

Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú

HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA

Chu Văn Đức, Bùi Thị Quỳnh

Học viện Y Dược cổ truyền Việt Nam

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá một số đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến hành trên 169 bệnh nhân vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú về đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, so sánh với 135 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, tại Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm Ung thư. Mẫu bệnh phẩm được xử lý, nhuộm HE chẩn đoán, nhuộm hóa mô miễn dịch với 4 dấu ấn CK7, CK19, HBME-1, Galectin-3.

Kết quả: Mô bệnh học của vi ung thư chủ yếu sắp xếp thành ổ đơn độc (97,6%) và phần lớn không có vỏ bọc bao quanh khối u (87,6%). Hóa mô miễn dịch dương tính với các dấu ấn CK7, CK19, HBME-1 và Galectin-3 ở cả 2 nhóm. Tỷ lệ xảy ra vi xâm nhập trong vi ung thư là 70,5% khi cả ba dấu ấn CK19, Galectin-3 và HBME-1 đều dương tính.

Kết luận: Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của vi ung thư cũng tương tự như ung thư thể nhú thông thường. Bảng kết hợp các dấu ấn miễn dịch CK19, HBME-1 và Galectin-3 xác định nguy cơ cao có vi xâm nhập trong vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

Từ khóa: Vi ung thư, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch.

SUMMARY

Target: To identify of histopathological and immunohistochemical characteristics of papillary thyroid microcarcinoma.

Subjects and methods: The study of pathological and immunohistochemical characteristics, conducted on 169 papillary microcarcinoma and compared with 135 classical papillary thyroid carcinoma, at the Center for Research and Early Detection of Cancer. Samples were processed, HE stained, immunohistochemical staining with 4 marker: CK7, CK19, HBME-1, Galectin-3.

Results: The papillary microcarcinoma is mainly localized type (97.6%) and non capsule (87,6%). Immunohistochemical stain is positive for CK7, CK19, HBME-1 and Galectin-3 in both groups. The range invasion of papillary thyroid microcarcinoma is 70,5% when immunohistochemical stain is all positive for CK19, HBME-1 and Galectin-3.

Ngày nhận bài: 16/2/2021

Ngày phản biện: 18/2/2021

Ngày chấp nhận đăng: 19/2/2021



Conclusion: Histopathological and immunohistochemical characteristics of papillary microcarcinoma is as similar as classical papillary thyroid carcinoma. A panel of CK9, HBME-1 and Galectin – 3 identifies the high risk of microinvasion in papillary thyroid carcinoma.

Keywords: Papillary thyroid microcarcinoma, classical papillary thyroid carcinoma, histopathology, immunohistochemistry.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú có đường kính khối u nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm [1]. Ngày nay, tỷ lệ vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú tăng nhanh trên toàn thế giới. Việc áp dụng tiến bộ kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và tế bào học đối với những khối u nghi ngờ đã làm tăng tỷ lệ chẩn đoán đúng và sớm. Trên thế giới cũng như ở Việt Nam có nhiều báo cáo về ung thư biểu mô tuyến giáp và ứng dụng hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến giáp nhưng trong nước chưa có công trình nào đề cập đến vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: “**Đặc điểm mô bệnh học và**

hóa mô miễn dịch của vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú”.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 169 bệnh nhân vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú về một số đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch, đối chiếu với 135 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, tại Trung tâm nghiên cứu phát hiện sớm ung thư.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm mô bệnh học của vi ung thư (VUT), đối chiếu với ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường (UTBMTG thể nhú TT)

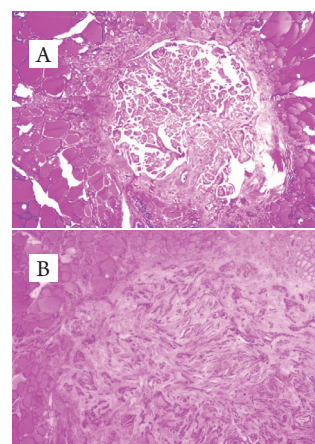
Bảng 1. Đặc điểm mô bệnh học của vi ung thư và UTBMTG thể nhú TT

