

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

NGUYỄN KHẮC TẤN

**NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ VÀ MỐI LIÊN QUAN
CỦA CÁC DẤU ẮN MIỄN DỊCH
TẾ BÀO GỐC UNG THƯ, HER2
TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI NGUYÊN - NĂM 2022

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

NGUYỄN KHẮC TẤN

**NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ VÀ MỐI LIÊN QUAN
CỦA CÁC DẤU ẮN MIỄN DỊCH
TẾ BÀO GỐC UNG THƯ, HER2
TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY**

Chuyên ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lưu Thị Bình
2. PGS. TS. Phan Quốc Hoàn

THÁI NGUYÊN - NĂM 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu do tôi thực hiện. Các số liệu, kết quả nghiên cứu trong luận án này là trung thực, không sao chép và chưa từng được công bố trong bất cứ công trình nào khác.

Tác giả luận án

Nguyễn Khắc Tấn

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã tạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ rất nhiều trong thời gian tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đặc biệt sâu sắc tới PGS.TS. Lưu Thị Bình và PGS.TS. Phan Quốc Hoàn là những người đã trực tiếp định hướng, chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập cho đến khi hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn GS Christine Varon và các cộng sự tại Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Pháp đã xử lí, phân tích các mẫu bệnh phẩm và cung cấp kết quả mô bệnh học, HMMD.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc, bạn bè đồng nghiệp tại bệnh viện K đã giúp tôi thu thập số liệu và góp ý để hoàn thiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án các cấp đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi có thể hoàn thiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn tất cả các bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ tôi trong thời gian học tập, cảm ơn tất cả những người bệnh gắn bó và tin tưởng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu, điều trị.

Cuối cùng tôi xin cảm ơn sâu sắc tới những người thân trong gia đình đã động viên, tạo điều kiện tốt nhất để tôi đi học và có thể hoàn thiện luận án này!

Thái Nguyên, tháng 12 năm 2022

Nguyễn Khắc Tấn

MỤC LỤC

Trang

TRANG PHỤ BÌA	
LỜI CAM ĐOAN	
LỜI CẢM ƠN	
MỤC LỤC	
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	
DANH MỤC HÌNH	
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	
DANH MỤC BẢNG	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG I. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Dịch tễ học UTDD.....	3
1.2. Các yếu tố nguy cơ gây UTDD.....	4
1.3. Đặc điểm lâm sàng UTDD.....	7
1.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh UTDD.....	9
1.5. Vai trò gen HER2 trong UTDD.....	15
1.5.1. Khái niệm và nguồn gốc của HER2.....	15
1.5.2. Ứng dụng của dấu ấn HMMD HER2 trong lâm sàng.....	17
1.6. Vai trò của dấu ấn HMMD tế bào gốc ung thư trong UTDD.....	20
1.6.1. Khái niệm, nguồn gốc tế bào gốc và tế bào gốc ung thư.....	20
1.6.2. Dấu ấn HMMD tế bào gốc UTDD CD44.....	25
1.6.3. Dấu ấn HMMD tế bào gốc UTDD ALDH.....	31
1.7. Tình hình nghiên cứu về HER2, CD44, ALDH trong UTBM TDD.....	37
CHƯƠNG II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn.....	42

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu	46
2.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân.....	46
2.3.2. Đặc điểm nội soi dạ dày.....	47
2.3.3. Đặc điểm mô bệnh học	49
2.3.4. Sự biểu hiện của các dấu ấn HMMD.....	56
2.4. Phương pháp thu thập số liệu.....	57
2.4.1. Khám bệnh nhân và các chỉ định cận lâm sàng.....	57
2.4.2. Nội soi dạ dày có sinh thiết.....	57
2.4.3. Phẫu thuật cắt u và cách xử lý mẫu mô u	59
2.4.4. Phương pháp phân tích MBH và HMMD tại Pháp	60
2.5. Phân tích và xử lý số liệu	61
2.6. Đạo đức nghiên cứu	62
CHƯƠNG III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	64
3.1. Một số đặc điểm và sự biểu hiện dấu ấn HMMD của bệnh nhân.....	64
3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân ..	64
3.1.2. Sự biểu hiện của dấu ấn HER2, CD44 và ALDH	71
3.2. Mối liên quan giữa HER2, CD44 và ALDH với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	75
3.2.1. Mối liên quan giữa HER2 với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	75
3.2.2. Mối liên quan giữa CD44 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	79
3.2.3. Mối liên quan giữa ALDH với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	82

3.2.4. Liên quan giữa các kiểu hình miễn dịch của HER2, CD44, ALDH với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	86
CHƯƠNG IV. BÀN LUẬN.....	91
4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, MBH và sự biểu hiện dấu ấn HMMD tế bào gốc ung thư, HER2 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	91
4.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và MBH	91
4.1.2. Sự biểu hiện các dấu ấn miễn dịch trong mô UTDD.....	100
4.2. Mối liên quan giữa HER2, CD44, ALDH với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	108
4.2.1. Mối liên quan giữa HER2 với một số yếu tố.....	108
4.2.2. Mối liên quan giữa tế bào gốc ung thư CD44 với một số yếu tố .	112
4.2.3. Mối liên quan giữa tế bào gốc ung thư có biểu hiện ALDH với một số yếu tố	115
4.2.4. Liên quan đồng thời HER2, CD44, ALDH và một số yếu tố	118
KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ	122
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phân viết tắt	Phân viết đầy đủ
1.	ALDH	Aldehyde Dehydrogenase
2.	AML	Acute Myeloid Leukemia (Ung thư bạch cầu myeloid cấp tính)
3.	BANC	Bệnh án nghiên cứu
4.	CSC	Cancer Stem Cell (Tế bào gốc ung thư)
5.	EGFR-TKI	Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (Các chất ức chế tyrosine kinase)
6.	EMT	Epithelial to Mesenchymal Transition (Sự chuyển dịch biểu mô trung mô)
7.	HA	Hyaluronic acid
8.	HE	Hematoxylin-Eosin
9.	HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2 (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của người 2)
10.	HMMD	Hóa mô miễn dịch
11.	H. Pylori	Helicobacter Pylori
12.	MBH	Mô bệnh học
13.	RA	Retinoic Acid
14.	RAR	Retinoic acid receptor
15.	RARE	RA responsive element
16.	ROS	Reactive Oxygen Species (Nhóm oxy hoạt động)
17.	TNM	Tumor, Node, Metastasis (U, hạch, di căn)

- 18. UTDD Ung thư dạ dày
- 19. UTBMTDD Ung thư biểu mô tuyến dạ dày
- 20. WHO World Health Organization
(Tổ chức y tế thế giới)

DANH MỤC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
Hình 1.1.	Chức năng của HER2.....	16
Hình 1.2.	Các dạng tế bào gốc khác nhau ở người	22
Hình 1.3.	Mô hình ngẫu nhiên và mô hình phân cấp.....	23
Hình 1.4.	Tế bào gốc ung thư kháng lại các liệu pháp ung thư truyền thống. 23	
Hình 1.5.	Cấu trúc của protein và gen CD44.....	28
Hình 1.6.	Chức năng của ALDH ở tế bào gốc và tế bào gốc ung thư	32
Hình 1.7.	ALDH và nhóm oxy hoạt động trong tác nhân gây ung thư.....	35
Hình 2.1.	Máy Minicore Excilone được kết nối với máy tính.....	45
Hình 2.2.	Máy cắt Microtome Leica RM 2245.....	45
Hình 2.3.	Các block paraffin chứa các micro tissues.....	46
Hình 2.4.	Phân loại UTDD theo Borrmann	48
Hình 2.5.	Phân loại MBH UTDD theo Lauren	49
Hình 2.6.	Ung thư biểu mô nhú.....	50
Hình 2.7.	Ung thư biểu mô tuyến ống.....	50
Hình 2.8.	Ung thư biểu mô nhầy.....	51
Hình 2.9.	Ung thư biểu mô nhẵn.....	51
Hình 2.10.	Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao	52
Hình 2.11.	Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa.....	53
Hình 2.12.	Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa thấp.....	53

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
Biểu đồ 1.1.	Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày năm 2020	3
Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ về giới.....	64
Biểu đồ 3.2.	Tiền sử bệnh lý dạ dày.....	65
Biểu đồ 3.3.	Lý do vào viện của các bệnh nhân UTDD	65

DANH MỤC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 2.1.	Các giai đoạn TNM UTDD	54
Bảng 2.2.	Giai đoạn bệnh UTDD.....	55
Bảng 3.1.	Tuổi, giới	64
Bảng 3.2.	Triệu chứng lâm sàng	66
Bảng 3.3.	Thói quen sinh hoạt	66
Bảng 3.4.	Đặc điểm khối u trên hình ảnh nội soi.....	67
Bảng 3.5.	Phân loại mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu.....	68
Bảng 3.6.	Phân loại TNM của UTBMTDD	69
Bảng 3.7.	Sự biểu hiện HER2 trong UTBMTDD.....	71
Bảng 3.8.	Sự biểu hiện CD44 trong UTBMTDD	71
Bảng 3.9.	Sự biểu hiện ALDH trong UTBMTDD.....	71
Bảng 3.10.	Đồng biểu hiện của dấu ấn HER2 và CD44 trong UTBMTDD...	73
Bảng 3.11.	Đồng biểu hiện của dấu ấn HER2 và ALDH trong UTBMTDD.	73
Bảng 3.12.	Đồng biểu hiện của dấu ấn CD44 và ALDH trong UTBMTDD .	74
Bảng 3.13.	Đồng biểu hiện của cả 3 dấu ấn HER2, CD44 và ALDH	74
Bảng 3.14.	Sự biểu hiện của HER2 theo triệu chứng lâm sàng.....	75
Bảng 3.15.	Sự biểu hiện của HER2 theo vị trí khối u.....	76
Bảng 3.16.	Sự biểu hiện của HER2 theo kích thước khối u trên nội soi	76
Bảng 3.17.	Sự biểu hiện của HER2 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren.....	77
Bảng 3.18.	Sự biểu hiện của HER2 theo đặc điểm mô bệnh học WHO.....	77
Bảng 3.19.	Sự biểu hiện của HER2 theo độ biệt hóa.....	78
Bảng 3.20.	Sự biểu hiện của HER2 theo giai đoạn bệnh.....	78
Bảng 3.21.	Sự biểu hiện của CD44 theo triệu chứng lâm sàng	79
Bảng 3.22.	Sự biểu hiện của CD44 theo vị trí khối u	79
Bảng 3.23.	Sự biểu hiện của CD44 theo kích thước khối u trên nội soi.....	80
Bảng 3.24.	Sự biểu hiện của CD44 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren	80

Bảng 3.25. Sự biểu hiện của CD44 theo đặc điểm mô bệnh học WHO	81
Bảng 3.26. Sự biểu hiện của CD44 theo độ biệt hóa	81
Bảng 3.27. Sự biểu hiện của CD44 theo giai đoạn bệnh	82
Bảng 3.28. Sự biểu hiện của ALDH theo triệu chứng lâm sàng.....	82
Bảng 3.29. Sự biểu hiện của ALDH theo vị trí khối u.....	83
Bảng 3.30. Sự biểu hiện của ALDH theo kích thước khối u trên nội soi	83
Bảng 3.31. Sự biểu hiện của ALDH theo đặc điểm mô bệnh học Lauren.....	84
Bảng 3.32. Sự biểu hiện của ALDH theo đặc điểm mô bệnh học WHO	84
Bảng 3.33. Sự biểu hiện của ALDH theo độ biệt hóa.....	85
Bảng 3.34. Sự biểu hiện của ALDH theo giai đoạn bệnh.....	85
Bảng 3.35. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo triệu chứng lâm sàng..	86
Bảng 3.36. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo vị trí khối u.....	87
Bảng 3.37. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo hình thái khối u	87
Bảng 3.38. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo kích thước khối u	88
Bảng 3.39. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo MBH Lauren	88
Bảng 3.40. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo đặc điểm MBH WHO	89
Bảng 3.41. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo độ biệt hóa.....	89
Bảng 3.42. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo giai đoạn bệnh.....	90
Bảng 4.1. So sánh triệu chứng toàn thân và cơ năng giữa các nghiên cứu.....	94

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những ung thư phổ biến nhất và xếp hàng thứ 4 về nguyên nhân gây tử vong trên thế giới. Tỷ lệ mắc UTDD cao ở các nước châu Á, trong đó có Việt Nam [113]. Chẩn đoán UTDD ở giai đoạn sớm thường khó do triệu chứng nghèo nàn và không đặc hiệu. Ở giai đoạn muộn triệu chứng của bệnh rõ ràng, xuất hiện thường xuyên và liên tục do đó bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn này. Về mô bệnh học, 95% là ung thư biểu mô tuyến dạ dày (UTBMTDD), còn lại là ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư tế bào gai, u carcinoid, ung thư tế bào nhỏ...

Điều trị UTDD tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học và tình trạng bệnh nhân. Trong đó phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn trong giai đoạn sớm và điều trị triệu chứng trong giai đoạn muộn. Hóa trị, xạ trị đóng vai trò điều trị hỗ trợ, tân bổ trợ trong giai đoạn điều trị triệt căn và giúp điều trị giảm nhẹ, kéo dài thời gian sống thêm khi bệnh ở giai đoạn muộn, tái phát, di căn [56].

Trong thời gian gần đây, dấu ấn tế bào ung thư biểu mô HER2, một thụ thể tăng trưởng tham gia vào quá trình hình thành, phát triển ung thư, thụ thể này biểu hiện quá mức trong UTDD với một tỷ lệ nhất định. Do đó, đánh giá sự biểu hiện HER2 đã trở thành một tiêu chí quan trọng để lựa chọn phương pháp điều trị nhắm trúng đích cho bệnh nhân giai đoạn tái phát, di căn [79]. Tuy nhiên trung vị thời gian sống toàn bộ sau điều trị bằng trastuzumab ở bệnh nhân UTBMTDD di căn có HER2 dương tính chỉ là 26,1 tháng, bệnh nhân có HER2 âm tính sau hóa trị thậm chí chỉ sống thêm được 14,8 tháng [48]. Vì thế, bên cạnh HER2 cần có thêm thông tin khác để giúp lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu hơn cũng như cần phát triển các thuốc điều trị tốt hơn để cải thiện thời gian sống cho bệnh nhân UTBMTDD.

Những năm gần đây các nghiên cứu chỉ ra rằng trong bệnh ung thư, tế bào gốc bình thường sẽ biến đổi thành các tế bào gốc ung thư (Cancer Stem Cell-CSC), chính các CSC này kháng lại các liệu pháp hoá trị và gây ra sự di căn của ung thư đến các cơ quan khác [37]. Trong UTDD, sự tồn tại của CSC trong khối u lần đầu tiên được chỉ ra bởi Takaishi S. dựa vào sự biểu hiện của dấu ấn CD44 [114], sau đó Nguyen P.H. phát hiện thêm ALDH cũng là một dấu ấn dùng để xác định CSC dạ dày ở người [89]. Các nghiên cứu cho thấy rằng có thể những tế bào gốc này gây ra sự thải loại thuốc dẫn đến thất bại trong điều trị UTBMĐTDD. Từ đó các liệu pháp điều trị nhắm trúng đích bằng acid retinoic (AR) đã ức chế mạnh mẽ sự tăng trưởng của tế bào UTDD, giúp cải thiện hiệu quả điều trị [89].

Nghiên cứu về sự biểu hiện của HER2 và các tế bào gốc UTDD như các dấu ấn CD44, ALDH mở ra một triển vọng lớn về đặc điểm bệnh học ung thư, góp phần điều trị tận gốc loại ung thư này cũng như tiên lượng bệnh. Sự biểu hiện của cả HER2 và các dấu ấn tế bào gốc ung thư như CD44, ALDH bằng xét nghiệm HMMD trên bệnh nhân UTBMĐTDD tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đi sâu đánh giá. Đồng thời cần có thông tin thêm về mối liên quan giữa HER2, CD44 và ALDH với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng để gián tiếp tiên lượng kết quả điều trị cho bệnh nhân UTBMĐTDD. Từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với các mục tiêu:

- 1. Đánh giá sự biểu lộ các dấu ấn miễn dịch tế bào gốc ung thư (CD44, ALDH) và HER2 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày.*
- 2. Phân tích mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch CD44, ALDH, HER2 với đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày.*

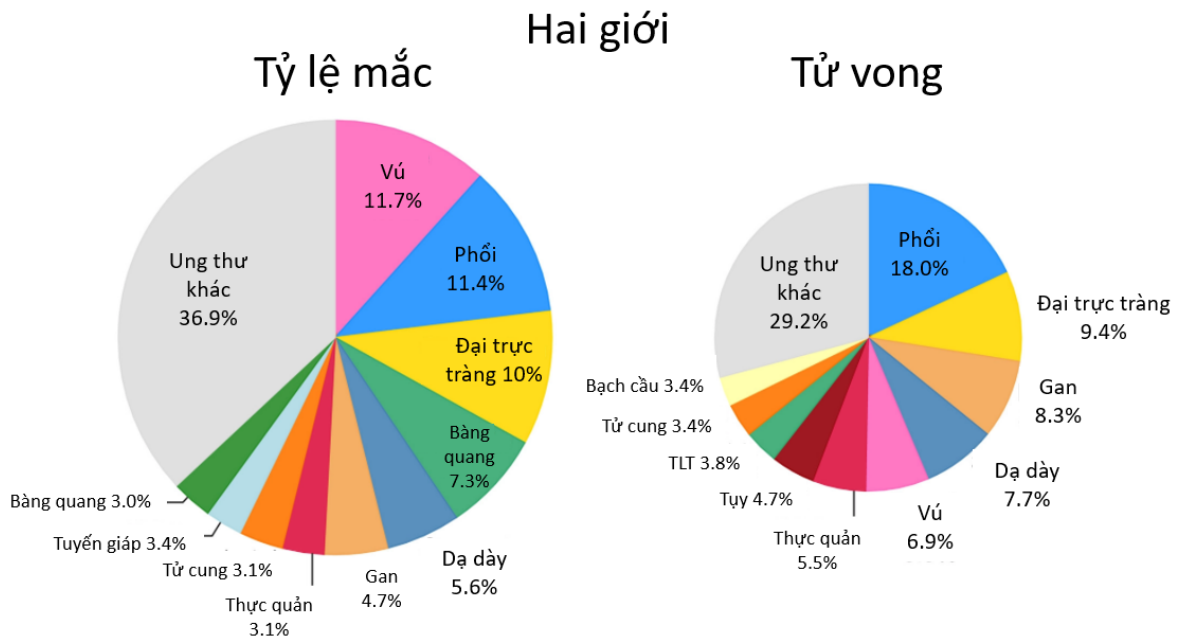
CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học UTDD

1.1.1. Tỷ lệ mắc, tử vong

UTDD là một căn bệnh ung thư phổ biến, đứng thứ năm về tỷ lệ mắc và thứ tư về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn cầu [113]. Ở nam giới, đây là bệnh ung thư được chẩn đoán phổ biến thứ hai và là nguyên nhân thứ hai gây tử vong do ung thư ở các quốc gia Trung Mỹ [113]. Trên toàn thế giới, tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong của UTBMTDD đã giảm đáng kể trong 3 thập niên gần đây tuy nhiên tỷ lệ mắc UTBMTDD giảm rất khác nhau giữa các khu vực và các quốc gia khác nhau [116].



Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc ung thư dạ dày năm 2020

* Nguồn: theo Sung, H. (2021) [113]

Đây là bệnh ung thư được chẩn đoán phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở nam giới do ung thư ở một số quốc gia Nam Trung Á, bao gồm Iran, Afghanistan, Turkmenistan và Kyrgyzstan. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở Đông Á (Nhật Bản và Mông Cổ, các quốc gia có tỷ lệ mắc bệnh cao

nhất ở nam và nữ) và Đông Âu, trong khi tỷ lệ ở Bắc Mỹ và Bắc Âu nói chung là thấp, tương đương với tỷ lệ ở các khu vực châu Phi [113].

Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc UTBMTDD mới tương đối cao. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyen T.P. số ca ung thư ước tính năm 2018 ở Việt Nam là 164.671 (nam giới chiếm 55%), số ca tử vong là 114.871, trong đó nguyên nhân gây tử vong do UTDD là 15.065 ca, chiếm 13,1% [90].

1.2. Các yếu tố nguy cơ gây UTDD

1.2.1. Nhiễm *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*) và UTDD

Vào năm 1983 Marshall và Warren phân lập được vi khuẩn *H. Pylori* từ các mảnh sinh thiết biểu mô dạ dày. *H. Pylori* là vi khuẩn gram âm, kỵ khí, có hình xoắn nhẹ. Nhiễm *H. Pylori* gặp khoảng 60% dân số trên thế giới. Các nghiên cứu tiếp sau đó đã chứng minh được nó có khả năng gây tổn thương niêm mạc dạ dày, gây viêm dạ dày theo từng mức độ và dần dần dẫn đến di sản, loạn sản rồi đến UTBMTDD. Khả năng gây ung thư của nó phụ thuộc vào các yếu tố liên quan đến vi khuẩn - vật chủ. Sự hiểu biết về đặc điểm sinh học của vi khuẩn *H. Pylori* gây ra UTDD mang lại chiến lược tiềm năng trong việc quản lý [24]. *H. Pylori* liên quan đến tiến triển của UTBMTDD như kích thích gây đợt cấp của viêm mạn tính làm cho biểu mô niêm mạc dạ dày bị thay đổi dẫn đến thay đổi yếu tố vi môi trường như tăng các gốc tự do gây tổn thương DNA. *H. Pylori* còn ảnh hưởng đến gen do làm thay đổi quá trình methyl hóa gen kìm hãm ung thư như E-cadherin [137].

Hầu hết tất cả các trường hợp UTDD đều do nhiễm vi khuẩn *H. Pylori*. Mặc dù hiếm gặp, UTDD cũng có thể phát triển khi không nhiễm *H. Pylori* và các đặc điểm của UTDD không nhiễm *H. Pylori* đã trở nên ngày càng rõ hơn qua qua các nghiên cứu. Các đặc điểm bệnh học lâm sàng của UTDD khác nhau tùy theo tình trạng nhiễm *H. Pylori*. UTDD loại biệt hóa trải qua những thay đổi về hình thái sau khi tiết trừ *H. Pylori* và những thay đổi trên bề mặt

niêm mạc của khối u thành dạng không phải ung thư sau khi tiết trừ H. Pylori gây khó khăn cho chẩn đoán trên nội soi. Trong khi đó, mức độ ác tính của UTDD loại không biệt hóa, bao gồm cả khả năng tăng sinh và tỷ lệ tiên triễn, được báo cáo là cao hơn ở những bệnh nhân nhiễm H. Pylori so với những người không nhiễm [115].

Thông thường ung thư phát triển sau một thời gian dài qua nhiều bước từ viêm dạ dày mãn tính, teo niêm mạc, biểu mô chuyên sản, tân sinh trong biểu mô và cuối cùng là ung thư biểu mô tuyến xâm lấn. Việc loại bỏ H. Pylori dẫn đến chữa lành chứng viêm và ngăn chặn sự tiên triễn của niêm mạc liên quan đến H. Pylori và các tổn thương di truyền. Diệt H. Pylori càng sớm thì nguy cơ sinh ung thư càng giảm. Nguy cơ này ban đầu là tiềm ẩn, càng ngày càng gia tăng theo cấp số nhân. Do đó, hiệu quả tổng thể của việc tiết trừ H. pylori về mặt phòng ngừa ung thư được cho là phụ thuộc vào thời điểm loại bỏ bệnh trong chuỗi tiên triễn [31].

1.2.2. Yếu tố môi trường

*** Hút thuốc lá**

Hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ suất mắc UTDD cũng như một số loại ung thư khác [25]. Những người hút thuốc lá có nguy cơ mắc UTDD cao hơn những người không hút thuốc lá là 1,6 lần. Trong một nghiên cứu ở quần thể lớn tại châu Âu cho thấy có 17,6% UTBMUTDD là do hút thuốc lá [62]. Những người bỏ thuốc lá giảm nguy cơ mắc UTDD sau 10 năm cai thuốc. Trong một phân tích tổng hợp gồm 42 nghiên cứu cho thấy ở những người hút thuốc, nguy cơ UTDD tăng lên xấp xỉ 1,53 lần cao hơn ở nam giới so với ở nữ [39].

*** Chế độ ăn uống**

- Sử dụng rượu

Có mối liên quan giữa mức độ sử dụng rượu với UTBMTDD [50]. Một phân tích gộp có kết quả ước tính nguy cơ UTDD của người uống rượu so với người không uống rượu là 1,10. Nguy cơ UTDD tăng lên ở những người uống rượu so với những người không uống rượu, với mối liên quan mạnh nhất được quan sát thấy ở những người uống nhiều hơn bốn ly mỗi ngày là 1,37 [40].

- Cà phê

Mối quan hệ giữa tiêu thụ cà phê và UTDD đã từng là một chủ đề nghiên cứu, nhưng các phát hiện lại trái ngược nhau. Mặt khác, một phân tích tổng hợp báo cáo rằng tiêu thụ cà phê có liên quan đến sự phát triển của UTDD. Ngược lại, hai phân tích gộp không tìm thấy mối liên quan với nguy cơ UTDD. Tuy nhiên, các yếu tố gây nhiễu như tuổi tác, chủng tộc, uống rượu, uống trà và hút thuốc, cũng như sự khác biệt về phương pháp pha chế cà phê có thể ảnh hưởng đến nồng độ của các hợp chất có thể gây ra UTDD [96].

- Các hợp chất Nitroso

Thực phẩm bảo quản hun khói, các sản phẩm thịt đã qua xử lý, thực phẩm được bảo quản bằng muối và thực phẩm được làm khô bằng cách bổ sung như mạch nha trong quá trình chuẩn bị bia và rượu whisky, tất cả đều có chứa nitrosamine. Thịt đã qua chế biến chứa nhiều nitrat và nitrit. Khi nitrat và nitrit phản ứng với axit amin trong dạ dày, các hợp chất N-nitroso nội sinh được hình thành. Bằng cách hình thành các hợp chất N-nitroso, nitrat và nitrit, thường được sử dụng trong thực phẩm chế biến, gây ra UTDD [102].

- Béo phì

Các phân tích tổng hợp trước đây cho thấy béo phì là một yếu tố nguy cơ dẫn đến UTDD, mặc dù tác động của béo phì đối với UTDD nhỏ hơn so với các bệnh ung thư như ung thư đại tràng và ung thư vú [51].

1.2.3. Yếu tố di truyền

*** Gen**

Nguy cơ UTDD vốn có trong nhiều hội chứng di truyền nổi tiếng. Các hội chứng này cũng thường liên quan đến nguy cơ mắc các bệnh ung thư ngoài dạ dày. Đánh giá nguy cơ ung thư di truyền có thể là một công cụ mạnh mẽ để xác định các biến thể gen gây bệnh trong các gia đình để giúp hiểu những ai trong gia đình có nguy cơ cao bị UTDD. Việc xác định các cá nhân có nguy cơ cao có thể cho phép tầm soát ung thư phù hợp và cắt dạ dày có khả năng giảm nguy cơ để giảm tỷ lệ mắc và tử vong [110].

*** Nhóm máu**

Một số nghiên cứu cho thấy người có nhóm máu A hay bị UTDD hơn các nhóm máu O, B, AB, trong các bệnh nhân UTDD có khoảng 20% bệnh nhân có nhóm máu A. Tuy nhiên, nguy cơ về nhóm máu dễ mắc UTDD khó có thể dự phòng cấp I được nhưng cũng có thể có tác dụng trong việc dự phòng cấp II, đó là ưu tiên sàng lọc cho những đối tượng có nguy cơ cao [134].

1.3. Đặc điểm lâm sàng UTDD

1.3.1. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng lâm sàng giai đoạn sớm của UTBMTDD nghèo nàn, không đặc hiệu. Khi triệu chứng rõ ràng thì thường bệnh đã ở giai đoạn muộn [9].

- Nhóm các triệu chứng sớm và không đặc hiệu: chán ăn, ăn không tiêu, gày sút, da xanh, mệt mỏi.
- Nhóm các triệu chứng rõ rệt: đau bụng, khối u bụng, thể trạng suy kiệt, di căn hạch thượng đòn trái, khối u buồng trứng, di căn gan, phổi hoặc các biến chứng như thủng dạ dày, xuất huyết tiêu hóa.

UTBMTDD sớm thường không có triệu chứng và chỉ những bệnh nhân với bệnh giai đoạn tiến triển mới nhận thấy sự khó chịu [9]. Các triệu chứng

thường gặp gồm sụt cân, đau bụng, chán ăn, thiếu máu. Ngoài ra, có thể gặp một số triệu chứng khác:

+ Sụt cân và đau bụng kéo dài: đây là hai triệu chứng ban đầu thông thường nhất của UTBMTDD. Sụt cân thường là do năng lượng dùng vào không đủ hơn là do tăng dị hóa và cũng có thể do chán ăn, buồn nôn, đau bụng, đầy bụng và/hoặc khó nuốt [122]. Trong giai đoạn sớm, đau bụng có xu hướng nằm ở thượng vị, thoáng qua và nhẹ nhàng nhưng khi bệnh tiến triển thì đau bụng thường nặng hơn và trở nên liên tục. Tác giả Wanebo gặp triệu chứng sụt cân nhiều nhất 61,6% sau đó mới đến đau bụng 51,6% [122].

+ Khó nuốt: Đây cũng là triệu chứng ban đầu thường gặp ở bệnh nhân ung thư xuất phát từ đoạn gần hoặc ung thư chỗ nối thực quản dạ dày. Tác giả Đinh Quang Tâm (2010) qua nghiên cứu 58 bệnh nhân UTBMTDD có chỉ định cắt dạ dày toàn bộ cũng chủ yếu gặp triệu chứng đau vùng thượng vị và nuốt nghẹn [7].

+ Buồn nôn và mau no: UTBMTDD có thể biểu hiện với triệu chứng buồn nôn hoặc mau no. Mau no không phải là dấu hiệu thường gặp của UTBMTDD nhưng có thể gợi ý có khối u thâm nhiễm lan tỏa làm cho dạ dày mất khả năng co dẫn hoặc trong trường hợp nặng của UTBMTDD thể lan tỏa được gọi là UTBMTDD thể xơ đét. Bệnh nhân cũng có thể biểu hiện với triệu chứng hẹp môn vị do khối u lớn ở phần dưới dạ dày gây tắc nghẽn đường ra của dạ dày.

+ Xuất huyết tiêu hóa: Xuất huyết tiêu hóa có thể ẩn, có kèm hoặc không kèm theo thiếu máu thiếu sắt là triệu chứng thường gặp, trong khi chảy máu rõ ràng (ví dụ đi ngoài phân đen hoặc đi ngoài ra máu) chỉ được phát hiện trong ít hơn 20% trường hợp [122].

1.3.2. Triệu chứng thực thể

UTBMTDD thường không có triệu chứng thực thể ngoại trừ khi đã lan tràn và di căn. Khi khám thấy một khối u ổ bụng là triệu chứng thực thể thường gặp nhất và thường chứng tỏ bệnh đã kéo dài và đang ở giai đoạn tiến triển [122]. Chỉ có 6% sờ thấy u bụng qua nghiên cứu 50 bệnh nhân UTBMTDD được phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Trung ương Huế, hay của Võ Duy Long (2017) ở Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh chỉ có 3,6% sờ thấy u bụng [3].

1.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh UTDD

1.4.1. Đại thể và mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến dạ dày

Dạ dày là một tạng hình ống, lệch tâm, nằm giữa thực quản và tá tràng. Thành dạ dày gồm 5 lớp tổ chức: Niêm mạc, mô đệm, cơ niêm, dưới niêm, lớp cơ.

1.4.2. Phân loại đại thể của ung thư biểu mô tuyến dạ dày

Đại thể của UTBMTDD có rất nhiều phân loại khác nhau: Stout, Rubbin, trong đó phân loại của Hiệp hội Nội soi tiêu hóa Nhật Bản 1962 được bổ sung chỉnh lý các năm 1995, 2011 và phân loại Borrmann được nhiều nước sử dụng.

* Phân loại của Borrmann [125]:

Dựa trên hình ảnh đại thể, Borrmann chia UTBMTDD thành 4 tít. Kiểu phân loại này thường được áp dụng cho các trường hợp UTBMTDD tiến triển. Các thầy thuốc nội soi và phẫu thuật viên sử dụng rộng rãi phân loại này vì đơn giản và dễ nhận biết.

- Tít I (dạng polyp): Là những tổn thương dạng polyp không có hoại tử hoặc loét, có phần dính vào dạ dày rộng, niêm mạc xung quanh khối u bị teo. Loại này thường có bờ rõ.

- Týp II (dạng nấm): U hình đĩa, có bờ rõ rệt, ít xâm lấn, có thể có loét bề mặt. Trên nền tổn thương đôi khi thấy những tổ chức hoại tử có nhiều màu sắc như đà, tím, xám, đỏ sẫm hoặc trắng.

- Týp III (dạng loét): Là những tổn thương loét, đáy thâm nhiễm vào thành dạ dày, không khu trú rõ, bờ vết loét liên tục với niêm mạc xung quanh, bờ xung quanh gồ lên thẳng góc chứ không xuôi như bờ của týp II, bờ phía trong ổ loét 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.

- Týp 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. Đôi lúc toàn bộ dạ dày bị thâm nhiễm, trong phần thâm nhiễm có loét nông hoặc sâu, không bao giờ có kiểu bờ sắc của loại loét lành tính điển hình. Ung thư thể xơ đét là một khối u thâm nhiễm mạnh gồm những tế bào u cấp độ cao kèm theo phản ứng tạo mô xơ rõ rệt làm cho dạ dày cứng, giống như chiếc bát tất. Dạng này lan rộng xuyên lớp dưới niêm mạc và có tiên lượng xấu. Ở giai đoạn đầu, ung thư thể xơ đét dễ nhầm với viêm dạ dày. Khi ung thư tiến triển, toàn bộ dạ dày co cứng lại giống như chiếc bát tất.

* Phân loại của Hội nghiên cứu về UTBMTDD Nhật Bản (2011)

Phân loại của Hội nghiên cứu về UTDD Nhật Bản gần đây cũng chia UTBMTDD thành 4 thể với hình ảnh đại thể tương tự như phân loại Borrmann, nhưng sử dụng thuật ngữ khác:

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

- Týp II (thể phẳng hay thể bề mặt): Gồm 3 phân típ như sau:

+ IIa (phẳng gồ): tổ chức ung thư phát triển gồ cao hơn niêm mạc xung

quanh. Típ I và Típ IIa được phân biệt với nhau dựa trên độ dày tổn thương: Típ I có độ dày trên hai lần và típ IIa có độ dày dưới hai lần niêm mạc bình thường.

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

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

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

- Típ IV: dạng thâm nhiễm lan tỏa

1.4.3. Phân loại vi thể

Cũng như nhiều loại ung thư khác, phân loại mô bệnh học UTBMTDD là vấn đề phức tạp. Do đó có nhiều hệ thống phân loại đã được đề nghị và đến nay vẫn đang cùng tồn tại. Điều đó gây không ít khó khăn trong 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 với nhau. Trong đó các phân loại được sử dụng rộng rãi hơn cả là phân loại của Lauren (1965), phân loại của Hội nghiên cứu về UTBMTDD Nhật Bản (2011), phân loại của WHO (2010 và 2019). Ngoài ra còn một số phân loại của các tác giả khác như phân loại của Ming, của Mulligan, của Vienna,...

* Phân loại của Lauren: UTBMTDD được chia thành 3 típ [30]:

- Típ ruột: Bao gồm các tuyến loại ruột tân sản, giống như UTBM tuyến đại tràng, u phát triển dính liền nhau theo kiểu "lan rộng". Tế bào u thường chứa không bào nhầy ở cực ngọn, có thể có cả chất nhầy trong lòng tuyến.

- Típ lan tỏa: Thường không tạo thành tuyến, mà phân tán trong các lớp của thành dạ dày tạo thành những đám tế bào hay riêng lẻ từng tế bào. Mô

đệm xơ hoá nhiều làm thành dạ dày dày lên rõ. UTBM tế bào nhẵn theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới thuộc tít này.

- Tít hỗn hợp: Gồm hỗn hợp hai tít trên.

Phân loại UTBMTDD của Lauren đượ các nhà dịch tế học dễ chấp nhận do hệ thống phân loại này có ích trong xử trí phẫu thuật và đánh giá tiên lượng bệnh.

* Phân loại ung thư biểu mô dạ dày của Tổ chức Y tế thế giới (WHO-2010) [21]:

- Loại thường gặp: Ung thư biểu mô tuyến.
 - + 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.
 - + Ung thư biểu mô kém kết dính.
- Ung thư biểu mô hỗn hợp (Loại không thường gặp):
 - + Ung thư biểu mô tuyến vảy.
 - + Ung thư biểu mô tế bào vảy.
 - + Ung thư biểu mô tuyến dạng gan.
 - + Ung thư biểu mô vôi mô đệm dạng lympho.
 - + Ung thư biểu mô tuyến-thần kinh nội tiết hỗn hợp.
 - + Ung thư biểu mô tế bào thành.
 - + Ung thư biểu mô dạng sarcoma.
 - + Ung thư biểu mô biểu bì nhày.
 - + Ung thư không biệt hóa.
 - + Ung thư biểu mô tế bào lớn kiểu hình dạng cơ vân.
 - + Ung thư biểu mô đa hình.

1.4.4. Đặc điểm vi thể ung thư biểu mô tuyến dạ dày

Theo tiêu chuẩn phân loại mô học UTBMTDD của WHO (2010):

* *Ung thư biểu mô:*

- Ung thư tế bào biểu mô tuyến:

+ Ung thư biểu mô tuyến nhú: Các tế bào u sắp xếp thành cấu trúc tuyến nhú chia nhánh với trục liên kết phát triển vào trong lòng tuyến. Tế bào u có hình trụ hoặc vuông, có thể thấy biểu hiện đa hình thái về mặt tế bào và nhân nhưng thường là tương đối đều nhau. Mô đệm, tùy từng trường hợp có xâm nhập các tế bào viêm cấp và mạn tính.

+ Ung thư biểu mô tuyến ống: Các tế bào u sắp xếp tạo thành hình tuyến ống, tùy theo diện cắt, có thể là hình tròn hoặc bầu dục với kích thước khác nhau, lòng tuyến có thể giãn rộng thành nang. Tế bào u hình trụ hoặc vuông, khi tuyến giãn rộng chứa nhày, tế bào u trở nên thấp dẹt. Mức độ không điển hình của tế bào có thể từ thấp đến cao. Ở biến thể biệt hóa thấp đôi khi còn được gọi là ung thư thể đặc. Quanh các tuyến ung thư thường có mô liên kết bao bọc. U có mô đệm lympho nhiều được gọi là ung thư biểu mô thể tủy hoặc ung thư biểu mô với mô đệm dạng lympho. Mức độ tạo mô liên kết xơ thường dễ thấy và thay đổi. Ung thư tuyến ống được phân làm ba mức độ:

. Biệt hóa cao: các tuyến hình thành rõ (hơn 95% khối u có cấu trúc tuyến), lòng tuyến rộng dễ nhận biết.

. Biệt hóa vừa: không điển hình về cấu trúc và tế bào tương đối rõ rệt. Lòng tuyến tương đối hẹp, nhân tế bào tương đối lớn, tỷ lệ nhân trên bào tương tăng vừa hoặc rõ, chỉ số nhân chia tăng (các tuyến từ 50-95%).

. Biệt hóa thấp: các tuyến không đều (các tuyến từ 49% hay ít hơn), lòng tuyến hẹp khó nhận ra hoặc tế bào u phân tán hoặc tập trung thành đám, có thể gọi cấu trúc nang (acinar) có thể có chế nhày. Tế bào đa hình thái, nhân

lớn, tăng chỉ số nhân chia.

+ Ung thư biểu mô tuyến nhầy: Được định nghĩa khi mô u chứa > 50% chất nhầy ngoài tế bào. Có hai hình thái phát triển chính của u là:

Cấu trúc tuyến nhận biết rõ và được lợp bởi tế bào biểu mô chế nhầy với chất nhầy tít ruột. Tuyến có thể giãn rộng, trong lòng chứa đầy chất nhầy. Các tuyến cách biệt nhau bởi chất nhầy có trong mô đệm.

Không còn hình tuyến rõ rệt, tế bào u tập trung thành đám hoặc hình cung, tất cả như bơi trong bể chất nhầy. Có thể thấy tế bào nhẵn nhưng ít < 50% mô u.

+ Ung thư biểu mô tế bào nhẵn: Mô ung thư chứa ưu thế các tế bào hình nhẵn ác tính, chiếm trên 50% trong mô ung thư. Với ung thư tế bào nhẵn chưa xâm lấn, còn ở niêm mạc, tế bào u nằm phân tán trong mô đệm làm rộng khoảng cách giữa các khe và các tuyến của niêm mạc. Tế bào u có 5 hình thái: Tế bào căng tròn dạng hình cầu, bào tương sáng, nhân bị đẩy lệch về một phía làm cho tế bào giống chiếc nhẫn. Tế bào u có nhân nằm ở trung tâm giống mô bào không có nhân chia hoặc có một ít nhân chia. Tế bào nhỏ rất ít toan chiếm ưu thế, bào tương có chứa những hạt nhỏ chất nhầy trung tính. Tế bào nhỏ có một ít hoặc không có chất nhầy. Tế bào giảm biệt hóa có một ít hoặc không có chất nhầy. Các hình thái tế bào này thường pha trộn với nhau chiếm ưu thế để tạo nên các biến thể.

