

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

TRẦN NGỌC THỤY

**NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ CỦA CÁC DẤU ẮN C-MET,
HER2, PCNA VÀ ĐỐI CHIẾU VỚI LÂM SÀNG, NỘI SOI,
MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ
TUYẾN DẠ DÀY**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI NGUYÊN – NĂM 2024

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

TRẦN NGỌC THỤY

**NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ CỦA CÁC DẤU ẮN C-MET,
HER2, PCNA VÀ ĐỐI CHIẾU VỚI LÂM SÀNG, NỘI SOI,
MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ
TUYÊN DẠ DÀY**

Chuyên ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

ph
Nguyễn Phú Hùng

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Dương Hồng Thái

D.H. Thái

PGS.TS. Nguyễn Phú Hùng

THÁI NGUYÊN – NĂM 2024

LỜI CAM ĐOAN

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

Tác giả

Trần Ngọc Thụy

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các thầy cô, đồng nghiệp, bạn bè và những người thân trong gia đình.

Tôi xin trân trọng cảm ơn

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo, Bộ môn Nội, Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên.

Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch tổng hợp, Khoa Giải phẫu bệnh bệnh viện K Hà Nội.

Phòng thí nghiệm U1053 - Viện quốc gia về khoa học Sức khỏe và Nghiên cứu Y học – Bordeaux, Cộng Hòa Pháp.

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS. Dương Hồng Thái, PGS.TS. Nguyễn Phú Hùng hai người thầy đã luôn động viên, dìu dắt, dành nhiều thời gian quý báu trực tiếp hướng dẫn và giúp đỡ tôi từng bước trưởng thành trên con đường nghiên cứu khoa học và hoàn thành luận án.

Cuối cùng tôi xin cảm ơn Cha mẹ, vợ, anh chị em trong gia đình, những người luôn ở bên, ủng hộ, động viên, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu của mình.

Thái Nguyên, ngày tháng năm

Trần Ngọc Thụy

MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Hiệp hội ung thư Mỹ)
DFS	: Disease-free survival (thời gian sống thêm không bệnh)
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)
HE	: Hematoxylin-Eosin
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2)
HGF	: Hepatocyte growth factor (Yếu tố tăng trưởng tế bào gan)
H. pylori	: Helicobacter pylori
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
OS	: Overall survival (thời gian sống thêm toàn bộ)
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen (Kháng nguyên nhân tăng sinh)
RTK	: Receptor tyrosine kinases
SISH	: Silver in-situ hybridization (Lai tại chỗ tăng màu bạc)
TCYTTG	: Tổ chức y tế thế giới
TNM	: Tumor–Node–Metastasis (Khối u – Hạch – Di căn)
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTBMDD	: Ung thư biểu mô dạ dày
UTBMT	: Ung thư biểu mô tuyến
UTDD	: Ung thư dạ dày
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu)

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iii
MỤC LỤC	iv
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	viii
DANH MỤC HÌNH	xi
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG I: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Dịch tễ ung thư dạ dày	3
1.1.1. Trên thế giới	3
1.1.2. Việt Nam	4
1.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư dạ dày	4
1.2.1. Helicobacter pylori	4
1.2.2. Yếu tố môi trường	5
1.2.3. Yếu tố khác	6
1.3. Cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày	6
1.4. Phân loại ung thư dạ dày	7
1.4.1. Vị trí	8
1.4.2. Hình ảnh đại thể	8
1.4.3. Vi thể.....	9
1.5. Chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày	13
1.5.1. Triệu chứng lâm sàng	13
1.5.2. Triệu chứng cận lâm sàng	14
1.5.3. Điều trị ung thư dạ dày	16
1.6. Hóa mô miễn dịch trong UTDD	18
1.7. C-MET, HER2, PCNA và sự bộc lộ của chúng trong ung thư dạ dày	19

1.7.1. C-MET trong ung thư dạ dày	19
1.7.2. HER2 trong ung thư dạ dày	25
1.7.3. PCNA trong ung thư dạ dày.....	28
1.8. Các nghiên cứu có liên quan	33
1.8.1. Các nghiên cứu trong nước có liên quan	33
1.8.2. Các nghiên cứu quốc tế có liên quan	33
CHƯƠNG II: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	39
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.3.2. Cỡ mẫu	40
2.3.3. Phương tiện nghiên cứu	40
2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	41
2.4. Chỉ số và biến số nghiên cứu	46
2.4.1. Tên các biến số và chỉ số nghiên cứu.....	46
2.4.2. Định nghĩa và giải thích các biến số và chỉ số nghiên cứu	47
2.5. Đạo đức nghiên cứu	60
2.6. Xử lý số liệu	60
CHƯƠNG III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	62
3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ung thư dạ dày	62
3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	62
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu	63

3.1.3. Đặc điểm hình ảnh nội soi.....	65
3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học.....	66
3.1.5. Đặc điểm giai đoạn ung thư dạ dày.....	68
3.2. Sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong ung thư dạ dày	69
3.3. Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm lâm sàng hình ảnh nội soi và mô bệnh học.....	74
3.3.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với giới tính	74
3.3.2. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với tuổi.....	75
3.3.3. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA đặc điểm lâm sàng.....	76
3.3.4. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với hình ảnh nội soi	80
3.3.5. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm mô bệnh học ...	82
3.3.6. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm giai đoạn ung thư.....	88
CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN.....	92
4.1. Đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ung thư dạ dày	92
4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	92
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng	93
4.1.3. Đặc điểm hình ảnh nội soi.....	95
4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học.....	96
4.2. Sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong UTDD	98
4.2.1. Sự biểu lộ của C-MET trong UTDD.....	98
4.2.2. Sự biểu lộ của HER2 trong UTDD	100
4.2.3. Sự biểu lộ của PCNA trong UTDD	101
4.2.4. Sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong UTDD	103

4.3. Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học.....	105
4.3.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với giới tính	105
4.3.2. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với tuổi.....	107
4.3.3. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với triệu chứng lâm sàng	109
4.3.4. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm nội soi.....	110
4.3.5. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm mô bệnh học ...	112
4.3.6. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với giai đoạn ung thư.....	120
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ	126
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Phân loại ung thư dạ dày của TCYTTG năm 2019	50
Bảng 2.2. Các giai đoạn TNM của ung thư dạ dày	56
Bảng 2.3. Giai đoạn bệnh ung thư dạ dày	57
Bảng 2.4. Điểm hóa mô miễn dịch cho biểu hiện C-MET trong UTDD.....	58
Bảng 2.5. Điểm hóa mô miễn dịch cho biểu hiện PCNA trong UTDD	59
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân UTDD.....	62
Bảng 3.2. Tiền sử bệnh lý dạ dày của bệnh nhân UTDD	63
Bảng 3.3. Lý do bệnh nhân vào viện.....	63
Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD	64
Bảng 3.5. Phân loại mô bệnh học UTDD theo Lauren	66
Bảng 3.6. Phân loại mô bệnh học UTDD theo Tổ chức Y tế Thế giới 2019.....	66
Bảng 3.7. Đặc điểm giai đoạn của bệnh nhân UTDD theo AJCC 2017	68
Bảng 3.8. Sự biểu lộ của C-MET trong ung thư dạ dày	69
Bảng 3.9. Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư dạ dày.....	70
Bảng 3.10. Sự biểu lộ của PCNA trong ung thư dạ dày	72
Bảng 3.11. Sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong ung thư dạ dày ..	73
Bảng 3.12. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giới tính bệnh nhân.....	74
Bảng 3.13. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giới tính bệnh nhân	74
Bảng 3.14. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giới tính bệnh nhân.....	74
Bảng 3.15. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với tuổi bệnh nhân	75
Bảng 3.16. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với tuổi bệnh nhân.....	75
Bảng 3.17. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với tuổi bệnh nhân	76
Bảng 3.18. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với triệu chứng lâm sàng	76
Bảng 3.19. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với triệu chứng lâm sàng.....	77
Bảng 3.20. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với triệu chứng lâm sàng	78
Bảng 3.21. Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với triệu chứng	

lâm sàng.....	79
Bảng 3.22. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm hình ảnh nội soi.....	80
Bảng 3.23. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi	80
Bảng 3.24. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm hình ảnh nội soi.....	81
Bảng 3.25. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm hình ảnh nội soi	81
Bảng 3.26. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren.....	82
Bảng 3.27. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG	82
Bảng 3.28. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET độ biệt hóa khối u	83
Bảng 3.29. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren.....	83
Bảng 3.30. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG	84
Bảng 3.31. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 độ biệt hóa khối u.....	84
Bảng 3.32. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo Phân loại Lauren.....	85
Bảng 3.33. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG	85
Bảng 3.34. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với độ biệt hóa khối u.....	86
Bảng 3.35. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren	86
Bảng 3.36. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG.....	87
Bảng 3.37. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với độ biệt hóa khối u	87
Bảng 3.38. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giai đoạn ung thư.....	88

Bảng 3.39. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư	89
Bảng 3.40. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giai đoạn ung thư.....	90
Bảng 3.41. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với giai đoạn ung thư.....	91

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi, giới tính đối với ung thư dạ dày năm 2020. Nguồn: GLOBOCAN 2020	3
Hình 1.2. Số ca ung thư mắc mới Việt Nam 2020	4
Hình 1.3. Cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày	7
Hình 1.4. Tổ hợp tín hiệu C-MET	21
Hình 1.5. Con đường dẫn tín hiệu HGF/ C-MET và các chiến lược can thiệp điều trị	25
Hình 1.6. Liệu pháp nhắm đích trastuzumab trong ung thư	28
Hình 1.7. Cấu trúc PCNA	29
Hình 2.1. Máy cắt Microtome Leica RM 2245.....	41
Hình 2.2. Hệ thống phân loại đại thể ung thư dạ dày của Borrmann	49
Hình 2.3. Phân loại ung thư biểu mô dạ dày theo Lauren	50
Hình 2.4. UTBMT thể ống nhỏ	52
Hình 2.5. UTBMT thể nhày	52
Hình 2.6. UTBMT thể nhú	53
Hình 2.7. UTBM thể tế bào nhẵn	53
Hình 2.8. UTBMTDD biệt hóa cao	54
Hình 2.9. UTBMTDD biệt hóa vừa	54
Hình 2.10. UTBMTDD biệt hóa thấp	55
Hình 3.1. Sự biểu hiện C-MET (0 và 1+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD	69
Hình 3.2. Sự biểu hiện C-MET (2+ và 3+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD	70
Hình 3.3. Sự biểu hiện HER2 (0 và 1+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD.....	71
Hình 3.4. Sự biểu hiện HER2 (2+ và 3+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD	71
Hình 3.5. Sự biểu hiện PCNA (0 và 1+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD.....	72
Hình 3.6. Sự biểu hiện PCNA (2+ và 3+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD.....	73

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Thời gian từ khi bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên.....	64
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể UTDD theo phân loại Borrmann.....	65
Biểu đồ 3.3. Phân loại độ biệt hoá UTDD	67

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một bệnh ung thư thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao trên thế giới. Trong năm 2020 có hơn một triệu ca ung thư dạ dày mắc mới và ước tính có khoảng 769.000 ca tử vong, đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc và thứ 4 về tỷ lệ tử vong trên toàn cầu do ung thư [106]. Tại Việt Nam, số ca ung thư dạ dày mắc mới là 17906 trường hợp trong năm 2020 [54]. Tỷ lệ tử vong do ung thư dạ dày cho cả nam và nữ đứng thứ ba trong các bệnh ung thư ở Việt Nam, sau ung thư gan và ung thư phổi [54]. 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. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm trung bình chỉ khoảng 10% [73].

Một trong những liệu pháp điều trị ung thư được đặc biệt quan tâm hiện nay là điều trị nhắm đích các phân tử liên quan đến cơ chế phát sinh ung thư. Điển hình là HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2) đã được chỉ ra là có biểu lộ quá mức cũng như liên quan đến tiên lượng xấu trong nhiều loại ung thư khác nhau trong đó có ung thư dạ dày [60]. Tương tự như vậy, C-MET là một protein quan trọng trong con đường tín hiệu tăng trưởng biểu mô của tế bào ung thư dạ dày. Sự biểu lộ quá mức của C-MET đã được chỉ ra là có liên quan tới tiên lượng xấu và là đích hứa hẹn trong điều trị ung thư dạ dày [19]. Bên cạnh đó, PCNA (Proliferating cell nuclear antigen - Kháng nguyên nhân tăng sinh) được biết đến như một protein giữ vai trò quan trọng trong sự phân chia, tăng trưởng của tế bào. Rối loạn sự biểu hiện của PCNA đã được tìm thấy trong nhiều dạng ung thư khác nhau. Biểu lộ PCNA cao có liên quan với các đặc điểm lâm sàng và được cho là một chỉ số tiên lượng ở bệnh nhân ung thư dạ dày [129].

Trong những năm gần đây, hóa mô miễn dịch đã có bước phát triển vượt bậc đóng góp đáng kể vào thực tiễn điều trị ung thư dạ dày. Hoá mô miễn dịch cũng đã được ứng dụng rộng rãi trong điều trị cũng như trong nghiên cứu tại

Việt Nam điển hình như trường hợp của HER2. Tuy nhiên những nghiên cứu về dấu ấn C-MET và PCNA trên các bệnh nhân ung thư dạ dày của Việt Nam còn chưa được đề cập nhiều. Và sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào được công bố. Ngoài ra xét nghiệm hóa mô miễn dịch hiện nay vẫn còn tốn kém, chưa được thực hiện một cách phổ biến cho tất cả các bệnh nhân. Do đó cần có thêm những thông tin về mối liên quan giữa sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với một số xét nghiệm được thực hiện phổ biến hơn để gián tiếp tiên lượng cũng như lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp với bệnh nhân ung thư dạ dày. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu sự biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2, PCNA và đối chiếu với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày”** với mục tiêu:

1. *Nghiên cứu sự biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2, PCNA ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày nhuộm bằng hóa mô miễn dịch.*
2. *Đối chiếu sự biểu lộ các dấu ấn C-MET, HER2, PCNA với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày.*

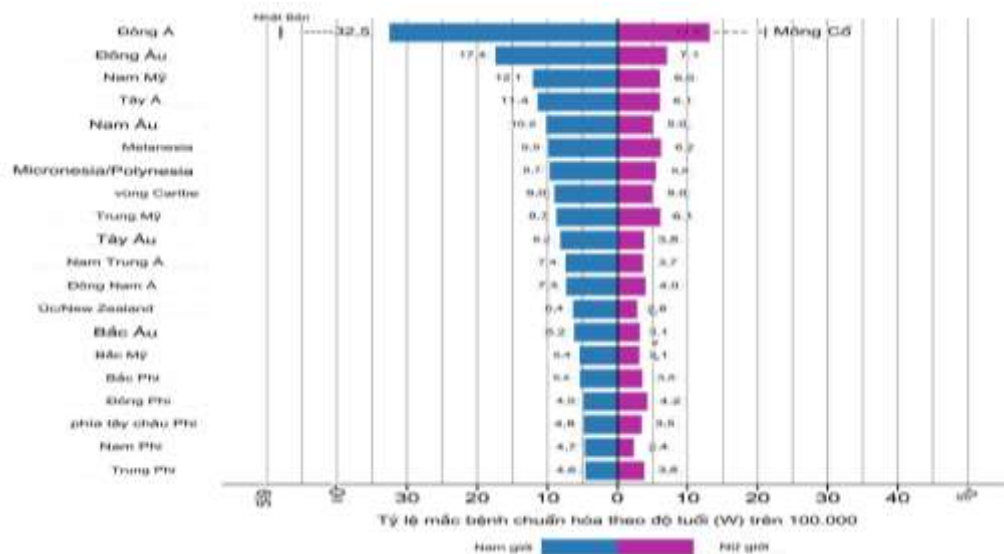
CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tế ung thư dạ dày

1.1.1. Trên thế giới

Ung thư dạ dày hiện nay vẫn là một loại ung thư quan trọng trên toàn thế giới. Nó là nguyên nhân gây ra hơn một triệu ca mắc mới vào năm 2020 và ước tính có khoảng 769.000 ca tử vong (tương đương với cứ 13 ca tử vong trên toàn cầu thì có một ca do UTDD), xếp thứ năm về tỷ lệ mắc và thứ tư về tỷ lệ tử vong trên toàn cầu [106]. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới trung bình cao gấp 2 lần so với nữ giới (lần lượt là 15,8 và 7,0 trên 100.000) với sự khác biệt giữa các quốc gia. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là ở khu vực các nước Đông Á với cả nam và nữ (lần lượt là 32,5 và 13,2); nam giới cư trú tại Nhật Bản (48,1), Mông Cổ (47,2) và Hàn Quốc (39,7) có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất thế giới. Tỷ lệ mắc thấp nhất ở khu vực Châu Phi với tỷ lệ mắc < 5 trên 100.000. Gánh nặng hàng năm của ung thư dạ dày được dự đoán sẽ tăng lên 1,8 triệu ca mắc mới và 1,3 triệu ca tử vong vào năm 2040 [86]. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm ở giai đoạn sớm là 77,7%, trong khi giai đoạn tiến triển là 10,2% [73].



Hình 1.1. Tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi, giới tính đối với ung thư dạ dày năm 2020. Nguồn: GLOBOCAN 2020 [106].

1.1.2. Việt Nam



Hình 1.2. Số ca ung thư mắc mới Việt Nam 2020 [54]

Một trong những nguyên nhân gây ung thư dạ dày nói riêng và ung thư nói chung là vấn đề ô nhiễm thực phẩm đang ở mức báo động tại Việt Nam. Theo công bố của Cơ quan nghiên cứu ung thư Quốc tế (IARC: International Agency for Research on Cancer) năm 2020, Việt Nam thuộc nhóm nước có tỷ lệ mắc ung thư dạ dày cao nhất thế giới. Với dân số hơn 97 triệu người có 182.563 trường hợp mắc mới ung thư trong năm 2020. Trong đó ung thư dạ dày lên đến 17.906 ca mắc mới chiếm 9,8% đứng thứ 4 sau ung thư gan, phổi và ung thư vú [54].

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

Ung thư dạ dày là một bệnh đa yếu tố, hậu quả của tương tác phức tạp giữa yếu tố cơ thể với môi trường, trong đó đáng lưu ý nhất là tình trạng nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [27], [35].

1.2.1. *Helicobacter pylori*

H. pylori được phát hiện vào năm 1982 bởi hai nhà khoa học Australia Robin Warren và Barry Marshall. Năm 1994, *H. pylori* được công nhận là tác nhân ung thư loại I, và hiện nay nó được xem là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất của các loại ung thư liên quan đến lây nhiễm [93].

Khoảng một nửa dân số thế giới, xấp xỉ 4,4 tỷ người bị nhiễm *H. Pylori*. Trong đó tỷ lệ nhiễm *H. pylori* thấp nhất là ở Thụy Sĩ (18,9%) cao nhất là

Nigeria (87,7%) [49]. Mối liên hệ giữa *H. pylori* và UTDD là vấn đề được các nhà nghiên cứu tranh luận trong nhiều năm. Một nghiên cứu từ Nhật Bản trên 1526 bệnh nhân kết luận rằng nhiễm *H. pylori* có liên quan đáng kể với nguy cơ phát triển UTDD [111]. Các nghiên cứu ngẫu nhiên cũng chỉ ra rằng việc tiêu diệt *H. pylori* sẽ làm giảm đáng kể sự xuất hiện của các tổn thương tiền ung thư, cung cấp thêm cho chúng ta bằng chứng thấy rằng *H. pylori* có ảnh hưởng đến giai đoạn sớm của UTDD [85]. Từ đó ta thấy rằng, *H. pylori* có vai trò trong sự phát triển của ung thư dạ dày và các liệu pháp chống *H. pylori* có thể là một biện pháp hiệu quả để phòng ngừa ung thư dạ dày.

Các yếu tố độc lực liên quan đến cơ chế bệnh học của *H.pylori* bao gồm CagA, độc tố tế bào A (VacA), protease HtrA, lipopolysaccharide (LPS) và một số yếu tố khác. Trên thực tế CagA là một trong những yếu tố được nghiên cứu nhiều nhất. Theo một nghiên cứu của Trần Văn Huy, tác giả thấy rằng tỷ lệ CagA (+) ở bệnh nhân UTDD là 58% và ở nhóm chứng là 10% ($p=0,0001$), với OR = 12,43; tỷ lệ VacA (+) ở nhóm UTDD là 52%, so với nhóm chứng là 15% ($p=0,0002$), với OR = 6,14 [8].

1.2.2. 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*.

- Một chế độ ăn uống cân bằng được coi là vấn đề quan trọng để tránh viêm dạ dày và UTDD. Nhiều nghiên cứu cho thấy rượu, thực phẩm chế biến sẵn, ăn nhiều muối, ăn nhiều chất béo và thực phẩm có sản phẩm từ động vật (thịt, trứng và sữa) làm tăng nguy cơ mắc bệnh UTDD [80]. Ngoài ra chế độ ăn nhiều ngũ cốc, trái cây, rau, quả hạch và ít muối được cho là làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày [80].

- Sử dụng thuốc lá đã được chứng minh là làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày. Theo một nghiên cứu tổng quan 2020: Đo lường tác động tổng thể cho thấy việc hút thuốc hiện tại làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày lên 61% [97].

- Tiền sử có phẫu thuật cắt dạ dày: Tăng nguy cơ ung thư dạ dày sau phẫu thuật dạ dày. Rủi ro phụ thuộc vào lý do phẫu thuật ban đầu và loại phẫu thuật. Khoảng thời gian giữa phẫu thuật dạ dày ban đầu đối với bệnh lành tính và sự phát triển của ung thư biểu mô gốc dạ dày là khoảng 30 năm hoặc hơn, so với 12 năm nếu đã phẫu thuật ung thư dạ dày trước đó [107].

- Nội tiết tố sinh dục nữ: Tỷ lệ ung thư dạ dày ở nữ thấp hơn đáng kể so với nam [25]. Có thể là do tác dụng bảo vệ của estrogen có thể làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày ở phụ nữ [75], [125]. Nguy cơ ung thư dạ dày giảm xuống khi mãn kinh muộn và tăng khả năng sinh sản. Nguy cơ gia tăng có thể thấy khi dùng thuốc kháng estrogen, ví dụ tamoxifen. Sau khi mãn kinh, tỷ lệ mắc ung thư dạ dày ở phụ nữ tương tự như ở nam giới, nhưng với thời gian trễ hơn từ 10 đến 15 năm [26].

1.2.3. Yếu tố khác

- Yếu tố di truyền: Interleukin (IL)-10 là một cytokine được mã hóa bởi gen *IL10*. IL-10 tiết ra có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh của UTDD và tăng nguy cơ UTDD [32].

- Theo một nghiên cứu của Trung Quốc, nhóm máu A có nguy cơ UTDD cao hơn các nhóm máu khác [131]. Tuy nhiên, vấn đề này khó có thể dự phòng cấp I được nhưng cũng có thể ưu tiên sàng lọc cho những người có nguy cơ cao.

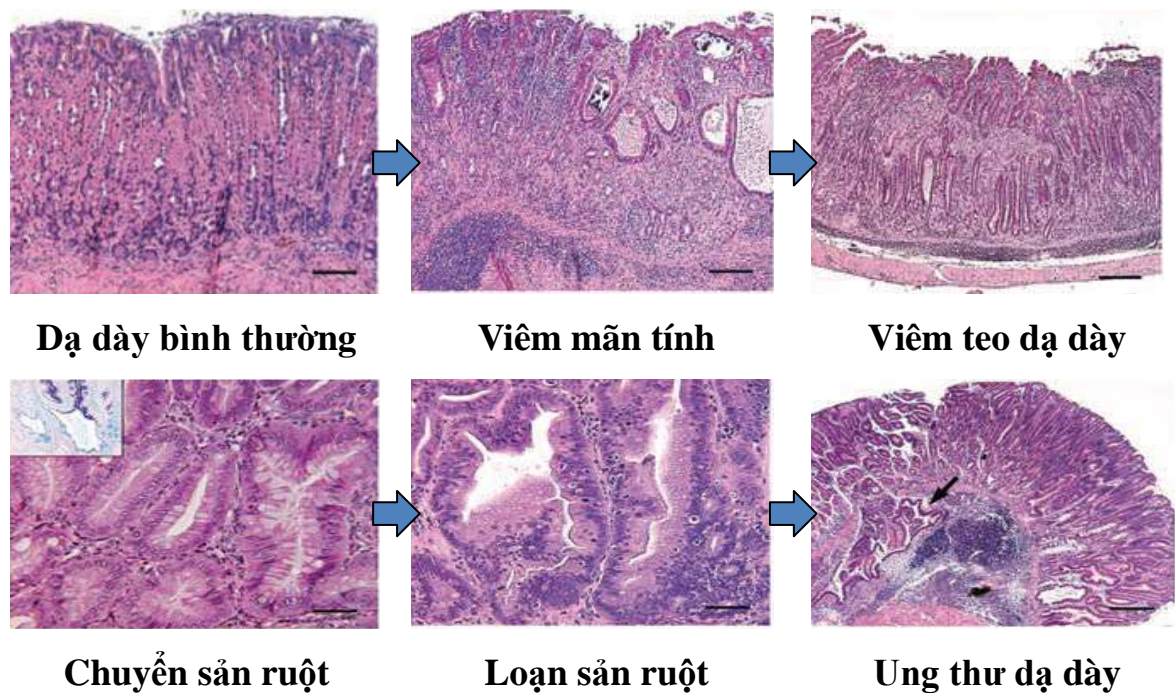
- Polyp dạ dày: Một số loại polyp dạ dày có khả năng ung thư hóa. Tuy vậy trái ngược với đại tràng nơi hầu hết ung thư phát triển từ polyp, hầu hết polyp trong dạ dày có nguy cơ ác tính thấp. Tuy nhiên, polyp dạ dày cũng có thể gây ung thư và có một số yếu tố nguy cơ và cơ chế chung với ung thư dạ dày [113].

1.3. Cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày

Cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày là một quá trình rất phức tạp, bao gồm sự tương tác của nhiều yếu tố như yếu tố di truyền, yếu tố môi trường.

Hiện nay tồn tại nhiều cách khác nhau để giải thích cho sự phát sinh ung thư dạ dày. Giả thuyết mô tả bởi Correa (1975) được chấp nhận rộng rãi để giải thích cho sự phát sinh ung thư dạ dày. Correa đã đề xuất một mô hình nhiều bước của sự phát sinh ung thư dạ dày theo bằng chứng từ các nghiên cứu dịch tễ và lâm sàng [28].

Viêm teo dạ dày là một bước thiết yếu trong quá trình tiến triển thành ung thư dạ dày và Correa cũng chỉ ra mô hình phát sinh ung thư dạ dày theo trình tự: viêm dạ dày mạn tính - viêm teo dạ dày - chuyển sản, loạn sản - ung thư biểu mô dạ dày [28].



Hình 1.3. Cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày [41]

1.4. Phân loại ung thư dạ dày

Hiện có nhiều hệ thống khác nhau được sử dụng để phân loại ung thư dạ dày. Các hệ thống này đều dựa trên đặc điểm giải phẫu và mô bệnh học.

1.4.1. Vị trí

Người ta chia UTDD thành 2 loại là ung thư tâm vị và ung thư không thuộc tâm vị do đặc điểm dịch tễ, bệnh nguyên, mô bệnh học, điều trị và tiên lượng của của hai loại rất khác nhau [139].

UTDD không thuộc tâm vị thường gặp hơn các nước đang phát triển, người da đen và những người có điều kiện kinh tế thấp, trong khi ung thư tâm vị phổ biến hơn ở nước phát triển, người da trắng và những người có điều kiện kinh tế xã hội cao hơn. Tại các nước phát triển, ung thư tâm vị đã tăng đáng kể trong 50 năm qua [77], [118].

Tại một số nước châu Á có nền kinh tế phát triển, tỷ lệ ung thư tâm vị cũng đang tăng. Nghiên cứu của Deans thấy rằng ung thư tâm vị ở Singapore tăng từ 6,3% lên 20,1% trong vòng hơn 20 năm. UTDD không thuộc tâm vị có liên quan nhiều với tình trạng nhiễm *H. pylori* mạn tính, trong khi UTDD tâm vị thường là do liên quan với trào ngược dạ dày thực quản mạn tính. Tiên lượng UTDD tâm vị được cho là xấu hơn UTDD không thuộc tâm vị. Deans nhận thấy thời gian sống thêm trung bình của UTDD tâm vị sau phẫu thuật là 26 tháng, thấp hơn nhiều so với 69 tháng của các trường hợp UTDD không thuộc tâm vị ($p < 0,001$) [34].

1.4.2. Hình ảnh đại thể

1.4.2.1. Phân loại của Borrmann.

Dựa trên hình ảnh đại thể, Borrmann (1926) chia ung thư dạ dày thành 4 typ hiện vẫn đang được sử dụng rộng rãi [36]:

- Typ I (dạng polyp): là những tổn thương lồi vào lòng dạ dày, không có hoại tử hoặc loét lớn. Loại này thường có bờ rõ.

- Typ II (dạng nấm): là những khối u lồi lên, kích thước thay đổi, hình dáng không đều, có những vùng loét. Trên nền tổn thương đôi khi thấy những tổ chức hoại tử có nhiều màu tím, xám, đỏ sẫm hoặc trắng.

- Typ III (dạng loét): là những tổn thương loét không đều, kích thước thay đổi, với bờ rõ, cứng, chắc, gồ lên thẳng góc chứ không xuôi như bờ của typ II.

- Typ 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.

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

Phân loại của Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản cũng chia UTDD thành 4 thể với hình ảnh đại thể tương tự như cách phân loại Borrmann. Trong đó: typ I gọi là dạng khối; typ II là dạng loét; typ III là dạng loét thâm nhiễm; và typ IV là dạng thâm nhiễm lan tỏa [57].

Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản chia UTDD sớm thành 3 thể.

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

- Typ II (thể phẳng hay thể bề mặt): Gồm 3 phân typ như sau:

+ IIa (phẳng gồ): tổ chức ung thư phát triển gồ cao hơn niêm mạc xung quanh. Typ I và typ IIa được phân biệt với nhau dựa trên độ dày tổn thương:

+ IIb (phẳng đẹt): 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.

- Typ III (dạng loét): tổn thương có độ sâu rõ rệt.

1.4.3. Ví thể

Có nhiều hệ thống phân loại đã được đề nghị và đang cùng tồn tại, gây không ít khó khăn trong công tác thực hành cũng như trong việc đánh giá tiên lượng, lựa chọn phương pháp điều trị và trao đổi thông tin giữa các cơ sở y tế với nhau [2]. Đến năm 2000, TCYTTG đưa ra phân loại UTDD đã được sửa

đôi, bao gồm cả phân loại của Lauren và có bổ sung thêm typ mô học ung thư biểu mô tế bào nhỏ và các typ mô bệnh học được mã hóa. Hiện được sử dụng rộng rãi hơn cả là phân loại của TCYTTG năm 2019 [87]. Đây là phân loại mới, chi tiết trong các hệ thống phân loại bao gồm ung thư biểu mô tuyến của dạ dày và các khối u khác ít gặp của dạ dày [87].

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

Phân loại của P. Lauren (1965) dùng để tiên lượng, do phần lớn ung thư dạ dày là ung thư tuyến nên Lauren đã phân loại ung thư tuyến dạ dày thành 3 loại, hay còn gọi là hệ thống D.I.O bao gồm [66]:

- 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. Tế bào u thường chứa không bào nhày ở cực ngọn, có thể có cả chất nhày trong lòng tuyến.

- 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. UTBM thể tế bào nhầy theo phân loại của TCYTTG thuộc nhóm này.

- 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 [71].

Cách phân loại mô bệnh học của Lauren khá đơn giản và đã được sử dụng rộng rãi. Hai thể mô học này có sự khác biệt rõ rệt về đặc điểm dịch tế, bệnh nguyên và tiên lượng [71], [114]. 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. Một số nghiên cứu thấy rằng 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 nhiều so với UTDD thể ruột có thời gian sống thêm trung bình 20,4 tháng ($p = 0,0415$) [67].

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

Ung thư biểu mô hay gặp: UTBM tuyến nhú, UTBM tuyến ống, UTBM tuyến nhày, UTBM tế bào nhẵn, UTBM hỗn hợp [87].

Ung thư biểu mô ít gặp khác: UTBM tuyến vảy, UTBM tế bào vảy, UTBM tuyến dạng gan, UTBM với mô đệm dạng lympho, UTBM thần kinh nội tiết, UTBM tế bào thành...[87]

Đặc điểm vi thể ung thư biểu mô tuyến.

Về mô học, hầu hết UTDD là UTBM tuyến, chiếm khoảng 90%, còn lại là các loại u khác: u mô đệm dạ dày - ruột, u limphô, u Carcinoid...[52].

UTBM tuyến nhú:

Gồm các cấu trúc biểu mô dạng ngón tay với lõi xơ – mạch; các nhú này có thể mảnh và phủ bởi một lớp tế bào biểu mô phủ. Các tế bào u hình trụ hoặc khối, nhân ở cực đáy và thường tiết chất nhày thành những giọt nhỏ.

Một số u cho thấy biệt hoá ống nhưng được xếp loại phụ thuộc vào thể mô học chiếm ưu thế.

UTBM tuyến ống nhỏ:

Gồm có các ống đơn thuần hoặc chia nhánh, đôi khi có các cấu trúc nang nhỏ giống như tuyến hang vị. Các tuyến có thể giãn thành nang và chứa chất nhày hoặc viêm hoại tử. Các tế bào u hình trụ, khối hoặc dẹt và chứa khối lượng chất nhày nội bào khác nhau.

UTBM tuyến nhày:

Các tế bào của khối u này tiết ra chất nhày nội bào và ngoại bào phong phú (>50% khối u), có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Các tuyến thường giãn thành nang và có thể phá vỡ tràn vào tổ chức kẽ tạo thành bể chất nhày, ở đó

các tuyến bị phá vỡ như bơi trong đó. Theo phân loại của TCYTTG về UTDD chia loại u này thành typ biệt hoá rõ: đặc trưng bởi các tuyến bao phủ bởi các tế bào biểu mô chế nhày hình trụ cùng với chất nhày khoảng kẽ và loại kém biệt hoá, gồm các chuỗi hoặc cụm không đều, các tế bào bao quanh bởi chất nhày. Một vài khối u gồm hỗn hợp hai thể trên. Đôi khi gặp các tế bào hình nhẵn, nếu số lượng tế bào nhẵn chiếm $> 50\%$ thì xếp thành UTBM tế bào nhẵn, ngược lại xếp UTBM tuyến nhày.

UTBM tế bào nhẵn:

Là UTBM tuyến có các thành phần tế bào nhẵn nổi trội, chứa chất nhày nội bào (chiếm $>50\%$ các tế bào khối u). Tế bào u này xuất phát từ các khe không bị dị sản hoặc các tế bào vùng cổ tuyến chế nhày tăng sinh thành các tế bào đơn lẻ hoặc thành cụm nhỏ. Tuy nhiên, thường có hỗn hợp các thành phần tuyến và ở lớp sâu hơn của khối u.

UTBM hỗn hợp:

Ung thư biểu mô loại hỗn hợp có đặc điểm hình thái tế bào mô học gồm hỗn hợp thành phần có cấu trúc tuyến có thể hình ống hoặc nhú và thành phần tế bào nhẵn hoặc tế bào kém gắn kết. Mặc dù chưa có sự công bố nào cho thấy sự liên quan về tiên lượng với tỷ lệ các thành phần mô học, các dữ liệu sơ bộ cho thấy bất kỳ trường hợp nào có tế bào nhẵn hoặc tế bào kém gắn kết sẽ có tiên lượng xấu.

Ung thư biểu mô tuyến vảy và tế bào vảy

Ung thư biểu mô tuyến vảy và tế bào vảy bao gồm dưới 1% tất cả các UTBM dạ dày. Chỉ những trường hợp được bao quanh ở tất cả các phía bởi niêm mạc dạ dày mới có thể được chấp nhận, đặc biệt cho những ung thư biểu mô tế bào vảy đơn thuần.

Các bệnh nhân ung thư dạ dày thể ống, thể nhú thường có tiên lượng tốt hơn bệnh nhân thể nhày, thể tế bào nhẵn hoặc thể không biệt hóa. Nghiên cứu

của Lazăr (2009) cho thấy thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư dạ dày thể nhú, thể ống nhỏ dài hơn các thể mô học khác [67].

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 nhẵn, thể không biệt hóa, thường thuộc về nhóm UTDD thể lan tỏa theo phân loại của Lauren.

Độ biệt hóa của ung thư dạ dày

Theo hệ thống phân loại của TCYTTG ung thư dạ dày được chia thành có 3 mức độ biệt hóa khác nhau bao gồm [87]:

- Biệt hóa cao: Cấu trúc tuyến hình dáng rõ ràng, thường giống với biểu mô dị sản (> 95% khối u là tổ chức tuyến)

- Biệt hóa thấp: gồm các tuyến hình dáng không rõ, không đều hoặc thâm nhiễm gồm các tế bào đơn lẻ hoặc những chuỗi tế bào nhỏ (<50% khối u là tổ chức tuyến)

- Biệt hóa vừa: có hình ảnh trung gian giữa biệt hóa cao và biệt hóa thấp. (50-95% khối u là tổ chức tuyến)

Tiên lượng UTDD biệt hóa thấp thường kém hơn UTDD biệt hóa cao. Trong một nghiên cứu của Lazăr thời gian sống thêm trung bình của các bệnh nhân UTDD biệt hóa cao là 60 tháng, biệt hóa vừa là 22,3 tháng trong khi biệt hóa thấp là 11,2 tháng và tỷ lệ sống thêm 5 năm lần lượt là 100%, 25% và 7,7% [67].

1.5. Chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày

1.5.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của ung thư dạ dày nghèo nàn, không đặc hiệu do đó dễ nhầm lẫn với các thay đổi cơ năng lành tính. Khi các triệu chứng rõ ràng thì thường bệnh đã ở giai đoạn muộn.

- Giai đoạn sớm: Các triệu chứng thường không đặc hiệu. Chán ăn đầy bụng khó tiêu hay buồn nôn không hết khi điều trị thông thường. Thiếu máu

thường là thiếu máu nhược sắc hoặc kèm theo chảy máu rỉ rả đi ngoài phân đen. Ngoài ra còn có thể có các triệu chứng như suy nhược mệt mỏi gầy sút cân liên tục không rõ nguyên nhân [4].

- Giai đoạn tiến triển: Các triệu chứng lâm sàng chính thường gặp
- + Đầy hơi ậm ạch khó tiêu
- + Đau thượng vị (thoảng qua có thể có hoặc không liên quan tới bữa ăn).
- + Sút cân không rõ nguyên nhân
- + Chán ăn khó tiêu buồn nôn

Các triệu chứng có thể rõ ràng hơn, đau bụng có thể liên tục, đau nhiều hơn. Dùng các thuốc không đỡ. Có thể sờ thấy khối u thượng vị di động ấn đau. Trong một số trường hợp khối u có thể cố định ấn đau. Trường hợp này thường không có khả năng phẫu thuật triệt căn. Khi ung thư di căn xa hoặc lan tràn ổ bụng có thể u gan, dịch cổ chướng, hạch thượng đòn, u buồng trứng, u phổi. Có khi bệnh nhân đến khám vì biểu hiện trên mà không phát hiện UTDD. Thể trạng suy kiệt khi diễn biến kéo dài. [4].

