

# Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh và một số tế bào miễn dịch trong vi môi trường ung thư biểu mô đại trực tràng được phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Research on histopathological characteristics and some immune cells in colorectal carcinoma microenvironment operated at 108 Military Central Hospital

Đào Anh Tuấn, Đinh Hữu Tâm, Vũ Quang Đức,  
Ngô Duy Đông, Nguyễn Thị Chung,  
Bùi Thị Thái, Lê Minh Sơn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

*Mục tiêu:* Nhận xét một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đại trực tràng theo WHO 2010. Xác định số lượng tế bào lympho T (bộc lộ CD4, CD8) và đại thực bào (bộc lộ với CD68) trong vi môi trường ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng hóa mô miễn dịch và đối chiếu một số đặc điểm giải phẫu bệnh ở nhóm đối tượng nghiên cứu. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu được thực hiện ở 127 trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng nguyên phát (trong đó có 50 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến được nhuộm hóa mô miễn dịch) được chẩn đoán xác định tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2018 đến tháng 07/2019. *Kết quả:* U chủ yếu gặp ở trực tràng (29,9%). Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 85,8% (trong đó biệt hóa vừa chiếm 84,4%); 45,7% trường hợp có xâm lấn thanh mạc; tỷ lệ di căn hạch là 31,5%. Mật độ cao CD8+ trong chất căn bản u và mô đệm u thường gặp ở nam giới hơn so với nữ giới. Trong khi đó, mật độ cao CD4+ trong mô đệm u ở nam giới cao hơn nữ giới. Ở giai đoạn T1-T2, trong mô đệm u thường gặp mật độ cao CD4+, CD68+, trong chất căn bản u chỉ gặp mật độ cao CD68+ xâm nhập. Ở giai đoạn T3-T4, trong mô đệm u thấy mật độ thấp CD8+, CD68+ chiếm ưu thế; mật độ thấp CD68+ trong chất căn bản u gặp ở nhiều bệnh nhân hơn. Khi có di căn hạch, thường thấy mật độ thấp CD68+ thâm nhập trong mô đệm u và chất căn bản u. Khi không di căn hạch, mật độ cao CD68+ xâm nhập trong cả mô đệm u và chất căn bản u. Mật độ các tế bào CD4+, CD8+ và CD68+ không liên quan với tuổi, đại thể và vị trí u. *Kết luận:* U chủ yếu ở trực tràng, hay gặp ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa. Tỷ lệ xâm lấn thanh mạc và di căn hạch lần lượt là 45,7% và 31,5%. Mật độ cao CD4+, CD8+ hay gặp ở nam giới hơn nữ giới. Mật độ cao CD68+ thường gặp ở giai đoạn T1-T2 hơn T3-T4. Khi có di căn hạch thì thấy mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn so với không di căn.

*Từ khóa:* Ung thư đại trực tràng, vi môi trường u, xâm nhiễm lympho bào trong u, đại thực bào trong u.

Ngày nhận bài: 30/9/2022, ngày chấp nhận đăng: 10/10/2022

Người phản hồi: Đào Anh Tuấn, Email: mdtuanbac@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Summary

**Objective:** To consider histopathological characteristics of colorectal carcinoma according to WHO 2010 classification. To identify the number of T lymphocytes (CD4, CD8 positive cells) and macrophages (CD68 positive cells) in colorectal adenocarcinoma microenvironment by Immunohistochemistry and compare with some histopathological characteristics. **Subject and method:** Study on 127 patients with colorectal carcinoma (including 50 patients with adenocarcinoma stained Immunohistochemistry) diagnosed at the 108 Military Central Hospital from October 2018 to July 2019. **Result:** Tumors were mainly found in the rectum (29.9%). Adenocarcinoma occurred in 85.8% of cases (Moderately differentiated adenocarcinoma was 84.4%), 45.7% of cases had serosal invasion; lymph node metastasis is 31.5%. High density of CD8 positive cells in tumor cell nest and in tumor stroma was more common in men than in women. Conversely, high density of CD4 positive cells in tumor cell nest was higher in men than in women. At stage of T1-T2, high density of CD4 and CD68 positive cells were common in tumor stroma, meanwhile high density of CD68 positive cells infiltrated only in tumor cell nests. At stage of T3-T4, low density of CD8 and CD68 positive cells was more common in the tumor stroma; low density of CD68 positive cells in tumor cell nest was dominated. Low density of infiltration of CD68 positive cells were often seen both in the tumor stroma and tumor matrix if lymph node metastases occurred. If there are no lymph node metastasis, high density of CD68 positive cells infiltrates both the tumor stroma and the tumor cell nest. Differences in the correlations between CD4, CD8 and CD68 positive cells with histological grade, tumor gross morphology, tumor location and age group were not statistically significant. **Conclusion:** Tumor was located mainly in the rectum and histopathology was moderately differentiated adenocarcinoma. The rates of serosal invasion and lymph node metastases were 45.7% and 31.5%, respectively. High density of CD4, CD8 positive cells were more common in men than in women and high density of CD68 positive cells was more common in stage of T1-T2 than T3-T4. Low density of CD68 positive cell was more often seen in cases of lymph node metastasis.

