

GIÁ TRỊ CỦA SỰ BIỂU LỘ HER2 BẰNG KỸ THUẬT HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRÊN MẪU MÔ UNG THƯ DẠ DÀY SINH THIẾT QUA NỘI SOI

Lê Viết Nho¹, Trần Văn Huy², Đặng Công Thuận², Tạ Văn Tờ³

(1) Bệnh viện Đa khoa Trung ương Quảng Nam,

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

(3) Bệnh viện K

Tóm tắt

Mục tiêu: Sự biểu lộ HER2 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch là chỉ điểm tiên lượng, giúp chọn lựa những bệnh nhân ung thư dạ dày có lợi với điều trị trastuzumab. Mục tiêu của chúng tôi là xác định tỷ lệ biểu lộ HER2 và mối liên quan của nó với đặc điểm giới tính, tuổi, hình ảnh nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân UTDD. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Từ 1/2010-12/2011, 92 bệnh nhân UTBMT dạ dày được đánh giá tình trạng HER2 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch mẫu mô sinh thiết qua nội soi. **Kết quả:** Ung thư tâm vị chiếm 6,5%, ung thư không thuộc tâm vị chiếm 93,5%. Theo phân loại Borrmann, dạng nấm chiếm 42,2%, sau đó là dạng loét (25%), dạng polyp (20,3%), và dạng thâm nhiễm (12,5%). Theo phân loại Lauren, thể ruột chiếm 51,1%, thể lan tỏa chiếm 48,9%. Theo WHO, có 54,3% thể ống nhỏ, 7,6% thể nhầy, 15,2% thể tế bào nhân và 22,8% thể không biệt hóa. Về độ biệt hóa, có 32,6% thể biệt hóa tốt, 15,2% thể biệt hóa vừa, và 52,2% thể biệt hóa kém. Biểu lộ HER2 gặp ở 20,7% ung thư biểu mô dạ dày. 50% u ở tâm vị và 18,6% u không thuộc tâm vị có HER2 (+). Biểu lộ HER2 khác nhau giữa các dạng polyp, nấm, loét và thâm nhiễm với tỷ lệ lần lượt là 38,5%, 29,7%, 9,1% và 0% ($p = 0,02$). Ung thư thể ruột biểu lộ HER2 cao hơn thể lan tỏa (31,9% so với 8,9%, $p = 0,009$). Biểu lộ HER2 trong UTBMT ống, tuyến nhầy, thể tế bào nhân và thể không biệt hóa lần lượt là 28,0%, 14,3%, 7,1% và 14,3%. Biểu lộ HER2 khác nhau giữa các độ biệt hóa: 30% u biệt hóa tốt, 35,7% u biệt hóa vừa và 10,4% u biệt hóa kém ($0=0,037$). **Kết luận:** Tỷ lệ biểu lộ HER2 trong mẫu mô UTBMT dạ dày sinh thiết qua nội soi là 20,7%. Sự biểu lộ HER2 có liên quan với hình ảnh đại thể, thể mô học Lauren và mức độ biệt hóa của khối u.

Keywords: HER2, ung thư dạ dày

Abstract

HER2 OVEREXPRESSION IN ENDOSCOPIC BIOPSY SAMPLE OF GASTRIC ADENOCARCINOMA BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Le Viet Nho¹, Tran Van Huy², Dang Cong Thuan², Ta Van To³

(1) Quang Nam General Central Hospital

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

(3) K Hospital

Background and aim: HER2 overexpression by immunohistochemistry is a prognostic maker in gastric cancer and helps to select candidates benefitted from targeted therapy with trastuzumab. This study is aimed at the assessing HER2 overexpression and its relationship with endoscopic and histopathological findings of gastric adenocarcinoma. **Objectives and methods:** Biopsy samples from 92 gastric cancer patients were examined for HER2 status by immunohistochemical staining. **Results:** 6.5% of tumors were cardia tumors and 93.5% were non-cardia tumors.

