

Nghiên cứu sự bộc lộ CK7, CK20 và một số dấu ấn hóa mô miễn dịch để định tí và xác định nguồn gốc u ác tính

Trần Nam Đông^{1*}, Nguyễn Văn Mão¹, Lê Thị Thu Thảo¹,
Võ Thị Hạnh Thảo¹, Trần Thị Hoàng Liên¹

(1) Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh - Pháy y, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ung thư là căn bệnh ác tính và là một trong những nguyên nhân hàng đầu đang từng ngày cướp đi sinh mạng của hàng triệu người trên thế giới. Với bệnh ung thư, việc xác định nguồn gốc u là rất quan trọng, không những cho tiên lượng mà cả trong định hướng điều trị một cách hiệu quả nhất cho bệnh nhân. **Mục tiêu:** Phân tí mô bệnh học u biểu mô ác tính. Xác định nguồn gốc u bằng Cytokeratin 7 (CK7), Cytokeratin 20 (CK20) và một số dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) khác. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu trên 50 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô và có làm hóa mô miễn dịch với 2 dấu ấn CK7, CK20 và một số dấu ấn khác tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 1 - 2020 đến tháng 12 - 2020. **Kết quả:** Kết quả mô bệnh học cho thấy ung thư di căn hạch chiếm tỷ lệ cao nhất (30%), ung thư phổi chiếm tỷ lệ 28%, ung thư gan chiếm 18%, ung thư dạ dày chiếm 10%, các cơ quan khác chiếm tỷ lệ thấp (2%). Giá trị biểu hiện của CK7 và CK20 và một số dấu ấn HMMD khác trong chẩn đoán phân biệt nguồn gốc: CK7 + là 46% và CK20 + là 12%. Sự bộc lộ phối hợp giữa CK7 và CK20: đồng bộc lộ CK7+/CK20+ chiếm tỷ lệ 2% và CK7 -/CK20- chiếm tỷ lệ 44%, sự bộc lộ CK7+/CK20- chiếm tỷ lệ 44% và sự bộc lộ CK7-/CK20+ chiếm tỷ lệ 10%. CKAЕ1/3 cùng với các dấu ấn TTF1 (11/19), P63 (7/14), CEA(6/6), Ki-67(13/2), CK19 (10/6) có tỷ lệ dương tính cao. **Kết luận:** Ung thư di căn hạch là tí mô học thường gặp nhất. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ CK7 và CK20. Việc sử dụng các dấu ấn CK7, CK20 và một số dấu ấn HMMD khác có thể xác định chính xác nguồn gốc u ác tính.

Từ khóa: ung thư biểu mô, CK7/CK20, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, di căn.

Abstract

Study on the expression of CK7, CK20 and other immunohistochemical markers for diagnosis of malignant tumours

Tran Nam Dong^{1*}, Nguyen Van Mao¹, Le Thi Thu Thao¹,
Vo Thi Hanh Thao¹, Tran Thi Hoang Lien¹

(1) Dept. of Histology-Embryology-Pathology and Forensic, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Introduction: Cancer is malignant disease, one of the leading cause of death at the global level. The determination of origin of tumors is really essential for not only prognosis but also effective treatment orientation for cancerous patients. **Objective:** Defining histopathological types of malignant epithelial tumors and determining the origin of tumors by CK7, CK20 and other immunohistochemical markers. **Patients and methods:** A cross-sectional study of 50 patients diagnosed carcinoma and CK7, CK20 and other immunohistochemical markers stain at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from January, 2020 to December, 2020. **Results:** The results of histopathological types: lymph node metastatic carcinoma took up the highest percentage (30%), followed by lung cancer, hepatocellular cell carcinoma, gastric cancer and other organs with 28%, 18%, 10% and 2% respectively. The value of expression of CK7, CK20 and other immunohistochemical markers in differentiated diagnosis of the origin of tumors: CK7, CK20 positive 46%, 12% respectively. The combination of expression of CK7 and CK20: the co-expression of CK7 and CK20 with positive and negative was 2%, 44% respectively; the expression of CK7 positive and CK20 negative and vice versa was 44% and 10% respectively. CKAЕ1/3 with TTF1 (11/19), P63 (7/14), CEA (6/6), Ki-67 (13/2) and CK19 (10/6) had high positive percentage. **Conclusion:** Lymph node metastatic carcinoma was one of the most popular histopathological type. There was a statistically significant relationship between the expression of CK7 and CK20. The use of CK7, CK20 and other immunohistochemical markers can assist pathologists in determining exactly the origin of malignant tumors.