**Keywords:** Colorectal carcinoma, tumor microenvironment, tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-associated macrophages.

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư đại trực tràng (Colorectal cancer) (UTĐTT) là một trong những bệnh khá thường gặp và phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Tại Mỹ, UTĐTT đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư và tỷ lệ tử vong cao thứ 2. Trong năm 2016, ước tính có 95.270 trường hợp ung thư đại tràng và 39.220 trường hợp ung thư trực tràng mới mắc; cũng trong năm 2016 có khoảng 49.190 trường hợp tử vong [1]. Tại Việt Nam, UTĐTT đứng hàng thứ 5 sau ung thư gan, phổi, dạ dày, vú [2]. Để điều trị ung thư đại trực tràng một cách hiệu quả hơn, nhiều tiêu chí luôn được đề cập trong quá trình chẩn đoán và điều trị, như giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch, độ mô học, typ mô học, đột biến một số gen *RAS*, *BRAF*, hiện tượng mất bình ổn vi vệ tinh MSI,...[3].

Trong vài năm gần đây, các nghiên cứu đang hướng về việc nghiên cứu vi môi trường u, gồm các

chất hòa tan trong dịch gian bào cùng các tế bào xâm nhập vào mô u, như các tế bào lympho T (T CD4 và T CD8) và B, đại thực bào, bạch cầu đa nhân, tế bào sợi, tế bào mỡ, trong đó, các thành phần của vi môi trường u vừa có tác động kìm hãm, tiêu diệt tế bào u nhưng đồng thời cũng tác động thúc đẩy tế bào u phát triển, xâm nhập và di căn... Nhiều nghiên cứu sâu hơn về quần thể lympho bào, đại thực bào trong mô u đã phát hiện thành phần lympho T CD8 (lympho độc tế bào) mới có tác dụng tiêu diệt tế bào u, trong khi thành phần T CD4 (lympho trợ giúp) và đại thực bào lại thúc đẩy u phát triển [4].

Việc tìm hiểu sâu hơn về thành phần tế bào T (T CD4 và T CD8), đại thực bào trong vi môi trường u và đối chiếu với đặc điểm mô bệnh học cùng giai đoạn bệnh nhằm cố gắng tìm ra mối liên quan giữa chúng đã thúc giục chúng tôi thực hiện đề tài: "Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh và một số tế bào miễn dịch

trong vi môi trường ung thư biểu mô đại trực tràng” với mục tiêu: *Nhận xét một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô đại trực tràng theo WHO 2010. Xác định số lượng tế bào lympho T (bộc lộ với CD4, CD8) và đại thực bào (bộc lộ với CD68) trong vi môi trường ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng bằng hóa mô miễn dịch và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ở nhóm đối tượng nghiên cứu.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành ở 127 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô đại trực tràng (UTBMĐT) nguyên phát (trong đó có 50 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) được nhuộm hóa mô miễn dịch) tại Khoa Giải phẫu bệnh lý-Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2018 đến 07/2019.

### 2.2. Phương pháp

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả, cắt ngang.

#### Cách thức tiến hành

Với bệnh phẩm đại trực tràng sau phẫu thuật: Mô tả kĩ về vị trí u, hình thái đại thể, kích thước, mật độ, diện cắt... của khối u cùng hạch đi kèm. Chọn vùng tổn thương, cố định toàn bộ trong dung dịch formol 10% đệm trung tính, xử lý bằng máy tự động, sau đó được vùi paraffin, cắt nhiều mảnh với độ dày 3-4µm, nhuộm theo phương pháp HE. Quan sát dưới kính hiển vi quang học với các độ phóng đại khác nhau, đánh giá và phân type MBH theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2010 [5], ngoài ra xác định các chỉ tiêu khác như:

Độ mô học của u.

