

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

LÊ VIỆT NHO

**NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ CỦA EGFR,
HER2
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG,
NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH
NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HUẾ - 2014

HUẾ - 2014

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

LÊ VIỆT NHO

**NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ CỦA
EGFR, HER2
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG,
NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH
NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY**

Chuyên ngành: Nội tiêu hóa

Mã số: 62 72 0143

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Văn Huy

HUẾ - 2014

Lời Cảm Ơn

Với tất cả tấm lòng và sự kính trọng, tôi xin chân thành cảm ơn:

- Ban Giám đốc Đại học Huế, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban đào tạo sau đại học Đại học Huế, Phòng đào tạo sau đại học Đại học Y Dược Huế đã quan tâm và tạo điều kiện cho tôi hoàn thành chương trình nghiên cứu sinh.

- GS.TS. Tạ Long, PGS.TS. Hoàng Trọng Thắng, PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng, GS.TS. Hoàng Khánh, GS.TS. Huỳnh Văn Minh, PGS.TS. Nguyễn Dung đã dành thời gian quý báu chỉnh sửa, và có những góp ý rất giá trị để Luận án được hoàn chỉnh.

- PGS.TS. Trần Văn Huy, người Thầy mẫu mực, đã tận tâm, hết lòng, hết sức, trực tiếp hướng dẫn, dìu dắt, truyền đạt cho tôi nhiều kiến thức, kinh nghiệm trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài.

- BS CKII Thân Trọng Long - Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Trung ương Quảng Nam đã động viên, quan tâm và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu trong và ngoài nước.

- BS CKII Đào Thị Vân Khánh - Phó khoa Nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, BS CKII Trần Như Nguyên Phương - Trưởng khoa Nội soi Bệnh viện Trung ương Huế, bác sĩ, điều dưỡng Khoa Nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, Khoa Nội soi Bệnh viện Trung ương Huế đã giúp đỡ, hỗ trợ cho tôi nội soi và lấy mẫu sinh thiết.

- PGS.TS. Tạ Văn Tò, Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào Bệnh viện K, PGS.TS. Đặng Công Thuận - Trưởng Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, TS. Nguyễn Văn Bằng - Trưởng khoa Giải phẫu bệnh, các bác sĩ, kỹ thuật viên Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trung ương Huế, Khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào Bệnh viện K đã giúp đỡ, hỗ trợ tôi hoàn thành các kỹ thuật xét nghiệm nghiên cứu.

- Quý Thầy, Cô trong Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã quan tâm, giúp đỡ tôi trong thời gian học tập, nghiên cứu tại Trường, Bộ môn.

- Ban Giám đốc, các khoa, phòng Bệnh viện Đa khoa Trung ương Quảng Nam đã động viên tôi trong thời gian đi học nghiên cứu sinh.

- Tôi xin nói lời cảm ơn sâu sắc đến các bệnh nhân đã tham gia chương trình nghiên cứu trong hơn ba năm qua.

- Tôi xin dành thành công này như lời tri ân đến người Ba quá cố và xin hứa sẽ cố gắng phấn đấu hơn nữa để xứng đáng on sinh thành dưỡng dục của Ba.

- Tôi xin dành những tình cảm yêu quý đến Má tôi, Ba Mẹ vợ, anh chị em trong gia đình, thầy, cô giáo cũ, người thân, bạn bè, đồng nghiệp đã chia sẻ, động viên tôi trong thời gian qua.

- Tôi xin dành những tình cảm yêu thương nhất đến người vợ và hai con yêu quý đã cho tôi niềm tin và nghị lực trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Huế, tháng 04 năm 2014

LÊ VIỆT NHO

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

LÊ VIẾT NHO

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

- HMMD : Hóa mô miễn dịch
- TCYTTG : Tổ chức Y tế Thế giới
- UTBM : Ung thư biểu mô
- UTBMDD : Ung thư biểu mô dạ dày
- UTBMT : Ung thư biểu mô tuyến
- UTDD : Ung thư dạ dày

Tiếng Anh

- AJCC : American Joint Committee on Cancer (Ủy ban Hợp nhất Hoa Kỳ về Ung thư)
- CISH : Chromogene in situ hybridization (Lai tại chỗ nhuộm màu)
- CT : Computerized Tomography (Chụp cắt lớp vi tính)
- DISH : Dual-color in situ hybridization (Lai tại chỗ nhuộm màu kép)
- ECOG : Eastern Co-operative Oncology Group (Nhóm Ung thư Hợp tác Phương Đông)
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì)
- FISH : Fluorescent in situ hybridization (Lai tại chỗ huỳnh quang)
- HE : Hematoxylin - Eosin
- HER : Human Epidermal Growth Factor Receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì người)
- HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì người loại 2)
- H. pylori : Helicobacter pylori
- OR : Odds Ratio (tỷ số chênh)
- SISH : Silver Enhanced in situ hybridization (Lai tại chỗ tăng màu bạc)
- TNM : Tumor–Node–Metastasis (Khối u – Hạch – Di căn)
- UICC : Union for International Cancer Control (Liên minh Kiểm soát Ung thư Quốc tế)
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu)

DANH MỤC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày của Tổ chức Y tế Thế giới	11
Bảng 2.1. Phân loại tổng trạng bệnh nhân của Nhóm Ung thư Hợp tác Phương Đông	38
Bảng 2.2. Hệ thống đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày của Ủy ban Hợp nhất Hoa Kỳ về Ung thư và Liên minh Kiểm soát Ung thư Quốc tế lần thứ 7	39
Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính	53
Bảng 3.2. Phân bố tuổi	54
Bảng 3.3. Phân bố tuổi theo giới tính	54
Bảng 3.4. Tiền sử bệnh lý dạ dày	55
Bảng 3.5. Lý do vào viện	56
Bảng 3.6. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên	57
Bảng 3.7. Các triệu chứng toàn thân và cơ năng	58
Bảng 3.8. Các triệu chứng thực thể	58
Bảng 3.9. Đặc điểm tổng trạng chung	59
Bảng 3.10. Vị trí khối u	59
Bảng 3.11. Đặc điểm hình ảnh đại thể theo phân loại Borrmann	60
Bảng 3.12. Phân loại mô bệnh học theo Lauren	60
Bảng 3.13. Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức Y tế Thế giới	61
Bảng 3.14. Giai đoạn ung thư dạ dày	64
Bảng 3.15. Sự biểu lộ của EGFR trong ung thư biểu mô dạ dày	65
Bảng 3.16. Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày	67
Bảng 3.17. Đồng biểu lộ EGFR,HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày	70
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giới tính	70
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính	71

Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tuổi	71
Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tuổi	71
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tổng trạng của bệnh nhân	72
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tổng trạng của bệnh nhân	72
Bảng 3.24.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với vị trí khối u	73
Bảng 3.25.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với vị trí khối u	73
Bảng 3.26.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm đại thể	74
Bảng 3.27.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm đại thể	74
Bảng 3.28.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm mô bệnh học	75
Bảng 3.29.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học	76
Bảng 3.30.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giai đoạn ung thư	77
Bảng 3.31.	Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư	78
Bảng 4.1.	Các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong ung thư dạ dày	84
Bảng 4.2.	Sự biểu lộ HER2 theo vị trí khối u	106
Bảng 4.3.	Sự biểu lộ HER2 theo thể mô học Lauren	110

DANH MỤC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 1.1. Đường cong sống thêm của ung thư tâm vị và ung thư dạ dày không thuộc tâm vị	6
Biểu đồ 1.2. Đường cong sống thêm các bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển theo phân loại Borrmann	8
Biểu đồ 1.3. Đường cong sống thêm 5 năm theo mô bệnh học	12
Biểu đồ 1.4. Đường cong sống thêm theo sự biểu lộ EGFR	26
Biểu đồ 1.5. Đường cong sống thêm theo sự biểu lộ HER2	27
Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi theo giới tính	55
Biểu đồ 3.2. Tiền sử bệnh lý dạ dày	56
Biểu đồ 3.3. Lý do vào viện	57
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	51

DANH MỤC HÌNH ẢNH

	Trang
Hình 1.1. Hệ thống phân loại đại thể ung thư dạ dày của Borrmann (Đối chiếu phân loại Nhật Bản 2011)	7
Hình 1.2. Phân loại ung thư dạ dày sớm	9
Hình 1.3. Phân loại ung thư biểu mô dạ dày theo Lauren	10
Hình 1.4. Các con đường dẫn truyền tín hiệu HER	20
Hình 2.1. Vị trí tổn thương trong ung thư dạ dày	41
Hình 2.2. Phân loại hình ảnh đại thể theo Borrmann	42
Hình 2.3. Cân điện tử	44
Hình 2.4. Nồi áp suất	45
Hình 2.5. Kháng thể nhuộm EGFR, HER2	45
Hình 2.6. Các dụng cụ và hóa chất khác để nhuộm hóa mô miễn dịch	46
Hình 2.7. Phương pháp phức hợp Avidin-Biotin tiêu chuẩn	46
Hình 2.8. Hướng dẫn đọc kết quả nhuộm EGFR	48
Hình 2.9. Hướng dẫn đọc kết quả nhuộm HER2	49
Hình 3.1. Ung thư biểu mô tuyến thể ống nhỏ	62
Hình 3.2. Ung thư biểu mô tuyến thể nhày	62
Hình 3.3. Ung thư biểu mô thể tế bào nhẵn	63
Hình 3.4. Ung thư biểu mô thể không biệt hóa	63
Hình 3.5. EGFR âm tính	65
Hình 3.6. EGFR dương tính 1+	66
Hình 3.7. EGFR dương tính 2+	66
Hình 3.8. EGFR dương tính 3+	67
Hình 3.9. HER2 âm tính 0 điểm	68
Hình 3.10. HER2 âm tính 1+	68
Hình 3.11. HER2 dương tính 2+	69
Hình 3.12. HER2 dương tính 3+	69

MỤC LỤC

	Trang
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Các chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ, sơ đồ	
Danh mục hình ảnh	
Mục lục	
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Dịch tế học và các yếu tố nguy cơ ung thư dạ dày	3
1.2. Giải phẫu bệnh ung thư dạ dày	6
1.3. Chẩn đoán, điều trị và tiên lượng ung thư dạ dày	14
1.4. EGFR và HER2 trong ung thư dạ dày	20
1.5. Các nghiên cứu có liên quan	31
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu	35
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	53
3.1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và sự biểu lộ EGFR, HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày	53
3.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học	70
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	79
4.1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và sự biểu lộ EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày	79
4.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học	103
KẾT LUẬN	116
KIẾN NGHỊ	118
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU TÀI LIỆU THAM KHẢO	119
PHỤ LỤC	

MỞ ĐẦU

Ung thư dạ dày, với chủ yếu là ung thư biểu mô dạ dày, là một bệnh ung thư thường gặp, với số lượng tử vong đứng hàng thứ hai trên thế giới. Theo ước tính, hằng năm trên thế giới có khoảng 738.000 trường hợp tử vong do ung thư dạ dày [45]. Việt Nam thuộc khu vực nguy cơ ung thư dạ dày trung bình cao, với tỷ lệ mắc mới chuẩn hóa theo tuổi là 21,8 ở nam và 10,0 ở nữ mỗi 100.000 dân [46].

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị nhưng tiên lượng ung thư dạ dày hiện nay vẫn còn xấu, đặc biệt là ung thư dạ dày tiến triển, với tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ khoảng 28% [26]. Các liệu pháp hóa trị là cần thiết ở đa số bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển, nhưng chúng chỉ cải thiện tiên lượng ở một số ít bệnh nhân có chọn lọc với thời gian sống thêm tối đa không quá 12 tháng và độc tính cao [88]. Bên cạnh đó, hiện nay, vẫn chưa có dấu ấn sinh học nào giúp lựa chọn bệnh nhân vào các liệu pháp hóa trị này.

Trong khoảng hai thập niên gần đây, bằng các kỹ thuật nghiên cứu tế bào ở mức phân tử, trong đó có kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch, người ta đã xác định nhiều yếu tố phân tử có liên quan với quá trình phát sinh và tiến triển ung thư dạ dày, trong đó có thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì (Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì người loại 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: HER2). EGFR và HER2 thường quá biểu lộ trong nhiều tế bào ung thư, kể cả ung thư dạ dày. Hoạt hóa EGFR sai lệch là yếu tố quan trọng của quá trình phát sinh ung thư đồng thời cũng là yếu tố kích thích sự tăng trưởng ác tính của tế bào ung thư. HER2 là đối tác dị nhị trùng hóa của EGFR. Do vậy, HER2 là dấu ấn phân tử được dùng làm chỉ số tiên lượng cùng với EGFR trong nhiều loại ung thư [85]. Các thuốc điều trị đích EGFR và/hoặc HER2 mang lại nhiều kết quả hứa hẹn hơn so với các thuốc khác trong điều trị ung thư dạ dày, nhất là các trường hợp có biểu lộ EGFR và/hoặc HER2 [47]. Trong một nghiên cứu, Han nhận thấy 7 bệnh nhân có biểu lộ EGFR đều đáp ứng với thuốc kháng

EGFRcetuximab, trong khi tỷ lệ đáp ứng của 27 bệnh nhân còn lại chỉ có 37% ($p < 0,001$) [54]. Thử nghiệm lâm sàng ToGA cũng cho thấy ở các bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển HER2 dương tính, thuốc kháng HER2 trastuzumab làm giảm nguy cơ tử vong, kéo dài thời gian sống thêm và được dung nạp tốt [31]. Các kết quả này cho thấy tính cần thiết phải chọn lựa đối tượng vào các điều trị đích thông qua các dấu ấn phân tử như EGFR, HER2.

Tại Việt Nam, sự biểu lộ các dấu ấn phân tử EGFR, HER2 đã được nghiên cứu và ứng dụng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng một số loại ung thư, đặc biệt là ung thư vú [6], [8], nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về các dấu ấn này trong ung thư dạ dày. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với các mục tiêu sau:

- Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ biểu lộ của EGFR, HER2 ở các bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày.

- Đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học ở nhóm bệnh nhân này.

1. Ý nghĩa khoa học

- Ứng dụng một kỹ thuật mới là hóa mô miễn dịch để xác định tỷ lệ biểu lộ EGFR, HER2 trong ung thư dạ dày trên mẫu mô sinh thiết dạ dày qua nội soi, làm cơ sở để xây dựng phân loại mới ung thư dạ dày ở mức phân tử.

- Xác định mối liên quan giữa biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh đại thể và mô bệnh học ung thư dạ dày nhằm giúp hiểu biết tốt hơn về cấu trúc mức phân tử của ung thư dạ dày, làm cơ sở tiếp tục ứng dụng hóa mô miễn dịch trong tiên lượng, dự đoán đáp ứng với các liệu pháp điều trị hướng đích EGFR, HER2 trong ung thư dạ dày.

2. Ý nghĩa thực tiễn

- Ung thư dạ dày là một bệnh khá phổ biến ở nước ta, tiên lượng nặng và hiệu quả của hóa trị không cao. Nghiên cứu này cung cấp cho bác sỹ lâm sàng thêm một công cụ mới là những yếu tố mức phân tử EGFR và HER2 để lựa chọn bệnh nhân vào điều trị bằng trastuzumab, một liệu pháp điều trị đích mới có hiệu quả đối với ung thư dạ dày tiến triển đã được chấp nhận ở nhiều nước trên thế giới.

- Kết quả biểu lộ EGFR và HER2 có thể giúp cho các nhà lâm sàng lựa chọn phác đồ hóa trị phù hợp cũng như tiên lượng bệnh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ UNG THƯ DẠ DÀY

1.1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày

Ung thư dạ dày (UTDD) là một loại ung thư thường gặp, với khoảng 989.000 trường hợp mắc mới mỗi năm trên toàn thế giới [45]. Trong vài thập niên gần đây, tỷ lệ mắc UTDD ở cả hai giới đang giảm trên phạm vi toàn cầu [49], [75]. Tuy nhiên, do sự lão hóa của dân số thế giới, tình trạng dân số đang tiếp tục tăng nhanh ở các nước đang phát triển nên số lượng tuyệt đối UTDD mới mỗi năm trên toàn thế giới vẫn tiếp tục tăng [75].

Việt Nam thuộc khu vực có tỷ lệ mắc UTDD trung bình cao, với tỷ lệ mắc UTDD chuẩn hóa theo tuổi ở nam là 21,8 và ở nữ là 10,0 mỗi 100.000 dân [46]. Theo nghiên cứu của Trần Văn Huy tại Bệnh viện Trung ương Huế, trong nhóm bệnh ung thư tiêu hóa, UTDD chiếm tỉ lệ cao nhất (52,4%) [13].

1.1.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư dạ dày

UTDD là hậu quả của tương tác phức tạp giữa yếu tố vật chủ với môi trường, trong đó đáng lưu ý nhất là nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

1.1.2.1. Yếu tố môi trường

Nhiều nghiên cứu cho thấy nhóm nguy cơ môi trường quan trọng nhất là chế độ ăn uống, hút thuốc lá và nhiễm *H. pylori*.

– Chế độ ăn uống có nhiều nitrate như các loại cá, thịt chế biến sẵn, các loại thức ăn xông khói, ướp muối, sẽ làm tăng nguy cơ UTDD. Nitrosamin có trong thức ăn hoặc do một số loại thức ăn chứa nitrate tạo ra là một chất gây UTDD [21], [26]. Ăn ít rau và trái cây cũng làm tăng nguy cơ UTDD [21].

– Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ UTDD lên 1,56 lần [86]. Theo Gonzalez, xấp xỉ 18% trường hợp UTDD được quy cho hút thuốc lá. Nguy cơ UTDD tăng theo thời gian hút thuốc và giảm đi sau 10 năm cai thuốc [52].

- *H. pylori* được Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG) xếp vào tác nhân gây ung thư nhóm I [26]. Có khá nhiều bằng chứng dịch tễ về mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với UTDD, đặc biệt là UTDD không thuộc tâm vị. Nhiễm *H. pylori* làm tăng nguy cơ UTDD không thuộc tâm vị xấp xỉ 6 lần. Người ta ước tính *H. pylori* là nguyên nhân của khoảng 63% các trường hợp UTDD không thuộc tâm vị trên toàn thế giới [34]. Người ta cho rằng nhiễm *H. pylori* khởi phát quá trình viêm ở niêm mạc thân vị, sau đó dẫn đến teo niêm mạc dạ dày và dị sản ruột. Theo dõi 4655 người không có triệu chứng trong thời gian trung bình 7,7 năm, Ohata phát hiện 45 trường hợp UTDD (tỷ suất 126/100.000 người/năm). Phân tích đơn biến sau khi đã điều chỉnh tuổi cho thấy cả *H. pylori* và viêm dạ dày teo mạn tính đều có liên quan rõ rệt với UTDD [87]. Tại Việt Nam, Phạm Quang Cử nhận thấy có mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với viêm dạ dày teo, dị sản ruột, loạn sản niêm mạc dạ dày [5]. Tỷ lệ UTDD ở người nhiễm *H. pylori* cao hơn người không nhiễm *H. pylori* với tỷ số chênh (Odds Ratio: OR) = 3,3-3,6 [5], [14]. Do vậy, người ta cho rằng viêm dạ dày teo mạn tính, dị sản ruột là các tổn thương tiền ác tính của UTDD [26].

Một điều thú vị là tỷ lệ UTDD thấp một cách bất ngờ ở các nước Châu Phi mặc dù tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở đây khá cao [75]. Yếu tố giải thích có lý nhất cho nghịch lý này chính là độc lực của vi khuẩn. Những độc tố của *H. pylori* được nghiên cứu nhiều nhất là CagA, VacA. Có nhiều bằng chứng rõ ràng về vai trò của CagA do *H. pylori* tạo ra trong UTDD [14], [16]. Tác giả Trần Văn Huy và cộng sự ghi nhận tỷ lệ CagA (+) ở bệnh nhân UTDD là 58%, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là 10% ($p=0,0001$), với OR = 12,43; tỷ lệ VacA (+) ở nhóm UTDD là 52%, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là 15% ($p=0,0002$), với OR = 6,14 [14]. Tạ Long và cộng sự nghiên cứu mối liên quan giữa UTDD và nhiễm *H. pylori* trên 104 bệnh nhân UTDD cho thấy có đến 77,1% bệnh nhân nhiễm *H. pylori* và hầu hết *H. pylori* này đều mang gen CagA [16]. CagA cũng có liên quan mạnh mẽ với các thương tổn tiền UTDD [34]. Uchida và cộng sự nghiên cứu trên 173 bệnh nhân người Việt Nam cũng ủng hộ giả thuyết VacAm1 có liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh UTDD [110].

- Tiền sử có phẫu thuật cắt dạ dày: Tỷ lệ mắc UTDD ở phần dạ dày còn lại tăng lên sau phẫu thuật cắt dạ dày. Sau 20 năm, tỷ lệ mắc mới UTDD hàng năm ở bệnh nhân cắt bán phần dạ dày khoảng 3% [75]. Một tổng phân tích của Tersmette (1990) cho thấy tùy thuộc vào loại phẫu thuật, thời gian theo dõi và vị trí địa lý, nguy cơ tương đối UTDD ở các bệnh nhân sau cắt dạ dày dao động trong khoảng 1,5-3,0 [108].

- Nội tiết tố sinh dục nữ: Trên toàn thế giới, tỷ lệ mới mắc UTDD ở phụ nữ thấp hơn hằng định so với nam giới đối với cả ung thư tâm vị lẫn UTDD không thuộc tâm vị [2], [3], [75]. Nghiên cứu của Freedman cho thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa UTDD với tuổi mãn kinh, tuổi sinh đẻ, số năm sau mãn kinh. Tỷ lệ nguy cơ UTDD giảm còn 0,80 mỗi khi tăng tuổi mãn kinh 5 năm. Người sinh đẻ khi nhỏ hơn 30 tuổi có nguy cơ UTDD tăng hơn 1,9 lần so với người sinh đẻ lúc lớn hơn 30 tuổi. Sau khi mãn kinh, tỷ số nguy cơ UTDD tăng 1,26 lần mỗi 5 năm [48].

1.1.2.2. Yếu tố nguy cơ liên quan với vật chủ

- Yếu tố di truyền: UTDD thường xảy ra trên người có nhóm máu A và cũng thường gặp trong cùng gia đình và anh em sinh đôi [21]. Yatsuya ghi nhận tiền sử UTDD ở một hoặc nhiều người thân trong cùng thế hệ có liên quan với tăng nguy cơ UTDD ở phụ nữ (OR: 5,1) sau khi kiểm soát biến số nhiễm *H. pylori* và các biến số gây nhiễu khác [121]. UTDD thể lan tỏa di truyền là một loại UTDD di truyền được xác định rõ là do đột biến dòng phôi trong gen E-cadherin (CDH1) [112].

- Polyp dạ dày: Một số loại polyp dạ dày có tiềm năng ác tính [75]. U tuyến (adenoma) là các khối u xuất phát từ tổ chức tuyến của dạ dày, có nguy cơ tiến triển thành ung thư cao nhất. U tuyến chiếm khoảng 10% polyp dạ dày [75]. Khoảng 2% polyp tăng sản cũng có thể phát triển thành ung thư. Các polyp tuyến đáy vị thường gặp ở phần đáy dạ dày, không diễn biến thành ác tính trừ những người có hội chứng đa polyp tuyến gia đình (familial adenomatous polyposis syndrome) [75].

- Loét dạ dày tá tràng: Nghiên cứu thuần tập lớn nhất của Hansson theo dõi gần 60.000 bệnh nhân Thụy Điển vào viện vì loét dạ dày hoặc loét tá tràng trong thời gian trung bình 9 năm cho thấy nguy cơ UTDD tăng 1,8 lần ở những bệnh nhân loét dạ dày lành tính và giảm 0,6 lần ở những bệnh nhân loét tá tràng lành tính [55].

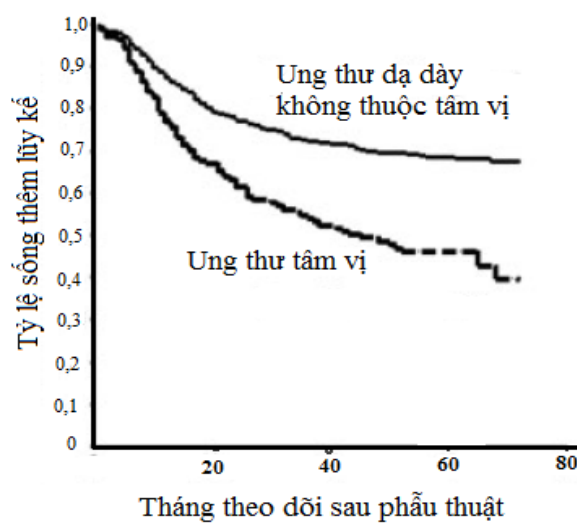
1.2. GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ DẠ DÀY

1.2.1. Vị trí

Hiện nay, người ta có khuynh hướng chia UTDD thành 2 loại là ung thư tâm vị và ung thư không thuộc tâm vị bởi lẽ dịch tễ, bệnh nguyên, mô bệnh học, điều trị và tiên lượng của UTDD từ hai vị trí này khác nhau rất rõ [41], [64], [67], [116].

Ung thư tâm vị là ung thư trong khoảng 1cm trên đến 2 cm dưới đường nối thực quản dạ dày. UTDD không thuộc tâm vị gồm ung thư ở phình vị, thân vị, bờ cong lớn, bờ cong nhỏ, hang vị và môn vị.

UTDD không thuộc tâm vị thường gặp hơn ở những khu vực có tỷ lệ mắc UTDD cao, ngược lại ung thư tâm vị thường gặp ở khu vực có tỷ lệ mắc UTDD thấp. Tại các nước phát triển, ung thư tâm vị đã tăng đáng kể trong 50 năm qua [82]. Tại một số nước Châu Á có điều kiện kinh tế phát triển, tỷ lệ ung thư tâm vị cũng đang tăng. Deans ghi nhận tại Singapore ung thư tâm vị tăng từ 6,3% lên 20,1% trong vòng 25 năm [41]. UTDD không thuộc tâm vị có liên quan khá chặt chẽ với tình trạng nhiễm *H. pylori* mạn tính, ngược lại ung thư tâm vị thường là hậu quả của trào ngược dạ dày thực quản mạn tính [82]. Tiên lượng ung thư tâm vị thường xấu hơn UTDD không thuộc tâm vị (Biểu đồ 1.1) [41], [64]. Deans nhận thấy thời gian sống thêm trung bình của ung thư tâm vị sau phẫu thuật triệt để là 26 tháng, thấp hơn có ý nghĩa so với 69 tháng trong UTDD không thuộc tâm vị ($p < 0,001$) [41].

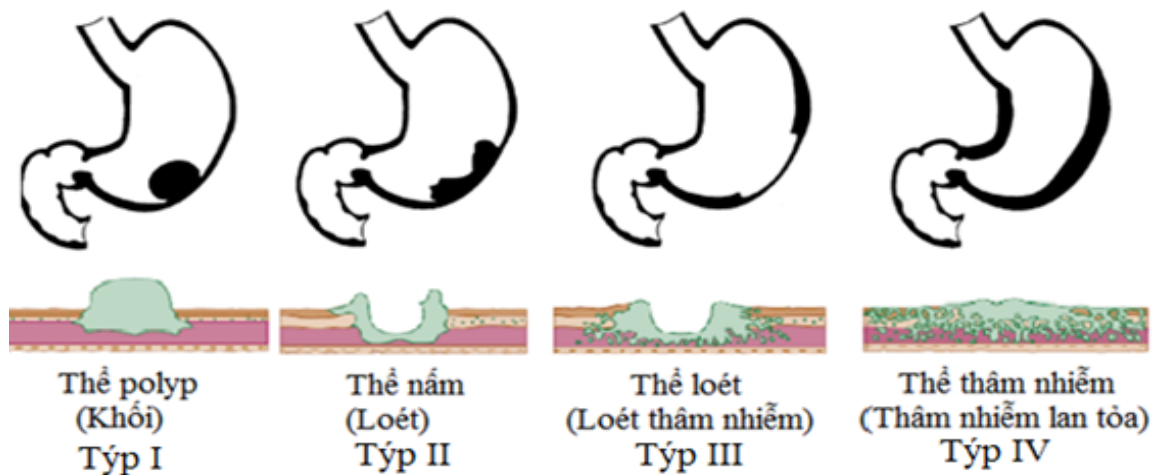


Biểu đồ 1.1. Đường cong sống thêm của bệnh nhân ung thư tâm vị và ung thư dạ dày không thuộc tâm vị [64]

1.2.2. Hình ảnh đại thể

1.2.2.1. Phân loại của Borrmann

Dựa trên hình ảnh đại thể, Borrmann chia UTDD thành 4 tít (Hình 1.1) áp dụng cho các trường hợp UTDD tiến triển (Borrmann, 1926, được trích trong Stemmermann, 2008, tr. 264)[100].



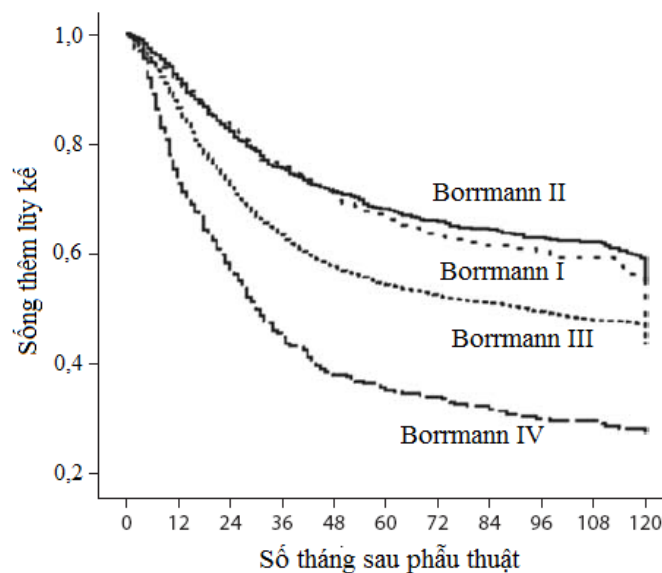
Hình 1.1. Hệ thống phân loại đại thể ung thư dạ dày của Borrmann [100]

Đối chiếu với phân loại đại thể ung thư dạ dày của Nhật Bản năm 2011 [58]

- Tít I (dạng polyp): là những tổn thương lồi vào lòng dạ dày, không có hoại tử hoặc loét lớn.
- Tít II (dạng nấm): là những khối u lồi lên, kích thước thay đổi, hình dáng không đều, có những vùng loét.
- Tít III (dạng loét): là những tổn thương loét không đều, kích thước thay đổi, bờ rõ, cứng, chắc, gồ lên thẳng góc chứ không xuôi như bờ của tít II.
- Tít IV (dạng thâm nhiễm): là những khối u thâm nhiễm lan tỏa hoặc là những tổn thương dạng xơ đét (linitis plastica). Tổn thương dạng thâm nhiễm lan tỏa không có giới hạn rõ rệt giữa phần tổn thương và niêm mạc dạ dày bình thường. Ung thư thể xơ đét là một khối u thâm nhiễm mạnh gồm những tế bào rất ác tính kèm theo phản ứng tạo xơ rõ rệt làm cho dạ dày cứng, giống như chiếc lọ bằng da (leather bottle). Ở giai đoạn đầu, ung thư thể xơ đét dễ nhầm với viêm dạ dày.

Các thầy thuốc nội soi và phẫu thuật viên thường dùng bảng phân loại này để mô tả hình ảnh đại thể của khối u vì nó là cách phân loại đơn giản, dễ sử dụng và cũng có giá trị tiên lượng nhất định trong UTDD.

Qua theo dõi 3966 bệnh nhân UTDD tiến triển trong thời gian ít nhất 6 năm hoặc đến lúc chết, tác giả Li (2009) nhận thấy phân loại Borrmann là yếu tố tiên lượng độc lập của UTDD. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của các bệnh nhân Borrmann tít I, II, III và IV lần lượt là 68,1%, 67,5%, 55,2% và 31,8%. Tỷ lệ sống thêm giữa tít I, II không có sự khác nhau đáng kể, song có sự khác nhau có ý nghĩa giữa các tít I, II với tít III, IV ($p < 0,001$). Tít IV là tít có tiên lượng xấu nhất (Biểu đồ 1.2) [76]. An (2008) cũng nhận thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm của bệnh nhân Borrmann tít



Biểu đồ 1.2. Đường cong sống thêm của bệnh nhân ung thư dạ dày tiến triển theo phân loại Borrmann[76]

IV là 27,6%, thấp hơn đáng kể so với các tít khác (61,2%), với $p < 0,001$ [29].

1.2.2.2. Phân loại của Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản

Phân loại của Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản gần đây cũng chia UTDD thành 4 thể với hình ảnh đại thể tương tự như phân loại Borrmann, nhưng sử dụng thuật ngữ khác: tít I: dạng khối; tít II: dạng loét; tít III: dạng loét thâm nhiễm; và tít IV: dạng thâm nhiễm lan tỏa (Hình 1.1) [58].

Hệ thống này còn có phân loại áp dụng trong phân loại UTDD sớm. UTDD sớm là những khối u còn giới hạn trong lớp niêm mạc hoặc lớp dưới niêm mạc, bất kể là có hay không có di căn. Tiên lượng UTDD sớm rất tốt vì ít gặp di căn xa [15]. Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản chia UTDD sớm thành 3 thể (Hình 1.2) [58].

- Tít 1 (thể lồi): tổ chức ung thư lồi lên trên niêm mạc, có hình nấm, hình giống polyp, chạm vào dễ chảy máu.

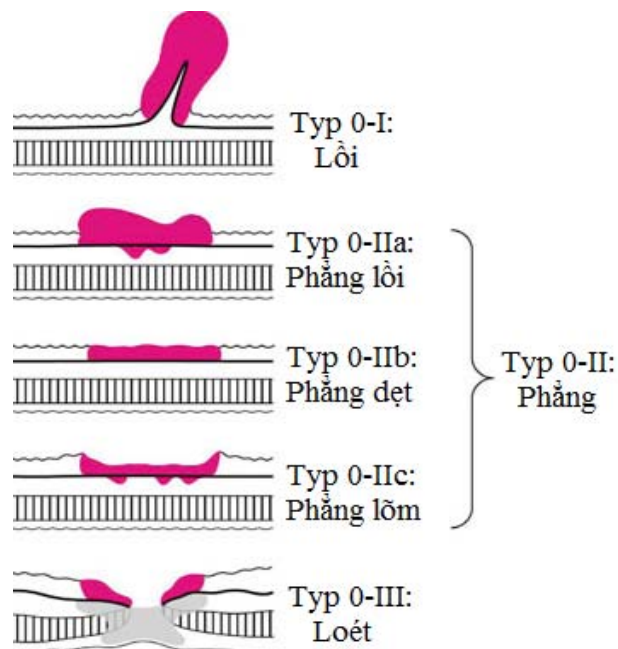
- Tít II (thể phẳng hay thể bề mặt): Gồm 3 phân tít như sau:

+ IIa (phẳng gồ): tổ chức ung thư phát triển gồ cao hơn niêm mạc xung quanh. Tít I và tít IIa được phân biệt với nhau dựa trên độ dày tổn thương: Tít I có độ dày trên hai lần và tít IIa có độ dày dưới hai lần niêm mạc bình thường.

+ IIb (phẳng dẹt): tổ chức ung thư phát triển tạo thành mảng chắc không nổi cao hơn niêm mạc dạ dày.

+ IIc (phẳng lõm): tổ chức ung thư hơi lõm xuống thấp hơn so với niêm mạc xung quanh, đôi khi có thể hoại tử, xuất tiết.

- Tít III (dạng loét): tổn thương có độ sâu rõ rệt. Ung thư dạng loét thường nông, bờ gồ ghề, bản, niêm mạc quanh ổ loét không đều, các nếp niêm mạc có thể tập trung, riêng rẽ hay cắt cụt.



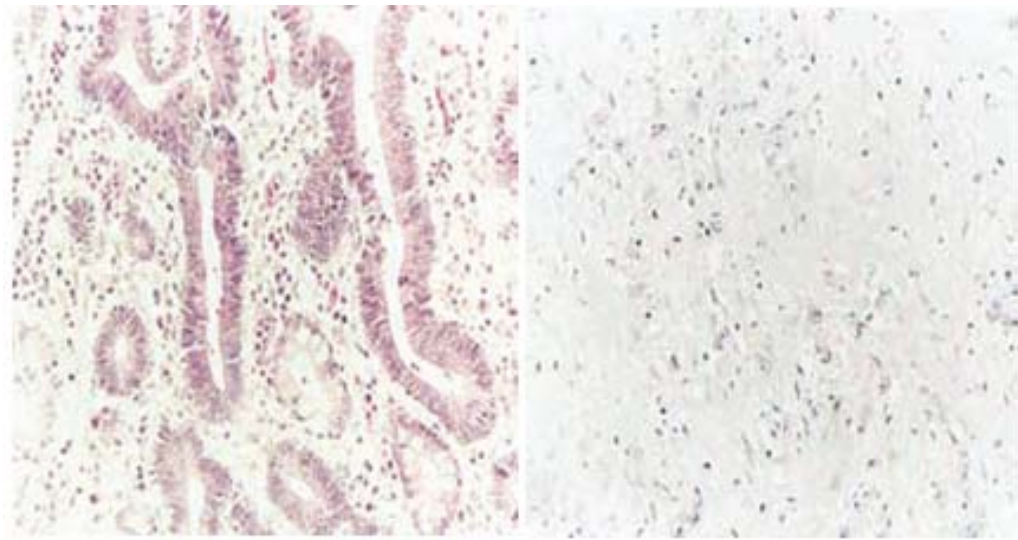
Hình 1.2. Phân loại ung thư dạ dày sớm [58]

1.2.3. Vi thể

Về mặt vi thể, có thể chia UTDD thành nhiều thể như ung thư biểu mô (UTBM), u carcinoid, u cơ trơn và ung thư hạch bạch huyết. Trong đó, UTBM là loại thường gặp nhất (95% tổng số UTDD) [75]. Tại Việt Nam, UTDD cũng chủ yếu thuộc loại UTBM (96,3%), các loại khác chiếm tỷ lệ thấp (khoảng 3,7%) [11].

1.2.3.1. Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày của Lauren

UTDD được Lauren chia thành 2 thể mô bệnh học riêng biệt là thể ruột và thể lan tỏa (Hình 1.3) (Lauren, 1926, được trích trong Leung, 2009, tr. 264) [75].



a. Ung thư dạ dày thể ruột b. Ung thư dạ dày thể lan tỏa

Hình 1.3. Phân loại ung thư biểu mô dạ dày theo Lauren [75]

- Thể ruột

Thể ruột gồm những tế bào u kết dính tạo ra cấu trúc ống tuyến tương tự như tuyến ruột, đi kèm với thâm nhập tế bào viêm lan tỏa. U này thường xuất phát từ phần xa dạ dày cùng với nhiễm *H. pylori*, có đặc điểm teo niêm mạc dạ dày diện rộng, dị sản ruột và thường được đi trước bằng một giai đoạn tiền ung thư.

- Thể lan tỏa

Thể lan tỏa gồm những mảng tế bào dạng thượng bì hoặc những tế bào rải rác trong chất căn bản mô đệm không có bằng chứng tạo tuyến, không có tính kết dính. Ung thư thể lan tỏa có thể gồm các tế bào nhẵn, lan rộng theo lớp dưới niêm mạc, ít thâm nhập tế bào viêm, thường có mức độ biệt hóa kém.

– Thể hỗn hợp

Xấp xỉ 5-10% các khối u vẫn không thể phân loại được xếp vào thể “không xác định” hoặc có đặc điểm của cả hai thể ruột và lan tỏa được xếp vào thể “hỗn hợp”. Trong đánh giá bệnh học lâm sàng, các khối u thể này thường được xem như là thể lan tỏa [75].

Phân loại mô bệnh học theo Lauren khá đơn giản và đã được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới. Hai thể mô học này có sự khác biệt rõ rệt về dịch tế, bệnh nguyên và đặc biệt là tiên lượng [68], [75]. Khác nhau về hình thái được quy cho vai trò của các phân tử kết dính liên bào. Chúng được bảo toàn trong thể ruột và khiếm khuyết trong thể lan tỏa [112].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tiên lượng UTDD thể ruột thường tốt hơn UTDD thể lan tỏa. Lazăr ghi nhận thời gian sống thêm của các bệnh nhân UTDD thể lan tỏa trung bình là 11,3 tháng, thấp hơn đáng kể so với UTDD thể ruột với thời gian sống thêm trung bình 20,4 tháng ($p = 0,0415$) [68].

