

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh lý khá phổ biến trên thế giới, mỗi năm có gần 800.000 người mới mắc ung thư đại tràng và khoảng nửa triệu người chết vì bệnh này. Tỷ lệ mắc UTĐTT khác nhau đáng kể giữa các vùng trên thế giới. Ở các nước phát triển tỷ lệ này cao gấp 4-10 lần các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, UTĐTT đứng thứ 5 sau ung thư dạ dày, phổi, vú, vòm. Để điều trị UTĐTT có hiệu quả, người ta phải dựa vào việc đánh giá các yếu tố tiên lượng. Bên cạnh các yếu tố tiên lượng kinh điển như giai đoạn bệnh, loại mô học, độ mô học, ngày nay các nhà nghiên cứu đang đi sâu nghiên cứu bệnh học phân tử và gen để tìm ra các yếu tố tiên lượng khác liên quan đến kết quả lâm sàng. Kỹ thuật hoá mô miễn dịch ra đời giúp ích cho phân loại mô bệnh học của UTĐTT và là phương pháp rất có ích cho chẩn đoán, phân loại, điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh, đặc biệt là những khối u rất biệt hoá hoặc kém biệt hoá, không biệt hoá. Tại Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về UTĐTT, chủ yếu tập trung vào các khía cạnh dịch tễ học, lâm sàng và phương pháp điều trị..., nhưng vẫn chưa có nhiều công trình nghiên cứu về UTBMĐTT theo phân loại của WHO năm 2000, cũng như nghiên cứu về sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch trong UTBMĐTT bằng nhuộm hoá mô miễn dịch (HMMD) và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học của chúng trong UTĐTT. Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu bộc lộ một số dấu ấn hoá mô miễn dịch và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư biểu mô đại trực tràng”. Với các mục tiêu sau:

1. Xác định các typ mô bệnh học của ung thư biểu mô đại trực tràng theo WHO năm 2000.

2. Đánh giá liên quan của một số dấu ấn hoá mô miễn dịch với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư biểu mô đại trực tràng.

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Chẩn đoán ban đầu ung thư đại trực tràng hay nhầm với các bệnh đường tiêu hóa khác vì những triệu chứng không điển hình của bệnh, cần có nhiều phương pháp chẩn đoán. Bệnh ngày càng có khuynh hướng phát triển mạnh vì tình trạng mất an toàn thực phẩm, tình trạng ô nhiễm các nguồn nước sạch... ngày càng tăng. Việc chẩn đoán xác định hiện nay chỉ được thực hiện trên các tiêu bản nhuộm H.E thông thường, mà phương pháp nhuộm này chưa đủ điều kiện để xác định loại tế bào, cũng như sự biến đổi tế bào ở mức độ phân tử. Các nghiên cứu về ứng dụng hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng còn hạn chế, có rất ít công trình nghiên cứu về sự bộc lộ các sản phẩm gen cũng như các kháng nguyên ở các tế bào của bệnh lý ung thư đại trực tràng. Hóa mô miễn dịch không những có ích trong việc phân biệt giữa u lành tính và u ác tính, phân biệt các phân typ khác nhau, mà còn có thể xác định được nguồn gốc di căn của hạch từ các hạch chưa rõ nguồn gốc cũng như tiên lượng bệnh.

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI

- Một lần nữa xác định được các typ mô bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng theo WHO năm 2000.
- Thông qua nhuộm hóa mô miễn dịch mà phát hiện kiểu hình CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) còn đặc trưng cao cho ung thư biểu mô đại trực tràng so với kiểu hình CK7-/CK20+.

- Có thể sử dụng kiểu hình miễn dịch CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) trong việc chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng với các ung thư biểu mô tuyến của các cơ quan khác di căn đến đại trực tràng, và chẩn đoán xác định ung thư biểu mô đại trực tràng di căn đến các cơ quan khác.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học ung thư đại trực tràng

Theo Tổ chức quốc tế phòng chống ung thư (UICC) ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 800.000 người mắc bệnh ung thư đại tràng. Ở những nước phát triển trên thế giới có tỷ lệ mắc bệnh cao, không thấy có sự thay đổi về tần số mắc bệnh và về tỷ lệ tử vong.

Ở Việt Nam, ung thư đại trực tràng đứng thứ 5 sau ung thư dạ dày, phổi, vú, vòm và xu hướng ngày càng tăng. Theo thống kê của bệnh viện K, tỷ lệ mắc ung thư đại tràng là 9% tổng số bệnh nhân ung thư. Ghi nhận ung thư trên quần thể người Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh năm 2001 cho thấy UTĐTT đứng vị trí thứ 4 ở nam giới và thứ 3 ở nữ giới.

1.2. Mô bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng

Phần lớn ung thư đại tràng là ung thư biểu mô tuyến với tỷ lệ 95% đến 98%. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000 ung thư biểu mô đại trực tràng gồm các loại sau

- Ung thư biểu mô tuyến: tùy thuộc mức độ biến đổi các cấu trúc ống, tuyến, ung thư biểu mô tuyến được chia ra các loại sau:
 - + Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao: tổn thương có sự hình thành các tuyến lớn và rõ ràng với các tế bào biểu mô hình trụ.
 - + Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá vừa: tổn thương chiếm ưu thế trong khối u là trung gian giữa ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao và ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp.
 - + Ung thư biểu mô tuyến biệt hoá thấp: tổn thương là các tuyến không rõ ràng với các tế bào biểu mô kém biệt hoá.
- Ung thư biểu mô tuyến nhày: các tế bào u sản xuất nhiều chất nhầy ra ngoài tế bào tạo thành các nốt hay các hồ chứa đầy chất nhầy.
- Ung thư biểu mô tế bào nhẵn: các tế bào có dạng hình vòng nhẵn chứa nhiều chất nhầy, ít có khuynh hướng tạo thành tuyến hay ống.
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ.
- Ung thư biểu mô tế bào vảy.
- Ung thư biểu mô tuyến vảy.
- Ung thư biểu mô tuỷ.
- Ung thư biểu mô không biệt hoá.

1.3 Các dấu ấn hóa mô miễn dịch được thực hiện trong nghiên cứu.

CK7, CK19, CK20, CDX-2, Ki-67, p53, Her-2/neu, Muc-1, Muc-2

1.4 Các nghiên cứu trong và ngoài nước về vai trò của các dấu ấn miễn dịch trong chẩn đoán ung thư biểu mô đại trực tràng.

1.4.1 Trên thế giới

Các nhà giải phẫu bệnh trên thế giới đã có những quan điểm nhất định trong nghiên cứu của một hoặc nhiều dấu ấn hóa mô miễn dịch trong ung thư biểu mô đại

trực tràng như Park và CS (2002); Kende và CS (2003); Yu và CS (2007); Ngoài ra việc nghiên cứu nhằm đưa ra các kiểu hình đặc trưng cho ung thư biểu mô đại trực tràng phải kể đến Delott và CS (2005), Zhang và Zheng (20100), Tereda và CS (2013), Shin và CS (2014)....

1.4.2 Trong nước

Trước đây một số tác giả như Hoàng Kim Ngân và cs (2006), Trịnh Tuấn Dũng và cs (2007)... đã có những nghiên cứu về chẩn đoán ung thư đại trực tràng dựa trên sự bộc lộ của một số dấu ấn hóa mô miễn dịch. Tuy nhiên số lượng dấu ấn chưa nhiều, chưa cập nhật được các bảng phân loại mới nhất của thế giới.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 174 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô đại trực tràng trên các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật tại bệnh viện K và bệnh viện đa khoa Trí Đức Hà Nội từ 10/2010 đến 5/2014. Các mẫu mô sinh thiết được chuyển đến Trung Tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư Hà Nội để nhuộm hóa mô miễn dịch

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang, hồi cứu

2.2.1 Nghiên cứu mô học

2.2.1.1 Phân loại mô học

Tất cả các trường hợp đều được nghiên cứu dựa trên các tiêu bản cắt từ khối paraffin với các bệnh phẩm đã được cố định bằng formol 10%, xử lý theo quy trình mô học thông thường và đều được chẩn đoán là ung thư biểu mô đại trực tràng dựa trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin - Eosin. Đọc kết quả và phân loại mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2000.

2.2.1.2. Xếp độ biệt hóa và độ mô học

Chúng tôi xếp độ biệt hóa và độ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo hệ thống xếp độ được sử dụng phổ biến nhất là hệ thống được phê duyệt bởi Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và AJCC. Độ biệt hóa: được chia làm 5 độ và độ mô học được phân theo 2 độ thấp và cao.

2.2.2 Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

Các khối nền được chẩn đoán là ung thư biểu mô đại trực tràng được cắt tiêu bản và nhuộm HMMD với các dấu ấn CK7, CK19, CK20, CDX-2, Ki-67, p53, Her-2/neu, Muc-1, Muc-2

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm tuổi và giới.

2.3.2. Một số đặc điểm lâm sàng.

2.3.3. Giai đoạn bệnh.

Trên cơ sở hệ thống phân loại TNM bệnh nhân sẽ được chuyển đổi sang hệ thống phân loại Dukes .

2.3.4. Các chỉ tiêu mô học

-Phân loại mô bệnh học: dựa theo phân loại của tổ chức Y tế thế giới năm 2000.

- Độ biệt hóa: được chia làm 5 độ và độ mô học được phân theo 2 độ thấp và cao theo Compton và CS (2000) và Greene và CS (2002).

- Đánh giá tình trạng xâm nhập thành ruột, xâm nhập viêm, xâm nhập mạch, và hoại tử u qua mẫu bệnh phẩm UT ĐTT.

- Đánh giá tình trạng di căn hạch qua sinh thiết hạch làm giải phẫu bệnh.

2.3.5. Các chỉ tiêu hóa mô miễn dịch

Các dấu ấn hóa mô miễn dịch đều được khảo sát theo bộc lộ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch theo: Typ mô học, độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến, độ mô học của ung thư biểu mô tuyến. Các loại tổn thương xâm nhập thành ruột, xâm nhập mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho- tương bào.

2.4 Xử lý số liệu

+ Các bệnh nhân đều được đăng ký thông tin và mã hóa các dữ liệu.

+ Phân tích các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và mức độ bộc lộ các dấu ấn HMMD trong ung thư ĐTT bằng phần mềm SPSS 15.0.

+ Liên quan được xem là có ý nghĩa khi phép kiểm có $p < 0,05$. Các thống kê được thực hiện với độ tin cậy 95% (1- α), với sai lầm là 0,05.

2.5 Khía cạnh ý đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng chăm đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội xét duyệt và thông qua. Đề tài này cũng nằm trong đề tài nghiên cứu của Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư thuộc Liên hiệp các Hội Khoa học kỹ thuật Việt nam “Nghiên cứu đa trung tâm nhằm thu thập mô thừa sau phẫu thuật và dịch sinh học từ các đối tượng nghiên cứu mắc bệnh ung thư cũng như dịch sinh học từ các đối tượng tình nguyện khỏe mạnh để nghiên cứu về hệ gen, bộ protein, và dấu ấn sinh học”, đề cương nghiên cứu mã số AST-FPB-005-VN, đề tài đã được Hội đồng Y đức Trường Đại học Y Hà nội phê duyệt.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ %
≤ 30	3	1,6
31-39	9	5,2
40-49	32	18,4
50-59	57	32,8
≥ 60	73	42,0
Tổng cộng	174	100

Nhận xét: Lứa tuổi có tỷ lệ cao nhất là lứa tuổi ≥ 60 tuổi (42%), sau đó là 50-59 tuổi (32,8%). Lứa tuổi 40-49 tuổi chiếm 18,4%. Lứa tuổi 31-39 có tỷ lệ thấp (5,2%), chỉ có 3 trường hợp ≤ 30 tuổi, chiếm tỷ lệ 1,6%.

Đặc điểm phân bố theo tuổi <40 và ≥ 40: Lứa tuổi ≥ 40 chiếm đại đa số các trường hợp (93,1%). Lứa tuổi <40 chỉ có 6,9% số trường hợp. Tuổi trung bình là $56,79 \pm 12,54$. Tuổi nhỏ nhất là 20 và tuổi lớn nhất là 83.

3.1.2. Đặc điểm phân bố theo giới

Bảng 3.2. Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo giới

Giới	n	Tỷ lệ %
Nam	80	46,0
Nữ	94	54,0
Tổng cộng	174	100

Nhận xét: Nữ có tỷ lệ mắc cao hơn nam (54% so với 46%). Tỷ lệ nam/nữ là 0,85.

3.1.3 Một số đặc điểm về lâm sàng

Vị trí ung thư đại trực tràng : ung thư đại tràng có tỷ lệ mắc cao hơn so với ung thư trực tràng, theo tỷ lệ (85,1% so với 14,9%).

Phân giai đoạn ung thư đại trực tràng theo Dukes: Ung thư giai đoạn Dukes B chiếm tỷ lệ cao nhất (75,3%), tiếp đến là Dukes C với tỷ lệ 23%, giai đoạn Dukes D có 1 trường hợp (0,6%) và giai đoạn sớm Dukes A có 2 trường hợp (1,1%).

Bảng 3.3. Tình trạng di căn hạch

Di căn hạch	n	Tỷ lệ %
Có di căn	41	23,6
Không di căn	133	76,4
Tổng cộng	174	100%

Nhận xét: Ung thư ĐTT di căn hạch có 23,6%, ung thư không di căn hạch chiếm tỷ lệ cao hơn (76,4%).

3.2 Mmô bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng

Bảng 3.4. Phân loại typ mô bệnh học UTĐTT theo WHO 2000

Typ MBH	n	Tỷ lệ %
UTBM tuyến	153	87,9
UTBM nhầy	12	6,9
UTBM tế bào nhân	3	1,7
UTBM không biệt hóa	5	2,9
UTBM tùy	1	0,6
Tổng cộng	174	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (87,9%), sau đó là ung thư biểu mô nhầy (6,9%), ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm 2,9%, ung thư biểu mô tế bào nhân chiếm tỷ lệ thấp (1,7%). Ung thư biểu mô tùy chỉ có 1 trường hợp (0,6%).

Bảng 3.5. Xếp độ biệt hóa của UTBM tuyến

Độ biệt hóa	n	Tỷ lệ %
Độ 1	39	25,4
Độ 2	80	52,3
Độ 3	31	20,3
Độ 4	3	2,0
Tổng cộng	153	100

Nhận xét: Độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,3%), sau đó là độ 1 (25,4%) và độ 3 (20,3%). Độ 4 chỉ có 3 trường hợp, chiếm 2%.

Độ mô học thấp và cao của UTBM tuyến: Phân độ mô học theo hệ thống hai độ cho kết quả là phần lớn ung thư đại trực tràng thuộc độ thấp (77,8%), độ cao chỉ chiếm 22,2%.

Tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Tồn thương xâm nhập thanh mạc chiếm tỷ lệ cao nhất (78,7), sau đó là xâm nhập cơ (20,1%), tồn thương khu trú ở hạ niêm mạc chiếm tỷ lệ thấp (1,2%). Xâm nhập mạch chiếm 44,9%, hoại tử đám lớn 34,6% và xâm nhập lympho-tương bào 67,3%.

3.3. Kết quả bậc độ dấu ấn HMMD UTBMĐTT

Bảng 3.6. Sự bậc của các dấu ấn HMMD của toàn bộ bệnh nhân (n=174)

Dấu ấn	Số trường hợp dương tính	Tỷ lệ (%)
CK7	16	9,2
CK19	167	96,5
CK20	106	59,1
CDX-2	123	70,7
Ki-67	119	68,4
p53	69	39,7
Her-2/neu	19	10,9
MUC-1	139	79,9
MUC-2	84	48,3

Nhận xét: Các dấu ấn có tỷ lệ bậc độ từ cao đến thấp dần gồm CK19 (96,5%), MUC-1 (79,9%), CDX-2 (70,7%) và Ki-67 (68,4%), CK20 (59,1%), MUC-2 (48,3%), p53 (39,7%). Các dấu ấn khác có tỷ lệ bậc độ thấp hơn gồm Her-2/neu (10,9%) và CK7 (9,2%).

Bảng 3.7. Sự bậc độ của các dấu ấn HMMD của UTBM tuyến

Dấu ấn	Số trường hợp dương tính	Tỷ lệ (%)
CK7	13	8,4
CK19	149	97,4
CK20	96	62,7
CDX-2	109	71,2
Ki-67	103	67,3
P53	60	39,2
Her-2/neu	18	11,7
MUC-1	123	80,4
MUC-2	72	47,1

Nhận xét: CK19 có tỷ lệ bậc độ cao nhất (97,4%), sau đó là MUC1 (80,4%), CDX-2 (71,2%), Ki-67 (67,3%) và CK20 (62,7%). Các dấu ấn có tỷ lệ dương tính thấp hơn gồm MUC-2 (47,1%), p53 (39,2%), và Her-2/neu (11,7%).

3.4. Đánh giá liên quan của một số dấu ấn HMMD với các đặc điểm mô bệnh học.

