1-25%, một số dấu ấn đã được đề xuất để hỗ trợ chẩn đoán u thần kinh nội tiết nguyên phát từ tuyến tụy nhưng chưa được ứng dụng rộng rãi bao gồm PDX-1 và NESP-55 (4). Gần đây, S100 được ghi nhận có thể hỗ trợ gợi ý nguồn gốc tụy ở các u thần kinh nội tiết biệt hóa tốt (5,6). Điều này mở ra hướng tiếp cận mới trong thực hành chẩn đoán.

Ngoài ra, trong u thần kinh nội tiết tuyến tụy (PanNENs), mức độ bộc lộ của synaptophysin và chromogranin A cũng thay đổi tùy thuộc vào mức độ biệt hóa và phân độ mô học. Các u thần kinh nội tiết biệt hóa tốt thường cho thấy nhuộm mạnh và lan tỏa đối với cả hai dấu ấn này. Ngược lại, các u thần kinh nội tiết biệt hóa kém có biểu hiện nhuộm màu yếu hơn, loang lổ hoặc thậm chí âm tính với một hoặc cả hai dấu ấn, đặc biệt là chromogranin A (7,8). Điều này cho thấy synaptophysin thường nhạy hơn chromogranin A, giúp tăng độ chính xác khi chẩn đoán PanNENs, đặc biệt trong trường hợp khó.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đặc điểm hóa mô miễn dịch của PanNEN, đặc biệt là biểu hiện của S100, còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm mô bệnh học và khảo sát sự bộc lộ của Synaptophysin, Chromogranin A và S100 trong u thần kinh nội tiết tụy, góp phần cung cấp thêm dữ liệu phục vụ chẩn đoán giải phẫu bệnh.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

*Tác giả liên hệ
Email: nguyenvandulanggiang@gmail.com **Điện thoại**: (+84) 363499842 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6591

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Địa điểm: Trung tâm giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K cơ sở Tân Triều. Thời gian nghiên cứu: Từ 1/2021 đến 06/2026.

Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 68 bệnh nhân được chẩn đoán là u thần kinh nội tiết của tụy bằng xét nghiệm mô bệnh học tại Trung tâm giải phẫu bệnh – Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử Bệnh viện K cơ sở Tân Triều. Nếu bệnh nhân có cả bệnh phẩm phẫu thuật và sinh thiết thì ưu tiên bệnh phẩm phẫu thuật.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tất cả bệnh phẩm và tiêu bản sinh thiết trước và/hoặc sau phẫu thuật của những người bệnh được chẩn đoán là u thần kinh nội tiết nguyên phát của tụy.
- Các khối nến còn đủ lượng bệnh phẩm, đạt chất lượng để cắt nhuộm lại HE, PAS và nhuộm hóa mô miễn dịch.
- Phiếu kết quả giải phẫu bệnh có đầy đủ thông tin về tuổi, giới và vị trí, số lượng u, kích thước u (đường kính lớn nhất).

Tiêu chẩn loại trừ:

- Những trường hợp không thỏa mãn bất kỳ tiêu chuẩn chọn lựa nào nêu trên.
- Những trường hợp hồi cứu có bệnh phẩm không bộc lộ khi nhuộm HMMD (nội chứng dương bị âm tính).
- Không đủ dữ liệu để loại trừ u di căn từ nơi khác đến.

Cỡ mẫu, chọn mẫu: Nghiên cứu sử dụng phương pháp lấy mẫu toàn bộ. Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định u thần kinh nội tiết tụy tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K cơ sở Tân Triều trong thời gian từ tháng 01/2021 đến tháng 06/2026, đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ, đều được đưa vào nghiên cứu. Tổng số đối tượng đủ tiêu chuẩn là 68 bệnh nhân.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

Một số đặc điểm chung của bệnh nhân

+ Tuổi: tính theo dương lịch tại thời điểm bệnh nhân nhập viện điều trị.

+ Giới: Nam, Nữ

Một số đặc điểm mô bệnh học của u thần kinh nội tiết tụy

+ Cấu trúc mô học: ổ, bè, hoa hồng/giả hoa hồng, tuyến/giả tuyến, đám mảng

+ Phân bố các típ MBH của u thần kinh nội tiết tụy: NET G1; NET G2; NET G3; NEC tế bào nhỏ; NEC tế bào lớn.