- Các biến chứng của UTDD như [4]:
- + Hẹp môn vị trong trường hợp ung thư môn vị dạ dày.
- + Thủng dạ dày do ung thư xâm lấn hoại tử gây viêm phúc mạc.
- + Hẹp tâm vị dẫn đến nuốt nghẹn.
- + Xuất huyết dạ dày cấp tính.

1.5.2. Triệu chứng cận lâm sàng

- *Nội soi ống tiêu hóa trên*

Nội soi dạ dày là một sự tiến bộ lớn, là phương pháp tốt nhất để chẩn đoán UTDD, được sử dụng rộng rãi ở các nước công nghệ phát triển giúp cho việc chẩn đoán sớm và điều trị có hiệu quả bệnh UTDD. Nội soi thường tiến hành ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, trên 50 tuổi, giúp sàng lọc UTDD trong cộng đồng. Nội soi kèm sinh thiết được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTDD. Ngoài chẩn đoán xác định UTDD nội soi còn cho phép

chẩn đoán về mặt đại thể (thể loét, thể sùi hay thể thâm nhiễm), vị trí, màu sắc, mức độ thâm nhiễm, hình dạng, kích thước khối u tương đối chính xác, đồng thời còn biết được tình trạng dạ dày (hẹp môn vị, xuất huyết, tổn thương kèm theo), gần đây với những tổn thương nhỏ, có thể nội soi dạ dày để cắt bỏ tổ chức ung thư. Thông qua nội soi ta có thể tiến hành lấy mẫu làm xét nghiệm mô bệnh học trong chẩn đoán UTDD. Nhờ các tiến bộ trong nội soi như nội soi phóng đại, nội soi kết hợp với phương pháp nhuộm màu indigocalmin để chỉ điểm vùng bám sinh thiết...cho độ chính xác cao, phát hiện các tổn thương còn rất nhỏ, giúp cho chẩn đoán sớm UTDD. Ở các nước có tỷ lệ mắc UTDD cao, sàng lọc qua nội soi có thể làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do UTDD [124]. Tuy nhiên, công việc xác định và phân tầng nhóm nguy cơ cao là hết sức cần thiết để đảm bảo hiệu quả và chi phí cho chương trình sàng lọc. Ngoài ra, cần chú ý nhiều hơn so với sự bất bình đẳng về nguồn lực nội soi ở các nước triển khai chương trình lọc dựa trên dân số, đặc biệt là ở các nước phát triển chậm hơn. Với sự phát triển của nhiều nghiên cứu về dấu ấn sinh học, nhiều dấu ấn sinh học phân tử cho thấy có chức năng dự đoán rủi ro sẽ được công nhận và có nhiều nhận định chính xác về UTDD [124].

- Dấu ấn ung thư huyết thanh:

Phương pháp chính để chẩn đoán ung thư dạ dày là nội soi và sinh thiết. Các dấu ấn sinh học khối u huyết thanh thông thường, chẳng hạn như kháng nguyên carcinoembryonic (CEA), kháng nguyên carbohydrate 19-9 (CA19-9), kháng nguyên carbohydrate 72-4 (CA72-4) và kháng nguyên carbohydrate 125 (CA125) đã được báo cáo là hữu ích cho chẩn đoán sớm, xác định tiên lượng và theo dõi sự tái phát trong ung thư dạ dày. Tuy nhiên, hầu hết các dấu ấn sinh học dựa trên huyết thanh này không được khuyến cáo để phát hiện ung thư dạ dày do giới hạn về độ đặc hiệu và độ nhạy trong giai đoạn đầu của ung thư dạ dày [38], [82], [120].

- Chụp cắt lớp vi tính là phương tiện chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn, có thể đánh giá đồng thời giai đoạn tại chỗ và di căn.

- Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging: MRI): Một số nghiên cứu cho rằng MRI đóng một vai trò đáng kể trong giai đoạn tiền phẫu thuật, với độ chính xác dao động từ 71,4% đến 88% đối với phân giai đoạn T. Một phân tích tổng hợp gần đây bao gồm 439 bệnh nhân ung thư dạ dày đã báo cáo rằng độ nhạy và độ đặc hiệu gộp chung của MRI để chẩn đoán giai đoạn T (T3–4 so với T1–2) là 93% và 91%, và giai đoạn N (N0 so với N +), Tương ứng là 86% và 67% [135].

1.5.3. Điều trị ung thư dạ dày

Phẫu thuật: Đây là phương pháp điều trị đầu tiên và chủ yếu đối với các ung thư dạ dày ở giai đoạn sớm. Có thể phẫu thuật cắt bỏ một phần hay toàn bộ dạ dày. 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 [71]. Tại Mỹ bệnh nhân UTDD cao tuổi có tỷ lệ lớn, các bác sĩ phải tối ưu hóa can thiệp phẫu thuật để kéo dài chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trong khi xem xét các bệnh kèm theo [112]. Một nghiên cứu gần đây cho thấy, bệnh nhân UTDD cao tuổi đã trải qua phẫu thuật cắt dạ dày hỗ trợ bằng nội soi có nguy cơ biến chứng thấp hơn, chẳng hạn như tổn thương hô hấp [31].

Xạ trị: UTDD tương đối đề kháng đối với xạ trị [71]. 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 [71].

Hóa trị liệu: Là phương pháp điều trị quan trọng trong UTDD. Nếu ung thư ở giai đoạn sớm, hóa trị liệu dùng để hỗ trợ cho phẫu thuật, tia xạ hoặc cả hai. Tuy nhiên, hầu hết các phác đồ này chỉ cải thiện tiên lượng ở một ít bệnh nhân. Độc tính cao, thời gian đáp ứng ngắn, tỷ lệ đáp ứng thấp là những hạn chế chính của hóa trị.

Liệu pháp miễn dịch được coi là một chiến lược điều trị hiệu quả UTDD. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, nhắm vào các con đường liên quan đến quá trình điều hòa miễn dịch, giúp phá vỡ chu kỳ dung nạp miễn dịch và cho phép tế bào T nhận biết và chống lại các tế bào khối u, từ đó làm tăng phản ứng miễn dịch của tế bào đối với bệnh ung thư và ức chế sự trốn tránh miễn dịch do tế bào ung thư gây ra [130].

Điều trị nhắm đích trong ung thư dạ dày

Điều trị đích là một trong những tiến bộ mới hiện nay trong điều trị ung thư nói chung và UTDD nói riêng. Điều trị đích sử dụng thuốc tác động vào gen hay protein chuyên biệt có ở tế bào ung thư liên quan đến sự phát triển khối u. Phương pháp hóa trị liệu đang sử dụng hiện nay có ảnh hưởng đến tất cả các tế bào trong cơ thể, trong khi liệu pháp điều trị nhắm đích các loại thuốc hoặc các hóa chất có con đường đặc biệt khác (ví dụ, các protein hệ miễn dịch được phát triển trong phòng thí nghiệm) để tấn công chọn lọc vào các tế bào UTDD. Mục tiêu của điều trị nhắm đích là can thiệp vào các gen hoặc protein liên quan đến sự phát triển của khối u để ngăn chặn sự phát triển của bệnh.

Phương pháp điều trị nhắm đích đầu tiên là tamoxifen được chấp thuận vào năm 1970 [59]. Tuy nhiên không phải tất cả các loại ung thư đều có thể được điều trị bằng phương pháp điều trị nhắm đích. Điều trị trúng đích có thể dùng độc lập hoặc phối hợp với các phương pháp điều trị khác như: phẫu thuật, xạ trị, hóa chất nhằm kéo dài thời gian sống và giảm bớt tác dụng phụ cho bệnh nhân. Một số phương pháp điều trị nhắm trúng đích:

Trastuzumab

Trastuzumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp, có tác dụng liên kết đặc hiệu với phần bên ngoài của thụ thể HER2, tham gia vào tương tác thụ thể - thụ thể nên có vai trò điều hòa sự biệt hóa, sự tăng trưởng, sự tăng sinh. Tác dụng độc của trastuzumab xảy ra ở tế bào có HER biểu hiện quá mức mà ít

ảnh hưởng đến tế bào bình thường. Hiện tại, trastuzumab là loại thuốc nhắm mục tiêu phân tử duy nhất được chấp nhận trong liệu pháp đầu tay, kết hợp với cisplatin và fluoropyrimidine, để điều trị bệnh nhân UTDD biểu hiện quá mức HER2 [94].

Một nghiên cứu sử dụng trastuzumab kết hợp hóa chất điều trị UTDD hoặc ung thư vị trí tiếp nối dạ dày - thực quản tiến triển có bộc lộ thụ thể HER2 (+). Kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ là 13,5 tháng so với nhóm điều trị hóa chất đơn thuần là 11,1 tháng [20].

Liệu pháp chống VEGF

Yếu tố phát triển nội mạc mạch máu có thụ thể (VEGFR) liên quan đến tiên lượng xấu trong UTDD giai đoạn có thể mổ được. Ramucirumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của lớp IgG1 gắn với các VEGFR-2, ngăn chặn kích hoạt thụ thể. Nhiều nghiên cứu thấy rằng, hóa trị kết hợp với thuốc kháng VEGFR (ramucirumab và apatinib) trong điều trị UTDD giúp cải thiện kết quả điều trị và khuyến cáo thuốc kháng VEGFR nên được dùng trong điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn [84].

1.6. Hóa mô miễn dịch trong UTDD

Hóa mô miễn dịch là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt, sử dụng kháng thể đặc hiệu để xác định sự hiện diện của các kháng nguyên tương ứng trên các lát cắt mô học hoặc trên các loại tế bào có trong mô 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 cầu nối Avidin-Biotin (Avidin-Biotin conjugate), (phương pháp ABC): KN mô + KT thứ nhất + KT thứ hai gắn phức hợp Avidin, Biotin và peroxydase thường được sử dụng nhất [24].

- 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 [24].

- Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

+ Âm tính: Chỉ có màu xanh của nhân.

+ Dương tính: Màu vàng nâu (nếu dùng màu DAB), màu đỏ (nếu dùng màu AEC), màu xanh (nếu dùng màu chloronaphthol).

Trong thời gian gần đây, HMMD đã 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 UTDD thông qua việc đánh giá sự biểu lộ các dấu ấn phân tử, trong đó có C-MET, HER2 và PCNA.

1.7. C-MET, HER2, PCNA và sự bộc lộ của chúng trong ung thư dạ dày

1.7.1. C-MET trong ung thư dạ dày

1.7.1.1. Vài nét về C-MET

C-MET (hay MET) thuộc họ thụ thể tyrosine kinases RTK (Receptor tyrosine kinases), có khả năng liên kết với HGF và kích hoạt đường truyền tín hiệu HGF/C-MET, từ đó điều chỉnh sự tăng sinh và di chuyển của các tế bào khối u.

Cấu trúc: C-MET gồm chuỗi alpha và chuỗi beta gắn với nhau bằng cầu disulfide được xác định lần đầu tiên như một gen tiền ung thư và được biểu hiện cả ở tế bào thường và tế bào ác tính. Gen MET ở người (thụ thể HGF)

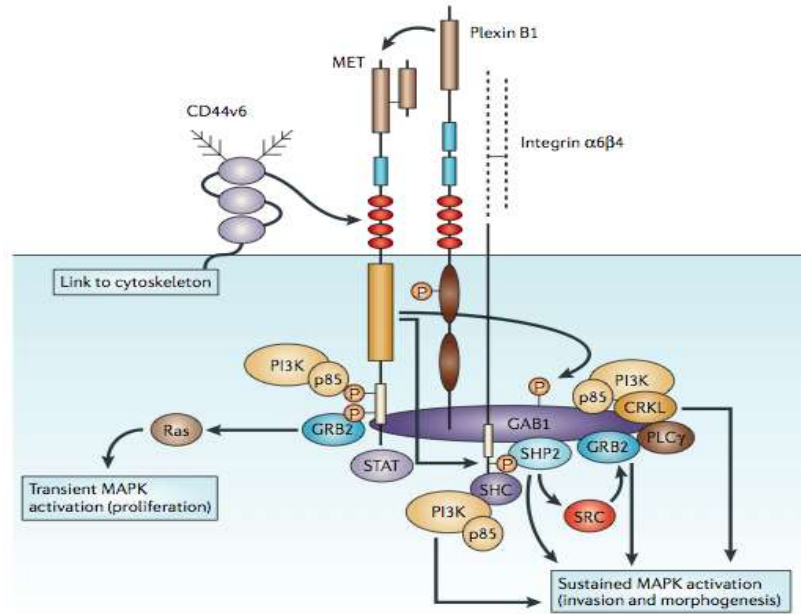
được định vị trên nhiễm sắc thể số 7 (băng 7q21–q31) và có kích thước trên 120 kb [19], [134].

Nhiều nghiên cứu đã xác định rằng, C-MET có biểu hiện rất mạnh trong các khối u. C-MET cao có thể dẫn đến kích hoạt cấu tạo của enzyme, cũng như làm cho các tế bào trở nên nhạy cảm với lượng HGF dưới ngưỡng [89],[127]. Các nghiên cứu này không xác định được mức độ hoạt động của thụ thể C-MET, sự phosphoryl hoá và so sánh mức độ biểu hiện với các đối chứng bình thường nhưng có thể suy đoán rằng nó được biểu hiện bằng: các mạch autocrine của HGF/ C-MET có tăng, tăng số lượng tế bào và di căn [89],[127]. Hơn nữa, các nghiên cứu độc lập đã chỉ ra rằng, HGF cũng được biểu hiện nhiều nơi trên cơ thể, cho thấy yếu tố tăng trưởng cũng xuất phát từ lớp tế bào khối u.

1.7.1.2. Con đường tín hiệu C-MET

Các nghiên cứu gần đây thấy rằng mối liên quan và tương tác của HGF với C-MET có thể khởi đầu cho một số đường dẫn tín hiệu quan trọng dựa trên chức năng của chúng trong ung thư, trong đó có 3 con đường quan trọng là [134]:

- + HGF / C-MET và con đường Ras
- + Con đường HGF/C-MET và PI3K
- + Mối liên hệ giữa đường dẫn tín hiệu HGF /C-MET và Wnt /-catenin



Hình 1.4. Tổ hợp tín hiệu C-MET [19]

Con đường C-MET đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh ung thư thông qua: Kích hoạt các con đường gây ung thư chính (RAS , PI3K , beta-catenin) [134]. Ngoài ra nó còn có vai trò liên quan với sự hình thành tăng sinh mạch máu (tạo ra các mạch máu mới từ những mạch máu có sẵn để cung cấp các chất dinh dưỡng cho khối u) và tăng khả năng di căn của các tế bào trong khối u ban đầu [134].

1.7.1.3. Vai trò của C-MET trong tiên lượng ung thư dạ dày

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng lên tiên lượng ung thư dạ dày [126]. 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). Ung thư dạ dày càng sớm tiên lượng càng tốt. Những kết quả này ủng hộ cho sự ra đời phương pháp đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày dựa trên đánh giá giai đoạn TNM của AJCC được sử dụng trên phạm vi toàn thế giới [119].

Trong nhiều trường hợp, cùng một giai đoạn TNM nhưng diễn biến lâm sàng cũng có sự khác nhau đáng kể. 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 ung thư dạ dày. Ngày nay, bên cạnh các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh, đã có nhiều công bố về vai trò của các dấu ấn mới trong tiên lượng ung thư dạ dày như C-MET, HER2, PCNA... Các yếu tố mới này còn có thể được sử dụng để dự đoán đáp ứng điều trị. Nhiều nghiên cứu cũng thống nhất rằng, dấu ấn sinh học là hướng đi mới quan trọng trong ung thư dạ dày.

Theo nhiều nghiên cứu hiện nay sự biểu hiện C-MET và/hoặc HGF ở mức cao có liên quan đến tiên lượng tình trạng của bệnh nhân [132]. Sự biểu hiện quá mức của C-MET đã được báo cáo là có sự tương quan mật thiết với tăng sự tăng trưởng khối u, tình trạng di căn, tiên lượng xấu và khả năng kháng xạ trị của ung thư, cũng như tăng khả năng tái phát bệnh [48].

Theo nghiên cứu của Betts G và cộng sự, sự biểu hiện quá mức C-MET được thấy trong 4% trường hợp nghiên cứu và có liên quan đến tỷ lệ giảm thời gian sống thêm ($p < 0,001$). Tuy nhiên, kết quả của những nghiên cứu này chưa được kết luận [21]. Trong nghiên cứu của Nakajima và cộng sự biểu hiện quá mức của C-MET có tương quan với độ sâu của sự xâm lấn của khối u và di căn hạch bạch huyết [88]. Thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư dạ dày biểu hiện quá mức C-MET kém hơn so với bệnh nhân ung thư dạ dày không biểu hiện quá mức [88]. Toiyama (2012) tiến hành nghiên cứu trên 100 bệnh nhân ung thư dạ dày, bệnh nhân được phân loại theo bảng phân loại ung thư biểu mô dạ dày của Nhật Bản. Trong nghiên cứu có 14 bệnh nhân giai đoạn I, 13 bệnh nhân giai đoạn II, 33 bệnh nhân giai đoạn III và 31 bệnh nhân giai đoạn IV [109]. Sự biểu hiện của C-MET có mối tương quan với các giai đoạn khối u tiến triển [109]. Đồng thời nghiên cứu cho thấy rằng, việc đánh giá tình trạng biểu hiện HGF và C-MET cung cấp thông tin tiên lượng hữu ích về mặt lâm sàng ở bệnh nhân ung thư dạ dày và con đường HGF / C-MET đóng một vai trò quan trọng trong di căn phúc mạc từ ung thư dạ dày nguyên phát [109]. Theo Derber (2009)

trong 114 bệnh nhân đã được điều tra nghiên cứu, theo phân loại TNM, giai đoạn I có 36 bệnh nhân, giai đoạn II có 21 bệnh nhân, giai đoạn III có 21 bệnh nhân, giai đoạn IV 36 bệnh nhân. Biểu hiện C-MET cao chiếm 73,7% trường hợp [37]. So sánh với sự biểu lộ của C-MET trong nghiên cứu không thấy mối tương quan giữa biểu hiện protein C-MET và giai đoạn khối u theo đối với phân loại TNM [37]. Theo nghiên cứu của Yetkin Yıldız (2016) không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giai đoạn TNM của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với sự biểu lộ của C-MET [128].

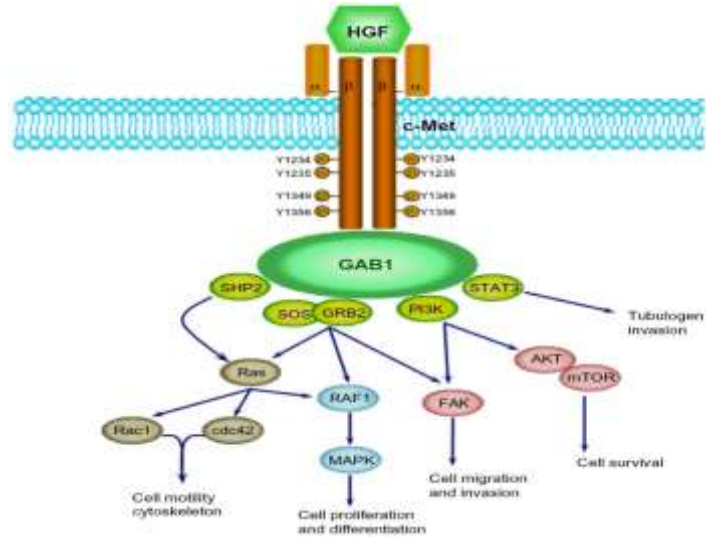
Bên cạnh việc có nhiều nghiên cứu trên thế giới kết luận có một mối tương quan giữa biểu hiện C-MET với các giai đoạn của ung thư dạ dày. Ngược lại cũng có nhiều nghiên cứu, không tìm thấy mối tương quan giữa biểu hiện protein C-MET và giai đoạn khối u theo phân loại TNM. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu kể trên nhận thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa sự biểu lộ của C-MET và tiên lượng xấu trên bệnh nhân ung thư dạ dày, từ đó có thể nghĩ tới C-MET là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư dạ dày. 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. Các nghiên cứu trong tương lai nên hướng vào việc ức chế con đường HGF / C-MET để kéo dài sự sống của bệnh nhân ung thư dạ dày và tiên lượng bệnh nhân có biểu hiện C-MET cao sẽ được thay đổi với nhiều thử nghiệm lâm sàng hơn.

1.7.1.4. Vai trò của C-MET trong điều trị ung thư dạ dày

HER2 hiện nay là đích điều trị duy nhất ở ung thư dạ dày đang được áp dụng trong điều trị lâm sàng, nhưng trung bình chỉ có khoảng 17,9% (HER2 dương tính dao động từ 4,4% đến 53,4%) có thể áp dụng biện pháp điều trị nhắm đích này do vậy việc nghiên cứu các dấu ấn hỗ trợ mới như C-MET là hết sức cần thiết [60].

Hiện nay C-MET được coi là một mục tiêu quan trọng trong liệu pháp điều trị nhắm đích chống ung thư. Một số phân tử nhắm mục tiêu C-MET gần đây đã được đề cập trong các thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn đầu. Hầu hết chúng là các chất ức chế kinase nhỏ, trong khi một số là các chất đối kháng sinh học và các kháng thể đơn dòng. Các nghiên cứu thí nghiệm trên động vật bị ung thư cho thấy việc ức chế C-MET hoặc trung hòa các ligand của nó làm giảm khả năng di căn của các tế bào ung thư [29]. Dựa trên bằng chứng này, các hợp chất phá hủy hoạt tính kinase của C-MET đã được phát triển [98]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, một số dòng tế bào ung thư dạ dày biểu hiện sự nhạy cảm đối với các chất ức chế C-MET. Các nghiên cứu này đã tạo ra các dòng tế bào với số lượng lớn các sao chép gen MET và biến thể đột biến, kết quả đã xác định được một tập hợp con của các khối u dựa trên các thay đổi di truyền phụ thuộc vào hoạt tính C-MET, kéo dài sự sống của chúng xong các khối u này đều bị ức chế bởi cùng một chất ức chế C-MET dẫn đến làm chậm quá trình phát triển của khối u và gây chết tế bào ung thư [29], [76].

Trong khoảng 10 năm trở lại đây, bệnh nhân ung thư dạ dày đang được thử nghiệm điều trị bằng các tác nhân nhắm mục tiêu mới là con đường HGF / C-MET. Nhiều chất ức chế C-MET đã được thử nghiệm trong lâm sàng, bao gồm các kháng thể đơn dòng chống C-MET, với mục tiêu chính là ngăn chặn HGF tương tác với thụ thể, làm suy giảm thụ thể của C-MET. Loại thứ hai: chất ức chế C-MET, là chất ức chế tyrosine-kinase phân tử nhỏ.



Hình 1.5: Con đường dẫn tín hiệu HGF/ C-MET và các chiến lược can thiệp điều trị [19]

Sau hơn 25 năm kể từ lần đầu tiên được phát hiện, thụ thể C-MET gần đây đã nổi lên như một mục tiêu mới cho liệu pháp chống ung thư đã được chỉ định như là một mục tiêu đầy triển vọng trong cho điều trị ung thư. Các tác nhân nhắm vào con đường MET như chất ức chế được học hoặc kháng thể đơn dòng đã được đưa vào trong các thử nghiệm lâm sàng. Do đó cần nhiều nghiên cứu hơn nữa về C-MET để làm rõ hơn vai trò của nó trong ung thư dạ dày. Tại Việt Nam hiện nay chưa có nghiên cứu nào phân tích sự biểu hiện của C-MET bằng hoá mô miễn dịch trong các trường hợp ung thư dạ dày.

1.7.2. HER2 trong ung thư dạ dày

1.7.2.1. Cấu trúc và cơ chế hoạt động của HER2

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 [79].

HER2 được mã hóa bởi gen ERBB2 nằm trên nhiễm sắc thể số 17, đây là một gen tiền ung thư (proto-oncogene) [79]. 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 đóng vai trò quan trọng đối với sự tăng trưởng, sự biệt hoá và sự sống sót của các tế bào biểu mô ác tính và tế bào biểu mô bình thường [90].

Tất cả các protein họ ErbB đều có cấu trúc điển hình của tyrosine kinase, bao gồm vùng ngoại bào gắn kết với phối tử của nó, một vùng xuyên màng đơn và một vùng chứa tyrosine kinase tế bào chất. Phần lớn các protein họ erbB được hoạt hoá bởi các phối tử của nó, điều đó có nghĩa là khi các phối tử gắn vào vùng ngoại bào nó sẽ cảm ứng sự dimer hoá thụ thể của kinase tế bào chất, dẫn đến sự tự phosphoryl hoá, thúc đẩy sự gắn kết các phân tử đặc hiệu mà chúng khởi động các tín hiệu ngược dòng. 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. 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 [70].

HER2 thường biểu lộ quá mức trong ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi và ung thư dạ dày [55]. Do vậy, HER2 là một dấu ấn phân tử thường được dùng như một marker tiên lượng trong một số loại ung thư này. Trên cơ sở hiểu biết về các con đường tín hiệu này và vai trò của các thụ thể thuộc họ HER trong quá trình phát triển của ung thư, các nhà nghiên cứu đã phát triển nhiều loại thuốc theo hướng ức chế một hoặc nhiều phân tử trong con đường tín hiệu liên quan tới HER2 với hy vọng có thể ngăn chặn quá trình phát triển của tế bào ung thư [40], [55].

1.7.2.2. Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư

Vai trò tiên lượng của HER2 trong ung thư dạ dày hiện vẫn còn có sự khác biệt giữa nhiều nghiên cứu khác nhau. Nhìn chung thì mặc dù một số nghiên cứu quy mô nhỏ chưa chứng minh được các đặc tính tiên lượng của HER2, nhưng cũng có một số lượng lớn các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng,

HER2 là yếu tố tiên lượng tiêu cực, cho các thấy đặc tính sinh học tích cực hơn và tần suất tái phát cao hơn ở HER2 trên khối u dạ dày [60].

Một đánh giá có hệ thống về các nghiên cứu gần đây về HER2 trong ung thư dạ dày đã được thực hiện. Bốn mươi hai nghiên cứu với tổng số 12749 bệnh nhân đã được xem xét; phần lớn (71%) các nghiên cứu cho thấy tình trạng HER2 dương tính có liên quan đến thời gian sống thêm và đặc điểm lâm sàng của ung thư dạ dày, như tình trạng di căn và giai đoạn bệnh cao hơn [60].

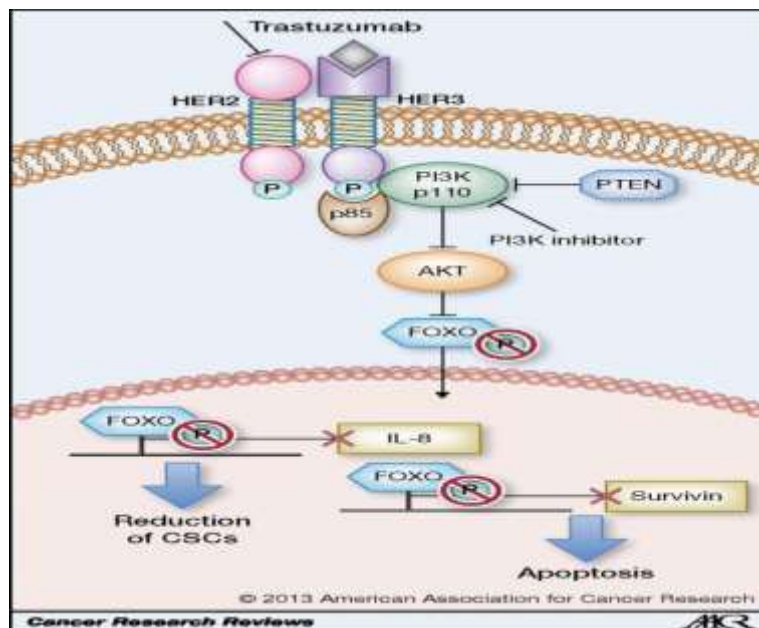
Tóm lại đa phần các nghiên cứu trên thế giới xác định HER2 là một yếu tố tiên lượng xấu, cho thấy rằng sự biểu hiện quá mức khuếch đại HER2 là một sự bất thường trong phân tử có thể liên quan đến sự phát triển của ung thư dạ dày.

1.7.2.3. Vai trò HER2 trong việc phát triển thuốc chống ung thư

Sự biểu hiện của HER2 đã được sử dụng trong dự đoán đáp ứng điều trị đã và đang mang lại những kết quả tích cực. Khi HER2 được biểu hiện ở mức độ cao trong khối u thì nó thường được chỉ định điều trị nhắm đích bằng kháng thể đơn dòng trastuzumab. Trastuzumab là một kháng thể đơn dòng chống lại HER2, là một trong những loại thuốc nhắm đến phân tử đầu tiên được phát triển, lần đầu tiên nó được sử dụng để điều trị ung thư vú tiên tiến HER2-positive. Chưa có sự thống nhất về cơ chế hoạt động của trastuzumab trong tế bào ung thư, nhưng bằng chứng cho thấy ngoài việc ngăn ngừa dimerization của HER2 với các thành viên trong gia đình HER và kích thích endocytosis, nó dường như tạo ra miễn dịch trung gian và ức chế sự hình thành mạch máu [51].

Các tác nhân nhắm mục tiêu HER2 phân tử khác đã được thử nghiệm hoặc hiện đang được thử nghiệm như pertuzumab, lapatinib, TDG (TDM-1). Tuy nhiên, hiệu quả của các thuốc này đã được chứng minh là không đạt yêu cầu hoặc kém trastuzumab. Do đó, bắt buộc phải xác định tình trạng HER2

trong ung thư dạ dày hoặc dạ dày thực quản để chọn những bệnh nhân thích hợp từ các phương pháp điều trị này [20]. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong điều trị ung thư dạ dày có HER2 dương tính trong các khối u tiên phát cũng như kể cả các khối u di căn. Tại Việt Nam, Lê Viết Nho (2014) đã phân tích sự biểu hiện của EGFR và HER2 bằng hoá mô miễn dịch và chỉ ra rằng khoảng 21% các trường hợp ung thư dạ dày được nghiên cứu biểu hiện dương tính với HER2. Kết quả này có ý nghĩa nhất định trong việc lựa chọn liệu pháp nhắm đích HER2 bằng trastuzumab [10].



Hình 1.6. Liệu pháp nhắm đích trastuzumab trong ung thư [103].

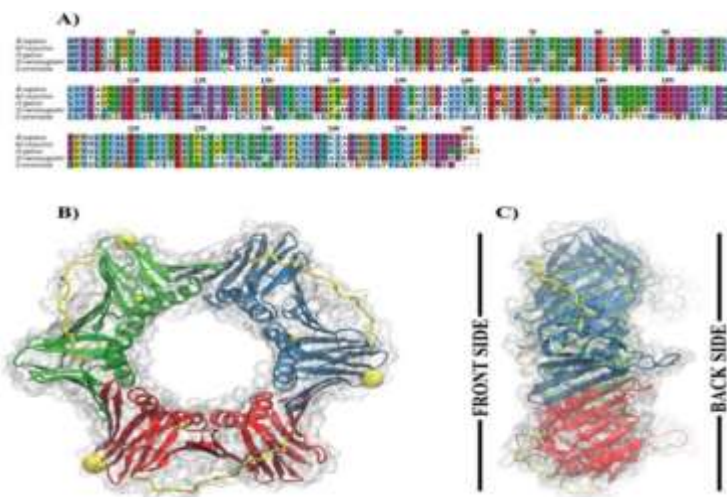
1.7.3. PCNA trong ung thư dạ dày

PCNA (Kháng nguyên nhân tăng sinh) là một protein có thể tìm thấy trong tất cả các loài sinh vật nhân chuẩn. Lần đầu tiên PCNA được phát hiện nó hoạt động như một yếu tố tăng trưởng của DNA polymerase δ , cần thiết cho sự tổng hợp DNA trong quá trình sao chép. Sự phức tạp về chức năng PCNA được phản ánh qua lịch sử khám phá cũng như quá trình nghiên cứu lâu dài. PCNA được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1978 bởi Miyachi và cộng sự [83], là kháng nguyên đối với một tự kháng thể miễn dịch trong huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ. Hai năm sau, một nhóm khác tìm thấy một

protein 36 kDa có sự biểu hiện khác biệt trong chu kỳ tế bào và đặt tên nó là "cyclin". Sau đó, người ta phát hiện mức độ biểu hiện của PCNA có liên quan đến sự gia tăng hoặc sự chuyển đổi tế bào ung thư. Các nghiên cứu tiếp theo sau đó cho thấy PCNA và 'cyclin' là cùng một protein [83].

Cấu tạo:

Các gen mã hoá PCNA và các sản phẩm của nó đã được xác định trong rất nhiều loại sinh vật khác nhau như động vật, nấm men, thực vật. Travali và cộng sự (1989) cho thấy rằng gen PCNA của con người gồm 6 exon, với chiều dài 4.961 bp, từ vị trí nắp đến tín hiệu poly (A) [110]. Từ các nghiên cứu bằng lai tạo tại chỗ, Rao et al. (1991) kết luận rằng gen PCNA nằm ở gần vị trí 20p12 [100].



Hình 1.7. Cấu trúc PCNA [44]

Ban đầu nó được xem như biểu hiện trong quá trình tăng sinh của tế bào, với biểu hiện đỉnh xảy ra trong giai đoạn cuối G1 và S. Tuy nhiên, trong những thập kỷ gần đây, PCNA đã được chứng minh là hoạt động như một yếu tố nền tảng của sự phối hợp nhiều quá trình liên quan đến: Bảo vệ bộ gene, sao chép, di truyền và điều chỉnh chu kỳ tế bào [44]. Bởi vì số lượng tế bào có vai trò quan trọng trong sự phát triển khối u và do chức năng không thể thiếu của PCNA trong quá trình tăng trưởng tế bào, nên vai trò của PCNA gây nhiều sự chú ý đối với các nhà nghiên cứu về ung thư. Trên thực tế, PCNA có

liên quan đến tiên lượng một số bệnh nhân ung thư, bao gồm ung thư biểu mô vòm họng hầu, ung thư phổi, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và ung thư dạ dày [72].

PCNA có vai trò không thể thiếu cho sự sao chép DNA và duy trì tính toàn vẹn của bộ gen trong các tế bào đang phát triển [117]. Trong quá trình nhân bản, PCNA đóng vai trò như một trung tâm để kiểm soát sự tham gia của nhiều yếu tố trong phức hệ tái bản DNA [117]. Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu đang mâu thuẫn về sự liên quan giữa sự biểu hiện PCNA trong các mô khối u và tiên lượng bệnh nhân.

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây đã chứng minh rằng biểu hiện PCNA cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn, và nó có thể là một dấu ấn sinh học tiên lượng hữu ích trong u thần kinh đệm và ung thư cổ tử cung [78]. Tuy nhiên, trong trường hợp ung thư dạ dày vai trò tác động của PCNA đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân và đặc điểm lâm sàng vẫn còn có nhiều tranh cãi.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng, sự biểu hiện quá mức của PCNA có liên quan đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân ung thư dạ dày [64], [74]. Khi nghiên cứu ở trên các bệnh nhân ung thư dạ dày bằng hoá mô miễn dịch ở Quảng Đông Trung Quốc Liu thấy rằng: PCNA biểu hiện ở các mẫu ung thư dạ dày và loạn sản là khoảng 80%. Có mối liên quan đáng kể giữa LI (MCM2), LI (PCNA) với giai đoạn TNM, tình trạng di căn hạch ($p < 0,05$). Biểu hiện PCNA tăng có liên quan đến việc giảm thời gian sống thêm và khỏi bệnh. Tác giả đã đi tới kết luận rằng Ki67 và PCNA là các yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư dạ dày [74]. Konno tiến hành nghiên cứu đánh giá biểu hiện PCNA và kiểm tra ý nghĩa tiên lượng của chúng ở 116 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày bằng hoá mô miễn dịch. Tác giả thấy rằng PCNA là một yếu tố tiên lượng độc lập, có liên quan với mức độ của sự xâm lấn và tình trạng di căn hạch. Hơn nữa, những bệnh nhân có khối u

PCNA LI dương tính với dThdPase dương tính cao thì là các trường hợp có tiên lượng xấu nhất [64].

Tuy vậy vẫn có nhiều nghiên cứu có quan điểm khác về vai trò của PCNA trong ung thư dạ dày [30], [69]. Czyzewsk tiến hành một nghiên cứu thực hiện trong một nhóm 100 bệnh nhân bị ung thư dạ dày để đánh giá các chỉ số tăng sinh (PI) của protein Ki-67, PCNA và MCM2 trong ung thư dạ dày [30]. Tác giả tiến hành phân tích thống kê kết quả thu được cho thấy không có mối tương quan giữa PCNA với tuổi và giới tính của bệnh nhân, vị trí khối u, loại mô học theo phân loại của Bormann và phân loại mô học theo phân loại của Lauren và Goseki. Czyzewsk không thấy có mối tương quan có ý nghĩa thống kê nào được thể hiện về thời gian sống thêm sau phẫu thuật với Ki-67 và MCM2 PI trong mô khối u và các hạch bạch huyết di căn với PCNA PI trong các hạch bạch huyết bị ảnh hưởng [30]. Tuy vậy cũng có một mối tương quan có ý nghĩa thống kê đã được ghi nhận giữa thời gian sống thêm và độ sâu xâm lấn thành dạ dày với PCNA PI trong khối u [30]. Trong một nghiên cứu khác ở Hàn Quốc: Lee tiến hành nghiên cứu trên 841 bệnh nhân đã qua phẫu thuật cắt dạ dày trong bệnh ung thư dạ dày tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Seoul từ tháng 7 năm 1996 đến tháng 12 năm 1997. Kết quả có 59% khối u biểu hiện chỉ số PCNA > hoặc = 50, chỉ số PCNA > hoặc = 50 có liên quan độ tuổi, giới tính, kích thước khối u phân loại mô bệnh học theo borrmann và lauren [69].

Một phân tích tổng hợp này gồm 19 nghiên cứu riêng lẻ với 2.852 bệnh nhân đã làm rõ mối quan hệ giữa PCNA và tiên lượng, cũng như với các thông số lâm sàng trong ung thư dạ dày [129]. Kết quả chỉ ra rằng biểu hiện cao của PCNA dự đoán Os và DFS kém ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Ngoài ra, các phân tích phân nhóm trong nghiên cứu cũng cho thấy biểu hiện PCNA cao cũng có liên quan đáng kể với tỷ lệ sống sót chung kém theo khu vực địa lý ở các nước châu Á và châu Âu. Về tác động của sự biểu hiện của PCNA

lên các đặc điểm lâm sàng: PCNA tăng có tương quan với sự xâm lấn khối u sâu hơn, di căn hạch và giai đoạn TNM tiến triển. Những phát hiện này đã xác minh thêm mối liên quan giữa sự biểu hiện PCNA cao và OS kém, phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đó [129].

