

## SỰ BIỂU LỘ CỦA PCNA TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Trần Ngọc Thụy<sup>1</sup>, Nguyễn Phú Hùng<sup>2</sup>,  
Lê Phong Thu<sup>1</sup>, Dương Hồng Thái<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mức độ biểu lộ của dấu ấn PCNA và mối liên quan của nó với đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vùng hang vị dạ dày. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực hiện trên 150 trường hợp ung thư biểu mô tuyến hang vị dạ dày được phẫu thuật tại bệnh viện K Hà Nội từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 12 năm 2019. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. **Kết quả:** PCNA biểu lộ cao ở 54,7% trường hợp ung thư biểu mô dạ dày. Biểu lộ cao của PCNA ở các dạng thâm nhiễm, polyp, loét và nấm với tỷ lệ lần lượt là 33,3%, 50%, 53,8% và 61,1% ( $p > 0,05$ ). Theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể hỗn hợp có biểu lộ PCNA cao hơn so với ung thư thể ruột và ung thư thể lan tỏa (71,4% so với 61,5% và 29,4%,  $p < 0,01$ ). Tỷ lệ biểu lộ của PCNA không giống nhau giữa các thể như 100% thể hỗn hợp 71,4%, thể ống 63,6% thể nhày 44,4%, và thể tế bào nhẵn 29,4% với  $p < 0,05$ . Biểu lộ PCNA theo độ biệt hóa: 41,4% khối u biệt hóa tốt, 69,6% khối u biệt hóa vừa và 47,7% khối u biệt hóa kém ( $p > 0,05$ ).

**Từ khóa:** PCNA, ung thư biểu mô dạ dày, thể ruột, thể tế bào nhẵn.

### SUMMARY

#### PCNA EXPRESSION IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

**Objectives:** To evaluate the level of PCNA expression and its relationship with the endoscopic and histopathological features of patients with gastric antral adenocarcinoma. **Subjects and methods:** The study was performed on 150 cases of gastric adenocarcinoma operated at Hanoi K Hospital from January 2018 to December 2019, using a cross-sectional descriptive method. **Results:** High expression level of PCNA was found in 54,7% of gastric adenocarcinomas. High expression of PCNA in infiltrates, polyps, ulcers and polypoid was 33,3%, 50%, 53,8% and 61,1% ( $p > 0,05$ ). According to Lauren's histological classification, 61,5% of intestinal type tumors had PCNA high expression compared to 29,4% of diffusely types and 71,4% of mixed types, respectively ( $p < 0,01$ ). High expression level of PCNA was different in papillary 100% mixed 71,4% tubular 63,6% mucinous 44,4% and signet ring cell 29,4%

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên

<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học - Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Thụy

Email: tranngocthuyk7@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 18.11.2022

Ngày duyệt bài: 28.11.2022

types ( $p < 0,05$ ). High expression of PCNA in different grades: 41,4% of well-differentiated, 69,6% of moderately differentiated and 47,7% of poorly differentiated tumors ( $p < 0,05$ ).

**Keywords:** PCNA, gastric adenocarcinoma, intestinal type, diffuse type.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của tổ chức Y tế thế giới (WHO) thì ung thư dạ dày (UTDD) vẫn luôn là một loại 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 [1]. Ung thư biểu mô tuyến dạ dày (UTBMTDD) có tiên lượng rất xấu, đặc biệt là các bệnh nhân UTBMTDD đã di căn. Phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật kết hợp với hóa trị trước hoặc sau khi cắt bỏ khối u [2]. Cho tới nay, đánh giá sự biểu hiện HER2 là một tiêu chí quan trọng để lựa chọn phương pháp hóa trị cho bệnh nhân. Tuy nhiên tỷ lệ HER2 dương tính ở UTDD là khá thấp, trung bình dưới 25%, hiệu quả của hóa trị với các trường hợp HER2 âm tính hiện vẫn chưa rõ [3]. Do đó, việc nghiên cứu để tìm kiếm thêm các dấu ấn khác của UTDD bên cạnh HER2 là rất cần thiết để có thể cải thiện hiệu quả của hóa trị cho bệnh nhân UTDD. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, PCNA là một kháng nguyên tăng sinh trong nhân tế bào, đóng một vai trò thiết yếu trong chuyển hóa axit nucleic như một thành phần của máy sao chép, sửa chữa và điều hòa chu kỳ phân chia của tế bào [4]. Sự biểu lộ quá mức của PCNA đã được chỉ ra là có liên quan tới tiên lượng xấu và là đích hứa hẹn trong điều trị UTDD [5]. Những nghiên cứu về dấu ấn PCNA trên các bệnh nhân UTDD của Việt Nam còn chưa được đề cập. Nghiên cứu này thực hiện nhằm mục tiêu: "*Phân tích sự biểu lộ PCNA và mối liên quan với đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến (UTBMT) vùng hang vị dạ dày*".

