

# EGFR VÀ HER2/NEU TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

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

*(1) Bệnh viện đa khoa trung ương, Quảng Nam*

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

## **Tóm tắt**

Trong những năm gần đây, mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng tiên lượng ung thư dạ dày tiến triển vẫn còn xấu. Nhiều nghiên cứu cho thấy một số yếu tố phân tử như các yếu tố chịu sự điều hòa của các thành viên họ thụ thể yếu tố tăng trưởng thượng bì (EGFR và HER2/neu), có liên quan với quá trình phát sinh và tiến triển của ung thư dạ dày. Kết quả bước đầu cho thấy các dấu ấn phân tử này có giá trị trong tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị đối với hóa trị liệu, đặc biệt là điều trị đích. Chọn lựa bệnh nhân bằng các kỹ thuật hóa mô miễn dịch và/hoặc lai tại chỗ là cần thiết để tối đa hóa lợi ích đối với điều trị đích và có thể tránh được các độc tính nặng. Tuy nhiên, cần phải được làm sáng tỏ thêm vai trò thực sự của EGFR, HER2/neu trong chẩn đoán và tiên lượng UTDD vì vẫn còn một số kết quả trái ngược.

**Từ khóa:** EGFR, HER2/neu

## **Summary**

### **EGFR AND HER2/NEU IN GASTRIC CANCER**

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

*(1) Quang Nam Central General Hospital*

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

Despite many advances in diagnosis and treatments in recent years, prognosis of advanced gastric cancer is still very poor. Early diagnosis and more effectively targetted therapy are important goals of current researches in order to improve the prognosis of this disease. Many studies have demonstrated that some molecular factors such as those regulated by human epidermal growth factor receptor family members (EGFR and HER2/neu), are involved in the carcinogenesis and development of gastric cancer. Preliminary results showed that they have prognostic and therapeutic roles. Patient selection by immunohistochemistry and/or in situ hybridization techniques is essential to maximize the benefit of targeted agents and may be used to avoid significant toxicities. It is, however, necessary to clarify real values of EGFR, HER2/neu in the diagnosis, treatment and prognosis of special and selected patients of gastric cancer.

**Key words:** EGFR, HER2/neu; gastric cancer.

## **1. DẪN NHẬP**

Ung thư dạ dày là một bệnh ung thư thường gặp, với số lượng tử vong đứng hàng thứ hai trên thế giới. Trong những năm gần đây, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, điều trị nhưng tiên lượng ung thư dạ dày vẫn còn xấu, đặc biệt là ung thư dạ dày tiến triển. Trong khoảng hai thập niên gần đây, người ta đã xác định nhiều yếu tố

phân tử rất liên quan với quá trình phát sinh và tiến triển ung thư dạ dày, trong đó có EGFR và HER2/neu. Những nghiên cứu ban đầu cho thấy EGFR và/hoặc HER2/neu đang mang lại nhiều giá trị trong điều trị và tiên lượng UTDD. Trong bài tổng quan này chúng tôi điểm lại một số đặc điểm, kỹ thuật đánh giá và những ứng dụng của EGFR, HER2/neu trong UTDD.

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

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

## 2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA EGFR, HER2/neu

### 2.1. Đặc điểm sinh học

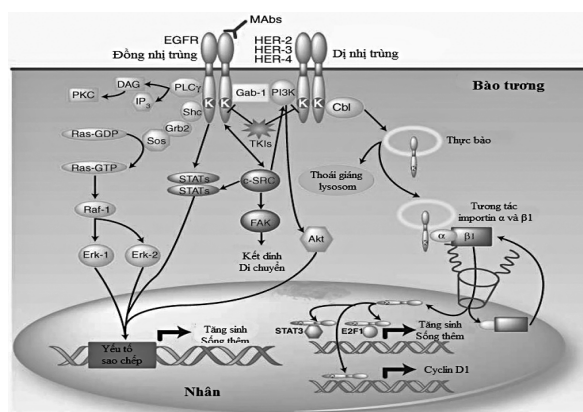
EGFR và/hoặc HER2/neu là hai trong số bốn thành viên trong họ HER gồm có 4 thụ thể là EGFR (erbB1 hay HER1), HER2/neu (erbB2, hoặc HER2 còn được gọi là p185, neu), HER3 (erbB3) và HER4 (erbB4). Chúng là các thụ thể tyrosine kinase xuyên màng có liên quan chặt chẽ với nhau [12].

