

NGHIÊN CỨU SỰ BỘC LỘ CK19, HBME-1 VÀ E-CADHERIN
TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP BIỆT HÓA

Trương Đình Tiến¹, Nguyễn Mai Hạnh¹
Nguyễn Thùy Linh¹ Trần Ngọc Dũng¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định sự bộc lộ các dấu ấn CK19, HBME-1, E-cadherin trong ung thư biểu mô tuyến giáp (UTBMTG) biệt hóa, mối liên quan giữa sự bộc lộ các dấu ấn này với các đặc điểm mô bệnh học (MBH). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 52 bệnh nhân (BN) UTBMTG biệt hóa được phẫu thuật và chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm MBH tại Khoa Giải phẫu bệnh lý và Pháp y, Bệnh viện Quân y 103. Đánh giá các đặc điểm MBH và sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) trên bệnh phẩm phẫu thuật. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm BN là 45,2±13,9, tỷ lệ nữ/nam 5,5/1. UTBMTG thể nhú chiếm 92,3%; tình trạng xâm lấn vỏ giáp ở 57,7% BN, xâm nhập mạch 17,3%, thể cát gặp ở 34,6% BN. Tỷ lệ bộc lộ dấu ấn CK19 và HBME-1 trên các tế bào ung thư lần lượt là 88,5% và 94,2% số trường hợp; E-cadherin giảm hoặc mất bộc lộ trong 63,5% BN, sự giảm hoặc mất bộc lộ E-cadherin có liên quan tới tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch của tế bào u ($p < 0,05$). **Kết luận:** Các dấu ấn CK19, HBME-1 và E-cadherin có ý nghĩa trong chẩn đoán UTBMTG biệt hóa.

* **Từ khoá:** Ung thư biểu mô tuyến giáp, loại mô bệnh học, hoá mô miễn dịch

STUDY ON THE EXPRESSION OF CK19, HBME-1, AND E-CADHERIN
IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Summary

Objectives: To identify the expression of CK19, HBME-1, E-cadherin and the relationship between these expressions with the histopathological characteristics. **Subjects and methods:** A descriptive, cross-sectional study was conducted on 52 patients pathologically diagnosed with DTC at the Pathology and Forensic Medicine Department, Military Hospital 103. The required index was evaluated

¹Bệnh viện Quân y 103

Người phản hồi: Trương Đình Tiến (truongtienmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 18/02/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 28/02/2022

based on pathological samples. **Results:** The mean age was 45.2 ± 13.9 , female to male ratio was 5.5/1. Patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) were predominant (92.3%). 57,7% of cases had capsular invasion, vascular invasion comprised 17.3% and psammoma body seen in 34.6% of cases. CK19 and HBME-1 positively reacted in 88.5% and 94.2%, respectively. The reduction or loss of E-cadherin expression was seen in 63.5% of cases and significantly correlated with capsular and vascular invasion ($p < 0.05$). **Conclusion:** CK19, HBME-1, and E-cadherin have a high value in diagnosing differentiated thyroid carcinoma.

* **Keywords:** Thyroid carcinoma; Histopathological type, Immunohistochemistry.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là loại u ác tính thường gặp nhất trong các ung thư của hệ nội tiết, đứng thứ 11 trong số các ung thư [1]. Ung thư tuyến giáp bao gồm nhiều loại mô bệnh khác nhau, trong đó phần lớn các trường hợp là UTBMTG biệt hóa. Nhiều thống kê gần đây cho thấy số BN được phát hiện ung thư tuyến giáp gia tăng nhanh chóng ở hầu hết các quốc gia, một phần có thể do sự thay đổi của các yếu tố sinh bệnh, mặt khác do những tiến bộ trong chương trình tầm soát và phát hiện bệnh sớm hơn [2].