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu là 150 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBMT vùng hang vị dạ dày tại Bệnh viện K.

**- Tiêu chuẩn chọn:** Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô sinh thiết nhuộm Hematoxylin – Eosin (HE) thường quy chẩn đoán xác định UTBMTDD. Vị trí khối u là vùng hang vị

dạ dày.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** UTDD di căn từ cơ quan khác, UTDD đã được điều trị hoá trị hoặc xạ trị.

## 2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2022.

- Địa điểm thu thập bệnh nhân Bệnh viện K Quán Sứ.

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu:

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

**Các bước tiến hành:** Các bệnh nhân nội soi dạ dày có hình ảnh nghi ngờ UTDD vùng hang vị, sau khi sinh thiết qua nội soi chẩn đoán mô bệnh học là UTDD được chuyển qua khoa ngoại bụng, bệnh viện K để thực hiện thủ thuật cắt khối u dạ dày. Các tổn thương sau phẫu thuật cắt bỏ khối u được cố định rồi gửi ngay đến khoa giải phẫu bệnh, tiến hành đúc khối paraffin, tạo lát cắt mô và nhuộm mô bệnh học để chẩn đoán xác định có phải là UTBMTDD không để lựa chọn vào nhóm mẫu nghiên cứu. Mẫu bệnh phẩm đã đúc trong paraffin được thu thập và tiến hành các phân tích Hóa mô miễn dịch trên các lát cắt độ dày 3  $\mu$ m. Kháng thể đơn dòng kháng PCNA được sử dụng trong nghiên cứu này là PCNA Antibody (Santa Cruz, sc25280) độ pha loãng 1:300. Hoá chất phân tích hoá mô miễn dịch: Bộ kit nhuộm hóa mô miễn dịch Mouse specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC Kit (Abcam, ab64259). Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch được tiến hành theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Abcam) cung cấp theo bộ kit nhuộm hóa mô. Đọc tiêu bản trên kính hiển vi quang học để đánh giá cường độ bắt màu của màng, bào tương và tính tỷ lệ các tế bào bắt màu nâu. Mức 0: < 5% tế bào bắt màu nâu, mức 1+: < 50 % tế bào bắt màu nâu, 2+: 50 - 75% tế bào bắt màu nâu, 3+: > 75% tế bào bắt màu nâu (0 và 1+ là biểu lộ thấp, 2+ và 3+ là biểu lộ cao).

## 2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm nội soi dạ dày: Hình thái khối u theo Borrmann: Dạng polyp, dạng nấm, dạng loét, dạng thâm nhiễm.

- Đặc điểm mô bệnh học:

+ Phân loại mô bệnh học theo Lauren: Thể ruột, thể lan tỏa, thể hỗn hợp.

+ Phân loại mô bệnh học theo WHO 2010: Thể tuyến nhú, thể tuyến ống, thể tuyến nhầy, thể tế bào nhẵn, thể hỗn hợp.

+ Phân loại mức độ biệt hóa theo WHO 2010: Biệt hóa kém, biệt hóa vừa, biệt hóa tốt.

- Chẩn đoán giai đoạn ung thư dạ dày: Theo

hệ thống đánh giá giai đoạn ung thư dạ dày của AJCC/UICC lần thứ 7 năm 2009.

- Đánh giá mức độ biểu hiện của PCNA.

- Phân tích mối liên quan giữa PCNA và các thông số.