Using the Lauren classification, 51.1% were intestinal type and 48.9% were diffuse type. Using WHO classification, 54.3% were tubular adenocarcinoma, 7.6% were mucinous adenocarcinoma, 15.2% were signet-ring cell carcinoma, and 22.8% were undifferentiated carcinoma. 32.6% were well-differentiated, 15.2% were moderately-differentiated, and 52.2% were poorly-differentiated carcinoma. HER2 was positive in 20.7% of gastric carcinomas, 50% cardia tumors and 18.6% non-cardia tumors. HER2 positivity among polypoid, fungating, ulcerated, and infiltrative types were 38.5%, 29.7%, 9.1% and 0%, respectively. HER2 overexpression in intestinal type was higher than that in diffuse type (31.9% vs. 8.9%, $p = 0.009$). HER2 overexpression in tubular adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and undifferentiated carcinoma was 28.0%, 14.3%, 7.1% and 14.3%, respectively. HER2 overexpressions were different between differentiation degrees: 30% of well-differentiated tumors, 35.7% moderately-differentiated tumors, and 10.4% of poorly-differentiated tumors ($p = 0.037$). **Conclusions:** HER2 overexpression was found in 20.7% of endoscopic biopsy sample of gastric adenocarcinoma and was associated with endoscopic gross characteristic, Lauren histologic type and differentiation degree.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là loại ung thư thường gặp với tổng số tử vong đứng hàng thứ hai trên thế giới. Việt Nam thuộc nhóm nước có nguy cơ UTDD mức trung bình [5]. Dự hậu UTDD vẫn còn xấu vì đa số bệnh nhân đến viện ở giai đoạn tiến triển không thể phẫu thuật được, trong khi hóa trị liệu chưa mang lại cải thiện đáng kể do tỷ lệ đáp ứng thấp và độc tính cao [14]. Bước đầu, một số nghiên cứu cho thấy điều trị đích với hướng dẫn của các dấu ấn phân tử mang lại những kết quả hứa hẹn trong UTDD, đặc biệt là điều trị đích hướng đến HER2, một dấu ấn phân tử thuộc họ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) [1]. Sự biểu lộ HER2 thường liên quan với tiên lượng xấu [16], [19] và là chỉ điểm giúp lựa chọn bệnh nhân UTDD tiến triển vào liệu pháp điều trị đích bằng trastuzumab [1]. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về dấu ấn phân tử này trong UTDD.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với các mục tiêu là:

- *Xác định tỷ lệ biểu lộ HER2 trên mẫu mô UTBMT dạ dày sinh thiết qua nội soi.*
- *Khảo sát mối liên quan giữa sự biểu lộ*

HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học của UTDD.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả bệnh nhân được nội soi tại Khoa nội soi, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 1/2010-12/2011, có hình ảnh tổn thương niêm mạc dạ dày, kết quả giải phẫu bệnh nhuộm HE thường quy mẫu mô sinh thiết qua nội soi là UTBMT dạ dày.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô sinh thiết qua nội soi nhuộm HE thường quy chẩn đoán xác định UTBMT dạ dày.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

UTDD do di căn hoặc phối hợp với ung thư khác được loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

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

2.2.2. Các bước tiến hành và kỹ thuật:

Tất cả bệnh nhân khi nội soi có hình ảnh nghi ngờ UTDD được quan sát, mô tả đầy đủ vị

trí tổn thương (tâm vị, không thuộc tâm vị), phân loại hình ảnh đại thể theo Borrmann: (típ I: dạng polyp; típ II: dạng nấm; típ III: dạng loét; típ IV: dạng thâm nhiễm). Sau khi quan sát, tiến hành sinh thiết tổn thương. Sử dụng kỹ thuật sinh thiết kẹp. Mỗi bệnh nhân đều được sinh thiết ít nhất 6 mảnh, kích thước mỗi mảnh khoảng 2-3mm, 5 mẫu ở bờ ổ loét, 1 mẫu ở trung tâm ổ loét. Mẫu sinh thiết được gửi đến Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trung ương Huế nhuộm HE và vùi nén, lưu giữ lại ở nhiệt độ phòng để nhuộm HE kiểm tra và nhuộm HMMD tại Khoa GPB – Tế bào, Bệnh viện K (Hà Nội).

a) Kỹ thuật xét nghiệm mô bệnh học và đọc kết quả mô bệnh học:

- Kỹ thuật: Các mảnh sinh thiết được nhuộm HE thường quy, đọc kết quả dưới kính hiển vi quang học.

- Đọc kết quả mô bệnh học: Phân loại mô bệnh học UTDD theo hai kiểu:

- + Phân loại mô học Lauren: thể ruột, thể lan tỏa.