Cũng như các ung thư khác, mỗi BN ung thư tuyến giáp có đặc điểm MBH riêng, vốn là căn cứ để tiên lượng, lựa chọn phương pháp điều trị và theo dõi sau phẫu thuật. Do vậy, việc đánh giá các đặc điểm MBH của UTBMTG trên các bệnh phẩm phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng. Đồng thời, việc áp dụng phương pháp nhuộm HMMD với các

dấu ấn mới gần đây cho thấy vai trò trong chẩn đoán phân biệt, phát hiện các ổ ung thư nhỏ, xác định tình trạng xâm lấn mạch, xâm lấn vỏ, tình trạng vi di căn mà phương pháp nhuộm thông thường chưa thể khẳng định [3]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định sự bộc lộ các dấu ấn CK19, HBME-1, E-cadherin trong UTBMTG biệt hóa, mối liên quan giữa sự bộc lộ các dấu ấn này với các đặc điểm MBH.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

52 BN được chẩn đoán xác định UTBMTG biệt hóa bằng xét nghiệm MBH, được phẫu thuật cắt tuyến giáp tại Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01- 8/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN có đầy đủ thông tin hành chính và bệnh phẩm để thu thập các chỉ tiêu nghiên cứu. Các khối nên bảo đảm chất lượng để thực hiện xét nghiệm HMMD.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, lấy mẫu có chủ đích.

* *Các bước tiến hành nghiên cứu:*

- Phần tích bệnh phẩm, mô tả các đặc điểm đại thể, lựa chọn các mảnh bệnh phẩm ở vùng u và vùng lân cận để đưa vào quy trình xử lý mô.

- Đúc mảnh bệnh phẩm trong parafin và cắt mảnh với độ dày 3 - 4 μ m, nhuộm tiêu bản bằng phương pháp Hematoxylin Eosin (H.E).

- Tiến hành đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học. Đánh giá các đặc điểm MBH. Nhuộm HMMD với các dấu ấn CK19, HBME-1 và E-cadherin và xác định sự bộc lộ các dấu ấn trên tế bào u và tế bào tuyến giáp lành.

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Đặc điểm tuổi, giới tính.

- Đặc điểm MBH: Phân loại MBH, các biến thể, các đặc điểm MBH khác: tình trạng xâm lấn vỏ, xâm nhập mạch, bệnh kết hợp, xuất hiện thể cát.

- Tình trạng bộc lộ các dấu ấn HMMD: Tỷ lệ bộc lộ CK19, HBME-1, E-cadherin ở các vùng tế bào u và vùng tế bào tuyến giáp lành; mối liên quan giữa sự bộc lộ các dấu ấn HMMD với các đặc điểm MBH.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Đánh giá mối liên quan bằng các test thống kê. Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Bảng 1: Phân bố BN theo tuổi và giới tính.

Nhóm tuổi	Giới tính		Tổng	Tỷ lệ (%)
	Nữ	Nam		
≤ 20	1	0	1	1,9
21 - 40	17	2	19	36,5
41 - 60	20	6	26	50
> 60	6	0	6	11,5
Tổng	44	8	52	100

- Tuổi trung bình (TB) của BN là $45,2 \pm 13,9$. Tuổi TB của nữ $45,2 \pm 14,7$, không có sự khác biệt so với nam ($45,3 \pm 8,9$), với $p = 0,154$.

- Nhóm tuổi thường gặp nhất là 41 - 60 ở cả hai giới, chiếm 50% BN. Nhóm tuổi 21 - 40 và > 60 ít hơn với tỷ lệ lần lượt là 36,5% và 11,5%.

- Tỷ lệ BN nữ chiếm đa số (84,6%) và cao hơn ở tất cả các nhóm tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 5,5/1.

2. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 2: Phân loại MBH (n = 52).

Loại MBH	Biến thể	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
UTBM thể nhú	Thể thông thường	23	44,2
	Biến thể nang	6	11,5
	Vi UTBM	17	32,7
	Biến thể tế bào trụ	1	1,9
	Biến thể oncocytic	1	1,9
UTBM thể nang		4	7,7
Tổng		52	100

- Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú chiếm chủ yếu với 48 BN (92,3%), UTBMTG thể nang có 4 BN (7,7%).