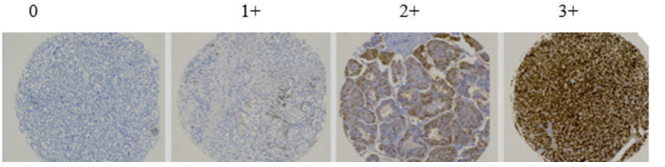
Tỷ lệ bộc lộ Chromogranin A, Synaptophysin, S100 trong u thần kinh nội tiết tụy

+ NET G1; NET G2; NET G3; NEC tế bào nhỏ; NEC tế bào lớn.

Kỹ thuật, công cụ và quy trình thu thập số liệu

Các trường hợp nghiên cứu được tra cứu để thu thập tiêu bản, khối nến và các thông tin chung (tuổi, giới). Các tiêu bản nhuộm hematoxylin-eosin (HE) được nghiên cứu viên rà soát và đánh giá lại dưới kính hiển vi quang học; những trường hợp tiêu bản không đạt yêu cầu được cắt nhuộm lại từ khối nến lưu trữ. Đối với các trường hợp khó khăn trong phân loại mô bệnh học hoặc đánh giá đặc điểm vi thể, kết quả được thảo luận và thống nhất với thầy hướng dẫn. Chẩn đoán mô bệnh học được xác định theo phân loại u thần kinh nội tiết tụy của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2022, bao gồm: u thần kinh nội tiết biệt hóa tốt độ 1 (NET G1), độ 2 (NET G2), độ 3 (NET G3), ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn.

Các khối nến được nhuộm hóa mô miễn dịch với các kháng thể Chromogranin A, Synaptophysin và S100 (Roche) trên hệ thống nhuộm tự động Benchmark Ultra Plus (Ventana, Roche). Biểu hiện Chromogranin A và Synaptophysin được đánh giá theo tiêu chuẩn của Uhlig và cộng sự, dựa trên tỷ lệ tế bào u dương tính và cường độ nhuộm (0, 1+, 2+, 3+), sau đó phân loại thành bốn mức: âm tính, yếu, trung bình và mạnh; các trường hợp từ mức yếu trở lên được coi là dương tính. Biểu hiện S100 được đánh giá theo tiêu chuẩn của Pepper và cộng sự (2024) dựa trên tỷ lệ và cường độ nhuộm ở nhân và/hoặc bào tương tế bào u: 0 khi không nhuộm hoặc <5% tế bào u; 1+ khi nhuộm yếu ở <50% tế bào u hoặc nhuộm vừa-mạnh ở <10%; 2+ khi nhuộm vừa-mạnh ở 10-50% hoặc nhuộm yếu ở ≥50%; và 3+ khi nhuộm vừa-mạnh ở >50% tế bào u. Các trường hợp có ≥5% tế bào u bộc lộ S100 (1+, 2+, 3+) được coi là dương tính.



Hình 1. Cách tính điểm bộc lộ S100 (Theo Michael A Pepper và cộng sự (2023))(6)

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được nhập và quản lý bằng Microsoft Excel và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics phiên bản 26.0. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm; các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. Sự khác biệt giữa các nhóm được đánh giá bằng phép kiểm Chi-square hoặc Fisher's exact test khi có trên 20% số ô có tần suất kỳ vọng <5. Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0,05$. Do số lượng trường hợp ở một số nhóm còn ít, kết quả được diễn giải chủ yếu theo hướng mô tả.

2.2. Đạo đức nghiên cứu:

- Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng chấm đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội trước khi tiến hành nghiên cứu.
- Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở bệnh viện Bạch Mai phê duyệt theo Quyết định số 310 ngày 16/06/2026.

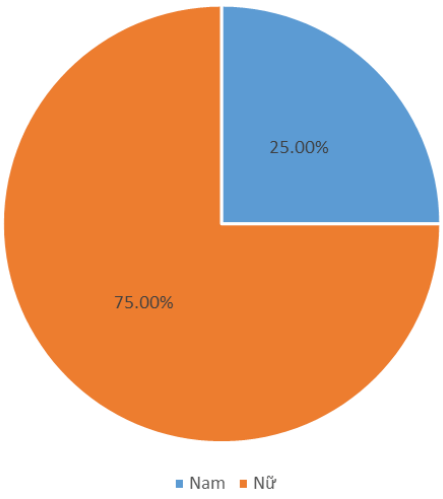
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
< 40	10	14,7
40-60	34	50,0
>60	24	35,3
Tổng	68	100,0

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 53,7± 14,3 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 21 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 78 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm tuổi từ 40-60 tuổi, chiếm 50%.



