

# NGHIÊN CỨU SỰ BIỂU LỘ EGFR BẰNG KỸ THUẬT HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRÊN MẪU MÔ UNG THƯ DẠ DÀY SINH THIẾT QUA NỘI SOI

Lê Việt Nho<sup>1</sup>, Trần Văn Huy<sup>2</sup>,

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Sự biểu lộ EGFR bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch là chỉ điểm tiên lượng và có thể giúp chọn lựa những bệnh nhân ung thư dạ dày có lợi với một số liệu pháp điều trị đích. Mục tiêu của chúng tôi là xác định tỷ lệ biểu lộ EGFR và mối liên quan của nó với đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân UTDD.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Từ 1/2010-12/2011, 90 bệnh nhân UTBMT dạ dày được đánh giá tình trạng EGFR bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch mẫu mô sinh thiết qua nội soi. **Kết quả:** Ung thư tâm vị chiếm 6,7%, ung thư không thuộc tâm vị chiếm 93,3%. Theo phân loại Lauren, thể ruột chiếm 51,1%, thể lan tỏa chiếm 48,9%. Theo TCYTTG, có 53,3% thể ống nhỏ, 7,8% thể nhầy, 15,6% thể tế bào nhẫn và 23,3% thể không biệt hóa. Về độ biệt hóa, có 32,2% thể biệt hóa tốt, 15,6% thể biệt hóa vừa và 52,2% thể biệt hóa kém. Biểu lộ EGFR gặp ở 25,6% UTBMT dạ dày. 50% u ở tâm vị và 23,8% u không thuộc tâm vị có EGFR (+). Biểu lộ EGFR khác nhau giữa các dạng polyp, nấm, loét và thâm nhiễm với tỷ lệ lần lượt là 46,2%, 29,7%, 9,1% và 42,4% ( $p = 0,03$ ). Ung thư thể ruột biểu lộ EGFR cao hơn thể lan tỏa (41,3% so với 9,1%,  $p = 0,001$ ). Biểu lộ EGFR khác nhau giữa UTBMT thể ống nhỏ, thể nhầy, thể tế bào nhẫn và thể không biệt hóa, với tỷ lệ lần lượt là 39,6%, 14,3%, 14,3% và 4,8% ( $p = 0,011$ ). Biểu lộ EGFR khác nhau giữa các độ biệt hóa: 41,4% u biệt hóa tốt, 50,0% u biệt hóa vừa và 8,5% u biệt hóa kém ( $p < 0,001$ ). **Kết luận:** Tỷ lệ biểu lộ EGFR trong mẫu mô UTBMT dạ dày sinh thiết qua nội soi là 25,6%. Sự biểu lộ EGFR có liên quan với hình ảnh đại thể, thể mô học và mức độ biệt hóa của khối u.

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

## Abstract

### STUDY OF EGFR EXPRESSION IN ENDOSCOPIC BIOPSY SAMPLE OF GASTRIC ADENOCARCINOMA BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Le Viet Nho<sup>1</sup>, Tran Van Huy<sup>2</sup>

(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Dept of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

**Background and objectives:** EGFR expression by immunohistochemistry is a prognostic marker in gastric cancer and helps to select candidates that will benefit from some targeted therapies. This study aim to assess EGFR expression rate and its relationship with endoscopic and histopathological image characteristics of gastric cancer patients. **Materials and methods:** Biopsy specimens of 90 gastric adenocarcinoma patients were examined for EGFR condition using immunohistochemistry techniques. **Results:** 6.7% of tumors were cardia tumors and 93.3% were non-cardia tumors. Using the Lauren classification, 51.1% were of the intestinal type and 48.9% were the diffuse type. Using TCYTTG classification, 53.3% were tubular adenocarcinoma, 7.8% were mucinous adenocarcinoma, 15.6% were signet-ring cell carcinoma and 23.3% were undifferentiated carcinoma. 32.2% were well-differentiated, 15.6% were moderately-differentiated and 52.2% were poorly-differentiated carcinoma. EGFR was positive in 25.6% of gastric carcinomas, 50.0% cardia tumors and 23.8% non-cardia tumors. EGFR expressions were different among polypoid, fungating, ulcerated and infiltrative types at 46.2%, 29.7%, 9.1% and 42.4% ( $p = 0.03$ ), respectively. EGFR expression