- + Phân loại mô học theo Tổ chức Y tế Thế giới (TCYT TG) năm 2000 gồm: ung thư biểu mô tuyến nhú, ung thư biểu mô tuyến ống, ung thư biểu mô tuyến nhầy, ung thư biểu mô tuyến thể tế bào nhẵn, ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô thể khác [2].

- + Đánh giá mức độ biệt hóa UTDD theo TCYT TG năm 2000: Biệt hóa tốt tạo ra cấu trúc tuyến hình đáng rõ thường giống với biểu mô ruột dị sản. Ung thư biệt hóa kém gồm các tuyến hình dạng kém rõ, không đều hoặc thâm nhiễm như những tế bào đơn lẻ hoặc nhưng chuỗi tế bào nhỏ. Biệt hóa vừa có đặc điểm trung gian giữa biệt hóa tốt và biệt hóa kém [2].

b) Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch:

- Hóa chất: Sử dụng bộ kit Herpestest của Hãng Dako.

- Kỹ thuật: Quy trình nhuộm tiêu bản hóa mô miễn dịch theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin tiêu chuẩn gồm các bước sau: Mảnh cắt nén sau khi tẩy paraffin được nhúng vào nước cất; Bộc lộ kháng nguyên: khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch H_2O_2 3% x 5 phút; Rửa tiêu bản bằng dung dịch Tris – Buffer - Saline (TBS) pH 7,6 x 5 phút; Khử các protein không đặc hiệu bằng bovine- serum- albumine x 5 phút; Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần x 5 phút, không để khô tiêu bản; Phủ kháng thể kháng kháng nguyên thứ nhất x 60 phút; Rửa TBS 2 lần x 5 phút; Phủ kháng thể thứ hai x 30 phút; Rửa TBS 2 lần x 5 phút; Phủ phức hợp avidin-biotin (ABC) x 30 phút; Rửa TBS 2 lần x 5 phút; Phủ dung dịch Diamino Benzidine (DAB) x 10 phút; Rửa nước chảy x 5 phút; Nhuộm hematoxyline x 5 giây; Khử nước, làm sạch tiêu bản, gắn lá kính rồi đọc kết quả trên kính hiển vi quang học.

- Đọc kết quả dương tính và các mức độ biểu lộ HER2 theo hướng dẫn đọc kết quả HER2 dành cho mẫu sinh thiết qua nội soi [1], gồm 4 mức điểm 0 đến 3+:

- + 0: Không phản ứng hoặc nhuộm màng bất kỳ tế bào u nào.

- + 1+: Đám tế bào u (ít nhất 5 tế bào) nhuộm màu nhạt, bất kể tỷ lệ tế bào u nhuộm màu.

- + 2+: Đám tế bào u (ít nhất 5 tế bào) nhuộm màu yếu đến vừa, hoàn toàn, mặt đáy bên hoặc mặt bên màng tế bào, bất kể tỷ lệ tế bào u nhuộm màu.

- + 3+: Đám tế bào u (ít nhất 5 tế bào) nhuộm màu đậm, hoàn toàn, mặt đáy bên hoặc mặt bên màng tế bào, bất kể tỷ lệ tế bào u nhuộm màu.

Chỉ 2+ và 3+ mới được coi là dương tính.

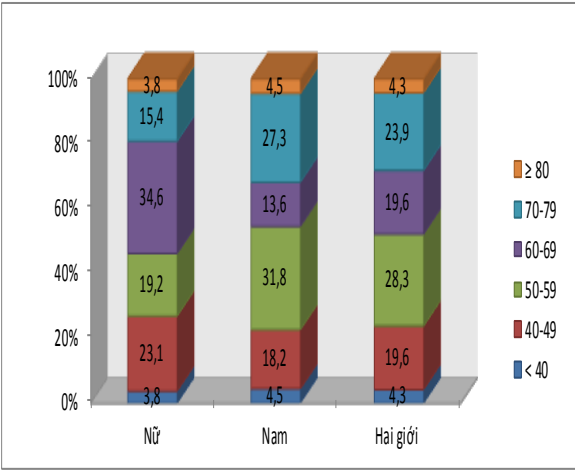
2.2.3. Xử lý số liệu và phân tích thống kê:

Dùng phần mềm SPSS 19.0 để xử lý số liệu và phân tích thống kê. So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm chi bình phương. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân:

Từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2011, có 92 bệnh nhân được tiếp nhận vào nghiên cứu. Bệnh nhân nhỏ nhất 26 tuổi, lớn nhất 92 tuổi, trung bình 59,2 +/- 13,6, trung vị 59 tuổi. Có 4,3% bệnh nhân < 40 tuổi, 19,6% bệnh nhân 40-49 tuổi, 28,3% bệnh nhân 50-59 tuổi, 19,6% bệnh nhân 60-69 tuổi, 23,9% bệnh nhân 70-79 tuổi và 4,3% bệnh nhân > 80 tuổi. Có 66 nam, chiếm tỷ lệ 71,7%, 26 bệnh nhân nữ, chiếm tỷ lệ 28,3%. Tỷ lệ nam/nữ: 2,52/1. Ở nam, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-59 (31,8%), trong khi ở nữ giới nhóm tuổi có tỷ lệ UTDD cao nhất là 60-69 (34,6%).



Hình 1. Phân bố tuổi theo giới tính

3.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi và mô bệnh học:

Bảng 1. Đặc điểm đại thể và mô bệnh học

	Tổng số	Tỷ lệ phần trăm
Vị trí khối u		
Tâm vị	6	6,5
Không thuộc tâm vị, trong đó,	86	93,5
Phình vị, thân vị	14	25,2
Bờ cong nhỏ	26	28,3
Hang, môn vị	41	44,6
Toàn bộ dạ dày	5	5,4

Hình ảnh đại thể Borrmann		
Dạng polyp	13	14,1
Dạng nấm	37	40,2
Dạng loét	33	35,9
Dạng thâm nhiễm	9	9,8
Phân loại mô học Lauren		
Thế ruột	47	51,1
Thế lan tỏa	45	48,9
Phân loại mô học WHO		
Thế tuyến ống	50	54,3
Thế tế bào nhân	14	15,2
Thế tuyến nhầy	7	7,6
Thế không biệt hóa	21	22,8
Độ biệt hóa		
Tốt	30	32,6
Vừa	14	15,2
Kém	48	52,2
Tổng số	92	100,0

Nhận xét: UTDD không thuộc tâm vị chiếm số lượng chủ yếu, trong đó, hang môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là bờ cong nhỏ. UTDD dạng nấm (loét sùi) chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là dạng polyp, dạng loét chiếm tỷ lệ gần tương đương nhau và cuối cùng là dạng thâm nhiễm ít gặp nhất. Theo phân loại Lauren, thể lan tỏa gặp nhiều hơn thể ruột. Theo phân loại của TCYTTC, UTDD thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất 54,3%, sau đó là thể không biệt hóa 22,8%, thể tế bào nhân 15,2% và cuối cùng là thể nhầy 7,6%. Về độ biệt hóa, thể kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 52,2%, sau đó là thể biệt hóa tốt 32,6% và cuối cùng là thể biệt hóa vừa 15,2%.

3.3. Biểu lộ HER2 trong UTDD và sự liên quan giữa biểu lộ HER2 với vị trí khối u, hình ảnh đại thể và mô bệnh học UTDD

3.3.1. Biểu lộ HER2 trong UTDD

Trong số 92 bệnh nhân UTDD, có 14 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 1+, 11 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 2+ và 8 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 3+ (Bảng 2).

Bảng 2. Biểu lộ HER2 trong ung thư dạ dày

Biểu lộ HER2	Số lượng	Tỷ lệ phần trăm (%)	HER2 dương tính
0	59	64,1	
1+	14	15,2	
2+	11	12,0	20,7%
3+	8	8,7	
Tổng cộng	92	100,0	

Nhận xét: Có 19 (20,7%) bệnh nhân biểu lộ HER2.

3.3.2. Liên quan giữa biểu lộ HER2 với vị trí khối u, hình ảnh đại thể UTDD:

Bảng 3. Biểu lộ HER2 theo vị trí khối u, hình ảnh đại thể và phân loại mô bệnh học UTDD theo Lauren, WHO và độ biệt hóa.

