

VAI TRÒ CỦA NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH CK(AE1/AE3) TRONG PHÁT HIỆN HẠCH DI CĂN KÍN ĐÁO UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Trần Ngọc Minh^{1,2,✉}, Đỗ Thị Thanh Huyền¹, Đặng Đức Thịnh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu mô tả cắt ngang nhằm đánh giá vai trò của nhuộm hóa mô miễn dịch CK(AE1/AE3) trong phát hiện di căn kín đáo hạch chằng D2 trên người bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 đến tháng 12/2024. Nghiên cứu được thực hiện trên 3072 hạch của 110 người bệnh, nhuộm hóa mô miễn dịch phát hiện thêm 108 hạch di căn kín đáo chiếm 3,5% tổng số hạch nghiên cứu so với nhuộm Hematoxylin & Eosin (H&E), làm tăng thêm 12,7% người bệnh có di căn kín đáo và 10,9% người bệnh có thể được phân loại lại giai đoạn pN (pathological N stage- Giai đoạn hạch bạch huyết theo mô bệnh học). Tỷ lệ hạch di căn kín đáo tăng dần theo giai đoạn pT (pT1-pT4) với $p < 0,001$. Kích thước $u > 30\text{mm}$ có tỷ lệ hạch di căn kín đáo cao hơn đáng kể so với $u \leq 30\text{mm}$ ($p = 0,0025$). Kết luận: Việc sử dụng hóa mô miễn dịch với kháng nguyên CK(AE1/AE3) giúp cải thiện đáng kể khả năng phát hiện di căn kín đáo hạch D2 ở người bệnh ung thư biểu mô tuyến dạ dày so với nhuộm H&E thường quy (McNemar, $p < 0,01$). Đồng thời, phương pháp này có thể góp phần đánh giá giai đoạn pN, hạn chế nguy cơ bỏ sót các trường hợp có chỉ định điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Tỷ lệ hạch di căn kín đáo tăng lên theo giai đoạn T của u ($p < 0,001$) và theo kích thước của khối u nguyên phát ($p = 0,025$). Những kết quả này gợi ý rằng việc bổ sung nhuộm CK(AE1/AE3) có thể hữu ích ở các trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạ dày giai đoạn muộn, kích thước khối u lớn ($> 30\text{mm}$), chưa phát hiện di căn hạch trên H&E nhằm hạn chế bỏ sót di căn kín đáo.

Từ khóa: Di căn kín đáo hạch D2, ung thư biểu mô tuyến dạ dày, CK(AE1/AE3).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2022, ung thư dạ dày (UTDD) đứng thứ năm về mức độ phổ biến với khoảng 180.000 ca mắc mới và 120.000 ca tử vong.¹ Đáng chú ý, hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy ung thư dạ dày có tiên lượng kém, thể hiện qua mối tương quan chặt chẽ giữa tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong. Hiện nay tại Việt Nam, đa số người bệnh ung thư dạ dày được chẩn đoán và điều trị ở giai đoạn tiến triển, làm giảm đáng kể hiệu quả điều trị.

Tác giả liên hệ: Trần Ngọc Minh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranngocminh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 12/11/2025

Ngày được chấp nhận: 18/01/2026

Sự hiện diện của di căn hạch vùng là một trong các yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của ung thư dạ dày. Một số người bệnh ung thư dạ dày sau khi được phẫu thuật triệt căn và được kết luận là không có di căn hạch vùng trên mô học (pN0), vẫn tái phát hoặc di căn sau một thời gian.² Điều này đặt ra câu hỏi: Liệu một số hạch di căn kín đáo (DCKĐ) có thể bị bỏ sót khi sử dụng phương pháp nhuộm H&E thường quy hay không?