• CK7

Bảng 3.8. Liên quan giữa bậc độ CK7 với các typ MBH

Typ MBH	HMMD		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
UTBM tuyến (n=153)	13	8,4	< 0,05
UTBM nhầy (n=12)	1	8,3	
UTBM tế bào nhân (n=3)	1	33,3	
UTBM không biệt hóa (n=5)	1	20,0	
UTBM tùy (n=1)	0	0,0	

Nhận xét: Các typ mô học đều có tỷ lệ dương tính thấp với CK7. Ung thư biểu mô tế bào nhân có 33,3% và ung thư biểu mô không biệt hóa có 20,0% dương tính. Ung thư biểu mô tuyến có 8,4 % và ung thư biểu mô nhầy có 8,3% các trường hợp dương tính. Ung thư biểu mô tùy âm tính với CK7. Sự khác biệt giữa các typ có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.9 Liên quan giữa bậc độ của CK7 với độ biệt hóa UTBMT

ĐBH	HMMD	CK7		p
		Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)		1	0,7	< 0,05
Độ 2(n=80)		9	11,3	
Độ 3(n=31)		2	6,5	
Độ 4(n=3)		1	33,3	

Nhận xét: Có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bậc độ của CK7 với độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$).

Liên quan giữa bậc độ CK7 với độ mô học của UTBMT: Không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bậc độ của CK7 với độ biệt hóa thấp, cao của ung thư biểu mô tuyến ($p > 0,05$).

Liên quan giữa bậc độ CK7 với xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bậc độ của CK7 với xâm nhập thành ruột, xâm nhập mạch và hoại tử đám lớn ($p < 0,05$), nhưng không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bậc độ của CK7 với xâm nhập lympho - tương bào ($p < 0,05$).

• CK19

Bảng 3.10 Liên quan giữa bậc độ CK19 với các typ MBH

Typ MBH	HMMD	CK19		p
		Dương tính	Tỷ lệ %	
UTBM tuyến (n=153)		149	97,4	< 0,05
UTBM nhầy (n=12)		10	83,3	
UTBM tế bào nhân (n=3)		3	100,0	
UTBM không biệt hóa (n=5)		3	60,0	
UTBM tùy (n=1)		1	100	

Nhận xét: Tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhân và ung thư biểu mô tùy đều dương tính với CK19 (100%). Có 97,4% các ung thư biểu mô tuyến và 83,3% ung thư biểu mô nhầy dương tính với CK19. Có 3/5 (60%) trường hợp ung thư biểu mô không biệt hóa dương tính với CK19. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự bậc độ của CK19 với các typ mô bệnh học ($p < 0,05$).

Bảng 3.11. Liên quan giữa bậc độ CK19 với độ biệt hóa UTBMT

ĐBH	HMMD	CK19		p
		Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1 (n=139)		39	28,1	< 0,05
Độ 2 (n=80)		77	96,3	
Độ 3 (n=31)		31	100	
Độ 4 (n=3)		2	66,7	

Nhận xét: Độ 3 và độ 2 có tỷ lệ dương tính cao với CK19 (100% và 96,3% theo thứ tự). Độ 4 có tỷ lệ dương tính là 66,7%. Độ 1 chỉ có 28,1% các trường hợp dương tính với CK19. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong bậc độ CK19 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$).

Liên quan giữa bậc độ CK19 với độ mô học của UTBMT: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong bậc độ CK19 giữa các độ mô học thấp và cao của ung thư biểu mô tuyến ($p > 0,05$).

Liên quan giữa bậc độ CK19 với xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bậc độ CK19 với xâm nhập thành ruột và hoại tử u ($p < 0,05$), nhưng không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bậc độ CK19 với xâm nhập mạch và xâm nhập viêm.

• CK20

Bảng 3.12. Liên quan giữa bậc độ CK20 với các typ MBH

Typ MBH	HMMD	CK20		p
		Dương tính	Tỷ lệ %	
UTBM tuyến (n=153)		96	62,7	< 0,05
UTBM nhầy (n=12)		4	33,3	
UTBM tế bào nhân (n=3)		2	66,6	
UTBM không biệt hóa (n=5)		2	40,0	
UTBM tùy (n=1)		1	100	

Nhận xét: Ung thư biểu mô tùy, ung thư biểu mô tế bào nhân và ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính cao với CK20 (100%, 66,6% và 62,7% theo thứ tự). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CK20 giữa các typ mô bệnh học.

Bảng 3.13. Liên quan giữa bậc độ CK20 với độ biệt hóa UTBMT

ĐBH	HMMD	CK20		p
		Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)		30	21,6	< 0,05
Độ 2(n=80)		51	63,7	
Độ 3(n=31)		14	45,2	
Độ 4(n=3)		1	33,3	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CK20 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó các độ có tỷ lệ bậc độ giảm dần là độ 2, độ 3, độ 4 và độ 1 (63,7%, 45,2%, 33,3% và 21,6%, theo thứ tự).

Liên quan giữa bậc độ CK20 với độ mô học của UTBMT: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CK20 giữa các độ mô học thấp và cao của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó độ thấp có tỷ lệ dương tính là 68,1%, trong khi độ cao chỉ có 44,1% dương tính.

Liên quan giữa bậc độ CK20 với xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với CK20 và tồn thương xâm nhập thành ruột, và xâm nhập lympho - tương bào, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với CK20 và xâm nhập mạch và hoại tử đám lớn.

• **CDX2**

Bảng 3.14 Liên quan giữa bậc độ CDX-2 với các typ MBH

HMMD	CDX-2		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Typ MBH			
UTBM tuyến (n=153)	109	71,2	< 0,05
UTBM nhầy (n=12)	9	75,0	
UTBM tế bào nhân (n=3)	3	100,0	
UTBM không biệt hóa (n=5)	2	40,0	
UTBM tùy (n=1)	0	0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CDX-2 giữa các typ mô bệnh học, trong đó ung thư biểu mô tế bào nhân có tỷ lệ dương tính cao nhất (100%), ung thư biểu mô nhầy có 75% số trường hợp dương tính và ung thư biểu mô tuyến có 71,2% số trường hợp. Ung thư biểu mô tùy âm tính với CDX-2.

Bảng 3.15. Liên quan giữa bậc độ CDX-2 với độ biệt hóa UTBMT

HMMD	CDX-2		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)	30	21,6	< 0,05
Độ 2(n=80)	60	75,0	
Độ 3(n=31)	17	54,8	
Độ 4(n=3)	2	66,7	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CDX-2 giữa các độ biệt hóa ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 2 (75%), độ 4 (66,7%), độ 3 (54,8%) và độ 1 (21,6%).

Liên quan giữa bậc độ CDX-2 với độ mô học của UTBMT: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CDX-2 giữa các độ mô học thấp và cao ($p < 0,05$), trong đó độ thấp có tỷ lệ dương tính là 75,6%, độ cao là 55,9%.

Liên quan giữa bậc độ CDX-2 với tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với CDX-2 và các tổn thương xâm nhập thành ruột, xâm nhập mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho – tương bào

• **Her-2/neu**

Bảng 3.16. Liên quan giữa bậc độ Her-2/neu với các typ MBH

HMMD	Her-2/neu		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Typ MBH			
UTBM tuyến (n=153)	18	11,7	>0,05
UTBM nhầy(n=12)	1	8,3	
UTBM tế bào nhân(n=3)	0	0,0	
UTBM không biệt hóa(n=5)	0	0,0	
UTBM tùy(n=1)	0	0,0	

Nhận xét: Chỉ có ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô nhầy dương tính với Her-2/neu với tỷ lệ thấp (11,7% và 8,3% theo thứ tự). Các typ khác đều âm tính. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Liên quan giữa bậc độ Her-2/neu với độ biệt hóa UTBMT

HMMD	Her-2/neu		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)	4	28,8	< 0,05
Độ 2(n=80)	10	20,0	
Độ 3(n=31)	4	12,9	
Độ 4(n=3)	0	0,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Her-2/neu giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ cao nhất là độ 1(28,8%), sau đó là độ 2 (20%) và độ 3 (12,9%). Độ 4 không có trường hợp nào dương tính với Her-2/neu.

Liên quan giữa sự bậc độ Her-2/neu với độ mô học UTBMT: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Her-2/neu của các độ mô học thấp và cao ($p > 0,05$), tỷ lệ dương tính của cả 2 độ đều là 11,8%.

Liên quan giữa bậc độ Her-2/neu với tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của Her-2/neu với các tổn thương xâm nhập thành ruột, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho – tương bào ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ dương tính của Her-2/neu với xâm nhập mạch ($p > 0,05$).

• **MUC-1**

Bảng 3.18. Liên quan giữa bậc độ MUC-1 với các typ MBH

HMMD	MUC-1		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Typ MBH			
UTBM tuyến (n=153)	123	80,4	<0,05
UTBM nhầy(n=12)	9	75,0	
UTBM tế bào nhân(n=3)	3	100,0	
UTBM không biệt hóa(n=5)	4	80,0	
UTBM tùy(n=1)	0	0,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với MUC-1 giữa các typ mô bệnh học ($p < 0,005$), trong đó ung thư biểu mô tế bào nhân có tỷ lệ dương tính cao nhất (100%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô không biệt hóa (80,4%; 80,0%), ung thư biểu mô nhầy có 75% các trường hợp dương tính, ung thư biểu mô tùy âm tính với MUC-1.

Bảng 3.19. Liên quan giữa bậc độ MUC-1 với độ biệt hóa UTBMT

HMMD	MUC-1		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)	34	24,4	<0,05
Độ 2(n=80)	60	75,0	
Độ 3(n=31)	26	86,7	
Độ 4(n=3)	3	100,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-1 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 4 (100%), độ 3 (86,7%), độ 2 (75%) và độ 1 (24,4%).

Liên quan giữa sự bộc lộ MUC-1 với độ mô học UTBMT: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-1 giữa các độ mô học của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ dương tính của độ cao là 85,3% và độ thấp là 78,9%.

Liên quan giữa bộc lộ MUC-1 với tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-1 và các tổn thương xâm nhập thành ruột ($p < 0,05$), nhưng không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-1 và các tổn thương xâm nhập mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho – tương bào ($p > 0,05$).

• **MUC- 2**

Bảng 3.20 Liên quan giữa sự bộc lộ MUC-2 với các typ MBH

Typ MBH	MUC-2		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
UTBM tuyến (n=153)	72	47,1	<0,05
UTBM nhầy(n=12)	9	75,0	
UTBM tế bào nhẵn(n=3)	2	66,7	
UTBM không biệt hóa(n=5)	1	20,0	
UTBM tùy(n=1)	0	0,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với MUC-2 giữa các typ mô bệnh học ($p < 0,005$), trong đó ung thư biểu mô nhầy và ung thư biểu mô tế bào nhẵn có tỷ lệ dương tính cao (75% và 66,7% theo thứ tự). Ung thư biểu mô tuyến có 47,1% dương tính và ung thư biểu mô không biệt hóa đều có 20% các trường hợp dương tính. Ung thư biểu mô tùy âm tính với MUC-2.

Bảng 3.21. Liên quan giữa bộc lộ MUC-2 với độ biệt hóa UTBMT

ĐBH	MUC-2		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)	23	16,5	<0,05
Độ 2(n=80)	33	41,3	
Độ 3(n=31)	14	45,2	
Độ 4(n=3)	2	66,7	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-2 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 4 (66,7%) và độ 3 (45,2%), độ 2 (41,3%) và độ 1 (16,5%).

Liên quan giữa bộc lộ MUC-2 với độ mô học của UTBMT : Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-2 giữa các độ mô học của ung thư biểu mô tuyến ($p > 0,05$), tỷ lệ dương tính của cả 2 độ đều là 47,1%.

Liên quan giữa bộc lộ MUC-2 với tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-2 và các tổn thương xâm nhập mạch, hoại tử đám lớn ($p < 0,05$), nhưng không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-2 với tổn thương xâm nhập thành ruột và xâm nhập lympho – tương bào ($p > 0,05$).

• **Ki67**

Bảng 3.22. Liên quan giữa bộc lộ Ki-67 với các typ MBH

Typ MBH	Ki-67		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
UTBM tuyến (n=153)	103	67,3	< 0,05
UTBM nhầy(n=12)	9	75,0	
UTBM tế bào nhẵn(n=3)	3	100,0	
UTBM không biệt hóa(n=5)	4	80,0	
UTBM tùy(n=1)	1	100,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Ki-67 giữa các typ mô bệnh học, trong đó ung thư biểu mô tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tùy có tỷ lệ dương tính cao nhất (100%), ung thư biểu mô không biệt hóa có 80,% và ung thư biểu mô nhầy có 75% số trường hợp dương tính. Ung thư biểu mô tuyến có 67,3% số trường hợp dương tính.

Bảng 3.23. Liên quan giữa bộ lộ Ki-67 với độ biệt hóa UTBMT

ĐBH	Ki-67		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)	24	17,3	<0,05
Độ 2(n=80)	56	70,0	
Độ 3(n=31)	22	70,9	
Độ 4(n=3)	1	33,3	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Ki-67 giữa các độ biệt hóa ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ cao nhất là độ 2 và độ 3 (70% và 70,9%). Độ 4 có tỷ lệ dương tính là 33,3% và độ 1 có tỷ lệ thấp nhất (17,3%).

Liên quan giữa bộc lộ Ki-67 với độ mô học của UTBMT: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Ki-67 giữa các độ mô học thấp và cao ($p > 0,05$), trong đó độ thấp là 67,2% và độ cao là 67,6%.

Liên quan giữa bộc lộ Ki-67 với tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với Ki-67 và các tổn thương xâm nhập thành ruột, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho-tương bào nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với Ki-67 và xâm nhập mạch.

• **p53**

Bảng 3.24 Liên quan giữa bộc lộ p53 với các typ MBH

Typ MBH	P53		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
UTBM tuyến (n=153)	60	39,2	<0,05
UTBM nhầy (n=12)	4	33,3	
UTBM tế bào nhẵn(n=3)	2	66,7	
UTBM không biệt hóa (n=5)	2	40,0	
UTBM tùy (n=1)	0	0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với p53 giữa các typ mô bệnh học, trong đó ung thư biểu mô tế bào nhẵn có tỷ lệ dương tính cao nhất

(66,7%), sau đó là ung thư biểu mô không biệt hóa (40%), ung thư biểu mô tuyến (39,2%) và ung thư biểu mô nhầy (33,3%). Ung thư biểu mô tủy âm tính với p53.

Bảng 3.25. Liên quan giữa bậc lệ p53 với độ biệt hóa UTBMT

ĐBH	p53		p
	Dương tính	Tỷ lệ %	
Độ 1(n=139)	15	10,8	<0,05
Độ 2(n=80)	33	41,3	
Độ 3(n=31)	12	38,7	
Độ 4(n=3)	0	0,0	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với p53 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ cao nhất là độ 2 và độ 3 (41,3% và 38,7% theo thứ tự). Độ 1 chỉ có 10,8% dương tính và độ 4 là 0%.

Liên quan giữa bậc lệ p53 với độ mô học của UTBMT: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với p53 giữa các độ mô học thấp và cao ($p > 0,05$), trong đó độ thấp là 40,3% và độ cao là 35,3%.

Liên quan giữa bậc lệ p53 với tình trạng xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của p53 và các tổn thương xâm nhập thành ruột và xâm nhập mạch ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ dương tính với p53 với hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho-tương bào ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tuổi và giới

4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi có tỷ lệ cao nhất là lứa tuổi ≥ 60 tuổi (42%), sau đó là 50-59 tuổi (32,8%), lứa tuổi 40-49 tuổi chiếm 18,4%, lứa tuổi 31-39 có tỷ lệ thấp (5,2%), chỉ có 3 trường hợp ≤ 30 tuổi, chiếm tỷ lệ 1,6%. Lứa tuổi ≥ 40 chiếm đại đa số các trường hợp (93,1%). Lứa tuổi < 40 chỉ có 6,9% số trường hợp. Tuổi trung bình là $56,79 \pm 12,54$, tuổi nhỏ nhất là 20 và tuổi lớn nhất là 83.

Các công trình nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng có những kết quả tương tự về tuổi của bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng. Theo McFarlane và CS (2004), tuổi mắc bệnh trung bình là 65,5 giới hạn từ 19-94 tuổi. Theo kết quả nghiên cứu Fuszek và CS (2006), tuổi mắc bệnh trung bình là $65,2 \pm 12,5$. Theo Phan Văn Duyệt (2000), tuổi trung bình của 138 bệnh nhân ung thư đại tràng tại bệnh viện Việt Tiệp, Hải Phòng là 63,7; tuổi thấp nhất là 16, cao nhất là 80 tuổi, trong đó gặp nhiều nhất ở lứa tuổi từ 40 - 69 tuổi (77,3%). Theo Lê Văn Thiệu (2013) tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $61,7 \pm 12,3$, tuổi thấp nhất là 21, tuổi cao nhất là 81, trong đó ba nhóm tuổi có tỉ lệ gặp cao nhất là nhóm tuổi từ 60 - 69 chiếm tỉ lệ là 32,9%, nhóm tuổi từ 50 - 59 và 70 - 79 đều chiếm tỉ lệ 25,3%.