	Số lượng n	Biểu lộ HER2	Tỷ lệ phần trăm (%)	p
Vị trí khối u				
Tâm vị	6	3	50	0,1
Không thuộc tâm vị	86	16	18,6	
Phân loại Borrmann				
Dạng polyp	13	5	38,5	0,02
Dạng nấm	37	11	29,7	
Dạng loét	33	3	9,1	
Dạng thâm nhiễm	9	0	0	
Tổng số	92	19	100,0	

Nhận xét: Các khối u ở tâm vị có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn các khối u không thuộc tâm vị (50% so với 18,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Theo phân loại hình ảnh đại thể của Borrmann, tỷ lệ biểu lộ HER2 của khối u dạng polyp là 5/13 (38,5%), dạng nấm là 11/37 (29,7%), dạng loét là 3/33 (9,1%). Dạng thâm nhiễm không thấy biểu lộ HER2. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$).

3.3.3. Liên quan giữa biểu lộ HER2 với mô bệnh học UTDD

Theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể ruột có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn ung thư thể lan tỏa (31,9% so với 8,9%, $p = 0,009$).

Theo phân loại mô bệnh học của WHO, biểu lộ HER2 trong UTBMT thể ống nhỏ là 28%, thể nhầy là 14,3%, thể

tế bào nhẵn là 7,1%, và thể không biệt hóa là 14,3%. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,27$).

Theo mức độ biệt hóa, biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa tốt là 30%, khối u biệt hóa vừa là 35,7% và khối u biệt hóa kém là 10,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,037$).

Bảng 4. Biểu lộ HER2 theo phân loại mô bệnh học UTDD theo Lauren, WHO và độ biệt hóa.

	Số lượng n	Biểu lộ HER2	Tỷ lệ phần trăm (%)	p
Phân loại mô học Lauren				
Thể ruột	47	15	31,9	0,009
Thể lan tỏa	45	4	8,9	
Phân loại mô học WHO				
Thể ống nhỏ	50	14	28,0	0,27
Thể nhầy	7	1	14,3	
Thể tế bào nhẵn	14	1	7,1	
Thể không biệt hóa	21	3	14,3	
Độ biệt hóa				
Tốt	30	9	30	0,037
Vừa	14	5	35,7	
Kém	48	5	10,4	
Tổng số	92	19	20,7	

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Giới tính

Theo nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 1,82/1-2,8/1 [11], [12], [15], [18]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ 2,52/1, tương tự tỷ lệ các nghiên cứu: Nguyễn Lam Hòa: 2,5/1 [11]; Nguyễn Ngọc Hùng 2,125/1 [12]; Raziee là 2,8 [15]; T.V. Hợp 1,82/1 [18].

4.1.2. Tuổi

Đa phần bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu của chúng tôi đều tập trung ở bệnh nhân trên 50 tuổi, chiếm 76,1% tổng số bệnh nhân, đặc biệt là hai nhóm bệnh nhân 50-59 và 60-69 chiếm gần 50%. Tuổi trung bình bệnh nhân là 59,2.

Kết quả này phù hợp với đặc điểm tuổi của bệnh nhân UTDD trong các nghiên cứu trong và ngoài nước [11], [12], [15].

Ở nam, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-59 (31,8%), trong khi ở nữ giới nhóm tuổi có tỷ lệ UTDD cao nhất là 60-69 (34,6%). Nguyên nhân có lẽ do nội tiết tố sinh dục có tác dụng như là yếu tố bảo vệ đối với UTDD [3], làm cho nhóm tuổi mắc UTDD nhiều nhất ở nữ cao hơn ở nam một thập niên.

4.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi và mô bệnh học:

4.2.1. Đặc điểm đại thể

UTDD không thuộc tâm vị vẫn là chủ yếu, chiếm 93,5%, UTDD ở tâm vị chỉ chiếm 6,5%. Các nghiên cứu trong nước của Ng. V. Hùng, Ng. L. Hòa và T. V. Hợp đều ghi nhận tỷ lệ ung thư tâm vị khá thấp như nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ lần lượt là 0,3%, 1,5% và 4,7% [18]. Như vậy, không giống như một số nước châu Á khác, tại Việt Nam chưa thấy sự gia tăng rõ rệt về số lượng bệnh nhân ung thư tâm vị. Trong số UTDD không thuộc tâm vị, ung thư ở hang, môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là bờ cong nhỏ. Điều này chứng tỏ vi khuẩn *Helicobacter Pylori* vẫn là yếu tố bệnh nguyên chủ yếu của UTDD tại Việt Nam.