Tình trạng di căn hạch.

Đánh giá giai đoạn u theo AJCC 2017 [6].

Lựa chọn ngẫu nhiên 50 bệnh nhân UTBMT trong số 127 bệnh nhân được thu thập để nhuộm hóa mô miễn dịch. Mỗi trường hợp được nhuộm 3 tiêu bản hóa mô miễn dịch với 3 kháng thể đơn

dòng CD4, CD8 và CD68 dưới dạng dạng kit 50 test của hãng VENTANA; sử dụng máy nhuộm hóa mô miễn dịch tự động BenchMark Ultra của VENTANA.

Vùng liên quan đến u được xem xét để đếm tế bào T (CD4+ và CD8+) và đại thực bào (CD68+) [7], [8].

Mô đệm u: Các tế bào lympho T CD4, T CD8 và đại thực bào nằm trong mô đệm u, không tiếp xúc trực tiếp với tế bào ung thư.

Chất căn bản u: Tế bào T CD4, T CD8 và đại thực bào tiếp xúc trực tiếp với tế bào ung thư.

Không đếm các tế bào T và đại thực bào tại vùng u hoại tử.

Tính số lượng tế bào T CD4, T CD8 và đại thực bào:

Đếm số lượng tế bào T CD4, T CD8 và đại thực bào tại vùng mô đệm u và vùng tiếp xúc trực tiếp tế bào u.

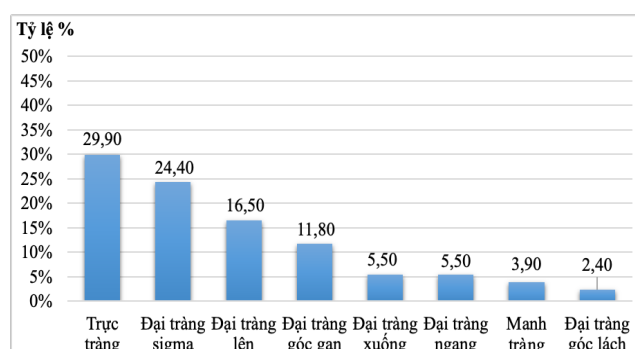
Đếm trong 5 vùng có mật độ cao nhất tế bào liên quan ở độ phóng đại thấp, sau đấy lấy 5 vi trường vật kính 40X, rồi lấy số trung bình của 5 vùng này làm số lượng tế bào đại diện của mẫu.

Dùng số trung vị làm điểm mốc phân chia mật độ thấp và cao của chỉ số TCD4, T CD8 và đại thực bào.

### 2.3. Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 16.0 với các thuật toán thống kê phù hợp.

## 3. Kết quả



**Biểu đồ 1.** Phân bố bệnh nhân theo vị trí u

Biểu đồ 1 cho thấy u ở trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất với 38 trường hợp (29,9%), sau đó đến đại tràng

sigmoid (24,4%) và đại tràng lên (16,5%). Các vị trí khác chiếm tỷ lệ thấp.

**Bảng 1. Các typ mô bệnh học ung thư đại trực tràng theo WHO 2010**

Type mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ %
UTBM tuyến thông thường	109	85,8
UTBM tuyến nhầy	17	13,4
UTBM tế bào nhẵn	1	0,8
<b>Tổng</b>	<b>127</b>	<b>100</b>

Bảng 1 cho thấy hầu hết UTĐTT là UTBMT với 109 trường hợp, chiếm tỷ lệ 85,8%. UTBMT nhầy có 17 trường hợp chiếm 13,4%. Chỉ có 1 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẵn chiếm 0,8%.