Hạch di căn kín đáo là các trường hợp ổ di căn trong hạch có đường kính lớn nhất $\leq 2\text{mm}$, bao gồm di căn đơn lẻ (DCĐL) và di căn vi thể (DCVT). Hạch DCĐL là hạch có đường kính ổ di căn lớn nhất $\leq 0,2\text{mm}$. Hạch DCVT là hạch có đường kính lớn nhất của ổ di căn $>$

0,2mm nhưng ≤ 2 mm. Do kích thước nhỏ của ổ di căn mà nhuộm H&E thường quy có thể bị bỏ sót. Các phương pháp bổ trợ như cắt hàng loạt (serial sectioning) hoặc kỹ thuật sinh học phân tử có thể giúp tăng khả năng phát hiện, tuy nhiên đều có những hạn chế nhất định: cắt hàng loạt tốn nhiều thời gian và chi phí, trong khi sinh học phân tử khó áp dụng thường quy. Nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) hoặc CAM 5.2 là dấu ấn đáng tin cậy để phát hiện tế bào u di căn kín đáo. Tại Việt Nam, các nghiên cứu trước đó chỉ mới tập trung vào các đặc điểm mô bệnh học, rất ít nghiên cứu về tình trạng di căn hạch và di căn hạch kín đáo ung thư dạ dày. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: **Đánh giá vai trò của HMMD với CK(AE1/AE3) trong phát hiện hạch DCKĐ trên người bệnh UTBMT dạ dày được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 đến tháng 12/2024.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu gồm 3072 hạch D2 từ 110 người bệnh có kết quả chẩn đoán mô bệnh học (MBH) là UTBMT dạ dày ở tất cả các giai đoạn được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Người bệnh được chẩn đoán MBH là UTBMT dạ dày theo phân loại của WHO năm 2019.
- Chỉ có 01 mô ung thư là UTBMT dạ dày.
- Có tối thiểu 16 hạch D2 được xác nhận trên MBH.
- Có đủ tiêu bản để đánh giá, đồng thời có đầy đủ khối nền để cắt nhuộm thêm H&E và HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Không thỏa mãn bất cứ tiêu chuẩn lựa

chọn nào kể trên.

- Trường hợp thiếu thông tin người bệnh hoặc bệnh phẩm hạch trên khối nền còn lại không đảm bảo cắt nhuộm HMMD.

- Trường hợp người bệnh được phẫu thuật nhưng không xác định được hạch chằng D2.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

- Đặc điểm di căn hạch được đánh giá bằng phương pháp nhuộm H&E và nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3).

- + Số lượng và tỷ lệ hạch di căn đơn lẻ/cụm tế bào (DCĐL- isolated tumor cells) trên tổng số hạch nghiên cứu, được phát hiện và ghi nhận riêng cho từng phương pháp nhuộm. DCĐL là hạch mà đường kính lớn nhất của ổ di căn $\leq 0,2$ mm.³

- + Số lượng và tỷ lệ hạch di căn vi thể (DCVT- micrometastasis) trên tổng số hạch nghiên cứu, được phát hiện và ghi nhận riêng cho từng phương pháp nhuộm. DCVT là hạch có đường kính lớn nhất của ổ di căn $> 0,2$ mm nhưng ≤ 2 mm.³

- + Số lượng và tỷ lệ hạch di căn ổ lớn (DCOL- macrometastasis) trên tổng số hạch nghiên cứu, được phát hiện và ghi nhận riêng cho từng phương pháp nhuộm. DCOL là hạch có đường kính lớn nhất của ổ di căn > 2 mm.³

- + Số lượng hạch DCKĐ: Tổng số lượng hạch DCĐL và số lượng hạch DCVT được phát hiện và ghi nhận riêng cho từng phương pháp nhuộm.

- + Tỷ lệ hạch DCKĐ: Số lượng hạch DCKĐ được phát hiện và ghi nhận riêng cho từng phương pháp nhuộm/ tổng số hạch nghiên cứu.

- + Số lượng và tỷ lệ người bệnh có hạch DCKĐ được phát hiện và ghi nhận riêng cho

từng phương pháp nhuộm trong tổng số lượng người bệnh.