- Ung thư biểu mô ít gặp gồm:

+ Ung thư tế bào tuyến vảy (Adenosquamous): Hiếm gặp, cấu trúc gồm mô tuyến và mô tế bào vảy. Tuyến do các tế bào hình trụ hoặc hình vuông sắp xếp tạo thành. Mô tế bào vảy quay quanh các tuyến gồm nhiều hàng lớp.

+ Ung thư tế bào vảy (Squamous cell): ít gặp ở dạ dày, tế bào u tập trung thành đám, giống biểu mô nát của biểu bì. U hay gặp ở tâm vị khu vực thực quản, nhưng cũng có thể thấy ở hang vị, môn vị.

- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ (Small cell carcinoma).
- Ung thư biểu mô không xếp loại (Undifferentiated carcinoma).

1.5. Vai trò gen HER2 trong UTDD

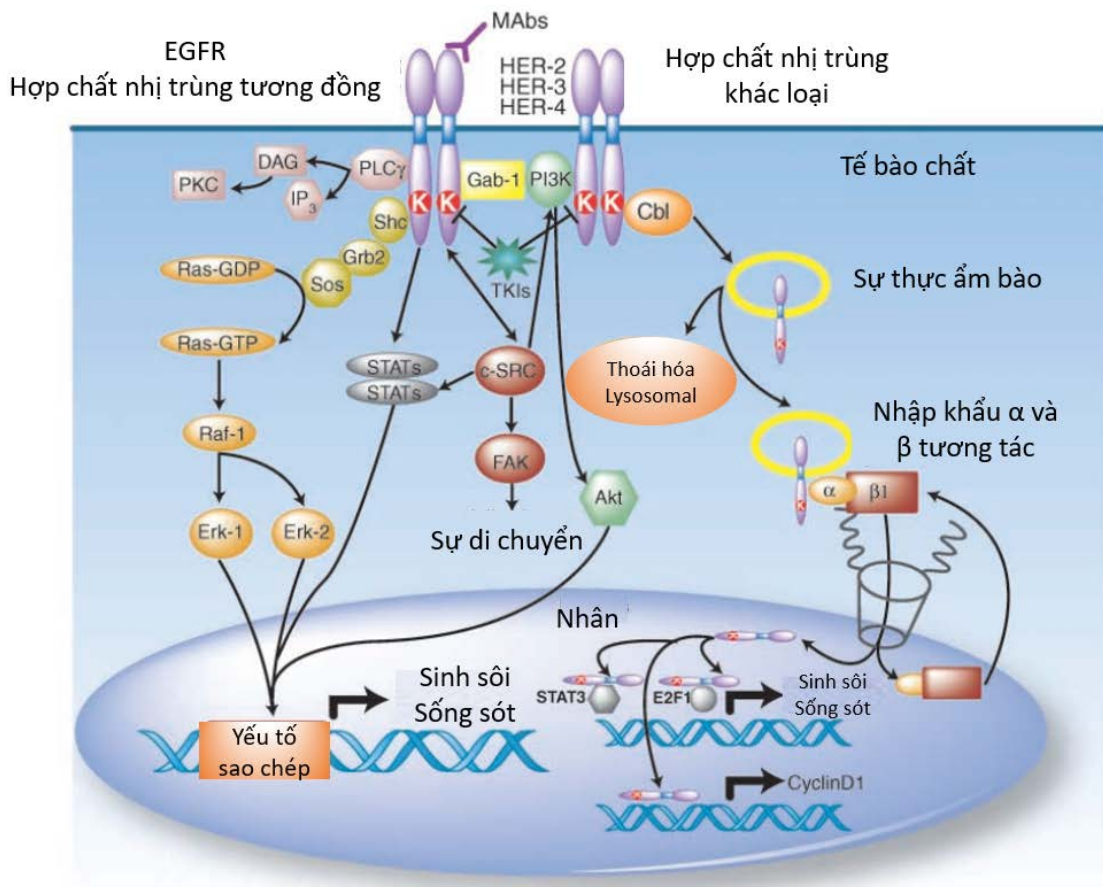
1.5.1. Khái niệm và nguồn gốc của HER2

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 còn được gọi là CerbB-2 hay ERBB2, là một tiền gen ung thư (protooncogene) nằm trên nhiễm sắc thể 17q21 mã hóa một protein xuyên màng có hoạt tính tyrosine kinase. Thụ thể này là một thành viên của gia đình thụ thể HER, có liên quan trong con đường truyền tín hiệu, dẫn đến tăng trưởng tế bào và biệt hóa tế bào [101].

Họ HER gồm 4 thụ thể HER1 (EGFR-erbB1), HER2 (erbB2 hoặc p185 neu, còn được gọi là Her-2/neu), HER3 (erbB3) và HER4 (erbB4). Đây là các thụ thể tyrosine kinase xuyên màng có liên quan chặt chẽ với nhau [104].

Cấu trúc của các thành viên họ HER rất giống nhau gồm một vùng ngoại bào để gắn với phối tử, tiếp đó là vùng xuyên bào xoắn ốc và một vùng nội bào có hoạt tính enzym tyrosine kinase, nhưng chúng khác nhau ở phối tử gắn vào chúng, từ đó khác nhau về chức năng trong tế bào.

Hiện nay, có ít nhất 11 phối tử liên quan với quá trình dẫn truyền tín hiệu tế bào của họ HER. Mỗi một loại thụ thể thuộc họ HER đều tồn tại ở dạng đơn trùng (monomer) khi bất hoạt. Khi gắn với các phối tử, chúng chuyển thành các đồng nhị trùng (homodimer, như HER1/HER1) hoặc dị nhị trùng (heterodimer, như HER1/HER2) có hoạt tính và từ đó hoạt hóa enzym tyrosine kinase.



Hình 1.1. Chức năng của HER2

* Nguồn: theo Scaltriti M. (2006)[104]

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

HER2 là thụ thể thứ hai trong họ HER người, được phát hiện vào năm 1984. HER2 mã hóa một thụ thể tyrosine kinase xuyên màng, tương đồng với EGFR. Cho đến hiện nay, HER2 là thành viên duy nhất thuộc họ HER mà không có phối tử nào trong họ này có thể hoạt hóa sự đồng nhị trùng hóa của

nó. Thay vào đó, dường như HER2 giữ chức năng đầu tiên như là một đối tác dị nhị trùng hóa đối với các thành viên khác trong họ HER như EGFR, HER3 hoặc HER4. HER2 thường biểu hiện quá mức trong ung thư vú, buồng trứng, phổi và dạ dày. HER2 có thể là một dấu ấn sinh học có khả năng tiên lượng UTDD, tuy nhiên vẫn cần thêm nghiên cứu để khẳng định giá trị tiên lượng của nó [22].

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

Khuếch đại gen HER2 và biểu hiện quá mức sản phẩm của HER2 lần đầu tiên được phát hiện trong bệnh ung thư vú và có liên quan đáng kể đến tiên lượng xấu hơn. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng HER2 cũng hiện diện trong một số bệnh ác tính khác bao gồm ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi và UTDD, thực quản. HER2 dương tính là một tiên lượng xấu cho bệnh nhân UTDD, một số phương pháp điều trị đã được thử nghiệm tuy nhiên cho đến nay vẫn không cải thiện được tỷ lệ sống thêm [100].

1.5.2. Ứng dụng của dấu ấn HMMD HER2 trong lâm sàng

Tiên lượng kết quả điều trị UTDD, đặc biệt UTDD đã di căn là rất xấu mặc dù hóa trị đã cải thiện đáng kể thời gian sống thêm ở những bệnh nhân này. Bất kỳ phác đồ điều trị nào thì thời gian sống thêm toàn bộ của những bệnh nhân UTBMTDD đã di căn hoặc không thể cắt bỏ là 4,6–13,1 tháng [66]. Trong thử nghiệm ToGA, phác đồ với trastuzumab có thể cải thiện đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ ở những bệnh nhân UTBMTDD. Tỷ lệ biểu hiện quá mức của HER2 ở bệnh nhân UTBMTDD là khác nhau, trong thử nghiệm ToGA trên 3.665 bệnh nhân thì tỷ lệ HER2 dương tính chiếm 22%,

kết quả này tương đương với tỷ lệ HER2 dương tính được quan sát ở bệnh nhân ung thư vú [17]. Trong một phân tích gộp từ 49 nghiên cứu với 11.337 bệnh nhân, tỷ lệ này là 18%. Tuy nhiên, ý nghĩa của sự biểu hiện HER2 trong tiên lượng bệnh nhân UTBMTDD đã di căn không được điều trị bằng thuốc kháng HER2 vẫn chưa rõ [101].

Khoảng 9–38% tổng số bệnh nhân UTDD cho thấy sự biểu hiện quá mức của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người (HER2), có thể đóng vai trò tiên lượng cho một bệnh nặng hơn và kết quả xấu hơn, mặc dù vấn đề này vẫn chưa rõ ràng với các kết quả không đồng thuận cho đến nay trong các nghiên cứu khác nhau [105].

Ở bệnh nhân UTBMTDD được hóa trị, Mondaca, S. và cộng sự đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng kết hợp trastuzumab với hóa trị liệu trong ung thư biểu mô dạ dày hoặc dạ dày thực quản có HER2 dương tính. Mục tiêu nghiên cứu nhằm kiểm tra tính hiệu quả và an toàn của docetaxel, cisplatin và 5 fluorouracil (mDCF) cộng với trastuzumab đã được điều chỉnh trong một thử nghiệm đa trung tâm ở một nhánh giai đoạn II [83]. Các tiêu chí thu nhận chính là không sử dụng hóa trị liệu trước đó, có thể đo lường được, không có ung thư biểu mô dạ dày tiến triển có thể phẫu thuật, biểu hiện quá mức HER2, tuổi trên 18, ECOG <2 và chức năng cơ quan đảm bảo. Thông thường HER2 được xác định bằng nhuộm HMMD. Khi kết quả HER2 (2+), xét nghiệm FISH sẽ được thực hiện. HER2 là dương tính nếu khuếch đại gen trên FISH hoặc HMMD 3+. Trastuzumab 8 mg/kg/ngày (liều tải trong chu kỳ đầu tiên) và 6 mg/kg (liều duy trì) và cisplatin 75 mg/m²/ngày được dùng mỗi 21 ngày cho đến khi tiến triển. Kết quả sơ bộ cho thấy 6 (35%) trong số 17 bệnh nhân được đánh giá đạt được đáp ứng [1/5 đáp ứng hoàn toàn/đáp ứng một phần (CR/PR)] và 3 (17%) ổn định [bệnh kiểm soát 52% = CR + PR + bệnh ổn định (SD)]. Cho đến nay, không có tác dụng độc hại cấp 4 nào được ghi nhận.

Cisplatin và docetaxel là những chất sử dụng trong điều trị UTDD di căn [83]. Quá trình điều trị bao gồm cisplatin 75 mg/m², docetaxel 75 mg/m² và trastuzumab [liều tải 8 mg/kg (chu kỳ 1) và liều tiếp theo 6 mg/kg], tất cả vào ngày 1 của chu kỳ 21 ngày. Bệnh nhân có phát hiện độc tính tích lũy đối với cisplatin hoặc docetaxel có thể tiếp tục dùng trastuzumab [48].

ToGA là một thử nghiệm được thực hiện tại 130 trung tâm ở Châu Âu, Nga, Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Đài Loan, Úc, Trung và Nam Mỹ, Nam Phi, Ấn Độ và Thổ Nhĩ Kỳ. Nghiên cứu này đánh giá sự kết hợp của trastuzumab với fluoropyrimidine chuẩn cùng với hóa trị liệu cisplatin trong UTDD tiến triển HER2 dương tính. Liên quan đến hóa trị liệu, các nhà điều tra có thể chọn giữa 5-fluorouracil/cisplatin và capecitabine/cisplatin. Bệnh nhân sẽ được điều trị bằng sáu chu kỳ hóa trị ở cả hai nhánh điều trị. Bệnh nhân ở nhánh thí nghiệm sẽ tiếp tục được điều trị bằng trastuzumab cho đến khi bệnh tiến triển. Mục tiêu chính là so sánh hiệu quả ở cả hai nhánh và mục tiêu thứ yếu là so sánh tỷ lệ sống không tiến triển, thời gian tiến triển, tỷ lệ đáp ứng tổng thể, kiểm soát bệnh, thời gian đáp ứng và chất lượng cuộc sống giữa hai nhánh điều trị. Kết quả của nghiên cứu nói rằng trastuzumab kết hợp với hóa trị liệu có thể được coi là một lựa chọn tiêu chuẩn mới cho bệnh nhân UTDD, thực quản giai đoạn tiến triển dương tính với HER2[17].

Dựa trên vai trò của HER2 trong quá trình phát sinh và tiến triển của nhiều loại ung thư nói chung và UTBMTDD nói riêng, đặc biệt qua các nghiên cứu cho thấy sự biểu hiện của HER2 thường có liên quan với tiên lượng xấu, người ta đã ứng dụng các thuốc hướng đến các đích phân tử này để điều trị UTBMTDD. Liệu pháp kháng HER2 là một chiến lược điều trị đầy hứa hẹn cho bệnh nhân UTBMTDD [46].

Ở Nhật Bản và Hoa Kỳ, trastuzumab được chấp thuận cho những bệnh nhân bị UTBMTDD di căn có HER2 dương tính, được xác định bằng kết quả

FISH dương tính hoặc kết quả nhuộm HMMD HER2 là 3+. Tuy nhiên, ở Liên minh Châu Âu, trastuzumab chỉ được khuyến nghị cho những cá nhân có khối u có biểu hiện protein HER2 cao, được xác định bằng điểm HMMD là 2 +/ kết quả FISH dương tính hoặc kết quả nhuộm HMMD HER2 là 3+ dựa trên phân tích tập hợp con của nghiên cứu ToGA. Đánh giá HER2 do đó đã trở thành một cách tiếp cận quan trọng để dự đoán hiệu quả lâm sàng của trastuzumab. Sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với HER2 giữa các quốc gia có thể phản ánh phương thức xét nghiệm không được tiêu chuẩn hóa và các yếu tố cụ thể khác của quốc gia. Tỷ lệ này được xác định là 27% ở bệnh nhân Nhật Bản trong nghiên cứu ToGA cao hơn so với tỷ lệ được xác định trong các nghiên cứu trước đây ở Nhật Bản [79].

Trong nghiên cứu ToGA, tác dụng mạnh mẽ của trastuzumab thể hiện rõ ràng ở những bệnh nhân có biểu hiện protein HER2 cao hơn (điểm HMMD 2+/FISH dương tính hoặc điểm HMMD 3+), trong khi hiệu quả không rõ ràng ở những bệnh nhân có biểu hiện HER2 thấp (điểm HMMD 0/FISH dương tính hoặc điểm HMMD 1+/FISH dương tính). Tuy nhiên vẫn có rất ít báo cáo về các đặc điểm bệnh lý lâm sàng của những bệnh nhân có biểu hiện HER2 thấp [79].

1.6. Vai trò của dấu ấn HMMD tế bào gốc ung thư trong UTDD

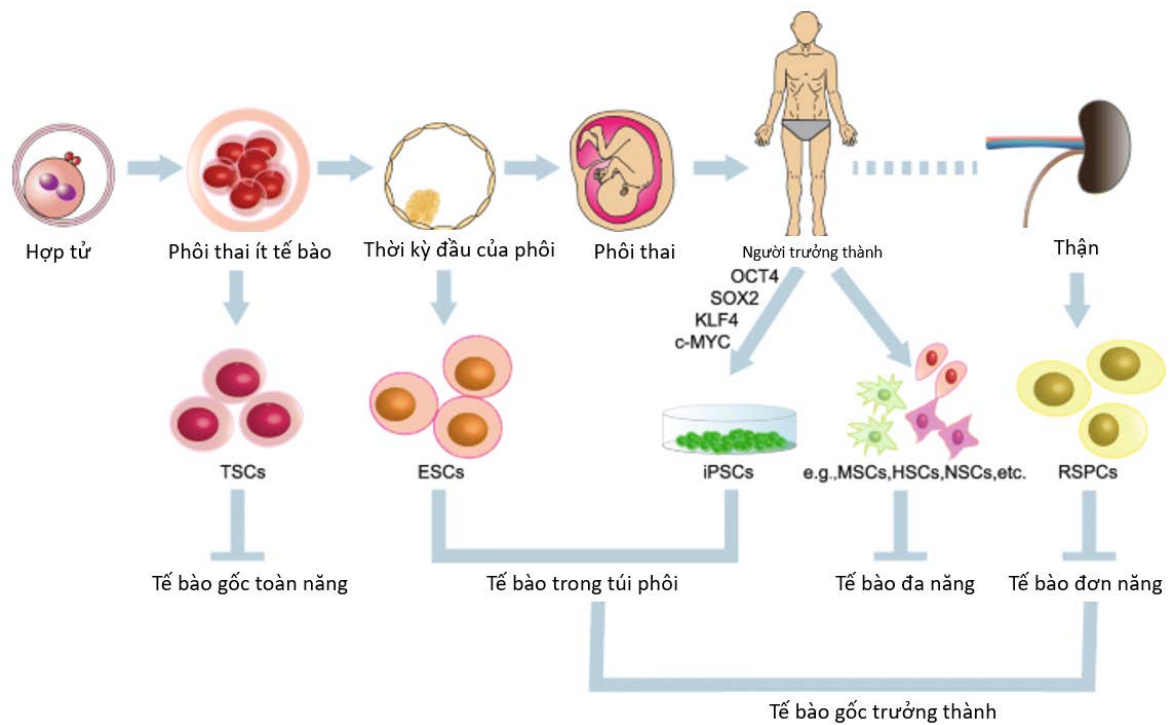
1.6.1. Khái niệm, nguồn gốc tế bào gốc và tế bào gốc ung thư

1.6.1.1. Tế bào gốc

Trong một cơ thể đa bào, tế bào gốc được định là những tế bào chưa biệt hóa hoặc chỉ biệt hóa một phần, các tế bào này có khả năng tự làm mới và khả năng tự biệt hóa để tạo ra các tế bào khác nhau trong mỗi cơ quan của cơ thể. Một trong những đặc trưng của tế bào gốc là khả năng phân chia bất đối xứng mà ở đó chỉ có một tế bào có khả năng duy trì các đặc điểm ban đầu của tế bào mẹ, tế bào còn lại biệt hóa và tăng sinh giới hạn để hình thành nên những

tế bào chuyên biệt. Việc tạo ra hai tế bào con mà một trong hai tế bào con đó giữ được đặc tính của tế bào gốc ban đầu được gọi là khả năng tự làm mới của tế bào gốc, trong khi đó, tế bào còn lại đi hướng chuyên hóa thì được gọi là khả năng tự biệt hóa. Như vậy có thể thấy rằng tế bào gốc duy trì đồng thời 2 đặc tính rất quan trọng đó là “tự làm mới” và “biệt hóa”.

Ở người và động vật, tế bào gốc phôi được gọi là tế bào gốc toàn năng bởi nó có thể phân chia, biệt hóa tạo ra tất cả các loại tế bào gốc khác và hình thành lên tất cả các tế bào của cơ thể. Trong quá trình phát triển, hình thành phôi, những tế bào gốc ban đầu tạo ra từ tế bào gốc phôi bao gồm các tế bào lá nuôi phôi vẫn duy trì được phần lớn các đặc tính của tế bào gốc phôi thì được gọi là tế bào gốc đa năng. Tiếp theo là những tế bào gốc sinh ra từ những loại tế bào gốc đa năng chính là tế bào trưởng thành. Các tế bào gốc trưởng thành đặc trưng cho các mô, cơ quan trong cơ thể, ở đó nó có khả năng phân chia, biệt hóa để tạo ra các tế bào của cơ quan đó. Các tế bào gốc trưởng thành khác nhau có thể được nhận diện bởi các dấu ấn riêng biệt [70].

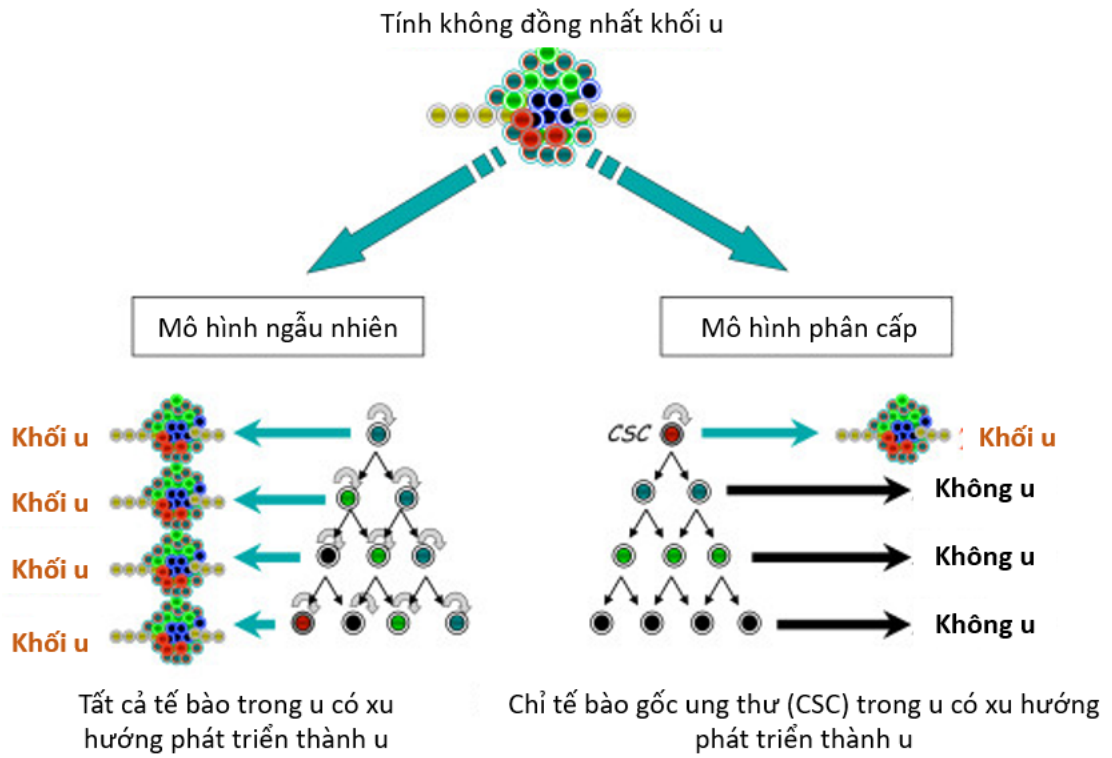


Hình 1.2. Các dạng tế bào gốc khác nhau ở người

* Nguồn: theo Liu, D. (2020)[70]

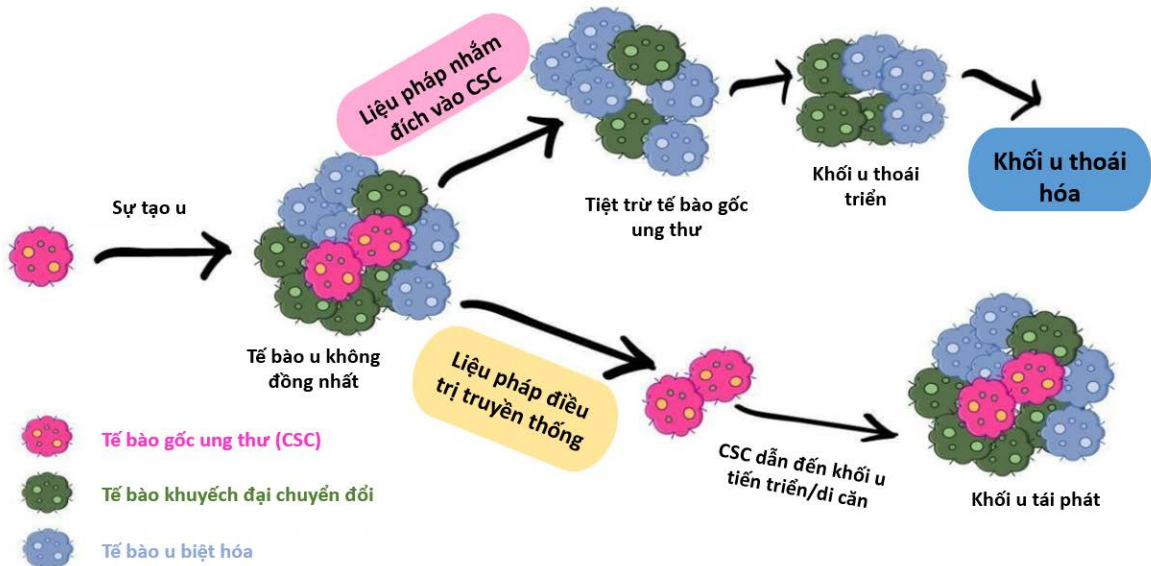
1.6.1.2. Tế bào gốc ung thư

Thuật ngữ tế bào gốc ung thư xuất phát từ tế bào gốc bình thường nhưng sự tồn tại của các tế bào gốc này là trong các khối u trong cơ thể. Cũng giống như tế bào gốc bình thường, đây là những tế bào chưa biệt hóa hoặc chỉ mới biệt hóa một phần. Các tế bào này có đầy đủ các đặc tính của một tế bào gốc đó là khả năng tự làm mới để duy trì đặc tính của tế bào mẹ và khả năng biệt hóa để tạo ra các tế bào khác. Khối u được xác định là một tập hợp các tế bào không đồng nhất về cấu trúc và chức năng. Ở đó, có những tế bào không còn khả năng phân chia hoặc phân chia giới hạn. Đặc biệt, trong quần thể khối u có sự duy trì của một quần thể phụ các tế bào có khả năng phân chia nhiều lần để hình thành lên các tế bào khác nhau của khối u.



Hình 1.3. Mô hình ngẫu nhiên và mô hình phân cấp

* Nguồn: theo Chandler, J. M. (2010)[26]



Hình 1.4. Tế bào gốc ung thư kháng lại các liệu pháp ung thư truyền thống

* Nguồn: theo Eldeen M.A. (2021)[37]

Trong mô hình ngẫu nhiên (trái) thì mọi tế bào ung thư đều có thể tạo ra một khối u, ngược lại trong mô hình phân cấp (phải) thì chỉ có tế bào gốc ung thư mới có khả năng tạo ra một khối u (hình 1.3).

Bằng chứng đầu tiên về các tế bào gốc ung thư được xác định bởi nhóm nghiên cứu của Bonnet và cộng sự. Nhóm nghiên cứu này đã phân tách được các tế bào gốc tạo máu từ bệnh nhân ung thư bạch cầu dòng tủy cấp tính. Những tế bào gốc này có kiểu hình miễn dịch đặc trưng là biểu hiện đồng thời hai dấu ấn miễn dịch CD34+ và CD38-. Phát hiện này của Bonnet và cộng sự đã đánh dấu cho sự khởi đầu của các nghiên cứu về tế bào gốc ung thư ở cả ung thư thể đặc cũng như ung thư máu [20]. Một nghiên cứu tiếp theo đó đã xác định được sự tồn tại tế bào gốc ung thư trong một khối u đặc bởi Al-Hajj và cộng sự. Nhóm nghiên cứu này đã xác định được kiểu hình miễn dịch đặc trưng của tế bào gốc ung thư ví dụ dựa trên sự biểu lộ hoặc không biểu lộ của hai dấu ấn miễn dịch là CD44 và CD24 [13]. Tiếp theo hai nghiên cứu nêu trên, hàng loạt các nghiên cứu khác nhau đã được triển khai trên các dạng ung thư đặc khác nhau đã được thực hiện. Các nghiên cứu này đều dựa trên khả năng tái tạo khối u mới cũng như sự biểu hiện các dấu ấn miễn dịch đặc trưng để nhận diện các loại tế bào gốc ung thư của các cơ quan khác nhau trong cơ thể.

Bên cạnh khả năng tự mới, khả năng tự biệt hóa thì một trong những đặc biệt quan trọng của các tế bào gốc ung thư cũng được xác định đó chính là khả năng kháng thuốc, kháng xạ trị. Trong các trường hợp xử lý khối u bằng các liệu pháp hóa trị hay xạ trị đều cho thấy rất nhiều trường hợp có sự tái phát khối u hoặc khối u tăng sinh mạnh hơn so với ban đầu mặc dù giai đoạn đầu của quá trình xử lý thường đưa đến kết quả khối u bị thu nhỏ hoặc giảm mạnh về số lượng tế bào. Sự chống lại hóa trị và xạ trị của một bộ phận nhỏ các tế bào gốc ung thư tồn tại trong các khối u chính là mầm mống dẫn

tới sự tái phát khối u. Những tế bào này khác biệt với các tế bào khác trong khối u bởi nó chứa đựng cơ chế đào thải thuốc, cơ chế tự sửa chữa cũng như khả năng chống lại cái chết của tế bào do quá trình hóa trị, xạ trị gây ra.

Các tế bào gốc ung thư có thể chống lại quá trình chết tế bào do tổn thương DNA thông qua một số cách thức khác nhau như quá trình phosphoryl hóa ATM và CHK1/CHK2 hoặc kích hoạt các con đường tín hiệu chống apoptosis, chẳng hạn như PI3K/Akt, WNT/b-catenin và con đường tín hiệu Notch. Điều đáng chú ý là, tương tự như các tế bào gốc mô bình thường, các tế bào gốc ung thư thường có mức ROS thấp hơn so với các tế bào khác, điều này có liên quan đến việc gia tăng biểu hiện của hệ thống thu gom gốc tự do, dẫn đến khả năng chống lại ROS cao hơn và khả năng kháng xạ trị [41].

1.6.2. Dấu ấn HMMD tế bào gốc UTDD CD44

1.6.2.1. Khái niệm và cấu trúc của CD44

Cụm biệt hóa 44 (CD44) là một glycoprotein kết dính xuyên màng phức tạp. CD44 biểu hiện ở nhiều loại tế bào khác nhau ở người, bao gồm tế bào gốc phôi, tế bào biệt hóa và tế bào ung thư. Sự gắn nối, thay thế khác nhau trong quá trình phiên mã tạo ra hai dạng đồng dạng của CD44, bao gồm dạng dạng chuẩn (CD44s) và dạng biến thể CD44 (CD44v).

CD44 là một glycoprotein đa lớp, đa cấu trúc và đa chức năng, phân bố trên bề mặt tế bào, tham gia vào các tương tác tế bào-tế bào, sự bám dính mạng lưới ngoại bào, sự tăng trưởng, sự biệt hóa, sự di cư của tế bào ung thư. CD44 được biết đến là một thụ thể của acid hyaluronic. Hơn nữa, CD44 có thể liên kết với các phối tử khác như collagen và osteopontin, chondroitin và serglycin/sulfated proteoglycan. CD44 được mã hóa bởi gen gồm 2 nhóm exon từ 1-5 và 16-20 mã hóa cho một CD44 chuẩn ký hiệu là CD44s. Đây là những exon trong đó một nhóm bao gồm các exon đi cùng nhau trong quá trình cắt nối luân phiên của ARN thông tin, được biểu hiện cùng nhau trong

tất cả các loại tế bào. Ngược lại, nhóm còn lại gồm các exon từ 6-15 có thể thay đổi trong quá trình cắt nối luân phiên để tạo ra trên 1000 dạng khác nhau của CD44 ký hiệu là CD44v [87].

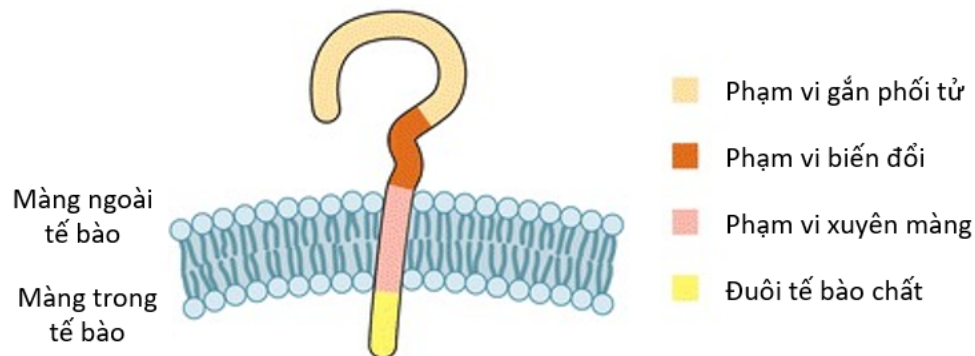
Các nghiên cứu đã cho thấy rằng CD44 không chỉ tham gia vào chức năng tế bào bình thường trong quá trình sinh lý mà còn đóng vai trò quan trọng trong các quá trình bệnh lý, đặc biệt là ung thư. CD44 đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh lý đa dạng, chẳng hạn như phát triển cơ quan, chức năng miễn dịch và sự tạo máu. Các quá trình trung gian CD44 bao gồm biệt hóa tế bào T, tăng sinh, kết dính và di trú. Ví dụ, sự mất chức năng của CD44 ở chuột góp phần gây ra những bất thường trong quá trình xâm nhập của tủy xương cũng như sự di chuyển của tế bào lympho đến các hạch bạch huyết hoặc tuyến ức.

Như vậy có thể thấy CD44 như một dấu ấn sinh học bề mặt của tế bào gốc ung thư và là yếu tố điều tiết quan trọng của chương trình chuyển dạng biểu mô-trung mô (EMT) có liên quan đến việc sự hình thành và phát triển của khối u. Biểu hiện bất thường của CD44 và rối loạn điều hòa CD44 góp phần hình thành khối u của nhiều thực thể ung thư, bao gồm ung thư phổi, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư buồng trứng, u thần kinh đệm, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú, u thần kinh đệm [127]. Trong các tế bào ung thư biểu mô tế bào gan (HuH7) ban đầu biểu hiện CD44 thay vì CD44v, sự bất hoạt của gen CD44 đã làm giảm khả năng hình thành các khối u và tăng cường độ nhạy cảm với sorafenib và 5-fluorouracil (5 - FU), kèm theo sự điều hòa giảm đáng kể của các gen liên quan đến tế bào gốc ung thư bao gồm CD133 và EpCAM. Vùng 3 chưa được dịch mã của CD44, hoạt động như một RNA nội sinh cạnh tranh với microRNA-34a, làm tăng độ nhạy của các tế bào ung thư gan đối với độc tính tế bào qua trung gian tiêu diệt tự nhiên thông qua điều hòa protein liên kết UL16 2. Ngoài ra, CD44 cũng có tác dụng

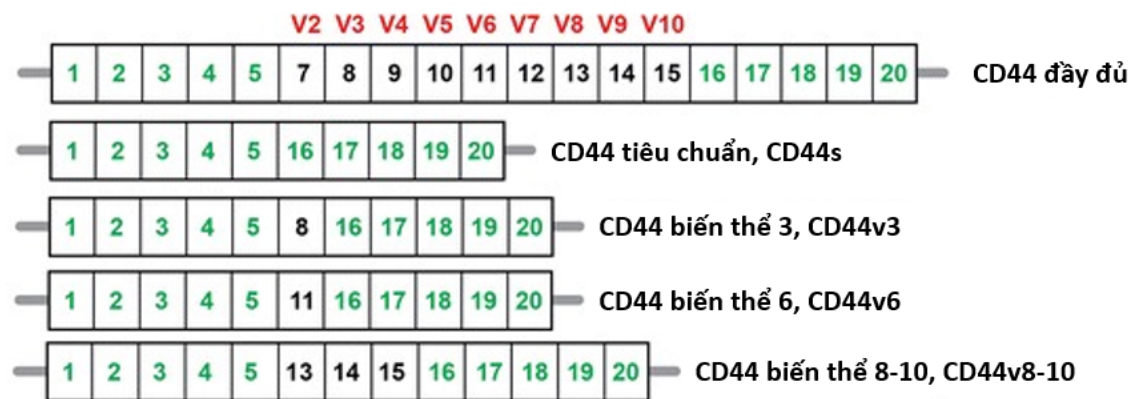
đáng kể đối với sự xâm lấn và di căn của các loại khối u khác nhau, chẳng hạn như ung thư biểu mô tuyến phổi, ung thư vú, u nguyên bào thần kinh, UTDD, ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô vòm họng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư tuyến tụy, u màng não và ung thư buồng trứng.

Đối với UTDD, Takaishi S. và cộng sự lần đầu tiên xác định được tế bào gốc UTBMTDD thông qua sự biểu hiện của dấu ấn CD44. Bằng phương pháp tiêm các tế bào ung thư vào cơ thể chuột suy giảm miễn dịch, nhóm nghiên cứu đã xác định được chỉ có nhóm tế bào có sự biểu lộ của dấu ấn CD44 mới có khả năng tạo khối u. Đồng thời các tế bào này cũng được chỉ ra là nó có khả năng chống lại các thuốc chống ung thư cũng như tia xạ. Trong khi đó, việc ức chế sự hoạt động của protein này bằng phương pháp sử dụng các sợi RNA đối nghĩa (shRNA) đã cho thấy sự tiêu giảm khả năng hình thành và phát triển của các khối u [114]. Được mã hóa bởi một gen đa exon, sự cắt ghép luân phiên trong quá trình phiên mã cho phép tạo ra nhiều biến thể khác nhau của các protein CD44 hay còn gọi là các CD44v. Trong đó, CD44v8-10 có tiềm năng như một dấu hiệu chẩn đoán. CD44v8-10 đã được xác định là dấu hiệu tế bào gốc UTDD [35]. Sự tương tác trực tiếp giữa CD44v8-10 với chất vận chuyển glutamate-cystine có thể bảo vệ tế bào UTBMTDD chống lại nhóm oxy hoạt động. Các tế bào biểu hiện quá mức CD44v6 được hóa trị liệu cho thấy khả năng sống cao hơn và tăng khả năng nhân bản trong các tế bào ung thư đại tràng so với các tế bào không biểu hiện CD44v6.

a Cấu trúc glycoprotein CD44



b Cấu trúc gen CD44



Hình 1.5. Cấu trúc của protein và gen CD44

* Nguồn: theo Chen, C. (2018) [27]

CD44 được cho là nhân tố đóng vai trò trong quá trình chuyển dạng biểu mô - trung mô. Sự thay đổi chính của quá trình dịch chuyển biểu mô trung mô đi kèm theo với sự mất các thụ thể kết dính biểu mô như E-cadherin, occludin, claudins và α -catenin cũng như β -catenin trong kết nối. Điều này làm tăng quá trình biểu hiện các phân tử liên quan tới kiểu hình trung mô bao gồm vimentin, fibronectin, N-cadherin. Kết quả là sự thay đổi về hình dạng tế bào và những thành phần cơ bản khác. Tăng biểu hiện của CD44 làm giảm biểu hiện của E-cadherin, tăng N-cadherin, vimentin, fibronectin cũng như giảm sự hình thành phức hợp protein màng là E-cadherin- β -catenin dẫn tới thúc đẩy quá trình xâm lấn và di cư của tế bào, điều này đã được chỉ ra ở ung

thư đại tràng. CD44s có thể đóng một vai trò trong chuyển dạng biểu mô trung mô và sự lan rộng của khối u và CD44v đóng vai trò trong việc cấy ghép và tăng sinh khối u [27].

1.6.2.2. Ứng dụng của dấu ấn miễn dịch CD44 trong lâm sàng

Trong suốt nhiều thập kỷ qua, chúng ta đã nỗ lực rất nhiều để phát triển các loại thuốc chống khối u hiệu quả mới. Mặc dù đã đạt được nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư, nhưng vẫn còn một bộ phận tế bào trong khối u ít hoặc không với các loại thuốc chống khối u hiện nay. Những tế bào này chính là các tế bào gốc ung thư. Gần đây, mục tiêu tiêu diệt các tế bào gốc ung thư đã trở thành một chiến lược điều trị đầy hứa hẹn và sự quan tâm đáng kể đã xuất hiện trong các liệu pháp cụ thể nhắm vào dấu hiệu liên quan đến gốc của tế bào gốc ung thư. CD44, như là một trong những mục tiêu chống ung thư tiềm năng hiện nay.

Sự kháng thuốc tức thì của tế bào ung thư có thể là kết quả của sự mở rộng của một quần thể các tế bào ung thư. Các tế bào này vốn đã kháng thuốc hoặc bằng cách lập trình lại hoặc thay đổi kiểu hình của các tế bào ung thư nhạy cảm ban đầu bị cảm ứng bởi sự quá mức của hóa trị. Bằng chứng lâm sàng cho thấy mối tương quan tích cực giữa biểu hiện CD44 và tình trạng di căn [69]. Trong ống nghiệm, giảm sự biểu hiện của CD44 trong các dòng tế bào ung thư vú dẫn đến giảm đáng kể sự hình thành khối u. Sự di căn và xâm chiếm tế bào đã bị ngăn chặn bởi việc loại bỏ CD44. Sự biểu hiện quá mức của CD44 làm tăng sự hình thành khối u và chuyển dịch tế bào. Trong cơ thể sinh học, sự hình thành khối u ở chuột bị ức chế khi được tiêm tế bào đã loại bỏ CD44. Số lượng tế bào hủy xương giảm ở tổ chức xương di căn có CD44 bị loại bỏ. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng tế bào ung thư đạt được xu hướng kháng thuốc khi được đi kèm các với các dạng CD44 biểu hiện quá mức [27].