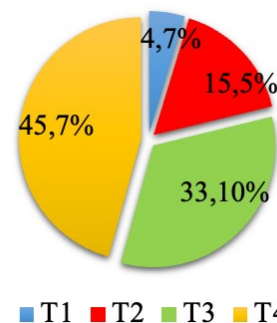
**Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo độ biệt hóa (Đối với ung thư biểu mô tuyến thông thường)**

Độ biệt hóa	Số lượng	Tỷ lệ %
Biệt hóa cao	10	9,2
Biệt hóa vừa	92	84,4
Biệt hóa kém	7	6,4
<b>Tổng</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Bảng 2 cho thấy trong 109 trường hợp UTBMT có 92 trường hợp biệt hóa vừa, chiếm tỷ lệ 84,4%; sau đó là biệt hóa cao với 10 trường hợp (9,2%), cuối cùng là kém biệt hóa với 7 trường hợp (6,4%).

**Bảng 4. Liên quan giữa mật độ CD4+, CD8+ và CD68+ với giới tính**

Giới tính	CD4+		CD8+		CD68+	
	Cao (n, %)	Thấp (n, %)	Cao (n, %)	Thấp (n, %)	Cao (n, %)	Thấp (n, %)
<b>Trong chất căn bản u</b>						
Nam	15 (46,9)	17 (53,1)	18 (56,3)	14 (43,7)	14 (48,3)	15 (51,7)
Nữ	8 (44,4)	10 (55,6)	6 (33,3)	12 (66,7)	8 (38,1)	13 (61,9)
Tổng	23 (46,0)	27 (54,0)	24 (48,0)	26 (52,0)	22 (44,0)	28 (56,0)
p	0,35		0,047		0,64	
<b>Mô đệm u</b>						
Nam	21 (58,3)	15 (41,7)	21 (56,8)	16 (43,2)	12 (41,4)	17 (58,6)
Nữ	4 (28,6)	10 (71,4)	2 (15,4)	11 (84,6)	10 (47,6)	11 (52,4)
Tổng	25 (50,0)	25 (50,0)	23 (46,0)	27 (54,0)	22 (44,0)	28 (56,0)
p	0,044		0,037		0,40	



**Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn T**

Biểu đồ 2 cho thấy UTBMĐTT đã xâm lấn thanh mạc với 58 trường hợp, chiếm tỷ lệ 45,7%; có 42 trường hợp xâm lấn ra mô quanh ĐTT với 42 trường hợp (33,1%). Chỉ có 21 trường hợp xâm lấn lớp cơ và 6 trường hợp xâm lấn hạ niêm mạc, chiếm tỷ lệ lần lượt là 16,5% và 4,7%.

**Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo tình trạng di căn hạch**

Di căn hạch	Số lượng	Tỷ lệ %
Có	40	31,5
Không	87	68,5
<b>Tổng</b>	<b>127</b>	<b>100,0</b>

Bảng 3 cho thấy có 40 trường hợp di căn hạch chiếm 31,5%, còn lại là 87 trường hợp không có di căn hạch chiếm 68,5%.

$\chi^2$  test or Fisher's exact probability test.

**Nhận xét:** Với nhóm CD8+, trong chất căn bản u, nhóm mật độ cao CD8+ thường gặp (56,3%) ở nam giới. Nhóm mật độ thấp CD8+ lại thường gặp (66,7%) ở nữ giới. Trong mô đệm u, dấu ấn CD8+: Mật độ cao (56,8%) ở nam và ở nữ (15,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p=0,037$ . Với nhóm CD4+, trong mô đệm u, nhóm mật độ cao CD4+ thường gặp ở nam giới (58,3%) hơn nữ giới (28,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,044$ ).

**Bảng 5. Liên quan giữa mật độ CD4+, CD8+ và CD68+ với độ sâu xâm lấn**

Độ sâu xâm lấn	CD4+		CD8+		CD68+	
	Cao (n, %)	Thấp (n, %)	Cao (n, %)	Thấp (n, %)	Cao (n, %)	Thấp (n, %)
<i>Trong chất căn bản u</i>						
T1, T2	8 (57,1)	6 (42,9)	6 (46,2)	7 (53,8)	8 (57,1)	6 (42,9)
T3, T4	15 (41,7)	21 (58,3)	18 (48,6)	19 (51,4)	14 (38,9)	22 (61,1)
Tổng	23 (46,0)	27 (54,0)	24 (48,0)	26 (52,0)	22 (44,0)	28 (56,0)
p	0,41		0,86		0,027	
<i>Mô đệm u</i>						
T1, T2	10 (71,4)	4 (28,6)	8 (61,5)	5 (38,5)	9 (64,3)	5 (35,7)
T3, T4	15 (41,7)	21 (58,3)	15 (40,5)	22 (59,5)	13 (36,1)	23 (63,9)
Tổng	25 (50,0)	25 (50,0)	23 (46,0)	27 (54,0)	22 (44,0)	28 (56,0)
p	0,30		0,042		0,032	