+ Giai đoạn pN được xác định trên tiêu bản nhuộm H&E – pN(H&E): dựa theo số lượng hạch có DCOL và DCVT xác định trên nhuộm H&E, phân loại theo hệ thống TNM lần thứ 8 AJCC.³

+ Giai đoạn pN được xác định trên tiêu bản nhuộm HMMD – pN(CK): dựa theo số lượng hạch có DCOL và DCVT xác định trên nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3), phân loại theo hệ thống TNM lần thứ 8 AJCC.³

- Kích thước của khối u: $\leq 30\text{mm}$ và $> 30\text{mm}$.

- Giai đoạn pT của u phân loại theo hệ thống TNM lần thứ 8 của Ủy ban Liên hợp Hoa Kỳ về Ung thư (American Joint Committee on Cancer-AJCC) thành pTis, pT1, pT2, pT3, pT4.³

Quy trình nghiên cứu

- Lựa chọn những người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu đưa vào nghiên cứu.

- Thu thập các thông tin về tuổi, giới theo mẫu phiếu thu thập số liệu.

- Toàn bộ 3072 hạch trong nghiên cứu đều được nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3).

- Đo kích thước ổ di căn: Các ổ di căn được xác định trên tiêu bản nhuộm H&E và HMMD dưới kính hiển vi quang học, sử dụng vật kính 4X hoặc 10X tùy theo kích thước ổ di căn. Kích thước được đo bằng công cụ đo khoảng cách của phần mềm phân tích hình ảnh Cellsens Standard kết nối trực tiếp với kính hiển vi quang

học. Sau đó, phân loại theo AJCC lần thứ 8 thành 3 nhóm: DCĐL, DCVT và DCOL.³

+ Đối với phương pháp nhuộm H&E: kích thước của ổ di căn là khoảng cách lớn nhất của vùng tế bào u di căn trong hạch.

+ Đối với phương pháp nhuộm HMMD: kích thước của ổ di căn là khoảng cách lớn nhất của vùng tế bào u có bào tương bắt màu nâu (CK dương tính) trong hạch.

- Phiên giải kết quả nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3): So với ngoại chứng dương là biểu mô dạ dày lành và nội chứng âm là tế bào hạch. Kết quả được phiên giải là dương tính khi hình thái phù hợp với tế bào u, phản ứng nhuộm màu nâu bào tương tế bào mạnh và nhân tế bào không bắt màu. Các trường hợp bắt màu trung bình-yếu, bào tương bắt màu dạng hạt hoặc bắt màu không đặc hiệu cả màng và nhân tế bào thì đều được nhận định là âm tính.

Xử lý số liệu

Quản lý thông tin và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS.

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả biến số, chỉ số đều được thu thập, tính toán trung thực và khoa học.

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc của nghiên cứu y học, các thông tin liên quan đến người bệnh được bảo mật, chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, tiên lượng và điều trị.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Phân bố tình trạng hạch đánh giá bằng phương pháp nhuộm H&E

Tình trạng hạch	n	Tỷ lệ %
DCĐL	16	0,5
DCVT	154	5,0
DCOL	306	10,0
Hạch không di căn	2596	84,5
Tổng	3072	100

Trong 3072 hạch của 110 người bệnh được chẩn đoán UTBMT dạ dày bằng MBH ở tất cả các giai đoạn. Sử dụng phương pháp nhuộm H&E phát hiện được 476 hạch di căn (chiếm