4.1.2. Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ có tỷ lệ mắc cao hơn nam (54% so với 46%). Tỷ lệ nam/nữ là 0,85. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của Lê Quang Minh (2012), tỉ lệ nam/nữ là 0,93/1; Phạm Văn Nhiên (2000), tỉ lệ nam/nữ là 0,96/. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác, tỷ lệ

mắc bệnh ở nam cao hơn nữ. Trong nghiên cứu của Phạm Văn Duyệt (2002), tỉ lệ nam/nữ là 1,09/1; Nguyễn Việt Nguyệt (2008), tỉ lệ nam/nữ là 1,1/1; Hoàng Kim Ngân (2006), tỉ lệ nam/nữ là 1,16/1. Kết quả nghiên cứu của Phan Văn Hạnh (2004), tỉ lệ nam/nữ là 1,98/1. Theo Boutard và cộng sự (2004) nghiên cứu về dịch tễ học ung thư đại trực tràng, tỷ lệ nam/nữ là 1,57 tại Mỹ; 1,53 tại Úc; 1,55 tại Đan Mạch; 0,91 tại Colombia. Tuy nhiên, sự khác biệt này có lẽ là do ảnh hưởng bởi địa điểm nghiên cứu cũng như cách chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu.

4.2. Mô bệnh học

4.2.1. Phân loại mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (87,9%), sau đó là ung thư biểu mô nhầy (6,7%), ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm 2,3%, ung thư biểu mô tế bào nhân chiếm tỷ lệ thấp (1,7%). Ung thư biểu mô tủy chỉ có 1 trường hợp (0,6%). Tỷ lệ các typ mô bệnh học của chúng tôi cũng nằm trong giới hạn của tỷ lệ ước đoán của Redton và CS (2009) ở trên. Kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng tương tự. Theo kết quả nghiên cứu của Manhuxka - Kerliu và CS (2009) trên 149 trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng, ung thư biểu mô tuyến là typ mô học phổ biến nhất được tìm thấy trong 85,90% các trường hợp, ở 60,94% nam và 39,06% nữ; ung thư biểu mô tế bào vảy ở 7,38%, trong 63,63% nam và 36,36% nữ; ung thư biểu mô nhầy ở 4,68%, ở 57,15% nam và 42,85% nữ; trong khi ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô không biệt hóa và ung thư biểu mô tại chỗ được tìm thấy ở 0,71% các trường hợp mỗi loại. Trong nghiên cứu của Đoàn Hữu Nghị và CS (1995), ung thư biểu mô tuyến chiếm 88,2%, ung thư biểu mô tuyến nhầy chiếm 9,8%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Quang Thái và CS (1998), ung thư biểu mô tuyến chiếm 83,7%, ung thư biểu mô tuyến nhầy chiếm 13,3%. Nghiên cứu của Lê Đình Roanh và CS (1999) cho biết loại phổ biến nhất của ung thư đại trực tràng là ung thư biểu mô tuyến (79,6%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhầy (17,3%). Theo nghiên cứu của Nguyễn Ngân (2002), ung thư biểu mô tuyến chiếm 87,4%, ung thư biểu mô nhầy chiếm 10,5%. Trong nghiên cứu của Vũ Hồng Minh Công và CS (2014), ung thư biểu mô tuyến chiếm đại đa số các trường hợp, trong đó ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao chiếm 30,8%, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa chiếm 49,6%, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa thấp chỉ chiếm 3,4%; ung thư biểu mô nhầy chiếm 15,3%; ung thư biểu mô không biệt hóa chỉ chiếm 0,9%. Bảng dưới đây trình bày tóm tắt phân loại mô học ung thư biểu mô đại trực tràng theo các tác giả.

Bảng 4.1. Phân loại mô học UTBM đại trực tràng theo các tác giả

Tác giả	UTBM tuyến	UTBM nhầy	UTBM TB nhân
Đoàn Hữu Nghị (1994)	88,2	9,8	
Nguyễn Quang Thái (1998)	83,7	13,3	
Lê Đình Roanh (1999)	79,6	17,3	
Nguyễn Ngân (2002)	87,4	10,5	
Manhuxka - Kerliu và CS (2009)	85,9	4,6	
Chu Văn Đức (2014)	87,9	6,7	1,7

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 12/174 (6,9%) các trường hợp là ung thư biểu mô nhầy. Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa các u nhầy theo mức độ chất nhầy ngoài tế bào (u bao gồm $\geq 50\%$ chất nhầy). Thuật ngữ ung thư biểu mô tuyến với hình ảnh nhầy

thường được sử dụng để mô tả các u có thành phần nhầy có ý nghĩa (>10% nhưng <50%). Hầu hết các ung thư biểu mô nhầy có chứa ít nhất lớp biểu mô phủ từng phần các khoang chảy nhầy hoặc có biểu mô bong ra bơi tự do trong chất nhầy. Cũng có thể thấy một số lượng thay đổi các tế bào nhẵn. Khi trên 50% u bao gồm các tế bào nhẵn, u được xếp loại như “ung thư biểu mô tế bào nhẵn” (hoặc ung thư biểu mô, typ tế bào nhẵn), ngay cả nếu trên 50% u bao gồm chất nhầy ngoài tế bào.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3/174 (1,7%) các trường hợp là ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Trên mô học, các tế bào u trong ung thư biểu mô tế bào nhẵn có hốc chất nhầy đặc trưng, nó đẩy nhân ra chu vi của bào tương tế bào. Một phân nhóm của các tế bào nhẵn hình tròn và có nhân khu trú ở trung tâm, không có hốc chất nhầy rõ rệt. So với những ung thư biểu mô tế bào nhẵn của dạ dày, những ung thư biểu mô tế bào nhẵn của đại tràng thường hay kết hợp với chất nhầy ngoài tế bào nhiều và ít gây xâm nhập lan tỏa trong các mô. Mặc dù sự bộc lộ của chất nhầy không giúp phân biệt ung thư biểu mô tế bào nhẵn di căn của dạ dày với ung thư của đại tràng, nó có lợi trong việc phân biệt với ung thư từ phổi, ung thư ở vị trí này dương tính với MUC-1 và TTF-1 (yếu tố phiên mã của tuyến giáp) và âm tính với MUC-2, so với các u của dạ dày và đại tràng, chúng thường âm tính với MUC-1 và TTF-1 và dương tính với MUC-2 (20). Trong một số ung thư đại trực tràng chế tiết chất nhầy, có một hỗn hợp hình thành mucin trong tế bào và ngoài tế bào tạo thành một ung thư nhầy- nhẵn hỗn hợp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5/174 (2,9%) các trường hợp là ung thư biểu mô không biệt hóa. Thuật ngữ ung thư biểu mô không biệt hóa chủ yếu giới hạn cho những ung thư có bằng chứng biệt hóa biểu mô nhưng không có hình thành tuyến rõ rệt. Một số tác giả chấp nhận tên này cho những u với một tỷ lệ nhỏ (< 5%) hình thành tuyến. Vì vậy, hầu hết các u không biệt hóa có lẽ là một ung thư biểu mô tuyến cực kỳ kém biệt hóa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1/174 (0,6%) các trường hợp là ung thư biểu mô tùy. Ung thư biểu mô tùy là một thứ typ của ung thư biểu mô đại trực tràng chỉ mới được nhận biết bởi WHO, lần đầu tiên được mô tả bởi Jessurun và CS. U này trước đây được xếp loại như ung thư biểu mô không biệt hóa. Nó bao gồm những dải tế bào đa diện với nhân hình túi, hạt nhân nổi bật và bào tương rộng, kết hợp với một phản ứng của lympho bào xâm nhập u mạnh.

4.2.2 Xếp độ u

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào không xếp độ được (Gx), độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,3%), sau đó là độ 1 (25,4%) và độ 3 (20,3%). Độ 4 chỉ có 3 trường hợp, chiếm 2%. Phân độ mô học theo hệ thống hai độ cho kết quả là phần lớn ung thư đại trực tràng thuộc độ thấp (77,8%), độ cao chỉ chiếm 22,2%.

Một số nghiên cứu trong nước cũng đã phân độ mô học theo những hệ thống và tiêu chuẩn khác nhau, Nguyễn Ngân chia ung thư biểu mô tuyến thành 3 độ mô học và kết quả là độ I có 18,4%, độ II có 64,0% và độ III có 17,6%. Lê Đình Roanh và CS (1999) đánh giá độ mô học của ung thư biểu mô tuyến theo cách tính điểm dựa vào tính chất biến đổi nhân, số lượng nhân chia trên 10 vi trường lớn và cấu trúc hình ống tuyến. Kết quả có 19,6% là độ I, 55,9% là độ II và 24,6% là độ III. Theo Trần Thắng (2003) loại biệt hoá cao của ung thư biểu mô đại trực tràng chiếm 22,8%; biệt hoá vừa chiếm 50,9% và biệt hoá thấp 26,3%. Theo Trịnh Tuấn Dũng (2007), ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao chiếm 32,72%, biệt hoá vừa chiếm

47,27%, biệt hoá thấp chỉ có 3,63%. Kết quả của các nghiên cứu này cũng như nghiên cứu của chúng tôi đều cho thấy độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất.

Theo Ueno và CS (2012) hệ thống xếp độ u thông thường dựa trên mức độ biệt hóa của u có thể không phải luôn luôn tối ưu do khó khăn trong việc đánh giá khách quan và giá trị tiên lượng không đủ cho những quyết định điều trị ung thư đại trực tràng. Nghiên cứu của các tác giả nhằm mục đích xác định tầm quan trọng của việc đánh giá số lượng những cụm tế bào kém biệt hóa như tiêu chuẩn đầu tiên cho việc xếp độ mô học của ung thư biểu mô đại trực tràng. Năm trăm bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng giai đoạn II và III (giai đoạn 2000-2005) được hồi cứu về mô bệnh học. Các cụm tế bào ≥ 5 tế bào và không có các cấu trúc giống tuyến được đếm dưới vật kính $\times 20$ trong một trường kính có chứa số lượng lớn nhất các cụm. Các u <5, 5-9 và ≥ 10 được xếp loại như độ 1 (G1), độ 2 (G2) và độ 3 (G3), theo thứ tự (n=156, 198 và 146 u, theo thứ tự). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 96%, 85% và 59% cho G1, G2 và G3, theo thứ tự (p= 0,0001). Các cụm kém biệt hóa ảnh hưởng đến kết quả sống thêm không phụ thuộc vào các giai đoạn T và N và có thể giúp xếp lớp có hiệu quả hơn các bệnh nhân theo kết quả sống thêm so với giai đoạn u. Hệ thống xếp độ mô học mới của các tác giả được hy vọng ít chủ quan hơn và có nhiều thông tin hơn về dự báo tiên lượng so với hệ thống xếp độ u và giai đoạn TNM thông thường.

4.2.3 Tổn thương xâm nhập thành ruột, mạch, hoại tử u đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào

Tổn thương xâm nhập thanh mạc chiếm tỷ lệ cao nhất (78,7%), sau đó là xâm nhập cơ (20,1%), tổn thương khu trú ở hạ niêm mạc chiếm tỷ lệ thấp (1,2%). Xâm nhập mạch chiếm 44,9%, hoại tử đám lớn 34,6% và xâm nhập lympho-tương bào 67,3%.

Theo nghiên cứu của Krasna và CS (1988), tỷ lệ và ý nghĩa của xâm nhập mạch trong 77 bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng được điều trị trong thời gian trên 6 năm đã được phân tích. Xâm nhập mạch được tìm thấy ở 37,6% bệnh nhân. Tỷ lệ di căn ở những bệnh nhân có xâm nhập mạch là 60%, trong khi tỷ lệ này chỉ là 17% ở những bệnh nhân không có xâm nhập mạch. Sống thêm 5 năm ở những bệnh nhân có xâm nhập mạch là 62%. Như vậy việc xác định tổn thương xâm nhập mạch trong ung thư biểu mô đại trực tràng có thể cung cấp những thông tin có lợi cho việc xác định tiên lượng bệnh.

Trong nghiên cứu của Abdulkader và CS (2006), xâm nhập mạch được đánh giá sử dụng nhuộm sợi chun ở 208 trường hợp ung thư đại trực tràng. Nhóm chứng gồm 290 trường hợp trong đó xâm nhập mạch được đánh giá đơn thuần trên nhuộm HE thông thường. Độ nhạy của việc phát hiện xâm nhập mạch trong ung thư đại trực tràng đã được cải thiện một cách có ý nghĩa sau khi đưa nhuộm sợi chun vào thực hành thường ngày (46,2% so với 35,5% trong nhóm chứng; p= 0,014). Nghiên cứu của Bellis và CS (1993), 160 trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng được phát hiện xâm nhập mạch trên các tiêu bản nhuộm HE. Xâm nhập mạch được phát hiện ở 49 trường hợp (30,6%). Nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện trên các lát cắt kế tiếp với những lát cắt nhuộm HE ở 50 bệnh nhân đầu tiên sử dụng những kháng thể kháng kháng nguyên liên quan với yếu tố VIII và kháng actin của người. Tỷ lệ những trường hợp dương tính với xâm nhập mạch trong nhóm 50 bệnh nhân này trên những lát cắt nhuộm HE là 20% và là 62% trên những tiêu bản nhuộm với kháng thể kháng yếu tố VIII và actin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tình trạng xâm nhập mạch cũng nằm trong giới hạn chung của các nghiên cứu của các tác giả khác.

4.3. Hóa mô miễn dịch

4.3.1. Tỷ lệ bộc lộ của các dấu ấn của toàn bộ bệnh nhân

Trong toàn bộ bệnh nhân, các dấu ấn có tỷ lệ bộc lộ từ cao đến thấp dần gồm CK19 (96,5%), MUC-1 (79,9%), CDX-2 (70,7%) và Ki-67 (68,4%), MUC-2 (48,3%), p53 (39,7%). Các dấu ấn khác có tỷ lệ bộc lộ thấp hơn gồm Her2/neu 10,9% và CK7 9,2%.

Trong nhóm ung thư biểu mô tuyến, CK19 có tỷ lệ bộc lộ cao nhất (97,4%), sau đó là MUC-1 (80,4%), CDX-2 (71,2%), Ki-67 (67,3%) và CK20 (62,7%). Các dấu ấn có tỷ lệ dương tính thấp hơn gồm MUC-2 (47,1%), p53 (39,2%), và Her-2/neu (11,7%).

4.3.2. Bộc lộ của các dấu ấn

CK7 và CK20

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính chung của CK7 trong ung thư biểu mô đại trực tràng là 9,2%. Các typ mô học đều có tỷ lệ dương tính thấp với CK7. Ung thư biểu mô tế bào nhân có 33,3% và ung thư biểu mô không biệt hóa có 20,0% dương tính. Ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô nhầy đều có 8,3% các trường hợp dương tính. Ung thư biểu mô tùy âm tính với CK7. Sự khác biệt giữa các typ mô học có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Với CK20, tỷ lệ dương tính chung của dấu ấn này trong ung thư biểu mô đại trực tràng là 59,1%. Ung thư biểu mô tùy, ung thư biểu mô tế bào nhân và ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ dương tính cao với CK20 (100%, 66,6% và 63,4% theo thứ tự). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CK20 giữa các typ mô bệnh học. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CK20 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó các độ có tỷ lệ bộc lộ giảm dần là độ 2, độ 3, độ 4 và độ 1 (63,7%, 45,2%, 33,3% và 21,6%, theo thứ tự). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CK20 giữa các độ mô học thấp và cao của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó độ thấp có tỷ lệ dương tính là 68,1%, độ cao chỉ có 44,1% dương tính. Điều đó có nghĩa là mức độ bộc lộ của CK20 giảm theo độ biệt hóa. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với CK20 và tổn thương xâm nhập thành ruột, và xâm nhập viêm, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với CK20 và xâm nhập mạch và hoại tử u.

Theo nghiên cứu của các tác giả khác, hầu hết (80% đến 100%) ung thư biểu mô tuyến dương tính mạnh và lan tỏa với CK20, nhưng chỉ có một số u âm tính hoặc chỉ dương tính dương ỏ. Trong nghiên cứu của Kende và CS (2003), những ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao và biệt hóa vừa của đại tràng, bao gồm ruột thừa, có kiểu hình CK7-/CK20+ trong hầu hết các trường hợp, cũng như những carcinoid tế bào nhân, nhưng một nửa số ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa, có bộc lộ khác thường cũng như hầu hết carcinoid/ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp tế bào hình cốc.

