

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA HÌNH ẢNH NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC VỚI SỰ BIỂU LỘ HER2 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

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

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

(2) Đại học Y Dược Huế

(3) Bệnh viện K

Tóm tắt

Mục tiêu: Sự biểu lộ HER2 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 khảo sát đặc điểm giới tính, lứa tuổi, hình ảnh nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân ung thư dạ dày (UTDD) và mối liên quan của nó với sự biểu lộ HER2. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Từ 3/2010-05/2011, 64 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày được đánh giá tình trạng HER2 bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch mẫu mô sinh thiết qua nội soi. Thiết kế: mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Ung thư tâm vị chiếm 92.2%, ung thư không thuộc tâm vị chiếm 7.8%. Theo phân loại Borrmann, thể nấm chiếm 42.2%, thể loét 25%, thể polyp 20.3% và thể thâm nhiễm 12.5%. Theo phân loại Lauren, thể lan tỏa chiếm 57.8%, thể ruột chiếm 42.2%. Theo WHO, 43.8% thuộc thể tuyến ống, 31.3% thể không biệt hóa, 17.2% thể tế bào nhẵn và 7.8% thể tuyến nhầy. Về độ biệt hóa, thể biệt hóa kém chiếm 51.6%, thể biệt hóa tốt 29.7% và thể biệt hóa vừa 18.8%. Biểu lộ HER2 gặp ở 23.5% ung thư biểu mô dạ dày. 40% u ở tâm vị và 22% u không thuộc tâm vị có HER2 (+). Biểu lộ HER2 khác nhau giữa các thể polyp, nấm, loét và thâm nhiễm với tỷ lệ lần lượt là 30.8%, 37%, 6.3% và 0% ($p = 0.04$). Ung thư thể ruột biểu lộ HER2 cao hơn thể lan tỏa (37% so với 13.5%, $p = 0.04$). Biểu lộ HER2 trong ung thư biểu mô tuyến ống, tuyến nhầy, thể tế bào nhẵn và thể không biệt hóa lần lượt là 35.7%, 9.1%, 20% và 15%. 36.8% u biệt hóa tốt, 33.3% u biệt hóa vừa và 12.1% u biệt hóa kém biểu lộ HER2. **Kết luận:** Tỷ lệ biểu lộ HER2 trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày là 23.5%. Sự biểu lộ HER2 có liên quan với hình ảnh đại thể, thể mô học của khối u.

Từ khóa: HER2, hóa mô miễn dịch, ung thư dạ dày.

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN ENDOSCOPIC PROPERTIES, HISTOPATHOLOGY AND HER2 OVEREXPRESSION IN GASTRIC ADENOCARCINOMA

Le Viet Nho, Tran Van Huy, Dang Cong Thuan, Ta Van To

Objective: HER2 may have a prognostic value in gastric cancer and test for HER2 overexpression help to select the patients for the targeted therapy with trastuzumab. Our aim was to study endoscopic properties, histopathology of gastric adenocarcinoma and their relationship with HER2 overexpression. **Materials and Methods:** Between 3/2010 and 05/2011, 64

patients with gastric cancer were tested for HER2 status by immunohistochemical staining of formalin-fixed paraffin-embedded endoscopic biopsy samples. Design: Cross-sectional study. **Results:** According to Borrmann, polypoid, fungating, ulcerated, and infiltrative type cancer. According to Lauren's classification, 42.2% were intestinal, 57.8% were diffuse. According to WHO, 43.8% were tubular adenocarcinoma, 7.8% were mucinous adenocarcinoma, 17.2% were signet-ring cell carcinoma, and 31.3% were undifferentiated carcinoma. 29.7% were well-differentiated tumors, 18.8% were moderately-differentiated tumors, and 51.6% were poorly-differentiated tumors. HER2 overexpression was present in 23.5% of gastric carcinomas. 40% cardia tumors and 22% non-cardia tumors were HER2 positive. HER2 overexpressions were different between polypoid, fungating, ulcerated, and infiltrative types with rate of 30.8%, 37%, 6.3% and 0%, respectively ($p = 0.04$). HER2 overexpression of intestinal type tumors was higher than diffuse type tumors (37% vs 13.5%, $p=0.04$). HER2 overexpression in tubular adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and undifferentiated carcinoma was 35.7%, 9.1%, 20% and 15%, respectively. 36.8% of well-differentiated tumors, 33.3% moderately-differentiated tumors, and 12.1% of poorly-differentiated tumors overexpress HER2. **Conclusions:** HER2 overexpression was found in 23.5% of gastric carcinomas and was associated to endoscopic properties, histopathologic type of tumors.

Keywords: HER2, gastric cancer.