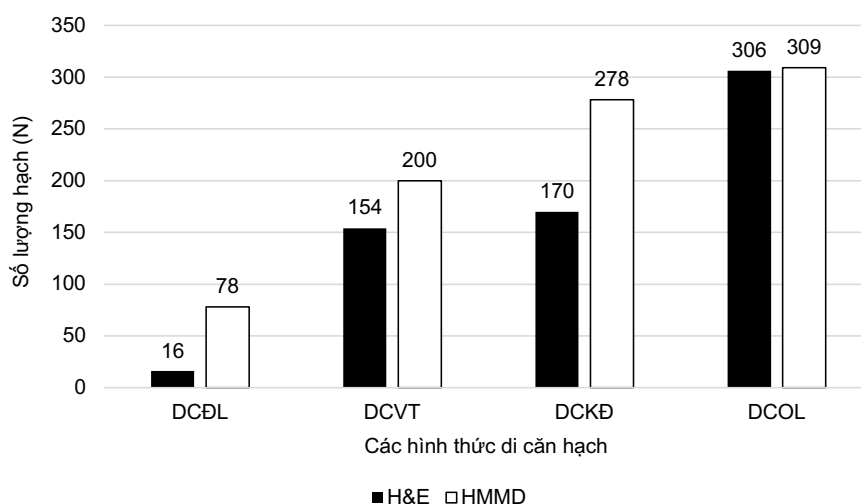
476/3072 = 15,5%) trên tổng số hạch. Trong đó có 170 hạch DCKĐ (chiếm 5,5%) gồm 16 hạch DCĐL (0,5%) và 154 hạch DCVT (5,0%).

Bảng 2. Phân bố tình trạng hạch đánh giá bằng phương pháp nhuộm HMMD CK(AE1/AE3)

Tình trạng hạch	n	Tỷ lệ %
DCĐL	78	2,5
DCVT	200	6,5
DCOL	309	10,1
Hạch không di căn	2485	80,9
Tổng	3072	100

Phương pháp nhuộm HMMD phát hiện được 587 hạch di căn (chiếm 587/3072 = 19,1%) trên tổng số hạch. Trong đó có 278 hạch DCKĐ

(chiếm 9,0%) gồm 78 hạch DCĐL (2,5%) và 200 hạch DCVT (6,5%).



Biểu đồ 1. So sánh các hình thức di căn hạch đánh giá bằng phương pháp nhuộm HMMD CK(AE1/AE3) và H&E

Chú thích: Trục tung biểu thị số lượng hạch DCKĐ bao gồm di căn đơn lẻ/cụm tế bào (DCĐL) và di căn vi thể (DCVT)

Có tổng số 3072 hạch của 110 người bệnh. Số lượng hạch DCĐL, DCVT, DCOL sau khi nhuộm HMMD cao hơn nhuộm H&E lần lượt là

62, 46 và 3 hạch. Nhuộm HMMD giúp phát hiện thêm 108 hạch DCKĐ chiếm (108/3072 = 3,5%) tổng số các hạch.

Bảng 3. So sánh tỷ lệ người bệnh phát hiện DCKĐ bằng phương pháp nhuộm H&E và HMMD

DCKĐ trên H&E	DCKĐ trên HMMD		
	Có	Không	Tổng
	n	n	n
Có	52	1	53
Không	14	43	57
Tổng	66	44	110

Nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) giúp phát hiện thêm 14 người bệnh (chiếm 14/110=12,7%) trong tổng số người bệnh có DCKĐ so với đánh

giá ban đầu bằng nhuộm H&E. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê theo phép kiểm McNemar ($p < 0,01$).

Bảng 4. Phân bố giai đoạn pN đánh giá trên tiêu bản nhuộm H&E và nhuộm HMMD

Phương pháp nhuộm	pN0		pN1		pN2		pN3a		pN3b		Tổng
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
pN(H&E)	45	40,9	14	12,7	25	22,7	19	17,3	7	6,4	110
pN(CK)	39	35,5	19	17,3	23	20,9	20	18,2	9	8,2	110

Nhuộm HMMD có thể làm thay đổi giai đoạn N của 12/110 người bệnh (10,9%), tất cả đều theo hướng tăng giai đoạn.

Bảng 5. Sự dịch chuyển giai đoạn pN sau nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3)

Hướng dịch chuyển pN	Số lượng người bệnh (n)
Không thay đổi	98
pN0 → pN1	6
pN1 → pN2	1
pN2 → pN3a	3
pN3a → pN3b	2
Tổng	110

Trong 12 người bệnh thay đổi giai đoạn pN có 6 người bệnh tăng từ pN0 lên pN1, 1 người bệnh từ pN1 lên pN2, 3 người bệnh từ pN2 lên pN3a, 2 người bệnh từ pN3a sang pN3b.

