

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN THỊ HỒNG CHUYÊN

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG BỘC LỘ
CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI (MMR)
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - NĂM 2025

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN THỊ HỒNG CHUYÊN

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG BỘC LỘ
CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI (MMR)
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

Chuyên ngành: KHOA HỌC Y SINH

Mã số: 9720101

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. ĐẶNG CÔNG THUẬN**
- 2. TS. PHẠM NGUYỄN CƯỜNG**

HUẾ - NĂM 2025

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả tấm lòng và sự kính trọng, tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban Giám hiệu Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế

Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế

Ban Chủ nhiệm cùng quý Thầy Cô và cán bộ viên chức Viện Y Sinh học Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế

Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế

Ban Chủ nhiệm cùng quý Thầy Cô, cán bộ viên chức Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế và Bệnh viện Trung Ương Huế

Phòng Kế hoạch - Tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế, Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất cho tôi trong suốt thời gian học tập và thu thập số liệu nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất đến PGS.TS. Đặng Công Thuận, TS. Phạm Nguyên Cường là những người Thầy đã dành nhiều công sức, tâm huyết, tận tình dạy dỗ, chỉ bảo, trực tiếp hướng dẫn và dìu dắt tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS. TS. Hà Thị Minh Thi, người Cô đã tận tình chỉ dạy, uốn nắn cho tôi trong suốt khóa học.

Xin chân thành cảm ơn ThS. Nguyễn Trần Bảo Song, BSNT. Nguyễn Thị Thu Giang và các cộng sự đã tích cực giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Xin gửi lòng biết ơn chân thành đến các bệnh nhân và thân nhân trong nhóm nghiên cứu đã nhiệt tình hợp tác, giúp đỡ tôi hoàn thành đề tài này

Xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến quý Thầy Cô, cán bộ viên chức Bộ môn và Khoa Ung bướu Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế đã luôn tạo điều kiện thuận lợi nhất để tôi có thể hoàn thành khóa học.

Cuối cùng, tôi luôn ghi nhớ tình cảm yêu thương nhất của gia đình, chồng con, luôn sát cánh động viên và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu vừa qua.

Xin gửi đến tất cả mọi người lòng chân thành biết ơn của tôi.

Tác giả luận án

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu nêu trong luận án là hoàn toàn trung thực, chính xác, chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Nếu có gì sai trái tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Tác giả luận án

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACRG	Asian Cancer Research group	Nhóm nghiên cứu ung thư châu Á
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ
CA	Carbohydrate antigen	Kháng nguyên carbohydrate
CDH1	Cadherin 1	
CEA	Carcinoembryonic antigen	Kháng nguyên ung thư phôi thai
CIN	Chromosomal instability	Tính mất ổn định nhiễm sắc thể
dMMR	Mismatch repair system deficiency	Thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai
DNA	Deoxyribonucleic acid	Axit Deoxyribonucleic
EBV	Epstein-Barr Virus	Virus Epstein-Barr
EMR	Endoscopic mucosal resection	Cắt niêm mạc qua nội soi
EMT	Epithelial-mesenchymal transition	Sự chuyển dạng trung biểu mô
ESD	Endoscopic submucosal dissection	Cắt hạ niêm mạc nội soi
FDG-PET	Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography	Chụp phát xạ positron
GS	Genomic Stability	Sự ổn định di truyền
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2	Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 ở người
HMMD		Hóa mô miễn dịch
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter Pylori</i>	<i>Helicobacter Pylori</i>
HR	Hazard Ratio	Tỷ số nguy cơ
KN		Kháng nguyên
KT		Kháng thể
MLC	The Tumour Location-Modified Lauren Classification	Phân loại Lauren điều chỉnh theo vị trí khối u

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
MLH1	MutL homologue 1	Gene sửa chữa ghép cặp sai ở người 1
MMR	Mismatch repair	Sửa chữa ghép cặp sai
MSH2	MutS homologue 2	Gene sửa chữa ghép cặp sai ở người 2
MSH6	MutS homologue 6	Gene sửa chữa ghép cặp sai ở người 6
MSI	Microsatellite instability	Mất ổn định vi vệ tinh
MSI-H	Microsatellite instability-high	Mất ổn định vi vệ tinh cao
MSI-L	Microsatellite instability-low	Mất ổn định vi vệ tinh thấp
MSS	Microsatellite Stable	Ổn định vi vệ tinh
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia
NGS	Next-generation sequencing	Giải trình tự gene thế hệ mới
PCR	Polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
PD-L1	Programmed Death Ligand 1	Phối tử chết theo chương trình 1
pMMR	Mismatch repair system proficient	Đầy đủ hệ thống sửa chữa ghép cặp sai
PMS2	Postmeiotic segregation increased 2	Gene sửa chữa phân ly sau giảm phân 2
RCA	Rolling circle amplification	Khuếch đại cuộn vòng
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với bướu đặc
RNA	Ribonucleic	Axit ribonucleic
SCBKTT		Sống còn bệnh không tiến triển
SCKB		Sống còn không bệnh
SCTB		Sống còn toàn bộ
TCGA	The Cancer Genome Atlas	Atlas bộ gen ung thư
TNM	Tumor Nodes Metastasis	U - hạch - di căn
TP53	Tumor protein p53	Protein khối u p53
UTBM		Ung thư biểu mô
UTDD		Ung thư dạ dày
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Tổng quan về ung thư dạ dày.....	3
1.2. Tính mất ổn định vi vệ tinh và hệ thống gene sửa chữa ghép cặp sai.....	17
1.3. Hóa mô miễn dịch	23
1.4. Tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai và ung thư dạ dày.....	27
1.5. Các nghiên cứu trong nước và nước ngoài liên quan đến tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai trong ung thư dạ dày	29
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu	36
2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu	37
2.4. Phân tích và xử lý số liệu.....	51
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	51
2.6. Sơ đồ nghiên cứu.....	52
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	53
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	53
3.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị	67
Chương 4. BÀN LUẬN.....	85
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	85
4.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị	100
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	119
KẾT LUẬN.....	120
KIẾN NGHỊ.....	122
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. So sánh ưu điểm và nhược điểm các phương pháp chẩn đoán tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	22
Bảng 1.2. Các nghiên cứu về tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch.	30
Bảng 2.1. Trạng thái hoạt động cơ thể (theo ECOG/WHO).....	37
Bảng 2.2. Phân giai đoạn ung thư dạ dày theo T.N.M của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ 2017	40
Bảng 2.3. Phân loại mô bệnh học theo Lauren 1965 và Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019.....	41
Bảng 2.4. Các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu.....	43
Bảng 2.5. Tiêu chuẩn tiêu bản có giá trị để đánh giá trạng thái bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai	45
Bảng 2.6. Cách diễn giải kết quả hóa mô miễn dịch của sự biểu hiện protein sửa chữa ghép cặp sai	45
Bảng 2.7. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với bướu đặc RECIST 1.1	50
Bảng 3.1. Tuổi, giới	53
Bảng 3.2. Đặc điểm bệnh nhân.....	54
Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng.....	55
Bảng 3.4. Đặc điểm hóa sinh, huyết học.....	55
Bảng 3.5. Các đặc điểm đại thể khối u khác	57
Bảng 3.6. Đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới 2019.....	57
Bảng 3.7. Đặc điểm vi thể theo khả năng chế nhầy.....	58
Bảng 3.8. Đặc điểm phân giai đoạn	60
Bảng 3.9. Vị trí di căn xa	61
Bảng 3.10. Đặc điểm điều trị bệnh nhân giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn	61
Bảng 3.11. Đặc điểm điều trị ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn	62
Bảng 3.12. Kết quả điều trị ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn	63

Bảng 3.13. Đáp ứng hóa trị triệu chứng.....	63
Bảng 3.14. Mối liên quan giữa loại mẫu mô phân tích với tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai	65
Bảng 3.15. Tình trạng bộc lộ chi tiết của các protein sửa chữa ghép cặp sai	66
Bảng 3.16. Các kiểu hình thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai trong nghiên cứu.....	66
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với nhóm tuổi	67
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với giới.....	67
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm đại thể khối u.....	68
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với vị trí khối u.....	68
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với kích thước khối u.....	69
Bảng 3.22. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với số lượng khối u.....	69
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với mức độ xâm lấn T.....	70
Bảng 3.24. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với di căn hạch vùng.....	70
Bảng 3.25. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với tình trạng di căn xa	71
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm giai đoạn.....	71
Bảng 3.27. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với vi thể theo Lauren.....	72
Bảng 3.28. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới.....	72

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể hình thái chế nhầy.....	73
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với phân loại Lauren điều chỉnh theo vị trí giải phẫu	73
Bảng 3.31. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với mức độ ác tính.....	74
Bảng 3.32. Mô hình hồi quy đơn biến Logistics dự đoán tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai ở các dưới nhóm với các yếu tố liên quan	74
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với tình trạng tái phát.....	75
Bảng 3.34. Mô hình Cox gồm các đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị dự đoán khả năng tái phát ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn phẫu thuật triệt căn	77
Bảng 3.35. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng hóa trị triệu chứng.....	81
Bảng 3.36. Trung vị sống còn toàn bộ bệnh nhân ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn theo điều trị giữa 2 nhóm bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai....	84

DANH MỤC HÌNH

	Trang
Hình 1.1. Hình ảnh vi thể ung thư biểu mô tuyến ống dạ dày	9
Hình 1.2. Ung thư biểu mô chế nhầy. Những cụm tế bào và những tế bào phân tán bơi trong bể nhầy ngoại bào.....	10
Hình 1.3. Ung thư biểu mô dạ dày dưới nhóm tế bào nhẵn.....	11
Hình 1.4. Sự ghép cặp sai do lỗi trượt sợi	18
Hình 1.5. Hình ảnh điện di đồ phân tích Vi vệ tinh.	21
Hình 1.6. Miễn dịch enzyme trực tiếp	23
Hình 1.7. Kỹ thuật enzyme gián tiếp	24
Hình 2.1. Hệ thống máy Ventana BenchMark GX tại khoa Giải Phẫu Bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế	43
Hình 2.2. Hóa mô miễn dịch cho các protein sửa chữa ghép cặp sai trong trường hợp ung thư dạ dày thiếu hụt bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai	46
Hình 2.3. Sơ đồ nghiên cứu.....	52

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Hình ảnh đại thể tổn thương.....	56
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm vi thể theo Lauren.....	58
Biểu đồ 3.3. Đặc điểm vi thể theo Lauren điều chỉnh theo vị trí khối u (MLC).....	59
Biểu đồ 3.4. Độ ác tính.....	59
Biểu đồ 3.5. Số sống còn toàn bộ ở bệnh nhân ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn	64
Biểu đồ 3.6. Tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	65
Biểu đồ 3.7. Số sống còn không bệnh theo tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai	76
Biểu đồ 3.8. Số sống còn không bệnh ở ung thư dạ dày thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai dMMR có và không có hóa trị	78
Biểu đồ 3.9. Số sống còn không bệnh ở bệnh nhân ung thư dạ dày đầy đủ hệ thống sửa chữa ghép cặp sai pMMR có và không có hóa trị.....	79
Biểu đồ 3.10. Số sống còn toàn bộ bệnh nhân ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn theo tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai	80
Biểu đồ 3.11. Số sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân không có hóa trị triệu chứng theo tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	81
Biểu đồ 3.12. Số sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có hóa trị triệu chứng theo tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	82
Biểu đồ 3.13. Số sống còn toàn bộ bệnh nhân có phẫu thuật triệu chứng theo tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	83
Biểu đồ 3.14. Số sống còn toàn bộ bệnh nhân không có phẫu thuật triệu chứng theo tình trạng bộ lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai.....	83

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất với tỷ lệ mắc mới mỗi năm và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5 trong tất cả các loại ung thư [33]. Theo thống kê Globocan 2022, nước ta được xếp vào nhóm khu vực có tỷ lệ UTDD cao nhất thế giới, với 180.480 ca mới mắc và 120.184 trường hợp tử vong [33]. UTDD nhìn chung có tiên lượng xấu vì thường chẩn đoán ở giai đoạn muộn [21], [41]. Bên cạnh đó, hơn một nửa bệnh nhân giai đoạn tiến triển tại chỗ sẽ tái phát và tử vong sau điều trị [103], [118]. Ở bệnh nhân UTDD di căn, mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị nhưng kết quả sống thêm vẫn chưa cải thiện và tiên lượng vẫn còn rất xấu [102]. Những dữ liệu gần đây chỉ ra rằng tiên lượng của bệnh nhân không chỉ phụ thuộc vào giai đoạn bệnh mà còn phụ thuộc vào các đặc điểm sinh học phân tử và mô bệnh học của khối u [106], [108]. Đáng chú ý là cả Nhóm Nghiên Cứu Ung Thư châu Á (Asian Cancer Research group - ACRG) và Atlas Bộ Gene Ung Thư của Mỹ (The Cancer Genome Atlas - TCGA) đều cho rằng đây là một căn bệnh phức tạp, không đồng nhất và xác định tính mất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite instability - MSI) là một dưới nhóm riêng biệt liên quan đến tiên lượng của UTDD [108]. MSI biểu hiện bởi sự tăng chiều dài vi vệ tinh, đây là hậu quả của sự thiếu hụt các protein sửa chữa ghép cặp sai (Mismatch repair - MMR). Trong thực hành lâm sàng, sự xác định tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai (dMMR) được dựa trên phân tích MSI nhờ các xét nghiệm sinh học phân tử hoặc hoặc phương pháp hóa mô miễn dịch (HMMD) đánh giá tình trạng bộc lộ các protein MMR [56]. Trong UTDD, tỷ lệ dMMR thay đổi giữa các nước và dao động từ 8 đến 25%. Mối liên quan giữa tình trạng dMMR và các yếu tố lâm sàng, bệnh học đã được báo cáo nhưng kết quả vẫn mơ hồ [49]. Kết quả các nghiên cứu chỉ ra rằng UTDD dMMR thường liên quan đến lớn tuổi (>65 tuổi), nữ giới, u có kích thước lớn, thể ruột của Lauren, phần xa dạ dày, ít di căn hạch và ở giai đoạn sớm [100], [106]. Đáng chú ý là nhiều nghiên cứu gần đây chứng minh dMMR không chỉ là yếu tố tiên lượng sống còn thuận lợi mà còn có khả năng tiên đoán lợi ích của liệu pháp hóa trị và miễn dịch trong UTDD tiến xa tại chỗ và di căn [121], [138].

Cùng xu hướng với thế giới, các công trình nghiên cứu tại Việt Nam đã chỉ ra rằng UTDD là bệnh lý ung thư phổ biến và tiên lượng thường xấu, tỷ lệ sống còn 5 năm sau phẫu thuật triệt căn có hoặc không điều trị hỗ trợ là 70-80% ở giai đoạn II, và 25-35% ở giai đoạn III [6], [11]. Do đó, việc thúc đẩy các nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng và tiên đoán đáp ứng điều trị cho căn bệnh ác tính này là một nhu cầu cấp thiết. Trong đó, đặc điểm sinh học khối u ngày càng được quan tâm và đáng chú ý là vai trò của hệ thống MMR. Cho tới thời điểm hiện tại, trong nước chỉ có một công trình nghiên cứu về dMMR trong UTDD được công bố. Kết quả cũng cho thấy bệnh nhân UTDD dMMR có tiên lượng tốt hơn nhóm pMMR. Tuy nhiên, nhóm tác giả chỉ nghiên cứu trên một dưới nhóm bệnh nhân với cỡ mẫu nhỏ [10].

Do đó chúng tôi tiến hành đề tài: “*Nghiên cứu tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR) ở bệnh nhân UTDD*” với hai mục tiêu sau:

1. *Xác định một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và tình trạng bộc lộ các protein MMR ở bệnh nhân UTDD bằng kỹ thuật HMMD*
2. *Khảo sát mối liên quan của tình trạng bộc lộ các protein MMR với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị*

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC

MSI được cho là đột biến dẫn đường trong sinh bệnh học của UTDD, và điều này do dMMR gây ra. Qua các công trình nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ dMMR cũng như mối liên quan của yếu tố này với các đặc điểm lâm sàng, bệnh học không hằng định và có sự khác biệt giữa các quốc gia. Thực tiễn khoa học này thôi thúc chúng tôi tiến hành đề tài để trả lời câu hỏi tỷ lệ dMMR ở bệnh nhân UTDD tại Miền Trung- Tây Nguyên Việt Nam là bao nhiêu và yếu tố này có mối liên quan như thế nào với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, và đặc biệt là cung cấp các yếu tố giúp tiên đoán tình trạng bộc lộ các protein MMR ở nhóm bệnh nhân được nghiên cứu.

3. Ý NGHĨA THỰC TIỄN

Qua nghiên cứu chúng tôi có thể cung cấp cho các nhà lâm sàng về tình trạng MMR của bệnh nhân UTDD để góp phần tích cực trong đánh giá tiên lượng và ra quyết định điều trị hợp lý nhất cho bệnh nhân UTDD.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ DẠ DÀY

1.1.1. Dịch tễ học

Trong vài thập kỷ qua, tỷ lệ mắc bệnh UTDD đã giảm có ý nghĩa ở Hoa Kỳ và Tây Âu. Trên thế giới vào năm 2020 có hơn một triệu ca mới mắc, 768.000 trường hợp tử vong làm cho UTDD trở thành một trong những ung thư phổ biến nhất với tỷ lệ mắc mới đứng thứ 4 và tỷ lệ tử vong do ung thư đứng thứ 3 [123]. Đến năm 2022, số ca mới mắc giảm xuống dưới 1 triệu và số ca tử vong giảm xuống 660.175 nên tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong do ung thư giảm xuống vị trí thứ 5 [33]. Tuy nhiên UTDD vẫn là một vấn đề sức khỏe toàn cầu, đặc biệt là ở các quốc gia Đông Á. Tỷ lệ mắc mới toàn cầu của UTDD cho thấy sự khác biệt về mặt địa lý, với sự chênh lệch 15 đến 20 lần giữa vùng có tỷ lệ mắc mới cao và thấp. Tỷ lệ mắc mới cao nhất là ở Đông Bắc Á, Nam và Trung Mỹ, và Đông Âu. Tỷ lệ đặc biệt cao ở Hàn Quốc và Nhật Bản, nơi UTDD là ung thư được chẩn đoán phổ biến nhất ở nam giới. Ở Trung Quốc, nơi UTDD đứng hàng đầu trong các nguyên nhân tử vong do ung thư. Ngược lại, UTDD là một trong những ung thư ít phổ biến nhất trong các ung thư được chẩn đoán ở Tây Âu, Châu Phi hạ Sahara, Úc, và Bắc Mỹ [21], [117]. Ở Hoa Kỳ, ước tính khoảng 26.560 người được chẩn đoán và 11.180 người tử vong vào năm 2021, điều này làm cho UTDD là ung thư thường gặp đứng thứ 16 và là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng hàng thứ 17 [21]. Đến năm 2024, ước tính số ca mắc mới tăng lên 26,890, số ca tử vong giảm xuống 10.880 [23]. Tỷ lệ mắc mới đang có xu hướng tăng lên nhưng tỷ lệ tử vong có xu hướng giảm xuống. Bằng chứng này cho thấy tỷ lệ mắc mới của UTDD khởi phát sớm có lẽ đang tăng lên ở Hoa Kỳ [30]. Hơn nữa, béo phì, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản và tình trạng kinh tế xã hội cao hoặc trung bình làm gia tăng nguy cơ UTDD tâm vị [45].