Cấu trúc của các thành viên họ HER rất giống nhau gồm một vùng ngoại bào để gắn với phối tử, tiếp đó là vùng xuyên bào xoắn ốc và một vùng nội bào có hoạt tính men tyrosine kinase. Mỗi một loại thụ thể thuộc họ HER đều tồn tại ở dạng đơn trùng (monomer) khi bất hoạt. Khi gắn với các phối tử, chúng chuyển thành các đồng nhị trùng (homodimer, như HER1/HER1) hoặc dị nhị trùng (heterodimer, như HER1/HER2) có hoạt tính, và từ đó hoạt hóa men tyrosine kinase. Men tyrosine kinase là men xúc tác sự vận chuyển phosphate từ ATP đến tyrosine trong các polypeptide. Đó chính là quá trình phosphoryl hóa. Chính sự phosphoryl hóa là hoạt động sống của tế bào.

Các phối tử khi gắn vào các thụ thể thuộc họ HER sẽ dẫn đến phosphoryl hóa và hoạt hóa mạng lưới các con đường dẫn truyền tín hiệu phức tạp nội bào nhằm kiểm soát giới hạn của các quá trình tế bào như quá trình tăng sinh, tân tạo mạch máu, chu kỳ tế bào, sự sống thêm và quá trình tế bào chết theo chương trình thông qua một số con đường (Hình 1) [12].

- EGFR là thụ thể đầu tiên trong họ HER được phát hiện vào năm 1978. Trong nhiều trường hợp, hoạt hóa EGFR sai lệch, qua trung gian những thay đổi trong khuếch đại gen và kích thích tự tiết, có lẽ là một yếu tố quan trọng của quá trình phát sinh ung thư, cũng như là yếu tố dẫn đường thiết yếu cho sự tăng trưởng ác tính của các tế bào ung thư [12]. Sự kích hoạt các tiền gen ung thư mã hóa EGFR, có thể góp phần vào sự chuyển dạng kiểu hình tế bào, làm cho các tế bào u tăng trưởng thực sự, tạo thuận lợi cho quá trình sống thêm của tế bào ung thư. Vì vậy, tăng biểu lộ EGFR có thể là chỉ điểm tiên lượng quan trọng trong nhiều loại ung thư, kể cả UTDD [10].

- HER2/neu là thụ thể thứ hai trong họ HER được phát hiện vào năm 1984. HER2/neu mã hóa một thụ thể tyrosine kinase xuyên màng, tương



**Hình 1.** Các con đường dẫn truyền tín hiệu

Nguồn: Scaltriti M., et al (2006), *Clin Cancer Res*; 12 (18): 5268-5272. [12]

đồng với EGFR. Cho đến hiện nay, HER2/neu là thành viên duy nhất thuộc họ HER mà không có phối tử nào trong họ này có thể hoạt hóa sự đồng nhị trùng hóa của nó. Thay vào đó, dường như HER2/neu giữ chức năng đầu tiên như là một đối tác dị nhị trùng hóa đối với các thành viên khác trong họ HER như EGFR, HER3, hoặc HER4 [12]. HER2/neu thường quá biểu lộ trong ung thư vú, buồng trứng, phổi và dạ dày [10]. Do vậy, HER2/neu là một ứng viên lý tưởng được dùng làm chỉ số tiên lượng cùng với EGFR trong nhiều loại ung thư [10].

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

### 2.2. Các kỹ thuật đánh giá tình trạng EGFR và HER2/neu trong UTDD

Có khá nhiều kỹ thuật để đánh giá tình trạng EGFR, HER2/neu trong UTDD, như kỹ thuật lai tại chỗ (In Situ Hybridization – ISH), kỹ thuật đồng vị phóng xạ I125, kỹ thuật Western blotting, Southern blotting, phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase Chain Reaction: PCR) và kỹ thuật hóa mô miễn dịch (HMMD).

#### 2.2.1. HMMD

HMMD là kỹ thuật xác định sự hiện diện và vị trí của kháng nguyên trong các thành phần của tế bào như bào tương, màng tế bào, nhân bằng các phản ứng miễn dịch và hóa học thông qua

việc xác định sự hiện diện của phức hợp kháng nguyên - kháng thể nhờ sử dụng một kháng thể đặc hiệu để nhận biết kháng nguyên đặc hiệu có trong mô. Sau đó, nhờ hệ thống khuếch đại bằng chất phát huỳnh quang (miễn dịch huỳnh quang) hoặc một loại men (miễn dịch men) để phóng đại hệ thống nhận biết, làm tăng độ nhạy và độ chính xác của phương pháp. Trong các kỹ thuật trên, phương pháp sử dụng cầu nối phức hợp Biotin - Avidin (Biotin -Avidin Complex: ABC) là phương pháp thường được sử dụng nhất vì có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với nhiều phương pháp khác. Avidine có ái lực mạnh với biotin và men peroxydase, làm cầu nối cho men gắn vào biotin (trên kháng thể thứ hai). Một phân tử avidin có 4 vị trí gắn men peroxydase nên hệ thống nhận biết được phóng đại lên gấp 4 lần.