Keywords: carcinoma, CK7/CK20, histopathology, immunohistochemistry, metastasis.

Địa chỉ liên hệ: Trần Nam Đông; email: tndong@huemed-univ.edu.vn
Ngày nhận bài: 3/10/2022; Ngày đồng ý đăng: 23/2/2023; Ngày xuất bản: 10/3/2023

DOI: 10.34071/jmp.2023.1.19

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là căn bệnh ác tính và là một trong những nguyên nhân hàng đầu đang từng ngày cướp đi sinh mạng của hàng triệu người trên thế giới. Tại Việt Nam, số người mắc ung thư đang gia tăng nhanh chóng và trở thành nỗi lo của toàn xã hội.

Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2020, tình hình mắc và tử vong do ung thư trên toàn thế giới đều có xu hướng tăng. Tại Việt Nam, ước tính có 182.563 ca mắc mới và 122.690 ca tử vong do ung thư. Cứ 100.000 người thì có 159 người chẩn đoán mắc mới ung thư và 106 người tử vong do ung thư. Năm 2020, Việt Nam xếp thứ 91/185 về tỷ suất mắc mới và thứ 50/185 về tỷ suất tử vong trên 100.000 người. Thứ hạng này tương ứng của năm 2018 là 99/185 và 56/185. Như vậy, có thể thấy là tình hình mắc mới và tử vong do ung thư ở Việt Nam đều đang tăng nhanh. Tình hình này cũng tương tự với nhiều quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do ung thư tại các quốc gia này lại giảm [1].

Với bệnh ung thư, việc xác định nguồn gốc u là rất quan trọng, không những cho tiên lượng mà cả trong định hướng điều trị một cách hiệu quả nhất cho bệnh nhân. Hiện nay, chẩn đoán mô bệnh học ung thư chủ yếu trên tiêu bản nhuộm Hematocilin - Eosin và việc xác định nguồn gốc của khối u cũng như định típ của chúng gặp rất nhiều khó khăn. Các nghiên cứu cho thấy, ứng dụng hóa mô miễn dịch có thể khắc phục được những hạn chế nêu trên. Tuy nhiên trong một số trường hợp, hình thái vi thể không đặc hiệu nên không thể xác định chính xác nguồn gốc của tế bào u, tuy cùng một hình thái nhưng có thể cho nhiều chẩn đoán khác nhau. Trong những trường hợp như vậy xét nghiệm Hoá mô miễn dịch là phương pháp hỗ trợ chẩn đoán thật sự cần thiết, giúp nhà giải phẫu bệnh đánh giá được hình thái học và kiểu hình miễn dịch và nguồn gốc u. Phương pháp này nhằm xác định một số đặc điểm chung và mô bệnh học của bệnh; xác định tỷ lệ bộc lộ của một số dấu ấn miễn dịch và giá trị của hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán.

Cytokeratin (CK) hiện diện trong tất cả các tế bào biểu mô, chúng là chỉ điểm đặc hiệu cao cho ung thư biểu mô (UTBM). Các kháng thể kháng CK cũng có thể giúp phát hiện những ổ di căn nhỏ của UTBM. Các kháng thể đơn dòng đặc hiệu tương ứng cũng được phát triển theo sự đa dạng đó và nghiên cứu HMMD đã chứng tỏ rằng một vài UTBM có các CK đặc hiệu. Các nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa sự bộc lộ CK7 trong biểu mô bình thường và mô ung thư của cùng một tổ chức [2]. CK20 biểu hiện đặc hiệu nhất trong số biểu mô đơn, nó hầu như đặc hiệu cho các tế bào biểu mô ruột và dạ dày