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Nhận xét: Nữ giới chiếm tỷ lệ 75 % (51/68 bệnh nhân), nam giới chiếm tỷ lệ 25 % (17/68 bệnh nhân), tỷ lệ nữ/nam là 3/1.

3.2. Một số đặc điểm mô bệnh học của u thần kinh nội tiết của tụy

Bảng 2. Cấu trúc mô học trong u thần kinh nội tiết của tụy

Cấu trúc mô u		NET G1	NET G2	NET G3	NEC tế bào nhỏ	NEC tế bào lớn
Cấu trúc ổ	Có	26	19	1	0	0
	Không	14	3	2	2	1
Cấu trúc bè	Có	31	22	1	0	0
	Không	9	0	2	2	1
Hoa hồng/ Giả hoa hồng	Có	14	8	3	0	0
	Không	26	14	0	2	1
Tuyến/ Giả tuyến	Có	6	5	1	0	0
	Không	34	17	2	2	1
Đám mảng	Có	11	10	2	2	1
	Không	29	12	1	0	0
Tổng		40	22	3	2	1

Nhận xét: Cấu trúc bè và cấu trúc ổ là hai dạng cấu trúc mô học phổ biến nhất ở nhóm NET, trong đó cấu trúc bè gặp nhiều nhất (77,5% ở NET G1 và 100% ở NET G2). Cấu trúc hoa hồng/giả hoa hồng và tuyến/giả tuyến gặp với tỷ lệ thấp hơn. Cấu trúc đám mảng có xu hướng tăng theo độ mô học của khối u, từ 27,5% ở NET G1 lên 45,5% ở NET G2 và 66,7% ở NET G3, đồng thời hiện diện ở toàn bộ các trường hợp NEC.

Bảng 3. Phân bố các típ MBH chủ yếu của u thần kinh nội tiết tụy

Típ MBH	Số lượng	Tỉ lệ %
NET G1	40	58,8
NET G2	22	32,4
NET G3	3	4,4
NEC tế bào nhỏ	2	2,9
NEC tế bào lớn	1	1,5
Tổng	68	100

Nhận xét: U thần kinh nội tiết biệt hóa tốt, độ 1 (NET G1) là típ mô bệnh học thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 58,8% (40/68 bệnh nhân). Tiếp đến là NET G2 và NET G3 chiếm tỉ lệ lần lượt là 32,4% (22/68 bệnh nhân) và 4,4% (3/68 bệnh nhân). UTBMTKNT, típ tế bào nhỏ và UTBMTKNT, típ tế bào lớn gặp ít hơn hẳn với tỉ lệ lần lượt là 2,9% (2/68 bệnh nhân) và 1,5% (1/68 bệnh nhân).

3.3. Tỷ lệ bộc lộ Chromogranin A, Synaptophysin, S100 trong u thần kinh nội tiết tụy

Bảng 4. Tỷ lệ bộc lộ S100 ở các type u thần kinh nội tiết của tụy

Típ MBH	S100 âm tính (%)	1+	2+	3+	Tổng
NET G1	14	4	7	15	40
NET G2	7	4	3	8	22
NET G3	2	1	0	0	3
NEC tế bào nhỏ	2	0	0	0	2
NEC tế bào lớn	1	0	0	0	1
Tổng	26	9	10	23	68

Nhận xét: S100 được bộc lộ ở 42/68 (61,8%) trường hợp u thần kinh nội tiết tụy, trong đó mức bộc lộ 3+ chiếm tỷ lệ cao nhất (33,8%). Tỷ lệ bộc lộ S100 là 65,0% ở NET G1 và 68,2% ở NET G2. Trong nhóm PanNET G3 và NEC, số trường hợp còn ít (3 và 3 trường hợp), đa số không ghi nhận bộc lộ S100. Cả 3 trường hợp NEC trong nghiên cứu đều âm tính với S100. Tuy nhiên, sự khác biệt về tỷ lệ bộc lộ S100 giữa nhóm NET và NEC chưa đạt ý nghĩa thống kê (Fisher's exact test, p = 0,052). Do số lượng trường hợp NEC còn rất hạn chế, kết quả này chỉ mang tính mô tả và chưa đủ cơ sở để đánh giá sự khác biệt giữa các nhóm.