Việt Nam nằm trong vùng mắc UTDD cao do liên quan nhiều đến phong tục tập quán, tình trạng vệ sinh đường tiêu hoá và khả năng nhiễm *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) [5]. Theo thống kê Globocan 2022, nước ta ta được xếp vào nhóm khu vực có

tỷ lệ UTDD cao nhất thế giới, với 16.277 ca mới mắc và 13.264 trường hợp tử vong. Với những dữ liệu này làm cho UTDD là ung thư thường gặp thứ 3 ở nam giới và thứ 4 ở nữ giới tại Việt Nam [33].

UTDD nhìn chung có tiên lượng xấu vì thường chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Ở Nhật Bản và Hàn Quốc, nơi mà chương trình tầm soát được thực hiện rộng rãi, việc phát hiện sớm thường dẫn đến kết quả điều trị tốt. Ở Mỹ, tỷ lệ sống còn của UTDD vẫn còn thấp khi việc phát hiện sớm vẫn là một thách thức lớn cho các chuyên gia y tế [41]. Tại Việt Nam, chưa triển khai chương trình sàng lọc quốc gia [2]. Các nghiên cứu trong cộng đồng và tại các bệnh viện đều ghi nhận về tỷ lệ phát hiện UTDD ở giai đoạn muộn là rất cao. Phan Văn Cương nghiên cứu về tỉ suất mắc mới UTDD trong cộng đồng dân cư tại Hà Nội giai đoạn 2009 - 2013 cho thấy 84,2% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn III-IV [5].

1.1.2. Chẩn đoán

Quá trình chẩn đoán UTDD bao gồm chẩn đoán xác định UTDD và chẩn đoán giai đoạn của bệnh. Chẩn đoán xác định UTDD dựa vào các triệu chứng lâm sàng và nội soi dạ dày sinh thiết tổn thương để làm mô bệnh học. Chẩn đoán giai đoạn dựa vào các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm siêu âm nội soi dạ dày, chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ, chụp phát xạ positron.

1.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Bởi vì đặc trưng của UTDD là các triệu chứng thường mơ hồ và không đặc hiệu, nhiều bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển. Bệnh nhân có thể có sự phối hợp nhiều dấu hiệu và triệu chứng như sụt cân (22 đến 61%), chán ăn (5-40%), mệt mỏi, khó chịu hoặc đau thượng vị (62-91%), đầy bụng sau ăn, nóng rát sau xương ức, khó tiêu, buồn nôn và nôn (4-17%). Sụt cân và đau bụng là lý do vào viện thường gặp nhất. Sụt cân là triệu chứng phổ biến và do đó không nên đánh giá thấp ý nghĩa lâm sàng của nó. Hơn nữa, những bệnh nhân sụt cân có sống còn ngắn hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân không sụt cân [8], [18], [41], [96].

Tại thời điểm chẩn đoán, các dấu hiệu và triệu chứng thường liên quan đến sự lan tràn của bệnh. Báng, vàng da, khối u ổ bụng được chỉ ra rằng bệnh không thể chữa

lành. Đại tràng ngang là vị trí có khả năng bị tắc hoặc dò ác tính do khối u nguyên phát tại dạ dày. Sự lan tràn phúc mạc lan tỏa thường tạo ra các vị trí di căn gây tắc ruột. Một khối u lớn ở buồng trứng hoặc u lớn ở phúc mạc vùng chậu (dẫn Blumer) do u cấy vào phúc mạc có thể gây ra tắc nghẽn trực tràng. Những tổn thương này có thể sờ được ở vùng chậu hoặc qua thăm khám trực tràng. Các di căn dạng nốt ở mô dưới da quanh rốn (hạch Sister Mary Joseph) hoặc các hạch ngoại vi như vùng thượng đòn (Hạch Virchow), vùng nách (Irish) đại diện cho những vùng mà ung thư có thể di căn [14], [41].

1.1.2.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Các chất chỉ điểm khối u

Hầu hết UTDD có biểu hiện tối thiểu một chất chỉ điểm khối u gia tăng, nhưng một số bệnh lý dạ dày lành tính cũng tăng các chất chỉ điểm này. Các chất chỉ điểm khối u có giá trị hạn chế trong chẩn đoán, tuy nhiên có vai trò trong theo dõi sau một liệu pháp điều trị đầu tiên. Các chất chỉ điểm thường được sử dụng nhiều nhất là kháng nguyên ung thư phôi thai (CEA), kháng nguyên ung thư CA 19-9 và CA 72-4. Có sự thay đổi lớn trong nồng độ các huyết thanh được ghi nhận; sự gia tăng CEA và CA 19-9 thay đổi tương ứng từ 8-58% và 4-65%. Nhìn chung độ nhạy của mỗi dấu ấn đơn độc trong chẩn đoán UTDD là thấp. Tuy nhiên khi các nồng độ gia tăng, nó thường tương quan với giai đoạn. Sự kết hợp CEA với các dấu ấn khác như là CA19-9, CA 72-4 hoặc CA50 có thể tăng độ nhạy so với CEA đơn độc.

- Nội soi dạ dày

Nội soi dạ dày là phương tiện tốt nhất để chẩn đoán UTDD bởi vì nó giúp hiển thị niêm mạc dạ dày và cho phép sinh thiết để có chẩn đoán mô học. Nội soi màu giúp xác định những bất thường niêm mạc thông qua sự nhuộm màu niêm mạc tại chỗ. Nội soi phóng đại được sử dụng để phóng đại trường nội soi chuẩn lên 1,5 đến 150 lần. Hình ảnh dải hẹp cung cấp hình ảnh nâng cao của vi mạch niêm mạc. Vi nội soi lazer đồng tiêu điểm cho hình ảnh 3 chiều dưới kính hiển vi bao gồm những cấu trúc dưới bề mặt trên cơ thể sống với độ chính xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán tương ứng là 97%, 90% và 99,5%.

- Siêu âm nội soi dạ dày

Siêu âm nội soi dạ dày là công cụ để đánh giá giai đoạn trước mổ [41]. Siêu âm nội soi dạ dày được thực hiện ưu tiên trước điều trị để cung cấp các bằng chứng về độ sâu của sự xâm lấn u (T), sự hiện diện của các hạch bất thường hoặc phì đại nghi ngờ di căn (N), và các dấu hiệu của di căn xa như các tổn thương ở các cơ quan xung quanh (M). Đây là phương tiện cung cấp sự phân giai đoạn lâm sàng chính xác đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân được cân nhắc cho sự cắt bỏ u qua nội soi [96].

Sự mở rộng vùng giảm âm (tối) của các lớp thành dạ dày cho thấy vị trí khối u, với sự mất dần cấu trúc lớp của thành dạ dày tương ứng với độ sâu tăng dần của sự lan tràn khối u và vì vậy khả năng phân loại T sẽ cao hơn. Qua siêu âm nội soi, các hạch quanh dạ dày được phát hiện dễ dàng với các đặc điểm như phì đại, giảm âm, đồng nhất, bờ đều rõ, cấu trúc tròn xung quanh dạ dày cho thấy sự hiện diện của các hạch bạch huyết ác tính hoặc viêm. Độ chính xác của chẩn đoán tăng lên đáng kể với sự phối hợp các tính chất, nhưng cũng có thể xác nhận với việc sử dụng chọc hút kim nhỏ xuyên thành để đánh giá tế bào học [96].

- Chụp cắt lớp vi tính

Một khi chẩn đoán UTDD, chụp cắt lớp vi tính 3 pha với thuốc cản quang đường uống và đường tĩnh mạch ở ngực, bụng, chậu là bắt buộc để chẩn đoán giai đoạn. Độ chính xác để xác định T là 74% (T1 46%, T2 53%, T3 86% và T4 86%, với N là 75% (N0 76%, N1 69%, and N2 80%). Chụp cắt lớp vi tính tái cấu trúc đa mặt phẳng lát cắt mỏng (MPR-MDCT) và làm đầy với nước được sử dụng ngày càng nhiều. Một sự cải tiến dựa trên cắt lớp vi tính dọc trục và chụp cắt lớp vi tính tái cấu trúc đa mặt phẳng lát cắt mỏng bổ sung cho chẩn đoán giai đoạn với chụp cắt lớp vi tính tái cấu trúc đa mặt phẳng lát cắt mỏng ba chiều. Tỷ lệ phát hiện tổn thương UTDD của chụp cắt lớp vi tính tái cấu trúc đa mặt phẳng lát cắt mỏng với nội soi dạ dày ảo là 98%. Chụp cắt lớp vi tính tái cấu trúc đa mặt phẳng lát cắt mỏng với sự làm căng giãn kết hợp của nước và không khí vượt trội hơn so với hình ảnh trục kinh điển [41].

- Cộng hưởng từ

Cộng hưởng từ không được sử dụng thường quy để đánh giá giai đoạn UTDD trước phẫu thuật. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng

từ là ngang nhau về phương diện độ chính xác và đánh giá giai đoạn. Tuy nhiên, cộng hưởng từ là phương tiện hữu ích hơn để đánh giá các tổn thương gan được xác định trên cắt lớp vi tính [96].

- *Chụp phát xạ positron (Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography FDG-PET)*

FDG-PET toàn thân được sử dụng ngày càng nhiều để đánh giá giai đoạn các bệnh lý ác tính đường tiêu hóa. Ở UTDD, có khoảng 1 nửa khối u nguyên phát FDG-âm tính; thể lan tỏa (tế bào nhẵn) dường như không có ái lực với FDG, có lẽ bởi vì giảm biểu hiện của Glucose transporter 1 (GLUT1). Ở khối u nguyên phát không có ái lực với FDG, FDG-PET/CT không có hữu ích [41]. Lou M. chỉ ra rằng FDG-PET/CT không thể xác định được các di căn phúc mạc tiềm ẩn, gợi ý vai trò của nội soi ổ bụng trong việc đánh giá giai đoạn trước mổ của UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ [85].

1.1.3. Đặc điểm mô bệnh học

1.1.3.1. Hình ảnh đại thể

- *Giai đoạn sớm: (Early gastric cancer: EGC)*

Nakamura và Shirahe đã dùng thuật ngữ: “UTDD sớm”, để chỉ những tổn thương khu trú ở niêm mạc hoặc dưới niêm mạc. Thuật ngữ này đã được hiệp hội UTDD Nhật Bản đồng ý sử dụng. Đối với UTDD sớm, các tác giả Nhật Bản đã mô tả khối u phẳng nông có hoặc không kèm theo nhô lên hay lõm xuống nhẹ. Cách phân loại này hiện nay được áp dụng rộng rãi [53], [135].

Dạng 0-I: Dạng lõm lên.

Dạng 0-IIa: Dạng nhô nông.

Dạng 0-IIb: Dạng phẳng.

Dạng 0-IIc: Dạng lõm nông.

Dạng 0-III: Dạng lõm sâu.

- *Giai đoạn tiến triển (Advanced gastric carcinoma)*

UTDD giai đoạn tiến triển được xác định khi khối u đã xâm lấn đến hoặc vượt quá lớp cơ và thường có tiên lượng xấu, với tỷ lệ sống còn 5 năm chỉ dưới 60% [53]. Hình ảnh đại thể UTDD giai đoạn này được phân loại theo Borrmann và hiệp hội UTDD Nhật Bản

+ Phân loại theo Borrmann, gồm các thể sau [53]:

Thể sùi: u sùi lồi vào trong lòng dạ dày, cứng, mặt không đều, loét, dễ chảy máu khi chạm vào u.

Thể loét không xâm lấn: loét đào sâu vào thành dạ dày, hình đĩa bờ có thể gồ cao, nền ổ loét có màu sắc loang lổ, thành ổ loét có nhẵn và thẳng đứng.

Thể loét xâm lấn: loét không rõ giới hạn do bờ ổ loét xen lẫn niêm mạc lành bên cạnh, xâm lấn niêm mạc xung quanh do đáy ổ loét xâm nhiễm cứng xung quanh.

Thể thâm nhiễm: tổn thương không có giới hạn rõ, niêm mạc có thể không đều, sùi loét nhỏ trên bề mặt mất nhẵn bóng, ít khi tổn thương khu trú một vùng dạ dày mà thường lan rộng. Có khi toàn bộ dạ dày bị xâm lấn, thành dạ dày co cứng lại.

+ Phân loại theo hiệp hội UTDD Nhật Bản [58]:

Hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản đã kết hợp phân loại hình ảnh UTDD sớm của Nhật Bản với hình ảnh đại thể UTDD tiến triển theo Borrmann thành các dạng sau: hình ảnh đại thể UTDD sớm gọi là dạng 0 với các loại 0I, 0IIa, 0IIb, 0IIc, 0III, hình ảnh đại thể của UTDD tiến triển theo Borrmann được xếp thành các dạng 1, 2, 3, 4 và dạng 5 là UTDD không xếp loại. Như vậy có thể tóm tắt các dạng hình ảnh đại thể UTDD như sau:

Dạng 0: Giai đoạn sớm gồm 5 loại như trên

Dạng 1: Thể sùi

Dạng 2: Thể loét

Dạng 3: Thể loét xâm lấn

Dạng 4: Thể thâm nhiễm

Dạng 5: Không thể xếp loại

1.1.3.2. Vi thể

Về mặt mô bệnh học, UTDD thể hiện sự không đồng nhất rõ rệt cả về mức độ cấu trúc lẫn hình thái tế bào. Qua hơn nửa thế kỷ, phân loại mô học của Lauren được sử dụng rộng rãi với 2 dưới nhóm mô học chủ yếu là thể ruột và thể lan tỏa, và một thể ít phổ biến là thể không xác định với tần suất tương đối tương ứng là 53%, 33% và 14%. Bằng chứng cho thấy UTDD thể lan tỏa thường gặp ở nữ giới, trẻ tuổi, trong khi UTDD thể ruột thường liên quan đến dị sản ruột và nhiễm *H. pylori* [53], [86].

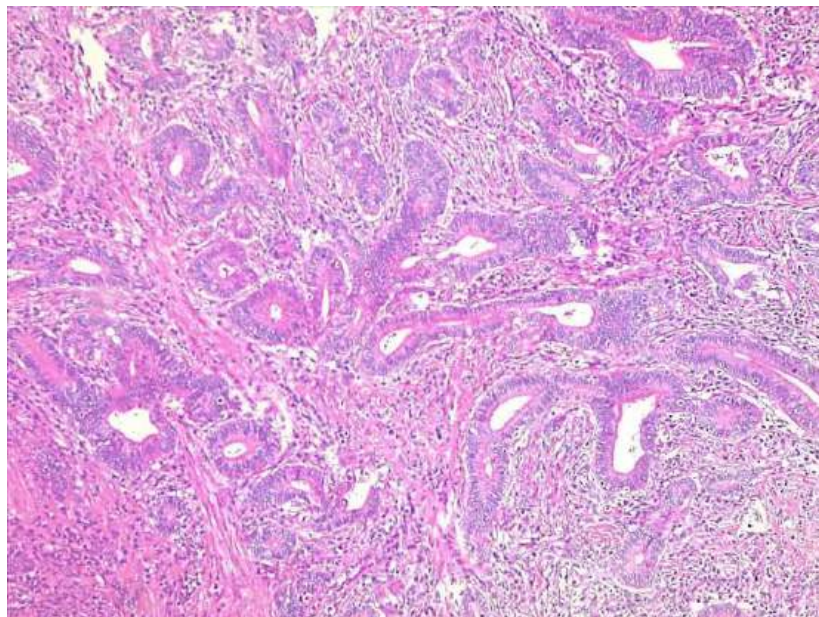
- Phân loại của Lauren

Tác giả Laurén P. nghiên cứu trên 1344 mẫu mô UTDD tại Turku ở Phần Lan đã chỉ ra rằng 53% UTDD thuộc nhóm chủ yếu là ung thư biểu mô (UTBM) tuyến. Nhóm này được đặt tên là thể ruột vì cấu trúc giống với u nguyên phát từ đại tràng. Một nhóm chính khác chiếm 33% khác biệt so với thể ruột cả về cấu trúc mô, tế bào lẫn phương diện tiết dịch, được gọi là UTDD thể lan tỏa. Phần còn lại 14% cấu trúc ung thư khác biệt với 2 nhóm chính ở trên là nhóm hỗn hợp [72].

- Phân loại theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)

Phân loại theo WHO 2010 nhận diện UTDD theo 4 kiểu mẫu mô học: thể ống, thể nhú, nhầy, và kém kết dính (bao gồm cả UTBM tế bào nhẵn), và một số biến thể ít gặp khác. Sự phân loại dựa trên hình ảnh kiểu mẫu mô học chiếm ưu thế của UTBM với sự cùng tồn tại với các thành phần ít phổ biến khác [53].

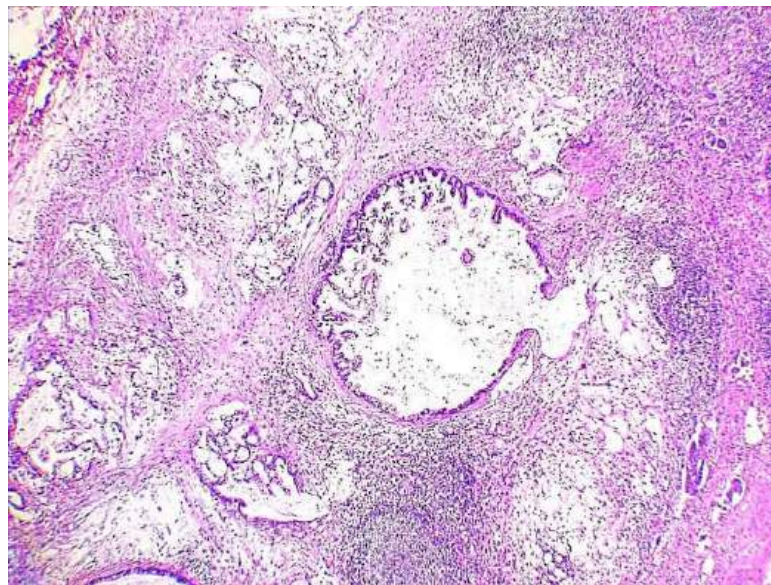
UTBM tuyến ống là kiểu mô học thường gặp nhất của UTDD giai đoạn sớm. UTBM thể ống có xu hướng tạo các khối dạng polyp hoặc dạng khối nấm về mặt tổng thể, và mô học cho thấy sự phình ra, hợp nhất, hoặc tạo các ống nhánh với nhiều kích thước khác nhau, thường kèm với chất nhầy nội ống, các chất tồn dư sau viêm.