HMMD là một kỹ thuật nhanh và không đắt, với tỷ lệ nhuộm thành công cao hơn một số kỹ thuật khác như kỹ thuật lai tại chỗ. Kết quả nhuộm được đọc dưới kính hiển vi thông thường. Các lam nhuộm HMMD không bị thoái giáng nên có thể được lưu trữ trong thời gian dài.

Tuy nhiên, đánh giá kết quả nhuộm HMMD có sự thay đổi giữa các người quan sát khác nhau. Bên cạnh đó, có nhiều yếu tố trong quá trình thực hiện kỹ thuật nhuộm HMMD ảnh hưởng lên kết quả nhuộm HMMD. Vì vậy, kỹ thuật nhuộm HMMD cần phải được chuẩn hóa và kiểm định để đạt kết quả thống nhất giữa các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Trong những năm gần đây, HMMD được sử dụng khá rộng rãi trong các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh như là một phương pháp nhuộm đặc biệt giúp chẩn đoán phân biệt các khối u, xác định kiểu hình các loại ung thư thông qua việc đánh giá sự biểu lộ các dấu ấn phân tử, trong đó có EGFR, HER2/neu.

Tại Việt Nam, HMMD chưa được triển khai rộng rãi. Hiện nay, chỉ có một số trung tâm y tế lớn tại Hà Nội, Thành phố Hồ Chí Minh, Huế ứng dụng kỹ thuật này trong chẩn đoán và điều trị một số loại ung thư. Kết quả bước đầu cho thấy HMMD mang lại nhiều lợi ích đáng kể, góp phần cải thiện được chất lượng chẩn đoán và điều trị các nhóm bệnh ung thư này tại Việt Nam.

### 2.2.2. Các kỹ thuật lai tại chỗ

Các kỹ thuật lai tại chỗ là những kỹ thuật có độ chính xác cao trong đánh giá tình trạng EGFR và HER2/neu trong UTDD. Có nhiều loại kỹ thuật lai tại chỗ:

- *Lai tại chỗ huỳnh quang (Fluorescence In Situ Hybridization – FISH)*

FISH là một phương pháp nhạy cảm và đặc hiệu, xác định số bản sao gen HER2/neu thường gắn kết số bản sao trung đoạn trên nhiễm sắc thể 17 (CEP17). Kỹ thuật này sử dụng mô vùi nền, được cố định bằng formol và lát cắt 4 đến 5µm tiêu chuẩn.

Cách tính điểm của FISH mang tính chất khách quan và định tính hơn HMMD mặc dù kết quả xét nghiệm phụ thuộc vào độ dày của lát cắt, khả năng diễn giải và xác nhận các thành phần không xâm lấn của người đọc. DNA bền vững hơn protein nên các yếu tố trước xét nghiệm ít ảnh hưởng lên kết quả xét nghiệm so với HMMD.

Nhìn chung, FISH là kỹ thuật tốn nhiều thời gian và đắt tiền. Ngoài ra, FISH đòi hỏi phải có kính hiển vi huỳnh quang và các kỹ thuật viên phải được huấn luyện. Hơn nữa, các tín hiệu huỳnh quang do FISH tạo ra ít ổn định theo thời gian. Sự phân hủy các tín hiệu này có thể xảy ra trong vài tuần. Vì vậy, kết quả FISH phải được chụp lại và lưu trữ trong khoảng thời gian này.

- *Lai tại chỗ nhuộm màu (Chromogenic In Situ Hybridization – CISH)*

CISH là kỹ thuật cải tiến của phương pháp FISH để phát hiện khuếch đại gen HER2/neu. Có 2 loại thử nghiệm CISH:

+ CISH tiêu chuẩn: chỉ dùng một môi HER2/neu.

+ CISH màu kép (dual-color CISH: dc-CISH), sử dụng một môi HER2/neu và một môi CEP17. Thêm môi CEP17 cho phép tính được tỷ lệ HER2/CEP17. Từ đó, có thể loại trừ các trường hợp đa bội nhiễm sắc thể 17.

- *Lai tại chỗ tăng cường màu bạc (Silver Enhanced In Situ Hybridization - SISH)*

Đây là kỹ thuật được thực hiện trên hệ thống tự động hoàn toàn để phát hiện các tín hiệu nhuộm màu. Do tự động hoàn toàn nên kỹ thuật này ít có nguy cơ sai sót. Cách đánh giá của SISH giống như kỹ thuật CISH, nhưng có thể sử dụng dưới kính hiển vi ánh sáng thường nên phù hợp trong áp

dụng thường quy tại hầu hết các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh.