Bảng 6. Đối chiếu kết quả giữa hạch DCKĐ phát hiện bằng nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) với kích thước u

Kích thước khối u	Có DCKĐ		Không có DCKĐ		Giá trị p
	N	Tỷ lệ %	N	Tỷ lệ %	
≤ 30mm	39	52,7	35	47,3	p = 0,025
> 30mm	27	75,0	9	25,0	

Kích thước u > 30mm có tỷ lệ DCKĐ cao hơn so với u có kích thước ≤ 30mm (75% so với 52,7%) với ($\chi^2 = 5,017$; p = 0,025).

Bảng 7. Đối chiếu kết quả giữa hạch DCKĐ phát hiện bằng nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) với giai đoạn T

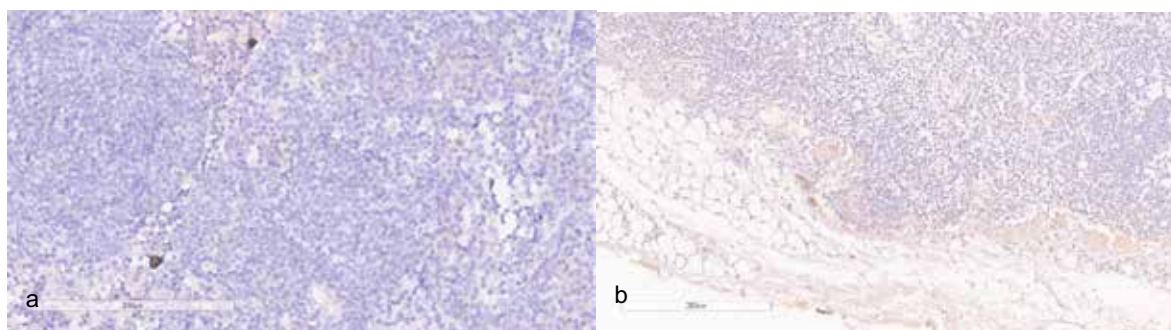
Giai đoạn pT	Có DCKĐ		Không có DCKĐ		Tổng	Giá trị p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %		
Tis	0	0	1	0,1	1	< 0,001
pT1	3	2,7	19	17,3	22	
pT2	9	8,3	8	7,4	17	
pT3	18	16,5	9	8,4	27	
pT4	36	32,7	7	6,4	43	

Tỷ lệ DCKĐ tăng dần theo giai đoạn pT, từ 0% ở pT1 đến 83,7% (36/43) ở giai đoạn pT4 (p < 0,001).



Hình 1. Xác định tế bào u di căn hạch bằng nhuộm dấu ấn CK(AE1/AE3)

(a) Di căn đơn lẻ tế bào (20X), (b) Di căn vi thể với kích thước lớn nhất của ổ di căn là 0,6mm (10X), (c) Di căn ổ lớn với kích thước lớn nhất của ổ di căn là 3,6mm (2X)



Hình 2. Các trường hợp được phiên giải âm tính khi nhuộm dấu ấn CK(AE1/AE3)

(a) Dương tính không đặc hiệu cả nhân và bào tương, (b) Không phù hợp với hình thái tế bào u

IV. BÀN LUẬN

Sự xuất hiện của di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng của người bệnh ung thư dạ dày. Theo AJCC xuất bản lần thứ 8, di căn hạch trong ung thư dạ dày được chia thành 3 nhóm: Di căn đơn lẻ tế bào (DCĐL), di căn vi thể (DCVT) và di căn ổ lớn (DCOL).³ Có 3 cách để tăng khả năng phát hiện hạch DCKĐ: phương pháp cắt hàng loạt (serial sectioning), nhuộm HMMD, và phương pháp tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược (RT-PCR).² Phương pháp cắt hàng loạt tốn nhiều thời gian và tăng gánh nặng công việc. Phương pháp RT-PCR có độ nhạy cao, tuy nhiên chi phí cao và cần labo chuyên sâu để thực hiện.⁴ Mặt khác, khi phẫu tích hạch phải bóc tách kỹ càng tránh trường hợp lấy nhầm chéo tế bào biểu mô vào hạch dẫn đến kết quả dương tính giả.⁴

