

# Đánh giá một số đặc điểm nhuộm hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô nhú đường niệu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Evaluation of some immunohistochemical characteristics in papillary urothelial carcinoma at the 108 Military Central Hospital

Bùi Thị Thái, Đinh Ngọc Minh Anh,  
Lê Thị Thanh Xuân, Lê Thị Trang,  
Vũ Quang Đức, Nguyễn Quang Thi

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá một số đặc điểm về độ tuổi, giới tính và xác định sự biểu hiện của phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn CK20, P53, Ki67 ở bệnh nhân ung thư biểu mô nhú đường niệu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 51 bệnh nhân được phẫu thuật và chẩn đoán ung thư biểu mô nhú đường niệu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2019 đến tháng 01/2021. Các bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch với 3 marker CK20, P53, Ki67 theo phương pháp hồi cứu. **Kết quả và kết luận:** Tuổi trung bình ung thư biểu mô nhú đường niệu là  $62,73 \pm 11,16$ ; 90,2% nam giới. Tỷ lệ bộc lộ dương tính ổ và dương tính lan tỏa với CK20 lần lượt là: 51%, 31,4%. Các trường hợp dương tính mạnh, yếu với P53 có tỷ lệ lần lượt là 45,1%, 33,3%. Các trường hợp bộc lộ thấp với Ki67 là 70,6%.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô nhú đường niệu, hóa mô miễn dịch, CK20, P53, Ki67.

### Summary

**Objective:** To evaluate some characteristics of age, genders, to determine expression of immunohistochemical markers CK20, P53, Ki67 and the expression of immunohistochemistry markers in papillary urothelial carcinoma at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A descriptive study on 51 operated patients with papillary urothelial carcinoma diagnosed at 108 Military Central Hospital from January 2019 to January 2021. All samples were immunohistochemically stained with 3 makers CK20, P53, Ki67. **Result and conclusion:** The mean age of papillary urothelial carcinoma patients was  $62.73 \pm 11.16$ ; 90.2% male. The rates of local positive and diffuse positive with CK20 were 51%, 31.4%, respectively. The strong and weak positive cases of P53 were 45.1%, 33.3%, respectively. The low expression cases with Ki67 were 70.6%.

**Keywords:** Papillary urothelial carcinoma, immunohistochemistry, CK20, P53, Ki67.

### 1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô nhú đường niệu (UTBMNĐN) là loại u ác tính của đường tiết niệu

Ngày nhận bài: 21/6/2021, ngày chấp nhận đăng: 1/8/2022

Người phản hồi: Bùi Thị Thái, Email: buithaic2e108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

do tăng sinh tế bào biểu mô dạng nhú, không xâm nhập ngoài màng đáy [3]. Tuy UTBMNĐN ở giai đoạn sớm, nhưng tỷ lệ tái phát và tiến triển khá cao. Chẩn đoán mô bệnh học (MBH) không chỉ là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định bệnh, mà còn xác định yếu tố tiên lượng quan trọng trong chẩn đoán độ mô học của u. Bên cạnh đó, hóa mô miễn dịch (HMMD) có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng tái phát, tiến triển xa và dự báo đáp ứng điều trị của UTBMNĐN [4]. Đặc biệt các dấu ấn CK20, P53, Ki67 được cho là rất hữu ích và nhiều tiềm năng. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đặc điểm HMMD của UTBMNĐN khá hiếm [1]. Từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá sự biểu hiện của phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch các dấu ấn CK20, P53, Ki67 ở bệnh nhân ung thư biểu mô nhú đường niệu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Đối tượng 51 bệnh nhân (BN) có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là UTBMNĐN trên những mảnh sinh thiết nội soi hoặc bệnh phẩm phẫu thuật tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2019 đến tháng 01/2021.

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

BN được chẩn đoán mô bệnh học là UTBMNĐN trên toàn bộ đường niệu (từ đài bể thận đến niệu đạo) theo phân loại TCYTGT năm 2016 trên bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi hoặc bệnh phẩm sau phẫu thuật.