Theo nghiên cứu của Moon HJ, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể đảo ngược sức đề kháng của các tế bào bệnh bạch cầu dòng tuỷ mãn tính K562 ở người có biểu hiện CD44 đối với 17-AAG (một chất ức chế Hsp90) và làm cho tế bào này nhạy cảm với 17-AAG. Điều này cho thấy rằng NSAID khi phối hợp với chất ức chế Hsp90 có thể hiệp đồng làm tăng tác dụng loại trừ đối với các tế bào gốc ung thư có biểu lộ quá mức của CD44 [84]. Versini và cộng sự đã đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn xuất salinomycin trong cả tế bào biểu mô tuyến vú của người được biến đổi với CD24 thấp/CD44 cao hoặc CD24 cao/CD44 thấp, kết quả cho thấy rằng dẫn xuất thay thế cấu trúc nhánh thứ 4 cho thấy giá trị nồng độ ức chế IC50 thấp đáng kể so với CD24 thấp/ CD44 cao [120].

Các kháng thể chống lại CD44 đang được nghiên cứu để điều trị ung thư. Một kháng thể đơn dòng VFF18 chống lại CD44v6 có nguồn gốc từ chuột cho thấy có tác động có chọn lọc trong ung thư biểu mô tế bào vảy ở người. Bên cạnh đó, một nghiên cứu kháng thể đơn dòng khác là RG7356 có tác dụng gây độc tế bào đối với tế bào bạch cầu B nhưng không ảnh hưởng đến khả năng tồn tại của tế bào B bình thường trong bệnh bạch cầu lympho mãn tính. Kháng thể đơn dòng CD44 do Roche phát triển đã được thử nghiệm trong một số thử nghiệm lâm sàng để đánh giá dược động học, dược lực học, tính an toàn và hiệu quả của nó ở những bệnh nhân có khối u tiến triển có biểu hiện CD44 cao.

Công trình nghiên cứu của Yang F đã chỉ ra rằng các nanoliposome bao gồm các kháng thể USP22 siRNA và CD44 đã đưa được USP22 siRNA đến các tế bào gốc ung thư trong dạ dày dương tính với CD44 và nâng cao hiệu quả điều trị so với các nanoliposomes thiếu các kháng thể CD44 [128]. Trong một nghiên cứu gần đây của Zhang và cộng sự một hệ thống phân phối thuốc có thể lập trình được bao gồm vỏ hydrogel chondroitin sulfat và các lõi ky

nước được xây dựng để phân phối thuốc chống khối u vào các tế bào ung thư kháng thuốc và giữ nồng độ thuốc hiệu quả để tế bào ung thư nhạy cảm với thuốc chống ung thư bằng cách điều chỉnh giảm protein chống cái chết của tế bào Bcl-xl. Hạt nano phân phối này có thể nhắm mục tiêu phân tử CD44 đặc hiệu cho khối u [136].

CD44 có thể là mục tiêu cho các liposome chống khối u phủ Hyaluronic acid (HA) hướng tới các tế bào gốc ung thư. Ví dụ, liposome cation phủ HA có chứa cabazitaxel (một chất ức chế tế bào khối u) và silibinin (một chất ức chế tế bào gốc ung thư), cho thấy khả năng gây độc tế bào được tăng cường với IC50 thấp, cản trở sự di chuyển của tế bào và gây ra quá trình chết của tế bào giữa các tế bào khối u tuyến tiền liệt ở người có biểu lộ dấu ấn CD44 [76]. Các hạt nano được phủ HA có chứa thuốc chống khối u cũng có thể nhắm vào các tế bào ung thư dương tính với CD44 với khả năng chuyên đặc hiệu cao và phân phối thuốc hiệu quả.

Vì CD44 hoạt động như một thụ thể cho HA có thể thúc đẩy sự mở rộng và di căn của ung thư nên việc ngăn chặn tương tác HA-CD44 bằng cách làm suy giảm HA hoặc ức chế cạnh tranh của CD44 cũng có thể được xem như là một chiến lược đầy hứa hẹn để điều trị.

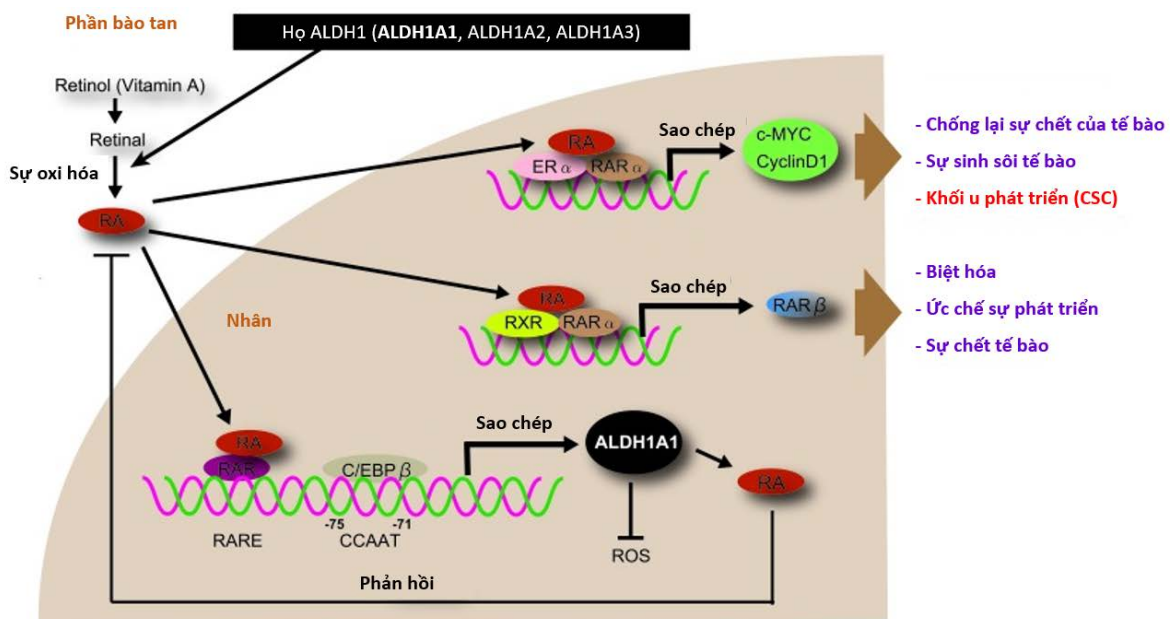
1.6.3. Dấu ấn HMMD tế bào gốc UTDD ALDH

1.6.3.1. Họ gene Aldehyde dehydrogenase

Aldehyde dehydrogenase (ALDH) thuộc họ enzym oxidoreductase (EC 1.2.1.3), ALDH được tìm thấy đầu tiên vào năm 1949 ở gan của động vật có vú, biểu hiện ở vi khuẩn, virus, thực vật và động vật, ALDH được tìm thấy ở nhiều vùng của tế bào như bào tương, lưới nội bào, ty thể và nhân tế bào, thậm chí ALDH còn được tìm thấy ở những vùng khác. ALDH được biểu hiện quá mức trong quần thể tế bào ung thư có đặc điểm giống tế bào gốc, nơi

chúng tham gia vào một số quá trình bao gồm tăng sinh tế bào, biệt hóa, giải độc và tham gia vào chuyển hóa lipid, axit amin, tổng hợp axit retinoic [135].

Ở người, ALDH có 19 loại trong đó ALDH1 được biết đến là loại ALDH có vai trò quan trọng nhất. ALDH là enzym liên quan đến quá trình khử độc aldehyde nội sinh cũng như ngoại sinh, enzyme này liên quan đến quá trình hình thành những chất quan trọng của tế bào như acid retinoic (RA), betaine và gamma aminobutyric acid (GABA). Hơn nữa, ALDH còn có một vài chức năng không phải là enzym như gắn với hormon và một số phân tử nhỏ để làm giảm ảnh hưởng của tia cực tím khi chiếu xạ trên giác mạc. Vai trò quan trọng nhất của ALDH là quá trình khử độc aldehyde, đây là chất gây độc tế bào, gây đột biến, nhiễm độc gen và gây ung thư ở các tế bào bình thường. Đột biến gen ALDH gây ra một số bệnh lý như tăng proline type II cũng như đóng vai trò trong sinh bệnh ung thư và bệnh Alzheimer [29].



Hình 1.6. Chức năng của ALDH ở tế bào gốc và tế bào gốc ung thư

* Nguồn: theo Tomita, H. (2016)[117]

Một trong số các vai trò quan trọng của ALDH là oxi hóa aldehyde thành carboxylic. Tín hiệu phân tử retinoic acid (RA) đóng vai trò quan trọng trong

nhieu quá trình sinh lý như phân chia, biệt hóa và phát triển. Retinoic acids được chuyển hóa từ retinol thành retinaldehyde và tiếp tục được oxi hóa RA (All-trans retinoic acid hay 9-cis retinoic acid) bởi ALDH. Ở người, các dạng đồng phân chính của ALDH chuyển hóa retinaldehyde thành RA luôn thuộc lớp I bao gồm ALDH1A1, ALDH1A2 và ALDH1A3. Các RA được tạo thành sau đó tương tác với thụ thể RA ở nhân (RAR)/retinoic X receptor (RXR) để tạo thành phức hệ RA/receptor có vai trò điều hòa quá trình phiên mã của nhiều gen cũng như quá trình biệt hóa tế bào.

Các aldehyde được tạo ra từ quá trình trao đổi chất trong tế bào và nhiều trong số đó có thể tương tác với các protein nội bào, dẫn tới sự thay thế cấu trúc và chức năng của các protein này. Quá trình oxi hóa nhóm aldehyde là thiết yếu trong sự giải độc tế bào khỏi các ảnh hưởng có hại của các aldehyde. Tuy nhiên, một số sản phẩm được tạo bởi quá trình oxi hóa này rất quan trọng đối với quá trình sinh học của tế bào. Điển hình như RA, một yếu tố cần thiết cho sự phân chia, biệt hóa cũng như phát triển của tế bào, trong khi đó γ -aminobutyric acid là một chất truyền dẫn thần kinh quan trọng. Thêm vào đó, ALDH có khả năng tương tác với một số hormone cũng như các protein khác để bảo vệ giác mạc khỏi tia UV. Hơn nữa, sự biểu hiện của ALDH đã được tìm thấy ở cấu trúc tinh thể trong giác mạc người, điều này chứng minh nó có chức năng cấu trúc.

ALDH tham gia vào quá trình oxy hóa phụ thuộc NAD (P) của một loạt các aldehyde ngoại sinh và nội sinh thành các axit cacboxylic tương ứng của chúng. Các ALDH có mặt ở tất cả các vị trí dưới tế bào và có sự phân bố rộng rãi trong mô [12]. Vì hoạt động của các hóa chất, những aldehyde khác nhau là rất phổ biến ở trong tự nhiên và chúng gây độc ở nồng độ rất thấp. Vì vậy, nồng độ của những sản phẩm chuyển hóa trung gian của những aldehyde này cần được xem xét cẩn thận.

Con đường tín hiệu retinoid đóng vai trò quan trọng với tế bào gốc phôi và tế bào ung thư. Retinoic acid và dẫn xuất của acid này liên quan đến nhiều quá trình sinh lý quan trọng như điều hòa hình thái, phát triển và biểu hiện gen. Quá trình chuyển hóa của retinol (vitamin A) được hấp thụ bởi tế bào võng mạc, sau đó retinal được oxy hóa thành acid retinoic, phản ứng được xúc tác bởi ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3 và ALDH8A1. Sản phẩm chuyển hóa của acid retinoic gồm acid all-trans retinoic hoặc acid 9-cis retinoic và acid 13-cis retinoic. Acid retinoic được sinh ra sẽ tương tác với thụ thể của chúng ở trong nhân tế bào là RAR (Retinoic Acid Receptors) hoặc RXR (Retinoid X Receptors) để hình thành các phức hệ RA/RAR hoặc RA/RXR. Phức hệ này có vai trò phiên mã nhiều gen khác nhau trong tế bào và sự biệt hóa tế bào [44].

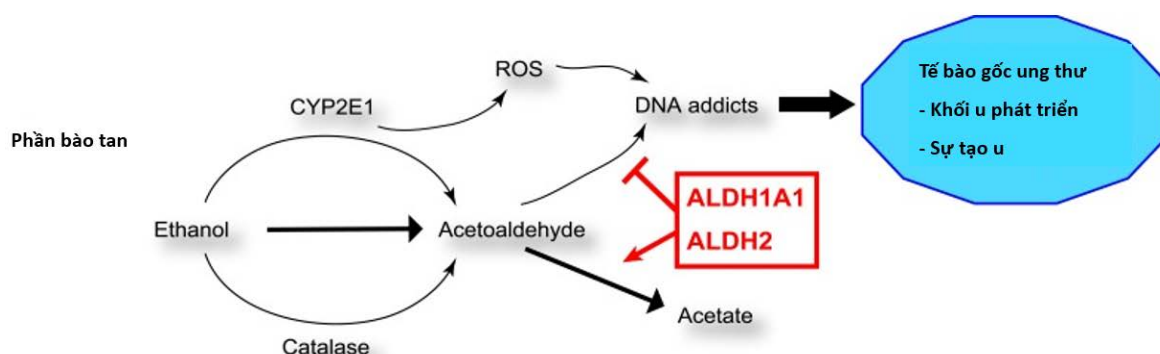
Khi nồng độ acid retinoic nội sinh thấp Retinoic acid receptor (RAR) sẽ gắn với RA responsive element (RARE) và CCAAT, C/EBP β gây hoạt hóa quá trình phiên mã. ALDH có một vai trò quan trọng trong việc chuyển đổi vitamin A thành chất chuyển hóa tích cực của nó, axit retinoic [98]. Tăng hoạt độ ALDH1 có thể làm tăng quá trình tổng hợp acid retinoic cũng như bảo vệ tế bào khỏi tác dụng độc của thuốc. Retinoic acid có thể làm gián đoạn chu kỳ tế bào, tăng quá trình tế bào chết theo chương trình, giảm sự hình thành tế bào gốc UTDD cũng như các khối u. Vì vậy, acid retinoic và quá trình tổng hợp acid retinoic mới dường như là một bước tiến mới trong liệu pháp nhắm trúng đích tế bào gốc UTDD kết hợp với liệu pháp hóa trị. Đây là hướng nghiên cứu mới trong tương lai [89].

1.6.3.2. Ứng dụng của dấu ấn miễn dịch ALDH trong lâm sàng

❖ Vai trò của ALDH1A1 trong chuyển hóa acetaldehyde

Ethanol được chuyển hóa thành acetaldehyde bởi sự xúc tác của alcohol dehydrogenase (ADH), catalase và cytochrome P4502E1 (CYP2E1).

Acetaldehyde gây rối loạn hàng rào bảo vệ của các chất chống oxy hóa và tạo ra nhóm oxy phản ứng (ROS-Reactive Oxygen Species). ROS sẽ ức chế sự sửa chữa và methyl hóa của DNA hình thành nên DNA và protein “nghiện” thúc đẩy gây ung thư và sự phát triển khối u. Acetaldehyde chủ yếu được chuyển hóa thành acetate nhờ ALDH2 và ALDH1A1. Hoạt động của ALDH yêu cầu duy trì nồng độ thấp của nhóm oxy hoạt động và có tác dụng ngăn chặn tế bào ung thư chết theo chương trình. Nhóm oxy hoạt động và chất phản ứng của aldehyde có liên quan chặt chẽ với CSC cũng như sự phát triển khối u và sinh ung thư. Tuy nhiên, mối liên hệ về cơ chế giữa ALDH với ROS ở tế bào gốc và tế bào gốc ung thư cần có thêm những nghiên cứu trong tương lai [126].



Hình 1.7. ALDH và nhóm oxy hoạt động trong tác nhân gây ung thư

* Nguồn: theo Tomita, H. (2016) [117]

Người ta đã nhấn mạnh nhiều đến các thành viên ALDH1A1 và ALDH1A3 của họ ALDH1 của các enzym tế bào cần thiết cho quá trình sinh tổng hợp RA. ALDH1A1 và ALDH1A3 điều chỉnh chức năng tế bào ở cả tế bào gốc bình thường và tế bào gốc khởi phát khối u, thúc đẩy sự phát triển của khối u và kháng lại thuốc và bức xạ [119]. Những enzyme này liên quan đến quá trình bảo vệ tế bào gốc chống lại những aldehyde nội sinh và ngoại sinh cũng như là khả năng biệt hóa của tế bào gốc. Một số báo cáo gần đây

cho rằng ALDH1 đặc biệt isozyme ALDH1A1 như một dấu ấn hữu ích của tế bào gốc ung thư có thể làm tăng thêm quá trình khởi phát khối u từ các dòng tế bào khác nhau và các khối u nguyên phát. Tuy nhiên, theo ghi nhận, sự biểu hiện của ALDH1A1 không phải lúc nào cũng tương quan với các kiểu hình ác tính và kết quả lâm sàng không tốt trong các bệnh ung thư mà còn phụ thuộc vào phương pháp phát hiện ALDH1A1.

❖ ***ALDH biểu hiện quá mức trong một số loại ung thư***

Tăng hoạt độ enzym ALDH1 đã được xác định trong một vài loại ung thư như đa u tủy xương, bệnh bạch cầu cấp và một số loại ung thư tạng đặc. Một số dấu ấn của tế bào gốc gồm ALDH1, CD166, LGR5 có nồng độ rất thấp ở niêm mạc dạ dày người bình thường nhưng những dấu ấn này tăng rất cao trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Sự biểu hiện của ALDH1 tương quan có ý nghĩa với mức độ xâm lấn, tình trạng hạch di căn, giai đoạn bệnh, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên, vai trò tiên lượng của các isozyme ALDH1 còn chưa được xác định. Kết quả nghiên cứu của Chen J. và cs cũng cho thấy ALDH1A1 biểu hiện quá mức ở bệnh nhân UTDD và có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự xâm lấn, di căn và tiên lượng của khối u [73].

❖ ***ALDH trong kháng hóa trị***

ALDH là enzym tham gia vào quá trình khử độc, bảo vệ mô khỏi tác dụng độc hại của các aldehyde đã được biết đến từ lâu. ALDH1A1 và ALDH3A1 có thể bảo vệ tế bào chống lại tác dụng độc hại của thuốc. Những quan sát đầu tiên cách đây vài thập kỷ ở tế bào gốc tạo máu và tế bào gốc bạch cầu với ALDH có tính kháng thuốc cao với cyclophosphamide và các alkyl, ALDH1A1 và ALDH3A1 đã biến đổi cyclophosphamide ở dạng hoạt động và 4-hydroperoxycyclophosphamide thành dạng không hoạt động để bài tiết ra ngoài. Vì vậy, ALDH có thể gây kháng thuốc và kháng với xạ trị [139].

Trong những năm gần đây, các thụ thể của yếu tố sinh trưởng, các chất ức chế tyrosine kinase (EGFR-TKI) đã được sử dụng như một liệu pháp tiềm năng trong việc ức chế sự sinh trưởng của các tế bào ung thư. EGFR-TKI có thể ức chế quá trình phân chia thông qua ngăn chặn EGFR hoạt hóa trong con đường tín hiệu tyrosine kinase, một trong những con đường được quan sát thấy chủ yếu ở nhiều dạng ung thư [72]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu gần đây, Gkoutakos, A. và cộng sự chỉ ra rằng, khả năng chống chịu với EGFR-TKI của các tế bào ung thư phổi liên quan tới mức độ sự chuyên hóa của ALDH1A1 [45]. Thêm vào đó, các tế bào ung thư phổi tăng khả năng chống chịu thuốc TKI 5-6 lần ở quần thể tế bào dương tính với ALDH1A1. Ức chế hoạt động của ALDH1A bằng RA hoặc DEAB làm giảm đáng kể khả năng kháng thuốc của các tế bào đối với 4-hydroperoxy cyclophosphamide, doxorubicin và xạ trị. Các kết quả này đã được quan sát thấy ở các tế bào ung thư vú, ung thư bạch cầu và ung thư phổi.

1.7. Tình hình nghiên cứu về HER2, CD44, ALDH trong UTBMTDD

Điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn cuối vẫn là một nhiệm vụ khó khăn nhất trong thực hành lâm sàng. Gần đây, các liệu pháp nhắm trúng đích đã tác động đáng kể đến chiến lược điều trị nhiều bệnh ác tính phổ biến. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của dấu ấn HER2 trong UTDD vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của Wang năm 2017 chỉ ra rằng biểu hiện HER2 dương tính có liên quan đến giới tính nam, thể ruột và sự biệt hóa tế bào tốt/trung bình. Tác giả khuyến nghị rằng những bệnh nhân UTDD có thể được hưởng lợi từ việc điều trị bằng trastuzumab nên áp dụng các liệu pháp nhắm trúng đích. Tuy nhiên, phát hiện tình trạng HER2 có thể góp phần vào liệu pháp đích cho ung thư biểu mô dạ dày bằng trastuzumab [123].

Ở Nhật Bản số lượng bệnh nhân UTDD phát hiện hàng năm là khá cao. Tuy nhiên tính tích cực của yếu tố tăng trưởng biểu bì người HER2 và môi

liên quan của nó với các yếu tố bệnh lý lâm sàng vẫn chưa rõ ràng ở bệnh nhân UTDD tại Nhật Bản. Matsusaka đã thực hiện một nghiên cứu đoàn hệ quan sát, đa trung tâm, tiền cứu để đánh giá sự biểu hiện protein HER2 và sự khuếch đại gen ở bệnh nhân UTDD di căn và tái phát ở Nhật Bản, đồng thời khám phá mối tương quan của nó với các đặc điểm bệnh lý lâm sàng. Tỷ lệ HER dương tính là 21,2% trong tổng số 1.427 bệnh nhân. Phân tích hồi quy logistic xác định thể ruột, không di căn phúc mạc và bệnh lý gan là các yếu tố độc lập quan trọng liên quan đến HER2 dương tính [79].

Với phác đồ điều trị bằng trastuzumab, để kiểm tra vai trò của HER2 như một yếu tố tiên lượng cho sự sống còn và sự liên quan của nó với các dấu hiệu bệnh học có thể cải thiện điều trị tác giả Chua đã tiến hành một cuộc tìm kiếm điện tử đối với cơ sở dữ liệu MEDLINE và PubMed (từ tháng 1 năm 1990 đến tháng 1 năm 2011). Tổng quan này bao gồm 49 nghiên cứu với tổng số 11.337 bệnh nhân. Bốn mươi bốn phần trăm bệnh nhân mắc bệnh Giai đoạn I/II và 56% mắc bệnh Giai đoạn III/IV. HMMD được sử dụng để đánh giá biểu hiện HER2, xác định tỷ lệ trung bình là 18% (dao động từ 4–53%). Ở những bệnh nhân có và không có biểu hiện quá mức của HER2, tỷ lệ sống không bệnh trung bình 3 năm tương ứng là 58% (dao động từ 50–88%) và 86% (dao động từ 62–97%). Trong số 35 nghiên cứu báo cáo tác động của HER2 dương tính đối với tỷ lệ sống sót, 20 nghiên cứu (57%) báo cáo không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm tổng thể, hai nghiên cứu (6%) báo cáo thời gian sống thêm tổng thể lâu hơn đáng kể ở bệnh nhân HER2 dương tính và 13 nghiên cứu (37%) báo cáo tỷ lệ sống chung kém hơn đáng kể ở những bệnh nhân có HER2 dương tính. Tỷ lệ sống sót trung bình tổng thể và tỷ lệ sống thêm 5 năm lần lượt là 21 (dao động từ 10–57) tháng và 42%, và 33 (dao động từ 13–80) tháng và 52% ở bệnh nhân có và không biểu hiện quá mức HER2. Sự biểu hiện quá mức của HER2 dường như có liên quan đến khả

năng sống sót kém hơn và với UTDD thể ruột ở nhóm bệnh nhân này mà phần lớn đã trải qua phẫu thuật cắt dạ dày [32].

Nghiên cứu về sự biểu hiện đồng thời của HER2 và CD44, nghiên cứu của tác giả Bao năm 2011 nhận thấy rằng CD44 liên kết trực tiếp với HER2, giúp điều chỉnh sự biểu hiện của protein-1 liên quan đến di căn, gây ra phản ứng khử oxy hóa histone H3 lysine 9 và ngăn chặn sự phiên mã của microRNA139 (miR-139) để ức chế sự biểu hiện của gen đích của nó, thụ thể chemokine C-X-C loại 4 (CXCR4). Sự suy giảm của HER2 và CD44 làm giảm hoạt động xâm lấn của các tế bào UTDD được nuôi cấy và ức chế sự phát triển của khối u ở chuột. Di căn hạch có liên quan đến mức độ biểu hiện cao của HER2, CD44 và CXCR4, và giảm mức độ miR-139 trong các khối u dạ dày di căn ở người. Việc nuôi cấy các loại tế bào ung thư di căn khác nhau với chất ức chế histone deacetylase và/hoặc DNA methyltransferase dẫn đến điều hòa miR-139. Tương tác của HER2 với CD44 điều hòa CXCR4 bằng cách ức chế sự biểu hiện của miR-139, ở cấp độ biểu sinh trong tế bào UTDD. Những phát hiện này chỉ ra cách tín hiệu HER2 có thể thúc đẩy sự tiến triển và di căn của khối u dạ dày [18].

Một nghiên cứu của Ma năm 2012 để đánh giá xem liệu biểu hiện của CXCR4, HER2 và CD44 có tương quan với tiên lượng xấu hay không. Mức độ biểu hiện của CXCR4, HER2 và CD44 được đánh giá bằng phương pháp nhuộm HMMD trong các phần mô nhúng parafin của u xương nguyên phát ác tính và ung thư biểu mô di căn liên quan từ 63 bệnh nhân, với thời gian theo dõi trung bình là 5,5 năm (khoảng 1-10 năm). Mối liên hệ giữa các thông số này và các đặc điểm lâm sàng đã được kiểm tra. Trong số 63 bệnh phẩm, có 38 trường hợp dương tính với HER2, 57 trường hợp dương tính với CXCR4 và 62 trường hợp dương tính với CD44. Có 36 trường hợp đồng biểu hiện HER2 và CXCR4, 38 trường hợp đồng biểu hiện HER2 và CD44 và 56

trường hợp đồng biểu hiện CXCR4 và CD44. Tổng cộng có 33 trường hợp đồng dương tính với CXCR4, HER2 và CD44. Biểu hiện bề mặt của CXCR4, HER2 và CD44 là cao trong các mẫu mô được chọn, và CD44 là biểu hiện cao nhất. Tác giả đã quan sát thấy một xu hướng đáng kể đối với tần suất biểu hiện của ba dấu ấn sinh học cao hơn ở mức độ cao so với bệnh u xương mức độ thấp. Kết quả cho thấy vai trò quan trọng của biểu hiện CXCR4, HER2 và CD44 như một yếu tố tiên lượng của u xương ác tính ở người [75].

Nghiên cứu của Wakamatsu kiểm tra sự biểu hiện và phân bố miễn dịch của các dấu ấn ALDH1, CD44 và CD133 trong các khối u nguyên phát và di căn hạch bạch huyết của UTDD. Trong số 190 khối UTDD nguyên phát, 104 (55%) dương tính với ALDH1, 117 (62%) dương tính với CD44 và 18 (9%) dương tính với CD133. Sự biểu hiện của ba dấu ấn CSC này có liên quan đáng kể với các yếu tố bệnh học lâm sàng nâng cao. Bệnh nhân có UTDD dương tính với CD44 và CD133 có tỷ lệ sống sót kém hơn so với bệnh nhân UTDD âm tính với CD44 và CD133 (CD44: $P < 0,001$, CD133: $P = 0,006$). Phân tích mối nguy theo tỷ lệ Cox đơn biến và đa biến cho thấy giai đoạn di căn khối u, biểu hiện CD44 và biểu hiện CD133 là những yếu tố tiên đoán độc lập về khả năng sống sót ở bệnh nhân UTDD. So sánh các dấu ấn CSC ở các vị trí nguyên phát và di căn cho thấy độ dương tính của ALDH1 ở di căn hạch kiểu lan tỏa cao hơn có ý nghĩa so với ở khối u nguyên phát ($p < 0,001$). Những kết quả này chỉ ra rằng những dấu ấn CSC này rất quan trọng trong việc xâm lấn và di căn của khối u và có thể là những dấu ấn tốt cho thấy khả năng sống sót lâu dài ở bệnh nhân UTDD [121].

Hiện nay có rất ít nghiên cứu về sự đồng biểu hiện của HER2, CD44 và ALDH ở các bệnh nhân UTDD. Do đó, chúng tôi mới chỉ thấy có một vài tác giả như trên ban đầu đưa ra mối liên hệ của các dấu ấn HMMD này với các yếu tố. Các dấu ấn HMMD HER2, CD44 và ALDH ngày càng cho thấy tầm

quan trọng trong điều trị và tiên lượng cho bệnh nhân UTDD. Đây vẫn còn là vấn đề mới cần thêm nhiều dữ liệu lâm sàng tin cậy để mở ra những phương pháp mới điều trị cho bệnh nhân UTDD.

CHƯƠNG II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 107 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến dạ dày được phẫu thuật cắt u tại Bệnh viện K (Cơ sở Tân Triều và Quán Sứ), từ tháng 7/2016 đến tháng 7/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn

❖ *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu:*

- Bệnh nhân có khối u tại dạ dày trên hình ảnh nội soi bằng ống mềm.
- Có kết quả mô bệnh học sau sinh thiết khối u qua nội soi, nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) theo tiêu chuẩn ESMO năm 2016 xác định là ung thư biểu mô tuyến dạ dày [111].

- Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt khối u dạ dày.

- Bệnh nhân đồng ý, tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

❖ *Tiêu chuẩn bệnh phẩm từ khối u dạ dày sau khi được mổ cắt để xét nghiệm HMMD:*

- Bệnh phẩm là khối u sau mổ được xử lý theo qui trình chuẩn và nhuộm HMMD xác định dấu ấn HER2 và dấu ấn miễn dịch tế bào gốc ung thư.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp UTDD di căn từ cơ quan khác đến dạ dày hoặc mắc ung thư thứ 2 đồng thời.

- Ung thư biểu mô dạ dày tái phát.

- Bệnh nhân UTDD đã được điều trị hoá trị hoặc xạ trị.

- Bệnh phẩm sau mổ không đạt yêu cầu khi xử lý và khi nhuộm HMMD.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và cách chọn mẫu

* Cách tính cỡ mẫu: Áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu [4]:

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

- $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số giới hạn tin cậy, chọn mức tin cậy 95% $\rightarrow Z_{(1-\alpha/2)}=1,96$
- d: Mức chính xác nghiên cứu (cho phép đến 0,1).
- p: Là ước đoán tham số chưa biết của quần thể. Ở đây là tỷ lệ bệnh nhân UTBMTDD có biểu hiện CD44, ALDH, HER2 vì mục tiêu của nghiên cứu của này là xác định tỷ lệ biểu hiện của các dấu ấn này ở bệnh nhân UTBMTDD.

Nghiên cứu của Lê Việt Nho (2014) thì tỷ lệ dương tính HER2 trong các mẫu mô UTDD (p) = 21,1% do đó cỡ mẫu $n = 1,96^2 \times 0,21 \times (1-0,21) / 0,01 = 63,7$ [5]. Nghiên cứu của Watamatshu và cs (2012) thì tỷ lệ bộc lộ CD44 trong các mẫu UTDD được nghiên cứu ở các bệnh nhân Nhật Bản là 62% do đó $n = 1,96^2 \times 0,62 \times (1-0,62) / 0,01 = 90,5$. Cũng theo nghiên cứu này tỷ lệ biểu hiện của ALDH trong các mẫu ung thư được nghiên cứu là 55% do đó $n = 1,96^2 \times 0,55 \times (1-0,55) / 0,01 = 95,1$ [121].

Do vậy cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu này là $n = 96$. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn được 107 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

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

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm huyết học, đông máu Cell Dyn 1800, 3700 (Abbot) đặt tại 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) tại khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện K.

- Các kháng thể:

+ Kháng thể đơn dòng dùng cho phân tích các dấu ấn tiên lượng gồm: mouse monoclonal anti-HER2 (clone EP1045Y, abcam) độ pha loãng 1:100 của Dako.

+ Kháng thể đơn dòng dùng cho phân tích các dấu ấn CSC dạ dày gồm: mouse monoclonal anti-human CD44 (clone G44-26) độ pha loãng 1:100 do BD Biosciences cung cấp; mouse monoclonal anti-human ALDH1 (clone 44/ALDH) độ pha loãng 1:300 của hãng BD Biosciences.

- Hoá chất phân tích hoá mô miễn dịch: Sử dụng bộ kit anti-mouse Labelled Polymer-HRP DAKO Envision system (Dako); Eukitt-mounting medium (Labonord, Templemars, France).

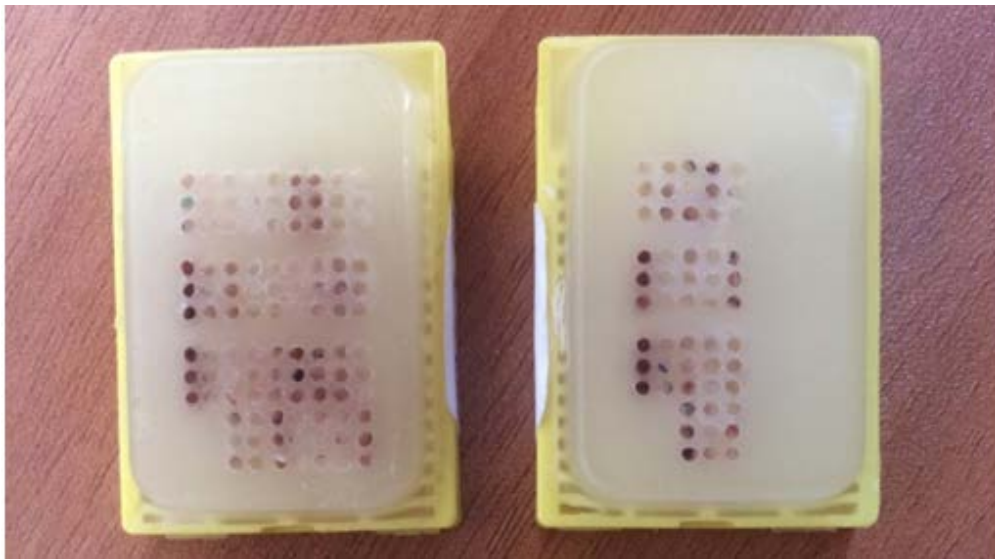
- Máy tạo khối paraffin microarray tự động Minicore Excilone được kết nối với máy tính cài sẵn phần mềm chuyên dụng từ nhà sản xuất.



Hình 2.1. Máy Minicore Excilone được kết nối với máy tính
(* Nguồn: Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Pháp)



Hình 2.2. Máy cắt Microtome Leica RM 2245
(* Nguồn: Phòng thí nghiệm Inserm U1053, Viện Sức khỏe và Nghiên cứu y học Quốc gia, Bordeaux, Pháp)



Hình 2.3. Các block paraffin chứa các micro tissues

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

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

- Giới tính: Nam, nữ
- Nhóm tuổi: < 50; 50-59; 60-69; ≥ 70
- Lý do vào viện: Đau thượng vị, xuất huyết tiêu hóa, nóng thượng vị, khó nuốt, ợ hơi/ợ chua, buồn nôn/nôn, sụt cân (Giảm $\geq 5\%$ trọng lượng cơ thể so với lúc chưa bị ung thư) [122], nguyên nhân khác.
- Triệu chứng lâm sàng: Đau thượng vị, sụt cân, chán ăn, buồn nôn và/hoặc nôn, nôn máu và/hoặc đi ngoài phân đen, khó nuốt, thiếu máu, mệt mỏi.
- Tiền sử bản thân: Đau thượng vị, viêm dạ dày, loét dạ dày, phẫu thuật cắt dạ dày (Đã có kết quả khám bệnh tại các cơ sở y tế được cấp phép của cơ quan quản lý y tế).
- Tiền sử sinh hoạt: Hút thuốc (Hút từ 1 điếu thuốc trở lên/ngày, liên tục trong ít nhất 1 tháng) [39], uống rượu (Uống rượu trung bình 47g/ngày, liên

tục trong ít nhất 6 tháng) [40], tiếp xúc kim loại nặng (Tiếp xúc với kim loại nặng thời gian từ 1 năm trở lên).

2.3.2. Đặc điểm nội soi dạ dày

- Vị trí khối u tại dạ dày:

+ Phình vị.

+ Thân vị.

+ Bờ cong lớn.

+ Bờ cong nhỏ.

+ Hang vị.

+ Môn vị.

- Hình thái khối u theo Borrmann [125]:

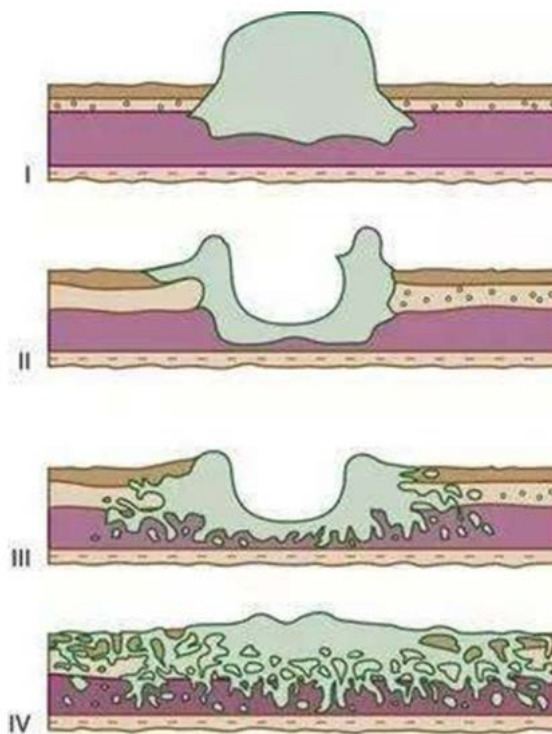
+ Borrmann type I (Dạng Polyp): Dạng polypoid (dạng lồi), UTDD tiến triển Borrmann type I thường hay gặp ở thân vị, có thể gặp ở tâm vị và hang vị. Với hình ảnh điển hình trên nội soi là tổn thương ung thư lồi vào trong lòng dạ dày, thường trên bề mặt không có loét.

+ Borrmann type II (Dạng nấm): Là dạng khối có loét, đặc điểm tổn thương là bờ ổ loét có ranh giới rõ với niêm mạc xung quanh. Đáy ổ loét gồm có tế bào ung thư hoại tử, tổ chức hạt và các nốt tân tạo. Bề mặt vùng tổn thương xung quanh ổ loét có thể thấy bất thường xung huyết đỏ.

+ Borrmann type III (Dạng loét): Dạng loét có thâm nhiễm với bờ nhám nhỏ, thường gặp trên nội soi. Đôi khi khó có thể phân biệt được tổn thương Borrmann type II hay Borrmann type III. Khi ổ loét tròn có độ sâu có khác biệt rõ với vùng thâm nhiễm thì xếp vào Borrmann type II, còn ổ loét nông, bờ không rõ, thâm nhiễm thì xếp Borrmann type III.

+ Borrmann type IV (Dạng thâm nhiễm): Năm 1926 Borrmann định nghĩa UTDD lan tỏa không có loét, không có ranh giới rõ ràng ngay cả trên bệnh phẩm sau phẫu thuật là UTDD tiến triển Borrmann type IV. Trong

trường hợp ngay cả UTDD có loét, tổn thương ung thư thâm nhiễm lan tỏa rộng cần được xem xét xếp loại như UTDD tiến triển Borrmann typ IV. Dạng thâm nhiễm lan tỏa rất dễ bỏ sót, trên nội soi có thể quan sát thấy các nếp niêm mạc phì đại, dạ dày cứng, giảm hoặc mất nhu động, bơm hơi thì thường dạ dày không giãn ra. Cần đánh giá kỹ lưỡng và sinh thiết ở những vị trí có loét hoặc trợt, trong nhiều trường hợp sinh thiết có thể âm tính mặc dù đã sinh thiết nhiều lần. Trong trường hợp nghi ngờ UTDD tiến triển Borrmann type IV nên phối hợp thêm các phương pháp chẩn đoán khác để tránh bỏ sót tổn thương có thể dẫn đến di căn phúc mạc. Đến giai đoạn muộn thì điều trị hay không đều không có kết quả.



Hình 2.4. Phân loại UTDD theo Borrmann

* Nguồn: theo Wang, L. (2018) [124]

- Kích thước khối u trên nội soi dạ dày: Tính bằng cm, đo bằng cách so sánh với kích thước của đầu snare khi mở hết cỡ dùng để lấy bệnh phẩm từ khối u dạ dày. Do kích thước dưới 2 cm về cơ bản là ung thư xâm lấn trong

niêm mạc, hơn một nửa số trường hợp tổn thương lớn hơn 5 cm là ung thư đang tiến triển nên chúng tôi chia kích thước khối u thành các nhóm [95]:

- + Nhóm I: Kích thước u < 2 cm.
- + Nhóm II: Kích thước u từ 2 đến < 5 cm.
- + Nhóm III: Kích thước u \geq 5 cm.