Như chúng ta đã biết, ung thư được gây ra bởi nhiều cơ chế và thường hay gặp đó là xuất hiện lỗi trong quá trình sao chép DNA. Và sự phát triển của khối u không thể tách rời khỏi sự tăng sinh và di căn của các tế bào khối u. PCNA là yếu tố không thể thiếu để sao chép DNA, sửa chữa các tổn thương DNA, duy trì cấu trúc nhiễm sắc thể và chu trình tế bào, cũng như điều chỉnh sự tăng sinh tế bào khối u ở cả vị trí khối u gốc và di căn [117]. Tóm lại, biểu hiện PCNA cao có liên quan đến khả năng sống sót kém và các đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Tất cả những kết quả này chứng minh rằng, PCNA có thể là một chỉ số tiên lượng cho bệnh nhân ung thư dạ dày [129].

Hiện nay, một số chất ức chế nhắm mục tiêu PCNA đã được nghiên cứu trong những khoảng thời gian gần đây, điều này mở ra cơ hội điều trị mới cho biện pháp điều trị nhắm đích trên bệnh nhân ung thư dạ dày. Có hai loại chất ức chế nhắm mục tiêu PCNA bao gồm peptide và các phân tử nhỏ [117]. Một trong những sửa đổi sau chuyển thể của PCNA là sự phosphoryl hóa dư lượng tyrosine 211 (pY211) nó có tác dụng ức chế tăng sinh tế bào, có thể bị ức chế trực tiếp bởi peptide Y211F. Peptide Y211F có thể ức chế sự tổng hợp DNA, được chứng minh là dừng chu kỳ tế bào ở pha S và gây ra apoptosis trong thí nghiệm [137]. Tương tự như vậy, tiêm peptide Y211F đã được chứng minh là có tác dụng ức chế đáng kể sự phát triển của khối u và làm giảm khối u pY211-PCNA trong mô hình khối u xenograft [133], [138]. Ngoài ra, PCNA-I nhắm vào các chất ức chế PCNA, can thiệp vào các chức năng của PCNA bằng cách ảnh hưởng đến việc điều chỉnh sự hình thành PCNA. Điều trị bằng PCNA-I dẫn đến điều hòa giảm PCNA liên quan đến nhiễm sắc thể, ức chế sự

sao chép DNA và ức chế sự tăng sinh của nhiều dòng tế bào ung thư [108]. Do đó, những biện pháp điều trị mới này có thể được nghiên cứu nhiều hơn nữa để phục vụ biện pháp điều trị nhắm đích PCNA ở bệnh nhân ung thư dạ dày có biểu hiện PCNA cao.

1.8. Các nghiên cứu có liên quan

1.8.1. Các nghiên cứu trong nước có liên quan

Các nghiên cứu trong nước hiện nay chủ yếu là về sự biểu lộ của HER2, còn C-MET và PCNA nhìn chung là còn ít. Trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Tấn nghiên cứu trên 107 bệnh nhân ung thư dạ dày, HER2 dương tính ở 26,2% bệnh nhân. Sự biểu lộ của HER2 có liên quan đặc điểm mô bệnh học của UTDD. Nhưng tác giả không tìm thấy mối liên nào với giai đoạn bệnh, đặc điểm đại thể khối u theo phân loại của Borrmann và tuổi cùng giới tính [12]. Theo nghiên cứu của Phạm Minh Anh trên 142 trường hợp ung thư biểu mô dạ dày, tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 là 23,2%. Tác giả không thấy có sự liên quan giữa tình trạng bộc lộ quá mức HER2 với vị trí u, hình thái đại thể và thể mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới [1]. Theo nghiên cứu của tác giả Lê Viết Nho trên 90 trường hợp bệnh nhân ung thư dạ dày về sự biểu lộ của HER2 bằng hóa mô miễn dịch. Tác giả không thấy có mối liên quan sự biểu lộ của HER2 với tuổi và giới tính, vị trí khối u và phân loại của WHO. Nhưng có mối liên quan với đặc điểm đại thể của khối u và phân loại của Lauren [10].

1.8.2. Các nghiên cứu quốc tế có liên quan

1.8.2.1. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ C-MET 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 C-MET 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. Bên cạnh hệ thống tính điểm có sự khác biệt nhất định giữa các nghiên cứu, cũng có sự tranh cãi về mối tương quan với sự biểu hiện quá mức C-MET với các đặc điểm lâm sàng trong các tài liệu khác nhau.

Trong nghiên cứu của Nakajima ở trên 128 bệnh nhân ung thư dạ dày, tỷ lệ biểu hiện quá mức C-MET là 46,1%, sự biểu hiện quá mức của C-MET được xác định là có liên quan với độ sâu xâm lấn của khối u và tình trạng di căn. Tỷ lệ sống sót của bệnh nhân ung thư dạ dày có sự biểu hiện quá mức C-MET kém hơn so với bệnh nhân ung thư dạ dày không có biểu hiện quá mức C-MET [88].

Trong nghiên cứu của Zhang trên 97 bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt dạ dày. Tỷ lệ C-MET biểu lộ cao trong nghiên cứu là 64,95% (63/97 bệnh nhân). Tác giả thấy rằng sự biểu lộ của C-MET có sự khác nhau đáng kể ở các giai đoạn bệnh lý lâm sàng khác nhau ($p < 0,05$). Sự biểu lộ của C-MET có liên quan với thời gian sống thêm sau 5 năm ở bệnh nhân ung thư dạ dày.

Trong khi đó theo nghiên cứu của Retterspitz, C-MET biểu hiện quá mức không liên quan đến bất kỳ yếu tố lâm sàng nào như: phân loại mô bệnh học của Lauren hoặc Tổ chức y tế thế giới, tình trạng di căn, giai đoạn TNM và mức độ biệt hoá [102].

Trong một nghiên cứu khác của Drebber, sự biểu hiện quá mức của C-MET không liên quan đến bất kỳ yếu tố lâm sàng nào như tuổi tác, giới tính, phân loại mô bệnh học của Lauren và Tổ chức Y tế Thế giới, độ biệt hoá và giai đoạn TNM [37].

Trong nghiên cứu của Toiyama, HGF tăng và C-MET có mối liên quan đáng kể với tiên lượng xấu ở bệnh nhân ung thư dạ dày [109]. Trong khi nghiên cứu của Yetkin Yıldız tác giả thấy rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới tính, vị trí khối u, sự khác biệt, phân loại Lauren, giai đoạn TNM, tình trạng di căn xa, độ sâu xâm lấn khối u [128].

1.8.2.2. Các 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

Có nhiều các 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. 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 ung thư dạ dày.

Đặc điểm giới tính : Allgayer, Pinto-de-Sousa đều không thấy có sự liên quan giữa sự biểu lộ của HER2 với giới tính bệnh nhân [16], [96], trong khi Kataoka, Lee K.E. lại kết luận sự biểu lộ HER2 có liên quan với giới tính [61], [69]. Các tác giả Lee K.E, Pinto-de-Sousa, Song không thấy có sự liên quan giữa sự biểu lộ của HER2 với tuổi [69], [96], [104], trong khi Kataoka, Czyzewska lại chưa đánh giá được mối liên quan này [30], [61].

Trong khi Pinto-de-Sousa cho rằng, sự biểu lộ HER2 có liên quan với vị trí khối u trong dạ dày [96], thì Allgayer, Kataoka lại không thấy có mối liên quan nào trong đó [16], [61].

Về đặc điểm hình ảnh đại thể theo phân loại của Borrmann Lee K.E., Pinto-de-Sousa thấy rằng, sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể polyp, thể nấm [69], [96], trong khi Czyzewska kết luận sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể thâm nhiễm nhiều hơn [30].

Về phân loại mô bệnh học theo Lauren nhiều nghiên cứu chứng minh có mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với UTDD, nhưng cũng có một số tác giả cho rằng chưa chứng minh được mối liên quan này [16], [104]. Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, Grabsch, Kataoka thấy rằng sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể nhú và thể ống nhỏ hơn [45], [61]. Trong khi đó, Song lại không thấy có mối liên quan nào giữa sự biểu lộ HER2 với thể mô học [104].

Về mức độ biệt hóa của UTDD, Grabsch, Lee K.E xác định sự biểu lộ HER2 có liên quan với thể biệt hóa cao [45], [69]. Trong khi, Allgayer và Song không xác nhận mối liên quan nào [16], [104].

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

Trên thế giới hiện nay có khá nhiều nghiên cứu đánh giá sự biểu hiện của HER2 trong ung thư dạ dày, nhưng các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học trong ung thư dạ dày còn tương đối ít và kết quả thường không thống nhất.

Về đặc điểm về độ tuổi và giới tính có sự không thống nhất giữa các tác giả khác nhau. Theo các nghiên cứu của Hu, Li và Konno không thấy có sự khác biệt về sự biểu hiện của PCNA với đặc điểm về độ tuổi và giới tính của nhóm bệnh nhân nghiên cứu [50], [64], [72]. Trong khi theo Lee độ tuổi càng cao, nam giới có mối tương quan tích cực với chỉ số PCNA [69].

Về đặc điểm hình ảnh đại thể khối u theo phân loại của Borrmann, Lee nhận thấy có mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA và đặc điểm hình ảnh đại thể của khối u [69].

Về mối liên quan với đặc điểm TNM, Hu, Konno thấy rằng biểu hiện PCNA có liên quan tới giai đoạn TNM tình trạng di căn xâm lấn [50], [64], còn theo Lee biểu hiện của PCNA không có mối tương quan với giai đoạn TNM [69].

Theo nghiên cứu Lee, ung thư dạ dày loại ruột có biểu hiện PCNA dương tính có tỷ lệ biểu hiện cao hơn ung thư dạ dày loại lan tỏa [69], trong khi Poteca thấy rằng PCNA biểu hiện cao hơn trong ung thư dạ dày loại lan tỏa theo phân loại của Lauren [99]. Còn Konno không tìm thấy mối tương quan đáng kể nào giữa PCNA với phân loại mô bệnh học theo phân loại của Lauren [64].

Độ biệt hoá: Theo nghiên cứu của Hu, Li biểu hiện của PCNA không liên quan đáng kể với mức độ khác biệt hoá của khối u ($p > 0,05$) [50], [72].

1.8.2.4. Các nghiên cứu về sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA trong ung thư dạ dày

Hiện nay chưa có nghiên cứu nào đồng thời đáng giá sự đồng biểu lộ của cả ba dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA và đánh giá mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học. Đa phần các nghiên cứu đã thực hiện ở trên 2 trong ba dấu ấn.

Trong nghiên cứu của Jia thực hiện trên 143 bệnh nhân mắc UTBMTDD tại Đại học Trịnh Châu của Trung Quốc. Sự biểu lộ quá mức của C-MET, FGFR2 và HER2 lần lượt là 47,6% (68/143), 34,3% (49/143) và 10,5% (15/143). Trong nghiên cứu sự đồng biểu lộ của các dấu ấn trong nghiên cứu có 30,1% bệnh nhân (43/143) dương tính với chỉ một dấu ấn, 25,8% (37/143) dương tính với hai dấu ấn, 3,5% (5/143) có tình trạng dương tính với cả ba dấu ấn và 40,6% (58/143) âm tính với 3 dấu ấn. Sự biểu hiện quá mức của C-MET, FGFR2 và HER2 có liên quan với thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong phân tích sự đồng biểu hiện, bệnh nhân có sự đồng biểu hiện cả 3 dấu ấn là có tiên lượng kém nhất [58]. Một nghiên cứu của Fure tiến hành trên 293 bệnh nhân: 43 bệnh nhân (15%) dương tính với HER2, 79 bệnh nhân (27%) dương tính với EGFR và 120 bệnh nhân (41%) dương tính với C-MET. Mười bệnh nhân (3%) cho thấy sự đồng biểu hiện tích cực của HER2, EGFR và C-MET. Sau thời gian theo dõi trung bình là 58,4 tháng với 280 trường hợp tử vong, tác giả kết luận mức độ dương tính của C-MET vẫn là một yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh nhân UTDD [42].

Như vậy, vẫn còn có nhiều sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học của UTDD. Có lẽ, bên cạnh yếu tố kỹ thuật, kháng thể, cách đánh giá và tính điểm, vẫn còn những yếu tố khác như dân cư, địa lý có thể ảnh hưởng lên kết quả biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA ở bệnh nhân UTDD. Ngoài ra tại Việt Nam hiện nay còn

chưa có những nghiên cứu đánh giá về sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA ở bệnh nhân UTBMTDD, cũng như đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học của UTDD.

CHƯƠNG II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2022 chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 150 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện K.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân có kết quả mô bệnh học sau sinh thiết khối u qua nội soi, nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) xác định là ung thư biểu mô tuyến dạ dày.
- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt khối u dạ dày.
- Bệnh nhân đồng ý, tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Bệnh phẩm là khối u sau mổ được xử lý theo quy trình chuẩn và nhuộm HMMD xác định các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân UTDD đã được điều trị (hoá trị, xạ trị).
- Bệnh nhân UTDD di căn từ nơi khác tới.
- Bệnh nhân UTDD tái phát
- Bệnh phẩm sau mổ không đạt yêu cầu khi xử lý và khi nhuộm HMMD.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 6 năm 2022.
- Địa điểm nghiên cứu: Khám lâm sàng, nội soi dạ dày, phẫu thuật cắt dạ dày và xét nghiệm giải phẫu bệnh được thực hiện tại Bệnh viện K (Cơ sở Quán Sứ). Xét nghiệm hóa mô miễn dịch tại Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3.2. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả:

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

$Z^2_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy (Với khoảng tin cậy 95% thì $Z^2_{(1-\alpha/2)} = 1,96$).

d: Mức chính xác nghiên cứu (cho phép đến 0,05).

p: là ước đoán tham số chưa biết của quần thể. Ở đây là tỷ lệ ước tính sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA ở bệnh nhân UTBMTDD.

Trong nghiên cứu Graziano (2011) tỷ lệ biểu hiện của C-MET trong các mẫu ung thư được nghiên cứu là 10% [46] do đó: $n = 1.96^2 \cdot 0,1(1-0,1)/0,05^2 = 138,3$. Theo nghiên cứu Yan (2010) tỷ lệ biểu hiện của HER2 trong các mẫu ung thư được nghiên cứu là 9,4% [122] do đó $n = 1.96^2 \cdot 0,094(1-0,094)/0,05^2 = 130,9$. Theo nghiên cứu Wu tỷ lệ biểu hiện của PCNA trong các mẫu ung thư được nghiên cứu là 91,5% [121] do đó : $n = 1.96^2 \cdot 0,915(1-0,915)/0,05^2 = 119,5$.

Cỡ mẫu dự kiến chung cho nghiên cứu này là $n = 139$. Thực tế đã thu nhận 150 bệnh nhân.

Cách chọn mẫu: Chọn loại mẫu không xác suất, lựa chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

2.3.3. Phương tiện nghiên cứu

Phương tiện nghiên cứu: Máy xét nghiệm huyết học, đông máu Cell Dyn 1800, 3700 (Abbot) thuộc khoa Huyết học, Bệnh viện K.

Máy xét nghiệm sinh hóa Olympus Au 400, 640 đặt tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện K.

Máy xét nghiệm miễn dịch tại khoa Miễn dịch, Bệnh viện K.

Máy chụp CT 32 dãy Brivo CT385 của hãng GE Healthcare (Hoa Kỳ), đặt tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện K.

Máy nội soi dạ dày Olympus (Nhật Bản) Evis Lucera CV 260 tại khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện K.

Các kháng thể: Kháng thể đơn dòng C-MET (Santa Cruz, Mỹ, code: SC-514148), Kháng thể đơn dòng; HER2 c-erbB-2 (DAKO, code A0485), Kháng thể đơn dòng: PCNA (Santa Cruz, Mỹ, code: SC-25280).



Hình 2.1. Máy cắt Microtome Leica RM 2245

(* Nguồn: Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp)

2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Sàng lọc, tiếp cận các bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện K. Bệnh nhân sẽ được hỏi bệnh, tiền sử, khám lâm sàng và chỉ định làm xét nghiệm huyết học, sinh hóa, đông máu, miễn dịch. Bệnh nhân được nội soi tiêu hóa trên tại Khoa nội soi thăm dò chức năng Bệnh viện K. Khi có hình ảnh nghi ngờ UTDD đều được đánh giá xác định vị trí, phân loại hình ảnh tổn thương trên nội soi. Tiến hành sinh thiết tổn thương qua nội soi. Khi có kết quả giải phẫu bệnh từ bệnh phẩm sau khi nội soi sinh thiết, chẩn đoán là UTBMTDD. Bệnh nhân được hội chẩn chuyên sang khoa Ngoại bụng, bệnh viện K để thực hiện phẫu thuật cắt dạ dày. Sau phẫu thuật bệnh phẩm được

phẫu tích, cố định, chuyển, đúc mẫu mô trong paraffin để tạo thành các khối nén phục vụ cho xét nghiệm mô bệnh học tại bệnh viện K. Một mẫu mô đúc trong paraffin của bệnh nhân được chọn để gửi đi làm xét nghiệm hoá mô miễn dịch tại Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp. Các kết quả xét nghiệm sẽ được ghi vào hồ sơ nghiên cứu theo mẫu phiếu thu thập.

2.3.4.1. Khám lâm sàng

- Thông tin hành chính: gồm mã bệnh nhân và mã y tế (ghi trên hồ sơ khám bệnh, bệnh án). Họ tên, năm sinh, giới tính, địa chỉ hiện tại.

- Triệu chứng lâm sàng: Khai thác các triệu chứng lâm sàng theo mẫu phiếu thu thập số liệu đã được thiết kế.

- Tiền sử và bệnh sử: Khai thác về lý do vào viện, thời gian mắc bệnh, tiền sử bản thân bệnh tật... Các trường hợp ung thư dạ dày di căn từ cơ quan khác đến dạ dày. Ung thư biểu mô dạ dày tái phát. Bệnh nhân UTDD đã được điều trị hoá trị hoặc xạ trị loại ra khỏi nghiên cứu.

2.3.4.2. Nội soi dạ dày

Nơi thực hiện kỹ thuật : Khoa nội soi thăm dò chức năng Bệnh viện K.

Phương tiện máy móc

+ Dàn máy nội soi và dây soi dạ dày thẳng có chức năng nội soi với dải tần ánh sáng hẹp (NBI) và có hoặc không có phóng đại (near focus).

+ Máy tính kết nối hình ảnh, máy in kết quả.

+ Kim sinh thiết, thông lọng cắt polyp, hemoclip.

+ Thuốc gây tê vùng họng: Xylocain 2% hoặc Lidocain 10%.

+ Ống đựng có dung dịch Formol để cố định bệnh phẩm.

Kỹ thuật nội soi

- Chuẩn bị bệnh nhân

+ Bệnh nhân nhịn ăn uống tối thiểu 6 giờ trước khi làm nội soi.

+ Người bệnh được giải thích về thủ thuật nội soi để bệnh nhân yên tâm hợp tác.

+ Người bệnh phải ký cam kết làm thủ thuật.

+ Bệnh nhân phải được uống thuốc tan bọt (Simethicon) 15 phút trước khi tiến hành nội soi dạ dày.

- 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 được xịt gây tê vùng hầu họng bằng Xylocain 2% hoặc Lidocain 10%, nằm nghiêng trái, 2 tay ôm bụng, chân trên co, chân dưới duỗi. Đặt ngáng 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. Khi phát hiện thấy tổn thương, bơm rửa sạch, sau đó quan sát kỹ để đánh giá. Sinh thiết làm giải phẫu bệnh nếu nghi ngờ. Đưa kim sinh thiết qua dụng cụ, khi đầu kim sinh thiết tới gần tổn thương, người phụ giúp mở kim sinh thiết, bác sĩ soi đẩy kim sát vào tổn thương để người phụ đóng kim sinh thiết, bác sĩ soi gạt ngược lại dây sinh thiết để cắt lấy bệnh phẩm.

Vị trí tiến hành sinh thiết đối với các ổ loét là niêm mạc rìa xung quanh ổ loét, còn với khối u là ở các vị trí khác nhau. Không sinh thiết vào các mạch máu hoặc vùng niêm mạc có dị sản mạch.

2.3.4.3. *Phẫu thuật cắt dạ dày và cách xử lý mẫu mô u*

Sau khi xét nghiệm mô bệnh học bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày và bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt dạ

dày. Bệnh nhân được hội chẩn chuyển sang khoa Ngoại bụng, bệnh viện K để thực hiện phẫu thuật cắt dạ dày.

Bệnh phẩm ung thư biểu mô tuyến dạ dày sau phẫu thuật được chuyển đến khoa Giải phẫu bệnh tại Bệnh viện K để làm phẫu tích, cố định trong dung dịch formalin 10%, chuyển, đúc mẫu mô trong paraffin để tạo thành các khối nén phục vụ cho xét nghiệm mô bệnh học.

Một mẫu mô đúc trong paraffin của bệnh nhân được chọn để gửi đến Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp. Tiến hành các xét nghiệm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch đối với C-MET, HER2 và PCNA.

2.3.4.4. Phân tích sự biểu hiện của C-MET, HER2, PCNA bằng hoá mô miễn dịch

Tiến hành các nghiên cứu hoá mô miễn dịch tại Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp. (Nhuộm hóa mô miễn dịch thủ công)

** Dung dịch và hóa chất*

- Xylen (Hóa chất phân tích, code 1330-20-7)
- Ethanol (Hóa chất phân tích, code 64-17-5)
- Đệm TBST
- Đệm Citric pH6 (Abcam, mã số: ab93678)
- Bộ kit nhuộm hóa mô miễn dịch Mouse specific HRP/ĐAB (ABC) Detection IHC Kit (Abcam, code: ab64259).
- Dung dịch nhuộm Hematocylin (Abcam, code: ab220365)
- Kháng thể đơn dòng C-MET (Santa Cruz, Mỹ, code : SC-514148)
- Kháng thể đơn dòng; HER2 c-erbB-2 (DAKO, code A0485)
- Kháng thể đơn dòng: PCNA (Santa Cruz, Mỹ, code: SC-25280)

** Thiết bị*

- Máy cắt tiêu bản mô: Leica
- Lam kính bám dính cao (Leica)

- La men (Leica)
- Bể nhuộm hóa mô (Leica)
- Bể tạo ẩm (thermofisher)
- Nồi áp suất (Philips)
- Bút chống nước Liquid Blocker Super Pap pen (Daido Sangyo – Nhật Bản)
- Kính hiển Olympus CX23 và kính hiển vi chụp ảnh....

*** Các bước tiến hành:**

a. Loại parafin

- Các lát cắt mô được rửa 3 lần bằng dung dịch xylene, mỗi lần 5 phút
- Rửa hai lần với ethanol 100%, mỗi lần 10 phút
- Rửa hai lần với ethanol 95%, mỗi lần 10 phút
- Rửa hai lần bằng nước, mỗi lần 5 phút

Chú ý: Luôn tránh để khô mô ở bất kỳ thời gian nào của quá trình này.

b. Bộc lộ kháng nguyên

- Đặt các lam kính chứa các lát cắt mô đã loại parafin trong hộp chứa dung dịch đệm Citrate pH6. Các hộp này được đặt trong nồi áp suất và đóng nắp an toàn. Bật chế độ áp suất 95⁰C – 98⁰C trong khoảng thời gian 30 phút. Tiếp theo, đặt hộp dung dịch đệm chứa các lam kính ra bên ngoài môi trường trong thời gian 30 phút để nhiệt độ giảm dần.

- Rửa bằng đệm TBST1X, 1 lần trong 5 phút.

- Bổ sung lượng đủ (2-4 giọt, tương ứng với khoảng 50 µL) dung dịch Hydrogen Peroxide Block phủ kín bề mặt của lát cắt mô. Rửa 2 lần bằng đệm TBST 1X, mỗi lần 5 phút.

- Bổ sung 50 µl Protein block và ủ trong 10 phút tại nhiệt độ phòng để ngăn hiện tượng nhuộm không đặc hiệu. Rửa 1 lần bằng đệm TBST 1X.

- Bổ sung 50 µl dung dịch kháng thể 1 kháng pha trong dung dịch Protein Block, ủ 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Rửa 2 lần bằng đệm TBST, mỗi lần 5 phút.

- Bổ sung 50 µl dung dịch Biotinylated Goat Anti- Mouse và ủ trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo rửa bằng đệm TBST 1X (hai lần, mỗi lần 5 phút).

- Bổ sung 50 µl Streptavidin Peroxidase và ủ 10 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó rửa 4 lần bằng đệm TBST, mỗi lần 5 phút.

- Thêm 1 giọt dung dịch DAB Chromogen vào 1,5 ml cơ chất DAB, vortex đều và hút 50 µl dung dịch sau khi trộn phủ lên phần mô cắt. Ủ 5 phút ở nhiệt độ phòng. Rửa 4 lần bằng đệm TBST 1X, mỗi lần 5 phút.

- Đặt lam chứa lát cắt mô trong dung dịch Hematocilin 3 phút.

- Khử nước

- Ủ lam chứa lát cắt mô trong dung dịch ethanol 95%, lặp lại lần 2, mỗi lần 3 phút.

- Ủ trong dung dịch ethanol 100%, lặp lại lần 2, mỗi lần 3 phút.

- Ủ trong dung dịch xylen 2 lần, mỗi lần 3 phút.

- Gắn lamen bằng dung dịch SignalStain Mounting Medium.

Phiên giải kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch dưới kính hiển vi quang học ở độ phóng đại 100-400 lần được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa giải phẫu bệnh có kinh nghiệm.

2.4. Chỉ số và biến số nghiên cứu

2.4.1. Tên các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

+ Giới tính.

+ Tuổi, nhóm tuổi.

+ Địa dư.

+ Lý do bệnh nhân vào viện.

+ Thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên.

+ Tiền sử bản thân.

- + Triệu chứng lâm sàng.
- + Đặc điểm hình ảnh nội soi.
- + Đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG, Lauren và độ biệt hóa.
- + Đặc điểm giai đoạn ung thư dạ dày
- Sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong ung thư dạ dày.
- Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học:
- + Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với nhóm tuổi
- + Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với giới tính.
- + Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với triệu chứng lâm sàng
- + Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với hình ảnh nội soi
- + Đối chiếu biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG, Lauren và độ biệt hóa.
- + Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với giai đoạn ung thư.

2.4.2. Định nghĩa và giải thích các biến số và chỉ số nghiên cứu

** Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:*

- Giới tính: nam, nữ, tỷ lệ nam/nữ
- Tuổi: Độ tuổi trung bình, tuổi nhỏ nhất, tuổi lớn nhất.
- Nhóm tuổi:
 - + Dưới 50 tuổi
 - + Từ 50-59 tuổi
 - + Từ 60-69 tuổi
 - + Từ 70 tuổi trở lên
- Địa dư : Thành thị, Nông thôn.
- Lý do bệnh nhân vào viện:

- + Đau thượng vị
- + Sụt cân
- + Khó nuốt
- + Xuất huyết tiêu hóa
- + Nóng rát thượng vị
- + Ợ hơi, ợ chua
- + Buồn nôn, nôn
- Thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên :
 - + Dưới 3 tháng
 - + Từ 3 tới dưới 6 tháng
 - + Từ 6 tới dưới 12 tháng
 - + Từ 12 tháng trở lên
- Tiền sử bản thân:
 - + Đau thượng vị và/hoặc khó tiêu
 - + Viêm dạ dày
 - + Loét dạ dày
 - + Phẫu thuật dạ dày
- Các triệu chứng lâm sàng:
 - + Đau bụng thượng vị
 - + Chán ăn
 - + Sụt cân
 - + Buồn nôn và/ hoặc nôn
 - + Thiếu máu
 - + Khó nuốt
 - + Nôn ra máu và/hoặc đại tiện phân đen
 - + Sờ được khối/mảng thượng vị
 - + Hạch thượng đòn
 - + Cổ trướng

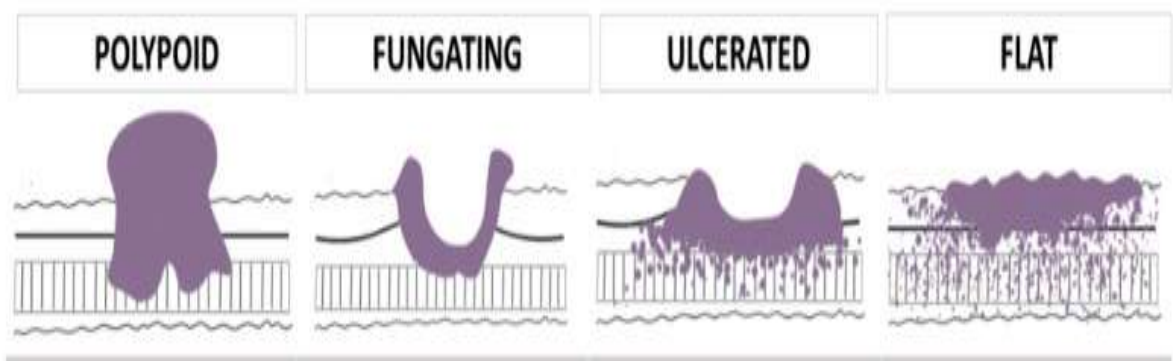
- Đặc điểm hình ảnh nội soi: Phân loại hình ảnh đại thể UTDD: Các dạng tổn thương giai đoạn tiến triển theo Borrmann [36]

+ Typ 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.

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

+ Typ 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 typ 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.

+ Typ 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 2.2. Hệ thống phân loại đại thể ung thư dạ dày của Borrmann [36].

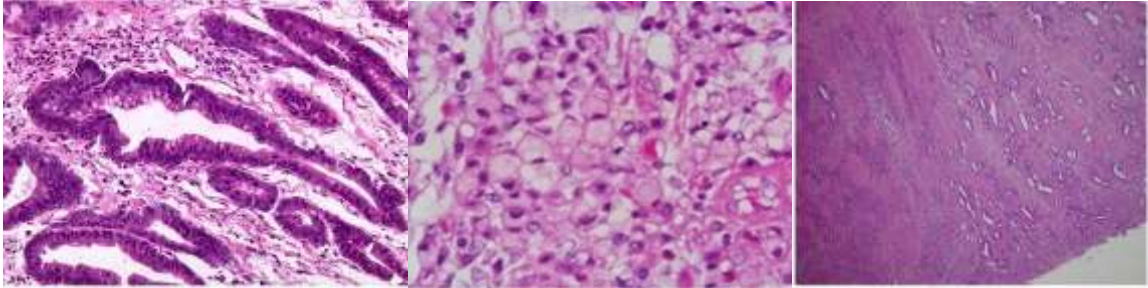
- Đặc điểm mô bệnh học:

Phân loại mô bệnh học theo hệ thống phân loại của Lauren [66] :

+ Typ ruột (intestinal type): gồm những tế bào u cấu trúc thành dạng tuyến giống như các tuyến ruột.

+ Typ lan tỏa (diffuse type) : gồm các tế bào có dạng hình nhẵn, có hình dạng và kích thước đồng đều nhau, không tạo thành tuyến, các tế bào ít kết dính với nhau.

+ Typ hỗn hợp: các khối u không thể phân loại hoặc có đặc điểm của cả hai typ ruột và lan tỏa được xếp vào typ “hỗn hợp”.



Ung thư dạ dày typ ruột (trái), typ lan tỏa (giữa), typ hỗn hợp (phải)

Hình 2.3. Phân loại ung thư biểu mô dạ dày theo Lauren [71]

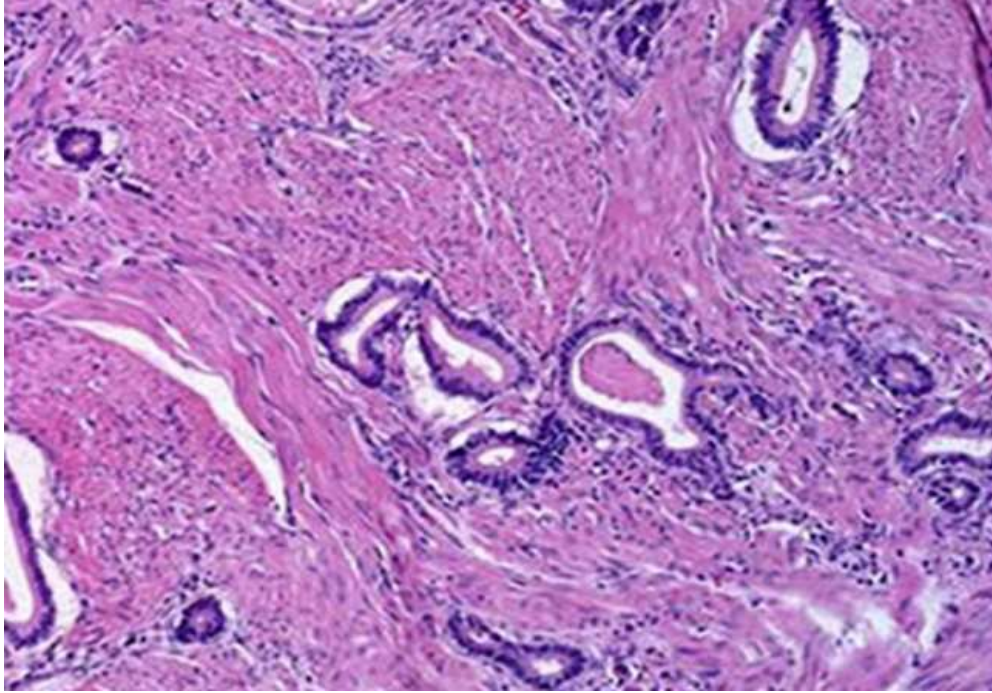
Phân loại mô bệnh học theo hệ thống phân loại của TCYTTG (2019) gồm [87]:

Bảng 2.1: Phân loại ung thư dạ dày của TCYTTG năm 2019 [87]

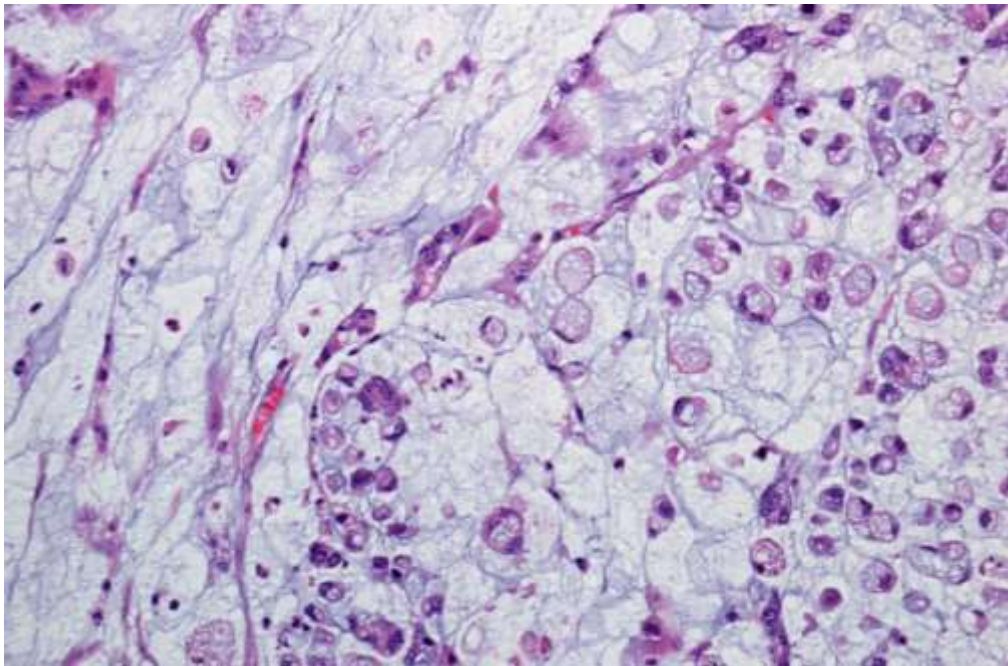
Typ mô học	Mã số bệnh
Ung thư biểu mô tuyến, NOS	8140/3
Ung thư biểu mô tuyến ống	8211/3
Ung thư biểu mô tế bào viên	8214/3
Ung thư biểu mô tuyến với các phân nhóm hỗn hợp	8255/3
Ung thư biểu mô tuyến nhú, NOS	8260/3
Ung thư biểu mô vi nhú, NOS	8265/3
Ung thư biểu mô niêm mạc	8430/3
Ung thư biểu mô tuyến nhày	8480/3
Ung thư biểu mô tế bào nhẵn	8490/3
Ung thư biểu mô kém kết dính	8490/3
Ung thư biểu mô tủy với mô đệm bạch huyết	8512/3
Ung thư biểu mô tuyến dạng gan	8576/3
Ung thư biểu mô tế bào Paneth	
Ung thư biểu mô tế bào vảy, NOS	8070/3

Ung thư biểu mô tuyến vảy		8560/3
Ung thư biểu mô không biệt hóa, NOS		8020/3
	Ung thư biểu mô tế bào lớn với kiểu hình hình que	8014/3
	Ung thư biểu mô đa hình	8022/3
	Ung thư biểu mô Sarcomatoid	8033/3
	Ung thư biểu mô có tế bào không lồ giống hủy cốt bào	8035/3
U nguyên bào dạ dày		8976/1
Khối u thần kinh nội tiết, NOS		8240/3
	Khối u thần kinh nội tiết, độ 1	8240/3
	Khối u thần kinh nội tiết, độ 2	8249/3
	Khối u thần kinh nội tiết, độ 3	8249/3
	U dạ dày, NOS	8153/3
	U Somatostatinoma, NOS	8156/3
	Carcinoid tế bào Enterochromaffin	8241/3
	Tế bào ECL carcinoid, ác tính	8242/3
Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, NOS		8246/3
	Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn	8013/3
	Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ	8041/3
Hỗn hợp thần kinh nội tiết - tân sinh không nội tiết		8154/3

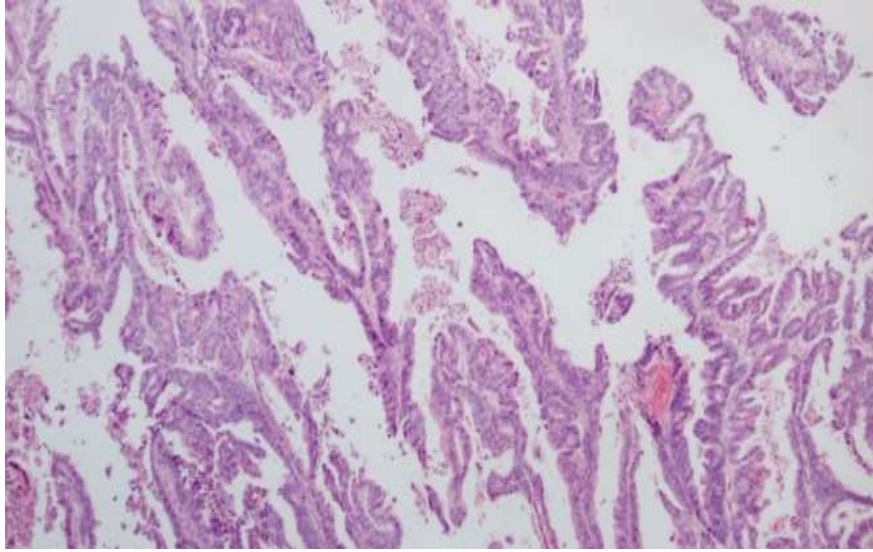
Ở trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ gặp 5 thể của ung thư biểu mô tuyến dạ dày trên các bệnh nhân nghiên cứu là: Ung thư biểu mô tuyến nhú, ung thư biểu mô tuyến ống, ung thư biểu mô tuyến nhày, ung thư biểu mô tế bào nhẵn và ung thư biểu mô hỗn hợp.