- Địa chỉ liên hệ: Lê Việt Nho, email: leviethodl@gmail.com

- Ngày nhận bài: 01/04/2013 \* Ngày đồng ý đăng: 20/4/2013 \* Ngày xuất bản: 17/5/2013

in intestinal type was higher than that in diffuse type (41.3% vs. 9.1%,  $p=0.001$ ). EGFR expression in tubular adenocarcinoma, mucinous adenocarcinoma, signet-ring cell carcinoma, and undifferentiated carcinoma was 39.6%, 14.3%, 14.3% and 4.8% ( $p=0.011$ ), in that order. EGFR expressions were different between differentiation degrees: 41.4% in well-differentiated tumors, 50.0% in moderately-differentiated tumors and 8.5% in poorly-differentiated tumors ( $p<0.001$ ). **Conclusions:** EGFR expression was found in 25.6% of endoscopic biopsy specimens of gastric adenocarcinoma and was associated with endoscopic gross characteristics, histologic type and differentiation degree.

**Key words:** EGFR, gastric cancer, immunohistochemistry

## 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. Tiên lượng 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. Bước đầu, một số nghiên cứu cho thấy điều trị đích hướng đến một thụ thể họ HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor) mang lại những kết quả tích cực trong UTDD [2]. EGFR (HER1), một thụ thể thuộc họ HER, cũng có giá trị tiên lượng và là đích được hướng đến trong nhiều nghiên cứu hóa trị cũng như điều trị đích [2]. Nghiên cứu sự biểu lộ các thụ thể họ HER, trong đó có thụ thể EGFR, là hướng nghiên cứu được lựa chọn trong UTDD. 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 EGFR trên mẫu mô UTBMT dạ dày sinh thiết qua nội soi.*

- *Khảo sát mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR 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

90 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. Mẫu mô còn đủ số lượng tế bào ung thư để nhuộm HMMD.

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

UTDD được xác định do di căn, phối hợp với ung thư khác hoặc các mẫu mô không còn đủ số lượng tế bào ung thư để nhuộm HMMD 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 tâm vị), phân loại hình ảnh đại thể theo Borrmann: (týp I: dạng polyp; týp II: dạng nấm; týp III: dạng loét; týp 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 tổn thương. Mẫu sinh thiết được gửi đến Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện Trung ương Huế để cố định, chuyển đúc, vùi nén, và nhuộm HE để chẩn đoán xác định. Khối nén được gửi Khoa GPB – tế bào, Bệnh viện K (Hà Nội) nhuộm HE xác nhận, phân loại mô bệnh học và nhuộm EGFR bằng kỹ thuật HMMD.

a) Kỹ thuật xét nghiệm 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: Gồm thể ruột, thể lan tỏa.

+ Phân loại mô học theo Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTC) 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 [1].

+ Đánh giá mức độ biệt hóa UTDD theo TCYTTC năm 2000: Ung thư 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. Ung thư biệt hóa vừa có đặc điểm trung gian giữa biệt hóa tốt và biệt hóa kém [1].

b) Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch:

- Hóa chất: Sử dụng bộ kit EGFRpharmDx của hãng Dako.

- Kỹ thuật: Thực hiện theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin (ABC) tiêu chuẩn gồm các bước sau: Mảnh cắt nền sau khi tẩy paraffin được nhúng vào nước cất; Bộc lộ kháng nguyên bằng nhiệt (Đun cách thủy trong nồi áp suất 30-60 phút); 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.

- Chứng dương: Sử dụng tiêu bản biết chắc chắn là dương tính 3+ làm chứng dương. Sử dụng cả nội chứng là ác tế bào lành trong mô u. Bình thường các tế bào tuyến lành tính không biểu lộ EGFR. Nếu tế bào lành có biểu lộ EGFR chứng tỏ khâu bộc lộ kháng nguyên quá mức, tiêu bản phải được nhuộm lại.

- Chứng âm: Tiêu bản không được phủ kháng thể thứ nhất.

- Đọc kết quả dương tính và các mức độ biểu lộ EGFR theo hướng dẫn của Nhà sản xuất: Dương tính khi có trên > 10% tế bào u có màng bắt màu nâu.

+ 0: Không nhuộm màng bất kỳ tế bào u nào hoặc < 10% tế bào u nhuộm màng.

+ 1+: > 10% tế bào u có màng bắt màu nâu nhạt.

+ 2+: > 10% tế bào u có màng bắt màu nâu vừa.

+ 3+: > 10% tế bào u có màng bắt màu nâu đậm.