cũng như các tế bào Merkel của da. CK20 âm tính điển hình với UTBM tế bào vảy [3]. Để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của CK7 và CK20 người ta thường sử dụng kết hợp hai dấu ấn này với nhau để phát hiện vị trí gốc của ung thư biểu mô. Để góp phần nghiên cứu phân loại các típ mô bệnh học và đẩy mạnh việc áp dụng kỹ thuật hoá mô miễn dịch trong chẩn đoán và điều trị ung thư chúng tôi nghiên cứu đề tài với hai mục tiêu:

1. Phân típ mô bệnh học u biểu mô ác tính.
2. Xác định nguồn gốc u bằng CK7, CK20 và một số dấu ấn hóa mô miễn dịch khác.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

50 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô và có làm hóa mô miễn dịch với 2 kháng thể CK7, CK20 và một số kháng thể khác tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2020. Tất cả các trường hợp đều có thông tin và lưu khối nén đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang. Số liệu nghiên cứu được thu thập trên cơ sở phân tích các hồ sơ bệnh án, phiếu kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

2.1. Phân loại mô bệnh học: phân loại của WHO (2019).

2.2. Phân biệt các típ xác định nguồn gốc ung thư bằng phương pháp nhuộm HMMD CK7, CK20 và một số kháng thể HMMD khác.

2.3. Kỹ thuật mô bệnh học

2.3.1. Kỹ thuật mô bệnh học thông thường

Các bệnh phẩm nghiên cứu được cố định trong dung dịch Formol trung tính 10%, chuyển đúc trong Paraffin, sau đó cắt lát tiêu bản, nhuộm Hematoxylin - Eosin (HE).

2.3.2. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch

HMMD là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt sử dụng kháng thể đặc hiệu để xác định sự hiện diện của các kháng nguyên trên các lát cắt mô học hoặc trên các loại tế bào có trong mô. Nguyên tắc là cho các kháng thể đặc hiệu lên mô, nếu trong mô có kháng nguyên sẽ có phản ứng kết hợp KN-KT.

Các kháng thể chủ yếu được dùng dùng bao gồm: các kháng thể chẩn đoán nguồn gốc U: CK7, CK20

Các kháng thể khác được dùng trong các trường hợp cụ thể: TTF1, CK19, SP11, P63, CKA61/3, PSA, CD68, HMBE-1, Vimentin, Ki-67, Chromogranin A, CD117, Thyroglobulin, ER, PR, CD34, HSA, Bcl-6, LCA, SMA, CD10, WT1, P53, Her-2 neu, CEA, CD3, CD20, HMB45.

Các kháng thể được dùng của hãng Ventana, tiến hành kỹ thuật bằng máy nhuộm hóa mô miễn dịch tự động Benchmark của hãng Ventana. Sử dụng chứng nội, chứng ngoại trong tất cả các trường hợp đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch.

Kết quả được đọc bởi ít nhất 2 bác sĩ chuyên ngành giải phẫu bệnh có trình độ và kinh nghiệm về mô bệnh học và hóa mô miễn dịch. Các kết quả được xử lý bằng thống kê y học.

2.3.3. Phương pháp đánh giá kết quả nhuộm HMMD.

+ Phải có tiêu bản chứng âm (trong quá trình

nhuộm bỏ qua giai đoạn KT thứ nhất) và chứng dương (nhuộm kèm với tiêu bản mô đã biết chắc chắn là dương tính), có thể dùng chứng dương ngay trong tiêu bản nhuộm, được gọi là nội chứng.

+ Phải đối chiếu với tiêu bản nhuộm HE để biết vùng cần đọc kết quả là vùng nào.

+ Biết rõ vị trí KN cần xác định ở nhân, bào tương hay màng tế bào.

Đọc kết quả:

+ Âm tính chỉ có màu xanh của nhân.