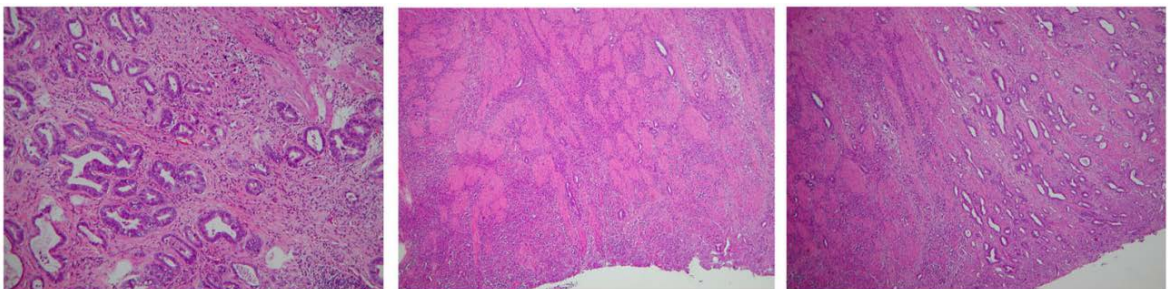
2.3.3. Đặc điểm mô bệnh học

❖ Phân loại mô bệnh học theo Lauren [30]:

+ Típ ruột (Intestinal type): Gồm những tế bào u cấu trúc thành dạng tuyến giống như các tuyến ruột.

+ Típ 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.

+ Típ hỗn hợp



Hình 2.5. Phân loại MBH UTDD theo Lauren

Thể ruột (trái), thể lan tỏa (giữa) và thể hỗn hợp (phải)

* Nguồn: theo Chen Y. C. (2016)[30]

❖ Phân loại mô bệnh học theo hệ thống phân loại của WHO 2010 [21]:

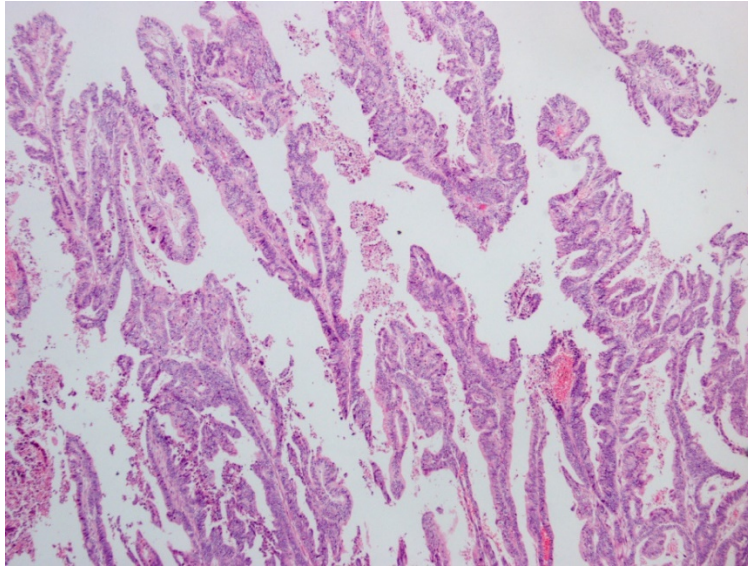
+ Ung thư biểu mô tuyến nhú (Papillary): Tế bào biểu mô tuyến phát triển tạo thành hình các tuyến nhú như ngón tay có trục liên kết.

+ Ung thư biểu mô tuyến ống (Tubular): Tế bào ung thư sắp xếp thành hình ống phân nhánh nằm trong mô liên kết.

+ Ung thư biểu mô tuyến nhầy (Mucinous): Tế bào ung thư sắp xếp gợn

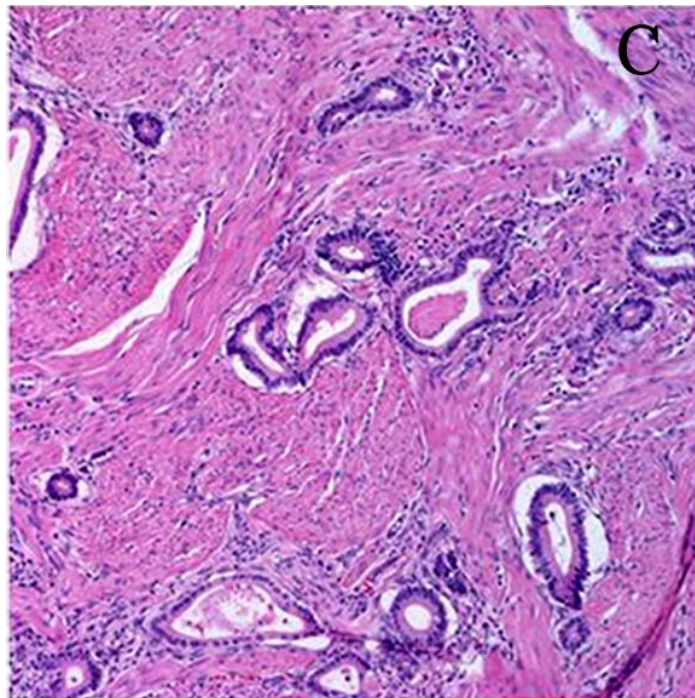
hình tuyến nằm trong chất nhầy.

+ Ung thư tế bào nhẫn (Signet-ring cell): Tế bào tiết nhầy đẩy lệch nhân về một phía tạo hình nhẫn.



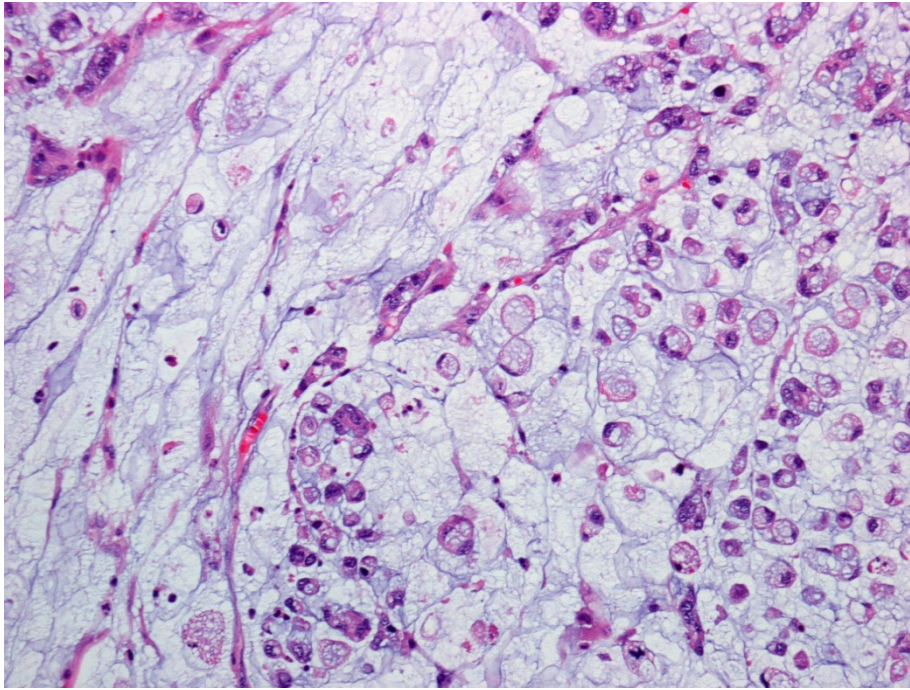
Hình 2.6. Ung thư biểu mô nhú

* Nguồn: theo Bosman F. T. (2010) [21]



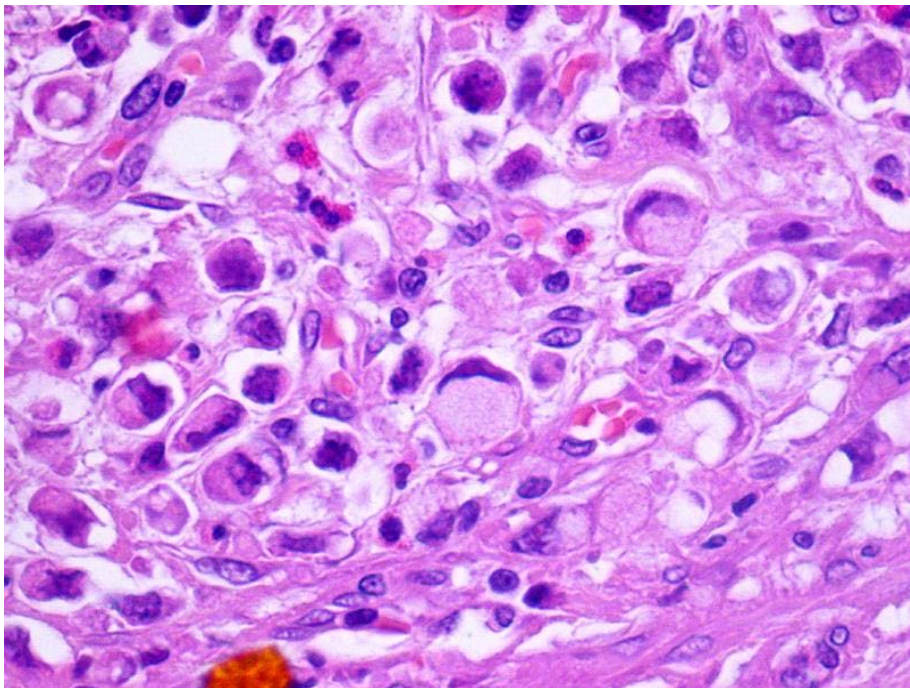
Hình 2.7. Ung thư biểu mô tuyến ống

* Nguồn: theo Bosman F. T. (2010) [21]



Hình 2.8. Ung thư biểu mô nhầy

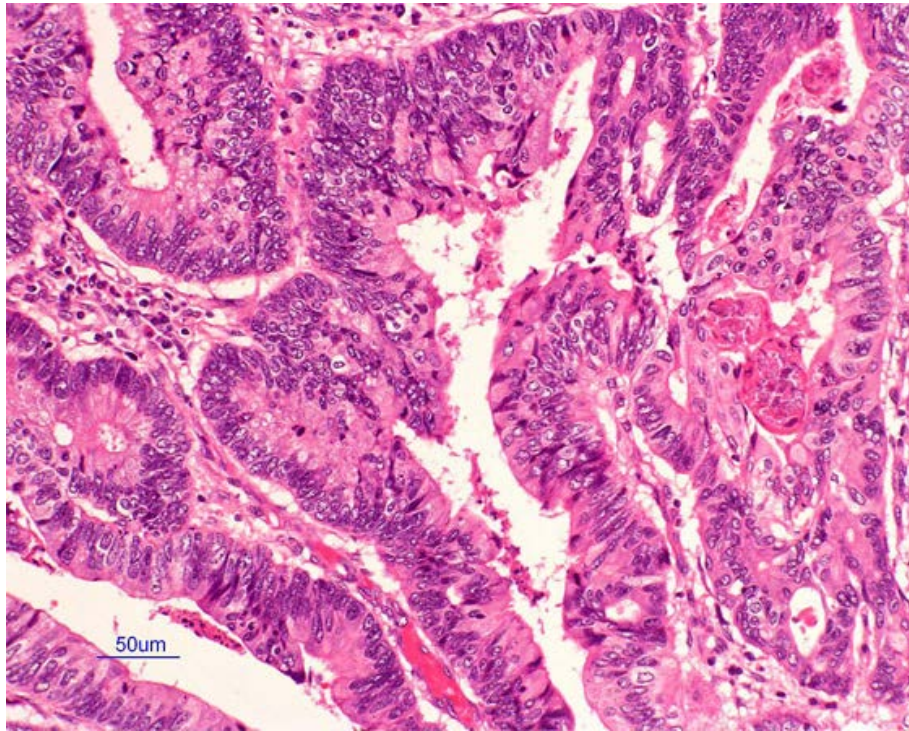
* Nguồn: theo Bosman F. T. (2010) [21]



Hình 2.9. Ung thư biểu mô nhầy

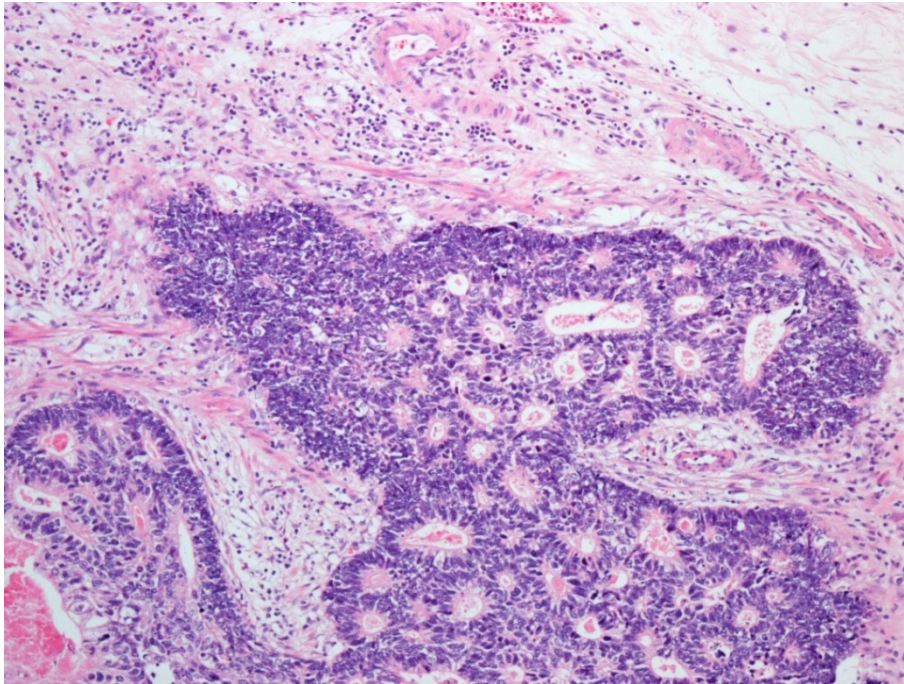
* Nguồn: theo Bosman F. T. (2010) [21]

- ❖ Phân loại mô bệnh học theo mức độ biệt hóa theo WHO:
 - 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 tốt và biệt hóa kém.
 - Thể biệt hóa cao: Gồm các cấu trúc tuyến điển hình giống với biểu mô ruột dị sản.



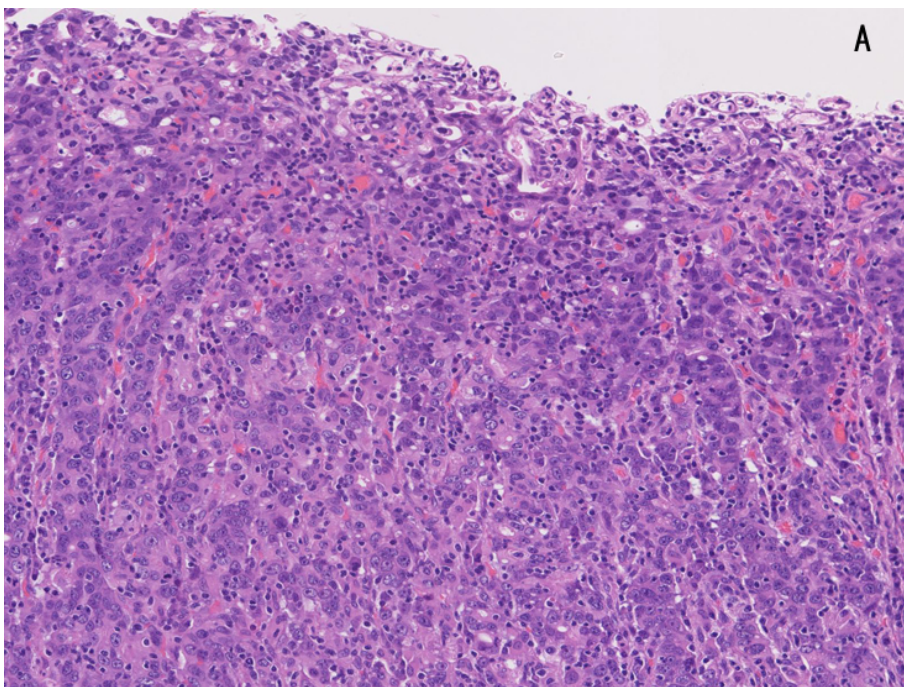
Hình 2.10. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao

* Nguồn: theo *Bosman F. T. (2010)* [21]



Hình 2.11. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa

* Nguồn: theo Bosman F. T. (2010) [21]



Hình 2.12. Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa thấp

* Nguồn: theo Bosman F. T. (2010) [21]

❖ Chẩn đoán giai đoạn TNM: Theo hệ thống AJCC lần thứ 7 [103].

Bảng 2.1. Các giai đoạn TNM UTDD

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 có 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 cơ
T3	Khối u xâm lấn lớp dưới thanh mạc
T4	Khối u xâm lấn lớp thanh mạc hoặc tới cấu trúc lân cận
T4a	Khối u xâm lấn lớp thanh mạc
T4b	Khối u xâm lấn vào cấu trúc kế cận
N	Hạch bạch huyết vùng
NX	Không thể đánh giá được hạch bạch huyết vùng
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn 1-2 hạch bạch huyết vùng
N2	Di căn 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 ≥ 16 hạch bạch huyết vùng
M	Di căn xa
MX	Tình trạng di căn xa không rõ
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa

Bảng 2.2. Giai đoạn bệnh UTDD

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	M0
II			
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
III			
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0-1	M0
	T4a	N2	M0
	T3a	N3	M0
IIIC	T4b	N2-3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

2.3.4. Sự biểu hiện của các dấu ấn HMMD

- Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn HER2 trong mẫu ung thư và mẫu đối chứng 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 [19]

(0) – Âm tính : <math><10\%</math> số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

(1+) – Âm tính: $\geq 10\%$ số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu nhạt ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

(2+) – Dương tính: $\geq 10\%$ 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+) – Dương tính: $\geq 10\%$ 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.

- Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn CD44 trong mẫu ung thư và mẫu đối chứng theo các mức độ: Âm tính, dương tính [34]:

(-): $\leq 25\%$ tế bào bắt màu nâu ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

(+): $> 25\%$ tế bào bắt màu nâu ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

- Đánh giá mức độ biểu hiện của dấu ấn ALDH trong mẫu ung thư và mẫu đối chứng theo các mức độ: Âm tính, dương tính [67]:

(-): $\leq 10\%$ số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

(+): $> 10\%$ số tế bào được nhuộm HMMD có bắt màu nâu ở toàn bộ vi trường của tiêu bản.

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

2.4.1. 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.

2.4.2. Nội soi dạ dày có sinh thiết

* Chuẩn bị

- Người thực hiện: 01 bác sĩ và 01 điều dưỡng thành thạo kỹ thuật sinh thiết niêm mạc ống tiêu hoá qua nội soi.

- Phương tiện:

+ 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 cắt đốt và quang đông: sử dụng máy đốt điện cao tần với phương thức cắt đốt đặc biệt (ENDOCUT mode) và quang đông.

+ Máy hút.

+ Hệ thống water+jet để bơm rửa trong quá trình nội soi.

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

+ Họng cấp oxy, máy hút, monitor theo dõi bệnh nhân.

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

+ Kim tiêm cầm máu.

+ khay quả đậu: 01 cái.

+ Ngáng miệng có dây buộc: 01 cái.

+ Lọ đựng bệnh phẩm.

+ Chất bôi trơn đầu máy soi KY: 01 tuýp.

+ Bàn thủ thuật: 01 cái.

+ Áo thủ thuật, mũ giấy, khẩu trang y tế: 02 bộ.

- + Găng tay khám: 02 đôi.
- + Xilanh 50ml: 01 cái; 10ml: 01 cái; 05ml: 01 cái.
- + Nước muối sinh lý chai 500ml: 01 chai.
- + Thuốc gây tê vùng họng: Xylocain 2% hoặc Lidocain 10%.
- + Khăn sạch cho bệnh nhân: 01 cái.
- + Thuốc nhuộm màu để phát hiện tổn thương nhỏ: Xanh metylen, indigo carmin, lugol...
- + 01 bát đựng nước sạch, 01 bát đựng nước pha Cidezyme, 01 bát đựng dung dịch simethicon, 01 bát đựng cồn.
- + Hộp chống sốc và phương tiện hồi sức cấp cứu khác.
- + Ống đựng có dung dịch Formol để cố định bệnh phẩm.
- Người bệnh:
 - + Nhịn ăn tối thiểu 6 giờ trước khi nội soi.
 - + Người bệnh được giải thích về thủ thuật nội soi trước.
 - + 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.

*** Các bước nội soi sinh thiết**

- 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 2 cung răng và bảo người bệnh ngậm chặt. Hướng dẫn bệnh nhân thả lỏng người, hít thở đều qua mũi.
- Đưa máy soi qua miệng, họng vào thực quản, dạ dày, xuống tá tràng bơm hơi và quan sát. Có thể cần bơm nước làm sạch nhầy bọt ở các vùng cần quan sát, hút sạch dịch trong thực quản và dạ dày.
- Quan sát kỹ tất cả các vùng của dạ dày, hành tá tràng xuống tận DII tá tràng để tránh bỏ sót tổn thương. Thứ tự quan sát: thực quản-tâm vị-thân vị-

hang vị-môn vị-hành tá tràng-DII tá tràng, sau đó rút đèn soi ra hang vị bơm hơi căng, điều khiển núm up-down để quan sát bờ cong nhỏ, soi quặt ngược quan sát phình vị và phân đứng bờ cong nhỏ.

- Nếu phát hiện 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.

- Đưa kim sinh thiết qua kênh thủ thuật, quan sát trên màn hình, 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 giật ngược lại dây sinh thiết để cắt lấy bệnh phẩm.

- Vị trí sinh thiết đối với ổ loét là niêm mạc rìa xung quanh ổ loét, đối 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. Trường hợp khó, nên phối hợp với các kỹ thuật hình ảnh nội soi (tùy thuộc thể hệ máy soi) như NBI, FICE hoặc nhuộm màu bằng thuốc nhuộm để xác định chính xác vị trí sinh thiết.

- Chú ý khi rút ống soi cần rút từ từ và quan sát trên đường rút ống, hút bớt hơi dạ dày.

- Bệnh phẩm được cố định vào ống có chứa Formol 20% đậm trung tính.

- Làm biên bản, in kết quả, ký tên và trả cho người bệnh.

- Điều dưỡng vệ sinh khử khuẩn ống soi theo quy trình khuyến cáo.

- Quá trình nội soi sinh thiết được thực hiện tại tại khoa Thăm dò chức năng, bệnh viện K.

2.4.3. Phẫu thuật cắt u và cách xử lý mẫu mô u

- Bệnh phẩm ung thư biểu mô tuyến dạ dày 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 xét nghiệm Inserm U1053 (Đơn vị nghiên cứu *Helicobacter pylori* và UTDD), Viện Sức khoẻ và Nghiên cứu Y học, Bordeaux, Pháp. Tiến hành các xét nghiệm mô bệnh học, hoá mô miễn dịch đối với HER2, CD44 và ALDH. Quá trình phân tích và phiên giải kết quả được thực hiện bởi các chuyên gia của phòng xét nghiệm Inserm U1053. Quá trình xét nghiệm có sự hỗ trợ của GS. Christine Varon (Giáo sư về Sinh học Tế bào và UTDD).

2.4.4. Phương pháp phân tích MBH và HMMD tại Pháp

❖ Phân tích mô bệnh học:

- Kỹ thuật: Tiến hành cắt nhiều lát trên bệnh phẩm lấy từ khối u dạ dày. Phân tích mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm HE thường quy.

- Đọc kết quả trên tiêu bản nhuộm HE: Tiêu bản nhuộm HE được soi và chụp ảnh dưới kính hiển vi quang học, ở độ phóng đại 10 - 40 lần để chẩn đoán và phân tít mô bệnh học theo phân loại của WHO. Chọn khối nén với tiêu bản tương ứng có đầy đủ tế bào lành và tế bào UTDD để sau đó tiến hành nhuộm HMMD.

❖ Phân tích HMMD:

- Kỹ thuật: Hoá mô miễn dịch được nhuộm bằng tay với các dấu ấn HER2, CD44 và ALDH theo phương pháp ABC tiêu chuẩn gồm các bước sau:

*** Các bước kỹ thuật xét nghiệm HMMD:**

- + Cắt khối mô đúc trong paraffin thành các lát cắt có độ dày 3-5 μm .
- + Đặt lát cắt lên các lam kính đã có sẵn nước và lam kính luôn được đặt trên tấm ổn nhiệt có nhiệt độ 37°C.
- + Chuyển tiêu bản sang tủ ấm 56°C qua đêm.
- + Bộc lộ kháng nguyên bằng cách ủ ở bề ổn nhiệt nước ở nhiệt độ 96°C trong đệm citrat pH 6,0 trong 5 phút.

- + Để nguội tiêu bản trong 20 phút, rửa bằng vòi xịt nước cất 2 lần \times 5 phút.
- + Khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch H₂O₂ 3% \times 5 phút.
- + Rửa tiêu bản bằng dung dịch Tris+Buffer+Saline (TBS) pH 7,6 \times 5 phút.
- + Khử các protein không đặc hiệu bằng albumin huyết thanh bò (BSA Bovin SerumAlbumine \times 5 phút.
- + Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút, luôn giữ tiêu bản trong khay ẩm. Phủ kháng thể thứ 1 kháng kháng nguyên trong 60 phút.
- + Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút bằng bình xịt nhẹ.
- + Phủ kháng thể thứ 2 gắn Biotin trong 30 phút.
- + Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút.
- + Phủ phức hợp Avidin+Biotin trong 30 phút.
- + Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần \times 5 phút.
- + Phủ dung dịch Diamino Benzidin (DAB) trong 10 phút.
- + Rửa tiêu bản dưới vòi nước chảy trong 5 phút.
- + Nhuộm Hematoxyline trong 5 giây.
- + Khử nước, làm sạch tiêu bản, gắn lam men, đọc kết quả trên kính hiển vi quang học.

*** *Phiên giải kết quả xét nghiệm hóa mô miễn dịch:***

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.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm 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) 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 $p \leq 0,05$.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Các phương pháp chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân UTBMTDD đã được thông qua Hội đồng Khoa học của Bệnh viện K, được ký duyệt công nhận và cho phép triển khai tại bệnh viện. Trước khi chỉ định phẫu thuật cắt u dạ dày cho bệnh nhân, hồ sơ được hội chẩn thống nhất trong tiểu ban ung thư tiêu hóa giữa khoa Nội tiêu hóa và khoa Ngoại tiêu hóa, Bệnh viện K để chọn lựa phương pháp điều trị trên từng trường hợp cụ thể.

Sơ đồ nghiên cứu

Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm máu, nội soi sinh thiết, xét nghiệm mô bệnh học xác định UTBMTDD.

Bệnh nhân UTBMTDD được phẫu thuật cắt u dạ dày.
Lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm HMMD HER2, CD44, ALDH.

- Mô tả đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học; biểu hiện của HER2, CD44, ALDH.
- Phân tích mối liên quan giữa HER2, CD44, ALDH và các yếu tố.

Kết luận

- Sự biểu hiện của HER2, CD44, ALDH.
- Mối liên quan của HER2, CD44, ALDH với đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học UTBMTDD.

CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 107 bệnh nhân UTBMTDD chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

3.1. Một số đặc điểm và sự biểu hiện dấu ấn HMMD của bệnh nhân

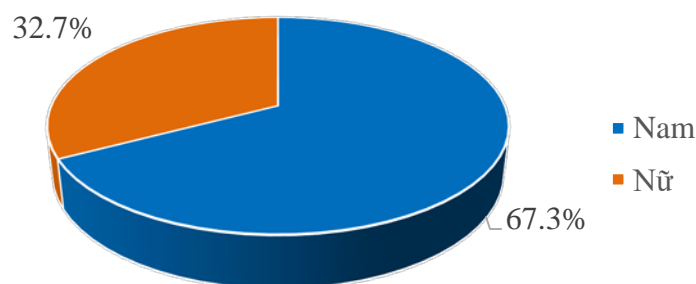
3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân

3.1.1.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Tuổi, giới

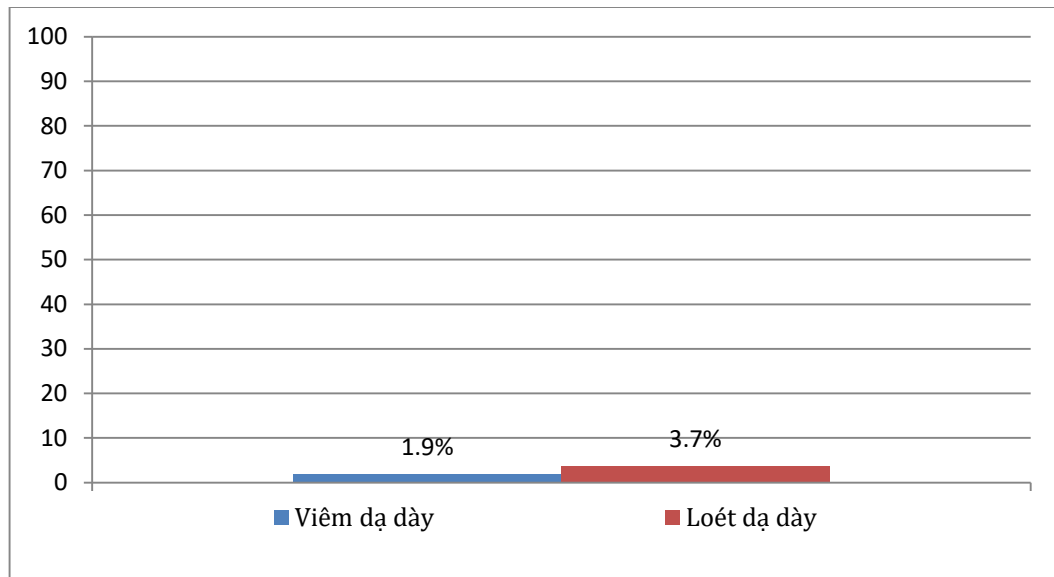
Giới \ Tuổi	Nam		Nữ	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
< 50	13	18,1	12	34,3
50-59	30	41,7	9	25,7
60-69	19	26,3	12	34,3
≥ 70	10	13,9	2	5,7
Tổng số	72	100	35	100
Tuổi trung bình	57,31 ± 10,56		54,57 ± 11,34	

Nhận xét: Tỷ lệ UTBMTDD ở nam gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 50-59, chiếm tỷ lệ 41,7%.



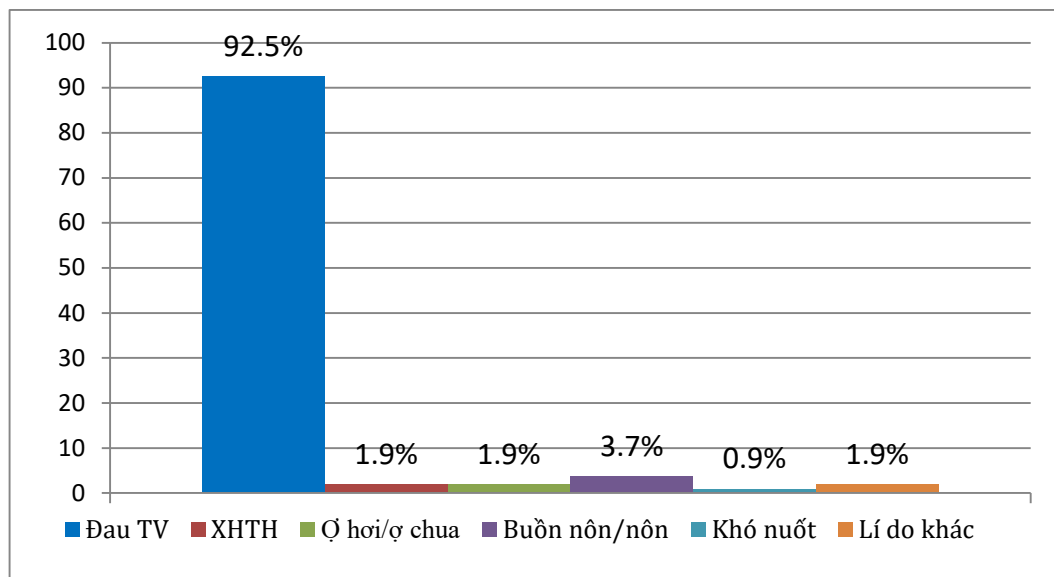
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ về giới

Nhận xét: Tỷ lệ UTBMTDD ở nam chiếm 67,3% cao hơn so với ở nữ.



Biểu đồ 3.2. Tiền sử bệnh lý dạ dày

Nhận xét: Tiền sử bệnh nhân loét dạ dày có tỷ lệ cao hơn so với viêm dạ dày, lần lượt là 3,7% và 1,9%.



Biểu đồ 3.3. Lý do vào viện của các bệnh nhân UTDD

Nhận xét: Lý do vào viện thường gặp nhất là đau thượng vị có tỷ lệ 92,5%. Các lý do vào viện khác chiếm tỷ lệ thấp.

3.1.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Tần suất	Tỷ lệ %
Đau bụng thượng vị	101	94,4
Sụt cân	28	26,2
Chán ăn	19	17,8
Buồn nôn và/hoặc nôn	12	11,2
Nôn máu và/hoặc đi ngoài phân đen	11	10,3
Khó nuốt	1	0,9
Thiếu máu	4	3,7
Mệt mỏi	5	4,7

Nhận xét: 94,4% các bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu này có triệu chứng đau thượng vị, tiếp theo sụt cân có tỷ lệ 26,2%, các triệu chứng khác có tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 3.3. Thói quen sinh hoạt

Thói quen sinh hoạt	Tần suất	Tỷ lệ %
Hút thuốc	25	23,4
Uống rượu	25	23,4
Tiếp xúc kim loại nặng	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân UTDD có thói quen hút thuốc và uống rượu đều chiếm 23,4%.

3.1.1.3. Đặc điểm nội soi

Bảng 3.4. Đặc điểm khối u trên hình ảnh nội soi

Đặc điểm khối u trên nội soi		Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
Vị trí	Thân vị	11	10,3
	Bờ cong lớn	3	2,8
	Bờ cong nhỏ	35	32,7
	Hang vị	47	43,9
	Môn vị	11	10,3
Hình thái	Dạng polyp	0	0
	Dạng nấm	0	0
	Dạng loét	92	86,0
	Dạng thâm nhiễm	15	14,0
Nhóm kích thước	< 2 cm	8	7,4
	2-< 5 cm	68	63,6
	≥ 5 cm	31	29,0

Nhận xét: - Bệnh nhân UTBMTDD có vị trí u thường gặp nhất là ở hang vị với tỷ lệ 43,9%, tiếp theo là ở bờ cong nhỏ có tỷ lệ 32,7%. Các vị trí khác như thân vị, môn vị và bờ cong lớn lần lượt có tỷ lệ thấp hơn.

- UTBMTDD dạng loét có tỷ lệ 86,0%, cao hơn so với dạng thâm nhiễm có tỷ lệ 14,0%.

- Kích thước tổn thương trên nội soi thường gặp nhất từ 2-< 5 cm có tỷ lệ 63,6%, tiếp theo đến nhóm kích thước ≥ 5 cm có tỷ lệ 29,0%, rồi đến nhóm kích thước < 2 cm có tỷ lệ 7,4%.

3.1.1.4. Phân tít mô bệnh học

Bảng 3.5. Phân loại mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu

Tít mô bệnh học		Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
Phân loại theo Lauren	Thể ruột	78	72,9
	Thể lan tỏa	29	27,1
Phân loại theo WHO	Thể tuyến nhú	7	6,5
	Thể tuyến ống	60	56,1
	Thể tuyến nhày	12	11,2
	Thể tế bào nhẵn	28	26,2
Độ biệt hóa theo WHO	Biệt hóa thấp	66	61,7
	Biệt hóa vừa	38	35,5
	Biệt hóa cao	3	2,8

Nhận xét: - Theo hệ thống phân loại của Lauren, thể ruột chiếm tỷ lệ cao hơn với 72,9% và có 27,1% số trường hợp UTDD là thể lan tỏa.

- Theo hệ thống phân loại của WHO, thể tuyến ống có tỷ lệ cao nhất với 56,1%, tiếp đến là thể tế bào nhẵn 26,2%. Các thể ung thư khác gồm thể nhày 11,2%, thể tuyến nhú 6,5%.

- Theo phân độ biệt hóa WHO thể biệt hóa thấp có tỷ lệ cao nhất với 61,7%, tiếp đến là thể biệt hóa vừa chiếm 35,5% và cuối cùng là thể biệt hóa cao chiếm 2,8%.

3.1.1.5. Giai đoạn bệnh TNM và phân nhóm giai đoạn

Bảng 3.6. Phân loại TNM của UTBMTDD

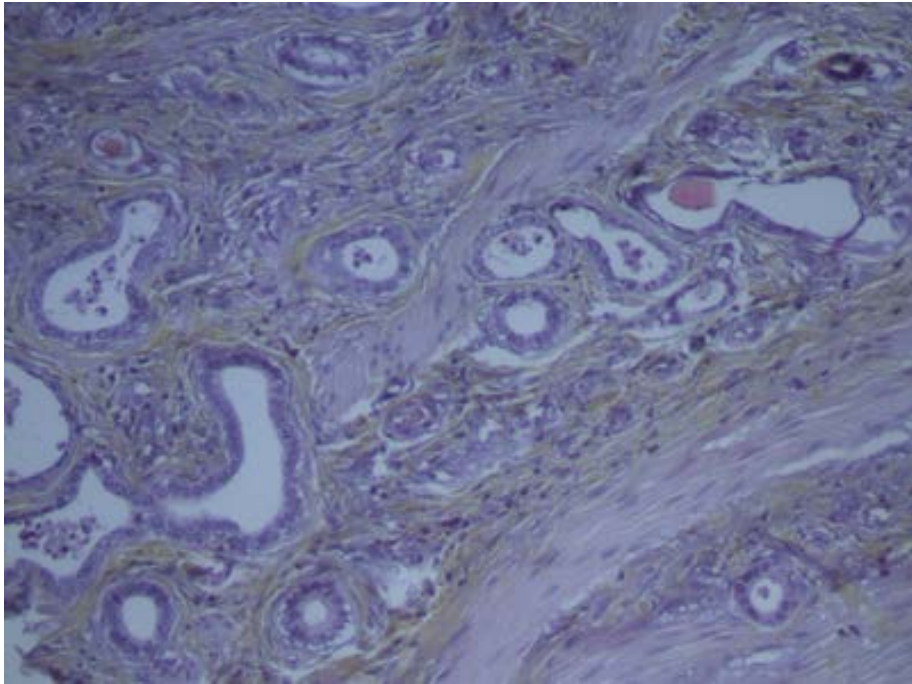
Giai đoạn		Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
Giai đoạn khối u (T)	T1	2	1,8
	T2	14	13,1
	T3	22	20,6
	T4a	52	48,6
	T4b	17	15,9
Giai đoạn hạch (N)	N0	35	32,7
	N1	31	29,0
	N2	30	28,0
	N3	11	10,3
Giai đoạn di căn (M)	M0	97	90,7
	M1	10	9,3
Giai đoạn	Giai đoạn I	11	10,3
	Giai đoạn II	33	30,8
	Giai đoạn III	53	49,5
	Giai đoạn IV	10	9,4

Nhận xét:-Giai đoạn khối u T4a có 48,6% trường hợp bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất, 20,6% số bệnh nhân ở giai đoạn T3, T1 có tỷ lệ thấp nhất với 1,8%.

- Giai đoạn hạch N0 có tỷ lệ cao nhất với 32,7%, thấp nhất là N3 với 10,3%.

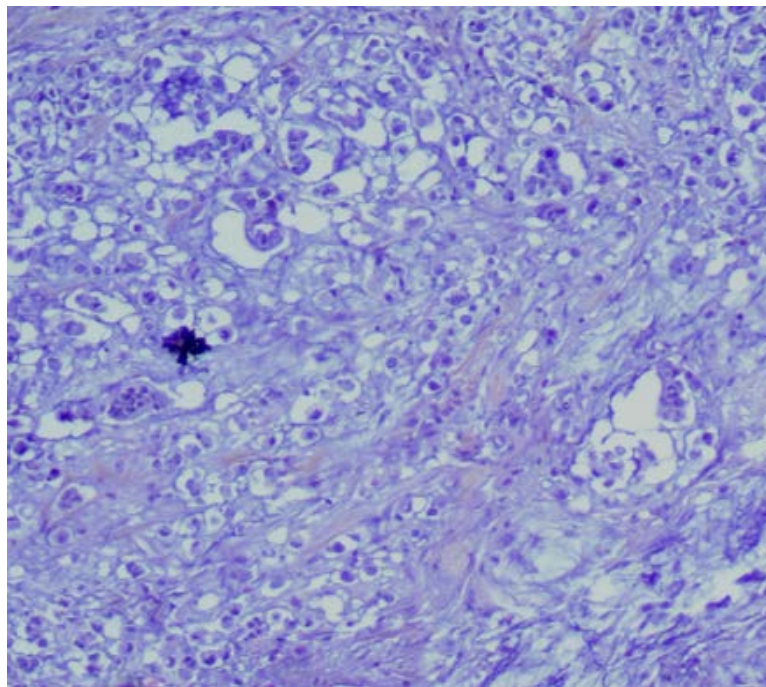
- Giai đoạn di căn xa có 90,7% là M0, có 9,3% là giai đoạn M1.

- UTBMTDD giai đoạn III có tỷ lệ cao nhất là 49,5%, tiếp theo là giai đoạn II có tỷ lệ 30,8%.



