

NGHIÊN CỨU DI CĂN HẠCH VÀ ỨNG DỤNG HOÁ MÔ MIỄN DỊCH PHÁT HIỆN VI DI CĂN HẠCH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP

Trần Ngọc Dũng*; Lê Đình Roanh**
Nguyễn Văn Hưng**; Trần Viết Tiến*

TÓM TẮT

Nghiên cứu một số đặc điểm về tuổi, giới, tỳ mô bệnh học và tỷ lệ di căn hạch của ung thư biểu mô tuyến giáp (UTBMTG). Nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) để xác định vi di căn hạch lympho vùng cổ. 1.315 bệnh nhân (BN) UTBMTG được xử lý bệnh phẩm sau phẫu thuật, ghi nhận thông tin, chẩn đoán tiêu bản nhuộm H.E. Xác định 348 BN di căn hạch cổ, 52 BN có hạch viêm quá sản (được nhuộm HMMD mô hạch với các dấu ấn thyroglobulin và CK7). Tỷ lệ di căn hạch của UTBMTG là 26,46%, hay gặp nhất là thể nhú, sau đó là thể nang, thường gặp ở phụ nữ tuổi 30 - 39, tuổi trung bình 37, tỷ lệ nữ/nam = 5,8/1. Nhuộm HMMD xác định được thêm 16/52 trường hợp có vi di căn hạch. Nhuộm thyroglobulin và CK7 rất có giá trị trong chẩn đoán vi di căn UTBMTG vào hạch lympho.

* Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến giáp; Di căn ung thư biểu mô vào hạch lympho; Hoá mô miễn dịch.

STUDY OF METASTASES OF LYMPH NODES AND APPLICATION FOR IMMUNOHISTOCHEMISTRY ON DETECTION OF MICRO METASTASES OF THYROID CARCINOMA

SUMMARY

Study of some characteristics of age, sex, histological type and rate of metastases of lymph node of thyroid carcinoma. Using immunohistochemical staining method to identify micro metastatic lymph nodes. 1,315 patients with thyroid carcinoma treated specimens after surgery, the information recorded on the request form, diagnosed on HE stained specimen. There were 348 patients with metastatic in cervical lymph nodes, 52 cases of inflammation of lymph nodes are dyed immunohistochemical tissue with markers thyroglobulin and CK7. The rate of lymph node metastases of thyroid carcinoma was 26.46%, metastatic papillary thyroid carcinoma was the most common, followed by the follicular. This disease was often seen in women, ages of 30 to 39 years old, the mean age of patients was 37 years old, the female/male ratio = 5.8/1. Dyeing of immunohistochemistry with thyroglobulin and CK7 identified 16/52 cases of metastatic lymph nodes. Dye thyroglobulin and CK7 were valuable in the diagnosis of micro metastatic thyroid carcinoma in lymph nodes.

* Key words: *Thyroid carcinoma; Metastatic carcinoma of lymph nodes; Immunohistochemistry.*

* Bệnh viện 103

** Đại học Y Hà Nội

Phản biện khoa học: PGS. TS. Ngô Văn Hoàng Linh

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến giáp là loại ung thư thường gây di căn hạch lympho vùng cổ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được mối quan hệ giữa di căn UTBMTG với việc xác định giai đoạn và tiên lượng bệnh. Nói cách khác, việc xác định di căn hạch của UTBMTG có ý nghĩa rất quan trọng trong theo dõi và điều trị bệnh. UTBMTG thể nhú có xu hướng xâm nhập mạch lympho dẫn đến di căn hạch vùng cổ tỷ lệ cao. Nhiều BN có di căn hạch cổ nhưng không phát hiện được u tại tuyến giáp. Di căn hạch hay gặp ở BN trẻ và có liên quan đến tăng tỷ lệ tái phát. Trong các hạch bạch huyết, di căn UTBMTG thể nhú có ý nghĩa lâm sàng lớn nhất vì hai lý do: là loại UTBMTG phổ biến nhất và nó có xu hướng di căn cao đến các hạch bạch huyết vùng cổ, ngay ở những giai đoạn đầu của bệnh.