+ Dương tính màu vàng nâu ở nhân, bào tương hoặc màng bào tương tùy theo loại kháng thể.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân loại mô học của ung thư

Bảng 1. Phân loại mô học của ung thư

Vị trí	Chẩn đoán Mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ %
Hạch	Ung thư biểu mô vảy di căn hạch	5	10
	Ung thư biểu mô tuyến di căn hạch	1	2
	Ung thư biểu mô di căn hạch	6	12
	Ung thư biểu mô không biệt hóa di căn hạch	3	6
	Ung thư biểu mô phế quản tụy tuyến	3	6
Phổi	Ung thư biểu mô phế quản tụy vảy	6	12
	Ung thư biểu mô phế quản kém biệt hóa	2	4
	Ung thư biểu mô phế quản tụy thần kinh – nội tiết	3	6
	Ung thư biểu mô tụy tuyến di căn Gan	3	6
Gan	Ung thư biểu mô tế bào Gan	3	6
	Ung thư biểu mô ống mật	2	4
	Ung thư biểu mô tụy hỗn hợp tế bào Gan	1	2
Dạ dày	Ung thư biểu mô tụy tế bào nhẵn	3	6
	Ung thư biểu mô tụy tuyến	2	4
TLT	Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt	1	2
Thận	Ung thư biểu mô tuyến nhú xâm nhập	1	2
Xương	Ung thư biểu mô kém biệt hóa biến thể tế bào sáng di căn xương	1	2
Vòm, họng	Ung thư biểu mô kém biệt hóa, chẩn đoán phân biệt u lympho	1	2
	Ung thư biểu mô không biệt hóa chưa loại trừ Lymphoma	1	2
Buồng trứng	Ung thư biểu mô tụy tuyến ống	1	2
Trực tràng	Ung thư biểu mô tụy tuyến kém biệt hóa xâm nhập ổ chế nhầy.	1	2
Tổng		50	100%

Bảng 1 Cho thấy đa số là ung thư biểu mô, trong đó ung thư di căn hạch chiếm tỷ lệ cao nhất 30% (15 bệnh), ung thư phổi chiếm 28% (14 bệnh), ung thư gan chiếm 18% (9 bệnh), ung thư dạ dày chiếm 10% (5 bệnh nhân), các cơ quan khác chiếm tỷ lệ thấp 2%.

3.2. Mối liên quan giữa sự bộc lộ CK7 và CK20 trên tổng số bệnh nhân

Bảng 2. Mối liên quan giữa sự bộc lộ CK7 và CK20

		CK20		Tổng
		Âm tính	Dương tính	
CK7	Âm tính	22	5	27
	Dương tính	22	1	23
	Tổng	44	6	50

Sự đồng bộc lộ CK7+/CK20+ chiếm tỷ lệ 2% (1 bệnh nhân) và không đồng bộc lộ CK7 - /CK20- chiếm tỷ lệ 44% (22 bệnh nhân), sự bộc lộ CK7+/CK20- chiếm tỷ lệ 44% (22 bệnh nhân) và sự bộc lộ CK7-/CK20+ chiếm tỷ lệ 10% (5 bệnh nhân). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($P = 0,005$)

3.3. Sự bộc lộ của các dấu ấn khác tùy trường hợp cụ thể

Bảng 3. Sự bộc lộ của các dấu ấn

Dấu ấn	(+)/(-)	Dấu ấn	(+)/(-)	Dấu ấn	(+)/(-)
TTF1	11/19	CD68	1/6	Chromogranin A	3/5
CKAE1/3	28/2	Vimentin	1/10	CD117	1/0
HSA	3/8	ER	5/2	Thyroglobulin	0/2
Ki -67	13/2	PR	0/5	CD34	0/2
CK -19	10/6	HMB45	0/5	HMBE-1	0/1
CEA	6/6	P53	3/2	SMA	0/2
LCA	0/3	SP11	3/3	Her -2	0/2
P63	7/14	PSA	0/1	Bcl-6	0/1
CD3	1/1	WT1	0/3		
CD20	1/1	CD10	3/0		

Bảng 3 cho thấy tần suất sử dụng dấu ấn CKAE1/3 nhiều nhất với tỷ lệ dương tính cao. Tiếp đến là các dấu ấn TTF1 (11/19), P63(7/14), CEA(6/6), Ki-67(13/2), CK19 (10/6) có tỷ lệ dương tính tương đối cao.