## 2.5. Xử lý số liệu và phân tích thống kê:

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng kiểm định Chi bình phương (Chi-square). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

**Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới**

Phân bố theo nhóm tuổi		
Tuổi	n	Tỷ lệ %
< 50	27	18
50-59	44	29,3
60-69	52	34,7
>= 70	27	18
<b>Tổng</b>	150	100
Tuổi trung bình 59,35 $\pm$ 11,67		
Phân bố theo giới		
Nam	99	66
Nữ	51	34
<b>Tổng</b>	150	100

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của bệnh nhân UTDD là 59,35  $\pm$  11,67, nhóm tuổi 60-69 chiếm tỷ lệ cao nhất (34,7%). UTBMTDD gặp ở nam nhiều hơn so với nữ với tỷ lệ nam chiếm tỷ lệ 66%, nữ chiếm tỷ lệ 34%.

### 3.2. Sự biểu lộ của PCNA

**Bảng 2. Sự biểu lộ PCNA trong ung thư dạ dày**

Biểu lộ PCNA	n	%	PCNA
0+	7	4,7	Biểu lộ thấp
1+	61	40,7	
2+	27	18	
3+	55	36,6	Biểu lộ cao (54,7%)
<b>Tổng</b>	150	100	

**Nhận xét:** Trong số 150 bệnh nhân trong nghiên cứu, có 25 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 1+, 41 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 2+ và 36 bệnh nhân biểu lộ PCNA mức 3+.

### 3.3. Mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với đặc điểm hình ảnh nội Soi

**Bảng 3. Sự biểu lộ PCNA theo phân loại Borrmann**

Phân loại Borrmann	n	Biểu lộ cao PCNA	%	p
Typ I	4	2	50	p > 0,05
Typ II	54	33	61,1	
Typ III	80	43	53,8	
Typ IV	12	4	33,3	
<b>Tổng cộng</b>	<b>150</b>	<b>82</b>	<b>54,7</b>	

**Nhận xét:** Tỷ lệ biểu lộ PCNA của các khối u dạng thâm nhiễm thấp nhất (33,3%), tiếp theo dạng polyp (50%), dạng loét (53,8%) và dạng nấm có tỷ lệ biểu lộ PCNA cao nhất là 61,1% nhưng không ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**3.4. Môi liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với đặc điểm mô bệnh học**

**Bảng 4. Sự biểu lộ PCNA theo phân loại mô bệnh học**

	n	Biểu lộ PCNA cao	%	p
<b>Phân loại Lauren</b>				
Thể ruột	109	67	61,5	$p < 0,01$
Thể lan tỏa	34	10	29,4	
Thể hỗn hợp	7	5	71,4	
<b>Phân loại WHO</b>				
Thể nhú	3	3	100	$p < 0,05$
Thể ống	88	56	63,6	
Thể nhày	18	8	44,4	
Thể tế bào nhân	34	10	29,4	
Thể hỗn hợp	7	5	71,4	
<b>Độ biệt hóa</b>				
Biệt hóa tốt	29	12	41,4	$p < 0,05$
Biệt hóa vừa	56	39	69,6	
Biệt hóa kém	65	31	47,7	

**Nhận xét:** Theo phân loại mô học của Lauren, biểu lộ PCNA được biểu lộ cao trong UTDD thể hỗn hợp (71,4%) và thể ruột (61,5%) so với thể lan tỏa (29,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Theo phân loại mô bệnh học của WHO, sự biểu lộ PCNA trong UTDD thể nhú 100% thể hỗn hợp 71,4%, thể ống 63,6% thể nhày 44,4%, so với thể tế bào nhân 29,4% với  $p < 0,05$ . Theo mức độ biệt hóa, sự biểu lộ PCNA ở các khối u có độ biệt hóa vừa cao hơn các khối u biệt hóa kém và biệt hóa tốt (69,6% so với 47,7% và 41,4% với  $p < 0,05$ ).