### **2.2.3. Tính tương hợp giữa kỹ thuật HMMD và các kỹ thuật lai tại chỗ**

Nhờ tính đơn giản và độ tin cậy tương đối cao nên HMMD là một trong những kỹ thuật được ứng dụng rộng rãi trong đánh giá tình trạng EGFR hoặc HER2/neu trong ung thư nói chung và UTDD nói riêng. Sự biểu lộ EGFR và HER2/neu có liên quan với tình trạng khuếch đại gen EGFR và HER2/neu được phát hiện bằng kỹ thuật FISH. Tuy nhiên, mối liên quan giữa sự biểu lộ và tình trạng khuếch đại của hai yếu tố hoàn toàn không giống nhau.

#### **- EGFR**

Với EGFR, người ta biết rằng, tăng biểu lộ EGFR có thể xảy ra do khuếch đại gen hoặc do phiên mã gen. Gen EGFR nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 7 của người. HMMD là phương pháp phù hợp trong thực hành lâm sàng để đánh giá tình trạng EGFR. Đánh giá mức độ biểu lộ protein chính là gián tiếp phát hiện những hậu quả của sự khuếch đại gen hoặc sự phiên mã gen. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về mối tương quan giữa kỹ thuật FISH và kỹ thuật HMMD.

Takehana (2003) nghiên cứu trên mẫu mô phẫu thuật UTDD của 413 bệnh nhân bằng kỹ thuật nhuộm HMMD và FISH, nhận thấy các mẫu mô có trên 10 phiên bản gen đều thuộc cả 5 trường hợp ung thư nhuộm EGFR 3+ và 2 trong 4 mẫu mô nhuộm EGFR 2+. Điều đó có nghĩa là nhuộm EGFR dương tính chỉ xảy ra độc quyền ở các trường hợp có khuếch đại gen EGFR [13]. Tác giả Wang nhận thấy sự biểu lộ EGFR không có kèm theo khuếch đại gen EGFR xảy ra thường hơn so với HER2/neu. Những trường hợp EGFR 2+, 3+ có mức khuếch đại cao hơn nhưng trường hợp EGFR 1+ ( $p < 0,05$ ) [14].

Như vậy, mặc dù EGFR xảy ra do khuếch đại gen hoặc do phiên mã gen EGFR, song chưa thể xác định mức độ liên quan giữa xét nghiệm HMMD và các kỹ thuật lai tại chỗ trong đánh giá tình trạng EGFR trong UTDD. Vai trò của EGFR trong tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị cũng cần phải được làm sáng tỏ thêm.

#### **- HER2/neu**

Không giống EGFR, các nhà khoa học đã xác

định những bệnh nhân với UTBMT dạ dày có khuếch đại HER2/neu là các ứng viên tiềm năng cho điều trị đích sử dụng kháng thể đơn dòng hướng đích HER2/neu transtuzumab [1].

Cơ chế sự biểu lộ HER2/neu và khuếch đại mức cao HER2/neu trong UTBMT dạ dày dường như tương tự ung thư vú. Sự biểu lộ HER2/neu phản ánh sự khuếch đại HER2/neu. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy có sự đồng nhất khá cao giữa sự biểu lộ HER2/neu trên xét nghiệm HMMD với sự khuếch đại gen trên xét nghiệm FISH hoặc CISH, SISH, đặc biệt những trường hợp có kết quả nhuộm HMMD 3(+). Trong đa số nghiên cứu, tỷ lệ tương hợp giữa hai kỹ thuật này đều đạt trên 85%. Theo nghiên cứu của Hofmann, sự tương hợp này đối với các trường hợp HER2/neu 3+ lên đến 93,5% [7]. Sự không tương hợp chủ yếu xảy ra với các trường hợp HER2/neu 1+ hoặc 2+ với nhiều loại kháng thể khác nhau [3]. Do các kỹ thuật lai tại chỗ như FISH, CISH chỉ có thể thực hiện ở các trung tâm lớn, trong khi xét nghiệm HMMD là một xét nghiệm đơn giản, có thể thực hiện ở nhiều phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh cùng với tính tương hợp cao giữa sự khuếch đại gen HER2/neu với sự biểu lộ HER2/neu bằng kỹ thuật HMMD trong UTDD nên xét nghiệm HMMD đã được chấp nhận làm xét nghiệm đầu tiên để lựa chọn bệnh nhân UTDD vào điều trị đích với transtuzumab. Các bệnh nhân nhuộm HMMD HER2/neu 3+ được lựa chọn ngay vào điều trị, còn đối với các trường hợp HER2/neu 2+ cần được kiểm tra lại bằng kỹ thuật FISH [3].

### **2.3. Sự biểu lộ EGFR và HER2/neu trong UTDD**

#### **2.3.1. Sự biểu lộ EGFR**

Trên thế giới, có khá nhiều nghiên cứu đánh giá sự biểu lộ EGFR, HER2/neu trên mẫu mô UTDD. Tỷ lệ biểu lộ EGFR trong UTDD có sự khác nhau giữa các nghiên cứu thay đổi từ 27,9% đến 44% [4], [15].

