

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

TRẦN NGỌC THỤY

NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ CỦA CÁC DẤU ÁN
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

Chuyên ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI NGUYÊN – NĂM 2024

Công trình được hoàn thành tại:
Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Dương Hồng Thái
2. PGS. TS. Nguyễn Phú Hùng

Phản biện 1:.....

Phản biện 2:.....

Phản biện 3:.....

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường, họp
tại: trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

Vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:

1. Thư viện Đại học Thái Nguyên
2. Thư viện trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một bệnh ung thư thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao trên thế giới. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị nhưng tiên lượng ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển hiện nay vẫn còn xấu với tỷ lệ sống thêm 5 năm trung bình khoảng 10%.

HER2 một thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô thuộc nhóm thụ thể tyrosine kinase đã được chỉ ra là biểu lộ quá mức cũng như liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh trong nhiều loại ung thư khác nhau trong đó có ung thư dạ dày. Tương tự như vậy, C-MET cũng thuộc họ thụ thể của tyrosine kinases RTK, là các thụ thể yếu tố tăng trưởng có liên quan đến nhiều phản ứng sinh lý cần thiết đối với sự phát triển của phôi thai và nội môi được mã hoá bởi gen MET. Trong ung thư dạ dày, C-MET được chú ý như một đích tiềm năng đứng thứ 2 sau HER2 trong liệu pháp điều trị nhắm đích. Bên cạnh đó PCNA được biết đến như một protein giữ vai trò quan trọng trong sự phân chia, tăng trưởng của tế bào. Biểu lộ PCNA cao có liên quan các đặc điểm lâm sàng và tiên lượng ở bệnh nhân ung thư dạ dày.

Sự bộc lộ của C-MET, HER2 cũng như PCNA được xác định bằng hóa mô miễn dịch trong ung thư dạ dày, cũng như mối liên quan với các đặc điểm trên lâm sàng nội soi mô bệnh học và giai đoạn ung thư còn ít được đề cập đến ở Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài 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.*

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Đây là nghiên cứu về sự biểu hiện đồng thời của C-MET, HER2 và PCNA lần đầu tiên được tiến hành tại Việt Nam.

- Kết quả nghiên cứu đã cho thấy: Tỷ lệ C-MET, HER2 và PCNA biểu lộ cao lần lượt là: 51,3%; 28,7%; và 54,7%. Tỷ lệ biểu lộ cao cả 3 dấu ấn là 16,7 %; 2/3 dấu ấn là 28,7 %. chỉ biểu lộ 1 dấu ấn là 27,3%.

- Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với thể mô học theo phân loại Lauren và TCYTTG. Sự biểu lộ HER2 có liên quan với mức độ biệt hóa. Sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với typ mô bệnh học theo phân loại của Lauren và TCYTTG nhưng không liên quan độ biệt hóa khối u và giai đoạn TNM.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 126 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), 4 chương (đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả nghiên cứu 30 trang, bàn luận 32 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang), kết quả có 46 bảng, 3 biểu đồ, 23 hình, 139 tài liệu tham khảo (15 tiếng Việt, 124 tiếng Anh), 3 phụ lục.

CHỮ VIẾT TẮT CHÍNH

1. HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
2. HMMD Hóa mô miễn dịch
3. PCNA Prolifarating cell nuclear antigen
4. TCYTTG Tổ chức y tế thế giới
5. TNM Tumor–Node–Metastasis
6. UTBM TDD Ung thư biểu mô tuyến dạ dày

CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1. C-MET trong ung thư dạ dày

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

Theo nhiều nghiên cứu biểu hiện C-MET ở mức cao có liên quan đến tiên lượng tình trạng của bệnh nhân. 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.

Theo nghiên cứu của Betts G 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 ($P < 0,001$). 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. Thời gian sống thêm của bệnh nhân UTDD biểu hiện quá mức C-MET kém hơn so với bệnh nhân UTDD không biểu hiện quá mức. 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, từ đó có thể nghĩ tới C-MET là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTDD.

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.

2. HER2 trong ung thư dạ dày

HER2 được mã hóa bởi gen ERBB2 nằm trên nhiễm sắc thể số 17, đây là một gen tiền ung thư. 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.

Vai trò tiên lượng của HER2 trong UTDD 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 kể trên 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.

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 lộ 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. 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.

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.

3. PCNA trong ung thư dạ dày

Kháng nguyên hạt nhân phát triển tế bào (PCNA) là một protein có thể tìm thấy trong tất cả các loài sinh vật nhân chuẩn. 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.

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. Tuy nhiên, trong trường hợp UTDD vai trò tác động của PCNA đối với sự sống của bệnh nhân và đặc điểm lâm sàng vẫn còn có nhiều tranh cãi.