Hình 3.1. UTBMTDD thể ruột (theo Lauren) /thể tuyến ống (theo WHO)

(* Nguồn: BN Bùi Văn Ch. BANC số 7)



Hình 3.2. UTBMTDD thể lan tỏa (theo Lauren)/ thể tế bào nhũn (theo WHO)

(* Nguồn: BN Phạm Văn N. BANC số 26)

3.1.2. Sự biểu hiện của dấu ấn HER2, CD44 và ALDH

3.1.2.1. Sự biểu hiện của dấu ấn miễn dịch HER2

Bảng 3.7. Sự biểu hiện HER2 trong UTBMTDD

Biểu hiện HER2	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %	Mức độ biểu hiện	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
Âm tính	79	73,8	0	60	56,1
			1 +	19	17,8
Dương tính	28	26,2	2 +	16	15,0
			3 +	12	11,2

Nhận xét:-Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện HER2 ở mức 1+ chiếm 17,8%, mức 2+ là 15,0% và 3+ chiếm tỷ lệ 11,2%.

- Tỷ lệ bệnh nhân HER2 dương tính là 26,2%, bệnh nhân âm tính với HER2 là 73,8%.

3.1.2.2. Sự biểu hiện của dấu ấn miễn dịch CD44

Bảng 3.8. Sự biểu hiện CD44 trong UTBMTDD

Biểu hiện CD44	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
Âm tính	35	32,7
Dương tính	72	67,3

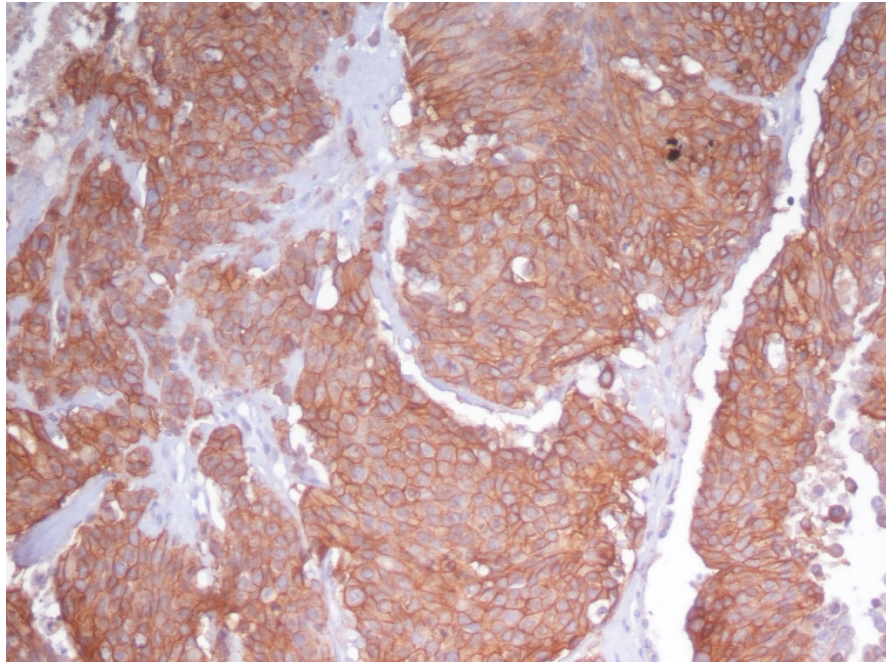
Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có CD44 dương tính chiếm 67,3%, tỷ lệ âm tính là 32,7%.

3.1.2.3. Sự biểu hiện của dấu ấn miễn dịch ALDH

Bảng 3.9. Sự biểu hiện ALDH trong UTBMTDD

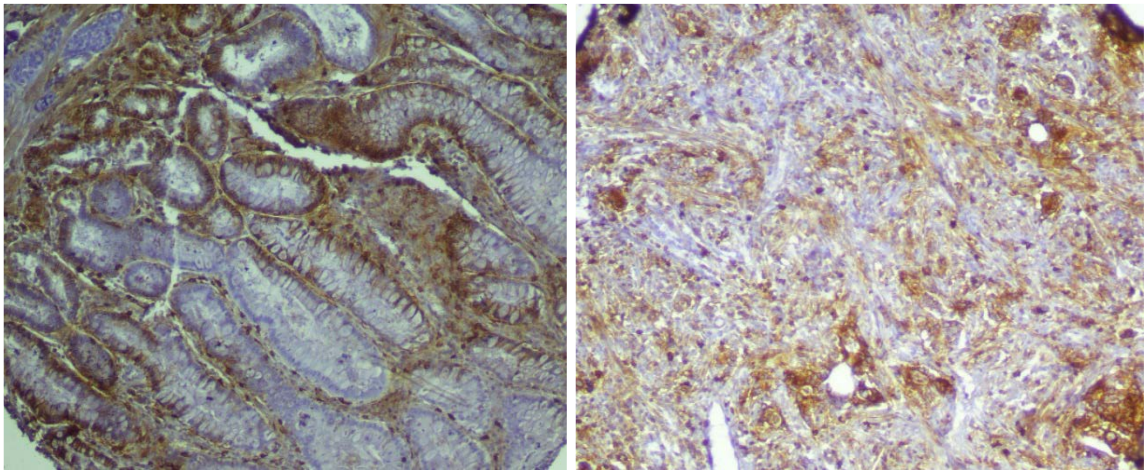
Biểu hiện ALDH	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
Âm tính	40	37,4
Dương tính	67	62,6

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có ALDH dương tính chiếm 62,6%, tỷ lệ âm tính là 37,4%.



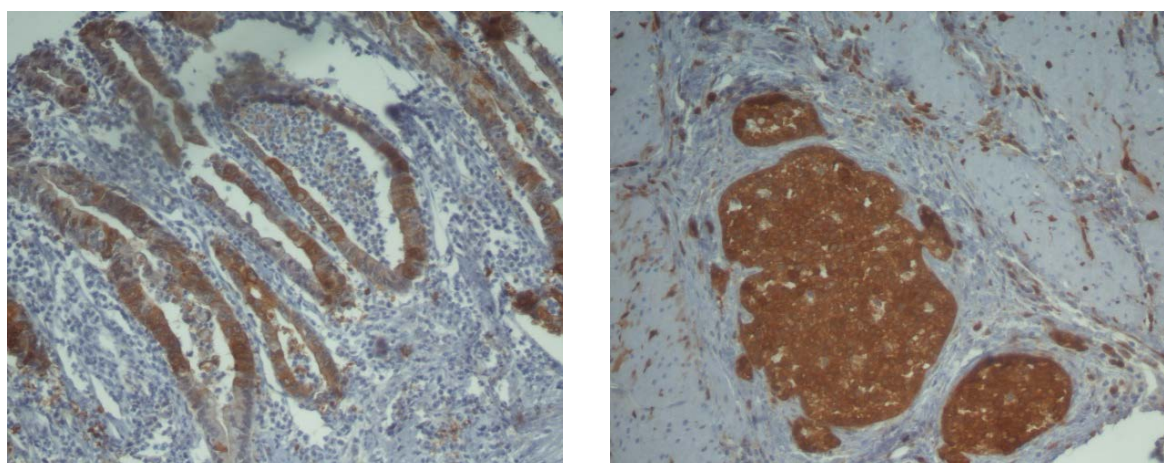
Hình 3.3. Sự biểu hiện HER2 (3+) trên mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô dạ dày

(* Nguồn: BN Đinh Thị Tr. BANC số 16)



Hình 3.4. Sự biểu hiện CD44 trên mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô dạ dày
Sự biểu hiện của CD44 ở thể ống nhỏ (trái) và thể tế bào nhẵn (phải)

(* Nguồn: BN Tống Văn C. BANC số 24)



Hình 3.5. Sự biểu hiện ALDH trên mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô dạ dày
Sự biểu hiện của ALDH ở thể ống nhỏ (trái) và thể tế bào nhẵn (phải)

(* Nguồn: BN Bùi Đức T. BANC số 34)

3.1.2.4. Đồng biểu hiện của HER2, CD44 và ALDH

Bảng 3.10. Đồng biểu hiện của dấu ấn HER2 và CD44 trong UTBMTDD

Biểu hiện HER2 \ Biểu hiện CD44	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Âm tính	24	22,4	11	10,3	0,388
Dương tính	55	51,4	17	15,9	

Nhận xét: Có 15,9% số trường hợp đồng biểu hiện CD44 và HER2. Có 10,3% bệnh nhân chỉ dương tính với HER2 mà âm tính với CD44. Có 51,4% bệnh nhân chỉ dương tính với CD44 mà âm tính với HER2 ($p > 0,05$).

Bảng 3.11. Đồng biểu hiện của dấu ấn HER2 và ALDH trong UTBMTDD

Biểu hiện HER2 \ Biểu hiện ALDH	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Âm tính	32	29,9	8	7,5	0,262
Dương tính	47	43,9	20	18,7	

Nhận xét: Có 18,7% số trường hợp đồng biểu hiện ALDH và HER2. Có 7,5% bệnh nhân chỉ dương tính với HER2 mà âm tính với ALDH. Có 43,9% bệnh nhân chỉ dương tính với ALDH mà âm tính với HER2 ($p>0,05$).

Bảng 3.12. Đồng biểu hiện của dấu ấn CD44 và ALDH trong UTBMTDD

Biểu hiện CD44 \ Biểu hiện ALDH	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Âm tính	15	14,0	25	23,4	0,415
Dương tính	20	18,7	47	43,9	

Nhận xét: Có 43,9% số trường hợp đồng biểu hiện ALDH và CD44. Có 23,4% bệnh nhân chỉ dương tính với CD44 mà âm tính với ALDH. Có 18,7% bệnh nhân chỉ dương tính với ALDH mà âm tính với CD44 ($p>0,05$).

Bảng 3.13. Đồng biểu hiện của cả 3 dấu ấn HER2, CD44 và ALDH

Số dấu ấn	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %	Dấu ấn biểu hiện đồng thời	Số lượng (n=107)	Tỷ lệ %
0 dấu ấn	13	12,1		13	12,1
1 dấu ấn	32	29,9	HER2	2	1,9
			CD44	19	17,8
			ALDH	11	10,3
2 dấu ấn	51	47,7	HER2, CD44	6	5,6
			HER2, ALDH	9	8,4
			CD44, ALDH	36	33,6
3 dấu ấn	11	10,3	HER2, CD44, ALDH	11	10,3

Nhận xét: Tỷ lệ biểu hiện một dấu ấn đơn độc là 29,9%. Hai dấu ấn biểu hiện đồng thời chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,7%. Tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả HER2, CD44 và ALDH là 10,3%.

3.2. Mối liên quan giữa HER2, CD44 và ALDH với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.2.1. Mối liên quan giữa HER2 với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 3.14. Sự biểu hiện của HER2 theo triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng \ Biểu hiện HER2	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Đau thượng vị (n=101)	75	74,3	26	25,7	0,681
Sụt cân (n=28)	25	89,3	3	10,7	0,030
Chán ăn (n=19)	14	73,7	5	26,3	0,987
Buồn nôn/nôn (n=12)	10	83,3	2	16,7	0,427
Nôn máu/phân đen (n=11)	9	81,8	2	18,2	0,525
Khó nuốt (n=1)	1	100	0	0	0,550
Thiếu máu (n=4)	4	100	0	0	0,225
Mệt mỏi (n=5)	4	80,0	1	20,0	0,748

Nhận xét:- Bệnh nhân có triệu chứng chán ăn có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao nhất với 26,3%, bệnh nhân có triệu chứng khó nuốt và thiếu máu có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 0%.

- Tỷ lệ bệnh nhân sụt cân có biểu hiện HER2 là 10,7%, có sự khác biệt về biểu hiện HER2 theo triệu chứng sụt cân, $p < 0,05$.

Bảng 3.15. Sự biểu hiện của HER2 theo vị trí khối u

Biểu hiện HER2 Vị trí u	Âm tính		Dương tính		p
	n = 79	%	n = 28	%	
Thân vị	8	10,1	3	10,7	0,415
Bờ cong lớn	3	3,8	0	0	
Bờ cong nhỏ	23	29,1	12	42,9	
Hang vị	35	44,3	12	42,9	
Môn vị	10	12,7	1	3,6	

Nhận xét:-Trong các bệnh nhân có biểu hiện HER2 u ở bờ cong nhỏ và hang vị có tỷ lệ cao nhất với 42,9%.

- Tiếp theo là u ở thân vị có tỷ lệ biểu hiện HER2 là 10,7%, bệnh nhân có u ở môn vị có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 3,6%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo vị trí khối u, $p > 0,05$.

Bảng 3.16. Sự biểu hiện của HER2 theo kích thước khối u trên nội soi

Biểu hiện HER2 Kích thước u	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
< 2 cm	7	8,9	1	3,6	0,635
2-< 5 cm	50	63,3	18	64,3	
≥ 5 cm	22	27,8	9	32,1	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u kích thước từ 2-< 5 cm có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao nhất với 64,3%.

- Tiếp theo là u kích thước ≥ 5 cm có tỷ lệ biểu hiện HER2 là 32,1%, bệnh nhân có u kích thước < 2 cm có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 3,6%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo kích thước khối u trên nội soi, $p > 0,05$.

Bảng 3.17. Sự biểu hiện của HER2 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren

Biểu hiện HER2 Lauren	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thể ruột	53	67,1	25	89,3	0,023
Thể lan tỏa	26	32,9	3	10,7	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u thể ruột có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao hơn với 89,3%, bệnh nhân có u thể lan tỏa có tỷ lệ biểu hiện thấp hơn với 10,7%.

- Có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren, $p < 0,05$.

Bảng 3.18. Sự biểu hiện của HER2 theo đặc điểm mô bệnh học WHO

Biểu hiện HER2 WHO	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thể tuyến nhú	6	7,6	1	3,6	0,027
Thể tuyến ống	28	48,1	22	78,6	
Thể tuyến nhầy	9	11,4	3	10,7	
Thể tế bào nhân	26	32,9	2	7,1	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u thể tuyến ống có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao nhất với 78,6%.

- Tiếp theo là u thể tuyến nhầy có tỷ lệ biểu hiện HER2 là 10,7%, bệnh nhân có u thể tuyến nhú có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 3,6%.

- Có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p < 0,05$.

Bảng 3.19. Sự biểu hiện của HER2 theo độ biệt hóa

Biểu hiện HER2 Biệt hóa	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Biệt hóa thấp	52	65,8	14	50,0	0,334
Biệt hóa vừa	25	31,6	13	46,4	
Biệt hóa cao	2	2,6	1	3,6	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao nhất với 50,0%, tiếp theo là u biệt hóa vừa có tỷ lệ biểu hiện HER2 là 46,4%, bệnh nhân có u biệt hóa cao có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 3,6%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo độ biệt hóa, $p > 0,05$.

Bảng 3.20. Sự biểu hiện của HER2 theo giai đoạn bệnh

Biểu hiện HER2 Giai đoạn	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Giai đoạn I	9	11,4	2	7,1	0,329
Giai đoạn II	25	31,6	8	28,6	
Giai đoạn III	40	50,6	13	46,4	
Giai đoạn IV	5	6,4	5	17,9	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u giai đoạn III có tỷ lệ biểu hiện HER2 cao nhất với 46,4%, bệnh nhân có u giai đoạn I có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 7,1%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo giai đoạn bệnh, $p > 0,05$.

3.2.2. Mối liên quan giữa CD44 với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.21. Sự biểu hiện của CD44 theo triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện CD44 Triệu chứng	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Đau thượng vị (n=101)	32	31,7	69	68,3	0,353
Sụt cân (n=28)	6	21,4	22	78,6	0,139
Chán ăn (n=19)	4	21,1	15	78,9	0,232
Buồn nôn/nôn (n=12)	3	25,0	9	75,0	0,546
Nôn máu/phân đen (n=11)	4	36,4	7	63,6	0,785
Khó nuốt (n=1)	1	100	0	0	0,150
Thiếu máu (n=4)	1	25,0	3	75,0	0,738
Mệt mỏi (n=5)	3	60,0	2	40,0	0,183

Nhận xét: Bệnh nhân có triệu chứng chán ăn có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao nhất với 78,9%, bệnh nhân có triệu chứng khó nuốt có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 0%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo các triệu chứng lâm sàng, $p > 0,05$.

Bảng 3.22. Sự biểu hiện của CD44 theo vị trí khối u

CD44 Vị trí u	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thân vị	4	11,4	7	9,7	0,996
Bờ cong lớn	1	2,9	2	2,8	
Bờ cong nhỏ	11	31,4	24	33,3	
Hang vị	15	42,9	32	44,4	
Môn vị	4	11,4	7	9,7	

Nhận xét:-Trong các bệnh nhân có biểu hiện CD44 u ở hang vị có tỷ lệ cao nhất với 44,4%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo vị trí khối u, $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Sự biểu hiện của CD44 theo kích thước khối u trên nội soi

CD44 Kích thước u	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
< 2 cm	1	2,9	7	9,8	0,109
2-< 5 cm	27	77,1	41	56,9	
≥ 5 cm	7	20,0	24	33,3	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u kích thước từ 2-< 5 cm có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao nhất với 56,9%.

- Tiếp theo là u kích thước ≥ 5 cm có tỷ lệ biểu hiện CD44 là 33,3%, bệnh nhân có u kích thước < 2 cm có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 9,8%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo kích thước khối u trên nội soi, $p > 0,05$.

Bảng 3.24. Sự biểu hiện của CD44 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren

CD44 Lauren	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thể ruột	27	77,1	51	70,8	0,491
Thể lan tỏa	8	22,9	21	29,2	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u thể ruột có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao hơn với 70,8%, bệnh nhân có u thể lan tỏa có tỷ lệ biểu hiện thấp hơn với 29,2%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren, $p > 0,05$.

Bảng 3.25. Sự biểu hiện của CD44 theo đặc điểm mô bệnh học WHO

WHO \ CD44	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thể tuyến nhú	2	5,7	5	6,9	0,937
Thể tuyến ống	21	60,0	39	54,2	
Thể tuyến nhầy	4	11,4	8	11,1	
Thể tế bào nhẵn	8	22,9	20	27,8	

Nhận xét:- Bệnh nhân có u thể tuyến ống có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao nhất với 54,2%.

- Tiếp theo là u thể tế bào nhẵn có tỷ lệ biểu hiện CD44 là 27,8%, bệnh nhân có u thể tuyến nhú có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 6,9%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p > 0,05$.

Bảng 3.26. Sự biểu hiện của CD44 theo độ biệt hóa

Biệt hóa \ CD44	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Biệt hóa thấp	24	68,6	42	58,3	0,575
Biệt hóa vừa	10	28,5	28	38,9	
Biệt hóa cao	1	2,9	2	2,8	

Nhận xét:- Bệnh nhân có u biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao nhất với 58,3%, tiếp theo là u biệt hóa vừa có tỷ lệ biểu hiện CD44 là 38,9%, bệnh nhân có u biệt hóa cao có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 2,8%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo độ biệt hóa, $p > 0,05$.

Bảng 3.27. Sự biểu hiện của CD44 theo giai đoạn bệnh

CD44 Giai đoạn	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Giai đoạn I	4	11,4	7	9,7	0,246
Giai đoạn II	15	42,9	18	25,0	
Giai đoạn III	13	37,1	40	55,6	
Giai đoạn IV	3	8,6	7	9,7	

Nhận xét: Bệnh nhân có u giai đoạn III có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao nhất với 55,6%, bệnh nhân có u giai đoạn I và IV có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 9,7%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo giai đoạn bệnh, $p > 0,05$.

3.2.3. Mối liên quan giữa ALDH với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 3.28. Sự biểu hiện của ALDH theo triệu chứng lâm sàng

Biểu hiện ALDH Triệu chứng	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Đau thương vị (n=101)	39	38,6	62	61,4	0,280
Sụt cân (n=28)	8	28,6	20	71,4	0,262
Chán ăn (n=19)	4	21,1	15	78,9	0,105
Buồn nôn/nôn (n=12)	4	33,3	8	66,7	0,758
Nôn máu/phân đen (n=11)	5	45,5	6	54,5	0,559
Khó nuốt (n=1)	0	0	1	100	0,438
Thiếu máu (n=4)	3	75,0	1	25,0	0,113
Mệt mỏi (n=5)	2	40,0	3	60,0	0,901

Nhận xét: Bệnh nhân có triệu chứng chán ăn có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao với 78,9%, bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 25,0%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo triệu chứng lâm sàng, $p > 0,05$.

Bảng 3.29. Sự biểu hiện của ALDH theo vị trí khối u

Biểu hiện ALDH Vị trí u	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thân vị	4	10,0	7	10,4	0,565
Bờ cong lớn	2	5,0	1	1,5	
Bờ cong nhỏ	14	35,0	21	31,3	
Hang vị	18	45,0	29	43,3	
Môn vị	2	5,0	9	13,5	

Nhận xét:-Trong các bệnh nhân có biểu hiện ALDH u ở hang vị có tỷ lệ cao nhất với 43,3%.

- Tiếp theo là u ở bờ cong nhỏ có tỷ lệ biểu hiện ALDH là 31,3%, bệnh nhân có u ở bờ cong lớn có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 1,5%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo vị trí khối u, $p > 0,05$.

Bảng 3.30. Sự biểu hiện của ALDH theo kích thước khối u trên nội soi

Biểu hiện ALDH Kích thước u	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
< 2 cm	3	7,5	5	7,5	0,511
2-< 5 cm	28	70,0	40	59,7	
≥ 5 cm	9	22,5	22	32,8	

Nhận xét: Bệnh nhân có u kích thước từ 2-< 5 cm có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao nhất với 59,7%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo kích thước khối u trên nội soi, $p > 0,05$.

Bảng 3.31. Sự biểu hiện của ALDH theo đặc điểm mô bệnh học Lauren

Biểu hiện ALDH Lauren	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thể ruột	29	72,5	49	73,1	0,943
Thể lan tỏa	11	27,5	18	26,9	

Nhận xét: Bệnh nhân có u thể ruột có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao hơn với 73,1%, bệnh nhân có u thể lan tỏa có tỷ lệ biểu hiện thấp hơn với 26,9%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo đặc điểm mô bệnh học Lauren, $p > 0,05$.

Bảng 3.32. Sự biểu hiện của ALDH theo đặc điểm mô bệnh học WHO

Biểu hiện ALDH WHO	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Thể tuyến nhú	2	5,0	5	7,5	0,677
Thể tuyến ống	25	62,5	35	52,2	
Thể tuyến nhầy	3	7,5	9	13,4	
Thể tế bào nhân	10	25,0	18	26,9	

Nhận xét: BN u thể tuyến ống có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao nhất 52,2%. Không có sự khác biệt về biểu hiện ALDH theo MBH WHO, $p > 0,05$.

Bảng 3.33. Sự biểu hiện của ALDH theo độ biệt hóa

Biểu hiện ALDH Biệt hóa	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Biệt hóa thấp	27	67,5	39	58,2	0,632
Biệt hóa vừa	12	30,0	26	38,8	
Biệt hóa cao	1	2,5	2	3,0	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u biệt hóa thấp có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao nhất với 58,2%, tiếp theo là u biệt hóa vừa có tỷ lệ biểu hiện ALDH là 38,8%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo độ biệt hóa, $p > 0,05$.

Bảng 3.34. Sự biểu hiện của ALDH theo giai đoạn bệnh

Biểu hiện ALDH Giai đoạn	Âm tính		Dương tính		p
	n	%	n	%	
Giai đoạn I	5	12,5	6	9,0	0,134
Giai đoạn II	17	42,5	16	23,9	
Giai đoạn III	16	40,0	37	55,2	
Giai đoạn IV	2	5,0	8	11,9	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u giai đoạn III có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao nhất với 55,2%, bệnh nhân có u giai đoạn I có tỷ lệ biểu hiện thấp nhất với 9,0%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo giai đoạn bệnh, $p > 0,05$.

3.2.4. Liên quan giữa các kiểu hình miễn dịch của HER2, CD44, ALDH với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 3.35. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo triệu chứng lâm sàng

Dấu ấn Triệu chứng	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Đau thượng vị (n=101)	12 11,9%	30 29,7%	50 49,5%	9 8,9%	0,195
Sụt cân (n=28)	3 10,7%	7 25,0%	16 57,1%	2 7,1%	0,694
Chán ăn (n=19)	1 5,3%	4 21,1%	11 57,9%	3 15,8%	0,441
Buồn nôn/nôn (n=12)	0 0%	7 58,3%	3 25,0%	2 16,7%	0,063
Nôn máu/phân đen (n=11)	4 36,4%	1 9,1%	4 36,4%	2 18,2%	0,033
Khó nuốt (n=1)	0 0%	1 100%	0 0%	0 0%	0,500
Thiếu máu (n=4)	1 25,0%	2 50,0%	1 25,0%	0 0%	0,572
Mệt mỏi (n=5)	1 20,0%	2 40,0%	2 40,0%	0 0%	0,789

Nhận xét: Bệnh nhân có triệu chứng nôn máu/phân đen có tỷ lệ biểu hiện cả 3 dấu ấn cao nhất (18,2%). Có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn theo triệu chứng nôn máu/phân đen, $p < 0,05$.

Bảng 3.36. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo vị trí khối u

Dấu ấn Vị trí u	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Thân vị	2 18,2%	2 18,2%	6 54,5%	1 9,1%	0,636
Bờ cong lớn	1 33,3%	1 33,3%	1 33,4%	0 0%	
Bờ cong nhỏ	5 14,3%	10 28,6%	13 37,1%	7 20,0%	
Hang vị	4 8,5%	15 31,9%	26 55,3%	2 4,3%	
Môn vị	1 9,1%	4 36,3%	5 45,5%	1 9,1%	

Nhận xét: Bệnh nhân có UTBMTDD ở vị trí bờ cong nhỏ có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn có tỷ lệ cao nhất (20,0%). Không có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn theo vị trí khối u, $p > 0,05$.

Bảng 3.37. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo hình thái khối u

Dấu ấn Hình thái u	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Thể loét	10 10,9%	30 32,6%	43 46,7%	9 9,8%	0,430
Thể thâm nhiễm	3 20,0%	2 13,3%	8 53,4%	2 13,3%	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u thể thâm nhiễm biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn với tỷ lệ 13,3%, bệnh nhân có u thể loét có tỷ lệ biểu hiện thấp hơn với 9,8%.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn theo hình thái khối u, $p > 0,05$.

Bảng 3.38. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo kích thước khối u

Dấu ấn Kích thước u	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
< 2 cm	1 12,5%	2 25,0%	4 50,0%	1 12,5%	0,641
2-< 5 cm	9 13,2%	24 35,3%	30 44,1%	5 7,4%	
≥ 5 cm	3 9,7%	6 19,4%	17 54,8%	5 16,1%	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u kích thước ≥ 5 cm có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn là 16,1%. Bệnh nhân có u kích thước < 2 cm có tỷ lệ biểu hiện là 12,5%. Bệnh nhân có u kích thước từ 2-< 5 cm có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn thấp nhất là 7,4%,.

- Không có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn theo kích thước khối u trên nội soi, $p > 0,05$.

Bảng 3.39. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo MBH Lauren

Dấu ấn Lauren	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Thể ruột	13 16,7%	16 20,5%	38 48,7%	11 14,1%	0,001
Thể lan tỏa	0 0%	16 55,2%	13 44,8%	0 0%	

Nhận xét:-Bệnh nhân có u thể ruột có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn với 14,1% bệnh nhân có u thể lan tỏa không có bệnh nhân nào biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn.

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

Bảng 3.40. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo đặc điểm MBH WHO

Dấu ấn WHO	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Thể tuyến nhú	1 14,3%	2 28,5%	3 42,9%	1 14,3%	0,030
Thể tuyến ống	10 16,7%	12 20,0%	30 50,0%	8 13,3%	
Thể tuyến nhầy	2 16,6%	2 16,6%	6 50,2%	2 16,6%	
Thể tế bào nhân	0 0%	16 57,1%	12 42,9%	0 0%	

Nhận xét:- Bệnh nhân có u thể tuyến nhầy có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn cao nhất với 16,6%.

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

Bảng 3.41. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo độ biệt hóa

Dấu ấn Biệt hóa	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Biệt hóa thấp	9 13,6%	24 36,4%	28 42,4%	5 7,6%	0,407
Biệt hóa vừa	4 10,5%	7 18,4%	21 55,3%	6 15,8%	
Biệt hóa cao	0 0%	1 33,3%	2 66,7%	0 0%	

Nhận xét: Bệnh nhân có u biệt hóa vừa có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn cao nhất với 15,8% Không có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn theo độ biệt hóa, $p > 0,05$.

Bảng 3.42. Sự biểu hiện đồng thời của 3 dấu ấn theo giai đoạn bệnh

Dấu ấn Giai đoạn	Số dấu ấn dương tính				p
	0 dấu ấn	1 dấu ấn	2 dấu ấn	3 dấu ấn	
Giai đoạn I	2 18,1%	4 36,4%	4 36,4%	1 9,1%	0,061
Giai đoạn II	8 24,2%	11 33,3%	11 33,3%	3 9,2%	
Giai đoạn III	2 3,8%	16 30,2%	31 58,5%	4 7,5%	
Giai đoạn IV	1 10,0%	1 10,0%	5 50,0%	3 30,0%	

Nhận xét: Bệnh nhân có u giai đoạn IV có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn cao nhất là 30,0%. Không có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn theo giai đoạn bệnh, $p > 0,05$.

CHƯƠNG IV

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi, MBH và sự biểu hiện dấu ấn HMMD tế bào gốc ung thư, HER2 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng, nội soi và MBH

4.1.1.1. Đặc điểm chung

❖ *Giới tính*

Các phân tích dịch tế học UTDD đều cho thấy tỷ lệ nam giới mắc ung thư này cao hơn so với nữ giới, trung bình là nam/nữ là 2/1. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ nam giới mắc UTDD chiếm 67,3% trong khi đó nữ giới là 32,7% (biểu đồ 3.1). Như vậy tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu này là 2,05/1.

Trước đó, nghiên cứu của một số tác giả trong nước như Phạm Minh Anh và cộng sự tỷ lệ nam là 72,8% và 27,2% ở nữ. Tỷ lệ nam/nữ có thể đạt tới 4/1 trong nghiên cứu của Đặng Văn Thời và cộng sự, hay 2,75/1 theo nghiên cứu của Lê Việt Nho [5]. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ nam mắc UTDD cao hơn rõ rệt so với nữ giới. Các nghiên cứu cho rằng tỷ lệ nam giới mắc UTDD cao do thói quen sinh hoạt có sự khác nhau giữa 2 giới, điển hình như hút thuốc và uống rượu. Sự khác biệt về chế độ ăn uống và tiếp xúc nghề nghiệp có thể góp phần làm tăng tỷ lệ mắc UTDD ở nam giới. Tỷ lệ UTDD ở nữ thấp hơn đáng kể so với nam còn được giải thích rằng có thể là tác dụng bảo vệ của estrogen có thể làm giảm nguy cơ UTDD ở phụ nữ.

❖ *Tuổi*

Tương tự như nhiều dạng ung thư khác, UTDD có sự khác nhau ở các độ tuổi. Tỷ lệ UTDD ở nam gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 50-59 với 41,7% (bảng 3.1). Khi phân tích sự phân bố theo tuổi của UTDD, nhiều

ngiên cứu trong nước cũng đã chỉ ra rằng UTDD tập trung ở nhóm trên 50 tuổi. Nghiên cứu của Phạm Minh Anh và cộng sự khi tiến hành trên 81 trường hợp UTDD đã chỉ ra có tới 89% các trường hợp UTDD ở độ tuổi trên 50 tuổi [1]. Trong khi đó, tỷ lệ độ tuổi từ 51-60 là 36% trong một nghiên cứu gần đây của Đặng Văn Thời [8]. Một nghiên cứu khác của Lê Việt Nho và cộng sự thì tỷ lệ này là 75,6% [5]. Về nhóm tuổi, hầu hết các nghiên cứu trong nước đều cho thấy UTDD tìm thấy phổ biến nhất ở nhóm tuổi từ 50-59 tuổi, tiếp đến là nhóm tuổi từ 60-69 tuổi [5], [8]. Các nghiên cứu dịch tễ học UTDD trên thế giới cũng đều cho thấy rằng UTDD tập trung cao ở nhóm tuổi từ 40-59 tuổi [16]. Điều này cho thấy rõ ràng rằng tuổi tác có liên quan tới UTDD. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, độ tuổi trung bình của các bệnh nhân nam UTDD là $57,31 \pm 10,56$, tuổi trung bình nữ giới là $54,57 \pm 11,34$ (bảng 3.1).

4.1.1.2. Đặc điểm lâm sàng

❖ Tiền sử bệnh

Trong nghiên cứu này, điều tra tiền sử bệnh nhân chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử viêm dạ dày là 1,9%, còn tiền sử loét dạ dày là 3,7% (biểu đồ 3.2). Nghiên cứu trước đó của Lê Việt Nho và cộng sự cho thấy tỷ lệ bệnh nhân UTDD có tiền sử loét dạ dày và viêm dạ dày đều chiếm 10% và trường hợp bệnh nhân đã từng cắt dạ dày chỉ chiếm 1,1%, còn lại 65,6% không có các tiền sử rõ ràng [5]. Trong một nghiên cứu trên 18.365 bệnh nhân UTDD Wanebo H. đã báo cáo có tới 25,5% trường hợp có tiền sử loét dạ dày trong đó 31% trong số các trường hợp bị loét có vị trí loét được tìm thấy ở phần dạ dày trên (thượng vị) [122]. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn các bệnh nhân khi khai thác tiền sử thì đều khỏe mạnh, rất ít phải điều trị bệnh lý dạ dày trước đó, bệnh nhân khi phát hiện bệnh thì tổn thương đã là ác tính. Có vài bệnh nhân còn tình cờ phát hiện bệnh khi đi khám sức khỏe. Điều này cho thấy UTBMTDD là bệnh tiến triển âm thầm, bệnh ở giai đoạn tiền ác tính

cũng không có biểu hiện rõ ràng. Thêm một lí do nữa có thể là bệnh nhân chủ quan, có các tiền triệu như đau bụng âm ỉ thì không đi khám bệnh mà cố chịu đựng, đến khi các biểu hiện lâm sàng ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt mới đến viện khám và điều trị.

❖ *Lý do vào viện*

Tương tự như một số nghiên cứu khác ở trong và ngoài nước, chúng tôi thu thập thông tin về lý do vào viện của bệnh nhân bao gồm đau thượng vị, sụt cân, khó nuốt, nôn ra máu/hoặc đi cầu phân đen, nóng rát vùng thượng vị và hợ hơi, ợ chua. Trong số các lý do nêu trên, chúng tôi đã xác định được đau thượng vị là triệu chứng chính để bệnh nhân đi khám có tỷ lệ 92,5%, các triệu chứng khác có tỷ lệ thấp (biểu đồ 3.3). Theo Miwa và cộng sự thì gần như tất cả các bệnh nhân UTDD khi được nội soi đều biểu hiện rõ các dấu hiệu như mệt mỏi sụt cân, khó nuốt, xuất huyết tiêu hóa [82]. Kết quả này của chúng tôi cũng có sự tương đồng với một vài báo cáo gần đây tại Việt Nam như Lê Việt Nho với tỷ lệ vào viện vì đau thượng vị chiếm 83,3% [5].

Một trong những yếu tố ảnh hưởng tới việc bệnh nhân đến viện sớm hay muộn phụ thuộc vào thời gian biểu hiện các đặc điểm lâm sàng nêu trên cũng như mức độ biểu hiện bệnh. 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.

❖ *Triệu chứng lâm sàng*

Tùy vào giai đoạn của ung thư được phát hiện mà số lượng cũng như mức độ biểu hiện của các triệu chứng lâm sàng là không giống nhau, có thể thấy không có triệu chứng lâm sàng nào là triệu chứng chính, tuy nhiên, một số đặc điểm lâm sàng phổ biến hay gặp là đau bụng thượng vị, buồn nôn và sụt cân. Trước đó, tác giả Lê Việt Nho xác định tỷ lệ này là 98,9% [5].

Bảng 4.1. So sánh triệu chứng toàn thân và cơ năng giữa các nghiên cứu

STT	Triệu chứng lâm sàng	Wanebo (1993)	L.V.Nho (2014)	Đ.V.Thời (2017)	Nghiên cứu này
1	Đau thượng vị	51,6%	98,9%	62%	94,4%
2	Sụt cân	61,6%	47,8%	30%	26,2%
3	Chán ăn	32%	27,8%	26%	17,8%
4	Buồn nôn/nôn	34,3%	26,7%	-	11,2%
5	Nôn máu/phân đen	20,2%	11,1%	10%	10,3%
6	Khó nuốt	26,1%	3,3%	64%	0,9%
7	Thiếu máu	-	70,8%	-	3,7%
8	Mệt mỏi	-	-	-	4,7%

So sánh tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng ở một số nghiên cứu có kết quả như trong bảng 4.1. Đau bụng thượng vị ở các bệnh nhân được thể hiện ở nhiều dạng và nhiều mức độ không giống nhau bao gồm đau âm ỉ, nóng rát, âm ouch khó chịu. Buồn nôn hoặc nôn cũng là một triệu chứng tiêu hóa gặp ở bệnh UTDD. Một trong những nguyên nhân dẫn tới buồn nôn là do hẹp môn vị.

Tiếp sau đau thượng vị là triệu chứng sụt cân chiếm tỷ lệ từ 30-61,6%, tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,2% thấp hơn so với các tác giả được so sánh trong bảng 4.1. Triệu chứng sụt cân là dấu hiệu khá điển hình nhưng các bệnh nhân ung thư nói chung đều có, triệu chứng này lại không đặc hiệu cho bệnh nhân UTDD.

Nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen cũng được đánh giá là một dấu hiệu quan trọng ở bệnh nhân UTDD. Tình trạng xuất huyết tiêu hóa đã được ghi nhận trong nhiều báo cáo khác nhau ở trong và ngoài nước. Trong bảng so sánh 4.1. chúng tôi thấy rằng tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện đặc điểm lâm sàng này dao động từ 10-20%. Nghiên cứu của chúng tôi xác định tỷ lệ là 10,3% cũng

nằm trong khoảng phổ biến này. Xuất huyết tiêu hóa được biểu hiện ở các dạng khác nhau và các mức độ khác nhau tùy vào giai đoạn phát triển của khối u dạ dày. Xuất huyết tiêu hóa do UTDD là xuất huyết tiêu hóa cao thường có sự khác biệt với ung thư đại tràng ở màu phân đen so với phân lẫn máu tươi. Tuy tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện triệu chứng này không nhiều so với các triệu chứng khác nhưng nó lại là dấu hiệu cảnh báo quan trọng cho UTDD cũng như giai đoạn bệnh.

❖ *Thói quen sinh hoạt*

Một nghiên cứu gần đây của Praud D. và cộng sự trên 215.000 phụ nữ và nam giới thuộc 5 nhóm sắc tộc khác nhau gồm người Mỹ gốc Phi, người Mỹ gốc Nhật bản, người Hawaii bản địa, người Mỹ la tinh và người da trắng cho thấy rằng những người hút thuốc lá hiện tại có tỷ lệ nguy cơ cao hơn so với những người không bao giờ hút thuốc ở nam giới (HR = 1,98; 95% CI 1,46–2,70) và phụ nữ (HR = 1,78; 95% CI 1,23–2,57) [99].

Cùng với hút thuốc lá thì uống rượu cũng đã được chỉ ra trong nhiều nghiên cứu về mối liên hệ của nó với UTDD. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân UTDD có liên quan tới uống rượu chiếm 23,4% (bảng 3.3). Cùng với các nghiên cứu đơn lẻ trước đó thì một số nghiên cứu tổng hợp gần đây cũng đã nhấn mạnh rằng uống rượu làm tăng nguy cơ UTDD với tỷ lệ chênh lệch (OR) là 1,39 (KTC 95% 1,20–1,61) [40]. Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) đã kết luận rằng acetaldehyde có nguồn gốc từ đồ uống có cồn là chất gây ung thư nhóm 1 đối với con người. Một nghiên cứu của Nieminen, M. T. cho rằng ngay cả việc ngừng hút thuốc và uống rượu cũng có liên quan đến việc giảm rõ rệt mức phơi nhiễm ACH tại chỗ và nguy cơ ung thư [91].

4.1.1.3. Đặc điểm tổn thương trên nội soi

Sinh thiết qua nội soi thường được sử dụng để chẩn đoán mô học cho các khối u dạ dày. Tuy nhiên, có thể tồn tại sự khác biệt giữa chẩn đoán bằng cách sử dụng mẫu sinh thiết và mẫu bệnh phẩm sau phẫu thuật cắt bỏ vì qua nội soi thì chỉ một phần nhỏ tổn thương được lấy mẫu. Do đó, loạn sản độ cao từ các mẫu sinh thiết không thể loại trừ sự hiện diện của các ổ ung thư trong tổn thương còn lại. Nghiên cứu của Kim, J. H. cho thấy rằng vị trí UTDD thường gặp nhất là ở bờ cong nhỏ với tỷ lệ 43,3% [59]. Kết quả nghiên cứu đó khá tương đồng với nghiên cứu này của chúng tôi, bệnh nhân UTBMTDD có vị trí ở bờ cong nhỏ với tỷ lệ 32,7%, trong khi u ở hang vị có tỷ lệ 43,9%. Các vị trí khác như thân vị, môn vị và bờ cong lớn lần lượt có tỷ lệ thấp hơn (bảng 3.4).

Về kích thước tổn thương thì Kim, J. H. thấy ở nhóm UTDD kích thước từ 1-1.9cm có tỷ lệ cao nhất với 43,3% [59]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, kích thước tổn thương trên nội soi thường gặp nhất từ 2-< 5 cm có tỷ lệ 63,6%, tiếp theo đến nhóm kích thước ≥ 5 cm có tỷ lệ 29,0%, rồi đến nhóm kích thước < 2 cm có tỷ lệ 7,4% (bảng 3.4). Có sự khác nhau này là do nghiên cứu của Kim, J. H. thực hiện trên các bệnh nhân UTDD được điều trị bằng ESD. Còn nghiên cứu của chúng tôi đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân sau khi nội soi sinh thiết thì điều trị bằng phẫu thuật cắt khối u.