CK(AE1/AE3) là một hỗn hợp kháng thể đơn dòng giúp nhận diện cả các cytokeratin acid và cytokeratin base, do đó có thể phát hiện nhiều loại tế bào biểu mô khác nhau. Để đảm bảo tính đặc hiệu của nhuộm CK(AE1/AE3) với các tế bào u, chúng tôi chỉ ghi nhận các tế bào là dương tính nếu hình thái tế bào phù hợp với tế bào u, phản ứng nhuộm bào tương tế bào mạnh và nhân tế bào không bắt màu. Các trường hợp bắt màu trung bình-yếu, bào tương bắt màu dạng hạt hoặc bắt màu không

đặc hiệu cả màng và nhân tế bào thì đều được nhận định là âm tính.

AJCC lần thứ 8 cũng nhấn mạnh rằng, việc thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ kể trên không nên được thực hiện thường quy.³ Điều này có thể một phần do chi phí, thời gian thực hiện, một phần do ý nghĩa của các hạch có DCKĐ trên bệnh học và tiềm năng gây tái phát, di căn xa còn nhiều tranh cãi. Sự xuất hiện ổ tế bào u trong hạch DCĐL có thể là các tế bào u di chuyển qua hạch và không có khả năng tăng sinh.³ Do vậy hạch chỉ có ổ DCĐL thì không được tính là có di căn hạch trừ một số ngoại lệ: Ung thư hắc tố, ung thư biểu mô tế bào Merkel.³

Từ bảng 1 và 2 cho thấy, khi khảo sát trên 3072 hạch D2 của 110 người bệnh được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, trong các loại di căn hạch thì DCOL chiếm tỷ lệ cao nhất (nhuộm H&E 10,0% và nhuộm HMMD là 10,1%). Trên tiêu bản H&E, phát hiện được 476 hạch di căn (gồm cả DCKĐ và DCOL) (chiếm 15,5% tổng số hạch nghiên cứu) của 53 người bệnh (48,2%). Với phương pháp nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) phát hiện 587 hạch di căn (chiếm 19,1% tổng số hạch) của 66 người bệnh. Trong đó, nhuộm HMMD giúp phát hiện thêm 108 hạch DCKĐ (gồm 62 hạch DCĐL, 46 hạch DCVT), chiếm 3,5% trong tổng số các

hạch nghiên cứu (biểu đồ 1). Sự phát hiện này thấp hơn so với một số nghiên cứu quốc tế (bảng 8). Sự khác biệt có thể xuất phát từ việc đối tượng trong NC của chúng tôi bao gồm tất cả các giai đoạn của UTBMT dạ dày, trong khi

các NC trên chỉ tập trung khảo sát trên nhóm người bệnh pN0. Sự chênh lệch 3 hạch DCOL có thể giải thích do cắt thêm tiêu bản nhuộm HMMD như động tác cắt sâu, làm tăng kích thước ổ di căn từ DCVT lên DCOL.

Bảng 8. Một số nghiên cứu quốc tế về nhuộm HMMD với CK trong phát hiện hạch DCKĐ ở người bệnh UTBMT dạ dày

Năm	Nghiên cứu	Số lượng người bệnh	Giai đoạn	Dấu ấn	Tỷ lệ phát hiện
2000	Cai và cs. ⁵	69	pT1bN0	CAM 5.2	24,6%
2001	Fukagawa và cs. ⁶	107	pT2-3N0	CK(AE1/AE3)	35,5%
2011	Cao và cs. ⁷	160	pT1N0	CK(AE1/AE3)	21,3%