*Fisher's exact probability test*

**Nhận xét:** Ở mức xâm lấn T1-T2, trong mô đệm u, nhóm mật độ cao CD8+, CD68+ chiếm ưu thế hơn (61,5%, 64,3%) so với nhóm có mật độ thấp CD8+, CD68+ (38,5%, 35,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,042$  và  $p=0,032$ . Tương tự, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ cao CD68+ chiếm ưu thế hơn (57,1%) so với nhóm mật độ thấp CD68+ (42,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,027$  (ở mức xâm lấn T1-T2, trong mô đệm u thường gặp nhiều CD4+, CD68+ xâm nhập ( $p=0,042$  và  $p=0,032$ ), trong chất căn bản u chỉ gặp nhiều CD68+ xâm nhập ( $p=0,027$ ). Ở mức xâm lấn T3-T4, trong mô đệm u, nhóm có mật độ thấp CD8+, CD68+ chiếm ưu thế hơn (59,5%, 63,9%) so với nhóm có mật độ cao CD8+, CD68+ (40,5%, 36,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,042$  và  $p=0,032$ . Tương tự, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn (61,1%) so với nhóm có mật độ cao CD68+ (38,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,027$ .

**Bảng 6. Liên quan giữa mật độ CD4+, CD8+ và CD68+ với tình trạng di căn hạch**

Di căn hạch	CD4+		CD8+		CD68+	
	Cao (n, %)	Thấp (n, %)	Cao (n, %)	Thấp (n, %)	Cao (n, %)	Thấp (n, %)
<i>Trong chất căn bản u</i>						
Có	3 (25,0)	9 (75,0)	5 (55,6)	4 (44,4)	3 (23,1)	10 (76,9)
Không	20 (52,6)	18 (47,4)	19 (46,3)	22 (53,7)	19 (51,4)	18 (48,6)
Tổng	23 (46,0)	27 (54,0)	24 (48,0)	26 (52,0)	22 (52)	28 (48)
p	0,35		0,61		0,014	
<i>Mô đệm u</i>						
Có	6 (50,0)	6 (50,0)	6 (57,1)	3 (42,9)	2 (15,4)	11 (84,6)
Không	19 (50,0)	19 (50,0)	17 (44,2)	24 (55,8)	20 (54,1)	17 (45,9)
Tổng	25 (50,0)	25 (50,0)	23 (46,0)	27 (54,0)	22 (44,0)	28 (56,0)
p	0,46		0,32		0,035	

*$\chi^2$  test or Fisher's exact probability test.*

Trong trường hợp có di căn hạch, trong mô đệm u, nhóm mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn (84,6%) so với nhóm có mật độ cao/nhiều CD68+ (15,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,035$ . Tương tự, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn (76,9%) so với nhóm có mật độ cao/nhiều CD68+ (23,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ . Trường hợp có di căn hạch thường ít CD68+ xâm nhập trong mô đệm u ( $p=0,035$ ) và chất căn bản u ( $p=0,014$ ).

Trong trường hợp không có di căn hạch, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ cao CD68+ chiếm ưu thế hơn (51,4%) so với nhóm có mật độ thấp CD68+ (48,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ . Tương tự, trong mô đệm u, nhóm có mật độ cao/nhiều CD68+ chiếm ưu thế hơn (54,1%) so với nhóm có mật độ thấp CD68+ (45,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,035$ . (trường hợp không di căn hạch thường có nhiều CD68+ trong cả mô đệm u ( $p=0,035$ ) và chất căn bản u ( $p=0,014$ ).