#### **2.3.2. Sự biểu lộ HER2/neu**

Sự biểu lộ HER2/neu trong UTDD bằng kỹ thuật HMMD được phát hiện đầu tiên năm 1986. Từ đó, đến nay có khá nhiều nghiên cứu sự biểu lộ HER2/neu trong UTDD trên các quần thể khác nhau. Kết quả của những nghiên cứu ban đầu cho thấy tỷ lệ biểu lộ HER2/neu dao động rất lớn. Điều

này gợi ý rằng có khả năng có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng lên kết quả nghiên cứu. Kháng thể được sử dụng, cách đánh giá và tính điểm là những yếu tố có ảnh hưởng rất lớn đến kết quả nghiên cứu.

Tuy nhiên, với thống nhất về quy trình kỹ thuật, sử dụng cùng loại kháng thể đã được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn của FDA và các đánh giá và tiêu chuẩn thống nhất, kết quả biểu lộ HER2/neu có thay đổi ít từ 18,6-22,3%. Trên mẫu mô phẫu thuật, trong các nghiên cứu của Hofmann, Zhang sử dụng cũng một bộ kháng thể của Dako, tỷ lệ biểu lộ HER2/neu là 19% và 18,6% [7], [16]. Trong thử nghiệm lâm sàng quốc tế ToGA, tiến hành ở 130 trung tâm trên toàn thế giới, với số lượng bệnh nhân khá lớn ở nhiều châu lục, sử dụng tiêu chuẩn tính điểm đặc thù của UTDD, người ta đã xác định tỷ lệ khối u dạ dày có HER2/neu dương tính khoảng 22,3% [8].

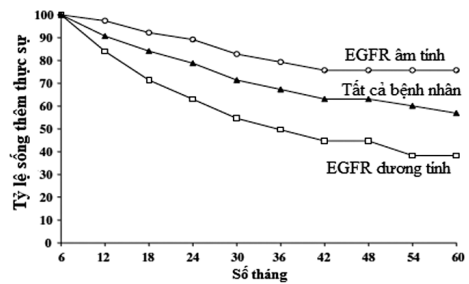
Như vậy, mặc dù chỉ là một kỹ thuật bán định lượng nhưng đến nay HMMD vẫn thường được khuyến cáo sử dụng để xác định tình trạng biểu lộ của các thụ thể EGFR, HER2/neu trên các tế bào ung thư, kể cả UTDD. Tỷ lệ tương hợp cao giữa kỹ thuật HMMD và các kỹ thuật lai tại chỗ trong đánh giá HER2/neu còn cho phép sử dụng HMMD là xét nghiệm đầu tay để chọn lựa bệnh nhân UTDD vào điều trị đích bằng trastuzumab.

### 3. NHỮNG ỨNG DỤNG ĐÁNH GIÁ EGFR, HER2/neu TRONG UTDD

#### 3.1. Vai trò của EGFR và HER2/neu trong tiên lượng UTDD

##### 3.1.1. Vai trò của EGFR trong tiên lượng UTDD

Các nghiên cứu về vai trò của EGFR trong tiên lượng UTDD còn chưa có sự thống nhất. Một số nghiên cứu cho thấy sự biểu lộ EGFR thường liên quan với tiên lượng xấu như nghiên cứu của Galizia (2007) [4], Garcia (2003) [5]. Theo dõi trên 66 bệnh nhân UTDD, Galizia nhận thấy số bệnh nhân EGFR dương tính có tỷ lệ sống thêm 5 năm ít hơn đáng kể so với bệnh nhân EGFR âm tính (40% so với 73%). Khi EGFR âm tính, nguy cơ tử vong giảm 65% so với EGFR dương tính (Biểu đồ 1). Mức độ biểu lộ EGFR cũng có liên quan với giai đoạn TNM của UTDD [4]. Kết quả



Bệnh nhân nguy cơ	41	36	32	29	25	23	20	16	14	13
EGFR âm tính	25	20	17	15	13	10	9	8	6	5
Tất cả bệnh nhân	66	56	49	44	38	33	29	24	20	18

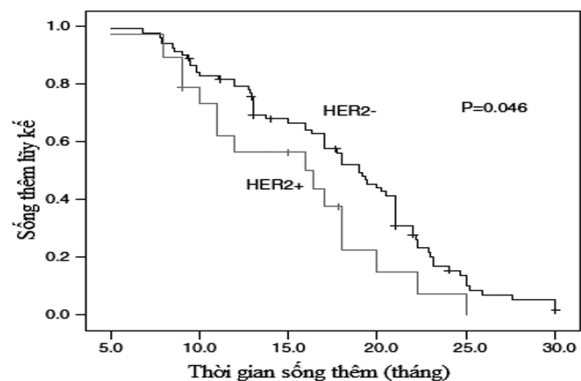
**Biểu đồ 1.** Đường cong sống thêm theo sự biểu lộ EGFR

Nguồn: Galizia (2007). *World J Surg*; 31:1458-1468 [4]

này một lần nữa gợi ý sự tiến triển của UTDD có liên quan với mức độ biểu lộ EGFR. Tuy nhiên, cũng có một số tác giả khác không xác nhận mối liên quan này, hoặc đưa ra một số kết quả ngược lại. Tổng kết 25 nghiên cứu về mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR với thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTDD, tác giả Nicholson cũng nhận thấy có 52% (13/25) nghiên cứu cho thấy sự biểu lộ EGFR làm giảm thời gian sống thêm [10].