1.2.3.2. Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày của Tổ chức Y tế Thế giới

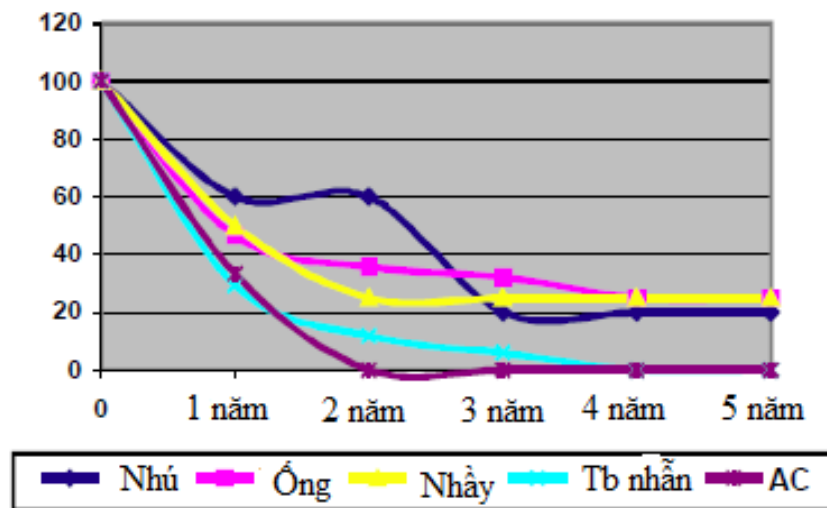
Bảng 1.1. Phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô dạ dày của Tổ chức Y tế Thế giới [44]

Stt	Các thể mô bệnh học ung thư dạ dày	Mã số
1	UTBMT (Adenocarcinoma): gồm 4 loại a. UTBMT thể nhú (papillary) b. UTBMT thể ống nhỏ (tubular) c. UTBMT thể nhầy (mucinous) d. UTBM thể tế bào nhẫn (Signet-ring cell carcinoma)	8260/3 8211/3 8480/3 8490/3
2	UTBM tuyến vảy (Adenosquamous carcinoma)	8560/3
3	UTBM tế bào vảy (Squamous cell carcinoma)	8070/3
4	UTBM tế bào nhỏ (Small cell carcinoma)	8041/3
5	UTBM không biệt hóa (Undifferentiated carcinoma)	8020/3
6	Các loại UMBM khác	

TCYTTG có một phân loại mô bệnh học khác chia UTBMDD thành 9 thể (Bảng 1.1) [44]. Phân loại này được áp dụng khá rộng rãi trên toàn thế giới.

UTBMT thể ống nhỏ là thể UTBMDD thường gặp nhất [11], [12], [75], trong đó các tuyến tạo thành các ống phân nhánh [75]. Trong các khối u thể nhú, có những nếp gấp và nhú trong tuyến nổi bật với các tế bào UTBM hình lập phương đến hình trụ cao lát trong những dải tổ chức kẽ hẹp, tạo thành hình ảnh cành cây. Cả hai thể này đều có chứa các loại tế bào hấp thu và trên hình ảnh đại thể, chúng có khuynh hướng tạo thành các khối dạng polyp hoặc dạng nấm. UTBM thể tế bào nhẵn thường có rất nhiều chất nhầy trong bào tương, với sự tạo tuyến tối thiểu. Thể mô bệnh học này có khuynh hướng thâm nhiễm. UTBMT thể nhầy được chẩn đoán khi chất nhầy chiếm trên 50% khối u [75].

Các bệnh nhân UTDD thể ống nhỏ, thể nhú thường có tiên lượng tốt hơn bệnh nhân thể nhầy, thể tế bào nhẵn hoặc thể không biệt hóa [68], [89]. Nghiên cứu của Lazăr (2009) cho thấy thời gian sống thêm của các bệnh nhân UTDD thể nhú, thể ống nhỏ dài hơn các thể mô học khác (Biểu đồ 1.3) [68].



Biểu đồ 1.3. Đường cong sống thêm 5 năm theo mô bệnh học[68]

1.2.3.3. Độ biệt hóa của ung thư dạ dày

Có hai cách phân loại mức độ biệt hóa UTDD khác nhau như phân độ biệt hóa của TCYTTG [44] và của Hiệp hội Bác sỹ Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ [74].

Phân độ biệt hóa của TCYTTG chia UTDD thành có 3 mức độ biệt hóa[44]:

- Biệt hóa tốt: Cấu trúc tuyến hình dáng rõ ràng, thường giống với biểu mô ruột dị sản;
- Biệt hóa kém: gồm các tuyến hình dáng không rõ, không đều hoặc thâm nhiễm gồm các tế bào đơn lẻ hoặc những chuỗi tế bào nhỏ;
- Biệt hóa vừa: có hình ảnh trung gian giữa biệt hóa tốt và biệt hóa kém.

Hiệp hội Bác sỹ Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ chia UTBMDD thành 4 mức độ biệt hóa [74]:

- Độ 1: Biệt hóa tốt (> 95% khối u là tổ chức tuyến)
- Độ 2: Biệt hóa vừa (50-95% khối u là tổ chức tuyến)
- Độ 3: Biệt hóa kém (< 49% khối u là tổ chức tuyến)
- Độ 4: Không biệt hóa (Không thể xác định là tế bào vảy hay là UTBM).

Tiền lượng UTDD biệt hóa kém thường xấu hơn so với UTDD biệt hóa tốt. Lazăr thấy thời gian sống thêm trung bình của các bệnh nhân UTDD biệt hóa tốt là 60 tháng, biệt hóa vừa là 22,3 tháng và biệt hóa kém là 11,2 tháng và tỷ lệ sống thêm 5 năm của 3 thể trên lần lượt là 100%, 25% và 7,7% [68].

1.2.4. Đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày

Hiện nay trên thế giới có 2 hệ thống đánh giá giai đoạn UTDD: hệ thống của Ủy ban Hợp nhất Hoa Kỳ về Ung thư (American Joint Committee of Cancer) và Liên minh Kiểm soát Ung thư Quốc tế (Union for International Cancer Control) gọi tắt là hệ thống AJCC/UICC [116] và hệ thống của Nhật Bản [58].

Các hệ thống đánh giá giai đoạn này dựa trên sự đánh giá mức độ xâm lấn của khối u (Tumor), tình trạng di căn hạch vùng (Node) và di căn xa (Metastasis), nên được gọi là cách đánh giá giai đoạn Khối u – Hạch – Di căn (TNM). Hệ thống đánh giá giai đoạn lần thứ 7 (2009) của AJCC/UICC và hệ thống đánh giá giai đoạn lần thứ 3 (2010) của Nhật Bản khá tương đồng. Không giống như các phân loại trước đây, cả hai hệ thống hiện nay đều đánh giá giai đoạn khối u (T) dựa vào độ xâm nhập sâu của khối u chứ không phải là kích thước khối u, đánh giá giai đoạn hạch bạch huyết (N) dựa trên số lượng hạch bạch huyết vùng bị di căn chứ không phải là cự ly gần của các hạch bạch huyết đối với khối u tiên phát.

Từ đánh giá giai đoạn TNM, hệ thống AJCC/UICC chia UTDD thành 4 nhóm giai đoạn bệnh là I, II, III, IV. Giá trị của hệ thống AJCC/UICC đã được xác định rõ trên nhiều quần thể. Tỷ lệ sống thêm 5 năm thay đổi từ 78-95% đối với bệnh nhân u bề mặt T1, không có hạch di căn (giai đoạn bệnh IA) đến 5-6% đối với bệnh nhân giai đoạn IV với hạch N3 hoặc có bất cứ ổ di căn xa nào [26].

Hiện nay, đánh giá giai đoạn TNM vẫn là hệ thống được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng chẩn đoán, điều trị và tiên lượng UTDD.

1.3. CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ TIÊN LƯỢNG UNG THƯ DẠ DÀY

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

1.3.1.1. Triệu chứng cơ năng và toàn thân

- Đau bụng thượng vị và sụt cân là hai triệu chứng ban đầu thường gặp nhất của UTDD [17], [22], [24], [113]. Tỷ lệ đau bụng thượng vị thay đổi từ 89,5-100% [2], [9], [17], [22], [24], [25], tùy theo cách đánh giá và phân loại của mỗi nghiên cứu. Đau bụng thượng vị có thể âm ỉ, âm ạch như trường hợp khó tiêu hoặc đau dạng loét. Tỷ lệ phát hiện sụt cân thường dao động trong khoảng 50-90% [17], [22], [23], [24]. Sụt cân thường là do năng lượng dùng vào không đủ hơn là do tăng dị hóa và cũng có thể do chán ăn, đau bụng, mau no và/hoặc khó nuốt [113].

- Khó nuốt: cũng là triệu chứng ban đầu thường gặp ở bệnh nhân ung thư xuất phát từ đoạn gần dạ dày hoặc ung thư tâm vị [113].

- UTDD có thể biểu hiện với triệu chứng buồn nôn, nôn hoặc mau no [113]. Mau no không phải là dấu hiệu thường gặp của UTDD, có thể gợi ý một u thâm nhiễm lan tỏa làm cho dạ dày mất khả năng co giãn hoặc trong trường hợp nặng của UTDD thể lan tỏa được gọi là UTDD thể xơ dính (linitis plastica). Bệnh nhân cũng có thể biểu hiện với các triệu chứng của hẹp môn vị như nôn kéo dài, nôn ra thức ăn cũ do khối u lớn ở phần xa dạ dày gây tắc nghẽn môn vị [113].

- Một số bệnh nhân UTDD có biểu hiện ban đầu là xuất huyết tiêu hóa. Xuất huyết tiêu hóa có thể ẩn, có kèm hoặc không kèm theo thiếu máu thiếu sắt, là triệu chứng thường gặp, trong khi xuất huyết rõ ràng (ví dụ đi cầu phân đen hoặc nôn ra máu) chỉ được phát hiện trong ít hơn 20% trường hợp [22], [23], [25], [113].

– Thiếu máu là triệu chứng toàn thân thường gặp trong UTDD, với tỷ lệ thường dao động trong khoảng 20-40% [23], [25]. Một số nghiên cứu cho kết quả với tỷ lệ khá cao, đến 73,6% [9].

Hầu hết các triệu chứng cơ năng và toàn thân của UTDD là không đặc hiệu và có thể gặp trong nhiều bệnh lý ống tiêu hóa khác. Trên thực tế lâm sàng, đa số bệnh nhân khi có các triệu chứng này thì UTDD đã ở giai đoạn tiên triển.

1.3.1.2. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể của UTDD thường xuất hiện muộn. Sờ thấy một khối u ổ bụng là triệu chứng thực thể thường gặp nhất [113]. Do UTDD có thể lan rộng theo đường bạch huyết, khám thực thể còn có thể phát hiện hạch bạch huyết ở thượng đòn trái (hạch Virchow hoặc Troisier), quanh rốn (hạch Sister Mary Joseph), hoặc ở nách trái (hạch Irish). Sự lan rộng của UTDD đến phúc mạc có thể biểu hiện với khối u buồng trứng lớn (u Krukenberg) hoặc khối ở túi cùng khi thăm khám trực tràng hoặc bàng [26], [75]. Gan lớn có thể gặp trong trường hợp UTDD đã di căn gan. Gan là vị trí di căn thường gặp nhất trong UTDD (40%) [26].

1.3.1.3. Các biểu hiện cận u

Đôi lúc, một số bệnh nhân UTDD có biểu hiện của các hội chứng cận u như đột ngột xuất hiện bệnh sừng hóa tuyến bã lan tỏa (dấu hiệu Leser-Trelat) hoặc bệnh gai đen với các mảng sắc tố đen mượt như nhung trên các nếp gấp da hoặc thiếu máu tán huyết vi mạch, bệnh cầu thận màng [75].

1.3.2. Triệu chứng cận lâm sàng

1.3.2.1. Nội soi ống tiêu hóa trên và chụp dạ dày có baryt

Nội soi ống tiêu hóa trên và chụp dạ dày có baryt là hai phương tiện quan trọng trong chẩn đoán và tầm soát UTDD, với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao.

Chụp dạ dày đối quang kép giúp đánh giá tổn thương niêm mạc dạ dày tốt hơn chụp dạ dày không có đối quang kép [4], [21]. Kỹ thuật này có độ nhạy gần bằng nội soi trong phát hiện UTDD. Đỗ Đình Công xác nhận chụp dạ dày đối quang kép là phương tiện chẩn đoán có sự tương xứng với tổn thương đại thể của UTDD cao hơn hẳn so với chụp x quang dạ dày không có đối quang kép (96,8% so với 71,9%), nhất là với các tổn thương dạng u sùi và loét thâm nhiễm [4].

Từ thập niên 60, nội soi ống tiêu hóa trên đã trở thành công cụ quan trọng trong chẩn đoán UTDD. Tuy nhiên, người ta thường phải kết hợp thêm sinh thiết qua nội soi để tăng độ chính xác của chẩn đoán. Nội soi ống tiêu hóa trên kết hợp sinh thiết là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTDD. Theo nghiên cứu của Tatsuta, tỷ lệ âm tính giả của nội soi chỉ có 3,7% và dương tính giả là 0,6%, còn độ nhạy, độ đặc hiệu của nội soi kết hợp với sinh thiết lần lượt là 93,8%, 99,6%, và độ chính xác chung nội soi là 97,4%[107].

So sánh vai trò của chụp dạ dày có baryt với nội soi trong khám sàng lọc UTDD, tác giả Lee H.Y. nhận thấy khả năng phát hiện UTDD bằng nội soi cao hơn 2,9 lần so với chụp dạ dày có baryt. Độ nhạy và độ đặc hiệu của nội soi cũng đều cao hơn rõ so với chụp dạ dày có baryt (59,0% so với 42,1% và 96,3% so với 89,8%) [69].

Hiện nay, các thầy thuốc nội soi còn có thể phát hiện UTDD sớm dễ dàng hơn nhờ áp dụng những kỹ thuật nội soi mới như nội soi nhuộm màu, nội soi huỳnh quang, nội soi phóng đại, đặc biệt là nội soi dải ánh sáng hẹp (Narrow Band Imaging: NBI), v.v...

1.3.2.2. Dấu ấn ung thư huyết thanh

Hiện nay, chưa có một dấu ấn ung thư huyết thanh nào được xác định đủ độ nhạy và đặc hiệu để chẩn đoán xác định UTDD [26], [75].

Nồng độ pepsinogen <70 ng/mL và tỷ số pepsinogen I/pepsinogen II <3 là các dấu ấn hữu ích trong phát hiện UTDD, với độ nhạy 84,6% và độ đặc hiệu 73,5% [75]. Hạn chế chính của xét nghiệm này là độ đặc hiệu còn thấp trong chẩn đoán UTDD [26]. Mức huyết thanh CEA (Carcinoembryonic Antigen), CA 19-9 (Cancer Antigen 19-9), và CA 72-4 (Cancer Antigen 72-4) có thể tăng ở một số bệnh nhân UTDD [109]. Tuy nhiên, độ nhạy của các dấu ấn này rất thấp nên ít có giá trị trong chẩn đoán UTDD sớm [26]. Bên cạnh đó, độ đặc hiệu thấp không cho phép sử dụng các dấu ấn này để chẩn đoán xác định UTDD [26].

1.3.2.3. Chẩn đoán hình ảnh, siêu âm nội soi và soi ổ bụng

Vai trò chủ yếu của chẩn đoán hình ảnh, siêu âm nội soi và soi ổ bụng là để đánh giá giai đoạn UTDD trước khi quyết định chọn lựa phương pháp điều trị.

- Siêu âm qua thành bụng

Siêu âm qua thành bụng là một phương tiện hỗ trợ chẩn đoán. Siêu âm giúp phát hiện những tổn thương do di căn gan, phúc mạc, buồng trứng và phần nào chẩn đoán mức độ xâm lấn cơ quan lân cận. Dấu hiệu chính của UTDD trên siêu âm là dày thành khu trú, mất cấu trúc các lớp niêm mạc dạ dày [7], [18]. Tuy nhiên, với sự xuất hiện của các phương tiện chẩn đoán mới như nội soi, chụp cắt lớp vi tính (Computerized Tomography: CT), siêu âm nội soi, siêu âm qua thành bụng ít được ứng dụng trong UTDD.

- Chụp cắt lớp vi tính

Các kỹ thuật CT chất lượng tốt có thể giúp xác định chính xác tình trạng di căn hạch bạch huyết cũng như di căn xa. CT đa lát cắt có độ chính xác gần ngang bằng siêu âm nội soi trong đánh giá giai đoạn T và N. Độ chính xác của CT đa lát cắt trong đánh giá giai đoạn T dao động từ 77-89%, và trong phân biệt tổn thương thanh mạc là 83-100%. Độ chính xác của CT đa lát cắt trong đánh giá giai đoạn N đến 89% [26]. Tuy nhiên, không nên dựa vào CT để đánh giá tình trạng di căn phúc mạc vì tỷ lệ âm tính giả, dương tính giả cao. Các tổn thương tạng nghi ngờ trên CT đều cần phải được sinh thiết.

- Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging: MRI)

Chụp cộng hưởng từ chưa được ứng dụng trong đánh giá giai đoạn UTDD, mặc dù độ chính xác của chụp cộng hưởng từ thay đổi từ 90% đến 93% đối với phân giai đoạn T và từ 91% đến 100% đối với đánh giá giai đoạn N [26].

- Siêu âm nội soi

Siêu âm nội soi là phương tiện lý tưởng để xác định giai đoạn T, N của khối u dạ dày, đặc biệt là các tổn thương UTDD sớm T1. Siêu âm nội soi chính xác hơn CT trong đánh giá giai đoạn T (86% so với 43%) và giai đoạn N (74% so với 51%) [124]. Phối hợp với chọc hút kim nhỏ làm tăng độ chính xác của siêu âm nội soi trong đánh giá giai đoạn N.

- Chụp cắt lớp phát positron (Positron Emission Tomography: PET)

Chụp cắt lớp phát positron là một phương thức bổ sung quan trọng cho CT và siêu âm nội soi nhằm cải thiện độ chính xác trong đánh giá giai đoạn, với độ nhạy

phát hiện tổn thương tiên phát là 93%, độ đặc hiệu 100% và độ chính xác 95% [122]. Tuy nhiên, kết quả chụp cắt lớp phát positron âm tính không quá tin cậy vì ngay cả những khối u lớn với đường kính đến vài cen ti mét vẫn có thể cho kết quả âm tính giả nếu tế bào u có hoạt tính chuyển hóa thấp. Tình huống này lại khá thường gặp trong UTDD, đặc biệt là thể lan tỏa (thể tế bào nhẵn). Do vậy, cần tiếp tục nghiên cứu trước khi áp dụng thường quy trong chẩn đoán giai đoạn UTDD.

- Soi ổ bụng

Soi ổ bụng là một kỹ thuật xâm nhập hơn CT và siêu âm nội soi. Tuy nhiên, thuận lợi của soi ổ bụng là có thể nhìn trực tiếp bề mặt gan, phúc mạc và các hạch bạch huyết vùng. Thuận lợi khác của soi ổ bụng là tạo ra cơ hội để tiến hành xét nghiệm tế bào học ở bệnh nhân không phát hiện được các bằng chứng lan rộng khối u. Trong thăm khám tiền phẫu, có thể kết hợp soi ổ bụng với rửa ổ bụng làm tế bào học để phát hiện di căn phúc mạc, di căn gan đặc biệt là các trường hợp ung thư giai đoạn T3-T4 vì các phương tiện chẩn đoán hình ảnh có thể bỏ sót [75].

1.3.3.Điều trị và tiên lượng ung thư dạ dày

1.3.3.1.Điều trị ung thư dạ dày

- Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương thức điều trị chủ yếu trong UTDD [19]. Phẫu thuật cắt bỏ khối u được áp dụng đối với các bệnh nhân khối u ở giai đoạn T1 đến T3, N1 hoặc N2 (giai đoạn I-III). Các khối u dạ dày sớm có thể được điều trị bằng phương pháp cắt niêm mạc qua nội soi hoặc phẫu tích dưới niêm mạc qua nội soi [26], [75].

- Xạ trị

UTDD tương đối đề kháng đối với xạ trị [75]. Hiệu quả của xạ trị đơn thuần hoặc phối hợp với hóa trị (hóa xạ trị liệu) chỉ giới hạn ở một số bệnh nhân, nhưng vẫn chưa thực sự rõ ràng và cần phải được nghiên cứu thêm [26], [75].

- Hóa trị liệu

Hóa trị liệu giữ vai trò khá quan trọng trong điều trị UTDD nhằm giảm tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật và kéo dài thời gian sống thêm. Có khá nhiều liệu pháp hóa trị được áp dụng trong điều trị UTDD. Tuy nhiên, hầu hết các phác đồ này chỉ cải thiện tiên lượng ở một ít bệnh nhân có chọn lọc và thời gian sống thêm chỉ dao động

từ 9-13 tháng [88]. Độc tính cao, thời gian đáp ứng ngắn, tỷ lệ đáp ứng thấp là những hạn chế chính của hóa trị [88].

- Điều trị đích

Điều trị đích là một trong những tiến bộ mới nhất hiện nay trong điều trị UTDD. Các thuốc điều trị đích tác dụng chọn lọc lên tế bào ung thư ở mức phân tử, sinh hóa, di truyền mà không ảnh hưởng lên chức năng của tế bào bình thường. Người ta đã và đang tiến hành nhiều nghiên cứu pha II, III sử dụng các loại thuốc điều trị đích hướng đến các thụ thể thuộc họ thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì người (Human Epidermal Growth Factor Receptor: HER), họ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF), và một số đích khác trên bệnh nhân UTDD [33], [47], [88].

1.3.3.2. Tiên lượng ung thư dạ dày

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng lên tiên lượng UTDD [33]. Các yếu tố tiên lượng kinh điển là tổng trạng, tuổi, giới tính, vị trí, kích thước, đặc điểm đại thể (phân loại Borrmann), phân loại mô bệnh học của khối u [33]. Tuy nhiên, quan trọng nhất vẫn là độ sâu xâm lấn (giai đoạn T), tình trạng di căn hạch vùng (giai đoạn N) và di căn xa (giai đoạn M) [76]. UTDD càng sớm tiên lượng càng tốt [26]. Những kết quả này ủng hộ cho sự ra đời phương pháp đánh giá giai đoạn UTDD dựa trên đánh giá giai đoạn TNM của AJCC/UICC được sử dụng trên phạm vi toàn thế giới [116].

Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, cùng một giai đoạn TNM nhưng diễn biến lâm sàng cũng có sự khác nhau đáng kể [49], [60]. Điều đáng tiếc hơn nữa là hầu hết các yếu tố tiên lượng kinh điển không có giá trị dự đoán đáp ứng đối với các liệu pháp hóa trị. Điều đó có nghĩa là các yếu tố này không cho phép lựa chọn liệu pháp hóa trị hoặc điều trị đích tối ưu cho mỗi bệnh nhân UTDD.

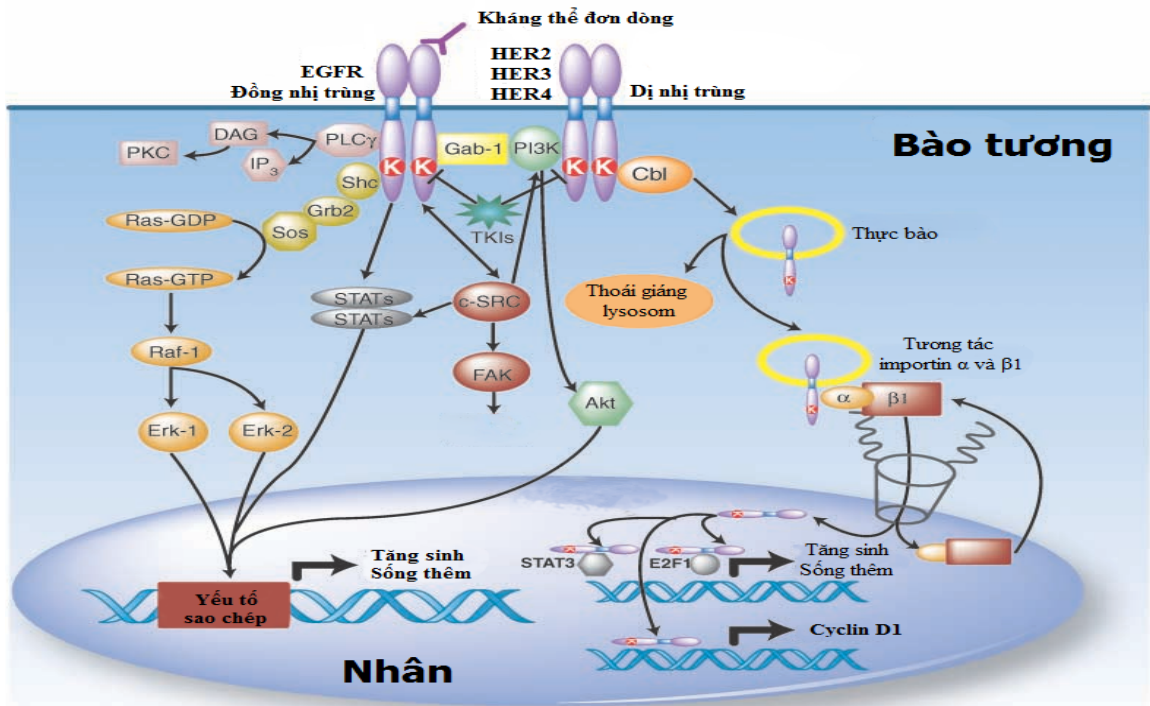
Ngày nay, bên cạnh các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh, đã có nhiều công bố về vai trò của các yếu tố phân tử, di truyền trong tiên lượng UTDD như p53, họ VEGF, các thụ thể EGFR, HER2 của họ HER... [33]. Các dấu ấn phân tử này còn có thể được sử dụng để dự đoán đáp ứng điều trị trong các liệu pháp hóa trị mới [47], đặc biệt là điều trị đích [31]. Nhiều tác giả cũng thống nhất rằng xác định các

dấu ấn phân tử thuộc họ HER là chiến lược nghiên cứu quan trọng góp phần cải thiện tiên lượng UTDD [47].

1.4. EGFR VÀ HER2 TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

1.4.1. Vài nét về họ HER

Họ HER gồm có 4 thụ thể là EGFR (erbB1 hay HER1), HER2 (erbB2, hoặc p185, neu, còn được gọi là Her-2/neu), HER3 (erbB3) và HER4 (erbB4). Chúng là các thụ thể tyrosine kinase xuyên màng có liên quan chặt chẽ với nhau [98].



[98]

Cấu trúc của các thành viên họ HER rất giống nhau gồm một vùng ngoại bào để gắn với phối tử, tiếp đó là vùng xuyên bào xoắn ốc và một vùng nội bào có hoạt tính men tyrosine kinase, nhưng chúng khác nhau ở phối tử gắn vào chúng, từ đó khác nhau về chức năng trong tế bào. Hiện nay, có ít nhất 11 phối tử liên quan với quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào của họ HER. Mỗi một loại thụ thể thuộc họ HER đều tồn tại ở dạng đơn trùng (monomer) khi bất hoạt. Khi gắn với các phối tử, chúng chuyển thành các đồng nhị trùng (homodimer, như HER1/HER1) hoặc dị nhị trùng (heterodimer, như HER1/HER2) có hoạt tính, và từ đó hoạt hóa men tyrosine kinase. Men tyrosine kinase là men xúc tác sự vận chuyển phosphate từ

ATP đến tyrosine trong các polypeptide. Đó chính là quá trình phosphoryl hóa. Chính sự phosphoryl hóa là hoạt động sống của tế bào. Trong tế bào ung thư, sự phosphoryl hóa kích thích một loạt các con đường dẫn truyền tín hiệu, từ đó ảnh hưởng lên sự tăng sinh, tân tạo mạch máu và ngăn cản quá trình tế bào chết theo chương trình.

- EGFR là thụ thể đầu tiên trong họ HER được phát hiện vào năm 1978. Trong nhiều trường hợp, hoạt hóa EGFR sai lệch, qua trung gian những thay đổi trong khuếch đại gen và kích thích tự tiết, có lẽ là một yếu tố quan trọng của quá trình phát sinh ung thư, đồng thời là yếu tố dẫn đường cho sự tăng trưởng ác tính của các tế bào ung thư [85]. Sự kích hoạt các tiền gen ung thư (proto-oncogene) mã hóa EGFR, có thể góp phần vào sự chuyển dạng kiểu hình tế bào, làm cho các tế bào u tăng trưởng thực sự, tạo thuận lợi cho quá trình sống thêm của tế bào ung thư. Vì vậy, tăng biểu lộ EGFR có thể là dấu ấn tiên lượng quan trọng trong nhiều loại ung thư, kể cả UTDD [85].

- HER2 là thụ thể thứ hai trong họ HER người được phát hiện vào năm 1984. HER2 mã hóa một thụ thể tyrosine kinase xuyên màng, tương đồng với EGFR. Cho đến hiện nay, HER2 là thành viên duy nhất thuộc họ HER mà không có phối tử nào trong họ này có thể hoạt hóa sự đồng nhị trùng hóa của nó. Thay vào đó, dường như HER2 giữ chức năng đầu tiên như là một đối tác dị nhị trùng hóa đối với các thành viên khác trong họ HER như EGFR, HER3 hoặc HER4. HER2 thường quá biểu lộ trong ung thư vú, buồng trứng, phổi và dạ dày. Do vậy, HER2 là một dấu ấn phân tử thường được dùng làm chỉ số tiên lượng cùng với EGFR trong nhiều loại ung thư [85].

Trên cơ sở hiểu biết về các con đường dẫn truyền tín hiệu này và vai trò của các thụ thể thuộc họ HER trong quá trình ung thư, người ta đã phát triển nhiều loại thuốc theo hướng ức chế một hoặc nhiều trong số các con đường này với hy vọng có thể ngăn chặn quá trình phát triển của tế bào ung thư [47].

1.4.2. Các kỹ thuật đánh giá EGFR và HER2 trong ung thư dạ dày

Có khá nhiều kỹ thuật để đánh giá tình trạng EGFR, HER2 trong các tổ chức ung thư, kể cả UTDD, như kỹ thuật đánh giá sự khuếch đại gen, xác định đột biến

gen (gene mutation), tăng mức phiên mã RNA thông tin bằng các kỹ thuật lai tại chỗ (In Situ Hybridization – ISH) hoặc đánh giá mức độ biểu lộ của protein trên màng tế bào như kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase Chain Reaction: PCR) và kỹ thuật hóa mô miễn dịch (HMMD) [90].

1.4.2.1. Hóa mô miễn dịch

Hóa mô miễn dịch là kỹ thuật xác định sự hiện diện và vị trí của kháng nguyên trong các thành phần tế bào như bào tương, màng tế bào, nhân bằng các phản ứng miễn dịch và hóa học thông qua việc xác định sự hiện diện của phức hợp kháng nguyên - kháng thể nhờ sử dụng một kháng thể đặc hiệu để nhận biết kháng nguyên đặc hiệu trong mô. Sau đó, nhờ hệ thống khuếch đại bằng chất phát huỳnh quang (miễn dịch huỳnh quang) hoặc một loại men (miễn dịch men) để phóng đại hệ thống nhận biết, làm tăng độ nhạy và độ chính xác của phương pháp. Trong các kỹ thuật trên, phương pháp sử dụng cầu nối phức hợp Avidin - Biotin (Avidin - Biotin Complex: ABC) là phương pháp miễn dịch men thường được sử dụng nhất [61].

– Nguyên lý phương pháp phức hợp Avidin - Biotin

Kháng nguyên (mô) + kháng thể thứ nhất + kháng thể thứ hai gắn Avidin + Biotin + men (peroxydase).

Avidine có ái lực mạnh với Biotin và men peroxydase, làm cầu nối cho men gắn vào Biotin (trên kháng thể thứ hai). Một phân tử Avidin có 4 vị trí gắn men peroxydase nên hệ thống nhận biết được phóng đại lên gấp 4 lần [61].

– Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

+ Âm tính: chỉ có màu xanh tím của Hematoxylin nhuộm nhân.

+ Dương tính: nếu có hiện diện kháng nguyên trên tế bào, phức hợp kháng nguyên - kháng thể - Avidine - Biotin - chất màu sẽ cho màu đỏ (nếu dùng EAC) hoặc vàng nâu (nếu dùng Diamino Benzidin: DAB).

Trong những năm gần đây, HMMD được sử dụng thường quy trong các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh như là một phương pháp nhuộm đặc biệt giúp chẩn đoán phân biệt các khối u, xác định kiểu hình các loại ung thư thông qua việc đánh giá sự biểu lộ các dấu ấn phân tử, trong đó có EGFR, HER2.

Hóa mô miễn dịch là một kỹ thuật nhanh, chi phí không quá cao, với tỷ lệ nhuộm thành công khá cao. Kết quả nhuộm được đọc dưới kính hiển vi thông thường. Các lam nhuộm HMMD không bị thoái giáng nên có thể được lưu trữ trong thời gian dài. Tuy nhiên, đánh giá kết quả nhuộm HMMD có sự thay đổi giữa các người quan sát khác nhau. Bên cạnh đó, có rất nhiều yếu tố trong quá trình thực hiện kỹ thuật nhuộm HMMD ảnh hưởng lên kết quả nhuộm HMMD [90]. Vì vậy, kỹ thuật nhuộm HMMD cần phải được chuẩn hóa và kiểm định để đạt kết quả thống nhất giữa các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Tại Việt Nam, HMMD chưa được triển khai rộng rãi. Hiện nay, chỉ có một số trung tâm y tế lớn tại Hà Nội, Thành phố Hồ Chí Minh ứng dụng kỹ thuật này trong chẩn đoán và hướng dẫn điều trị một số loại ung thư. Kết quả bước đầu cho thấy HMMD mang lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán xác định tủy tế bào ung thư [8]. HMMD cũng được ứng dụng để đánh giá sự biểu lộ của các dấu ấn phân tử như EGFR trong ung thư phổi [8], p53 trong ung thư đại trực tràng [8], HER2 trong ung thư vú [6], và gần đây trong UTDD [20], [22], góp phần cải thiện được chất lượng chẩn đoán và điều trị các loại bệnh ung thư này tại Việt Nam.

1.4.2.2. Các kỹ thuật lai tại chỗ

Có các loại kỹ thuật lai tại chỗ như sau:

- Lai tại chỗ huỳnh quang (Fluorescence In Situ Hybridization – FISH)

FISH là một phương pháp nhạy cảm và đặc hiệu, xác định số bản sao gen HER2 thường gắn kết số bản sao trung đoạn trên nhiễm sắc thể 17 (CEP17). Kỹ thuật FISH cũng sử dụng mẫu mô vùi nén, được cố định bằng formaline và lát cắt 4 đến 5µm tiêu chuẩn.

DNA bền vững hơn protein nên các yếu tố trước khi tiến hành xét nghiệm ít ảnh hưởng lên kết quả nhuộm FISH hơn so với HMMD. Cách tính điểm của FISH mang tính chất khách quan và định tính hơn HMMD mặc dù kết quả xét nghiệm phụ thuộc vào độ dày của lát cắt, khả năng diễn giải và xác nhận các thành phần của người đọc [90].

Tuy nhiên, FISH là kỹ thuật tốn nhiều thời gian và đắt tiền. Ngoài ra, FISH đòi hỏi phải có kính hiển vi huỳnh quang và các kỹ thuật viên phải được huấn luyện.

Hơn nữa, các tín hiệu huỳnh quang do FISH tạo ra ít ổn định theo thời gian. Sự phân hủy các tín hiệu này có thể xảy ra trong vài tuần. Vì vậy, kết quả FISH phải được chụp lại và lưu trữ trong khoảng thời gian này [90].

- Lai tại chỗ nhuộm màu (Chromogenic In Situ Hybridization – CISH)

CISH là kỹ thuật cải tiến của phương pháp FISH để phát hiện khuếch đại gen HER2. Có 2 loại thử nghiệm CISH:

+ CISH tiêu chuẩn: chỉ dùng một môi HER2.

+ CISH màu kép (dual-color CISH: dc-CISH hoặc DISH), sử dụng một môi HER2 và một môi CEP17. Thêm môi CEP17 cho phép tính được tỷ lệ HER2/CEP17. Từ đó, có thể loại trừ các trường hợp đa bội nhiễm sắc thể 17 [90].

- Lai tại chỗ tăng màu bạc (Silver Enhanced In Situ Hybridization - SISH)

Đây là kỹ thuật được thực hiện trên hệ thống tự động hoàn toàn để phát hiện các tín hiệu nhuộm màu. Do tự động hoàn toàn nên kỹ thuật này ít xảy ra sai sót. Cách đánh giá của SISH giống như kỹ thuật CISH, nhưng có thể sử dụng dưới kính hiển vi ánh sáng thường nên phù hợp để áp dụng thường quy tại hầu hết các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh [90].

1.4.2.3. Tính tương hợp giữa kỹ thuật hóa mô miễn dịch và kỹ thuật lai tại chỗ

HMMD là một trong những kỹ thuật được ứng dụng rộng rãi trong đánh giá tình trạng EGFR hoặc HER2 trong ung thư nói chung và UTDD nói riêng. Sự biểu lộ EGFR và HER2 có liên quan với tình trạng khuếch đại gen EGFR và HER2. Tuy nhiên, mức độ liên quan giữa sự biểu lộ và khuếch đại của hai yếu tố EGFR, HER2 hoàn toàn không giống nhau.

- EGFR

Với EGFR, người ta biết rằng tăng biểu lộ EGFR có thể xảy ra do khuếch đại gen hoặc do phiên mã gen. Gen EGFR nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 7 của người. Trong thực hành lâm sàng, HMMD là phương pháp phù hợp để đánh giá tình trạng EGFR. Đánh giá mức độ biểu lộ EGFR chính là gián tiếp phát hiện những hậu quả của sự khuếch đại gen hoặc sự phiên mã gen. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa kỹ thuật FISH và kỹ thuật HMMD.

Takehana (2003) nghiên cứu trên mẫu mô phẫu thuật UTDD của 413 bệnh nhân bằng kỹ thuật nhuộm HMMD và FISH, nhận thấy các mẫu mô có trên 10 phiên bản gen đều thuộc cả 5 trường hợp ung thư nhuộm EGFR 3+ và 2 trong 4 mẫu mô nhuộm EGFR 2+. Điều đó có nghĩa là nhuộm EGFR dương tính chỉ xảy ra độc quyền ở các trường hợp có khuếch đại gen EGFR [103].

Ngược lại, qua nghiên cứu trên 153 bệnh nhân bằng nhuộm HMMD sử dụng bộ kit EGFR PharmDx đồng thời khảo sát sự khuếch đại EGFR bằng kỹ thuật FISH Kim J.S. (2009) cho rằng sự biểu lộ EGFR không có liên quan với nhuộm FISH dương tính mặc dù tình trạng đa bội cao xảy ra ở 3 bệnh nhân (2,2%) và khuếch đại EGFR xảy ra ở 4 bệnh nhân (3,0%) [62].

Tác giả Wang nhận thấy sự biểu lộ EGFR không có kèm theo khuếch đại gen EGFR xảy ra thường hơn so với HER2. Những trường hợp EGFR 2+, 3+ có mức khuếch đại cao hơn nhưng trường hợp EGFR 1+ ($p < 0,05$) [114].

Như vậy, mặc dù EGFR xảy ra do khuếch đại gen hoặc do phiên mã gen EGFR, song chưa thể xác định mức độ liên quan giữa xét nghiệm HMMD và các kỹ thuật lai tại chỗ trong đánh giá trình trạng EGFR trong UTDD.

- HER2

Không giống EGFR, các nhà khoa học đã xác định những bệnh nhân UTDD có khuếch đại HER2 là các ứng viên tiềm năng cho điều trị đích sử dụng kháng thể đơn dòng hướng đích HER2trastuzumab [31].

Cơ chế sự biểu lộ HER2 và khuếch đại mức cao HER2 trong UTDD dường như tương tự ung thư vú [102]. Sự biểu lộ HER2 phản ánh sự khuếch đại HER2 [102].

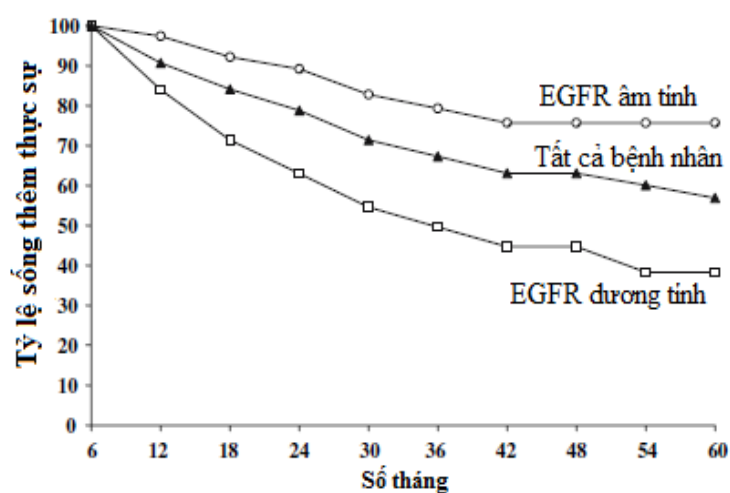
Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy có sự đồng nhất khá cao giữa sự biểu lộ HER2 trên xét nghiệm HMMD với sự khuếch đại gen trên xét nghiệm FISH, CISH hoặc SISH, đặc biệt những trường hợp có kết quả nhuộm HMMD 3(+). Trong đa số nghiên cứu, tỷ lệ tương hợp giữa hai kỹ thuật này đều đạt trên 85% [90]. Theo nghiên cứu của Hofmann, sự tương hợp này đối với các trường hợp HER2 3+ lên đến 93,5% [57]. Sự không tương hợp chủ yếu xảy ra với các trường hợp HER2 1+ hoặc 2+ với nhiều loại kháng thể khác nhau [37]. Do các kỹ thuật lai tại chỗ như

FISH, CISH chỉ có thể thực hiện ở các trung tâm lớn, trong khi xét nghiệm HMMD là một xét nghiệm đơn giản, có thể thực hiện ở nhiều phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh cùng với tính tương hợp cao giữa sự khuếch đại gen HER2 với sự biểu lộ HER2 trong UTDD nên xét nghiệm HMMD đã được chấp nhận làm xét nghiệm đầu tiên để lựa chọn bệnh nhân UTDD vào điều trị đích với trastuzumab. Các bệnh nhân nhuộm HER2 3+ được lựa chọn ngay vào điều trị, còn đối với các trường hợp HER2 2+ cần được kiểm tra lại bằng kỹ thuật FISH [37].