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 là nước có tỉ lệ mắc và tử vong tương đối cao, với khoảng 15.068 - 16.114 người mắc và 11.327 - 12.098 người bị tử vong do UTDD [3]. Điều trị UTDD hiện vẫn chưa thật hiệu quả và tiên lượng UTDD vẫn còn xấu. HER2 là dẫn ấn phân tử thuộc họ EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) bước đầu cho thấy có thể có vai trò tiên lượng và đặc biệt là giúp chỉ định điều trị đích [12], [15]. Trong khi đó, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này.

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

- Khảo sát đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học của bệnh nhân UTDD.
- Đánh giá mức độ biểu lộ HER2 và mối liên quan của nó 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 3/2010-5/2011, 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 ung thư biểu mô tuyến 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 ung thư biểu mô tuyến dạ dày.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Những bệnh nhân UTDD tái phát, ung thư di căn đến dạ dày 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 (GPB), Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trung ương Huế nhuộm HE và đúc nền, lưu giữ lại ở nhiệt độ phòng để nhuộm HE kiểm tra và nhuộm HMMD tại Khoa GPB – tế bào, Bệnh viện K.

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, thể hỗn hợp.

- + Phân loại mô học theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 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 [11].

- + Đánh giá mức độ biệt hóa UTDD theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) 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 những chuỗi tế bào nhỏ. Biệt hóa vừa có đặc điểm trung gian giữa biệt hóa tốt và biệt hóa kém [11].

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 nền 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 diaminobenzidine (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.

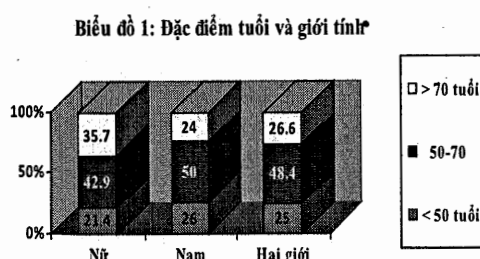
2.2.3. Xử lý số liệu và phân tích thống kê

Dùng phần mềm SPSS 13.0 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 3/2010 đến tháng 5/2011, có 64 bệnh nhân được tiếp nhận vào nghiên cứu. Bệnh nhân nhỏ nhất 26 tuổi, lớn nhất 92 tuổi, trung bình 60.2 +/- 13.8, trung vị 58.5 tuổi. Có 16 (25%) bệnh nhân < 50 tuổi, 31 (48.4%) bệnh nhân 50-70 tuổi, 17 (26.6%) bệnh nhân > 70 tuổi. Có 50 nam, chiếm tỷ lệ 78.1%, 14 bệnh nhân nữ, chiếm tỷ lệ 21.9%. Tỷ lệ nam/nữ: 3.57/1. Ở cả hai giới, lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất vẫn nằm trong khoảng 50-70, với tỷ lệ lần lượt là 42.9% và 50%.



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	5	7,8
Không thuộc tâm vị, trong đó:	59	92,2
- Phình vị, thân vị	13	20,3
- Bờ cong nhỏ	17	26,6
- Hang, môn vị	29	45,3
Hình ảnh đại thể Borrmann		
Thể polyp	13	20,3
Thể nấm	27	42,2
Thể loét	16	25,0
Thể thâm nhiễm	8	12,5
Phân loại mô học Lauren		
Thể ruột	27	42,2
Thể lan tỏa	37	57,8

Phân loại mô học WHO		
Thể tuyến ống	28	43,8
Thể tế bào nhân	11	17,2
Thể tuyến nhầy	5	7,8
Thể không biệt hóa	20	31,3
Độ biệt hóa		
Tốt	19	29,7
Vừa	12	18,8
Kém	33	51,6
Tổng số	64	100

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 thể nấm (loét sùi) chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là thể polyp, thể loét chiếm tỷ lệ gần tương đương nhau và cuối cùng là thể thâm nhiễm ít gặp nhất. Theo phân loại Lauren, thể lan tỏa gặp nhiều hơn thể ruột. Theo phân loại của WHO, UTDD thể tuyến ống chiếm tỷ lệ cao nhất 43.8%, sau đó là thể không biệt hóa 31.3%, thể tế bào nhân 17.2% và cuối cùng là thể tuyến nhầy 7.8%. Về độ biệt hóa, thể kém biệt hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 51.6%, sau đó là thể biệt hóa tốt 29.7% và cuối cùng là thể biệt hóa vừa 18.8%.