Xét nghiệm giải phẫu bệnh thường quy có thể xác định được ung thư di căn đến hạch, nhưng theo Gusterson và Ott, một bác sỹ giải phẫu bệnh, chỉ có 1% cơ hội phát hiện ra các ổ ung thư di căn nhỏ chỉ gồm 3 tế bào. Xét nghiệm HMMD có thể khắc phục được nhược điểm đó để xác định vi di căn thầm lặng. Thyroglobulin và TTF-1 rất hữu ích trong việc nhận biết di căn ung thư có nguồn gốc tuyến giáp, mặc dù các dấu ấn này không cho phép xác định thể mô học của bệnh. UTBMTG thể nhú cũng dương tính với keratin, vimentin, EMA, galectin-3, HBME-1. Hầu hết nghiên cứu đã sử dụng những kháng thể này để phân biệt u tuyến giáp với các bệnh lành tính của tuyến giáp. Tuy nhiên, chúng rất hữu ích trong việc đánh giá di căn UTBMTG.

Ở Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa có công trình nghiên cứu nào ứng dụng HMMD xác định vi di căn UTBMTG vào hạch lympho. Chúng tôi tiến hành nghiên

cứu này nhằm: *Khảo sát một số đặc điểm về tuổi, giới, tít mô bệnh học và tỷ lệ di căn UTBMTG vào hạch cổ có sử dụng phương pháp nhuộm HMMD với các dấu ấn thyroglobulin và CK7.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Đối tượng nghiên cứu.**

348 BN có di căn hạch lympho vùng cổ (trong 1.315 BN UTBMTG được phẫu thuật tại Bệnh viện Nội tiết TW từ 01 - 01 - 2006 đến 31 - 12 - 2010) (51 BN nam, 297 BN nữ), từ 06 - 78 tuổi và được xét nghiệm mô bệnh học tại Trung tâm Nghiên cứu và Phát hiện sớm ung thư (CREDCA). BN có đủ thông tin cá nhân trên phiếu xét nghiệm. Năm 2010 có 52 BN UTBMTG được nạo vét hạch cổ và chẩn đoán trên tiêu bản nhuộm H.E là hạch viêm quá sản, lấy mẫu bệnh phẩm hạch này nhuộm HMMD.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu mô tả cắt ngang với phương pháp lấy mẫu toàn bộ và có chủ định. Từ các phiếu yêu cầu xét nghiệm mô bệnh học, ghi nhận thông tin về tuổi, giới, tính chất hạch.

Mẫu bệnh phẩm được pha đúng tiêu chuẩn (lấy mẫu ở vùng nghi ngờ tổn thương, vùng giáp ranh giữa tổn thương và vùng lành), mô tả đại thể. Cắt nhuộm, làm tiêu bản mô học thông thường (nhuộm tiêu bản bằng H.E). Đọc và hội chẩn tiêu bản trên kính hiển vi quang học có độ phóng đại 40 - 400 lần.

Xác định tít mô bệnh học UTBMTG.

Xác định các trường hợp di căn hạch lympho vùng cổ.

52 mẫu bệnh phẩm hạch được nhuộm HMMD với thyroglobulin và CK7 theo phương pháp Avidin-Biotin conjugate (phương pháp ABC).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả di căn hạch theo các thể mô bệnh học UTBMTG.

Bảng 1: Tỷ lệ BN di căn hạch theo các thể mô bệnh học.

THỂ LOẠI UTBMTG	SỐ LƯỢNG BN	SỐ BN DI CĂN HẠCH	TỶ LỆ DI CĂN HẠCH
Thể nhú	1.178 (89,58%)	317	26,91%
Thể nang	72 (5,48%)	15	20,83%
UTBM kém biệt hoá	20 (1,52%)	6	30%
UTBM không biệt hoá	20 (1,52%)	6	30%
UTBM tế bào vảy	2 (0,15%)	0	Không xác định
UTBM thể tuỷ	22 (1,67%)	3	13,64%
CASTLE	1 (0,08%)	1	Không xác định
Tổng số	1.315 (100%)	348	26,46%