3.4. Mối liên quan giữa CK7, CK20 với các cơ quan

Bảng 4. Mối liên quan giữa CK7, CK20 với các cơ quan

	CK7+	CK7-
CK20+	Gan, đường mật (2%)	Phổi (2%) Gan (2%) Dạ dày (4%)
CK20-	Hạch di căn (16%) Phổi (8%) Gan (8%) Dạ dày (4%) TLT (2%) Thận (2%) Xương (2%) Buồng trứng (2%)	Hạch di căn (14%) Phổi (18%) Gan (6%) Dạ dày (2%) Vòm, họng (4%)

Nhận xét: kiểu hình CK7+/CK20 - được sử dụng để chẩn đoán cho nhiều cơ quan nhất 22 trường hợp (44%) chủ yếu hạch di căn, phổi, gan, dạ dày. Kiểu hình CK7+/ CK20+ chiếm tỷ lệ thấp (2%).

3.5. Kết quả mô bệnh học sau nhuộm HMMD

Bảng 5. Kết quả mô bệnh học sau nhuộm HMMD

Vị trí	Chẩn đoán Mô bệnh học	Kết quả mô bệnh học sau nhuộm HMMD	Số lượng
Hạch	Ung thư biểu mô vảy di căn hạch	Ung thư biểu mô vảy di căn hạch nguồn gốc từ vòm hoặc phổi	5/5
	Ung thư biểu mô tuyến di căn hạch	Ung thư biểu mô tuyến di căn hạch nguồn gốc từ vú chưa loại trừ buồng trứng	1/1
	Ung thư biểu mô di căn hạch	- Ung thư biểu mô tuyến nước bọt tít vảy-nhảy.	6/1
		- Ung thư biểu mô tít tuyến nhú từ buồng trứng.	6/1
		- U lympho biểu mô	6/1
		- Ung thư biểu mô tuyến vú di căn hạch	6/1
		- Ung thư biểu mô dạng vảy căn hạch nguồn gốc từ vòm hoặc phổi	6/2
	Ung thư biểu mô không biệt hóa di căn hạch	Ung thư biểu mô tế bào vảy di căn hạch	3/1
Phổi	Ung thư biểu mô phế quản tít tuyến	Ung thư biểu mô phế quản tít vảy	3/1
	Ung thư biểu mô phế quản tít vảy	- Ung thư biểu mô phế quản tít tuyến.	6/2
		- GIST nguy cơ cao di căn phổi	6/1
		- Ung thư biểu mô phế quản tít tuyến	2/1
Gan	Ung thư biểu mô kém biệt hóa	- Quá sản biểu mô tuyến giả tầng kèm dị sản	2/1
	Ung thư biểu mô tít tuyến di căn Gan	Ung thư biểu mô đường mật trong Gan	3/1
	Ung thư biểu mô tế bào Gan	Ung thư biểu mô đường mật trong Gan	3/2
TLT	Ung thư biểu mô hệ tiết niệu	Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt kém biệt hóa	1
Thận	Ung thư biểu mô tuyến nhú xâm nhập	Ung thư biểu mô tuyến nhú xâm nhập nguồn gốc từ buồng trứng	1
Xương	Ung thư biểu mô kém biệt hóa biến thể tế bào sáng di căn xương	Ung thư biểu mô phổi tít tế bào lớn di căn xương	1
Vòm, họng	Ung thư biểu mô kém biệt hóa, chẩn đoán phân biệt u lympho	Ung thư biểu mô dạng vảy không biệt hóa xâm nhập.	1
	Ung thư biểu mô không biệt hóa chưa loại trừ Lymphoma	Lymphoma non – Hodgkin tế bào B	1
Buồng trứng	Ung thư biểu mô tít tuyến ống	Ung thư biểu mô tít tuyến xâm nhập nguồn gốc từ buồng trứng.	1
Trực tràng	Ung thư biểu mô tít tuyến kém biệt hóa xâm nhập các ổ chế nhầy	Ung thư biểu mô kém biệt hóa xâm nhập nguồn gốc từ trực tràng	1