Đặc điểm		UTBMTG thể nhú TT		Vi ung thư		P
		N	%	n	%	
Sắp xếp mô ung thư	Ổ	116	85,9	165	97,6	0,000
	Lan tỏa	19	14,1	4	2,4	
Vỏ bọc	Không	125	92,6	148	87,6	0,183
	Có	10	7,4	21	12,4	

Phần lớn ung thư biểu mô tuyến giáp đều sắp xếp kiểu ổ và không có vỏ bọc. Trong đó, tỷ lệ mô ung thư sắp xếp kiểu lan tỏa trong UTBMTG thể nhú (14,1%) cao hơn vi ung thư (2,4%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

Tỷ lệ có vỏ bọc không có sự khác biệt trong nhóm UTBMTG thể nhú TT và nhóm vi ung thư.

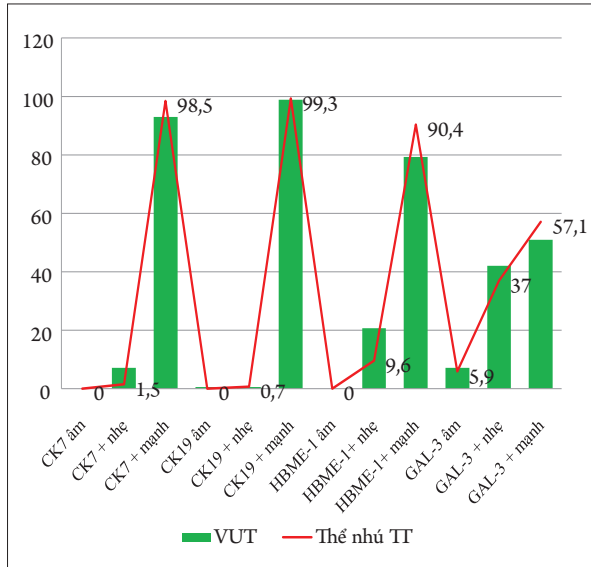
Hình ảnh minh họa mô bệnh học



Hình 1. (A) Vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (TB.D2324 x 40, HE), (B) Vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú xâm nhập lan tỏa (TB 2463 x100, HE)



Đặc điểm hóa mô miễn dịch của vi ung thư, đối chiếu với ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường



Biểu đồ 1. Mức độ bộc lộ các dấu ấn trong VUT và UTBMTG nhú TT

Bảng 2. Liên quan giữa vi xâm nhập của vi ung thư và UTBMTG thể nhú TT

MBH	VXN	Có vi xâm nhập	Không có vi xâm nhập	Tổng	p
	VUT		115 (68%)	54 (32%)	
Thể nhú TT		78 (57,8%)	57 (42,2%)	135	

Trong vi ung thư có 68% trường hợp có xảy ra vi xâm nhập và trong thể nhú thông thường có 57,8% trường hợp có vi xâm nhập. Không có sự khác biệt về tình trạng vi xâm nhập giữa vi ung thư và UTBMTG thể nhú thông thường.

Bảng 3. Liên quan giữa bằng kết hợp dấu ấn miễn dịch với vi xâm nhập trong vi ung thư và UTBMTG nhú thông thường

MBH	HMMD		Vi xâm nhập				Tổng		p (1)	OR
			Có		Không		n	%		
			n	%	n	%				
UTBMTG thể nhú thông thường	Kết hợp dấu ấn	Một dấu ấn âm tính	8	88,9	1	11,1	9	100	0,07	
		Cả 3 dấu ấn dương tính	70	55,6	56	44,4	126	100		
	Tổng		78	57,8	57	42,2	135	100		

Phần lớn tế bào u của hai nhóm nghiên cứu đều dương tính mạnh với các dấu ấn CK7, CK19 và HBME-1.