Một phân tích tổng hợp này gồm 19 nghiên cứu riêng lẻ với 2.852 bệnh nhân về mối quan hệ giữa PCNA và tiên lượng, cũng như với các chỉ số lâm sàng trong UTDD. Kết quả chỉ ra rằng biểu hiện cao của PCNA dự đoán thời gian sống thêm kém ở bệnh nhân UTDD. 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 thời gian sống thêm kém, phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đó.

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. 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.

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: Bệnh viện K (Cơ sở Quán Sứ) và 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

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Các bước tiến hành nghiên cứu

+ *Khám bệnh nhân và các chỉ định cận lâm sàng*

Bệnh nhân đến viện khám sẽ được hỏi bệnh, khám lâm sàng, chỉ định làm xét nghiệm huyết học, sinh hóa, đông máu, miễn dịch. Bệnh nhân được chỉ định làm nội soi dạ dày, khi thấy khối u dạ dày sẽ tiến hành sinh thiết trong lúc soi.

+ *Nội soi dạ dày*

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. 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 bằng chế độ NBI và near focus để đánh giá. Sinh thiết làm giải phẫu bệnh nếu nghi ngờ.

+ *Phẫu thuật cắt u và cách xử lý mẫu mô u*

Bệnh phẩm UTBMTDD 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 xét nghiệm Inserm U1053 Viện Sức khỏe và Nghiên cứu Y học, Bordeaux, Cộng hòa Pháp. Tiến hành các xét nghiệm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch đối với C-MET, HER2 và PCNA.

+ *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 U1053 - Viện quốc gia về khoa học Sức khỏe và Nghiên cứu Y học – Bordeaux Cộng hòa Pháp.

a. *Loại paraffin*

- 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 95°C – 98°C 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 1h 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 μ l 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 μ l 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 Hematocrylin 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 xylene 2 lần, mỗi lần 3 phút.

- Gắn lam 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 chính nghiên cứu

- Hình thái khối u theo Borrmann:

+ Borrmann type I (Dạng Polyp), Borrmann type II (Dạng nấm), Borrmann type III (Dạng loét), Borrmann type IV (Dạng thâm nhiễm).

- Phân loại mô bệnh học theo Lauren:

+ Típ ruột, típ lan tỏa, típ hỗn hợp.

- Phân loại mô bệnh học theo hệ thống phân loại của WHO 2019:

+ Ung thư biểu mô tuyến nhú (Papillary).

+ Ung thư biểu mô tuyến ống (Tubular).

+ Ung thư biểu mô tuyến nhầy (Mucinous).

- + Ung thư tế bào nhẫn (Signet-ring cell).
- + Ung thư biểu mô hỗn hợp (Mixed carcinoma)
- Phân loại mô bệnh học theo mức độ biệt hóa theo WHO: Thể biệt hóa thấp. Thể biệt hóa vừa. Thể biệt hóa cao.
- Chẩn đoán giai đoạn TNM: Theo hệ thống AJCC lần thứ 8.
- Đánh giá mức độ biểu hiện của marker HER2 trong mẫu ung thư theo các mức độ: 0, 1+, 2+, 3+. Mức độ biểu hiện của HER2 là 0 và 1+ đánh giá là âm tính, mức độ biểu hiện của HER2 là 2+ và 3+ đánh giá là dương tính.
- Đánh giá mức độ biểu hiện của marker C-MET và PCNA trong mẫu ung thư theo các mức độ 0, 1+, 2+, 3+. Mức độ biểu hiện là 0 và 1+ đánh giá là biểu lộ thấp, mức độ biểu hiện 2+ và 3+ đánh giá là biểu lộ cao.

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.

2.6. Xử lý số liệu

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

CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

- Tỷ lệ UTDD ở nam gặp nhiều hơn nữ và nhóm tuổi 60-69. Tỷ lệ mắc bệnh ở nông thôn cao hơn gần gấp đôi so với thành thị.

- Đa phần bệnh nhân có tiền sử đau thượng vị và/hoặc khó tiêu kéo dài.

- Lý do chính vào viện thường gặp nhất là đau thượng vị, chiếm tỷ lệ 70%.

- Số bệnh nhân có thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến lúc vào viện <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (58%).

- Đau bụng thượng vị, sụt cân, chán ăn, là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ lần lượt là 99,3%, 48%, 38%. Các triệu chứng khác ít gặp hơn.

- Theo phân loại Borrmann, 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%).

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

- UTBM tuyến thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất (58,7%), tiếp theo là các thể khác.

- UTDD thể tuyến ống và tuyến nhú được chia độ biệt hóa: 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%).

- UTDD : T2 đến T4 (100%), có di căn hạch từ N1 đến N3 (66%) và một số đã có di căn xa M1 (2%). Giai đoạn II đến giai đoạn IV (98,7%).