Bảng 5 cho thấy sau nhuộm hóa mô miễn dịch phát hiện được nguồn gốc tế bào u di căn hạch là 15/15 bệnh. Kể đến là ung thư biểu mô tế bào gan trong 3 bệnh thì có 2 bệnh là ung thư biểu mô đường mật trong Gan. Trong 6 bệnh ung thư phổi tít vảy thì có 2 bệnh là ung thư biểu mô phế quản tít tuyến và GIST nguy cơ cao di căn phổi. Các ung thư khác đều phát hiện rõ nguồn gốc sau nhuộm hóa mô miễn dịch.

4. BÀN LUẬN

4.1. Phân loại (tít) mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi đa số là ung thư biểu mô, trong đó chẩn đoán ung thư di căn hạch chiếm

tỷ lệ cao nhất 30% (15 bệnh), ung thư phổi chiếm 28% (14 bệnh), ung thư gan chiếm 18% (9 bệnh), ung thư dạ dày chiếm 10% (5 bệnh nhân), các cơ quan khác chiếm tỷ lệ thấp 2%. Theo số liệu của Globocan

2020 tỷ lệ ung thư của Việt Nam của các cơ quan với ung thư phổi (14,4%), ung thư gan (14,5%), ung thư dạ dày (9,8%), ung thư trực tràng (9%), ung thư tuyến vú (11,8%), ung thư khác (40,5%) [1].

4.2. HMMD nhuộm CK7 và CK20 với các cơ quan

Sự bộc lộ của CK giới hạn ở biểu mô và khối u của chúng. Sự bộc lộ của các loại CK rất khác nhau, liên quan tới loại biểu mô và mức độ biệt hóa của mô ung thư. Sự bộc lộ của các loại CK giúp cho phân loại chính xác và chi tiết các loại biểu mô khác nhau. Trong quá trình phát triển và chuyển thể thành tế bào u, các loại CK đặc hiệu của tế bào này vẫn được bảo tồn. Các nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa sự bộc lộ CK7 trong biểu mô bình thường và mô ung thư của cùng một tổ chức. CK20 biểu hiện đặc hiệu nhất trong số biểu mô đơn nó hầu như đặc hiệu cho các tế bào biểu mô ruột và dạ dày cũng như các tế bào Merkel của da. CK20 âm tính điển hình với UTBM tế bào gai. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 4) CK7+ là 46% và CK20+ là 12%. Theo một số nghiên cứu sự biểu hiện của CK7 và CK 20 điển hình cho UTBM tế bào chuyển tiếp, UTBM buồng trứng chế nhầy và UTBM tuyến của dạ dày, tụy và đường mật. Theo Peiguo C., Emerald W. and Lawrence M W nghiên cứu trong 450 trường hợp ung thư thấy: CK 7 dương tính 100% trong ung thư tuyến ở phổi, buồng trứng, tử cung, tuyến nước bọt, tuyến giáp; 96% trong ung thư biểu mô tuyến vú, tuyến giáp; 93% ung thư biểu mô đường mật; 88% trong ung thư tế bào chuyển tiếp, trong khi đó chỉ đến 5% ung thư tuyến đại tràng, thận 7% và dạ dày là 28% dương tính với CK 7. Đối với ung thư biểu mô gai, CK 7 âm tính 100%, thường CK 7 dương tính đối với ung thư biểu mô gai của tế bào cổ tử cung (87%); ung thư biểu mô gai vùng đầu mặt cổ (27%); thực quản (21%) [4]. Với Cytokeratin 20, không giống Cytokeratin 7, CK20 dương tính chỉ với một số tổ chức cơ quan: 100% ung thư đại tràng; 78% ung thư tế bào Merkel của da; 50% ung thư dạ dày; ung thư tế bào chuyển tiếp bàng quang là 29%. Nghiên cứu của Trần Văn Tuấn thấy CK7 dương tính với hầu hết các carcinom tuyến của phổi (91,67%), buồng trứng (96,88%), cổ tử cung (95,35%), nội mạc tử cung (93,55%), CK7 hầu hết âm tính với carcinom tuyến đại tràng. CK 20 dương tính 100% với carcinom tuyến đại tràng, trong khi đó CK 20 âm tính hầu hết với các carcinom tuyến còn lại [5].