Dấu ấn CK19 âm tính một trường hợp trong vi ung thư, chiếm 0,6% trong tổng số 169 trường hợp, tỷ lệ dương tính nhẹ ở nhóm vi ung thư và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường tương đối như nhau (tỷ lệ tương ứng 0,6% và 0,7%).

Dấu ấn Galectin-3 có tỷ lệ âm tính khá cao ở nhóm vi ung thư, 12 trường hợp, ở nhóm ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường có 8 trường hợp, chiếm 6,6% trong tất cả các trường hợp ở cả hai nhóm.

HBME-1 và CK7 đều biểu hiện dương tính trong tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường và vi ung thư.

HBME-1 và CK7 biểu hiện dương tính nhẹ ở vi ung thư cao hơn các ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường.



VUT	Kết hợp dấu ấn	Một dấu ấn âm tính	5	38,5	8	61,5	13	100	0,02	3,8
		Cả 3 dấu ấn dương tính	110	70,5	46	29,5	156	100		
	Tổng	115	68,0	54	32,0	169	100			

(1) Kiểm định Fisher's Exact Test (Fisher's 2 phía)

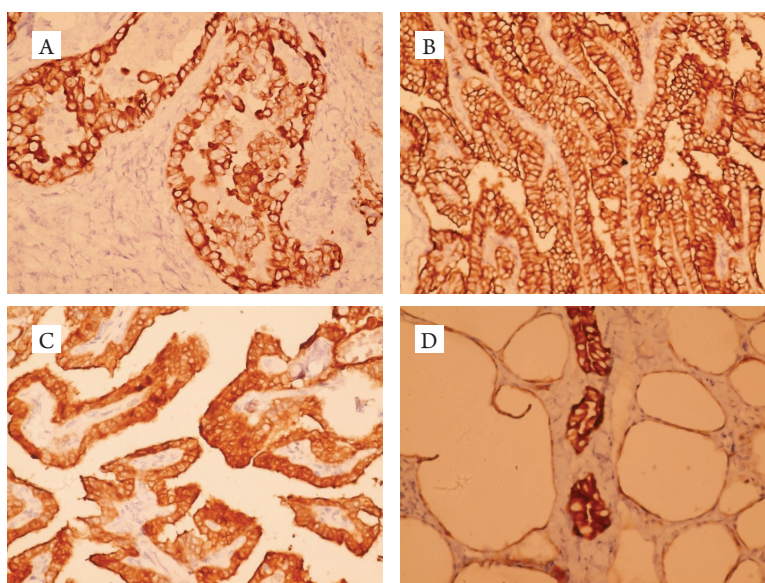
Khi kết hợp 3 dấu ấn miễn dịch CK19, HBME-1, Galectin-3 trong nghiên cứu của chúng tôi có 282 trường hợp cả ba dấu ấn đều dương tính (92,8%), chỉ có 22 trường hợp có một trong ba dấu ấn âm tính (7,2%).

Trong nhóm ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường, tỷ lệ có vi xâm nhập của nhóm

một dấu ấn âm tính và nhóm có cả ba dấu ấn dương tính tương ứng là 88,9% và 55,6%.

Trong nhóm vi ung thư, tỷ lệ có vi xâm nhập của nhóm có một dấu ấn miễn dịch âm tính và nhóm có cả ba dấu ấn dương tính tương ứng là 38,5% và 70,5%, khác biệt hai tỷ lệ này có ý nghĩa thống kê $p = 0,02$.

Hình ảnh minh họa nhuộm hóa mô miễn dịch



Hình 2. (A).UTBMTG thể nhú TT, CK19 dương tính mạnh (TB.3087 x 400), (B).UTBMTG thể nhú TT, HBME-1 dương tính mạnh (TB.3124 x 400), (C). UTBMTG thể nhú TT, Galectin - 3 dương tính mạnh (TB.3919x400), (D). UTBMTG thể nhú TT, ổ vi xâm nhập, CK19 dương tính mạnh (TB.3912x400)