UTDD dạng nấm (loét sùi) chiếm tỷ lệ cao nhất (40,2%); sau đó là dạng loét (35,9%); dạng polyp chỉ chiếm 14,1%; dạng thâm nhiễm ít gặp nhất, với tỷ lệ 9,8%. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước [6], [11]. Tuy nhiên, N. V. Thành lại gặp bệnh nhân dạng loét đơn thuần nhiều hơn, đến 52,4% [13].

4.2.1. Đặc điểm mô bệnh học:

Theo phân loại Lauren, thể ruột thường gặp hơn thể lan tỏa một ít (51,1% và 48,9%). Đây là một đặc điểm khác với một số nghiên cứu trong nước, với thể ruột ưu thế hơn rõ rệt [12]. Chỉ có nghiên cứu gần đây của Nguyễn Văn Thành cũng cho kết quả gần tương tự chúng tôi [13]. Trong nghiên cứu chúng tôi, số lượng bệnh nhân thể không biệt hóa, thể tế bào nhẵn, thể nhầy chiếm tỷ lệ cao. Đây là những khối u thường có hình ảnh mô học thể lan tỏa [6]. Điều này giải thích cho tỷ lệ UTDD thể lan tỏa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu trong nước khác.

Theo phân loại của TCYTTG, UTDD thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất 54,3%, sau đó là thể không biệt hóa 22,8%, thể tế bào nhẵn 15,2% và cuối cùng là thể nhầy 7,6%. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của N. N. Hùng và cs [12]. T. V. Hợp cũng nhận thấy thể ống nhỏ cũng thường có tỷ lệ cao nhất giống nhưng một số tác giả ngoài nước như Lee K.E. [7].

Về độ biệt hóa, thể biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (52,2%), sau đó là thể biệt hóa tốt (32,6%) và cuối cùng là thể biệt hóa vừa (15,2%). Kết quả này khác với nghiên cứu của một số tác giả khác. N. N. Hùng gặp thể biệt hóa tốt nhiều nhất, sau đó là biệt hóa vừa và cuối cùng là thể biệt hóa kém [12]. Ngược lại, N. L. Hòa lại ghi nhận thể biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là thể biệt hóa vừa, và cuối cùng mới là thể biệt hóa tốt [11].

4.3. Biểu lộ HER2 trong UTDD

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự biểu lộ HER2 bằng kỹ thuật HMMD trên khối nền mẫu mô sinh thiết qua nội soi, cố định bằng formon. Nhiều nghiên cứu cho thấy cả mẫu mô sinh thiết qua nội soi và mẫu mô phẫu thuật đều có độ tin cậy như nhau trong đánh giá sự biểu lộ HER2 [10], [20]. Kỹ thuật nhuộm HMMD cho kết quả tương hợp với kỹ thuật lai tại chỗ huỳnh quang (FISH) đánh giá sự khuếch đại HER2 [20]. Trong nghiên

cứu chúng tôi, tỷ lệ biểu lộ HER2 là 20,7%, tương tự với nghiên cứu Yano tại Nhật (23%) [20] và Lee S. (20,2%) [8] trên mẫu mô sinh thiết và nghiên cứu ToGA (22%) trên mẫu mô phẫu thuật [10] song cao hơn so với nghiên cứu của N. V. Thành, trên mẫu mô phẫu thuật (11%) [13]. Số bệnh nhân HER2 dương tính này là những đối tượng có thể được xem xét trong chỉ định điều trị đích, góp phần kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTDD [1]. Như vậy, với nhiều bệnh nhân UTDD tiến triển không thể phẫu thuật được, kết quả nhuộm HMMD trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi có thể được sử dụng để chọn lựa bệnh nhân vào điều trị đích bằng trastuzumab.

4.4. Liên quan giữa biểu lộ HER2 với vị trí khối u, hình ảnh nội soi, mô bệnh học UTDD:

4.4.1. Liên quan giữa biểu lộ HER2 trong UTDD với vị trí khối u:

UTDD ở tâm vị thường có bệnh nguyên và mô bệnh học khác với UTDD không thuộc tâm vị. Theo một số tác giả UTDD ở tâm vị có sự biểu lộ HER2 cao hơn đáng kể so với các khối u không thuộc tâm vị [4], [10], [16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu lộ HER2 ở các khối u tâm vị (50%) cao hơn khối u không thuộc tâm vị (18,6%). Kết quả này phù hợp với Gravalos [4], Tanner [16], và nghiên cứu ToGA [10] (Xem Bảng 5). Tuy nhiên, với mẫu nghiên cứu còn ít, chỉ có 6 bệnh nhân ung thư tâm vị, nên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,1$).