Hình 1.1. Hình ảnh vi thể ung thư biểu mô tuyến ống dạ dày - B. 22.1373.

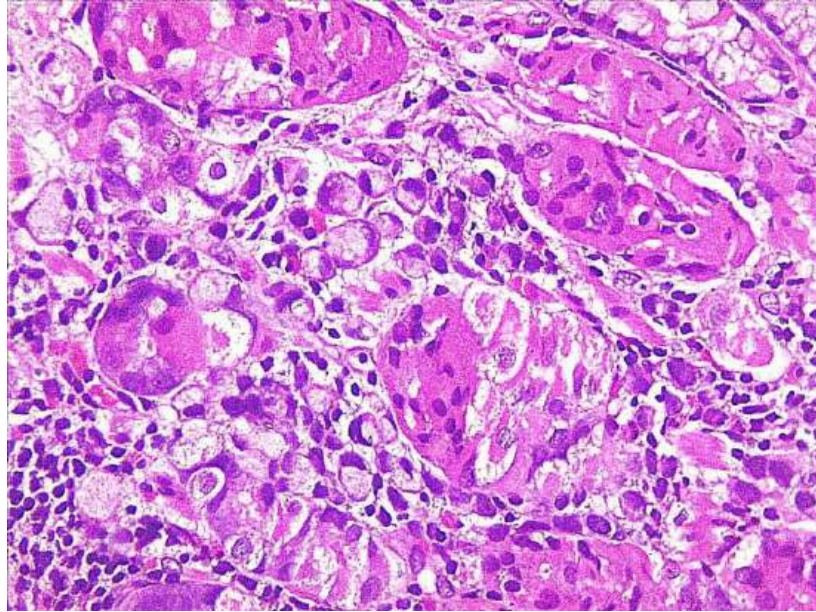
UTBM thể nhú là một biến thể mô học phổ biến khác thường gặp ở UTDD giai đoạn sớm. Thể này có xu hướng gặp ở người lớn tuổi, xảy ra ở dạ dày đoạn gần, và thường liên quan với di căn gan và hạch bạch huyết. Về mặt mô học, thể này đặc trưng với các nhú biểu mô lồi ra được nâng đỡ bởi lõi xơ mạch ở trung tâm.

UTBM chế nhầy chiếm khoảng 10% UTDD. Về mặt mô học đặc trưng bởi các bể nhầy ngoại bào chiếm tối thiểu 50% thể tích u. Tế bào ung thư có thể tạo thành cấu trúc tuyến và những cụm tế bào không đồng đều, và thỉnh thoảng là những tế bào nhẵn phân tán bơi trong những bể nhầy.



Hình 1.2. Ung thư biểu mô chế nhầy. Những cụm tế bào và những tế bào phân tán bơi trong bể nhầy ngoại bào - B. 22.705A.

UTBM tế bào nhẵn và các loại UTBM kém kết dính khác thường bao gồm hỗn hợp các tế bào nhẵn và các tế bào không có hình nhẵn. UTBM kém kết dính là những tế bào có hình thái giống mô bào, lympho và tương bào. Các tế bào này có thể tạo thành các tuyến có cấu trúc vi bè, thường kèm với sự tạo mô xơ rõ ràng ở thành dạ dày và về mặt tổng thể bề mặt dạ dày bị lún xuống hoặc loét. Khi thể này xuất hiện ở vùng hang môn vị có liên quan đến thanh mạc, UTBM có xu hướng xâm lấn mạch bạch huyết và di căn hạch. Bởi vì tế bào nhẵn và các tế bào kém kết dính khác tại vùng hang môn vị có khuynh hướng xâm lấn tá tràng và khoang bạch huyết dưới niêm mạc.



Hình 1.3. Ung thư biểu mô dạ dày dưới nhóm tế bào nhẵn - B. 48830

Bên cạnh 4 dưới nhóm mô học phổ biến kể trên, phân loại WHO cũng chỉ ra một số biến thể ít gặp khác như UTBM tuyến vảy, UTBM vảy, UTBM tuyến dạng tế bào gan, UTBM với mô đệm lympho, choriocarcinoma, UTBM tế bào thành, UTBM không biệt hóa, u dạng cơ trơn ác tính, UTBM dạng biểu bì nhày, UTBM tế bào Paneth, UTBM tuyến-thần kinh nội tiết hỗn hợp, u xoang nội bì, UTBM nguồn gốc phôi thai, UTBM tuyến tế bào ưa toan, u túi noãn hoàng dạ dày nguyên thủy.

Theo phân loại WHO 2019, để chuẩn hóa định nghĩa UTBM tế bào nhẵn, người ta đưa ra bảng phân loại chi tiết hơn về UTBM kém kết dính như sau [88], [93]:

- UTBM tế bào nhẵn: tỷ lệ tế bào nhẵn điển hình là $> 90\%$ tế bào kém kết dính
- Phối hợp UTBM tế bào nhẵn và kém kết dính không đặc hiệu (not otherwise specified NOS): tỷ lệ tế bào nhẵn là 10-90%
- UTBM kém kết dính không đặc hiệu (poorly cohesive- not otherwise specified PC-NOS): tỷ lệ tế bào nhẵn điển hình là $< 10\%$

Sự phân loại chi tiết theo tỷ lệ tế bào nhẵn như trên có liên quan đến sự khác biệt trong tiên lượng sống còn bệnh nhân có ý nghĩa dựa trên kết quả các nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu [88].

Một điều quan trọng là sự phân loại chi tiết này chỉ dành cho UTBM tế bào nhẵn và kém kết dính. UTBM tuyến chế nhày được đặc trưng bởi sự hiện diện trên

50% chất nhầy ngoại bào trong khu vực của u. Thậm chí nếu ung thư chế nhầy có chứa tế bào nhầy, cũng không nên xếp vào loại UTBM kém kết dính hoặc tế bào nhầy vì ung thư chế nhầy có đặc điểm sinh học và tiên lượng khác biệt. Một điều đáng chú ý trong bảng phân loại của WHO phiên bản thứ 4 định nghĩa UTBM tuyến thể hỗn hợp khi có một thành phần riêng rẽ tuyến ống - nhú và một thành phần tế bào nhầy - kém kết dính. Điều đó có nghĩa rằng mỗi thành phần nên phân tách một cách rõ ràng. Hiện tại chưa có một ngưỡng tỷ lệ của mỗi thành phần được xác định để phân loại là UTBM tuyến thể hỗn hợp. Tuy nhiên, nếu chỉ hiện diện rời rạc vài tế bào kém kết dính hoặc tế bào nhầy, thì khối u đó nên được phân loại là UTBM tuyến ống hoặc nhú [53], [88].

1.1.4. Đặc điểm sinh học phân tử

Hiểu được các đặc điểm phân tử không đồng nhất của UTDD rất quan trọng trong thực hành lâm sàng giúp đánh giá chẩn đoán và tiên lượng để đưa ra chiến lược điều trị mới. Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa có tiên lượng xấu, với tỷ lệ sống còn 5 năm <40% mặc dù được điều trị đa mô thức. Nguyên nhân chính của kết quả điều trị không hiệu quả là do khối u phát triển rất nhanh và kháng điều trị [104].

Những thành tựu mới nhất về các phương pháp phân tích phân tử đã nâng cao mức hiểu biết về sinh học UTDD dẫn đến sự phát triển phân loại phân tử toàn diện mới. Những nghiên cứu đầu tiên mô tả dưới nhóm phân tử của UTDD được báo cáo bởi nhóm “Singapore- Duke” vào năm 2011 [127], theo sau là các nỗ lực với quy mô lớn từ ACRG và TCGA vào năm 2014 [104]. Để nghiên cứu đặc điểm của UTDD và xác định các dấu ấn hữu ích cho tiên lượng và điều trị, TCGA cung cấp một hướng dẫn phân loại phân tử của UTDD, chia làm 4 nhóm dựa trên sự hiện diện của virus Epstein-Barr, MSI, sự ổn định di truyền (Genomic Stability: GS), và tính mất ổn định nhiễm sắc thể (Chromosomal instability - CIN) [128]. ACRG phân chia UTDD ra 4 dưới nhóm dựa vào dữ kiện biểu hiện gene, bao gồm MSI, EMT, MSS/TP53+ và MSS/TP53-. Dưới nhóm MSI được đặc trưng bởi mất bọc lộ MLH1, và nhiều gene sinh ung tích lũy đa dạng các loại đột biến. MSS và EMT (MSS/EMT) đặc trưng bởi

mất bộc lộ CDH1 và một dấu ấn biểu hiện gene tương quan với EMT. Bởi vì *TP53* là gene đột biến thường gặp nhất ở UTDD, khối u non-MSI and non-EMT được xếp vào nhóm MSS/TP53+ (TP53 hoạt hóa) và MSS/TP53- (TP53 bất hoạt) [39].

Hầu hết các nghiên cứu về phân loại phân tử dựa trên các phương pháp phân tử phức tạp. Các nghiên cứu được thực hiện dựa trên các xét nghiệm dây mô (TMAs: tissue microarrays) [104], [119]. Các phương pháp phân tử có tính chất phức tạp được sử dụng để phân loại phân tử không thể sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán lâm sàng thường quy ở các phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh, trong khi đó, kể từ năm 2016, nhiều nghiên cứu như Setia N. (Phương Tây) và Ahn S. (Châu Á) đã dựa trên xét nghiệm HMMD và lai tại chỗ gắn màu (chromogenic in situ hybridization CISH) để xác định các dấu ấn thay thế tiềm năng của các sự thay đổi phân tử [104]. Thực ra, các phân loại dựa trên kiểu hình miễn dịch sử dụng một vài dấu ấn rút ra từ bảng phân loại phân tử TCGA, như EBV cho dưới nhóm EBV, p53 cho dưới nhóm CIN, epithelial cadherin cho dưới nhóm GS [104].

1.1.5. Chẩn đoán giai đoạn

UTDD được xếp giai đoạn theo T.N.M của Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer - AJCC) 2017:

Giai đoạn T, N, M theo AJCC phiên bản thứ 8, năm 2017 [96]

T (Primary Tumor): u nguyên phát

Tx: không đánh giá được u nguyên phát

To: không có bằng chứng của u nguyên phát

Tis: UTBM tại chỗ, u nội biểu mô không có xâm nhập mô đệm

T1: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc dưới niêm

T1a: u khu trú ở lớp niêm mạc hoặc cơ niêm

T1b: u xâm lấn lớp dưới niêm

T2: u xâm lấn lớp cơ

T3: u xâm nhập mô liên kết dưới thanh mạc, chưa xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận

T4: u xâm lấn thanh mạc hoặc cấu trúc lân cận

T4a: u xâm lấn lớp thanh mạc

T4b: u xâm lấn cấu trúc lân cận

N (Regional Lymph Nodes): hạch lympho vùng

Nx: không đánh giá được hạch vùng

N0: không có di căn hạch vùng

N1: di căn 1-2 hạch vùng

N2: di căn 3-6 hạch vùng

N3: di căn ≥ 7 hạch vùng

N3a: di căn 7-15 hạch vùng

N3b: di căn ≥ 16 hạch vùng

M (Distant Metastasis): di căn xa

M0: không có di căn xa

M1: có di căn xa

Bảng phân giai đoạn UTDD theo T.N.M của AJCC 2017 (Bảng 2.2. phần đối tượng và phương pháp nghiên cứu)

1.1.6. Điều trị

1.1.6.1. Nguyên tắc

Để bước đầu đưa ra chiến lược điều trị, người ta phân loại bệnh nhân ra làm 3 nhóm lâm sàng như sau:

- Ung thư tại chỗ: (cTis, cT1a)
- Ung thư tại chỗ tại vùng (cT1b-cT4a, cM0)
- Ung thư di căn (cT4b; cM1)

Đánh giá thêm tình trạng bệnh nhân, khả năng có thể chịu đựng được đại phẫu và khả năng có thể cắt bỏ được. Các đánh giá bao gồm chức năng hô hấp, tim mạch, tình trạng dinh dưỡng [96].

1.1.6.2. Điều trị ung thư dạ dày giai đoạn sớm và tiến triển tại chỗ

- Phẫu thuật

Phẫu thuật triệt căn [96]

Phẫu thuật là lựa chọn điều trị chính bệnh nhân UTDD giai đoạn tại chỗ. Phẫu thuật cắt bỏ đầy đủ với diện cắt âm tính được xem là tiêu chuẩn, trong khi loại phẫu thuật (bán phần và toàn phần), mức độ phẫu tích hạch vùng vẫn là chủ đề tranh cãi.

- T_{is}, T_{1a}: có thể cân nhắc cắt niêm mạc qua nội soi (Endoscopic mucosal resection: EMR) ở trung tâm có kinh nghiệm. EMR và cắt hạ niêm mạc nội soi (Endoscopic submucosal dissection: ESD) cho trường hợp UTDD giai đoạn sớm với u tại chỗ $\leq 2\text{cm}$, biệt hóa tốt hoặc trung bình, không có bằng chứng xâm lấn bạch mạch, không có di căn hạch, và có bờ diện cắt âm tính.

- T_{1b} đến T3: phẫu thuật cắt dạ dày đầy đủ kết hợp với nạo vét hạch để đạt được rìa diện cắt âm tính về mặt vi thể.

-T4b: cắt dạ dày kèm cấu trúc liên quan trọn thành một khối (en-bloc).

Mức độ phẫu tích hạch:

- Mức độ phẫu tích hạch được phân chia thành D0, D1, D2 tùy thuộc vào mức độ nạo vét hạch

D0: nạo hạch dọc theo bờ cong nhỏ và bờ cong lớn không hoàn toàn

D1: lấy hạch ở mạc nối nhỏ và mạc nối lớn (bao gồm hạch tâm vị trái phải, bờ cong nhỏ, bờ cong lớn, trên môn vị dọc theo động mạch vị trái và dưới môn vị)

D2: D1 và hạch dọc theo động mạch vị trái, động mạch gan chung, động mạch thân tạng, rốn lách và động mạch lách.

Ở các nước Đông Á, vét hạch D2 được xem là điều trị tiêu chuẩn trong phẫu thuật UTDD. Ở các nước phương Tây, mức độ phẫu tích hạch góp phần vào xếp giai đoạn chính xác, tuy nhiên vai trò kéo dài sống còn thì chưa rõ. Theo khuyến cáo của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) 2023, đối với bệnh nhân UTDD giai đoạn tại chỗ tại vùng, phẫu thuật cắt dạ dày kèm vét hạch D1 hoặc D2 được điều chỉnh với mục tiêu là khảo sát ≥ 16 hạch [96].

- *Điều trị hỗ trợ*

Chỉ định cho những trường hợp UTDD có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là từ T3 trở lên hoặc có di căn hạch vùng, pT2N0 trong trường hợp nguy cơ cao (độ ác tính cao, xâm lấn mạch bạch huyết, thần kinh, <50 tuổi, và bệnh nhân không phẫu thuật D2). Hóa trị hỗ trợ được khuyến cáo cho trường hợp nạo vét hạch D2. Hóa xạ trị hỗ trợ cho trường hợp < D2, hoặc rìa diện cắt dương tính sau mổ [96].

Điều trị hỗ trợ được tiến hành sau phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, sau phẫu thuật cắt dạ dày bệnh nhân hồi phục chậm làm điều trị hỗ trợ thường bị trì hoãn hoặc từ

chối điều trị hỗ trợ. Do đó điều trị tân hỗ trợ được tiến hành trước phẫu thuật triệt căn có 3 ưu điểm sau: khả năng bù trừ thích ứng cao, khả năng giảm giai đoạn và tỷ lệ cao đạt được phẫu thuật R0, điều trị sớm những vi di căn. Liệu pháp chu phẫu (trước và sau phẫu thuật) được ưa chuộng với kết hợp tân hỗ trợ và hỗ trợ [41].

1.1.6.3. Điều trị ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Phẫu thuật triệu chứng

- Phẫu thuật cắt dạ dày: chỉ định cho những trường hợp có biến chứng như tắc nghẽn, chảy máu không kiểm soát được.

- Phẫu thuật nối vị tràng được lựa chọn nhiều hơn stent nội ống tiêu hóa trong trường hợp tắc đường ra dạ dày.

Phẫu thuật cắt dạ dày giới hạn, thậm chí diện cắt dương tính được chỉ định cho trường hợp điều trị triệu chứng như xuất huyết [96].

Hóa trị triệu chứng

Với UTDD giai đoạn muộn thì hóa trị với mục tiêu chính điều trị triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh, kéo dài thời gian sống còn bệnh không tiến triển (SCBKTT) và thời gian sống còn toàn bộ (SCTB). Phác đồ ưu tiên sử dụng đầu tiên là kết hợp Fluoropyrimidine và nhóm Platin [96].

Nhắm trúng đích và miễn dịch

Cho đến hiện tại, có hai tác nhân nhắm trúng đích là Trastuzumab, Ramucirumab và một tác nhân ức chế chốt kiểm miễn dịch Pembrolizumab đã được FDA chấp nhận sử dụng ở bệnh nhân UTDD. Trastuzumab được sử dụng dựa vào tình trạng HER2. Pembrolizumab dựa trên xét nghiệm MSI và mức độ biểu hiện PD-L1. Các tác nhân nhắm vào đích thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR (Epidermal growth factor receptor), poly ADP-ribose polymerase (PARP) cho thấy những kết quả khả quan ở bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn, tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu sâu hơn để các thuốc này có thể được đưa vào sử dụng trong lâm sàng [41], [96].

Xạ trị triệu chứng

Xạ trị ngoài được chứng minh có hiệu quả trong trường hợp UTDD có biến chứng chảy máu cấp tính và mạn tính, u dạ dày tắc nghẽn hoặc xạ trị giảm đau [96].