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 64 bệnh nhân UTDD, có 9 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 1+, 9 bệnh nhân biểu lộ HER2 mức 2+ và 6 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	40	62.5	23.5%
1+	9	14.1	
2+	9	14.1	
3+	6	9.4	
Tổng cộng	64	100	

Nhận xét: Có 15 (23.5%) bệnh nhân có biểu lộ HER2 dương tính.

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	5	2	40	0.58
Không thuộc tâm vị	59	13	22	
Phân loại Borrmann				
Thể polyp	13	4	30.8	0.04
Thể nấm	27	10	37	
Thể loét	16	1	6.3	
Thể thâm nhiễm	8	0	0	
Tổng số	64	15	23.5	

Nhận xét: Các khối u ở tâm vị có tỷ lệ biểu lộ HER2 không khác biệt các khối u không thuộc tâm vị (40% so với 22.2%, $p = 0.58$). Theo phân loại hình ảnh đại thể của Borrmann, tỷ lệ biểu lộ HER2 của khối u thể polyp là 4/12 (30.8%), thể nấm là 4/14 (37%), thể loét là 1/8 (6.3%). Thể thâm nhiễm không thấy biểu lộ HER2. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0.04$).

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

Bảng 4: 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
Phân loại mô học Lauren				
Thể ruột	27	10	37.0	0.04
Thể lan tỏa	37	5	13.5	
Phân loại mô học WHO				
Thể tuyến ống	28	10	35.7	0.22
Thể tuyến nhầy	11	1	9.1	
Thể tế bào nhân	5	1	20.0	
Thể không biệt hóa	20	3	15.0	
Độ biệt hóa				
Tốt	19	7	36.8	0.09
Vừa	12	4	33.3	
Kém	33	4	12.1	
Tổng số	64	15	23.5	

Theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể ruột có tỷ lệ biểu lộ HER2 cao hơn ung thư thể lan tỏa (37.5% so với 13.5%, $p = 0.09$).

Theo phân loại mô bệnh học của WHO, biểu lộ HER2 trong ung thư biểu mô tuyến ống 35.7%, tuyến nhầy 9.1%, thể tế bào nhân 20.0%, thể không biệt hóa 15.0%. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0.22$).

Theo mức độ biệt hóa, biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa tốt 36.8%, khối u biệt hóa vừa 33.3% và khối u biệt hóa kém 12.1%. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Tuổi

Đa phần bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu của chúng tôi đều tập trung ở bệnh nhân trên 50 tuổi, chiếm 75% tổng số bệnh nhân, đặc biệt là nhóm bệnh nhân 51-70 tuổi chiếm gần 50%. Phân bố tuổi cũng không khác nhau giữa hai giới. Tuổi trung bình bệnh nhân là 60.2. Kết quả này phù hợp với đặc điểm tuổi của bệnh nhân UTDD trong các nghiên cứu trong và ngoài nước [7], [8], [10].

4.1.2. Giới tính

Theo nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 1.82/1-2.8/1 [7], [8], [10], [14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ 3.57/1, cao hơn giới hạn trên của các nghiên cứu này: Nguyễn Lam Hòa: 2.5/1 [7]; Nguyễn Ngọc Hùng 2.125/1 [8]; Raziee là 2.8 [10]; T.V. Hợp 1.82/1 [14].

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 92.2%, UTDD ở tâm vị chỉ chiếm 7.8%. Như vậy, chưa thấy sự gia tăng rõ rệt về số lượng bệnh nhân UTDD vùng tâm vị. Trong số UTDD không thuộc tâm vị, hang môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là bờ cong nhỏ. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của T.V. Hợp [14].

UTDD thể nấm (loét sùi) chiếm tỷ lệ cao nhất 42.2%, thể polyp và thể loét chiếm tỷ lệ gần tương đương nhau 20.3% và 25%, thể thâm nhiễm ít gặp nhất 12.5%. Kết quả này phù hợp với kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước [4], [14]. Tuy nhiên, N. V. Thành lại gặp bệnh nhân thể loét đơn thuần nhiều hơn, đến 52.4% [9].

4.2.2. Đặc điểm mô bệnh học

Theo phân loại Lauren, thể lan tỏa gặp ở 57.8% nhiều hơn thể ruột 42.2%. Đây là một đặc điểm khác so với một số nghiên cứu trong nước, chủ yếu gặp thể ruột [8], [9]. Tuy nhiên có thể giải thích là trong nghiên cứu chúng tôi,

số lượng bệnh nhân thể không biệt hóa, thể tế bào nhân, thể tuyến nhầy chiếm tỷ lệ cao. Đây là những khối u thường có hình ảnh mô học thể lan tỏa [4].