Tóm lại, mặc dù chỉ là một kỹ thuật bán định lượng nhưng đến nay HMMD vẫn thường được khuyến cáo sử dụng để xác định tình trạng biểu lộ của các thụ thể EGFR, HER2 trên các tế bào ung thư, kể cả UTDD, do đơn giản, đáng tin cậy và kết quả nhuộm rất ít thay đổi giữa các lần xét nghiệm [91]. Tỷ lệ tương hợp cao giữa kỹ thuật HMMD và các kỹ thuật lai tại chỗ trong đánh giá HER2 còn cho phép sử dụng HMMD là xét nghiệm đầu tay để chọn lựa bệnh nhân UTDD vào điều trị đích bằng trastuzumab [59].

1.4.3. Vai trò của EGFR và HER2 trong tiên lượng ung thư dạ dày

1.4.3.1. Vai trò của EGFR trong tiên lượng ung thư dạ dày



Bệnh nhân nguy cơ	
EGFR âm tính	41 36 32 29 25 23 20 16 14 13
EGFR dương tính	25 20 17 15 13 10 9 8 6 5
Tất cả bệnh nhân	66 56 49 44 38 33 29 24 20 18

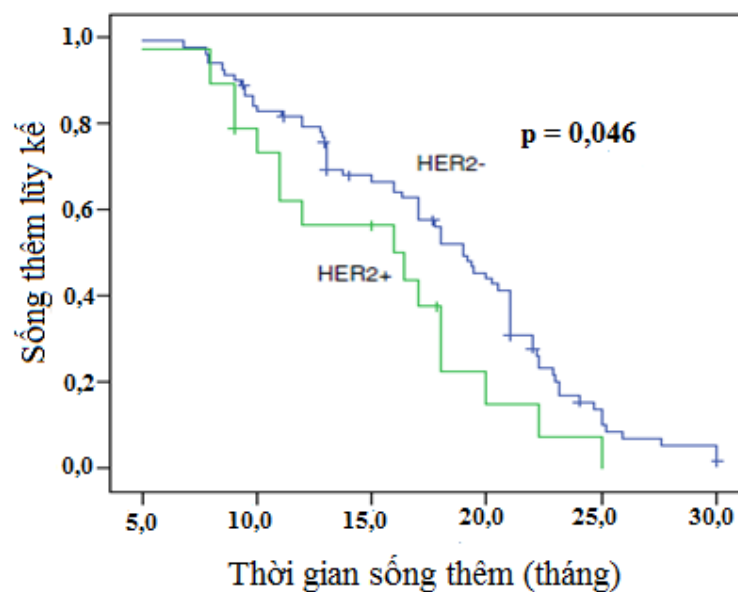
Biểu đồ 1.4. Đường cong sống thêm theo sự biểu lộ EGFR [49]

Một số nghiên cứu cho thấy sự biểu lộ EGFR có liên quan với tiên lượng xấu như nghiên cứu của Yasui (1988) [120], Garcia (2003) [51], Gamboa-Dominguez (2004) [50]. Đặc biệt, Galizia (2007) theo dõi trên 66 bệnh nhân UTDD, nhận thấy số bệnh nhân EGFR dương tính có tỷ lệ sống thêm 5 năm ít hơn đáng kể so với bệnh nhân EGFR âm tính (40% so với 73%). Khi EGFR âm tính, nguy cơ tử vong giảm 65% so với EGFR dương tính (Biểu đồ 1.4) [49]. Kết quả này gợi ý sự tiến triển của UTDD có liên quan với mức độ biểu lộ EGFR.

Tuy nhiên, mối liên quan giữa sự biểu lộ của EGFR với tiên lượng xấu chưa thực sự chặt chẽ. Tổng kết 25 nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ của EGFR với thời gian sống thêm ở các bệnh nhân ung thư, tác giả Nicholson nhận thấy chỉ có 52% (13/25) nghiên cứu cho thấy sự biểu lộ EGFR làm giảm thời gian sống thêm [85].

1.4.3.2. Vai trò của HER2 trong tiên lượng ung thư dạ dày

Mặc dù cũng có một số ít tác giả chưa xác định mối liên quan giữa HER2 và tiên lượng xấu [53], [106], nhưng nhìn chung, đa số tác giả đều ghi nhận sự biểu lộ HER2 là một yếu tố tiên lượng xấu trong UTDD [38], [40], [111], [123]. Đến 80% nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 và tình trạng sống thêm ít hơn trong nhiều loại ung thư như ung thư buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, đầu và cổ, đại trực tràng, kể cả UTDD [85].



Biểu đồ 1.5. Đường cong sống thêm theo sự biểu lộ HER2 [123]

Zhang (2009) khảo sát tình hình sống thêm 1 năm của bệnh nhân UTDD, phát hiện chỉ có 61,7% bệnh nhân HER2 dương tính, trong khi có đến 71,2% HER2 âm tính sống thêm qua một năm. Sự khác biệt giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Thời gian sống thêm toàn bộ của các bệnh nhân HER2 dương tính thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân HER2 âm tính ($p = 0,046$) (Biểu đồ 1.5) [123].

1.4.3.3. Vai trò của đồng biểu lộ EGFR và HER2 trong tiên lượng ung thư dạ dày

Theo nghiên cứu của Matsubara và cộng sự năm 2008, 13 bệnh nhân được phát hiện đồng biểu lộ EGFR và HER2 có thời gian sống thêm trung bình 13,2 tháng, không khác so với nhóm chứng 74 bệnh nhân không có đồng biểu lộ với thời gian sống thêm trung bình là 14,1 tháng ($p = 0,65$). Trong UTDD, đồng biểu lộ EGFR và HER2 cũng không có liên quan với tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ [81].

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu tiến cứu năm 2003 ở 63 bệnh nhân UTDD, đánh giá tình trạng EGFR và HER2 theo phương pháp định lượng, García lại xác định có mối liên quan tiềm năng giữa hàm lượng EGFR và HER2 trong các tổ chức u và tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Trong nghiên cứu này, trước tiên, các bệnh nhân này được chia làm hai nhóm dựa vào giá trị trung bình mức protein này trong các khối u. Theo điểm ngưỡng này, người ta thấy mức EGFR và HER2 cao đều có liên quan rõ rệt với tỷ lệ sống thêm toàn bộ ngắn hơn (p lần lượt là 0,03 và 0,02). Phân tích thống kê chi tiết thêm cho thấy phân nhóm bệnh nhân với mức EGFR và HER2 đều thấp có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn so với 3 phân nhóm có EGFR và/hoặc HER2 cao ($p = 0,04$) [51].

Tóm lại, có nhiều bằng chứng cho thấy sự biểu lộ EGFR và/hoặc HER2 là những yếu tố tiên lượng độc lập trong UTDD, với tỷ lệ sống thêm toàn bộ thấp hơn và thời gian sống thêm ngắn hơn do tỷ lệ tái phát và di căn cao. Tuy nhiên, cũng có một số ít nghiên cứu đưa ra những kết quả ngược lại. Người ta cho rằng có lẽ sự tăng trưởng và phát triển các tế bào UTDD xảy ra qua nhiều biến cố di truyền, tạo ra những thay đổi cơ bản trên các con đường điều hòa sự biệt hóa, tăng sinh, sống thêm và chuyển động tế bào. Ngoài ra, một số biến số có giá trị tiên lượng khác như thụ thể tăng trưởng giống insulin tít I (insulin-like growth factor type 1) cũng có thể có tác động gây nhiễu [81]. Chúng ta cũng thấy EGFR và/hoặc HER2 thường

đồng biểu lộ với nhiều dấu ấn phân tử khác như cCbl, Cblb [42], protein p53 [70], Topoisomerase IIa [105], VEGF [39] hoặc thụ thể estrogen (Estrogen Receptor: ER) [66]. Điều đó có nghĩa là trong quá trình phát sinh và tiến triển của UTDD, có nhiều yếu tố di truyền và con đường tín hiệu bị rối loạn điều hòa. Vì vậy, việc khảo sát các dấu ấn phân tử khác có liên quan với quá trình phát sinh và tiến triển của UTDD là hướng nghiên cứu được chọn lựa hiện nay. Một số tác giả cho rằng có lẽ tiếp cận hợp lý trong điều trị UTDD là phải ức chế tất cả các con đường tín hiệu bị mất điều hòa này [94].

1.4.4. Vai trò của EGFR và HER2 trong dự đoán đáp ứng điều trị ung thư dạ dày

Dựa trên vai trò của EGFR và HER2 trong quá trình phát sinh và tiến triển của nhiều loại ung thư nói chung và UTDD nói riêng, đặc biệt qua các nghiên cứu cho thấy sự biểu lộ EGFR và hoặc HER2 thường có liên quan với tiên lượng xấu, người ta đã ứng dụng các thuốc hướng đến các đích phân tử này để điều trị UTDD [33], [47], [88]. Bên cạnh đó, tỷ lệ EGFR, HER2 dương tính tương đối cao của các khối UTDD cho thấy một số lượng khá lớn bệnh nhân có nhu cầu được điều trị bằng các liệu pháp điều trị đích này.

Hiện nay, đã và đang có khá nhiều nghiên cứu sử dụng các dấu ấn phân tử EGFR, HER2 như là một dấu ấn dự đoán hoặc theo dõi đáp ứng điều trị để lựa chọn bệnh nhân vào các liệu pháp hóa trị, đặc biệt là điều trị đích áp dụng các thuốc kháng EGFR, HER2 hoặc phối hợp cả hai đích trong điều trị UTDD.

- Đối với EGFR, nhiều tác giả đã tiến hành các nghiên cứu xem xét vai trò của việc đánh giá sự biểu lộ EGFR bằng nhuộm HMMD trong chọn lựa bệnh nhân UTDD vào các liệu pháp hóa trị cũng như điều trị bằng cetuximab, một kháng thể đơn dòng kháng EGFR [54], [84].

Moehler nhận thấy những bệnh nhân UTDD có EGFR dương tính thường có đáp ứng tốt hơn với liệu pháp irinotecan, folinic acid và 5-fluorouracil so với những bệnh nhân EGFR âm tính. Sự biểu lộ EGFR càng mạnh thì tỷ lệ đáp ứng càng cao [84]. Trong nghiên cứu của Han đánh giá đáp ứng của UTDD với cetuximab, tác giả xác định nhóm 7 bệnh nhân có biểu lộ EGFR được phát hiện bằng kỹ thuật HMMD cùng với mức huyết thanh của EGF và TGF- α thấp cho thấy có tỷ lệ đáp ứng 100%

đối với cetuximab, trong khi tỷ lệ đáp ứng của nhóm 27 bệnh nhân còn lại chỉ có 37% ($p < 0,001$) [54].

- Vai trò của HER2, một thành viên khác thuộc họ HER, trong dự đoán đáp ứng điều trị đang mang lại những kết quả đáng khích lệ hơn. Around nhận thấy mức độ đáp ứng đối với trastuzumab có liên quan với mức độ khuếch đại HER2 [30]. Trong một số nghiên cứu, người ta còn nhận thấy có sự tương hợp cao về tỷ lệ biểu lộ HER2 giữa khối u tiên phát và các vị trí di căn [35], [80]. Điều này gợi ý rằng trong UTDD, tình trạng HER2 được duy trì ở tình trạng không thay đổi trong quá trình di căn. Từ những quan sát này, người ta đã tiến hành nghiên cứu ứng dụng điều trị bằng trastuzumab đối với UTDD có HER2 dương tính, kể cả các trường hợp di căn sau khi khối u đã được cắt bỏ và đạt được kết quả tích cực qua nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm ToGA. Nghiên cứu này sử dụng kỹ thuật nhuộm HMMD đánh giá sự biểu lộ HER2 phối hợp với kỹ thuật FISH đánh giá sự khuếch đại HER2 để lựa chọn những bệnh nhân UTDD tiến triển vào sử dụng trastuzumab, một kháng thể đích HER2, phối hợp với hóa trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy trastuzumab làm giảm nguy cơ tử vong 26%, kéo dài thời gian sống thêm gần 3 tháng ở bệnh nhân UTDD tiến triển HER2 dương tính (13,8 tháng ở bệnh nhân điều trị thêm trastuzumab so với 11 tháng ở những bệnh nhân chỉ điều trị với hóa trị liệu một mình). Điều quan trọng là những bệnh nhân có mức độ biểu lộ và khuếch đại HER2 càng cao như các trường hợp HER2 3+, thì thời gian sống thêm càng kéo dài (đến 16 tháng). Bên cạnh đó, trastuzumab cũng cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển (6,7 so với 5,5 tháng, $p = 0,002$), tỷ lệ đáp ứng của khối u. Điều đáng lưu tâm nữa chính là tác dụng phụ của thuốc không đáng kể [31]. Từ kết quả này, trastuzumab trở thành thuốc điều trị đích đầu tiên được cấp phép điều trị UTDD tiến triển HER2 dương tính tại Châu Âu (1/2010), Hoa Kỳ (10/2010) và Nhật bản (3/2011). Theo đó, xét nghiệm HMMD được chấp nhận là kỹ thuật đầu tiên trong đánh giá tình trạng HER2 ở bệnh nhân UTDD tiến triển để chỉ định điều trị trastuzumab [31], [112].

Kết quả này làm tăng thêm nhiều hy vọng trong phát triển các thuốc hướng nhiều đích khác trong điều trị UTDD, nhưng cũng đòi hỏi cần phải chọn lựa bệnh

nhân vào các liệu pháp điều trị đích dựa vào các dấu ấn phân tử. Hiện nay, người ta đang tiến hành một số nghiên cứu pha III đối với lapatinib, một thuốc ức chế phân tử tyrosine kinase kháng lại cả EGFR và HER2, có lẽ qua cả con đường Atk lẫn con đường MAPK như nghiên cứu LOGiC (Lapatinib Optimization Study in HER2-positive Gastric Cancer), có đánh giá sự khuếch đại HER2 để theo dõi hiệu quả điều trị [47]. Người ta hy vọng rằng nghiên cứu này sẽ tiếp tục làm sáng tỏ thêm vai trò của HER2 trong dự đoán đáp ứng điều trị.

Tóm lại, nghiên cứu sự biểu lộ EGFR, HER2 và các ứng dụng liên quan đang là một hướng nghiên cứu được ưu tiên lựa chọn. Điều trị đích bằng các thuốc kháng EGFR và/hoặc HER2 với hướng dẫn bằng kết quả nhuộm HMMD và/hoặc khuếch đại gen EGFR và/hoặc HER2 đang mở ra nhiều hy vọng mới cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân UTDD. Tuy nhiên, vai trò thực sự của EGFR và HER2 trong tiên lượng và dự đoán khả năng đáp ứng điều trị vẫn cần được làm sáng tỏ thêm. Đánh giá sự biểu lộ EGFR và/hoặc HER2 hoàn toàn chưa phải là cách chắc chắn để lựa chọn bệnh nhân vào các chiến lược điều trị đích hay hóa trị vì không phải bệnh nhân EGFR và/hoặc HER2 dương tính nào cũng đều đáp ứng với điều trị kháng EGFR và/hoặc HER2. Một số tác giả cho rằng bên cạnh sự biểu lộ HER/neu, có lẽ còn nhiều yếu tố sinh học, phân tử, di truyền khác cũng có ảnh hưởng lên kết quả điều trị [94]. Có thể các đặc tính này cũng có tác động lên cơ chế bệnh sinh và quá trình tiến triển của UTDD cũng như sự đáp ứng của chúng đối với các liệu pháp điều trị. Cần tiếp tục có những nghiên cứu đánh giá sự biểu lộ EGFR và/hoặc HER2 cũng như mối liên quan của chúng với các đặc điểm khác của khối u để có thể làm tăng sự hiểu biết về các đặc tính của UTDD, làm cơ sở để thực hiện các nghiên cứu góp phần cải thiện kết quả điều trị đích trong UTDD.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN

1.5.1. Các nghiên cứu về sự biểu lộ EGFR và HER2 trong ung thư dạ dày

Trên thế giới, có khá nhiều nghiên cứu đánh giá sự biểu lộ EGFR, HER2 trên mẫu mô UTDD. Tỷ lệ biểu lộ EGFR trong UTDD có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Matsubara trên 87 người Nhật cho thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR đến

63,0% [81], nhưng kết quả nghiên cứu của Lee S.A. trên 41 bệnh nhân người Hàn Quốc lại cho thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR chỉ có 7,3% [72].

Giống như EGFR, đối với các nghiên cứu thực hiện trước khi có cách đánh giá thống nhất dành cho HER2 trên UTDD, tỷ lệ biểu lộ HER2 trong UTDD cũng có sự khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu. Uchino (1993) ghi nhận tỷ lệ biểu lộ HER2 khá thấp (9,8%) [111]. Trong khi đó, Allgayer (2000) xác định tỷ lệ biểu lộ HER2 đến 53,4% [28]. Tuy nhiên, với cách đánh giá và tính điểm thống nhất, sử dụng cùng loại kháng thể tương tự Hofmann, tỷ lệ biểu lộ HER2 của nghiên cứu chỉ dao động rất ít, từ 15,2% đến 23% [57], [80], [117], [123].

Nguyên nhân chính dẫn đến sự khác nhau này có lẽ là do sử dụng các bộ kháng thể khác nhau và sự thay đổi về hệ thống tính điểm giữa các nghiên cứu. Bên cạnh đó, bản chất mẫu nhuộm (lam hay block; mẫu sinh thiết hay phẫu thuật; mẫu mô tươi hay mô vùi nén), các yếu tố liên quan với kỹ thuật nhuộm như thời gian, dung dịch cố định, cách bộc lộ kháng nguyên, đặc biệt là phơi nhiễm với cồn, cũng có thể ảnh hưởng lên cường độ nhuộm [97]. Ngoài ra, có lẽ sự không đồng nhất của đối tượng nghiên cứu về tuổi, giới, dân số, chủng tộc, dân tộc, thể mô bệnh học, giai đoạn ung thư cũng ảnh hưởng kết quả sự biểu lộ EGFR, HER2.

1.5.2. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học trong ung thư dạ dày

Trên thế giới đã có các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học, tuy nhiên số lượng nghiên cứu vẫn còn ít và kết quả không đồng nhất giữa các nghiên cứu.

Về mối liên quan với giới tính, tuổi, các nghiên cứu của Dong, Kim J.S. đều nhận thấy sự biểu lộ EGFR không có liên quan với tuổi và giới tính [42], [62], và các nghiên cứu của Czyzewska, Garcia thừa nhận sự biểu lộ EGFR không có liên quan với vị trí khối u [40], [51].

Tuy nhiên, với đặc điểm đại thể của khối u, Galizia nhận thấy có mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR và đặc điểm hình ảnh đại thể của khối u [49], nhưng Song lại không thừa nhận sự liên quan này [99].

Theo phân loại Lauren, Lemoine phát hiện sự biểu lộ EGFR có liên quan với UTDD thể ruột [73], nhưng các tác giả khác như Galizia, Kim J.S., Matsubara và Song đều cho rằng sự biểu lộ EGFR không có liên quan với UTDD thể ruột [49], [62], [81], [99].

Theo phân loại của TCYTTG, Takehana nhận thấy sự biểu lộ EGFR có liên quan với UTBMT thể ống nhỏ [103], nhưng tác giả Kim J.S. lại không ghi nhận điều này [62].

Kết quả nghiên cứu của Lemoine [73], Takehana [103] và Yasui [120], quan sát thấy sự biểu lộ EGFR có khuynh hướng cao hơn trong thể biệt hóa tốt hơn là thể biệt hóa kém và thể biệt hóa vừa. Ngược lại, Koullias và Song cho rằng sự biểu lộ EGFR có khuynh hướng cao hơn trong thể biệt hóa kém và thể biệt hóa vừa hơn là thể biệt hóa tốt [66], [99]. Trong khi đó, Dong và Kim J. S. không thừa nhận có bất cứ sự liên quan nào [42], [62].

1.5.3. Nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học trong ung thư dạ dày

Số nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học tương đối nhiều hơn so với EGFR. Tuy nhiên, cũng vẫn còn có sự không thống nhất giữa các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, hình ảnh đại thể và đặc điểm mô bệnh học UTDD.

Cả Allgayer, Barros-Silva, Marx, Pinto-de-Sousa đều ghi nhận sự biểu lộ HER2 không liên quan với giới tính [28], [32], [80], [92], trong khi Kataoka, Lee K.E. lại cho rằng sự biểu lộ HER2 có liên quan với giới tính [60], [70].

Các tác giả Lee K.E., Marx, Pinto-de-Sousa, Song đều xác nhận không có sự liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tuổi [70], [80], [92], [99], nhưng Kataoka, Czyzewska lại chưa xác nhận được mối liên quan này [40], [60].

Lordick, Pinto-de-Sousa nhận thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan với vị trí khối u trong dạ dày [78], [92], nhưng Allgayer, Garcia, Kataoka, Kim M.A., Marx, Raziee lại không phát hiện mối liên quan nào [28], [51], [60], [64], [80], [93].

Lee K.E., Pinto-de-Sousa xác nhận sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể polyp, thể nấm nhiều hơn [70], [92], trong khi Czyzewska lại thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể thâm nhiễm hơn [40].

Có khá nhiều nghiên cứu chứng minh có sự liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với UTDD thể ruột, trừ nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành [20], Allgayer, Garcia, Song chưa chứng minh được mối liên quan này [28], [51], [99].

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, Falck, Grabsch, Kataoka, Lemoine, Takehana, Tateishi, Uchino đều nhận thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể nhú và thể ống nhỏ hơn [43], [53], [73], [60], [102], [106], [111]. Trong khi đó, Song lại không thấy có sự liên quan nào giữa sự biểu lộ HER2 với thể mô học [99].

Về mức độ biệt hóa, Grabsch, Lee K.E., Raziee xác định sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể biệt hóa tốt [53], [70], [93]. Tuy nhiên, Allgayer, Garcia, Song và Yonemura lại không tìm thấy sự liên quan nào [28], [51], [99].

Tóm lại, vẫn còn một số khác biệt giữa các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học của UTDD. Phải chăng, bên cạnh yếu tố kỹ thuật, kháng thể, cách đánh giá và tính điểm, vẫn còn những đặc tính khác như chủng tộc, dân tộc, vùng miền hoặc những đặc tính khác có thể ảnh hưởng lên kết quả biểu lộ EGFR, HER2 ở bệnh nhân UTDD. Đáng chú ý là tại Việt Nam chưa có những nghiên cứu về sự biểu lộ EGFR, HER2 trên mẫu mô sinh thiết UTDD qua nội soi cũng như những nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học của UTDD.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân đến nội soi dạ dày tại Khoa nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa nội soi Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 01/2010 đến tháng 12/2011 được phát hiện có hình ảnh tổn thương UTDD.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Kết quả mô bệnh học mẫu mô sinh thiết qua nội soi bằng kỹ nhuộm Hematoxylin - Eosin (HE) xác định là UTBMDD.
- Mẫu mô còn đủ mô ung thư để nhuộm HMMD.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân được xác định:
 - + UTDD di căn từ cơ quan khác đến
 - + Có một ung thư khác phối hợp với UTDD
 - + Đã được điều trị bằng các liệu pháp hóa trị
- Mẫu mô không còn đủ mô ung thư để nhuộm HMMD.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu

Ước lượng cỡ mẫu theo công thức ước lượng cỡ mẫu dựa trên tỷ lệ của nghiên cứu trước đó:

$$n = z^2 \cdot \frac{p \cdot (1-p)}{d^2}$$

z: là trị số tùy thuộc mức tin cậy mong muốn của ước lượng.

d: Mức chính xác nghiên cứu (cho phép đến 0,1)

p là ước đoán tham số chưa biết của quần thể. Ở đây là tỷ lệ bệnh nhân UTDD có biểu lộ EGFR và/hoặc HER2 dương tính vì mục tiêu chính trong nghiên cứu của này là xác định tỷ lệ biểu lộ EGFR và HER2 ở bệnh nhân UTDD.

Nghiên cứu mới đây của Song cho thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR trong UTDD là 25,4% [99], và tổng phân tích mới đây của Chua cho thấy tỷ lệ biểu lộ HER2 trong UTDD là 18% [38].

Với mức tin cậy mong muốn là 95% thì $z = 1,96$ ($\alpha = 0,05$)

Chọn $d = 0,1$

Ước lượng cỡ mẫu:

- Theo EGFR:

$$n \geq 1,96^2 \cdot \frac{0,254 \cdot (1 - 0,254)}{0,1^2} = 73$$

- Theo HER2:

$$n \geq 1,96^2 \cdot \frac{0,18 \cdot (1 - 0,18)}{0,1^2} = 57$$

Vậy nghiên cứu chọn mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu, nhưng ít nhất phải là 73 bệnh nhân.

Thực tế chúng tôi chọn 90 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

Các bệnh nhân đến nội soi tiêu hóa trên tại Khoa nội soi Bệnh viện Đại học Y Dược Huế hoặc Bệnh viện Trung ương Huế có hình ảnh nghi ngờ UTDD đều được đánh giá xác định vị trí, phân loại hình ảnh tổn thương trên nội soi. Các tổn thương đã xác định trên nội soi được tiến hành sinh thiết. Mẫu sinh thiết được cố định trong dung dịch formaline trung tính 10%, rồi gửi ngay đến khoa giải phẫu bệnh, vùi nén, làm mô bệnh học để chẩn đoán xác định có phải là UTBM dạ dày không để lựa chọn vào mẫu nghiên cứu.

- Các bệnh nhân UTBM được lựa chọn này đều được hỏi tiền sử, thăm khám lâm sàng, ghi nhận các kết quả cận lâm sàng, kết quả phân loại TNM nếu có phẫu thuật tại khoa điều trị nội trú.

– Các mẫu mô vùi nén của các bệnh nhân UTBM này được lưu trữ ở nhiệt độ phòng và gửi đến Khoa Giải phẫu bệnh – Tế bào của Bệnh viện K, Hà Nội để nhuộm HE xác nhận chẩn đoán, phân loại mô bệnh học và nhuộm EGFR, HER2.

2.2.4. Thu thập các dữ liệu lâm sàng

- Các thông tin hành chính: Tên, tuổi, giới, địa chỉ, số điện thoại liên lạc.
- Lý do đến khám bệnh và nội soi lần này là gì hay chỉ để kiểm tra?
 - + Đau thượng vị
 - + Sụt cân
 - + Khó nuốt
 - + Xuất huyết tiêu hóa
 - + Nguyên nhân khác
- Tiền sử bản thân: Có bị bệnh lý dạ dày hoặc triệu chứng gợi ý bệnh dạ dày lần nào chưa? Bệnh lý gì?
 - + Đau thượng vị và/hoặc khó tiêu
 - + Viêm dạ dày
 - + Loét dạ dày
 - + Phẫu thuật cắt dạ dày
- Tiền sử gia đình: có ông bà nội, ngoại, bố, mẹ, anh, chị, em ruột bị UTDD không?
 - + < 3 tháng
 - + 3-<6 tháng
 - + 6-<12 tháng
 - + ≥ 12 tháng
- Bệnh sử: Quá trình từ lúc đau đến lúc khám: thời điểm bắt đầu đau, thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi khám nội soi hoặc nhập viện lần này.
 - + Đau bụng thượng vị
 - + Chán ăn
 - + Sụt cân

- + Buồn nôn, nôn
- + Khó nuốt
- + Nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen
- Các triệu chứng thực thể: Các bệnh nhân được thăm khám lâm sàng để phát hiện các triệu chứng thực thể như:
 - + Sờ được khối/mảng thượng vị
 - + Hạch thượng đòn
 - + Báng
- Toàn thân:
 - + Thiếu máu
 - + Vàng da, vàng mắt
 - + Đánh giá tổng trạng theo phân loại của Nhóm Ung thư Hợp tác Phương đông (Eastern Co-operative Oncology Group: ECOG) (Bảng 2.1.) [36]

Bảng 2.1. Phân loại tổng trạng bệnh nhân của Nhóm Ung thư Hợp tác Phương đông [36]

Độ	Các hoạt động có thể
0	Hoạt động đầy đủ, có thể thực hiện không hạn chế tất cả các công việc trước khi bị bệnh
I	Các hoạt động thể lực gắng sức bị hạn chế ngoại trừ đi lại và có thể tiến hành các công việc nhẹ như công việc nhẹ trong nhà và công việc văn phòng
II	Đi lại được và có thể tự chăm sóc hoàn toàn nhưng không thể làm bất kỳ công việc nào trên 50% giờ thức
III	Có thể tự chăm sóc một cách hạn chế, phải ngồi ở ghế hoặc nằm trên 50% giờ thức
IV	Hoàn toàn tàn phế, không thể tự chăm sóc, luôn phải ngồi hoặc nằm
V	Tử vong

- Chẩn đoán giai đoạn UTDD: Dựa trên kết quả kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô phẫu thuật, tiến hành chẩn đoán giai đoạn theo hệ thống đánh giá giai đoạn UTDD của AJCC/UICC lần thứ 7 năm 2009 (Bảng 2.2).

Bảng 2.2. Hệ thống đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày của Ủy ban Hợp nhất Hoa Kỳ về Ung thư và Liên minh Kiểm soát Ung thư Quốc tế lần thứ 7 [116]

Giai đoạn	Mô tả
T	Khối u
Tis (T0)	Ung thư biểu mô tại chỗ, không có xâm lấn lớp mô đệm
T1	Khối u xâm lấn vào lớp mô đệm, cơ niêm hoặc lớp dưới niêm mạc
T2	Khối u xâm lấn vào lớp cơ
T3	Khối u xâm lấn lớp dưới thanh mạc
T4a	Khối u xâm lấn vào lớp thanh mạc (phúc mạc tạng)
T4b	Khối u xâm lấn vào cấu trúc kế cận
N	Hạch bạch huyết vùng
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn 1-2 hạch bạch huyết vùng
N2	Di căn 2-6 hạch bạch huyết vùng
N3	Di căn ≥ 7 hạch bạch huyết vùng
M	Di căn xa
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa
Bệnh	Giai đoạn ung thư dạ dày
0	TisN0M0
I	T1N0M0, T2N0M0, T1N1M0
II	T3N0M0, T2N1M0, T1N2M0, T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0, T1N3M0
III	T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0, T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0, T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0
IV	Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

2.2.5. Thu thập kết quả xét nghiệm Hemoglobin máu

- Hemoglobin $\geq 12,0\text{g/dL}$: Bình thường, không thiếu máu
- Hemoglobin $< 12,0\text{g/dL}$: Thiếu máu

2.2.6. Thu thập dữ liệu nội soi tiêu hóa trên

2.2.6.1. Nơi thực hiện kỹ thuật

Khoa nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa nội soi Bệnh viện Trung ương Huế.

2.2.6.2. Phương tiện máy móc

- Máy nội soi hiệu Olympus, ống nội soi mềm hiệu Olympus GIF, máy hút, nguồn sáng, quan sát hình ảnh dạ dày tá tràng qua màn hình hiệu Sony.
- Thuốc gây tê họng: Dung dịch xịt xylocain 2% và gel xylocain.
- Ống Eppendorf chứa dung dịch formaline trung tính 10%.

2.2.6.3. Kỹ thuật nội soi

- Thực hiện nội soi

Người nghiên cứu phối hợp và cùng thực hiện soi với các bác sĩ Khoa nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa nội soi Bệnh viện Trung ương Huế trong một số trường hợp.

- Chuẩn bị bệnh nhân
 - + Bệnh nhân không ăn hay uống thuốc 12 giờ trước khi làm nội soi.
 - + Giải thích hướng dẫn để bệnh nhân yên tâm hợp tác.
 - + Gây tê họng bằng dung dịch xylocain 2%.
- Tiến hành thủ thuật nội soi dạ dày
 - + Chuẩn bị và kiểm tra máy: Vận hành máy, kiểm tra hệ thống ánh sáng, kiểm tra hệ thống bơm hơi và nước, kiểm tra hệ thống hút, kiểm tra nút điều khiển và độ uốn cong của ống soi.
 - + Tiến hành nội soi: Bệnh nhân nằm ở tư thế nghiêng trái. Đặt ngán miệng vào giữa hai cung răng bệnh nhân. Đưa ống nội soi đã được bôi gel qua miệng vào thực quản, đến dạ dày, bơm hơi và quan sát kỹ các vùng niêm mạc dạ dày. Sử dụng kỹ thuật soi ngược để quan sát phình vị, tâm vị, phần đứng bờ cong nhỏ dạ dày. Khi thấy tổn thương thì đánh giá chi tiết về vị trí giải phẫu và hình ảnh tổn thương.

2.2.6.4. Đọc kết quả nội soi

– Xác định vị trí tổn thương UTDD

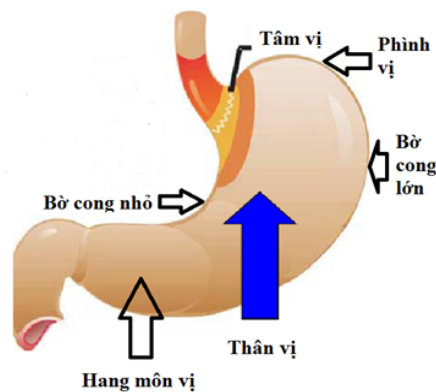
Dạ dày được chia làm các vùng sau (Hình 2.1):

+ Tâm vị: là ung thư trong khoảng 1cm trên đến 2 cm dưới đường nối thực quản dạ dày.

+ Không thuộc tâm vị gồm các vị trí sau:

- Phình vị, thân vị, bờ cong lớn
- Bờ cong nhỏ
- Hang, môn vị

○ Vị trí khác như khi tổn thương ảnh hưởng lên toàn bộ dạ dày hoặc chồng lấn giữa các khu vực không thuộc tâm vị



Hình 2.1. Vị trí tổn thương trong ung thư dạ dày

– Phân loại hình ảnh đại thể UTDD:

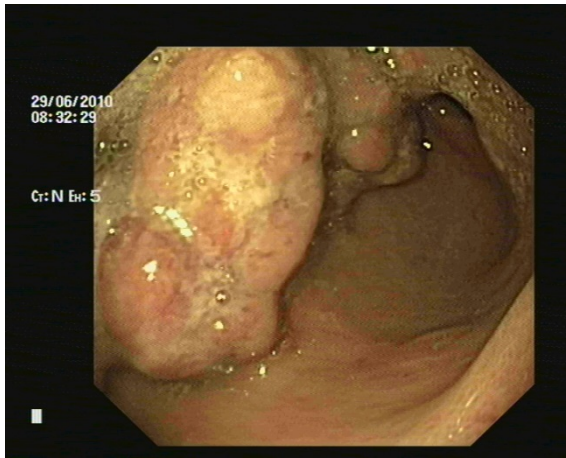
Các dạng tổn thương giai đoạn tiến triển theo Borrmann [100].

+ Tít I (dạng polyp): là những tổn thương có bờ sắc nét, dạng polyp, không có loét mọc lên từ niêm mạc vào lòng dạ dày, có phần dính vào dạ dày rộng và thâm nhiễm vào thành dạ dày, niêm mạc xung quanh bị teo.

+ Tít II (dạng nấm): tổn thương hình đĩa, loét khu trú, có bờ rõ rệt.

+ Tít III (dạng loét): Tổn thương loét không khu trú rõ, bờ vết loét liên tục với niêm mạc xung quanh, đáy thâm nhiễm, bờ xung quanh gồ lên thẳng góc chứ không xuôi như bờ của tít II, bờ phía trong ổ loét thì có giới hạn rõ còn bên ngoài thì liên tục với niêm mạc bình thường và lan tỏa, thâm nhiễm dần dần vào tổ chức xung quanh.

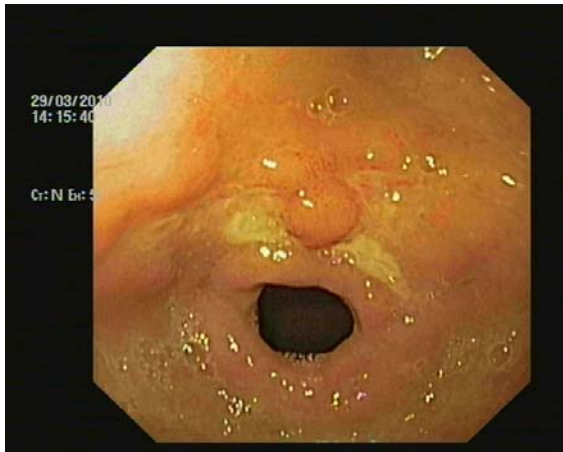
+ Típ IV (dạng thâm nhiễm): niêm mạc thâm nhiễm lan tỏa, không có giới hạn rõ rệt giữa phần tổn thương và niêm mạc dạ dày bình thường.



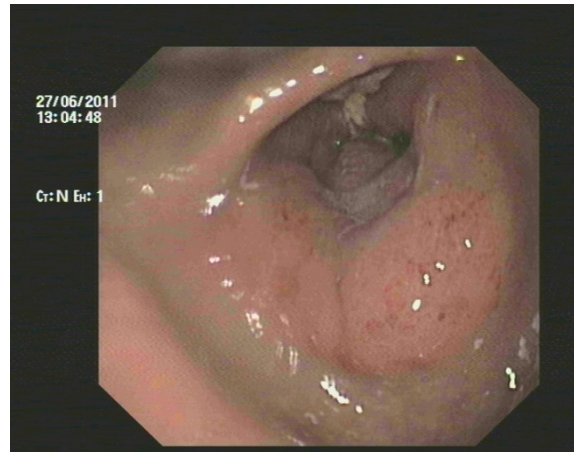
Hình A: Dạng polyp



Hình B: Dạng nấm



Hình C: Dạng loét



Hình D: Dạng thâm nhiễm

Hình 2.2. Phân loại hình ảnh đại thể theo Borrmann

- Sinh thiết tổn thương UTDD

+ Dụng cụ sinh thiết: kim sinh thiết của máy nội soi dạ dày ống mềm hiệu FB-25K-1, đường kính 2mm.

+ Kỹ thuật sinh thiết: Sử dụng kỹ thuật sinh thiết kẹp. Đối với các tổn thương dạng loét, sinh thiết xung quanh ổ loét và đáy ổ loét. Đối với khối u, sinh thiết nhiều mảnh tại một vị trí để loại bỏ tổ chức hoại tử. Đối với loét trượt và những tổn thương nhỏ thì sinh thiết ở bờ.

+ Số lượng mẫu sinh thiết: Lấy ít nhất 6 mẫu sinh thiết kích thước ≥ 2 mm. Mẫu sinh thiết phải là mô sống không phải là chất nhầy.

+ Sau khi được xác nhận là đủ phẩm chất, mẫu được lấy khỏi kẹp, loại bỏ máu dính theo, rồi đặt bỏ vào ống Eppendorf chứa dung dịch formaline trung tính 10%, gửi đến khoa giải phẫu bệnh. Sau đó, mẫu bệnh phẩm được xử lý, cố định, chuyển đúc và vùi nén.

2.2.7. Thu thập dữ liệu mô bệnh học

2.2.7.1. Nơi thực hiện

- Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Trung ương Huế: Thực hiện cố định, chuyển đúc, vùi nén mẫu mô sinh thiết, nhuộm HE để xác nhận chẩn đoán, phân loại mô bệnh học.

- Khoa Giải phẫu bệnh – Tế bào Bệnh viện K: xác nhận chẩn đoán, phân loại mô bệnh học.

2.2.7.2. Kỹ thuật

Xét nghiệm mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm HE thường quy.

2.2.7.3. Đọc kết quả

Đọc kết quả nhuộm HE dưới kính hiển vi quang học có độ phóng đại 10 x 40 lần được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh - Tế bào của Bệnh viện K (Hà Nội) và được đọc độc lập bởi hai bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh, gồm các công việc sau:

- Chẩn đoán xác định UTBMDD
- Phân loại mô bệnh học
 - + Phân loại mô bệnh học theo phân loại Lauren [44]: gồm 2 loại
 - o Thể ruột: gồm những tế bào u kết dính tạo ra cấu trúc ống tuyến tương tự như tuyến ruột.
 - o Thể lan tỏa: gồm những mảng tế bào dạng thượng bì hoặc những tế bào rải rác trong chất căn bản mô đệm, không có bằng chứng tạo tuyến, không có tính kết dính.
 - + Phân loại mô bệnh học theo phân loại TCYTTG [44]: gồm 9 loại
 - o UTBMT thể nhú
 - o UTBMT thể ống nhỏ
 - o UTBMT thể nhầy
 - o Ung thư biểu mô thể tế bào nhẵn

- Ung thư biểu mô thể tuyến vảy
 - Ung thư biểu mô thể tế bào vảy
 - Ung thư biểu mô thể tế bào nhỏ
 - Ung thư biểu mô thể không biệt hóa
 - Ung thư biểu mô khác
- + Phân loại mô bệnh học theo mức độ biệt hóa theo TCYTTG [44]:
- Biệt hóa tốt: tạo ra cấu trúc tuyến hình dáng rõ thường giống với biểu mô ruột dị sản
 - Biệt hóa vừa: có đặc điểm trung gian giữa biệt hóa tốt và biệt hóa kém
 - Biệt hóa kém: Ung thư biệt hóa kém gồm các tuyến hình dạng kém rõ, không đều hoặc thâm nhiễm như những tế bào đơn lẻ hoặc những chuỗi tế bào nhỏ
- 2.2.8. Thu thập các dữ liệu nhuộm EGFR, HER2 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch

2.2.8.1. Nơi thực hiện

Khoa Giải phẫu bệnh – Tế bào, Bệnh viện K (Hà Nội).