- Trong các biến thể của UTBMTG thể nhú, thể thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất với 23 BN, sau đó là vi UTBMTG thể nhú với 17 BN. UTBMTG thể nhú biến thể nang gặp 6 BN, các thể tế bào trụ và thể oncocytic chỉ có 1 BN mỗi loại.

Bảng 3: Các đặc điểm MBH khác của UTBMTG (n = 52).

Đặc điểm vi thể		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Viêm TG Hashimoto kèm theo	Có	8	15,4
	Không	44	84,6
Thể cát	Có	18	34,6
	Không	34	65,4
Xâm lấn vỏ	Có	30	57,7
	Không	22	42,3
Xâm nhập mạch	Có	9	17,3
	Không	43	82,7

- Có 8 trường hợp UTBMTG có kết hợp viêm tuyến giáp Hashimoto (15,4%).

- Tình trạng xâm lấn vỏ gặp ở 57,7% BN. Trong đó, các BN UTBMTG thể nang đều gặp tình trạng xâm lấn vỏ. Có 17,3% BN có u xâm nhập mạch. Trong đó, tỷ lệ BN UTBMTG thể nang chiếm $\frac{3}{4}$ trường hợp u xâm nhập mạch. Thể cát gặp ở 34,6% BN.

3. Đặc điểm bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch

Bảng 4: Sự bộc lộ các dấu ấn HMMD.

Dấu ấn	Sự bộc lộ	Tế bào u n (%)	Tế bào tuyên giáp lành n (%)
CK19	Dương tính	46 (88,5)	3 (5,8)
	Âm tính	6 (12,5)	49 (94,2)
HBME-1	Dương tính	49 (94,2)	2 (3,8)
	Âm tính	3 (5,8)	50 (96,2)
E-Cadherin	Giảm/mất bộc lộ	33 (63,5)	0 (0)
	Còn bộc lộ	19 (36,5)	52 (100)

Tỷ lệ bộc lộ CK19 và HBME-1 trên các tế bào u lần lượt là 88,5% và 94,2%, tình trạng giảm hoặc mất bộc lộ E-cadherin của tế bào u cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 63,5% và 100% trong chẩn đoán UTBMTG.

Bảng 5: Liên quan giữa sự bộc lộ CK19 với tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch.

Đặc điểm MBH		CK19		p
		Dương tính	Âm tính	
Xâm lấn vỏ	Không	18	4	0,199
	Có	28	2	
Xâm nhập mạch	Không	39	4	0,558
	Có	7	2	

Không có mối liên quan giữa sự bộc lộ CK19 với tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch của tế bào u ($p > 0,05$)

Bảng 6: Liên quan giữa sự bộc lộ HBME-1 với tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch

Đặc điểm MBH		HBME-1		p
		Dương tính	Âm tính	
Xâm lấn vỏ	Không	20	2	0,383
	Có	29	1	
Xâm nhập mạch	Không	40	3	0,558
	Có	9	0	

Không có mối liên quan giữa sự bộc lộ HBME-1 với tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch của tế bào u ($p > 0,05$)

Bảng 7: Liên quan giữa sự bộc lộ E-Cadherin với tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch.