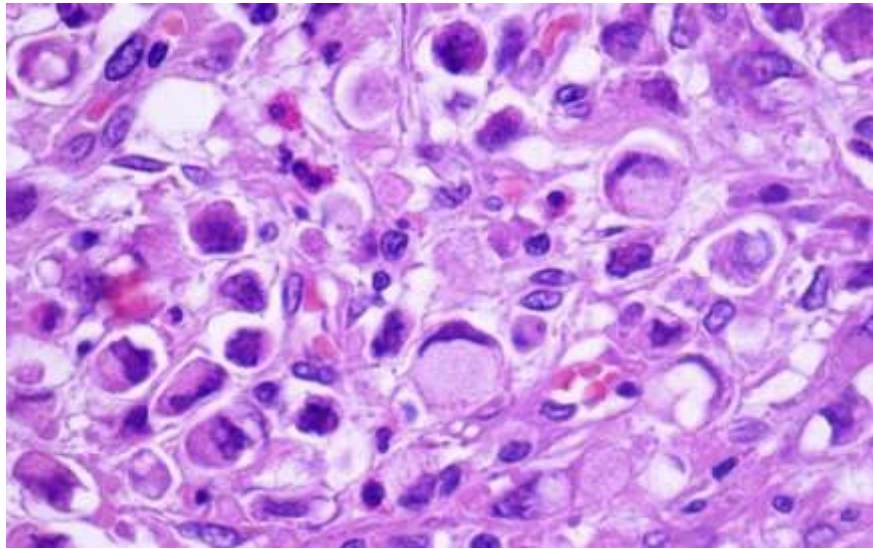
Hình 2.4. UTBMT thể ống nhỏ [23]



Hình 2.5. UTBMT thể nhày [23]



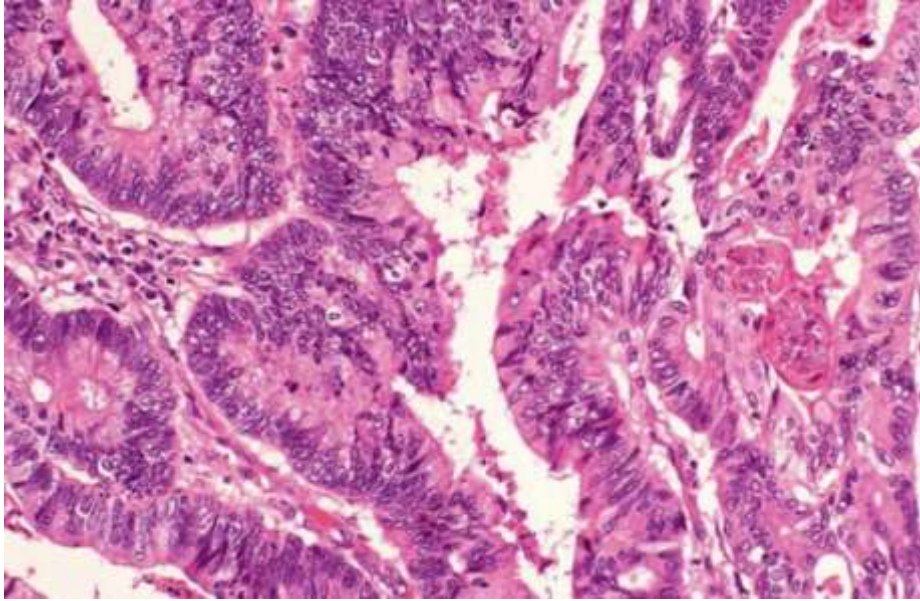
Hình 2.6. UTBMT thể nhú [23]



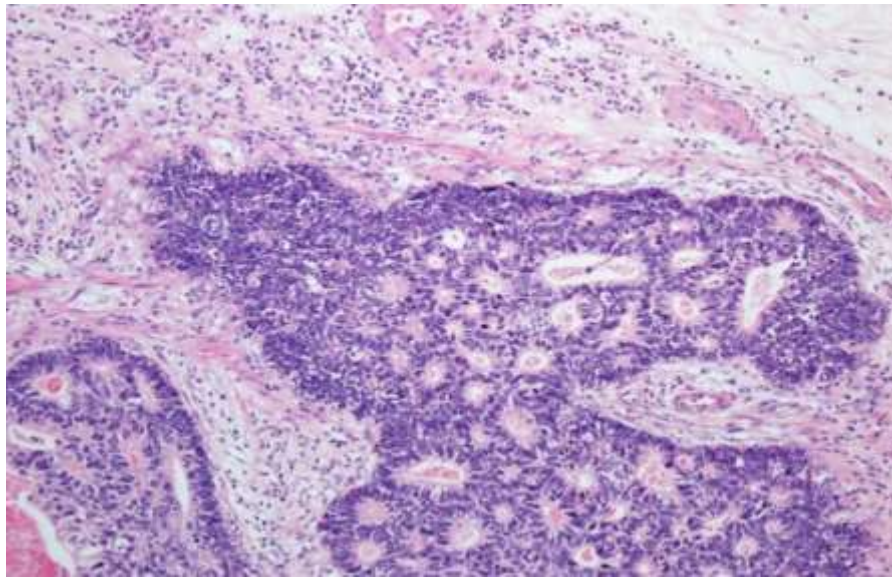
Hình 2.7. UTBM thể tế bào nhân [23]

Phân loại mô bệnh học theo mức độ biệt hóa theo TCYTTG 2019 [87].

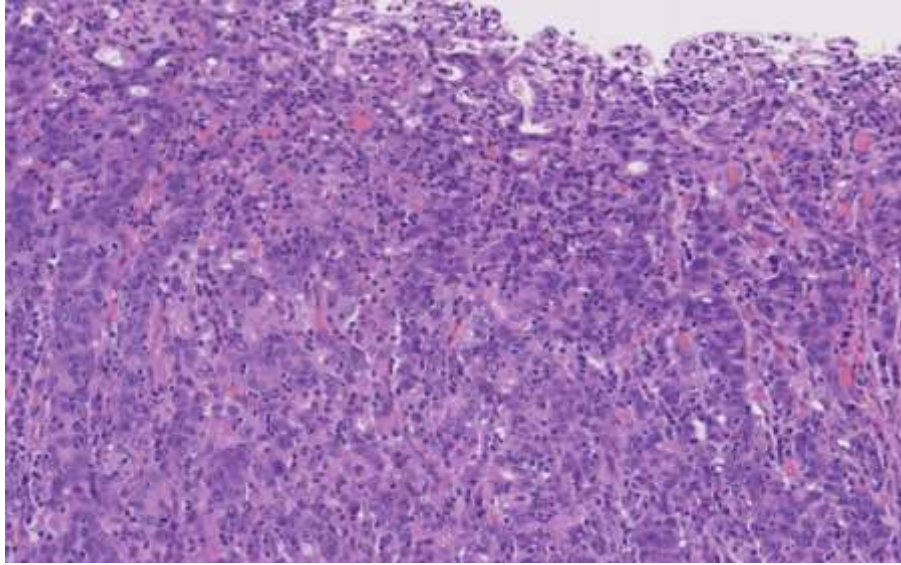
- Thể biệt hóa cao: với tạo cấu trúc tuyến điển hình giống với biểu mô ruột dị sản.
- Thể biệt hóa thấp: gồm các cấu trúc hình tuyến không rõ ràng không đồng đều.
- Thể biệt hoá vừa: là dạng trung gian giữa biệt hóa cao và biệt hóa thấp.



Hình 2.8. UTBMTDD biệt hóa cao [23]



Hình 2.9. UTBMTDD biệt hóa vừa [23]



Hình 2.10. UTBMTDD biệt hóa thấp [23]

- Đặc điểm giai đoạn ung thư dạ dày:

Chẩn đoán giai đoạn ung thư dạ dày: Dựa trên kết quả kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô sau phẫu thuật, tiến hành chẩn đoán giai đoạn theo hệ thống đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày của AJCC lần thứ 8 năm 2017 [17].

Bảng 2.2. Các giai đoạn TNM của ung thư dạ dày [17]

Giai đoạn	Mô tả
T	Khối U
TX	Độ sâu khối u không rõ
T0	Không có bằng chứng khối u nguyên phát
Tis	Ung thư biểu mô tại chỗ, không xâm lấn lớp mô đệm
T1	Khối u xâm lấn vào lớp niêm mạc hoặc dưới niêm mạc
T1a	Khối u giới hạn ở lớp niêm mạc
T1b	Khối u xâm lấn lớp dưới niêm mạc
T2	Khối u xâm lấn lớp mô đệm, cơ niêm hoặc lớp dưới cơ niêm mạc
T3	Khối u xâm lấn vào lớp cơ
T4	Khối u xâm lấn lớp thanh mạc hoặc tới cấu trúc lân cận
T4a	Khối u xâm lấn vào lớp dưới thanh mạc (phức mạc tạng)
T4b	Khối u xâm lấn vào cấu trúc kế cận
N	Hạch bạch huyết vùng
Nx	Không đánh giá được di căn hạch vùng
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn 1-2 hạch bạch huyết vùng
N2	Di căn 3-6 hạch bạch huyết vùng
N3	Di căn > 7 hạch bạch huyết vùng
N3a	Di căn từ 7 – 15 hạch bạch huyết vùng
N3b	Di căn \geq 16 hạch bạch huyết vùng
M	Di căn xa
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa

Bảng 2.3. Giai đoạn bệnh ung thư dạ dày [17]

Giai đoạn bệnh	Giai đoạn T	Giai đoạn N	Giai đoạn M
0	Tis	N0	M0
I			
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	
II			
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
III			
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	
IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
	T4b	N3b	M0
IV	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

* Sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong ung thư dạ dày.

* Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn C-MET trong mẫu ung thư dựa trên kinh nghiệm chuyên gia tại Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp kết hợp với tham khảo các nghiên cứu trên thế giới [128], [136] để xây dựng tiêu chí đánh giá (Bảng 2.4):

Bảng 2.4. Điểm hóa mô miễn dịch cho biểu hiện C-MET trong UTDD

Điểm	Tỷ lệ tế bào nhuộm màu	Cường độ bắt màu (màng hoặc tế bào chất)	Mức độ biểu lộ C-MET
0	0	Không nhuộm màu	Tổng điểm = Điểm tỷ lệ tế bào nhuộm màu + Điểm cường độ bắt màu. Mức độ biểu lộ C-MET: 0 : ≤ 1 điểm 1+ : 2-3 điểm 2+ : 4-5 điểm 3+ : 6 điểm
1	< 25%	Yếu (vàng nhạt)	
2	25% - 50%	Trung bình (nâu)	
3	> 50%	Mạnh (nâu đậm)	

* Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn HER2 trong mẫu ung thư theo các mức độ [22]:

0: <10% số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu ở toàn bộ vi trường của tiêu bản

1+: ≥10% số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu nhạt ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

2+: ≥10% số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu từ yếu đến vừa ở màng tế bào mặt đáy – bên hoặc mặt bên bất chấp tỷ lệ ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

3+: $\geq 10\%$ số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu đậm hoàn toàn ở màng tế bào mặt đáy – bên hoặc mặt bên bất chấp tỷ lệ ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

Mức 0 và 1+ là âm tính, 2+ và 3+ là dương tính

* Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn PCNA trong mẫu ung thư dựa trên kinh nghiệm chuyên gia tại Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp kết hợp với tham khảo nghiên cứu trên thế giới [50] để xây dựng tiêu chí đánh giá (Bảng 2.5):

Bảng 2.5. Điểm hóa mô miễn dịch cho biểu hiện PCNA trong UTDD

Điểm	Tỷ lệ tế bào nhuộm màu	Cường độ nhuộm màu	Mức độ biểu lộ PCNA
0	< 5%	Không nhuộm màu	Tổng điểm = Điểm tỷ lệ tế bào nhuộm màu + Điểm cường độ nhuộm màu. Mức độ biểu lộ PCNA: 0: 0-2 điểm 1+: 3-5 điểm 2+: 6 điểm 3+: 7 điểm
1	5%-20%	Yếu (vàng nhạt)	
2	21%-50%	Trung bình (nâu)	
3	51%-75%	Mạnh (nâu đậm)	
4	> 75%		

* *Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học.*

- Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với nhóm tuổi (Dưới 50; từ 50-59; từ 60-69; và ≥ 70), giới tính (nam, nữ).

- Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với triệu chứng lâm sàng: Đau bụng thượng vị, chán ăn, sụt cân, buồn nôn và/ hoặc nôn, thiếu máu, khó nuốt, nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen, sờ được khối/mảng thượng vị, hạch thượng đòn, cổ chướng.

- Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với hình ảnh nội soi: Theo phân loại Borrmann Typ I (dạng polyp), Typ II (dạng nấm), Typ III (dạng loét), Typ IV (dạng thâm nhiễm).

- Đối chiếu biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với phân loại mô bệnh học của TCYTTG 2010 (UTBMT nhú, UTBMT ống, UTBMT nhày, UTBM tế bào nhẵn và UTBM hỗn hợp). Phân loại mô bệnh học của Lauren (Typ ruột, Typ lan tỏa, Typ hỗn hợp). Độ biệt hóa (biệt hóa cao, biệt hóa thấp, biệt hoá vừa).

- Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với giai đoạn ung thư, TNM theo AJCC lần thứ 8 năm 2017.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức và Hội đồng khoa học của Trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên phê duyệt và thông qua (Quyết định số 304 / ĐHYD-HĐĐĐ).

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được giải thích rõ ràng và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tất cả thông tin cá nhân của bệnh nhân được giữ kín. Các bệnh nhân hoàn toàn có thể tự rút ra khỏi nghiên cứu nếu có nguyện vọng.

Nghiên cứu được thực hiện trên số liệu thực tế thu thập được.

2.6. Xử lý số liệu

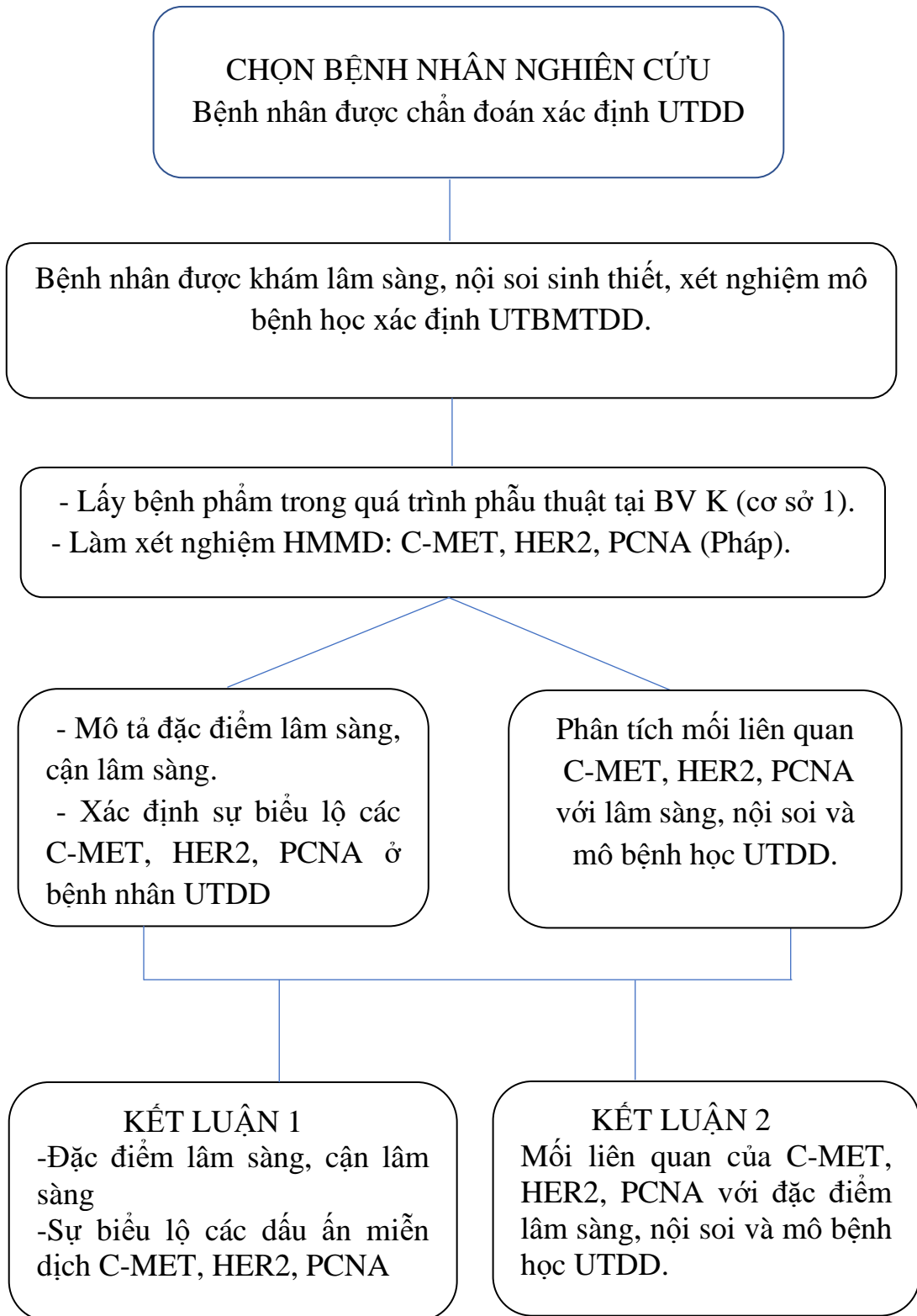
Số liệu được xử lý theo chương trình thống kê y học SPSS 22.0.

Thống kê tần số và tỷ lệ phần trăm được sử dụng để mô tả các biến số định tính.

Kiểm định Crosstabs (Chi-Square test - Fisher's exact test) được sử dụng để đánh giá mối tương quan giữa các biến số định tính.

Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2022 chúng tôi thu thập 150 bệnh nhân UTBMTDD đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu. Sau đây là kết quả nghiên cứu cụ thể:

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ung thư dạ dày

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân UTDD

Phân bố theo nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
< 50	27	18,0
50-59	44	29,3
60-69	52	34,7
≥ 70	27	18,0
Tổng	150	100
Tuổi trung bình $59,4 \pm 11,7$ (Nhỏ nhất là 27 tuổi, lớn nhất là 85 tuổi)		
Phân bố theo giới		
Nam	99	66,0
Nữ	51	34,0
Tổng	150	100
Tỷ lệ nam/nữ là 1,94/1		
Địa dư		
Thành thị	51	34,0
Nông thôn	99	66,0
Tổng	150	100

Nhận xét:

150 bệnh nhân có tuổi trung bình là $59,4 \pm 11,7$. Bệnh nhân lớn tuổi nhất là 85 tuổi nhỏ nhất là 27 tuổi. Số bệnh nhân < 50 tuổi chiếm tỷ lệ 18%, còn đa số bệnh nhân đều lớn hơn 50 tuổi. Trong các nhóm tuổi, nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất (34,7%). UTBMTDD gặp ở nam nhiều hơn so với nữ với tỷ lệ nam/nữ là 1,94/1. Tỷ lệ mắc bệnh ở nông thôn là 66% và thành thị 34%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2. Tiền sử bệnh lý dạ dày của bệnh nhân UTDD

Tiền sử	Tần suất	Tỷ lệ %
Đau tức thượng vị và/hoặc khó tiêu kéo dài	141	94,0
Viêm dạ dày	16	10,7
Loét dạ dày	3	2,0
Phẫu thuật dạ dày	1	0,7

Nhận xét:

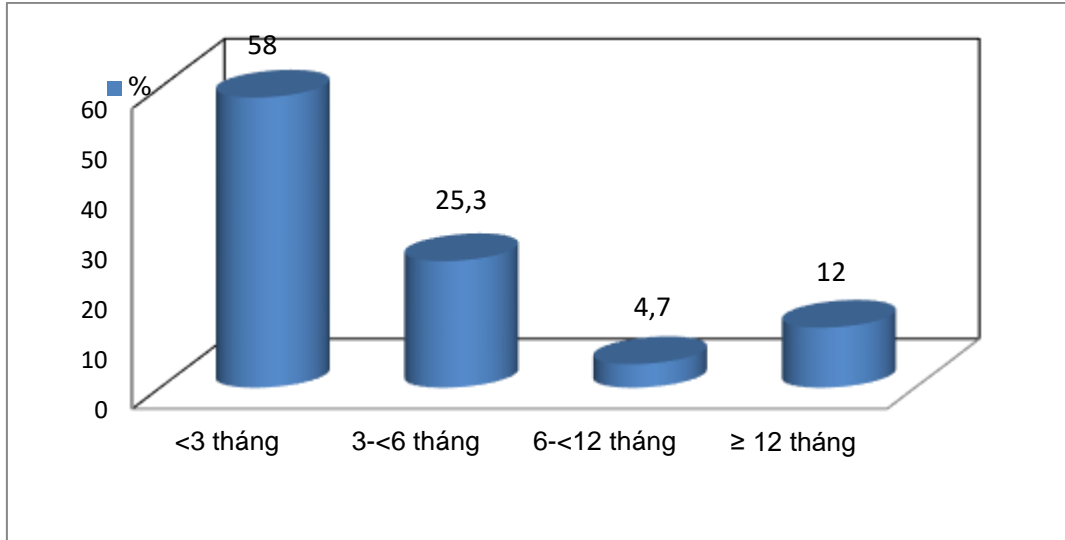
Bệnh nhân có tiền sử đau thượng vị và/hoặc khó tiêu kéo dài chiếm 94%. Bệnh nhân có tiền sử viêm dạ dày là 10,7%, loét dạ dày là 2%.

Bảng 3.3. Lý do bệnh nhân vào viện

Lý do vào viện	Tần suất	Tỷ lệ %
Đau thượng vị	149	99,3
Sụt cân	33	22,0
Ợ hơi, ợ chua	21	14,0
Xuất huyết tiêu hoá	10	6,7
Buồn nôn, nôn	8	5,3
Nuốt khó	5	3,3
Nóng rát thượng vị	3	2,2

Nhận xét:

Lý do vào viện do đau thượng vị chiếm tỷ lệ 99,3%. Các lý do khác ít gặp hơn như sụt cân (22%), ợ hơi ợ chua (14%), xuất huyết tiêu hóa (6,7%).



Biểu đồ 3.1. Thời gian từ khi bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên

Nhận xét:

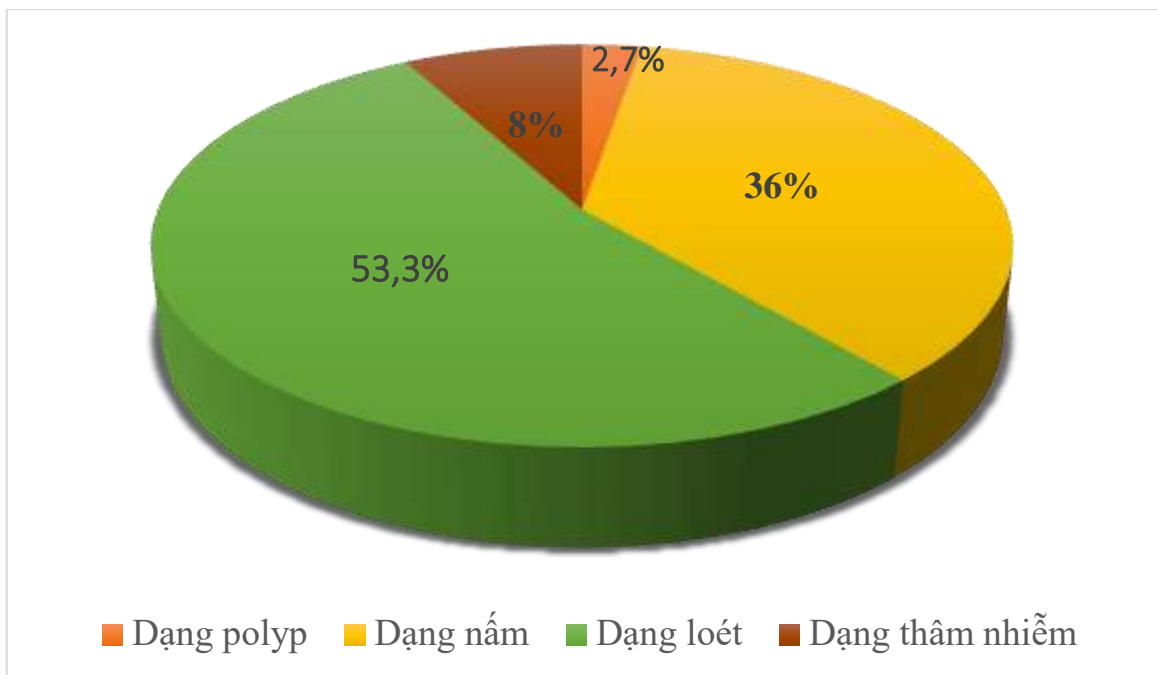
Bệnh nhân có thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến lúc vào viện dưới 3 tháng là 87/150 trường hợp (58%). Từ 3 đến dưới 6 tháng là 38/150 trường hợp (25,3%). Từ 6 đến dưới 12 tháng là 7/150 trường hợp (4,7%) và từ 12 tháng trở lên là 18/150 trường hợp (12%).

Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD

Triệu chứng lâm sàng (n=150)	Tần suất	Tỷ lệ %
Đau bụng thượng vị	149	99,3
Sụt cân	72	48,0
Chán ăn	57	38,0
Buồn nôn và/hoặc nôn	46	30,7
Thiếu máu	41	27,3
Nôn ra máu và/hoặc đại tiện phân đen	12	8,0
Khó nuốt	7	4,7
Sờ được khối hoặc mảng thượng vị	19	12,7
Hạch thượng đòn	3	2,0
Cổ trướng	0	0

Nhận xét:

Trong số các triệu chứng toàn thân và cơ năng: đau bụng thượng vị, sụt cân, chán ăn, là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ lần lượt là 99,3%, 48%, 38%. Nôn ra máu và/hoặc đi cầu phân đen, khó nuốt là các triệu chứng ít gặp hơn. Triệu chứng thực thể chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu là sờ được khối ở thượng vị với tỷ lệ 12,7%. Các triệu chứng khác như hạch thượng đòn, cổ trướng ít gặp.

3.1.3. Đặc điểm hình ảnh nội soi

Biểu đồ 3.2. Đặc điểm hình ảnh đại thể UTDD theo phân loại Borrmann

Nhận xét:

Theo phân loại Borrmann, phần lớn tổn thương thuộc dạng dạng loét 53,3%, dạng nấm 36%, dạng thâm nhiễm 8% và thấp nhất là dạng polyp (2,7%).

3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.5. Phân loại mô bệnh học UTDD theo Lauren

Loại mô học	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %
Typ ruột	109	72,7
Typ lan tỏa	34	22,7
Typ hỗn hợp	7	4,6
Tổng	150	100

Nhận xét:

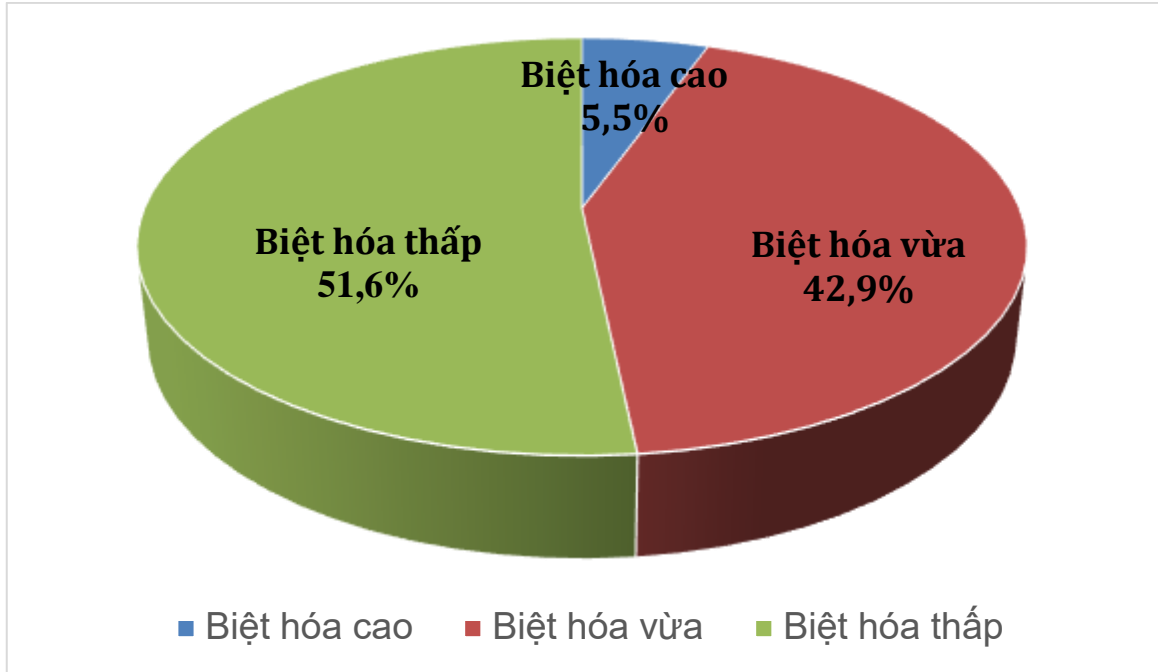
Theo phân loại mô bệnh học của Lauren, chúng tôi ghi nhận typ ruột chiếm tỷ lệ cao hơn so với typ lan tỏa (72,7% so với 22,7%).

Bảng 3.6. Phân loại mô bệnh học UTDD theo Tổ chức Y tế Thế giới 2019

Loại mô học	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %
UTBMT nhú	3	2,0
UTBMT ống	88	58,7
UTBMT nhày	18	12,0
UTBM tế bào nhân	34	22,7
UTBM hỗn hợp	7	4,6
Tổng	150	100,0

Nhận xét:

Ở trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ gặp 5 thể là: UTBM tuyến nhú, UTBM tuyến ống, UTBM tuyến nhày, UTBM tế bào nhân và UTBM hỗn hợp. Trong đó, UTBM tuyến thể ống nhỏ có 88/150 trường hợp (58,7%), thể tế bào nhân có 34/150 trường hợp (22,7%), thể nhày có 18/150 trường hợp (12%), thể hỗn hợp có 7/150 trường hợp (4,6%), và thể nhú có 3/150 trường hợp (2%).



Biểu đồ 3.3. Phân loại độ biệt hoá UTDD

Nhận xét: Với các trường hợp thuộc thể tuyến ống hoặc tuyến nhú được chia độ biệt hóa từ biệt hóa cao đến biệt hóa thấp.

- Các khối u có độ biệt hóa thấp gặp nhiều nhất với 47/91 trường hợp (51,6%).
- Các khối u có độ biệt hóa vừa có 39/91 trường hợp (42,9%).
- Các khối u có độ biệt hóa cao gặp ít nhất với 5/91 trường hợp (5,5%).

3.1.5. Đặc điểm giai đoạn ung thư dạ dày

Bảng 3.7. Đặc điểm giai đoạn của bệnh nhân UTDD theo AJCC 2017

Giai đoạn UTDD	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %
T1	0	0
T2	3	2,0
T3	29	19,3
T4	118	78,7
N0	51	34,0
N1	31	20,7
N2	40	26,7
N3	28	18,6
M0	147	98,0
M1	3	2,0
Giai đoạn I	2	1,3
Giai đoạn II	40	26,7
Giai đoạn III	105	70,0
Giai đoạn IV	3	2,0

Nhận xét:

Qua bảng 3.8, khối u đã xâm lấn đến lớp dưới niêm mạc, từ T2 đến T4 (100%), có di căn hạch từ N1 đến N3 (66%) và một số đã có di căn xa M1 (2%). Các bệnh nhân được phẫu thuật đã ở giai đoạn tiến triển: Giai đoạn II đến giai đoạn IV (98,7%). Chỉ có 2 bệnh nhân được phẫu thuật ở giai đoạn I (1,3%).

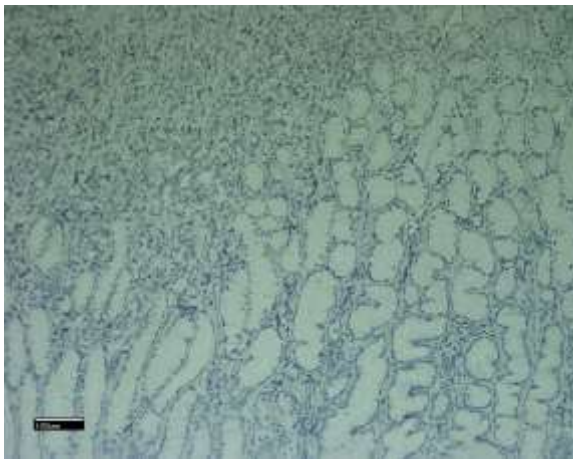
3.2. Sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong ung thư dạ dày

Bảng 3.8. Sự biểu lộ của C-MET trong ung thư dạ dày

Biểu lộ C-MET	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %	Mức biểu lộ C-MET
0+	48	32,0	Biểu lộ thấp (48,7%)
1+	25	16,7	
2+	41	27,3	Biểu lộ cao (51,3%)
3+	36	24,0	
Tổng	150	100	

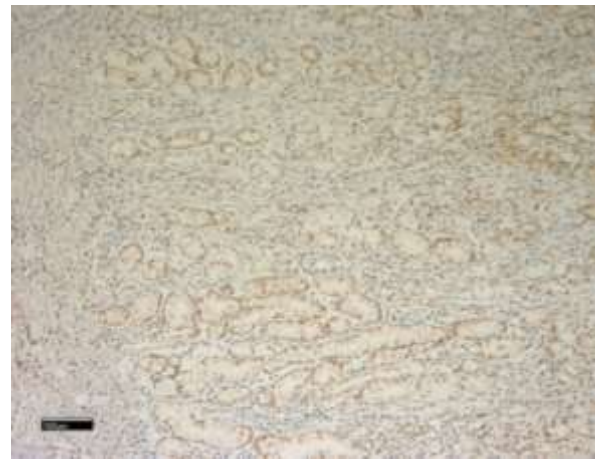
Nhận xét:

Trong số 150 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 25 bệnh nhân biểu lộ C-MET mức 1+, 41 bệnh nhân biểu lộ C-MET mức 2+ và 36 bệnh nhân biểu lộ C-MET mức 3+. Có 51,3% bệnh nhân nhuộm C-MET biểu lộ cao và 48,7% bệnh nhân nhuộm C-MET biểu lộ thấp.



C-MET 0+

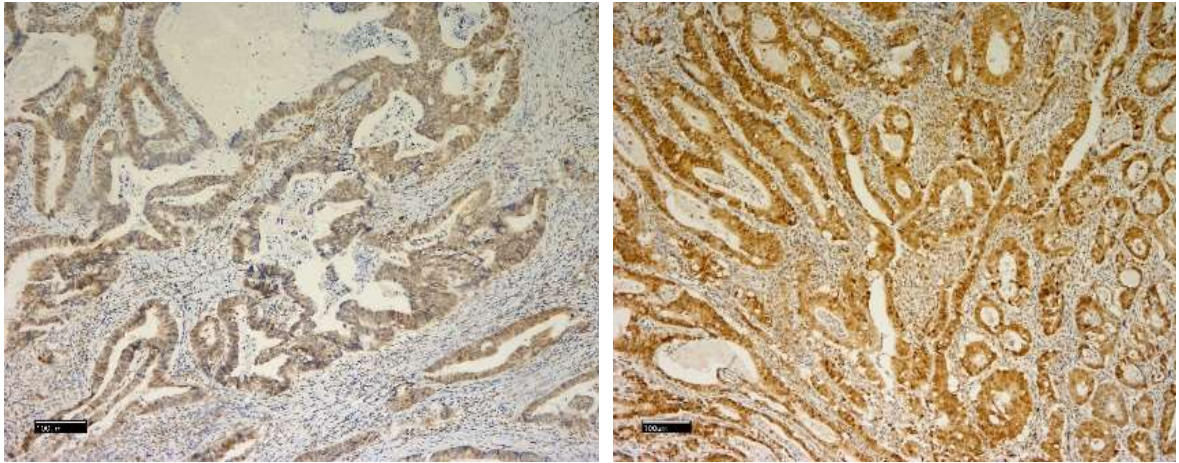
Mã số tiêu bản 26163 (x200)



C-MET 1+

Mã số tiêu bản 26876 (x200)

Hình 3.1. Sự biểu hiện C-MET (0 và 1+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD



C-MET 2+

Mã số tiêu bản 39323 (x200)

C-MET 3+

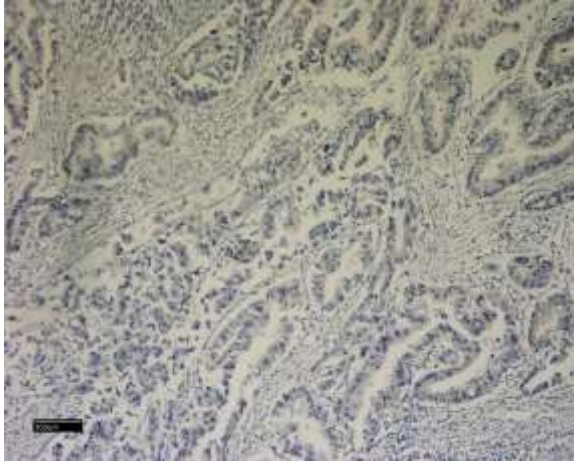
Mã số tiêu bản 24482 (x200)

Hình 3.2. Sự biểu hiện C-MET (2+ và 3+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD**Bảng 3.9.** Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư dạ dày

Biểu lộ HER2	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %	Mức biểu lộ HER2
0+	86	57,3	Âm tính (71,3%)
1+	21	14	
2+	29	19,3	Dương tính (28,7%)
3+	14	9,4	
Tổng	150	100	

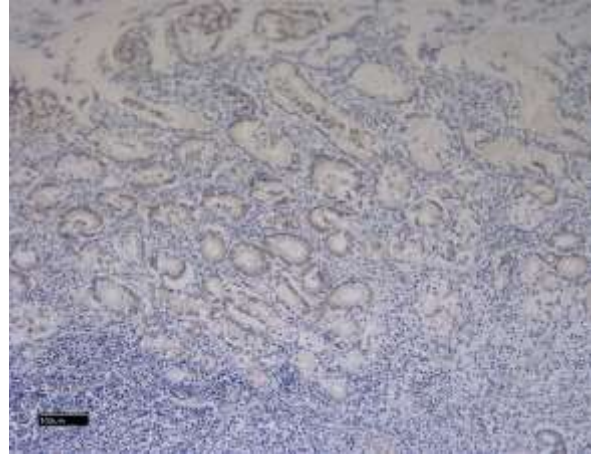
Nhận xét:

Trong số 150 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 21 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 1+, 29 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 2+ và 14 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 3+. Có 28,7% bệnh nhân nhuộm HER2 dương tính và 71,3% bệnh nhân nhuộm HER2 âm tính.