2.2.8.2. Dụng cụ và hóa chất

- Dụng cụ nhuộm HMMD: cân điện tử, nồi áp suất



Hình 2.3. Cân điện tử



Hình 2.4. Nồi áp suất

- Hóa chất

+ Kháng thể nhuộm HMMD

o EGFR: Sử dụng bộ kit EGFR PharmDx của hãng Dako

o HER2: Sử dụng bộ kit Herpestest của hãng Dako



Hình 2.5. Kháng thể nhuộm EGFR, HER2

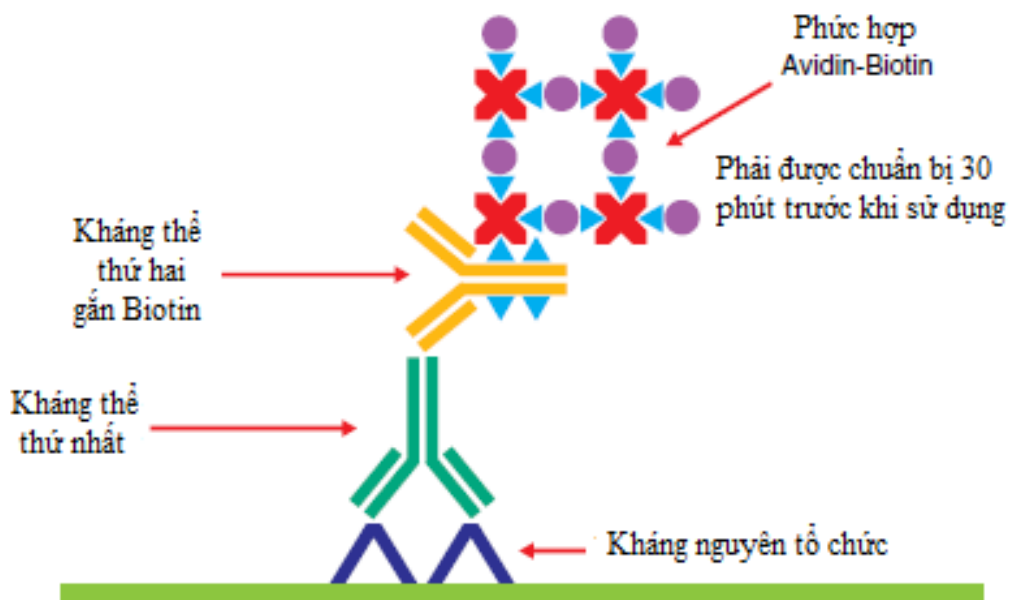
+ Các loại hóa chất khác để nhuộm HMMD



Hình 2.6. Các dụng cụ và hóa chất khác để nhuộm hóa mô miễn dịch

2.2.8.3. Kỹ thuật

Quy trình nhuộm HMMD cả EGFR, HER2 theo phương pháp phức hợp Avidin-Biotin tiêu chuẩn gồm các bước sau (Hình 2.7):



Hình 2.7. Phương pháp phức hợp Avidin - Biotin tiêu chuẩn [61]

Khối nền được cắt lát mỏng 3-4 μm . Dán tiêu bản bằng nước. Để tủ ẩm 56°C qua đêm. Bộc lộ kháng nguyên bằng nhiệt (đun cách thủy trong dung dịch đệm citrat pH 6,0 trong nồi áp suất khoảng 5 phút). Để nguội tiêu bản trong 20 phút, nhúng vào nước cất 2 lần \times 5 phút. Khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch H_2O_2 3% \times 5 phút. Rửa tiêu bản bằng dung dịch Tris - Buffer - Saline (TBS) pH 7,6 \times 5'. Khử các protein không đặc hiệu bằng Bovine- Serum- Albumine \times 5'. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút, không để khô tiêu bản. Phủ kháng thể thứ 1 kháng kháng nguyên trong 60 phút. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút. Phủ kháng thể thứ 2 Biotin hóa trong 30 phút. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút. Phủ phức hợp Avidin- Biotin trong 30 phút. Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút. Phủ dung dịch Diamino Benzidin (DAB) trong 10 phút. Rửa tiêu bản dưới vòi nước chảy trong 5 phút. Khử nước, làm sạch tiêu bản rồi đọc kết quả trên kính hiển vi quang học.

2.2.8.4. Đọc kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

Đọc kết quả nhuộm HMMD dưới kính hiển vi quang học có độ phóng đại 10 x 40 lần được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh có kinh nghiệm.

- Chứng dương: Sử dụng tiêu bản biết chắc chắn là dương tính 3+.
- Chứng âm: Sử dụng tiêu bản không được phủ kháng thể thứ nhất làm ngoại chứng âm. Sử dụng nội chứng là các tế bào lành trong mô u. Bình thường các tế bào tuyến lành tính không biểu lộ EGFR, HER2. Nếu tế bào lành có biểu lộ EGFR, HER2 chứng tỏ khâu bộc lộ kháng nguyên quá mức, tiêu bản phải được nhuộm lại.

Kết quả dương tính và các mức độ biểu lộ EGFR, HER2 như sau:

- EGFR

Đọc kết quả dương tính và các mức độ biểu lộ EGFR theo hướng dẫn của Alkin, gồm 4 mức điểm 0 đến 3+ (Hình 2.8) [27].

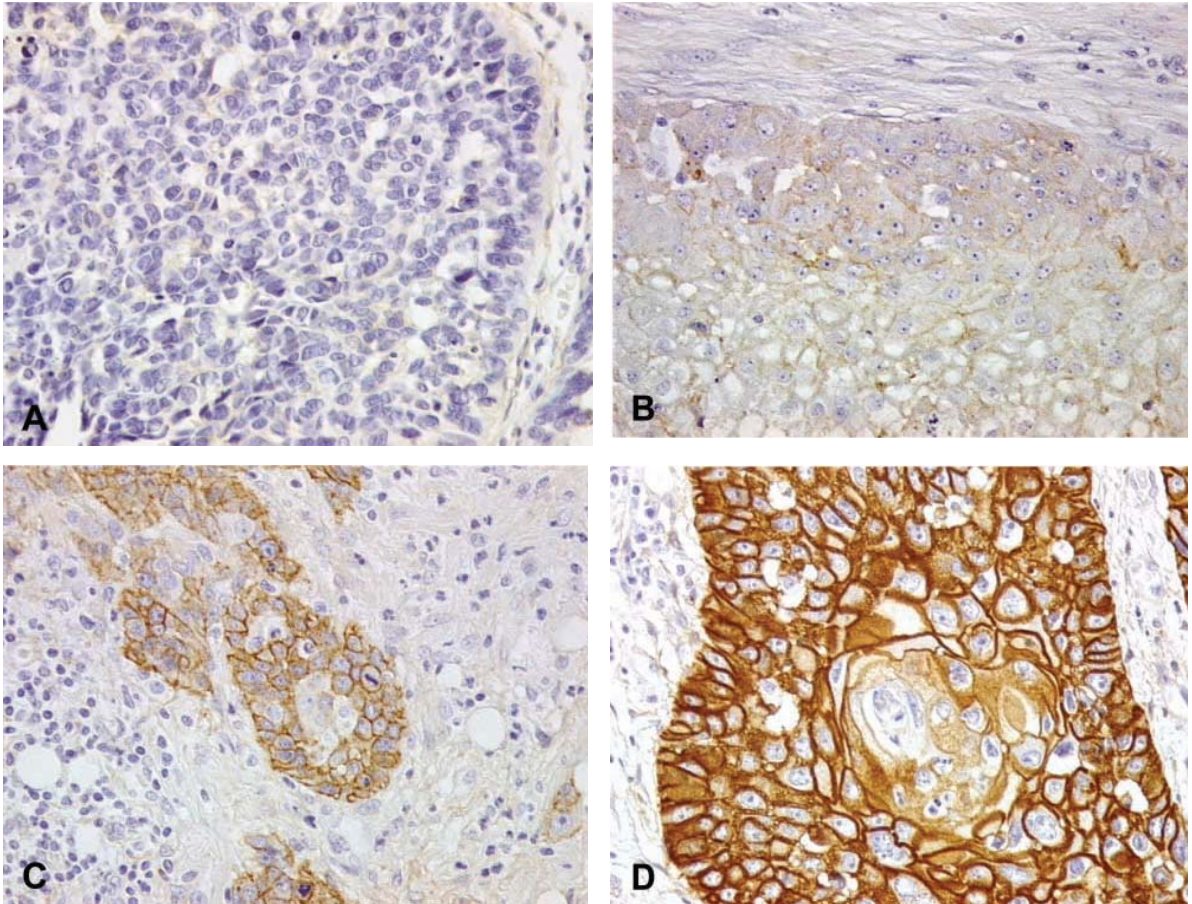
0 (Âm tính): Các tế bào u không nhuộm màng hoặc nhuộm màng không đặc hiệu.

1+: Nhuộm màng yếu và không hoàn toàn > 10% tế bào u.

2+: Nhuộm màng vừa và hoàn toàn > 10% tế bào u.

3+: Nhuộm màng mạnh và hoàn toàn > 10% tế bào u.

Kết quả dương tính khi có > 10% tế bào u có màng bắt màu nâu, từ 1+ đến 3+.



A: EGFR 0;

B: EGFR 1+;

C: EGFR 2+;

D: EGFR 3+

Hình 2.8. Đọc kết quả nhuộm EGFR [27]

- HER2

Đọc kết quả dương tính và các mức độ biểu lộ HER2 theo hướng dẫn đọc kết quả HER2 dành cho mẫu sinh thiết qua nội soi, gồm 4 mức điểm 0 đến 3+ (Hình 2.9) [10]:

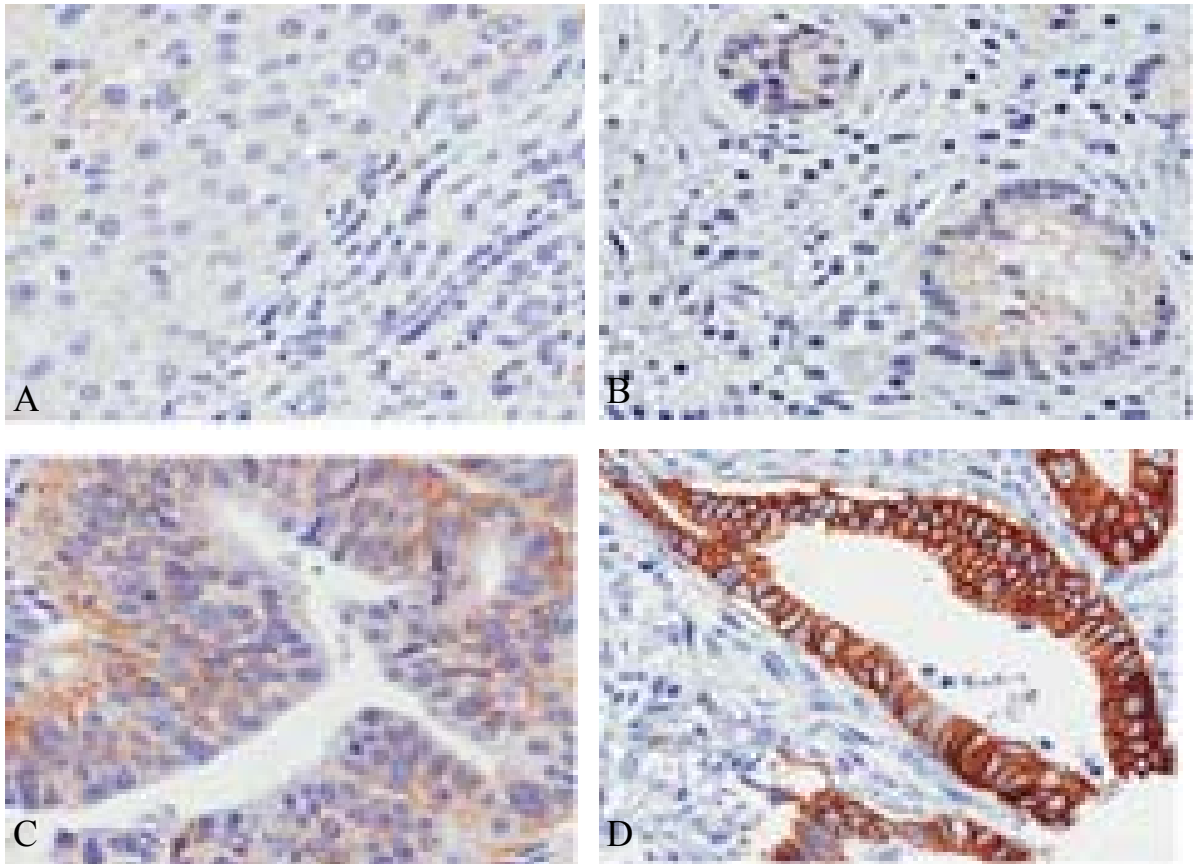
0: Không phản ứng hoặc nhuộm màng bào tương trên bất kỳ tế bào u nào.

1+: Các đám tế bào u bắt màu nhạt, bất chấp tỷ lệ (tuy nhiên, một đám phải có ít nhất 5 tế bào).

2+: Có đám tế bào u bắt màu hoàn toàn từ yếu đến vừa ở màng tế bào mặt đáy - bên hoặc mặt bên bất chấp tỷ lệ.

3+: Có đám tế bào u bắt màu đậm hoàn toàn ở màng tế bào mặt đáy - bên hoặc mặt bên bất chấp tỷ lệ.

Chỉ các trường hợp HER2 2+ và 3+ mới được coi là dương tính.



A: HER2 0; B: HER2 1+; C: HER2 2+, D: HER2 3+

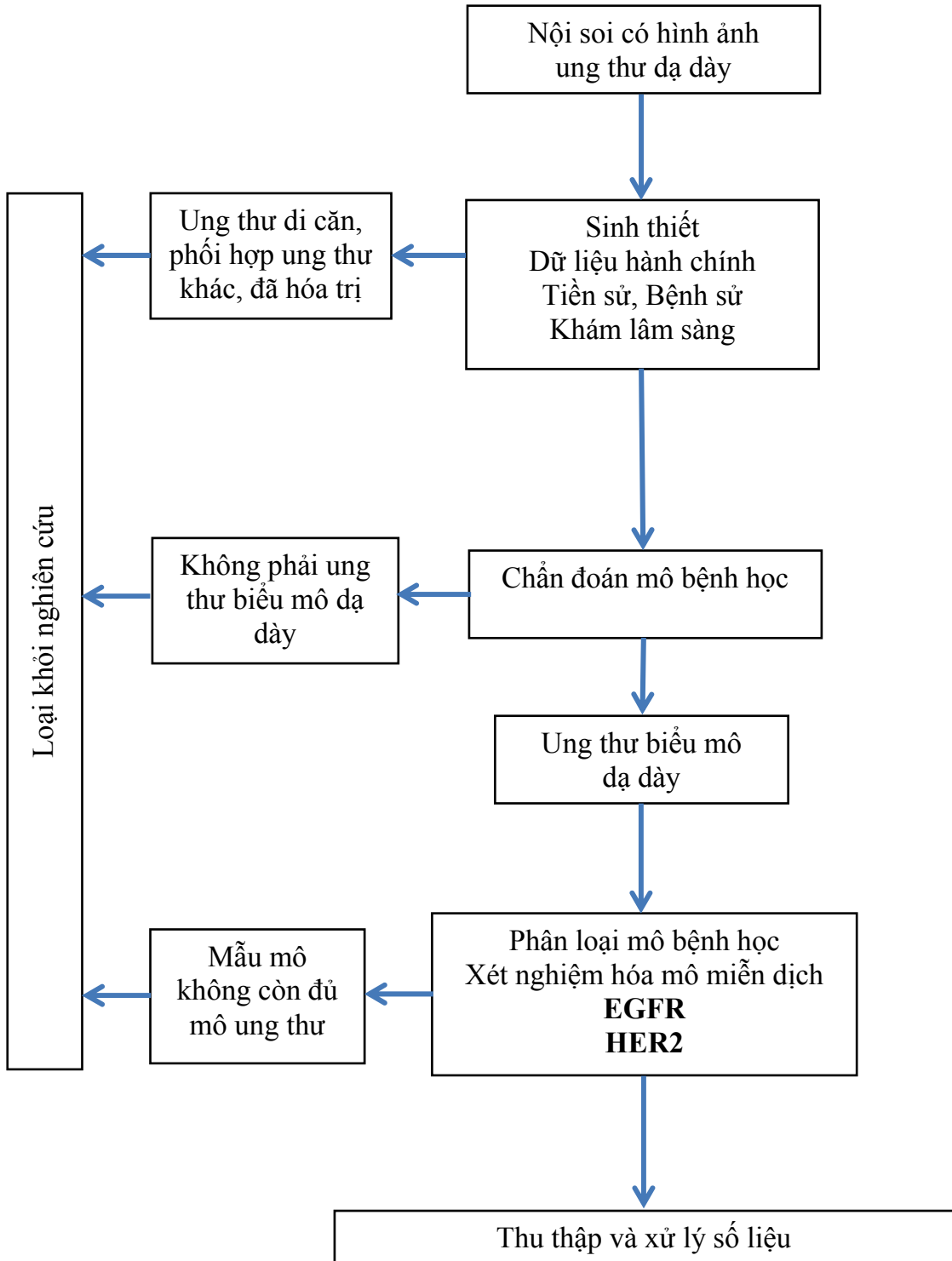
Hình 2.9. Đọc kết quả nhuộm HER2 [10]

2.2.9. Các nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm giới tính, tuổi:
 - + Phân bố UTDD ở hai giới
 - + Phân bố UTDD ở các nhóm tuổi <50, 50-59, 60-69, ≥ 70
- Đặc điểm lâm sàng
- Đặc điểm hình ảnh nội soi
- Đặc điểm mô bệnh học phân loại mô bệnh học của Lauren và TCYTTG
- Đặc điểm giai đoạn TNM và giai đoạn ung thư
- Tính tỷ lệ biểu lộ EGFR, HER2, đồng biểu lộ EGFR, HER2 trong UTDD
- Tính tỷ lệ biểu lộ EGFR, HER2 trong UTDD theo các đặc điểm:
 - + Tuổi: <50, 50-59, 60-69, ≥ 70
 - + Giới: Nam, Nữ

- + Tổng trạng chung: Phân loại theo phân loại ECOG từ 0 đến V
- + Vị trí ung thư trong dạ dày: tâm vị, không thuộc tâm vị
- + Thể ung thư theo phân loại Borrmann: dạng polyp, dạng nấm, dạng loét và dạng thâm nhiễm
- + Thể mô học theo phân loại mô bệnh học của Lauren: thể ruột, thể lan tỏa
- + Thể mô học theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG gồm 9 thể và 3 mức độ biệt hóa khối u: biệt hóa tốt, biệt hóa vừa và biệt hóa kém
- + Giai đoạn T, N, M và giai đoạn UTDD
- Đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với các đặc điểm của bệnh nhân gồm:
 - + Liên quan giữa biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm lâm sàng:
 - o Tuổi: <50, 50-59, 60-69, ≥ 70
 - o Giới: Nam, Nữ
 - o Tổng trạng chung: Phân loại theo ECOG từ 0 đến V
 - + Liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với hình ảnh nội soi:
 - o Vị trí tổn thương: tâm vị, không thuộc tâm vị
 - o Thể ung thư theo phân loại Borrmann: dạng polyp, dạng nấm, dạng loét và dạng thâm nhiễm
 - + Liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm mô bệnh học:
 - o Thể mô bệnh học theo phân loại Lauren
 - o Thể mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG
 - o Mức độ biệt hóa của khối u
 - + Liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với giai đoạn ung thư
 - o Giai đoạn T
 - o Giai đoạn N
 - o Giai đoạn M
 - o Giai đoạn ung thư

2.2.10. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.11. Phương pháp xử lý số liệu

Tất cả các dữ liệu được nhập vào máy vi tính trên phần mềm Excel 2010, và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS19.0.

- Giá trị các chỉ số được trình bày dưới dạng trung bình (\pm độ lệch chuẩn).
- So sánh trung bình: Phép kiểm t-student.
- So sánh tỷ lệ: Phép kiểm Khi bình phương.
- $p < 0,05$: có ý nghĩa thống kê.

2.2.12. Vấn đề y đức

Tất cả các bệnh nhân đều được giải thích về các yêu cầu của nghiên cứu, các thủ thuật sẽ được tiến hành như sinh thiết và đều đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Nội soi, sinh thiết qua nội soi, xét nghiệm mô bệnh học và HMMD là kỹ thuật rất an toàn, có lợi cho bệnh nhân trong việc chẩn đoán xác định, tiên lượng và định hướng điều trị. Bệnh nhân hoàn toàn không phải trả cho chi phí xét nghiệm này nhưng được quyền sử dụng kết quả xét nghiệm này khi cần. Do vậy, nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với vấn đề y đức trong nghiên cứu khoa học.

Chương 3

KẾT QUẢ

Từ tháng 1 năm 2010 đến tháng 12 năm 2011, có 90 bệnh nhân UTBMDD được tiếp nhận vào nghiên cứu.

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BIỂU LỘ CỦA EGFR, HER2 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY

3.1.1. Đặc điểm giới tính

Bảng 3.1. Đặc điểm giới tính

Giới tính	Số lượng	%
Nam	66	72,2
Nữ	24	27,8
Tổng cộng	90	100

Nhận xét:

UTBMDD gặp ở nam nhiều hơn so với nữ với tỷ lệ nam/nữ là 2,75/1.

3.1.2. Đặc điểm về tuổi

3.1.2.1. Đặc điểm chung

Trong số 90 bệnh nhân được tiếp nhận vào nghiên cứu, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 92, nhỏ tuổi nhất là 26. Tuổi trung bình chung của các bệnh nhân UTBMDD là $58,9 \pm 13,8$. Tuổi trung vị là 58.

Trong đó, tuổi trung bình ở nam là $58,6 \pm 13,9$ và tuổi trung bình của nữ là $59,6 \pm 13,8$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Phân bố tuổi của các bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày

Bảng 3.2. Phân bố tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng	%	% cộng dồn
< 50	22	24,4	24,4
50-59	28	31,1	55,6
60-69	16	17,8	73,3
≥ 70	24	26,7	100,0
Tổng cộng	90	100,0	100,0

Nhận xét:

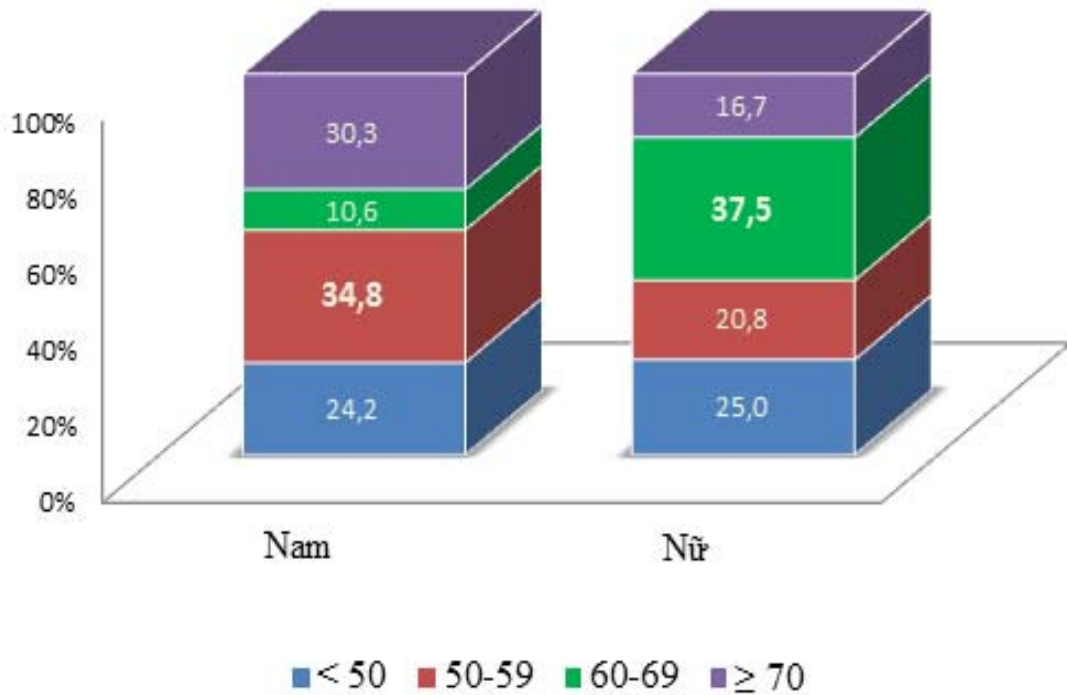
Số bệnh nhân < 50 tuổi chiếm tỷ lệ 24,4%, còn đa số bệnh nhân đều lớn hơn 50 tuổi.

Trong các nhóm tuổi, nhóm tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất (31,1%).

3.1.2.3. Phân bố tuổi theo giới tính

Bảng 3.3. Phân bố tuổi theo giới tính

Nhóm tuổi	Nam		Nữ	
	n	%	n	%
< 50	16	24,2	6	25,0
50-59	23	34,8	5	20,8
60-69	7	10,6	9	37,5
≥ 70	20	30,3	4	16,7
Tổng cộng	66	100,0	24	100,0



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi theo giới tính

Nhận xét:

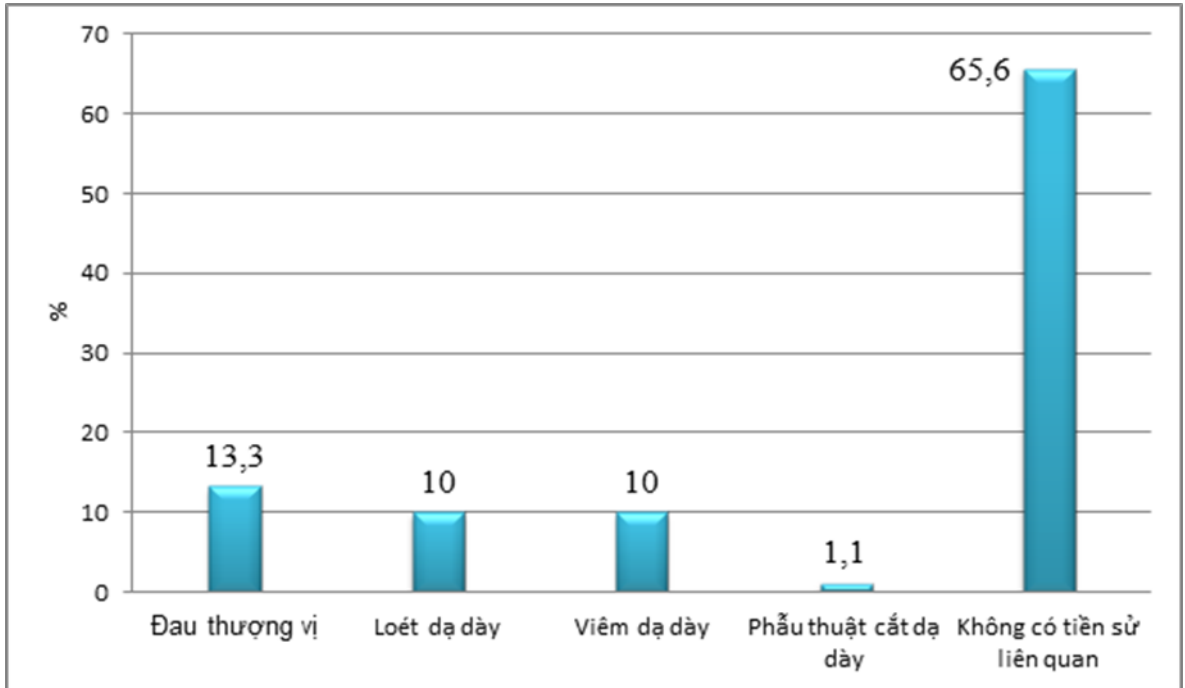
Ở nữ, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ UTBMDD cao nhất lại là 60-69, trong khi ở nam, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ UTBMDD cao nhất là nhóm 50-59.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng

3.1.3.1. Tiền sử bệnh lý dạ dày

Bảng 3.4. Tiền sử bệnh lý dạ dày

Tiền sử	Số lượng	%
Đau thượng vị và/hoặc khó tiêu kéo dài	12	13,3
Loét dạ dày	9	10,0
Viêm dạ dày	9	10,0
Phẫu thuật cắt dạ dày	1	1,1
Không có tiền sử liên quan	59	65,6
Tổng cộng	90	100,0



Biểu đồ 3.2. Tiền sử bệnh lý dạ dày

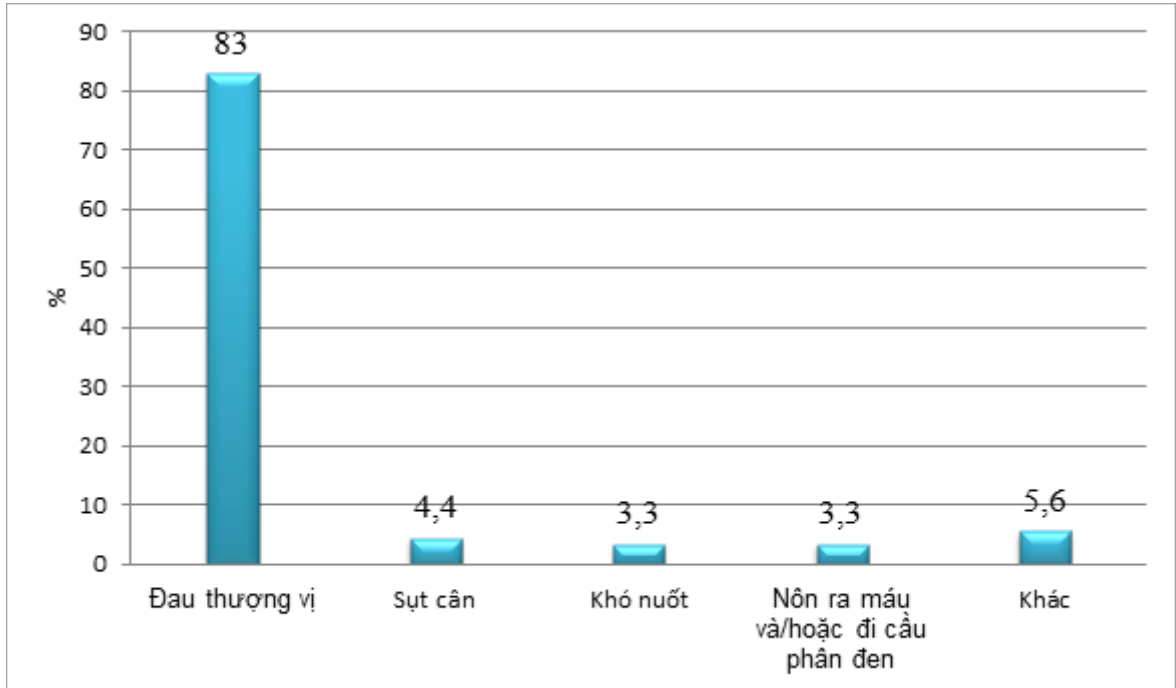
Nhận xét:

Các bệnh nhân không có tiền sử liên quan với UTDD chiếm tỷ lệ đa số (65,6%). Có 13,3% bệnh nhân có tiền sử đau thượng vị và/hoặc khó tiêu kéo dài. Bệnh nhân có tiền sử liên quan UTDD thường gặp là loét dạ dày (10,0%), viêm dạ dày (10,0%), phẫu thuật cắt dạ dày (1,1%).

3.1.3.2. Lý do vào viện

Bảng 3.5. Lý do vào viện

Lý do vào viện	Số lượng	%
Đau thượng vị	75	83,3
Sụt cân	4	4,4
Khó nuốt	3	3,3
Nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen	3	3,3
Khác	5	5,6
Tổng cộng	90	100,0



Biểu đồ 3.3. Lý do vào viện

Nhận xét:

Lý do vào viện thường gặp nhất là đau thượng vị, chiếm tỷ lệ 85,6%.

3.1.3.3. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên

Bảng 3.6. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên

Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên	Số lượng	%
<3 tháng	70	77,8
3-<6 tháng	6	6,7
6-<12 tháng	4	4,4
≥ 12 tháng	10	11,1
Tổng cộng	90	100,0

Nhận xét:

Số bệnh nhân có thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến lúc vào viện <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (77,8%). Tuy nhiên, cũng có đến 11,1% bệnh nhân có thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến ≥12 tháng.

3.1.3.4. Triệu chứng toàn thân và cơ năng

Bảng 3.7. Các triệu chứng toàn thân và cơ năng

Triệu chứng toàn thân và cơ năng	n	Số lượng	%
Đau bụng thượng vị	90	89	98,9
Sụt cân	90	43	47,8
Chán ăn	90	25	27,8
Buồn nôn và/hoặc nôn	90	24	26,7
Nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen	90	10	11,1
Khó nuốt	90	3	3,3
Thiếu máu	90	63	70,0
Vàng da, vàng mắt	90	1	1,1

Nhận xét:

Trong số các triệu chứng toàn thân và cơ năng, đau bụng thượng vị, thiếu máu, sụt cân là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ lần lượt là 98,9%, 70,0%, 47,8%. Nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen, khó nuốt và vàng da, vàng mắt là các triệu chứng ít gặp hơn.

3.1.3.5. Triệu chứng thực thể

Bảng 3.8. Các triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể	n	Số lượng	%
Sờ được khối hoặc mảng thượng vị	90	12	13,3
Hạch thượng đòn	90	3	3,3
Báng	90	2	2,2

Nhận xét:

Trong số các bệnh nhân của nghiên cứu chúng tôi, triệu chứng thực thể thường gặp nhất là sờ được khối ở thượng vị với tỷ lệ 13,3%. Các triệu chứng khác như hạch thượng đòn, báng hiếm gặp.

3.1.3.6. Tổng trạng chung của bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày

Bảng 3.9. Đặc điểm tổng trạng chung

Phân loại ECOG	Số lượng	%
0	41	45,6
I	35	38,9
II	8	8,9
III	6	6,7
IV	0	0
V	0	0
Tổng cộng	90	100,0

Nhận xét:

Đa số (45,6%) bệnh nhân UTBMDD đến trong tình trạng sức khỏe chung còn tốt (ECOG = 0). Một số rất ít (6,7%) bệnh nhân đến trong tình trạng sức khỏe chung xấu (ECOG = III).

3.1.4. Đặc điểm hình ảnh nội soi

3.1.4.1. Vị trí khối u

Bảng 3.10. Vị trí khối u

Vị trí khối u	Số lượng	%
- Tâm vị	6	6,7
- Không thuộc tâm vị:	84	93,3
Phình vị, thân vị, bờ cong lớn	12	13,3
Bờ cong nhỏ	26	28,9
Hang môn vị	40	44,4
Khác	6	6,7
Tổng cộng	90	100,0

Nhận xét:

UTBMDD không thuộc tâm vị chiếm số lượng chủ yếu (93,3%). Trong số UTBMDD không thuộc tâm vị, UTBMDD ở vị trí hang môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất (44,4%), tiếp theo là bờ cong nhỏ (28,9%).

3.1.4.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể

Bảng 3.11. Đặc điểm hình ảnh đại thể theo phân loại Borrmann

Phân loại Borrmann	Số lượng	%
Týp I (Dạng polyp)	10	11,1
Týp II (Dạng nấm)	36	40,0
Týp III (Dạng loét)	38	42,2
Týp IV (Dạng thâm nhiễm)	6	6,7
Tổng cộng	90	100,0

Nhận xét:

UTDD dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất (42,2%), tiếp theo là dạng nấm (loét sùi) (40,0%).

3.1.5. Đặc điểm mô bệnh học

3.1.5.1. Phân loại mô bệnh học theo Lauren

Bảng 3.12. Phân loại mô bệnh học theo Lauren

Phân loại mô bệnh học theo Lauren	Số lượng	%
Thể ruột	46	51,1
Thể lan tỏa	44	48,9
Tổng cộng	90	100,0

Nhận xét:

Theo phân loại Lauren, thể ruột gặp nhiều hơn thể lan tỏa không đáng kể (51,1% so với 48,9%).

3.1.5.2. Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức Y tế Thế giới

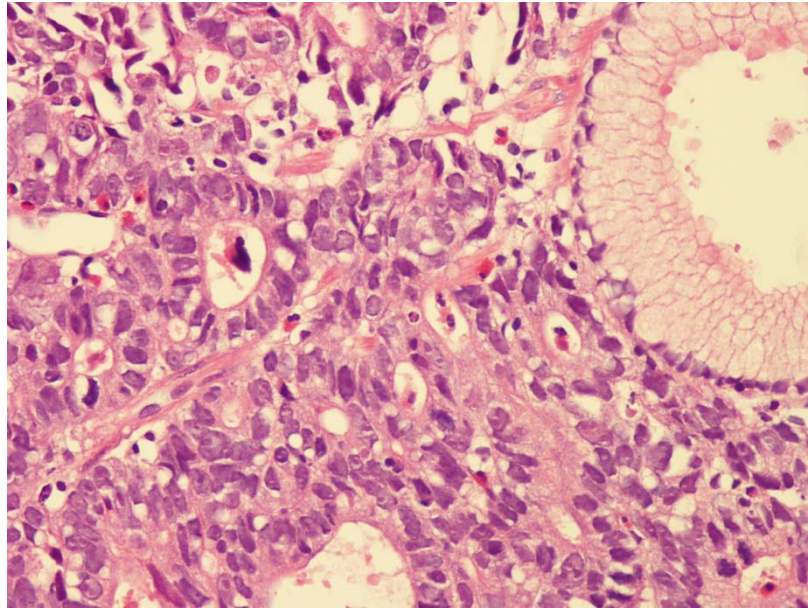
Bảng 3.13. Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức Y tế Thế giới

Đặc điểm mô bệnh học theo TCYTTG	Số lượng	%
Phân loại mô bệnh học		
Thể ống nhỏ	48	53,3
Thể nhầy	7	7,8
Thể tế bào nhẵn	14	15,6
Thể không biệt hóa	21	23,3
Thể nhú	0	0
Thể tuyến vảy	0	0
Thể tế bào vảy	0	0
Thể tế bào nhỏ	0	0
UTBM khác	0	0
Độ biệt hóa		
Biệt hóa tốt	29	32,2
Biệt hóa vừa	14	15,6
Biệt hóa kém	47	52,2
Tổng cộng	90	100,0

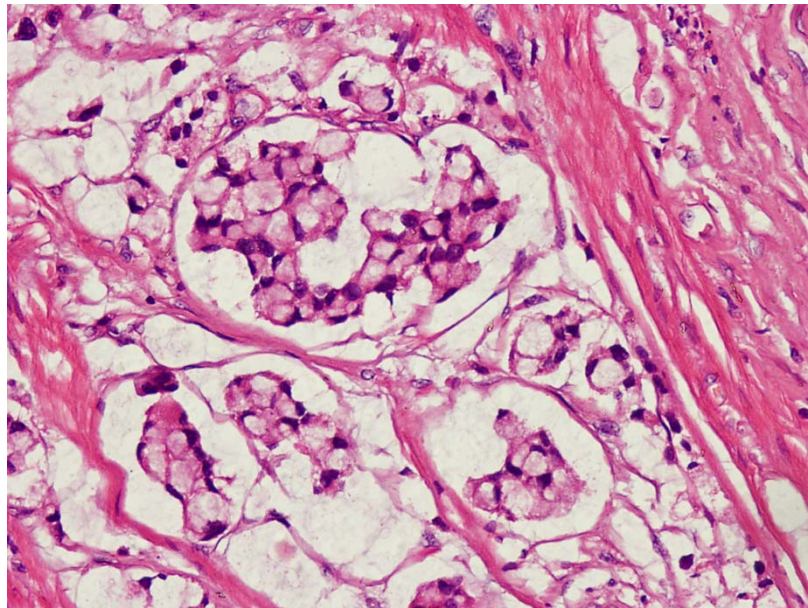
Nhận xét:

Theo phân loại của TCYTTG, UTBM thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%; tiếp theo là thể không biệt hóa, thể tế bào nhẵn, và thấp nhất là thể nhầy (chiếm tỷ lệ 7,8%). Chúng tôi không gặp trường hợp UTBM thể nhú, UTBM thể tuyến vảy, thể tế bào vảy, thể tế bào nhỏ hoặc các thể UTBM khác.