4.1.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học UTDD có ý nghĩa rất quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị. Hiện nay trên thế giới cùng tồn tại nhiều hệ thống phân loại khác nhau nhưng 3 hệ thống phân loại được sử dụng phổ biến là WHO, của Lauren, của Nhật Bản và một số hệ thống phân loại khác.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành phân loại mô bệnh học các mẫu ung thư thu được theo hai hệ thống chính đang sử dụng phổ biến hiện nay là hệ thống của Lauren và hệ thống của WHO.

❖ *Phân loại theo Lauren*

Theo hệ thống phân loại của Lauren chúng tôi xác định được thể ruột chiếm tỷ lệ 72,9%, chỉ có 27,1% số trường hợp UTDD ở dạng thể lan tỏa, như vậy tỷ lệ này là 2,6:1 (bảng 3.5). Theo các báo cáo trong nước, tỷ lệ thể ruột cũng thường chiếm ưu thế so với thể lan tỏa. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng và cộng sự xác định được tỷ lệ ung thư biểu mô dạ dày thể ruột chiếm 73% và thể lan tỏa chiếm 27% [2]. Tuy nhiên một số báo cáo khác thì thể ruột cao hơn nhưng không áp đảo so với thể lan tỏa. Điển hình là nghiên cứu của Lê Viết Nho thì thể ruột và thể lan tỏa chiếm tỷ lệ lần lượt là 51,1% so với 48,9%, hay nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành thì tỷ lệ hai thể này lần lượt là 43,9% và 40,2% [5], [6]. Tương tự như vậy, tỷ lệ ung thư thể ruột chiếm 61,7% so với 38,3% của thể lan tỏa trong nghiên cứu của Lee J. Y. và cộng sự [65]. Trong một nghiên cứu trên quy mô 3071 bệnh nhân, Li X. và cộng sự đã chỉ ra tỷ lệ ung thư biểu mô thể ruột chiếm 62,4% so với 35,7% thể lan tỏa và 2,0% thể hỗn hợp [119]. Tuy nhiên, trong một số báo cáo khác gần đây tại Hàn Quốc thì tỷ lệ thể ruột và thể lan tỏa cũng không có chênh lệch rõ rệt. Nghiên cứu của Lee J. H. và cộng sự thì tỷ lệ thể ruột và thể lan tỏa lần lượt là 53% và 47% [63]. Như vậy có thể thấy rằng tuy không có sự đồng nhất về tỷ lệ phân bố giữa các thể mô học theo phân loại của Lauren trong các nghiên cứu nhưng nhìn chung tỷ lệ bệnh nhân UTDD thể ruột vẫn cao hơn đáng kể so với thể lan tỏa. Đáng lưu ý, thể ruột có tiên lượng sống sót cao hơn đáng kể so với thể lan tỏa.

❖ *Phân loại mô bệnh học theo WHO*

Hệ thống phân loại mô bệnh học UTDD của WHO được sử dụng phổ biến nhất hiện nay. Theo hệ thống phân loại này, chúng tôi thấy rằng dạng mô học phổ biến nhất trong số 107 bệnh nhân được nghiên cứu là thể tuyến ống chiếm tới 56,1%, tiếp đến là thể tế bào nhân 26,2%. Các dạng ung thư thể khác gồm thể tuyến nhày (11,2%) và thể tuyến nhú (6,5%) (bảng 3.5). Sự phổ biến của thể tuyến ống này cũng được chỉ ra trong các nghiên cứu của Lê Viết Nho (53,3%), Phạm Minh Anh (66,7%) và Nguyễn Ngọc Hùng (50,7%). Các nghiên cứu đó cũng đều ghi nhận thể có tỷ lệ cao tiếp theo là thể tế bào nhân có tỷ lệ dưới 30% và thể tuyến nhày với tỷ lệ dưới 10%. Như vậy, có thể thấy rằng có sự tương đồng về thể mô học theo hệ thống phân loại của WHO giữa các nghiên cứu trong nước. Các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận ung thư biểu mô dạ dày thể tuyến ống chiếm tỷ lệ vượt trội so với các thể còn lại. Yu H. và cộng sự đã chỉ ra tỷ lệ sống sót 5 năm của nhóm bệnh nhân mang thể tuyến ống cao hơn rõ rệt so với thể tuyến nhú ($p < 0,05$) [133]. Nghiên cứu trước đó của Luebke T. thì tỷ lệ của thể tuyến ống là 68/117, thể tế bào nhân là 38/117 các thể còn lại chiếm một tỷ lệ nhỏ [74].

Theo mức độ biệt hóa thì trong nghiên cứu của chúng tôi, thể biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ cao nhất 61,7%, thể biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ 35,5% và thấp nhất là thể biệt hóa cao 2,8% (bảng 3.5). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu trước đó của Lê Viết Nho với tỷ lệ biệt hóa thấp là 52,2%. Tuy nhiên, nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng thì cho kết quả là thể biệt hóa cao chiếm ưu thế (44,7%) so với hai thể còn lại.

Một nghiên cứu tiên hành trên 3.090 bệnh nhân của Feng F. và cộng sự (2018) đã cho thấy tỷ lệ bệnh nhân UTDD thể biệt hóa thấp chiếm tỷ lệ lớn với 1884 trường hợp (61,0%), tiếp đến là thể biệt hóa vừa 836 (27,0%) và cuối cùng là thể biệt hóa cao 370 (12,0%) [38]. Alsherhri A. và cộng sự cũng

ghi nhận tỷ lệ vượt trội của UTDD thể biệt hóa thấp (49,5%) so với các thể còn lại và chỉ ra tiên lượng sống sót 5 năm xấu hơn ở nhóm bệnh nhân này so với nhóm còn lại [14]. Như vậy có thể thấy rằng thể biệt hóa thấp chiếm ưu thế và tiên lượng bệnh cho thể biệt hóa này thường xấu hơn so với các thể biệt hóa khác.

❖ *Giai đoạn bệnh*

Trong số 107 bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi đã xác định có tới 48,6% trường hợp bệnh nhân đã ở giai đoạn T4a và 15,9% ở giai đoạn T4b, chỉ có 1,8% trường hợp ở giai đoạn T1. Không có trường hợp nào được phát hiện ở giai đoạn T0. Điều này cho thấy rằng phần lớn các trường hợp được phát hiện ở giai đoạn muộn. Phân chia theo giai đoạn hạch (N) chúng tôi xác định được tỷ lệ bệnh nhân N0 chiếm 32,7%, còn lại thuộc về giai đoạn N1-N3, có nghĩa là phần lớn các bệnh nhân đã có di căn hạch. Tỷ lệ di căn xa M1 chiếm 9,3%, đa số là di căn vào phúc mạc (bảng 3.6). Xếp chung theo giai đoạn UTDD thì ở giai đoạn sớm (giai đoạn I) chỉ chiếm 10,3%. Phần lớn số trường hợp đã ở giai đoạn III (49,5%) và ở giai đoạn IV (9,3%) (bảng 3.6). Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Lê Việt Nho với 97,7% trường hợp ở giai đoạn T3 và T4, tỷ lệ N0 là 26,4%, giai đoạn N1-N3 chiếm 73,6%. Các trường hợp ở giai đoạn muộn III và IV chiếm tới 53,3%. Có sự tương đồng về giai đoạn bệnh trong một số báo cáo trên thế giới. Karpeh M. và cộng sự chỉ ra rằng tỷ lệ bệnh nhân UTDD giai đoạn T1 chiếm 18%, T2 chiếm 29% [57]. Như vậy có thể thấy, ở các quốc gia phát triển, việc phát hiện UTDD ở giai đoạn sớm đã giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ sống sót 5 năm cho các bệnh nhân UTDD. Những kết quả này có được nhờ chương trình tầm soát sớm UTDD, đặc biệt là ứng dụng các kỹ thuật nội soi hiện đại vào khám sàng lọc.

4.1.2. Sự biểu hiện các dấu ấn miễn dịch trong mô UTDD

4.1.2.1. Sự biểu hiện HER2

Sự biểu hiện của HER2/ERBB2 ở ung thư vú thường có tỷ lệ từ 20-30% [81]. Một số nghiên cứu được thực hiện ở Nhật Bản, đã chứng minh rằng HER2 cũng có trong các bệnh ung thư khác, đặc biệt là trong UTDD. Do đó, đã có nghiên cứu đánh giá giá trị HER2 trong tiên lượng ở bệnh nhân UTDD [52]. Tỷ lệ biểu hiện dấu ấn HER2 có sự khác nhau giữa các nghiên cứu trên các quần thể người khác nhau, dao động từ 4,4-53,4% [10]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kháng thể đơn dòng c-erbB-2 oncoprotein 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 thu được trong nghiên cứu này cho thấy, tỷ lệ biểu hiện HER2 trong các khối u biểu mô dạ dày chiếm 26,2%. Trong đó, số trường hợp biểu hiện mức 3+ (biểu hiện mạnh) chiếm 11,2% và mức 2+ chiếm 15,0% (bảng 3.7). Một nghiên cứu trước đó của Lê Việt Nho và cộng sự trên 90 mẫu ung thư biểu mô dạ dày cũng chỉ ra một tỷ lệ khá tương đồng với 21,1% biểu hiện HER2.

Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra một sự biến thiên khá lớn về mức độ biểu hiện của HER2. Một nghiên cứu của Mars A. và cộng sự khi tiến hành trên 166 mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô dạ dày đã chỉ ra tỷ lệ biểu hiện HER2 chiếm 16% [78]. Trong khi đó, một nghiên cứu khác của Hoffmann M. thì tỷ lệ này chỉ chiếm 10,7% [53]. Sự biểu hiện HER2 ở tỷ lệ cao hơn được tìm thấy trong nghiên cứu Aditi R. trên các bệnh nhân UTDD Ấn Độ với tỷ lệ là 27,6% [11]. Bên cạnh đó, một vài nghiên cứu tại Ấn Độ lại cho thấy HER2 biểu hiện với tỷ lệ rất cao lên tới 44,2% [106]. Như vậy, rõ ràng sự biểu hiện HER2 có thể rất khác nhau giữa các vùng khác nhau. Sự biến thiên này có thể liên quan tới đặc điểm chủng tộc, hóa chất xét nghiệm cũng như phương pháp

đánh giá, tính điểm. Mọi liên hệ về sự biểu hiện của HER2 với đặc điểm mô bệnh học đã được đề cập trong nhiều công bố khác nhau. Kataoka Y. và cộng sự khi đánh giá mức độ biểu hiện của HER2 trên 213 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày đã chỉ ra rằng, sự biểu hiện của HER2 chiếm tỷ lệ cao ở thể ruột so với thể lan tỏa (theo hệ thống phân loại của Lauren) với $p < 0,0001$. Cũng trong nghiên cứu đó, nhóm tác giả đã tìm thấy sự biểu hiện cao của HER2 ở thể ống nhỏ (21,7%) so với các thể khác (từ 0-15%) ($p < 0,0001$). Kataoka và cộng sự cũng nhận thấy rằng sự biểu hiện của HER2 không có sự khác biệt theo giai đoạn bệnh (T), trạng thái di căn hạch (N) và giai đoạn bệnh (TNM) với các giá trị $p = 0,8666$; $0,9052$ và $0,7816$ [58]. Một số báo cáo khác lại chỉ ra rằng, không có mối liên hệ về sự biểu hiện của HER2 với các thể mô bệnh học theo phân loại của Lauren cũng như theo giai đoạn bệnh (TNM) theo hệ thống phân loại của WHO [108].

Tuy nhiên, ý nghĩa tiên lượng của nó cũng như tỷ lệ dương tính ở loại khối u này vẫn còn là vấn đề tranh cãi trong y văn. Mặc dù cũng có một số ít tác giả chưa xác định mối liên quan giữa HER2 và kết cục xấu của bệnh nhân, nhưng nhìn chung, đa số tác giả đều ghi nhận sự biểu hiện HER2 là một yếu tố tiên lượng xấu trong UTBMTDD [32]. Đến 80% nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa sự biểu hiện HER2 và tình trạng sống thêm ít hơn trong nhiều loại ung thư như ung thư buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, đầu và cổ, đại trực tràng, kể cả UTBMTDD.

Vai trò của HER2, một thành viên thuộc họ HER, trong dự đoán đáp ứng điều trị đang mang lại những kết quả đáng khích lệ hơn. Theo ToGA thì những trường hợp biểu hiện HER2 mức 3+ hoặc mức 2+ kết hợp với FISH sẽ được khuyến nghị cho điều trị đích bằng trastuzumab. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ biểu hiện HER mức 3+ và mức 2+ tương đương với một số nghiên cứu nước ngoài, điều này có thể gợi ý cho việc áp dụng liệu pháp

điều trị đích bằng trastuzumab. Cải thiện các phương pháp điều trị hiện nay là một yêu cầu rất cấp bách do gánh nặng bệnh UTDD vẫn là một vấn đề sức khỏe lớn với thế giới [15].

Abrahamo-Machado L. nhận thấy mức độ đáp ứng đối với trastuzumab có liên quan với mức độ khuếch đại HER2 [10]. Trong một số nghiên cứu, người ta còn nhận thấy có sự tương hợp cao về tỷ lệ biểu hiện HER2 giữa khối u tiên phát và các vị trí di căn [49]. Điều này gợi ý rằng trong UTBMTDD, tình trạng HER2 được duy trì ở tình trạng không thay đổi trong quá trình di căn. Từ những quan sát này, người ta đã tiến hành nghiên cứu ứng dụng điều trị bằng trastuzumab đối với UTBMTDD có HER2 dương tính, kể cả các trường hợp di căn sau khi khối u đã được cắt bỏ và đạt được kết quả tích cực qua nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm ToGA. Nghiên cứu này sử dụng kỹ thuật nhuộm HMMD đánh giá sự biểu hiện HER2 phối hợp với kỹ thuật FISH đánh giá sự khuếch đại HER2 để lựa chọn những bệnh nhân UTBMTDD tiến triển vào sử dụng trastuzumab, một kháng thể đích HER2, phối hợp với hóa trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy trastuzumab làm giảm nguy cơ tử vong 26%, kéo dài thời gian sống thêm gần 3 tháng ở bệnh nhân UTBMTDD tiến triển HER2 dương tính (13,8 tháng ở bệnh nhân điều trị thêm trastuzumab so với 11 tháng ở những bệnh nhân chỉ điều trị với hóa trị liệu một mình). Điều quan trọng là những bệnh nhân có mức độ biểu hiện và khuếch đại HER2 càng cao như các trường hợp HER2 3+, thì thời gian sống thêm càng kéo dài (đến 16 tháng). Bên cạnh đó, trastuzumab cũng cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển (6,7 so với 5,5 tháng, $p = 0,002$), tỷ lệ đáp ứng của khối u. Điều đáng lưu tâm nữa chính là tác dụng phụ của thuốc không đáng kể. Từ kết quả này, trastuzumab trở thành thuốc điều trị đích đầu tiên được cấp phép điều trị UTBMTDD tiến triển có HER2 dương tính tại Châu Âu (tháng 1/2010), Hoa Kỳ (tháng 10/2010) và Nhật Bản (tháng 3/2011). Theo đó, xét nghiệm

HMMD được chấp nhận là kỹ thuật đầu tiên trong đánh giá tình trạng HER2 ở bệnh nhân UTBMTDD tiên triển để chỉ định điều trị trastuzumab.

Một điều đáng lưu ý trong điều trị bằng trastuzumab hiện nay là hiện tượng không đáp ứng hay kháng liệu pháp. Mặc dù, trastuzumab đã cải thiện đáng kể kết quả ở bệnh nhân ung và mở đường cho kỹ nguyên liệu pháp nhắm đích trong điều trị song sự đáp ứng đối với liệu pháp này còn rất khiêm tốn. Điều này là do cơ chế kháng thuốc của tế bào ung thư. Các cơ chế được nghiên cứu kỹ lưỡng nhất về kháng trastuzumab bao gồm: (1) sự cản trở trastuzumab liên kết với HER2; (2) điều chỉnh các đường dẫn tín hiệu HER2; (3) các con đường tín hiệu thay thế; và (4) ngăn cản sự kích hoạt các cơ chế qua trung gian miễn dịch để tiêu diệt các tế bào khối u. Đáng lưu ý hầu hết các cơ chế kháng trastuzumab đã được xác định trong các mô hình tiền lâm sàng. Một mục tiêu quan trọng đối với vấn đề này là xác định cơ chế nào trong số các cơ chế đã nêu là phù hợp về mặt lâm sàng. Giả thuyết phù hợp nhất là sự kháng thuốc nói chung và kháng trastuzumab nói riêng là một cơ chế đa nhân tố [97]. Đối với UTDD, một số cơ chế liên quan tới kháng thuốc đã được chỉ ra trong các nghiên cứu gần đây. Liu J. và cộng sự chỉ ra rằng, MACC1 có sự biểu hiện tăng lên trong các dòng tế bào UTDD kháng trastuzumab. Bên cạnh đó, sự điều chỉnh giảm của MACC1 đã đảo ngược mức kháng cự này [71]. Trong một nghiên cứu gần đây, Shi J. và cộng sự đã chứng minh rằng HER4-YAP1 đóng một vai trò trung gian trong việc kháng trastuzumab của các tế bào UTDD dương tính với HER2 thông qua cảm ứng quá trình chuyển dịch biểu mô trung mô. Do đó, điều chỉnh trực HER4-YAP1 có thể là một chiến lược đầy hứa hẹn cho các can thiệp lâm sàng ở bệnh nhân UTDD dương tính với HER2 [109]. Vì hóa trị bổ trợ có thể ảnh hưởng đến khả năng sống sót của các bệnh nhân UTDD ở các giai đoạn khác nhau [68]. Nhiều chiến lược điều trị đã được thực hiện để loại bỏ hoặc giảm thiểu số

lượng tế bào gốc ung thư trong khối u. Điều này đã được chứng minh là có thể khôi phục độ nhạy đối với trastuzumab trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*. Do đó, các liệu pháp nhắm mục tiêu tế bào gốc ung thư có triển vọng cải thiện hiệu quả của các liệu pháp điều trị ung thư dương tính với HER2 [36]. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng vẫn còn hạn chế. Cần thực hiện nhiều nghiên cứu hơn để tiết lộ một cơ chế mới và các phương pháp điều trị thay thế liên quan đến tế bào gốc ung thư để khắc phục tình trạng kháng trastuzumab [101].

4.1.2.2. Kiểu hình miễn dịch của HER2 và CD44

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 dưới 25% ở UTDD. 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. Một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra hiện tượng kháng lại trastuzumab trong một số trường hợp dương tính với HER2. Sự kháng liệu pháp có thể liên quan tới nhiều cơ chế sinh học phân tử khác nhau trong tế bào, trong đó một trong những vấn đề được đưa ra gần đây là có liên quan tới tế bào gốc ung thư. Bên cạnh đó, sự đồng biểu hiện của các dấu ấn còn liên quan tới cơ chế phát sinh và di căn của các tế bào khối u. Ở đây chúng tôi trình bày kết quả phân tích đồng biểu hiện của HER2 với CD44 trong các trường hợp ung thư biểu mô dạ dày được nghiên cứu. Kết quả cho thấy rằng, tỷ lệ đồng biểu hiện của HER2 và CD44 là 15,9% trong tổng số tất cả các bệnh nhân. Có 10,3% bệnh nhân chỉ dương tính với HER2 mà âm tính với CD44 (bảng 3.10). Điều này cho thấy rằng xấp xỉ 2/3 trường hợp biểu hiện

HER2 có liên quan tới quần thể tế bào gốc UTDD. Một nghiên cứu của Bao W. và cộng sự đã chỉ ra rằng HER2 đã tương tác với CD44 để điều hòa tăng sự biểu hiện CXCR4 bằng cách ức chế sự biểu hiện của miR-139 ở mức độ di truyền biểu sinh ở các tế bào ung thư và điều này thúc đẩy sự khởi phát và di căn của UTDD [18].

Một báo cáo về ung thư tế bào xương, trong số 63 bệnh phẩm có 38 trường hợp dương tính với HER2, 57 trường hợp dương tính với CXCR4 và 62 trường hợp dương tính với CD44. Tổng cộng có 38 trường hợp đồng dương tính với HER2 và CD44. Nhóm nghiên cứu này đã quan sát thấy một xu hướng đáng kể đối với tần suất biểu hiện của ba dấu ấn sinh học cao hơn ở trường hợp u xương mức độ cao so với bệnh u xương mức độ thấp. Kết quả đã chỉ ra vai trò quan trọng của biểu hiện CXCR4, HER2 và CD44 như một yếu tố tiên lượng của u xương ác tính ở người [75].

Trong một nghiên cứu trên mô ung thư vú, tỷ lệ biểu hiện của HER2 và CD44 dương tính là 28,2% (24/85) và 10,6% (5/47) ở nhóm CD44 âm tính. Sự đồng biểu hiện của CD44 và HER2 cũng liên quan chặt chẽ di căn hạch và giai đoạn TNM ($p < 0,05$), nhưng không liên quan đến tuổi, loại bệnh lý hoặc kích thước khối u ($p > 0,05$) [28]. Hiện nay, các dữ liệu nghiên cứu về mức độ đồng biểu hiện của CD44 và HER2 trong UTDD cũng như nhiều dạng ung thư biểu mô khác còn rất hạn chế.

Đáng lưu ý, một nghiên cứu gần đây của Gao X. và cộng sự đã chỉ ra rằng ARPP-19 (cAMP-regulated phosphoprotein 19) là một thành viên trong họ alpha-endosulfine (ENSA). ARPP-19 đã khởi động sự kháng lại Herceptin (Trastuzumab) ở UTDD bằng cách điều hòa tăng sự biểu hiện của CD44. Nghiên cứu này đã chỉ ra rằng ARPP-19 có thể trở thành một đích cho chẩn đoán và liệu pháp điều trị tiềm năng đối với các trường hợp UTDD dương tính với HER2 [42].

4.1.2.3. Kiểu hình miễn dịch của CD44 và ALDH

Như đã trình bày ở trên, sự biểu hiện của ALDH đã được nhiều nghiên cứu chỉ ra là có mối liên quan tới sự di căn, tái phát khối u sau điều trị và đặc biệt là hiện tượng kháng liệu pháp điều trị. Phân tích đồng thời CD44 với ALDH sẽ xác định được tỷ lệ đồng biểu hiện của 2 dấu ấn này trong các mẫu mô UTDD. Ở đây, chúng tôi xác định được mức độ đồng biểu hiện của hai dấu ấn này là 43,9% trong tổng số tất cả các bệnh nhân, có 23,4% bệnh nhân chỉ dương tính với CD44 mà âm tính với ALDH (bảng 3.12). Các nghiên cứu về hiện tượng kháng lại liệu pháp trastuzumab đã được báo cáo nhiều trong các trường hợp của UTDD, ung thư vú và một số loại ung thư khác, đồng thời một số cơ chế phân tử liên quan tới tính kháng này đã được chỉ ra [132].

Đáng lưu ý, một nghiên cứu của Huang và cộng sự đã chỉ ra rằng, chuyển dịch biểu mô trung mô ở ung thư vú đã dẫn tới tăng kiểu hình tế bào gốc ung thư biểu hiện ALDH và có sự kháng lại liệu pháp trastuzumab [54]. Trong một báo cáo gần đây, Flubendazole đã được chỉ ra có khả năng giúp vượt qua sự kháng liệu pháp trastuzumab bằng cách giảm các đặc tính của tế bào gốc ung thư vú biểu hiện ALDH [60].

Như vậy có thể thấy rằng, xác định tỷ lệ UTDD đồng biểu hiện của CD44 và ALDH có thể bổ sung thông tin cho việc phát triển và lựa chọn liệu pháp điều trị đích đối với ung thư dày dày, đem lại hiệu quả tốt hơn trong điều trị.

4.1.2.4. Kiểu hình miễn dịch của HER2, CD44 và ALDH

Các tế bào gốc ung thư trong các khối u được phát hiện có khả năng duy trì sự tự đổi mới của khối u, bắt đầu sự tiến triển của khối u và cũng có thể góp phần vào việc di căn ung thư. Wakamatsu, Y. đã kiểm tra bằng HMMD sự biểu hiện và phân bố của các dấu ấn CSC đại diện ALDH1, CD44 và CD133 trong các khối u nguyên phát và di căn hạch bạch huyết của

UTDD. Trong số 190 khối u nguyên phát UTDD, 104 (55%) dương tính với ALDH1, 117 (62%) dương tính với CD44 và 18 (9%) dương tính với CD133. Sự biểu hiện của ba dấu ấn CSC này có liên quan đáng kể với các yếu tố bệnh học lâm sàng nâng cao. Bệnh nhân có UTDD dương tính với CD44 và CD133 có tỷ lệ sống sót kém hơn so với bệnh nhân có UTDD âm tính với CD44 và CD133 (CD44: $P < 0,001$, CD133: $P = 0,006$). Phân tích mối nguy theo tỷ lệ Cox đơn biến và đa biến cho thấy giai đoạn di căn của nút khối u, biểu hiện CD44 và biểu hiện CD133 là những yếu tố tiên đoán độc lập về khả năng sống sót ở bệnh nhân UTDD. So sánh các dấu ấn CSC ở vị trí nguyên phát và di căn cho thấy độ dương tính của ALDH1 ở di căn hạch kiểu lan tỏa cao hơn có ý nghĩa so với ở khối u nguyên phát ($P < 0,001$). Những kết quả đó chỉ ra rằng những dấu ấn CSC này rất quan trọng trong việc xác định độ xâm lấn, di căn của khối u và có thể là những dấu ấn tốt cho thấy khả năng tiên lượng thời gian sống lâu dài ở bệnh nhân UTDD [121].

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng khi phân tích sự biểu hiện đồng thời của cả 3 dấu ấn HER2, CD44, ALDH thì hai dấu ấn biểu hiện đồng thời chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,7%, trong số 2 dấu ấn đồng biểu hiện thì CD44 và ALDH cùng dương tính chiếm tỷ lệ 33,6%, cao nhất trong số 2 dấu ấn cùng biểu hiện. Trên bệnh nhân UTBMTDD mà không có dấu ấn nào biểu hiện thì chiếm tỷ lệ 12,1%. Còn tỷ lệ bệnh nhân đồng biểu hiện cả 3 dấu ấn là 10,3% (bảng 3.13). Cho đến nay hầu như chưa có nghiên cứu về sự đồng biểu hiện của cả 3 dấu ấn HER2, CD44, ALDH nên chúng tôi không có số liệu để so sánh.

4.2. Mối liên quan giữa HER2, CD44, ALDH với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.1. Mối liên quan giữa HER2 với một số yếu tố

Trong ung thư biểu mô, HER2 hoạt động như một gen gây ung thư, chủ yếu là do sự khuếch đại mức độ cao của gen gây ra sự biểu hiện quá mức của protein trong màng tế bào và tiếp theo là thu nhận các đặc tính có lợi cho tế bào ác tính. Các nghiên cứu trước đây báo cáo rằng tỷ lệ dương tính với HER2 (điểm IHC 3+ và/hoặc FISH dương tính) ở bệnh nhân Nhật Bản là khoảng 10-20%, nhưng các phương pháp xét nghiệm và tiêu chí giải thích không được tiêu chuẩn hóa. Tỷ lệ dương tính với HER2 được báo cáo là 27% ở bệnh nhân Nhật Bản trong nghiên cứu ToGA, cao hơn tỷ lệ được báo cáo trước đây. Đây có thể là kết quả của sự thiên lệch đối với việc lựa chọn bệnh nhân từ các báo cáo trước đây, vì mục đích chính của nghiên cứu ToGA là đánh giá hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của trastuzumab hơn là đánh giá tỷ lệ dương tính của HER2. Theo phân tích đơn biến, độ dương tính của HER2 có tương quan đáng kể với giới tính, loại mô học, tình trạng di căn, độ sâu của khối u xâm lấn, loại đại thể, vị trí khối u, kích thước. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy thể ruột, không có di căn phúc mạc và di căn gan là những yếu tố độc lập liên quan đến tình trạng dương tính của HER2 [79].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tình trạng biểu hiện của HER2 chưa thấy có mối liên quan với phần lớn các triệu chứng lâm sàng, thói quen sinh hoạt, vị trí khối u trên nội soi, hình thái khối u, kích thước khối u, giai đoạn TNM. Bên cạnh đó kết quả phân tích chúng tôi cũng thấy rằng HER2 dương tính có mối liên quan tới triệu chứng sụt cân (bảng 3.14), đặc điểm mô bệnh học theo Lauren (bảng 3.17) và đặc điểm mô bệnh học WHO (bảng 3.18), $p < 0,05$. Nghiên cứu của Matsusaka S. cho kết quả rằng thể ruột là yếu tố độc lập liên quan đến biểu hiện HER2 thấp (điểm IHC 0/1 + và FISH dương tính).

Kết quả này tiết lộ rằng các yếu tố liên quan đến HER2 có liên quan đến UTBMTDD thể ruột. Các UTBMTDD thể lan tỏa ác tính hơn các UTBMTDD thể ruột của chúng, thể hiện sự xâm nhập sớm vào lớp đệm của thành dạ dày. Một báo cáo trước đó lại chứng minh rằng UTBMTDD tiến triển thể lan tỏa có liên quan đáng kể với giai đoạn T. Do đó, thể lan tỏa là thường gặp trong các khối u giai đoạn T4, trong khi thể ruột là thường gặp trong các khối u giai đoạn T1-T3. Vì thể ruột là yếu tố mạnh nhất liên quan đến biểu hiện HER2, giai đoạn T1-T3 có thể là yếu tố độc lập liên quan đến biểu hiện HER2 thấp ngay cả trong các trường hợp có điểm IHC thể ruột là 0/1 + UTBMTDD [79].

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy có mối liên quan giữa HER2 dương tính với giai đoạn TNM. Tương tự như vậy Matsusaka S. cũng thực hiện phân tích đặc biệt đối với biểu hiện HER2 thấp (điểm IHC 0 /FISH dương tính hoặc điểm IHC 1+/FISH dương tính) trong nhóm bệnh phẩm phẫu thuật, vì giai đoạn T trong mẫu phẫu thuật được xác định chính xác về mặt bệnh lý. Giai đoạn T1-T3 có tương quan có ý nghĩa thống kê với biểu hiện HER2 thấp trong phân tích đơn biến, nhưng không tương quan có ý nghĩa trong phân tích đa biến [79].

Gravalos, C. báo cáo rằng biểu hiện HER2 dương tính thay đổi tùy thuộc vào mô học (thể ruột 16%, thể lan tỏa 7%, thể hỗn hợp 14%; $p = 0,276$) và khu trú khối u nguyên phát (25% ngã ba dạ dày thực quản so với 9,5% dạ dày; $P = 0,01$) [47]. Theo hệ thống tính điểm HER2 đã được sửa đổi, Lordick và cộng sự kiểm tra tập trung các mẫu khối u bằng cách sử dụng cả IHC và FISH để xác định những bệnh nhân đủ điều kiện đăng ký tham gia thử nghiệm lâm sàng ToGA. Trong bản tóm tắt của họ được trình bày tại Tổ chức Ung thư Châu Âu năm 2007, 341 (22%) trong số 1527 khối u có HER2 dương tính. Độ dương tính của HER2 khác nhau đáng kể theo phân loại mô học

(34% thể ruột, 6% thể lan tỏa, 20% thể hỗn hợp) và theo vị trí của khối u (32% ngã ba dạ dày thực quản và 18% khu trú tại dạ dày). Bản cập nhật của nghiên cứu này, được trình bày gần đây tại Hội nghị chuyên đề về Ung thư đường tiêu hóa năm 2008, đã mô tả biểu hiện HER2 tổng thể (IHC 3+ và / hoặc FISH +) là 22% trong 2168 bệnh nhân được thử nghiệm và xác nhận tỷ lệ dương tính với HER2 trong khối u ngã ba dạ dày thực quản cao hơn so với ở mẫu UTDD (34% so với 20%) [47]. Nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa HER2 dương tính với vị trí khối u trên nội soi nhưng lại thấy có sự khác biệt về sự biểu hiện HER2 theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p < 0,05$ (bảng 3.18).

Một số tác giả đã báo cáo mối tương quan giữa biểu hiện HER2 và thể ruột vào những năm 1990. Mối tương quan này đã được xác nhận trong nhiều nghiên cứu gần đây. Gravalos, C. quan sát thấy tỷ lệ biểu hiện quá mức của HER2 trong thể ruột cao hơn ở thể lan tỏa (16% so với 7%) [47]. Trong nghiên cứu của Phần Lan, sự khuếch đại HER2 có liên quan chặt chẽ đến khả năng sống sót của ung thư biểu mô kém, đặc biệt rõ ràng trong phân nhóm ung thư ruột ($P = 0,0019$), thường được coi là có tiên lượng thuận lợi hơn so với ung thư lan tỏa. loại ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Ung thư thể ruột cũng biểu hiện tỷ lệ khuếch đại HER2 cao hơn so với ung thư thể lan tỏa ($P < 0,05$) trong nghiên cứu của Hàn Quốc. Cuối cùng, trong thử nghiệm ToGA, tỷ lệ dương tính của HER2 có sự khác biệt đáng kể theo phân loại mô học (thể ruột 34%, thể lan tỏa 6%, thể hỗn hợp 20%). Những kết quả này tương đồng với kết quả của chúng tôi.

Lý do cho sự biểu hiện quá mức có chọn lọc của HER2 trong ung thư biểu mô dạ dày thể ruột rất phức tạp và cần phải nghiên cứu sâu hơn trong tương lai. Sự liên kết của gen sinh ung thư này với một loại mô học cụ thể cho thấy một số đặc điểm nhất định của khối u (ví dụ: sự biểu hiện quá mức của

HER2 và kiểu hình ruột) có thể được ưu tiên biểu hiện cùng nhau. Tuy nhiên, vì không phải tất cả các khối u của thể ruột đều biểu hiện quá mức HER2 nên đây không thể là yếu tố duy nhất liên quan. Trong UTDD, sự khuếch đại gen HER2 kết hợp nghịch với các đột biến E-cadherin; Đột biến e-cadherin là điển hình cho ung thư vú xâm lấn dạ dày và tiểu thùy, nhưng hiếm gặp trong ung thư vú xâm lấn ruột. Sự khuếch đại gen và sự biểu hiện quá mức của protein đối với các thụ thể yếu tố tăng trưởng HER2 và K-sam có thể là những yếu tố tiên lượng tương ứng đối với UTDD thể lan tỏa và thể ruột. Gần đây, các đột biến dòng mầm của E-cadherin đã được xác định là nguyên nhân gây ra di truyền trội của UTDD thể lan tỏa [138].

Nghiên cứu của Wang, H. B. có kết quả hơi khác so với chúng tôi, tác giả cho rằng biểu hiện HER2 dương tính có liên quan đến giới tính nam, thể ruột và sự biệt hóa tế bào tốt/trung bình. Tác giả khuyến nghị rằng những bệnh nhân UTDD có thể được hưởng lợi từ việc điều trị bằng trastuzumab nên áp dụng các liệu pháp nhắm mục tiêu. Tuy nhiên, việc phát hiện sự biểu hiện HER2 có thể góp phần vào liệu pháp đích điều trị cho ung thư biểu mô dạ dày bằng trastuzumab. Điều này sẽ được củng cố bằng các nghiên cứu sâu hơn kết hợp dữ liệu bệnh tật đi kèm và kết quả từ các chương trình tập trung [123].

Theo một nghiên cứu tại Nhật Bản của Matsusaka, S. thì thể ruột, không có di căn phúc mạc và di căn gan được chỉ ra là yếu tố độc lập liên quan đến tỷ lệ dương tính của HER2 theo phân tích hồi quy logistic đa biến. Biểu hiện HER2 của bệnh nhân ở Nhật Bản tương đương với biểu hiện HER2 ở các quần thể khác được kiểm tra. Thể ruột là một yếu tố độc lập liên quan đến biểu hiện của HER2 [79].

Một nghiên cứu tổng hợp của Chua, T. C. chứng minh cả mối liên quan và không có mối liên quan giữa sự biểu hiện quá mức của HER2 bao gồm phân loại của WHO, loại khối u, tình trạng di căn [32]. Do đó, mối liên quan

giữa biểu hiện HER2 với các yếu tố là không giống nhau giữa các nghiên cứu và khác so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.2. Mối liên quan giữa tế bào gốc ung thư CD44 với một số yếu tố

Phát hiện về sự tồn tại của tế bào gốc ung thư trong các khối u được đánh giá là sự đột phá trong nghiên cứu sinh học của ung thư. Phát hiện này đưa đến những hiểu biết về cơ chế phát sinh, di căn, kháng thuốc và đặc biệt là liệu pháp điều trị đích hướng tới điều trị triệt để ung thư. Sự tồn tại của tế bào gốc ung thư được nhận diện thông qua sự biểu hiện các dấu ấn miễn dịch đã được chỉ ra ở các dạng ung thư khác nhau, trong đó có UTDD. CD44 được xác định làm dấu ấn để nhận biết tế bào gốc UTDD thông qua nghiên cứu đầu tiên của Takaishi và cộng sự trên các dòng tế bào ung thư nuôi cấy [114]. Tiếp sau đó nó được khẳng định lại qua một số nghiên cứu khác trên các mô bệnh phẩm ung thư ở người.

Trong luận án nghiên cứu này, lần đầu tiên xác định sự biểu hiện của CD44 trên các mẫu mô ung thư biểu mô tuyến dạ dày của các bệnh nhân Việt Nam. Một trong những nghiên cứu HMMD đầu tiên đối với dấu ấn tế bào gốc ung thư CD44 được thực hiện bởi Ghaffarzadehgan K. và các cộng sự đã cho thấy, tỷ lệ dương tính với CD44 là 65% và 35% âm tính. Các tác giả trong nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng không tìm thấy sự biểu hiện của CD44 trong các tế bào biểu mô dạ dày bình thường [43].

Trong một nghiên cứu khác gần đây, Kodama H. và cộng sự đã xác định tỷ lệ biểu hiện CD44v6 lên tới 64,2% trong các mẫu mô ung thư thu nhận được từ phẫu thuật cắt bỏ khối u dạ dày [61]. Đồng thời, nghiên cứu cũng đưa ra kết luận là không có sự khác biệt về tỷ lệ biểu hiện của CD44 theo giới tính và nhóm tuổi. Nghiên cứu tổng hợp của Tongtawee T. từ nhiều nghiên cứu trước đó đã cho thấy không có mối liên hệ nào về sự biểu hiện của CD44 theo độ tuổi và giới tính [118]. Theo thể mô bệnh học, một số tác giả đã

chỉ ra rằng, CD44 biểu hiện cao hơn ở thể ruột so với thể lan tỏa [43]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy sự biểu hiện của CD44 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thể mô bệnh học theo phân loại của Lauren. Kết quả của chúng tôi cũng thấy rằng bệnh nhân có u thể ruột có tỷ lệ biểu hiện CD44 cao hơn với 70,8%, bệnh nhân có u thể lan tỏa có tỷ lệ biểu hiện thấp hơn với 29,2% (bảng 3.24). Không có sự khác biệt về sự biểu hiện CD44 theo đặc điểm mô bệnh học Lauren, $p > 0,05$. Bên cạnh đó, sự biểu hiện CD44 cũng không có sự khác biệt giữa các thể mô học theo hệ thống phân loại của WHO và không có sự khác biệt theo mức độ biệt hóa của khối u. Mặc dù là các khối u kém biệt hóa có tỷ lệ biểu hiện CD44 là 58,3% cao hơn các khối u biệt hóa ở mức độ vừa 38,9% và biệt hóa cao 2,8% với $p = 0,5$ (bảng 3.25). Đồng thời, chúng tôi cũng thấy rằng, sự biểu hiện của CD44 chưa thấy mối liên quan tới giai đoạn bệnh ($p = 0,2$) (bảng 3.27). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương đồng về kết quả với một số nghiên cứu trước đó của Tongtawee T. với tỷ lệ biểu hiện CD44 của thể không biệt hóa là 53,2% cao hơn so với các thể biệt hóa còn lại ($p = 0,014$). Đồng thời, trong nghiên cứu này, Tongtawee T. và cộng sự cũng cho thấy sự biểu hiện với tỷ lệ cao của CD44 ở những bệnh nhân ung thư giai đoạn III và IV so với các giai đoạn sớm ($p < 0,05$) [118]. Có các bằng chứng ngày càng tăng về mối liên hệ giữa sự biểu hiện CD44 với tiên lượng bệnh ở UTDD. Theo đó, sự biểu hiện cao của CD44 liên quan đến tỷ lệ sống sót 5 năm thấp ở các bệnh nhân UTDD, mặc dù nó có thể không có sự khác biệt giữa các thể mô học [43].