Trong một nghiên cứu so sánh sự bộc lộ của CK7 và CK20 giữa ung thư biểu mô tuyến của dạ dày và đại tràng của Park và CS (2002), 71% (207/289) những ung thư biểu mô dạ dày dương tính với CK7, trong khi chỉ 9% (21/225) ung thư biểu mô đại trực tràng dương tính với CK7; 41% (117/289) các ung thư biểu mô dạ dày và 73% (165/225) ung thư biểu mô đại trực tràng dương tính với CK20, CK7-/CK20+ có tỷ

lệ cao nhất (68%) trong ung thư biểu mô đại trực tràng và phụ thuộc vào độ mô học của u (75% độ thấp so với 52% độ cao). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính chung của CK7 trong ung thư biểu mô đại trực tràng là 9,2%, tương tự như kết quả nghiên cứu của Park là 9%. Theo nghiên cứu của Yu và CS (2007) trên 68 trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng cho thấy tỷ lệ bộc lộ dương tính của CK20 là 89,7% và của CK7 là 35,7%.

Theo Goldstein và CS (2000), về hóa mô miễn dịch, một kiểu hình CK7-/CK20+ thiên về u tiên phát của đại tràng trong khi CK7+/CK20- thiên về di căn.

Bảng 4.2. Tỷ lệ bộc lộ CK7 theo các tác giả

Tác giả	n	CK7 (%)	CK20 (%)
Park và CS (2002)	225	9	73,0
Yu và CS (2007)	68	35,7	89,7
Chu Văn Đức (2014)	174	9,2	59,1

Bảng trên cho thấy tỷ lệ dương tính của CK7 trong ung thư biểu mô đại trực tràng có giới hạn từ 9% đến 35,7% và tỷ lệ dương tính của CK20 có giới hạn từ 59,1% đến 89,7%. Điều đó cũng có nghĩa là CK7-/CK20+ là kiểu của hình miễn dịch u tiên phát của đại tràng

CK19

Tỷ lệ bộc lộ của CK19 trong nghiên cứu của chúng tôi là 96,5%. Tất cả các trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhân và ung thư biểu mô tùy đều dương tính với CK19 (100%). Có 98,1% các ung thư biểu mô tuyến và 83,3% ung thư biểu mô nhầy dương tính với CK19. Có 3/5 (60%) trường hợp ung thư biểu mô không biệt hóa dương tính với CK19. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ của CK19 với các typ mô bệnh học. Theo độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến, độ 3 và độ 2 có tỷ lệ dương tính cao với CK19 (100% và 96,3% theo thứ tự). Độ 4 có tỷ lệ dương tính là 66,7%. Độ 1 chỉ có 28,1% các trường hợp dương tính với CK19. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong bộc lộ CK19 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong bộc lộ CK19 giữa các độ mô học thấp và cao của ung thư biểu mô tuyến ($p > 0,05$). Có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bộc lộ CK19 với xâm nhập thành ruột và hoại tử u ($p > 0,05$), nhưng không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bộc lộ CK19 với xâm nhập mạch và xâm nhập viêm.

Nghiên cứu của Terada và CS (2013) về sự bộc lộ của cytokeratin trong ung thư biểu mô tế bào nhân của đại trực tràng đã phát hiện tỷ lệ bộc lộ của CK19 là 58%. Nghiên cứu của các tác giả đã chỉ rõ các kiểu hình CK7-/CK20+, CK7-/CK19+ và CK7-/CK20- là những kiểu hình chiếm ưu thế có ý nghĩa trong ung thư biểu mô tế bào nhân đại trực tràng.

Nghiên cứu của Zhang và Zheng (2010) cho kết quả là CK7 bộc lộ thấp hoặc không bộc lộ trong ung thư đại tràng, trong khi CK19 bộc lộ cao trong ung thư đại trực tràng và CK7-/CK19+ có thể là đặc điểm bộc lộ của ung thư đại tràng.

CDX-2

Tỷ lệ bộc lộ của CDX-2 trong nghiên cứu của chúng tôi là 70,7%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CDX-2 giữa các typ mô bệnh học, trong đó ung thư biểu mô tế bào nhân có tỷ lệ dương tính cao nhất (100%), ung thư biểu mô nhầy có 75% số trường hợp dương tính và ung thư biểu mô tuyến có 71,2% số trường hợp. Ung thư biểu mô tùy âm tính với CDX-2. Có sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CDX-2 giữa các độ biệt hóa ($p<0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 2 (75%), độ 4 (66,7%), độ 3 (54,8%) và độ 1 (21,6%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với CDX-2 giữa các độ mô học ($p<0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 2 (75%), độ 4 (66,7%), độ 3 (54,8%) và độ 1 (21,6%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với CDX-2 và các tổn thương xâm nhập thành ruột, xâm nhập mạch, hoại tử và xâm nhập viêm.

Các tác giả nước ngoài cũng đã công bố các kết quả khác nhau về sự bộc lộ của CDX-2 trong ung thư biểu mô đại trực tràng. Trong nghiên cứu của Moskaluk và CS (2003), những ung thư biểu mô tuyến đại tràng nhuộm dương tính mạnh với CD2 trong 90% các trường hợp, trong khi các ung thư biểu mô tuyến của dạ dày, thực quản và buồng trứng (các typ dạng nội mạc và nhầy) có nhuộm dương tính lan tỏa chỉ trong 20 đến 30% các trường hợp.

Theo kết quả nghiên cứu của Delott và CS (2005), nhuộm CDX-2 dương tính ở 71,8% (51/71) ung thư đại trực tràng, bao gồm 74,5% các ung thư biểu mô biệt hóa cao hoặc vừa và 65% các u độ cao. Trong các u độ cao, 71,4% (5/7) u nhầy, 100% các u tế bào nhẵn (3/3) và 50% (5/10) các u kém biệt hóa dương tính với CDX-2. Các tác giả đi đến kết luận là CDX-2 là một dấu ấn có lợi trong việc xác định biệt hóa typ ruột, hiếm khi thấy trong các u từ các vị trí khác được đánh giá và có thể có lợi trong việc xác định vị trí nguồn gốc của một số u di căn, tuy nhiên CDX-2 không phải là một dấu ấn nhạy cho ung thư biểu mô đại trực tràng kém biệt hóa.

Trong nghiên cứu của Kaimaktchiev và CS (2004), CDX-2 nhuộm nhân mạnh trong 82,7% của 1109 ung thư biểu mô đại tràng nói chung và 81,8% của các biến thể nhầy, không có sự khác biệt có ý nghĩa trong nhuộm của các u biệt hóa cao (96%) và các u biệt hóa vừa (90,8%, $= 0,18$), nhưng các u kém biệt hóa có bộc lộ chung giảm (56,0%, $p < 0,000001$). Các tác giả đã đi đến kết luận CDX-2 là một dấu ấn nhạy và đặc hiệu cho ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, mặc dù sự bộc lộ của nó giảm trong các u độ cao.

Bảng 4.3. Tỷ lệ bộc lộ CDX-2 theo các tác giả

Tác giả	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ % (+)
Moskaluk và CS (2003)	71	90
Kaimaktchiev và CS (2004)	1109	82,7
Delott và CS (2005)	71	71,8
Chu Văn Đức (2014)	174	70,7

Her-2/neu.

Tỷ lệ bộc lộ của Her-2/neu (3+) trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,9%. Chỉ có ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô nhầy dương tính với Her-2/neu với tỷ lệ thấp (11,8% và 8,3% theo thứ tự). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Các typ khác đều âm tính. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Her-2/neu giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p<0,05$), trong đó tỷ lệ cao nhất là độ 1 (28,8%), sau đó là độ 2 (20%) và độ 3 (12,9%). Độ 4 không có trường hợp nào dương tính với Her-2/neu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Her-2/neu của các độ mô học thấp và cao ($p>0,05$), tỷ lệ dương tính của cả 2 độ đều là 11,8%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của Her-2/neu với các tổn thương xâm nhập thành ruột, hoại tử u và

xâm nhập viêm ($p<0,05$), nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ dương tính của Her-2/neu với xâm nhập mạch ($p>0,05$)

Nhiều nghiên cứu của các tác giả trong nước và nước ngoài đã nghiên cứu về tần suất bộc lộ của Her-2/neu và ý nghĩa của nó trong ung thư biểu mô đại trực tràng. Theo Song và CS (2014), Her-2/neu là một đích điều trị ung thư có hiệu quả. Tuy nhiên, những báo cáo về tỷ lệ bộc lộ của nó trong ung thư biểu mô đại trực tràng có sự khác biệt lớn. Nghiên cứu của các tác giả nhằm mục đích phát hiện sự bộc lộ của Her-2/neu trong ung thư đại trực tràng khi sử dụng kháng thể Her-2/neu đơn dòng của thọ SP3 và 4B5. Sự bộc lộ quá mức của Her-2/neu (2+ và 3+) là 7,5% (8/106) với kháng thể 4B5 và 3,8% (4/106) với kháng thể SP3. Cả hai kháng thể nhuộm 3 trường hợp Her-2/neu 3+ và FISH khẳng định sự khuếch đại Her-2/neu không xảy ra ở những trường hợp này. Trong nghiên cứu của các tác giả, kháng thể 4B5 nhạy cảm hơn SP3 trong phát hiện Her-2/neu của ung thư biểu mô đại trực tràng. Chỉ có 2,8% bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng có thể hưởng lợi ích từ điều trị kháng thể đơn dòng. Trong nghiên cứu của Park và CS (2007) về sự bộc lộ của Her-2/neu trong ung thư đại trực tràng, 65/137 (47,4%) bệnh nhân được xác định bằng hóa mô miễn dịch có bộc lộ quá mức protein Her-2/neu. Sự khuếch đại gen Her-2/neu được phát hiện ở 2 bệnh nhân bằng FISH. Những u có bộc lộ quá mức Her-2/neu có tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật cao hơn (39,3% so với 14,6%, $p=0,013$). Những bệnh nhân có bộc lộ quá mức Her-2/neu kết hợp với tỷ lệ sống thêm 3 năm kém (70,8% so với 83,7%) và tỷ lệ sống thêm 5 năm kém (55,1% so với 78,3%, $p<0,05$). Như vậy, sự bộc lộ quá mức của Her-2/neu có thể là một yếu tố tiên lượng độc lập ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

Bảng 4.4. Tỷ lệ bộc lộ Her-2/neu theo các tác giả

Tác giả	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ % (+)
Park và CS (2007)	133	47,5
Lim và CS (2013)	95	25
Pappas và CS (2013)	51	3,9
Song và CS (2014)	106	7,5
Shin và CS (2014)	266	30,1
Vũ Hồng Minh Công và CS (2014)	117	29,1
Chu Văn Đức (2014)	174	10,9

Như vậy, tỷ lệ bộc lộ của Her-2/neu thay đổi trong một giới hạn rộng, từ 3,9% đến 47,5%.

MUC-1

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dương tính của MUC-1 trong toàn bộ bệnh nhân là 79,9% và trong nhóm ung thư biểu mô tuyến là 80,4%.. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với MUC-1 giữa các typ mô bệnh học ($p<0,005$), trong đó ung thư biểu mô tế bào nhẵn có tỷ lệ dương tính cao nhất (100%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến (80,4%), ung thư biểu mô nhầy và ung thư biểu mô không biệt hóa đều có 75% các trường hợp dương tính, ung thư biểu mô tùy âm tính với MUC-1. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-1 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p<0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 4 (100%), độ 3 (86,7%), độ 2 (75%) và độ 1 (24,4%). Như vậy có sự liên quan đảo ngược có ý nghĩa thống kê giữa bộc lộ của MUC-1 với

độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến, độ biệt hóa càng thấp, tỷ lệ bội lạc của MUC-1 càng tăng. Sự bội lạc của MUC-1 có thể có ý nghĩa tiên lượng xấu hơn. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-1 giữa các độ mô học của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ dương tính của độ cao là 85,3% và độ thấp là 78,9%. Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-1 và các tổn thương xâm nhập thành ruột ($p < 0,05$), nhưng không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-1 và các tổn thương xâm nhập mạch, hoại tử u và xâm nhập viêm ($p > 0,05$).

Đã có một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về bội lạc của MUC-1 trong ung thư biểu mô đại trực tràng. Trong nghiên cứu của Matsuda và CS (2000), 86 ung thư biểu mô đại trực tràng được thu thập từ những bệnh nhân được cắt bỏ u. Các tiêu bản được nhuộm miễn dịch với MUC-1, MUC-2 và p53. Trong 86 trường hợp, 37 (43%) dương tính với MUC-1, 28 (33%) dương tính với MUC-2 và 59 (69%) bội lạc quá mức p53. Sự khác biệt chỉ được phát hiện trong tỷ lệ dương tính của MUC-1 với độ sâu của xâm nhập u.

Theo nghiên cứu của Yu và CS (2007) tỷ lệ dương tính của MUC-1 là 0,07% trong niêm mạc đại trực tràng bình thường, 12,7% trong u tuyến đại trực tràng và 45,3% trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Tỷ lệ dương tính của MUC-2 là 100% trong niêm mạc đại trực tràng bình thường, 90,0% trong u tuyến và 52,6% trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. Trong ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng, sự bội lạc của MUC-1 và MUC-2 liên quan với độ biệt hóa u, sự xâm nhập và di căn hạch bạch huyết ($n = 150$).

Trong nghiên cứu của Jang và CS (2002), sự bội lạc của MUC-1, MUC-2 và protein 53 đã được đánh giá bằng hóa mô miễn dịch, trong 97 trường hợp ung thư, 44 (45%) dương tính với MUC-1, 39(40%) dương tính với MUC-2 và 58 (59%) có bội lạc quá mức của p53. Sự đồng bội lạc của MUC-1 với p53 và bội lạc kép MUC-1 và MUC-2 có tỷ lệ cao hơn của di căn hạch.

Bảng 4.5. Tỷ lệ bội lạc MUC-1 theo các tác giả

Tác giả	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ % (+)
Masuda và CS (2000)	86	43
Huang và CS (2002)	126	42,1
Jang và CS (2002)	97	45
Baldus và CS (2004)	205	50
Yu và CS (2007)	150	45,3
Chu Văn Đức (2014)	174	79,9

MUC-2

Tỷ lệ dương tính của MUC-2 trong tổng số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 48,3% và tỷ lệ dương tính của MUC-2 trong nhóm ung thư biểu mô tuyến là 47,1%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với MUC-2 giữa các typ mô bệnh học ($p < 0,005$), trong đó ung thư biểu mô nhày và ung thư biểu mô tế bào nhày có tỷ lệ dương tính cao (75% và 66,7% theo thứ tự). Ung thư biểu mô tuyến có 47,1% dương tính và ung thư biểu mô không biệt hóa có 25% các trường hợp dương tính. Ung thư biểu mô tùy âm tính với MUC-2. Như vậy ung MUC-2 đặc hiệu hơn cho ung thư biểu mô nhày và ung thư biểu mô tế bào nhày. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-2 giữa các độ biệt hóa của ung

thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ từ cao nhất đến thấp dần là độ 4 (66,7%) và độ 3 (45,2%), độ 2 (41,3%) và độ 1 (16,5%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính của MUC-2 giữa các độ mô học của ung thư biểu mô tuyến ($p > 0,05$), tỷ lệ dương tính của cả 2 độ đều là 47,1%. Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-2 và các tổn thương xâm nhập mạch, hoại tử u tồn ($p < 0,05$), nhưng không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của MUC-2 với tổn thương xâm nhập thành ruột và xâm nhập viêm ($p > 0,05$).

Bảng 4.6. Tỷ lệ bội lạc MUC-2 theo các tác giả

Tác giả	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ % (+)
Masuda và CS (2000)	86	33
Huang và CS (2002)	126	36,5
Jang và CS (2002)	97	40
Yu và CS (2007)		52,6
Elzaheid và CS (2013)		49,7
Chu Văn Đức (2014)	174	48,3

Ki-67

Tỷ lệ bội lạc của Ki-67 trong nghiên cứu của chúng tôi là 68,4%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Ki-67 giữa các typ mô bệnh học, trong đó ung thư biểu mô tế bào nhày, ung thư biểu mô tùy và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết có tỷ lệ dương tính cao nhất (100%), ung thư biểu mô nhày và không biệt hóa có 75% số trường hợp dương tính. Ung thư biểu mô tuyến có 66,7% số trường hợp dương tính. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Ki-67 giữa các độ biệt hóa ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ cao nhất là độ 2 và độ 3, đều là 70%, Độ 4 có tỷ lệ dương tính là 33,3% và độ 1 có tỷ lệ thấp nhất (17,3%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với Ki-67 giữa các độ mô học thấp và cao ($p > 0,05$), trong đó độ thấp là 67,2% và độ cao là 67,6%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với Ki-67 và các tổn thương xâm nhập thành ruột, hoại tử đám lớn và xâm nhập lympho – tương bào nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính với Ki-67 và xâm nhập mạch.

Nhiều công trình trong và ngoài nước đã đề cập đến tần suất và ý nghĩa của bội lạc Ki-67 trong ung thư biểu mô đại trực tràng. Trong nghiên cứu của Vũ Hồng Minh Công và CS (2014), tỷ lệ bội lạc Ki-67 là 89,7%. Nghiên cứu của He và CS (2010) cho thấy tỷ lệ dương tính của bội lạc p53 và Ki-67 trong các mẫu mô ung thư đại trực tràng được xét nghiệm (126 trường hợp) là 55,56% và 53,58%. Sự bội lạc của p53 và Ki-67 liên quan với tiên lượng của bệnh nhân trong ung thư đại trực tràng.