4.4.2. Liên quan giữa biểu lộ HER2 với hình ảnh đại thể trên nội soi:

Hình ảnh đại thể theo phân loại đại thể của Borrmann có một mối liên quan với mô bệnh học khối u và có giá trị tiên lượng nhất định. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy hình ảnh đại thể này cũng có liên quan với biểu lộ HER2: Biểu lộ của HER2 có sự khác nhau giữa hình ảnh đại thể tổn thương ung thư trên nội soi, chẳng hạn trong dạng

polyp là 38,5%, dạng nấm là 29,7%, dạng loét là 9,1%. Bệnh nhân UTDD dạng thâm nhiễm không thấy biểu lộ HER2. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.4.3. Liên quan giữa biểu lộ HER2 với thể mô học Lauren:

31,9% khối u thể ruột có biểu lộ HER2, cao hơn các khối u thể lan tỏa chỉ có 8,9% ($p < 0,05$).

Bảng 5. Biểu lộ HER2 theo thể mô học Lauren và vị trí khối u.

Tác giả	n	Thể mô học				Vị trí			Phương pháp
		Thể ruột (%)	Lan tỏa (%)	Hỗn hợp (%)	P	Tâm vị (%)	Không thuộc tâm vị (%)	P	
Gravalos et al. [4]	166	16	7	14	0,27	25	9,5	0,01	HMMD, FISH
Lordick et al. [10]	1527	34	6	20	-	32	18	-	HMMD, FISH
Tanner et al. [16]	231	21,5	2	5	0,005	24	12	-	CISH
NC này	92	31,9	8,9	0	0,009	50	18,6	0,1	HMMD

Lý do của sự biểu lộ chọn lọc HER2 trong UTDD thể ruột là phức tạp và cần phải nghiên cứu sâu hơn vì có điều dễ nhận thấy là không phải tất cả các khối u thể ruột đều biểu lộ HER2. Hơn nữa UTDD thể ruột là thể ung thư có tiên lượng khả quan hơn so với thể lan tỏa, trong khi biểu lộ HER2 thường có liên quan với một tiên lượng xấu. Do vậy, chắc chắn có nhiều yếu tố tác động lên sự biểu lộ HER2 ở bệnh nhân UTDD.

4.4.4. Liên quan giữa biểu lộ HER2 trong UTDD với phân loại mô bệnh học của TCYTTG và mức độ biệt hóa:

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, trong 92 bệnh nhân chúng tôi thấy biểu lộ HER2 trong thể ống nhỏ là cao nhất (28%), sau đó là UTBMT thể nhầy (14,3%), thể không biệt hóa (14,3%, và thấp nhất là thể tế bào nhẵn (7,1%). Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm này cũng chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,27$). Kết quả của chúng tôi gần giống với một số tác giả khác về độ chênh giữa các thể song khác ở chỗ tỷ lệ biểu lộ trong từng

Nhiều tác giả cũng báo cáo kết quả tương tự. Chẳng hạn nghiên cứu của Lemoine cho thấy biểu lộ HER2 ở bệnh nhân thể ruột cao hơn so với thể lan tỏa (53% so với 8%) [9]. Trong các nghiên cứu gần đây hơn của Gravalos [4], Raziee [15], và Tanner [16], người ta đã xác nhận có một sự liên quan mạnh giữa biểu lộ HER2 và UTDD thể ruột (Xem Bảng 5).

nhóm trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn. Tateishi thấy rằng có 9,2% bệnh nhân ung thư thể ống HER2 dương tính; ung thư biểu mô không biệt hóa chỉ có 4% HER2 dương tính [17]. Uchino nhận thấy UTBMT dạ dày thể nhú hoặc thể ống có tỷ lệ biểu lộ HER2 dương tính là 14%, trong khi ung thư không biệt hóa hoặc thể tế bào nhẵn có tỷ lệ nhuộm HER2 dương tính rất thấp, chỉ có 2% [19].

Theo phân loại WHO, độ biệt hóa UTDD thường có liên quan với thể mô học. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy HER2 thường biểu lộ ở những khối u có độ biệt hóa tốt nhiều hơn so với các cấp độ biệt hóa khác. Raziee thấy biểu lộ HER2 trong UTDD biệt hóa tốt là 41% và ở các bệnh nhân thể không biệt hóa chỉ có 7% [15]. Tateishi thấy rằng HER2 dương tính 4% [17]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy tương tự: biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa tốt là 30% và các khối u biệt hóa vừa (35,7%), cao hơn khối u biệt hóa kém (10,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,037$).