1.2. TÍNH MẤT ỔN ĐỊNH VI VỆ TINH VÀ HỆ THỐNG GENE SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI

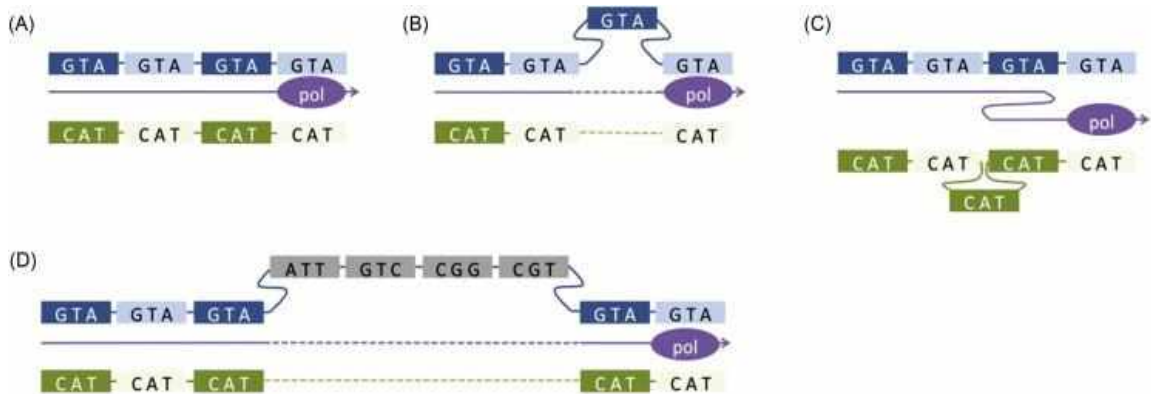
1.2.1. Vi vệ tinh

Vi vệ tinh là những chuỗi DNA có chiều dài thay đổi từ 1 đến 6 nucleotide được lặp đi lặp lại nhiều lần (thường giữa 10-60 lần). Những chuỗi DNA này phân bố rải rác khắp các vùng mã hóa và không mã hóa của bộ gene, rất đa hình thái trong cộng đồng nhưng ổn định trong mỗi cá thể. Bản chất lặp lại của vi vệ tinh làm cho yếu tố này đặc biệt nhạy cảm với các lỗi ghép cặp của DNA xảy ra trong quá trình nhân đôi DNA hoặc tổn thương do điều trị [84], [108].

1.2.2. Mất ổn định vi vệ tinh MSI

MSI là một tình trạng tăng đột biến di truyền do khiếm khuyết gene *MMR*. Nó được đặc trưng bởi các cụm đột biến trên yếu tố vi vệ tinh điển hình là thay đổi chiều dài lặp lại. Sự có mặt của MSI thể hiện bằng chứng là các protein MMR không còn chức năng bình thường [84], [108]. Các chuỗi lặp lại vi vệ tinh đặc biệt có xu hướng dễ bị lỗi sao chép, và do đó chúng được sử dụng là một dấu ấn cho sự nguyên vẹn hay khiếm khuyết của hệ thống MMR [84], [108].

Nguyên nhân thường gặp của những trường hợp UTDD đơn lẻ là các đột biến điểm mất chức năng hoặc sự im lặng di truyền ngoài gene của các protein MMR [121]. Ngoài đột biến điểm, MSI có thể xảy ra từ sự ghép cặp sai do sự trượt trong nhân đôi. Cơ chế tạo ra vi vệ tinh thường là sự trượt DNA trong quá trình sao chép, hoặc lỗi ghép sai của nhóm cơ bản chuỗi trượt và chuỗi bổ sung trong quá trình sao chép và sửa chữa DNA, dẫn đến mất hoặc chèn một hoặc nhiều đoạn lặp [78]. Lai Y. và cộng sự đã chỉ ra rằng tỷ lệ đột biến trượt vi vệ tinh tăng lên theo cấp số nhân với số lượng đơn vị lặp lại. Khi đột biến trượt xảy ra, vi vệ tinh với số đơn vị lặp nhỏ sẽ mở rộng thường xuyên hơn, trong khi đó vi vệ tinh với đơn vị lặp lớn thường co ngắn lại [71]. Hệ thống sửa chữa DNA trong mô bình thường gọi là hệ thống MMR có thể sửa lỗi trong quá trình sao chép DNA. Tuy nhiên, do thiếu các gene *MMR* ở các tế bào khối u hoặc khiếm khuyết trong quá trình sửa chữa sao chép nên khả năng đột biến gene tăng lên. MSI là một yếu tố quan trọng trong sự xuất hiện và phát triển khối u [78].



Hình 1.4. Sự ghép cặp sai do lỗi trượt sợi [112]

A. Quá trình sao chép bình thường tại chuỗi lặp 3 nucleotide, dòng trên (màu xanh lam) biểu thị trình tự DNA mẫu, đường tím biểu thị cho đường dẫn polymerase (*pol*) đi theo, dòng dưới (xanh lá) là DNA bổ sung được tổng hợp bởi polymerase. 4 bản sao của 3 nucleotide lặp lại có mặt cả DNA khuôn mẫu và DNA mới tổng hợp. B. Khi polymerase trượt về phía trước, nó bỏ qua một trong các lần lặp GTA mẫu, chỉ có ba bản sao chuỗi ngắn lặp lại được sao chép vào chuỗi DNA mới được tổng hợp (tức là xóa một lần lặp lại). C. Tương ứng, khi polymerase trượt ngược lại, 1 bản sao đoạn lặp lại được thêm vào chuỗi DNA mới được tổng hợp. D. Người ta cũng cho rằng, polymerase có thể trượt đến một đoạn lặp không liên kết với khuôn mẫu mà nó đang sao chép, dẫn đến mất đoạn hoặc chèn đoạn DNA không lặp lại xen vào.

1.2.3. Các protein sửa chữa ghép cặp sai và chức năng của chúng

1.2.3.1. Các protein sửa chữa ghép cặp sai (MMR)

Các protein MMR cần thiết cho quá trình sửa chữa các lỗi DNA (ví dụ như đột biến điểm) xảy ra trong quá trình sao chép DNA. Có ít nhất 7 protein MMR ở người, trong đó có bốn protein liên quan đến sinh học ung thư ở người nhiều nhất, đó là MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2. Bốn protein này được sắp xếp như những protein dị nhị phân trong đó MLH1 phối hợp với PMS2, MSH2 với MSH6. Cặp MSH2/MSH6 nhận ra các đôi base nucleotide ghép sai và bắt đầu sửa chữa trong khi cặp MLH1/PMS2 hoạt động như một endonuclease. Các protein này được mã hóa bởi các gene tương ứng (gene *MMR*) - *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* [29], [108], [126].

1.2.3.2. Hậu quả của mất chức năng protein sửa chữa ghép cặp sai

Mất chức năng một hoặc nhiều protein MMR gọi là dMMR dẫn đến tổn thương khả năng sửa chữa DNA. Vì vậy các đột biến tự phát tích tụ trên toàn bộ gene làm ảnh hưởng chức năng của nhiều gene. Những gene đó (proto-oncogenes) liên quan đến sự phát triển và biệt hóa của tế bào bình thường có thể trở nên khuếch đại (hiện diện với nhiều số lượng bản sao) hoặc trải qua đột biến tăng chức năng (tạo ra gene sinh ung) trong khi chức năng của gene ức chế ung thư có thể bị tổn thương. Điều này làm tăng nguy cơ phát triển khối u [29].

1.2.4. Chẩn đoán thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai dMMR

Sự xác định dMMR có 2 ý nghĩa lâm sàng chính - sàng lọc hội chứng ung thư di truyền như hội chứng Lynch và tiên đoán đáp ứng hóa trị kinh điển và liệu pháp miễn dịch [29].

Trong thực hành lâm sàng, dMMR có thể được phát hiện ở các mức độ về gene, protein hoặc chức năng [29]. Về mặt kinh điển, sự xác định dMMR được dựa trên phân tích MSI nhờ các xét nghiệm sinh học phân tử hoặc phương pháp HMMD đánh giá tình trạng bộc lộ các protein MMR [9]. Trong thực tiễn thì thuật ngữ MSI và dMMR có thể sử dụng hoán đổi cho nhau để mô tả tình trạng dMMR. dMMR là tên gọi đại diện thay thế cho kiểu hình MSI, trong khi bộc lộ đầy đủ các protein MMR (pMMR) tương ứng với kiểu hình ổn định vi vệ tinh (Microsatellite Stable - MSS) [56], [141]. Cả 2 phương pháp có độ nhạy rất cao và mức độ tương hợp giữa 2 phương pháp trong khoảng 97,6 đến 99% [49].

1.2.4.1. Xác định thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai bằng hóa mô miễn dịch

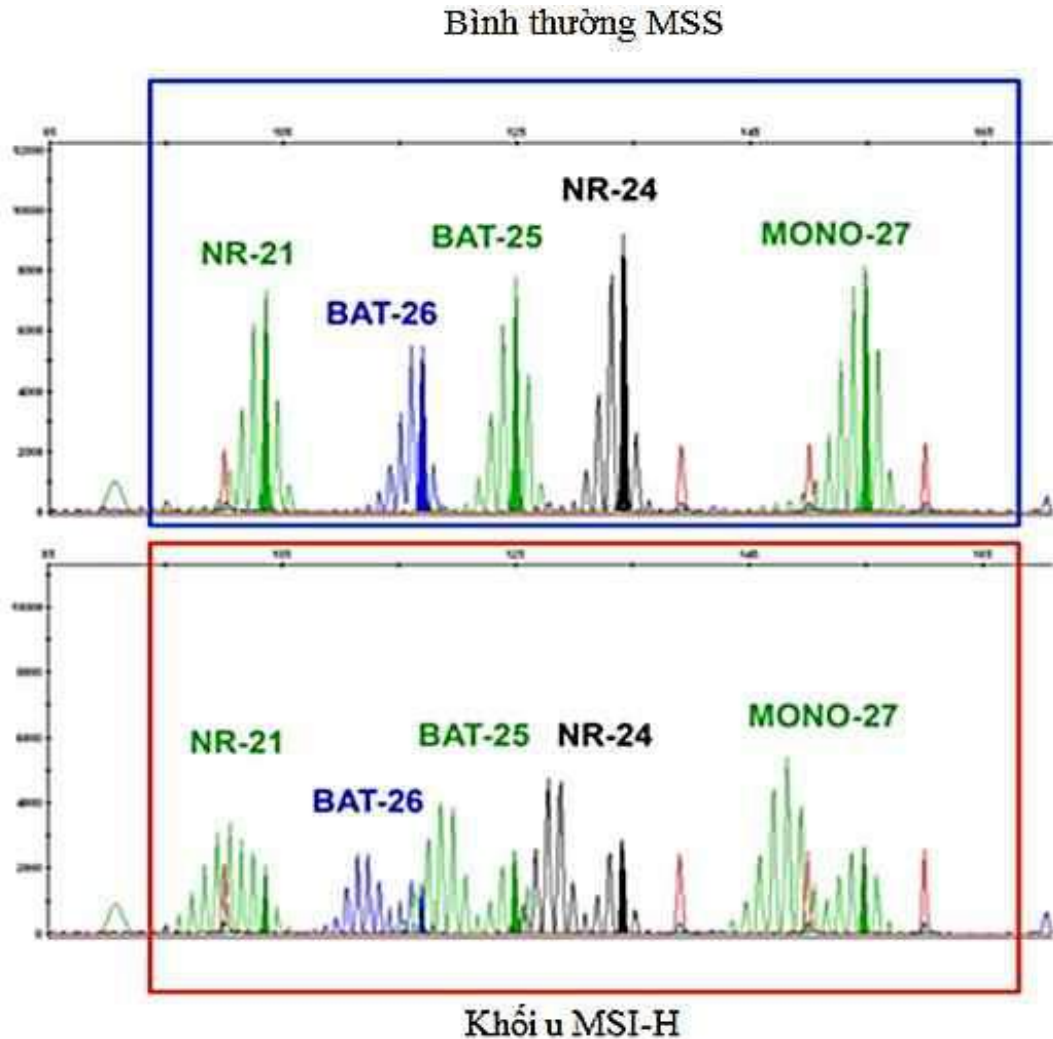
Mô bệnh học chẩn đoán với kỹ thuật HMMD chứng minh sự hiện diện của các protein MMR bên trong nhân tế bào. Bởi vì protein MMR là dị nhị phân, kiểu hình mất bộc lộ 4 protein phổ biến được nghiên cứu cung cấp những thông tin hữu ích cho các khiếm khuyết di truyền cơ bản có khả năng nhất [29], [121].

Người ta cho rằng một panel HHMD giới hạn với MSH6 và PMS2 có thể là phương thức để chẩn đoán dMMR tiết kiệm hơn. Cũng như xác định những bệnh

nhân có đột biến *MSH6* hoặc *PMS2* trên dòng tế bào sinh dưỡng hoặc tế bào mầm, mất bộc lộ *PMS2* hoặc *MSH6* cũng xảy ra với những bệnh nhân có đột biến trên tế bào sinh dưỡng hoặc dòng tế bào mầm trên gene *MLH1* hoặc *MSH2* hoặc bất hoạt *MLH1*. Mất bộc lộ đơn độc *MLH1* hoặc *MSH2* hiếm khi xảy ra. Nếu chỉ dùng panel 2 kháng thể, HMMD cho cặp đôi protein MMR có thể được thực hiện nếu mất bộc lộ *MSH6* hoặc *PMS2* để xác định gene MMR nào bị khiếm khuyết. Trong thực hành, nhiều phòng xét nghiệm vẫn sử dụng panel cả 4 loại protein vì giá tương đối thấp và có thể đánh giá cả các protein trong cặp đôi. Điều này có thể hữu ích khi sự nhuộm màu không tốt lắm, ví dụ như trong trường hợp cố định mô ban đầu không tốt [29].

1.2.4.2. Chẩn đoán thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai gián tiếp bằng phản ứng chuỗi polymerase MSI

Các vi vệ tinh có thể nằm ở các vùng DNA mã hóa hoặc không mã hóa hiện diện trên khắp bộ gene và có thể được sao chép không hoàn hảo trong quá trình phân chia tế bào nếu có dMMR. Sự không hoàn hảo này có thể được xác định với DNA các tế bào khối u sử dụng xét nghiệm dựa trên PCR và hiện tượng này gọi là MSI. MSI đại diện cho một phương tiện thay thế để chẩn đoán dMMR nhưng kỹ thuật không chỉ ra loại gene MMR nào có khả năng liên quan nhất [29], [90]. Phản ứng khuếch đại chuỗi polymerase bằng những đoạn mồi đặc biệt cho những đoạn lặp lại vi vệ tinh tạo ra một mẫu khuếch đại đặc trưng. Qua sự so sánh vị trí alen trong locus vi vệ tinh ở mô u và mô bình thường, MSI có thể được đánh giá khi có sự dịch chuyển trong điện di đồ của một hoặc nhiều vi vệ tinh [108].



Hình 1.5. Hình ảnh điện di đồ phân tích Vi vệ tinh.

Hình ảnh trên cho thấy MSS ở mô bình thường. Hình ảnh dưới biểu hiện MSI ở tất cả các quỹ đạo, với bằng chứng dịch chuyển alen. Màu xanh lá: các đỉnh của mononucleotides NR-21, BAT-25, và MONO-27. Màu xanh dương: đỉnh của BAT-26. Màu đen: đỉnh của NR-24 [108]

HMMD phát hiện các protein MMR và PCR MSI là các phương pháp có thể thay thế cho nhau. Tuy nhiên, nếu chỉ số nghi ngờ cho một khiếm khuyết gene MMR dòng mầm, ví dụ ở một bệnh nhân qua khảo sát ở một khoa di truyền học lâm sàng về khả năng hội chứng Lynch, cả 2 phương pháp đều có thể được áp dụng cho cùng một khối u. Cách tiếp cận này có thể giảm thiểu rủi ro bỏ sót dMMR, có thể xảy ra trong trường hợp hiện diện một đột biến ảnh hưởng đến chức năng một protein MMR, nhưng enzyme này vẫn bộc lộ trên HMMD [29].

1.2.4.3. Đánh giá tính mất ổn định vi vệ tinh MSI bằng giải trình tự gene thế hệ mới

Giải trình tự gene thế hệ mới (Next-Generation Sequencing - NGS) đã trở nên phổ biến hơn và là một phương pháp thay thế cho chẩn đoán MSI [32]. Xét nghiệm này thường là một phần của panel mở rộng hơn để xác định các đột biến thân và có thể thực hiện trên DNA thu được từ mẫu mô cố định formalin hoặc mẫu mô đúc nén. Phương pháp này có lẽ phù hợp hơn trong những trường hợp phân tích với quy mô lớn mà không cần sự đối chất tương ứng mô bình thường với mẫu mô u [29], [101].

Bảng 1.1. So sánh ưu điểm và nhược điểm các phương pháp chẩn đoán tình trạng bất ổn các protein sửa chữa ghép cặp sai [32], [84]

Tiêu chí	Hóa mô miễn dịch	PCR MSI	Giải trình tự gene
Ưu điểm	- Phổ biến - Nhanh có kết quả - Chi phí thấp. - Cho biết cụ thể protein nào bị thiếu hụt, giúp định hướng gene cần giải trình tự tiếp theo. - Mức độ tương hợp 97,6 đến 99% so với PCR MSI	- Độ nhạy và độ đặc hiệu cao.	- Cung cấp thông tin chi tiết nhất về nguyên nhân di truyền. - Phân biệt được đột biến dòng mầm và đột biến tế bào sinh dưỡng. - Có thể giải quyết các trường hợp HMMD và/hoặc PCR MSI cho kết quả không rõ ràng.
Nhược điểm	- Có thể có kết quả dương tính giả (protein vẫn bộc lộ nhưng không có chức năng). - Kết quả phụ thuộc vào kỹ thuật cố định mẫu và kinh nghiệm của người đọc.	- Chi phí cao - Không chỉ ra được gene nào bị lỗi - Một số trường hợp hiếm (ví dụ đột biến gen MSH6) có thể không gây ra MSI-H rõ rệt.	- Chi phí cao nhất. - Thời gian trả kết quả lâu hơn. - Đòi hỏi máy móc phức tạp và chuyên gia phân tích.

1.3. HÓA MÔ MIỄN DỊCH

1.3.1. Nguyên lý

HMMD là một kỹ thuật nhuộm đặc biệt, sử dụng kháng thể (KT) đặc hiệu để xác định sự hiện diện của các kháng nguyên (KN) tương ứng trên các lát cắt mô học hoặc trên các loại tế bào có trong mô [7].

Nguyên tắc: cho KT đặc hiệu lên mô, nếu trong mô có KN sẽ có phản ứng kết hợp KN - KT. Có 2 cách quan sát phức hợp này:

+ Miễn dịch huỳnh quang: KT được gắn với một chất phát huỳnh quang (quan sát kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang).

+ Miễn dịch enzyme: KT được gắn với một vài loại enzyme, enzyme này xúc tác cho một phản ứng hóa học để chuyển một chất không màu thành một chất có màu (quan sát được dưới kính hiển vi quang học).

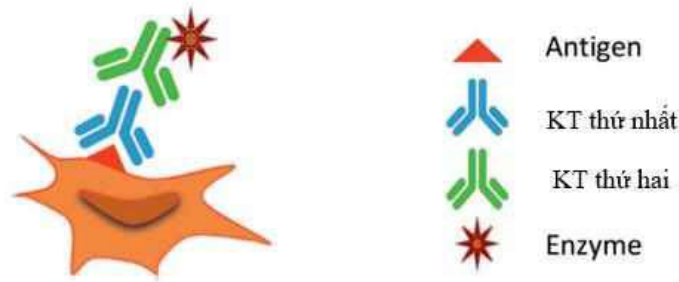
1.3.2. Các kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch

+ Miễn dịch enzyme trực tiếp: KN mô kết hợp với KT thứ nhất có gắn enzyme, phương pháp này đơn giản, nhanh, có tính đặc hiệu nhưng ít nhạy do thiếu hệ thống phóng đại dấu hiệu nhận biết [3], [7].