#### 4. bàn luận

##### 4.1. Về đặc điểm của khối u

Vị trí u: UTĐTT có thể gặp ở bất kỳ vị trí nào của đại trực tràng. Kết quả nghiên cứu 127 trường hợp UTĐTT của chúng tôi cho thấy vị trí gặp nhiều nhất là trực tràng chiếm 29,9%, sau đó là đại tràng sigma chiếm 24,4%, đại tràng lên chiếm tỷ lệ 16,5%, các vị trí khác chiếm tỷ lệ thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Katarzyna Jakubowska và cộng sự (2017) trên 160 trường hợp UTĐTT, thấy vị trí gặp nhiều nhất là trực tràng chiếm 51,25%, sau đó đến đại tràng sigmoid chiếm 18,13% và đại tràng lên chiếm 12,5%, các vị trí khác chiếm tỷ lệ thấp [9]. Típ mô bệnh học: Kết quả nghiên cứu 127 trường hợp UTĐTT của chúng tôi cho thấy hầu hết là ung thư biểu mô tuyến thông thường với 109 trường hợp, chiếm tỷ lệ 85,8%; sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhày chiếm 13,4%; 1 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẵn, chiếm tỷ lệ 0,8%. Năm 2017, Katarzyna Jakubowska và cộng sự nghiên cứu 160 trường hợp UTĐTT có 130 trường hợp là

UTBMT không chế nhày chiếm 81,3%, còn lại là ung thư chế nhày chiếm 18,7% [9].

Độ mô học: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong 109 trường hợp ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng chủ yếu là biệt hóa vừa chiếm 84,4%; sau đó là biệt hóa cao chiếm 9,2% và kém biệt hóa chiếm 6,4%. Năm 2012 Jung Wook Huh và cộng sự nghiên cứu trên 546 trường hợp thấy chủ yếu là biệt hóa vừa và cao với 488/546 bệnh nhân chiếm 89,4%; còn lại là kém biệt hóa chiếm 10,6% [10]. Kết quả nghiên cứu trên khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở độ biệt hóa cao là chủ yếu, trong nghiên cứu của chúng tôi độ biệt hóa vừa là chủ yếu.

Độ sâu xâm lấn và di căn hạch: Kết quả nghiên cứu 127 trường hợp UTĐTT, chúng tôi nhận thấy u xâm lấn đến thanh mạc chiếm tỷ lệ cao nhất 45,7%; xâm lấn mô xung quanh đại tràng chiếm 33,1%, xâm lấn lớp cơ chiếm 16,5%; có 40 trường hợp di căn hạch, chiếm tỷ lệ 31,5%; còn lại có 6 trường hợp u mới chỉ giới hạn ở lớp niêm mạc hoặc hạ niêm mạc với 6 trường hợp chiếm 4,7%. Chúng tôi không gặp trường hợp nào ung thư tại chỗ (Tis). Theo nhiều tác giả nước ngoài nghiên cứu cũng có kết quả tương tự như chúng tôi. Theo Jung Wook Huh và cộng sự (2012) thấy trong 546 trường hợp chủ yếu gặp ở giai đoạn T3 và T4 với 434 bệnh nhân chiếm 79,5%, còn lại chỉ có 102 trường hợp ở giai đoạn T1 và T2 chiếm 20,5%; di căn hạch chiếm tỷ lệ 40,6% [10]. Tuy nhiên cũng có nghiên cứu cho kết quả khác kết quả của chúng tôi. Theo Jung-Cheng Kang và cộng sự (2010) thấy tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T1 và T2 là 59 bệnh nhân, bằng với bệnh nhân ở giai đoạn T3 và T4; tỷ lệ di căn hạch là 45,7%, cao hơn của chúng tôi [6].

##### 4.2. Mối liên quan giữa mật độ của lympho T và ĐTB trong vi môi trường u với một số yếu tố

###### 4.2.1. Mối liên quan giữa mật độ của lympho T và ĐTB trong vi môi trường u với giới tính

Nghiên cứu của chúng tôi thấy với nhóm CD8+, trong chất căn bản u, nhóm mật độ cao CD8+

thường gặp (56,3%) ở nam giới. Nhóm mật độ thấp CD8+ lại thường gặp (66,7%) ở nữ giới, sự khác biệt ở mức nhẹ,  $p=0,047$ . Trong mô đệm u, cũng xảy ra điều tương tự với dấu ấn CD8+: Mật độ cao (56,8%) ở nam và ở nữ (15,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,037$ .

Với nhóm CD4+, chỉ trong mô đệm u, nam giới thường có (58,3%) mật độ cao CD4+ xâm nhập, trong khi nữ giới lại ít gặp (28,6%) mật độ cao CD4+. Nghĩa là, bệnh nhân nam giới thường có mật độ cao CD4+ thâm nhập mô đệm u hơn so với nữ giới. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,044$ ). Ở những trường hợp khác và nhóm CD68, sự khác biệt đều không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả của chúng tôi khác với nhiều tác giả trên thế giới. Hầu hết các nghiên cứu chỉ ra rằng mật độ các tế bào CD4+, CD8+ và CD68+ đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giới tính [3].