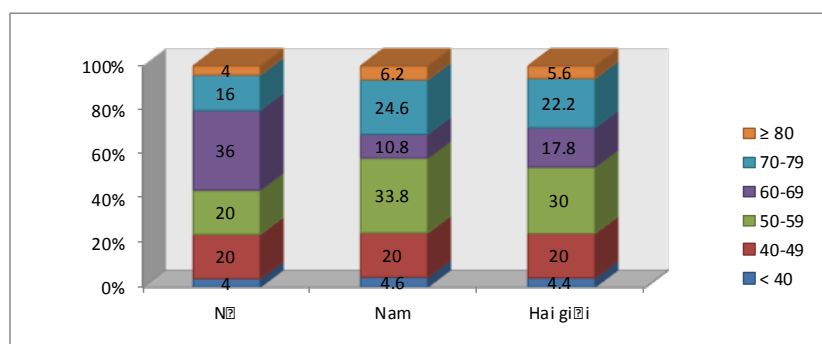
### **2.2.3. Xử lý số liệu và phân tích thống kê:**

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

## **3. KẾT QUẢ**

### **3.1. Đặc điểm chung**

Từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2011, có 90 bệnh nhân được tiếp nhận vào nghiên cứu. Bệnh nhân nhỏ nhất 26 tuổi, lớn nhất 92 tuổi, trung bình 59,2 +/- 13,9, trung vị 58 tuổi. Có 4,4% bệnh nhân < 40 tuổi, 20,0% bệnh nhân 40-49 tuổi, 30,0% bệnh nhân 50-59 tuổi, 17,8% bệnh nhân 60-69 tuổi, 22,2% bệnh nhân 70-79 tuổi và 5,6% bệnh nhân > 80 tuổi. Có 65 nam, chiếm tỷ lệ 72,2%, 25 bệnh nhân nữ, chiếm tỷ lệ 27,8%. Tỷ lệ nam/nữ: 2,6/1. Ở nam, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-59: 33,8%, trong khi ở nữ giới, nhóm tuổi có tỷ lệ UTDD cao nhất là 60-69: 36% (Biểu đồ 1).



**Biểu đồ 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	6,7
Không thuộc tâm vị, trong đó,	84	93,3
Phình vị, thân vị	13	14,4
Bờ cong nhỏ	27	30,0
Hang, môn vị	39	43,3
Toàn bộ dạ dày	5	5,6
Hình ảnh đại thể Borrmann		
Dạng polyp	13	14,4
Dạng nấm	37	41,1
Dạng loét	33	36,7
Dạng thâm nhiễm	7	7,8
Phân loại mô học Lauren		
Thể ruột	46	51,1
Thể lan tỏa	44	48,9
Phân loại mô học TCYTTG		
Thể ống nhỏ	48	53,3
Thể nhày	7	7,8
Thể tế bào nhẵn	14	15,6
Thể không biệt hóa	21	23,3
Độ biệt hóa		
Tốt	29	32,2
Vừa	14	15,6
Kém	47	52,2
Tổng số	90	100,0

**Nhận xét:** UTDD không thuộc tâm vị chiếm số lượng chủ yếu, trong đó, hang môn vị chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là bờ cong nhỏ. UTDD dạng nấm (loét sùi) chiếm tỷ lệ cao nhất (41,1%). Theo phân loại Lauren, thể ruột gặp nhiều hơn thể lan tỏa. Theo phân loại của TCYTTG, thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất. Theo mức độ biệt hóa, thể biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (52,2%).

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

#### 3.3.1. Biểu lộ EGFR trong UTDD

**Bảng 2.** Biểu lộ EGFR trong ung thư dạ dày:

Biểu lộ EGFR	Số lượng	Tỷ lệ phần trăm (%)	EGFR dương tính
0	67	74,4	<b>25,6%</b>
1+	11	12,2	
2+	6	6,7	
3+	6	6,7	
Tổng cộng	90	100,0	

**Nhận xét:** Có 23 (25,6%) trường hợp UTDD có biểu lộ EGFR từ 1+ đến 3+.

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

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

	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	Tỷ lệ phần trăm (%)	p
Vị trí khối u				
Tâm vị	6	3	50,0	0,17
Không thuộc tâm vị	84	20	23,8	
Phân loại Borrmann				
Dạng polyp	13	6	46,2	0,03
Dạng nấm	37	11	29,7	
Dạng loét	33	3	9,1	
Dạng thâm nhiễm	7	3	42,4	
Tổng số	90	23	25,6	

**Nhận xét:** Các khối u ở tâm vị biểu lộ EGFR cao hơn so với các khối u không thuộc tâm vị. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Theo phân loại hình ảnh đại thể của Borrmann, tỷ lệ biểu lộ EGFR của khối u dạng polyp là cao nhất, tiếp theo là dạng thâm nhiễm, dạng nấm và thấp nhất là dạng loét. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,03$ ).