##### 3.1.2. Vai trò của HER2/neu trong tiên lượng UTDD

Không hoàn toàn giống EGFR, mặc dù cũng có một số ít tác giả chưa xác định mối liên quan giữa



**Biểu đồ 2.** Đường cong sống thêm theo sự biểu lộ HER2/neu

Nguồn: Zhang (2009). *World J Surg*; 33: 2112-2118 [16]

HER2/neu và tiên lượng xấu, nhưng nhìn chung, đa số tác giả đều ghi nhận sự biểu lộ HER2/neu là một yếu tố tiên lượng xấu trong UTDD [10], [16]. Đến 80% nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa sự biểu lộ HER2/neu và tình trạng sống thêm ít hơn trong nhiều loại ung thư như ung thư buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, đầu và cổ, đại trực tràng, kể cả UTDD [10]. Zhang (2009) khảo sát

tình hình sống thêm ở bệnh nhân UTDD, phát hiện chỉ có 61,7% (19/102) bệnh nhân HER2/neu dương tính, trong khi có đến 71,2% HER2/neu âm tính (83/102) sống thêm qua một năm. Sự khác biệt giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Thời gian sống thêm của toàn bộ các bệnh nhân HER2/neu dương tính cũng thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân HER2/neu âm tính ( $p = 0,046$ ) (Biểu đồ 2) [16].

Như vậy, trong đa số nghiên cứu, các tác giả đều nhận thấy sự biểu lộ HER2/neu dường như có liên quan với tỷ lệ sống thêm thấp hơn và thời gian sống thêm ngắn hơn.

### **3.1.3. Vai trò của đồng biểu lộ EGFR và HER2/neu trong tiên lượng UTDD**

Trong một nghiên cứu tiền cứu năm 2003 ở 63 bệnh nhân UTDD, đánh giá tình trạng EGFR và HER2/neu theo phương pháp định lượng, Garcia lại xác định có mối liên quan tiềm năng giữa hàm lượng EGFR và HER2/neu trong các tổ chức u và tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân này được chia làm hai nhóm dựa vào giá trị trung bình mức protein này trong các khối u. Theo điểm ngưỡng này, người ta thấy mức EGFR và HER2/neu cao đều có liên quan rõ rệt với tỷ lệ sống thêm toàn bộ ngắn hơn ( $p$  lần lượt là 0,03 và 0,02). Phân tích thống kê chi tiết thêm cho thấy phân nhóm bệnh nhân với mức EGFR và HER2/neu đều thấp có tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn so với 3 phân nhóm có EGFR và/hoặc HER2/neu cao ( $p = 0,04$ ) [5].

Như vậy, có nhiều bằng chứng cho thấy sự biểu lộ EGFR và/hoặc HER2/neu là những yếu tố tiên lượng độc lập trong UTDD, với tỷ lệ sống thêm toàn bộ thấp hơn và thời gian sống thêm ngắn hơn do tỷ lệ tái phát và di căn cao. Tuy nhiên, cũng có một số ít nghiên cứu đưa ra những kết quả ngược lại. Người ta cho rằng có lẽ sự tăng trưởng và phát triển các tế bào UTDD xảy ra qua nhiều sự kiện di truyền, tạo ra những thay đổi cơ bản trên các con đường điều hòa sự biệt hóa, tăng sinh, sống thêm và chuyển động tế bào. Ngoài ra, các biến số có giá trị tiên lượng khác như thụ thể tăng trưởng giống insulin tít I (insulin-like growth factor tít 1), hoặc sự biểu lộ của histone deacetylase nhóm I, cũng có thể có tác động gây nhiễu lên kết quả nghiên cứu. Chúng ta cũng

thường thấy EGFR và/hoặc HER2/neu thường có đồng biểu lộ với nhiều dấu ấn phân tử khác như cCbl, Cblb, protein p53, Topoisomerase IIa, VEGF hoặc thụ thể estrogen (Estrogen Receptor: ER). Điều đó cho thấy có thể tồn tại nhiều con đường khác nhau ảnh hưởng lên quá trình phát triển của UTDD.