Đặc điểm MBH		E-Cadherin		p
		Giảm/mất bộc lộ	Bộc lộ	
Xâm lấn vỏ	Không	8	14	0,001
	Có	25	5	
Xâm nhập mạch	Không	24	19	0,018
	Có	9	0	

Sự giảm hoặc mất bộc lộ E-cadherin có liên quan với tình trạng xâm lấn vỏ và tình trạng u xâm nhập mạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Tỷ lệ nữ của nhóm nghiên cứu chiếm 84,6%, nhiều hơn gấp 5,5 lần so với nam (15,4%), tỷ lệ nữ/nam là 5,5/1. Sự chênh lệch về giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nhiều

nghiên cứu khác. Nghiên cứu tổng quan của Norman J. (2016) đã cho kết quả tỷ lệ mắc ở nữ so với nam là 3/1 [4]. Cho tới nay, chưa có lý do thỏa đáng nào giải thích về sự chênh lệch trong giới tính của UTBMTG. Vai trò của các hormone nữ cũng như các yếu tố sinh sản nữ dẫn tới ung thư tuyến giáp được

chứng minh trên mô hình thực nghiệm, tuy nhiên vẫn chưa được kiểm chứng rõ ràng trong các nghiên cứu lâm sàng [5].

Nhóm tuổi thường gặp nhất là 41 - 60 ở cả hai giới (50%). Nghiên cứu của Norman J. (2016) cho thấy tỷ lệ mắc cao nhất là ở nhóm tuổi 30 - 50 [4]. Nhìn chung độ tuổi phát hiện UTBMTG đang có xu hướng giảm do người dân được tiếp cận với hệ thống chăm sóc sức khỏe sớm hơn.

2. Đặc điểm mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi trên 52 BN UTBMTG biệt hóa, gặp 2 loại là UTBMTG thể nhú, chiếm chủ yếu với 48 BN (92,3%), UTBMTG thể nang có 4 BN (7,7%). Đây đều là các loại ung thư có tiên lượng tốt hơn các loại khác.

Tỷ lệ BN UTBMTG kết hợp với viêm tuyến giáp Hashimoto là 15,4%. Nhiều công trình nghiên cứu về mối liên quan này cho thấy nguy cơ mắc ung thư tăng khoảng 2,8 - 3 lần ở BN viêm tuyến giáp Hashimoto. Trong đó, ung thư tuyến giáp thể nhú là loại thường gặp hơn cả [6]. Thể cát (psammoma body) là các cấu trúc canxi hình cầu, được tạo thành bởi sự lắng đọng đồng tâm các lá canxi, được tìm thấy ở nhiều loại u, trong đó có UTBMTG. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể cát được tìm thấy ở 34,6% các trường hợp. Nhiều nghiên cứu cho thấy, sự có mặt thể cát trong

u xuất hiện với tần suất cao hơn (40 - 60%) và có mối liên quan có ý nghĩa đối với tình trạng xâm lấn của khối u, di căn hạch và tình trạng u đa ổ của ung thư tuyến giáp, đặc biệt là UTBMTG thể nhú [7].

Tình trạng xâm lấn vỏ gặp khá nhiều với 57,7% BN. Trong đó, BN UTBMTG thể nang đều gặp tình trạng xâm lấn vỏ. Phát hiện 17,3% BN u xâm nhập mạch. Tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch là các yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTBMTG. Đây cũng là tiêu chuẩn chẩn đoán cho UTBMTG thể nang [8]. Sự xuất hiện của tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch trên vi thể là dấu hiệu sớm cho các triệu chứng di căn trên BN. Nghiên cứu của Falvo L. và CS cho thấy, trên nhóm BN có dấu hiệu u xâm nhập mạch máu, tỷ lệ BN di căn phổi và di căn hạch nhiều hơn đáng kể so với nhóm không có triệu chứng trên [9].