Bảng 3 cho thấy, phương pháp nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) giúp phát hiện thêm 14 trong số 110 người bệnh có DCKĐ (12,7%) so với nhuộm H&E thường quy. Sự phát hiện thêm có thể nâng giai đoạn cho 12 trong số 110 người bệnh (10,9%) (Bảng 4 và 5). Trong đó có 6 người bệnh từ giai đoạn pN0 tăng lên giai đoạn pN1 (chiếm 6/12 = 50%). Những người bệnh này có thể sẽ được chỉ định hóa chất hỗ trợ để giảm nguy cơ tái phát, trong khi nếu chỉ dựa vào nhuộm H&E thông thường, họ có thể bị bỏ sót và không được điều trị tối ưu. Từ đó có thể giúp cải thiện tiên lượng sống, giảm khả năng tái phát của người bệnh. Như vậy, tỷ lệ phát hiện di căn hạch kín đáo bằng nhuộm HMMD cao hơn so với nhuộm H&E thông thường (McNemar, $p < 0,01$).

Trong NC của Lee và cs. (2002), trên 153 người bệnh UTBMT dạ dày với 3625 hạch vùng được phẫu thuật cắt bán phần hoặc toàn bộ dạ dày. Trên tiêu bản H&E phát hiện được 609 hạch (16,8%) từ 83 người bệnh (54,2%). Nhuộm HMMD với CK(AE1/AE3) giúp phát hiện thêm được 191 hạch chiếm 6,3% trong số các hạch còn lại. Đồng thời, trong nghiên cứu này, nhuộm HMMD có thể làm thay đổi giai đoạn của 28 trong 153 người bệnh chiếm

18,3%.⁸ Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn tính hạch di căn trong NC của Lee và cs., các hạch DCĐL cũng được tính là hạch có di căn, trong khi NC của chúng tôi thì không.

Đối với kích thước u được thể hiện ở bảng 6, khi khối u có kích thước $> 30\text{mm}$ có tỷ lệ DCKĐ cao hơn so với u có kích thước $\leq 30\text{mm}$ (75% với 52,7%), $p = 0,025$. Tuy nhiên, nghiên cứu của Fukagawa và cs (2001), không có sự khác biệt giữa DCKĐ và kích thước u ($p = 0,07$). Điều này có thể do đối tượng lựa chọn để nhuộm HMMD là khác nhau.⁶

Tỷ lệ phát hiện hạch DCKĐ tăng dần theo mức độ xâm lấn của khối u, từ 0% ở pT1 đến 83,7% ở giai đoạn pT4 ($p < 0,001$) (bảng 7). Đã có nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ hạch DCKĐ phụ thuộc vào giai đoạn xâm lấn T của khối u. Li và cộng sự (2021), cho thấy tỷ lệ phát hiện hạch DCKĐ giữa các giai đoạn T là (10,53% T1, 30,77% T2, 45,54% T3 và 61,54% T4).⁹

Mặc dù cung cấp những phát hiện mô tả ban đầu, NC này tồn tại một số điểm hạn chế. NC cũng chưa mô tả được mối liên quan giữa DCKĐ với một số đặc điểm giải phẫu bệnh: típ mô bệnh học, tình trạng xâm nhập mạch và thần kinh... Bên cạnh đó, thiết kế nghiên cứu cắt ngang không cho phép theo dõi sống còn,

do vậy chưa đánh giá được giá trị tiên lượng độc lập của DCKĐ. Trong tương lai, các nghiên cứu thuần tập với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hạn ở Việt Nam là cần thiết để xác định tác động của việc phát hiện DCKĐ bằng HMMD lên tỷ lệ tái phát và thời gian sống thêm của người bệnh, từ đó làm cơ sở cho các điều chỉnh trong phác đồ điều trị hỗ trợ.