**3.5. Môi liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với giai đoạn ung thư**

**Bảng 5. Sự biểu lộ PCNA theo giai đoạn ung thư**

Giai đoạn UTDD	n	Biểu lộ PCNA cao	%	p
T1	0	0	0	$p > 0,05$
T2	3	2	66,7	
T3	29	19	65,5	
T4	118	61	51,7	
N0	51	29	56,9	$p > 0,05$
N1	31	19	61,3	
N2	40	22	55	
N3	28	12	42,9	
M0	147	79	53,7	$p > 0,05$
M1	3	3	100	

Giai đoạn I	2	2	100	$p > 0,05$
Giai đoạn II	40	25	62,5	
Giai đoạn III	105	52	49,5	
Giai đoạn IV	3	3	100	
Tổng cộng	150	82	54,7	

**Nhận xét:** Sự biểu lộ cao của PCNA không liên quan với giai đoạn TNM của UTDD ( $p > 0,05$ ).

**IV. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, sự biểu lộ PCNA bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch đã cho thấy tỷ lệ biểu lộ cao hay biểu lộ quá mức của PCNA chiếm 54,7%. Kết quả này tương tự với kết quả của Li với tỉ lệ biểu lộ cao PCNA là 52,2% [6]. Một nghiên cứu hồi cứu của Lee trước đó được thực hiện trên bệnh nhân UTDD tại Hàn Quốc cho thấy PCNA biểu lộ cao ở 59,2% trường hợp được nghiên cứu [7]. Như vậy có thể thấy rằng, ở ung thư dạ dày có một tỷ lệ cao các khối u có sự biểu lộ quá mức của PCNA. Điều này là phù hợp với vai trò quan trọng của PCNA trong việc thúc đẩy tăng sinh các tế bào ung thư, làm gia tăng số lượng tế bào trong khối u so với các mô bình thường.

Theo phân loại đặc điểm hình ảnh đại thể của Borrmann, nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy tỷ lệ biểu lộ PCNA của các khối u dạng thâm nhiễm thấp nhất (33,3%), tiếp theo dạng polyp (50%), dạng loét (53,8%) và dạng nấm có tỷ lệ biểu lộ PCNA cao nhất là 61,1%. Tuy nhiên sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả này tương tự với kết quả Czyzewska khi nghiên cứu trên một nhóm 100 bệnh nhân bị UTDD, thấy không có mối tương quan nào giữa sự biểu hiện của PCNA với đặc điểm hình ảnh đại thể khối u theo phân loại của Borrmann trong nghiên cứu [8].

Đánh giá sự biểu lộ của PCNA trên các thể mô bệnh học phân loại theo hệ thống của Lauren chúng tôi đã chỉ ra rằng thể hỗn hợp và thể ruột sự biểu lộ của quá mức của PCNA cao hơn rõ rệt so với thể lan tỏa ( $p < 0,01$ ). Một nghiên cứu trước đó của Lee được thực hiện trên 841 bệnh nhân UTDD đã phẫu thuật cắt dạ dày từ tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Seoul đã cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Tác giả thấy rằng UTDD thể ruột có biểu hiện PCNA dương tính có tỷ lệ biểu hiện cao hơn UTDD thể lan tỏa [7].

Theo phân loại mô bệnh học của WHO, sự biểu lộ PCNA trong thể nhú là cao nhất (100%) tiếp theo là thể hỗn hợp và thể ống (71,4% và 63,6%), thể nhày 44,4% và thấp nhất là thể tế bào nhân 29,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự biểu lộ PCNA ở các khối u có độ biệt hóa vừa là cao nhất (69,6%) tiếp theo là biệt hóa kém (47,7%) và biệt hóa tốt (41,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Một số nghiên cứu có kết quả tương đồng với chúng tôi điển hình như Czyzewska và cộng sự khi nghiên cứu trên 45 bệnh nhân UTDD đã cho thấy có một mối liên hệ giữa sự biểu lộ cao của PCNA và sự biệt hóa của khối u [8]. Lee và cộng sự khi nghiên cứu 841 bệnh nhân UTDD tại Hàn Quốc cũng đã chỉ ra rằng độ biệt hóa khối u có tương quan với chỉ số PCNA [7].