BÀN LUẬN

Vi ung thư đa phần có tiên lượng tốt tuy nhiên vẫn có nhiều báo cáo xuất hiện tái phát, di căn, thậm chí có cả trường hợp tử vong trên nhóm bệnh nhân này. Do đó chiến lược quản lý y tế và điều trị cho bệnh nhân vi ung thư vẫn còn nhiều tranh cãi. Đánh giá đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của vi ung thư, đối chiếu với ung thư thể nhú

thông thường giúp điều trị, tiên lượng cho bệnh nhân vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, về đặc điểm mô bệnh học, vi ung thư có hình thái mô bệnh học tương tự ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, phần lớn các khối u sắp xếp kiểu ổ và không có vỏ bọc. Tỷ lệ này tương tự như nghiên cứu của Ching (2017), u đơn độc chiếm tới 75,3% [2]. Mô bệnh học lan



tỏa hay đa ổ trong u kể cả khi u có kích thước nhỏ cũng là một yếu tố tiên lượng di căn hạch và tái phát đối với bệnh nhân [3] [4].

Về đặc điểm hóa mô miễn dịch, mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi khi tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch là sử dụng các dấu ấn CK7, CK19, HBME-1 và Galectin -3 nhằm phát hiện sự khác biệt về cường độ, vị trí bộc lộ của các dấu ấn trong vi ung thư và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường và đánh giá vi xâm nhập của vi ung thư.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dấu ấn CK7 ở cả hai nhóm ung thư biểu mô tuyến giáp thông thường và vi ung thư đều bộc lộ dương tính 100%, phần lớn đều bộc lộ dương tính mạnh. Tỷ lệ này tương tự như trong nghiên cứu của Lee và cộng sự (2009) [5]. Dương tính nhẹ chủ yếu ở biến thể vi ung thư, tỷ lệ này cao hơn so với ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường. CK19 bộc lộ âm tính trong một trường hợp vi ung thư, một trường hợp dương tính nhẹ còn phần lớn là bộc lộ dương tính mạnh. Tỷ lệ CK19 dương tính trong vi ung thư là 99,7%; còn trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường CK19 bộc lộ dương tính mạnh. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như nghiên cứu của Nasr và cộng sự (2006), với tỷ lệ bộc lộ CK19 trong vi ung thư và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường đều là 100% [6]. Cường độ bộc lộ HBME-1 còn liên quan với cơ chế bệnh sinh ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, đến mức độ xâm nhập và biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, do đó cường độ bộc lộ của HBME-1 hữu ích cho chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Theo y văn, hầu hết các ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú dương tính khi nhuộm HBME-1 (55%-100%). Trong nghiên cứu của Choi và cộng sự (2005) thì HBME-1 biểu hiện dương tính ở 97% [7]. Trong nghiên cứu của

Ozolins và cộng sự (2012), HBME-1 dương tính cao trong 24/25 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (chiếm tỷ lệ 96%) [6]. Nghiên cứu của Palo và cộng sự (2017) cho thấy ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường HBME-1 biểu hiện dương tính mạnh và lan tỏa trong 14/16 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 87,5%) [8].

Trong nghiên cứu này mức độ bộc lộ HBME-1 của vi ung thư và ung thư thể nhú thông thường đều là 100%, tuy nhiên tỷ lệ dương tính nhẹ trong vi ung thư cao hơn ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường. Trong nghiên cứu của Nasr và cộng sự (2006), mức độ bộc lộ HBME-1 trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường là 95% và vi ung thư là 100% [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dấu ấn Galectin-3 có tỷ lệ âm tính cao hơn các dấu ấn khác. Galectin-3 dương tính ở 92,9% trong vi ung thư, còn trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường tỷ lệ này là 94,0%, không có sự khác biệt về cường độ bộc lộ giữa vi ung thư và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường. Galectin-3 cũng đóng vai trò hỗ trợ trong chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú và các biến thể của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Galectin-3 được báo cáo dương tính trong 82% đến 100% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường, biến thể nang của ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biểu hiện dương tính ở khoảng 75%, còn vi ung thư biểu hiện dương tính 100% [3].