HER2 0+

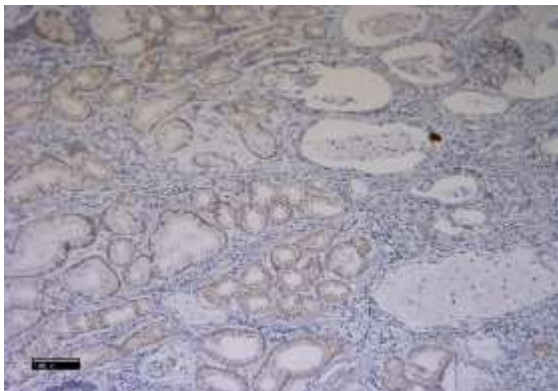
Mã số tiêu bản 24799 (x200)



HER2 1+

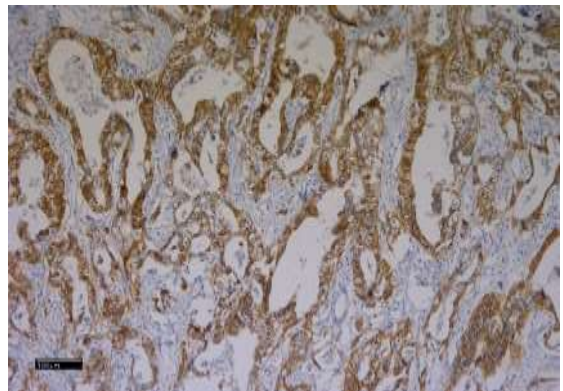
Mã số tiêu bản 46168 (x200)

Hình 3.3. Sự biểu hiện HER2 (0 và 1+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD



HER2 2+

Mã số tiêu bản 45008 (x200)



HER2 3+

Mã số tiêu bản 25887 (x200)

Hình 3.4. Sự biểu hiện HER2 (2+ và 3+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD

Bảng 3.10. Sự biểu lộ của PCNA trong ung thư dạ dày

Biểu lộ PCNA	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %	Mức biểu lộ PCNA
0+	7	4,6	Biểu lộ thấp (45,3%)
1+	61	40,7	
2+	27	18	Biểu lộ cao (54,7%)
3+	55	36,7	
Tổng	150	100	

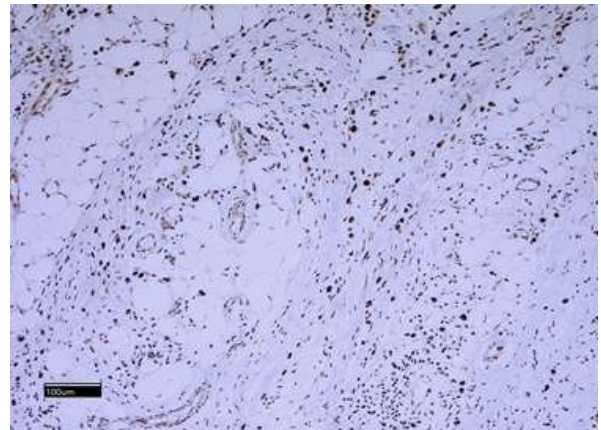
Nhận xét:

Trong số 150 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 61 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 1+, 27 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 2+ và 55 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 3+. Có 54,7% bệnh nhân nhuộm PCNA biểu lộ cao và 45,3% bệnh nhân nhuộm PCNA biểu lộ thấp.



PCNA 0+

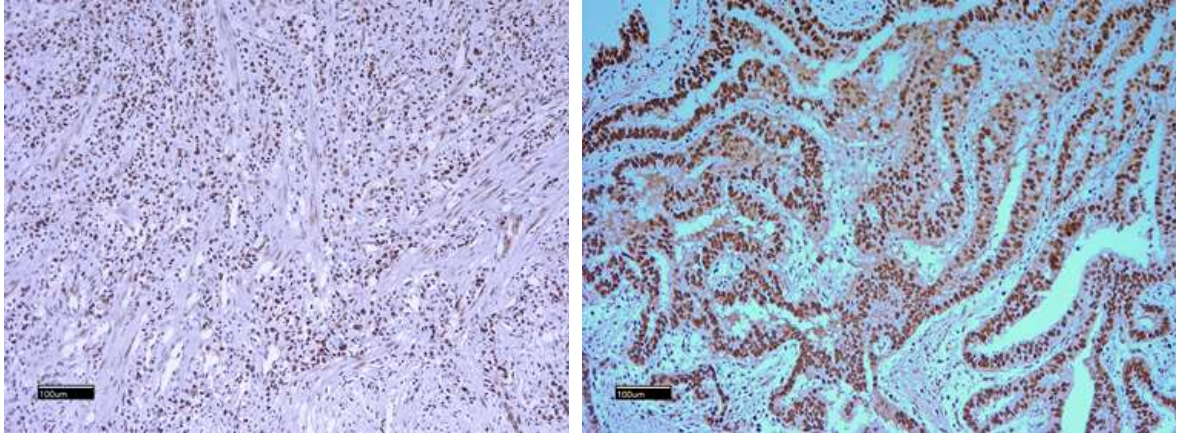
Mã số tiêu bản 65165 (x200)



PCNA 1+

Mã số tiêu bản 52481 (x200)

Hình 3.5. Sự biểu hiện PCNA (0 và 1+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD



PCNA 2+

Mã số tiêu bản 44611 (x200)

PCNA 3+

Mã số tiêu bản 69522 (x200)

Hình 3.6. Sự biểu hiện PCNA (2+ và 3+) trên mẫu bệnh phẩm UTDD**Bảng 3.11.** Sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong ung thư dạ dày

Dấu ấn biểu hiện đồng thời	Số dấu ấn	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %	Số lượng (n=150)	Tỷ lệ %
	0	41	27,3	41	27,3
C-MET	1	41	27,3	19	12,6
HER2				4	2,7
PCNA				18	12
C-MET, HER2	2	43	28,7	4	2,7
C-MET, PCNA				29	19,3
HER2, PCNA				10	6,7
C-MET, HER2, PCNA	3	25	16,7	25	16,7

Nhận xét:

Trong số 150 bệnh nhân trong nghiên cứu có 25 bệnh nhân đồng biểu lộ cao cả 3 dấu ấn (16,7%). Tỷ lệ đồng biểu lộ cao 2 trong 3 dấu ấn là (28,7%). Có 41 bệnh nhân chỉ biểu lộ cao 1 dấu ấn (27,3%) và 41 bệnh nhân (27,3%) không có biểu lộ cao dấu ấn nào.

3.3. Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm lâm sàng hình ảnh nội soi và mô bệnh học

3.3.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với giới tính

Bảng 3.12. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giới tính bệnh nhân

Biểu lộ C-MET Giới tính	Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
Nam	45	45,5	54	54,5	99	100	0,273
Nữ	28	54,9	23	45,1	51	100	

Nhận xét:

Sự biểu lộ C-MET không có liên quan với giới tính ($p > 0,05$), tuy nhiên tỷ lệ C-MET biểu lộ cao có xu hướng cao hơn ở nhóm nam giới.

Bảng 3.13. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giới tính bệnh nhân

Biểu lộ HER2 Giới tính	Âm tính		Dương tính		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
Nam	68	68,7	31	31,3	99	100	0,318
Nữ	39	76,5	12	23,5	51	100	

Nhận xét:

Sự biểu lộ HER2 không có liên quan với giới tính ($p > 0,05$), tuy nhiên tỷ lệ HER2 dương tính có xu hướng cao hơn ở nhóm nam giới.

Bảng 3.14. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giới tính bệnh nhân

Biểu lộ PCNA Giới tính	Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
Nam	44	44,4	55	55,6	99	100	0,761
Nữ	24	47,1	27	52,9	51	100	

Nhận xét:

Sự biểu lộ PCNA không có liên quan với giới tính ($p > 0,05$), tuy nhiên tỷ lệ PCNA biểu lộ cao có xu hướng cao hơn ở nhóm nam giới.

3.3.2. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với tuổi

Bảng 3.15. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với tuổi bệnh nhân

Biểu lộ C-MET Nhóm tuổi	Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
<50	11	40,7	16	59,3	27	100	0,101
50-59	25	56,8	19	43,2	44	100	
60-69	20	38,5	32	61,5	52	100	
≥70	17	63,0	10	37,0	27	100	

Nhận xét:

Không thấy mối liên quan giữa sự biểu lộ C-MET với nhóm tuổi trong nghiên cứu ($p > 0,05$). Tuy nhiên tỷ lệ C-MET biểu lộ cao có xu hướng cao hơn ở nhóm bệnh nhân 60 - 69 tuổi.

Bảng 3.16. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với tuổi bệnh nhân

Biểu lộ HER2 Nhóm tuổi	Âm tính		Dương tính		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
<50	19	70,4	8	29,6	27	100	0,934
50-59	33	75,0	11	25,0	44	100	
60-69	36	69,2	16	30,8	52	100	
≥70	19	70,4	8	29,6	27	100	

Nhận xét:

Không thấy mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với nhóm tuổi trong nghiên cứu ($p > 0,05$). Tuy nhiên tỷ lệ HER2 dương tính có xu hướng cao hơn ở nhóm bệnh nhân 60 - 69 tuổi.

Bảng 3.17. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với tuổi bệnh nhân

Biểu lộ PCNA Nhóm tuổi	Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
<50	17	63,0	10	37,0	27	100	0,023
50-59	24	54,5	20	45,5	44	100	
60-69	16	30,8	36	69,2	52	100	
≥70	11	40,7	16	59,3	27	100	

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với nhóm tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu, tỷ lệ biểu lộ PCNA cao nhất trong nhóm từ 60 – 69 tuổi (69,2%), nhóm ≥70 tuổi (59,3%), nhóm từ 50 – 59 tuổi (45,5%). Thấp nhất là nhóm dưới 50 tuổi (37%) với $p < 0,05$.

3.3.3. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA đặc điểm lâm sàng**Bảng 3.18.** Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Biểu hiện C-MET		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		p
	n	%	n	%	n	%	
Đau bụng thượng vị (n=149)	72	48,3	77	51,7	0,487*		
Sụt cân (n=72)	32	44,4	40	55,6	0,320		
Chán ăn (n=57)	30	52,6	27	47,4	0,447		
Buồn nôn, nôn (n=46)	23	50,0	23	50,0	0,828		
Thiếu máu (n=41)	23	56,1	18	43,9	0,264		
Nôn ra máu đại tiện phân đen (n=12)	9	75,0	3	25,0	0,057		
Khó nuốt (n=7)	3	42,9	4	57,1	1,000*		
Sờ được khối hoặc mảng thượng vị (n=19)	7	36,8	12	63,2	0,270		
Hạch thượng đòn (n=3)	0	0	3	100	0,246*		

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu nhận thấy sự biểu lộ C-MET không có liên quan với các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD với $p > 0,05$.

Bảng 3.19. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Biểu hiện HER2		Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	n	%	
Đau bụng thượng vị (n=149)	106	71,1	43	28,9	1,000*		
Sụt cân (n=72)	52	72,2	20	27,8	0,817		
Chán ăn (n=57)	42	73,7	15	26,3	0,618		
Buồn nôn, nôn (n=46)	35	76,1	11	23,9	0,392		
Thiếu máu (n=41)	28	68,3	13	31,7	0,614		
Nôn ra máu đại tiện phân đen (n=12)	10	83,3	2	16,7	0,510*		
Khó nuốt (n=7)	6	85,7	1	14,3	0,674*		
Sờ được khối hoặc mảng thượng vị (n=19)	12	63,2	7	36,8	0,399		
Hạch thượng đòn (n=3)	1	33,3	2	66,7	0,198*		

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu nhận thấy sự biểu lộ HER2 không có liên quan với các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD với $p > 0,05$.

Bảng 3.20. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Biểu hiện PCNA		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		p
	n	%	n	%	n	%	
Đau bụng thượng vị (n=149)	67	45,0	82	55,0			0,453*
Sụt cân (n=72)	37	51,4	35	48,6			0,152
Chán ăn (n=57)	26	45,6	31	54,4			0,957
Buồn nôn, nôn (n=46)	22	47,8	24	52,2			0,683
Thiếu máu (n=41)	17	41,5	24	58,5			0,559
Nôn ra máu đại tiện phân đen (n=12)	5	41,7	7	58,3			0,790
Khó nuốt (n=7)	4	57,1	3	42,9			0,702*
Sờ được khối hoặc mảng thượng vị (n=19)	10	52,6	9	47,4			0,494
Hạch thượng đòn (n=3)	0	0	3	100			0,252*

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu nhận thấy sự biểu lộ PCNA không có liên quan với các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD với $p > 0,05$.

Bảng 3.21. Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số dấu ấn biểu lộ				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Đau bụng thượng vị (n=149)	40(26,8%)	41(27,5%)	43(28,9%)	25(16,8%)	0,7*
Sụt cân (n=72)	22(30,6%)	19(26,4%)	17(23,6%)	14(19,4%)	0,48
Chán ăn (n=57)	18(31,6%)	13(22,8%)	18(31,6%)	8(14%)	0,58
Buồn nôn, nôn (n=46)	15(32,6%)	10(21,7%)	15(32,6%)	6(13,1%)	0,51
Thiếu máu (n=41)	11(26,8%)	10(24,4%)	15(36,6%)	5(12,2%)	0,55
Nôn ra máu, đại tiện phân đen (n=12)	5(41,7%)	2(16,7%)	5(41,6%)	0(0%)	0,21*
Khó nuốt (n=7)	3(42,9%)	1(14,3%)	2(28,5%)	1(14,3%)	0,88*
Sờ được khối hoặc mảng thượng vị (n=19)	4(21,1%)	7(36,8%)	3(15,8%)	5(26,3%)	0,32
Hạch thượng đòn (n=3)	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	2(66,7%)	0,13*

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu nhận thấy sự đồng biểu lộ của 3 dấu ấn không có liên quan với các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD với $p > 0,05$.

3.3.4. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với hình ảnh nội soi

Bảng 3.22. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm hình ảnh nội soi

Phân loại Borrmann	Biểu lộ C-MET		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Typ I (Dạng polyp)	2	50,0	2	50,0	4	100			0,912*
Typ II (Dạng nấm)	25	46,3	29	53,7	54	100			
Typ III (Dạng loét)	39	48,8	41	51,2	80	100			
Typ IV (Dạng thâm nhiễm)	7	58,3	5	41,7	12	100			

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm hình ảnh đại thể của Borrmann nhận thấy sự biểu lộ C-MET không có liên quan với phân loại của Borrmann ở bệnh nhân UTDD. Biểu lộ cao của C-MET ở dạng thâm nhiễm (41,7%), dạng polyp (50%), dạng loét (51,2%) và dạng nấm (53,7%) với ($p > 0,05$).

Bảng 3.23. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi

Phân loại Borrmann	Biểu lộ HER2		Âm tính		Dương tính		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Typ I (Dạng polyp)	4	100	0	0	4	100			0,495*
Typ II (Dạng nấm)	39	72,2	15	27,8	54	100			
Typ III (Dạng loét)	54	67,5	26	32,5	80	100			
Typ IV (Dạng thâm nhiễm)	10	83,3	2	16,7	12	100			

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm hình ảnh đại thể của Borrmann nhận thấy sự biểu lộ HER2 không có liên quan với phân loại của Borrmann ở bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ HER2 dương tính ở dạng loét (32,5%), dạng nấm (27,8%), dạng thâm nhiễm (16,7%) và không có trường hợp nào thuộc dạng polyp với $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm hình ảnh nội soi

Phân loại Borrmann	Biểu lộ PCNA		Biểu lộ		Tổng (n=150)		p
	thấp	cao	n	%	n	%	
Typ I (Dạng polyp)	2	50,0	2	50,0	4	100	0,368*
Typ II (Dạng nấm)	21	38,9	33	61,1	54	100	
Typ III (Dạng loét)	37	46,2	43	53,8	80	100	
Typ IV (Dạng thâm nhiễm)	8	66,7	4	33,3	12	100	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm hình ảnh đại thể của Borrmann nhận thấy sự biểu lộ PCNA không có liên quan với phân loại của Borrmann ở bệnh nhân UTDD. Biểu lộ cao của PCNA ở dạng thâm nhiễm (33,3%), dạng polyp (50%), dạng loét (53,8%) và dạng nấm (61,1%) với $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm hình ảnh nội soi

Phân loại Borrmann	Số dấu ấn biểu lộ				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Typ I	2 (50,0%)	0 (0%)	2 (50,0%)	0 (0%)	0,819*
Typ II	14 (25,9%)	14 (25,9%)	15 (27,8%)	11 (20,4%)	
Typ III	20 (25,0%)	23 (28,8%)	24 (30,0%)	13 (16,2%)	
Typ IV	5 (41,7%)	4 (33,3%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm hình ảnh nội soi của bệnh nhân trong nghiên cứu nhận thấy sự đồng biểu lộ của 3 dấu ấn không có liên quan với phân loại của Borrmann của bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ biểu lộ đồng thời của 3 dấu ấn cao nhất là trong Typ II (Dạng nấm) là 20,4% với $p > 0,05$.

3.3.5. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm mô bệnh học
Bảng 3.26. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren

Phân loại Lauren	Biểu lộ C-MET		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)	p
	n	%	n	%	n	%		
Thể ruột	47	43,1	62	56,9	109	100	0,001*	
Thể lan tỏa	25	73,5	9	26,5	34	100		
Thể hỗn hợp	1	14,3	6	85,7	7	100		

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren nhận thấy sự biểu lộ của C-MET có liên quan với phân loại của Lauren ở bệnh nhân UTDD. Biểu lộ cao của C-MET trong thể hỗn hợp (85,7%), thể ruột (56,9%), thể lan tỏa (26,5%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.27. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG

Phân loại TCYTTG	Biểu lộ C-MET		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)	p
	n	%	n	%	n	%		
Thể nhú	1	33,3	2	66,7	3	100	0,004*	
Thể ống	40	45,5	48	54,5	88	100		
Thể nhày	6	33,3	12	66,7	18	100		
Tế bào nhân	25	73,5	9	26,5	34	100		
Thể hỗn hợp	1	14,3	6	85,7	7	100		

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự biểu lộ của C-MET có liên quan với phân loại của TCYTTG ở bệnh nhân UTDD. Biểu lộ cao của C-MET trong thể hỗn hợp (85,7%), thể nhú và thể nhày cùng là (66,7%), thể ống 54,5% và thể tế bào nhân (26,5%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.28. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET độ biệt hóa khối u

Biểu lộ C-MET \ Độ biệt hóa	Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=91)		p
	n	%	n	%	n	%	
Cao	3	60,0	2	40,0	5	100	0,150*
Vừa	13	33,3	26	66,7	39	100	
Thấp	25	53,2	22	46,8	47	100	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với độ biệt hóa khối u theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự biểu lộ của C-MET không có liên quan với độ biệt hóa của khối u. Biểu lộ cao của C-MET trong khối u biệt hóa vừa (66,7%), biệt hóa thấp (46,8%), biệt hóa cao (40,0%) với $p > 0,05$.

Bảng 3.29. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren

Biểu lộ HER2 \ Phân loại Lauren	Âm tính		Dương tính		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
Thể ruột	73	67,0	36	33,0	109	100	0,025*
Thể lan tỏa	30	88,2	4	11,8	34	100	
Thể hỗn hợp	4	57,1	3	42,9	7	100	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren nhận thấy sự biểu lộ của HER2 có liên quan với phân loại của Lauren ở bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ HER2 dương tính trong thể hỗn hợp (42,9%), thể ruột (33%), thể lan tỏa (11,8%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.30. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG

Phân loại TCYTTG \ Biểu lộ HER2	Âm tính		Dương tính		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%	
Thể nhú	1	33,3	2	66,7	3	100	0,040*
Thể ống	61	69,3	27	30,7	88	100	
Thể nhày	11	61,1	7	38,9	18	100	
Tế bào nhân	30	88,2	4	11,8	34	100	
Thể hỗn hợp	4	57,1	3	42,9	7	100	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự biểu lộ của HER2 có liên quan với phân loại của TCYTTG ở bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ HER2 dương tính trong trong thể nhú (66,7%), hỗn hợp (42,9%), thể nhày (38,9%), thể ống (30,7%) và thể tế bào nhân (11,8%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.31. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 độ biệt hóa khối u

Độ biệt hóa \ Biểu lộ HER2	Âm tính		Dương tính		Tổng (n=91)		p
	n	%	n	%	n	%	
Cao	2	40,0	3	60,0	5	100	0,013*
Vừa	22	56,4	17	43,6	39	100	
Thấp	38	80,9	9	19,1	47	100	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với độ biệt hóa khối u theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự biểu lộ của HER2 có liên quan với độ biệt hóa của khối u. Biểu lộ cao của HER2 trong khối u biệt hóa cao (60,0%), biệt hóa vừa (43,6%), biệt hóa thấp (19,1%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.32. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo Phân loại Lauren

Phân loại Lauren	Biểu lộ PCNA		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)	p
	n	%	n	%	n	%		
Thể ruột	42	38,5	67	61,5	109	100	0,002*	
Thể lan tỏa	24	70,6	10	29,4	34	100		
Thể hỗn hợp	2	28,6	5	71,4	7	100		

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren nhận thấy sự biểu lộ của PCNA có liên quan với phân loại của Lauren ở bệnh nhân UTDD. Biểu lộ cao của PCNA trong thể hỗn hợp (71,4%), thể ruột (61,5%), thể lan tỏa (29,4%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.33. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG

Phân loại TCYTTG	Biểu lộ PCNA		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)	p
	n	%	n	%	n	%		
Thể nhú	0	0	3	100	3	100	0,002*	
Thể ống	32	36,4	56	63,6	88	100		
Thể nhày	10	55,6	8	44,4	18	100		
Tế bào nhẫn	24	70,6	10	29,4	34	100		
Thể hỗn hợp	2	28,6	5	71,4	7	100		

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự biểu lộ của PCNA có liên quan với phân loại của TCYTTG ở bệnh nhân UTDD. Biểu lộ cao của PCNA trong thể nhú (100%) thể hỗn hợp (71,4%) và thể ống (63,6%), thể nhày (44,4%) và thể tế bào nhẫn (29,4%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.34. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với độ biệt hóa khối u

Độ biệt hóa \ Biểu lộ PCNA	Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=91)		p
	n	%	n	%	n	%	
Cao	2	40,0	3	60,0	5	100	0,094*
Vừa	9	23,1	30	76,9	39	100	
Thấp	21	44,7	26	55,3	47	100	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với độ biệt hóa khối u theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự biểu lộ của PCNA không có liên quan với độ biệt hóa của khối u. Biểu lộ cao của PCNA trong khối u biệt hóa vừa (76,9%), biệt hóa thấp (55,3%), biệt hóa cao (60,0%) với $p > 0,05$.

Bảng 3.35. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren

Phân loại Lauren	Số dấu ấn biểu lộ				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Thể ruột (n=109)	23 (21,1%)	29 (26,6%)	35 (32,1%)	22 (20,2%)	0,001*
Thể lan tỏa (n=34)	17 (50%)	12 (35,3%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	
Thể hỗn hợp (n=7)	1 (14,3%)	0 (0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren nhận thấy sự đồng biểu lộ của 3 dấu ấn có liên quan với phân loại của Lauren ở bệnh nhân UTDD. Sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn trong thể hỗn hợp (28,6%), thể ruột (20,2%), thể lan tỏa (2,9%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.36. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG

Phân loại TCYTTG	Số dấu ấn biểu lộ				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Thể nhú (n=3)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,002*
Thể ống (n=88)	20 (22,7%)	22 (25%)	29 (33%)	17 (19,3%)	
Thể nhày (n=18)	3(16,7%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	
Tế bào nhẵn (n=34)	17(50%)	12 (35,3%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	
Thể hỗn hợp (n=7)	1(14,3%)	0 (0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự đồng biểu lộ của 3 dấu ấn có liên quan với phân loại của TCYTTG ở bệnh nhân UTDD. Sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn trong thể nhú (33,3%), thể hỗn hợp (28,6%), thể nhày (22,2%), thể ống (19,3%) và thể tế bào nhẵn (2,9%), với $p < 0,05$.

Bảng 3.37. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với độ biệt hóa khối u

Độ biệt hóa	Số dấu ấn biểu lộ				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Cao (n=5)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	0,062*
Vừa (n=39)	3 (7,7%)	10 (25,6%)	15 (38,5%)	11 (28,2%)	
Thấp (n=47)	16 (34,0%)	11 (23,4%)	14 (29,8%)	6 (12,8%)	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với độ biệt hóa khối u theo phân loại TCYTTG nhận thấy sự đồng biểu lộ của 3 dấu ấn không có liên quan với độ biệt hóa của khối u. Sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn cao nhất trong thể biệt hóa vừa (28,2%) với $p > 0,05$.

3.3.6. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm giai đoạn ung thư

Bảng 3.38. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giai đoạn ung thư

Giai đoạn UTDD theo AJCC 2017	Biểu lộ C-MET		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%			
T1	0	0	0	0	0	0	0	0,025*	
T2	2	66,7	1	33,3	3	100			
T3	20	69	9	31	29	100			
T4	51	43,2	67	56,8	118	100			
N0	22	43,1	29	56,9	51	100	0,708		
N1	17	54,8	14	45,2	31	100			
N2	21	52,5	19	47,5	40	100			
N3	13	46,4	15	53,6	28	100			
M0	73	49,7	74	50,3	147	100	0,246*		
M1	0	0	3	100	3	100			
Giai đoạn I	1	50	1	50	2	100	0,240*		
Giai đoạn II	23	57,5	17	42,5	40	100			
Giai đoạn III	49	46,7	56	53,3	105	100			
Giai đoạn IV	0	0	3	100	3	100			

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giai đoạn UTDD nhận thấy: Sự biểu lộ C-MET không có liên quan với giai đoạn N, giai đoạn M. Với giai đoạn T của UTDD, sự biểu lộ C-MET ở bệnh nhân ở giai đoạn T4 là cao nhất 56,8% so với T2 là 33,3% và T3 là 31%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sự biểu lộ C-MET cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD theo hệ thống đánh giá giai đoạn dạ dày của AJCC 2017 ($p > 0,05$).

Bảng 3.39. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giai đoạn ung thư

Giai đoạn UTDD theo AJCC 2017	Biểu lộ HER2		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%			
T1	0	0	0	0	0	0	0,119*		
T2	1	33,3	2	66,7	3	100			
T3	18	62,1	11	37,9	29	100			
T4	88	74,6	30	25,4	118	100			
N0	34	66,7	17	33,3	51	100	0,665		
N1	23	74,2	8	25,8	31	100			
N2	31	77,5	9	22,5	40	100			
N3	19	67,9	9	32,1	28	100			
M0	106	72,1	41	27,9	147	100	0,198*		
M1	1	33,3	2	66,7	3	100			
Giai đoạn I	0	0	2	100	2	100	0,060*		
Giai đoạn II	28	70,0	12	30,0	40	100			
Giai đoạn III	78	74,3	27	25,7	105	100			
Giai đoạn IV	1	33,3	2	66,7	3	100			

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giai đoạn UTDD nhận thấy sự biểu lộ HER2 không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N, giai đoạn M. Sự biểu lộ HER2 cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD với $p > 0,05$.

Bảng 3.40. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giai đoạn ung thư

Giai đoạn UTDD theo AJCC 2017	Biểu lộ PCNA		Biểu lộ thấp		Biểu lộ cao		Tổng (n=150)		p
	n	%	n	%	n	%			
T1	0	0	0	0	0	0	0,440*		
T2	1	33,3	2	66,7	3	100			
T3	10	34,5	19	65,5	29	100			
T4	57	48,3	61	51,7	118	100			
N0	22	43,1	29	56,9	51	100	0,527		
N1	12	38,7	19	61,3	31	100			
N2	18	45	22	55	40	100			
N3	16	57,1	12	42,9	28	100			
M0	68	46,3	79	53,7	147	100	0,252*		
M1	0	0	3	100	3	100			
Giai đoạn I	0	0	2	100	2	100	0,096*		
Giai đoạn II	15	37,5	25	62,5	40	100			
Giai đoạn III	53	50,5	52	49,5	105	100			
Giai đoạn IV	0	0	3	100	3	100			

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giai đoạn UTDD nhận thấy sự biểu lộ PCNA không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N, giai đoạn M. Sự biểu lộ PCNA cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD với $p > 0,05$.

Bảng 3.41. Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với giai đoạn ung thư

Giai đoạn UTDD theo AJCC 2017	Số dấu ấn biểu lộ				P
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Giai đoạn I (n=2)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,452*
Giai đoạn II (n=40)	11 (27,5%)	10 (25%)	13 (32,5%)	6 (15%)	
Giai đoạn III (n=105)	30 (28,6%)	31 (29,5%)	28 (26,7%)	16 (15,2%)	
Giai đoạn IV (n=3)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	

* Kiểm định Fisher's exact test

Nhận xét:

Đối chiếu sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA với giai đoạn UTDD nhận thấy sự đồng biểu lộ đồng thời của 3 dấu ấn cao nhất là ở giai đoạn IV (66,7%). Tuy vậy sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn không liên quan với giai đoạn của UTDD với $p > 0,05$.

CHƯƠNG IV

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ung thư dạ dày

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

UTDD là một bệnh ác tính đường tiêu hóa có liên quan với giới tính, với xu hướng nam cao hơn nữ. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nam/nữ là 1,94/1. Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và quốc tế, với tỷ lệ nam/nữ dao động từ 1,8/1-3,0/1,0 [1], [3], [6], [10], [39]. Nhiều nghiên cứu 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. Vì vậy, tỷ lệ nam/nữ trong UTDD thường lớn hơn 1.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các bệnh nhân UTDD là $59,4 \pm 11,7$, với đa số bệnh nhân UTDD tập trung ở nhóm tuổi trên 50 tuổi, chiếm 82%. Trong đó, tỷ lệ UTDD trong nhóm tuổi 60-69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,7% tiếp đến là nhóm tuổi 50-59 là 29,3%. 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], [3], [5], [6], [10].

Qua đánh giá đặc điểm về giới và 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.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, tỷ lệ mắc UTDD ở nông thôn là 66%, và thành thị là 34%. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác. Nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng với tỷ lệ UTDD ở vùng nông thôn là 77,6% [6]. Một số tác giả cho rằng với đời sống kinh tế còn thấp ở nông thôn hoặc do thói quen, người dân thường sử dụng chế độ ăn quá nhiều muối trong khẩu phần hàng ngày...là một trong những nguyên nhân làm tăng tần suất UTDD [6]. Ngoài ra, hiện nay hơn 60%

dân số đang sống tại khu vực nông thôn, các yếu tố trên góp phần làm cho tỷ lệ mắc bệnh UTDD ở vùng nông thôn cao hơn khu vực thành thị.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

- Tiền sử

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng bệnh nhân có tiền sử đau thượng vị hoặc khó tiêu kéo dài là 94%. Có 10,7% bệnh nhân có tiền sử viêm dạ dày, 2% loét dạ dày, 1 trường hợp đã phẫu thuật dạ dày (Tiền sử khâu lỗ thủng dạ dày do nuốt dị vật). Một số tác giả ghi nhận số lượng bệnh nhân có tiền sử liên quan UTDD tương tự. Theo Đỗ Trọng Quyết tỷ lệ bệnh nhân bị UTDD có tiền sử viêm loét dạ dày chiếm tỷ lệ 11,4% [11]. Theo nghiên cứu của Lê Viết Nho, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày là 10,0%, viêm dạ dày mạn là 10,0% [10]. Giải thích về những người có tiền sử viêm loét dạ dày thì dễ bị UTDD, hầu hết các tác giả trong và ngoài nước đều cho rằng một yếu tố phổ biến của việc bắt đầu và tiến triển đến UTDD là yếu tố viêm nhiễm, nhiễm trùng *H.pylori* [10], [11].

- Lý do vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau thượng vị là lý do bệnh nhân vào viện hay gặp nhất chiếm 99,3% tổng số bệnh nhân. Các lý do khác ít gặp hơn như sụt cân (22%), ợ hơi ợ chua (14%), xuất huyết tiêu hóa (6,7%). Như vậy, gần như 100% bệnh nhân đến khám bệnh hoặc nội soi khi đã có các triệu chứng về bệnh lý dạ dày. Thậm chí, một số bệnh nhân chỉ được chỉ định nội soi sau một thời gian dài mắc các triệu chứng này.

Trên thực tế lý do quyết định bệnh nhân đến viện phụ thuộc vào thời gian xuất hiện triệu chứng và mức độ của triệu chứng. Thông thường UTDD giai đoạn sớm thường có ít biểu hiện và các triệu chứng không rõ ràng. Một số nghiên cứu cho thấy rằng ở giai đoạn sớm bệnh nhân ít có sự biểu hiện các triệu chứng lâm sàng hoặc biểu hiện không rõ rệt.

- Thời gian mắc bệnh

Khoảng thời gian kể từ khi bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên đến lúc vào viện dưới 3 tháng là 58%. Từ 3 đến dưới 6 tháng là 25,3%. Từ 6 đến dưới 12 tháng là 4,7% và từ 12 tháng trở lên là 12%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với Lê Viết Nho ghi nhận thời gian mắc bệnh <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất [10].

Thời gian có triệu chứng khởi bệnh thường chưa phản ánh đúng thời gian thực đã mắc và cũng thường không tương ứng với giai đoạn bệnh. Do các triệu chứng mơ hồ, bệnh diễn biến âm ỉ một thời gian dài mà bệnh nhân không biết hoặc không được khám chẩn đoán đúng và chỉ khi các triệu chứng thực sự ảnh hưởng thì người bệnh mới đi khám phát hiện ra bệnh. Vì vậy, thời gian mắc phụ thuộc rất lớn vào cảm giác chủ quan, sự quan tâm tới bệnh tật của người bệnh. Do đó có nhiều trường hợp đi khám ngay khi thấy có dấu hiệu bất thường nhưng bệnh đã ở giai đoạn muộn.

- Các triệu chứng lâm sàng

Các bệnh nhân UTDD thường không có triệu chứng lâm sàng nào là đặc hiệu. Tuy vậy, UTDD cũng có một số triệu chứng lâm sàng hay gặp là đau bụng thượng vị, buồn nôn và sụt cân...

- Đau bụng thượng vị: Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau bụng thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất (99,3%). Tỷ lệ này cũng tương tự với nghiên cứu của Lê Viết Nho (98,9%) [10], Nguyễn Lam Hòa (97,5%) [6], Hà Văn Trí (92,5%) [14].

- Chán ăn: Chán ăn cũng là triệu chứng thường gặp trong nhiều nghiên cứu. Đối với UTDD chán ăn có thể là hậu quả của tình trạng đầy bụng, khó tiêu hoặc do tình trạng cơ thể suy kiệt, dẫn đến mệt mỏi và chán ăn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng chán ăn được ghi nhận ở 38% bệnh nhân. Tỷ lệ này tương tự so với nghiên cứu của Wanebo (32%) [115] và Lê Viết Nho (27,8%) [10].

- Sụt cân: Triệu chứng sụt cân thường được bệnh nhân quan tâm nhiều hơn vì bệnh nhân cho rằng triệu chứng này nguy hiểm. Trong nghiên cứu này, đây là triệu chứng cũng hay gặp thứ hai trong UTDD (48%). Kết quả này gần tương tự với tác giả Đặng Văn Thời (30%), Phạm Hồng Khánh (39,5%) [9] và Lê Viết Nho (47,8%) [10]. Nhiều tác giả đã cho rằng, mức độ sụt cân tỷ lệ với giai đoạn của bệnh, khi bệnh phát hiện càng muộn, thì thể trạng bệnh nhân càng suy kiệt.

- 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 8% với các biểu hiện như nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen với các mức độ khác nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Hồng Khánh (5,4%) [9] và thấp hơn so với một số nghiên cứu như Lê Viết Nho (11,1%) [10] và Hà Văn Trí (20%) [14].

4.1.3. Đặc điểm hình ảnh nội soi

Hình ảnh đại thể của khối u cũng có giá trị tiên lượng trong UTDD [18]. Một số tác giả còn cho rằng, phân loại hình ảnh đại thể theo Borrmann là yếu tố liên lượng độc lập của UTDD [18]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng phần lớn tổn thương có hình ảnh dạng loét (53,3%), tiếp theo là dạng nấm (36%), dạng thâm nhiễm (8%) và thấp nhất là dạng polyp (2,7%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của Đỗ Trọng Quyết [11], Nguyễn Văn Thành [13], Phạm Hồng Khánh [9], Trần Đình Trí [15], với dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là dạng nấm. Trong nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa [6], 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, dạng polyp là thấp nhất. Tác giả Ann và Lee K.E. (Hàn Quốc) ghi nhận kết quả tương tự chúng tôi với UTDD dạng loét chiếm tỷ lệ cao nhất (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%)[18], [69]. Qua nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp với y văn, có thể thấy rằng: trong UTDD, hai loại tổn thương đại thể hay gặp hơn cả là dạng nấm và dạng loét. Các hình ảnh tổn thương đại thể ít gặp hơn là dạng thâm nhiễm hoặc dạng polyp.

4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

Theo phân loại mô bệnh học của Lauren, chúng tôi ghi nhận thể ruột chiếm tỷ lệ cao hơn so với thể lan tỏa (72,7% so với 22,7%). So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong nước và quốc tế, chúng tôi nhận thấy có một số điểm tương đồng và khác biệt như sau:

Tại các nước phương Tây, tần suất UTDD thể lan tỏa thường có xu hướng cao hơn thể ruột. Theo nghiên cứu của Gamboa-Dominguez thể ruột chỉ chiếm 40,4%, trong khi thể lan tỏa chiếm đến 44,8% [43] hay Matsubara thấy 44% thể ruột và 54% thể lan tỏa [81]. Tại Hàn Quốc, nhiều tác giả cũng ghi nhận kết quả tương tự các nước Âu Mỹ là UTDD thể lan tỏa có xu hướng cao hơn UTDD thể ruột. Trong nghiên cứu của An và cộng sự, tác giả nhận thấy UTDD thể ruột chỉ chiếm 41,7%, thể lan tỏa chiếm 53,9% [18], Kim và cộng sự ghi nhận thể ruột chỉ chiếm 28,8%, thể lan tỏa chiếm 55,2% [62], và Lee và cộng sự cũng nhận thấy UTDD thể ruột chỉ chiếm 39,6%, trong khi thể lan tỏa chiếm đến 44,8% [69]. Ngược lại, một số nghiên cứu tại Trung Quốc lại nhận thấy UTDD thể ruột có xu hướng cao hơn UTDD thể lan tỏa [123].

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. Nghiên cứu gần đây của Lê Viết Nho cũng ghi nhận UTDD thể ruột chiếm tỷ lệ cao hơn so với thể lan tỏa (51,1% so với 48,9%) [10]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng (2007), UTDD thể ruột nhiều hơn rõ rệt so với thể lan tỏa (73% so với 27%) tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [7]. Các nghiên cứu ở Việt Nam

có nhiều khác biệt về tỷ lệ thể mô học của UTDD theo phân loại của Lauren. Cần phải có những nghiên cứu với số mẫu lớn hơn để có những nhận định chuẩn xác hơn.