Hình 1.6. Miễn dịch enzyme trực tiếp [115].

+ Miễn dịch enzyme gián tiếp (phương pháp cầu nối): gồm KN mô + KT thứ nhất + KT thứ hai (kháng Ig loài của KT thứ nhất) gắn với hệ thống phóng đại dấu hiệu nhận biết [3].



Hình 1.7. Kỹ thuật enzyme gián tiếp [115].

Hiện nay có nhiều phương pháp nhuộm HMMD tùy thuộc vào điều kiện của các phòng xét nghiệm Giải phẫu bệnh và sự quen dùng của các kỹ thuật viên, trong đó phương pháp miễn dịch enzyme gián tiếp tỏ ra có nhiều ưu điểm hơn so với phương pháp gắn trực tiếp:

- + Có thể dùng nhiều loại KT thứ nhất khác nhau.
- + Hệ thống phóng đại dấu hiệu nhận biết chỉ gắn với KT thứ hai và có thể tạo ra nhiều vị trí gắn phức hợp nhận biết trên KT thứ hai.
- + KT thứ nhất thường được pha loãng hơn, do đó giảm nhuộm nền hơn.

Các phương pháp thường dùng là:

- + Phương pháp enzyme chống enzyme (Peroxydase-antiperoxydase): KN mô + KT thứ nhất + KT thứ hai gắn phức hợp enzyme chống enzyme (peroxydaseantiperoxydase)
- + Phương pháp cầu nối Avidin-Biotin (Avidin-Biotin conjugate), (phương pháp ABC): KN mô + KT thứ nhất + KT thứ hai gắn phức hợp Avidin, Biotin và peroxydase.
- + Phương pháp cầu nối Avidin/Biotin-streptavidin LAB/LSAB: KN mô + KT thứ nhất + KT thứ hai gắn phức hợp Biotin, Streptavidin và peroxydase.
- + Phương pháp phosphatase kiềm - kháng phosphatase kiềm (Alkaline phosphatase - antialkaline phosphatase) (phương pháp APAAP).

+ Phương pháp nhuộm một bước được tăng cường polymer (EPOS - Enhanced Polymer One - step Staining): Đây là kỹ thuật trực tiếp mới, nhuộm miễn dịch một bước độ nhạy cao. Kỹ thuật nhanh và đơn giản này thường được áp dụng để chẩn đoán mẫu sinh thiết lạnh trong phẫu thuật. Trong phương pháp này, trên 10 KT đơn dòng thứ nhất và 70 phân tử enzyme được gắn vào trục chính của phân tử dextran với một trọng lượng phân tử cao. Điều này sẽ cho phép toàn bộ quá trình nhuộm

HMMD được hoàn thành trong một bước. Toàn bộ quá trình có thể hoàn thành gần như chỉ trong 7 phút cho mẫu cắt lạnh và dưới 3 giờ cho mẫu đúc nên nhuộm thường quy [115].

+ Phương pháp hệ thống hiển thị liên hợp với Dextran polymer 2 bước: là kỹ thuật gián tiếp mới sử dụng các KT thứ 2 là các KT Ig kháng chuột và thỏ và được sử dụng để cố định các KT thứ nhất gắn mô có nguồn gốc từ thỏ và chuột. Phức hợp này bao gồm trên 20 KT thứ hai và gần 100 phân tử peroxidase gắn trực tiếp vào trực chính của phân tử dextran polymer hoạt hóa. Phương pháp này mang lại độ nhạy rất cao và không dẫn đến phản ứng dương tính giả do biotin nội sinh.

+ Phương pháp khuếch đại tín hiệu dựa trên Tyramide [115]

Khuếch đại tín hiệu của hệ thống này dựa trên một enzyme chỉ thị phụ thuộc analyte (ADRE) xúc tác để làm lắng đọng các phân tử chỉ thị thêm vào. Bước đầu tiên của hệ thống này dựa trên nguyên tắc của hệ thống phát hiện LAB/LSAB. Theo đó KT thứ nhất được thêm vào lát cắt mô theo sau bởi KT thứ 2 gắn biotin kết hợp với hoặc streptavidin đánh dấu HRP (trong khuếch đại tín hiệu tyramide- TSA) hoặc phức hợp streptavidin-biotin-HRP (đối với khuếch đại tín hiệu xúc tác CSA). Quá trình khuếch đại xảy ra khi enzyme peroxidase oxy hóa các thành phần phenolic để tạo ra các gốc trung gian phản ứng và cực kỳ không ổn định sau đó được gắn vào phần mô. Tyramine một amin sinh học có nguồn gốc từ một acid amin thơm tyrosine, là một cơ chất thường được dùng trong kỹ thuật này. Một đầu chứa nhóm amin và một đầu tận chứa nhóm phenol được sử dụng bởi enzyme peroxidase. Nhóm amin được dùng để kết hợp phân tử này với biotin hoặc bất cứ phân tử đích nào thông qua liên kết amide.

Do có độ nhạy cao, phương pháp này có thể tìm ra các KN mà không phản ứng trước đây ở mô đúc nên cố định bằng formalin. So với phương pháp ABC, khuếch đại bằng tyramide đánh dấu biotin có độ nhạy gấp 5-10 lần.

+ Phương pháp khuếch đại cuộn vòng (Rolling circle amplification RCA) [115]

Phản ứng khuếch đại cuộn vòng ban đầu được phát triển để phát hiện acid nucleic, nhưng sau đó được chấp nhận cho khuếch đại tín hiệu KT gắn các KN. RCA là một

quá trình enzyme qua đó một đoạn mồi DNA hoặc RNA được khuếch đại bằng cách dùng một mẫu DNA tròn và enzyme DNA/RNA polymerase đặc biệt để tạo thành một sợi đơn DNA hoặc RNA dài. Sản phẩm cuối cùng của RCA là một chuỗi DNA dài liên tục chứa rất nhiều trình tự DNA lặp lại bổ sung cho mẫu tròn.

1.2.3. Ứng dụng và Ý nghĩa

1.2.3.1. Ý nghĩa và ứng dụng trong chẩn đoán y học

HMMD có thể xác định những đặc tính sau của mô [3], [7]:

- Các tế bào có hình thái kém biệt hóa hoặc không biệt hóa, quá sản hoặc tân sản. Việc xác định nguồn gốc mô học thay đổi tùy loại tế bào và mô.

- Số lượng các thành phần tế bào trong quá trình phát triển của bệnh.

Mối tương quan giữa tỷ lệ các tế bào mang một loại KN nào đó có thể có quan hệ với sự tiến triển của bệnh. Tỷ lệ các tế bào u mang các KN nhất định có thể dự báo các bệnh khác nhau, đồng thời cho phép chẩn đoán chính xác bệnh và các tác nhân nhiễm khuẩn.

- Nồng độ thực tế của các KN trong tế bào u có thể dự đoán độ ác tính của u đó cũng như dự đoán sự đáp ứng của tế bào u với điều trị.

- Xác định vị trí của các KN và sự phân bố của nó trong tế bào và tổ chức, từ đó cung cấp các tiêu chuẩn mới cho chẩn đoán và đánh giá bệnh một cách chính xác hơn.

1.2.3.2. Ý nghĩa trong chẩn đoán ung thư dạ dày

Trong UTDD, số lượng các dấu ấn sinh học có giá trị trong tiên lượng và điều trị ngày một tăng lên. Vai trò tiên lượng và tiên đoán đáp ứng của các dấu ấn này còn đang tranh cãi. HER2 là dấu ấn được quan tâm trong các nghiên cứu trước đây. Bệnh nhân UTDD có bộc lộ quá mức HER2 liên quan đến kết cục xấu và bệnh tiến triển nhanh hơn cũng như sống còn ngắn, tuy nhiên đây cũng là dấu ấn tiềm năng cho điều trị nhắm trúng đích. Gần đây, các dấu ấn được quan tâm nhiều trong các nghiên cứu bao gồm VEGFR (Vascular endothelial growth factor receptor), mật độ vi mạch MVD (Microvessel density), CDX2 (Caudal Type Homeobox 2), p53, Ki67, E-cadherin, EMT, claudin 18.2, PD-L1 và các protein MMR. Trong các dấu ấn này, MMR là dấu ấn được nhiều báo cáo chứng minh là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập và là yếu tố tiên đoán đáp ứng cho các liệu pháp điều trị toàn thân [111].

1.4. TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI VÀ UNG THƯ DẠ DÀY

1.4.1. Tình trạng bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai trong các nghiên cứu

Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ dMMR/MSI-H ở vào khoảng 8-25%, trong đó ở các quốc gia châu Á là 8-17% trong khi ở các nước phương Tây là trên 20% [49], [134]. Phương thức mất bộc lộ các protein MLH1 và PMS2 là thường gặp nhất với tỷ lệ khoảng 50-90% trong hầu hết các nghiên cứu. Theo sau đó là sự mất bộc lộ PMS2 đơn độc khoảng 5-30%. MSH2 và MSH6 thường bộc lộ nguyên vẹn [131]. Đáng chú ý là sự mất bộc lộ cả 4 protein MMR rất hiếm khi được báo cáo [138].

1.4.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai và đặc điểm lâm sàng bệnh học của ung thư dạ dày

Nhìn chung, UTDD dưới nhóm dMMR/MSI-H thường liên quan đến lớn tuổi (>65 tuổi), u có kích thước lớn, nữ giới, thể ruột của Lauren, phần xa dạ dày, và thường gặp hơn ở bệnh nhân có nhiều UTDD đồng thời so với những trường hợp đơn lẻ. Bên cạnh đó người ta chứng minh rằng các khối u dMMR có xu hướng ít di căn hạch, giai đoạn sớm [107]. Có lẽ vì vậy dưới nhóm này thường được báo cáo là có tiên lượng tốt. Nghiên cứu nhiều UTDD giai đoạn sớm được điều trị bằng cắt niêm mạc qua nội soi cho thấy tần suất dMMR/MSI-H tăng lên ở UTDD đồng thời và lần lượt. Đáng chú ý là trong nhiều nghiên cứu dưới nhóm này biểu hiện một kiểu hình đặc biệt chia sẻ những đặc điểm giống nhau với ung thư tip tủy hoặc kiểu trình diện ở diện mạo tương bào - lympho [108]. Một số nghiên cứu cho thấy u dạ dày dMMR thường liên quan đến mức độ xâm lấn tại chỗ T cao [44], [63], [65]. Bên cạnh đó, có nghiên cứu ghi nhận rằng kích thước khối u cũng liên quan đến tình trạng bộc lộ các protein MMR. Các u dMMR thường có kích thước lớn [28], [44], thường hiện diện ở những khối u trên 5 cm [28] và thường gặp hơn ở bệnh nhân có nhiều UTDD đồng thời so với những trường hợp một u [129]. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa thể ruột và tình trạng dMMR, trong khi thể mô học lan tỏa và kém kết dính thường hiếm khi liên quan đến dưới nhóm này [24], [137]. Một số tác giả nghiên cứu mối liên quan tình trạng bộc lộ các protein MMR với đặc điểm mô học đặc biệt của UTDD là khối u khả năng chế nhầy (tế bào nhẵn và tế bào nhầy). Mối liên quan có ý

nghĩa cũng được ghi nhận giữa tình trạng dMMR và UTDD có chế tiết nhầy trong nghiên cứu của Lee J. E. [76]. Người ta chứng minh rằng UTDD dMMR thường gặp ở nhóm có biệt hóa tốt [49]. Tỷ lệ xuất hiện dMMR cũng phụ thuộc vào giai đoạn và gặp ở khoảng 20% ở nhóm bệnh nhân không có di căn hạch vùng và dưới 5% ở bệnh nhân di căn xa [25], [32].

1.4.3. Vai trò tiên lượng của tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai trong ung thư dạ dày

1.4.3.1. Các yếu tố tiên lượng trong ung thư dạ dày

UTDD là một bệnh lý ác tính có tiên lượng xấu. Những năm qua, nhiều nghiên cứu đã cố gắng tìm ra các yếu tố liên lượng cho căn bệnh này từ đó đã cải thiện một phần nào đó SCTB cho bệnh nhân. Các yếu tố tiên lượng bao gồm các đặc điểm về nhân trắc học như tuổi, giới, chủng tộc. Các yếu tố liên quan đến khối u như vị trí, kích thước, thể mô học theo phân loại của WHO và Lauren, mức độ ác tính của tế bào ung thư. Các biến số giai đoạn được chứng minh liên quan chặt chẽ đến tiên lượng bệnh. Đặc biệt là các yếu tố về điều trị như khả năng phẫu thuật triệt căn, mức độ phẫu thuật, cũng như vai trò của các liệu pháp điều trị bổ trợ và tân bổ trợ. Bên cạnh đó, các tác nhân nhắm trúng đích như HER2, PD-L1 đang mở ra những triển vọng mới trong việc cải thiện sống còn cho bệnh nhân UTDD quá khả năng phẫu thuật. Gần đây, với sự phát triển sinh học phân tử đã phân chia UTDD ra thành các dưới nhóm sinh học. Tuy nhiên, vai trò tiên lượng của các dưới nhóm này chưa được nghiên cứu rõ ràng ngoại trừ MSI/dMMR, được chứng minh là yếu tố tiên lượng thuận lợi cho UTDD [87].

1.4.3.2. Vai trò tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai trong tiên lượng ung thư dạ dày

Cũng như ung thư đại trực tràng, UTDD dMMR/MSI-H thường gặp ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, dMMR có phải là yếu tố tiên lượng độc lập không vẫn còn đang tranh cãi. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng MSI-H/dMMR là dấu ấn sinh học tiên lượng thuận lợi cho UTDD [44], [89], [106], [119], [138], trong khi đó vai trò này lại không được chứng minh trong nghiên cứu của Kim S.T. và An J. [25], [67]. Không chỉ thế, bên cạnh các yếu tố như giai đoạn bệnh theo TNM, giới tính, tuổi,

thì MSI/dMMR cũng được chứng minh là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập khi phân tích đa biến [44], [49], [89]. Mặc dù MSI-H/dMMR được chứng minh là yếu tố tiên lượng ý nghĩa trong các báo cáo ở các quốc gia phương Tây [46], [118], [120], tuy nhiên kết luận này vẫn đang còn tranh cãi ở các nước Phương Đông [65], nguyên nhân vì sự khác biệt về đặc điểm sinh học khối u, cũng như sự đáp ứng khác biệt với hóa trị ở bệnh nhân UTDD dMMR và pMMR ở 2 khu vực.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ NƯỚC NGOÀI LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

1.5.1. Các nghiên cứu trong nước

Tác giả Lê Thị Thu Nga tại Việt Nam nghiên cứu trên 67 bệnh nhân UTDD pT3, có di căn hạch vùng, được phẫu thuật triệt căn và hóa trị hỗ trợ bằng phác đồ XELOX, tỷ lệ dMMR là 14,9%. Nghiên cứu chỉ ra rằng dMMR thường gặp ở nữ giới. Tuổi, vị trí u, kích thước u, tình trạng di căn hạch vùng, đặc điểm mô bệnh học không liên quan đến tình trạng bộc lộ MMR. Kết quả ghi nhận dMMR là yếu tố tiên lượng thuận lợi cho bệnh nhân UTDD với tỷ lệ sống còn không bệnh (SCKB) 3 năm ở nhóm pMMR là 58,3% thấp hơn rõ rệt so với nhóm dMMR (100%), tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm pMMR có xu hướng thấp hơn nhóm dMMR [10].

1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài

1.5.2.1. Tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Với vai trò quan trọng trong tiên lượng và tiên đoán đáp ứng trong điều trị UTDD, dMMR hay MSI được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu. Một số nghiên cứu sử dụng HMMD để đánh giá tình trạng thiếu hụt bộc lộ MMR, một vài nghiên cứu phân tích MSI bằng phản ứng chuỗi polymerase PCR, thậm chí có nghiên cứu sử dụng cả 2 phương pháp để bổ sung cho nhau. Cả 2 phương pháp có độ nhạy rất cao và mức độ tương hợp giữa 2 phương pháp trong khoảng 97,6 đến 99% [49].

Dưới đây là kết quả các nghiên cứu về tình trạng dMMR bằng xét nghiệm HMMD.

Bảng 1.2. Các nghiên cứu về tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

Nghiên cứu	Quốc gia (năm)	Giai đoạn	Tỷ lệ dMMR	Protein mất bậc lộ			
				MLH1/ PMS2	MSH2/ MSH6	MSH6	PMS2
Wang J. [131]	Trung Quốc 2021	I, II, III, IV		57%	3%	6%	27%
MAGIC	Anh 2017	Phẫu thuật được	8,5%	5,2%	0,4%	0,7%	1,0%
Zhang Q. [138]	Trung Quốc 2018	I, II, III, IV	10,1%	68,4%	8,8%		3,5%
Guan W. [49]	Trung Quốc 2021	I, II, III, IV	6,6%	5,2%	0,3%	0,03%	0,74%
Karpińska- Kaczmarczyk K. [63]	Ba Lan 2016	I, II, III	5,6%	66,7%	33,3%		
Vos E. L. [130]	Mỹ 2021	III, IV	15%				
Grogg K. [48]	Mỹ 2003	I, II, III	16%				
Giampieri R. [46]	Italy 2017	IV	14%				
Marrelli D. [89]	Italy 2016	I, II, III	23,5%				
Lê Thị Thu Nga [10]	Việt Nam 2021	II, III	14,9%	59,7%	10,1%	20,1%	10,1%
Chika N. [34]	Nhật Bản 2016	>75 tuổi	12%	12%			
Suzuki O. [124]	Nhật Bản 2021	I, II, III, IV	11%				
Yamamoto G [134]	Nhật Bản 2023	I, II, III, IV	11,5%				
Zito M. [141]	Italy 2022	I, II, III, IV	7,4%	7,4%			
Stolze T. [120]	Đức 2023	Phẫu thuật được	10,3%	9,0%	1,3%		
Ito T. [55]	Nhật Bản 2021	I, II, III, IV	11,3%				
Nappo F. [95]	Italy	I, II, III	10,2%				

Kết quả các nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ xuất hiện dMMR trong UTDD là thấp và dao động trong khoảng 5-24%. Trong đó kiểu mẫu mất bộc lộ đồng thời MLH1 và PMS2 là thường gặp nhất.