Trong nghiên cứu của Shin và Cs (2014), tỷ lệ bội lạc của p53, C-erbB2 và Ki-67 trong 266 bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng là 60,9%, 30,1% và 74,4% các mẫu theo thứ tự.

Bảng 4.7. Tỷ lệ bội lạc Ki-67 theo các tác giả

Tác giả	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ % (+)
He và Cs (2010)	126	53,58
Ahmeh và Cs (2012)	50	62
Shin và Cs (2014)	266	74,4
Vũ Hồng Minh Công và CS (2014)	117	89,7
Chu Văn Đức (2014)	174	68,4

P53

Nhiều công trình trong và ngoài nước đã công bố các kết quả nghiên cứu hóa mô miễn dịch của p53 trong ung thư biểu mô đại trực tràng. Trong nước, nghiên cứu của Vũ Hồng Minh Công và CS (2014) đã cho kết quả tỷ lệ bộc lộ p53 là 57,3% các trường hợp ung thư biểu mô đại trực tràng.

Trong nghiên cứu của Huh và CS (2010), nhuộm p53 dương tính được phát hiện phổ biến hơn trong ung thư biểu mô tuyến điển hình so với ung thư biểu mô nhầy (49% so với 17%, $p = 0,007$) và trong ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa cao và vừa so với ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa (50% so với 32%, $p = 0,03$). Mức độ bộc lộ protein p53 liên quan với di căn hạch ($p < 0,001$) và giai đoạn TNM của ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng ($p = 0,006$). Sự bộc lộ của protein p53 liên quan với xu hướng tăng xâm nhập bạch mạch huyết quản ($p = 0,058$).

Tỷ lệ bộc lộ của p53 trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,7%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với p53 giữa các typ mô bệnh học, trong đó ung thư biểu mô tế bào nhẵn có tỷ lệ dương tính cao nhất (66,7%), sau đó là ung thư biểu mô không biệt hóa (50%), ung thư biểu mô tuyến (39,3%) và ung thư biểu mô nhầy (33,3%). Các trường hợp ung thư biểu mô tủy và ung thư biểu mô thần kinh nội tiết đều âm tính với p53. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với p53 giữa các độ biệt hóa của ung thư biểu mô tuyến ($p < 0,05$), trong đó tỷ lệ cao nhất là độ 2 và độ 3 (41,3% và 38,7% theo thứ tự). Độ 1 chỉ có 10,8% dương tính và độ 4 là 0%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỷ lệ dương tính với p53 giữa các độ mô học thấp và cao ($p > 0,05$), trong đó độ thấp là 40,3% và độ cao là 35,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ dương tính của p53 và các tổn thương xâm nhập thành ruột và xâm nhập mạch ($< 0,05$), nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ dương tính với p53 với hoại tử u đám lớn và xâm nhập lympho - tương bào ($> 0,05$).

Bảng 4.8. Tỷ lệ bộc lộ p53 theo các tác giả

Tác giả	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ % (+)
Lazaris và CS (1995)	60	46,6
Salen và CS (1998)		65
Curtin và CS (2004)		61
Cohen và CS (2008)	171	55,8
Georgescu và CS (2007)	41	58,53
Vũ Hồng Minh Công và CS (2014)		57,3
Shin và Cs (2014)	266	60,9
Chu Văn Đức (2014)	174	39,7

Ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn

Nói chung ung thư biểu mô tế bào nhẵn của đại tràng có hình thái nhuộm CK7, CK20 và CDX-2 tương tự như ung thư biểu mô tuyến của đại tràng. Tuy nhiên, một tỷ lệ cao hơn các ung thư biểu mô tế bào nhẵn dương tính với MUC-2 (100%) và MUC-5AC (89%) và một tỷ lệ ít hơn dương tính với E.cadherin. Theo nghiên cứu của Tereda và Cs (2013), nhuộm hóa mô miễn dịch các mẫu sinh thiết của 12 trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẵn của đại trực tràng cho kết quả là CDX-2 dương tính ở 93%, p53 ở 75% và Ki-67 ở 100% các mẫu.

Ung thư biểu mô tủy

Theo Winn và CS (2008), ung thư biểu mô không biệt hóa hoặc ung thư biểu mô tủy được đặc trưng bởi hình ảnh mô học đặc biệt và tiên lượng tương đối tốt hơn so với ung thư biểu mô đại tràng không biệt hóa. Hai typ này có thể khó phân biệt trên xét nghiệm mô học thông thường. Chỉ có một số nghiên cứu giới hạn về hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tủy. Những nghiên cứu này gợi ý rằng sự mất biệt hóa ruột được thể hiện là tỷ lệ phần trăm âm tính cao của CDX-2. Nghiên cứu của các tác giả đã chỉ rõ tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa của ung thư biểu mô tủy so với ung thư biểu mô đại tràng kém biệt hóa có mất nhuộm yếu tố phiên mã ruột CDX-2. CDX-2 dương tính ở 19% ung thư biểu mô tủy và 55% ung thư biểu mô không biệt hóa ($p = 0,003$). MUC-1 và MUC-2 dương tính ở 67% và 60% theo thứ tự. Như vậy ung thư biểu mô tủy đại tràng còn giữ được mức độ biệt hóa ruột có ý nghĩa như được chứng minh bằng tỷ lệ cao nhuộm với MUC-1 và MUC-2.

KẾT LUẬN

1. Về mô học

Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (87,9%), sau đó là ung thư biểu mô nhầy (6,7%), ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm 2,3%, ung thư biểu mô tế bào nhẵn chiếm tỷ lệ thấp (1,7%). Ung thư biểu mô tủy chỉ có 1 trường hợp (0,6%). Xếp độ theo biệt hóa của u: độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (52,3%), sau đó là độ 1 (25,4%) và độ 3 (20,3%). Độ 4 chỉ có ba trường hợp chiếm 2%. Tổn thương xâm nhập thanh mạc (78,7%), xâm nhập mạch (44,9%), hoại tử đám lớn (34,6%), xâm nhập lympho - tương bào (67,3%).

2. Về hóa mô miễn dịch

2. Về hóa mô miễn dịch

- Các dấu ấn bộc lộ thấp: CK7 (9,2%), Her-2/neu (10,9%), p53 (39,7%), MUC-2 (48,3%).

- Các dấu ấn bộc lộ cao: CK20 (62,7%), Ki-67 (68,4%), CDX-2 (70,7%), MUC-1 (79,9%), CK19 (96,5%).

- Kiểu hình CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) còn đặc trưng cao cho ung thư biểu mô đại trực tràng so với kiểu hình CK7-/CK20+.

3. Về mối liên quan

- Có liên quan có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ CK19, CK20, CDX2, P53, Ki-67 dương tính với các typ MBH, ĐBH, ĐMH của UTBMT, xâm nhập thành ruột và xâm nhập lympho - tương bào ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ dương tính của MUC-1 có sự liên quan có ý nghĩa thống kê với ĐBH, ĐMH và tổn thương xâm nhập thành ruột ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ dương tính của MUC-2 có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các typ MBH, ĐBH, ĐMH, các tổn thương xâm nhập mạch và hoại tử đám lớn ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Kiểu hình CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) còn đặc trưng cao cho ung thư biểu mô đại trực tràng so với kiểu hình CK7-/CK20+. Do đó, có thể sử dụng kiểu hình miễn dịch 3 dấu ấn trên trong việc chẩn đoán phân biệt ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng với các ung thư biểu mô tuyến của các cơ quan khác đi căn đến đại trực tràng, cũng như chẩn đoán xác định ung thư biểu mô đại trực tràng đi căn đến các cơ quan khác.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CC) is a common disease in the world, each year, nearly 800,000 people are diagnosed of colon cancer and about half a million of people die of this disease.

There has considerable difference in the rate of colorectal cancer between regions Worldwide. In developed countries, this rate is 4-10times higher than that of the developing countries. In Vietnam, CC is ranked in the fifth position after gastric, lung, breast, throat cancer. To treat CC effectively, people must base on prognostic factors. Furthermore, classical prognostic factors such as stage of disease, histologic type, histologic level. At the present, researchers are intensively studying molecular pathogenesis and gene to find out other prognostic factors related to clinical results

The advent of immunohistochemistry technique helps histopathological classification of CC and become an effective method for diagnosis, classification, treatment and prognosis evaluation, especially the tumors which are undifferentiated or poorly differentiated. In Vietnam, many studies conducted on CC mainly focused on epidemiological, clinical and treatment aspects, but few studies are conducted on colorectal carcinoma under classification of WHO in 2000 as well as researches on exposure of immune markers of the colorectal carcinoma by immunohistochemical staining (IS) and their correlation with histopathologic characteristics in the CC. This fact has stemed us to conduct project "Study on the expression of some immunohistochemical markers and their correlations with histopathological features of colorectal carcinomas" with the following targets:

1. Determine the histopathological types of the *colorectal carcinoma based on WHO in 2000*
2. *Evaluate correlation between some immunohistochemical markers and the histopathological characteristics of colorectal carcinoma*

NECESSITY OF THE PROJECT.

Initial diagnosis of colorectal cancer is often confused with other gastrointestinal diseases because the symptoms of the disease are not typical, It requires many methods to diagnose. The disease is increasingly tending to thrive because of food unsafety, pollution of water supplies. The diagnosis is now only identified basing on the normal HE staining, this method is not qualified to determine the types of cells, as well as changes in cells at the molecular level. The researches conducted on the application of immunohistochemistry in the diagnosis of colorectal cancer are still limited, few researches on the exposure of gene products as well as the antigen in cells of Colon cancel pathology. Immunohistochemistry is not only useful in distinguishing between benign and malignant tumors, different subtypes, but also can determine the origin of metastatic lymph nodes from the unknown nodes and prognosis.

PRACTICAL SIGNIFICANCE AND NEW CONTRIBUTIONS

4. One more, the histopathological type of colorectal carcinoma is identified according to WHO in 2000
5. Via immunohistochemical staining, phenotypes CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) detected is highly characterized for colorectal carcinoma compared with CK7-/CK20+.
6. It is possible to use the immunophenotype CK7 (-) / CK19 (+) / CDX-2 (+) in the differential diagnosis between colorectal carcinoma and other carcinoma of colorectal metastases, and in indentification of colorectal carcinoma which is

metastatic to other organs

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Epidemiology of colorectal cancer

According to the International Organization for cancer prevention (UICC), it is estimated that each year, about 800,000 people get colorectal cancer worldwide. In the developed countries, the rate of diseases is much higher, there was no change in the frequency of disease and mortality.

In Vietnam, colorectal cancer is ranked in the fifth after gastric, lung, breast, throat cancer and this trend is growing up. According to statistics of the K hospital, the percentage of colorectal cancer is 9% out of total cancer patients. Cancer recognition in Hanoi and Ho Chi Minh City population in 2001 showed CC is ranked in the 4th in men and 3rd in women

1.2 Histopathology of colorectal carcinoma

CC is mostly adenocarcinoma which accounts for 95% to 98%. According to the World Health Organization in 2000, colorectal carcinoma includes the following types

- Adenocarcinoma: depending on changes of gland and route structure, adenocarcinoma is divided into the following categories:
 - + Highly-differentiated adenocarcinoma: lesions with the formation of large and clear glands to the columnar epithelial cells
 - + Intermediate-differentiated adenocarcinoma: lesions predominating in the tumor is the intermediate between the highly-differentiated adenocarcinomas and poorly-differentiated adenocarcinoma
 - + Poorly-differentiated adenocarcinoma: Lesions are unclear glands with poorly-differentiated epithelial cells.
- Mucous gland carcinoma: tumor cells produce more mucus forming the node cells or mucus-filled pores
- Ring cell carcinoma: ring-shaped cells containing mucus have less intention to making a gland or route
- Small cell carcinoma.
- Squamous-cell carcinoma.
- Squamous-cell carcinoma gland.
- Medullary carcinoma
- Undifferentiated carcinoma

1.3 The immunohistochemical markers are made in research.

CK7, CK19, CK20, CDX-2, Ki-67, p53, Her-2/neu, Muc-1, Muc-2

1.4 The domestic and international research on the role of immune markers in the diagnosis of the colorlectal carcinoma

1.4.1 in the world

Many pathologists in the world had presented their certain viewpoint in the study of one or more of immunohistochemical markers in colorlectal carcinoma such as Park et al (2002); Kende et al (2003); Yu et al (2007); In addition, it should mention to researches conducted to provide the characteristic phenotype of colorectal carcinoma by Delott et al (2005), Zhang and Zheng (2010), Tereda et al (2013), Shin et al (2014)

1.4.2 In the domestic

Previously, some authors such as Hoang Kim Ngan et al (2006), Trinh Tuan Dung and cs (2007) has made the study of diagnosis of colorectal cancer based on the expression of some markers of tissue immune. However, the number of markers is not much, no update is the latest classification of the world.

CHAPTER 2 RESEARCH SUBJECT AND METHODOLOGY

2.1. Study subjects

Study subjects include 174 patients histopathologically diagnosed with colorectal carcinoma on surgical specimens in K and Tri Duc hospital from 10/2010 to 5/2014. The biopsy tissue specimens was transferred to the Center for research and early detection of cancer for immunohistochemical staining

2.2. Methodology

Research methodology described is cross-sectional and retrospective

2.2.1 Histological studies

2.2.1.1 Histological classification

All case studies are based on the template cut from paraffin blocks with the specimens fixed by 10% formalin, processed in accordance with the normal histology and diagnosed as colorectal carcinoma based on hematoxylin - eosin staining template. Reading the results and histopathological classification is according to the classification of the World Health Organization in 2000.

2.2.1.2. arrangement of differentiation and histology

We classify differentiation and histology of colorectal according to the system wIHC is the most commonly used system approved by the World Health Organization (WHO) and the AJCC. Differentiation: is divided into 5 levels and histological level is classified into 2 levels, low and high.

2.2.2 Immunohistochemical study

The blocks diagnosed colorectal carcinoma were cut and stained with markers CK7, CK19, CK20, CDX-2, Ki-67, p53, Her-2 / neu, Muc-1 , Muc-2

2.3. Research indicators

2.3.1. Age and gender.

2.3.2. Clinical characteristics

2.3.3. Stage of the disease

Based on the TNM classification system, patients will be converted to the Dukes classification system.

2.3.4. The histological criteria

Histopathological classification: according to the World Health Organization in 2000.

- The differentiation: is divided into 5 levels and histology is divided into 2 levels: low and high under Compton et al (2000) and Greene et al (2002).

- Evaluation of intrusion into the intestine, inflammatory and vessel infiltration, and tumor necrosis via CC specimen

- Assess the status of lymph node metastasis through lymph node biopsy.

2.3.5. The immunohistochemical criteria

The immunohistochemical markers were examined basing on expression of immunohistochemical markers by: histological type, differentiation of the gland

carcinoma, the histology of the gland carcinoma. The types of lesions penetrated into the intestinal wall, vessels, necrosis and lymphocyte-cytoplasm

2.4 Date processing

- + The patients were registered information and data encryption

- + Analysis of clinical features, histopathology and the expression of the markers of CC by software 15.0

- + Correlation is considered significant when tested with $p < 0.05$. The statistics are made with confidence of 95% (1- α), errors 0.05.

2.5 EtIHC aspects of research

The research proposal has been reviewed and approved by the Proposal approval Board of Hanoi Medical University. This topic also belongs to the project of the Centre for research and early detection of cancer under the Association of Science and Technology of Vietnam "multi-center study is aimed to collect residual tissues after surgery and biological fluids from the study subjects who get cancer as well as biological fluids taken from healthy volunteers to study about the genome, the protein, and biomarker "research proposal no AST-FPB- 005-VN, the project had been approved by EtIHCs Board of Hanoi Medical University

CHAPTER 3: RESEARCH FINDINGS

3.1. General characteristics of research subjects

3.1.1. Age-based patient distribution characteristics

Table 3.1. Age group-based patient distribution characteristics

Age group	n	Percentage %
≤ 30	3	1,6
31-39	9	5,2
40-49	32	18,4
50-59	57	32,8
≥ 60	73	42,0
Total	174	100

Remarks: Age equal or larger than 60 gets the highest proportion (42%), followed by 50-59 years (32.8%). 40-49 years old accounted for 18.4%. 31-39 have a low rate (5.2%), only 3 cases are smaller than 30 years of age, accounting for 1.6%.

Age-based distribution characteristics <40 and ≥ 40: age ≥ 40 takes the majority with (93,1%). age <40 only accounts for 6.9%. the average age falls on 56,79 ± 12,54. The smallest and highest age is 20 and 83, respectively

3.1.2. Gender-based distribution characteristics

Table 3.2. Gender-based patient distribution characteristics

Gender	n	Percentage %
Male	80	46,0
Female	94	54,0
Total	174	100

Remarks: females get a higher percentage than male (54% compared with 46%). Male/female proportion is 0.85

Some clinical characteristics: Colorectal cancer have a higher rate compared with rectal cancer, according to the proportion (85.1% versus 14.9%).