Về sự bộc lộ phối hợp giữa CK7 và CK20 chúng tôi thấy rằng sự đồng bộc lộ CK7+/CK20+ chiếm tỷ lệ 2% (1 bệnh) và không đồng bộc lộ CK7 -/CK20- chiếm tỷ lệ 44% (22 bệnh), sự bộc lộ CK7+/CK20- chiếm tỷ

lệ 44% (22 bệnh) và sự bộc lộ CK7-/CK20+ chiếm tỷ lệ 10% (5 bệnh). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($p = 0,005$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của Nguyễn Văn Chủ (2007) [6]. Về sự bộc lộ của CK7 và CK20 với giai đoạn lâm sàng của ung thư dạ dày. Bảng 3.6 cho thấy kiểu hình CK7+/CK20 - được sử dụng để chẩn đoán cho nhiều cơ quan nhất 22 trường hợp (44%) chủ yếu hạch di căn, phổi, gan, dạ dày. Kiểu hình CK7+/CK20+ chiếm tỷ lệ thấp (2%). Nghiên cứu của Trần Văn Tuấn [5]. Kiểu hình CK7+/CK20- chiếm ưu thế trong carcinom tuyến phổi, buồng trứng không phải thể nhầy, nội mạc tử cung, cổ tử cung. CK7-/CK20+ chiếm ưu trong carcinom tuyến đại tràng. Theo nghiên cứu của Lê Trung Thọ (2007) 100% các u giáp biên dương tính với CK7 và 80% âm tính với CK20. Có 88,5% u ác tính dương tính với CK7 và 86,2% các u ác tính âm tính với CK20. Tỷ lệ CK7 và CK20 cùng dương tính chiếm 10,8%, cùng âm tính chỉ có 4,9% [7].

Với các đặc điểm trên nên trong HMMD người ta thường sử dụng kết hợp CK7 và CK20 với các kháng thể để chẩn đoán phân biệt ung thư phổi với ung thư đại trực tràng. Ngoài ra còn được dùng để xác định nguồn gốc một số loại ung thư biểu mô di căn hạch trong những trường hợp hạch di căn không rõ nguồn gốc.

4.4. HMMD với các kháng thể khác

Nghiên cứu này sử dụng các kháng thể tùy vào từng trường hợp cụ thể của mô bệnh học cần chẩn đoán. Tần suất sử dụng cao nhất là dấu ấn CKAE1/3 với tỷ lệ 28 ca dương tính với biểu mô, 2 ca âm tính. Có sự chênh lệch này là vì trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là ung thư biểu mô, 2 ca âm tính là Lymphoma non - Hodgkin tế bào B, GIST nguy cơ cao di căn phổi. Tiếp đến là các dấu ấn TTF1 (11/19), P63(7/14), CEA(6/6), Ki-67(13/2), CK19 (10/6) có tỷ lệ dương tính tương đối cao, phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Mão về ung thư phổi [8].