Sự xuất hiện của các tế bào ung thư kháng hóa chất được cho là sự mở rộng của một quần thể nhỏ các tế bào gốc ung thư vốn đã có khả năng kháng thuốc hoặc những thay đổi kiểu hình của các tế bào ung thư mà ban đầu nhạy cảm với hóa trị. Bằng chứng hiện tại chỉ ra rằng những tác dụng này chủ yếu

là do sự gián đoạn của các tương tác hyaluronan-CD44 (7), mặc dù vẫn có thể xảy ra các tương tác với các protein liên kết ngoại bào, bề mặt tế bào hoặc nội bào khác. Tuy nhiên, vì sự kháng thuốc đa thuốc thường phụ thuộc vào các con đường tín hiệu về sự sống còn của tế bào và vì các oligome hyaluronan ngăn chặn ít nhất một phần của các con đường này [80]. Hóa trị liệu hoặc các áp lực môi trường khác có thể tạo ra kiểu hình biểu hiện cao CD44 giúp thúc đẩy sự sống sót và xâm lấn nhiều hơn của tế bào ung thư. Hơn nữa, các gen liên quan đến khả năng kháng ung thư và khả năng kháng hóa chất được điều chỉnh cao trong các tế bào CD44 + [93]. Ức chế hoặc đảo ngược sự chuyển đổi sang kiểu hình trung mô có thể được chứng minh là một chiến lược quan trọng để tăng đáp ứng với hóa trị liệu. Các bằng chứng lâm sàng cho thấy, mối tương quan thuận giữa biểu hiện CD44 với sự kháng thuốc và di căn xương của ung thư vú [55].

Đối với UTDD, các tế bào biểu hiện cao CD44 đã được chứng minh là có khả năng kháng hóa trị liệu đối với các thuốc 5-fluorouracil và cisplatin so với các tế bào không biểu hiện. Các tế bào UTDD biểu hiện cao CD44 cũng có sự di trú, xâm nhập, tăng trưởng rõ rệt và những đặc tính này đều có thể bị chặn lại bằng sự ức chế con đường tín hiệu Hedgehog. Điều này chỉ ra rằng, những tế bào biểu hiện cao CD44 đã hoạt hóa mạnh con đường tín hiệu Hedgehog và dẫn tới sự kháng thuốc của UTDD. Trên cơ sở đó, một thử nghiệm hóa trị giai đoạn II đối với UTDD tiến triển được phân tích sự biểu hiện CD44, tiếp đến là ức chế con đường tín hiệu Hedgehog bằng phân tử vismodegib. Kết quả là đã làm tăng rõ rệt tỷ lệ sống sót 5 năm so với nhóm bệnh nhân hóa trị thông thường không được tiêm vismodegib [131].

Đáng lưu ý, trong một nghiên cứu gần đây Gao X. và cộng sự đã chỉ ra rằng, sự kháng lại liệu pháp nhắm đích HER2 có liên quan đến mức độ biểu hiện thụ thể tế bào gốc UTDD CD44 thông qua việc tăng cường sự biểu hiện

ARPP-19 [42]. Điều này đưa đến một gợi ý rằng, một liệu pháp điều trị phối hợp giữa Trastuzumab với việc ức chế các con đường tín hiệu của tế bào biểu hiện CD44 như ARPP-19, Hedgehog, STAT3 hay Notch có thể làm tăng hiệu quả điều trị đối với nhóm bệnh nhân UTDD có sự biểu hiện cao của HER2 nhưng có hiện tượng kháng điều trị hiện nay. Vì những lý do này, nhắm mục tiêu CD44 có thể được coi là cách tiếp cận thành công trong điều trị ung thư bằng việc phát triển các kháng thể đơn dòng, peptide hoặc aptamers nhắm vào CD44 [128].

Như vậy có thể thấy rằng, sự biểu hiện cao dấu ấn tế bào gốc UTDD CD44 liên quan mật thiết tới sự kháng thuốc ở nhiều dạng ung thư khác nhau. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc phát triển các liệu pháp điều trị đích trong tương lai gần. Cùng với CD44, các nghiên cứu gần đây đã xác định ALDH là một dấu ấn miễn dịch tế bào gốc ung thư ở UTDD. Sự biểu hiện quá mức của ALDH đã được tìm thấy trong các nghiên cứu HMMD ở các bệnh nhân UTDD.

4.2.3. Mối liên quan giữa tế bào gốc ung thư có biểu hiện ALDH với một số yếu tố

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tỷ lệ biểu hiện ALDH không phụ thuộc vào triệu chứng lâm sàng, vị trí, hình thái khối u trên nội soi. Tỷ lệ biểu hiện của ALDH không phụ thuộc vào giới tính độ tuổi cũng là những kết quả được chỉ ra ở nghiên cứu về sự biểu hiện của dấu ấn này bằng HMMD [107]. Bệnh nhân có u giai đoạn III và IV có tỷ lệ biểu hiện ALDH cao với 55,2% và 11,9%. Tuy chưa thấy sự khác biệt về sự biểu hiện ALDH theo giai đoạn bệnh, $p > 0,05$, nhưng tỷ lệ này cao hơn so với biểu hiện của ALDH ở giai đoạn I và II. Kết quả này của chúng tôi có sự tương đồng với một số công bố về sự biểu hiện của ALDH. Điển hình như Li X. và cộng sự, khi nghiên cứu trên 216 trường hợp UTDD bằng HMMD đã nhận thấy rằng, sự biểu hiện cao

của ALDH tỷ lệ thuận với sự di căn hạch ($p < 0,01$) và giai đoạn bệnh ($p < 0,001$). Nghiên cứu này đưa ra nhận định là biểu hiện quá mức của ALDH còn liên quan tới giảm tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ($p < 0,001$) và thời gian sống không tái phát (RFS) ($p < 0,001$) [67]. Những kết quả tương tự cũng được nêu ra trong các nghiên cứu của Lee J. [64] và Ye Y. [130]. Tuy nhiên cũng có nghiên cứu cho rằng, sự biểu hiện của ALDH không liên quan tới sự di căn hạch cũng như giai đoạn bệnh [107].

Mối liên quan giữa ALDH và ung thư di căn trong lâm sàng đã được quan tâm từ cuối những năm 1980, khi Marselos M. và cộng sự nhận thấy rằng, sự tăng hoạt tính enzyme ALDH ở các tổn thương di căn của ung thư đại tràng so với mô bình thường bên cạnh [77]. Ở bệnh nhân UTDD, khi phân tích các dòng tế bào mới hình thành trong dịch ổ trướng của bệnh nhân, Mytar, B. thấy rằng sự biểu hiện và hoạt động của các đồng dạng aldehyde dehydrogenase (ALDH) liên quan đến khả năng di căn của tế bào ung thư [86]. Phần lớn các báo cáo đều cho thấy mối tương quan thuận giữa biểu hiện ALDH và di căn. Tuy nhiên, những kết quả này nên được diễn giải một cách thận trọng do những hạn chế về kỹ thuật và đạo đức khi nghiên cứu về mô di căn, một hạn chế nữa là các nghiên cứu này có số lượng mẫu nhỏ.

Việc nghiên cứu các cơ chế phân tử làm tăng khả năng sinh khối u của tế bào biểu hiện ALDH đã cho thấy các yếu tố phân tử đa dạng, đồng biểu hiện và các con đường tín hiệu khác nhau giải thích cho sự gia tăng di căn quan sát được ở các tế bào này. Một trong những con đường tín hiệu đầu tiên cần kể tới đó là con đường tín hiệu Hedgehog trong các tế bào ung thư tuyến tụy biểu hiện cao ALDH. Tiếp đến là con đường acid retinoic, thiếu oxy và các phản ứng tổn thương DNA, cytokine và thụ thể tyrosine kinase (RTK) kích hoạt và tăng cường sự di căn của tế bào biểu hiện cao ALDH. Ngoài ra, ALDH1A1 đã được tìm thấy có tương quan với biểu hiện Notch trong các tế

bào gốc ung thư phổi. Con đường Wnt- β -catenin đã được chứng minh là được kích hoạt trong các tế bào ung thư có biểu hiện ALDH1A1 và ALDH3A1 cao trong các tế bào ung thư tuyến tiền liệt, buồng trứng và ung thư gan [23].

Đối với UTDD, một nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng, các tế bào biểu hiện cao ALDH đã thúc đẩy khả năng di căn của khối u thông qua sự tăng cường biểu hiện PD-L1. Điều này mở ra một cách tiếp cận điều trị phối hợp đối với UTDD [112]. Một nghiên cứu khác của Yang L. và cộng sự cho thấy rằng, các khối u dạ dày biểu hiện cao ALDH có sự tăng cường biểu hiện của các protein Sox2 và liên quan tới trạng thái di căn hạch và di căn xa của khối u [129].

Một trong những vấn đề được nhiều nghiên cứu hiện nay đặc biệt quan tâm là mối liên hệ giữa sự biểu hiện cao của ALDH với khả năng kháng các liệu pháp điều trị ung thư. Một số thuốc, hóa chất từ môi trường, những chất ức chế, gốc tự do và sản phẩm chuyển hóa có thể là nguyên nhân gây rối loạn chức năng của ALDH. Hoạt độ của ALDH trong kháng thuốc oxazaphosphorines được nghiên cứu nhiều nhất. Bằng chứng đầu tiên về vai trò của ALDH đối với sự kháng thuốc đã được tìm thấy trong trường hợp của các dòng tế bào ung thư bạch cầu. Nó đã tiết lộ rằng, sự biểu hiện của ALDH ở mức cao làm tăng khả năng kháng lại cyclophosphamide. Ngoài ra, ức chế sự hoạt động của ALDH1 bởi DEAB đã dẫn đến tăng sự nhạy cảm của tế bào với 4 hydroperoxycyclophosphamide [85]. Trong ung thư vú, biểu hiện cao của ALDH và CD44 cho phép xác định các tế bào gốc ung thư. Các tế bào ALDH+/CD44+ có khả năng kháng lại hoá trị liệu hiệu quả rõ rệt hơn so với các tế bào ALDH-/CD44- [33]. Đối với UTDD, sự biểu hiện quá mức của ALDH đã được xác định là có khả năng liên quan đến kháng các thuốc điều trị ung thư hiện nay là 5-Fu và cisplatin [92].

Trong những năm gần đây, các thụ thể yếu tố tăng trưởng, thuốc ức chế tyrosine kinase (EGFR-TKI), đã được sử dụng như một liệu pháp tiềm năng cho việc ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư vú và UTDD. EGFR-TKI có thể ức chế sự tăng sinh tế bào thông qua ngăn chặn sự kích hoạt EGFR trong các đường tín hiệu tyrosine kinase, một trong những con đường chính được quan sát thấy trong các bệnh ung thư khác nhau, trong đó có UTDD. Quần thể tế bào biểu hiện hoạt tính ALDH1A1 trong các tế bào ung thư được chỉ ra có khả năng kháng TKI cao gấp 5-6 lần tế bào biểu hiện yếu hoặc biểu hiện ALDH1A1. Ức chế hoạt động ALDH bởi acid retinoic hoặc DEAB (thuốc ức chế trực tiếp của ALDH1A) làm giảm đáng kể sức đề kháng của tế bào đối với 4-hydroperoxycyclophosphamide, doxorubicin và xạ trị. Những kết quả này đã được quan sát thấy trong các tế bào ung thư vú [33].

4.2.4. Liên quan đồng thời HER2, CD44, ALDH và một số yếu tố

Các dấu ấn miễn dịch của tế bào ung thư dùng để phát hiện, cô lập và nhắm mục tiêu điều trị vào các CSC của khối u. UTDD có một số dấu ấn đã được xác định đó là CD44, CD24/CD44; CD54/CD44; CXCR4; (EpCAM)/CD44, ALDH1; CD90; CD71; CD133; CD166; G-protein-coupled receptor 5 (LGR5), Oct4; Y-box 2 (Sox2). Khi CSC dương tính với một số dấu ấn miễn dịch này, các tế bào hiển thị kiểu hình và tính kháng hóa học của khối u.

Nghiên cứu của Nguyen, P. H. cho thấy rằng một quần thể nhỏ các tế bào ung thư biểu mô dạ dày biểu hiện EPCAM, CD133, CD166, CD44 và ALDH, thể hiện các đặc tính để tạo ra các khối u không đồng nhất mới trong ống nghiệm và các khối u in vivo. Kết quả cho thấy CD44 và CD166 cùng biểu hiện, chiếm 6,1% đến 37,5%; ALDH dương tính được phát hiện trong 1,6% đến 15,4% tế bào; và các tế bào ALDH+ đại diện cho một lõi trong quần thể con CD44+/CD166+ có tần số cao nhất của CSC ở khối u in vivo.

Các tế bào u có ALDH+ có khả năng chống lại hóa trị liệu tiêu chuẩn hơn các tế bào ALDH-, một quá trình đã bị đảo ngược một phần khi điều trị bằng verapamil. CD44 và ALDH là các dấu ấn sinh học cụ thể nhất để phát hiện và phân lập các CSC dạ dày sinh ra khối u và liên quan đến kháng hóa chất trong các ung thư biểu mô dạ dày [88].

Ở bệnh nhân UTDD, ý nghĩa của sự biểu hiện đồng thời các dấu ấn ALDH + CD44 + / CD166 + đã được đề xuất là kiểu hình có nhiều khối u nhất trong số các tế bào có nguồn gốc từ khối u dạ dày nguyên phát. Đáng chú ý, các tế bào có hoạt tính ALDH cao được phân lập từ các dòng tế bào UTDD có khả năng kháng 5-FU và doxorubicin [94].

Cho đến nay hầu như chưa có nghiên cứu về sự biểu hiện đồng thời của cả HER2, CD44, ALDH trên bệnh nhân UTBM TDD, vì vậy mối liên quan giữa sự biểu hiện đồng thời của các dấu ấn này với đặc điểm lâm sàng, đặc điểm nội soi và mô bệnh học là chưa có thông tin. Sau khi tiến hành xét nghiệm đồng thời 3 dấu ấn HER2, CD44, ALDH và phân tích mối liên quan thì chúng tôi thấy có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn ở các bệnh nhân có triệu chứng nôn máu/đi ngoài phân đen với tỷ lệ biểu hiện 3 dấu ấn là 18,2% (bảng 3.35). Bên cạnh đó sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn còn liên quan đến đặc điểm mô bệnh học Lauren với tỷ lệ biểu hiện ở thể ruột là 14,1%, $p < 0,05$ (bảng 3.39). Bệnh nhân có u thể tuyến nhày có tỷ lệ biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn cao nhất với 16,6%, có sự khác biệt về sự biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn theo đặc điểm mô bệnh học WHO, $p < 0,05$ (bảng 3.40). Như vậy sự biểu hiện đồng thời HER2, CD44 và ALDH có sự khác biệt theo triệu chứng nôn máu/đi ngoài phân đen, đặc điểm mô bệnh học Lauren, đặc điểm mô bệnh học WHO.

CSC là yếu tố ảnh hưởng đến thất bại của liệu pháp điều trị. CSC thể hiện khả năng tự đổi mới không giới hạn và có thể sản sinh ra các tế bào khối

u không đồng nhất. CSC tạo ra các cơ chế đa dạng khiến chúng trở nên khó nhận biết đối với các phương pháp thông thường, chủ yếu hướng đến việc chống lại các tế bào đang trong quá trình tăng sinh. Cùng với đó, trạng thái im lặng của chúng làm cho các loại thuốc chống phân bào mất tác dụng. Hơn nữa, CSC thải ra rất nhiều chất và thuốc nhờ sự biểu hiện cao của các chất vận chuyển qua màng. Thực tế này hạn chế lợi ích của các tác nhân hóa trị liệu vì không đạt được nồng độ thuốc điều trị trong các tế bào này.

CSC phát triển các cơ chế khác nhau để giảm thiểu thiệt hại do thuốc gây ra. CSC có hoạt động sửa chữa DNA nâng cao và có thể giảm thiểu hiệu quả của aldehyde và ROS. Ngoài ra, CSC tồn tại sau khi bị thương do các cơ chế phân tử cho phép chúng tránh được sự cảm ứng của quá trình chết của tế bào. Do đó, nhu cầu cấp thiết là xác định các tác nhân có hiệu quả chống lại CSC. Nếu các liệu pháp loại bỏ các tế bào khối u nhưng không thể loại bỏ các CSC do khả năng kháng thuốc của chúng, sẽ dẫn đến hiện tượng tái phát và lan rộng của khối u và cuối cùng là làm cho bệnh nhân tử vong. Các chất điều chỉnh CSC gồm LGR5, CD44, CD133, HMMR, E2F1 và ALDH có liên quan đến kháng trị liệu và tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTDD [94].

Kết quả nghiên cứu sự biểu hiện đồng thời của HER2, CD44, ALDH trong nghiên cứu này cho thấy rằng các dấu ấn miễn dịch tế bào gốc UTBMTDD kể trên có mối liên quan với các yếu tố như triệu chứng nôn máu/ đi ngoài phân đen, đặc điểm mô bệnh học Lauren, đặc điểm mô bệnh học WHO, đây là nguồn thông tin bổ sung rất giá trị để phát triển các liệu pháp điều trị hiệu quả hơn cho bệnh nhân UTBMTDD.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm hóa mô miễn dịch xác định tế bào gốc ung thư, HER2 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được điều trị tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

I. Sự biểu hiện của HER2, CD44, ALDH trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày

- Tỷ lệ bệnh nhân biểu hiện HER2 ở mức 1+ (17,8%), mức 2+ (15,0%) và 3+ (11,2%). Tỷ lệ bệnh nhân có HER2 dương tính là 26,2%. CD44 dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,3%. Dấu ấn ALDH dương tính 62,6%, đứng thứ hai.

- Tỷ lệ biểu hiện một dấu ấn đơn độc là 29,9%. Hai dấu ấn biểu hiện đồng thời chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,7% nhưng khi biểu hiện đồng thời cả 3 dấu ấn HER2, CD44 và ALDH chiếm 10,3%.

II. Mối liên quan giữa HER2, CD44, ALDH với đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày

- Sự biểu hiện của HER2 có sự khác biệt theo triệu chứng sụt cân, $p < 0,05$.

- Sự biểu hiện của HER2 cao hơn ở loại mô bệnh học thể ruột phân loại Lauren và cao hơn ở thể tuyến ống theo đặc điểm mô bệnh học WHO, với $p < 0,05$.

- Sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn có tỷ lệ cao nhất, liên quan sự xuất huyết tại khối u với triệu chứng nôn máu/phân đen, $p < 0,05$.

- Sự biểu hiện đồng thời 3 dấu ấn có tỷ lệ cao hơn ở typ ruột theo phân loại bệnh học Lauren và ở typ tuyến nhầy theo phân loại bệnh học của WHO với $p < 0,05$.

KIẾN NGHỊ

Bên cạnh việc đánh giá HER2 đã được thực hiện nhiều trong thực hành, chúng ta nên đánh giá thêm các dấu ấn tế bào gốc ung thư như CD44, ALDH để cung cấp các thông tin quan trọng cho điều trị và tiên lượng. Lý tưởng, có thể đánh giá đồng thời cả 3 dấu ấn này để xác định các kiểu hình miễn dịch của chúng. Tuy nhiên, để hướng tới các biện pháp mới để điều trị căn bệnh này theo sinh học cá thể, cần nghiên cứu tiếp theo để đánh giá về giá trị tiên lượng của các dấu ấn sinh học này ở UTDD giai đoạn sớm.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Khắc Tấn, Lưu Thị Bình, Phan Quốc Hoàn, Lê Thị Thanh Hương, Nguyễn Phú Hùng (2018), “Sự biểu lộ Marker tế bào gốc ung thư CD44 và Marker Ki67 trong các mô UTDD”, *Tạp chí y học Việt Nam*, số đặc biệt tháng 11, tr. 25-32.
2. Nguyễn Khắc Tấn, Lưu Thị Bình, Phan Quốc Hoàn, Nguyễn Phú Hùng (2022), “Nghiên cứu sự đồng biểu hiện một số dấu ấn HMMD của ung thư biểu mô tuyến dạ dày”, *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, số 4, tr. 153-158.
3. Nguyễn Khắc Tấn, Lưu Thị Bình, Phan Quốc Hoàn, Nguyễn Phú Hùng (2022), “Mối liên quan giữa đồng biểu hiện HER2, CD44, ALDH với đặc điểm nội soi và mô bệnh học trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày”, *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, số 4, tr. 137-142.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Phạm Minh Anh, Lê Trung Thọ (2013), "Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư dạ dày điều trị tại bệnh viện ung bướu Hà Nội 2010 - 2012 phạm minh anh, Khoa GPB - BV ung bướu Hà Nội", *Tạp chí y học Thực hành*, 7, tr. 112 -115.
2. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Bình (2007), "Phân tích loại mô bệnh học ung thư dạ dày", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11, tr. 57-60.
3. Võ Duy Long (2017), *Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày theo giai đoạn I, II, III*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, tr. 126.
4. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt (2020), *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*, Nhà xuất bản Đại học Y tế công cộng, Hà Nội, tr. 26.
5. Lê Viết Nho (2014), *Nghiên cứu sự biểu lộ của egfr, her2 và mối liên quan với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, tr. 70.
6. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm (2011), "Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinom tuyến dạ dày", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15, tr. 43-46.
7. Đinh Quang Tâm, Nguyễn Tạ Quyết, Dương Văn Hải (2010), "Phân tích 58 trường hợp cắt dạ dày toàn phần", *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 14 (Phụ bản số 1), tr. 49-56.
8. Đặng Văn Thời (2017), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, thương tổn và đánh giá kết quả lâu dài phẫu thuật triệt căn ung thư phần trên dạ dày*,

L luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, tr. 63.

9. Hoàng Trọng Thắng (2014), *Giáo trình Sau đại học: Bệnh tiêu hóa gan mật*, Nhà xuất bản Đại học Huế, Huế, tr. 147-162.

Tiếng Anh

10. Abrahao-Machado L. F., Scapulatempo-Neto C. (2016), "HER2 testing in gastric cancer: An update", *World J Gastroenterol*, 22(19), pp. 4619-4625.
11. Aditi R., Aarathi R., Pradeep R., et al (2016), "HER2 Expression in Gastric Adenocarcinoma-a Study in a Tertiary Care Centre in South India", *Indian J Surg Oncol*, 7(1), pp. 18-24.
12. Ahmed Laskar A., Younus H. (2019), "Aldehyde toxicity and metabolism: the role of aldehyde dehydrogenases in detoxification, drug resistance and carcinogenesis", *Drug Metab Rev*, 51(1), pp. 42-64.
13. Al-Hajj M., Wicha M. S., Benito-Hernandez A., et al (2003), "Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells", *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(7), pp. 3983-3988.
14. Alshehri A., Alanezi H., Kim B. S. (2020), "Prognosis factors of advanced gastric cancer according to sex and age", *World J Clin Cases*, 8(9), pp. 1608-1619.
15. Arnold M., Moore S. P., Hassler S., et al (2014), "The burden of stomach cancer in indigenous populations: a systematic review and global assessment", *Gut*, 63(1), pp. 64-71.
16. Balakrishnan M., George R., Sharma A., et al (2017), "Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World", *Curr Gastroenterol Rep*, 19(8), pp. 36.

17. Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al (2010), "Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial", *Lancet*, 376(9742), pp. 687-697.
18. Bao W., Fu H. J., Xie Q. S., et al (2011), "HER2 interacts with CD44 to up-regulate CXCR4 via epigenetic silencing of microRNA-139 in gastric cancer cells", *Gastroenterology*, 141(6), pp. 2076-2087 e2076.
19. Boku N. (2014), "HER2-positive gastric cancer", *Gastric Cancer*, 17(1), pp. 1-12.
20. Bonnet D., Dick John. (1997), "Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell", *Nature Medicine*, 3(7), pp. 730-737.
21. Bosman F. T. (2010), *WHO classification of tumours Pathology and genetics Tumours of the digestive system*, pp. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon.
22. Bruno C., Rafaela P., Luciana B., et al (2021), "HER2-low and gastric cancer: A prognostic biomarker?", *Journal of Clinical Oncology*, 39(15_suppl), pp. e16086-e16086.
23. Calderaro J., Nault J. C., Bioulac-Sage P., et al (2014), "ALDH3A1 is overexpressed in a subset of hepatocellular carcinoma characterised by activation of the Wnt/ss-catenin pathway", *Virchows Arch*, 464(1), pp. 53-60.
24. Cavaleiro-Pinto M., Peleteiro B., Lunet N., et al (2011), "Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis", *Cancer Causes Control*, 22(3), pp. 375-387.

25. Cavatorta O., Scida S., Miraglia C., et al (2018), "Epidemiology of gastric cancer and risk factors", *Acta Biomed*, 89(8-S), pp. 82-87.
26. Chandler J. M., Lagasse E. (2010), "Cancerous stem cells: deviant stem cells with cancer-causing misbehavior", *Stem Cell Res Ther*, 1(2), pp. 13.
27. Chen C., Zhao S., Karnad A., et al (2018), "The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications", *J Hematol Oncol*, 11(1), pp. 64.
28. Chen D. D., Ji J. A., Yan H. C., et al (2019), "Effect of CD44st and HER2 expression on the postoperative prognosis of breast cancer patients", *Onco Targets Ther*, 12, pp. 577-585.
29. Chen J., Huang W., Cheng C. H., et al (2019), "Association Between Aldehyde dehydrogenase-2 Polymorphisms and Risk of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Based on 5,315 Individuals", *Front Neurol*, 10, pp. 290.
30. Chen Y. C., Fang W. L., Wang R. F., et al (2016), "Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer", *Pathol Oncol Res*, 22(1), pp. 197-202.
31. Chiang T. H., Chang W. J., Chen S. L., et al (2021), "Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands", *Gut*, 70(2), pp. 243-250.
32. Chua T. C., Merrett N. D. (2012), "Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review", *Int J Cancer*, 130(12), pp. 2845-2856.
33. Croker A. K., Allan A. L. (2012), "Inhibition of aldehyde dehydrogenase (ALDH) activity reduces chemotherapy and radiation

- resistance of stem-like ALDHhiCD44(+) human breast cancer cells", *Breast Cancer Res Treat*, 133(1), pp. 75-87.
34. Cunha C. B., Oliveira C., Wen X., et al (2010), "De novo expression of CD44 variants in sporadic and hereditary gastric cancer", *Lab Invest*, 90(11), pp. 1604-1614.
 35. Dastych M., Hubatka F., Turanek-Knotigova P., et al (2021), "Overexpression of CD44v8-10 in Colon Polyps-A Possible Key to Early Diagnosis", *Pathol Oncol Res*, 27, pp. 614281.
 36. Dey P., Rathod M., De A. (2019), "Targeting stem cells in the realm of drug-resistant breast cancer", *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 11, pp. 115-135.
 37. Eldeen M. A., Hashim A., Eid R. A., et al (2021), "Molecular Targeting Of Breast Cancer Stem Cells: A Promising Strategy For Management And Eradication", *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 8(1), pp. 1756-1768.
 38. Feng F., Liu J., Wang F., et al (2018), "Prognostic value of differentiation status in gastric cancer", *BMC Cancer*, 18(1), pp. 865.
 39. Ferro A., Morais S., Rota M., et al (2018), "Tobacco smoking and gastric cancer: meta-analyses of published data versus pooled analyses of individual participant data (StoP Project)", *Eur J Cancer Prev*, 27(3), pp. 197-204.
 40. Ferro A., Morais S., Rota M., et al (2018), "Alcohol intake and gastric cancer: Meta-analyses of published data versus individual participant data pooled analyses (StoP Project)", *Cancer Epidemiol*, 54, pp. 125-132.

41. Fukuda K., Saikawa Y., Ohashi M., et al (2009), "Tumor initiating potential of side population cells in human gastric cancer", *Int J Oncol*, 34(5), pp. 1201-1207.
42. Gao X., Lu C., Chen C., et al (2020), "ARPP-19 Mediates Herceptin Resistance via Regulation of CD44 in Gastric Cancer", *Onco Targets Ther*, 13, pp. 6629-6643.
43. Ghaffarzadehgan K., Jafarzadeh M., Raziee H. R., et al (2008), "Expression of cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinoma and its prognostic importance", *World J Gastroenterol*, 14(41), pp. 6376-6381.
44. Ghyselinck N. B., Duester G. (2019), "Retinoic acid signaling pathways", *Development*, 146(13), pp. 1-7.
45. Gkoutakos A., Centonze G., Vita E., et al (2022), "Identification of Targetable Liabilities in the Dynamic Metabolic Profile of EGFR-Mutant Lung Adenocarcinoma: Thinking beyond Genomics for Overcoming EGFR TKI Resistance", *Biomedicines*, 10(2), pp. 277-288.
46. Gornowicz A., Szymanowski W., Czarnomysy R., et al (2021), "Anti-HER2 monoclonal antibodies intensify the susceptibility of human gastric cancer cells to etoposide by promoting apoptosis, but not autophagy", *PLoS One*, 16(8), pp. e0255585.
47. Gravalos C., Jimeno A. (2008), "HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target", *Ann Oncol*, 19(9), pp. 1523-1529.
48. Ha Gi-Young, Yang Sung-Hyun, Kang Hye-Jin, et al (2020), "Comparison of survival outcomes according of patients with metastatic gastric cancer receiving trastuzumab with systemic chemotherapy", *Korean J Clin Oncol*, 16(2), pp. 63-70.

49. Han S., Park S., An J., et al (2020), "HER2 as a potential biomarker of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer", *Sci Rep*, 10(1), pp. 5270.
50. Harpaz T., Abumock H., Beery E., et al (2018), "The Effect of Ethanol on Telomere Dynamics and Regulation in Human Cells", *Cells*, 7(10), pp. 169-188.
51. Hashimoto Y., Hamaguchi M., Obora A., et al (2020), "Impact of metabolically healthy obesity on the risk of incident gastric cancer: a population-based cohort study", *BMC Endocr Disord*, 20(1), pp. 11.
52. Hayano K., Watanabe H., Ryuzaki T., et al (2020), "Prognostic benefit of conversion surgery for HER2 positive stage IV gastric cancer; a case series study of eleven patients treated with trastuzumab-based chemotherapy", *Surg Case Rep*, 6(1), pp. 219.
53. Hofmann M., Stoss O., Shi D., et al (2008), "Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study", *Histopathology*, 52(7), pp. 797-805.
54. Huang J., Li H., Ren G. (2015), "Epithelial-mesenchymal transition and drug resistance in breast cancer (Review)", *Int J Oncol*, 47(3), pp. 840-848.
55. Jogo T., Oki E., Nakanishi R., et al (2021), "Expression of CD44 variant 9 induces chemoresistance of gastric cancer by controlling intracellular reactive oxygen species accumulation", *Gastric Cancer*, 24(5), pp. 1089-1099.
56. Kamiya S., Rouvelas I., Lindblad M., et al (2018), "Current trends in gastric cancer treatment in Europe", *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 4, pp. 35.

57. Karpeh M. S., Leon L., Klimstra D., et al (2000), "Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients", *Ann Surg*, 232(3), pp. 362-371.
58. Kataoka Y., Okabe H., Yoshizawa A., et al (2013), "HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer", *Gastric Cancer*, 16(1), pp. 84-93.
59. Kim J. H., Kim Y. J., An J., et al (2014), "Endoscopic features suggesting gastric cancer in biopsy-proven gastric adenoma with high-grade neoplasia", *World J Gastroenterol*, 20(34), pp. 12233-12240.
60. Kim Y. J., Sung D., Oh E., et al (2018), "Flubendazole overcomes trastuzumab resistance by targeting cancer stem-like properties and HER2 signaling in HER2-positive breast cancer", *Cancer Lett*, 412, pp. 118-130.
61. Kodama H., Murata S., Ishida M., et al (2017), "Prognostic impact of CD44-positive cancer stem-like cells at the invasive front of gastric cancer", *Br J Cancer*, 116(2), pp. 186-194.
62. Lahmidani N., El Yousf M., Aqodad N., et al (2018), "Update on Gastric Cancer Epidemiology and Risk Factors.", *Journal of Cancer Therapy*, 9, pp. 242-254.
63. Lee J. H., Chang K. K., Yoon C., et al (2018), "Lauren Histologic Type Is the Most Important Factor Associated With Pattern of Recurrence Following Resection of Gastric Adenocarcinoma", *Ann Surg*, 267(1), pp. 105-113.
64. Lee J. S., Kim S. H., Lee S., et al (2019), "Gastric cancer depends on aldehyde dehydrogenase 3A1 for fatty acid oxidation", *Sci Rep*, 9(1), pp. 16313.

65. Lee J. Y., Gong E. J., Chung E. J., et al (2017), "The Characteristics and Prognosis of Diffuse-Type Early Gastric Cancer Diagnosed during Health Check-Ups", *Gut Liver*, 11(6), pp. 807-812.
66. Li S., Zang L. (2020), "The Effectiveness of Gastrectomy With Chemoradiotherapy Among Stage IV Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Analysis", *Front Oncol*, 10, pp. 630.
67. Li X. S., Xu Q., Fu X. Y., et al (2014), "ALDH1A1 overexpression is associated with the progression and prognosis in gastric cancer", *BMC Cancer*, 14, pp. 705.
68. Lin J. X., Tang Y. H., Lin G. J., et al (2022), "Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival Among Patients With Locally Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy", *JAMA Netw Open*, 5(4), pp. e225557.
69. Lin J. X., Yoon C., Li P., et al (2021), "Increased CD44 Expression and MEK Activity Predict Worse Prognosis in Gastric Adenocarcinoma Patients Undergoing Gastrectomy", *J Gastrointest Surg*, 25(5), pp. 1147-1155.
70. Liu D., Cheng F., Pan S., et al (2020), "Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases", *Stem Cell Res Ther*, 11(1), pp. 249.
71. Liu J., Pan C., Guo L., et al (2016), "A new mechanism of trastuzumab resistance in gastric cancer: MACC1 promotes the Warburg effect via activation of the PI3K/AKT signaling pathway", *J Hematol Oncol*, 9(1), pp. 76.
72. Liu Q., Yu S., Zhao W., et al (2018), "EGFR-TKIs resistance via EGFR-independent signaling pathways", *Mol Cancer*, 17(1), pp. 53.
73. Liu W. T., Liu W. B., Gao M., et al (2019), "Expression of ALDH1A1 and CD133 is associated with the prognosis and effect of different

- chemotherapeutic regimens in gastric cancer", *Oncol Lett*, 18(5), pp. 4573-4582.
74. Luebke T., Baldus S. E., Grass G., et al (2005), "Histological grading in gastric cancer by Ming classification: correlation with histopathological subtypes, metastasis, and prognosis", *World J Surg*, 29(11), pp. 1422-1427; discussion 1428.
 75. Ma Q., Zhou Y., Ma B., et al (2012), "The clinical value of CXCR4, HER2 and CD44 in human osteosarcoma: A pilot study", *Oncol Lett*, 3(4), pp. 797-801.
 76. Mahira S., Kommineni N., Husain G. M., et al (2019), "Cabazitaxel and silibinin co-encapsulated cationic liposomes for CD44 targeted delivery: A new insight into nanomedicine based combinational chemotherapy for prostate cancer", *Biomed Pharmacother*, 110, pp. 803-817.
 77. Marselos M., Michalopoulos G. (1987), "Changes in the pattern of aldehyde dehydrogenase activity in primary and metastatic adenocarcinomas of the human colon", *Cancer Lett*, 34(1), pp. 27-37.
 78. Marx A. H., Tharun L., Muth J., et al (2009), "HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer", *Hum Pathol*, 40(6), pp. 769-777.
 79. Matsusaka S., Nashimoto A., Nishikawa K., et al (2016), "Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101)", *Gastric Cancer*, 19(3), pp. 839-851.
 80. Misra S., Ghatak S., Zoltan-Jones A., et al (2003), "Regulation of multidrug resistance in cancer cells by hyaluronan", *J Biol Chem*, 278(28), pp. 25285-25288.

81. Mitri Z., Constantine T., O'Regan R. (2012), "The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy", *Chemother Res Pract*, 2012, pp. 743193.
82. Miwa H., Ghoshal U. C., Fock K. M., et al (2012), "Asian consensus report on functional dyspepsia", *J Gastroenterol Hepatol*, 27(4), pp. 626-641.
83. Mondaca S., Margolis M., Sanchez-Vega F., et al (2019), "Phase II study of trastuzumab with modified docetaxel, cisplatin, and 5 fluorouracil in metastatic HER2-positive gastric cancer", *Gastric Cancer*, 22(2), pp. 355-362.
84. Moon H. J., Park S. Y., Lee S. H., et al (2019), "Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Sensitize CD44-Overexpressing Cancer Cells to Hsp90 Inhibitor Through Autophagy Activation", *Oncol Res*, 27(7), pp. 835-847.
85. Moreb J., Schweder M., Suresh A., et al (1996), "Overexpression of the human aldehyde dehydrogenase class I results in increased resistance to 4-hydroperoxycyclophosphamide", *Cancer Gene Ther*, 3(1), pp. 24-30.
86. Mytar B., Stec M., Szatanek R., et al (2018), "Characterization of human gastric adenocarcinoma cell lines established from peritoneal ascites", *Oncol Lett*, 15(4), pp. 4849-4858.
87. Naor D., Nedvetzki S., Golan I., et al (2002), "CD44 in cancer", *Crit Rev Clin Lab Sci*, 39(6), pp. 527-579.
88. Nguyen P. H., Giraud J., Chambonnier L., et al (2017), "Characterization of Biomarkers of Tumorigenic and Chemoresistant Cancer Stem Cells in Human Gastric Carcinoma", *Clin Cancer Res*, 23(6), pp. 1586-1597.

89. Nguyen P. H., Giraud J., Staedel C., et al (2016), "All-trans retinoic acid targets gastric cancer stem cells and inhibits patient-derived gastric carcinoma tumor growth", *Oncogene*, 35(43), pp. 5619-5628.
90. Nguyen T. P., Luu H. N., Nguyen M. V. T., et al (2020), "Attributable Causes of Cancer in Vietnam", *JCO Glob Oncol*, 6, pp. 195-204.
91. Nieminen M. T., Salaspuro M. (2018), "Local Acetaldehyde-An Essential Role in Alcohol-Related Upper Gastrointestinal Tract Carcinogenesis", *Cancers (Basel)*, 10(1), pp. 11-34.
92. Nishikawa S., Konno M., Hamabe A., et al (2013), "Aldehyde dehydrogenase high gastric cancer stem cells are resistant to chemotherapy", *Int J Oncol*, 42(4), pp. 1437-1442.
93. Okuyama H., Nogami W., Sato Y., et al (2020), "Characterization of CD44-positive Cancer Stem-like Cells in COLO 201 Cells", *Anticancer Res*, 40(1), pp. 169-176.
94. Otaegi-Ugartemendia M., Matheu A., Carrasco-Garcia E. (2022), "Impact of Cancer Stem Cells on Therapy Resistance in Gastric Cancer", *Cancers (Basel)*, 14(6), pp. 1457-1466.
95. Park J. M., Ryu W. S., Kim J. H., et al (2006), "Prognostic factors for advanced gastric cancer: stage-stratified analysis of patients who underwent curative resection", *Cancer Res Treat*, 38(1), pp. 13-18.
96. Parra-Lara L. G., Mendoza-Urbano D. M., Bravo J. C., et al (2020), "Coffee Consumption and Its Inverse Relationship with Gastric Cancer: An Ecological Study", *Nutrients*, 12(10), pp. 3028-3036.
97. Pohlmann P. R., Mayer I. A., Mernaugh R. (2009), "Resistance to Trastuzumab in Breast Cancer", *Clin Cancer Res*, 15(24), pp. 7479-7491.

98. Poturnajova M., Kozovska Z., Matuskova M. (2021), "Aldehyde dehydrogenase 1A1 and 1A3 isoforms - mechanism of activation and regulation in cancer", *Cell Signal*, 87, pp. 110120.
99. Praud D., Rota M., Pelucchi C., et al (2018), "Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project", *Eur J Cancer Prev*, 27(2), pp. 124-133.
100. Puhr H., Ilhan-Mutlu A. (2020), "A case report on the long-term survival of a patient with HER2-positive metastatic gastric adenocarcinoma and a short review of the current literature", *memo - Magazine of European Medical Oncology*, 13(4), pp. 453-458.
101. Qiu Y., Yang L., Liu H., et al (2021), "Cancer stem cell-targeted therapeutic approaches for overcoming trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer", *Stem Cells*, 39(9), pp. 1125-1136.
102. Richa, Sharma Neha, Sageena Geetanjali (2022), "Dietary factors associated with gastric cancer - a review", *Translational Medicine Communications*, 7(1), pp. 7.
103. Santiago J. M., Sasako M., Osorio J. (2011), "[TNM-7th edition 2009 (UICC/AJCC) and Japanese Classification 2010 in Gastric Cancer. Towards simplicity and standardisation in the management of gastric cancer]", *Cir Esp*, 89(5), pp. 275-281.
104. Scaltriti M., Baselga J. (2006), "The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy", *Clin Cancer Res*, 12(18), pp. 5268-5272.
105. Schade S., Koenig U., Mekolli A., et al (2022), "Cure Is Possible: Extensively Metastatic HER2-Positive Gastric Carcinoma with 5 years of Complete Remission after Therapy with the FLOT Regimen and Trastuzumab", *Case Rep Gastroenterol*, 16(1), pp. 80-88.