Dựa theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG năm 2010, chúng tôi ghi nhận: thể ống nhỏ thường gặp nhất (58,7%), tiếp theo là thể tế bào nhân (22,7%) thể nhày (12%) thể hỗn hợp (4,6%), và thấp nhất là thể nhú (2%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi giống như nhiều tác giả trong và ngoài nước, với UTBMT thể ống nhỏ luôn chiếm tỷ lệ cao nhất. Tại Việt Nam, Phạm Minh Anh (2022) nghiên cứu trên 142 bệnh nhân xác định UTBMT thể ống nhỏ chiếm đa số (64,1%), tiếp theo là thể nhày (12,7%), tế bào nhân (7,7%), thể nhú (12%), các thể khác chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp [1]. Nguyễn Ngọc Hùng khi đánh giá mô bệnh học của 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%) [7]. Nghiên cứu của Lee 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%) [69]. Nghiên cứu của Park trên 2.275 bệnh nhân nhận thấy thể ống nhỏ chiếm số lượng chủ yếu, tiếp theo là thể tế bào nhân và thể nhày [92].

UTDD thể ống nhỏ, nhất là UTDD thể ống nhỏ biệt hóa tốt và biệt hóa vừa, trên thực tế 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. Điều này cũng giải thích UTDD thể ruột trong nghiên cứu này chiếm ưu thế hơn với UTDD thể lan tỏa.

Độ biệt hoá của khối u theo phân loại mức độ biệt hoá của WHO năm 2019 được đánh giá với typ UTBMT ống và UTBMT nhú. Theo đó chia làm

3 độ là biệt hóa cao, biệt hóa vừa, và biệt hóa kém. Tỷ lệ độ biệt hóa của khối u dạ dày cũng có sự khác biệt giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTDD thể biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ cao nhất (51,6%), tiếp theo là thể biệt hóa vừa (42,9%) và thấp nhất là thể biệt hóa cao (5,5%). Kết quả này tương tự nghiên cứu Lazăr với tỷ lệ UTDD biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ cao nhất: 63%, UTDD biệt hóa vừa là 32,8%, UTDD biệt hóa cao là 3,3% [67]. Trong nghiên cứu của Lee và cộng sự, UTDD biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ cao nhất 47%, UTDD biệt hóa vừa là 32,6%, UTDD biệt hóa cao là 10,0% [69]. Một số các nghiên cứu trong nước cũng ghi nhận không có sự thống nhất giữa các nghiên cứu về mức độ biệt hóa. Nguyễn Ngọc Hùng nhận thấy UTDD biệt hóa cao chiếm tỷ lệ cao nhất (44,7%), tiếp theo là biệt hóa vừa (33,6%) và thấp nhất là biệt hóa thấp (21,7%) [7]. Ngược lại, Nguyễn Lam Hòa khi nghiên cứu trên 118 bệnh nhân thấy rằng UTDD biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ cao nhất (42,4%), tiếp theo là biệt hóa vừa (39,8%) và thấp nhất là biệt hóa cao (17,8%) [6]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác nhau về thể mô học giữa các quần thể và các nghiên cứu khác nhau có thể giải thích do bệnh nguyên của UTDD đã có nhiều thay đổi tại các nước phát triển Âu, Mỹ và cũng đang thay đổi ở các nước Châu Á, trong đó có Việt Nam.

4.2. Sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong UTDD

4.2.1. Sự biểu lộ của C-MET trong UTDD

Rối loạn sự biểu lộ của C-MET đã được chỉ ra ở nhiều dạng ung thư khác nhau, trong đó có ung thư dạ dày. Và hiện nay C-MET đã được công nhận là mục tiêu điều trị quan trọng trong chiến lược chống ung thư [132]. Trong nghiên cứu này khi đánh giá sự biểu lộ của C-MET bằng HMMD chúng tôi thu được kết quả: Tỷ lệ biểu lộ cao của C-MET trong nghiên cứu của chúng tôi là 51,3%. Trong đó, C-MET 1(+) là 16,7%, C-MET 2(+) là 27,3% và 3(+) là 24%.

Kết quả này tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới: Trong nghiên cứu của Wang với 87 bệnh nhân ung thư dạ dày, tỷ lệ dương tính của protein C-MET là 42,53% [116]. Trong một nghiên cứu khác của Nakajima biểu hiện quá mức C-MET là 46,1% ở 128 bệnh nhân ung thư dạ dày [88], trong khi Retterspitz và cộng sự báo cáo biểu hiện quá mức C-MET là 48,9% ở 94 bệnh nhân ung thư dạ dày [102]. Và trong nghiên cứu của Pereira là 48,4% [95].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho kết quả cao hơn đáng kể: Nghiên cứu của Drebber, C-MET biểu hiện quá mức được phát hiện là 73,7% ở 114 bệnh nhân ung thư dạ dày [37]. Trong nghiên cứu này, sự biểu hiện của protein C-MET được xác định bằng HMMD và cho điểm bằng cả phương pháp nhuộm màng và tế bào chất. Hay trong nghiên cứu của Zhang biểu hiện quá mức C-MET là 64,95% [136]. Ngược lại cũng có một số nghiên cứu cho kết quả thấp hơn của chúng tôi: Nghiên cứu của Ha ở trên 495 bệnh nhân được nghiên cứu, biểu hiện C-MET biểu lộ cao là 22% bệnh nhân [48]. Trong một nghiên cứu trước đó, Lee và cộng sự đã báo cáo C-MET biểu hiện quá mức chỉ ở mức 23,7% trong số 438 bệnh nhân ung thư dạ dày [68].

Các nghiên cứu trên thế giới hiện nay có tỷ lệ C-MET biểu lộ cao dao động rất lớn từ 8% đến 82% (trung bình là 36%). Tỷ lệ trung bình quan sát được của biểu hiện C-MET biểu lộ cao lần lượt là 59% (phạm vi 26-82%) và 16% (phạm vi 8-29%) trong các nghiên cứu sử dụng HMMD và các phương pháp khác [132]. Nhiều nghiên cứu cho rằng, biểu hiện quá mức C-MET đóng một vai trò quan trọng trong sự tiến triển của UTDD và ảnh hưởng tiêu cực đến tiên lượng bệnh nhân UTDD. Tuy nhiên, các kỹ thuật đánh giá và tiêu chí được sử dụng để xác định sự biểu hiện quá mức C-MET có sự khác nhau giữa nhiều nghiên cứu và việc đánh giá biểu lộ của C-MET dường như không được chuẩn hóa nghiêm ngặt như đánh giá của HER2. Sự khác biệt về cường độ nhuộm màu liên quan đến việc sử dụng các kháng thể khác nhau và các quy

trình HMMD khác nhau được sử dụng để đánh giá biểu hiện C-MET vẫn là một vấn đề phải được giải quyết trước khi các kỹ thuật đánh giá tình trạng C-MET được chuẩn hóa. Cũng như vậy sự khác biệt về sự biểu lộ ở C-MET ở các quốc gia khu vực dân tộc còn chưa được hiểu rõ. Do vậy, cần có nhiều nghiên cứu hơn về C-MET để xác định đặc điểm dấu ấn sinh học này ở bệnh nhân UTDD Việt Nam có gì khác biệt so với thế giới. Từ đó là xác định các nhóm bệnh nhân cụ thể có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất từ việc điều trị bằng thuốc ức chế C-MET. Và tối ưu hóa việc lựa chọn bệnh nhân đáp ứng với thuốc ức chế C-MET.

4.2.2. Sự biểu lộ của HER2 trong UTDD

HER2 thường biểu lộ quá mức trong nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi và ung thư dạ dày. Trong nghiên cứu này, khi tiến hành phân tích sự biểu lộ của HER2 bằng HMMD chúng tôi sử dụng kháng thể đơn dòng; HER2 c-erbB-2 (DAKO, code A0485) của hãng Dako, được cơ quan quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ cấp phép cho chẩn đoán lâm sàng đối với sự biểu hiện của HER2 và sử dụng phương pháp tính điểm tương tự trong nghiên cứu ToGA. Kết quả: Trong số 150 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 21 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 1+ (14%), 29 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 2+ (19,3%) và 14 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 3+ (9,4%). Có 43 (28,7%) bệnh nhân nhuộm HER2 dương tính.

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu gần đây về sự biểu lộ của HER2 ở bệnh nhân UTDD, như trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Tấn nghiên cứu trên mẫu bệnh phẩm của 107 bệnh nhân ung thư dạ dày, HER2 được biểu hiện quá mức ở 26,2% bệnh nhân [12]. Nghiên cứu của Song trên 739 bệnh nhân ung thư dạ dày đã được phẫu thuật và nhuộm hóa mô miễn dịch HER2 dương tính là 26,2%. Tại Việt Nam kết quả thu được tương tự với Nguyễn Việt Nho 22,5% [10] và Phạm Minh Anh 23,2% [1]. Tuy nhiên, một số

nghiên cứu thấy rằng, sự biểu lộ của HER2 có một số khác biệt như Allgayer là 17% [16], Grabsch là 11,7% [45], Kataoka là dưới 10% [61]...

Sự biểu lộ HER2 trong UTDD bằng kỹ thuật HMMD được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1986. Từ đó, đến nay có khá nhiều nghiên cứu sự biểu lộ của HER2 trong UTDD trên các quần thể khác nhau. Tần suất mức độ biểu hiện của HER2 trong ung thư dạ dày dao động từ mức 4,4% đến 53,4% tùy theo các nghiên cứu khác nhau, với tỷ lệ trung bình 17,9% [60]. 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. 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. 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. 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.

4.2.3. Sự biểu lộ của PCNA trong UTDD

Kháng nguyên nhân tăng sinh (PCNA) là một protein liên quan đến tăng sinh tế bào. Biểu hiện PCNA có liên quan đến di căn của ung thư vú, ung thư gan...[50]. Tuy nhiên, biểu hiện của PCNA trong ung thư dạ dày và ý nghĩa lâm sàng của nó vẫn cần được nghiên cứu thêm. Trong nghiên cứu này, khi tiến hành phân tích sự biểu lộ của PCNA bằng HMMD chúng tôi sử dụng kháng thể đơn dòng: PCNA (Santa Cruz, Mỹ, code: SC-25280). Phương pháp đánh giá theo tiêu chuẩn và hướng dẫn của Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Cộng hòa Pháp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 61 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 1+, 27 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 2+ và 55 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 3+. Có 82 (54,7%) bệnh nhân nhuộm PCNA biểu lộ cao và 45,3% bệnh nhân

nhuộm PCNA biểu lộ thấp. Qua nghiên cứu và phân tích chúng tôi nhận thấy rằng sự biểu lộ PCNA còn có một số khác biệt giữa các nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Li (2015) tỉ lệ PCNA biểu lộ cao 52,2% [72]. Theo Poteca (2014), PCNA biểu lộ cao trung bình 47,3%. Theo một nghiên cứu hồi cứu của Lee (2003) được thực hiện trên bệnh nhân ung thư dạ dày tại Hàn Quốc tỉ lệ ung thư dạ dày có chỉ số PCNA biểu lộ cao là 59,2% [69]. Tuy vậy cũng có nhiều nghiên cứu có kết quả cao hơn trong nghiên cứu này: Hu (2017) nghiên cứu trên 66 bệnh nhân ung thư dạ dày tỉ lệ biểu hiện PCNA dương tính 75,75% [50].

Có một số lý do giải thích cho sự khác biệt của sự biểu lộ của PCNA. Đầu tiên, sự biểu lộ của PCNA bằng xét nghiệm HMMD trong các mẫu mô UTDD phụ thuộc vào loại kháng thể và độ pha loãng của chúng trong từng nghiên cứu. Vì không phải tất cả các nghiên cứu đều sử dụng một loại kháng thể hoặc độ pha loãng kháng thể khác nhau, điều này dẫn đến sự sai lệch giữa các nghiên cứu. Thứ hai đó là không có ngưỡng tối ưu tiêu chuẩn thống nhất để đánh giá kết quả nhuộm PCNA bằng HMMD. Các giá trị ngưỡng xác định UTDD có biểu hiện PCNA cao hay thấp được thiết lập một cách riêng và thay đổi từ 23,8% đến 75%, điều này có thể dẫn đến sự không đồng nhất [129]. Thứ ba, mỗi nghiên cứu sẽ có các thông số khác nhau bao gồm cỡ mẫu, độ tuổi của người tham gia, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện PCNA cao và thời gian theo dõi.

Các tài liệu báo cáo hiện nay có sự khác biệt về tần suất biểu hiện quá mức của C-MET, HER2, PCNA trong ung thư dạ dày. Chúng tôi cho rằng có một số lý do chung lý giải sự khác nhau này như sau:

Thứ nhất đó là 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. Tuy nhiên, kháng thể sử dụng trong các nghiên cứu trên thế giới ở trên lại khác nhau rất rõ. 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. 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 C-MET, HER2 và PCNA.

Thứ hai đó là nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm C-MET, HER2, PCNA. Nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm C-MET, HER2, PCNA cũng có sự khác nhau giữa các nghiên cứu nên chắc chắn sẽ ảnh hưởng lên kết quả nghiên cứu. Ngoại trừ HER2 đã có các tiêu chuẩn chung khá thống nhất trong đánh giá kết quả nhuộm và tính điểm, C-MET và PCNA còn tồn tại nhiều cách tính điểm và đánh giá kết quả.

Thứ ba là mẫu mô sử dụng trong nghiên cứu: Mẫu mô nghiên cứu trong một số nghiên cứu cũng khác so với chúng tôi. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng mẫu mô sau phẫu thuật cắt dạ dày ở bệnh nhân UTDD. Còn trong một số nghiên cứu như của Lê Viết Nho sử dụng mẫu mô sinh thiết qua nội soi dạ dày [10].

4.2.4. Sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA trong UTDD

Nghiên cứu đồng biểu hiện của các dấu ấn sinh học trong các khối u có ý nghĩa quan trọng trong nghiên cứu cứu sinh học của ung thư nói chung và đặc biệt là nghiên cứu phát triển các liệu pháp nhắm đích phối hợp. Ở UTDD và một số ung thư biểu mô tuyến khác thì hiện nay HER2 vẫn là dấu ấn miễn dịch quan trọng và ít ỏi dùng trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, tỷ lệ biểu hiện dấu ấn này thường thấp và trung bình là 15-20% ở UTDD [91]. Mặt khác, các dữ liệu điều trị thu được hiện nay cho thấy, một bộ phận các trường hợp biểu hiện HER2 nhưng không đáp ứng hoặc đáp ứng yếu với liệu pháp nhắm đích trastuzumab. Từ đó, đặt ra yêu cầu nghiên cứu thêm các dấu ấn sinh học khác ngoài HER2 như C-MET, PCNA... Bên cạnh đó, sự đồng biểu hiện của các dấu ấn này còn liên quan tới cơ chế phát sinh và di căn của các tế bào khối u.

Hiện nay mới chỉ có một số ít các nghiên cứu về sự đồng biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA. Trong nghiên cứu của Fuse sự đồng biểu hiện của HER2, C-MET không có ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đối với thời gian sống thêm của bệnh nhân. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đồng biểu hiện HER2 (+) / C-MET (+) và nhóm biểu hiện HER2 (+) / C-MET (-) ($P = 0,043$) và C-MET (+) được coi là một yếu tố tiên lượng xấu [42]. Trong một nghiên cứu khác của Ha và cộng sự tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả C-MET, HER2 và EGFR là 15 / 169. Tỷ lệ dương tính: HER2 (9%) và C-MET (22%) và EGFR (17%). Trong nghiên cứu này sự kết hợp của chất ức chế HER2 (Lapatinib) + chất ức chế C-MET (PHA665752) giúp ức chế tế bào khối u dạ dày tốt hơn khi dùng đơn độc Lapatinib [47]. Trong nghiên cứu của Jia, tỷ lệ đồng biểu lộ của HER2/C-MET là 7%, tỷ lệ HER2/FGFR2 là 5,6%. Hơn nữa, HER2(+)/C-MET(+), HER2(+)/FGFR2(+) và tình trạng bộ ba dương tính có liên quan đáng kể đến kết quả lâm sàng kém khi nhóm thuần tập được chia nhỏ theo tình trạng cùng tồn tại [58].

Trong nghiên cứu này, 72,7% bệnh nhân (109/150) biểu lộ cao ít nhất một trong ba dấu ấn và 16,7% bệnh nhân (25/150) đồng thời có ba dấu ấn biểu lộ cao. Sự biểu lộ cao đồng thời 2 trong 3 dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA chiếm tỷ lệ 28,7%, trong số 2 dấu ấn đồng biểu hiện thì C-MET và PCNA cùng biểu lộ cao chiếm tỷ lệ 19,3%, cao nhất trong số 2 dấu ấn cùng biểu hiện. Trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày mà không có dấu ấn nào biểu lộ cao thì chiếm tỷ lệ 27,7%. Cho đến nay hầu như chưa có nghiên cứu về sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA nên chúng tôi không có số liệu để so sánh.

Như vậy, có tỷ lệ tương đối bệnh nhân UTDD có đồng biểu lộ cao C-MET, HER2 và PCNA. Và sự đồng biểu lộ của từng cặp marker có mối liên quan chặt chẽ với nhau trong nghiên cứu này. Điều này cho thấy 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. Khi xem xét nhiều xuyên âm và cùng tồn tại giữa các đường truyền tín hiệu, người ta suy đoán rằng sự biểu hiện quá mức của C-MET có khả năng là một yếu tố góp phần vào là một trong những nguyên nhân làm cho một số bệnh nhân UTDD trở nên đề kháng với điều trị đơn đích hướng HER2 sau một thời gian điều trị. 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. Do đó liệu pháp nhắm mục tiêu kết hợp HER2 và C-MET có thể là một phương pháp đầy hứa hẹn để khắc phục tình trạng kháng thuốc và cải thiện khả năng sống sót của bệnh nhân mắc bệnh UTDD. Tóm lại, có một mối liên quan đáng kể giữa biểu hiện đồng thời C-MET, HER2 và PCNA, kết quả lâm sàng kém và kháng thuốc điều trị. Hiểu rõ hơn về trạng thái biểu hiện của C-MET, HER2 và PCNA trong UTDD sẽ cho phép lựa chọn biện pháp điều trị phù hợp với bệnh nhân dựa trên các dấu ấn sinh học. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi về trạng thái biểu hiện của C-MET, HER2 và PCNA có thể cung cấp thêm bằng chứng cho các nghiên cứu về liệu pháp đa mục tiêu trong UTDD sau này.

4.3. Đối chiếu sự biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô bệnh học

4.3.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với giới tính

4.3.1.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giới tính

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giới tính của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng sự biểu lộ C-MET không liên quan với giới tính bệnh nhân. Sự biểu lộ cao của C-MET ở nhóm nam giới là 54,5% và ở nữ giới là 45,1% với $p > 0,05$. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu ở trên thế giới hiện nay.

Toiyama (2012) thực hiện nghiên cứu trên 100 bệnh nhân UTDD (73 nam và 27 nữ), không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính với sự biểu lộ của C-MET [109]. Yetkin Yıldız (2016) khi nghiên cứu trên

nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày gồm có 143 bệnh nhân, bao gồm 97 nam và 46 nữ. Không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính với sự biểu lộ của C-MET ở trong các nhóm của nghiên cứu [128]. Retterspitz (2010) tiến hành một nghiên cứu hóa mô miễn dịch để phát hiện sự biểu hiện của C-MET, ở trên 94 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày. Tác giả cũng không tìm thấy mối liên quan giữa biểu hiện của C-MET trong UTDD với giới tính của bệnh nhân trong nghiên cứu [102].

4.3.1.2. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giới tính

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với giới tính của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng sự biểu lộ HER2 không liên quan với giới tính bệnh nhân. Tỷ lệ HER2 dương tính ở nhóm nam giới là 31,3% và ở nữ giới là 23,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu ở trên thế giới hiện nay.

Theo nghiên cứu của tác giả Lê Viết Nho trên 90 trường hợp bệnh nhân ung thư dạ dày về sự biểu lộ của HER2 bằng hóa mô miễn dịch. Đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính tác giả nhận không thấy có liên quan ($p > 0,05$) [10]. Kết quả nghiên cứu của Raziee khi phân tích hồi cứu trên 100 mẫu mô ung thư từ 100 bệnh nhân bị ung thư biểu mô dạ dày được phẫu thuật. Biểu hiện quá mức HER-2 / neu chiếm 26% trong số 100 trường hợp ung thư biểu mô dạ dày. Trong đó, sự biểu lộ HER2 ở nam (27%) không khác so với nữ (23%) [101]. Tác giả kết luận sự biểu lộ của HER2 không liên quan với đặc điểm giới tính [101]. Allgayer trong một loạt nghiên cứu liên tiếp gồm 203 bệnh nhân ung thư dạ dày (theo dõi trung bình, 42 tháng), xác nhận không có sự liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với giới tính [16]. Hay như trong nghiên cứu của Pinto-de-Sousa ở 157 bệnh nhân ung thư dạ dày đã được đánh giá về biểu lộ quá mức của HER2, bằng phương pháp hóa mô miễn dịch sử dụng kháng thể đa dòng. Tác giả thấy rằng, HER2 biểu lộ quá

mức trong 15,3% trường hợp ung thư biểu mô dạ dày và không thấy có sự liên quan giữa sự biểu lộ này và giới tính [96].

4.3.1.3. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giới tính

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giới tính của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng sự biểu lộ PCNA không liên quan với giới tính bệnh nhân. Sự biểu lộ cao của PCNA ở nhóm nam giới là 55,6% và ở nữ giới là 52,9% với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của Hu (2017) trên tổng cộng 146 bệnh nhân. Sự biểu hiện của PCNA ở trong nghiên cứu này được cho là không có sự liên quan đáng kể đến giới tính ($p > 0,05$) [50]. Theo nghiên cứu của Li (2015) tại tỉnh Hà Nam của Trung Quốc khi nghiên cứu mối liên hệ giữa sự biểu hiện của PCNA với đặc điểm lâm sàng trên 69 trường hợp bệnh nhân UTDD, không thấy có mối quan hệ giữa mức độ biểu hiện PCNA và các đặc điểm bệnh lý lâm sàng như giới tính [72]. Trong nghiên cứu của Konno 2001 trên 116 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày được điều tra tại Nhật Bản. Tác giả không thấy có bất kỳ mối liên quan nào giữa PCNA với giới tính trên bệnh nhân nghiên cứu [64]. Theo Czyzewska (2009) khi nghiên cứu trên một nhóm 100 bệnh nhân bị UTDD đoạn cuối, trong đó có 67 bệnh nhân là nam và 33 là nữ. Phân tích thống kê cho thấy không có mối tương quan nào của PCNA trong mô khối u với giới tính của bệnh nhân ở trong nghiên cứu [30].

4.3.2. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với tuổi

4.3.2.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với tuổi

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với nhóm tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy rằng sự biểu lộ C-MET không khác nhau giữa các nhóm tuổi. Tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đa số các nghiên cứu đều không phát hiện mối liên quan giữa biểu lộ C-MET với tuổi của bệnh nhân ung thư dạ dày.

Toiyama (2012) thực hiện nghiên cứu trên 100 bệnh nhân UTDD. Độ Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 64 tuổi (khoảng tuổi là 22–86 tuổi). Trong nghiên cứu này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với sự biểu lộ của C-MET [109]. Yetkin Yıldız (2016), khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân UTDD gồm có 143 bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân có sự biểu lộ C-MET: C-MET 3 (+) là 31,5%, 2 (+) ở 27,3% và 1 (+) ở 10,5% bệnh nhân, trong đó biểu lộ C-MET cao chiếm 58,8%. Không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giữa các phân nhóm C-MET ở trong nghiên cứu [128]. Retterspitz (2010) thấy rằng không tìm thấy mối liên quan giữa biểu hiện protein C-MET trong UTDD với sự hiện diện của bất kỳ biến số bệnh lý lâm sàng nào cũng như tuổi trong nghiên cứu [102].

4.3.2.2. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với tuổi

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ biểu lộ HER2 không khác nhau giữa các nhóm tuổi. Đa phần nghiên cứu các tác giả trong và ngoài nước đều không thấy mối liên quan giữa biểu lộ HER2 với tuổi.

Theo nghiên cứu của tác giả Lê Việt Nho tỷ lệ biểu lộ HER2 không khác nhau giữa các nhóm tuổi [10]. Lee K.E. tiến hành nghiên cứu đối với 841 bệnh nhân đã phẫu thuật cắt dạ dày vì ung thư dạ dày tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Seoul, nhận thấy sự biểu lộ HER2 không liên quan tới nhóm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu [69]. Trong nghiên cứu của Pinto-de-Sousa, ở trên các mẫu mô ung thư biểu mô dạ dày của 157 bệnh nhân. Không quan sát thấy mối tương quan giữa các trường hợp HER2 biểu hiện quá mức và độ tuổi [96].

4.3.2.3. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với tuổi

Trong nghiên cứu này sự biểu lộ PCNA có sự khác nhau giữa các nhóm tuổi. Độ tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 69,2%, tiếp đến nhóm trên 70 tuổi

(59,3%), nhóm 50-59 (45,5%) và thấp nhất là < 50 tuổi (37%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nhiều các nghiên cứu trên thế giới không tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA và tuổi. Theo các nghiên cứu của Hu (2017), sự biểu hiện của PCNA ở trong nghiên cứu này được cho là không có sự liên quan đáng kể đến tuổi ($p > 0,05$) [50]. Theo nghiên cứu của Li (2015) tại tỉnh Hà Nam của Trung Quốc khi nghiên cứu mối liên hệ giữa sự biểu hiện của PCNA với đặc điểm lâm sàng trên 69 trường hợp bệnh nhân ung thư dạ dày, không thấy có mối quan hệ giữa mức độ biểu hiện PCNA và các đặc điểm bệnh lý lâm sàng như tuổi [72]. Theo nghiên cứu của Konno trên 116 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày được điều tra tại Nhật Bản. Trong số 116 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 59,7 tuổi, từ 20 đến 89 tuổi. Tác giả không thấy có bất kỳ mối liên quan nào giữa PCNA và đặc điểm tuổi trên bệnh nhân nghiên cứu [64]. Theo Czyzewska (2009) khi nghiên cứu trên một nhóm 100 bệnh nhân bị ung thư dạ dày giai đoạn cuối. Nhóm tuổi trên 60 chiếm 65% số lượng bệnh nhân. Phân tích thống kê cho thấy không có mối tương quan nào của PCNA trong mô khối u hoặc hạch di căn với tuổi của bệnh nhân ở trong nghiên cứu [30].

Qua tìm hiểu các nghiên cứu trên thế giới, mặc dù tuổi, giới tính là hai yếu tố có liên quan với nguy cơ UTDD, nhưng đa phần các nghiên cứu đều cho rằng cả tuổi và giới tính đều không có liên quan với sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA trong bệnh ung thư dạ dày.

4.3.3. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với triệu chứng lâm sàng

Đối chiếu sự biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA với triệu chứng lâm sàng của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy: Sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA không có liên quan với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD với $p > 0,05$. Các triệu chứng lâm sàng trong UTDD, đặc biệt giai đoạn sớm thường mơ hồ, âm ỉ dễ nhầm lẫn với các bệnh lý tiêu hóa khác và còn phụ thuộc rất lớn vào cảm giác chủ quan, sự quan tâm

tới bệnh tật của người bệnh. Do đó rất khó để đánh giá chính xác mối liên quan giữa sự biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA với các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân UTDD.

4.3.4. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm nội soi

4.3.3.1. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm nội soi

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm hình ảnh đại thể theo phân loại của Borrmann, tỷ lệ biểu lộ C-MET của các khối u thâm nhiễm thấp nhất (41,7%), tiếp theo dạng polyp (50%), dạng loét (51,2%) và dạng nấm có tỷ lệ biểu lộ C-MET cao nhất là 53,7%. Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhìn chung hiện nay, các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ C-MET với đặc điểm hình ảnh nội soi theo phân loại Borrmann còn ít và kết quả thường không đồng nhất. Vì vậy cần có nhiều nghiên cứu lớn hơn để đánh giá đúng mối liên quan này.

4.3.3.2. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm nội soi

Khi đối chiếu giữa đặc điểm đại thể trên nội soi với sự biểu lộ HER2, chúng tôi thấy rằng sự biểu lộ HER2 trong các khối u dạng loét là cao nhất (32,5%), tiếp theo dạng nấm (27,8%), dạng thâm nhiễm (16,7%) và không có trường hợp nào thuộc dạng polyp. Tuy vậy sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhiều nghiên cứu giống như chúng tôi không nhận thấy mối liên quan giữa đặc điểm đại thể trên nội soi với sự biểu lộ HER2. Allgayer không nhận thấy sự khác biệt về mức độ biểu lộ HER2 với hình ảnh đại thể theo phân loại Borrmann [16]. Theo nghiên cứu của Dai trên 99 mẫu bệnh phẩm phẫu thuật ung thư dạ dày. Tỷ lệ HER2 dương tính là 0%, 7%, 30% và 17% cho Typ I, II, III và IV theo phân loại Borrmann. Kết quả cho thấy tỷ lệ HER2 dương tính không có sự khác biệt đáng kể giữa các phân nhóm theo phân loại của Borrmann và tác giả kết luận rằng biểu hiện HER2 bằng hóa mô miễn dịch không liên quan đến phân loại Borrmann [33]. Phạm Minh Anh không thấy có

mối liên quan giữa các đặc điểm về đại thể tổn thương UTDD với sự biểu lộ quá mức HER2 [1].

Như vậy theo các nghiên cứu, hình ảnh đại thể khối u theo phân loại Borrmann không có sự liên quan với sự biểu lộ và HER2 trong ung thư dạ dày. Nhìn chung các yếu tố ảnh hưởng đến sự biểu hiện quá mức HER2 trong ung thư dạ dày theo phân loại của Borrmann khá phức tạp cần phải có các nghiên cứu chi tiết hơn về các yếu tố ảnh hưởng này như phương pháp xử lý mẫu, loại kháng thể được sử dụng... để có được câu trả lời chính xác nhất [33].

4.3.3.3. Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm nội soi

Khi đối chiếu giữa đặc điểm đại thể trên nội soi với sự biểu lộ PCNA, chúng tôi thấy rằng sự biểu lộ biểu lộ PCNA của các khối u dạng thâm nhiễm là 33,3%, dạng polyp 50%, dạng loét 53,8% và dạng nấm có tỷ lệ biểu lộ PCNA cao nhất là 61,1%. Sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả của chúng tôi cũng giống như Czyzewska (2009) khi nghiên cứu trên một nhóm 100 bệnh nhân bị UTDD. Typ I chiếm 7%, Typ II 20% , Typ III 55%, Typ IV 18%. Phân tích thống kê cho thấy không có mối tương quan nào giữa sự biểu hiện của PCNA trong mô khối u hoặc hạch di căn với đặc điểm hình ảnh đại thể khối u theo phân loại của Borrmann trong nghiên cứu [30].

Mối quan hệ giữa biểu hiện quá mức PCNA và phân loại Borrmann trong UTDD cho đến nay vẫn chưa được nghiên cứu rộng rãi. Có sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa PCNA và phân loại Borrmann. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự biểu hiện quá mức PCNA trong UTDD theo phân loại của Borrmann. Do đó cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để đánh giá mối liên hệ này để làm rõ mối liên hệ của PCNA với hình ảnh đại thể theo phân loại của Borrmann trong UTDD.

4.3.3.4. *ĐỐI CHIẾU SỰ ĐỒNG BIỂU LỘ CỦA C-MET, HER2, PCNA VỚI ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH NỘI SOI*

Sự đồng biểu lộ đồng thời của 3 dấu ấn trong nghiên cứu này theo phân loại của Borrmann cao nhất là trong Typ II (Dạng nấm) (20,4%). Tuy vậy sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn không liên quan với theo phân loại của Borrmann sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả thu được tương tự khi đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ riêng biệt của từng dấu ấn với đặc điểm hình ảnh nội soi. Hiện nay mới chỉ có một số ít các nghiên cứu về sự đồng biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA, cũng như các nghiên cứu tìm kiếm mối liên quan giữa sự biểu lộ này với đặc điểm hình ảnh đại thể theo phân loại của Borrmann trong UTDD. Vì vậy cần nhiều hơn nữa các nghiên cứu về vấn đề này với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mối liên quan này.

4.3.5. *ĐỐI CHIẾU SỰ BIỂU LỘ C-MET, HER2 VÀ PCNA VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC*

ĐỐI CHIẾU SỰ BIỂU LỘ C-MET VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của Lauren: Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự biểu lộ của C-MET trong thể hỗn hợp là cao nhất (85,7%), UTDD thể ruột là 56,9% và UTDD thể lan tỏa chỉ có 26,5% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$).

Đa phần các nghiên cứu hiện nay đều cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Ha (2013) trên 495 bệnh nhân được nghiên cứu. Biểu hiện quá mức của C-MET trong nghiên cứu có liên quan với phân loại mô bệnh học của Lauren ($p = 0,001$) [48]. Lee khi nghiên cứu sự biểu lộ của C-MET bằng hóa mô miễn dịch IHC trên 438 trường hợp. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong biểu hiện C-MET đã được quan sát thấy ở các typ theo phân loại mô bệnh học của Lauren ($p < 0,001$) [68]. Sotoudeh (2012) "Biểu hiện cao" của C-MET ở typ ruột nhiều hơn typ lan tỏa, lần lượt là 77% so với 52% (có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$) [105]. Theo nghiên cứu Janjijan

(2013), đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của Lauren trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu: typ ruột 17 trường hợp, typ lan tỏa 15 trường hợp, typ hỗn hợp 6 trường hợp. Nghiên cứu kết luận sự biểu lộ của C-MET được đánh giá bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch có liên quan đến mô học typ ruột theo phân loại của Lauren [56]. Theo Pereira (2021) tiến hành nghiên cứu trên 349 bệnh nhân ung thư dạ dày. Typ ruột chiếm 51,3% và typ lan tỏa là 48,7% trường hợp. Nghiên cứu kết luận sự biểu lộ của C-MET được đánh giá bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch có liên quan đến mô bệnh học của khối u [95].

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG: Có nhiều nghiên cứu trong các nghiên cứu tổng quan xác định có mối liên hệ giữa sự biểu hiện quá mức C-MET và đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG giống nghiên cứu của chúng tôi [53]. Trong nghiên cứu này sự biểu lộ C-MET trong UTDD thể hỗn hợp là cao nhất (85,7%) tiếp theo là thể nhú và thể nhày cùng là 66,7%, thể ống 54,5% và thấp nhất là thể tế bào nhẵn 26,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với độ biệt hóa khối u: Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa sự biểu lộ của C-MET với độ biệt hóa của khối u ($p > 0,05$). Nhiều nghiên cứu khác giống như chúng tôi không thấy mối liên quan giữa sự biểu lộ C-MET với mức độ biệt hóa của khối u. Trong nghiên cứu của Derber (2009), mức độ biệt hóa của khối u trong nghiên cứu là: Biệt hóa cao 1%, biệt hóa vừa 28%, biệt hóa thấp 81%. Không thấy có mối liên quan giữa sự biểu hiện của C-MET với độ biệt hóa của khối u [37]. Yetkin Yıldız không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ biệt hóa của ung thư dạ dày giữa các phân nhóm C-MET trong nghiên cứu [128]. Trong nghiên cứu Retterspitz (2010), không thể tìm thấy mối liên quan giữa biểu hiện C-MET trong nghiên cứu với sự hiện diện của bất kỳ biến số bệnh lý lâm sàng nào [102].

Qua kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy rằng sự biểu lộ C-MET có liên quan với thể mô bệnh học theo phân loại Lauren và TCYTTG. Sự biểu lộ của C-MET không liên quan tới mức độ biệt hóa khối u.

Lý do của sự biểu lộ chọn lọc hơn của C-MET trong UTDD typ hỗn hợp của Lauren và Ung thư biểu mô hỗn hợp theo phân loại của TCYTTG trong nghiên cứu này: Giải thích cho vấn đề này, theo Lauren có xấp xỉ 5-10% các khối u vẫn không thể phân loại được 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 [71]. UTDD thể lan tỏa thường có tiên lượng xấu hơn thể ruột. Còn theo phân loại TCYTTG, UTDD thể tế bào nhẵn hoặc thể hỗn hợp thường có tiên lượng xấu hơn UTDD thể ống... Trong khi đó C-MET biểu lộ cao cũng được cho liên quan với tiên lượng xấu trong UTDD. Điều đó có thể giải thích cho việc C-MET biểu lộ chọn lọc hơn ở nhóm UTDD thể hỗn hợp trong nghiên cứu.

ĐỐI CHIẾU SỰ BIỂU LỘ HER2 VỚI ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của Lauren: Trong nghiên cứu này, theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể hỗn hợp có tỷ lệ biểu lộ HER2 (42,9%) cao hơn so với ung thư thể ruột (33%) và ung thư thể lan tỏa (11,8%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đều kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi là có mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Lauren. Theo nghiên cứu của Yu (2009) ở trên 476 bệnh nhân Trung Quốc bị ung thư dạ dày. Tác giả nhận thấy rằng sự biểu lộ của HER2 có liên quan với phân loại mô bệnh học Lauren của ung thư dạ dày. Theo Yan sự biểu lộ của HER-2 có tương quan với phân loại mô bệnh học của ung thư dạ dày ($p < 0,05$) [123]. Về phân loại mô bệnh học theo Lauren có khá nhiều nghiên cứu chứng minh có sự liên quan giữa sự biểu lộ HER2 với ung thư dạ dày thể ruột, nhưng theo một số tác giả như Allgayer và

Song chưa chứng minh được mối liên quan này [16], [104]. Nghiên cứu gần đây của Kataoka cũng ghi nhận tỷ lệ HER2 dương tính trong UTDD thể ruột cao hơn UTDD thể lan tỏa [61].

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG: Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG trong nghiên cứu này sự biểu lộ HER2 trong UTDD thể nhú là cao nhất (66,7%) tiếp theo là hỗn hợp (42,9%), thể nhày cùng là 38,9%, thể ống 30,7% và thấp nhất là thể tế bào nhân 11,8%. Sự khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu khác.

Khi nghiên cứu trên hai nhóm bệnh nhân với 2 cách đánh giá sự biểu lộ HER2 khác nhau, Grabsch (2010) thấy rằng 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 nhân [45]. Kataoka (2013) thấy rằng 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 ($p < 0,0001$) [61]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Khắc Tấn: UTBMT thể tuyến ống có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao nhất với 78,6%. Tiếp theo là thể tuyến nhày có tỷ lệ biểu hiện HER2 là 10,7%, thể tuyến nhú có tỷ lệ 3,6%. Có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo đặc điểm mô bệnh học TCYTTG với $p < 0,05$ [12].

Đối chiếu sự biểu lộ HER2 độ biệt hóa khối u: Trong nghiên cứu này sự biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa cao lớn hơn các khối u biệt hóa vừa và biệt hóa thấp (60,0% so với 43,6% và 19,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với Lê Viết Nho (2014), sự biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa cao và các khối u biệt hóa vừa đều cao hơn so với các khối u biệt hóa thấp (27,6%, 42,9% so với 10,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [10].

Mặc dù có một số lượng nhỏ các tác giả như Allgayer và Song chưa ghi nhận mối liên quan giữa độ biệt hóa với sự biểu lộ HER2 [16], [104], nhưng

có khá nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy HER2 thường biểu lộ ở những khối u có độ biệt hóa cao nhiều hơn so với các khối u có độ biệt hóa vừa và thấp. Kim K.C. thấy rằng sự biểu lộ HER2 trong UTDD biệt hóa cao và biệt hóa vừa luôn cao hơn UTDD biệt hóa thấp [63]. Theo nghiên cứu của Lee và cộng sự 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: Sự biểu lộ của HER2 ở các khối u có biệt hóa cao hơn các khối u không biệt hóa (26,4% so với 9%) [61], [69]. Raziee khi tiến hành nghiên cứu trên 100 bệnh nhân UTBMDD thấy biểu lộ HER2 trong UTDD biệt hóa cao là 41%, biệt hóa vừa là 11%, biệt hóa thấp là 7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$) [101].