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

Bảng 3.11. Sự đồng biểu lộ của C-MET, HER2 VÀ PCNA trong UTDD

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

Biểu lộ đồng thời cả 3 dấu ấn (16,7%). Tỷ lệ biểu lộ 2/3 dấu ấn là (28,7%). Biểu lộ 1 dấu ấn (27,3%).

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

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

Biểu lộ C-MET Phân loại Lauren	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	

Ung thư thể hỗn hợp có tỷ lệ biểu lộ C-MET (85,7%) cao hơn so với thể ruột (56,9%) và thể lan tỏa (26,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

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

Biểu lộ C-MET Phân loại TCYTTG	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	

UTDD thể hỗn hợp có tỷ lệ biểu lộ C-MET là cao nhất 85,7%. Tiếp theo là thể nhú và thể nhày cùng là 66,7%, thể ống 54,5% và thể tế bào nhân 26,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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	36	33	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	

UTDD 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 $p < 0,05$.

Bảng 3.30. Đối chiếu sự biểu lộ HER2 với đặc điểm mô bệnh học theo Phân loại TCYT TG

Biểu lộ HER2 Phân loại TCYT TG	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 nhẵn	30	88,2	4	11,8	34	100	
Thể hỗn hợp	4	57,1	3	42,9	7	100	

UTDD thể nhú có tỷ lệ biểu lộ HER2 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 nhẵn 11,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

Biểu lộ HER2 Độ biệt hóa	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	

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

Biểu lộ PCNA Phân loại Lauren	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	

UTDD 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 $p < 0,05$.

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

Biểu lộ PCNA Phân loại TCYTTG	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 nhẵn	24	70,6	10	29,4	34	100	
Thể hỗn hợp	2	28,6	5	71,4	7	100	

UTDD thể nhú có tỷ lệ 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 nhẵn 29,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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	
Thế ruột (n=109)	23 (21,1%)	29 (26,6%)	35 (32,1%)	22 (20,2%)	0,001
Thế lan tỏa (n=34)	17 (50%)	12 (35,3%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	
Thế hỗn hợp (n=7)	1 (14,3%)	0 (0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	

Sự biểu lộ đồng thời của cả 3 dấu ấn cao nhất là trong thể hỗn hợp (28,6%) cao hơn so với thể ruột (20,2%) và thể lan tỏa (2,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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	
Thế nhú (n=3)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,002
Thế ống (n=88)	20 (22,7%)	22 (25%)	29 (33%)	17 (19,3%)	
Thế nhày (n=18)	3 (16,7%)	7 (38,9%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	
Tế bào nhẫn (n=34)	17 (50%)	12 (35,3%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)	
Thế hỗn hợp (n=7)	1 (14,3%)	0 (0%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)	

Có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p < 0,05$.

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 phù hợp với một số nghiên cứu trong và quốc tế, với tỷ lệ nam/nữ dao động từ 1,8/1-3,0/1,0.

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%. 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.

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%.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Đa phần bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh hoặc triệu chứng gợi ý có nguy cơ UTDD. Có 10,7% bệnh nhân có tiền sử viêm dạ dày, 2% loét dạ dày, 1 trường hợp đã phẫu thuật dạ dày. 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%. Theo Lê Viết Nho tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày (10,0%), viêm dạ dày mạn (10,0%).

Có 4 lý do chính đưa các bệnh nhân UTDD vào viện theo thứ tự là đau thượng vị (chiếm 70% tổng số bệnh nhân), sụt cân (chiếm 20,7% tổng số bệnh nhân), xuất huyết tiêu hóa (6,7%) và khó nuốt (2,6%).

Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân có thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến lúc vào viện <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (58%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác. Theo Lê Việt Nho ghi nhận thời gian mắc bệnh <3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (77,8%).

Các bệnh nhân UTDD thường không có triệu chứng lâm sàng nào là đặc hiệu. Các triệu chứng toàn thân và cơ năng thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi gồm đau vùng thượng vị, tiếp theo là, sụt cân, chán ăn, buồn nôn và/hoặc nôn. Các triệu chứng ít gặp hơn gồm thiếu máu và khó nuốt. Tỷ lệ các triệu chứng thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước, cũng như một số tác giả nước ngoài

4.1.3. Đặc điểm hình ảnh nội soi

Trong nghiên cứu này, theo phân loại Borrmann, 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 nhiều nghiên cứu trong nước. Trong nghiên cứu của Nguyễn Lam Hòa hình ảnh đại thể dạng nấm chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%), tiếp theo là dạng loét (40,6%).

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%).