Bảng 5. Tỷ lệ bộc lộ Chromogranin A trong u thần kinh nội tiết tụy

Típ MBH	Chromogranin A (âm tính)	Yếu	Trung bình	Mạnh	Tổng
NET G1	1	2	4	33	40
NET G2	1	1	3	17	22
NET G3	0	0	1	2	3
NEC tế bào nhỏ	1	0	1	0	2
NEC tế bào lớn	0	0	0	1	1
Tổng	3	3	9	53	68

Nhận xét: Chromogranin A dương tính ở 95,6% trường hợp u thần kinh nội tiết tụy, trong đó mức bộc lộ mạnh chiếm ưu thế (77,9%). Hầu hết các trường hợp NET G1, G2 và G3 đều biểu hiện Chromogranin A, chủ yếu ở mức mạnh. Chỉ ghi nhận 3 trường hợp âm tính, bao gồm 1 trường hợp NET G1, 1 trường hợp NET G2 và 1 trường hợp NEC tế bào nhỏ.

Bảng 6. Tỉ lệ bộc lộ Synaptophysin trong u thần kinh nội tiết của tụy

Típ MBH	Synaptophysin			Tổng
	Yếu	Trung bình	Mạnh	
NET G1	0	2	38	40
NET G2	0	1	21	22
NET G3	0	1	2	3
NEC tế bào nhỏ	0	0	2	2
NEC tế bào lớn	0	0	1	1
Tổng	0	4	64	68

Nhận xét: Tất cả 68 trường hợp u thần kinh nội tiết tụy trong nghiên cứu đều bộc lộ Synaptophysin (68/68;

100%). Trong đó, mức bộc lộ mạnh chiếm tỷ lệ 94,1%, còn 5,9% trường hợp bộc lộ ở mức trung bình; không ghi nhận trường hợp bộc lộ yếu. Kết quả cho thấy Synaptophysin được bộc lộ ở tất cả các trường hợp PanNEN trong loạt ca nghiên cứu này, với đa số có cường độ nhuộm mạnh.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 53,7 ± 14,3 tuổi, dao động từ 21 đến 78 tuổi, trong đó nhóm tuổi 40–60 chiếm tỷ lệ cao nhất (50,0%). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy u thần kinh nội tiết tụy thường gặp ở người trung niên và lớn tuổi. Theo Bocchini và cộng sự, tuổi mắc bệnh trung bình của PanNEN dao động từ 50–60 tuổi (4). Sự khác biệt nhỏ giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến cỡ mẫu, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân và đặc điểm dân số nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, nữ giới chiếm 75,0%, cao hơn đáng kể so với nam giới (tỷ lệ nữ/nam khoảng 3:1). Tỷ lệ này cao hơn nhiều nghiên cứu trước đây, trong đó phân bố giới thường tương đối cân bằng hoặc chỉ hơi ưu thế ở nữ. Khi xem xét theo trung tâm nghiên cứu, tỷ lệ nữ/nam tại Bệnh viện K tương đối cân bằng (10 nữ và 8 nam), trong khi sự chênh lệch chủ yếu xuất phát từ nhóm bệnh nhân tại Bệnh viện Bạch Mai. Điều này gợi ý rằng sự khác biệt về giới trong nghiên cứu có thể chịu ảnh hưởng của thành phần ca bệnh tại từng trung tâm hơn là phản ánh đặc điểm dịch tễ của PanNEN trong cộng đồng. Do đó, kết quả này cần được diễn giải thận trọng và được xác nhận trong các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

Về đặc điểm mô bệnh học, NET G1 là típ mô bệnh học thường gặp nhất, chiếm 58,8%, tiếp theo là NET G2 (32,4%), trong khi NET G3 và NEC chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ. Kết quả này phù hợp với phân bố được ghi nhận trong phân loại WHO năm 2022 cũng như các nghiên cứu của Konukiewitz và cộng sự, cho thấy phần lớn PanNEN là các u biệt hóa tốt, còn các ung thư biểu mô thần kinh nội tiết biệt hóa kém ít gặp hơn (9).