Theo phân loại của WHO, UTDD thể tuyến ống chiếm tỷ lệ cao nhất 43.8%, sau đó là thể không biệt hóa 31.3%, thể tế bào nhân 17.2% và cuối cùng là thể tuyến nhầy 7.8%. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của N. N. Hùng và cộng sự [8].

Về độ biệt hóa, thể biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất 51.6%, sau đó là thể biệt hóa tốt 29.7% và cuối cùng là thể biệt hóa vừa 18.8%. Kết quả này khác với nghiên cứu của một số tác giả khác. N. N. Hùng gặp thể biệt hóa cao nhiều nhất, sau đó là biệt hóa vừa và cuối cùng là thể biệt hóa kém [8].

4.3. Biểu lộ HER2 trong UTDD

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự biểu lộ HER2 bằng kỹ thuật HMMD trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi. Kỹ thuật này cho kết quả tương hợp với kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH đánh giá sự khuếch đại HER2 [16]. Trong nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ biểu lộ HER2 là 23.5%, tương tự với của Yano tại Nhật (23%) [16] và nghiên cứu ToGA (22%) [6] song cao hơn so với nghiên cứu của N. V. Thành [9]. 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].

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 [2], [6], [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu lộ HER2 ở các khối u tâm vị (40%) không khác biệt có ý

nghĩa thống kê so với khối u không thuộc tâm vị (22%). Có thể do mẫu nghiên cứu còn ít, chỉ có 5 bệnh nhân ung thư ở tâm vị, nên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0.05$).

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 tổn thương ung thư đại thể trên nội soi, chẳng hạn trong thể polyp là 30.8%, thể nấm là 37%, thể loét là 6.3%. Bệnh nhân UTDD thể 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

Khối u thể ruột có biểu lộ HER2 25%, cao hơn các khối u thể lan tỏa 20% ($p < 0.05$). Nhiều tác giả cũng cho 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%) [5]. Trong các nghiên cứu gần đây hơn của Gravalos [2], Raziee [10], và Tanner [12], người ta đã xác nhận có một sự liên quan mạnh giữa biểu lộ HER2 và UTDD thể ruột (Xem Bảng 5). 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.

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. [2]	166	16	7	14	0.27	25	9.5	0.01	HMMD, FISH
Lordick et al. [6]	1527	34	6	20	-	32	18	-	HMMD, FISH
Tanner et al. [12]	231	21.5	2	5	0.005	24	12	-	CISH
NC này	64	37	13.5	0	0.04	40	22	0.58	HMMD

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

Theo phân loại mô bệnh học này, trong 64 bệnh nhân chúng tôi thấy biểu lộ HER2 trong thể tuyến ống là cao nhất (35.7%), ung thư biểu mô tuyến dạ dày thể tế bào nhẵn 20.0%, thể không biệt hóa là 15%, thấp nhất là tuyến nhầy (9.1%). 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 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 [13]. Uchino nhận thấy ung thư biểu mô tuyến 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% [15].

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% [10]. Ở các bệnh nhân thể không biệt hóa, Raziee thấy có 7% HER2 dương tính [10] và Tateishi thấy rằng HER2 dương tính 4% [13] trong khi của chúng tôi đến 12.1%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu lộ HER2 ở các khối u có độ biệt hóa tốt 36.8% cao hơn các khối u biệt hóa vừa 33.3% và khối u biệt hóa kém 12.1%. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ

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

- Ung thư biểu mô tuyến dạ dày thường gặp hình ảnh đại thể dạng nham trên nội soi và trên mô học thường gặp thể tuyến ống.

- Tỷ lệ biểu lộ HER2 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày là 23.5%. Sự biểu lộ HER2 có liên quan với hình ảnh đại thể, thể mô học của khối u.

Đề nghị: Cần nghiên cứu với số liệu nhiều hơn để xác định mối liên quan giữa biểu lộ của HER2 với đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học của UTDD và nghiên cứu FISH trong các trường hợp HMMD không rõ ràng.

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. 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).
3. International Agency for Research on Cancer (2008). Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. World Health Organization. Globocan (<http://www-dep.iarc.fr/>).
4. 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.
5. 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.
6. 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)
7. Nguyễn Lam Hòa (2008). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả phẫu thuật K dạ dày và hóa trị bổ trợ tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện quân y, Hà Nội.
8. 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.
9. Nguyễn Văn Thành, Lâm Thanh Cầm (2011). Đặc điểm biểu hiện HER2 trên carcinôm tuyến dạ dày. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. Phụ bản 15 (2): 43-46.
10. 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.
11. Stemmermann G. N., (2008). Gastric Cancer: Pathology. In: Kelsen D. P., Daly J. M., Kern S. E., et al. Principles and Practice of Gastrointestinal Oncology. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins: 257-274.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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).