Classification of colorectal cancer stage according to Dukes: Dukes B stage cancer accounted for the highest percentage (75.3%), followed by the Dukes C at a rate of 23%, Dukes D has only 1 case (0.6%) and early Dukes A has 2 cases (1.1%).

Table 3.3. Status of lymph node metastasis

lymph node metastasis	n	Percentage %
metastasis	41	23,6
No metastasis	133	76,4
Total	174	100%

Remarks: Lymph node metastasis caused by CC accounts for 23.6%, CC without lymph node metastasis accounts for a higher proportion (76.4%).

3.2 Histopathology of colorectal carcinoma

Table 3.4. Classification of histopathological type based on WHO 2000

MBH	n	Percentage %
Gland carcinoma	153	87,9
Mucus carcinoma	12	6,9
Ring cell carcinoma	3	1,7
Undifferentiated carcinoma	5	2,9
Marrow carcinoma	1	0,6
Total	174	100

Remark: Adenocarcinoma gets the highest percentage with (87,9%), followed by Mucus carcinoma (6,9%), Undifferentiated carcinoma accounts for 2,9%, Ring cell carcinoma is (1,7%) and Marrow carcinoma has only one case (0,6%).

Table 3.5. Arrangement of adenocarcinoma differentiation

Differentiation	n	Percentage %
Level 1	39	25,4
Level 2	80	52,3
Level 3	31	20,3
Level 4	3	2,0
Total	153	100

Remark: Level 2 accounts the highest percentage (52,3%), followed by level 1 (25,4%), level 3 is (20,3%). Level 4 has 3 cases, accounting 2%.

Histological low and high level of Gland carcinoma: this kind of classification results low-level colorectal cancer accounts the majority with (77.8%), only 22.2% classified into high level.

Intrusion of intestinal wall, vessels, larger necrosis and lymphocyte -cytoplasm: lesions penetrated into serous account the highest percentage (78.7), followed by muscle infiltration (20.1%), lesions localized in the lower mucosa account for a low percentage (1.2%). 44.9% is the number of tissue intrusion, and larger necrosis accounts for 34.6% and lymphocyte-same cells accounts for 67.3%.

3.3. Results of expression of immunohistochemical markers

Table 3.6. Expression of immunohistochemical markers of all patients (n=174)

Markers	Positive cases	Percentage (%)
CK7	16	9,2

CK19	167	96,5
CK20	106	59,1
CDX-2	123	70,7
Ki-67	119	68,4
p53	69	39,7
Her-2/neu	19	10,9
MUC-1	139	79,9
MUC-2	84	48,3

Remarks: Markers revealed high-to-low expression percentages include CK19 (96,5%), MUC-1 (79,9%), CDX-2 (70,7%) and Ki-67 (68,4%), CK20 (59,1%), MUC-2 (48,3%), p53 (39,7%). other markers have a lower expression percentage including Her-2/neu (10,9%) and CK7 (9,2%).

Table 3.7. Expression of immunohistochemical markers of gland carcinoma

Markers	Positive cases	Percentage (%)
CK7	13	8,4
CK19	149	97,4
CK20	96	62,7
CDX-2	108	70,5
Ki-67	103	67,3
P53	60	39,2
Her-2/neu	19	11,7
MUC-1	123	80,4
MUC-2	72	47,1

Remarks: CK19 shown the highest rate of expression (97,4%), followed by MUC1 (80,4%), CDX-2 (70,5%), Ki-67 (67,3%) and CK20 (62,7%). markers revealing low positive rate include MUC-2 (47,1%), p53 (39,2%), and Her-2/neu (11,7%).

3.4. Relevance of some markers with histopathological characteristics

• CK7

Table 3.8. Relevance between expression of histopathological characteristics to CK7

IHC Histopathological type	CK7		p
	Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)	13	8,4	< 0,05
Mucus carcinoma (n=12)	1	8,3	
Ring cell carcinoma (n=3)	1	33,3	
Undifferentiated carcinoma (n=5)	1	20,0	
Marrow carcinoma (n=1)	0	0,0	

Remark: The histological type is in low positive rate for CK7. Ring cell carcinoma and undifferentiated carcinoma accounts for 33.3% and 20.0% respectively. Both adenocarcinoma 8,4% and mucus carcinoma are 8.3% of positive cases. Marrow carcinoma is negative for CK7. The difference between types brings statistical significance.

Table 3.9. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to CK7

IHC Difference	CK7		p
	Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)	1	0,7	

Level 2(n=80)	9	11,3	< 0,05
Level 3(n=31)	2	6,5	
Level 4(n=3)	1	33,3	

Remark: statistical relevance between expression of CK7 and differentiation of adenocarcinoma ($p < 0,05$).

Relevance between expression of histopathological level of adenocarcinoma to CK7: no relevance brings statistical significance between expression of CK7 and low or high differentiation of adenocarcinoma ($p > 0,05$).

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to CK7: relevance brings statistical significance between expression of CK7 with intestine wall infiltration, tissue, large necrosis ($p < 0,05$), but no lymphocyte-cytoplasm infiltration ($p < 0,05$).

• CK19

Table 3.10 Relevance between expression of histopathological types to CK19

Types	IHC	CK19		p
		Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)		150	98,1	< 0,05
Mucus carcinoma (n=12)		10	83,3	
Ring cell carcinoma (n=3)		3	100,0	
Undifferentiated carcinoma (n=5)		3	60,0	
Marrow carcinoma (n=1)		1	100	

Remark: Ring cell carcinoma and marrow carcinoma are positive to CK19 (100%). Adenocarcinoma and mucus carcinoma are 98,1% and 83,3% positive to CK19, respectively. Undifferentiated carcinoma is 3/5(60%) positive to CK19. The difference between types to CK19 brings statistical significance ($p < 0,05$).

Table 3.11. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to CK19

Difference	IHC	CK19		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		39	28,1	< 0,05
Level 2(n=80)		77	96,3	
Level 3(n=31)		31	100	
Level 4(n=3)		2	66,7	

Remark: level 3 and 2 have high positive rate to CK19 (100% and 96.3% respectively). Level 4 is 66.7% positive to CK19. Level 1 only accounted 28.1% of positive cases to CK19. there has difference that brings statistical significance in expression of CK19 among undifferentiated carcinoma ($p < 0,05$).

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to CK19: there has no difference that brings statistical significance in expression of CK19 between low and high histopathology of adenocarcinoma ($p > 0,05$).

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to CK19: appearing relevance that brings statistical significance between expression of CK19 with intestine wall infiltration, large necrosis ($p < 0,05$), but tissue and inflammatory infiltration ($p < 0,05$).

• CK20

Table 3.12. Relevance between expression of histopathological types to CK20

Types	IHC	CK20		p
		Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)		97	63,4	< 0,05
Mucus carcinoma (n=12)		4	33,3	
Ring cell carcinoma (n=3)		2	66,6	
Undifferentiated carcinoma (n=5)		2	40,0	
Marrow carcinoma (n=1)		1	100	

Remarks: marrow carcinoma, ring cell carcinoma and adenocarcinoma are highly positive to CK20 (100%, 66,6% and 63,4%, respectively). The difference between types to CK20 brings statistical significance ($p < 0,05$).

Table 3.13. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to CK20

Difference	IHC	CK20		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		30	21,6	< 0,05
Level 2(n=80)		51	63,7	
Level 3(n=31)		14	45,2	
Level 4(n=3)		1	33,3	

Remarks: There has difference that brings statistical significance in positive rate to CK20 between differentiated carcinoma ($p < 0,05$), in which levels disclosing gradually reduced rate are 2, 3, 4 and 1 (63,7%, 45,2%, 33,3% and 21,6%, respectively)

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to CK20: there has difference that brings statistical significance in positive rate to CK19 between low and high histopathology of adenocarcinoma ($p < 0,05$) in which low and high levels are 68.1% and 44.1% positive

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to CK20: appearing relevance that brings statistical significance between positive rate to CK20 and intestine wall infiltration, inflammatory infiltration, but no tissue filtration and large necrosis.

• CDX2

Table 3.14 Relevance between expression of histopathological types to CDX-2

Type	IHC	CDX-2		p
		Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)		109	71,2	< 0,05
Mucus carcinoma (n=12)		9	75,0	
Ring cell carcinoma (n=3)		3	100,0	
Undifferentiated carcinoma (n=5)		2	40,0	
Marrow carcinoma (n=1)		0	0	

Remarks: there has difference which brings statistical significance in positive rate to CDX-2 between histopathological types in which ring cell carcinoma accounts the highest rate (100%), followed by mucus carcinoma with 75% of positive cases and adenocarcinoma accounts for 71.2%. Marrow carcinoma is negative to CDX-2

Table 3.15. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to CK20

Level	IHC	CDX-2		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		30	21,6	< 0,05
Level 2(n=80)		60	75,0	
Level 3(n=31)		17	54,8	
Level 4(n=3)		2	66,7	

Remarks: There has difference that brings statistical significance in positive rate to CDX-2 between levels ($p<0,05$), in which levels disclosing gradually-reduced rate are 2 (75%), 4 (66.7%) and 3 (54.8%) and 1 (21.6%)

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to CDX-2: there has difference that brings statistical significance in positive rate to CDX-2 between low and high histopathology of adenocarcinoma ($p<0,05$) in which low and high levels are 68.1% and 44.1% positive, respectively

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to CDX-2 : appearing difference that brings statistical significance between positive rate to CDX-2 and intestine wall and tissue filtration, lymphocyte-cytoplasm infiltration and large necrosis.

- **Her-2/neu**

Table 3.16 Relevance between expression of histopathological types to Her-2/neu

Týp MBH	Her-2/neu		p
	Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)	18	11,8	>0,05
Mucus carcinoma (n=12)	1	8,3	
Ring cell carcinoma (n=3)	0	0,0	
Undifferentiated carcinoma (n=5)	0	0,0	
Marrow carcinoma (n=1)	0	0,0	

Remarks: only gland mucus carcinoma are positive to Her-2/neu at a low rate (11,8% and 8,3% respectively). Other types are negative. differentiation brings statistical significance ($p>0,05$).

Table 3.17. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to Her-2/neu

Level	HMMD	Her-2/neu		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		4	28,8	< 0,05
Level 2(n=80)		10	20,0	
Level 3(n=31)		4	12,9	
Level 4(n=3)		0	0,0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to Her-2/neu between levels of adenocarcinoma ($p<0,05$), in which the highest level is 1 (28,8%), followed by 2 (20%) and 3 (12,9%), no positive case shown by level 4 to Her-2/neu.

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to Her-2/neu: there has no difference that brings statistical significance in positive rate to Her-2/neu of low and high histopathology of adenocarcinoma ($p>0,05$) in which low and high levels are both 11.8% positive

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to Her-2/neu: appearing difference that brings statistical significance between positive rate to Her-2/neu and intestine wall infiltration lesions, lymphocyte-cytoplasm infiltration ($p<0,05$), and large necrosis, but tissue infiltration ($p>0,05$).

- **MUC-1**

Table 3.18. Relevance between expression of histopathological types to MUC-1

Type	IHC	MUC-1		p
		Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)		123	80,4	<0,05
Mucus carcinoma (n=12)		9	75,0	
Ring cell carcinoma (n=3)		3	100,0	
Undifferentiated carcinoma (n=5)		4	80,0	
Marrow carcinoma (n=1)		0	0,0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to MUC-1 between types of adenocarcinoma ($p<0,05$), in which ring cell carcinoma accounts the highest percentage (100%), followed by Adenocarcinoma and Undifferentiated carcinoma (80,4%; 80,0%), respectively, Mucus carcinoma gets 75% of positive case, Marrow carcinoma show negative cases to MUC-1.

Table 3.19. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to MUC-1

Level	IHC	MUC-1		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		34	24,4	<0,05
Level 2(n=80)		60	75,0	
Level 3(n=31)		26	86,7	
Level 4(n=3)		3	100,0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to MUC-1 between levels of adenocarcinoma ($p<0,05$), in which the highest level is 4 (100%), followed by 3 (86,7%), and 2 (75%) and 1 (24,4%).

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to MUC-1: there has difference that brings statistical significance in positive rate to MUC-1 of histopathology of adenocarcinoma ($p<0,05$) in which high and low levels are 85,3% and 78,9% respectively.

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to MUC-1: appearing difference that brings statistical significance between positive rate to MUC-1 and intestine wall infiltration lesions ($p<0,05$), but lymphocyte-cytoplasm infiltration and large necrosis, tissue infiltration ($p>0,05$).

- **MUC-2**

Table 3.20 Relevance between expression of histopathological types to MUC-2

Type	IHC	MUC-2		p
		Positive	Percentage %	

Adenocarcinoma (n=153)	72	47,1	<0,05
Mucus carcinoma (n=12)	9	75,0	
Ring cell carcinoma (n=3)	2	66,7	
Undifferentiated carcinoma (n=5)	1	20,0	
Marrow carcinoma (n=1)	0	0,0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to MUC-2 between types (p<0,05), in which mucus carcinoma and ring cell carcinoma account a high percentage (75% and 66,7% respectively). Followed by adenocarcinoma 47,1% and Undifferentiated carcinoma (20%), respectively, Marrow carcinoma show negative cases to MUC-2.

Table 3.21. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to MUC-2

Level	IHC	MUC-2		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		23	16,5	<0,05
Level 2(n=80)		33	41,3	
Level 3(n=31)		14	45,2	
Level 4(n=3)		2	66,7	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to MUC-2 between levels of adenocarcinoma (p<0,05), in wIHCh the highest level is 4 (100%), followed by 3 (86,7%), and 2 (75%) and 1 (24,4%).

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to MUC-2: there has no difference that brings statistical significance in positive rate to MUC-2 of histopathology of adenocarcinoma (p>0,05), the positive percentage of both levels is 47.1%

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to MUC-2: there has relevance that brings statistical significance between positive rate of MUC-2 and tissue infilation lesions, large necrosis (p<0,05), but lymphocyte-cytoplasm infiltration and intestine wall infiltration (p>0,05).

Ki67

Table 3.22. Relevance between expression of histopathological types to Ki-67

Types	IHC	Ki-67		p
		Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)		102	66,7	< 0,05
Mucus carcinoma (n=12)		9	75,0	
Ring cell carcinoma (n=3)		3	100,0	
Undifferentiated carcinoma (n=5)		4	80,0	
Marrow carcinoma (n=1)		1	100,0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to Ki-67 between types (p<0,05), in which Ring cell carcinoma and Marrow carcinoma get the highest percentage (100%), followed by Undifferentiated carcinoma 80% and Mucus carcinoma (75%) and Adenocarcinoma (66,7%).

Table 3.23. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to Ki-67

Level	IHC	Ki-67		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		24	17,3	

Level 2(n=80)	56	70,0	<0,05
Level 3(n=31)	22	70,9	
Level 4(n=3)	1	33,3	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to Ki-67 between levels (p<0,05), in which the highest level is 2 and 3 (70%; 70,9%), followed by 4 (33,3%) and 1 (17,3%).

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to Ki-67: there has difference that brings statistical significance in positive rate to **Ki-67** between high and low histopathological level (p>0,05), the low level is 67,2% and the high level is 67,6%.

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to Ki-67: there has difference that brings statistical significance between positive rate of **Ki-67** and intestin wall infilation lesions, large necrosis, lymphocyte-cytoplasm infiltration (p<0,05), but tissue infiltration (p>0,05).

*** P53**

Table 3.24. Relevance between expression of histopathological types to P53

Types	IHC	P53		p
		Positive	Percentage %	
Adenocarcinoma (n=153)		61	39,9	<0,05
Mucus carcinoma (n=12)		4	33,3	
Ring cell carcinoma (n=3)		2	66,7	
Undifferentiated carcinoma (n=5)		2	40,0	
Marrow carcinoma (n=1)		0	0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to p53 between types in which Ring cell carcinoma get the highest percentage (66,7%), followed by Undifferentiated carcinoma (40%), Adenocarcinoma (39,3%) and Mucus carcinoma (33,3%) and Marrow carcinoma is negative to p53.

Table 3.25. Relevance between expression of adenocarcinoma differentiation to p53

Level	IHC	p53		p
		Positive	Percentage %	
Level 1(n=139)		15	10,8	<0,05
Level 2(n=80)		33	41,3	
Level 3(n=31)		12	38,7	
Level 4(n=3)		0	0,0	

Remarks: there has difference that brings statistical significance in positive rate to p53 between levels of adenocarcinoma (p<0,05), in which the highest level is 2 and 3 (41,3% and 38,7%, respectively), followed by 1 (10,8%) and 4 (0%).

Relevance between expression of histopathology of adenocarcinoma to p53: there has no difference that brings statistical significance in positive rate to **p53** between high and low histopathological level (p>0,05), in which the low level is 40,3% and the high level is 35,3%.