Qua nghiên cứu này, kết hợp với y văn, chúng tôi thấy rằng thể mô bệnh học theo phân loại Lauren và WHO, mức độ biệt hóa khối u có liên quan với sự biểu lộ PCNA. Hơn nữa, theo một số nghiên cứu cho thấy ung thư dạ dày thể ruột, thể ống nhỏ, có độ biệt hóa tốt và vừa thường là những thể ung thư có tiên lượng khả quan hơn so với thể lan tỏa, có độ biệt hóa kém, trong khi những trường hợp UTDD có biểu lộ PCNA thường có liên quan với một tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu lộ PCNA với giai đoạn của UTDD ( $p > 0,05$ ), có khả năng rằng sự biểu lộ PCNA là yếu tố tiên lượng độc lập với phân loại TNM.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ biểu lộ quá mức của PCNA trong UTDD của nghiên cứu này là 54,7%. Sự biểu lộ quá mức PCNA không có liên quan với đặc điểm đại thể khối u theo phân loại Borrmann ( $p > 0,05$ ) nhưng có liên quan với thể mô học theo phân loại Lauren và phân loại của WHO ( $p < 0,05$ ). Sự biểu lộ PCNA có liên quan với mức độ biệt hóa

UTDD ( $p < 0,05$ ) nhưng không có liên quan với giai đoạn TNM của UTDD.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R. L.** (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin*, 71(3), pp.209-249.
2. **Kamiya S., Rouvelas I., Lindblad M., Nilsson M.** (2018), "Current trends in gastric cancer treatment in Europe", *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 4, pp.35.
3. **Matsusaka S., Nashimoto A., Nishikawa K., Miki A., Miwa H., Yamaguchi 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.
4. **Li H., Sandhu M., Malkas L. H., Hickey R. J., Vaidehi N.** (2017), "How Does the Proliferating Cell Nuclear Antigen Modulate Binding Specificity to Multiple Partner Proteins?", *J Chem Inf Model*, 57(12), pp.3011-3021.
5. **Yin S., Li Z., Huang J., Miao Z., Zhang J., Lu C. et al.** (2017), "Prognostic value and clinicopathological significance of proliferating cell nuclear antigen expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis", *Oncology Targets Ther*, 10, pp.319-327.
6. **Li N., Deng W., Ma J., Wei B., Guo K., Shen W. et al.** (2015), "Prognostic evaluation of Nanog, Oct4, Sox2, PCNA, Ki67 and E-cadherin expression in gastric cancer", *Med Oncol*, 32(1), pp.433.
7. **Lee K. E., Lee H. J., Kim Y. H., Yu H. J., Yang H. K., Kim W. H. et al.** (2003), "Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer", *Jpn J Clin Oncol*, 33(4), pp.173-179.
8. **Czyzewska J., Guzińska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Kemon A., Bandurski R.** (2009), "Immunohistochemical evaluation of Ki-67, PCNA and MCM2 proteins proliferation index (PI) in advanced gastric cancer", *Folia Histochem Cytobiol*, 47(2), pp.289-296.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH CỦA BỆNH NHÂN U MÁU GAN

Lê Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Đồng Đức Hoàng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** U máu là loại u lành tính phổ biến nhất của gan. Không phải tất cả các u máu gan đều có triệu chứng đặc trưng hoặc điển hình trên chẩn đoán

hình ảnh. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của bệnh nhân u máu gan. **Phương pháp:** Mô tả trên 49 bệnh nhân u máu gan được chẩn đoán dựa theo hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu về Gan của Châu Âu năm 2016. Trên hình ảnh CT có tiêm thuốc cản quang, khối u gan có hình ảnh ngấm thuốc ngoại vi pha động mạch, tăng cường hướng tâm trong pha chậm; chẩn đoán bằng mô bệnh học khi u không ngấm thuốc điển hình trên CT. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $54,7 \pm 17,1$ . Nữ chiếm tỉ lệ 55,1%. Đau bụng có tỉ lệ 46,9%. 100% bệnh nhân có AFP bình thường.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên  
Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thu Hiền  
Email: hientuyen.tn2009@gmail.com  
Ngày nhận bài: 29.9.2022  
Ngày phản biện khoa học: 21.9.2022  
Ngày duyệt bài: 30.11.2022