Về cấu trúc mô học, cấu trúc bè và cấu trúc ổ là hai dạng kiến trúc phổ biến nhất ở nhóm NET, trong đó cấu trúc bè gặp nhiều nhất ở NET G1 và NET G2. Đây là đặc điểm hình thái kinh điển của u thần kinh nội tiết tụy đã được mô tả trong WHO 2022. Các cấu trúc hoa hồng/giả hoa hồng và tuyến/giả tuyến gặp với tỷ lệ thấp hơn. Đáng chú ý, cấu trúc đám mảng có xu hướng tăng theo độ mô học của khối u và xuất hiện ở toàn bộ các trường hợp NEC. Điều này cho thấy khi mức độ biệt hóa giảm, các cấu trúc mô học điển hình của NET dần mất đi và được thay thế bởi các đám tế bào đặc, phù hợp với đặc điểm của các u thần kinh nội tiết biệt hóa kém.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Synaptophysin được bộc lộ ở 100% (68/68) trường hợp u thần kinh nội tiết tụy, trong đó 94,1% có mức bộc lộ mạnh và 5,9% bộc lộ trung bình. Không ghi nhận trường hợp âm tính hoặc bộc lộ yếu. Kết quả này phù hợp với vai trò của Synaptophysin là một glycoprotein màng của các túi synap (synaptic vesicles), được xem là một trong những dấu ấn hóa mô miễn dịch có độ nhạy cao nhất trong chẩn đoán u thần kinh nội tiết.

Kết quả của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đây. Tomita (2020) ghi nhận hầu hết các u thần kinh nội tiết tụy đều bộc lộ Synaptophysin lan tỏa và mạnh, kể cả những trường hợp có giảm biểu hiện Chromogranin A hoặc các u biệt hóa kém (10). Ngoài ra, tổng quan của Konukiewitz và cộng sự (2022) cũng khẳng định Synaptophysin là dấu ấn gần như luôn dương tính ở các u thần kinh nội tiết tụy và được khuyến cáo sử dụng thường quy trong chẩn đoán các khối u này (9).

Đối với Chromogranin A, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ dương tính đạt 95,6% (65/68 trường hợp), trong đó mức bộc lộ mạnh chiếm ưu thế (77,9%). Chỉ có 3 trường hợp âm tính, bao gồm một trường hợp NET G1, một trường hợp NET G2 và một trường hợp NEC tế bào nhỏ. Điều này cho thấy Chromogranin A vẫn là một dấu ấn có độ nhạy rất cao trong chẩn đoán u thần kinh nội tiết tụy.

Kết quả trên tương tự nhiều báo cáo trong y văn. Tomita (2020) nhận thấy phần lớn các u thần kinh nội tiết tụy đều dương tính với Chromogranin A, tuy nhiên cường độ nhuộm thay đổi tùy theo típ mô học và mức độ biệt hóa của khối u. Tác giả cũng ghi nhận Chromogranin A có xu hướng giảm biểu hiện ở một số insulinoma và ở các u có mức độ ác tính cao hơn, trong khi Synaptophysin vẫn được duy trì mạnh (10). Do đó, trong thực hành giải phẫu bệnh, Chromogranin A và Synaptophysin thường được sử dụng phối hợp trong bộ dấu ấn hóa mô miễn dịch để hỗ trợ xác định biệt hóa thần kinh nội tiết theo khuyến cáo và y văn hiện hành. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ mô tả tỷ lệ bộc lộ của các dấu ấn ở các trường hợp PanNEN đã được chẩn đoán xác định và không được thiết kế để đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu hoặc giá trị chẩn đoán của từng dấu ấn cũng như sự phối hợp giữa các dấu ấn này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, S100 dương tính ở 61,8% trường hợp u thần kinh nội tiết tụy, trong đó mức bộc lộ mạnh chiếm 33,8%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Pepper và cộng sự (2024), ghi nhận 58% các u thần kinh nội tiết tụy biểu hiện S100. Tác giả cũng nhận thấy S100 hầu như không được biểu hiện ở các u thần kinh nội tiết biệt hóa kém (NEC), đồng thời mức nhuộm mạnh có độ đặc hiệu rất cao (98%) đối với PanNET mặc dù độ nhạy còn hạn chế (6).

Kết quả nghiên cứu cho thấy Synaptophysin và Chromogranin A được bộc lộ với tỷ lệ cao ở các trường hợp u thần kinh nội tiết tụy, lần lượt là 100% và 95,6%, phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây. Trong khi đó, S100 được ghi nhận ở 61,8% trường hợp và chủ yếu bộc lộ ở các PanNET biệt hóa tốt. Những kết quả này góp phần bổ sung dữ liệu về đặc điểm bộc lộ của Synaptophysin, Chromogranin A và S100 trong u thần kinh nội tiết tụy. Tuy nhiên, do nghiên cứu chỉ bao gồm các trường hợp PanNEN đã được chẩn đoán xác định và không có nhóm đối chứng, kết quả không cho phép đánh giá giá trị chẩn đoán của từng dấu ấn hoặc của việc phối hợp các dấu ấn này.