Trong nghiên cứu của Laco và cộng sự (2008) cho thấy Galectin-3 biểu hiện dương tính 100% trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường và 86% trong vi ung thư [26]. Nghiên cứu Seçkin và cộng sự (2010) cho thấy mức độ bộc lộ của galectin-3 trong ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường cao hơn so với vi ung thư



($P = 0,003$) và biểu hiện cường độ mạnh ở 12 ca ung thư thể nhú thông thường (52,2%) trong khi chỉ có 3 ca vi ung thư (15,0%) biểu hiện cường độ mạnh [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy vi xâm nhập xảy ra trong 115/169 trường hợp vi ung thư chiếm 68% và trong 78/135 trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường (58,7%), không có sự khác biệt giữa hai tỷ lệ trên ($p = 0,06$). Do vậy tỷ lệ có vi xâm nhập giữa vi ung thư và ung thư thể nhú thông thường không có sự khác biệt.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa sự bộc lộ kết hợp của cả ba dấu ấn CK19, HBME-1 và Galectin-3 với tình trạng vi xâm nhập trong vi ung thư và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường. Kết quả chỉ có hai

trường hợp xảy ra là cả ba dấu ấn đều bộc lộ dương tính (chiếm 92,8%) và trường hợp có một trong ba dấu ấn âm tính (chiếm 7,2%). Trong nhóm ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú thông thường, sự thay đổi cường độ bộc lộ của các dấu ấn không khác biệt trong trường hợp có vi xâm nhập. Trong nhóm vi ung thư, khả năng xảy ra vi xâm nhập khi cả ba dấu ấn miễn dịch dương tính cao gấp 3,8 lần khi có một trong ba dấu ấn âm tính.

KẾT LUẬN

Mô bệnh học và tỷ lệ bộc lộ dương tính với các dấu ấn CK7, CK19 và HBME-1 của hai nhóm nghiên cứu tương tự nhau. Trong vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú nguy cơ xảy ra vi xâm nhập cao khi có cả ba dấu ấn CK19, HBME-1 và Galectin-3 dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO classification of tumours of Endocrine organs. *WHO classification of tumours of Thyroid gland*. 66–126.
2. **Ching và cộng sự. (2017)**. Therapeutic Outcomes of Patients with Multifocal Papillary Thyroid Microcarcinomas and Larger Tumors. *Int J Endocrinol*, 2017.
3. **Sumana B.S. và cộng sự (2015)**. Galectin-3 Immunohistochemical Expression in Thyroid Neoplasms. *J Clin Diagn Res*, 9(11), EC07-11.
4. **Zhang Q. và cộng sự. (2019)**. Predictors for central lymph node metastases in CNO papillary thyroid microcarcinoma (mPTC): A retrospective analysis of 1304 cases. *Asian Journal of Surgery*, 42(4), 571–576.
5. **Lee S.H. và cộng sự. (2009)**. The Expressions of CK7, CK20, Vimentin, p53 and Ki-67 in Papillary Thyroid Carcinoma. *Korean Journal of Endocrine Surgery*, 9(1), 7.
6. **Nasr M.R., Mukhopadhyay S., Zhang S. và cộng sự. (2006)**. Immunohistochemical markers in diagnosis of papillary thyroid carcinoma: utility of HBME1 combined with CK19 immunostaining. *Modern Pathology*, 19(12), 1631–1637.
7. **Choi Y.J và cộng sự. (2005)**. Immunoeexpression of HBME-1, High Molecular Weight Cytokeratin, Cytokeratin 19, Thyroid Transcription Factor-1, and E-cadherin in Thyroid Carcinomas. *Journal of Korean Medical Science*, 20(5), 853–859.
8. **Palo S. và cộng sự (2017)**. Differential diagnostic significance of HBME-1, CK19 and S100 in various thyroid lesion. *Malays J Pathol*, 39(1), 55–67
9. **Seçkin S. và cộng sự (2010)**. Expression of CK-19, cErbB2, galectin-3, and p53 in papillary thyroid carcinomas. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40 (2), 207-212 .