V. KẾT LUẬN

Việc sử dụng HMMD với kháng nguyên CK(AE1/AE3) giúp cải thiện đáng kể khả năng phát hiện di căn hạch D2 kín đáo (DCKĐ) ở người bệnh UTBMT dạ dày so với chỉ nhuộm H&E thường quy (McNemar, $p < 0,01$). Đồng thời, phương pháp này có thể góp phần đánh giá giai đoạn pN, hạn chế nguy cơ bỏ sót các trường hợp có chỉ định điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Tỷ lệ hạch DCKĐ tăng lên theo giai đoạn T của u ($p < 0,001$) và theo kích thước của khối u nguyên phát ($p = 0,025$). Những kết quả này gợi ý rằng việc bổ sung nhuộm CK(AE1/AE3) có thể hữu ích ở các trường hợp UTBMT dạ dày giai đoạn muộn, kích thước khối u lớn ($> 30\text{mm}$), chưa phát hiện di căn hạch trên H&E nhằm hạn chế bỏ sót DCKĐ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Zhou Y, Zhang GJ, Wang J, Zheng KY, Fu W. Current status of lymph node micrometastasis in gastric cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(31): 51963-51969. doi:10.18632/oncotarget.17495.
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, Eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Ed. New York, NY: Springer; 2017.
4. Suo J, Wang Q, Jin HJ, Li H, Zhao H. K-19 mRNA RT-PCR in detecting micrometastasis in regional lymph nodes of gastric cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 2006; 12(32): 5219-5222. doi:10.3748/wjg.v12.i32.5219.
5. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery*. 2000; 127(1): 32-39. doi:10.1067/msy.2000.100881.
6. Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, et al. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 2001; 92(4): 753-760. doi:10.1002/1097-0142(20010815)92:4%3C753::aid-cncr1379%3E3.0.co;2-5.
7. Cao L, Hu X, Zhang Y, Huang G. Adverse prognosis of clustered-cell versus single-cell micrometastases in pN0 early gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2011; 103(1): 53-56. doi:10.1002/jso.21755.
8. Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong ASY. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer*. 2002; 94(11): 2867-2873. doi:10.1002/cncr.10562.
9. Li Y, Wang D, Li Y, et al. Clinical Significance of Lymph Node Micrometastasis in pN0 Gastric Cancer Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2021; 2021(1): 6854646. doi:10.1155/2021/6854646.

Summary

THE ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STAINING WITH CK(AE1/AE3) IN DETECTING OCCULT LYMPH NODE METASTASIS IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

This cross-sectional descriptive study aimed to evaluate the role of immunohistochemistry (IHC) using cytokeratin (CK) (AE1/AE3) in the detection of occult D2 lymph node metastases in patients with gastric adenocarcinoma who underwent curative surgery at Hanoi Medical University Hospital from January to December 2024. A total of 3,072 lymph nodes from 110 patients were examined. Compared with conventional hematoxylin and eosin (H&E) staining, IHC detected an additional 108 occult lymph node metastases, accounting for 3.5% of the total lymph nodes, resulting in an increase of 12.7% in the number of patients with occult metastases and allowing pathological N (pN) stage upstaging in 10.9% of patients. The detection rate of occult lymph node metastases increased significantly with advancing pT stage (pT1–pT4) ($p < 0.001$). Tumors larger than 30 mm were associated with a significantly higher rate of occult lymph node metastases compared with tumors ≤ 30 mm ($p = 0.025$). Conclusion: Immunohistochemistry with cytokeratin (AE1/AE3) significantly improves the detection of occult D2 lymph node metastases in patients with gastric adenocarcinoma compared with routine H&E staining (McNemar test, $p < 0.01$). This method may contribute to more accurate pN staging and reduce the risk of omitting patients who may benefit from adjuvant therapy after surgery. The prevalence of occult lymph node metastases increases with tumor T stage ($p < 0.001$) and primary tumor size ($p = 0.025$). These findings suggest that the additional use of CK(AE1/AE3) immunohistochemistry may be particularly useful in patients with advanced-stage gastric adenocarcinoma and large primary tumors (> 30 mm) without lymph node metastases detected on H&E staining, in order to minimize the risk of overlooking occult lymph node metastases.

Keywords: Occult lymph node metastasis, gastric adenocarcinoma, CK(AE1/AE3).