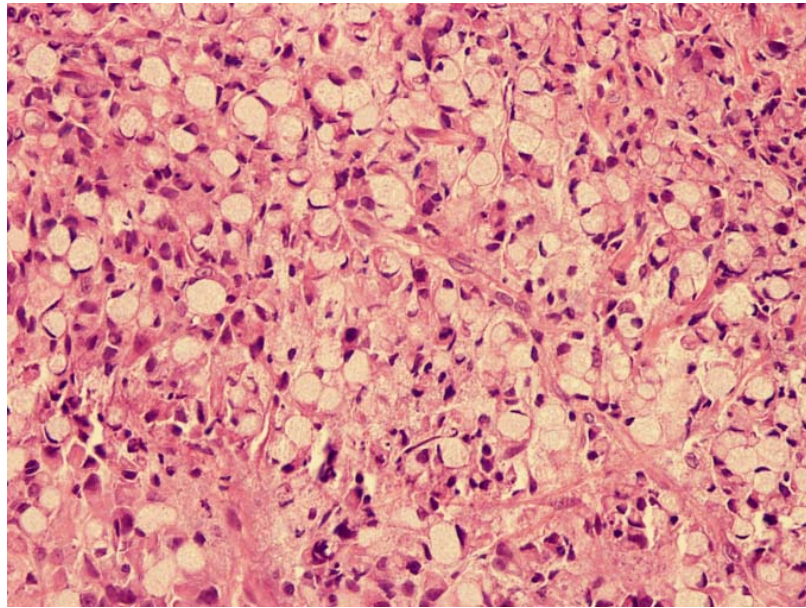
Theo độ biệt hóa khối u, UTBM biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (52,2%), tiếp theo là biệt hóa tốt và thấp nhất là biệt hóa vừa.



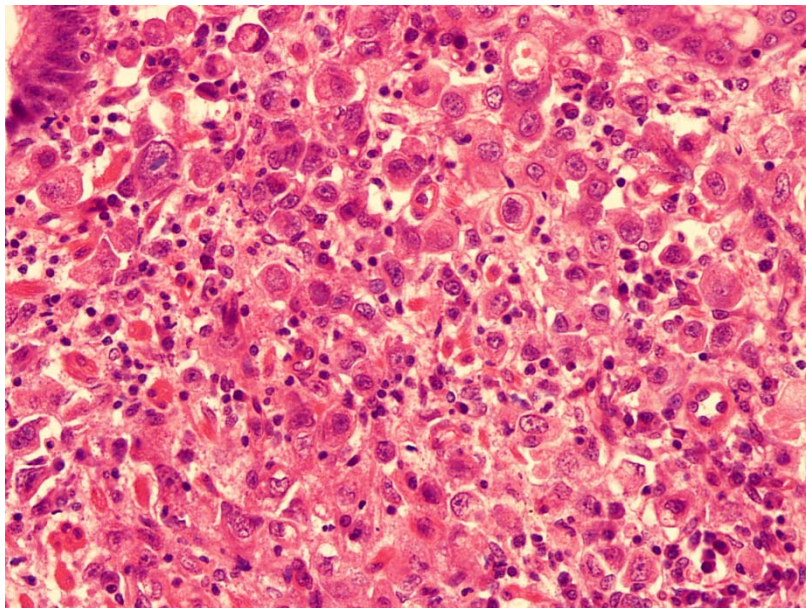
Hình 3.1: Ung thư biểu mô tuyến thể ống nhỏ. Nhuộm HE x 400
Mã số tiêu bản 14219



Hình 3.2: Ung thư biểu mô tuyến thể nhày. Nhuộm HE x 400
Mã số tiêu bản 18186



Hình 3.3: Ung thư biểu mô thể tế bào nhân. Nhuộm HE x 400
Mã số tiêu bản 15020



Hình 3.4: Ung thư biểu mô thể không biệt hóa. Nhuộm HE x 400
Mã số tiêu bản 14294

3.1.6. Đặc điểm giai đoạn ung thư dạ dày

Trong số 90 bệnh nhân, có 44 bệnh nhân được phẫu thuật và chẩn đoán giai đoạn TNM dựa trên kết quả phẫu thuật. Kết quả đánh giá giai đoạn TNM được trình bày tại Bảng 3.14.

Bảng 3.14. Giai đoạn ung thư dạ dày

Giai đoạn	Số lượng	%
Giai đoạn khối u (T)		
T1	1	2,3
T2	7	15,9
T3	18	40,9
T4	18	40,9
Giai đoạn hạch (N)		
N0	16	36,4
N1	19	43,2
N2	9	20,4
Giai đoạn di căn (M)		
M0	32	72,7
M1	12	27,3
Giai đoạn UTDD		
Giai đoạn I	5	11,4
Giai đoạn II	16	36,4
Giai đoạn III	11	25,0
Giai đoạn IV	12	27,3
Tổng cộng	44	100,0

Nhận xét:

Đa số bệnh nhân được phẫu thuật đã ở giai đoạn khối u xâm lấn đến lớp dưới niêm mạc, từ T2 đến T4 (97,7%).

Nhiều bệnh nhân được phẫu thuật đã có di căn hạch từ N1 đến N2 (63,6%).

Số bệnh nhân được xác định có di căn xa chiếm tỷ lệ 27,3%.

Đa số bệnh nhân được phẫu thuật đã ở giai đoạn tiến triển: Giai đoạn II đến giai đoạn IV (88,6%).

3.1.7. Sự biểu lộ của EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

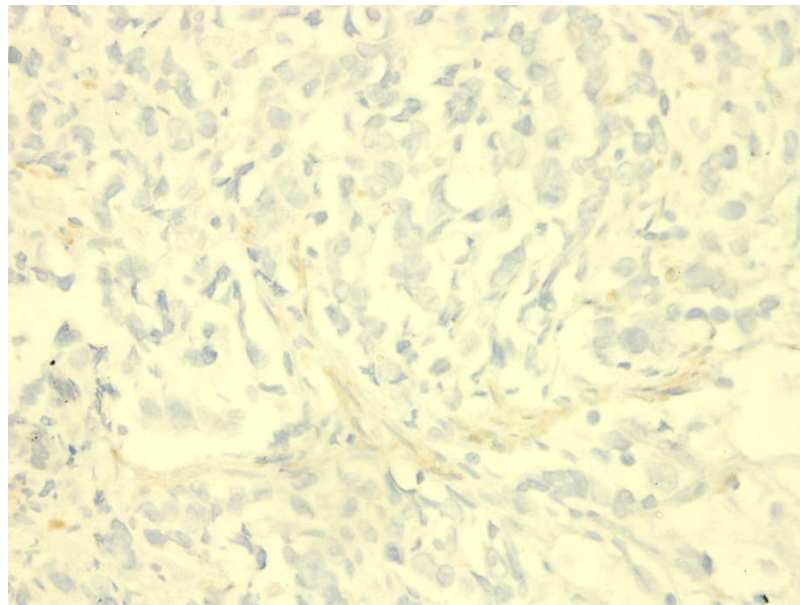
3.1.7.1. Sự biểu lộ của EGFR trong ung thư biểu mô dạ dày

Bảng 3.15. Sự biểu lộ của EGFR trong ung thư biểu mô dạ dày

Biểu lộ EGFR	Số lượng	%	EGFR dương tính (%)
0	67	74,4	
1+	10	11,1	25,6
2+	7	7,8	
3+	6	6,7	
Tổng cộng	90	100,0	

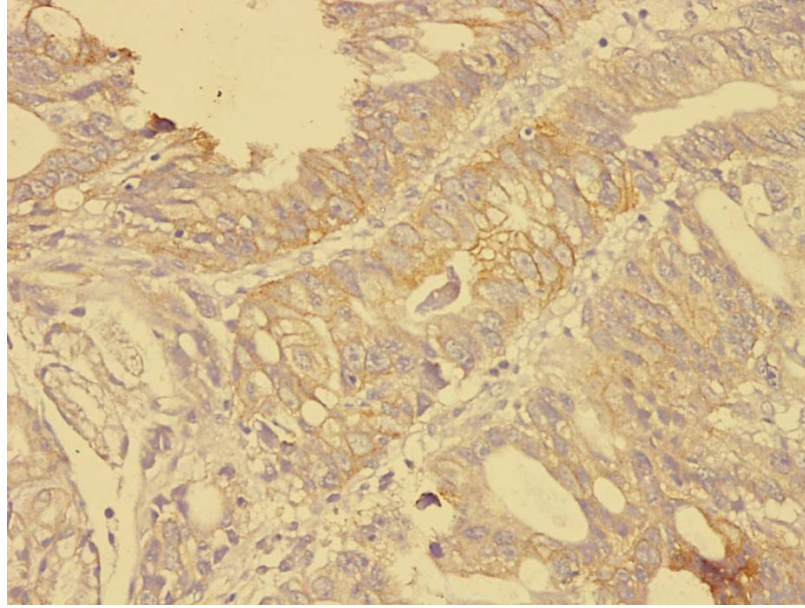
Nhận xét:

Tổng cộng có 23/90 (25,6%) bệnh nhân UTBMDD có biểu lộ EGFR dương tính từ 1+ đến 3+.

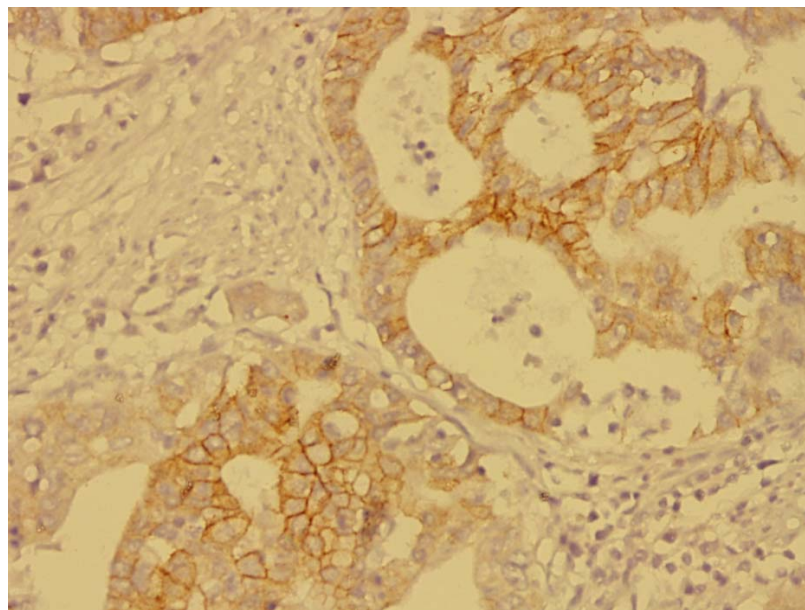


Hình 3.5. EGFR âm tính. Nhuộm HMMD x 400

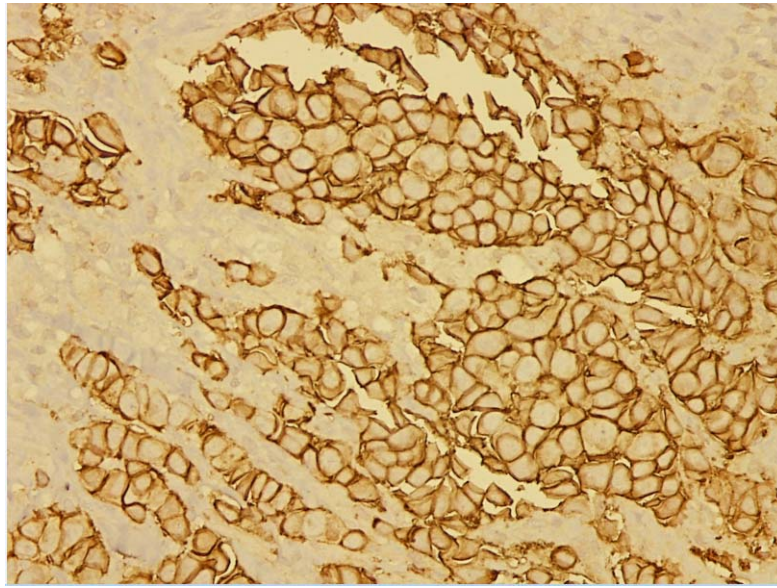
Mã số tiêu bản 14365



Hình 3.6. EGFR dương tính 1+. Nhuộm HMMD x 400
Mã số tiêu bản 14206



Hình 3.7. EGFR dương tính: 2+ Nhuộm HMMD x 400
Mã số tiêu bản 17480



Hình 3.8. EGFR dương tính 3+. Nhuộm HMMD x 400

Mã số tiêu bản 15403

3.1.7.2. Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

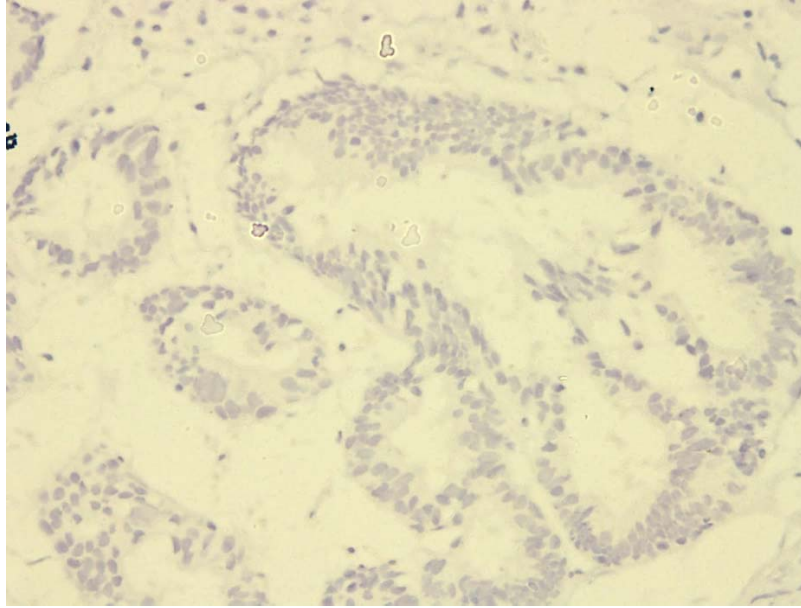
Bảng 3.16. Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

Biểu lộ HER2	Số lượng	%	HER2 dương tính (%)
0	61	67,8	21,1
1+	10	11,1	
2+	10	11,1	
3+	9	10,0	
Tổng cộng	90	100,0	

Nhận xét:

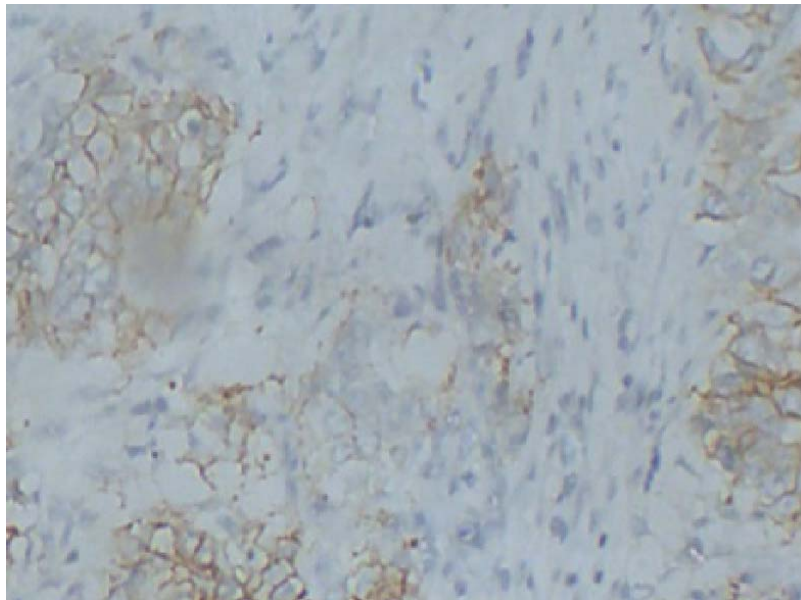
Trong số 90 bệnh nhân UTBMDD, có 10 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 1+, 10 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 2+ và 9 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 3+.

Có 19 (21,1%) bệnh nhân nhuộm HER2 dương tính và 78,9% bệnh nhân nhuộm HER2 âm tính.



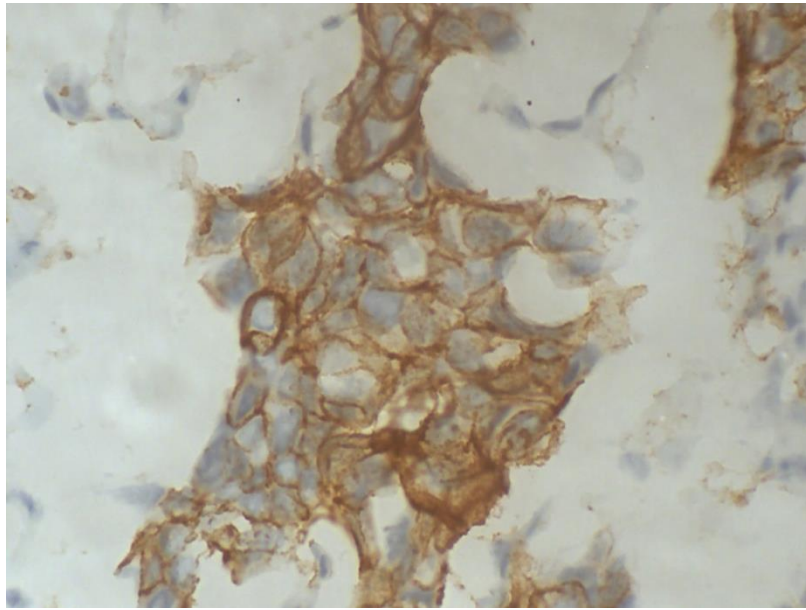
Hình 3.9. HER2 âm tính. Nhuộm HMMD x 400

Mã số tiêu bản 14237

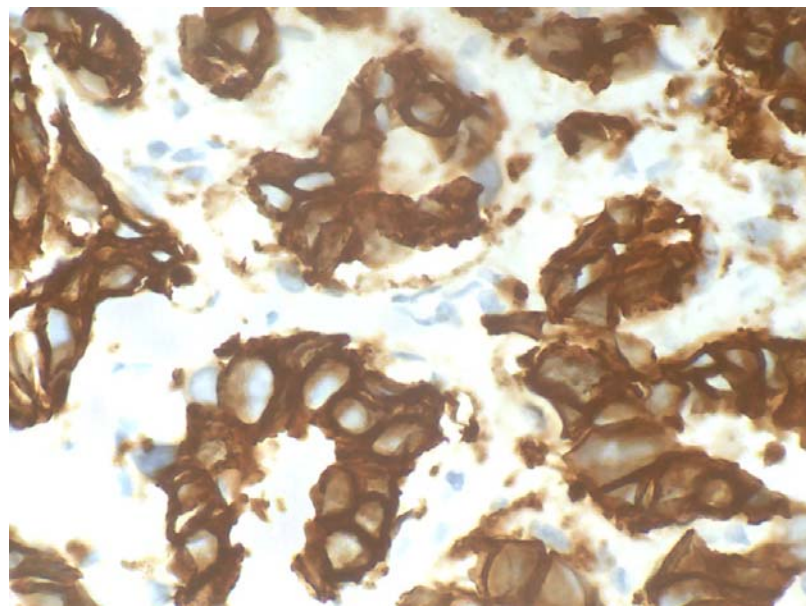


Hình 3.10. HER2 âm tính 1+, Nhuộm HMMD x 400

Mã số tiêu bản 14538



Hình 3.11. HER2 dương tính 2+. Nhuộm HMMD x 400
Mã số tiêu bản 16144



Hình 3.12. HER2 dương tính 3+. Nhuộm HMMD x 400
Mã số tiêu bản 14708

3.1.7.3. Đồng biểu lộ EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

Bảng 3.17. Đồng biểu lộ EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

HER2 EGFR	Âm tính	Dương tính	Tổng cộng	p
Âm tính	58 64,4%	9 10,0%	67 74,4%	< 0,01
Dương tính	13 14,4%	10 11,1%	23 25,6%	
Tổng cộng	71 78,9%	19 21,1%	90 100%	

Nhận xét:

Trong tổng số 90 bệnh nhân, có 10 bệnh nhân đồng biểu lộ EGFR và HER2, chiếm 11,1%.

Các khối u EGFR âm tính có tỷ lệ biểu lộ HER2 dương tính thấp hơn so với các khối u EGFR dương tính ($p < 0,01$).

3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA SỰ BIỂU LỘ EGFR VÀ HER2 VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI VÀ MÔ BỆNH HỌC

3.2.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với giới tính

3.2.1.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với giới tính

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giới tính

Giới tính	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
Nữ	24	5	20,8	> 0,05
Nam	66	18	27,3	
Tổng cộng	90	23	25,6	

Nhận xét:

Sự biểu lộ EGFR không có liên quan với giới tính ($p > 0,05$).

3.2.1.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính

Giới tính	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
Nữ	24	3	12,5	> 0,05
Nam	66	16	24,2	
Tổng cộng	90	19	21,1	

Nhận xét:

Sự biểu lộ HER2 không có liên quan với giới tính ($p > 0,05$).

3.2.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với tuổi

3.2.2.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tuổi

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
< 50	22	5	22,7	> 0,05
50-59	28	4	14,3	
60-69	16	6	37,5	
≥ 70	24	8	33,3	
Tổng cộng	90	23	25,6	

Nhận xét: Sự biểu lộ EGFR không khác nhau giữa các nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.2.2.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tuổi

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tuổi

Nhóm tuổi	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
< 50	22	2	9,1	> 0,05
50-59	28	6	21,4	
60-69	16	4	25,0	
≥ 70	24	7	29,2	
Tổng cộng	90	19	21,1	

Nhận xét:

Sự biểu lộ HER2 không khác nhau giữa các nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.2.3. Mọi liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với tổng trạng của bệnh nhân

3.2.3.1. Mọi liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tổng trạng của bệnh nhân

Bảng 3.22. Mọi liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tổng trạng của bệnh nhân

Tổng trạng	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
0	41	13	31,7	> 0,05
I	35	7	20,0	
II	8	1	12,5	
III	6	2	33,3	
Tổng cộng	90	23	25,6	

Nhận xét:

Trong UTBMDD, tổng trạng của bệnh nhân không có liên quan với sự biểu lộ EGFR ($p > 0,05$).

3.2.3.2. Mọi liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tổng trạng của bệnh nhân

Bảng 3.23. Mọi liên quan giữa sự biểu lộ HER2
với tổng trạng của bệnh nhân

Tổng trạng	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
0	41	8	19,5	> 0,05
I	35	7	20,0	
II	8	2	25,0	
III	6	2	33,3	
Tổng cộng	90	19	21,1	

Nhận xét:

Trong UTBMDD, tổng trạng của bệnh nhân không liên quan với sự biểu lộ HER2 ($p > 0,05$).

3.2.4. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi

3.2.4.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với vị trí khối u

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với vị trí khối u

Vị trí khối u	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
Tâm vị	6	2	33,3	> 0,05
Không thuộc tâm vị	84	21	25,0	
Tổng cộng	90	23	25,6	

Nhận xét:

Các khối u ở tâm vị có tỷ lệ biểu lộ EGFR không khác so với các khối u không thuộc tâm vị (33,3% so với 25,0%; $p > 0,05$).

3.2.4.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với vị trí khối u

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với vị trí khối u

Vị trí khối u	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
Tâm vị	6	3	50,0	> 0,05
Không thuộc tâm vị	84	16	19,0	
Tổng cộng	90	19	21,1	

Nhận xét:

Các khối u ở tâm vị có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn các khối u không thuộc tâm vị. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.4.3. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm đại thể

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm đại thể

Phân loại Borrmann	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
Dạng polyp	10	5	50,0	< 0,05
Dạng nấm	36	11	30,6	
Dạng loét	38	4	10,5	
Dạng thâm nhiễm	6	3	50,0	
Tổng cộng	90	23	25,6	

Nhận xét:

Theo phân loại đặc điểm hình ảnh đại thể của Borrmann, tỷ lệ biểu lộ EGFR của các khối u dạng loét thấp nhất (10,5%), tiếp theo dạng nấm (30,6%), các khối u dạng polyp và dạng thâm nhiễm có tỷ lệ biểu lộ EGFR tương đương nhau đều là 50,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.4.4. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm đại thể

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm đại thể

Phân loại Borrmann	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
Dạng polyp	10	5	50,0	< 0,05
Dạng nấm	36	9	25,0	
Dạng loét	38	5	13,2	
Dạng thâm nhiễm	6	0	0	
Tổng cộng	90	19	21,1	

Nhận xét:

Theo phân loại hình ảnh đại thể của Borrmann, tỷ lệ biểu lộ HER2 khác nhau giữa các dạng hình ảnh đại thể khối u trên nội soi với các khối u dạng polyp và dạng

nấm có biểu lộ HER2 cao hơn các khối u dạng loét và dạng thâm nhiễm (50,0% và 25,0% so với 13,2% và 0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.5. Mỗi liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm mô bệnh học

3.2.5.1. Mỗi liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.28. Mỗi liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm mô bệnh học	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
Phân loại Lauren				
Thể ruột	46	19	41,3	<0,01
Thể lan tỏa	44	4	9,1	
Phân loại theo TCYTTG				
Thể ống nhỏ	48	19	39,6	< 0,05
Thể nhày	7	1	14,3	
Thể tế bào nhẫn	14	2	14,3	
Thể không biệt hóa	21	1	4,8	
Độ biệt hóa				
Tốt	29	12	41,4	<0,001
Vừa	14	7	50,0	
Kém	47	4	8,5	
Tổng cộng	90	23	25,6	

Nhận xét:

Theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể ruột có tỷ lệ biểu lộ EGFR cao hơn ung thư thể lan tỏa ($p < 0,01$).

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, sự biểu lộ EGFR trong UTBMT thể ống nhỏ là cao nhất, tiếp theo là thể nhày, thể tế bào nhẫn có biểu lộ EGFR như nhau và thấp nhất là thể không biệt hóa. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Theo mức độ biệt hóa, sự biểu lộ EGFR ở các khối u có độ biệt hóa tốt và biệt hóa vừa cao hơn so với các khối u biệt hóa kém. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.5.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm mô bệnh học	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
Phân loại Lauren				
Thể ruột	46	15	32,6	< 0,01
Thể lan tỏa	44	4	9,1	
Phân loại theo TCYTTG				
Thể ống nhỏ	48	14	29,2	> 0,05
Thể nhày	7	1	14,3	
Thể tế bào nhẵn	14	1	7,1	
Thể không biệt hóa	21	3	14,3	
Độ biệt hóa				
Tốt	29	8	27,6	< 0,05
Vừa	14	6	42,9	
Kém	47	5	10,6	
Tổng cộng	90	19	21,1	

Nhận xét:

Theo phân loại mô học của Lauren, UTDD thể ruột có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn UTDD thể lan tỏa ($p < 0,01$).

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, sự biểu lộ HER2 trong UTDD thể ống nhỏ cao nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo mức độ biệt hóa, sự biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa tốt và biệt hóa vừa cao hơn các khối u biệt hóa kém (27,6%, 42,9% so với 10,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.6. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với giai đoạn ung thư

3.2.6.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giai đoạn ung thư

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giai đoạn ung thư

Giai đoạn ung thư	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	%	p
Giai đoạn T				
T1	1	1	100,0	>0,05
T2	7	2	28,6	
T3	18	5	27,8	
T4	18	4	22,2	
Giai đoạn N				
N0	16	6	37,5	>0,05
N1	19	4	21,1	
N2	9	2	22,2	
Giai đoạn M				
M0	32	7	21,9	>0,05
M1	12	5	41,7	
Giai đoạn bệnh				
Giai đoạn I	5	3	60,0	>0,05
Giai đoạn II	16	3	18,8	
Giai đoạn III	11	1	9,1	
Giai đoạn IV	12	5	41,7	
Tổng cộng	44	12	27,3	

Nhận xét:

Sự biểu lộ EGFR không có liên quan với giai đoạn T ($p > 0,05$), giai đoạn N ($p > 0,05$), giai đoạn M của UTDD ($p > 0,05$). Sự biểu lộ EGFR cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD ($p > 0,05$).

3.2.6.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư

Giai đoạn ung thư	Số lượng n	Biểu lộ HER2	%	p
Giai đoạn T				
T1	1	0	0	-
T2	7	0	0	
T3	18	3	16,7	
T4	18	5	27,8	
Giai đoạn N				
N0	16	2	12,5	>0,05
N1	19	3	15,8	
N2	9	3	33,3	
Giai đoạn M				
M0	32	3	9,4	<0,05
M1	12	5	41,7	
Giai đoạn bệnh				
Giai đoạn I	5	0	0	-
Giai đoạn II	16	1	6,3	
Giai đoạn III	11	2	18,2	
Giai đoạn IV	12	5	41,7	
Tổng cộng	44	9	20,5	

Nhận xét:

Sự biểu lộ HER2 không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N.

Với giai đoạn M của UTDD, sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân có di căn xa cao hơn so với bệnh nhân không có di căn xa (41,7% so với 9,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Sự biểu lộ HER2 tăng dần theo giai đoạn của UTDD.

Chương 4

BÀN LUẬN

UTDD, với chủ yếu là UTBM, là một bệnh lý ác tính ống tiêu hóa thường gặp có tiên lượng còn rất xấu. Nghiên cứu các dấu ấn phân tử như EGFR, HER2 góp phần hiểu biết sâu hơn về một đặc tính mới của UTDD, cùng với phương pháp điều trị đích hướng đến các dấu ấn phân tử này đang mở ra hướng đi mới nhiều hy vọng góp phần cải thiện tiên lượng UTDD. Qua kết quả nghiên cứu sự biểu lộ của EGFR, HER2 và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học trên 90 bệnh nhân UTBMDD tại Khoa nội soi Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Khoa nội soi Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2011, chúng tôi có một số nhận xét và bàn luận như sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BIỂU LỘ CỦA EGFR, HER2 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY

4.1.1. Giới tính

UTDD là bệnh ác tính có liên quan với giới tính, với xu hướng nam cao hơn nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 2,75/1,0. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, với tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 1,87/1-3,0/1,0 [1], [2], [3], [9], [12], [24], [70].

Người ta cho rằng các nội tiết tố sinh dục nữ có vai trò bảo vệ đối với nguy cơ UTDD, làm cho nữ có nguy cơ mắc UTDD thấp hơn so với nam [48]. Vì vậy, tỷ lệ nam/nữ trong UTDD thường lớn hơn 1.

4.1.2. Tuổi

4.1.2.1. Đặc điểm chung

UTDD là một bệnh lý ác tính ống tiêu hóa có liên quan khá chặt chẽ với tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các bệnh nhân UTDD là $58,9 \pm 13,8$, với đa số bệnh nhân UTDD tập trung ở nhóm tuổi trên 50 tuổi, chiếm 75,6%.

Trong đó, tỷ lệ UTDD trong các nhóm tuổi 50-59, 60-69 và ≥ 70 tuổi chiếm tỷ lệ lần lượt là 31,1%, 17,8% và 26,7%.

So với các nghiên cứu trong nước và ngoài nước, kết quả này có một số tương đồng và khác biệt như sau:

- Về tuổi trung bình của bệnh nhân UTDD

Các nghiên cứu trong nước đều cho thấy kết quả tương tự nghiên cứu chúng tôi với tuổi trung bình thay đổi xung quanh 60 tuổi [1], [11], [23], [25].

Tuổi trung bình của UTDD ở các nước phát triển có khuynh hướng cao hơn. Nghiên cứu của Wanebo và cộng sự (1993) trên cộng đồng người Mỹ cho thấy tuổi trung bình của UTDD ở nam là 68,4 tuổi và ở nữ là 71,9 tuổi [113].

Tại một số nước Châu Á có tỷ lệ mắc UTDD cao như Nhật, Hàn Quốc, nhưng nhờ có các chương trình sàng lọc UTDD rộng rãi, nên tuổi trung bình khi chẩn đoán UTDD thường sớm hơn so với các nước phương tây. Tại Hàn Quốc, nghiên cứu của Kim J.S (2003) ghi nhận tuổi trung bình của UTDD là 52 tuổi [62].

Về tuổi trung bình của hai giới chúng tôi ghi nhận không có sự khác nhau rõ rệt. Tuổi trung bình của nam chỉ thấp hơn một ít so với nữ ($58,6 \pm 13,9$ so với $59,6 \pm 13,8$). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo tác giả Wanebo, tuổi trung vị của bệnh nhân nam là 68,4, không thấp hơn đáng kể so với tuổi trung vị của bệnh nhân nữ là 71,9 [113]. Tác giả Lâm Thị Vinh (2005) cũng ghi nhận tuổi trung bình của UTDD ở nam và nữ không có sự khác nhau có ý nghĩa, với tuổi trung bình lần lượt là 58,4 và 57,6 tuổi [25].

- Về nhóm tuổi thường gặp của UTDD

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân UTDD ở nhóm tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất (31,1%). Đa số tác giả trong nước đều thống nhất UTDD thường tập trung ở các nhóm tuổi trên 50, nhất là nhóm tuổi 50-59 hoặc 60-69 [1], [9], [12], [24].

Qua kết quả nghiên cứu, kết hợp với y văn, chúng tôi nghĩ rằng tuổi là đặc điểm lâm sàng quan trọng trong UTDD. Tỷ lệ mắc UTDD thường tăng theo tuổi, bắt đầu ở tuổi trên 40, cao điểm là thập niên 50, 60. Vì vậy, theo khuyến cáo đồng thuận xử trí bệnh nhân khó tiêu chức năng dành cho các nước có nguy cơ UTDD

trung bình, người ta thống nhất rằng với các bệnh nhân trên 45 tuổi, có triệu chứng báo động, cần tiến hành nội soi dạ dày để có thể chẩn đoán sớm UTDD [83].

4.1.2.2. Phân bố tuổi giữa hai giới

Khi khảo sát phân bố tuổi ở hai giới, chúng tôi nhận thấy điểm khác nhau chính là nhóm tuổi thường gặp của UTDD ở nam là 50-59, trong khi nhóm tuổi thường gặp của UTDD ở nữ là 60-69. Điều này một lần nữa cho thấy có lẽ nội tiết tố sinh dục nữ có vai trò bảo vệ đối với nguy cơ UTDD, làm cho nữ mắc UTDD ở độ tuổi cao hơn so với nam. Vì vậy, một số tác giả đề nghị ngưỡng tuổi để chỉ định nội soi ở bệnh nhân nam có thể thấp hơn so với các bệnh nhân nữ khi có các triệu chứng báo động [79].

Qua đánh giá đặc điểm giới tính, tuổi, chúng tôi ghi nhận tuổi lớn, giới tính nam là một trong những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán UTDD. Trong chỉ định nội soi dạ dày, thầy thuốc cần lưu ý hơn đối với bệnh nhân nam, lớn tuổi.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

4.1.3.1. Tiền sử

Nhiều y văn trên thế giới ghi nhận có khá nhiều yếu tố nguy cơ UTDD, từ các nguyên nhân ngoại sinh như đến nguyên nhân nội sinh. Do vậy, tiền sử là một trong những yếu tố có vai trò quan trọng trong chẩn đoán UTDD. Khai thác tỉ mỉ tiền sử giúp thầy thuốc quyết định chỉ định nội soi và khuyến cáo kế hoạch theo dõi nội soi phù hợp cho từng bệnh nhân.

Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có nhiều bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh hoặc triệu chứng gợi ý có nguy cơ UTDD. Trong đó, có một số bệnh nhân có tiền sử bệnh lý dạ dày có liên quan chặt chẽ với UTDD như loét dạ dày (10,0%), viêm dạ dày mạn(10,0%) và đặc biệt là tiền sử phẫu thuật cắt bán phần dạ dày (1,1%) không được theo dõi để phát hiện UTDD sớm. Một số tác giả ghi nhận số lượng bệnh nhân có tiền sử liên quan UTDD tương tự. Wanebo thấy có 26% bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày; 3,5% có tiền sử polyp dạ dày [113].

Có 13,3% bệnh nhân không có các tiền sử mắc bệnh có nguy cơ UTDD nhưng có các triệu chứng gợi ý cần theo dõi phát hiện UTDD sớm như đau thượng vị, khó tiêu kéo dài. Đau thượng vị, khó tiêu là một trong những dấu chứng cần cân nhắc

chỉ định nội soi nếu bệnh nhân lớn tuổi hoặc có kèm các triệu chứng báo động khác để chẩn đoán sớm UTDD [79].

Tuy nhiên, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu này đều không có tiền sử về bệnh lý dạ dày rõ ràng (65,6%). Số bệnh nhân này bị bỏ sót chẩn đoán trong giai đoạn UTDD sớm vì không có chỉ định nội soi: không có tiền sử có các yếu tố nguy cơ cũng như không có các triệu chứng báo động.

4.1.3.2. Lý do vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 lý do chính đưa các bệnh nhân UTDD vào viện theo thứ tự là đau thượng vị (chiếm 83,3% tổng số bệnh nhân), sụt cân (chiếm 4,4% tổng số bệnh nhân), khó nuốt (3,3%) và xuất huyết tiêu hóa (3,3%). Có một số ít bệnh nhân (5,6%) đến nội soi với các triệu chứng khác như xâm xoang, chóng mặt, vàng da...

Trong các hội nghị đồng thuận xử trí chứng khó tiêu chức năng, sụt cân, khó nuốt và xuất huyết tiêu hóa được xếp vào nhóm các triệu chứng báo động [83]. Như vậy, gần như 100% bệnh nhân đến khám bệnh hoặc nội soi khi đã có các triệu chứng báo động này. Thậm chí, một số bệnh nhân chỉ được chỉ định nội soi sau một thời gian dài mắc các triệu chứng này. Trong nghiên cứu này, có 4,4% bệnh nhân có các triệu chứng này trong 6-12 tháng và 11,1% bệnh nhân có các triệu chứng này trên 12 tháng.

Trong nghiên cứu này, không có bệnh nhân nào được phát hiện bệnh nhờ khám sức khỏe định kỳ hoặc khám sàng lọc đối tượng có nguy cơ cao.

Kết quả này hoàn toàn khác so với các bệnh nhân Hàn Quốc và Nhật Bản. Người ta ước tính có đến 65% UTDD được chẩn đoán tại Nhật Bản thuộc nhóm UTDD sớm [75]. Nguyên nhân của vấn đề này là do các nước Hàn Quốc và Nhật Bản có chương trình tầm soát UTDD sớm, trong khi đó Việt Nam chưa có chương trình tầm soát UTDD do thuộc khu vực có nguy cơ UTDD trung bình [46]. Bên cạnh đó, có khả năng do nhiều bệnh viện cũng như thầy thuốc chưa chỉ định sớm nội soi khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ hoặc triệu chứng báo động UTDD.

Trước thực tế trên, có lẽ để có thể phát hiện sớm UTDD ở Việt Nam, thầy thuốc cần hướng dẫn các bệnh nhân có nguy cơ UTDD rõ ràng như loét dạ dày,

viêm dạ dày mạn, tiền sử phẫu thuật cắt bán phần dạ dày xây dựng một kế hoạch theo dõi dài hạn. Bệnh nhân cần tuân thủ theo kế hoạch đó.

4.1.3.3. Thời gian mắc bệnh

Nhiều tác giả nhận thấy đa số bệnh nhân UTDD sớm đều không có biểu hiện lâm sàng [26]. Bên cạnh đó, do thời gian kéo dài của các triệu chứng cũng không có tác động dự báo về tình hình sống thêm trong UTDD [79], nên vai trò của thời gian mắc bệnh thực sự không quá quan trọng trong UTDD.

Theo một số nghiên cứu, đa phần bệnh nhân UTDD có thời gian mắc bệnh không quá dài. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian mắc bệnh <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (77,8%), tiếp theo là 3-<6 tháng (6,7%). Trong khi đó, thời gian mắc bệnh 6-<12 tháng và thời gian mắc bệnh >12 tháng chỉ chiếm tỷ lệ thấp (4,4% và 11,1%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác. Theo Trần Thị Phương Thảo, số bệnh nhân mắc bệnh <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), và số bệnh nhân có thời gian mắc bệnh >12 tháng chiếm tỷ lệ thấp nhất (10%) [23]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng, số bệnh nhân có thời gian mắc bệnh <6 tháng là 74,7% và thời gian mắc bệnh >12 tháng là 8% [7].

Qua nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận đa phần bệnh nhân đến khám bệnh và nội soi có thời gian mắc bệnh không lâu, thường dưới 3 tháng hoặc 3-6 tháng. Như vậy, mặc dù thời gian từ lúc có triệu chứng đến lúc được phát hiện không quá lâu nhưng khi chẩn đoán xác định thì đa phần bệnh nhân UTDD đã ở giai đoạn tiến triển. Thậm chí có một số bệnh nhân ở giai đoạn không thể điều trị phẫu thuật được. Điều đó chứng tỏ rằng các triệu chứng lâm sàng của UTDD thường biểu hiện muộn, khó nhận biết, dễ bị bỏ qua hoặc không đặc hiệu, dễ nhầm với các bệnh lý khác. Chính vì vậy, triệu chứng lâm sàng ít có giá trị trong chẩn đoán sớm UTDD.

4.1.3.4. Các triệu chứng toàn thân và cơ năng

Các bệnh nhân UTDD thường không có triệu chứng lâm sàng nào là đặc hiệu. Các triệu chứng toàn thân và cơ năng thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng

tôi gồm đau vùng thượng vị, tiếp theo là thiếu máu, sụt cân, buồn nôn và/hoặc nôn mửa, chán ăn. Các triệu chứng ít gặp hơn gồm xuất huyết tiêu hóa và khó nuốt.