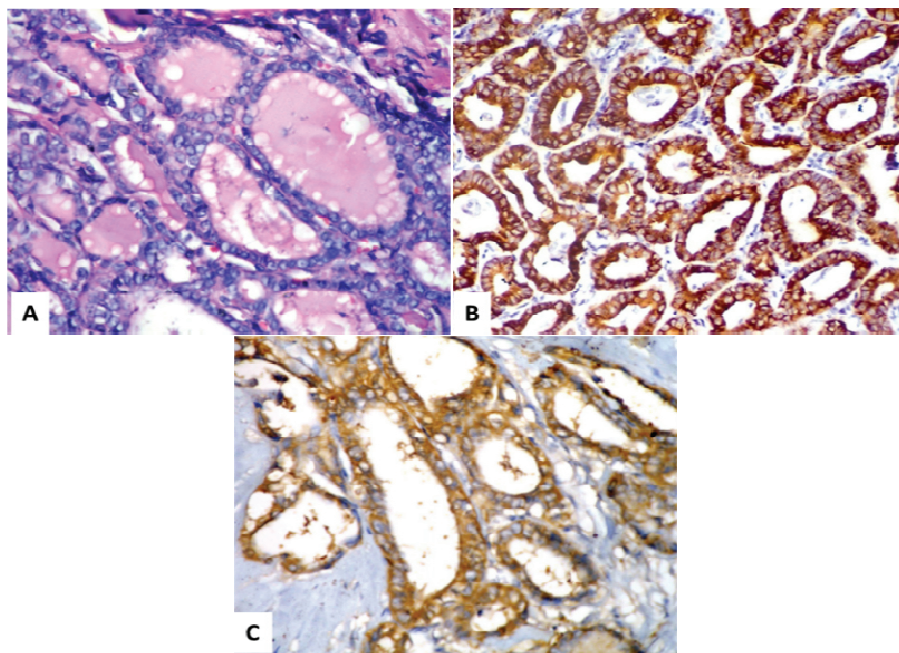
3. Tình trạng bộc lộ các dấu ấn hoá mô miễn dịch

CK19 là cytokeratin thuộc nhóm ưa acid, trọng lượng phân tử thấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bộc lộ của CK19 với tế bào u là 46/52 BN (88,5%). Tỷ lệ này thấp hơn một số nghiên cứu trước đó, với tỷ lệ bộc lộ trong UTBMTG thể nhú là > 95% [10], việc chẩn đoán; do đó, phải căn cứ vào đặc điểm vi thể kết hợp với sự bộc lộ của nhiều dấu ấn để đem lại hiệu quả cao nhất.

HBME-1 (Human bone marrow endothelial cell marker-1) kháng thể đơn dòng có mặt trong bào tương và màng tế bào, được coi là một dấu ấn quan trọng phát hiện tính chất ác tính trong các u tuyến giáp, kể cả ung thư biệt hóa và kém biệt hóa, với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao. Tỷ lệ bộc lộ của HBME-1 với tế bào u trong nghiên cứu là 94,2%. Trong mô giáp lành, HBME-1 chỉ bộc lộ trên 2 BN và đều có kiểu phản ứng dạng ổ với có cường độ yếu. Nhiều nghiên cứu cho thấy HBME-1 là một trong những dấu ấn hữu hiệu nhất trong chẩn đoán UTBMTG, đặc biệt là các ung thư tuyến giáp biệt hóa cao với độ nhạy từ 70 - 95% [10]. Tỷ lệ bộc lộ của dấu ấn này trong mô giáp lành và các tổn thương lành tính khác của tuyến giáp cũng rất thấp, khoảng 3 - 9% [10]. Do đó, các dấu ấn này đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân biệt đối với các trường hợp hình thái mô học không rõ ràng, chẩn đoán tình trạng vi di căn, vi xâm nhập làm cơ sở cho việc xác định đúng giai đoạn cũng như tiên lượng BN. Tuy vậy, trong sử dụng các dấu ấn HMMD nói chung, không có dấu ấn nào có ưu thế tuyệt đối. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy, sử dụng một nhóm nhiều dấu ấn khác nhau sẽ cho độ chính xác cao hơn. Sự kết hợp HBME-1 và CD56 cho độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 75%. Kết hợp 4 dấu ấn CD56, E-cadherin, Gal-3, HBME-1,

độ nhạy tăng lên 99% và độ đặc hiệu 50% [11].