Mẫu bệnh phẩm phải đủ đánh giá trên tiêu bản MBH và nhuộm HMMD.

Có hồ sơ, tiêu bản và khối nén được lưu trữ đầy đủ.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Các trường hợp ung thư nguyên phát tại đường tiết niệu nhưng không phải là UTBMNĐN hoặc di căn từ cơ quan khác vào đường niệu.

Chất lượng tiêu bản kém, mất khối nén.

Bệnh nhân UTBMNĐN đã điều trị ở nơi khác chuyển đến.

### 2.2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

*Cách chọn mẫu nghiên cứu:* Chọn mẫu không xác suất, loại mẫu có chủ đích với cỡ mẫu 51 BN.

#### *Cách tiến hành nghiên cứu*

Thu thập thông tin trong hồ sơ bệnh án: Tuổi, giới.

Thu thập các tiêu bản và khối nén để phân tích về mô bệnh học. Những trường hợp tiêu bản kém chất lượng mà vẫn còn khối nén thì có thể cắt nhuộm lại để đánh giá đặc điểm mô bệnh học.

Mẫu bệnh phẩm sinh thiết đường niệu được phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô đường niệu theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới 2016.

*Xử lý mẫu bệnh phẩm:* Bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi chuyển cả. Bệnh phẩm sau phẫu thuật được phẫu tích u, đo kích thước và cắt thành các mảnh có kích thước 2×1×0,3cm; cố định trong formalin trung tính và chuyển đúc trong parafin.

*Cắt nhuộm và đọc tiêu bản:* Tất cả các khối nén được cắt mảnh có độ dày 3 - 5µm và tiến hành nhuộm theo phương pháp HE (Hematoxylin-Eosin).

*Nhuộm HMMD:* Các tiêu bản cắt nhuộm HMMD từ chính khối nén đã được cắt nhuộm HE trước đó trên máy BenchMark ULTRA của Ventana (Hoa Kỳ) với các dấu ấn CK20, P53, Ki67.

#### *Biến số nghiên cứu*

Giới, tuổi.

CK20: Âm tính, dương tính ổ, dương tính lan tỏa (Âm tính: CK20 chỉ bộc lộ lớp tế bào bề

mặt hoặc < 3 tế bào trung gian của biểu mô đường niệu; dương tính: CK20 bộc lộ > 3 tế bào lớp trung gian hoặc lan tỏa trong biểu mô đường niệu, với ngưỡng cắt là 10%).

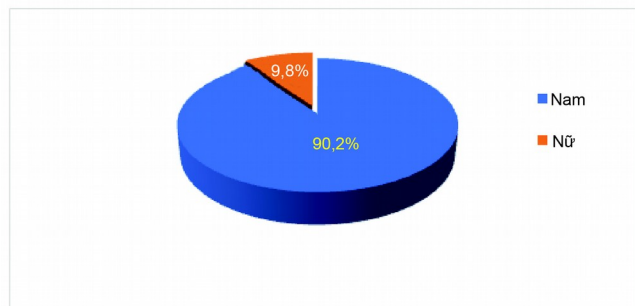
P53: Âm tính, dương tính yếu, dương tính mạnh; sự bộc lộ: Tỷ lệ nhân dương tính/500 tế bào u ở vùng bắt màu nhiều nhất, ngưỡng 5 - 10% bộc lộ dấu ấn.

Ki67: Bộc lộ thấp và bộc lộ cao với ngưỡng 15%, được tính bằng tỷ lệ nhân dương tính/500 tế bào đếm được ở vùng bắt màu nhiều nhất.

### 3. Kết quả

#### 3.1. Một số đặc điểm chung

##### 3.1.1. Phân bố BN theo giới



**Biểu đồ 1.** Phân bố BN theo giới

Nhận xét: 51 BN có 90,2% nam, tỷ lệ nam/nữ là 9,2.