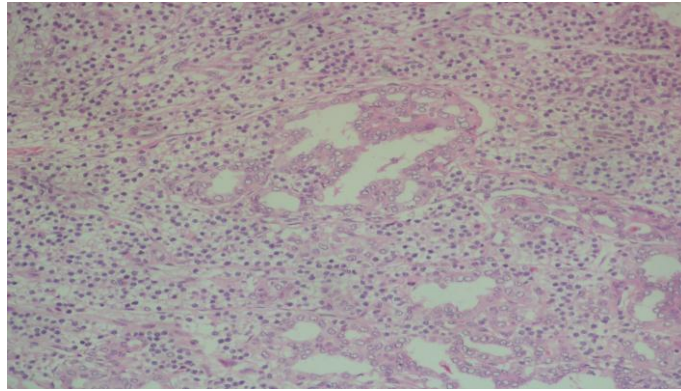
Kết quả trên cho thấy, không có sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch giữa thể nhú và thể nang ($\chi^2 = 1,28$; $p > 0,05$). Các nghiên cứu trước đây cho rằng, UTBMTG thể nhú thường cho di căn hạch hơn các týp khác. Cả 2 trường hợp UTBMTG thể tế bào vảy không thấy di căn hạch. Hai týp khác mới được đưa vào trong phân loại mô học UTBMTG của WHO năm 2004 là UTBMTG kém biệt hoá và CASTLE cũng gặp trong quá trình nghiên cứu.

2. Xác định týp mô bệnh học UTBMTG các trường hợp di căn hạch.

Bảng 2: Liên quan giữa giới tính và thể loại UTBMTG.

THỂ LOẠI UTBMTG	NAM (%)	NỮ (%)	TỔNG (%)
Thể nhú	41 (80,39%)	276 (92,93%)	317 (91,09%)
Thể nang	3 (5,88%)	12 (4,04%)	15 (4,31%)
UTBM kém biệt hoá	3 (5,88%)	3 (1,01%)	6 (1,72%)
UTBM không biệt hoá	2 (3,92%)	4 (1,35%)	6 (1,72%)
UTBM thể tuỷ	2 (3,92%)	1 (0,34%)	3 (0,86%)
CASTLE	0	1 (0,34%)	1 (0,29%)
Tổng số	51 (100%)	297 (100%)	348 (100%)

UTBMTG thể nhú chiếm tỷ lệ cao nhất (91,09%), sau đó là UTBMTG thể nang (4,31%), tỷ lệ nữ/nam = 5,8/1. Kết quả này phù hợp với phân bố týp mô bệnh học 1.315 BN UTBMTG ở nghiên cứu này.



Hình 1: TB N2397 (Nhuộm H.E x 400) Di căn UTBMTG thể nhú vào hạch lympho.

* Các biến thể của UTBMTG thể nhú có di căn hạch:

Thể thông thường: 299 BN (94,32%); ưa axit: 2 BN (0,63%); biến thể nang: 16 BN (5,05%), không gặp vi UTBMTG thể nhú di căn hạch vùng cổ.

3. Kết quả về tuổi, giới BN di căn hạch.

Bảng 3: Tuổi, giới (n = 348).

NHÓM TUỔI	GIỚI		TỔNG SỐ (%)
	NAM (%)	NỮ (%)	
< 10	1 (1,96%)	3 (1,01%)	4 (1,15%)
10 - 19	5 (9,80%)	28 (9,43%)	33 (9,48%)
20 - 29	8 (15,69%)	72 (24,24%)	80 (22,99%)
30 - 39	17 (33,33%)	81 (27,27%)	98 (28,16%)
40 - 49	6 (11,76%)	51 (17,17%)	57 (16,38%)
50 - 59	7 (13,73%)	41 (13,80%)	48 (13,79%)
≥ 60	7 (13,73%)	21 (7,07%)	28 (8,05%)
Tổng số	51 (100%)	297 (100%)	348 (100%)

Tuổi cao nhất 78, thấp nhất 06 tuổi, tuổi trung bình 37 (SD = 14,42), có 4 BN < 10 tuổi và 8 BN > 70 tuổi. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 30 - 39 (22,27%) và cũng là lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai giới.

4. Xác định các trường hợp có hạch cổ viêm quá sản.

Năm 2010, 52 trường hợp có hạch viêm quá sản nhưng không thấy hình ảnh di căn ung thư trên tiêu bản nhuộm H.E, gồm 51 BN UTBMTG thể nhú (44 trường hợp thể nhú thông thường, 7 trường hợp thể nhú biến thể nang) và 01 BN UTBMTG kém biệt hoá.

5. Kết quả nghiên cứu HMMD mô hạch xác định vi di căn UTBMTG.

Bảng 4: Kết quả nhuộm HMMD mô hạch UTBMTG thể nhú.