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 Việt Nho cũng ghi nhận UTDD thể ruột chiếm tỷ lệ cao hơn so với thể lan tỏa (51,1% so với 48,9%). Chẳng hạn, trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng (2007), UTDD thể ruột nhiều hơn rõ rệt so với thể lan tỏa (73% so với 27%) tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. 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%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như một số tác giả trong và ngoài nước, với UTBMT thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất. Tại Việt Nam, 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 nhầy (12,7%), tế bào nhẵn (7,7%), thể nhú (12%). Các thể khác chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp. Nguyễn Ngọc Hùng (2007) khảo sát mô bệnh học trên 300 mẫu UTDD cũng nhận thấy thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất (50,7%), tiếp theo là các thể khác.

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, Lee K.E. và với tỷ lệ UTDD biệt hóa thấp cao nhất với tỷ lệ lần lượt là 63%, 47%.

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

Trong nghiên cứu của Fuse 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. Trong một nghiên cứu khác của Ha 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. Trong nghiên cứu của Jia, tỷ lệ đồng biểu lộ của HER2/C-MET là 7%. 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.

Trong nghiên cứu này, 72,7% bệnh nhân (109/150) biểu hiện 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 hiện 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 dương tính chiếm tỷ lệ 19,3%, cao nhất trong số 2 dấu ấn cùng biểu hiện. Không có dấu ấn nào biểu hiện thì chiếm tỷ lệ 27,7%. Cho đến nay hầu như chưa có nghiên cứu về sự đồng biểu hiện của cả 3 dấu ấn C-MET, HER2 và PCNA nên chúng tôi không có số liệu để so sánh.

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong UTDD sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA không liên quan với giới tính. Trong số

bệnh nhân UTBMDD của chúng tôi, tỷ lệ biểu lộ C-MET, HER2 không khác nhau giữa các nhóm tuổi. Trong khi biểu lộ PCNA có sự khác nhau giữa các nhóm tuổi ($p < 0,05$). Qua tìm hiểu các nghiên cứu trong nước và 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 các dấu ấn trong bệnh UTDD.

Xem xét mối tương quan giữa C-MET, HER2 và PCNA với triệu chứng lâm sàng của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy: mặc dù sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA có liên quan với tiên lượng UTDD, nhưng sự biểu lộ C-MET, HER2 và PCNA không có liên quan với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân UTDD.

Cũng như nhiều nghiên cứu trên thế giới hiện nay, chúng tôi không nhận thấy mối liên quan giữa đặc điểm đại thể trên nội soi với sự biểu lộ của C-MET, HER2 và PCNA.

Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với thể mô học theo phân loại Lauren và TCYTTG ($p < 0,05$). Trong khi sự biểu lộ HER2 có liên quan với mức độ biệt hóa. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Kataoka ghi nhận tỷ lệ HER2 dương tính trong UTDD thể ruột cao hơn UTDD thể lan tỏa. Và tỷ lệ biểu lộ HER2 của UTDD thể ống nhỏ, thể nhú khá cao (21,7% và 50%), trong khi thể nhầy và thể không biệt hóa không có trường hợp nào biểu lộ HER2 ($p < 0,0001$). 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 ($p = 0,001$).

Sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với typ mô bệnh học theo phân loại của Lauren và TCYTTG nhưng không liên quan độ biệt hóa khối u ($p > 0,05$). Điều này cho thấy C-MET, HER2 và PCNA có liên quan với sự phát sinh và tiến triển đặc điểm mô bệnh học của UTDD. 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. Do đó 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.

Về mối liên quan giữa sự biểu lộ C-MET với giai đoạn ung thư 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 ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu này sự biểu lộ HER2 và PCNA không có liên quan với giai đoạn T, giai đoạn N, giai đoạn M. Sự biểu lộ HER2 và PCNA cũng không liên quan với giai đoạn của UTDD ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác.

KẾT LUẬN

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

+ Tỷ lệ C-MET, HER2, PCNA biểu lộ cao lần lượt là: 51,3%; 28,7%; và 54,7%. Tỷ lệ biểu lộ cao cả 3 dấu ấn là 16,7 %; 2/3 dấu ấn là 28,7 %. chỉ biểu lộ cao 1 dấu ấn (27,3%)

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

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

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

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. Sự biểu lộ PCNA có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi trong nghiên cứu ($p < 0,05$).

+ Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA không có liên quan với đặc điểm đại thể khối u theo phân loại Borrmann.

+ Sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với thể mô học theo phân loại Lauren và TCYTTG.

+ Sự biểu lộ HER2 có liên quan với mức độ biệt hóa.

+ Sự biểu lộ C-MET có liên quan với giai đoạn T nhưng sự biểu lộ C-MET, HER2, PCNA không có liên quan với giai đoạn TNM của UTDD ($p > 0,05$).

+ Sự đồng biểu lộ C-MET, HER2, PCNA có liên quan với typ mô bệnh học theo phân loại của Lauren và TCYTTG nhưng không liên quan với độ biệt hóa khối u và giai đoạn TNM ($p > 0,05$).

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 trên 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.