4.5. Kết quả mô bệnh học sau nhuộm HMMD

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3) cho thấy tỷ lệ phát hiện được nguồn gốc tế bào u di căn hạch là cao nhất với 15/15 bệnh. Kế đến là ung thư biểu mô tế bào gan trong 3 bệnh thì có 2 bệnh là ung thư biểu mô đường mật trong Gan. Trong 6 bệnh ung thư phổi tụy thì có 2 bệnh là ung thư biểu mô phế quản tụy và GIST nguy cơ cao di căn phổi. Đặc biệt trong 2 bệnh ung thư biểu mô phế quản kém biệt hóa thì có 1 bệnh là quá sản biểu mô tuyến giả tầng kèm di sản. Các bệnh ung thư trong nghiên cứu đều phát hiện rõ nguồn gốc. Tuy nhiên, chưa có một dấu ấn miễn dịch nào là đặc hiệu để

khẳng định 100% tổn thương là lành hay ác tính, cho đến nay để chẩn đoán lành hay ác tính vẫn phải dựa vào hình ảnh mô bệnh học thường quy.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 50 bệnh nhân ung thư tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2020 chúng tôi rút ra kết luận như sau.

1. Đặc điểm mô bệnh học: ung thư di căn hạch chiếm tỷ lệ cao nhất 30%, ung thư phổi chiếm 28%, ung thư gan chiếm 18%, ung thư dạ dày chiếm 10%, các cơ quan khác chiếm tỷ lệ 2%.

2. Giá trị biểu hiện của CK7 và CK20 và một số dấu

ấn HMMD khác trong chẩn đoán phân biệt nguồn gốc u:

- CK7+ là 46% và CK20+ là 12%. Sự bộc lộ phối hợp giữa CK7 và CK20, đồng bộc lộ CK7+/CK20+ chiếm tỷ lệ 2% và không đồng bộc lộ CK7-/CK20- chiếm tỷ lệ 44%, sự bộc lộ CK7+/CK20- chiếm tỷ lệ 44% và sự bộc lộ CK7-/CK20+ chiếm tỷ lệ 10%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($P = 0,005$)

- CKAE1/3 cùng với các dấu ấn TTF1 (11/19), P63(7/14), CEA(6/6), Ki-67(13/2), CK19 (10/6) có tỷ lệ dương tính cao.

Việc sử dụng các kháng thể CK7, CK20 và một số kháng thể HMMD khác có thể xác định chính xác nguồn gốc u ác tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Global Cancer Observatory. *Viet Nam Globocan* 2020: 1-2. Available from: URL:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>

2. Kende A.I., Carr N.J., Sobin L.H. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract. *Histopathology*(2003); 42:137-140.

3. Kummer S, Fogarasi M, Canova A. Cytokeratin 7 and 20 staining for the diagnosis of lung and colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* (2002) ;86:1884–1887.

4. Peiguo C., Emerald W. and Lawrence M W.,2000. Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 Expression in Epithelial Neoplasms: A Survey of 435 Cases . *Mod Pathol* 2000;13(9):962–972.

5. Trần Văn Tuấn, Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng. Nghiên cứu sự phân bố CK7 và CK20

trên một số ung thư biểu mô tuyến đường hô hấp, tiêu hoá và sinh dục. *Y Học TP. Hồ Chí Minh* (2006) Tập:10 Số:4 Chuyên đề: Ung Bướu Học Tr :80 .

6. Nguyễn Văn Chủ, Trần Văn Hợp, Lê Đình Roanh, Trần Đức Hường *Nghiên cứu sự bộc lộ CK7, CK20, Ki-67, P53 và giai đoạn lâm sàng của ung thư dạ dày* . *Y Học TP. Hồ Chí Minh* (2007) Tập:11 Số:3 Chuyên đề: Giải phẫu bệnh - Tế bào học Tr:61.

7. Lê Trung Thọ, Lê Quang Vinh *Nghiên cứu hóa mô miễn dịch một số u biểu mô buồng trứng giáp biên và ung thư buồng trứng*. *Thông tin y học* 2007 ; 11 : 27 – 31.

8. Nguyễn Văn Mão, Võ Quang Tân, *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và phân loại mô bệnh học ung thư phổi*. *Tạp chí Y Dược* (2019), Trường Đại học Y Dược Huế, 9 (05), 81-88.