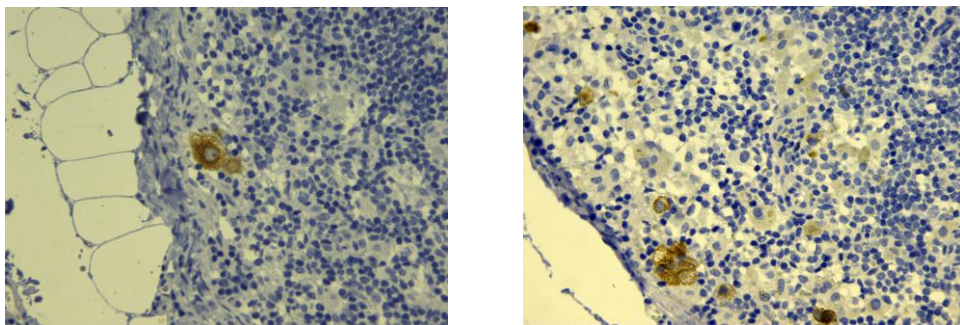
CK7 (+)	2	9	11
CK7 (-)	5	35	40
Tổng số	7	44	51

02 trường hợp dương tính với cả hai dấu ấn TGB và CK7. Trường hợp UTBMTG thể kém biệt hoá âm tính với cả hai dấu ấn TGB và CK7. Như vậy, số BN UTBMTG vi di căn hạch vùng cổ được phát hiện thêm sau khi nhuộm HMMD là 16/52 BN (30,77%).

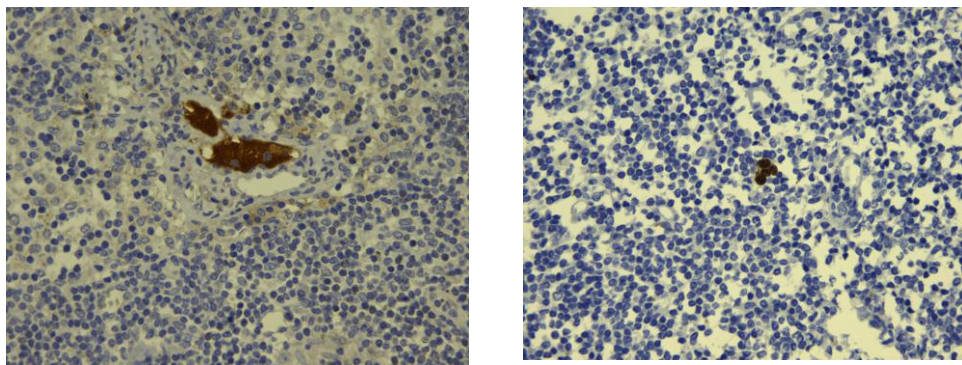
Bảng 5: Kết quả dương tính theo các biến thể của UTBMTG thể nhú.

BIẾN THỂ \ DẤU ẤN	TGB	CK7	TỔNG SỐ
Thể thông thường	5	10	15
Biến thể nang	2	1	3

01 trường hợp thể thông thường và 01 trường hợp biến thể nang dương tính với cả hai dấu ấn.



Hình 2: TB. N1466, N2086 (nhuộm CK7 x 400)
Các tế bào UTBMTG thể nhú dương tính với CK7.



Hình 3: TB. N3034, N2454 (nhuộm thyroglobulin x 400)
Các tế bào UTBMTG thể nhú, biến thể nang dương tính với TGB.

BÀN LUẬN

- Về tỷ lệ di căn hạch theo các thể mô học: 348/1.315 BN (26,46%) có di căn hạch. Nghiên cứu của Carcangiu và CS với 241 trường hợp UTBMTG tại Đại học Florence, tỷ lệ di căn hạch cổ lên tới 53,7%. Sự khác biệt này do nhiều yếu tố: chẩn đoán lâm sàng, cận lâm sàng trước và trong quá trình phẫu thuật, trong đó việc phát hiện và chỉ định nạo vét hạch cổ của phẫu thuật viên có ý nghĩa hết sức quan trọng.