#### 4.2.2. Mối liên quan giữa mật độ của lympho T và ĐTB trong vi môi trường u với độ sâu xâm lấn của u

Nghiên cứu của chúng tôi thấy ở mức xâm lấn T1-T2, trong mô đệm u, nhóm mật độ cao CD8+, CD68+ chiếm ưu thế hơn (61,5%; 64,3%) so với nhóm có mật độ thấp CD8+, CD68+ (38,5%; 35,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,042$  và  $p=0,032$ . Tương tự, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ cao CD68+ chiếm ưu thế hơn (57,1%) so với nhóm mật độ thấp CD68+ (42,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,027$ . Ở mức xâm lấn T3-T4, trong mô đệm u, nhóm có mật độ thấp CD8+, CD68+ chiếm ưu thế hơn (59,5%; 63,9%) so với nhóm có mật độ cao CD8+; CD68+ (40,5%, 36,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,042$  và  $p=0,032$ . Tương tự, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn (61,1%) so với nhóm có mật độ cao CD68+ (38,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,027$ .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như một số tác giả nước ngoài. Theo Jung Cheng Kang và cộng sự (2010) mật độ CD68 liên quan có ý nghĩa thống kê với độ sâu xâm lấn T và cho rằng chúng là nguyên nhân gây ra cho u có mức độ xâm

lấn mạnh hơn, đồng thời cho rằng CD68 có vai trò là một marker xâm lấn trong UTĐTT [7]. Theo Yukihiro Funada và cộng sự (2003) thấy mật độ CD68 liên quan có ý nghĩa thống kê với độ sâu xâm lấn ( $p=0,027$ ) và cho rằng những bệnh nhân có mật độ đại thực bào thấp thường xâm lấn sâu hơn những bệnh nhân có mật độ cao. Trong khi đó mật độ CD8 lại liên quan không có ý nghĩa thống kê, nhưng nghiên cứu tỷ lệ sống sau 5 năm thì những bệnh nhân có mật độ CD8 cao chiếm tới 93%, trong khi những bệnh nhân có mật độ CD8+ thấp lại chỉ có 72% sống sau 5 năm. Tác giả cũng kết luận rằng mật độ cao của cả CD8+ và CD68+ đều mang lại lợi ích và tiên lượng tốt hơn [11]. Theo Younghoon Kim và cộng sự (2018) cho thấy mật độ cao của CD68 trong chất căn bản u có liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn u, nhưng trong mô đệm thì không có ý nghĩa thống kê. Mật độ CD68+ trong chất căn bản u có mối liên quan nghịch với tiên lượng của bệnh nhân; bên cạnh đó mật độ CD68+ cũng có mối liên quan chặt chẽ với mật độ CD8 [12].

Về vai trò của CD4 thì hầu như các nghiên cứu về UTĐTT hầu như rất ít được đề cập.

#### 4.2.3. Mối liên quan giữa mật độ của lympho T và ĐTB trong vi môi trường u với tình trạng di căn hạch.

Theo nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng trong trường hợp có di căn hạch, trong mô đệm u, nhóm mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn (84,6%) so với nhóm có mật độ cao/nhiều CD68+ (15,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,035$ . Tương tự, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ thấp CD68+ chiếm ưu thế hơn (76,9%) so với nhóm có mật độ cao/nhiều CD68+ (23,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ . Trong trường hợp không có di căn hạch, trong chất căn bản u, nhóm có mật độ cao CD68+ chiếm ưu thế hơn (51,4%) so với nhóm có mật độ thấp CD68+ (48,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ . Tương tự, trong mô đệm u, nhóm có mật độ cao/nhiều CD68+ chiếm ưu thế hơn (54,1%) so với nhóm có mật độ thấp CD68+ (45,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,035$ . Với các tế bào bộc lộ CD4+, CD8+, sự khác

biệt về mật độ trong mô đệm u và chất căn bản u là không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với Yukinoro Funada và cộng sự (2003) cho thấy mật độ CD8 không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với di căn hạch ( $p=0,61$ ), còn CD68+ có liên quan có ý nghĩa thống kê với di căn hạch ( $p=0,014$ ), đồng thời nói rõ mật độ CD68+ cao thường gặp ở nhóm không di căn hạch (52,9%) so với nhóm có di căn hạch (28,3%) [11].