### **3.2. Vai trò của EGFR và HER2/neu trong dự đoán đáp ứng điều trị UTDD**

Dựa trên vai trò của EGFR và HER2/neu trong quá trình sinh ung thư của các khối u đặc nói chung và UTDD nói riêng, đặc biệt qua các nghiên cứu cho thấy sự biểu lộ EGFR và hoặc HER2/neu thường có liên quan với tiên lượng xấu, người ta đã sử dụng các thuốc hướng đến các đích phân tử này để điều trị UTDD. Bên cạnh đó, tỷ lệ EGFR, HER2/neu dương tính tương đối cao của các khối UTDD cho thấy một số lượng khá lớn bệnh nhân có nhu cầu được điều trị bằng các liệu pháp điều trị đích này. Người ta nhận thấy mức độ đáp ứng đối với trastuzumab có liên quan với mức độ khuếch đại HER2/neu [1]. Trong một số nghiên cứu, người ta còn nhận thấy có sự tương hợp cao về tỷ lệ biểu lộ HER2/neu giữa khối u tiên phát và các vị trí di căn [2]. Điều này gợi ý rằng: trong UTDD, tình trạng HER2/neu được duy trì ở tình trạng không thay đổi trong quá trình di căn. Vì vậy, điều trị bằng trastuzumab đối với UTDD có HER2/neu dương tính, kể cả các trường hợp di căn sau khi khối u đã được cắt bỏ là một chiến lược phù hợp.

Hiện nay, đã và đang có khá nhiều nghiên cứu sử dụng các dấu ấn phân tử EGFR, HER2/neu như là một dấu ấn dự đoán hoặc theo dõi đáp ứng điều trị để lựa chọn bệnh nhân vào các liệu pháp hóa trị, đặc biệt là điều trị đích, áp dụng các thuốc kháng EGFR, HER2/neu hoặc phối hợp kháng cả hai đích trong điều trị UTDD.

- Đối với EGFR, các tác giả như Han, Moehler và Pinto đã thực hiện các nghiên cứu xem xét mối liên quan giữa sự biểu lộ EGFR bằng nhuộm HMMD với lợi ích điều trị bằng cetuximab, một thuốc điều trị đích hướng EGFR [6], [9], [11].

Trong một phân tích đa biến, Han và cộng sự đã báo cáo sự biểu lộ EGFR lại có liên quan có ý nghĩa với thời gian tiến triển dài hơn ( $p < 0,004$ ). Điều lý thú là tất cả 7 bệnh nhân có biểu lộ EGFR

cùng với mức huyết thanh của cả EGF và TGF- $\alpha$  thấp cho thấy có tỷ lệ đáp ứng 100%, trong khi tỷ lệ đáp ứng của nhóm 27 bệnh nhân còn lại chỉ có 37% ( $p < 0,001$ ) [6]. Trong một nghiên cứu khác, Moehler cũng nhận thấy những bệnh nhân có khối u EGFR dương tính thường có đáp ứng tốt hơn với liệu pháp irinotecan, folinic acid và 5-fluorouracil so với những bệnh nhân EGFR âm tính. Sự biểu lộ EGFR càng mạnh thì tỷ lệ đáp ứng càng cao [9].

Tuy nhiên, từ kết quả nghiên cứu FOLCETUX, Pinto cho rằng mức độ biểu lộ EGFR không liên quan với mức độ đáp ứng hóa trị liệu [11].

Như vậy, cho đến nay, vai trò thực sự của EGFR trong dự đoán đáp ứng với điều trị đích vẫn chưa được làm sáng tỏ.

- Ngược với EGFR, vai trò của HER2/neu trong dự đoán đáp ứng điều trị đang mang lại những kết quả đáng khích lệ. Kết quả tích cực nhất trong ứng dụng HER2/neu trong điều trị đích UTDD có lẽ là nghiên cứu ToGA. Nghiên cứu này sử dụng nhuộm HMMD đánh giá sự biểu lộ HER2/neu phối hợp với kỹ thuật lai tại chỗ FISH đánh giá sự khuếch đại HER2/neu để lựa chọn những bệnh nhân UTDD tiến triển vào sử dụng trastuzumab, một kháng thể đích HER2/neu, phối hợp với hóa trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy trastuzumab làm giảm nguy cơ tử vong 26%, kéo dài thời gian sống thêm gần 3 tháng ở bệnh nhân UTDD tiến triển HER2/neu dương tính (13,8 tháng ở bệnh nhân điều trị thêm trastuzumab so với 11 tháng ở những bệnh nhân chỉ điều trị với hóa trị liệu một mình). Điều quan trọng là những bệnh nhân có khuếch đại HER2/neu 3+ có thời gian sống thêm là 16,0 tháng dài hơn đáng kể so với bệnh nhân HER2/neu 2+ và HER2/neu âm tính [1]. Theo đó, xét nghiệm HMMD được chấp nhận là kỹ thuật đầu tiên trong đánh giá tình trạng HER2/neu ở bệnh nhân UTDD tiến triển để chỉ định điều trị trastuzumab [1]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Bang cho thấy không phải tất cả các bệnh nhân