Hay gặp nhất là thể nhú di căn hạch (89,58%), còn thể nang 5,48%. Các nghiên cứu trước đây đều cho rằng, thể nhú thường di căn theo đường bạch huyết đến hạch vùng cổ, còn thể nang thường xâm nhập mạch và di căn theo đường máu đến các cơ quan. Tuy nhiên, ở nghiên cứu này, tỷ lệ di căn hạch vùng cổ của 2 loại ung thư không có sự khác biệt (thể nhú 26,91%, thể nang 20,83%). Nghiên cứu của Mc Conahey và CS tại Bệnh viện Mayo, tỷ lệ UTBMTG thể nhú di căn hạch là 37%.

- Liên quan giữa giới tính và thể UTBMTG di căn hạch: thường gặp di căn hạch ở nữ bị UTBMTG thể nhú loại thông thường, ít gặp các biến thể. Các thể khác có sự phân bố khá cân bằng ở hai giới và với số lượng ít.

- Kết quả về tuổi và giới các trường hợp UTBMTG di căn hạch: thường gặp ở nữ, lứa tuổi 30 - 39. Đây cũng là nhóm tuổi và giới mắc UTBMTG nhiều nhất.

- Kết quả nghiên cứu HMMD vi di căn UTBMTG vào hạch: với 52 trường hợp nhuộm HMMD mô hạch bằng thyroglobulin

và CK7, chúng tôi đã phát hiện thêm được 16 trường hợp có vi di căn mà phương pháp nhuộm mô học thông thường không phát hiện được. Thyroglobulin thường dương tính với các tế bào u của UTBMTG thể nang và biến thể nang của UTBMTG thể nhú. CK7 dương tính mạnh trong các nhú ung thư, đồng thời nó cũng giúp phân biệt tế bào lành tính và ác tính.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 1.315 BN UTBMTG được phẫu thuật tại Bệnh viện Nội tiết TW và xét nghiệm mô bệnh học tại Trung tâm Nghiên cứu và Phát hiện sớm ung thư, chúng tôi nhận thấy:

- 348 BN (26,46%) di căn hạch bạch huyết vùng cổ.

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ di căn hạch giữa UTBMTG thể nhú và thể nang.

- Tỷ lệ di căn hạch: nữ/nam = 5,8/1, hay gặp nhất là thể nhú (317/348 BN = 91,09%) với 296/297 BN nữ (92,93%). Tuổi thấp nhất 06, cao nhất 78, trung bình 37 tuổi, hay gặp nhất lứa tuổi 30 - 39 (28,16%). 4 BN < 10 tuổi và 8 BN > 70 tuổi.

- Kết quả nhuộm HMMD (với thyroglobulin và CK7) mô hạch của 52 BN có hạch cổ đã được chẩn đoán trên tiêu bản H.E là hạch viêm quá sản:

+ 51 BN thể nhú (44 thể thông thường và 7 biến thể nang): 5 trường hợp dương tính với thyroglobulin, nhưng âm tính với CK7, 9 trường hợp dương tính với CK7 nhưng âm tính với thyroglobulin, 2 trường hợp dương tính với cả hai dấu ấn trên (1 thể thông thường và 1 biến thể nang).

+ 01 BN thể kém biệt hoá cho kết quả âm tính với cả hai dấu ấn trên.

Như vậy, số trường hợp được phát hiện vi di căn UTBMTG vào hạch lympho nhờ kỹ thuật nhuộm HMMD là 16/52 BN (30,77%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bocker W, Dralle H, Dorn G. Thyroglobulin an immunohistochemical marker in thyroid disease. DeLellis R.A., ed. Diagnostic Immunohistochemistry, New York: Masson. 1981, pp.37-60.

2. Harry L.I, Jeffrey M.L. Joachim's lymph node pathology. Fourth edition, Wolters Kluwer. 2008, pp.619-623.

3. Miettinen M, Franssila K, Lehto V.P et al. Expression of intermediate filament proteins in thyroid gland and thyroid tumors. Lab Invest. 1984, 50, pp.262-270.

4. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA. Tumours of the thyroid gland. Atlas of tumour pathology. Third series. Armed forces institute of pathology, Washington DC. 1992.

5. Seog-yun P, Baek-hee K et al. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2007, Oct, Vol 131, pp.1561-1567.

6. Sandra F., Asa S.L. Application of Immunohistochemistry to thyroid neoplasms. Archives of Pathology and laboratory medicine. 2008, Mar, Vol 132 (3), pp.359-372.

7. WHO. Classification of tumours. Pathology and genetics of tumour of endocrine Organs. 2004. IARC press, Lyon, Chapter 2, pp.50-55.