Hạn chế nghiên cứu: Nghiên cứu có cỡ mẫu còn hạn chế, đặc biệt ở nhóm NET G3 và NEC, đồng thời được thực hiện tại hai trung tâm nên chưa phản ánh đầy đủ đặc điểm của PanNEN trong cộng đồng. Các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để khẳng định giá trị của S100 trong chẩn đoán.

5. KẾT LUẬN

NET G1 là típ mô bệnh học thường gặp nhất, tiếp theo là NET G2. Cấu trúc bè và cấu trúc ổ là hai dạng cấu trúc mô học thường gặp ở các PanNET biệt hóa tốt. Cấu trúc

đám mảng được ghi nhận ở cả PanNET và NEC, với tỷ lệ cao hơn ở các nhóm u độ mô học cao trong nghiên cứu này. Synaptophysin, Chromogranin A và S100 được bộc lộ lần lượt ở 100%, 95,6% và 61,8% trường hợp u thần kinh nội tiết tụy. S100 được ghi nhận chủ yếu ở các PanNET biệt hóa tốt và không ghi nhận trường hợp bộc lộ ở các NEC trong nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu góp phần mô tả đặc điểm mô bệnh học và tỷ lệ bộc lộ của Synaptophysin, Chromogranin A và S100 ở u thần kinh nội tiết tụy. Do số lượng trường hợp PanNET G3 và NEC còn hạn chế, đồng thời nghiên cứu không có nhóm đối chứng, cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế phù hợp để đánh giá thêm ý nghĩa của sự bộc lộ S100 trong chẩn đoán các u thần kinh nội tiết.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Saqi A, Alexis D, Remotti F, Bhagat G. Usefulness of CDX2 and TTF-1 in Differentiating Gastrointestinal From Pulmonary Carcinoids. Am J Clin Pathol. 1 Tháng Ba 2005;123(3):394–404. doi:10.1309/UKN6PVRKXHG422DA

[2] Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AG, và c.s. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. Hum Pathol. 1 Tháng Bảy 2004;35(7):825–31. doi:10.1016/j.humpath.2004.02.016

[3] Li Z, Yuan J, Wei L, Zhou L, Mei K, Yue J, và c.s. SATB2 is a sensitive marker for lower gastrointestinal well-differentiated neuroendocrine tumors. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(6):7072–82. PubMed PMID: 26261600; PubMed Central PMCID: PMC4525934.

[4] Bocchini M, Nicolini F, Severi S, Bongiovanni A, Ibrahim T, Simonetti G, và c.s. Biomarkers for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PanNENs) Management-An Updated Review. Front Oncol. 2020;10:831. doi:10.3389/fonc.2020.00831 PubMed PMID: 32537434; PubMed Central PMCID: PMC7267066.

[5] Vanoli A, Inzani F, Parente P, Albarello L, Fassan M, Grillo F, và c.s. S100 protein is commonly expressed in neuroendocrine tumours of major and minor ampulla. J Clin Pathol. 19 Tháng Sáu 2025;78(7):503–4. doi:10.1136/jcp-2024-209658 PubMed PMID: 38849197.

[6] Pepper MA, Dulken BW, Wang Y, Zemek AJ, Martin BA, Charu V, và c.s. S100 Protein Expression in Primary and Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Specific Marker of Pancreatic Origin. Am J Surg Pathol. 1 Tháng Hai 2024;48(2):157–62. doi:10.1097/PAS.0000000000002154 PubMed PMID: 37991258; PubMed Central PMCID: PMC10786441.

[7] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, và c.s. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Tháng Mười Hai 2018;31(12):1770–86. doi:10.1038/s41379-018-0110-y PubMed PMID: 30140036; PubMed Central PMCID: PMC6265262.

[8] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, và c.s. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology. Tháng Giêng 2020;76(2):182–8. doi:10.1111/his.13975 PubMed PMID: 31433515; PubMed Central PMCID: PMC7003895.

[9] Konukiewitz B, Jesinghaus M, Kasajima A, Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. Virchows Arch. 1 Tháng Hai 2022;480(2):247–57. doi:10.1007/s00428-021-03211-5

[10] Tomita T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. Bosn J Basic Med Sci. 3 Tháng Tám 2020;20(3):336–46. doi:10.17305/bjbms.2020.4632 PubMed PMID: 32020844; PubMed Central PMCID: PMC7416176.