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

**Bảng 4.** Biểu lộ EGFR theo phân loại mô bệnh học Lauren, TCYTTG và độ biệt hóa.

	Số lượng n	Biểu lộ EGFR	Tỷ lệ phần trăm (%)	p
Phân loại mô học Lauren				
Thể ruột	46	19	41,3	0,001
Thể lan tỏa	44	4	9,1	
Phân loại mô học TCYTTG				
Thể ống nhỏ	48	19	39,6	0,011
Thể nhảy	7	1	14,3	
Thể tế bào nhẵn	14	2	14,3	
Thể không biệt hóa	21	1	4,8	
Độ biệt hóa				
Tốt	29	12	41,4	<0,001
Vừa	14	7	50,0	
Kém	47	4	8,5	
Tổng số	90	23	25,6	

**Nhận xét:** Theo phân loại mô học của Lauren, ung thư thể ruột có tỷ lệ biểu lộ EGFR cao hơn rõ rệt ung thư thể lan tỏa ( $p = 0,001$ ). Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, biểu lộ EGFR trong UTBMT thể ống nhỏ là cao nhất, tiếp theo là thể nhảy và thể tế bào nhẵn, và thấp nhất là thể không biệt hóa với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,011$ ). Theo mức độ biệt hóa, biểu lộ EGFR ở các khối u có độ biệt hóa tốt và biệt hóa vừa cao hơn khối u biệt hóa kém ( $p < 0,001$ ).

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm chung

#### 4.1.1. Giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ 2,6/1. Kết quả này phù hợp với Nguyễn Ngọc Hùng, với tỷ lệ nam cao hơn gấp đôi so với nữ (2,125/1) [7].

#### 4.1.2. Tuổi

Tuổi trung bình bệnh nhân là 59,2, với đa phần bệnh nhân UTDD trong nghiên cứu của chúng tôi đều tập trung ở bệnh nhân trên 50 tuổi, chiếm 75,6% tổng số bệnh nhân, đặc biệt là hai nhóm bệnh nhân 50-59 và 60-69 chiếm gần 50% (Biểu đồ 1). Kết quả này phù hợp với đặc điểm tuổi của bệnh nhân UTDD trong các nghiên cứu trong nước [7]. Như vậy, tỷ lệ mắc UTDD thường tăng theo tuổi, bắt đầu ở tuổi trên 40, cao điểm là thập niên 50, 60. Điều này được giải thích do quá trình lão hóa có liên quan với tăng hoạt hóa EGFR, một thụ thể của các yếu tố tăng trưởng EGF và TGF- $\alpha$ . Đây là các yếu tố phân tử ảnh hưởng lên quá trình sinh ung thư đối với các bệnh lý ung thư ống tiêu hóa nói chung và UTDD nói riêng.

Ở nam, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 50-59 (33,8%), trong khi ở nữ giới nhóm tuổi có tỷ lệ UTDD cao nhất là 60-69 (36%). Nguyên nhân có lẽ do nội tiết tố sinh dục có tác dụng như là yếu tố bảo vệ đối với UTDD, 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

Xét về vị trí khối u, UTDD không thuộc tâm vị vẫn là chủ yếu (93,3%). UTDD ở tâm vị chỉ chiếm 6,7%. Nguyễn Ngọc Hùng cũng ghi nhận tỷ lệ ung thư tâm vị khá thấp (1,5%) [7]. Như vậy, tại Việt Nam chưa thấy sự gia tăng số lượng bệnh nhân ung thư tâm vị.

Khảo sát hình ảnh đại thể qua nội soi, chúng tôi nhận thấy UTDD dạng nấm (loét sùi) chiếm tỷ lệ cao nhất (41,1%); tiếp theo là dạng loét (36,7%); dạng polyp chỉ chiếm 14,4%; dạng thâm nhiễm ít gặp nhất, với tỷ lệ 7,8%. Kết quả này phù hợp với nhận định của Lauwers [4].