1.5.2.2. Các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn

Zhang Q. (2018) phân tích trên 567 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn, trong đó 57/567 (10,1%) trường hợp là dMMR. Tác giả chứng minh dMMR thường gặp ở bệnh nhân UTDD lớn tuổi, nữ giới, u phần xa dạ dày, thể ruột của Lauren, ít di căn hạch và xâm lấn thần kinh. Tác giả còn kết luận dMMR là yếu tố tiên lượng độc lập và có tiên lượng tốt hơn so với nhóm còn lại. Phân tích dưới nhóm cho thấy vai trò tiên lượng SCKB chỉ đạt được ở bệnh nhân ở giai đoạn II [138].

Guan W. (2021) khảo sát trên 890 bệnh nhân UTDD ở tất cả các giai đoạn, với 196 (6,6%) trường hợp dMMR. Kết quả ghi nhận dMMR liên quan với bệnh nhân UTDD lớn tuổi, nữ giới, vị trí phần xa dạ dày, giai đoạn sớm, thể ruột của Lauren, biệt hóa tốt và HER2 âm tính. Phân tích cho thấy UTDD dMMR có tiên lượng tốt với SCTB dài hơn có ý nghĩa so với nhóm pMMR, (SCTB chưa đạt được so với 53,9 tháng), tuy nhiên vai trò tiên lượng mất đi khi phân tích đa biến. Và tác giả cũng nhấn mạnh rằng dMMR thường phối hợp với các đặc điểm lâm sàng bệnh học liên quan đến sự tiến triển chậm của khối u hơn như thể ruột, biệt hóa tốt, giai đoạn sớm, do đó vai trò tiên lượng của dMMR dễ bị nhầm lẫn với các yếu tố này [49]. Hóa trị hỗ trợ không ảnh hưởng đến SCTB và SCBKTT ở nhóm bệnh nhân dMMR. Ở nhóm bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn, bệnh nhân UTDD dMMR có đáp ứng kém và SCKB ngắn hơn mặc dù chưa đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,361$ và $0,124$ [49].

Mặc dù chưa xác định rõ tại sao UTDD dMMR hay MSI-H có tiên lượng tốt, các nghiên cứu đều cho thấy rằng các khối u thường biểu hiện các đặc điểm thuận lợi như mô học biệt hóa, dưới nhóm thể ruột, tình trạng khối u ít ác tính hơn, ít tần suất di căn hạch [67]. Giampieri R. cho rằng các khối u dMMR tiên lượng tốt hơn liên quan đến sự thâm nhập dồi dào các tế bào lympho được ghi nhận ở các khối u được cắt bỏ triệt căn, tiến triển tại chỗ, và điều này có lẽ làm giảm nguy cơ phát triển các vi di căn sau phẫu thuật [46].

Stolze T. (2023) ở Đức hồi cứu trên 223 bệnh nhân UTDD (với 10,3% UTDD dMMR) được phẫu thuật triệt căn, kết quả cho thấy nhóm dMMR được phẫu thuật mà không được hóa trị chu phẫu có sống còn tốt hơn nhóm có hóa trị với chỉ số nguy cơ $HR=0,36$, $p=0,03$, trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm tương tự ở bệnh nhân pMMR. Qua nghiên cứu tác giả nhấn mạnh hóa trị chu phẫu không có lợi ích với bệnh nhân UTDD dMMR ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn [120].

Marrelli D. ở Italy (2016) cho thấy tỷ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân dMMR là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với UTDD pMMR (67,7% so với 35%, $p<0,001$). Tác giả còn chứng minh rằng UTDD không phải tam vị thể ruột dMMR có SCTB tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với UTDD không phải tam vị thể ruột MSS/pMMR. Trong khi điều này không xảy ra đối với UTDD tam vị và thể lan tỏa. Tác giả cũng đề nghị nên phân tầng kết quả nghiên cứu theo vị trí giải phẫu khối u và đặc điểm mô bệnh học khi đánh giá đặc điểm sinh học phân tử (bao gồm cả MSI) ở bệnh nhân UTDD. Bên cạnh đó, tác giả cũng nhấn mạnh giá trị tiên lượng của dMMR chỉ có trong trường hợp UTDD thể không chế nhầy, giai đoạn II, III. Nghiên cứu cho thấy trên 80% bệnh nhân UTDD ở giai đoạn III có pMMR/MSS tử vong trong vòng 2 năm, trong khi tỷ lệ này là 30% ở bệnh nhân dMMR/MSI [89]. Điều này hoàn toàn phù hợp với nhận định của An J., khi cho thấy rằng bệnh nhân UTDD giai đoạn II, III có MSS/pMMR nhận được lợi ích từ hóa trị hỗ trợ có 5FU. Và khuyến cáo rằng MSI/dMMR có thể là một dấu ấn sinh học để lựa chọn những bệnh nhân đúng chỉ định hóa trị hỗ trợ dựa trên 5 FU sau phẫu thuật triệt căn [25].

- Vai trò tiên đoán đáp ứng liệu pháp miễn dịch tân bổ trợ

Các thử nghiệm lâm sàng pha II NEONIPIGA đang nghiên cứu vai trò của liệu pháp ức chế chốt kiểm chu phẫu ở bệnh nhân UTDD dMMR, đánh giá hiệu quả của liệu pháp miễn dịch chu phẫu (nivolumab kết hợp ipilimumab trước phẫu thuật và nivolumab sau phẫu thuật) trên 32 bệnh nhân UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật được. Kết quả cho thấy có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 29 trường hợp phẫu thuật triệt căn R0 trong đó có 17 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh (ypT0N0). Tại thời điểm kết thúc theo dõi (14,9 tháng), không ghi nhận trường hợp

nào tái phát hoặc tử vong. Kết luận rút ra từ nghiên cứu là liệu pháp miễn dịch với ipilimumab và nivolumab là an toàn và cho tỷ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh cao ở bệnh nhân UTDD và chỗ nối dạ dày thực quản cắt bỏ được [26].

1.5.2.3. Các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư dạ dày qua giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Tình trạng dMMR là yếu tố tiên đoán kém đáp ứng hóa trị nhưng thuận lợi với đáp ứng với liệu pháp miễn dịch cho UTDD di căn [68], [91].

- Vai trò dMMR trong tiên đoán đáp ứng hóa trị

Kubota (2020) khi phân tích tác động của các dưới nhóm phân tử lên hiệu quả của hóa trị và liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch trên 410 bệnh nhân UTDD di căn cho thấy nhóm bệnh nhân dMMR được hóa trị bước 1 có thời gian SCBKTT ngắn hơn có ý nghĩa với tỷ lệ nguy cơ HR 1,97; $p = 0,022$ [68]. Ngược lại với nhận định của Kubota (2020), Oh C.R. (2024) nghiên cứu vai trò của dMMR lên hiệu quả của hóa trị triệu chứng bước 1 với fluoripyrimidine kết hợp với platinum trên 543 bệnh nhân UTDD tái phát, quá khả năng phẫu thuật triệt căn trong đó 24 bệnh nhân (4,4%) là dMMR, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, SCBKTT và SCTB giữa 2 nhóm dMMR và pMMR, mặc dù tỷ lệ đáp ứng hóa trị nhóm dMMR thấp hơn so với nhóm pMMR (27.3% so với 34.3%). Bên cạnh đó, nhóm dMMR có xu hướng SCTB dài hơn so với nhóm pMMR (17,9 tháng so với 12,2 tháng, $p = 0.183$) [99].

- Vai trò dMMR trong tiên đoán đáp ứng liệu pháp miễn dịch

Mishima S. (2019) khi phân tích trên 80 bệnh nhân UTDD di căn được điều trị Nivolumab, tỷ lệ đáp ứng với chất ức chế chốt kiểm miễn dịch là cao có ý nghĩa ở nhóm UTDD có dMMR, bên cạnh EBV và PD-L1 dương tính. Sự không đồng nhất của tình trạng MMR liên quan đến sự kém đáp ứng liệu pháp miễn dịch [63], [91]. Kubota (2020) khi phân tích tác động của các dưới nhóm phân tử lên hiệu quả của hóa trị và liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch trên 410 bệnh nhân UTDD di căn cho thấy nhóm bệnh nhân dMMR được hóa trị bước 1 có thời gian SCBKTT ngắn hơn có ý nghĩa với tỷ lệ nguy cơ HR 1,97; $p = 0,022$. Nhóm bệnh nhân này khi điều trị bước 2 với liệu pháp miễn dịch cho kết quả SCBKTT dài hơn hẳn so với bệnh nhân được điều trị với hóa trị tiếp [68].

Tiên lượng sống còn tốt hơn ở nhóm bệnh nhân UTDD dMMR/MSI-H liên quan đến sự lan tràn nhiều tế bào lympho ghi nhận ở khối u dạ dày được cắt bỏ triệt căn, và điều này có thể làm suy giảm sự phát triển của các tổn thương vi di căn sau phẫu thuật. Ở UTDD dMMR, người ta thấy rằng các tế bào lympho lan tràn trong khối u tăng bộc lộ PD-1, cơ chế liên quan đến ức chế đáp ứng miễn dịch chống ung thư [129]. Liệu pháp ức chế chốt kiểm soát vào PD-1/PD-L1 phục hồi lại chức năng của hệ thống miễn dịch và là một lựa chọn điều trị cho UTDD dMMR giai đoạn di căn [68].

Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng pha 2 trên 61 bệnh nhân UTDD di căn được điều trị bước 2 với pembrolizumab, 7/61 bệnh nhân dMMR (11,5%), thời gian theo dõi là 16,2 tháng của tác giả Kim S. T. (2018) cho thấy kết quả ngoạn mục với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 85,7% ở nhóm dMMR, trong khi ở nhóm pMMR chỉ 18.0%. Đáng chú ý là tỷ lệ đáp ứng lâm sàng toàn bộ là 42,9% [66]. Với kết quả này, MSI/dMMR và EBV được chỉ định thường quy trong thực hành chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện tác giả. Qua nghiên cứu này, tác giả chỉ ra rằng có mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ PD-L1 và MSI-H/dMMR, gợi ý rằng dMMR là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho liệu pháp miễn dịch ở bệnh nhân UTDD di căn [46].

Về cơ chế của điều trị ức chế chốt kiểm soát miễn dịch, Li K. (2020) cho rằng có lẽ vì sự bộc lộ cao các dấu ấn phân tử tế bào T dương tính với CD8, gene *PD-L1* và INF γ (interferon- γ) ở bệnh nhân có dMMR/MSI [78].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 229 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là UTBM dạ dày trên các mẫu bệnh phẩm phẫu thuật, hoặc mẫu bệnh phẩm sinh thiết qua nội soi dạ dày tại bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 01/2021 đến 03/2024.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Được chẩn đoán xác định là UTBM dạ dày nguyên phát bằng xét nghiệm mô bệnh học.
- Có đầy đủ các khối nén chứa bệnh phẩm đủ để làm xét nghiệm HMMD.
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các UTDD tái phát, hoặc đã được điều trị hoá chất và xạ trị tiền phẫu.

2.1.3. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ trong quần thể như sau [94]:

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{p \times (1 - p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu. Z: hệ số tin cậy, giá trị $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, tương ứng với $\alpha = 0,05$.

p: tỷ lệ bệnh nhân UTDD có tình trạng dMMR theo các nghiên cứu gần đây (theo nghiên cứu của tác giả Hàn Quốc, nghiên cứu trên 156 bệnh nhân UTDD chưa được điều trị tại thời điểm ban đầu, phương pháp nghiên cứu là xác định tình trạng MMR bằng HMMD, kết quả chỉ ra rằng tỷ lệ dMMR là $p=0,109$. Với sự tương đồng về đối tượng và phương pháp nghiên cứu, hơn nữa là một nghiên cứu tại một quốc gia ở cùng châu lục, do đó chúng tôi chọn tỷ lệ dMMR trong nghiên cứu này để xác định cỡ mẫu) [75].

$$q = 1 - p, q = 0,891.$$

d: độ chính xác mong muốn là 0,05 tức là chấp nhận tỷ lệ thành công của kỹ thuật dao động từ 95% đến 100%.

Ước tính cỡ mẫu tối thiểu $n = 150$ bệnh nhân. Chúng tôi đã lấy mẫu trên 229 bệnh nhân.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca, tiền cứu, có theo dõi dọc.

Bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán UTDD sẽ được ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, các kết quả này sẽ được thu thập thông qua bộ công cụ do nghiên cứu viên xây dựng dựa trên các bảng phân loại và các nghiên cứu trước đây.

Sau đó, bệnh nhân sẽ được chỉ định xét nghiệm nhuộm HMMD các protein MMR.

Tiếp tục theo dõi bệnh nhân trong thời gian điều trị và kéo dài xuyên suốt ít nhất một năm tiếp theo. Điều tra viên sẽ ghi nhận:

- Các phương pháp đã điều trị
- Có xuất hiện tái phát, thời gian tái phát (nếu có) đối với bệnh nhân giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn
- Tình trạng đáp ứng hóa trị triệu chứng, thời điểm tử vong (nếu có), thời gian SCTB đối với bệnh nhân giai đoạn quá khả năng phẫu thuật triệt căn.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 7/2021 đến tháng 7/2024.

Thời gian thu thập các mẫu mô nghiên cứu: từ tháng 01/2021 đến tháng 03/2024.

2.2.3. Phương pháp thu thập số liệu

2.2.3.1. Phương tiện thu thập số liệu

- Phiếu điều tra riêng cho từng bệnh nhân.
- Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

2.2.3.2. Kỹ thuật thu thập số liệu

- Chọn điều tra viên: điều tra viên trực tiếp chính là nghiên cứu sinh
- Thời điểm thực hiện nghiên cứu: 7/2021
- Địa điểm tiến hành nghiên cứu: Bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế, Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.2.4. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Giải Phẫu Bệnh bệnh viện Trường Đại Học Y Dược Huế, Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.3. CÁC BIẾN SỐ VÀ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Các đặc điểm chung

- Tuổi: biến định lượng, đo bằng năm tuổi.

Chúng tôi chia thành các nhóm tuổi sau: từ 18 - < 40 tuổi, 40 - 60 tuổi, > 60 tuổi.

+ 18 - < 40 tuổi: nhóm UTDD ở người trẻ trưởng thành [77].

+ > 60 tuổi: người lớn tuổi theo quy định pháp luật Việt Nam.

- Giới: biến nhị phân gồm các giá trị nam, nữ.

- Chỉ số khối cơ thể BMI (của người châu Á) (kg/m^2): <18,5, 18,5- <25, ≥ 25

- Trạng thái hoạt động cơ thể (theo ECOG/ WHO): biến thứ hạng, ECOG 0, ECOG 1, ECOG 2, ECOG 3, ECOG 4, ECOG 5.

Bảng 2.1. Trạng thái hoạt động cơ thể (theo ECOG/ WHO)

Độ	Toàn trạng theo ECOG
0	Không hạn chế hoạt động
1	Hạn chế hoạt động gắng sức, vẫn đi lại và thực hiện các hoạt động hàng ngày
2	Có thể đi lại và tự chăm sóc bản thân, không thể lao động. Ngồi dậy và đi lại trên 50% thời gian trong ngày
3	Hạn chế trong tự chăm sóc bản thân, nằm trên giường trên 50% thời gian trong ngày
4	Hoàn toàn bất lực, không thể tự chăm sóc bản thân, nằm liệt giường
5	Tử vong

- Lý do vào viện:

+ Đau thượng vị

+ Sụt cân

+ Nôn hoặc buồn nôn

- + XHTH cao
- + Khối u vùng bụng
- + Hạch cổ
- + Nuốt nghẹn
- + Khác

Mỗi biến số là biến nhị phân gồm 2 giá trị có, không

2.3.2. Các đặc điểm lâm sàng

- Đau thượng vị
- Sụt cân
- Nôn, buồn nôn
- Xuất huyết tiêu hóa
- Khối u vùng bụng
- Nuốt nghẹn
- Báng
- Khác (đầy bụng, chậm tiêu, phù 2 chi dưới, vàng da, hạch thượng đòn, ...)

Mỗi biến số lâm sàng kể trên là một biến nhị phân, được đánh giá có hoặc không.

2.3.3. Các đặc điểm cận lâm sàng

- Nhóm máu: O, A, B, AB
- Hemoglobin: $< 10\text{g/l}$, $\geq 10\text{g/l}$
- Albumin: bình thường ($35 - 50\text{ g/L}$), giảm ($< 35\text{ g/L}$)
- Chất chỉ điểm khối u

CEA: Bình thường ($\leq 5\text{ ng/ml}$), tăng ($> 5\text{ ng/ml}$)

CA-19.9: Bình thường ($\leq 35\text{ UI/ml}$), tăng ($> 35\text{ UI/ml}$)

CA-72.4: Bình thường ($\leq 5\text{ UI/ml}$) tăng ($> 5\text{ UI/ml}$)

- Các biến số đại thể khối u (dựa vào nội soi dạ dày, chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học):

- + Số lượng u: 1 u, nhiều u (từ 2 u trở lên)
- + Vị trí khối u: tâm vị, không phải tâm vị.

- Tâm vị: bao gồm các khối u chỗ nối dạ dày thực quản Siewert típ II, típ III [45].

Siewert típ II, UTBM ở tâm vị tại vị trí chỗ nối dạ dày thực quản, với điểm trung tâm khối u nằm ở giữa vị trí 1 cm trên và 2 cm dưới chỗ nối dạ dày thực quản [21].

Siewert típ III, UTBM dưới tâm vị với khối u có điểm trung tâm khối u nằm ở giữa vị trí 2cm và 5cm dưới chỗ nối dạ dày thực quản [21]

- Không phải tâm vị: những khối u ở những vị trí còn lại của dạ dày, bao gồm các khối u tại đáy vị và dưới đáy vị dạ dày [45]

+ Kích thước khối u: $>5\text{cm}$ và $\leq 5\text{cm}$ (Zu H. và cộng sự đã chứng minh kích thước khối u dạ dày là yếu tố tiên lượng độc lập cho UTDD tiến triển với ngưỡng giá trị là 5cm [142])

+ Đại thể: Dạng 0 (UTDD sớm), sùi, loét, loét thâm nhiễm, thâm nhiễm

2.3.4. Phân giai đoạn bệnh

Xếp theo giai đoạn T, N, M theo AJCC phiên bản thứ 8, năm 2017

Bao gồm các biến số

- Mức độ xâm lấn u T: Tis, T1, T2, T3, T4

- Di căn hạch vùng N: có hoặc không

- Di căn xa: có hoặc không

- Giai đoạn: 0, I, II, III, IV

Ở bệnh nhân được phẫu thuật, biến số T, N được đánh giá theo kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật. M được đánh giá dựa trên kết quả khám lâm sàng và CT scan ngực-bụng-chậu có thuốc, MRI gan trong một số trường hợp nghi ngờ và đánh giá của phẫu thuật viên khi phẫu thuật.