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi có sự biểu lộ chọn lọc hơn của HER2 trong UTDD thể hỗn hợp, thể ống nhú, biệt hóa cao đây là vấn phức tạp và cần phải nghiên cứu sâu hơn. Theo một số nghiên cứu cho thấy UTDD thể ruột, thể ống nhỏ, có độ biệt hóa cao thường là những thể ung thư có tiên lượng khả quan hơn so với UTDD thể lan tỏa, có độ biệt hóa kém, trong khi những trường hợp UTDD có biểu lộ HER2 thường có liên quan với một tiên lượng xấu [90]. Có lẽ ngoài HER2 cũng còn nhiều yếu tố khác cũng có tác động lên tiên lượng UTDD.

Qua nhiều nghiên cứu kết hợp với y văn, đặc điểm phân loại khối u theo thể mô bệnh học, mức độ biệt hóa khối u có liên quan với sự biểu lộ HER2. Tuy vậy, chỉ dựa trên đặc điểm mô bệnh học, không thể tiên lượng chính xác ung thư dạ dày. Việc phân loại ung thư dạ dày 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 ung thư dạ dày.

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của Lauren: Theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể hỗn hợp có tỷ lệ

biểu lộ PCNA (71,4%) cao hơn so với ung thư thể ruột (61,5%) và ung thư thể lan tỏa (29,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Nhiều nghiên cứu có kết quả tương đồng với kết quả của chúng tôi: Theo nghiên cứu Lee (2003), được thực hiện trên 841 bệnh nhân ung thư dạ dày đã phẫu thuật cắt dạ dày từ tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Seoul. Các bệnh phẩm UTDD được nhuộm hóa mô miễn dịch sau mổ với xét nghiệm mô học định kỳ. Theo phân loại Lauren, typ ruột chiếm (39,6%), typ lan tỏa (44,8%), typ hỗn hợp (5,6%) và 10,0% không được phân loại. Tác giả thấy rằng UTDD loại ruột có biểu hiện PCNA dương tính có tỷ lệ biểu hiện cao hơn ung thư dạ dày loại lan tỏa [69]. Czyzewska (2009) khi nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn được đánh giá bằng hóa mô miễn dịch. Tác giả nhận thấy có một mối liên hệ đã được quan sát thấy giữa sự biểu hiện của PCNA và theo phân loại Lauren [30]. Kuang (2013) khi nghiên cứu trên 50 bệnh nhân bị ung thư biểu mô tuyến dạ dày đã trải qua phẫu thuật tại Bệnh viện Qianfoshan và UTDD được phân loại theo cách phân loại Lauren. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch được sử dụng để phát hiện sự biểu hiện kháng nguyên nhân tế bào tăng sinh trong cả mô ung thư dạ dày và niêm mạc dạ dày bình thường. Trong nghiên cứu này cường độ biểu hiện của PCNA khác biệt đáng kể giữa ung thư dạ dày typ lan tỏa và typ ruột theo phân loại của Lauren [65].

- Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại của TCYTTG: Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, sự biểu lộ PCNA trong UTDD thể nhú là cao nhất (100%) tiếp theo là thể hỗn hợp và thể ống (71,4% và 63,6%), thể nhày 44,4% và thấp nhất là thể tế bào nhân 29,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhìn chung hiện nay các nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học theo phân loại TCYTTG còn ít, đa phần các nghiên cứu hiện nay thường đánh giá mối liên quan theo phân loại Lauren, và kết quả thường không đồng nhất. Vì vậy cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn để đánh giá đúng mối liên quan này.

- Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với độ biệt hóa khối u:

Theo mức độ biệt hóa, sự biểu lộ PCNA ở các khối u có độ biệt hóa vừa cao hơn các khối u biệt hóa cao và biệt hóa thấp (76,9% so với 60,0% và 55,3%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhiều nghiên cứu có kết quả tương đồng với chúng tôi: Theo nghiên cứu của Hu (2017) trên tổng cộng 146 bệnh nhân, Sự biểu hiện của PCNA được đánh giá bằng hóa mô miễn dịch. Khi phân tích mối quan hệ giữa sự biểu hiện của PCNA và các đặc điểm bệnh học lâm sàng ở bệnh nhân ung thư dạ dày. Tác giả nhận thấy rằng sự biểu hiện của PCNA không có sự liên quan với mức độ biệt hóa của khối u ở bệnh nhân ung thư dạ dày ($p > 0,05$) {Hu, 2017. Theo nghiên cứu của Li (2015) tại Trung Quốc khi phân tích mối liên hệ của các đặc điểm lâm sàng với các dấu hiệu tăng sinh (PCNA và Ki67) ở trên 69 bệnh nhân ung thư dạ dày. Với sự biểu hiện của hai marker này trong nghiên cứu là 52,2% (36/69) với PCNA và 52,2% (36/69) và 60,9% (42/69) với Ki67. Tác giả nhận thấy rằng: Không có mối quan hệ giữa mức độ biểu hiện PCNA và độ biệt hóa của khối u theo phân loại mô bệnh học.

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy rằng, thể mô bệnh học theo phân loại Lauren và TCYTTG có liên quan với sự biểu lộ PCNA. PCNA có sự biểu lộ chọn lọc hơn ở UTDD thể hỗn hợp theo Lauren, UTDD thể nhú theo TCYTTG. Giải thích cho vấn đề này: Trong đánh giá bệnh học lâm sàng, các khối u thể hỗn hợp theo phân loại Lauren thường được xem như là thể lan tỏa [71]. UTDD thể lan tỏa thường có tiên lượng xấu hơn thể ruột. Còn theo phân loại TCYTTG UTDD thể tế bào nhẵn hoặc thể hỗn hợp thường có tiên lượng xấu hơn UTDD thể ống... Trong khi đó PCNA biểu lộ cao được cho là có liên quan với tiên lượng xấu trong UTDD. Điều này có thể giải thích cho việc PCNA biểu lộ chọn lọc hơn ở nhóm UTDD thể hỗn hợp trong nghiên cứu.

- *Đối chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm mô bệnh học*

Đổi chiếu sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA với phân loại mô học của Lauren. Trong nghiên cứu này sự đồng biểu lộ đồng thời của 3 dấu ấn cao nhất là trong thể ruột (14,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Còn trong phân loại TCYTTG, sự đồng biểu lộ đồng thời của 3 dấu ấn cao nhất là trong UTBMT thể ống nhỏ (11,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy vậy sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn không liên quan độ biệt hóa khối u ($p > 0,05$). Như vậy, có mối liên quan giữa sự đồng biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với đặc điểm mô bệnh học của bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu. Hiện nay mới chỉ có một số ít các nghiên cứu về sự đồng biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA và mối liên quan với các đặc điểm mô bệnh học nên chúng tôi không có số liệu để so sánh. Điều này cho thấy C-MET, HER2 và PCNA có liên quan với ung thư dạ dày, sự phát sinh và tiến triển đặc điểm mô bệnh học của UTDD. Vì vậy, hiện nay tiếp cận điều trị đa đích là một hướng lựa chọn mới trong điều trị đích UTDD.

Ngày nay với những tiến bộ nhanh chóng trong lĩnh vực sinh học phân tử, liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử đối với bệnh ung thư ngày càng phát triển. Mặc dù hiện nay đã có nhiều nghiên cứu lâm sàng về điều trị đích với một mục tiêu đơn thuần hoặc kết hợp với hóa trị trong UTDD. Nhưng điều trị đích ở bệnh nhân UTDD vẫn còn nhiều thách thức: (1) Nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II đã được thực hiện; tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III chính xác vẫn còn thiếu. (2) Việc nhắm một mục tiêu đơn lẻ gặp một số hạn chế trong điều trị UTDD do cơ chế bệnh sinh phức tạp của bệnh. Do đó, các loại thuốc nhắm một mục tiêu đơn lẻ sẽ dễ dàng bị mất tác dụng ngay sau khi kích hoạt cơ chế bù trừ. Đây là một trong những lý do chính dẫn đến sự thất bại của nhắm một mục tiêu đơn lẻ trong UTDD. Vì vậy, sự phát triển của các loại thuốc nhắm mục tiêu mới và sự kết hợp của các loại thuốc nhắm mục tiêu với nhau có thể mang lại những cơ hội mới cho điều trị UTDD. (3) Sự khác biệt giữa từng cá thể dẫn tới việc không phải tất cả các bệnh nhân

đều được hưởng lợi từ một phương thức điều trị mới. Việc phát hiện các dấu ấn sinh học cụ thể hoặc các gen liên quan để cá thể hóa điều trị là hết sức cần thiết. (4) Chi phí của các loại thuốc nhắm mục tiêu vẫn là một trở ngại đối với việc sử dụng rộng rãi chúng trong lâm sàng. Bất chấp những điều kể trên, chúng tôi tin rằng với sự hiểu biết sâu sắc về cơ chế phân tử UTDD, trong tương lai sẽ có những đột phá trong điều trị đa đích UTDD, từ đó mở ra một giai đoạn mới trong điều trị ung thư dạ dày.

4.3.6. Đối chiếu sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA với giai đoạn ung thư

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giai đoạn ung thư

Đối chiếu sự biểu lộ C-MET với giai đoạn ung thư dạ dày chúng tôi nhận thấy: Sự biểu lộ C-MET không có liên quan với giai đoạn N, giai đoạn M; sự biểu lộ C-MET ở bệnh nhân giai đoạn T4 cao hơn so với bệnh nhân giai đoạn T2 và T3 (56,8% so với 33,3% và 31%, $p < 0,05$). Sự biểu lộ C-MET tăng dần theo giai đoạn TNM của UTDD. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo một số nghiên cứu nước ngoài đa phần không thấy có mối liên hệ giữa sự biểu lộ của C-MET và giai đoạn ung thư dạ dày. Theo Derber (2009) trong 114 bệnh nhân đã được điều tra nghiên cứu. Theo phân loại TNM, giai đoạn I có 36 bệnh nhân, giai đoạn II có 21 bệnh nhân, giai đoạn III có 21 bệnh nhân, giai đoạn IV 36 bệnh nhân. Biểu hiện C-MET cao là 73,7% trường hợp [37]. So sánh với sự biểu lộ của C-MET trong nghiên cứu không thấy mối tương quan giữa biểu hiện protein C-MET và giai đoạn khối u theo đối với phân loại TNM [37]. Theo nghiên cứu của Yetkin Yıldız (2016) không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giai đoạn TNM của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với sự biểu lộ của C-MET [128].

Tóm lại đa phần các nghiên cứu hiện nay không tìm thấy mối tương quan giữa biểu hiện C-MET và giai đoạn khối u theo phân loại TNM. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu kể trên nhận thấy có sự tương quan có ý nghĩa

thống kê giữa sự biểu lộ của C-MET và tiên lượng xấu trên bệnh nhân UTDD. Như vậy, trong nghiên cứu này, ngoại trừ sự liên quan giữa sự biểu lộ C-MET với giai đoạn T, chúng tôi nhận thấy sự biểu lộ C-MET không có liên quan với giai đoạn TNM của UTDD. Có khả năng rằng sự biểu lộ C-MET 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.

ĐỐI CHIẾU SỰ BIỂU LỘ HER2 VỚI GIAI ĐOẠN UNG THƯ

Qua đối chiếu sự biểu lộ của HER2 với giai đoạn của bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu. Nhận thấy sự biểu lộ HER2 không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N, giai đoạn M. Sự biểu lộ HER2 cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác.

Theo nghiên cứu của Pinto-de-Sousa cho rằng không có mối liên quan nào giữa sự biểu lộ HER2 với sự xâm lấn của khối u và sự di căn hạch [96]. Cũng theo nghiên cứu của Pinto-de-Sousa, HER2 biểu lộ 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 UTDD 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% [96]. Raziee không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về sự biểu lộ HER2 với giai đoạn T, giai đoạn N [101]. Nghiên cứu của Song trên hơn 700 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 [104].

Khi so sánh thời gian sống thêm toàn của hai nhóm bệnh nhân UTDD HER2 dương tính và HER2 âm tính cùng giai đoạn III và IV. Kataoka thấy

các bệnh nhân có HER2 dương tính có thời gian gian sống thêm ngắn hơn nhiều so với các bệnh nhân có HER2 âm tính ($p = 0,0149$) [61].

Như vậy có khả năng rằng sự biểu lộ 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 [61].

Đối chiếu sự biểu lộ PCNA với giai đoạn ung thư

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự biểu lộ PCNA không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N, giai đoạn M. Sự biểu lộ PCNA cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD ($p > 0,05$).

Nhiều nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với giai đoạn của UTDD giống như trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Li (2015) ở trên 51 nam và 18 nữ được đưa vào nghiên cứu này. Tỷ lệ của bệnh nhân giai đoạn I, giai đoạn II và giai đoạn III là 2,9% (2 / 69), 31,9% (22/69) và 65,2% (45/69). Biểu hiện tích cực của các dấu hiệu tăng sinh, bao gồm PCNA 52,2% (36/69). Không có mối quan hệ giữa mức độ biểu hiện PCNA với giai đoạn bệnh theo TNM [72]. Theo nghiên cứu hồi cứu của Lee (2003): Tỷ lệ ung thư dạ dày có chỉ số PCNA ≥ 50 là 59,2%. Theo phân loại TNM, có 269 (32,0%) trường hợp thuộc giai đoạn Ia, 149 (17,7%) giai đoạn Ib, 162 (19,3%) giai đoạn II, 121 (14,4%) giai đoạn IIIa, 72 (8,6%) giai đoạn IIIb và 68 (8,0%) giai đoạn IV [69]. Tác giả thấy rằng tuổi càng cao, giới nam, kích thước khối u lớn, phân loại Borrmann độ biệt hóa tốt có tương quan thuận với chỉ số PCNA. Nhưng không thấy biểu hiện của PCNA có mối tương quan với giai đoạn TNM trong bệnh nhân ung thư dạ dày trong nghiên cứu [69].

Mặc dù giai đoạn TNM là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với ung thư dạ dày, nhưng vẫn cần có các yếu tố tiên lượng mới, vì 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. Nhìn chung vẫn còn có nhiều quan điểm khác nhau về mối liên hệ giữa sự biểu lộ của PCNA và giai đoạn bệnh theo TNM. Song có nhiều nghiên cứu và tổng quan cho rằng PCNA có tương quan với sự xâm lấn sâu hơn của khối u, di căn hạch bạch huyết và giai đoạn TNM tiến triển. Tất cả những kết quả này chứng minh rằng PCNA có thể là một chỉ số tiên lượng về thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư dạ dày.

ĐỐI CHIẾU SỰ ĐỒNG BIỂU LỘ CỦA C-MET, HER2 VÀ PCNA VỚI GIAI ĐOẠN UNG THƯ

Sự đồng biểu lộ đồng thời của 3 dấu ấn cao nhất là ở giai đoạn 3 (10,7%). Tuy vậy sự đồng biểu lộ của cả 3 dấu ấn không liên quan với giai đoạn của UTDD ($p > 0,05$). Kết quả thu được tương tự khi đánh giá mối liên quan giữa sự biểu lộ riêng biệt của từng dấu ấn với giai đoạn TNM. Từ đó có thể dự đoán rằng C-MET, HER2 và PCNA là các 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.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu sự biểu lộ của C-MET, HER2, PCNA bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch và đối chiếu với lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học trên 150 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại bệnh viện K, chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. Sự biểu lộ các dấu ấn C-MET, HER2, PCNA trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày

- Tỷ lệ C-MET, PCNA biểu lộ cao lần lượt là: 77/150 (51,3%) và 82/150 (54,7%). Tỷ lệ bệnh nhân biểu lộ HER2 dương tính là 43/150 (28,7%).

- C-MET biểu lộ mức độ 1+, 2+, 3+ có tỷ lệ: 16,7% ; 27,3% và 24,0%.

- HER2 biểu lộ mức độ 1+, 2+, 3+ có tỷ lệ: 14,0%; 19,3% và 9,4%.

- PCNA biểu lộ mức độ 1+, 2+, 3+ có tỷ lệ: 40,7%; 18,0% và 36,7%.

- Tỷ lệ biểu lộ 1 dấu ấn duy nhất là 27,3%. Biểu lộ 2 trong 3 dấu ấn là 28,7%. Biểu lộ đồng thời cả 3 dấu ấn C-MET, HER2, PCNA chiếm 16,7%.

2. Đối chiếu sự biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2, PCNA với đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học

- Sự biểu lộ C-MET, HER2 không có liên quan với giới tính, tuổi của bệnh nhân UTDD ($p > 0,05$). Sự biểu lộ PCNA cao nhất nhóm tuổi 60-69 là 69,2% với $p < 0,05$.

- Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA không có liên quan với triệu chứng lâm sàng, đặc điểm đại thể khối u trên nội soi theo phân loại Borrmann với $p > 0,05$.

- Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với thể mô học theo phân loại Lauren, với tỷ lệ biểu lộ C-MET, HER2, PCNA trong thể hỗn hợp (85,7%, 42,9%, 71,4%) cao hơn thể ruột (56,9%, 33,0%, 61,5%) và lan tỏa (26,5%, 11,8%, 29,4%) ($p < 0,05$).

- Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với thể mô học theo phân loại của TCYTTG, với tỷ lệ biểu lộ C-MET cao nhất trong thể hỗn hợp (85,7%), HER2 và PCNA cao nhất trong thể nhú (66,7% và 100%) với $p < 0,05$.

- Sự biểu lộ HER2 có liên quan với mức độ biệt hóa của ung thư dạ dày, với tỷ lệ biểu lộ HER2 trong thể biệt hóa cao và vừa cao hơn so với thể biệt hóa thấp (60,0%, 43,6% so với 19,1%, $p < 0,05$).

- Sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với typ mô bệnh học theo phân loại của Lauren và TCYTTG với $p < 0,05$.

- Sự biểu lộ C-MET có liên quan với giai đoạn T, với tỷ lệ biểu lộ C-MET cao nhất trong giai đoạn T4 là 56,8% ($p < 0,05$). Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA không có liên quan với giai đoạn TNM của UTDD ($p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

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

Ngoài việc đánh giá HER2 đã được sử dụng thường xuyên trong lâm sàng nên bổ sung các dấu ấn C-MET và PCNA nhằm thu thập những thông tin hữu ích cho chẩn đoán, tiên lượng và ảnh hưởng tới điều trị đích.

Mở rộng nghiên cứu, đánh giá giá trị tiên lượng của các dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA ở ung thư dạ dày giai đoạn sớm.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN

- 1. Trần Ngọc Thụy, Nguyễn Phú Hùng, Dương Hồng Thái (2022),** “Đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến hang vị dạ dày”. Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên, tập 228, số 1, tháng 10/2022, tr. 18-23.
- 2. Trần Ngọc Thụy, Nguyễn Phú Hùng, Dương Hồng Thái (2022),** “Sự biểu lộ của C-MET trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày vùng hang vị”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 521, số 1, tháng 12/2022, tr. 69-73.
- 3. Trần Ngọc Thụy, Nguyễn Phú Hùng, Lê Phong Thu, Dương Hồng Thái (2022),** “Sự biểu lộ của PCNA trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 521, số 1, tháng 12/2022, tr. 214-217.
- 4. Trần Ngọc Thụy, Nguyễn Phú Hùng, Dương Hồng Thái (2024),** “Sự biểu lộ của HER2 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày”. Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên, tập 229, số 1, tháng 1/2024, tr. 251-258.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Phạm Minh Anh , Lê Trung Thọ (2022), "Tìm hiểu tình trạng bộc lộ quá mức Her2 với typ mô bệnh học ung thư biểu mô dạ dày ", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 516(1), tr.147-152.
2. Bộ Y Tế (2020), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày*, Ban hành kèm theo Quyết định số 3127/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020, Hà Nội, tr. 7.
3. Hồ Văn Chiến , Vũ Hồng Thăng (2022), "Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sống thêm bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn Ib – III hóa trị hỗ trợ phác đồ xelox tại bệnh viện ung bướu nghệ an", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 517(1), tr.149-152.
4. Phạm Duy Hiền (2007), *Ung thư dạ dày*, Nhà xuất bản Y học, pp. 74-77.
5. Nguyễn Trọng hiếu (2021), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn bằng phác đồ TCX*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Bộ Y tế.
6. Nguyễn Lam Hòa (2008), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, kết quả điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày và hóa trị hỗ trợ tại bệnh viện Việt Tiệp - Hải phòng*, Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Bộ Quốc phòng.
7. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Tuyên , Nguyễn Văn Bình (2007), "Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 1(3), tr.57-60.
8. Trần Văn Huy, Vũ Thị Tuyết Lê, Đào Thị Vân Khánh, Phan Trung Nam, Đặng Công Thuận , Ngô Văn Trung (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.
9. Phạm Hồng Khánh, Trần Thị Huyền Trang, Nguyễn Quang Duật , Vũ Văn Khiên (2021), "Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học, tỷ lệ nhiễm H. pylori ở bệnh nhân ung thư dạ dày", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 505(1), tr.178-182.

10. Lê Viết Nho (2014), *Nghiên cứu sự biểu hiện EGFR, HER2 và mối liên quan với lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y khoa Huế, Đại học Huế.
11. 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", *Tạp chí Y học thực hành*, 669(8), tr.32-37.
12. Nguyễn Khắc Tấn (2022), *Nghiên cứu sự biểu lộ và mối liên quan của các dấu ấn miễn dịch tế bào gốc ung thư, HER2 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên.
13. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm (2011), "Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinôm tuyến dạ dày", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản 15(2), tr.43-46.
14. Hà Văn Trí, Phạm Ngọc Điệp, Nghiêm Thị Minh Châu, Phạm Cẩm Phương (2021), "Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hỗ trợ phác đồ CapeOx tại bệnh viện Quân Y 103 và bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1(501), tr.144-148.
15. Trần Đình Trí (2017), *Nghiên cứu đặc điểm nội soi, mô bệnh học, các týp caga, vaca của helicobacter pylori và tính đa hình của il-1 β , il-1 α , il-8, tnf- α ở bệnh nhân ung thư dạ dày*, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, Bộ Quốc phòng.

Tiếng Anh

16. 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", *J Clin Oncol*, 18(11), pp.2201-2209.
17. Amin M. B., Greene F. L., Edge S. B., Compton C. C., Gershenwald J. E., Brookland R. K. et al. (2017), "The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging", *CA Cancer J Clin*, 67(2), pp.93-99.

18. An J. Y., Kang T. H., Choi M. G., Noh J. H., Sohn T. S. , Kim S. (2008), "Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer", *J Gastrointest Surg*, 12(8), pp.1364-1369.
19. Anestis A., Zoi I. , Karamouzis M. V. (2018), "Current advances of targeting HGF/c-Met pathway in gastric cancer", *Ann Transl Med*, 6(12), pp.247.
20. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., Shen L., Sawaki 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(9742), pp.687-697.
21. Betts G., Valentine H., Pritchard S., Swindell R., Williams V., Morgan S. et al. (2014), "FGFR2, HER2 and cMet in gastric adenocarcinoma: detection, prognostic significance and assessment of downstream pathway activation", *Virchows Arch*, 464(2), pp.145-156.
22. Boku N. (2014), "HER2-positive gastric cancer", *Gastric Cancer*, 17(1), pp.1-12.
23. Bosman FT (2010), *WHO classification of tumours Pathology and genetics Tumours of the digestive system*, Vol. 3, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon.
24. Bratthauer G. L. (2010), "The avidin-biotin complex (ABC) method and other avidin-biotin binding methods", *Methods Mol Biol*, 588(pp.257-270).
25. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A. , Jemal A. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6), pp.394-424.
26. Camargo M. C., Goto Y., Zabaleta J., Morgan D. R., Correa P. , Rabkin C. S. (2012), "Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(1), pp.20-38.

27. Collatuzzo G. , Pelucchi C. (2021), "Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach cancer Pooling (StoP) Project", *Int J Cancer*, 149(6), pp.1228-1238.
28. Correa P. (1992), "Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention", *Cancer Res*, 52(24), pp.6735-6740.
29. Corso S., Migliore C., Ghiso E., De Rosa G., Comoglio P. M. , Giordano S. (2008), "Silencing the MET oncogene leads to regression of experimental tumors and metastases", *Oncogene*, 27(5), pp.684-693.
30. Czyzewska J., Guzińska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Kemon A. , Bandurski R. (2009), "Immunohistochemical evaluation of Ki-67, PCNA and MCM2 proteins proliferation index (PI) in advanced gastric cancer", *Folia Histochem Cytobiol*, 47(2), pp.289-296.
31. Cha J. H. , Jang J. S. (2020), "Correlation between healing type of lesion and recurrence in gastric neoplastic lesions after endoscopic submucosal dissection", *Turk J Gastroenterol*, 31(1), pp.36-41.
32. Chen L., Shi Y., Zhu X., Guo W., Zhang M., Che Y. et al. (2019), "IL-10 secreted by cancer-associated macrophages regulates proliferation and invasion in gastric cancer cells via c-Met/STAT3 signaling", *Oncol Rep*, 42(2), pp.595-604.
33. Dai X., Zhang X. , Yu J. (2019), "Clinicopathological features and Borrmann classification associated with HER2-positive in primary gastric cancer", *Clin Exp Gastroenterol*, 12(1), pp.287-294.
34. 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 J Surg*, 35(3), pp.617-624.
35. Deng W., Jin L., Zhuo H., Vasiliou V. , Zhang Y. (2021), "Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis", *Chem Biol Interact*, 336(1), pp.109365.

36. Díaz Del Arco C., Ortega Medina L., Estrada Muñoz L., Molina Roldán E., Cerón Nieto M., García Gómez de Las Heras S. et al. (2021), "Are Borrmann's Types of Advanced Gastric Cancer Distinct Clinicopathological and Molecular Entities? A Western Study", *Cancers (Basel)*, 13(12), pp.3081.
37. Drebber U., Baldus S. E., Nolden B., Grass G., Bollschweiler E., Dienes H. P. et al. (2008), "The overexpression of c-met as a prognostic indicator for gastric carcinoma compared to p53 and p21 nuclear accumulation", *Oncol Rep*, 19(6), pp.1477-1483.
38. Feng F., Tian Y., Xu G., Liu Z., Liu S., Zheng G. et al. (2017), "Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer", *BMC Cancer*, 17(1), pp.737.
39. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D. M. (2021), "Cancer statistics for the year 2020: An overview", *Int J Cancer*,
40. Fong C., Chau I. (2022), "HER2 Inhibition in Gastric Cancer-Novel Therapeutic Approaches for an Established Target", *Cancers (Basel)*, 14(15),
41. Fox J. G., Wang T. C. (2007), "Inflammation, atrophy, and gastric cancer", *J Clin Invest*, 117(1), pp.60-69.
42. Fuse N., Kuboki Y., Kuwata T., Nishina T., Kadowaki S., Shinozaki E. et al. (2016), "Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients", *Gastric Cancer*, 19(1), pp.183-191.
43. Gamboa-Dominguez A., Dominguez-Fonseca C., Chavarri-Guerra Y., Vargas R., Reyes-Gutierrez E., Green D. et al. (2005), "E-cadherin expression in sporadic gastric cancer from Mexico: exon 8 and 9 deletions are infrequent events associated with poor survival", *Hum Pathol*, 36(1), pp.29-35.
44. González-Magaña A., Blanco F. J. (2020), "Human PCNA Structure, Function and Interactions", *Biomolecules*, 10(4), pp.570.
45. Grabsch H., Sivakumar S., Gray S., Gabbert H. E., Muller W. (2010), "HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no

- prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series", *Cell Oncol*, 32(1-2), pp.57-65.
46. Graziano F., Galluccio N., Lorenzini P., Ruzzo A., Canestrari E., D'Emidio S. et al. (2011), "Genetic activation of the MET pathway and prognosis of patients with high-risk, radically resected gastric cancer", *J Clin Oncol*, 29(36), pp.4789-4795.
 47. Ha S. Y., Lee J., Jang J., Hong J. Y., Do I. G., Park S. H. et al. (2015), "HER2-positive gastric cancer with concomitant MET and/or EGFR overexpression: a distinct subset of patients for dual inhibition therapy", *Int J Cancer*, 136(7), pp.1629-1635.
 48. Ha S. Y., Lee J., Kang S. Y., Do I. G., Ahn S., Park J. O. et al. (2013), "MET overexpression assessed by new interpretation method predicts gene amplification and poor survival in advanced gastric carcinomas", *Mod Pathol*, 26(12), pp.1632-1641.
 49. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K., Suen M. M. Y., Underwood F. E., Tanyingoh D. et al. (2017), "Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis", *Gastroenterology*, 153(2), pp.420-429.
 50. Hu L., Li H. L., Li W. F., Chen J. M., Yang J. T., Gu J. J. et al. (2017), "Clinical significance of expression of proliferating cell nuclear antigen and E-cadherin in gastric carcinoma", *World J Gastroenterol*, 23(20), pp.3721-3729.
 51. Hudis C. A. (2007), "Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice", *N Engl J Med*, 357(1), pp.39-51.
 52. Ilic M. , Ilic I. (2022), "Epidemiology of stomach cancer", *World J Gastroenterol*, 28(12), pp.1187-1203.
 53. Inokuchi M., Otsuki S., Fujimori Y., Sato Y., Nakagawa M. , Kojima K. (2015), "Clinical significance of MET in gastric cancer", *World J Gastrointest Oncol*, 7(11), pp.317-327.
 54. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2020), *Global Cancer Observatory — Vietnam Population fact sheets*, <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>, ngày truy cập-26/10/2020.

55. Iqbal N. , Iqbal N. (2014), "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications", *Mol Biol Int*, 2014(1), pp.852748.
56. Janjigian Y. Y., Werner D., Pauligk C., Steinmetz K., Kelsen D. P., Jager E. et al. (2012), "Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis", *Ann Oncol*, 23(10), pp.2656-2662.
57. Japanese Gastric Cancer Association (2011), "Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition", *Gastric Cancer*, 14(2), pp.101-112.
58. Jia Y. X., Li T. F., Zhang D. D., Fan Z. M., Fan H. J., Yan J. et al. (2016), "The coexpression and prognostic significance of c-MET, fibroblast growth factor receptor 2, and human epidermal growth factor receptor 2 in resected gastric cancer: a retrospective study", *Oncotargets Ther*, 9(pp.5919-5929).
59. Jordan V. C. (2021), "50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened?", *Endocr Relat Cancer*, 28(1), pp.R11-r30.
60. Jorgensen J. T. , Hersom M. (2012), "HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature", *J Cancer*, 3(1), pp.137-144.
61. Kataoka Y., Okabe H., Yoshizawa A., Minamiguchi S., Yoshimura K., Haga H. et al. (2013), "HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer", *Gastric Cancer*, 16(1), pp.84-93.
62. Kim J. S., Kim M. A., Kim T. M., Lee S. H., Kim D. W., Im S. A. 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", *Br J Cancer*, 100(5), pp.732-738.
63. Kim K. C., Koh Y. W., Chang H. M., Kim T. H., Yook J. H., Kim B. S. et al. (2011), "Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue

- sections and 595 cases of tissue microarrays", *Ann Surg Oncol*, 18(10), pp.2833-2840.
64. Konno S., Takebayashi Y., Aiba M., Akiyama S. , Ogawa K. (2001), "Clinicopathological and prognostic significance of thymidine phosphorylase and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma", *Cancer Lett*, 166(1), pp.103-111.
 65. Kuang R. G., Wu H. X., Hao G. X., Wang J. W. , Zhou C. J. (2013), "Expression and significance of IGF-2, PCNA, MMP-7, and α -actin in gastric carcinoma with Lauren classification", *Turk J Gastroenterol*, 24(2), pp.99-108.
 66. Lauren P. (1965), "The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification", *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64(1), pp.31-49.
 67. Lazăr D., Tăban S., Sporea I., Dema A., Cornianu M., Lazăr E. et al. (2009), "Gastric cancer: correlation between clinicopathological factors and survival of patients (III)", *Rom J Morphol Embryol*, 50(2), pp.185-194.
 68. Lee H. E., Kim M. A., Lee H. S., Jung E. J., Yang H. K., Lee B. L. et al. (2012), "MET in gastric carcinomas: comparison between protein expression and gene copy number and impact on clinical outcome", *Br J Cancer*, 107(2), pp.325-333.
 69. Lee K. E., Lee H. J., Kim Y. H., Yu H. J., Yang H. K., Kim W. H. et al. (2003), "Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer", *Jpn J Clin Oncol*, 33(4), pp.173-179.
 70. Lemmon M. A. (2009), "Ligand-induced ErbB receptor dimerization", *Exp Cell Res*, 315(4), pp.638-648.
 71. Leung W.K. N. E. K. W., Sung J. J. Y (2009), *Tumors of the stomach Textbook of Gastroenterology*, 5th ed, Blackwell Publishing, pp. 1026- 1053.
 72. Li N., Deng W., Ma J., Wei B., Guo K., Shen W. et al. (2015), "Prognostic evaluation of Nanog, Oct4, Sox2, PCNA, Ki67 and E-cadherin expression in gastric cancer", *Med Oncol*, 32(1), pp.433.

73. Li Y., Feng A., Zheng S., Chen C. , Lyu J. (2022), "Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis", *Cancer Control*, 29(pp.10732748221099227).
74. Liu M., Li J. S., Tian D. P., Huang B., Rosqvist S. , Su M. (2013), "MCM2 expression levels predict diagnosis and prognosis in gastric cardiac cancer", *Histol Histopathol*, 28(4), pp.481-492.
75. Luan X., Niu P., Wang W., Zhao L., Zhang X., Zhao D. et al. (2022), "Sex Disparity in Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis", *J Oncol*, 2022(1), pp.1269435.
76. Lutterbach B., Zeng Q., Davis L. J., Hatch H., Hang G., Kohl N. E. et al. (2007), "Lung cancer cell lines harboring MET gene amplification are dependent on Met for growth and survival", *Cancer Res*, 67(5), pp.2081-2088.
77. Lv L., Liang X., Wu D., Wang F., Zhang Y., Cang H. et al. (2021), "Is cardia cancer a special type of gastric cancer? A differential analysis of early cardia cancer and non-cardia cancer", *J Cancer*, 12(8), pp.2385-2394.
78. Lv Q., Zhang J., Yi Y., Huang Y., Wang Y., Wang Y. et al. (2016), "Proliferating Cell Nuclear Antigen Has an Association with Prognosis and Risks Factors of Cancer Patients: a Systematic Review", *Mol Neurobiol*, 53(9), pp.6209-6217.
79. Ma C., Wang X., Guo J., Yang B. , Li Y. (2023), "Challenges and future of HER2-positive gastric cancer therapy", *Front Oncol*, 13(1), pp.1080990.
80. Maddineni G., Xie J. J., Brahmabhatt B. , Mutha P. (2022), "Diet and carcinogenesis of gastric cancer", *Curr Opin Gastroenterol*, 38(6), pp.588-591.
81. Matsubara J., Yamada Y., Hirashima Y., Takahari D., Okita N. T., Kato K. 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", *Clin Cancer Res*, 14(10), pp.3022-3029.