Relevance between expression of intestine wall infiltration, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration to p53: there has difference that brings

statistical significance between positive rate of p53 and intestin wall infilation lesions and tissue infiltration ($p>0,05$), but large necrosis, lymphocyte-cytoplasm infiltration ($p<0,05$)

CHAPTER 4. DICUSSION

4.1. Age and gender

4.1.1. Age

In our study, the highest percentage belongs to the age ≥ 60 (42%), followed by 50-59 years-old (32.8%), 40-49 years-old accounts 18.4%, 31-39 years old accounts the lowest percentage (5.2%), only 3 cases ≤ 30 years old, accounting for 1.6%. The age ≥ 40 accounts the majority with 93.1%, 6.9% belongs to the age <40 . The average age is $56,79 \pm 12,54$, the smallest age is 20 and the most elderly is 83

Research works of domestic and foreign authors also shown the same findings of age of colorectal carcinoma patients. According to McFarlane and et al (2004), the average disease age is 65.5 and restricted to 19-94 years-old. According to researches of Fuszek and et al (2006), the average disease age is $65,2 \pm 12,5$. Phan Van Duyet (2000) said that the average age of 138 patients in Viet Tiep Hospital, Hai Phong is 63,7 years-old, the lowest age is 16, the most elderly is 80 years-old in which the most popular age is arranged from 40-69 years-old (77,3%) . According to Le Van Thieu (2013), the average age of the patient group selected for research is $61,7 \pm 12,3$, the lowest age is 21 years-old, the highest age is 81 years-old in which three groups of age that have the highest percentage of disease is arranged from 60-90 years-old, accounting 32.9%, age group is arranged from 50-59 years-old and 70-79 years-old and 70-79 year-old group accounts for 25.3%

4.1.2. Gender

In our research, female rate is higher than the rate of male (54% compared with 46%). Male/female proportion is 0.85. This result is suitable with other results conducted by other researches. Results achieved from researches of Le Quang Minh (2012), Pham Van Nhlen (2000) are 0,93/1 and 0,96/ , respectively. However, in some researches, the disease proportion of male is often higher than female. It is shown in researches of Pham Van Duyet (2002) , Nguyen Viet Nguyet (2008), Hoang Kim Ngan (2006) as 1,09/1; 1,1/1; 1,16/1, respectively. According to result of Phan Van Hanh (2004), this proportion is 1,98/1. Boutard and his partner (2004) conducted their researches about epidemiology of colorectal cancer with the male/female proportion of 1,57 in Ameria, 1,53 in Australia and 1,55 in Denmark, 0.01 in Colombia. Anyway, this difference is because of impaction from research site as well as sample selection method and sample size

4.2. Histopathology

4.2.1. Classification of histopathology

In our study, adenocarcinoma accounts for the highest percentage (87.9%), followed by mucus carcinoma (6.7%), undifferentiated carcinoma gets 2.3 % , ring cell carcinoma accounts a low percentage (1.7%). Marrow carcinoma only takes 1 case (0.6%). The rate of histologic type is also under limit of the estimated proportion of Redton et al (2009) mentioned above. Results of the study achieved from domestic and international authors are also the same.

Research results of Manhuxka - Kerliu and et al (2009) conducted on 149 cases, colorectal carcinoma and adenocarcinoma are the most popular types found out in 85.90% of cases, including 60,94% in male and 39,06% in female, squamous cell

carcinoma accounts for 7.38% in which 63,63% is male and 36,36% is female; mucus carcinoma accounts for 4,68%, including 57,15% in male and 42,85% in female meanwhile only 0.71% cases of each kind are found out with squamous cell carcinoma, undifferentiated carcinoma, carcinoma in situ. In researches conducted by Doan Huu Nghi and et al (1995), gland and mucus carcinoma accounts for 88.2%, 9,8% , respectively

According to research of Nguyen Quang Thai and et al (1998), gland and mucus carcinoma accounts for 83,7% and 13,3%, respectively. Researches of Le Dinh Roanh and et al (1999) said that the most popular type of the colorectal cancel is adenocarcinoma (79.6%), followed by mucus carcinoma accounts for (17,3%). Nguyen Ngan's researches revealed that gland and mucus carcinoma account for 87,4% and 10,5%, respectively. in researches of Vu Hong Minh and et al (2014), adenocarcinoma accounts the majority in which highly-differentiated carcinoma accounts for 30.8%, medium-differentiated carcinoma accounts for 49.6%, poorly-differentiated carcinoma accounts for 3.4%; mucus carcinoma accounts for 15.3%; undifferentiated carcinoma accounts only 0.9%. The following summary table presents histopathology of colorectal cancel of each author.

Table 4.1. histological classification of the colorectal carcinoma

Author	Gland carcinoma	mucus carcinoma	Ring-cell carcinoma
Doan Huu Nghi (1994)	88,2	9,8	
Nguyen Quang Thai (1998)	83,7	13,3	
Le Dinh Roanh (1999)	79,6	17,3	
Nguyen Ngan (2002)	87,4	10,5	
Manhuxka - Kerliu và CS (2009)	85,9	4,6	
Chu Van Duc (2014)	87,9	6,7	1,7

In our research, 12/174 (6,9%)cases are mucus carcinoma. The WHO defined mucus carcinoma basing on degree of mucus (the tumor contains $\geq 50\%$ of mucus). The term "adenocarcinoma with mucus image" is often used to describe tumors with mucus which brings significance ($>10\%$ but $<50\%$). Most of mucus carcinoma contain epithelium covering partly mucus cavity or epithlium layer detached into mucus. When above 50% of tumors contain ring cells, tumors are classified into "ring-cell carcinoma" (or carcinoma, ring cell type) even when above 50% tumors contain mucus out of the cell.

In our research, 3/174 (1,7%) cases are ring cell carcinoma. On histology, tumor cells of ring cell carcinoma contain mucus cavity, it pushes nucleus out of cytoplasm's perimeter. One group of round ring cells has focal nucleus in the center without clear mucus cavity. Compared with ring cell carcinoma of the stomach, colorectal ring cell carcinoma is often attached with intracellular mucus and it causes less infiltration into tissue. Despite that expression of mucus does not help in distinguishing metastatic ring cell carcinoma of the stomach with colorectal carcinoma, it helps in distinguishing with lung cancer, in this location, it is positive to MUC-1 and TTF-1 (a transcription factor of the thyroid gland) and negative to MUC-2, compared with tumors of the stomach and colon, they are usually negative to MUC-1 and TTF-1 and positive to MUC-2 (20). In some colorectal cancers with secretion of mucus, it is availabe a mixture of forming intra-extracellular mucin forming a combined ring-mucus cancer

In our research, 5/174 (2,9%) cases are undifferentiated carcinoma. The term 'undifferentiated carcinoma' restricts in cancers which show epithelial evidence but no clear formation of gland. Some authors accept this term for tumors with small proportion (< 5%) of gland formation. Hence, most of undifferentiated tumors are poorly-undifferentiated gland carcinoma.

In our research, 1/174 (0,6%) cases are marrow carcinoma. Marrow carcinoma is a type of colorectal carcinoma which is newly recognized by WHO and firstly described by Jessurun and et al. This tumor is classified as undifferentiated carcinoma. It includes multifaceted cells with bag-shaped nucleus, larger cytoplasm and typical nucleus combined with lymphocyte response

4.2.2 Classification of tumor levels

Our research result shows no case that is unable to classify, level 2 accounts the highest percentage (52,3%), followed by level 1 (25,4%) and 3 (20,3%). Level 4 has only 3 cases, accounting 2%. Histologic classification under 2-degree system results majority of colorectal cancer belongs to low level (77,8%), high level only accounts for 22,2%.

Some domestic researches have classified basing on different system and standard, Nguyen Ngan divided adenocarcinoma into 3 levels and the result is level I accounts for 18,4%, level II accounts for 64,0% and level III accounts for 17,6%. Le Dinh Doanh and et al (1999) evaluates adenocarcinoma histology basing on changes in nucleus, number of nucleus divided and tubular structure. It results 19,6% belongs to level I, 55,9% is at level II, and 24,6% is at level III. According to Tran Thang (2003), highly-differentiated level of colorectal cancer accounts for 22,8%; moderately-differentiated level accounts for 50,9% and poorly-differentiated level accounts for 26,3%. Trin Tuan Dung (2007) also found out that highly-differentiated adenocarcinoma accounts for 32,72%, moderately- differentiated adenocarcinoma accounts for 47,27%, and poorly- differentiated adenocarcinoma accounts for 3,63% . Results of this research as well as our research's results shown that level 2 is the highest proportion.

According to Ueno and et al (2012), normal tumor grading system based on tumor differentiation may not be always optimal because of difficulties in objective evaluation and prognostic value is not enough to make a decision in treatment of colorectal cancer. The research of the author is aimed to identify the importance of evaluating the quantity of poorly-differentiated cell clusters such as the first standard for arrangement of histological level of colorectal carcinoma.

Five hundred patients in the stage II and III (2000-2005) were retrospectively on histopathology. The clusters ≥ 5 cells without gland-like structures were counted under the objective lens $\times 20$ in a glass field containing the largest number of clusters. Tumors < 5 , 5-9 and ≥ 10 were classified as level 1 (G1), level 2 (G2) and level 3 (G3), respectively (n = 156, 198 and 146 u, respectively). The survival rate for more 5 years of patient without disease is 96%, 85% and 59% for G1, G2, and G3, respectively (p= 0,0001). Poorly-differentiated clusters that affect survival results do not depend on T and N stages and can help classify patients basing on survival result compared with tumor stage more effectively. New histological grading system of authors is expected less objectively and to provide more information about predicted prognosis compared with tumor grading system and normal TNM stage

4.2.3 Lesions infiltrated into intestine wall, tissue, large necrosis and lymphocyte-cytoplasm

Serous lesions infiltration accounts the highest percentage (78.7%), followed by muscle invasive (20.1%), lesions localized in the lower mucosa accounts low percentage (1.2%). 44.9%, 34,6% and 67,3% are of tissue intrusion, large clusters necrosis and lymphocyte-cytoplasm infiltration

According to research of Krasna and et al (1988), percentage and meaning of tissue infiltration of 77 colorectal carcinoma patients treated more than 6 years have been analyzed. Tissue infiltration is found out at 37,6% patients. The proportion of metastasis in patients with tissue infiltration is 60%, while this proportion is just 17% in patients with no tissue infiltration. Survival rate for more 5 years in patients with tissue infiltration is 62%. Thus, the identification of tissue infiltration lesions in colorectal carcinoma can provide information useful for determining prognosis.

In the study conducted by Abdulkader et al (2006), tissue infiltration evaluated uses elastic fibers dyed in 208 cases of colorectal cancer. The control group included 290 cases in which tissue infiltration is evaluated purely on conventional HE staining

The sensitivity of the tissue infiltration detection in colorectal cancer has been improved significantly after putting elastic staining into practice (46.2% versus 35.5% in the control group; p = 0.014). Bellis et al's study (1993) shown 160 cases of colorectal carcinoma detected with tissue infiltration on the HE staining template. Tissue infiltration is detected in 49 cases (30.6%). Immunohistochemical staining was performed on the next slices with HE slices in the first 50 patients using antigens associated with factor VIII and anti-actin of people. The proportion of positive cases with tissue infiltration in this group of 50 patients on the HE slices was 20% and 62% , respectively on the specimens stained with antibodies against factor VIII and actin

Our research result about tissue infiltration also belongs to general limits of other authors's researches.

4.3. Immunohistochemistry

4.3.1. General expression percentage of markers of the entire patient

Markers with expression percentage arranged from high to low level include: CK19 (96,5%), MUC-1 (79,9%), CDX-2 (70,7%) and Ki-67 (68,4%), MUC-2 (48,3%), p53 (39,7%). Other markers with the lower expression rate include /neu 10,9% and CK7 9,2%

In the group of adenocarcinoma, CK19 has the highest level of expression (97,4%), followed by MUC-1 (80,4%), CDX-2 (70,5%), Ki-67 (67,3%) and CK20 (62,7%). markers with lower positive percentage include MUC-2 (47,1%), p53 (39,2%), and Her-2/neu (11,7%).

4.3.2. Expression of markers CK7 and CK20

In our research, general positive percentage of CK7 in the colorectal carcinoma is 9.2%. The histological types have low positive rate to CK7. Ring cell carcinoma accounts for 33.3% and undifferentiated carcinoma accounts for 20.0%. Adenocarcinoma and mucus carcinoma are 8.3% of positive cases. Marrow carcinoma is negative to CK7. The difference between the histological types has statistical significance (p <0.05).

For CK20, general positive rate of this mark in the colorectal carcinoma is 59.1%. Marrow carcinoma, ring cells and adenocarcinoma are highly positive rate to CK20 (100%, 66.6% and 63.4% respectively). There are statistical differences in the positive proportion for CK20 between differentiation of adenocarcinoma ($p < 0.05$) in which gradually-decreased expression rate is level 2, level 3, level 4 and level 1 (63.7%, 45.2%, 33.3% and 21.6%, respectively). There are differences in statistical significance of positive rate with CK20 among the low and high epithelial level of adenocarcinoma ($p < 0.05$), in which the low level's positive rate 68.1% and the high level's positive rate is 44.1%. This means that expression of CK20 decreases basing on differentiation. there has differentiation that bring statistical significance between positive level to CK20 and intestine wall infiltration lesion, inflammatory infiltration, but no difference that is statistically significant between the positive proportion for CK20 and vessel infiltration and tumor necrosis.

According to research conducted by other authors, most (80% to 100%) of adenocarcinoma is strongly positive and diffused to CK20, but only some of tumors are positive or negative. In the study conducted by Kende et al (2003), the highly and moderately- differentiated adenocarcinoma of colon, including appendicitis, phenotype CK7- / CK20 + in most cases, as well as the ring cell carcinoma, but half of poorly-differentiated carcinoma have revealed unusually as well as most of carcinoid / mixed adenocarcinoma.

In a research conducted and Park and et al (2002) about expression of CK7 and CK20 between adenocarcinoma and colon carcinoma, 71% (207/289) of gastric carcinoma is positive to CK7 meanwhile only 9% (21/225) of colorectal carcinoma is positive to CK7; 41% (117/289) gastric carcinoma and 73% (165/225) of colorectal carcinoma is positive to CK20, CK7-/ CD20+ gets the highest percentage 68% of colorectal carcinoma and depends on histological level of tumors (75% of low level is compared with 52% of high level). In our research, general positive rate of CK7 in the colorectal carcinoma is 9.2% which is nearly similar to research result of Park, 9%. According to Yu and et al (2007), above 68 cases of colorectal carcinoma have shown that positive rate disclosed to CK20 is 89.7% and to CK7 is 35.7%

According to Goldstein and et al (2000), in terms of immunohistochemistry, a phenotype CK7- / CK20 + is favor of primary tumors of the colon while CK7 + / CK20- is favor of metastasis.

Table 4.2. Expression of CK7

Authors	n	CK7 (%)	CK20 (%)
Park and et al (2002)	225	9	73,0
Yu and CS (2007)	68	35,7	89,7
Chu Van Duc (2014)	174	9.2	59,1

The above table has shown positive rate of CK7 in the colorectal carcinoma is restricted from 9% to 35.7% and positive rate of CK20 is restricted from 59.1% to 89.7%. This means that CK7-/CK20+ is an immune phenotype of primary colorectal tumors

CK19

Expression of CK19 in our research is 96.5%. All cases of ring cell carcinoma and marrow carcinoma are positive to CK19 (100%). 98.1% of adenocarcinoma and 83.3% of mucus carcinoma are positive to CK19. 3/5 (60%) of undifferentiated carcinoma are positive to CK19. there has differentiation that brings statistical significance between expression of CK19 and histopathological types. basing on differentiation of adenocarcinoma, level 3 and 2 have high positive rate to CK19 (100% and 96.3%, respectively). Level 4's positive rate is 66.7%. Level 1 only has 28.1% of cases positive to CK19. There has differentiation that brings statistical significance between differentiated levels of adenocarcinoma ($p < 0.05$). There has no differentiation that brings statistical significance in expression of CK19 between low and high histopathological level of adenocarcinoma ($p > 0.05$). There has relevance that brings statistical significance between CK19 with intestine wall and tumors necrosis ($p > 0.05$), but has no relevance that bring statistical significance between expression of CK19 with tissue and inflammatory infiltration.

Research of Tereda and et al (2013) about expression of cytokeratin in the ring cell car

Researches of Tereda and et al (2013) about expression of cytokeratin in the ring cell carcinoma of the colon has discovered that the discolor rate of CK19 is 58%. The research also indicated that phenotype CK7-/CK20+, CK7-/CK19+ và CK7-/CK20- are types dominating its significance in the ring cell carcinoma.