Tỷ lệ các triệu chứng thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước, cũng như một số tác giả nước ngoài (Bảng 4.1).

Bảng 4.1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong ung thư dạ dày

Stt	Triệu chứng lâm sàng	Wanebo [113] (n =18365)	Mai Hồng Bàng [2] (n = 152)	Nguyễn Lam Hòa [9] (n=197)	Nghiên cứu này
1	Sụt cân	61,6 %	48,7 %	98%	47,8%
2	Đau bụng	51,6 %	89,5 %	97,5%	98,9%
3	Buồn nôn, nôn	34,3 %	-	48,2%	26,7%
4	Chán ăn	32,0 %	67,1 %	97,5%	27,8%
5	Khó nuốt	26,1 %	-	-	3,3%
6	Xuất huyết tiêu hóa	20,2 %	-	-	11,1%
7	Mau no	17,5 %	-	-	-
8	Đau dạng loét	17,1 %	-	-	-
9	Phù hai chi dưới	5,9 %	-	-	-
10	Thiếu máu	-	64,5 %	73,6%	70,0%
11	Mảng cứng thượng vị	-	-	17,8%	13,3%

- Đau bụng thượng vị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau bụng thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất (98,9%). Đau bụng thượng vị có thể biểu hiện dưới nhiều hình thức như âm ạch, nóng rát hoặc đau dạng loét. Tỷ lệ bệnh nhân UTDD có đau bụng vùng thượng vị trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa (97,5%) [9], Nguyễn Đức Thắng (96,67%) [22], Nguyễn Thị Thanh Thủy (97,39%) [24], Phạm Thị Minh (91,43%) [17], Mai Hồng Bằng (89,5%) [2].

Theo Wanebo, tỷ lệ đau bụng thượng vị và đau thượng vị dạng loét trong UTDD lần lượt là: 51,6% và 11,7% [113]. Nếu tổng hợp cả hai triệu chứng đau bụng thượng vị và đau thượng vị dạng loét, thì Wanebo cũng nhận thấy đau bụng thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất trong UTDD, với tỷ lệ là 68,7%.

- Sụt cân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, một triệu chứng cũng khá thường gặp trong UTDD là sụt cân (47,8%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một ít so với các tác giả Nguyễn Đức Thắng (56,76%) [22], Phạm Thị Minh (58,57%) [17]. Tác giả Wanebo cũng gặp triệu chứng sụt cân với tỷ lệ cao hơn (61,6 %) [113]. Nguyên nhân có lẽ do trong nghiên cứu chúng tôi số lượng các bệnh nhân có thời gian mắc bệnh không dài chiếm tỷ lệ cao hơn các nghiên cứu khác.

- Chán ăn

Chán ăn cũng là triệu chứng thường gặp trong nhiều nghiên cứu [17], [113]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng chán ăn được ghi nhận ở 27,8% bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân chán ăn thấp hơn so với của Phạm Thị Minh (40%) [17], Wanebo (32%) [113].

- Buồn nôn và/hoặc nôn

UTDD có thể biểu hiện với triệu chứng buồn nôn, nôn hoặc mau no. Nôn thường là biểu hiện của hẹp môn vị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, buồn nôn và/hoặc nôn là triệu chứng thường gặp thứ tư, sau đau bụng thượng vị, thiếu máu và sụt cân, với tỷ lệ là 26,7%. Triệu chứng này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của Nguyễn Đức Thắng (26,67%) [22], Lâm Thị Vinh (33,3%) [25].

- Thiếu máu

Thiếu máu là triệu chứng toàn thân thường gặp trong ung thư ống tiêu hóa nói chung và UTDD nói riêng. Nguyên nhân của thiếu máu chủ yếu là do xuất huyết tiêu hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thiếu máu chiếm tỷ lệ 70,0%. Tỷ lệ thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Mai Hồng Bằng (64,5%)

[2], Nguyễn Lam Hòa (73,6%) [9], nhưng cao hơn kết quả của Trần Thị Phương Thảo (23,3%) [23], Lâm Thị Vinh (36,7%) [25].

Nguyên nhân của vấn đề này có lẽ do chúng tôi đánh giá thiếu máu dựa trên mức Hemoglobin trong máu $<12\text{g/dL}$ là chính trong khi một số tác giả dựa trên triệu chứng lâm sàng nên số bệnh nhân được phát hiện thiếu máu nhiều hơn.

- Xuất huyết tiêu hóa

Xuất huyết tiêu hóa có thể ở dạng ẩn, có kèm hoặc không kèm theo thiếu máu thiếu sắt, là triệu chứng thường gặp. Trong nghiên cứu này, triệu chứng xuất huyết tiêu hóa chiếm tỷ lệ 11,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự kết quả của Trần Thị Phương Thảo (10%) [23], nhưng thấp hơn kết quả của Nguyễn Đức Thắng (16,67%) [22], Lâm Thị Vinh (20%) [25], Phạm Thị Minh (21,43%) [17], Nguyễn Thị Thanh Thủy (32,68%) [24].

- Khó nuốt

Khó nuốt cũng là triệu chứng ban đầu thường gặp ở bệnh nhân ung thư xuất phát từ đoạn gần hoặc ung thư tâm vị. Triệu chứng khó nuốt trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm tỷ lệ 3,3%. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với Wanebo (26,1%) [113]. Các tác giả trong nước còn ít gặp triệu chứng này hơn chúng tôi cũng như của Wanebo vì số lượng bệnh nhân ung thư tâm vị hoặc ung thư đoạn gần dạ dày ít hơn nghiên cứu của chúng tôi cũng như của Wanebo. Có đến 36,5% bệnh nhân trong nghiên cứu của Wanebo là UTDD 1/3 trên [113].

4.1.3.5. Các triệu chứng thực thể

Các triệu chứng thực thể trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm sờ được mảng cứng vùng thượng vị, hạch thượng đòn trái và báng.

Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng mảng cứng vùng thượng vị là 13,3%, tương tự kết quả của Lâm thị Vinh (11,7%) [25], nhưng thấp hơn kết quả của Trần Thị Phương Thảo (26,7%) [23], và Phan Thị Minh (31,43%) [17].

Có 3,3% bệnh nhân có hạch thượng đòn trái. Hai bệnh nhân được phát hiện có báng trên lâm sàng. Nhiều tác giả ghi nhận đây là những triệu chứng hiếm gặp, chủ yếu được phát hiện trong giai đoạn tiến triển.

Qua nghiên cứu các triệu chứng toàn thân, cơ năng và thực thể của các bệnh nhân UTDD, chúng tôi nhận thấy đau bụng thượng vị kéo dài, thiếu máu và sụt cân là các triệu chứng ban đầu thường gặp nhất của UTDD. Ngoài ra, có thể gặp một số triệu chứng khác như buồn nôn, nôn mửa, khó nuốt, nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen. Các triệu chứng thực thể chiếm tỷ lệ rất thấp.

Nhiều tài liệu y văn ghi nhận đa số bệnh nhân UTDD sớm thường không có triệu chứng (80% trường hợp) [26], và thường thì UTDD tiến triển mới có các biểu hiện lâm sàng. Hơn nữa, các triệu chứng lâm sàng mô tả trên giống với các triệu chứng của các bệnh lý ống tiêu hóa chức năng và thực thể khác như khó tiêu chức năng, loét dạ dày tá tràng, viêm dạ dày nên rất dễ bỏ sót nếu không tiến hành nội soi dạ dày để chẩn đoán xác định [26].

Theo nhiều khuyến cáo đồng thuận, người ta thường chỉ định nội soi khi bệnh nhân có các triệu chứng như xuất huyết tiêu hóa, sụt cân không chủ ý, khó nuốt, nôn mửa kéo dài, thiếu máu hoặc sờ thấy khối u thượng vị [83]. Các triệu chứng này được gọi là triệu chứng báo động. Tuy nhiên, việc chỉ sử dụng các triệu chứng báo động làm tiêu chí lựa chọn bệnh nhân cho chỉ định nội soi có vẻ không phù hợp vì chúng không đủ nhạy cảm để phát hiện khối u ác tính sớm.

Do vậy, chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng để chẩn đoán UTDD không thể giúp nâng cao tỷ lệ chẩn đoán UTDD sớm. Chiến lược chung để phát hiện UTDD sớm có lẽ không chỉ dựa vào các triệu chứng báo động, tuổi, các yếu tố nguy cơ mà còn cần phải chỉ định nội soi dạ dày sớm.

4.1.3.6. Tổng trạng của bệnh nhân

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tổng trạng chung theo cách lượng hóa thường được áp dụng để đánh giá tổng trạng bệnh nhân ung thư trong các nghiên cứu theo dõi kết quả điều trị. Đó là cách đánh giá tổng trạng theo phân loại của Nhóm Ung thư Hợp tác Phương đông (gọi tắt là ECOG) [36].

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy mặc dù 90 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều thuộc nhóm UTDD tiến triển, nhưng đa phần sức khỏe chung của họ vẫn chưa có suy giảm đáng kể. Có 45,6% bệnh nhân vào viện trong tình trạng sức khỏe hoàn toàn bình thường (ECOG 0). Chỉ có một số ít bệnh nhân đến trong

tình trạng sức khỏe có giảm sút phần nào: ECOG I: 38,9%; ECOG II: 8,9%; ECOG III: 6,7%. Không có bệnh nhân nào đến ở giai đoạn tổng trạng chung giảm sút trầm trọng (ECOG IV hoặc V).

Kết quả này gần tương tự với ghi nhận của các tác giả như Galizia [49], Matsubara [81]. Trong nghiên cứu của Galizia, 12 bệnh nhân đã có di căn xa, 14 bệnh nhân UTDD giai đoạn IV, 28 bệnh nhân UTDD giai đoạn III, 21 bệnh nhân UTDD giai đoạn II, chỉ có 19 bệnh nhân giai đoạn I, nhưng có 32% bệnh nhân tổng trạng chung loại 0, 38% tổng trạng chung loại I và chỉ có 12% tổng trạng chung loại II [49]. Nghiên cứu của Matsubara cũng ghi nhận tương tự với 49% UTDD đã có di căn hạch, 30% di căn gan, 26% di căn phúc mạc, 5% di căn phổi, 5% di căn khác, nhưng có đến 48% tổng trạng chung loại 0, 48% tổng trạng chung loại I và 4% tổng trạng chung loại II [81].

Như vậy cho đến khi có biểu hiện lâm sàng, tình trạng sức khỏe chung của đa số bệnh nhân UTDD chưa bị ảnh hưởng đáng kể.

4.1.4. Đặc điểm hình ảnh nội soi

4.1.4.1. Vị trí khối u trên nội soi

Vị trí khối u rất có ảnh hưởng lên tiên lượng và quyết định điều trị. Ngày nay đang có một khuynh hướng xem ung thư tâm vị là một thực thể bệnh lý khác với UTDD không thuộc tâm vị [41], [64], [82], [116] vì dịch tế, bệnh nguyên, mô học và tiên lượng của UTDD từ hai vị trí này khác nhau rất rõ [67], [82].

Trong nghiên cứu này, sử dụng nội soi để đánh giá vị trí khối u trong dạ dày, chúng tôi chia làm UTDD thành 2 nhóm chính là ung thư tâm vị và ung thư không thuộc tâm vị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ung thư tâm vị là 6,7%, ung thư không thuộc tâm vị là 93,3%.

Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác trong nước, nhưng có một ít khác biệt so với các tác giả của một số nước Châu Á khác và thấp hơn nhiều so với các tác giả ở các nước phát triển Âu Mỹ.

Tỷ lệ ung thư tâm vị tại các quốc gia phát triển Âu Mỹ có xu hướng cao hơn các quốc gia Châu Á và các quốc gia kém phát triển. Theo nghiên cứu của Tafe (2011) trên cộng đồng người Mỹ, ung thư tâm vị chiếm 19% tổng số UTDD [101].

Hiện nay, tại một vài quốc gia châu Á, nhiều tác giả nhận thấy tỷ lệ ung thư tâm vị cũng đang có chiều hướng tăng lên như các nước Âu Mỹ. Chẳng hạn tác giả Deans (Singapore) ghi nhận ung thư tâm vị tăng từ 6,3 lên 20,1% trong vòng 25 năm qua [41]. Năm 2009, Kim J.S nghiên cứu trên 153 bệnh nhân Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ UTDD đoạn gần chiếm 19,6% [62].

Ngược lại, theo một số nghiên cứu trong nước, ung thư tâm vị vẫn còn chiếm tỷ lệ rất thấp (không quá 10%). Nguyễn Ngọc Hùng (2007), Đỗ Trọng Quyết (2009) ghi nhận tỷ lệ ung thư tâm vị lần lượt là 0,3% và 1,0% [12], [19]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa (2008), ung thư ở cả vị trí tâm phình vị cũng chỉ có 1,5% [9]. Tuy nhiên, cũng có một số tác giả khác ghi nhận kết quả cao hơn như Trần Văn Hợp (4,7%) [11], và Trần Thị Phương Thảo (10%) [23].

Đối với các khối u không thuộc tâm vị, trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí thường gặp nhất là hang vị - môn vị (44,4%), tiếp theo là bờ cong nhỏ (28,9%), phình vị, thân vị, bờ cong lớn (13,3%), vị trí khác (6,7%).

Nguyễn Thị Thanh Thủy cũng xác nhận ung thư ở vùng hang môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất (55,63%), tiếp theo là bờ cong nhỏ (31,25%), các vùng còn lại chiếm tỷ lệ thấp [24]. Trong nghiên cứu của Lâm Thị Vinh, có 73,3% trường hợp phát hiện u ở vùng hang vị, 16,7% ở thân vị, 5% toàn bộ dạ dày và chỉ có 5% ở phình vị [25]. Nguyễn Lam Hòa cũng ghi nhận đa số tổn thương trong UTDD ở vùng hang môn vị (48,7%), tiếp theo là bờ cong nhỏ (46,2%), thân vị 3,6% [9]. Trần Thị Phương Thảo ghi nhận vị trí có tỷ lệ UTDD nhiều nhất là vùng hang vị - tiền môn vị (63,3%) [23].

Qua nghiên cứu này, kết hợp với các nghiên cứu gần đây, chúng tôi nghĩ rằng: mặc dù ung thư tâm vị đang có chiều hướng tăng lên ở một số nước Châu Á, nhưng tại Việt Nam ung thư tâm vị vẫn còn chiếm tỷ lệ khá thấp so với tổng số bệnh nhân UTDD. Trong UTDD không thuộc tâm vị, ung thư ở vùng hang môn vị, bờ cong nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất. Điều này cho thấy có lẽ *H. pylori* vẫn là nguyên nhân chủ yếu của UTDD tại Việt Nam hiện nay.

4.1.4.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể khối u trên nội soi

Hình ảnh đại thể của khối u cũng có giá trị tiên lượng trong UTDD [29], [76]. Một số tác giả còn cho rằng phân loại hình ảnh đại thể theo Borrmann là yếu tố liên

lượng độc lập của UTDD [29]. Trong nghiên cứu này, theo phân loại Borrmann, phần lớn tổn thương có hình ảnh dạng loét (42,2%), tiếp theo là dạng nấm (40,0%), dạng polyp (11,1%) và thấp nhất là dạng thâm nhiễm (6,7%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Đỗ Trọng Quyết [19], Nguyễn Văn Thành [20], Nguyễn Thị Thanh Thủy [24], Lâm Thị Vinh [25], với dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là dạng nấm. Trong nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa [9], hình ảnh đại thể dạng nấm chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%), tiếp theo là dạng loét (40,6%). Một quan sát khá thống nhất giữa tất cả các tác giả trong nước là tỷ lệ UTDD dạng thâm nhiễm là thấp nhất, tiếp theo là dạng polyp.

Tác giả Ann và Lee K.E. (Hàn Quốc) ghi nhận tương tự như nghiên cứu của chúng tôi UTDD dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất đến 62,5% và 66,1%; dạng nấm chiếm tỷ lệ thấp hơn (19,8% và 19,6%); tiếp theo là dạng thâm nhiễm (13,2% và 11,2%); và thấp nhất là dạng polyp (3,2% và 3,1%) [29], [70].

Mặc dù nhận định giữa nhà nội soi, phẫu thuật viên cũng có sự khác nhau do hình ảnh trên nội soi là hình ảnh có phóng đại, trong khi hình ảnh được đánh giá bởi phẫu thuật viên thường thông qua mắt thường. Tuy nhiên, sự khác nhau này có thể chấp nhận được vì theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Phương, hình thái khối u dạ dày ghi nhận qua nội soi có độ phù hợp chặt chẽ với kết quả phẫu thuật với hệ số kappa là 0,896 [18].

Qua nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp với y văn, có thể thấy rằng: trong UTDD, hai hình thái tổn thương đại thể thường gặp hơn cả là dạng nấm hoặc dạng loét. Các hình ảnh tổn thương đại thể ít gặp hơn là dạng thâm nhiễm hoặc dạng polyp. Tại nhiều nước, kể cả Việt Nam, dạng thâm nhiễm là thể ít gặp nhất.

4.1.5. Đặc điểm mô bệnh học

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, UTBM là thể mô bệnh học thường gặp nhất trong UTDD [11], [75]. Hiện nay, có nhiều cách phân loại mô bệnh học UTBMDD. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát đặc điểm mô bệnh học theo phân loại cổ điển của Lauren và phân loại của TCYTTG năm 2000.

4.1.5.1. Phân loại mô bệnh học theo Lauren

Theo phân loại mô bệnh học của Lauren, chúng tôi ghi nhận thể ruột chiếm tỷ lệ cao hơn không đáng kể so với thể lan tỏa (51,1% so với 48,9%).

Đối chiếu với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy có một số điểm tương đồng và khác biệt như sau:

Tại các nước Âu Mỹ, tần suất UTDD thể lan tỏa thường có xu hướng cao hơn thể ruột. Gamboa-Dominguez ghi nhận thể ruột chỉ chiếm 40,4%, trong khi thể lan tỏa chiếm đến 44,8% [50]. Matsubara thấy 44% thể ruột và 54% thể lan tỏa [81].

Tại Hàn Quốc, hầu hết các tác giả đều ghi nhận tương tự các nước Âu Mỹ là UTDD thể lan tỏa có xu hướng cao hơn UTDD thể ruột. Tác giả An nhận thấy UTDD thể ruột chỉ chiếm 41,7%, thể lan tỏa chiếm 53,9% [29], Kim J.S ghi nhận thể ruột chỉ chiếm 28,8%, thể lan tỏa chiếm 55,2% [62], và Lee K. E. cũng nhận thấy UTDD thể ruột chỉ chiếm 39,6%, trong khi thể lan tỏa chiếm đến 44,8% [70]. Ngược lại, các tác giả ở các nước châu Á như Yan (Trung Quốc) lại nhận thấy UTDD thể ruột có xu hướng cao hơn UTDD thể lan tỏa [117].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu trước đây cũng thường ghi nhận UTDD thể ruột chiếm tỷ lệ ưu thế hơn so với thể lan tỏa. Chẳng hạn, trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng (2007), UTDD thể ruột nhiều hơn rõ rệt so với thể lan tỏa (73% so với 27%) [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTDD thể ruột chỉ cao hơn UTDD thể lan tỏa một ít. Nghiên cứu gần đây của Nguyễn Văn Thành cũng ghi nhận UTDD thể ruột chỉ cao hơn so với thể lan tỏa một ít (43,9% so với 40,2%) [20].

Phải chăng tại Việt Nam thể mô học của UTDD đang có xu hướng thay đổi. Cần phải có những nghiên cứu với số mẫu lớn hơn để xác định giả thuyết này.

4.1.5.2. Phân loại mô bệnh học của Tổ chức Y tế Thế giới

Dựa theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG năm 2000, chúng tôi ghi nhận: thể ống nhỏ thường gặp nhất (53,3%), tiếp theo là thể không biệt hóa (23,3%), thể tế bào nhẵn (15,6%) và thấp nhất là thể nhầy (7,8%). Chúng tôi không gặp trường hợp UTBMT thể nhú, UTBM thể tuyến vảy, thể tế bào vảy, thể tế bào nhỏ hoặc các thể UTBM khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như một số tác giả trong và ngoài nước, với UTBMT thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất.

Tại Việt Nam, Trần Văn Hợp (2006) nghiên cứu trên 103 bệnh nhân xác định UTBMT thể ống nhỏ chiếm đa số (62,6%), tiếp theo là thể nhày (11,2%), tế bào nhân (9,4%), thể nhú (8,2%). Các thể khác chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp [11]. Nguyễn Ngọc Hùng (2007) khảo sát mô bệnh học trên 300 mẫu UTDD cũng nhận thấy thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất (50,7%), tiếp theo là thể không biệt hóa (16,7%), thể nhày (14%), và thấp nhất là thể tế bào nhân (12,3%) [12].

Tác giả Lee K.E nghiên cứu trên 841 bệnh nhân UTDD cũng xác định thể biệt hóa tốt và biệt hóa vừa (bao gồm thể ống nhỏ và thể nhú) là những thể mô bệnh học thường gặp nhất, chiếm 65,1%, tiếp theo là thể tế bào nhân (16,6%), thể nhày (5,1%), các thể không biệt hóa và thể khác chỉ chiếm tỷ lệ thấp (3,3%) [70]. Park (2008) cũng ghi nhận trong số 2275 bệnh nhân được khảo sát, thể ống nhỏ chiếm số lượng chủ yếu, tiếp theo là thể tế bào nhân và thể nhày [89].

UTDD thể ống nhỏ, nhất là UTDD thể ống nhỏ biệt hóa tốt và biệt hóa vừa, thường thuộc về nhóm UTDD thể ruột theo phân loại mô học của Lauren. Trong khi đó UTDD thể tế bào nhân, thể không biệt hóa, thường thuộc về nhóm UTDD thể lan tỏa theo phân loại của Lauren [67]. Điều này giải thích UTDD thể ruột trong nghiên cứu này vẫn chiếm ưu thế hơn một ít so với UTDD thể lan tỏa.

4.1.5.3. Phân loại mức độ biệt hóa của khối u

Có hai cách phân loại độ biệt hóa UTDD gồm phân loại của TCYTTG [44] và phân loại của Hiệp hội Bác sỹ Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ [74]. Phân loại của TCYTTG gồm 3 mức độ biệt hóa (tốt, vừa và kém) thường được sử dụng hơn tại Việt nam.

Tỷ lệ độ biệt hóa của khối u dạ dày cũng có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTDD thể biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (52,2%), tiếp theo là thể biệt hóa tốt (32,2%) và thấp nhất là thể biệt hóa vừa (15,6%).

Kết quả này tương tự nghiên cứu Lazăr, Lee K.E. và Tafe với tỷ lệ UTDD biệt hóa kém cao nhất với tỷ lệ lần lượt là 63%, 47% và 55% [68], [70], [101]. Tuy nhiên, chỉ có nghiên cứu của Tafe ghi nhận tương tự chúng tôi rằng tiếp theo biệt hóa kém là biệt hóa tốt và thấp nhất là biệt hóa vừa, với tỷ lệ lần lượt là 34% và 11% [101]. Ngược lại, kết quả nghiên cứu của Lazăr và Lee K.E (Hàn quốc) lại cho

thấy tiếp theo UTDD biệt hóa kém là biệt hóa vừa (32,8% và 32,6%), và thấp nhất là biệt hóa tốt (3,3% và 10,0%) [68], [70].

Các tác giả trong nước cũng ghi nhận không có sự thống nhất giữa các nghiên cứu. Nguyễn Ngọc Hùng (2007) nhận thấy UTDD biệt hóa tốt chiếm tỷ lệ cao nhất (44,7%), tiếp theo là biệt hóa vừa (33,6%) và thấp nhất là biệt hóa kém (21,7%) [12]. Ngược lại, Nguyễn Lam Hòa (2008) nghiên cứu trên 118 bệnh nhân ghi nhận UTDD biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (42,4%), tiếp theo là biệt hóa vừa (39,8%) và thấp nhất là biệt hóa tốt (17,8%) [9]. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Sự khác nhau về thể mô học giữa các quần thể có thể giải thích do bệnh nguyên của UTDD đã có nhiều thay đổi tại các nước phát triển Âu, Mỹ và cũng đang có chiều hướng thay đổi ở các nước Châu Á.

4.1.6. Đặc điểm giai đoạn ung thư dạ dày

Có 44 bệnh nhân trong nghiên cứu được tiến hành phẫu thuật và đánh giá giai đoạn TNM sau phẫu thuật. Ở đa số các bệnh nhân này, khối u đã xâm lấn đến lớp dưới niêm mạc, từ T2 đến T4 (97,7%), có di căn hạch từ N1 đến N3 (63,6%) và một số đã có di căn xa (27,3%). Đa số bệnh nhân được phẫu thuật đã ở giai đoạn tiến triển: Giai đoạn II đến giai đoạn IV (88,6%). Chỉ có 1 bệnh nhân được phẫu thuật ở giai đoạn T1 (2,3%). Như vậy, trong nghiên cứu này, số bệnh nhân UTDD sớm chiếm tỷ lệ khá thấp.

Nhiều nghiên cứu trong nước cũng cho thấy tỷ lệ phát hiện UTDD sớm tại Việt Nam cũng chỉ 2,3-4,3% tổng số UTDD [15], [18]. Nguyên nhân của vấn đề có lẽ do chưa chỉ định nội soi tiêu hóa trên ở những đối tượng có nguy cơ UTDD. Bên cạnh đó, chẩn đoán UTDD sớm qua nội soi vẫn còn khá khó khăn vì không hề dễ dàng nhận diện những tổn thương quá tế nhị.

4.1.7. Sự biểu lộ của EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

Tế bào niêm mạc dạ dày bình thường dường như không có biểu lộ EGFR cũng như HER2 [43], [49], [72]. Ngược lại, giống như nhiều loại UTBM đặc, có khá nhiều tế bào UTDD có biểu lộ EGFR và/hoặc HER2[85].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự biểu lộ của EGFR, HER2 bằng kỹ thuật nhuộm HMMD trên mẫu mô UTBMDD sinh thiết qua nội soi, cố định bằng formaline trung tính 10%, vùi nén.

- Chúng tôi lựa chọn nghiên cứu trên mẫu mô vùi nén vì hiện nay đây là phương pháp lưu trữ mẫu mô thường được sử dụng trong HMMD, có độ nhạy phát hiện sự biểu lộ HER2 tốt như mẫu mô tươi [73]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Yasui cũng cho thấy có sự liên quan chặt chẽ về phản ứng miễn dịch trong tiêu bản mô vùi nén và mô tươi (84,6%) [120]. Việc lưu trữ của khối nén cũng không đòi hỏi quá khắt khe. Thời gian lưu trữ mẫu mô vùi nén không có ảnh hưởng lên khả năng phát hiện EGFR [49].

- Chúng tôi thực hiện trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi do có rất nhiều bệnh nhân UTDD không được chỉ định phẫu thuật vì đã ở giai đoạn muộn.

- Đối với kháng thể nhuộm EGFR, HER2, chúng tôi chọn sản phẩm đã được Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ chấp nhận sử dụng trong nhuộm HMMD của hãng Dako: EGFR PharmDx dành cho nhuộm EGFR và HercepTest dành cho HER2 [96].

Qua nghiên cứu trên 90 mẫu vùi nén khối mô sinh thiết UTBMDD qua nội soi, chúng tôi ghi nhận kết quả sự biểu lộ EGFR và HER2 như sau:

4.1.7.1. Tỷ lệ biểu lộ của EGFR trong ung thư biểu mô dạ dày

Tỷ lệ biểu lộ của EGFR trong nghiên cứu của chúng tôi là 25,6%. Trong đó, EGFR 1+ là 11,1%, EGFR 2+ là 7,8% và 3+ là 6,7%.

Kết quả này gần tương tự với kết quả của Song (25,4%) và Yasui (27,9%) [99], [120]. Tuy nhiên, kết quả chúng tôi thấp hơn so với kết quả của nhiều nghiên cứu khác trên thế giới, sử dụng cùng bộ kit EGFR PharmDx như Galizia (2007) [49], Gamboa-Dominguez (2004) [50], Koullias (1996) [66], và Liang (2008) [77], với sự biểu lộ EGFR lần lượt là 44%, 47,2%, 38%, và 42%. Thậm chí, một số tác giả phát hiện tỷ lệ biểu lộ EGFR còn cao hơn nữa. Dong (2010): 56,5% [42], Matsubara (2008): 63% [81] và Kim J.S. (2009): 80,7% [62].

Ngược lại, kết quả của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Lee S.A. và Takehana [72], [103]. Lee S.A. (2010) nghiên cứu trên 102 bệnh nhân Hàn

Quốc xác định tỷ lệ biểu lộ EGFR chỉ có 2,9% [72]. Takehana (2003) nghiên cứu trên mẫu mô phẫu thuật UTDD bằng kỹ thuật nhuộm HMMD nhận thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR trong UTDD là 10,4%. Trong đó, EGFR biểu lộ mức độ mạnh (2+ hoặc 3+) ở 2,2% bệnh nhân, EGFR biểu lộ mức độ yếu (1+) ở 8,2% bệnh nhân [103].

Có một số lý do lý giải sự khác nhau này như sau:

- Kháng thể sử dụng trong các nghiên cứu

Kháng thể sử dụng trong các nghiên cứu có ảnh hưởng lên kết quả nghiên cứu vì độ nhạy của chúng cũng có sự khác nhau đáng kể [91].

Tuy nhiên, kháng thể sử dụng trong các nghiên cứu này lại khác nhau rất rõ. Một vài nghiên cứu trước đây sử dụng các kháng thể dành cho mẫu mô tươi như nghiên cứu của Lemoine (1991) [73]. Một số tác giả sử dụng những bộ kháng thể cho mẫu mô vùi nên nhưng không phải từ hãng Dako. Chẳng hạn Dong sử dụng kháng thể của hãng Maxim Biotech Co., Ltd [42], Yasui sử dụng kháng thể đơn dòng của hãng Onco Inc, Đức [120].

Một số tác giả ghi nhận tỷ lệ cao hơn có thể do sử dụng các kháng thể có độ nhạy cao hơn bộ kháng thể của hãng Dako [91]. Ngược lại, một số tác giả ghi nhận tỷ lệ biểu lộ thấp hơn có khả năng do sử dụng các kháng thể có độ nhạy thấp hơn. Điều này cho thấy việc chọn lựa kháng thể có ý nghĩa hết sức quan trọng trong đánh giá sự biểu lộ EGFR.

- Nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm EGFR

Nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm EGFR cũng khác nhau giữa các nghiên cứu nên chắc chắn sẽ ảnh hưởng lên kết quả nghiên cứu.

+ Nhuộm màng hoặc nhuộm màng và bào tương:

Trước đây, một số tác giả đánh giá cả những tiêu bản có kết quả bào tương tế bào bắt màu cũng được xác định là dương tính [42], [66]. Với các đánh giá này, trong nghiên cứu của Dong, có đến 12,5% tế bào niêm mạc bình thường cũng có kết quả nhuộm EGFR dương tính [42]. Hiện nay, mặc dù chưa có một hướng dẫn thống nhất, nhưng nhìn chung trong đa số nghiên cứu, biểu lộ EGFR được xác định là dương tính chỉ khi có nhuộm màng tế bào [103].

+ Ngưỡng tỷ lệ phần trăm tế bào nhuộm màng

Việc chọn ngưỡng tỷ lệ phần trăm tế bào nhuộm màng cũng có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Galizia chọn ngưỡng là 1% tế bào nhuộm EGFR để đánh giá là dương tính [49]. Koullias đánh giá cả những trường hợp nhuộm màng lẫn bào tương tế bào còn chọn ngưỡng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (dưới 5% tế bào không nhuộm màng là âm tính) [66]. Có lẽ cách chọn ngưỡng thấp hơn này là một trong yếu tố làm cho tỷ lệ biểu lộ EGFR trong nghiên cứu của Galizia và Koullias cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ lần lượt là 44% và 38% [49], [66]. Dong ngoài việc đánh giá sự biểu lộ EGFR dựa trên cả nhuộm màng và bào tương còn lựa chọn cách tính điểm hoàn toàn khác với cách tính điểm theo khuyến cáo của hãng Dako theo hướng tính gộp cả hai điểm tỷ lệ phần trăm và cường độ [42]. Tác giả Yasui lại xác định các trường hợp dương tính dựa trên cường độ nhuộm mà không quan tâm đến ngưỡng tỷ lệ phần trăm tế bào. Sau đó, tác giả dựa trên tỷ lệ tế bào nhuộm dương tính để phân ra các mức điểm: 1+: < 25% tế bào, 2+: 25-50% tế bào và 3+: >50% tế bào [120]. Kết quả là tỷ lệ biểu lộ EGFR trong nghiên cứu của Dong đến 56,5% [42], và của Yasui là 34% [120].

- Mẫu mô nghiên cứu

Mẫu mô nghiên cứu trong một số nghiên cứu cũng khác so với chúng tôi. Lee S.A. đánh giá sự biểu lộ EGFR trên mẫu phẫu tích dưới niêm mạc [72]. Đây là những bệnh nhân thuộc nhóm UTDD sớm. Theo Yasui, UTDD sớm thường có tỷ lệ biểu lộ EGFR thấp [120]. Do vậy, tuy tác giả Lee S.A. đọc kết quả sự biểu lộ EGFR dương tính dựa trên ngưỡng là > 10% tế bào nhuộm màng giống như chúng tôi, nhưng chỉ có 2,9% có biểu lộ EGFR [72]. Nghiên cứu của Gamboa-Dominguez (2004) sử dụng cùng một bộ kit EGFR PharmDx kit của hãng Dako và chọn ngưỡng 10%. Sự biểu lộ EGFR trong nghiên cứu của Gamboa-Dominguez (2004) là 47,2%, cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [50]. Khác nhau giữa nghiên cứu của Gamboa-Dominguez so với nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu của Gamboa-Dominguez sử dụng mẫu mô phẫu thuật còn nghiên cứu của chúng tôi sử dụng mẫu mô sinh thiết qua nội soi.

Tuy nhiên, điều đáng lưu ý là trong UTDD, phản ứng nhuộm EGFR không đồng nhất ngay trong cùng một khối u. Gamboa-Dominguez phát hiện tất cả kết quả nhuộm từ 0 đến 3+ trong một khối u [50]. Trong khi đó, do kích thước nhỏ nên mẫu mô sinh thiết không mang tính đại diện hơn so với mẫu mô phẫu thuật. Vì vậy, áp dụng ngưỡng 10% tế bào u nhuộm màng như mẫu phẫu thuật trên mẫu sinh thiết có thể làm cho tỷ lệ biểu lộ EGFR thấp hơn trong mẫu sinh thiết. Có lẽ đây là một lý do quan trọng giải thích tỷ lệ biểu lộ EGFR trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu khác.

Do vậy, cách đánh giá sự biểu lộ EGFR trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi có thể phải khác so với mẫu mô phẫu thuật như trường hợp với HER2.

4.1.7.2. Tỷ lệ biểu lộ của HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

Sự biểu lộ HER2 trong UTDD bằng kỹ thuật HMMD được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1986. Nhuộm màng bằng kỹ thuật HMMD đã được báo cáo tương quan mạnh với khuếch đại gen và sự biểu lộ protein [73]. Từ đó, đến nay có khá nhiều nghiên cứu sự biểu lộ của HER2 trong UTDD trên các quần thể khác nhau. Kết quả của những nghiên cứu ban đầu cho thấy tỷ lệ biểu lộ HER2 dao động rất lớn từ 9,8%-53,4% [28], [111]. Điều này gợi ý rằng có khả năng có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng lên kết quả nhuộm. Một số tác giả cho rằng kháng thể được sử dụng, cách đánh giá và tính điểm là hai yếu tố có ảnh hưởng rất lớn đến kết quả nhuộm.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ kit HercepTest của hãng Dako và cách đánh giá nhuộm HMMD thống nhất gần đây dành cho mẫu sinh thiết qua nội soi [31]. HercepTest là một trong hai sản phẩm được Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ chấp nhận sử dụng đánh giá sự biểu lộ HER2 [96]. Nghiên cứu của Cho xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của bộ kit HercepTest khá cao so với các bộ kit khác, với tỷ lệ lần lượt là 78,9%, 96%, 75% và 96,8%. Bên cạnh đó, tỷ lệ tương hợp giữa kỹ thuật nhuộm HMMD sử dụng bộ kit HercepTest với xét nghiệm FISH cũng đến 93,8% [37].

Qua nghiên cứu, với cách đánh giá vị trí nhuộm chủ yếu trên màng tế bào và chọn ngưỡng là 5 tế bào, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ HER2 dương tính trên mẫu mô sinh thiết UTDD là 21,1%. Trong đó, có 10% trường hợp 3+ và 11,1% trường hợp

2+. Như vậy, bằng kỹ thuật HMMD, chúng ta có thể chọn lựa ngay 10% bệnh nhân HER2 3+ vào điều trị bằng trastuzumab vì tỷ lệ tương hợp cao giữa mẫu mô sinh thiết với mẫu mô phẫu thuật [118], cũng như tương hợp cao giữa kết quả nhuộm HMMD với kết quả nhuộm FISH [57]. Các trường hợp dương tính 2+ nên được kiểm tra thêm bằng các kỹ thuật lai tại chỗ vì tính tương hợp thấp hơn [37]. Trong mẫu nghiên cứu này, chúng tôi cũng xác định có 11% trường hợp biểu lộ HER2 1+. Với mục tiêu điều trị, một số nghiên cứu cho rằng, đối với mẫu mô sinh thiết những trường hợp này cũng cần được kiểm tra lại bằng kỹ thuật lai tại chỗ để tránh bỏ sót những bệnh nhân UTDD cần điều trị bằng trastuzumab [118].

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu gần đây, sử dụng cùng một phương pháp tính điểm trên mẫu mô sinh thiết như nghiên cứu của Lee S. (20,2%) và Yano (21,5%) [71], [119]. Trên mẫu mô phẫu thuật, trong các nghiên cứu của Hofmann, Zhang sử dụng cùng một bộ kháng thể của Dako, tỷ lệ biểu lộ HER2 cũng gần tương tự nghiên cứu chúng tôi (19% và 18,6%) [57], [123]. Trong thử nghiệm lâm sàng ToGA, với số lượng bệnh nhân khá lớn ở nhiều châu lục, sử dụng tiêu chuẩn tính điểm đặc thù của UTDD, người ta đã xác định tỷ lệ UTDD HER2 dương tính khoảng 22,3% [78]. Kết quả một tổng phân tích của Chua năm 2011 cho thấy tỷ lệ biểu lộ HER2 của UTDD trung bình cũng gần tương tự (18%) [38].

Tuy nhiên, kết quả sự biểu lộ của HER2 trong nghiên cứu của chúng tôi có một số khác biệt so với một số tác giả như Allgayer [28], Barros-Silva [32], Grabsch [53], Kataoka [60], Takehana [102], Song [99]. Sau đây là các nguyên nhân có thể lý giải cho sự khác nhau này:

- Kháng thể sử dụng trong nghiên cứu

Kết quả nhuộm HER2 khác nhau tùy thuộc vào kháng thể được sử dụng trong nghiên cứu vì độ nhạy, độ đặc hiệu của chúng khác nhau [104].

Tamura nghiên cứu trên 73 mẫu UTDD tiến triển ghi nhận tỷ lệ biểu lộ HER2 là 15,1% khi sử dụng bộ kháng thể SV2-61g và là 23,3% khi sử dụng bộ kháng thể HercepTest [104]. Barros-Silva (2009) và Grabsch (2010) đều sử dụng kháng thể đơn dòng chuột của hãng Novocastra Laboratoies Ltd, Vương quốc Anh nên kết

qua biểu lộ HER2 gần như nhau (9,3% và 10%), nhưng lại thấp hơn nghiên cứu chúng tôi [32], [53].

- Nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm HER2

Nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm HMMD trong các nghiên cứu sự biểu lộ HER2 cũng khác nhau đáng kể, đặc biệt là các nghiên cứu thực hiện trước nghiên cứu của Hofmann.

+ Đặc điểm nhuộm màng

Khi nhuộm HMMD, HER2 cũng có thể được phát hiện trong bào tương một số tế bào niêm mạc dạ dày bình thường và nhuộm màu mạnh hơn trên màng bào tương của tế bào dị sản. Tuy nhiên, nhuộm màng chỉ được phát hiện trên các tế bào ung thư [111]. Một số tác giả như Allgayer, Song đánh giá cả những trường hợp nhuộm bào tương cũng là dương tính, nên tỷ lệ biểu lộ HER2 cao đến 53,4% và 26,4% [28], [99]. Các nghiên cứu gần đây đều thống nhất chỉ dựa trên hình ảnh nhuộm màng tế bào để đánh giá kết quả nhuộm HER2 nên kết quả tương đương nhau hơn.