82. Matsuoka T. , Yashiro M. (2018), "Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective", *World J Gastroenterol*, 24(26), pp.2818-2832.
83. Mathews M. B., Bernstein R. M., Franza B. R., Jr. , Garrels J. I. (1984), "Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin", *Nature*, 309(5966), pp.374-376.
84. Mawalla B., Yuan X., Luo X. , Chalya P. L. (2018), "Treatment outcome of anti-angiogenesis through VEGF-pathway in the management of gastric cancer: a systematic review of phase II and III clinical trials", *BMC Res Notes*, 11(1), pp.21.
85. Mera R., Fontham E. T., Bravo L. E., Bravo J. C., Piazuelo M. B., Camargo M. C. et al. (2005), "Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection", *Gut*, 54(11), pp.1536-1540.
86. Morgan E., Arnold M., Camargo M. C., Gini A., Kunzmann A. T., Matsuda T. et al. (2022), "The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study", *EClinicalMedicine*, 47(1), pp.101404.
87. Nagtegaal I. D., Odze R. D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P. et al. (2020), "The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system", *Histopathology*, 76(2), pp.182-188.
88. Nakajima M., Sawada H., Yamada Y., Watanabe A., Tatsumi M., Yamashita J. et al. (1999), "The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas", *Cancer*, 85(9), pp.1894-1902.
89. Navab R., Liu J., Seiden-Long I., Shih W., Li M., Bandarchi B. et al. (2009), "Co-overexpression of Met and hepatocyte growth factor promotes systemic metastasis in NCI-H460 non-small cell lung carcinoma cells", *Neoplasia*, 11(12), pp.1292-1300.
90. Nicholson R. I., Gee J. M. , Harper M. E. (2001), "EGFR and cancer prognosis", *Eur J Cancer*, 37 Suppl 4(1), pp.S9-15.
91. Palle J., Rochand A., Pernot S., Gallois C., Taïeb J. , Zaanani A. (2020), "Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Advanced

- Gastric Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives", *Drugs*, 80(4), pp.401-415.
92. Park J. M., Jang Y. J., Kim J. H., Park S. S., Park S. H., Kim S. J. et al. (2008), "Gastric cancer histology: clinicopathologic characteristics and prognostic value", *J Surg Oncol*, 98(7), pp.520-525.
 93. Parkin D. M., Bray F., Ferlay J. , Pisani P. (2005), "Global cancer statistics, 2002", *CA Cancer J Clin*, 55(2), pp.74-108.
 94. Pellino A., Riello E., Nappo F., Brignola S., Murgioni S., Djaballah S. A. et al. (2019), "Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives", *World J Gastroenterol*, 25(38), pp.5773-5788.
 95. Pereira M. A., Ramos M., Dias A. R., Cardili L., Ribeiro R. R. E., de Castria T. B. et al. (2021), "RhoA, Claudin 18, and c-MET in Gastric Cancer: Clinicopathological Characteristics and Prognostic Significance in Curative Resected Patients", *Med Sci (Basel)*, 10(1), pp.4.
 96. Pinto-de-Sousa J., David L., Almeida R., Leitao D., Preto J. R., Seixas M. et al. (2002), "c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma", *Int J Surg Pathol*, 10(4), pp.247-256.
 97. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y., Cheraghi Z. , Gohari-Ensaf F. (2020), "Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis", *Epidemiol Health*, 42(1), pp.e2020004.
 98. Porter J. (2010), "Small molecule c-Met kinase inhibitors: a review of recent patents", *Expert Opin Ther Pat*, 20(2), pp.159-177.
 99. Poteca T., Poteca A., Sajin M. , Comanescu M. (2014), "Biological prognostic parameters in gastric carcinomas", *Chirurgia (Bucur)*, 109(3), pp.347-354.
 100. Rao V. V., Schnittger S. , Hansmann I. (1991), "Chromosomal localization of the human proliferating cell nuclear antigen (PCNA) gene to or close to 20p12 by in situ hybridization", *Cytogenet Cell Genet*, 56(3-4), pp.169-170.
 101. Raziee H.R, Kermani A. T, Ghaffarzagdegan K, Shakeri M.T , Ghavannasiri 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.
102. Retterspitz M. F., Monig S. P., Schreckenber S., Schneider P. M., Holscher A. H., Dienes H. P. et al. (2010), "Expression of {beta}-catenin, MUC1 and c-met in diffuse-type gastric carcinomas: correlations with tumour progression and prognosis", *Anticancer Res*, 30(11), pp.4635-4641.
 103. Rexer B. N. , Arteaga C. L. (2013), "Optimal targeting of HER2-PI3K signaling in breast cancer: mechanistic insights and clinical implications", *Cancer Res*, 73(13), pp.3817-3820.
 104. Song H. S., Do Y. R., Kim I. H., Sohn S. S. , Kwon K. Y. (2004), "Prognostic significance of immunohistochemical expression of EGFR and C-erbB-2 oncoprotein in curatively resected gastric cancer", *Cancer Res Treat*, 36(4), pp.240-245.
 105. Sotoudeh K., Hashemi F., Madjd Z., Sadeghipour A., Molanaei S. , Kalantary E. (2012), "The clinicopathologic association of c-MET overexpression in Iranian gastric carcinomas; an immunohistochemical study of tissue microarrays", *Diagn Pathol*, 7(1), pp.57.
 106. Sung H., Ferlay J. , Siegel R. L. (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin*, 71(3), pp.209-249.
 107. Takeno S., Hashimoto T., Maki K., Shibata R., Shiwaku H., Yamana I. et al. (2014), "Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review", *World J Gastroenterol*, 20(38), pp.13734-13740.
 108. Tan Z., Wortman M., Dillehay K. L., Seibel W. L., Evelyn C. R., Smith S. J. et al. (2012), "Small-molecule targeting of proliferating cell nuclear antigen chromatin association inhibits tumor cell growth", *Mol Pharmacol*, 81(6), pp.811-819.
 109. Toiyama Y., Yasuda H., Saigusa S., Matushita K., Fujikawa H., Tanaka K. et al. (2012), "Co-expression of hepatocyte growth factor and c-Met predicts peritoneal dissemination established by autocrine hepatocyte

- growth factor/c-Met signaling in gastric cancer", *Int J Cancer*, 130(12), pp.2912-2921.
110. Travali S., Ku D. H., Rizzo M. G., Ottavio L., Baserga R. , Calabretta B. (1989), "Structure of the human gene for the proliferating cell nuclear antigen", *J Biol Chem*, 264(13), pp.7466-7472.
 111. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M. et al. (2001), "Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer", *N Engl J Med*, 345(11), pp.784-789.
 112. Wakahara T., Ueno N., Maeda T., Kanemitsu K., Yoshikawa T., Tsuchida S. et al. (2018), "Impact of Gastric Cancer Surgery in Elderly Patients", *Oncology*, 94(2), pp.79-84.
 113. Waldum H. , Fossmark R. (2021), "Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer", *Int J Mol Sci*, 22(12), pp.1-14.
 114. Waldum H. L. , Fossmark R. (2018), "Types of Gastric Carcinomas", *Int J Mol Sci*, 19(12), pp.4109.
 115. Wanebo H. J., Kennedy B. J., Chmiel J., Steele G., Jr., Winchester D. , Osteen R. (1993), "Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons", *Ann Surg*, 218(5), pp.583-592.
 116. Wang J., Wang S., Sun J. , Qiu L. (2021), "Expression of c-MET, EGFR and HER-2 in gastric adenocarcinoma tissue and its relationship with clinicopathological characteristics", *Am J Transl Res*, 13(9), pp.10856-10862.
 117. Wang S. C. (2014), "PCNA: a silent housekeeper or a potential therapeutic target?", *Trends Pharmacol Sci*, 35(4), pp.178-186.
 118. Wang X., Liu F., Li Y., Tang S., Zhang Y., Chen Y. et al. (2019), "Comparison on Clinicopathological Features, Treatments and Prognosis between Proximal Gastric Cancer and Distal Gastric Cancer: A National Cancer Data Base Analysis", *J Cancer*, 10(14), pp.3145-3153.
 119. Washington K. (2010), "7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach", *Ann Surg Oncol*, 17(12), pp.3077-3079.
 120. Wu D., Zhang P., Ma J., Xu J., Yang L., Xu W. et al. (2019), "Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer", *Cancer Med*, 8(4), pp.1576-1583.

121. Wu K., Zhao L., Li Y., Shan Y. J. , Wu L. J. (2004), "Effects of vitamin E succinate on the expression of Fas and PCNA proteins in human gastric carcinoma cells and its clinical significance", *World J Gastroenterol*, 10(7), pp.945-949.
122. Yan B., Yau E. X., Bte Omar S. S., Ong C. W., Pang B., Yeoh K. G. et al. (2010), "A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer", *J Clin Pathol*, 63(9), pp.839-842.
123. Yan S. Y., Hu Y., Fan J. G., Tao G. Q., Lu Y. M., Cai X. et al. (2011), "Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma", *World J Gastroenterol*, 17(11), pp.1501-1506.
124. Yang L., Ying X., Liu S., Lyu G., Xu Z., Zhang X. et al. (2020), "Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies", *Chin J Cancer Res*, 32(6), pp.695-704.
125. Yao Q., Qi X. , Xie S. H. (2020), "Sex difference in the incidence of cardia and non-cardia gastric cancer in the United States, 1992-2014", *BMC Gastroenterol*, 20(1), pp.418.
126. Yaprak G., Tataroglu D., Dogan B. , Pekyurek M. (2020), "Prognostic factors for survival in patients with gastric cancer: Single-centre experience", *North Clin Istanb*, 7(2), pp.146-152.
127. Yi S. , Tsao M. S. (2000), "Activation of hepatocyte growth factor-met autocrine loop enhances tumorigenicity in a human lung adenocarcinoma cell line", *Neoplasia*, 2(3), pp.226-234.
128. Yildiz Y., Sokmensuer C. , Yalcin S. (2016), "Evaluation of c-Met, HGF, and HER-2 expressions in gastric carcinoma and their association with other clinicopathological factors", *Onco Targets Ther*, 9(pp.5809-5817).
129. Yin S., Li Z., Huang J., Miao Z., Zhang J., Lu C. et al. (2017), "Prognostic value and clinicopathological significance of proliferating cell nuclear antigen expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis", *Onco Targets Ther*, 10(1), pp.319-327.

130. Yoon J., Kim T. Y. , Oh D. Y. (2023), "Recent Progress in Immunotherapy for Gastric Cancer", *J Gastric Cancer*, 23(1), pp.207-223.
131. Yu H., Xu N., Li Z. K., Xia H., Ren H. T., Li N. et al. (2020), "Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer", *Scand J Surg*, 109(4), pp.309-313.
132. Yu S., Yu Y., Zhao N., Cui J., Li W. , Liu T. (2013), "C-Met as a prognostic marker in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis", *PLoS One*, 8(11), pp.e79137.
133. Yu Y. L., Chou R. H., Liang J. H., Chang W. J., Su K. J., Tseng Y. J. et al. (2013), "Targeting the EGFR/PCNA signaling suppresses tumor growth of triple-negative breast cancer cells with cell-penetrating PCNA peptides", *PLoS One*, 8(4), pp.e61362.
134. Zhang Y., Xia M., Jin K., Wang S., Wei H., Fan C. et al. (2018), "Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities", *Mol Cancer*, 17(1), pp.45.
135. Zhang Y. , Yu J. (2020), "The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer", *Diagn Interv Radiol*, 26(3), pp.176-182.
136. Zhang Z., Miao L., Wang S., Zhao Y., Xie Y., Yun H. et al. (2022), "Study on the expression of c-Met in gastric cancer and its correlation with preoperative serum tumor markers and prognosis", *World J Surg Oncol*, 20(1), pp.204.
137. Zhao H., Chen M. S., Lo Y. H., Waltz S. E., Wang J., Ho P. C. et al. (2014), "The Ron receptor tyrosine kinase activates c-Abl to promote cell proliferation through tyrosine phosphorylation of PCNA in breast cancer", *Oncogene*, 33(11), pp.1429-1437.
138. Zhao H., Lo Y. H., Ma L., Waltz S. E., Gray J. K., Hung M. C. et al. (2011), "Targeting tyrosine phosphorylation of PCNA inhibits prostate cancer growth", *Mol Cancer Ther*, 10(1), pp.29-36.
139. Zhao L., Huang H. , Zhao D. (2019), "Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Proximal and Distal Gastric Cancer during 1997-2017 in China National Cancer Center", *J Oncol*, 2019(13), pp.9784039.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số nghiên cứu:...../ Mã số BA, Phiếu khám bệnh:.....

I. HÀNH CHÍNH

- Họ và tên BN:..... Tuổi:

- Giới: Nam / Nữ Dân tộc:.....

- Nghề nghiệp:

Lao động chân tay Trí thức Tự do

- Địa chỉ:

- Điện thoại:.....

Nông thôn Thành thị

- Điều trị nội trú tại:.....

- Ngày vào viện..... Ngày ra:.....

- Ngày phẫu thuật:.....Nơi phẫu thuật:.....

II. HỎI VÀ KHÁM BỆNH:

1. Lý do đến khám bệnh:

Đau vùng thượng vị Nóng rát vùng thượng vị Buồn nôn, nôn

Xuất huyết tiêu hóa Ợ hơi, ợ chua Nuốt khó

Sụt cân Các dấu hiệu khác

2. Tiền sử

- **Gia đình:** Gia đình có người mắc ung thư dạ dày

+ Ung thư DD : Có /không (.....)

+ Ung thư khác: Có /không (.....)

- **Bản thân về bệnh:**

+ Đau bụng (thượng vị): Có / Không

+ Viêm dạ dày: Có / Không

+ Loét dạ dày: Có / Không

+ Phẫu thuật cắt dạ dày: Có / Thời gian:.....tháng / Không

- **Thói quen, sinh hoạt:**

+ Hút thuốc lá: Có Thời gian:.....năm/ không

+ Uống bia rượu: Có Thời gian:.....năm/ không

+ Tiếp xúc với hóa chất, kim loại nặng: Có / Thời gian:.....năm / không

Thời gian mắc bệnh

≤ 3 tháng
3-< 6 tháng
6- 12 tháng
>12 tháng

3. Khám lâm sàng

Đau thượng vị	Có: Không:	Gan lớn	Có: Không:
Gầy sút	Có: Không:	Ấn thượng vị đau	Có: Không:
Buồn nôn và/hoặc nôn	Có: Không	Mảng thượng vị hoặc sờ thấy u	Có: Không:
Chán ăn	Có: Không:	Cổ trướng	Có: Không:
Nôn ra máu và/hoặc đi ngoài phân đen	Có: Không:	Hạch thượng đòn	Có: Không:
Khó nuốt	Có: Không:	Hạch nách	Có: Không:
Thiếu máu	Có: Không:	U buồng trứng	Có: Không:
Vàng da, vàng mắt	Có: Không:	Hội chứng cận u: (Ghi rõ)	Có: Không:

- **Toàn thân:** Da Niêm mạc..... (Mạch:..... CK/p . HA:...../.....mmHg)

+ Không có triệu chứng: / Mệt mỏi / Thiếu máu rõ

+ Gầy sút cân: (giảm.....kg/ thời gian:.....) Không

- Đau bụng:

+ Không: . Có: / Đau bụng không rõ vị trí / Đau vùng thượng vị

+ Đau bụng âm ỉ / Đau dữ dội thành cơn

III. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Kết quả Giải phẫu bệnh

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

Phân loại mô bệnh học

Phân loại mô học theo WHO

UTBM tuyến vú	<input type="checkbox"/>
UTBM tuyến ống	<input type="checkbox"/>
UTBM tuyến nhầy	<input type="checkbox"/>
UTBM tế bào nhân	<input type="checkbox"/>
UTBM hỗn hợp	<input type="checkbox"/>
UTBM tuyến vảy	<input type="checkbox"/>
UTBM tế bào vảy	<input type="checkbox"/>
UTBM tuyến dạng gan	<input type="checkbox"/>
UTBM với mô đệm dạng lympho	<input type="checkbox"/>
UTBM tuyến TK nội tiết hỗn hợp	<input type="checkbox"/>
UTBM tế bào thành	<input type="checkbox"/>
U dạng vên ác tính	<input type="checkbox"/>
UTBM biểu bì nhầy	<input type="checkbox"/>
UT không biệt hoá	<input type="checkbox"/>
U xoang nội bì	<input type="checkbox"/>
UT phôi	<input type="checkbox"/>
U túi noãn hoàng DD thuần nhất	<input type="checkbox"/>
UTBM tuyến TB lớn ưa axit	<input type="checkbox"/>
Độ biệt hóa:	
Biệt hóa cao	<input type="checkbox"/>
Biệt hóa vừa	<input type="checkbox"/>
Biệt hóa thấp	<input type="checkbox"/>

Phân loại mô học theo lauren

Mô học	Phân loại mô học theo lauren	- Typ ruột <input type="checkbox"/>
		- Typ lan tỏa <input type="checkbox"/>
		- Typ hỗn hợp <input type="checkbox"/>

4. Hình ảnh nội soi

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

Nội soi: Ngày tháng năm

5. Hóa mô miễn dịch

C-MET	0	
	1+	
	2+	
	3+	
HER2	0	
	1+	
	2+	
	3+	
PCNA	0	
	1+	
	2+	
	3+	

Hà Nội, ngày tháng năm 20...

PHỤ LỤC 2

DANH SÁCH BỆNH NHÂN ĐƯỢC CHỌN VÀO NGHIÊN CỨU

Tên đề tài nghiên cứu: “Nghiên cứu sự biểu lộ của các dấu ấn C-MET, HER2, PCNA và đối chiếu với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày”

Người thực hiện: Trần Ngọc Thụy

Người hướng dẫn: PGS. TS Dương Hồng Thái

Địa điểm: Bệnh viện K cơ sở Quán Sứ

Thời gian thực hiện: 1/2018 – 12/ 2019

STT	Họ và tên	Năm sinh	Mã điều trị	Địa chỉ
1	Nguyễn C	1944	18000652	Cẩm Phả, Quảng Ninh
2	Trần G	1942	18001259	Tân Quang, TP Tuyên Quang
3	Trần Thị M	1959	18002525	Tĩnh Gia, Thanh Hoá
4	Lê Thị Nh	1976	18003472	Quỳnh Lưu, Nghệ An
5	Nguyễn Ngọc H	1970	18004113	Ý Yên, Nam Định
6	Vi Văn T	1972	18003081	Như Xuân, Thanh Hoá
7	Lê Thị Kh	1962	18006690	Thạch Hà, Hà Tĩnh
8	Nguyễn Hữu L	1955	18007380	Uông Bí, Quảng Ninh
9	Nguyễn Thị Nh	1953	18008172	Nam Sách, Hải Dương
10	Đông Thị L	1954	18007458	Diễn Châu, Nghệ An
11	Bé Thị T	1987	18012141	Văn Quang, Lạng Sơn
12	Nguyễn Thanh V	1978	18012119	Trần Quang Khải, TP Nam Định
13	Nguyễn Văn Q	1959	18016587	Việt Yên, Bắc Giang
14	Nguyễn Văn Ng	1954	18015969	Nghĩa Hưng, Nam Định
15	Dương Thị L	1953	18019106	Sóc Sơn, Hà Nội
16	Khổng Văn Th	1991	18019665	Ba Vì, Hà Nội
17	Lê Đức Ch	1946	18015770	Ngọc Tạo, TP Thanh Hoá
18	Phạm Thị M	1960	18021181	Kiến Thụy, Thái Bình
19	Nguyễn Hữu Tr	1966	18020361	Yên Thành, Nghệ An
20	Nguyễn Thị S	1954	18002822	Phú Xuyên, Hà Nội
21	Thân Văn Ch	1959	18021202	Tân Tiên, TP Bắc Giang
22	Nguyễn Quốc N	1968	18024181	Cầu Giấy, Hà Nội
23	Lê Thị Ch	1947	18023917	Cẩm Giàng, Hải Dương
24	Đỗ Văn Ngh	1960	18028168	Bắc Quang, Hà Giang
25	Long Thị H	1981	18027761	Hữu Lũng, Lạng Sơn
26	Nguyễn Đức C	1968	18029457	Thái Long, TP Tuyên Quang
27	Lê Thị B	1946	18031141	Long Biên, Hà Nội

28	Trần Thị Thanh V	1953	18031064	Tiền Hải, Thái Bình
29	Văn Thị Ph	1953	18031116	Yên Lạc, Vĩnh Phúc
30	Nguyễn Thị L	1971	18033995	Thiệu Hoà, Thanh Hoá
31	Nguyễn Văn V	1939	18035711	Xuân Trường, Nam Định
32	Phạm Thị H	1940	18035160	Gia Lộc, Hải Dương
33	Nguyễn Văn H	1957	18035266	Đại Nài, TP Hà Tĩnh
34	Nguyễn Mạnh H	1957	18035044	Sóc Sơn, Hà Nội
35	Quyên Thị Th	1960	18035034	Phù Lý, Hà Nam
36	Nguyễn Văn H	1962	18036593	Gia Bình, Bắc Ninh
37	Ngô Đức N	1935	18037101	Đồng Hỷ, Thái Nguyên
38	Phạm Văn Nh	1962	18036606	Đông Hưng, Thái Bình
39	Nguyễn Văn Đ	1963	18038567	Cầm Khê, Phú Thọ
40	Nguyễn Thị L	1959	18050767	An Lão, Hải Phòng
41	Trịnh Văn B	1955	18051305	Quảng Thành, Thanh Hoá
42	Nguyễn Văn V	1985	18057024	Kinh Môn, Hải Dương
43	Lê Đình Th	1955	18056362	Triệu Sơn, Thanh Hoá
44	Phạm Văn Kh	1957	18057382	Kim Thành, Hải Dương
45	Đào Sĩ T	1955	18059578	Quỳnh Lưu, Nghệ An
46	Phan Văn C	1959	18060165	Mỹ Hào, Hưng Yên
47	Nguyễn Thị Th	1958	18060985	Yên Phong, Bắc Ninh
48	Đào Văn Th	1970	18061121	Tiên Lữ, Hưng Yên
49	Lê Thị T	1991	18061821	Quỳnh Lưu, Nghệ An
50	Lý Quang Đ	1949	18061733	Vị Xuyên, Hà Giang
51	Hoàng Minh Đ	1950	18064742	Tây Hồ, Hà Nội
52	Phan Thế K	1988	18064622	Yên Thành, Nghệ An
53	Lý Thị Kim H	1964	18065718	Hữu Lũng, Lạng Sơn
54	Nguyễn Văn Ch	1958	18069321	Kim Bảng, Hà Nam
55	Nguyễn Văn L	1978	18069557	Cầm Khê, Phú Thọ
56	Vũ Văn Th	1952	18075205	Gia Lập, Hải Dương
57	Đình Văn H	1964	18077291	Văn Lâm, Hưng Yên
58	Nguyễn Đức T	1957	18081160	Thủy Nguyên, Hải Phòng
59	Nguyễn Văn Q	1963	18082284	Quảng Yên, Quảng Ninh
60	Hoàng Đăng V	1963	18083348	Yên Bình, Yên Bái
61	Bùi Văn Kh	1960	18086739	Bắc Lệnh, TP Lào Cai
62	Vương Văn Ch	1965	18089318	Yên Sơn, Tuyên Quang
63	Nguyễn Thị D	1960	18090147	Triệu Sơn, Thanh Hoá
64	Phạm Hồng S	1951	18097777	Từ Sơn, Bắc Ninh
65	Phan Văn Q	1957	18098787	Sóc Sơn, Hà Nội
66	Phạm Văn M	1956	18100425	Phúc Thọ, Hà Nội
67	Trương Thị X	1960	18102540	Sầm Sơn, Thanh Hoá
68	Phạm Bá Th	1964	18103972	Hoàng Diệu, TP Thái Bình

69	Vũ Tuấn Th	1964	18104242	Duy Tiên, Hà Nam
70	Lương Thái H	1963	18110433	Đông Hưng, Thái Bình
71	Ninh Văn C	1956	18113798	Trực Ninh, Nam Định
72	Mai Thị Đ	1944	19005794	Xuân Trường, Nam Định
73	Lưu Thị O	1964	19007295	Từ Sơn, Bắc Ninh
74	Khuong Văn H	1939	19012055	Chợ Đồn, Bắc Kạn
75	Đặng Thị D	1935	19015326	Văn Lâm, Hưng Yên
76	Nguyễn Thị T	1949	19014964	Hiệp Hoà, Bắc Giang
77	Nông Văn D	1962	19016403	TP Yên Bái, Yên Bái
78	Trần Văn Á	1956	18107300	An Lão, Hải Phòng
79	Phạm Thị H	1987	19018628	Trực Ninh, Nam Định
80	Trần Văn Ch	1969	19019256	Bình Lục, Hà Nam
81	Võ Thị Th	1956	19022244	Quảng Ninh, Quảng Bình
82	Đỗ Đức C	1977	19026050	Gia Lâm, Hà Nội
83	Nguyễn Thị Ch	1960	19023642	Gia Lộc, Hải Dương
84	Nguyễn Hồng Đ	1959	19028311	Đan Phượng, Hà Nội
85	Nguyễn Thị T	1948	19029565	Duy Tiên, Hà Nam
86	Nguyễn Thị Ph	1951	19028389	Thường Tín, Hà Nội
87	Nguyễn Thị Hồng Ph	1971	19032529	Thủy Nguyên, Hải Phòng
88	Lục Biên C	1959	19033286	Lục Yên, Yên Bái
89	Nguyễn Đình Nh	1964	19031644	TP Thanh Hoá, Thanh Hoá
90	Vũ Thị K	1949	19037290	Phú Cù, Hưng Yên
91	Hoàng Thị H	1975	19040657	Gia Lâm, Hà Nội
92	Vũ Thị T	1963	18109651	Ngô Quyền, Hải Phòng
93	Nguyễn Chí L	1966	19044514	Lục Nam, Bắc Giang
94	Nguyễn Xuân Ph	1954	19040331	Kim Động, Hưng Yên
95	Hồng Xuân D	1955	19045469	Minh Giang, Hải Dương
96	Nguyễn Văn H	1964	19049188	Vinh, Nghệ An
97	Nguyễn Đức H	1958	19047926	TX Phú Thọ, Phú thọ
98	Lê Văn K	1964	19049261	Bình Xuyên, Vĩnh Phúc
99	Trần Doãn V	1959	19048475	Lý Nhân, Hà Nam
100	Đỗ Thị S	1973	19053292	Lý Nhân, Hà Nam
101	Phạm Thị Th	1960	19056112	Móng Cái, Quảng Ninh
102	Nguyễn Thị T	1938	19056559	Bình Lục, Hà Nam
103	Lê Thị Tr	1936	19060455	Kinh Môn, Hải Dương
104	Vy Văn Th	1960	19059889	Chi Lăng, Lạng Sơn
105	Nguyễn Quý H	1960	19062959	Từ Liêm, Hà Nội
106	Trần Thị H	1946	19060509	TP Nam Định, Nam Định
107	Phạm Thị O	1963	19066054	Văn Lâm, Hưng Yên
108	Vũ Văn B	1963	19067100	Thanh miện, Hải Dương



109	Nguyễn Văn H	1942	19069230	Lý Nhân, Hà Nam
110	Đỗ Thị Ng	1978	19067515	Vân Hồ, Sơn La
111	Ngô Văn Kh	1965	19069606	Phủ Lý, Hà nam
112	Hồ Văn L	1956	19070579	TP Hải Dương, Hải Dương
113	Trần Quang Nh	1947	19070398	Quỳnh Lưu, Nghệ An
114	Nguyễn Thị K	1979	19066765	Hải Hà, Quảng Ninh
115	Lương Xuân Th	1952	19073133	Tiền Hải, Thái Bình
116	Đặng Doãn L	1971	19073892	Nghi Lộc, Nghệ An
117	Lê Bá Đ	1975	19078973	Tĩnh Gia, Thanh Hóa
118	Nguyễn Văn L	1969	19081742	Lý Nhân, Hà Nam
119	Nguyễn Hải A	1967	19064641	Hoàn Kiếm, Hà Nội
120	Nguyễn Văn H	1958	19080713	Vũ Thư, Thái Bình
121	Lê Đức B	1952	19089071	Tích Lương, TP Thái Nguyên
122	Hoàng Thị L	1975	19086557	Thanh Trì, Hà Nội
123	Ngô Minh Q	1960	19089756	Vũ Thư, Thái Bình
124	Trần Ngọc T	1954	19091017	Thái Thụy, Thái Bình
125	Trần Văn T	1957	19091556	Thanh Miện, Hải Dương
126	Bùi Thị Thanh B	1973	19094300	Thuận Châu, Sơn La
127	Nguyễn Thị H	1957	19100012	Đông Anh, Hà Nội
128	Đình Duy Th	1951	19103961	Tuyên Hóa, Quảng Bình
129	Nguyễn Hữu Đ	1954	19105962	Quỳnh Lưu, Nghệ An
130	Lê Văn T	1934	19106482	Hiệp Hòa, Bắc Giang
131	Nguyễn Thị G	1947	19111105	Lạng Giang, Bắc Giang
132	Phùng Văn Ph	1950	19116706	Tây Hồ, Hà Nội
133	Bùi Văn B	1957	19119694	Vĩnh Phúc
134	Đỗ Văn Đ	1951	19126499	TP Bắc Giang, Bắc Giang
135	Nguyễn Đức Kh	1959	19128461	Lê Chân, TP Hải Phòng
136	Nguyễn Văn Th	1949	19130328	Hải Hậu, Nam Định
137	Vũ Xuân T	1954	19129419	Thịnh đức, TP Thái Nguyên
138	Cà Văn Th	1983	19130144	TX Sơn La, Sơn La
139	Nguyễn Thị Th	1956	19126309	Sóc Sơn, Hà Nội
140	Trương Đăng H	1953	19131072	Đông Anh, Hà Nội
141	Nguyễn An T	1945	19128828	Từ Sơn, Bắc Ninh
142	Dương Thị L	1974	19131573	Việt Trì, Phú Thọ
143	Trần Thị T	1950	19125548	Thanh Xuân, Hà Nội
144	Hoàng Văn H	1971	19102707	Lục Yên, Yên Bái
145	Bùi Văn Q	1961	19136998	Chợ Mới, Bắc Kạn
146	Lưu Văn C	1942	19132636	Thanh Ba, Phú Thọ
147	Trần Ngọc Th	1947	19140519	Trần Phú, TP Hà Tĩnh

148	Lê Quyết Th	1954	19144228	Son Tây, Hà Nội
149	Lương Đức C	1953	19142123	Nghĩa Hưng, Nam Định
150	Cao Hồng S	1949	19146456	Diễn Châu, Nghệ An

Hà nội, ngày tháng năm 20.....

XÁC NHẬN CỦA
BỆNH VIỆN K_{ly}

XÁC NHẬN CỦA
NGƯỜI HƯỚNG DẪN

NGƯỜI THỰC HIỆN
ĐỀ TÀI



Atlu
Dương Hồng Thái

Trần Ngọc Thuý

TL. GIÁM ĐỐC
TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP
Lê Văn Hợi



PHỤ LỤC 3

KẾT QUẢ HÓA MÔ MIỄN DỊCH TỪ BORDEAUX, CỘNG HÒA PHÁP



Attestation letter: collaboration
with Dr. Phu Hung NGUYEN

Bordeaux,
May 5th, 2023

Pr Christine Varon

Christine.varon@u-bordeaux.fr
Professor

Head of team4 "Helicobacter-associated digestive cancers, cancer stem cells and therapeutic strategies", INSERM U1312 "Bordeaux Institute In Oncology",

Head of the graduate program
Cancer Biology, University of
Bordeaux

146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex
Phone : +335 5757 9575
/ +335 5757 1119
Fax : +335 5651 4182

To whom is concerned,

By this letter, I, Christine Varon Professor in Cell Biology and Translational Oncology, attest that since 2017 we have collaborated with the research team of Dr Nguyen Phu Hung and his students for histopathological analyses on tissue samples from gastric cancer patients from Vietnam. Dr Nguyen Phu Hung was PhD student in our laboratory under my supervision from 2011 to 2015 on the study of cancer stem cells in gastric cancer; we have pursue this collaboration with him on this topic.

Experiments of immunohistochemistry have been started first in France and then pursued in Dr Nguyen's laboratory in Vietnam in collaboration with us for the transfer of technical expertise in Vietnam. We supported the realization and analysis on tissue sections for the detection of markers of cancer cells c-Met, PCNA by immunohistochemistry. The list of tissue samples given by Dr Phu Hung Nguyen that we have analyzed is attached to this letter.

Sincerely yours,

Prof. Christine Varon

U1312 BRIC
Inserm - Université de Bordeaux
Campus de Carrelre
Zone nord - Bâtiment 2B - RDC
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex

Name	Age	Gender	Block	WHO classification	Differentiation level	Lauren classification	C-met	Her2	PCNA
Nguyễn Cường	74	M	24385	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Trần Giáp	76	M	24482	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	2
Trần Thị Mai	59	F	24799	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Lê Thị Nhung	42	F	24913	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	1
Nguyễn Ngọc Hạnh	48	M	24962	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	0	3+	1
Vũ Văn Tươi	46	M	25333	Papillary adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	3
Lê Thị Khánh	56	F	25801	Papillary adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	3
Nguyễn Hữu Long	63	M	25887	Papillary adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	3+	3
Nguyễn Thị Nhiên	65	F	26071	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	2
Đông Thị Lộc	64	F	26163	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	2
Bê Thị Tuyên	31	F	26876	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	2
Nguyễn Thanh Vân	40	F	26934	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	3+	1
Nguyễn Văn quang	59	M	28271	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	0
Nguyễn Văn Ngự	64	M	28277	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	1
Dương Thị Lan	65	F	28622	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	2
Khổng Văn Thiệu	27	M	28693	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	3
Lê Đức Chính	72	M	28803	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3

U1312 BRIC

Insécula - Université de Bordeaux

Campus de Carreire

Zone nord - Bâtiment 2B - RDC

146, rue Léo Saignat

33076 Bordeaux cedex

Phạm Thị Mơ	58	F	28837	Mucinous adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	1
Nguyễn Hữu Trâm	52	M	28840	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3
Nguyễn Thị Sở	64	F	29255	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	1
Thân Văn Chinh	59	M	29295	Mixed carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Indeterminate	0	0	1
Nguyễn Quốc Nam	50	M	29443	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	2
Lê Thị Chung	71	F	30040	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Đỗ Văn Nghi	58	M	30376	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	1
Long Thị Hiệp	37	F	30595	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Nguyễn Đức Cường	50	M	30726	Mixed carcinoma	Well differentiated carcinoma	Indeterminate	2	3+	1
Lê Thị Bích	72	F	30939	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	2
Trần Thị Thanh Vui	65	F	30943	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	2	1+	2
Vân Thị Phương	65	F	31027	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Nguyễn Thị Lan	47	F	31845	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	3
Nguyễn Văn Vạn	79	M	32012	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Phạm Thị Hứa	78	F	32014	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	3+	1
Nguyễn Văn Hậu	61	M	32129	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	3+	3
Nguyễn Mạnh Hiến	61	M	32132	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	1
Quyên Thị Thanh	58	F	32258	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	1
Nguyễn Văn Hiến	56	M	32431	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	2

Ngô Đức Niêm	83	M	32718	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Phạm Văn Nhật	56	M	32720	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Nguyễn Văn Đoàn	55	M	33083	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Nguyễn Thị Len	59	F	36437	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	2
Trình Văn Bình	63	M	36439	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	3
Nguyễn Văn Vinh	33	M	37481	Mixed carcinoma	Well differentiated carcinoma	Indeterminate	2	0	2
Lê Đình Thưởng	63	M	37638	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	2
Phạm Văn Khôi	61	M	37946	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	2
Đào Sĩ Tiến	63	M	38127	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3
Phan Văn Cao	70	M	38246	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	2	1+	1
Nguyễn Thị Thuần	60	F	38669	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1	1+	1
Đào Văn Thê	48	M	38797	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	2	0	1
Lê Thị Tư	27	F	39105	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	3	0	3
Lý Quang Đại	69	M	39210	Mucinous adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Hoàng Minh Đầu	68	M	39323	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	1
Phan Thế Kiên	30	M	39385	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	2	2+	1
Lý Thị Kim Hải	54	F	39541	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	3
Nguyễn Văn Chức	60	M	40305	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2	3+	2

Nguyễn Văn Lĩnh	40	M	40731	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	3+	1
Vũ Văn Thường	66	M	41823	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	1
Đình Văn Hoát	54	M	42413	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	3	0	1
Nguyễn Đức Toàn	61	M	42750	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	2+	3
Nguyễn Văn Quang	55	M	43106	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	2
Hoàng Đăng Vinh	55	M	43297	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1+	1
Bùi Văn Khánh	58	M	43824	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1+	1
Vương Văn Cháo	53	M	44611	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	2	2+	2
Nguyễn Thị Dung	58	F	45008	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1	2+	1
Phạm Hồng Sơn	67	M	46168	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	1
Phan Văn Quyết	61	M	46273	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	3
Phạm Văn Mùi	62	M	46569	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	1
Trương Thị Xoè	58	F	47089	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	3
Phạm Bà Thuý	54	M	47342	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1+	1
Vũ Tuấn Thanh	54	M	47671	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Lương Thái Học	55	M	48427	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	3
Ninh Văn Cán	63	M	49263	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	3
Mai Thị Đào	75	F	50337	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	1+	3

Lưu Thị Oanh	55	F	50630	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1+	1
Khương Văn Hương	80	M	51865	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	1
Đặng Thị Dư	84	F	52416	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	3
Nguyễn Thị Tiên	70	F	52418	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1+	1
Nông Văn Dần	57	M	52654	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Trần Văn An	63	M	52977	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Phạm Thị Hương	32	F	53258	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	2	1+	1
Trần Văn Chất	50	M	53661	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	2+	3
Võ Thị Thanh	63	F	53928	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	1+	3
Đỗ Đức Cường	42	M	54207	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	3
Nguyễn Thị Cheng	59	F	54325	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3
Nguyễn Hồng Đa	60	M	54727	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	3+	3
Nguyễn Thị Tuất	71	F	54788	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	3
Nguyễn Thị Phương	68	F	54906	Mucinous adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	1
Nguyễn Thị Hồng Phấn	48	F	55091	Mucinous adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	1+	1
Lục Biên Cường	60	M	55431	Mixed carcinoma	Well differentiated carcinoma	Indeterminate	3	2+	3
Nguyễn Đình Nhạc	55	M	55433	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	3+	3
Vũ Thị Kết	70	F	55851	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1	2+	3
Hoàng Thị Hạnh	44	F	55930	Mixed carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Indeterminate	3	0	3


U1312 BRIC
 Inserm - Université de Bordeaux
 Campus de Carreire
 Zone Nord - Bâtiment 2B - RDC
 146, rue Léo Saignat
 33076 Bordeaux

Vũ Thị Tuyết	56	F	56502	Mucinous adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	1+	2
Nguyễn Chí Lâm	53	M	56742	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2	3+	3
Nguyễn Xuân Phương	65	M	56938	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	2
Hồng Xuân Doanh	64	M	56940	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	2+	1
Nguyễn Văn Hà	55	M	57139	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	1
Nguyễn Đức Hiền	61	M	57180	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Lê Văn Kỳ	55	M	57813	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	1
Trần Doãn Việt	60	M	57846	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	2
Đỗ Thị Sinh	46	F	57914	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Phạm Thị Thủy	59	F	58145	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	3
Nguyễn Thị Tèo	81	F	58511	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	2+	3
Lê Thị Trinh	83	F	58573	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3
Vy Văn Thỏ	59	M	58838	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	1
Nguyễn Quý Hồng	59	M	58855	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	2
Trần Thị Hiếu	73	F	59065	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Phạm Thị Oanh	56	F	59310	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Vũ Văn Bằng	56	M	59429	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	3+	2
Nguyễn Văn Học	77	M	59692	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	2
Đỗ Thị Nga	41	F	59694	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Ngô Văn Khen	54	M	59767	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Hồ Văn Liễu	63	M	59846	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	2+	3

U1312 BRIC

Inserm - Université de Bordeaux

Campus de Carreire

Zone nord - Bâtiment 2B - RDC

146, rue Léo Saignat

33078 Bordeaux cedex

Trần Quang Nhật	72	M	59895	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	1
Nguyễn Thị Kinh	40	F	60149	Mucinous adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Lương Xuân Thìn	67	M	60674	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	1
Đặng Doãn Lợi	48	M	60980	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Lê Bá Đức	44	M	60982	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Nguyễn Văn Lập	50	M	61141	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Nguyễn Hải Anh	52	M	61548	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Nguyễn Văn Hưng	61	M	61795	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Lê Đức Ba	67	M	62110	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Hoàng Thị Liên	44	F	62118	Signet-ring cell carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1	0	1
Ngô Minh Quang	59	M	62368	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Trần Ngọc Tuyền	65	M	62370	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	2
Trần Văn Tinh	62	M	62628	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	3+	3
Bùi Thị Thanh Bình	46	F	62795	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Nguyễn Thị Huế	62	F	63723	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	3
Đình Duy Thiệp	68	M	64028	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Nguyễn Hữu Điều	65	M	64369	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	1
Lê Văn Tuấn	85	M	64762	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	0	3

U1312 BRIC

Inserm - Université de Bordeaux

Campus de Carreire

Zone nord - Bâtiment 2B - RDC

146, rue Léo Saignat

Nguyễn Thị Giáp	72	F	65165	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	0
Phùng Văn Phan	69	M	65864	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1	3+	2
Bùi Văn Bình	62	M	66296	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3
Đỗ Văn Đạt	68	M	67764	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	2
Nguyễn Đức Khánh	60	M	67858	Signet-ring cell carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Diffuse	3	0	2
Nguyễn Văn Thông	70	M	67866	Signet-ring cell carcinoma	Well differentiated carcinoma	Diffuse	1	1+	1
Vũ Xuân Tường	65	M	67962	Mucinous adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	1
Cà Văn Thắng	36	M	67985	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Nguyễn Thị Thuần	63	F	68206	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	2+	3
Trương Đăng Hội	66	M	68214	Mixed carcinoma	Well differentiated carcinoma	Indeterminate	2	2+	3
Nguyễn An Toàn	74	M	68309	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3
Dương Thị Len	45	F	68350	Mucinous adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Trần Thị Tuế	69	F	68741	Mucinous adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2	2+	3
Hoàng Văn Huỳnh	48	M	69045	Tubular adenocarcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3	1+	2
Bùi Văn Quang	58	M	69096	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Lưu Văn Cát	77	M	69152	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1	0	3
Trần Ngọc Thanh	72	M	69522	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1	2+	3

U1312 BRIC

Inserm - Université de Bord

Gemeus de Carrelre

Zone Nord - Bâtiment 2B - RC

146, rue Léo Salignat

33076 Bordeaux cedex

Lê Quyết Thăng	65	M	69958	Mixed carcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Indeterminate	3	0	3
Lương Đức Cư	66	M	70005	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	3
Cao Hồng Sơn	70	M	70614	Tubular adenocarcinoma	Moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3	0	3

Professor VARON Christine

May 5th 2023


U1312 BRIC
 Inserm - Université de Bordeaux
 Campus de Carreire
 Zone nord - Bâtiment 2B - RDC
 146, rue Léo Saignat
 33076 Bordeaux cedex