##### 3.1.2. Phân bố BN theo nhóm tuổi

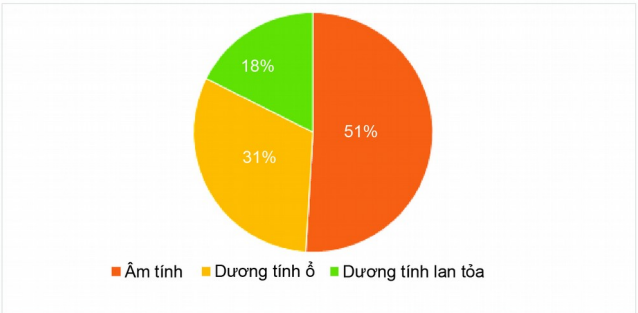
**Bảng 1.** Phân bố BN theo nhóm tuổi

| Nhóm tuổi   | n         | Tỷ lệ %      |
|-------------|-----------|--------------|
| < 50        | 6         | 11,8         |
| 50 - 59     | 13        | 25,5         |
| 60 - 69     | 22        | 43,1         |
| 70 - 79     | 7         | 13,7         |
| ≥ 80        | 3         | 5,9          |
| <b>Tổng</b> | <b>51</b> | <b>100,0</b> |

Nhận xét: BN nhóm tuổi 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%); độ tuổi trung bình: 62,73 ± 11,16 năm, thay đổi từ 34 đến 87 tuổi.

#### 3.2. Sự bộc lộ một số dấu ấn HMMD

##### 3.2.1. Dấu ấn CK20



**Biểu đồ 2.** Đặc điểm bộc lộ CK20

Nhận xét: Trong nghiên cứu có tới 26/51 trường hợp không bộc lộ CK20 chiếm 51%. Nhóm u có kiểu hình bộc lộ CK20 dương tính ở là 16 trường hợp chiếm tỷ lệ 31,4%. Trường hợp u dương tính lan tỏa với CK20 chỉ có 10 trường hợp chiếm tỷ lệ 17,6%.

##### 3.2.2. Dấu ấn P53

**Bảng 2.** Đặc điểm bộc lộ P53

| Mức độ bộc lộ            | n         | %            |
|--------------------------|-----------|--------------|
| Âm tính (< 5%)           | 23        | 45,1         |
| Dương tính yếu (5 - 10%) | 17        | 33,3         |
| Dương tính mạnh (> 10%)  | 11        | 21,6         |
| <b>Tổng</b>              | <b>51</b> | <b>100,0</b> |

Nhận xét: Trong tổng số 51 trường hợp, có tới 23 trường hợp bộc lộ âm tính với marker P53 chiếm tỷ lệ 45,1%. Có 17/ 51 trường hợp bộc lộ dương tính với P53 ở mức độ yếu và 11/51 trường hợp bộc lộ dương tính mạnh với P53, chiếm tỷ lệ lần lượt là 33,3% và 21,6%.

##### 3.2.3. Dấu Ki67

**Bảng 3.** Đặc điểm bộc lộ Ki67

| Đặc điểm            | n         | %            |
|---------------------|-----------|--------------|
| Bộc lộ thấp (< 15%) | 36        | 70,6         |
| Bộc lộ cao (≥ 15%)  | 15        | 29,4         |
| <b>Tổng</b>         | <b>51</b> | <b>100,0</b> |

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 36/ 51 trường hợp u có kiểu hình bộc lộ thấp khi nhuộm marker Ki67, chiếm tỷ lệ 70,6%. Trường hợp u có

kiểu hình bọc lộ cao với marker Ki67 có số lượng ít hơn (15 trường hợp, chiếm 29,4%).

## 4. Bàn luận

### 4.1. Một số đặc điểm chung

Tuổi trung bình là  $62,73 \pm 11,16$  năm, từ 34 đến 87 tuổi, với 90,2% nam giới. BN trong nhóm tuổi 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Trịnh Tiên Phong [2]: Tỷ lệ nam/nữ = 4,3/1; tuổi trung bình: 62,7 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là 61 - 70 tuổi (30,5%).