+ Ngưỡng tỷ lệ phần trăm tế bào nhuộm màng

Khi chưa có nghiên cứu chuẩn hóa cách đánh giá và tính điểm của Hofmann, hầu như các tác giả đều sử dụng cách tính điểm tương tự ung thư vú, với ngưỡng tỷ lệ tế bào nhuộm màng là 30%. Thậm chí, một số tác giả còn sử dụng ngưỡng cao đến 50%. Tuy nhiên, hai khác nhau chính giữa khối u vú và khối u dạ dày là tế bào nhuộm màng không hoàn toàn và sự không đồng nhất ngay trong một khối u [43], [53], [95], [96]. Do vậy, ngưỡng tỷ lệ tế bào nhuộm màng ảnh hưởng rất lớn lên kết quả nhuộm HER2. Áp dụng ngưỡng 30% như ung thư vú hoặc cao hơn có thể dẫn đến tỷ lệ âm tính giả đến 50%, từ đó xác định thấp tỷ lệ biểu lộ HER2 trong UTDD [95]. Liang, Marx sử dụng ngưỡng lần lượt là 30%, 50% nên tỷ lệ biểu lộ HER2 trong nghiên cứu của họ thấp hơn (13% và 16,9%) [77], [80].

Hiện nay, đa số các nghiên cứu đánh giá sự biểu lộ HER2 dựa trên cả cường độ nhuộm và tỷ lệ phần trăm tế bào nhuộm và sử dụng ngưỡng 10% tế bào đối với mẫu mô phẫu thuật UTDD.

+ Xác định các bệnh nhân HER2 dương tính

Một số nghiên cứu phối hợp cả HMMD với các kỹ thuật lai tại chỗ để xác định các trường hợp HER2 dương tính đưa vào các điều trị đích. Trong nghiên cứu của Kataoka, với mục tiêu chọn lựa chính xác bệnh nhân vào điều trị đích, các trường hợp nhuộm HER2 2+ phải có kết quả đánh giá khuếch đại HER2 dương tính mới được xếp vào nhóm HER2 dương tính. Trong khi đó, trong số 13 bệnh nhân có biểu lộ HER2 2+, chỉ có 7 (53,8%) bệnh nhân có khuếch đại HER2. Do vậy, tỷ lệ UTDD với HER2 dương tính trong nghiên cứu của Kataoka khá thấp (11,2%) [60].

- Mẫu mô nghiên cứu

Một số nghiên cứu cho thấy cả mẫu phẫu thuật cũng như mẫu sinh thiết có độ tin cậy gần như nhau trong đánh giá sự biểu lộ HER2 [65], [78], [119]. Lordick ghi nhận tỷ lệ HER2 dương tính tương tự nhau giữa mẫu sinh thiết (24%) và mẫu phẫu thuật (20%) [78]. Đánh giá sự biểu lộ HER2 qua mẫu sinh thiết có độ nhạy 80% [118]. Tỷ lệ dương tính giả của mẫu mô sinh thiết cũng khá thấp [115]. Theo Yano (2006), tỷ lệ tương hợp giữa sự biểu lộ HER2 trên mẫu phẫu thuật và mẫu sinh thiết đến 88,5%, tỷ lệ biểu lộ HER2 trên mẫu phẫu thuật là 23% và trên mẫu sinh thiết là 21,5% [119]. Điều này cho phép tham khảo kết quả nhuộm HMMD mẫu sinh thiết qua nội soi để quyết định điều trị thuốc kháng HER2.

Tuy nhiên, do khối u dạ dày thường không đồng nhất nên tỷ lệ biểu lộ HER2 trên mẫu mô sinh thiết không hoàn toàn đồng nhất với mẫu mô phẫu thuật. Sự không đồng nhất trong mẫu sinh thiết còn rõ ràng hơn trong mẫu phẫu thuật vì mẫu sinh thiết khá nhỏ 2-3mm [71]. Khác với mẫu phẫu thuật, trong mẫu sinh thiết, tình trạng dương tính độc lập với tỷ lệ phần trăm tế bào nhuộm màng. Do thiếu mẫu mô đại diện, nên đối với mẫu sinh thiết, một số tác giả đề nghị chỉ cần có hình ảnh tế bào bắt màu là có thể đánh giá là dương tính mà không phải xem xét tỷ lệ tương đối các tế bào có bắt màu với tổng số tế bào [57]. Điều đó có nghĩa là chỉ cần có một nhóm tế bào kết dính biểu lộ HER2 là đủ để xác định kết quả nhuộm HER2. Từ đó, ngưỡng 10% được khuyến cáo loại bỏ trong mẫu sinh thiết [59], [95], [96]. Nhiều tác giả khuyến cáo sử dụng ngưỡng là 5 tế bào [57], [59], [95], [96].

– Các yếu tố liên quan đến kỹ thuật nhuộm HMMD

HMMD là kỹ thuật bị ảnh hưởng bởi khá nhiều yếu tố trước và trong quá trình thực hiện xét nghiệm.

Thời gian từ lúc cắt mô đến lúc nhuộm HMMD có ảnh hưởng không nhỏ lên kết quả nhuộm HER2. Thối rửa kháng nguyên có thể xảy ra rất sớm sau khi cắt mô. Sau 2 tuần lưu trữ, có thể giảm đến 50% cường độ nhuộm trên mẫu lam đối với nhiều kháng thể [97]. Có lẽ chính yếu tố này làm cho tỷ lệ biểu lộ HER2 trong nghiên cứu của Takehana cho thấy tỷ lệ biểu lộ khá thấp (8,2%) vì thời gian lưu trữ lam từ khi cắt đến khi nhuộm trong nghiên cứu có thể đến 6 tuần [102].

Người ta cũng nhận thấy dung dịch cố định, thời gian cố định và phương pháp bóc lột kháng nguyên, đặc biệt khi mẫu mô bị phơi nhiễm với cồn ethanol, cũng có thể dẫn đến kết quả nhuộm HMMD không chính xác [97]. Vì vậy, việc chuẩn hóa dung dịch cố định, thời gian cố định, phương pháp bóc lột kháng nguyên là hết sức cần thiết trong thực hiện nhuộm HER2 cũng như EGFR.

– Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bên cạnh các yếu tố kỹ thuật, đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, nhất là đặc điểm mô bệnh học, cũng có thể ảnh hưởng lên kết quả nhuộm HER2.

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành có kết quả tỷ lệ biểu lộ HER2 là 11%, thấp hơn nghiên cứu chúng tôi [20]. Điều đáng lưu ý là nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành có số bệnh nhân dạng loét nhiều hơn rõ rệt so với nghiên cứu của chúng tôi. Theo một số nghiên cứu, dạng loét thường có biểu lộ HER2 thấp hơn dạng nốt và polyp [70], [92].

Một số tác giả ghi nhận tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn còn có thể do trong nghiên cứu của họ có nhiều bệnh nhân thuộc thể mô học có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao như UTDD thể ruột, hoặc thể ống nhỏ, thể nhú. Chẳng hạn, mẫu nghiên cứu của Yano chủ yếu gồm những trường hợp UTBMT thể ống nhỏ và thể nhú (bệnh nhân UTDD thể ruột xâm lấn, trong đó có 194 thể ống nhỏ và 6 thể nhú) [119]. Theo một số nghiên cứu, đây là những thể mô học có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn các thể mô học khác như thể tế bào nhân và thể không biệt hóa [43], [60], [102], [111]. Tuy nhiên, Yano đánh giá lấy ngưỡng 10% tế bào như trong mẫu mô phẫu thuật chứ không

phải lấy ngưỡng số lượng trên 5 tế bào như trong mẫu sinh thiết. Điều này bỏ sót nhiều trường hợp dương tính trên mẫu sinh thiết. Do vậy, kết quả sự biểu lộ HER2 trong nghiên cứu của tác giả không cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi (21,5%) [119].

Như vậy, tỷ lệ biểu lộ EGFR (25,6%), HER2 (21,1%) trong nghiên cứu của chúng tôi là khá phù hợp với một số kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới sử dụng bộ kit của hãng Dako với cách tính điểm và đánh giá tương tự.

Do có khá nhiều bệnh nhân UTDD tiến triển thường không thể phẫu thuật được hoặc chỉ được phẫu thuật tạm thời để điều trị triệu chứng, biến chứng nên không thể có mô phẫu thuật để nhuộm HMMD. Đánh giá sự biểu lộ EGFR và HER2 trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi là một cách thay thế hợp lý và cần thiết để lựa chọn những bệnh nhân đúng chỉ định điều trị bằng trastuzumab cũng như phân nhóm điều trị trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các liệu pháp hóa trị với sự hướng dẫn của kết quả nhuộm HMMD.

Tuy nhiên, do tính không đồng nhất đối với sự biểu lộ cả EGFR và HER2 ngay trong một khối u [65], nên kết quả biểu lộ EGFR lẫn HER2 trên mẫu sinh thiết không hoàn toàn tương tự mẫu phẫu thuật. Vì vậy, xây dựng tiêu chuẩn đánh giá riêng cho mẫu mô sinh thiết là thực sự cần thiết đối với cả EGFR lẫn HER2. Bên cạnh đó, do có nhiều yếu tố trước xét nghiệm ảnh hưởng lên kết quả nhuộm HMMD nên cũng cần phải có những nghiên cứu đánh giá độ tương hợp giữa kỹ thuật nhuộm HMMD với các kỹ thuật lai tại chỗ trong khảo sát sự biểu lộ EGFR và HER2 trên mẫu mô sinh thiết, tìm ra những tiêu chuẩn kỹ thuật thống nhất giữa các phòng xét nghiệm để giảm thiểu những trường hợp âm tính giả, đồng thời so sánh độ đặc hiệu của các loại kháng thể để xây dựng tiêu chuẩn bộ kháng thể phù hợp trong đánh giá sự biểu lộ EGFR, HER2 trong UTDD.

4.1.7.3. Đồng biểu lộ EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đồng biểu lộ EGFR và HER2 là 11,1% trong tổng số bệnh nhân UTBMDD. Một số tác giả khác cũng ghi nhận tương tự. Matsubara ghi nhận tỷ lệ đồng biểu lộ EGFR và HER2 là 15% [81].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi còn ghi nhận có mối liên quan rõ rệt giữa sự biểu lộ EGFR và HER2. Các khối u biểu lộ EGFR dương tính có biểu lộ HER2 dương tính cao hơn các khối u biểu lộ EGFR âm tính ($p < 0,01$).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Czyzewska. Nghiên cứu trên 55 bệnh nhân UTDD tiến triển, Czyzewska xác định rằng sự biểu lộ EGFR có liên quan với sự biểu lộ HER2 trên cả mẫu khối u tiên phát lẫn trên mẫu hạch di căn, với p lần lượt là 0,003 và 0,0002 [40]. Sự liên quan này có thể liên quan với đột biến gen hơn là do khuếch đại gen. Wang nghiên cứu trên 69 mẫu UTDD phẫu thuật cho thấy chỉ có 3 (4,3%) trường hợp vừa có khuếch đại EGFR lẫn HER2 nhưng bất thường về số lượng bản sao gen EGFR lẫn HER2 đến 36,2% trường hợp cho thấy hai gen có liên quan với nhau [114].

Qua kết quả nghiên cứu, kết hợp với y văn, có thể thấy rằng sự biểu lộ EGFR có liên quan với sự biểu lộ HER2. Tuy nhiên, cần những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để xác nhận mối liên quan này vì một số tác giả như Liang và Matsubara không xác nhận sự liên quan này [77], [81].

Như vậy, có tỷ lệ tương đối bệnh nhân UTDD có đồng biểu lộ EGFR, HER2. Điều này cho thấy ít nhất có 2 thành viên thuộc họ HER liên quan với UTDD, sự phát sinh và tiến triển của UTDD có liên quan với sự rối loạn của nhiều con đường dẫn truyền tín hiệu chứ không phải chỉ có một con đường duy nhất bị rối loạn. Có thể đây cũng là một trong những nguyên nhân làm cho một số bệnh nhân UTDD đề kháng tiên phát hoặc trở nên đề kháng với điều trị đơn đích hướng HER2 sau một thời gian điều trị [94]. Vì vậy, hiện nay tiếp cận điều trị đa đích là một hướng lựa chọn mới để khắc phục tình trạng này trong điều trị đích UTDD [39], [94].

4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA SỰ BIỂU LỘ EGFR, HER2 VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH NỘI SOI VÀ MÔ BỆNH HỌC

4.2.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với giới tính

4.2.1.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giới tính

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong UTDD sự biểu lộ EGFR không liên quan với giới tính. Sự biểu lộ EGFR ở nam là 27,3% và ở nữ là 20,8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả tác giả Dong và Kim J.S. [42], [62]. Kim J.S. (2009) xác nhận sự biểu lộ EGFR không liên quan giới tính [62]. Dong (2010) ghi nhận đối với bệnh nhân nam, tỷ lệ biểu lộ EGFR 1+ là 29,3%, tỷ lệ biểu lộ EGFR 2+ và 3+ là 32,6%, còn đối với bệnh nhân nữ, tỷ lệ biểu lộ EGFR 1+ là 28,8%, tỷ lệ biểu lộ EGFR 2+ và 3+ là 31,9%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [42].

4.2.1.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính

Đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính chúng tôi nhận thấy tỷ lệ biểu lộ HER2 ở nam cao hơn nữ (24,2% so với 12,5%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của Raziee cho thấy sự biểu lộ HER2 ở nam (27%) không khác so với nữ (23%) [93]. Tateishi (1992) cũng thừa nhận không có sự khác nhau có ý nghĩa giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính (nam 14% và nữ 10%)[106]. Nhiều tác giả khác cũng có ghi nhận tương tự như Allgayer, Barros-Silva, He, Marx, Pinto-de-Sousa [28], [32], [56], [80], [92]. Garcia sử dụng phương pháp định lượng HER2, Tanner đánh giá sự khuếch đại HER2, cũng nhận thấy tình trạng HER2 không có liên quan với giới tính [51], [105].

4.2.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với tuổi

4.2.2.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tuổi

Xét mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với tuổi, chúng tôi ghi nhận sự biểu lộ EGFR không có liên quan với tuổi của bệnh nhân UTDD ($p > 0,05$).

Khi nghiên cứu trên 153 bệnh nhân sử dụng bộ kit PharmDx, tác giả Kim J.S. xác nhận sự biểu lộ EGFR không có liên quan với tuổi [62]. Tác giả Dong cũng nhận thấy không có sự liên quan giữa biểu lộ EGFR với tuổi bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ biểu lộ EGFR ở các bệnh nhân ≤ 60 tuổi không khác so với các bệnh nhân > 60 tuổi [42].

4.2.2.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tuổi

Trong số bệnh nhân UTBMDD của chúng tôi, tỷ lệ biểu lộ HER2 không khác nhau giữa các nhóm tuổi.

Tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đa số tác giả đều không phát hiện mối liên quan giữa biểu lộ HER2 với tuổi. Lee K.E. nhận thấy sự biểu lộ HER2 ở 14,4% (69/478) bệnh nhân < 60 tuổi và 19,1% (69/362) bệnh nhân \geq 60 tuổi ($p = 0,07$) [70]. Nghiên cứu của Hee [56], Marx [80], Pinto-de-Sousa [92], Song [99], Yan [117] cũng cho thấy sự biểu lộ HER2 không có liên quan với tuổi.

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Raziee H.R [93] và Tanner sử dụng kỹ thuật CISH [105], Barros-Silva sử dụng kỹ thuật FISH [32], và Garcia sử dụng phương pháp định lượng HER2 [51].

Qua nghiên cứu này kết hợp với y văn, chúng tôi nhận thấy mặc dù tuổi, giới tính là hai yếu tố có liên quan với nguy cơ UTDD, nhưng cả tuổi và giới tính đều không có liên quan với sự biểu lộ EGFR cũng như HER2.

4.2.3. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với tổng trạng bệnh nhân

Tổng trạng cũng là một trong những yếu tố có giá trị tiên lượng trong UTDD [33]. Xem xét mối tương quan giữa EGFR, HER2 với tổng trạng bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy:

4.2.3.1. Mối liên quan giữa EGFR với tổng trạng bệnh nhân

Sự biểu lộ EGFR không có liên quan với tổng trạng chung bệnh nhân. Sự biểu lộ EGFR ở bệnh nhân ECOG loại 0, loại I, loại II và loại III lần lượt là 31,7%, 20,0%, 13,5% và 33,3%.

4.2.3.2. Mối liên quan giữa HER2 với tổng trạng bệnh nhân

Tương tự EGFR, sự biểu lộ HER2 không có liên quan với tổng trạng chung bệnh nhân. Sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân ECOG loại 0, loại I, loại II và loại III lần lượt là 19,5%, 20,0%, 25,0% và 33,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy, mặc dù sự biểu lộ EGFR, HER2 có liên quan với tiên lượng UTDD, nhưng sự biểu lộ EGFR, HER2 không có liên quan với tổng trạng chung bệnh nhân.

4.2.4. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi

4.2.4.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với vị trí khối u

- Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR vị trí khối u

Xét mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với vị trí khối u trên nội soi chúng tôi nhận thấy sự biểu lộ EGFR không có liên quan với vị trí khối u. Tỷ lệ

biểu lộ EGFR của ung thư tâm vị là 33,3%, cao hơn so với ung thư không thuộc tâm vị là 25%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Garcia khi sử dụng phương pháp định lượng EGFR trong khối u nhận thấy hàm lượng EGFR trong khối u đoạn gần là 10,7fmol/mg protein, không khác so với hàm lượng EGFR trong khối u đoạn xa là 10,75fmol/mg protein. Số bệnh nhân khối u đoạn gần có hàm lượng trên ngưỡng trung bình là 52%, không khác so với số bệnh nhân khối u đoạn xa có hàm lượng trên ngưỡng trung bình (50%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [51]. Czyzewska cũng nhận thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR ở các khối u 1/3 trên, 1/3 giữa và 1/3 dưới không có sự khác nhau [40].

- Môi liên quan giữa sự biểu lộ HER2 vị trí khối u

Xét môi liên quan giữa sự biểu lộ HER2 vị trí khối u trên nội soi, chúng tôi nhận thấy có đến 50% ung thư tâm vị có biểu lộ HER2, trong khi chỉ có 19% ung thư không thuộc tâm vị có biểu lộ HER2. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Một số tác giả cho rằng UTDD ở phần trên dạ dày hoặc chỗ nối dạ dày thực quản hoặc ung thư tâm vị thường có biểu lộ HER2 cao hơn so với các khối u phần dưới dạ dày hoặc UTDD không thuộc tâm vị (Bảng 4.2).

Bảng 4.2. Sự biểu lộ HER2 theo vị trí khối u

Tác giả	n	Vị trí			Phương pháp
		Tâm vị (%)	Không thuộc tâm vị (%)	p	
Lordick [78]	1527	32	18	-	HMMD, FISH
Tanner [105]	231	24	12	-	CISH
Nghiên cứu này	90	50	19	> 0,05	HMMD

Pinto-de-Sousa (2002) xác nhận có sự liên quan có ý nghĩa giữa sự biểu lộ của HER2 với vị trí khối u. Tỷ lệ ung thư hang vị biểu lộ HER2 là 7,2%, thấp hơn có ý nghĩa so với ung thư tâm vị (23,8%) và ung thư ở đáy và thân vị (25,0%) ($p=0,01$) [92]. Lordick cũng ghi nhận tỷ lệ biểu lộ HER2 thay đổi theo vị trí khối u: 32% với khối u đoạn nối dạ dày thực quản và 18% với khối u dạ dày [78].

Sử dụng kỹ thuật CISH đánh giá sự khuếch đại gen HER2, Tanner (2005) cũng ghi nhận khuếch đại HER2 thường gặp trong UTBM đoạn nối dạ dày thực quản hơn UTDD (24,0% so với 12,2%) [105].

Nhiều tư liệu ghi nhận ung thư tâm vị có hai bệnh nguyên riêng biệt. Một nhóm giống như UTDD phần xa (týp A) là hậu quả của viêm dạ dày teo do *H. pylori* hoặc hiếm hơn là viêm dạ dày teo tự miễn. Nhóm khác (týp B) giống với UTBM thực quản và có khả năng là hậu quả của bệnh trào ngược dạ dày thực quản [82]. Đặc điểm mô bệnh học và một số dấu ấn phân tử của ung thư tâm vị và UTDD không thuộc tâm vị cũng có sự khác nhau [64]. Vì vậy, ngày nay, một số tác giả còn xếp ung thư tâm vị vào nhóm thực thể bệnh lý khác là ung thư đoạn nối dạ dày thực quản. Có thể chính sự khác nhau về bệnh nguyên và mô bệnh học này là những yếu tố làm cho sự biểu lộ HER2 khác nhau giữa ung thư tâm vị và UTDD không thuộc tâm vị.

Tuy nhiên, cũng có một số tác giả chưa xác nhận sự biểu lộ HER2 có liên quan với vị trí khối u [56], [60], [64], [93].

Trong nghiên cứu này, do số lượng bệnh nhân ung thư tâm vị quá ít (chỉ có 6 bệnh nhân) nên chúng tôi chưa thể kết luận về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với vị trí khối u. Cần nghiên cứu với số mẫu ung thư tâm vị lớn hơn để xác định mối liên hệ này.

4.2.4.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi

– Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm đại thể trên nội soi

Khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm đại thể trên nội soi với sự biểu lộ EGFR, chúng tôi ghi nhận sự biểu lộ EGFR trong UTDD dạng loét thấp nhất (9,1%), tiếp theo là dạng nấm (29,7%), dạng thâm nhiễm (42,4%) và cao nhất là dạng polyp (46,2%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Mặc dù Kim J.S. (2009) nghiên cứu trên 153 bệnh nhân UTDD xác nhận sự biểu lộ EGFR không có liên quan rõ rệt với đặc điểm hình ảnh đại thể theo phân loại Borrmann[62], nhưng tác giả Galizia xác nhận sự biểu lộ EGFR có liên quan với phân loại Borrmann, với hệ số tương quan là $r = 0,222$ ($p=0,045$) [49].

- Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm đại thể trên nội soi

Đánh giá mối liên quan giữa đặc điểm hình ảnh đại thể UTDD qua nội soi với sự biểu lộ HER2, chúng tôi nhận thấy hình ảnh đại thể có liên quan với biểu lộ HER2. Sự biểu lộ của HER2 có sự khác nhau giữa dạng hình ảnh tổn thương đại thể: dạng polyp và dạng nấm có tỷ lệ biểu lộ HER2 lần lượt là 50,0% và 25,0%, cao hơn nhiều so với dạng loét (13,2%) cũng như dạng thâm nhiễm (không thấy biểu lộ HER2). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Mặc dù Allgayer không nhận thấy sự khác biệt về mức độ biểu lộ HER2 giữa các dạng hình ảnh đại thể của khối u [28], nhưng nhiều tác giả đều thừa nhận dạng hình ảnh đại thể có liên quan với mức độ biểu lộ HER2. Pinto-de-Sousa (2002) ghi nhận kết quả tương tự chúng tôi với các bệnh nhân UTDD dạng nấm/loét sùi có tỷ lệ biểu lộ HER2 là 23,5%, cao hơn so với UTDD dạng loét (12,6%), và dạng thâm nhiễm (0%) [92]. Lee K.E. (2003) nghiên cứu trên 841 bệnh nhân được cắt dạ dày triệt để tại Đại học Seoul, Hàn Quốc nhận thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan với hình ảnh đại thể theo phân loại Borrmann: UTDD thuộc tít I,II (dạng polyp và dạng nấm) có biểu lộ HER2 cao hơn tít III, IV (dạng loét và dạng thâm nhiễm) theo phân loại Borrmann (29,5% so với 13,9%; $p < 0,05$) [70].

Như vậy, hình ảnh đại thể khối u có liên quan với sự biểu lộ EGFR và HER2 trong UTDD. Tác giả Ann đã nhận thấy hình ảnh đại thể của khối u có liên quan với đặc điểm mô bệnh học khối u [29]. Điều này gợi ý rằng có thể đặc điểm mô bệnh học mới chính là yếu tố quyết định mối liên quan giữa đặc điểm khối u với sự biểu lộ EGFR và HER2.

4.2.5. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với đặc điểm mô bệnh học

4.2.5.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với đặc điểm mô bệnh học

- Về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với phân loại mô bệnh học Lauren

Sự biểu lộ EGFR trong UTDD thể ruột cao hơn rất nhiều so với UTDD thể lan tỏa (41,3% so với 9,1%, $p < 0,01$).

Tác giả Lemoine ghi nhận sự biểu lộ EGFR trong UTDD thể ruột cũng cao hơn UTDD thể lan tỏa, với tỷ lệ lần lượt là 27% và 12% [73].

– Về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với phân loại mô bệnh học theo TCYTTG

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự biểu lộ EGFR có khác nhau giữa các thể mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG, với tỷ lệ biểu lộ EGFR trong thể ống nhỏ, thể nhầy, thể tế bào nhân và thể không biệt hóa lần lượt là 39,6%, 14,3%, 14,3% và 4,8%. Sự khác biệt có nghĩa thống kê rõ rệt ($p < 0,05$)

Takehana (2003) nghiên cứu trên mẫu mô phẫu thuật UTDD của 413 bệnh nhân bằng kỹ thuật nhuộm HMMD nhận thấy 7 trường hợp UTBM nhuộm EGFR 3+ chủ yếu thuộc UTBMT thể ống nhỏ biệt hóa tốt và vừa, ngược lại 2 trường hợp UTBM nhuộm EGFR 2+ thuộc UTBM biệt hóa kém với tăng trưởng tủy. Tác giả không phát hiện sự biểu lộ EGFR ở các tế bào UTBM thể tế bào nhân/thể lan tỏa [103]. Điều này cho thấy sự biểu lộ EGFR có liên quan với thể ống nhỏ nhiều hơn so với các thể mô bệnh học khác như thể tế bào nhân, thể nhầy, thể không biệt hóa.

– Về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với phân loại mức độ biệt hóa

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự biểu lộ EGFR cũng có liên quan với mức độ biệt hóa của khối u, với tỷ lệ biểu lộ EGFR trong UTDD biệt hóa tốt là 41,4% và biệt hóa vừa là 50%, cao hơn hẳn so với UTDD biệt hóa kém là 8,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Mặc dù một số tác giả như Kim chưa xác định được mối liên quan này [62], hoặc tác giả Song cho thấy sự biểu lộ EGFR lại có liên quan rõ rệt với mức độ biệt hóa kém hơn [99], còn đa phần các tác giả đều ghi nhận tương tự. Dong xác định tỷ lệ biểu lộ EGFR 1+ ở thể biệt hóa tốt và vừa đến 40%, tỷ lệ biểu lộ EGFR 2+, 3+ ở thể biệt hóa tốt và vừa đến 30%; trong khi tỷ lệ biểu lộ EGFR 1+ ở thể biệt hóa kém chỉ 20,2%, tỷ lệ biểu lộ EGFR 2+, 3+ ở thể biệt hóa kém là 29,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,173$) [42]. Yasui W. (1988) nghiên cứu 122 trường hợp mẫu mô vùi nên ghi nhận UTBM biệt hóa tốt có xu hướng biểu lộ EGFR cao hơn thể biệt hóa kém trong cả UTDD sớm (4,5% so với 0%) lẫn UTDD tiến triển (50% so với 25%) [120]. Czyzewska (2009) nhận thấy có sự liên quan rõ giữa sự biểu lộ EGFR với mức độ biệt hóa. Có 66,7% khối u biệt hóa vừa biểu lộ

EGFR, trong khi chỉ có 20% khối u biệt hóa kém biểu lộ EGFR. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$) [40].

Tóm lại, sự biểu lộ EGFR có xu hướng cao hơn trong UTDD thể ruột theo phân loại Lauren; thể ống nhỏ, biệt hóa tốt theo phân loại của TCYTTG hơn so với các thể mô học khác. Lý do của vấn đề này chưa thực sự rõ ràng, nhưng có lẽ do yếu tố tăng trưởng thượng bì (Epidermal Growth Factor) có tác dụng làm cho UTDD phát triển theo hướng biệt hóa hơn.

4.2.5.2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học

- Phân loại Lauren

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 32,6% UTDD thể ruột có biểu lộ HER2 dương tính, cao hơn rất nhiều so với UTDD thể lan tỏa, chỉ có 9,1% có biểu lộ HER2 dương tính ($p < 0,01$).

Bảng 4.3. Sự biểu lộ HER2 theo thể mô học Lauren

Tác giả	n	Thể mô học				Phương pháp
		Thể ruột (%)	Thể lan tỏa (%)	Thể hỗn hợp (%)	p	
He [56]	197	28,6	13,4	-	0,01	HMMD
Kataoka [60]	213	22,3	0	15,4	<0,0001	HMMD, DISH
Kim K.C. [63]	1240	22	2,9	-	<0,001	HMMD
Lordick [78]	1527	34	6	20	-	HMMD, FISH
Raziee [93]	100	33	5	0	0,001	HMMD
Zhang [123]	102	26,7	7,1	-	<0,05	HMMD
Nghiên cứu này	90	32,6	9,1	0	<0,01	HMMD

Đa số tác giả báo cáo kết quả tương tự (Bảng 4.3). Lordick (2010) khi đánh giá sự biểu lộ HER2 trên số lượng bệnh nhân khá lớn (1527 mẫu UTDD) để chọn lựa bệnh nhân vào điều trị trastuzumab trong nghiên cứu ToGA đã kết luận tỷ lệ biểu lộ HER2 là 34% trong ung thư thể ruột, 6% trong thể lan tỏa [78]. Tafe (2011) nghiên cứu trên 135 mẫu UTDD, trong đó có đến 84% là mẫu sinh thiết, cũng nhận

thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan mạnh với thể mô học Lauren ($p = 0,007$) [101]. Các nghiên cứu gần đây của He và Kataoka cũng đều ghi nhận tỷ lệ HER2 dương tính trong UTDD thể ruột cao hơn UTDD thể lan tỏa [56], [60].

Tanner (2005) cũng ghi nhận khuếch đại HER2 thường gặp hơn trong thể ruột (21,5%) so với thể lan tỏa (2%) hoặc thể hỗn hợp (5%), với $p = 0,0051$ [105]. Barros Silvas (2009) cũng nhận thấy có sự khác nhau về mô bệnh học giữa nhóm UTDD có khuếch đại và không khuếch đại HER2. Đa số các trường hợp UTDD có khuếch đại HER2 đều thuộc thể ruột (chiếm 81,6% tất cả các trường hợp dương tính), nhưng tác giả cũng quan sát thấy khuếch đại HER2 trong thể lan tỏa và thể hỗn hợp, chiếm tỷ lệ lần lượt là 7,9% và 5,3% các trường hợp dương tính. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,007$) [32].

– Phân loại mô bệnh học của TCYTTG

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, trong 90 bệnh nhân, chúng tôi thấy biểu lộ HER2 trong UTBMT thể ống nhỏ là cao nhất (29,2%), tiếp theo là thể không biệt hóa là (14,3%), thể nhày (14,3%), và thấp nhất là thể tế bào nhẵn (7,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự với một số tác giả khác. Falck (1989) nghiên cứu trên 126 mẫu UTDD, nhận thấy tỷ lệ HER2 dương tính chủ yếu tập trung ở bệnh nhân UTDD thể ống nhỏ, thể nhú biệt hóa tốt và biệt hóa vừa, chiếm 75% tổng số các trường hợp dương tính [43]. Uchino (1993) nhận thấy UTBMT dạ dày thể nhú hoặc thể ống nhỏ có tỷ lệ biểu lộ HER2 là 14%, trong khi thể không biệt hóa hoặc thể tế bào nhẵn có tỷ lệ biểu lộ HER2 rất thấp, chỉ có 2% [111]. Takehana (2002) nghiên cứu trên 352 mẫu UTDD cũng thấy sự biểu lộ HER2 chỉ xảy ra trên UTDD thể ống nhỏ (đa phần trên thể biệt hóa tốt và vừa, với tỷ lệ nhỏ trên thể biệt hóa kém). Ngoài ra, tác giả không phát hiện biểu lộ HER2 trên UTDD thể tế bào nhẵn [102]. Grabsch (2010) nghiên cứu trên 2 nhóm bệnh nhân với 2 cách đánh giá biểu lộ HER2 khác nhau nhưng đều nhận thấy các khối u thể ống nhỏ, thể nhú biểu lộ HER2 cao hơn khối u thể nhày, thể không biệt hóa và thể tế bào nhẵn [53]. Kataoka (2013) cũng ghi nhận tỷ lệ biểu lộ HER2 của UTDD thể ống nhỏ, thể nhú khá cao (21,7% và 50%), trong khi thể nhày và thể không biệt

hóa không có trường hợp nào biểu lộ HER2. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) [60].

UTDD thể ống nhỏ, thể nhú, đặc biệt là thể biệt hóa tốt và biệt hóa vừa, thường thuộc về UTDD thể ruột theo phân loại của Lauren [67]. Trên hình ảnh đại thể, các thể này thường có hình ảnh khối u dạng polyp hoặc nấm [67], [75]. Điều này lý giải cho sự biểu lộ HER2 có liên quan với UTDD thể ruột cũng như liên quan với hình ảnh đại thể dạng nấm trên nội soi.

– Phân loại mức độ biệt hóa của khối u

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa tốt và các khối u biệt hóa vừa đều cao hơn so với các khối u biệt hóa kém (27,6%, 42,9% so với 10,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Mặc dù có một số ít tác giả như Allgayer, Song chưa ghi nhận mối liên quan giữa độ biệt hóa với sự biểu lộ HER2 [28], [99], nhưng có khá nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy HER2 thường biểu lộ ở những khối u có độ biệt hóa tốt nhiều hơn so với các cấp độ biệt hóa khác. Tác giả He ghi nhận tỷ lệ HER2 dương tính trong UTDD biệt hóa tốt cao hơn UTDD biệt hóa kém (37,3% so với 11,6%, $p < 0,0001$) [56]. Kim K.C. ghi nhận sự biểu lộ HER2 trong UTDD biệt hóa tốt và biệt hóa vừa luôn cao hơn UTDD biệt hóa kém [63]. Lee K.E. (2003) nghiên cứu trên 841 bệnh nhân được cắt dạ dày triệt để tại Đại học Seoul, Hàn Quốc cũng nhận thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan mức độ biệt hóa của khối u: Các khối u có biệt hóa biểu lộ HER2 cao hơn các khối u không biệt hóa (26,4% so với 9%) [70]. Raziee nghiên cứu trên 100 bệnh nhân UTBMDD thấy biểu lộ HER2 trong UTDD biệt hóa tốt là 41%, biệt hóa vừa là 11%, biệt hóa kém là 7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$) [93].

Như vậy, mức độ biệt hóa khối u cũng có liên quan với sự biểu lộ HER2.

Qua nghiên cứu này, kết hợp với y văn, chúng tôi thấy rằng thể mô bệnh học theo phân loại Lauren, thể ruột theo phân loại của TCYTTG, mức độ biệt hóa khối u có liên quan với sự biểu lộ EGFR cũng như HER2.

Lý do của sự biểu lộ chọn lọc hơn của EGFR, HER2 trong UTDD thể ruột, thể ống nhỏ, biệt hóa tốt và vừa là phức tạp và cần phải nghiên cứu sâu hơn vì có điều

để nhận thấy là không phải tất cả các khối u thể ruột đều biểu lộ EGFR, HER2. Hơn nữa, theo một số nghiên cứu cho thấy UTDD thể ruột, thể ống nhỏ, có độ biệt hóa tốt và vừa thường là những thể ung thư có tiên lượng khả quan hơn so với UTDD thể lan tỏa, có độ biệt hóa kém [68], trong khi những trường hợp UTDD có biểu lộ EGFR, HER2 thường có liên quan với một tiên lượng xấu [85]. Có lẽ số lượng bệnh nhân biểu lộ EGFR, HER2 thấp trong tổng số bệnh nhân UTDD (không quá 30%) nên không có giá trị tác động mạnh lên tiên lượng của toàn bộ nhóm bệnh nhân UTDD thể ruột, thể ống nhỏ, biệt hóa tốt và vừa. Bên cạnh đó, ngoài EGFR, HER2 cũng còn nhiều yếu tố khác cũng có tác động lên tiên lượng UTDD thể ruột.

Tuy vậy, kết quả nghiên cứu này một lần nữa cho thấy cùng một đặc điểm mô bệnh học nhưng sự biểu lộ EGFR, HER2 cũng khác nhau. Vì vậy, tiên lượng có lẽ cũng khác nhau. Chỉ dựa trên đặc điểm mô bệnh học, không thể tiên lượng chính xác UTDD. Việc phân loại UTDD theo hướng phân tử có thể là hướng đi mới cần được nghiên cứu nhiều hơn để góp phần cải thiện tiên lượng và hiệu quả điều trị UTDD.

4.2.6. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR, HER2 với giai đoạn ung thư

4.2.6.1. Mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với giai đoạn ung thư

Giai đoạn TNM là một yếu tố tiên lượng kinh điển quan trọng trong ung thư nói chung và UTDD nói riêng. Xét mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR và HER2 giai đoạn TNM, chúng tôi nhận thấy sự biểu lộ EGFR không có liên quan với độ sâu xâm lấn của khối u, tình trạng di căn hạch, di căn xa và giai đoạn lâm sàng trong UTDD.

Một số tác giả cũng xác nhận sự biểu lộ EGFR không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N của UTDD. Kim J.S. (2009) cũng ghi nhận sự biểu lộ EGFR không có liên quan với giai đoạn khối u [63]. Song H.S. (2009) cũng ghi nhận tương tự: độ sâu xâm lấn của khối u, di căn hạch và giai đoạn UTDD không có liên quan với sự biểu lộ EGFR [100].

Tuy vậy, cũng có một số tác giả ghi nhận có sự liên quan sự biểu lộ EGFR với giai đoạn TNM cũng như giai đoạn UTDD. Galizia nhận thấy sự biểu lộ EGFR có liên quan với tình trạng di căn xa với hệ số tương quan $r = 0,268$ ($p = 0,004$), với

giai đoạn TNM với hệ số tương quan $r = 0,388$ ($p = 0,001$) [49]. Tác giả Gamboa-Dominguez cũng ghi nhận tương tự ($p = 0,002$) [50]. Tác giả Dong ghi nhận sự biểu lộ EGFR có liên quan với độ sâu xâm lấn của khối u ($p = 0,002$) và giai đoạn ung thư ($p = 0,002$) [42].

4.2.6.2. *Mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư*

Về mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư chúng tôi nhận thấy: Sự biểu lộ HER2 không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N; sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân có di căn xa cao hơn so với bệnh nhân không có di căn xa (41,7% so với 9,4%, $p < 0,05$). Sự biểu lộ HER2 tăng dần theo giai đoạn của UTDD. Tuy nhiên, chưa đánh giá được sự khác biệt thống kê.

Hai tác giả He (2013) và Pinto-de-Sousa (2002) đều xác nhận không có liên quan có ý nghĩa nào giữa sự biểu lộ HER2 với độ sâu xâm lấn của khối u, tình trạng di căn hạch [56], [92]. Trong nghiên cứu của Pinto-de-Sousa, sự biểu lộ HER2 ở các bệnh nhân giai đoạn T1 và T2 là 14%, không khác so với giai đoạn T3, T4 là 18%. Sự biểu lộ HER2 ở các bệnh nhân không có di căn hạch là 14,3% không khác so với các bệnh nhân có di căn hạch 15,9%. Sự biểu lộ HER2 ở các bệnh nhân UTDD giai đoạn I, II là 13,2% và bệnh nhân UTDD giai đoạn III, IV là 18,7% [92]. Tác giả Raziee cũng không ghi nhận có sự khác nhau về sự biểu lộ HER2 với giai đoạn T, giai đoạn N [93]. Song H.S. (2009) nghiên cứu trên 739 bệnh nhân UTDD cũng thấy độ sâu xâm lấn của khối u và di căn hạch không có liên quan với sự biểu lộ HER2 [99].

Đánh giá sự khuếch đại HER2 bằng kỹ thuật lai tại chỗ, Barros Silvas (2009) không ghi nhận sự khác nhau nào về giai đoạn lâm sàng UTDD giữa các trường hợp UTDD có và không có khuếch đại HER2 [32]. Tanner cũng nhận thấy sự khuếch đại HER2 không liên quan giai đoạn lâm sàng UTDD [105].

Tuy nhiên, cũng có một số tác giả lại nhận thấy sự biểu lộ HER2 có liên quan với tình trạng di căn xa cũng như giai đoạn UTDD. Yan (2011) nghiên cứu trên 145 mẫu UTBMDD người Trung Quốc bằng kỹ thuật HMMD nhận thấy tỷ lệ biểu lộ HER2 có liên quan với tình trạng di căn xa ($p < 0,05$) [117]. Khảo sát sự liên quan giữa sự biểu lộ HER2 và giai đoạn ung thư, Takehana cũng nhận thấy biểu lộ HER2

thường gặp hơn trong UTDD giai đoạn III, IV hơn so với giai đoạn I/II [102]. Zhang (2009) phát hiện bệnh nhân giai đoạn III-IV có biểu lộ HER2 dương tính cao hơn so với các bệnh nhân giai đoạn I-II (28,0% so với 9,6%; $p < 0,05$) [123].

Như vậy, trong nghiên cứu này, ngoại trừ sự liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với tình trạng di căn xa, chúng tôi nhận thấy sự biểu lộ EGFR, HER2 không có liên quan với giai đoạn TNM của UTDD. Có khả năng rằng sự biểu lộ EGFR và HER2 là yếu tố tiên lượng độc lập với phân loại TNM. Điều này có thể giúp giải thích cho kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy có khá nhiều trường hợp cùng một giai đoạn TNM nhưng diễn biến lâm sàng khác nhau và đáp ứng với hóa trị liệu cũng khác nhau [49], [60].