5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

Qua nghiên cứu này, chúng tôi có một số kết luận sau:

- Tỷ lệ biểu lộ HER2 trên mẫu mô UTBMT dạ dày sinh thiết qua nội soi là 20,7%.

- Sự biểu lộ HER2 trong UTBMT dạng nấm, dạng polyp cao hơn dạng loét và dạng thâm nhiễm; trong thể ruột cao hơn thể lan tỏa; trong thể biệt hóa tốt và vừa cao hơn thể biệt hóa kém.

Đề nghị:

Có thể đánh giá sự biểu lộ HER2 bằng kỹ

thuật HMMD trên mẫu sinh thiết qua nội soi để lựa chọn bệnh nhân UTDD không thể phẫu thuật vào điều trị đích bằng trastuzumab. Cần đặc biệt lưu ý nhóm bệnh nhân hình ảnh nội soi dạng polyp, nấm, thể ruột theo phân loại Lauren, loại biệt hóa tốt và vừa. Tuy nhiên, phải kiểm tra lại các trường hợp nghi ngờ bằng kỹ thuật FISH.

Tiến hành nghiên cứu khuếch đại HER2/neu bằng kỹ thuật FISH để đánh giá tính tương hợp với kỹ thuật HMMD trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bang Y.J., Cutsem E. V, 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: 687–697.
2. Fenoglio-Preiser C.M., Carneiro F., Correa P., et al (2000). Tumours of the Stomach. In: Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Lyon, France: IARC Press; (Reprinted 2006): 37-67.
3. Freedman N.D., Chow W.H., Gao Y.T., et al (2007). Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*; 56: 1671-1677.
4. Gravalos C, Márquez A, García-Carbonero R, et al (2007). Correlation between HER2 overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 130 (Abstr 89).
5. International Agency for Research on Cancer (2008). Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. World Health Organization. Globocan (<http://www-dep.iarc.fr/>).
6. Lauwers G. Y. (2009). Epithelial Neoplasms of The Stomach. In: Odze R.D., Goldblum J.R. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. 2nd ed. Saunders, Philadelphia: 563-580.
7. Lee K.E., Lee H.J., Kim Y.H. et al (2003). Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*; 33: 173-179.
8. Lee S., de Boer W.B., Fermoye S., et al (2011). Human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: issues related to heterogeneity in biopsies and Resections. *Histopathology*; 59: 832-840.
9. Lemoine NR, Jain S, Silvestre F, et al (1991). Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *Br J Cancer*; 64:79-83.
10. Lordick F, Bang YJ, Kang YK, et al (2007). HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer. *Eur J Cancer* 5(4):271. (Abstr 3541).
11. Nguyễn Lam Hòa (2008). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả phẫu thuật K dạ dày và hóa trị hỗ trợ tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện quân y, Hà Nội.
12. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Bình (2007). Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*; 11 (3): 57-60.

13. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cẩm (2011). Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinôm tuyến dạ dày. Y học thành phố Hồ Chí Minh; Phụ bản 15 (2): 43-46.
14. Ohtsu A., (2008). Chemotherapy for metastatic gastric cancer: past, present, and future. J Gastroenterol; 43: 256-264.
15. Raziee H.R., Kermani A. T., Ghaffarzadegan K., Shakeri M.T., Ghavamnasiri M.R., (2007). HER-2/neu Expression in Resectable Gastric Cancer and its Relationship with Histopathologic Subtype, Grade, and Stage. Iranian Journal of Basic Medical Sciences; 10 (2): 139-145.
16. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al (2005). Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. Ann Oncol; 16: 273-278.
17. Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, et al (1992). Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. J Surg Oncol; 49: 209-212.
18. Trần Văn Hợp (2006). Nghiên cứu giải phẫu bệnh ung thư dạ dày sau phẫu thuật. Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam; 1(3): 55-61.
19. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, et al (1993). Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. Cancer; 72: 3179-3184.
20. Yano T, Ochiai A, Doi T, et al (2004). Expression of HER2 in gastric cancer: comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit. J Clin Oncol; 22:14S. (Abstr 4053).