Researches conducted by Zhang and Zheng (2010) have resulted that CK7 has a low and high percentage of expression in the colorectal cancer meanwhile CK19 has a high expression to the colorectal cancer and CK7-/CK19+ can be expression characteristics of colorectal cancer

CDX-2

Expression of CDX-2 in our research is 70.7%. There has difference that brings statistical significance in the positive rate to CDX-2 between histopathological types in which ring cell carcinoma has the highest positive percentage (100%), positive cases of mucus carcinoma is 75% and adenocarcinoma is 71.2% of positive cases. Marrow carcinoma is negative to CDX-2. There has difference that brings statistical significance in positive rate to CDX-2 between differentiated levels ($p < 0.05$) in which the rate arranged from the lowest to highest is level 2 (75%), level 4 (66,7%), level 3 (54,8%) and level 1 (21,6%). There has difference that brings statistical significance in the positive rate to CDX-2 between histopathological level ($p < 0.05$), in which the highest level is level 2 (75%), followed by level 4 (66,7%), level 3 (54,8%) and level 1 (21,6%). There has difference that brings statistical significance between positive rate to CDX-2 and intestine wall and tissue infiltration lesions, necrosis and inflammatory infiltration

Foreign authors also published different results on expression of CDX-2 in the colorectal carcinoma. In research conducted by Moskaluk and et al (2003), stained colorectal carcinoma is strongly positive to CD2 with 90% of cases meanwhile adenocarcinoma of colon, esophagus and ovary (endothelial and mucous types) with positive staining diffused in 20 to 30% of cases.

According to research of Delott and et al (2005), positive CDX-2 staining in 71,8% (51/71) of colorectal cancer, including 74,5% of highly or moderately-differentiated carcinoma and 65% of high level tumors. In high level tumors, 71,4%

(5/7) is mucosal tumors, 100% of ring cell tumors (3/3) and 50% (5/10) of poorly-differentiated tumors positive to CDX-2. Authors' conclusion is CDX-2 is a marker advantageous in determining differentiation of intestine types, scarcely used to evaluate at other positions and possibly advantageous in identifying origin of some metastatic tumors. However, CDX-2 is not a mucosal marker for poorly-differentiated colorectal cancers.

In research of Kaimaktchiev and et al (2004), 82.7% of strong nuclear staining for CDX-2 out of 1109 colorectal cancer and 81.8% of mucosal variants, there has no differentiation that brings staining significance of highly-differentiated tumors (96%) and moderately-differentiated tumors (90,8%, = 0,18), but poorly-differentiated tumors have general expression decrease to (56,0%, $p < 0,000001$). Authors have concluded that CDX-2 is a marker sensitive and particularly effective to colorectal carcinoma despite that its expression decreases in high level tumors.

Table 4.3. expression of CDX-2

Authors	Total patients	% (+)
Moskaluk and et al (2003)	71	90
Kaimaktchiev and et al (2004)	1109	82,7
Delott and et al (2005)	71	71,8
Chu Van Duc (2014)	174	70,7

Her-2/neu.

Expression percentage of Her-2/neu (3+) in our research is 10.9%. Only gland and mucus carcinoma are positive to Her-2/neu at a low percentage (11,8% and 8,3%, respectively). Differentiation has no statistical significance ($p > 0,05$). Other types are negative. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage to Her-2/neu between differentiation in the adenocarcinoma ($p < 0,05$), in which the highest level is level 1(28,8%), followed by level 2 (20%) and level 3 (12,9%). No case of Level 4 is positive to Her-2/neu. There has no difference that brings statistical significance between positive percentage of Her-2/neu to intestine wall and inflammatory infiltration, tumor necrosis ($p < 0,05$), but no difference that brings statistical significance of positive percentage of Her-2/neu to tissue infiltration ($p > 0,05$).

Many researches of domestic and international authors conducted on frequency of expression of Her-2/neu and its significance to colorectal carcinoma. According to Song and et al (2014), Her-2/neu is an effective purpose for cancer treatment. However, reports about its expression in the colorectal carcinoma brings large difference. Researches of authors are aimed to develop expression of Her-2/neu in the colorectal cancer when using monoclonal antigens Her-2/neu of rabbit SP3 and 4B5. The excessive expression of Her-2/neu (2+ và 3+) is 7,5% (8/106) with 4B5 antigens and 3,8% (4/106) with SP3 antigens. Both staining antigens Her-2/neu 3+ and FISH ascertained that amplification of Her-2/neu does not occur in these cases. In author's researches, antigen 4B5 is more sensitive than SP3 in discovering Her-2/neu of the colorectal carcinoma. Only 2.8% of patient can be benefited from monoclonal antigen treatment. In research of Park and et al (2007) about expression of Her-2/neu in colorectal cancer, 65/137 (47,4%) patients are confirmed by immunohistochemistry with excessive expression of protein Her-2/neu. Her-2/neu gene amplification is discovered on 2 patients by FISH. Tumors with excessive

expression of Her-2/neu have a higher percentage of relapse (39,3% compared with 14,6%, $p = 0,013$). Patients with excessive percentage of Her-2/neu combined with more- than -3 -year survival rate get the lower percentage (70,8% compared with 83,7%) and with more-than-5-year survival rate is lower (55,1% compared with 78,3%, $p < 0,05$). Hence, excessive expression of Her-2/neu can become an independent prognostic factors on colorectal cancer patients.

Table 4.4. Expression rate of Her-2/neu

Authors	Total patients	% (+)
Park and et al (2007)	133	47,5
Lim and et al (2013)	95	25
Pappas and et al (2013)	51	3,9
Song and et al (2014)	106	7,5
Shin and et al (2014)	266	30,1
Vu Hong Minh Cong and et al (2014)	117	29,1
Chu Van Duc (2014)	174	10,9

Hence, expression rate of Her-2/neu changes in a broad limit, from 3.9% to 47.5%

MUC-1

In our research, positive rate of MUC-1 of all patients is 79.9% and of adenocarcinoma group is 80.4%. There has difference that brings statistical significance in the positive rate with MUC-1 between histopathological types ($p < 0,005$) in which adenocarcinoma (80,4%), mucus carcinoma and undifferentiated carcinoma have 75% of positive cases, marrow carcinoma is negative to MUC-1. There has difference that brings statistical significance in positive rate of MUC-1 between differentiation of adenocarcinoma ($p < 0,05$), in which the highest level is level 4 (100%), followed by level 3 (86,7%), level 2 (75%) and level 1 (24,4%). Hence, there has reversal relevance that brings statistical significance between expression of MUC-1 with differentiation of adenocarcinoma, the lower differentiation is, the higher expression rate of MUC-1 is. Expression of MUC-1 can have bad significance of diagnosis. There has difference that brings statistical significance in positive rate of MUC-1 between histopathological level of adenocarcinoma ($p < 0,05$), in which positive rate of high level is 85,3% and low level is 78.9%. There has relevance that brings statistical significance between positive level of MUC-1 and intestine wall infiltration lesions ($p < 0,05$), but tissue infiltration, necrosis and inflammatory infiltration ($p > 0,05$).

Some foreign authors had conducted their researches on expression of MUC-1 in the colorectal cancer. In research of Matsuda and et al (2000), 86 colorectal carcinoma collected from patients are treated with tumors. Templates are stained with MUC-1, MUC-2 and p53. In 86 cases, 37 (43%) are positive to MUC-1, 28 (33%) are positive to MUC-2 and 59(69%) expression in excess to p53. Difference is only discovered in the positive rate of MUC-1 with the depth of tumor infiltration.

According to research conducted by Yu and et al (2007), the positive rate of MUC-1 in the normal colorectal mucosa, colorectal gland tumors and colorectal carcinoma are 0.07%, 12.7% and 45.3%, respectively. Positive rate of MUC-2 in the normal colorectal mucosa, colorectal gland tumors and colorectal carcinoma are 100%, 90%

and 52.6%, respectively. In the adenocarcinoma, expression of MUC-1, MUC-2 had relevance to tumor differentiation and lymph nodes metastasis (n=150).

In research of Jang and CS (2002), expression of MUC-1, MUC-2 and p53 had been evaluated by immunohistochemistry, in 97 cases of cancer, 44 (45%) are positive to MUC-1, 39(40%) are positive to MUC-2 and 58(59%) has excessive expression to p53. The synchronized expression of MUC-1 with p53 and dual expression of MUC-1 and MUC-2 have the higher rate than that of lymph node metastasis.

Table 4.5. expression percentage of MUC-1

Tác giả	Total patient	% (+)
Masuda and et al (2000)	86	43
Huang and et al (2002)	126	42,1
Jang and et al (2002)	97	45
Baldus and et al (2004)	205	50
Yu and et al (2007)	150	45,3
Chu Van Duc (2014)	174	79,9

MUC-2

Positive percentage of MUC-2 from all patients selected in our research is 48.3% and positive percentage of MUC-2 in the adenocarcinoma group is 47.1%. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage with MUC-2 between histopathological types ($p < 0,005$), in which mucus carcinoma and ring cell carcinoma get the high positive percentage (75% and 66,7% respectively). Adenocarcinoma and undifferentiated carcinoma account for 47.1% and 25% positive cases, respectively. Marrow carcinoma is negative to MUC-2. Hence, MUC-2 is particularly effective to mucus and ring cell carcinoma. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage of MUC-2 between differentiation level of adenocarcinoma ($p < 0,05$), in which the highest level is level 4 (66,7%), followed by level 3 (45.2%), level 2 (41,3%) and level 1 (16,5%). There has no difference that brings statistical significance in the positive percentage of MUC-2 between histopathological levels of adenocarcinoma ($p > 0,05$), positive level of both levels is 47.1%. There has difference that brings statistical significance between positive percentage of MUC-2 and tissue infiltration, tumor necrosis ($p < 0,05$), but has no relevance with statistical significance between positive percentage of MUC-2 with intestine wall and inflammatory infiltration ($p > 0,05$).

Table 4.6. Expression percentage of MUC-2

Author	Total patient	% (+)
Masuda and et al (2000)	86	33
Huang and et al (2002)	126	36,5
Jang and et al (2002)	97	40
Yu and et al (2007)		52,6
Elzaheid and et al (2013)		49,7
Chu Van Duc (2014)	174	48,3

Ki-67

Expression of Ki-67 in our research is 68.4%. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage with Ki-67 between histopathological types in which the highest percentage is ring cell carcinom, marrow carcinoma, neuroendocrine carcinoma (100%), followed by mucus and undifferentiated carcinoma

with 75% of positive cases. Adenocarcinoma got 66.7% of positive cases. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage to Ki-67 between differentiation levels ($p < 0,05$), in which the highest level is level 2 and level 3, 70%. Level 4's positive percentage is 33.3% and level 1 accounts for the lowest percentage (17,3%). There has difference that brings statistical significance in positive percentage to Ki-67 between low and high histopathological levels ($p > 0,05$), in which the low level is 67.2% and high level is 67.6%. There has difference that brings statistical significance between positive percentage with Ki-67 and intestine wall infiltration, large necrosis and lymphocit-cytoplasm infiltration.

Many domestic and international works had mentioned frequency and significance of expression Ki-67 in the colorectal carcinoma. In research of Vu Hong Minh Cong and et al (2014), expression percentage Ki-67 is 89.7%. Research of He and et al (2007) shown that positive percentage of expression p53 and Ki-67 in the colorectal carcinoma samples tested (126 cases) are 55.56% and 53.58%, respectively. Expression of p53 and Ki-67 related to prognosis of patient in the colorectal cancer.

In research of Shin and et al (2014), expression percentage of p53, C- erbB2 and Ki-67 found out in 266 patients are 60,9%, 30,1% and 74,4%, respectively

Table 4.7. Expression percentage Ki-67

Authors	Total patients	% (+)
He and et al (2010)	126	53,58
Ahmed and et al (2012)	50	62
Shin and et al (2014)	266	74,4
Vu Hong Minh Cong and et al (2014)	117	89,7
Chu Van Duc (2014)	174	68,4

P53

Many domestic and international works have published immunohistochemistry results of p53 in the colorectal carcinoma. In the country, research conducted by Vu Hong Minh Cong and et al (2014) had resulted expression percentage with 57.3% of colorectal carcinoma cases.

In research of Huh and et al (2010), positive p53 staining is discovered in the typical adenocarcinoma more popularly compared with mucus carcinoma (49% compared with 17%, $p = 0,007$) and in the poorly and moderately-differentiated carcinoma compared with poorly-differentiated carcinoma (50% compared with 32%, $p = 0,03$). Protein expression level p53 has relevance to lymph node metastasis ($p < 0,001$) and the TNM stage of the colorectal carcinoma ($p = 0.006$). Expression of protein p53 has relevance to increased infiltration trend of lymphatic veins ($p = 0,058$).

Expression of p53 in our research is 39.7%. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage with p53 between histopathological types in which ring cell carcinoma has the largest positive percentage (66.7%), followed by undifferentiated carcinoma (50%), adenocarcinoma (39.3%) and mucus carcinoma (33.3%). Cases of marrow carcinoma and neuroendocrine carcinoma are negative to p53. There has difference that brings statistical significance in the positive percentage to p53 between differentiation level of adenocarcinoma ($p < 0,05$), in which the highest level is level 2 and level 3 (41,3% and 38,7% respectively). Level 1 accounts for 10.8% of positive cases and level 4 is 0%. There has difference that brings statistical significance in positive percentage to p53 between high and

low histopathological levels ($p > 0,05$), in which the low level is 40.3% and high level is 35.3%. There has difference that brings statistical significance between positive percentage of p53 and intestine wall lesions and tissue infiltration ($< 0,05$), but there has no difference that brings statistical significance of positive percentage with p53 and tumor necrosis and inflammatory infiltration ($> 0,05$).

Table 4.8. disclosure percentage p53

Author	Total patients	% (+)
Lazaris and et al (1995)	60	46,6
Salen and et al (1998)		65
Curtin and et al (2004)		61
Cohen and et al (2008)	171	55,8
Georgescu and et al (2007)	41	58,53
Vu Hong Minh Cong and et a (2014)		57,3
Shin and et al (2014)	266	60,9
Chu Van Duc (2014)	174	39,7

Ring cell carcinoma

In general, ring cell carcinoma of the colon has the staining phenotype CK7, CK20 and CDX-2 which is similar to the adenocarcinoma of colon. However, a higher level of ring cell carcinoma is positive to MUC-2 (100%) and MUC-5AC (89%) and a lower level of ring cell carcinoma is positive to E.cadherin. According to research of Tereda and et al (2013), immunohistochemical staining of biopsy specimens collected from 12 cases of colorectal ring cell carcinoma produce results CDX-2, p53 and Ki-67 are positive in 93%, 75% and 100% respectively

Marrow carcinoma

According to Winn and et al (2008), undifferentiated or marrow carcinoma are characterized by particular histological images and better prognosis compared with undifferentiated carcinoma. these two types can be difficult on the normal histopathological testing. Only some researches restricting about immunohistochemistry of the marrow carcinoma. These researches remind that intestine undifferentiation is high negative percentage of CDX-2. Researches of the author has pointed a high percentage with significance of marrow carcinoma compared with poorly-differentiated carcinoma with loss of staining. CDX-2 is positive to marrow carcinoma (19%) and undifferentiated carcinoma ($p = 0,003$). MUC-1 and MUC-2 is positive 67% and 60%, respectively. Hence, marrow carcinoma still keep intestine differentiation level with significance as approved by high staining percentage with MUC-1 and MUC-2

CONCLUSION

1.About histology

Adenocarcinoma has the highest percentage (87,9%), followed by mucus carcinoma (6,7%), undifferentiated carcinoma accounts for 2.3%, ring cell carcinoma accounts for the low rate (1.7%). There is only one case of marrow carcinoma (0,6%). tumor differentiation level classification: level 2 accounts for the highest percentage (52,3%), followed by level 1 (25,4%) and level 3 (20,3%). level 4 has only three case, accounting 2%. Serous infiltration lesions accounts for (78,7%), followed by tissue infiltration (44,9%), large necrosis (34,6%), lymphocyte-cytoplasm (67,3%).

2. About immunohistochemistry

2. About immunohistochemistry

- Markers with low expression: CK7(9,2%), Her-2/neu (10,9%), p53 (39,7%), MUC-2(48,3%).

- Markers with high expression: CK20(62,7%), Ki-67(68,4%), CDX-2 (70,7%), MUC-1(79,9), CK19(96,5%).

- Phenotype CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) is highly characterized for colorectal carcinoma compared with phenotype CK7-/CK20+.

3. About relevance

- There has relevance that brings statistical significance of CK19, CK20, CDX2, P53, Ki-67 which are positive to histopathological types and histological level of the adenocarcinoma, intestine wall and lymphocyte-cytoplasm infiltration ($p < 0,05$).

- Positive percentage of MUC-1 has relevance that brings statistical significance with histopathological types and level, and intestine wall infiltration lesion ($p < 0,05$).

- Positive percentage of MUC-2 has relevance that brings statistical significance between histological types, level and histological level, tissue filtration and larger necrosis ($p < 0,05$).

RECOMMENDATION

Phenotype CK7(-)/CK19(+)/CDX-2(+) is highly characterized for colorectal carcinoma compared with phenotype CK7-/CK20+. Hence, using 3-marker immunophenotyping is feasible to diagnose and discriminate colorectal carcinoma with adenocarcinoma of other organs which metastatic to colon as well as identify colorectal carcinoma which is metastatic to other organs