Galizia nhận thấy với các bệnh nhân có cùng giai đoạn TNM, nhưng nếu sự biểu lộ EGFR khác nhau thì tiên lượng cũng khác nhau [49]. Kataoka so sánh tình trạng sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm UTDD giai đoạn III, IV có HER2 dương tính và HER2 âm tính cho thấy các bệnh nhân HER2 dương tính có thời gian gian sống thêm ngắn hơn đáng kể so với các bệnh nhân HER2 âm tính ($p = 0,0149$) [60].

Như vậy, lý do giải thích một cách hợp lý nhất cho kết quả quan sát này có lẽ là yếu tố phân tử, trong đó có EGFR và HER2.

Tuy nhiên, do số lượng mẫu nghiên cứu còn ít (chỉ có 44 bệnh nhân được đánh giá giai đoạn TNM và giai đoạn ung thư) nên chúng tôi chưa thể kết luận về mối liên quan này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu sự biểu lộ của EGFR, HER2 bằng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch và mối liên quan với lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học trên 90 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày từ tháng 1/2010 - 12/2011, chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. Về đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ biểu lộ của EGFR và HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày

1.1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau vùng thượng vị (98,9%), sụt cân (47,8%), chán ăn (27,8%), buồn nôn, nôn (26,7%), xuất huyết tiêu hóa (11,1%), thiếu máu (70,0%), khối ở thượng vị (13,3%).

- Trên hình ảnh nội soi, ung thư dạ dày không thuộc tâm vị chiếm số lượng chủ yếu (93,3%). Ung thư biểu mô dạ dày thường biểu hiện dưới dạng loét nhiều nhất (42,2%), tiếp theo là dạng nấm (40,0%).

- Theo phân loại Lauren, thể ruột chiếm tỷ lệ gần tương đương thể lan tỏa (51,1% và 48,9%). Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, ung thư biểu mô tuyến thể ống nhỏ thường gặp nhất (53,3%), tiếp theo là thể không biệt hóa (23,3%), thể tế bào nhẵn (15,6%), và thấp nhất là thể nhày (7,8%); độ biệt hóa kém thường gặp nhất (52,2%), tiếp theo là độ biệt hóa tốt (32,2%) và độ biệt hóa vừa (15,6%).

1.2. Tỷ lệ biểu lộ EGFR và HER2 trên mẫu mô ung thư biểu mô dạ dày sinh thiết qua nội soi lần lượt là 25,6% và 21,1%. Tỷ lệ đồng biểu lộ EGFR, HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày là 11,1%.

2. Về mối liên quan giữa sự biểu lộ của EGFR và HER2 với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học

- Sự biểu lộ EGFR và HER2 không có liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính, tuổi và tổng trạng chung của bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày.

- Sự biểu lộ EGFR, HER2 không có liên quan có ý nghĩa thống kê với vị trí khối u, nhưng có liên quan với đặc điểm đại thể khối u theo phân loại Borrmann. Sự biểu lộ EGFR cao nhất ở khối u dạng polyp và dạng thâm nhiễm (50,0%), tiếp theo là dạng nấm (30,6%), dạng loét (10,5%). Sự biểu lộ HER2 cao nhất ở khối u dạng polyp (50,0%), tiếp theo là dạng nấm (25,0%), dạng loét (13,2%) và thấp nhất là thể thâm nhiễm không có biểu lộ HER2.

- Sự biểu lộ EGFR, HER2 có liên quan với thể mô học theo phân loại Lauren, với tỷ lệ biểu lộ EGFR, HER2 trong thể ruột cao hơn thể lan tỏa (41,3% so với 9,1%, $p < 0,01$; 32,6% so với 9,1%, $p < 0,01$). Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, sự biểu lộ EGFR có liên quan với thể mô học, với tỷ lệ biểu lộ EGFR cao nhất trong thể ống nhỏ (39,6%). Sự biểu lộ EGFR, HER2 cũng có liên quan với mức độ biệt hóa, với tỷ lệ biểu lộ EGFR, HER2 trong thể biệt hóa tốt và vừa cao hơn so với thể biệt hóa kém (41,4%, 50% so với 8,5%, $p < 0,001$; 27,6%, 42,9% so với 10,6%, $p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu này, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

- Tiến hành xét nghiệm thường quy hóa mô miễn dịch khảo sát sự biểu lộ EGFR, HER2 ở các bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày để xác định nhóm bệnh nhân có thể chỉ định điều trị bằng các thuốc điều trị đích như trastuzumab nhằm cải thiện tiên lượng của bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày.

- Mở rộng nghiên cứu đối chiếu độ tương hợp giữa kỹ thuật hóa mô miễn dịch với các kỹ thuật lai tại chỗ trên mẫu mô sinh thiết dạ dày qua nội soi cũng như mẫu mô phẫu thuật đối với cả EGFR lẫn HER2 nhằm xác định giá trị của mỗi kỹ thuật, từ đó chuẩn hóa phương pháp nhuộm, lựa chọn kháng thể, cách đánh giá và tính điểm để đạt độ tin cậy, thống nhất giữa các phòng xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận, Tạ Văn Tờ, (2011), “Nghiên cứu sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh – Hội thảo chuyên ngành giải phẫu bệnh lần thứ 8*, 15(2), tr. 47-53.
2. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận, Tạ Văn Tờ, (2011), “Khảo sát mối liên quan giữa hình ảnh nội soi, mô bệnh học với sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam, Hội nghị khoa học tiêu hóa lần thứ 17*, 6(24), tr. 1611-1619.
3. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận, Tạ Văn Tờ, (2012), “Endoscopy, histopathological findings and HER2 overexpression in gastric adenocarcinoma”, *Journal of Medicine and Pharmacy*, 2 (1, Special Issue in English), pp. 68-76.
4. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, (2013), “Nghiên cứu sự biểu lộ EGFR bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trên mẫu mô ung thư dạ dày sinh thiết qua nội soi”, *Tạp chí Y Dược học*, 15, tr. 84-91.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trần Ngọc Ánh, (2006), *Nghiên cứu các týp của Helicobacter Pylori và sự biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Mai Hồng Bằng, (2006), “Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học của ung thư dạ dày”, *Y học Thực hành*, 2 (535): tr. 87-89.
3. Bộ Y tế (2001), “Ung thư dạ dày”, *Hướng dẫn thực hành chẩn đoán và điều trị ung thư*, Xuất bản lần thứ 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 193-201.
4. Đỗ Đình Công, Nguyễn Việt Thành, (2003), “Đôi chiếu thương tổn đại thể và hình ảnh đôi quang kíp ung thư dạ dày”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 7 (Phụ bản số 1): tr. 10-13.
5. Phạm Quang Cử, (1999), *Mối liên quan giữa nhiễm Helicobacter Pylori với viêm teo, dị sản ruột, loạn sản ở dạ dày và với ung thư dạ dày*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
6. Nguyễn Thế Dân, Hà Xuân Nguyên, (2009), “Biểu hiện thụ thể estrogen, progesteron, gen p53, ki67, HER-2/neu trong ung thư biểu mô tuyến vú”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (Phụ bản số 3): tr. 106 -109.
7. Nguyễn Tiến Dũng, (2002), *Thăm dò khả năng phát hiện tổn thương dạ dày bằng siêu âm thường có so sánh với kết quả nội soi và phẫu thuật*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
8. Trịnh Tuấn Dũng, (2011), “Kết quả ứng dụng hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán và nghiên cứu ung thư tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng*, 6 (Số Đặc biệt): tr. 443-449.
9. Nguyễn Lam Hòa, (2008), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả phẫu thuật ung thư dạ dày và hóa trị bổ trợ tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội.

10. Hội Giải phẫu bệnh – Tế bào bệnh học Việt Nam, (2013), “Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch HER2 trong ung thư dạ dày”, *Hướng dẫn xét nghiệm HER2 trong ung thư vú và ung thư dạ dày*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 9-17.
11. Trần Văn Hợp, (2006), “Nghiên cứu giải phẫu bệnh ung thư dạ dày sau phẫu thuật”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 1(3): tr. 55-61.
12. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Bình, (2007), “Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (Phụ bản số 3): tr. 57-60.
13. Trần Văn Huy, (2002), “Tình hình phân bố một số bệnh lý tiêu hóa gan mật tại khoa Nội Tiêu hóa - Bệnh viện Trung Ương Huế từ 1998-2000”, *Y học Thực hành*, 1: tr. 43-45.
14. Trần Văn Huy, Vũ Thị Tuyết Lê, Đào Thị Vân Khánh, Phan Trung Nam, Đặng Công Thuận, Ngô Văn Trung, Trần Thị Phương Thảo, Huỳnh Thị Như Ý, Đoàn Thị Sâm, (2006), *Nghiên cứu đặc điểm nội soi, mô bệnh học và tỷ lệ nhiễm Helicobacter pylori ở các bệnh nhân ung thư dạ dày ở Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Huế*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ, Đại học Huế, Trường Đại học Y khoa.
15. Nguyễn Xuân Kiên, (2009), “Giải phẫu bệnh và tiên lượng ung thư dạ dày sớm”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 4 (16): tr. 1057-1060.
16. Tạ Long, Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Quang Chung, Hoàng Kim Ngân, Vũ Văn Khiên, Dương Văn Thắng, Lê Văn Don, Nguyễn Văn Thịnh, Lê Văn Phùng, Đỗ Đức Vân, Azuma T., Okuda T., Yamazaki S., (2006), “Nghiên cứu mối liên quan giữa ung thư dạ dày và nhiễm khuẩn Helicobacter pylori”, *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 1: tr. 10-19.
17. Phạm Thị Minh, (2008), *Bước đầu đánh giá phương pháp nội soi thông thường và nội soi có dải ánh sáng hẹp trong chẩn đoán ung thư dạ dày*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội.

18. Nguyễn Thị Thanh Phương, (2011), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, siêu âm ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày*, Luận án Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế, Huế.
19. Đỗ Trọng Quyết, Đỗ Đức Vân, Trịnh Hồng Sơn, (2009), “Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 1/2006 đến 7/2008”, *Y học thực hành*, 669(8): tr. 32-37.
20. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm, (2011), “Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinôm tuyến dạ dày”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản 15(2): tr. 43-46.
21. Hoàng Trọng Thắng, (2006), Ung thư dạ dày, Trong: *Bệnh Tiêu hóa Gan mật*, Nhà Xuất Bản Y học, Hà Nội: tr. 183-193.
22. Nguyễn Đức Thắng, (2008), *Nghiên cứu đặc điểm gen p53 đột biến ở bệnh nhân cắt đoạn dạ dày do ung thư*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
23. Trần Thị Phương Thảo, (2005), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi và tỷ lệ CagA ở bệnh nhân ung thư dạ dày*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Huế, Huế.
24. Nguyễn Thị Thanh Thủy, (2001), *Nghiên cứu yếu tố nguy cơ – lâm sàng – nội soi, nội soi kết hợp với sinh thiết trên 160 bệnh nhân ung thư dạ dày đã được phẫu thuật*, Luận văn Thạc sỹ y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
25. Lâm thị Vinh, (2005), *Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Helicobacter Pylori và một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư dạ dày*, Luận án chuyên khoa cấp II, Đại học Huế.

Tiếng Anh

26. Abrams J. A., Wang T.C., (2010), “Adenocarcinoma and other Tumors of the Stomach”, *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*, 9th ed, Philadelphia: pp. 887-908.
27. Alkin D., Reiffen K.A., Tegtmeyer C.L., et al., (2004), “Immunohistochemical Detection of EGFR in Paraffin-embedded Tumor Tissues: Variation in

- Staining. Intensity Due to Choice of Fixative and Storage Time of Tissue Sections”, *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 52: pp. 893-901.
28. Allgayer H., Babic R., Gruetzner K.U., Tarabichi A., Schildberg F.W., Heiss M.M., (2000), “C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor associated protease systems”, *Journal of Clinical Oncology*, 18: pp. 2201-2209.
 29. An J.Y., Kang T.H., Choi M.G., et al., (2008), “Borrmann Type IV: An independent prognostic factor for survival in gastric cancer”, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 12: pp. 1364-1369.
 30. Arnould L., Patrick Arveux P., Jerome Couturier J., et al., (2007), “Pathologic complete response to trastuzumab-based neoadjuvant therapy is related to the level of HER-2 amplification”, *Clinical Cancer Research*, 13(21): pp. 6404-6409.
 31. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al., (2010), “Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial”, *Lancet*, 376: pp. 687-697.
 32. Barros-Silva J.D., Leitão D., Afonso L., et al., (2009), “Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients”, *British Journal of Cancer*, 100: pp. 487-493.
 33. Benson A.B., (2008), “Advanced gastric cancer: an update and future directions”, *Gastrointestinal Cancer Research*, 2(Suppl 4): pp. S47-53.
 34. Boyle P., Levin B., (2008), “World Cancer Report 2008”, *IARC, International Agency for Research on Cancer*, Lyon: pp. 9-42.
 35. Bozzetti C., Negri F.V., Lagrasta C.A., et al., (2011), “Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma”, *British Journal of Cancer*, 104: pp. 1372-1376.
 36. Cassidy J., Bissett D., Spence R.A.J., (2002), “Staging of cancer”, *Oxford Handbook of Oncology*, Oxford University Press Inc, New York: pp. 80.

37. Cho E.Y., Srivastava A., Park K., et al., (2012), "Comparison of four immunohistochemical tests and FISH for measuring Her2 expression in gastric carcinomas", *Pathology*, 44(3): pp. 216-220.
38. Chua T.C., Merrett N.D., (2011), "Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes - A systematic review", *International Journal of Cancer*, 130(12): pp. 2845-2856.
39. Ciardiello F., Troiani T., Bianco R., et al., (2006), "Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy", *Annals of Oncology*, 17(Suppl 7): pp. vii109-vii114.
40. Czyzewska J., Guzinska-Ustymowicz K., Kemona A., (2009), "Correlation of c-erbB-2, EGF and EGFR expression with postoperative survival of patients with advanced carcinoma of the stomach", *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 47(4): pp. 653-661.
41. Deans C., Yeo M.S., Soe M.Y., Shabbir A., Ti T.K., So J.B., (2011), "Cancer of the gastric cardia is rising in incidence in an Asian population and is associated with adverse outcome", *World Journal of Surgery*, 35(3): pp. 617-624.
42. Dong Q., Liu Y.P., Qu X.J., et al., (2010), "Expression and clinical significance of cCbl, Cblb, and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma", *Chinese Journal of Cancer*, 29(1): pp. 56-60.
43. Falck V.G., Gullick W.J., (1989), "HER2/neu oncogene product staining in gastric adenocarcinoma. An immunohistochemical study", *Journal of Pathology*, 159: pp. 107-111.
44. Fenoglio-Preiser C.M., Carneiro F., Correa P., et al., (2000), "Tumours of the Stomach", *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics*, IARC Press, (Reprinted 2006), Lyon, France: pp. 37-67.
45. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M., (2010), "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008", *International Journal of Cancer*, 127: pp. 2893-2917.

46. Fock K.M., Ang T.L., (2010), "Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(3): pp. 479-486.
47. Fornaro L., Lucchesi M., Caparello C. et al., (2011), "Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside", *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 8: pp. 369-383.
48. Freedman N.D., Chow W.H., Gao Y.T., et al., (2007), "Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women", *Gut*, 56: pp. 1671-1677.
49. Galizia G., Lieto E., Orditura M., et al., (2007), "Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Expression is associated with a Worse Prognosis in Gastric Cancer Patients Undergoing Curative Surgery", *World Journal of Surgery*, 31: pp. 1458-1468.
50. Gamboa-Dominguez A., Dominguez-Fonseca C., Quintanilla-Martinez L., et al (2004), "Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system", *Modern Pathology*, 17: pp. 579-587.
51. García I., Vizoso F., Martín A., Sanz L., Abdel-Lah O., Raigoso P., García-Muñiz J.L., (2003), "Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer", *Annals of Surgical Oncology*, 10(3): pp. 234-241.
52. Gonzalez C.A., Pera G., Agudo A. et al., (2003), "Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)", *International Journal of Cancer*, 107: pp. 629-634.
53. Grabsch H., Sivakumar S., Gray S., Gabbert H.E., Müller W., (2010), "HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series", *Cellular Oncology*, 32: pp. 57-65.

54. Han S.W., et al., (2009), "Phase II study and biomarker analysis of cetuximab in combination with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer", *British Journal of Cancer*, 100: pp. 298-304.
55. Hansson L.E., Nyrén O., Hsing A.W., et al., (1996), "The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease", *New England Journal of Medicine*, 335: pp. 242-249.
56. He C., Bian X.Y., Ni X.Z., Shen D.P., Shen Y.Y., Liu H., Shen Z.Y., Liu Q., (2013), "Correlation of human epidermal growth factor receptor 2 expression with clinicopathological characteristics and prognosis in gastric cancer", *World Journal of Gastroenterology*, 19(14): pp. 2171-2178.
57. Hofmann M., Stoss O., Shi D., et al., (2008), "Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study", *Histopathology*, 52: pp. 797-805.
58. Japanese Gastric Cancer Association (2011), "Japanese classification of gastric carcinoma", 3rd English ed. *Gastric Cancer*, 14: pp 101-112.
59. Jouret-Mourin A., Hoorens A., Kockx M., Demetter P., Van Cutsem E., (2011), "Belgian guidelines for HER2 testing in gastric cancer", *Belgian Journal of Medical Oncology*, 5: pp. 14-22.
60. Kataoka Y., Okabe H., Yoshizawa A., et al., (2013), "HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer", *Gastric Cancer*, 16(1): pp. 84-93.
61. Key M., (2009), "Immunohistochemistry staining methods", *Education guide: Immunohistochemical (IHC) staining methods*. 5th ed. California, Dako North America, Carpinteria: pp. 57-60.
62. Kim J.S., Kim M.A., Kim T.M., et al., (2009), "Biomarker analysis in stage III–IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) associated with favourable survival", *British Journal of Cancer*, 100: pp. 732-738.

63. Kim K.C., Koh Y.W., Chang H.M., et al., (2011), "Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays", *Annals of Surgical Oncology*, 18: pp. 2833-2840.
64. Kim M.A., Lee H.S., Yang H.K., Kim W.H., (2005), "Clinicopathologic and protein expression differences between cardia carcinoma and non-cardia carcinoma of the stomach", *Cancer*, 103(7): pp. 1430-1446.
65. Kimura M., Tsuda H., Morita D., et al., (2005), "Usefulness and limitation of multiple endoscopic biopsy sampling for epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 testing in patients with gastric adenocarcinoma", *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 35(6): pp. 324-331.
66. Koullias G.J., Kouraklis G.P., Raftopoulos I.S., Davaris P.S., Papadopoulos S.A., Golematis B.C., (1996), "Increased estrogen receptor and epidermal growth factor receptor gene product co-expression in surgically resected gastric adenocarcinomas", *Journal of Surgical Oncology*, 63: pp. 166-171.
67. Lauwers G.Y. (2009), "Epithelial neoplasms of the stomach", *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*, 2nd ed, Elsevier Inc, Saunders, Philadelphia: pp. 563-580.
68. Lazăr D., Tăban S., Sporea I. et al., (2009), "Gastric cancer: Correlation between clinicopathological factors and survival of patients", *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 50(2): pp. 185-194.
69. Lee H.Y., Park E.C., Jun J.K., Choi K.S., Hahm M.I., (2010), "Comparing upper gastrointestinal X-ray and endoscopy for gastric cancer diagnosis in Korea", *World Journal of Gastroenterology*, 16(2): pp. 245-250.
70. Lee K.E., Lee H.J., Kim Y.H. et al., (2003), "Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer", *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 33: pp. 173-179.
71. Lee S., de Boer W.B., Fermoy S., et al., (2011), "Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: Issues related to heterogeneity in biopsies and Resections", *Histopathology*, 59: pp. 832-840.

72. Lee S.A., Choi S.R., Jang J.S., et al., (2010), "Expression of VEGF, EGFR, and IL-6 in gastric adenomas and adenocarcinomas by endoscopic submucosal dissection", *Digestive Diseases and Sciences*, 55: pp. 1955-1963.
73. Lemoine N.R., Jain S., Silvestre F., et al., (1991), "Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer", *British Journal of Cancer*, 64: pp. 79-83.
74. Lester S.C., (2010), "Gastrointestinal specimens (Including Hepatobiliary and Pancreatic Specimens)", *Manual of Surgical Pathology*, 3th ed, Saunders, Elsevier Inc, Philadelphia: pp. 323-384.
75. Leung W.K., Ng E. K. W., Sung J. J. Y. (2009), "Tumors of the stomach", *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed, Blackwell Publishing: pp. 1026-1053.
76. Li C., Oh S.J., Kim S., et al., (2009), "Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer", *Oncology*, 77: pp. 197–204.
77. Liang Z., Zeng X., Gao J., et al., (2008), "Analysis of EGFR, HER2, and TOP2A gene status and chromosomal polysomy in gastric adenocarcinoma from Chinese patients", *BMC Cancer*, 8: pp. 363-374.
78. Lordick F., Bang Y.J., Kang Y.K., et al., (2007), "HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer", *European Journal of Cancer*, 5(4): pp. 271. (Abstr 3541).
79. Maconi G., Manes G., Porro G.B., (2008), "Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer", *World Journal of Gastroenterology*, 14(8): pp. 1149-1155.
80. Marx A.H., Tharun L., Muth J., et al., (2009), "HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer", *Human Pathology*, 10: 739-777.
81. Matsubara J., Yamada Y., Hirashima Y., et al., (2008), "Impact of insulin-like growth factor type 1 receptor, epidermal growth factor receptor, and HER2 expressions on outcomes of patients with gastric cancer", *Clinical Cancer Research*, 14(10): pp. 3022-3029.

82. McColl K.E.L., (2006), "Cancer of the gastric cardia", *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20(4): pp. 687-696.
83. Miwa H., Ghoshal U.C., Gonlachanvit S., et al., (2012), "Asian consensus report on functional dyspepsia", *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 18(2): pp. 150-168.
84. Moehler M., et al., (2011), "Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study", *Annals of Oncology*, 22(6): pp. 1358-1366.
85. Nicholson R.I., Gee J.M.W., Harper M.E., (2001), "EGFR and cancer prognosis", *European Journal of Cancer*, 37: pp. S9-S15.
86. Nishino Y., Inoue M., Tsuji I., et al., (2006), "Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population", *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 36: pp. 800-807.
87. Ohata H., (2004), "Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer", *International Journal of Cancer*, 109: pp. 138-143.
88. Ohtsu A., (2008), "Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future", *Journal of Gastroenterology*, 43: pp. 256-264.
89. Park J.M., Jang Y.J., Kim J.H., et al., (2008), "Gastric Cancer Histology: Clinicopathologic characteristics and prognostic value", *Journal of Surgical Oncology*, 98: pp. 520-525.
90. Penault-Llorca F., Bilous M., Dowsett M., et al., (2009), "Emerging technologies for assessing HER2 amplification", *Journal of Clinical Pathology*, 132: pp. 539-548.
91. Penault-Llorca F., Cayre A., Arnould L., et al., (2006), "Is there an immunohistochemical technique definitively valid in epidermal growth factor receptor assessment?", *Oncology Reports*, 16: pp. 1173-1179.

92. Pinto-de-Sousa J., David L., Almeida R., et al., (2002), "C-erbB2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma", *International Journal of Surgical Pathology*, 10(4): pp. 247-256.
93. Raziee H.R., Kermani A. T., Ghaffarzagdegan K., Shakeri M.T., Ghavamnasiri M.R., (2007), "HER-2/neu expression in resectable gastric cancer and its relationship with histopathologic subtype, grade, and stage", *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 10(2): pp. 139-145.
94. Roukos D.H., (2010), "Targeting Gastric Cancer with Trastuzumab: New clinical practice and innovative developments to overcome resistance", *Annals of Surgical Oncology*, 17: pp. 14-17.
95. Rüschoff J., Dietel M., Baretton G., et al., (2010), "HER2 diagnostics in gastric cancer - guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing", *Virchows Archiv*, 457: pp. 299-307.
96. Rüschoff J., Hanna W., Bilous M., et al., (2012), "HER2 testing in gastric cancer: A practical approach", *Modern Pathology*, 25: pp. 637-650.
97. Sauter G., Lee J., Bartlett J.M., Slamon D.J., Press M.F., (2011), "Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: Biologic and methodologic considerations", *Journal of Clinical Oncology*, 27(8): pp. 1323-1333.
98. Scaltriti M., Baselga J., (2006), "The epidermal growth factor receptor pathway: A model for targeted therapy", *Clinical Cancer Research*, 12(18): pp. 5268-5272.
99. Song H.S., Do Y.R, Kim I.H., et al., (2009), Prognostic significance of immunohistochemical expression of EGFR and c-erbB-2 oncoprotein in curatively resected gastric cancer, *Cancer Research and Treatment*, 36(4): pp. 240-245.
100. Stemmermann G.N., Fenoglio-Preiser C.M., (2008), "Gastric Cancer: Pathology", *Principles and practice of gastrointestinal oncology*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins: pp. 257-274.

101. Tafe L.J., Janjigian Y.Y., Zaidinski M., (2011), "Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastroesophageal cancer correlation between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization", *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 135: pp. 1460-1465.
102. Takehana T., Kunitomo K., Kono K., Kitahara F., Lizuka H., Matsumoto Y., Fujino M.A., Ooi A., (2002), "Status of HER2/neu in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme - linked immunosorbent assay", *International Journal of Cancer*, 98: pp. 833-837.
103. Takehana T., Kunitomo K., Suzuki S., et al., (2003), "Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 1: pp. 438-445.
104. Tamura G., Osakabe M., Yanagawa N., et al., (2012), "Comparison of HER2 immunohistochemical results using a monoclonal antibody (SV2-61 γ) and a polyclonal antibody (for Dako HercepTest) in advanced gastric cancer", *Pathology International*, 62(8): pp. 513-517.
105. Tanner M., Hollmen M., Junttila T.T., et al., (2005), "Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: Association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab", *Annals of Oncology*, 16: pp. 273-278.
106. Tateishi M., Toda T., Minamisono Y., et al., (1992), "Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma", *Journal of Surgical Oncology*, 49: pp. 209-212.
107. Tatsuta M., Iishi H., Okuda S., et al., (1989), "Prospective evaluation of diagnostic accuracy of gastrofiberscopic biopsy in diagnosis of gastric cancer", *Cancer*, 63: pp. 1415-1420.
108. Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W., et al., (1990), "Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions", *Cancer Research*, 50: pp. 6486-6489.

109. Tocchi A., Costa G., Lepre L., et al., (1998), “The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer”, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 124: pp. 450-455
110. Uchida T., Nguyen L.T., Takayama A., et al., (2009), “Analysis of virulence factors of *Helicobacter pylori* isolated from a Vietnamese population”, *BMC Microbiology*, 9: pp. 175-183.
111. Uchino S., Tsuda H., Maruyama K., et al., (1993), “Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients”, *Cancer*, 72: pp. 3179-3184.
112. Van Ness M., Gregg J., Wang J., Chen M., (2012), “Genetics and molecular pathology of gastric malignancy: Development of targeted therapies in the era of personalized medicine”, *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3): pp. 243-251.
113. Wanebo H.J., Kennedy B.J., Chmiel J., et al., (1993), “Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons”, *Annals of Surgery*, 218: pp. 583-592.
114. Wang Y.K., Gao C.F., Yun T., et al., (2011), “Assessment of ERBB2 and EGFR gene amplification and protein expression in gastric carcinoma by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization”, *Molecular Cytogenetics*, 4(1): pp. 14-19.
115. Warneke V. S., Behrens H.M., Böger C., Becker T., Lordick F., Ebert M. P. A., Röcken C., (2013), “Her2/neu testing in gastric cancer: evaluating the risk of sampling errors”, *Annals of Oncology*, 24: pp. 725–733.
116. Washington K., (2010), “7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach”, *Annals of Surgical Oncology*, 17: pp. 3077-3079.
117. Yan S.Y., Hu Y., Fan J.G., et al., (2011), “Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma”, *World Journal of Gastroenterology*, 17(11): pp. 1501-1506.

118. Yang J., Luo H., Li Y., Li J., Cai Z., Su X., Dai D., Du W., Chen T., Chen M., (2012), "Intratumoral Heterogeneity Determines Discordant Results of Diagnostic Tests for Human Epidermal Growth Factor Receptor HER-2 in Gastric Cancer Specimens", *Cell Biochemistry and Biophysics*, 62(1): pp. 221-228.
119. Yano T., Ochiai A., Doi T., et al., (2006), "Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer", *Oncology Reports*, 15: 65-71.
120. Yasui W., Sumiyoshi H., et al., (1988), "Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas", *Cancer Research*, 48: pp. 137-141.
121. Yatsuya H., Toyoshima H., Tamakoshi A., et al., (2004), "Individual and joint impact of family history and Helicobacter pylori infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study", *British Journal of Cancer*, 91: 929-934.
122. Yeung H.W., Macapinlac H., Karpeh M., et al., (1998), "Accuracy of FDG-PET in gastric cancer. Preliminary experience", *Clinical Positron Imaging*, 1: pp. 213-221.
123. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P., et al., (2009), "Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer", *World Journal of Surgery*, 33: pp. 2112-2118.
124. Ziegler K., Sanft C., Zimmer T., et al., (1993), "Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TNM staging of gastric carcinoma", *Gut*, 34: pp. 604-610.

2.4. Triệu chứng lâm sàng:

Đau thượng vị	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>	Bảng	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>
Gầy sút	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>	Hạch thượng đòn	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>
Buồn nôn và/hoặc Nôn mửa	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>	Hạch nách	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>
Chán ăn	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>	U buồng trứng	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>
Nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>	Hội chứng cận u: (Ghi rõ):	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>
Khó nuốt	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>	Tổng trạng: Phân loại theo Eastern Co-Operative Oncology Group (ECOG)	Độ 0: (Hoạt động đầy đủ) <input type="checkbox"/>
Thiếu máu	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>		Độ I: (Hạn chế ở hoạt động gắng sức) <input type="checkbox"/>
Vàng da, vàng mắt	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>		Độ II: (Không làm bất cứ việc nào > 50% giờ thức) <input type="checkbox"/>
Gan lớn	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>		Độ III: (tự chăm sóc hạn chế; nằm, ngồi >50%) <input type="checkbox"/>
Án thượng vị đau	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>		Độ IV: (Tàn phế) <input type="checkbox"/>
Mảng thượng vị hoặc sờ thấy u	Có: <input type="checkbox"/> Không: <input type="checkbox"/>		Độ V: (Tử vong) <input type="checkbox"/>

2.5. Hình ảnh nội soi:

Ngày nội soi:/...../201.....

Mô tả hình thái khối u:		Phân loại đại thể khối u	
Vị trí:	Tâm vị: <input type="checkbox"/>	+ <i>Theo Borrmann</i>	Polyp: <input type="checkbox"/>
	Phình vị: <input type="checkbox"/>		Nấm: <input type="checkbox"/>
	Thân vị, bờ cong lớn: <input type="checkbox"/>		Loét: <input type="checkbox"/>
	Bờ cong nhỏ: <input type="checkbox"/>		Thâm nhiễm: <input type="checkbox"/>
	Hang vị, môn vị: <input type="checkbox"/>		
	Khác <input type="checkbox"/>		

a. Cận lâm sàng:

CTM		Siêu âm bụng	<i>Dạ dày:</i>
HC	$.10^{12}/L$		<i>Gan:</i>
Hb	g/L		<i>Hạch ổ bụng</i>
Hct	%		<i>Khác</i>
Huyết thanh khác		CT scan	<i>Dạ dày:</i>
CEA			<i>Hạch ổ bụng:</i>
CA 19-9			<i>Dịch ổ bụng:</i>
CA 72-4			<i>Khác:</i>
X quang tim phổi			

2.7. Kết quả phẫu thuật (nếu có):

a. Mô tả khối u	Vị trí:
	Kích thước:
	Xâm lấn:
	Hạch:
	Di căn
b. Phân loại TNM khối u	Khối u: Tis <input type="checkbox"/> .T ₁ : <input type="checkbox"/> .T ₂ : <input type="checkbox"/> .T ₃ : <input type="checkbox"/> .T _{4a} : <input type="checkbox"/> T _{4b} : <input type="checkbox"/>
	Hạch: N0: <input type="checkbox"/> N1: <input type="checkbox"/> N2: <input type="checkbox"/> N3: <input type="checkbox"/>
	Di căn: M0: <input type="checkbox"/> M1: <input type="checkbox"/>
	Giai đoạn bệnh: I: <input type="checkbox"/> . II <input type="checkbox"/> . III: <input type="checkbox"/> . IV: <input type="checkbox"/>
c. Ghi chú khác	

PHỤ LỤC 2
1. DANH SÁCH BỆNH NHÂN ĐƯỢC LẤY MẪU
TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Stt	Họ và tên	Tuổi	Giới	Chỗ ở	Mã số sinh thiết
1	Nguyễn thị U.	79	Nữ	Phong Điền, Thừa Thiên Huế	13602
2	Nguyễn thị L.	41	Nữ	Vĩnh Linh, Quảng Trị	13621
3	Nguyễn Văn H.	50	Nam	Phú Nhuận, Thành phố Huế	14062
4	Trương Đức H.	72	Nam	Gio Linh, Quảng trị	14206
5	Trần Thanh H.	46	Nam	Phước Vĩnh, Thành phố Huế	14219
6	Nguyễn thị H.	92	Nữ	Phú Hoà, Thành phố Huế	14230
7	Phan Đức L.	58	Nam	Xuân Phú, Thành phố Huế	14237
8	Trần Đăng Đ.	71	Nam	Gio Linh, Quảng trị	14294
9	Nguyễn Đức B.	47	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	14311
10	Nguyễn Sỹ Ph.	58	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	14365
11	Lê thị Ch.	61	Nữ	Phú Lộc, Thừa Thiên Huế	14422
12	Mai H.	53	Nam	Quảng Điền, Thừa Thiên Huế	14468
13	Trần Xuân L.	46	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	14477
14	Võ Doãn S.	50	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	14538
15	Trần V.	46	Nam	Hương Trà, Thừa thiên Huế	14708
16	Nguyễn K.	60	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	14722
17	Bùi Văn A.	26	Nam	Gio Linh, Quảng Trị	14976

18	Nguyễn thị N.	55	Nữ	Lệ Thủy, Quảng Bình	14824
19	Lê Ch.	85	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	14963
20	Lê T.	35	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	14987
21	Nguyễn Bá Ch.	58	Nam	Hương Hóa, Quảng Trị	15020
22	Nguyễn thị Ph.	66	Nữ	Phú Lộc, Thừa Thiên Huế	15194
23	Nguyễn Phước V.	57	Nam	Hương thủy, Thành phố Huế	15314
24	Nguyễn T.	62	Nam	Thuận Thành, Thành phố Huế	15371
25	Văn Ch.	72	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	15403
26	Lê Ngọc Tr.	50	Nam	Phong Điền, Thừa Thiên Huế	15490
27	Cao thị H.	49	Nữ	Etu, Đắc Lắc	15560
28	Nguyễn Thị Th.	56	Nữ	Phú Lộc, Thừa Thiên Huế	15839
29	Nguyễn thị N.	66	Nữ	Triệu Phong, Quảng trị	15954
30	Nguyễn văn M.	40	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	15978
31	Hoàng thị L.	72	Nữ	Triệu Phong, Quảng Trị	16005
32	Văn Bá S.	79	Nam	Quảng Điền, Thừa Thiên Huế	16083
33	Nguyễn văn Th.	63	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	16096
34	Nguyễn L.	76	Nam	Phú Lộc, Thừa Thiên Huế	16116
35	Phan Đình Ch.	74	Nam	An Đông, Thành phố Huế	16144
36	Võ Ph.	53	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	16323
37	Mai Nh.	56	Nam	Buôn Ma Thuộc, Đắc Lắc	16406
38	Mai Văn Th.	41	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	16419

39	Nguyễn Quốc H.	52	Nam	Đông Hà, Quảng trị	16486
40	Nguyễn Văn C.	77	Nam	Vĩnh Linh, Quảng Trị	16613
41	Đặng T.	68	Nam	Phú Vang, Thừa Thiên Huế	16704
42	Phan thị L.	43	Nữ	Hải Lăng, Quảng Trị	16768
43	Mai Văn Th.	46	Nam	Bố Trạch, Quảng Bình	16830
44	Nguyễn Đ.	60	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	16988
45	Trần Hữu T.	77	Nam	Thuận An, Phú Vang, Thành phố Huế	17480
46	Lê Chiêu Nh.	73	Nam	Kim Long, Thành phố Huế	17518
47	Đỗ Công B.	80	Nam	Đồng Hới, Quảng Bình	17574
48	Phan Văn H.	72	Nam	Bố Trạch, Quảng Bình	17822
49	Bùi A.	48	Nam	Chư Pưh, Gia lai	17861
50	Võ Quốc T.	53	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	18151
51	Hoàng Đình D.	53	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	18186
52	Đỗ N.	71	Nam	Phường Đức, Thành phố Huế	18193
53	Võ thị Kim C.	46	Nữ	Hải Lăng, Quảng Trị	18294
54	Trương thị Đ.	74	Nữ	Phú Vang, Thừa Thiên Huế	18329
55	Lê thị Th.	68	Nữ	Quảng Ninh, Quảng Bình	18474

Xác nhận
PHÒNG KẾ HOẠCH
TỔNG HỢP

Xác nhận
KHOA GIẢI PHẪU BỆNH

Xác nhận
TRUNG TÂM NỘI SOI
TIÊU HÓA

PHỤ LỤC 2
2.DANH SÁCH BỆNH NHÂN ĐƯỢC LẤY MẪU
TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Stt	Họ và tên	Tuổi	Giới	Chỗ ở	Mã số sinh thiết
1	Phạm Quang Tr.	42	Nam	Bố Trạch, Quảng Bình	11/1382
2	Hồ Thanh S.	41	Nam	Phú Vang, Thừa Thiên Huế	11/1383
3	Nguyễn Văn Ng.	46	Nam	Bình Sơn, Quảng Ngãi	11/1433
4	Cao Thị Ch.	62	Nữ	Phong Điền, Thừa Thiên Huế	11/1556
5	Nguyễn Minh Ng.	56	Nam	Xuân Hòa, Quảng Bình	11/1606
6	Nguyễn Văn B.	80	Nam	Lệ Thủy, Quảng Bình	11/1689
7	Hồ Đ.	75	Nam	Bạch đằng, Phú Hiệp, Thừa Thiên huế	11/1736
8	Trần Xuân Đ.	65	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	11/1969
9	Lê Quang H.	76	Nam	An cựu, Thành phố Huế	11/2022
10	Trương Minh Q.	59	Nam	Hải Lăng, Quảng Trị	11/2112
11	Nguyễn Thị L.	59	Nữ	Quảng Điền, Thừa Thiên Huế	11/2161
12	Phan Văn N.	52	Nam	Hương Trà, Thừa Thiên Huế	11/2372
13	Lê Thị X.	67	Nữ	Đông Hới, Quảng Bình	11/2488
14	Cáp Thị L.	56	Nữ	Hải Lăng, Quảng Trị	11/2550
15	Trần Đ.	57	Nam	Quảng Điền, Thừa Thiên Huế	11/2554
16	Trần Đức H.	73	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	11/2972
17	Kiều X.	52	Nam	Bình Sơn, Quảng Ngãi	11/3132

18	Nguyễn Đ.	51	Nam	Phong Điền, Thừa Thiên Huế	11/3187
19	Nguyễn Văn K.	78	Nam	Tam Kỳ, Quảng Nam	11/3188
20	Ngô Đình D.	40	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	11/3452
21	Trần Thị Th.	50	Nữ	Quảng Trạch, Quảng Bình	11/3769
22	Nguyễn Thị Ch.	62	Nữ	Kỳ Anh, Hà Tĩnh	11/3960
23	Trần Hữu Th.	56	Nam	Buôn Ma Thuộc, Đắk Lắk	11/3995
24	Nguyễn Thị T.	69	Nữ	Mộ Đức, Quảng Ngãi	11/4252
25	Nguyễn Thị Thu Ng.	27	Nữ	Hải Lăng, Quảng Trị	11/4253
26	Lê Công N.	81	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	11/4266
27	Nguyễn Văn C.	74	Nam	Phú Vang, Thừa Thiên Huế	11/4559
28	Phạm Quang B.	46	Nam	Triệu Phong, Quảng Trị	11/4606
29	Nguyễn Quốc Kh.	50	Nam	Quảng Trạch, Quảng Bình	11/4887
30	Lê Tiến D.	63	Nam	Quảng Ninh, Quảng Bình	11/5011
31	Lê Văn V.	58	Nam	Hương Thủy, Thừa Thiên Huế	11/5026
32	Phạm Thị T.	47	Nữ	Phú Vang, Thừa Thiên Huế	11/5027
33	Phan Thị S.	63	Nữ	Tư Nghĩa, Quảng Ngãi	11/5078
34	Nguyễn Văn B.	59	Nam	Đại Lộc, Quảng Nam	11/5453
35	Huỳnh Tr.	26	Nam	Đại Lộc, Quảng Nam	11/5515

Xác nhận
PHÒNG KẾ HOẠCH
TỔNG HỢP

Xác nhận
KHOA GIẢI PHẪU BỆNH

Xác nhận
KHOA NỘI SOI