#### 4.2.2. Đặc điểm mô bệnh học

Theo phân loại Lauren, thể ruột thường gặp hơn thể lan tỏa một ít (51,1% so với 48,9%). Đây là một đặc điểm khác với một số nghiên cứu trong nước, với thể ruột ưu thế hơn rõ rệt [7]. 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 [4]. 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 53,3%, tiếp theo là thể không biệt hóa 23,3%, thể tế bào nhẵn 15,6% và thấp nhất là thể nhầy 7,8%. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng [7].

Xét về độ biệt hóa của khối u, thể biệt hóa kém chiếm tỷ lệ cao nhất (52,2%), tiếp theo là thể biệt hóa tốt (32,2%) và thấp nhất là thể biệt hóa vừa (15,6%). Nguyễn Ngọc Hùng gặp thể biệt hóa tốt nhiều nhất, tiếp theo là biệt hóa vừa và thấp nhất là thể biệt hóa kém [7].

#### 4.3. Biểu lộ EGFR trong UTDD

Trong nghiên cứu này, đánh giá sự biểu lộ EGFR bằng kỹ thuật HMMD trên khối nền mẫu mô sinh thiết qua nội soi, cố định bằng formon 10%, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ biểu lộ EGFR là 25,6%. Kết quả này tương tự với kết quả của nghiên cứu Yasui (27,9%) [9]. Tuy nhiên, kết quả này lại thấp hơn so với nghiên cứu của Galizia (2007) với sự biểu lộ EGFR (44%) [3] và cao hơn kết quả nghiên cứu của Lee (2,9%). Sự khác nhau này có thể được giải thích do một số lý do như kháng thể sử dụng, nguyên tắc tính điểm và đánh giá kết quả nhuộm HMMD khác nhau và đặc biệt là đối tượng nghiên cứu. Lee đánh giá sự biểu lộ EGFR sự biểu lộ EGFR dựa trên tiêu chuẩn là > 10% tế bào nhuộm màng giống như chúng tôi nhưng tỷ lệ biểu lộ EGFR rất thấp (2,9%). Điều đáng lưu ý là đối tượng trong nghiên cứu của Lee là mẫu phẫu tích dưới niêm mạc, tức là những bệnh nhân thuộc nhóm UTDD sớm [5]. Đây là nhóm UTDD có biểu lộ EGFR thấp hơn so với UTDD tiến triển [9]. Nghiên cứu của Galizia sử dụng bộ kit EGFR

PharmDx của hãng Dako và chọn ngưỡng đánh giá kết quả nhuộm dương tính là 10% tế bào u nhuộm màng [3]. Tuy nhiên, sự biểu lộ EGFR trong các nghiên cứu của Galizia (2007) cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ biểu lộ EGFR là 44% [3]. Điểm khác nhau duy nhất là nghiên cứu này sử dụng mẫu mô phẫu thuật, còn nghiên cứu của chúng tôi sử dụng mẫu mô sinh thiết qua nội soi. Tuy nhiên, điều đáng lưu ý là trong UTDD, phản ứng nhuộm EGFR không đồng nhất trong cùng một khối u. Đây có thể là lý do làm cho kết quả biểu lộ EGFR trên mẫu mô phẫu thuật khác so với mẫu mô sinh thiết qua nội soi vì mẫu mô sinh thiết qua nội soi nhỏ hơn.

Do tính không đồng nhất của UTDD, cách đánh giá sự biểu lộ EGFR trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi có thể phải khác so với mẫu mô phẫu thuật. Do vậy, cần xây dựng một quy chuẩn kỹ thuật xét nghiệm và đánh giá kết quả sự biểu lộ EGFR thống nhất trên từng loại mẫu mô UTDD.

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

##### **4.4.1. Liên quan giữa biểu lộ EGFR trong UTDD với vị trí khối u**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biểu lộ EGFR ở các khối u tâm vị cao hơn các khối u không thuộc tâm vị (50,0% so với 23,8%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,17$ ).