## 5. Kết luận

### *Đặc điểm giải phẫu bệnh UTBM đại trực tràng*

Vị trí gặp chủ yếu là trực tràng (29,9%), đại tràng sigma (24,4%).

Về mô bệnh học, UTBMT chiếm ưu thế (85,8%), các typ mô học khác thường ít gặp. Độ mô học biệt hóa vừa của UTBMT có tỷ lệ cao nhất (84,4%).

45,7% trường hợp có xâm lấn thanh mạc, 31,5% có di căn hạch.

### *Số lượng tế bào bộc lộ CD4, CD8, CD68 trong vi môi trường u và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh*

Về mối liên quan giữa CD4, CD8 và CD68 với giới tính: Mật độ cao/nhiều CD8+ thâm nhập cả chất căn bản u ( $p=0,047$ ) và mô đệm u ( $p=0,037$ ) thường gặp ở nam giới hơn so với nữ giới. Chỉ trong mô đệm u, nam giới thường có (83,3%) mật độ cao/nhiều CD4+ xâm nhập hơn nữ giới ( $p=0,044$ ).

Về mối liên quan giữa CD4, CD8 và CD68 với mức độ xâm lấn u: Ở mức T1-T2, trong mô đệm u thường gặp nhiều CD4+, CD68+ thâm nhập ( $p=0,042$  và  $p=0,032$ ); trong chất căn bản u chỉ gặp nhiều CD68+ xâm nhập ( $p=0,027$ ). Ở mức xâm lấn T3-T4, trong mô đệm u thường ít CD8+, CD68+ xâm nhập ( $p=0,042$  và  $p=0,032$ ).

Về mối liên quan giữa CD4, CD8 và CD68 với di căn hạch: Khi có di căn hạch, thường ít CD68+ xâm nhập trong mô đệm u ( $p=0,035$ ) và chất căn bản u ( $p=0,014$ ). Khi không di căn hạch, thường có nhiều CD68+ trong cả mô đệm u ( $p=0,035$ ) và chất căn bản u ( $p=0,014$ ).

## Tài liệu tham khảo

1. Siegel RL, Miller KD, and Jemal A (2016) *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin 66(1): 7-30.
2. Fact Sheets by Population. <[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)>, accessed: 06/18/2018.
3. Erstad DJ, Tumusiime G and Cusack JC (2015) *Prognostic and predictive biomarkers in colorectal cancer: implications for the clinical surgeon*. Ann Surg Oncol 22(11): 3433-3450.
4. Jackuté J, Žemaitis M, Pranys D et al (2015) *Distribution of CD4(+) and CD8(+) T cells in tumor islets and stroma from patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking*. Medicina (Kaunas) 51(5): 263-271.
5. World Health Organization classification of tumor (2010) *Tumor of the colon and rectum. WHO Classification of Tumor of the Digestive System*. The Fourth edition, IARC: 131-146.
6. American Joint Committee on Cancer (2017). Chap 20, *Colon and Rectum*. AJCC Cancer Staging Manual. The eight edition: 251-274.
7. Kang JC, Chen JS, Lee CH et al (2010) *Intratumoral macrophage counts correlate with tumor progression in colorectal cancer*. Journal of Surgical Oncology 102(3): 242-248.
8. Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y et al (2006) *Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma*. Br J Cancer 94(2): 275-280.
9. Jakubowska K, Kisielewski W, Kańczuga-Koda L et al (2017) *Stromal and intraepithelial tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal carcinoma*. Oncol Lett.
10. Huh JW, Lee JH, and Kim HR (2012) *Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer*. Arch Surg 147(4), 366-372.
11. Funada Y, Noguchi T, Kikuchi R et al (2003) *Prognostic significance of CD8+ T cell and macrophage peritumoral infiltration in colorectal cancer*. Oncology Reports 10(2): 309-313.



12. Kim Y, Wen X, Bae JM et al (2018) *The distribution of intratumoral macrophages correlates with molecular phenotypes and impacts prognosis in colorectal carcinoma*. *Histopathology* 73(4): 663-671.