E-cadherin là một protein xuyên màng phụ thuộc canxi, có nguồn gốc biểu mô và có chức năng trong liên kết các tế bào kế cận. E-cadherin có cấu trúc gồm một vùng xuyên màng bản chất là các phân tử kết dính gian bào phụ thuộc canxi góp phần tạo hình cho mô. Trong UTBMTG, đối với các u mà tế bào u có giảm hoặc mất bộc lộ E-cadherin thì nguy cơ di căn hạch, xâm lấn vỏ tăng lên rõ rệt. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, E-cadherin giảm hoặc mất bộc lộ trong 33 trường hợp UTBMTG (63,5%). Sự giảm hoặc mất bộc lộ E-cadherin có liên quan, có ý nghĩa thống kê với tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều tác giả khác. Theo nghiên cứu của Naito và CS, trong UTBMTG thể nhú, sự bộc lộ E-cadherin giảm đáng kể so với u tuyến nang tuyến giáp và trong mô giáp lành. Sự bộc lộ E-cadherin trong UTBMTG thể nhú có di căn hạch ít hơn nhóm ung thư không có di căn ($n = 206$) [12]. Do đó, có thể coi sự giảm hoặc mất bộc lộ E-cadherin ở tế bào u như một dấu hiệu cảnh báo cho sự tiến triển khối u. Trong các trường hợp giảm hoặc mất bộc lộ dấu ấn này, cần phải tìm kiếm, đánh giá kỹ hơn các đặc điểm MBH, bằng chứng của sự phát triển xâm lấn của u làm căn cứ tiên lượng bệnh.



Hình 1: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú biến thể nang (x200)
Các tế bào u dương tính với HBME-1 (B) và CK19 (C).

KẾT LUẬN

CK19 và HBME-1 có bậc lộ với tỷ lệ cao trong UTBMTG biệt hóa (88,5% và 94,2%). E-cadherin giảm hoặc mất bậc lộ trong 63,5% BN. Sự giảm hoặc mất bậc lộ E-cadherin có liên quan tới tình trạng xâm lấn vỏ và xâm nhập mạch của u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H., Ferlay J., Siegel RL., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*; 71(3):209-249.

2. Kitahara CM., Schneider AB, Brenner AV. (2018). *Cancer Epidemiology and Prevention*. Thyroid cancer, Oxford University Press, New York:839-860.

3. Liu H., Lin F. (2015). Application of Immunohistochemistry in Thyroid Pathology. *Arch Pathol Lab Med*; 139:67-82.

4. Norman J. (2016). Papillary cancer symptoms, treatments, and prognosis for papillary thyroid carcinoma. *Head Neck Pathol*; 6(2):51-56.

5. Peterson E., De P., Nuttall R. (2012). BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: A systematic review. *PLoS One*; 7:e29177.

6. Konturek A., Barczyński M., Wierzchowski W., et al (2013). Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*; 398(3):389-394.
7. Zhou G Bai Y., Nakamura M et al (2013). The prognostic relevance of psammoma bodies and ultrasonographic intratumoral calcifications in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*; 37(10):2330-2335.
8. Loyd RV., Osamura RY., Kloppel G. et al (2017). *WHO classification of tumours of endocrine organs*, WHO Press, Geneva:65-142.
9. Falvo L., Catania A., D'Andrea V. et al (2005). Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*; 241(4):640-646.
10. Prasad ML., Pellegata NS., Huang Y. et al (2005). Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Modern Pathology*; 18:48-57.
11. Ceyran AB., Şeno S., Şimşek BC. et al (2015). Role of cd56 and E-cadherin expression in the differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma and suspected follicular-patterned lesions of the thyroid: The prognostic importance of E-cadherin. *Int J Clin Exp Pathol*; 8(4):3670-3680.
12. Naito A., Iwase H., Kuzushima T. et al (2001). Clinical Significance of E-cadherin expression in thyroid neoplasms. *Journal of Surgical Oncology*; 76:170-180.