106. Sekaran A., Kandagaddala R. S., Darisetty S., et al (2012), "HER2 expression in gastric cancer in Indian population--an immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study", *Indian J Gastroenterol*, 31(3), pp. 106-110.
107. Senel F., Kokenek Unal T. D., Karaman H., et al (2017), "Prognostic Value of Cancer Stem Cell Markers CD44 and ALDH1/2 in Gastric Cancer Cases", *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(9), pp. 2527-2531.
108. Shabbir A., Qureshi M. A., Khalid A. B., et al (2018), "Gastric adenocarcinoma expressing human epidermal growth factor receptor in South Asian population", *Saudi J Gastroenterol*, 24(5), pp. 289-293.
109. Shi J., Li F., Yao X., et al (2018), "The HER4-YAP1 axis promotes trastuzumab resistance in HER2-positive gastric cancer by inducing epithelial and mesenchymal transition", *Oncogene*, 37(22), pp. 3022-3038.
110. Slavin T. P., Weitzel J. N., Neuhausen S. L., et al (2019), "Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks?", *Transl Gastroenterol Hepatol*, 4, pp. 55.
111. Smyth E. C., Verheij M., Allum W., et al (2016), "Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol*, 27(suppl 5), pp. v38-v49.
112. Sun L., Huang C., Zhu M., et al (2020), "Gastric cancer mesenchymal stem cells regulate PD-L1-CTCF enhancing cancer stem cell-like properties and tumorigenesis", *Theranostics*, 10(26), pp. 11950-11962.
113. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al (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.

114. Takaishi S., Okumura T., Tu S., et al (2009), "Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44", *Stem Cells*, 27(5), pp. 1006-1020.
115. Tanaka M., Hoteya S., Kikuchi D., et al (2022), "Effect of Helicobacter pylori infection on malignancy of undifferentiated-type gastric cancer", *BMC Gastroenterol*, 22(1), pp. 7.
116. Tarupi W., de Vries E., Cueva P., et al (2019), "Stagnation in Decreasing Gastric Cancer Incidence and Mortality in Quito: Time Trend Analysis, 1985-2013", *J Cancer Epidemiol*, 2019, pp. 1504894.
117. Tomita H., Tanaka K., Tanaka T., et al (2016), "Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer", *Oncotarget*, 7(10), pp. 11018-11032.
118. Tongtawee T., Wattanawongdon W., Simawaranon T., et al (2017), "Expression of Cancer Stem Cell Marker CD44 and Its Polymorphisms in Patients with Chronic Gastritis, Precancerous Gastric Lesion, and Gastric Cancer: A Cross-Sectional Multicenter Study in Thailand", *Biomed Res Int*, 2017, pp. 4384823.
119. Vassalli G. (2019), "Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells", *Stem Cells Int*, 2019, pp. 3904645.
120. Versini A., Colombeau L., Hienzsch A., et al (2020), "Salinomycin Derivatives Kill Breast Cancer Stem Cells by Lysosomal Iron Targeting", *Chemistry*, 26(33), pp. 7416-7424.
121. Wakamatsu Y., Sakamoto N., Oo H. Z., et al (2012), "Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer", *Pathol Int*, 62(2), pp. 112-119.

122. Wanebo H. J., Kennedy B. J., Chmiel J., et al (1993), "Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons", *Ann Surg*, 218(5), pp. 583-592.
123. Wang H. B., Liao X. F., Zhang J. (2017), "Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: A meta-analysis", *Medicine (Baltimore)*, 96(44), pp. e8437.
124. Wang L., Wang X., Kou H., et al (2018), "Comparing single oral contrast-enhanced ultrasonography and double contrast-enhanced ultrasonography in the preoperative Borrmann classification of advanced gastric cancer", *Oncotarget*, 9(9), pp. 8716-8724.
125. Wang S., Dong D., Zhang W., et al (2021), "Specific Borrmann classification in advanced gastric cancer by an ensemble multilayer perceptron network: a multicenter research", *Med Phys*, 48(9), pp. 5017-5028.
126. Won M., Kim J. H., Ji M. S., et al (2021), "ROS activated prodrug for ALDH overexpressed cancer stem cells", *Chem Commun (Camb)*, 58(1), pp. 72-75.
127. Xu H., Niu M., Yuan X., et al (2020), "CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target", *Exp Hematol Oncol*, 9(1), pp. 36.
128. Yang F., Zheng Z., Xue X., et al (2019), "Targeted eradication of gastric cancer stem cells by CD44 targeting USP22 small interfering RNA-loaded nanoliposomes", *Future Oncol*, 15(3), pp. 281-295.
129. Yang L., Xu J. F., Kang Q., et al (2017), "Predictive Value of Stemness Factor Sox2 in Gastric Cancer Is Associated with Tumor Location and Stage", *PLoS One*, 12(1), pp. e0169124.

130. Ye Y., Zhang S., Chen Y., et al (2018), "High ALDH1A1 expression indicates a poor prognosis in gastric neuroendocrine carcinoma", *Pathol Res Pract*, 214(2), pp. 268-272.
131. Yoon C., Park D. J., Schmidt B., et al (2014), "CD44 expression denotes a subpopulation of gastric cancer cells in which Hedgehog signaling promotes chemotherapy resistance", *Clin Cancer Res*, 20(15), pp. 3974-3988.
132. Yu C., Xue P., Zhang L., et al (2018), "Prediction of key genes and pathways involved in trastuzumab-resistant gastric cancer", *World J Surg Oncol*, 16(1), pp. 174.
133. Yu H., Fang C., Chen L., et al (2017), "Worse Prognosis in Papillary, Compared to Tubular, Early Gastric Carcinoma", *J Cancer*, 8(1), pp. 117-123.
134. Yu H., Xu N., Li Z. K., et al (2020), "Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer", *Scand J Surg*, 109(4), pp. 309-313.
135. Zanoni M., Bravaccini S., Fabbri F., et al (2022), "Emerging Roles of Aldehyde Dehydrogenase Isoforms in Anti-cancer Therapy Resistance", *Front Med (Lausanne)*, 9, pp. 795762.
136. Zhang M., Ma Y., Wang Z., et al (2019), "A CD44-Targeting Programmable Drug Delivery System for Enhancing and Sensitizing Chemotherapy to Drug-Resistant Cancer", *ACS Appl Mater Interfaces*, 11(6), pp. 5851-5861.
137. Zhang Y., Li D., Dai Y., et al (2019), "The Role of E-cadherin in Helicobacter pylori-Related Gastric Diseases", *Curr Drug Metab*, 20(1), pp. 23-28.

138. Zhao H., Hu H., Chen B., et al (2021), "Overview on the Role of E-Cadherin in Gastric Cancer: Dysregulation and Clinical Implications", *Front Mol Biosci*, 8, pp. 689139.
139. Zhou H. M., Zhang J. G., Zhang X., et al (2021), "Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance: mechanism, signaling, and prospective agents", *Signal Transduct Target Ther*, 6(1), pp. 62.

PHỤ LỤC 1
PHIẾU NGHIÊN CỨU

Số nghiên cứu: Mã số BA, Phiếu khám bệnh:

A. HÀNH CHÍNH

A1. Họ và tên BN:A2.Năm sinh:

A3. Giới: 1.Nam; 2.Nữ

A4. Địa chỉ:

A5. Điện thoại:.....

A6. Ngày vào viện:..... A7.Ngày ra viện:.....

A8. Ngày phẫu thuật:

A9. Nơi phẫu thuật:

B. LÝ DO VÀO VIỆN

B1. Đau thượng vị 0.Không 1.Có B2. Xuất huyết tiêu hóa 0.Không 1.Có

B3. Sút cân 0.Không 1.Có B4. Nóng rát thượng vị 0.Không 1.Có

B5. Ợ hơi, ợ chua 0.Không 1.Có B6. Buồn nôn, nôn 0.Không 1.Có

B7. Khó nuốt 0.Không 1.Có B8. Triệu chứng khác 0.Không 1.Có

C. TIỀN SỬ

1. BẢN THÂN

C1.1. Đau thượng vị 0. Không 1.Có

C1.2. Viêm dạ dày 0. Không 1.Có

C1.3. Loét dạ dày 0. Không 1.Có

C1.4. Phẫu thuật cắt dạ dày 0. Không 1.Có

2. THÓI QUEN SINH HOẠT

C2.1. Hút thuốc 0. Không 1.Có

C2.2. Uống rượu 0. Không 1.Có

C2.3. Tiếp xúc kim loại nặng 0. Không 1.Có

D. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

D1. Đau thượng vị 0.Không 1.Có D2. Sút cân 0.Không 1.Có

D3. Chán ăn 0.Không 1.Có D4. Buồn nôn, nôn 0.Không 1.Có

D5. Nôn máu 0.Không 1.Có D6. Khó nuốt 0.Không 1.Có

D7. Thiếu máu 0.Không 1.Có D8. Mệt mỏi 0.Không 1.Có

E. NỘI SOI DẠ DÀY

E1. Vị trí u: 1.Phình vị 2.Thân vị
3.Bờ cong lớn 4.Bờ cong nhỏ
5.Hang vị 6.Môn vị

E2. Hình thái u theo Borrmann: 1.Dạng polyp 2.Dạng nấm
3.Dạng loét 4.Dạng thâm nhiễm

E3. Kích thước u:

F. MÔ BỆNH HỌC

F1. Mô bệnh học theo Lauren: 1.Thể ruột 2.Thể lan tỏa 3.Thể hỗn hợp

F2. Mô bệnh học theo WHO: 1.Thể tuyến nhú 2.Thể tuyến ống
3.Thể tuyến nhày 4.Thể tế bào nhân

F3. Độ biệt hóa theo WHO: 1.Biệt hóa thấp 2.Biệt hóa vừa 3.Biệt hóa cao

Giai đoạn	Mô tả
F4.1.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 có 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 cơ
T3	Khối u xâm lấn lớp dưới thanh mạc
T4	Khối u xâm lấn lớp thanh mạc hoặc tới cấu trúc lân cận
T4a	Khối u xâm lấn lớp thanh mạc
T4b	Khối u xâm lấn vào cấu trúc kế cận
F4.2.N	Hạch bạch huyết vùng
NX	Không thể đánh giá được hạch bạch huyết vùng
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn 1-2 hạch bạch huyết vùng
N2	Di căn 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 ≥ 16 hạch bạch huyết vùng
F4.3.M	Di căn xa
MX	Tình trạng di căn xa không rõ
M0	Không có di căn xa
M1	Di căn xa

F4.4.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	M0
II			
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
III			
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0-1	M0
	T4a	N2	M0
	T3a	N3	M0
IIIC	T4b	N2-3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

Nghiên cứu sinh

**Xác nhận của
người hướng dẫn**

PHỤ LỤC 2
PHIẾU NGHIÊN CỨU
(KẾT QUẢ HMMD)

Số nghiên cứu: Mã số BA, Phiếu khám bệnh:

A1. Họ và tên BN:A2. Tuổi:

G. HMMD

G1. HER2: 0.Mức độ 0; 1.Mức độ 1; 2.Mức độ 2; 3.Mức độ 3

G2. HER2: 0.Âm tính; 1.Dương tính

G3. CD44: 0.Âm tính; 1.Dương tính

G4. ALDH: 0.Âm tính; 1.Dương tính

Nghiên cứu sinh

**Xác nhận của
người hướng dẫn**

NGUYỄN KHẮC TẤN

PGS.TS. Phan Quốc Hoàn

PHỤ LỤC 3

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: 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

Người thực hiện: NCS Nguyễn Khắc Tấn

Người hướng dẫn: (1) PGS - TS Lưu Thị Bình; (2) PGS - TS Phan Quốc Hoàn

Địa điểm: Bệnh viện K Trung Ương.

Thời gian: Từ tháng 07/2016 đến tháng 04/2017

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Ngày phẫu thuật	Mã BN
1	Phạm Thị Kim Ph.	37	Nữ	01/11/2016	04/11/2016	16105262
2	Nguyễn Thị Ph.	48	Nữ	09/11/2016	14/11/2016	16105423
3	Vũ Thị D.	51	Nữ	25/10/2016	17/11/2016	16105142
4	Cao Đình Q.	57	Nam	14/11/2016	18/11/2016	16105486
5	Nguyễn Thị H.	64	Nữ	10/11/2016	23/11/2016	16105439
6	Nguyễn Xuân K.	81	Nam	19/08/2016	30/08/2016	163068046
7	Bùi Văn Ch.	63	Nam	30/08/2016	06/09/2016	163071364
8	Phùng Thị Hồng Đ.	42	Nữ	04/09/2016	07/09/2016	163070956
9	Nguyễn Thị B.	67	Nữ	10/09/2016	12/09/2016	163074049
10	Nguyễn Anh H.	59	Nam	07/09/2016	13/09/2016	163074109
11	Bùi Văn V.	57	Nam	06/09/2016	16/09/2016	163073275
12	Vũ Thị H.	65	Nữ	09/09/2016	16/09/2016	163074927
13	Lê Văn X.	60	Nam	25/09/2016	27/09/2016	163077965

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Ngày phẫu thuật	Mã BN
14	Nguyễn Văn T.	64	Nam	27/09/2016	04/10/2016	163081376
15	Nguyễn Văn Tr.	63	Nam	30/10/2016	05/10/2016	163082717
16	Đinh Thị Tr.	28	Nữ	31/10/2016	08/11/2016	163093246
17	Trương Thị X.	41	Nữ	04/11/2016	11/11/2016	163095127
18	Nguyễn Tài K.	42	Nam	07/11/2016	30/11/2016	163095256
19	Nguyễn Thị Nh.	68	Nữ	23/11/2016	01/12/2016	163101206
20	Nguyễn Duy Tr.	52	Nam	25/08/2016	05/12/2016	163070171
21	Bùi Quốc L.	53	Nam	15/02/2017	23/02/2017	173010746
22	Tạ Văn Nh.	70	Nam	07/02/2017	23/02/2017	173007401
23	Phạm Văn Th.	68	Nam	02/02/2017	27/02/2017	173012516
24	Tổng Văn C.	68	Nam	16/02/2017	01/03/2017	173010923
25	Nguyễn Thị Th.	49	Nữ	27/02/2017	03/03/2017	173015108
26	Phạm Văn N.	52	Nam	28/02/2017	09/03/2017	173015763
27	Nguyễn Văn T.	53	Nam	01/03/2017	09/03/2017	173016221
28	Trần Thị Ph.	60	Nữ	07/03/2017	13/03/2017	173018701
29	Nguyễn Văn V.	64	Nam	23/02/2017	03/03/2017	163019256
30	Mai Thị Hồng Đ.	66	Nữ	27/07/2016	01/08/2016	16103328
31	Hoàng Văn Xế.	62	Nam	27/07/2016	01/08/2016	16103471
32	Nguyễn Khắc Nh.	54	Nam	25/07/2016	02/08/2016	16103426
33	Nguyễn Văn M.	51	Nam	16/01/2017	09/02/2017	173004678
34	Bùi Đức T.	73	Nam	22/07/2016	04/08/2016	16103377
35	Bùi Thị D.	62	Nữ	26/07/2016	05/08/2016	16103464

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Ngày phẫu thuật	Mã BN
36	Nguyễn Văn Kh.	72	Nam	16/08/2016	25/08/2016	16103842
37	Nguyễn Văn C.	60	Nam	12/05/2016	30/08/2016	16101949
38	Trần Văn D.	66	Nam	22/08/2016	31/08/2016	16103939
39	Đoàn Hồ A.	54	Nữ	25/08/2016	05/09/2016	16104108
40	Lưu Thị H.	48	Nữ	29/08/2016	08/09/2016	16104139
41	Lường Thị D.	34	Nữ	09/09/2016	13/09/2016	16104328
42	Lương Ngọc K.	56	Nam	12/09/2016	14/09/2016	16104351
43	Đỗ Thị V.	59	Nữ	16/09/2016	23/09/2016	19104485
44	Giàng Giống D.	69	Nam	16/09/2016	23/09/2016	16104463
45	Lê Thanh G.	62	Nam	16/09/2016	26/09/2016	16104465
46	Hoàng Văn H.	54	Nam	19/09/2016	28/09/2016	16104498
47	Hoàng Đức X.	61	Nam	28/09/2016	04/10/2016	16104670
48	Trần Huy Th.	53	Nam	26/09/2016	04/10/2016	16104606
49	Lê Việt H.	56	Nam	29/09/2016	05/10/2016	16104690
50	Nguyễn Bá T.	59	Nam	28/09/2016	04/10/2016	16104673
51	Nguyễn Văn Qu.	40	Nam	29/09/2016	10/10/2016	16104705
52	Nguyễn Văn H.	48	Nam	03/10/2016	11/10/2016	16104746
53	Hoàng Văn Th.	77	Nam	03/10/2016	12/10/2016	16104755
54	Lã Tiến H.	69	Nam	06/10/2016	13/10/2016	16104819
55	Nguyễn Thị T.	54	Nữ	11/10/2016	18/10/2016	16104875
56	Nguyễn Thị Kh.	60	Nữ	18/10/2016	24/10/2016	16105002
57	Đường Thị L.	73	Nữ	18/10/2016	24/10/2016	16105005

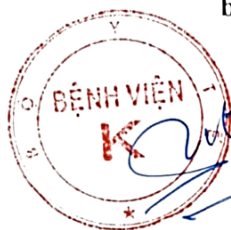
STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Ngày phẫu thuật	Mã BN
58	Đặng Minh Kh.	50	Nam	17/10/2016	25/10/2016	16104958
59	Phạm Xuân T.	30	Nam	08/11/2016	14/11/2016	16105401
60	Hoàng Văn Th.	46	Nam	07/11/2016	21/11/2016	16105371
61	Hà Văn B.	34	Nam	08/11/2016	18/11/2016	16105400
62	Tổng Đăng M.	59	Nam	18/08/2016	23/08/2016	163067260
63	Lê Văn N.	65	Nam	17/08/2016	24/08/2016	163066972
64	Trịnh Đức Th.	64	Nam	15/08/2016	31/08/2016	163066053
65	Hoàng Đình Ph.	52	Nam	09/09/2016	15/09/2016	163075064
66	Đàm Văn B.	60	Nam	03/11/2016	20/11/2016	163094764
67	Bùi Ngọc N.	55	Nữ	07/11/2016	15/11/2016	173156054
68	Trần Công L.	75	Nam	21/11/2016	28/11/2016	163100500
69	Nguyễn Thị L.	63	Nữ	12/11/2016	28/11/2016	163100280
70	Mai Văn Gi.	57	Nam	29/11/2016	03/12/2016	163103384
71	Phạm Văn L.	51	Nam	30/11/2016	08/12/2016	163103920
72	Đặng Văn Gi.	51	Nam	09/12/2016	14/12/2016	163106451
73	Phạm Văn X.	59	Nam	03/8/2016	08/08/2016	163103600
74	Mai Hùng M.	59	Nam	23/09/2016	28/09/2016	16104582
75	Lê Ngọc Th.	57	Nam	21/07/2016	08/08/2016	16103360
76	Vũ Thị Th.	56	Nữ	04/08/2016	15/08/2016	16103645
77	Nguyễn Trọng A	54	Nam	04/10/2016	12/10/2016	16104769
78	Bùi Thu Th.	40	Nữ	10/10/2016	14/10/2016	16306242
79	Trần Thị Th.	49	Nữ	20/11/2016	28/11/2016	163100476

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Ngày phẫu thuật	Mã BN
80	Phạm Thị Th.	52	Nữ	29/08/2016	05/09/2016	163071027
81	Nguyễn Văn Nh.	54	Nam	17/08/2016	23/08/2016	16103865
82	Trịnh Thị T.	51	Nữ	16/08/2016	23/08/2016	16103840
83	Phạm Văn H.	59	Nam	12/08/2016	25/08/2016	16103788
84	Nguyễn Đăng T.	57	Nam	05/08/2016	12/08/2016	16103654
85	Ngô Phú C.	33	Nam	03/11/2016	08/11/2016	16105328
86	Nguyễn Hồng K.	57	Nam	13/10/2016	20/10/2016	163087308
87	Trịnh Thị H.	60	Nữ	27/07/2016	04/08/2016	16103487
88	Đinh Thị H.	35	Nữ	25/07/2016	09/08/2016	16103406
89	Sùng Văn S.	33	Nam	26/09/2016	10/10/2016	16104623
90	Vũ Văn B.	54	Nam	30/08/2016	07/09/2016	16104174
91	Phạm Chí Th.	58	Nam	05/09/2016	12/09/2016	163072770
92	Nguyễn Hữu H.	48	Nam	12/09/2016	16/09/2016	16104353
93	Phạm Thị B.	76	Nữ	18/08/2016	30/08/2016	16103901
94	Nguyễn Quốc H.	52	Nam	01/07/2016	03/08/2016	16102951
95	Nguyễn Thị H.	56	Nữ	20/07/2016	20/10/2016	163057967
96	Lê Văn H.	73	Nam	06/02/2017	09/02/2017	173007119
97	Vũ Thị Đ.	61	Nữ	05/02/2017	23/02/2017	173010747
98	Mã Văn Đ.	48	Nam	20/02/2017	02/03/2017	173010958
99	Linh Văn H.	42	Nam	03/03/2017	08/03/2017	173017257
100	Vũ Văn Qu.	42	Nam	02/03/2017	09/03/2017	173016717
101	Đỗ Quang Ph.	58	Nam	28/02/2017	09/03/2017	173015569

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Ngày phẫu thuật	Mã BN
102	Hồ Diên L.	42	Nam	17/02/2017	27/02/2017	173011371
103	Nguyễn Văn L.	77	Nam	28/02/2017	08/03/2017	173141172
104	Nguyễn Văn Th.	59	Nam	27/02/2017	10/03/2017	173014951
105	Trần Thị L.	59	Nữ	09/01/2017	18/01/2017	173000861
106	Nguyễn Thị L.	46	Nữ	22/07/2016	04/08/2016	16103385
107	Nguyễn Văn Th.	53	Nam	23/11/2016	28/11/2016	163101707

Hà Nội, ngày 18 tháng 5 năm 2022

Xác nhận của
bệnh viện K



Người
hướng dẫn

PGS.TS. Phan Quốc Hoàn

Người thực hiện
đề tài

Nguyễn Khắc Tấn

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

PHỤ LỤC 4

KẾT QUẢ HMMD TỪ BORDEAUX, PHÁP

Name	Age	Gender	Block	WHO classificaion	Differentiation level	Lauren classification	Her2	CD44	ALDH
Phạm Thị Kim Phượng	37	F	190 NC-TS Blanc				0	0	0
Phạm Thị Kim Phượng	37	F	190 NC-TU Jaune	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	1
Nguyễn Thị Phúc	48	F	622 NC-TS Blanc				0	0	0
Nguyễn Thị Phúc	48	F	622 NC-TU Jaune	mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Vũ Thị Dư	51	F	751 NC-TS Blanc				0	0	0
Vũ Thị Dư	51	F	751 NC-TU Jaune	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Cao Đình Quyết	57	M	793 NC-TS Blanc				0	0	1
Cao Đình Quyết	57	M	793 NC-TU Jaune	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Thị Hệ	64	F	1006 NC-TS Blanc				0	0	0
Nguyễn Thị Hệ	64	F	1006 NC-TU Jaune	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	0
Phùng Thị Luyến	56	F	1063 NC-TS Blanc				0	0	0
Phùng Thị Luyến	56	F	1063 NC-TU Jaune	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Nguyễn Xuân Kính	81	M	50983 NC-TS				0	0	0
Nguyễn Xuân Kính	81	M	50983 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Bùi Văn Chạnh	63	M	51613 NC-TS				1+	1	0
Bùi Văn Chạnh	63	M	51613 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Phùng Thị Hồng Đam	42	F	51646 NC-TS				0	0	0
Phùng Thị Hồng Đam	42	F	51646 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1+	0	0
Nguyễn Thị Bách	67	F	52011 NC-TS MI				0	0	0
Nguyễn Thị Bách	67	F	52011 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Anh Hoa	59	M	52149 NC-TS MI				0	0	1
Nguyễn Anh Hoa	59	M	52149 uNC-TU	papillary adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Bùi Văn Võ	57	M	52522 NC-TS				0	0	1
Bùi Văn Võ	57	M	52522 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Vũ Thị Hiền	65	F	52524 NC-TS MI				0	1	0
Vũ Thị Hiền	65	F	52524 uNC-TU	mucinous adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Lê Văn Xê	60	M	53342 NC-TS MI				0	1	1
Lê Văn Xê	60	M	53342 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	1
Nguyễn Văn Tới	64	M	53915 NC-TS				1+	0	1
Nguyễn Văn Tới	64	M	53915 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	0
Nguyễn Văn Trường	63	M	54179 NC-TS				0	0	0
Nguyễn Văn Trường	63	M	54179 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Đinh Thị Trang	28	F	57056 NC-TS				1+	0	1
Đinh Thị Trang	28	F	57056 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	1
Trương Thị Xuân	41	F	57388 NC-TS				2+	0	1
Trương Thị Xuân	41	F	57388 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	2+	0	1
Nguyễn Tài Kiên	42	M	59037 NC-TS				1+	0	1
Nguyễn Tài Kiên	42	M	59037 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Nguyễn Thị Ninh	68	F	59154 NC-TS				0	0	0
Nguyễn Thị Ninh	68	F	59154 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	0
Nguyễn Duy Trường	52	M	59398 NC-TS				0	0	1
Nguyễn Duy Trường	52	M	59398 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2+	0	1
Bùi Quốc Lập	53	M	64870 NC-TS				0	0	0
Bùi Quốc Lập	53	M	64870 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Tạ Văn Nhạn	70	M	65148 NC-TS				0	0	1
Tạ Văn Nhạn	70	M	65148 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Phạm Văn Thế	68	M	65463 NC-TS				0	0	0
Phạm Văn Thế	68	M	65463 uNC-TU	mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Thành Long	54	M	65667 NC-TS				0	0	0


INSERM U1063
 Centre de Recherche en Oncologie Translatoire
 Université de Bordeaux
 Site CARREIRE Zone Nord
 Bâtiment 2B RC
 146, rue Léo Saignat
 33076 BORDEAUX Cedex
 Tel : 05 57 57 11 19 – Fax : 05 56 51 41 82


June

Nguyễn Thành Long	54	M	65667 uNC-TU	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Tổng Văn Cường	68	M	65776 NC-TS MI				0	0	0
Tổng Văn Cường	68	M	65776 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Nguyễn Thị Thành	49	F	66008 uNC-TS				0	0	0
Nguyễn Thị Thành	49	F	66008 uNC-TU	papillary adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Phạm Văn Năng	52	M	66600 NC-TS				0	0	0
Phạm Văn Năng	52	M	66600 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	3+	0	1
Nguyễn Văn Túy	53	M	66716 NC-TS				2+	0	1
Nguyễn Văn Túy	53	M	66716 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3+	0	1
Trần Thị Phong	60	F	66866 NC-TS				2+	0	0
Trần Thị Phong	60	F	66866 uNC-TU	papillary adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	1
Nguyễn Văn Vịnh	64	M	66875 NC-TS MI				0	0	1
Nguyễn Văn Vịnh	64	M	66875 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3+	0	1
Mai Thị Hồng Đổ	66	F	95551 NC TS-TS				0	0	1
Mai Thị Hồng Đổ	66	F	95551 NC TUM-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1+	0	1
Hoàng Văn Xếp	62	M	95552 NC TUM-TSD				0	0	0
Hoàng Văn Xếp	62	M	95552 NC TUM-TU	signet ring cell carcinoma	moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Nguyễn Khắc Nhiên	54	M	95655 NC TS-TS				0	0	0
Nguyễn Khắc Nhiên	54	M	95655 NC TUM-TU	papillary adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Nguyễn Văn Mạnh	51	M	95656 NC TS-TS				0	0	0
Nguyễn Văn Mạnh	51	M	95656 NC TUM-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2+	0	0
Bùi Đức Toàn	73	M	95793 NC TS-TS				0	0	1
Bùi Đức Toàn	73	M	95793 NC TUM-TU	papillary adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Bùi Thị Dân	62	F	95856 NC TS-TS				0	0	1
Bùi Thị Dân	62	F	95856 NC TUM-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Văn Khuyển	72	M	96833 NC TS-TS				0	1	0
Nguyễn Văn Khuyển	72	M	96833 NC TUM-TU	papillary adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Văn Cấn	60	M	97038 NC Blanc-TS				1+	0	1
Nguyễn Văn Cấn	60	M	97038 NC Jaune-TU	mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Trần Văn Diễn	66	M	97138 NC Blanc0TS				2+	0	1
Trần Văn Diễn	66	M	97138 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	1
Đoàn Hồ Anh	54	F	97232 NC Blanc-TS				3+	0	0
Đoàn Hồ Anh	54	F	97232 NC Jaune-TU	mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	1
Lưu Thị Hoa	48	F	59431 NC Jaune-TS				0	0	1
Lưu Thị Hoa	48	F	59431 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	0
Lương Thị Dược	34	F	97637 NC Blanc-TS				2+	0	0
Lương Thị Dược	34	F	97637 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	1
Phạm Văn Tiến	59	M	57638 NC Blanc-TS				0	0	0
Phạm Văn Tiến	59	M	57638 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Lương Ngọc kiến	56	M	97698 NC Blanc-TS				1+	0	0
Lương Ngọc kiến	56	M	97698 NC Jaune-TU	papillary adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	0
Trần Đắc Phùng	53	M	97838 NC Blanc-TS				0	0	0
Trần Đắc Phùng	53	M	97838 NC Jaune-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Bùi Văn Thịnh	56	M	98063 NC Blanc-TS				0	0	0
Bùi Văn Thịnh	56	M	98063 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Đỗ Thị Vân	59	F	98192 NC Blanc-TS				0	0	1
Đỗ Thị Vân	59	F	98192 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	well differentiated carcinoma	Intestinal	2+	0	1
Giàng Giồng Dính	69	M	98193 NC Blanc-TS				0	0	0
Giàng Giồng Dính	69	M	98193 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Lê Thanh Gián	62	F	98244 NC Blanc-TS				0	0	1
Lê Thanh Gián	62	F	98244 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Hoàng Văn Huân	54	M	98392 NC Blanc-TS				0	0	0
Hoàng Văn Huân	54	M	98392 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	0
Đỗ Xuân Lượng	59	M	98467 NC Blanc-TS				2+	1	0
Đỗ Xuân Lượng	59	M	98467 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1	1	1

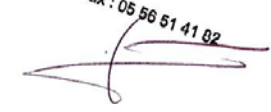

BORITON INSERM U1053
 Bordeaux Research in Translational Oncology
 Université de Bordeaux
 Site CARREIRE Zone Nord
 Bâtiment 2B RC

June 18th 2021
 146, rue Léo Saignat
 33076 BORDEAUX Cedex
 Tel : 05 57 57 11 19 - Fax : 05 56 51 41 82

Nguyễn Thị Thu	69	F	98600 NC Blanc-TS				0	0	1
Nguyễn Thị Thu	69	F	98600 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	0
Lương Ngọc Chuyh	56	M	98601 NC Blanc-TS				0	0	0
Lương Ngọc Chuyh	56	M	98601 NC Jaune-TU	small cell carcinoma	moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Hoàng Đức Xương	61	M	98680 NC Jaune-TS MI				3+	0	0
Hoàng Đức Xương	61	M	98680 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	0
Trần Huy Thắng	53	M	98681 NC Jaune-TS				1+	1	0
Trần Huy Thắng	53	M	98681 NC Jaune-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Lê Viết Hoàn	56	M	98758 NC Blanc-TS				2+	1	1
Lê Viết Hoàn	56	M	98758 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	3+	1	0
Nguyễn Bá Tuyên	59	M	98759 NC Blanc-TS				0	1	0
Nguyễn Bá Tuyên	59	M	98759 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3+	1	1
Nguyễn Văn Quân	40	M	98915 NC Blanc-TS				0	0	0
Nguyễn Văn Quân	40	M	98915 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Văn Hà	48	M	99001 NC Jaune-TS				0	0	1
Nguyễn Văn Hà	48	M	99001 NC Jaune-TU	Mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Đặng Xuân Tiến	71	M	99002 NC Blanc-TS				0	0	0
Đặng Xuân Tiến	71	M	99002 NC Jaune-TU	Signet ring cell carcinoma	moderately differentiated carcinoma	Diffuse	2+	1	0
Hoàng Văn Thắng	77	M	99090 NC Blanc-TS MI				0	0	0
Hoàng Văn Thắng	77	M	99090 NC Jaune-TU	Mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2+	0	1
LÀ Tiến Hiến	69	M	99144 NC Blanc-TS				0	0	1
LÀ Tiến Hiến	69	M	99144 NC Jaune-TU	Mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Phạm Thị Thanh Côi	69	F	99291 NC Blanc-TS MI				0	1	0
Phạm Thị Thanh Côi	69	F	99291 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1+	1	0
Nguyễn Thị Tí	54	F	99360 NC Blanc-TS				0	0	0
Nguyễn Thị Tí	54	F	99360 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	well differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	0
Nguyễn Thị Khương	60	F	99607 NC Blanc-TS				0	0	0
Nguyễn Thị Khương	60	F	99607 NC Jaune-TU	Mucinous adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Đường Thị Lo	73	F	99608 NC Blanc-TS				0	0	0
Đường Thị Lo	73	F	99608 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Đặng Minh Khoa	50	M	99688 NC Blanc-TS				0	0	0
Đặng Minh Khoa	50	M	99688 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	0
Vũ Hồng Thuận	61	M	99753 NC Blanc-TS				0	0	0
Vũ Hồng Thuận	61	M	99753 NC Jaune-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Phạm Xuân Tài	30	M	547 NC Jaune - TS D				0	0	0
Phạm Xuân Tài	30	M	547 NC Jaune - TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Hoàng Văn Thắng	46	M	847 NC Jaune-TS				0	0	0
Hoàng Văn Thắng	46	M	847 NC Jaune-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Hà Văn Bát	34	M	848 NC Jaune - TS D				0	0	0
Hà Văn Bát	34	M	848 NC Jaune - TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Tổng Đăng Mãng	59	M	TS				0	0	0
Tổng Đăng Mãng	59	M	50300 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	0
Lê Văn Nền	65	M	TS				0	0	0
Lê Văn Nền	65	M	50435 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	0
Trịnh Đức Thương	64	M	TS				0	0	0
Trịnh Đức Thương	64	M	51219 uNC-TU	Signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Hoàng Đình Phong	52	M	52350 uNC-TS D				0	0	0
Hoàng Đình Phong	52	M	52350 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	1
Đàm Văn Bình	60	M	TS				0	0	0
Đàm Văn Bình	60	M	57331 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Bùi Ngọc Nương	55	F	TS				0	0	0
Bùi Ngọc Nương	55	F	57782 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Trần Công Lam	75	M	TS				0	0	0
Trần Công Lam	75	M	58789 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Nguyễn Thị Loan	63	F	TS				0	0	0


BARTON
 Bordeaux Center in Translational Oncology
 INSERM U1053
 Université de Bordeaux
 Site CARREIRE Zone Nord
 Bâtiment 2B RC
 146, rue Léo Saignat
 33076 BORDEAUX Cedex
 Tel : 05 57 67 11 19 - Fax : 05 56 61 41 82

June 18th 2021



Nguyễn Thị Loan	63	F	58893 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Mai Văn Giao	57	M	TS				0	1	0
Mai Văn Giao	57	M	59401 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1+	1	1
Phạm Văn Lục	51	M	TS				0	0	0
Phạm Văn Lục	51	M	59778 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	2+	0	1
Đặng Văn Giỏi	51	M	TS				0	0	0
Đặng Văn Giỏi	51	M	59887 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Phạm Văn Xuất	59	M	95922 NC TUM-TS D				0	0	0
Phạm Văn Xuất	59	M	95922 NC TUM-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Vũ Thị Mai Hương	56	F	TS				0	0	0
Vũ Thị Mai Hương	56	F	96592 NC TUM-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1+	1	1
Nguyễn Thị Nhạn	56	F	97040 NC Jaune - TS D				0	0	0
Nguyễn Thị Nhạn	56	F	97040 NC Jaune-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Mai Hùng Minh	59	M	TS				0	0	0
Mai Hùng Minh	59	M	98391 NC Jaune-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Lê Ngọc Thanh	57	F	TS				0	1	0
Lê Ngọc Thanh	57	F	95923	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Vũ Thị Thoan	56	F	TS				0	0	0
Vũ Thị Thoan	56	F	96278	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Nguyễn Trọng An	54	M	TS				0	0	0
Nguyễn Trọng An	54	M	99091	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1+	1	0
Bùi Thu Thắm	40	M	TS				0	0	0
Bùi Thu Thắm	40	M	99216	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Trần Thị Thịnh	49	M	TS				0	0	0
Trần Thị Thịnh	49	M	58794	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Phạm Thị Thành	52	F	TS				0	0	0
Phạm Thị Thành	52	F	51482	ring-ring cell carcinoma	moderately differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Nguyễn Văn Nhân	54	M	TS				0	0	0
Nguyễn Văn Nhân	54	M	96754	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1+	1	0
Trịnh Thị Tuyền	51	F	TS				0	0	0
Trịnh Thị Tuyền	51	F	96681	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Phạm Văn Hùng	59	M	TS				0	0	0
Phạm Văn Hùng	59	M	96834	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Nguyễn Đăng Tới	57	M	TS				0	0	0
Nguyễn Đăng Tới	57	M	96218	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Ngô Phú Cường	33	M	TS				0	0	0
Ngô Phú Cường	33	M	309	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2+	0	0
Lê Thị Thủy Ngân	36	F	TS				0	0	0
Lê Thị Thủy Ngân	36	F	97918	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Kim Nhung	46	F	TS				0	0	0
Nguyễn Kim Nhung	46	F	97766	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	3+	0	0
Nguyễn Hồng Kỳ	57	F	TS				0	0	0
Nguyễn Hồng Kỳ	57	F	55373	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Trịnh Thị Hiền	60	F	TS				0	0	0
Trịnh Thị Hiền	60	F	95794	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Đinh Thị Hiền	35	F	TS				0	0	0
Đinh Thị Hiền	35	F	96004	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	0
Sùng Văn Sơn	33	M	TS				0	0	1
Sùng Văn Sơn	33	M	98916	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Vũ Văn Bảy	54	M	TS				0	0	0
Vũ Văn Bảy	54	M	97380	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Phạm Chí Thiện	58	M	TS				0	0	0
Phạm Chí Thiện	58	M	51971	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Nguyễn Hữu Hiệu	48	M	TS				0	0	0
Nguyễn Hữu Hiệu	48	M	97846	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0

June 18th 2021

INSERM U1053
 Université de Bordeaux
 Service de Pathologie
 16, rue Léo Saignat
 33076 BORDEAUX Cedex
 Tel : 05 57 57 11 19 - Fax : 05 56 51 41 82

Phạm Thị Bé	76	F	TS				0	0	0
Phạm Thị Bé	76	F	97039	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Nguyễn Quốc Hoàn	52	M	TS				0	0	0
Nguyễn Quốc Hoàn	52	M	95792	mucinous adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Thị Hoa	56	F	TS				1+	0	0
Nguyễn Thị Hoa	56	F	55431	mucinous adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	1+	0	1
Phạm Ngọc Chiêm	41	M	TS				0	0	0
Phạm Ngọc Chiêm	41	M	63120 uNC-TU	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Nguyễn Văn Mạnh	50	M	63609 uNC-TS D				0	0	0
Nguyễn Văn Mạnh	50	M	63609 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	0
Lê Văn Hiệng	73	M	TS				0	0	0
Lê Văn Hiệng	73	M	63613 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	1+	1	1
Phạm Như Biện	79	M	TS				0	0	0
Phạm Như Biện	79	M	64081 uNC-TU	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Vũ Thị Dung	61	F	TS				0	0	0
Vũ Thị Dung	61	F	64836 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	1+	0	1
Nguyễn Đức Hà	53	M	64829 uNC-TS D				0	0	1
Nguyễn Đức Hà	53	M	64829 uNC-TU	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Lê Văn Duân	61	M	TS				0	0	0
Lê Văn Duân	61	M	65608 uNC-TU	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	0	0
Mã Văn Đoàn	48	M	TS				0	0	0
Mã Văn Đoàn	48	M	65750 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	2+	1	1
Bùi Thị Thanh	69	F	TS				0	0	0
Bùi Thị Thanh	69	F	66310 uNC-TU	undifferentiated	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	0
Linh Văn Hiếu	42	M	TS				0	0	0
Linh Văn Hiếu	42	M	66455 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	0	1
Vũ Văn Quang	42	M	TS				0	0	0
Vũ Văn Quang	42	M	66598 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Đỗ Quang Phong	58	M	TS				0	0	1
Đỗ Quang Phong	58	M	66717 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Lê Thị Góc	67	F	64962 uNC-TS D				0	0	0
Lê Thị Góc	67	F	64962 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Hồ Diên Lực	42	M	TS				0	1	0
Hồ Diên Lực	42	M	65289 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	poorly differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	1
Nguyễn Văn Lê	77	M	TS				0	0	0
Nguyễn Văn Lê	77	M	66457 uNC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1
Nguyễn Văn Thủy	59	M	TS				0	0	0
Nguyễn Văn Thủy	59	M	66711 uNC-TU	mucinous adenocarcinoma	moderately differentiated carcinoma	Intestinal	0	1	0
Trần Thị Lan	59	F	62919 uNC-TS				0	0	0
Trần Thị Lan	59	F	62919 uNC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	Intestinal	1+	0	0
Nguyễn Thị Lan	46	F	95738 NC-TS				0	0	0
Nguyễn Thị Lan	46	F	95738 NC-TU	Tubular adenocarcinoma	Well differentiated carcinoma	intestinal	0	1	1
Nguyễn Văn Thuật	53	M	58791 NC-TS				0	0	0
Nguyễn Văn Thuật	53	M	58791 NC-TU	signet ring cell carcinoma	poorly differentiated carcinoma	Diffuse	0	1	1

Professor VARON Christine

June 18th 2021



Université de Bordeaux
Site CARREIRE Zone Nord
Bâtiment 2B RC
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 57 11 19 – Fax : 05 56 51 41 82