Ở bệnh nhân không phẫu thuật, biến số T, N được xác định dựa vào CT scan bụng, siêu âm nội soi dạ dày (nếu có). Tiêu chuẩn chẩn đoán hạch ác tính trên CTscan gồm có đường kính trục ngắn 6-8mm với các hạch quanh dạ dày, hình tròn, hoại tử trung tâm, mất mỡ ở rốn hạch, tăng ngấm thuốc hoặc ngấm thuốc không đồng nhất [81]. Biến số M được đánh giá trên kết quả khám lâm sàng, CT scan ngực-bụng-chậu có thuốc.

Bảng 2.2. Phân giai đoạn ung thư dạ dày theo T.N.M của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ 2017

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N0	M0
IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1, N2	M0
IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

- Số lượng cơ quan di căn xa : 1 cơ quan, từ 2 cơ quan trở lên.
- Cơ quan di căn xa: hạch sau tụy, hạch động mạch chủ bụng, phúc mạc, gan, phổi, xương, não, buồng trứng, khác. Mỗi biến số gồm 2 giá trị có và không.

2.3.5. Các đặc điểm về giải phẫu bệnh

Tất cả các trường hợp đều được nghiên cứu dựa trên các tiêu bản cắt từ khối paraffin với các bệnh phẩm đã được cố định bằng formol trung tính 10%, xử lý theo quy trình mô học thông thường và đều được chẩn đoán là UTBM dạ dày dựa trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin - Eosin.

Loại mẫu mô: được chia làm 2 giá trị là mẫu mô sinh thiết và mẫu mô phẫu thuật. Mẫu mô phẫu thuật được thu thập từ mẫu mô phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn hoặc phẫu thuật cắt dạ dày triệu chứng.

Đọc kết quả và phân loại mô bệnh học theo Lauren 1965 và WHO 2019, phân loại Lauren được điều chỉnh theo vị trí và đặc điểm chế nhầy

Bảng 2.3. Phân loại mô bệnh học theo Lauren 1965 và Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019 [50],[69], [133].

Lauren (1965)	WHO (2019)
Thể ruột	Nhú ống, biệt hóa tốt ống, biệt hoá trung bình
Thể không xác định	ống, biệt hóa kém (dạng đặc)
Thể lan tỏa	Kém kết dính, UTBM tế bào nhẵn Kém kết dính, và những dạng tế bào khác
Ruột/Lan tỏa/ không xác định	Thể nhầy
Không xác định	Hỗn hợp
Không xác định	Thể đặc biệt UTBM tuyến vảy UTBM vảy UTBM không biệt hóa UTBM với mô đệm lympho UTBM tuyến gan UTBM với biệt hóa nguyên bào ruột UTBM tuyến đáy vị UTBM tuyến dạng vi nhú

Phân loại Lauren điều chỉnh theo vị trí khối u (The Tumour Location-Modified Laurén Classification: MLC) [35]

- Thể không lan tỏa/ tâm vị: khi >80% thể tích khối u ở vùng tâm vị dạ dày.
- Thể không lan tỏa/ không phải tâm vị: khi thể tích khối u nằm ở phần xa dạ dày, thường là giữa thân vị đến cuối tâm vị
- Thể lan tỏa: khối u nằm bất cứ nơi đâu ở dạ dày, có thể là thể lan tỏa hoặc thể hỗn hợp theo phân loại của Lauren.

Đặc điểm chế nhầy

UTBM có hình thái chế nhầy bao gồm UTBM tế bào nhẵn và UTBM chế nhầy [132].

Gồm 4 nhóm biến số bao gồm chế nhầy/không lan tỏa, chế nhầy/lan tỏa, không chế nhầy/không lan tỏa và không chế nhầy/lan tỏa.

Độ ác tính: chia làm 2 giá trị độ ác tính cao và độ ác tính thấp [79]

- UTBM dạ dày có độ ác tính thấp bao gồm UTBM tuyến ống biệt hóa tốt, trung bình và UTBM thể nhú.
- UTBM dạ dày có độ ác tính cao bao gồm UTBM tế bào nhẵn, UTBM tuyến chế nhầy, UTBM tuyến ống biệt hóa kém, UTBM không biệt hóa.

2.3.6. Tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

2.3.6.1. Tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Biến nhị phân, gồm các giá trị

- dMMR: mất bộc lộ ít nhất 1 trong các protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.
- pMMR: bộc lộ đầy đủ các protein MMR

2.3.6.2. Tình trạng bộc lộ từng loại protein sửa chữa ghép cặp sai

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2: âm tính hoặc dương tính

2.3.6.3. Phương pháp nghiên cứu

Nhuộm HMMD với kỹ thuật miễn dịch enzyme gián tiếp, bộ kit phát hiện màu Ultra View DAB của hãng Roche trên máy Ventana BenchMark GX, số Seri 816499.

Tất cả các KT thử nhất dùng trong nghiên cứu này đều là KT đơn dòng của hãng Ventana.

Bảng 2.4. Các kháng thể sử dụng trong nghiên cứu

Tên kháng thể	Hãng sản xuất
MLH1(M1)	VENTANA
MSH2 (G219-1129)	VENTANA
PMS2(A16-4)	VENTANA
MSH6 (SP93)	VENTANA

**Hình 2.1.** Hệ thống máy Ventana BenchMark GX tại khoa Giải Phẫu Bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế**2.3.6.4. Quy trình xử lý tiêu bản hoá mô miễn dịch**

Quy trình xử lý tiêu bản hoá mô miễn dịch theo các bước sau:

Chuẩn bị tiêu bản:

- Mẫu mô phải được cố định 6-48 giờ trong formol 10% trung tính.
- Dùng tiêu bản tích điện dương Super Frosted (Shandon) giúp tăng độ bám dính của mô nên trong quá trình nhuộm máy, mô không bị trôi.

- Làm khô tiêu bản và chắc chắn rằng mẫu mô đã được lấy hết nước.
- Sấy tiêu bản ở 56°C ít nhất 30 phút trước khi nhuộm.

Vật liệu dùng trong quy trình:

- Tiêu bản Super Frosted
- Xylene, cồn 70%, cồn tuyệt đối
- Nước khử ion hóa
- Nhãn mã vạch
- Bộ kit phát hiện UltraView DAB (Ventana)
- Dung dịch Cover Slip ® (Ventana)
- EZ Prep (Ventana)
- Dung dịch Cell Conditioning 1(Ventana)
- Reaction Buffer (Ventana)
- Hematoxylin II (Ventana)
- Bluing reagent (Ventana)
- Lamen

Nhuộm tiêu bản: Nhuộm trên máy BenchMark, Ventana của hãng Roche, thời gian toàn bộ khoảng 6 giờ.

Các bước sau nhuộm:

- Rửa tiêu bản với xà phòng 30 giây để loại bỏ dung dịch Cover Slip
- Rửa tiêu bản với nước khử ion để chắc chắn rằng loại bỏ hết xà phòng
- Rửa tiêu bản với cồn 70%, sau đó cồn 100% để loại bỏ nước
- Rửa tiêu bản với Xylene
- Để khô tiêu bản trong không khí
- Dán lamen
- Đọc kết quả dưới kính hiển vi quang học.

2.3.6.5. Điều kiện đọc kết quả

+ Có tiêu bản chứng âm (trong quá trình nhuộm bỏ qua giai đoạn phủ KT thứ nhất) và chứng dương (nhuộm kèm với tiêu bản mô đã biết chắc chắn là dương tính), có thể dùng chứng dương ngay trong tiêu bản nhuộm, được gọi là chứng nội.

- + Phải đối chiếu với tiêu bản nhuộm HE để biết vùng cần đọc kết quả là vùng nào.
- + Biết rõ vị trí KN cần xác định là ở nhân tế bào.

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn tiêu bản có giá trị để đánh giá trạng thái bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai [110]

Thể hiện lâm sàng	Mẫu nhuộm
Có giá trị	1. Tiêu bản H&E có ≥ 50 tế bào u độc lập 2. Tiêu bản chứng âm được chấp nhận 3. Hình thái học chấp nhận được 4. Nền chấp nhận được 5. Chứng nội dương nhuộm nhân rõ ràng
Không có giá trị	1. Tiêu bản H&E có < 50 tế bào u độc lập 2. Tiêu bản chứng âm không được chấp nhận 3. Hình thái học không chấp nhận được 4. Nền không chấp nhận được 5. Chứng nội dương không nhuộm nhân rõ ràng 6. Sự diễn giải là không khả thi do mất mô, không có tế bào u.

2.3.6.6. Cách đọc kết quả

Bảng 2.6. Cách diễn giải kết quả hóa mô miễn dịch của sự biểu hiện protein sửa chữa ghép cặp sai [109]

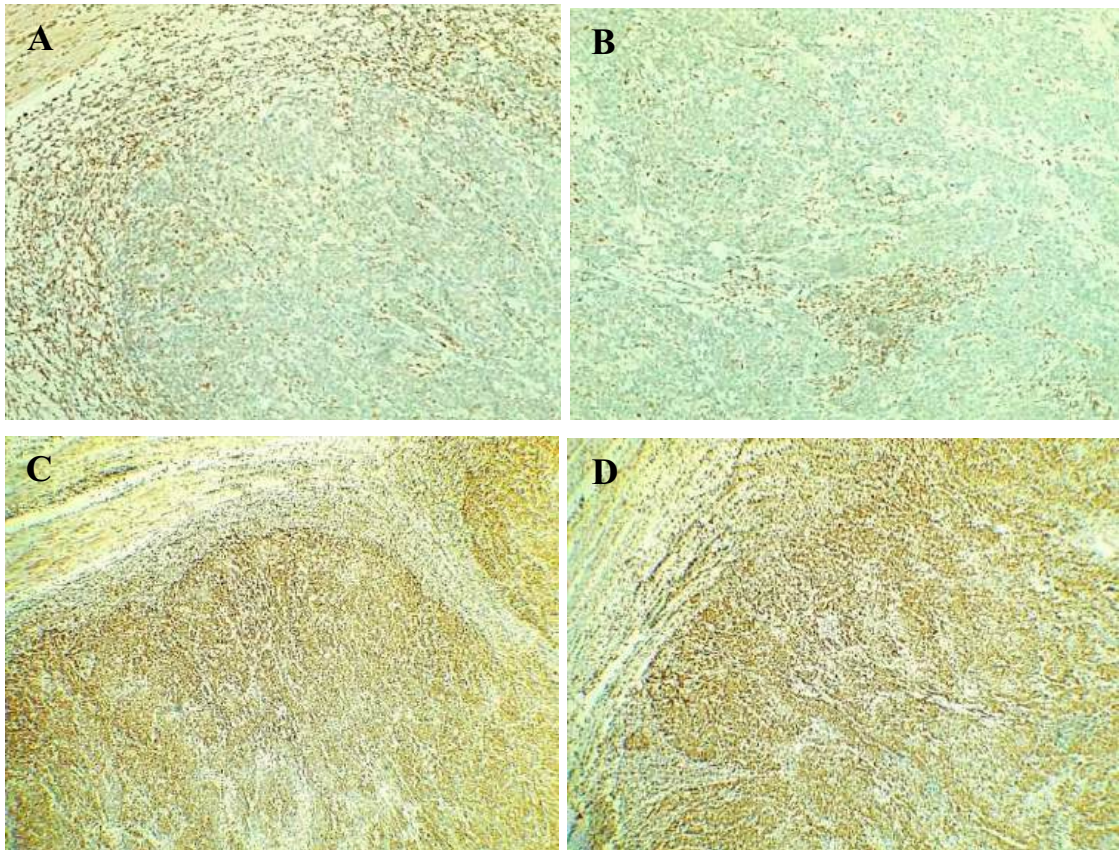
MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Chẩn đoán
+	+	+	+	pMMR
-	-	+	+	dMMR
+	-	+	+	
+	+	-	-	
+	+	+	-	
-	+	-	+	Làm lại HMMD
-	+	+	-	
+	-	-	+	
+	-	+	-	
-	+	+	-	
-	+	+	+	dMMR
+	+	-	+	
-	-	-	-	
Bộc lộ bình thường +, Mất bộc lộ -				

Trong các mẫu mô nghiên cứu, không có trường hợp nào phải làm lại HMMD vì khó diễn giải kết quả về mặt sinh học.

Mất bộc lộ protein MMR được xác định khi không có bất kỳ tế bào biểu mô ác tính nào nhuộm nhân trong khi nội chứng dương chấp nhận được. Bộc lộ bình thường được xác định khi có hiện diện nhuộm nhân ở các tế bào ác tính bất chấp cường độ và tỷ lệ [44], [118]. dMMR được xác định khi mất bộc lộ ít nhất một trong các protein MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Khi các protein MMR bộc lộ đầy đủ, thì kết quả là pMMR.

2.3.6.7. Kiểm tra sai lệch kết quả

Các mẫu bệnh phẩm được xử lý và nhuộm nghiêm ngặt theo quy trình. Các tiêu bản chỉ được đọc khi đã thỏa mãn các điều kiện đã ghi rõ trong bảng 2.5. Kết quả chỉ được duyệt khi có sự đồng thuận của 2 người trở lên.



Hình 2.2. Hóa mô miễn dịch cho các protein sửa chữa ghép cặp sai trong trường hợp ung thư dạ dày thiếu hụt bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai (B 22.10817 - Bệnh nhân Võ Phước H.)

HMMD nhuộm MLH1 (A), PMS2 (B), MSH2 (C), và MSH6 (D), MLH1 và PMS2 mất biểu hiện ở tế bào u, trong khi mô đệm bộc lộ ở nhân (A,B). Trái lại, các tế bào u vẫn còn bộc lộ MSH2 và MSH6 (C,D).

2.3.7. Đặc điểm điều trị

2.3.7.1. Phương pháp điều trị

Toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu sẽ được chia làm hai nhóm, nhóm có thể phẫu thuật triệt căn và nhóm không có khả năng phẫu thuật triệt căn.

UTDD được xem là quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn bao gồm [96]:

- Có bằng chứng di căn phúc mạc
- Di căn xa
- Tiến triển tại vùng: bao quanh hoặc xâm lấn các cấu trúc mạch máu chính ngoại trừ mạch máu của lách.

Đối với UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

- Phẫu thuật triệt căn: biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không.

Phẫu thuật triệt căn được thực hiện với kỹ thuật cắt dạ dày bán phần hoặc toàn bộ và nạo vét hạch D2.

- Chỉ định điều trị hỗ trợ: biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không. Những bệnh nhân UTDD có chỉ định điều trị hỗ trợ bao gồm

+ UTDD có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là từ T3 trở lên hoặc có di căn hạch vùng.

+ UTDD có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là T2N0 trong trường hợp nguy cơ cao (độ ác tính cao, xâm lấn mạch bạch huyết, thần kinh, <50 tuổi, và bệnh nhân không phẫu thuật D2).

- Hóa trị trước mổ: biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không.

Phác đồ hóa trị trước mổ trong nghiên cứu

Phác đồ Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine

Epirubicin	50mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	130mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	625mg/ m ² da, uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21
Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ trước mổ	

- Hóa xạ trị đồng thời hỗ trợ: biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không.

+ Xạ trị vào giường u và hạch vùng 45Gy, phân liều 1,8Gy/ngày x 25 ngày, 5 ngày/tuần.

+ Uống Capecitabine, liều 1250mg/ m² da/ngày chia 2 lần x 25 ngày cùng lúc với xạ trị

- Hóa trị bổ trợ: biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không.

Phác đồ hóa trị bổ trợ trong nghiên cứu

Phác đồ Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine

Epirubicin 50mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin 130mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 625mg/m² da, uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ.

Phác đồ Oxaliplatin/Capecitabine

Oxaliplatin 130g/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabine 1000-1250 mg/m² da, uống x 2 lần/ ngày 1-14

Chu kỳ 3 tuần x 8 chu kỳ

Phác đồ Oxaliplatin/5FU

Oxaliplatin 85mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 400mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 400mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 1.200mg/m² da, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ ngày 1, 2.

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ Irinotecan

Irinotecan 150-180mg/ m² truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 14 ngày

Phác đồ Capecitabine

Capecitabine 1000-1250mg/m² da, uống x 2 lần/ ngày 1-14

Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ.

Đối với UTDD quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

- Hóa trị triệu chứng: biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không.
- + Phác đồ hóa trị triệu chứng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Phác đồ Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabine (EOX)

Epirubicin	50mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Oxaliplatin	130mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	625mg/m ² da, uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày.

Phác đồ Docetaxel/Cisplatin/Capecitabine (DCX)

Docetaxel	75mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Cisplatin	75mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	650mg/m ² da, uống 2 lần/ ngày, ngày 1-21

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ Oxaliplatin/Capecitabine (CAPOX)

Oxaliplatin	30mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Capecitabine	1000-1250mg/m ² da, uống x 2 lần/ ngày 1-14

Chu kỳ 3 tuần

Phác đồ Cisplatin/5FU

Cisplatin	75-80 mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
5-FU	750-1.000mg/m ² da, truyền tĩnh mạch liên tục 24 giờ ngày 1-4

Chu kỳ 28 ngày.

Phác đồ Docetaxel

Docetaxel	75-100mg/m ² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
-----------	---

Chu kỳ 21 ngày

Phác đồ Capecitabine

Capecitabine	1000-1250mg/ m ² da uống x 2 lần/ ngày 1-14
--------------	--

Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ.

- Phẫu trị triệu chứng: mỗi biến số là biến nhị phân với 2 giá trị là có hoặc không.

Phẫu thuật triệu chứng trong nghiên cứu bao gồm phẫu thuật cắt dạ dày triệu chứng, phẫu thuật nối vị tràng, phẫu thuật mở thông dạ dày, hồng tràng nuôi ăn...

2.3.7.2. Đáp ứng điều trị

- Đối với UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn (bệnh nhân được theo dõi ít nhất 1 năm sau phẫu thuật)

+ Tái phát: biến nhị phân với giá trị có hoặc không.

Bệnh nhân được theo dõi 3 tháng/lần bằng khám lâm sàng, siêu âm bụng và Xq phổi thẳng; nội soi dạ dày, CT scan ngực-bụng-chậu có thuốc 6 tháng/lần.

+ Vị trí tái phát: bao gồm các giá trị

Tại chỗ: tại vị trí miệng nối

Tại vùng: các hạch vùng của UTDD

Di căn xa

+ Thời gian SCKB: biến định lượng, tính bằng tháng. Thời gian SCKB là thời gian tính từ lúc bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn đến lúc tái phát hoặc ngày tổng kết số liệu (các trường hợp không tái phát)

- Đối với UTDD quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với hóa trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Bệnh nhân được đánh giá sau mỗi 2-3 chu kỳ hóa trị với các phương tiện khám lâm sàng, siêu âm ổ bụng, Xq phổi thẳng, nội soi dạ dày và CTscan ngực bụng chậu có thuốc.