### 4.2. Đặc điểm bọc lộ các dấu ấn HMMD

#### 4.2.1. Dấu ấn CK20

51% trường hợp không bọc lộ CK20. Kết quả này phù hợp với tác giả Desai và cộng sự [5], phần lớn trường hợp âm tính với CK20 (46,6%). Theo một số tác giả trong và ngoài nước [5], [6], những u có độ mô học cao hơn thường có tỷ lệ dương tính với CK20 cao hơn.

#### 4.2.2. Dấu ấn P53

45,1% trường hợp bọc lộ âm tính với P53. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng trong UTBMNĐN thì các trường hợp bọc lộ âm tính với P53 chiếm tỷ lệ cao hơn so với các trường hợp bọc lộ dương tính với P53. Nhận định này phù hợp với kết quả của Şentürk và cộng sự [7] tỷ lệ dương tính P53 được chia làm 2 mức độ thấp và cao chiếm tỷ lệ lần lượt là 52,4% và 47,6%. Một số tác giả trên thế giới [6], [7] cũng nhận định rằng u có độ mô học càng cao thì tỷ lệ dương tính P53 càng lớn.

#### 4.2.3. Dấu ấn Ki67

70,6% trường hợp u có kiểu hình bọc lộ thấp khi nhuộm marker Ki67. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ khu trú UTBMNĐN nhưng kết quả cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [7], [8] và đều có chung nhận định rằng tỷ lệ bọc lộ Ki67 có liên quan đến độ ác tính của UTBMNĐN.

## 5. Kết luận

Qua 51 trường hợp ung thư biểu mô nhú đường niệu, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2019 đến ngày 01/01/2021, chúng tôi đi đến những kết luận sau:

Sự bọc lộ các dấu ấn CK20, P53 và Ki67: Tỷ lệ dương tính ồ, dương tính lan tỏa và âm tính với CK20 lần lượt là 51%, 31,4% và 17,6%. Các trường hợp dương tính mạnh, yếu và âm tính với P53 có tỷ lệ lần lượt là 45,1%, 33,3% và 21,6%. Các trường hợp bọc lộ cao và thấp với Ki67 là 29,4% và 70,6%.

### Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thuận Mạnh, Lê Trung Thọ (2018) *Nghiên cứu đặc nội soi, mô bệnh học và sự bọc lộ dấu ấn CK20, Ki67 của ung thư biểu mô đường niệu nguyên phát ở bàng quang*. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Trịnh Tiên Phong, Nguyễn Vượng (2010) *Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh u biểu mô đường niệu của bàng quang*.
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (2016) *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Vol 8. International Agency for Research on Cancer (IARC).
4. Raheem SA, Saied AN, Al Shaer R, Mustafa O, Ali AH (2014) *The role of CK20, P53 and P63 in differentiation of some urothelial lesions of urinary bladder, immunohistochemical study*. Open journal of pathology 4(04): 181.
5. Desai S, Lim SD, Jimenez RE et al (2000) *Relationship of cytokeratin 20 and CD44 protein expression with WHO/ISUP grade in pTa and pT1 papillary urothelial neoplasia*. Modern Pathology. 13(12): 1315-1323.
6. Mumtaz S, Hashmi AA, Hasan SH, Edhi MM, Khan M (2014) *Diagnostic utility of p53 and CK20 immunohistochemical expression grading urothelial malignancies*. International archives of medicine 7(1): 36.
7. Şentürk N, Aybek Z, Düzcan E (2010) *Ki-67, p53, Bcl-2 and bax expression in urothelial*

- 
- carcinomas of urinary bladder*. Turkish Journal of Pathology 26(1): 25-30.
8. Bertz S, Otto W, Denzinger S et al (2014) *Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer*. European urology 65(1): 218-226.