UTDD có biểu lộ HER2/neu dương tính đều đáp ứng với trastuzumab [1]. Vì vậy, hiện nay, người ta đang tiến hành 2 nghiên cứu pha III đánh giá hiệu quả lâm sàng và độ an toàn của hóa trị liệu phối hợp với lapatinib là nghiên cứu TYTAN và LOGiC. Trong cả hai nghiên cứu này, tình trạng HER2/neu phải được đánh giá trước khi chọn bệnh. Các nghiên cứu này sẽ góp phần làm sáng tỏ thêm vai trò của HER2/neu trong dự đoán đáp ứng điều trị.

#### 4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu sự biểu lộ EGFR, HER2/neu và các ứng dụng liên quan đang là một hướng nghiên cứu hấp dẫn, nhằm cải thiện dự hậu UTDD. Điều trị đích bằng các thuốc kháng EGFR và/hoặc HER2/neu với hướng dẫn bằng kết quả nhuộm HMMD và/hoặc khuếch đại gen EGFR và/hoặc HER2/neu đang mở ra nhiều hy vọng mới cho bệnh nhân UTDD. Tuy nhiên, vai trò thực sự của EGFR và HER2/neu trong tiên lượng và dự đoán khả năng đáp ứng điều trị vẫn cần được làm sáng tỏ thêm. Đánh giá sự biểu lộ EGFR và/hoặc HER2/neu hoàn toàn chưa phải là cách chắc chắn để lựa chọn bệnh nhân vào các chiến lược điều trị đích hay hóa trị vì không phải bệnh nhân EGFR và/hoặc HER2/neu dương tính nào cũng đều đáp ứng với điều trị kháng EGFR và/hoặc HER2/neu. Một số tác giả cho rằng bên cạnh sự biểu lộ HER/neu, có lẽ còn nhiều yếu tố sinh học, phân tử, di truyền khác cũng có ảnh hưởng lên kết quả điều trị. Có thể các đặc tính sinh học này cũng có tác động lên quá trình sinh ung thư, quá trình tiến triển của UTDD cũng như sự đáp ứng của chúng đối với các liệu pháp điều trị. Cần tiếp tục có những nghiên cứu đánh giá sự biểu lộ EGFR và/hoặc HER2/neu cũng như mối liên quan của chúng với các đặc điểm khác của khối u để có thể làm tăng sự hiểu biết về các đặc tính sinh học của khối u, làm cơ sở để thực hiện các nghiên cứu sâu hơn, góp phần cải thiện kết quả điều trị đích trong UTDD.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; 376: 687-697.
2. Bozzetti C., Negri F.V., Lagrasta C.A., et al. (2011).

- Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer*; 104: 1372-1376.
3. Cho E.Y., Srivastava A., Park K., et al. (2012). Comparison of four immunohistochemical tests and FISH for measuring Her2 expression in gastric carcinomas. *Pathology*; 44(3): 216-220.
  4. 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.
  5. García I., Vizoso F., Martín A., Sanz L., Abdel-Lah O., Raigoso P., García-Muñiz J.L., (2003). Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*; 10(3): 234-241.
  6. Han S.W., et al. (2009). Phase II study and biomarker analysis of cetuximab in combination with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer*; 100: 298-304.
  7. Hofmann M., Stoss O., Shi D., et al. (2008). Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*; 52: 797-805.
  8. Lordick F., Bang Y.J., Kang Y.K., et al. (2007). HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer. *Eur J Cancer*; 5(4): 271. (Abstr 3541).
  9. Moehler M., et al. (2011). Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol*; 22(6): 1358-1366.
  10. Nicholson R.I., Gee J.M.W., Harper M.E., (2001). EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*; 37: S9-S15.
  11. Pinto C., Di Fabio F., Siena S., et al. (2007). Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol*; 18(3): 510-517.
  12. Scaltriti M., Baselga J., (2006). The epidermal growth factor receptor pathway: A model for targeted therapy. *Clin Cancer Res*; 12(18): 5268-5272.
  13. Takehana T., Kunitomo K., Kono K., Kitahara F., Lizuka H., Matsumoto Y., Fujino M.A., Ooi A., (2002). Status of HER2/neu in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme - linked immunosorbent assay. *Int J Cancer*; 98: 833-837.
  14. Wang Y.K., Gao C.F., Yun T., et al. (2011). Assessment of ERBB2 and EGFR gene amplification and protein expression in gastric carcinoma by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Molecular Cytogenetics*; 4(1): 14-19.
  15. Yasui W., Sumiyoshi H., et al. (1988). Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. *Cancer Res*; 48: 137-141.
  16. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P., et al. (2009). Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J Surg*; 33: 2112-2118.