##### **4.4.2. Liên quan giữa biểu lộ EGFR với hình ảnh đại thể trên nội soi**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy hình ảnh đại thể này cũng có liên quan với biểu lộ EGFR: Biểu lộ của EGFR có sự khác nhau giữa các dạng hình ảnh tổn thương ung thư trên nội soi. Chẳng hạn, tỷ lệ biểu lộ EGFR trong dạng polyp là 46,2%, dạng nấm là 29,7%, dạng loét là 9,1%, dạng thâm nhiễm là 42,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,03$ ). Tác giả Galizia xác nhận sự biểu lộ EGFR có liên quan với phân loại Borrmann, với hệ số tương quan là  $r = 0,222$  ( $p = 0,045$ ) [3].

##### **4.4.3. Liên quan giữa biểu lộ EGFR với thể mô học Lauren**

41,3% khối u thể ruột có biểu lộ EGFR, trong

khi các khối u thể lan tỏa chỉ biểu EGFR ở 9,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Mặc dù có tác giả chưa xác nhận mối liên quan giữa biểu lộ EGFR và UTDD thể ruột, nhưng cũng có một số tác giả báo cáo kết quả tương tự nghiên cứu chúng tôi. Nghiên cứu của Lemoine cho thấy biểu lộ EGFR ở bệnh nhân thể ruột cao hơn so với thể lan tỏa (27% so với 12%) [6].

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

Theo phân loại mô bệnh học của TCYTTG, chúng tôi thấy biểu lộ EGFR trong thể ống nhỏ là cao nhất (39,6%), sau đó là UTBMT thể nhày (14,3%), thể tế bào nhẵn (14,3%), và thấp nhất là thể không biệt hóa (4,8%). Sự khác biệt giữa các nhóm này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,011$ ). Takehana (2003) nhận thấy 7 trường hợp ung thư biểu mô nhuộm EGFR 3+ chủ yếu thuộc UTBMT thể ống nhỏ biệt hóa tốt và vừa. Tác giả không phát hiện sự biểu lộ EGFR ở các tế bào UTBMT dạ dày thể tế bào nhẵn/thể lan tỏa [8].

Theo phân loại TCYTTG, độ biệt hóa UTDD thường có liên quan với thể mô học. Yasui W. (1988) ghi nhận thể biệt hóa tốt có xu hướng biểu lộ EGFR cao hơn thể biệt hóa kém trong cả UTDD sớm (4,5% so với 0%) lẫn UTDD tiến triển (50% so với 25%) [9]. Chúng tôi cũng nhận thấy biểu lộ EGFR ở các khối u có độ biệt hóa tốt và các khối u biệt hóa vừa cao hơn khối u biệt hóa kém (41,4% và 50% so với 8,5%,  $p < 0,001$ ).

Như vậy, sự biểu lộ EGFR dường như có liên quan với UTDD thể ống nhỏ, biệt hóa tốt và vừa. Đa số bệnh nhân này thuộc nhóm UTDD thể ruột theo phân loại Lauren. Điều này giải thích cho tỷ lệ biểu lộ EGFR trong UTDD thể ruột cũng cao hơn thể lan tỏa.

## **5. KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ**

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

- Tỷ lệ biểu lộ EGFR trên mẫu mô UTBMT dạ dày sinh thiết qua nội soi là 25,6%.
- Sự biểu lộ EGFR trong UTBMT dạng nấm,

dạng thâm nhiễm, dạng loét cao hơn và dạng polyp (46,2%, 42,4% và 29,7% so với 9,1%,  $p = 0,03$ ); trong thể ruột cao hơn thể lan tỏa (41,3% so với 9,1%,  $p = 0,001$ ); trong thể biệt hóa tốt và vừa cao hơn thể biệt hóa kém (41,4% và 50,0% so với 8,5%,  $p < 0,001$ ).

Đề nghị:

Tiến hành nghiên cứu sự biểu lộ EGFR bằng kỹ thuật HMMD trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi đánh giá vai trò của EGFR trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của hóa trị cũng như điều trị đích.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Fornaro L., Lucchesi M., Caparello C. et al (2011). Anti-HER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 8: 369-383.
3. Galizia G., Lieto E., Orditura M., et al (2007). Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg*; 31: 1458-1468.
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. Lee S.A., Choi S.R., Jang J.S., et al (2010). Expression of VEGF, EGFR, and IL-6 in gastric adenomas and adenocarcinomas by endoscopic submucosal dissection. *Dig Dis Sci*; 55: 1955-1963.
6. Lemoine N.R., 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.
7. 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.
8. Takehana T., Kunitomo K., Suzuki S., et al (2003). Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 1: 438-445.
9. Yasui W., Sumiyoshi H., et al (1988). Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. *Cancer Research*; 48: 137-141.