Bảng 2.7. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với bướu đặc RECIST 1.1 [43]

Đánh giá	RECIST 1.1
CR (Complete Response) Đáp ứng hoàn toàn	Biến mất toàn bộ tổn thương đích và giảm đường kính ngắn các hạch di căn xuống ≤ 10 mm
PR (Partial Response) Đáp ứng một phần	Giảm $\geq 30\%$ tổng đường kính lớn nhất của tổn thương đích so với ban đầu
PD (Progressive Disease) Bệnh tiến triển	Tăng $\geq 20\%$ hoặc ít nhất 5 mm tổng đường kính lớn nhất của tổn thương đích so với kích thước nhỏ nhất của tổng đường kính lớn nhất ghi nhận được. Hoặc xuất hiện tổn thương mới, cả những tổn thương phát hiện bằng PET.
SD (Stable Disease) Bệnh ổn định	Không có các tiêu chuẩn của PR và PD

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định.

+ Thời gian SCTB: biến định lượng, tính bằng tháng. Thời gian SCTB là thời gian tính từ lúc bệnh nhân được chẩn đoán bệnh đến lúc tử vong hoặc đến thời điểm ngừng thu thập thông tin (các trường hợp còn sống)

2.4. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 21.0.

- Mô tả dữ liệu

+ Biến số định tính: tính số trường hợp (n), tỷ lệ phần trăm (%) làm tròn đến 1 chữ số sau dấu phẩy.

+ Biến số định lượng: trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất (min), giá trị lớn nhất (max).

- Kiểm định so sánh:

+ Sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

+ Đối với các biến số có mối liên quan được chứng minh qua test so sánh χ^2 , phân tích hồi quy đơn biến Logistics được sử dụng để đánh giá khả năng xuất hiện của biến số.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

- Biến số thay đổi theo thời gian (thời gian SCTB) được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier, mối tương quan được kiểm định bằng Log-rank test. Phép kiểm định có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

- Sử dụng mô hình hồi quy Cox để xác định các yếu tố tiên lượng với thời gian SCKB của bệnh nhân UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn.

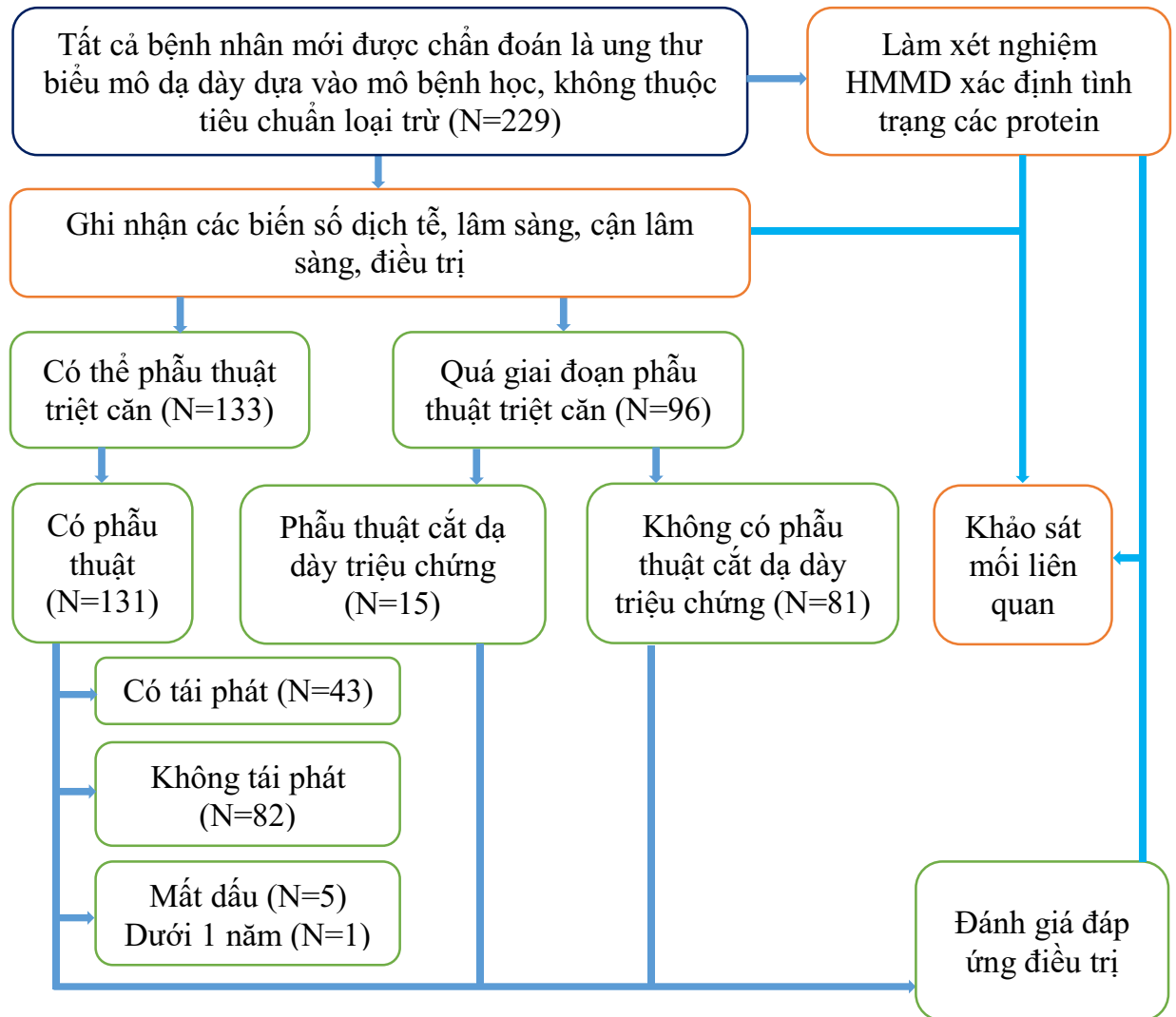
2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên tinh thần tôn trọng bí mật riêng tư của đối tượng nghiên cứu. Bên cạnh đó, can thiệp xét nghiệm trên mẫu bệnh phẩm được sử dụng để chẩn đoán cho bệnh nhân, không can thiệp trực tiếp trên bệnh nhân. Tất cả thông tin của người tham gia nghiên cứu được xử lý và công bố dưới hình thức số liệu, không nêu danh cá nhân.

Đề tài được thực hiện vì mục đích nâng cao sức khỏe cộng đồng, phát triển y học, tuyệt đối không vì mục đích cá nhân mà lấy bệnh nhân làm thử nghiệm.

Nghiên cứu được Hội đồng Y Đức trong Nghiên cứu Y sinh của Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế phê duyệt (Số phê duyệt: H2021/441).

2.6. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Hình 2.3. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 229 bệnh nhân UTDD được điều trị tại bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, và Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 01/2021 đến tháng 3/2024, chúng tôi xin đưa ra một số kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỮA CHỮA GHÉP CẠP SAI

3.1.1. Đặc điểm chung

3.1.1.1. Tuổi, giới

Bảng 3.1. Tuổi, giới (n=229)

Đặc điểm		n	%
Tuổi	<40	10	4,4
	40-60	80	34,9
	> 60	139	60,7
	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	64 $\pm$ 12,9 (22-97)	
Giới	Nam	161	70,3
	Nữ	68	29,7
	Nam/nữ	2,4	

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 64 $\pm$ 12,9, tuổi nhỏ nhất 22, lớn nhất là 97 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là >60 tuổi chiếm tỷ lệ 60,7%. Bệnh gặp cả hai giới, nam chiếm đa số với 70,3%, nữ chiếm tỷ lệ thấp hơn với 29,7%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,4.

3.1.1.2. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.2. Đặc điểm bệnh nhân (n=229)

Đặc điểm bệnh nhân (n=229)		n	%
Loại mẫu mô	Sinh thiết	85	37,1
	Phẫu thuật ¹	144	62,9
BMI	<18,5	66	28,8
	18,5- <25	159	69,4
	≥ 25	4	1,7
Trạng thái hoạt động cơ thể	ECOG 0	117	51,1
	ECOG 1	102	44,5
	ECOG 2	10	4,4
Lý do vào viện	Đau thượng vị	176	76,9
	Sụt cân	4	1,7
	Nôn hoặc buồn nôn	8	3,5
	XHTH cao	22	9,6
	Khối u vùng bụng	1	0,4
	Hạch cổ	1	0,4
	Nuốt nghẹn	8	3,5
	Khác	25	10,9

¹: Trong 144 mẫu mô phẫu thuật, có 129 mẫu mô từ bệnh phẩm cắt dạ dày triệt căn (2 trường hợp cắt dạ dày triệt căn sau hóa trị tiền phẫu thì HMMD được thực hiện trên mẫu mô sinh thiết u dạ dày trước phẫu thuật), 15 mẫu mô từ bệnh phẩm cắt dạ dày triệu chứng.

Nhận xét: Mẫu mô phẫu thuật chiếm đa số với tỷ lệ 62,9%. 69,4% dân số mẫu có BMI 18,5- <25. Bệnh nhân có trạng thái hoạt động cơ thể ECOG 0, 1 chiếm 95,6%. Đau thượng vị là triệu chứng làm bệnh nhân nhập viện nhiều nhất với tỷ lệ xuất hiện là 76,9%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng (n=229)

Đặc điểm lâm sàng	n	%
Đau thượng vị	212	92,6
Sụt cân	54	23,6
Nôn, buồn nôn	60	26,2
XHTH	50	21,8
U vùng bụng	12	5,2
Nuốt nghẹn	10	4,4
Bảng	6	2,6
Khác	78	34,1

Nhận xét: Đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất với tỷ lệ 92,6%. Các triệu chứng thường gặp khác như sụt cân, nôn hoặc buồn nôn, xuất huyết tiêu hóa... chiếm tỷ lệ thấp hơn dưới 30%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.1.3.1. Đặc điểm hóa sinh, huyết học

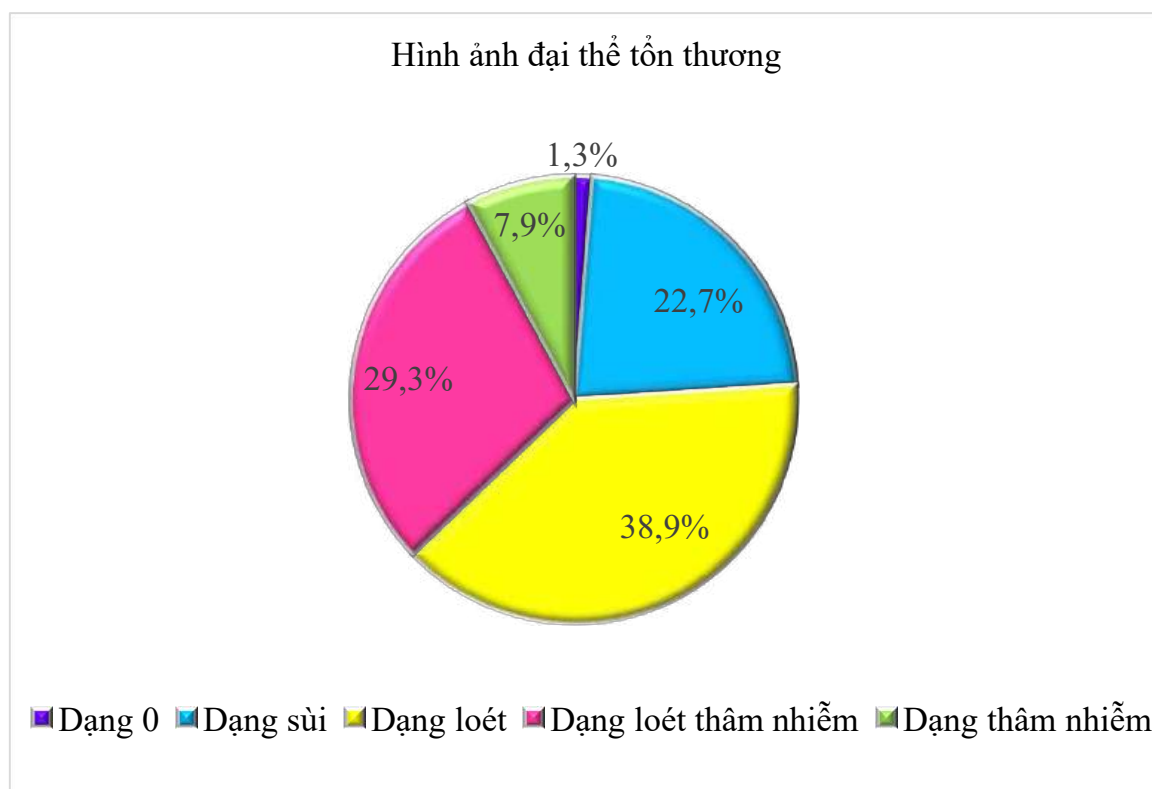
Bảng 3.4. Đặc điểm hóa sinh, huyết học

Đặc điểm		n	%
Nhóm máu (n=205)	O	79	38,5
	A	60	29,3
	B	52	25,4
	AB	14	6,8
Hemoglobin <10 g/dL (n=229)		67	29,3
Albumin huyết thanh (n=183)	35 -50 g/L	107	58,5
	< 35 g/L	76	41,5
Chất chỉ điểm khối u	CEA tăng >5 ng/ml (n=108)	45	41,7
	CA-19.9 tăng >35 UI/ml (n=51)	15	29,4
	CA-72.4 tăng >5 UI/ml (n=99)	26	26,3

Có 108 bệnh nhân được làm xét nghiệm chất chỉ điểm sinh học khối u CEA, 51 bệnh nhân được làm xét nghiệm CA-19.9 và 99 bệnh nhân được làm CA-72.4.

Nhận xét: Nhóm máu O là thường gặp nhất ở bệnh nhân UTDD với tỷ lệ 38,5%. Có 29,3% bệnh nhân có thiếu máu tại thời điểm chẩn đoán. 41,5% bệnh nhân có giảm albumin máu. Ở những bệnh nhân có chỉ định các xét nghiệm liên quan đến chất chỉ điểm khối u, dưới 50% nhóm bệnh nhân có tăng các chất chỉ điểm này.

3.1.3.2. Hình ảnh đại thể tổn thương (nội soi+mô bệnh học)



Biểu đồ 3.1. Hình ảnh đại thể tổn thương

Nhận xét: Chỉ có 3 bệnh nhân (1,3%) có hình ảnh đại thể dạng 0 (là dạng đại thể của UTDD giai đoạn sớm). Gần 99% trường hợp hình ảnh đại thể của tổn thương là hình ảnh của UTDD giai đoạn tiến triển với dạng loét là phổ biến nhất với tỷ lệ 38,9%, theo sau đó là dạng loét thâm nhiễm 29,3% và dạng sùi 22,7%. Dạng thâm nhiễm ít gặp nhất với tỷ lệ 7,9%.

3.1.3.3. Các đặc điểm đại thể khối u khác

Bảng 3.5. Các đặc điểm đại thể khối u khác (Nội soi, chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học)

Đặc điểm đại thể (n=229)		n	%
Vị trí	Tâm vị	22	9,6
	Không phải tâm vị	207	90,4
Kích thước (n=223) ¹	>5cm	81	36,3
	≤5cm	142	63,7
Số lượng u	1	209	91,3
	Nhiều u	20	8,7

¹: có 6 trường hợp không có bằng chứng kích thước khối u

Nhận xét: Hầu hết khối u ở vị trí không phải tâm vị dạ dày với tỷ lệ 90,4%, chỉ có 9,6% khối u ở vị trí tâm vị dạ dày. Khối u có kích thước ≤5cm chiếm tỷ lệ 63,7%. Trên 90% bệnh nhân có 1 u được khảo sát tại thời điểm chẩn đoán.

3.1.3.4. Đặc điểm vi thể khối u

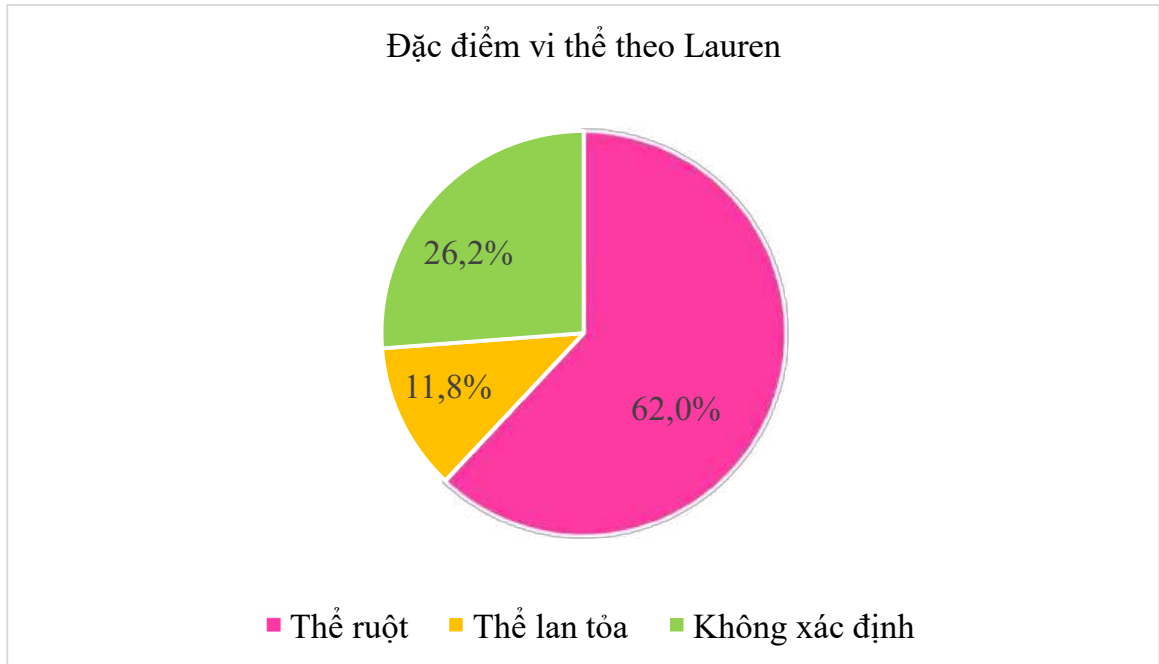
Đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới

Bảng 3.6. Đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới 2019

Vi thể theo WHO	n	%
Tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình)	117	51,1
Tuyến nhú	4	1,7
Tuyến chế nhầy	26	11,4
Tuyến ống biệt hóa kém	52	22,7
Tế bào nhẵn	19	8,3
Kém kết dính	4	1,7
Đặc biệt	7	3,1
Tổng	229	100

Nhận xét: UTBM tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình) (51,1%) là hình thái mô học thường gặp nhất khi phân nhóm vi thể theo phân loại của WHO. Theo sau đó là UTBM tuyến ống biệt hóa kém chiếm tỷ lệ 22,7%, UTBM tuyến chế nhầy 11,4%. UTBM tế bào nhẵn và UTBM kém kết dính là ít gặp chiếm tỷ lệ lần lượt là 8,3% và 1,7%.

Vi thể theo Lauren



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm vi thể theo Lauren

Nhận xét: Theo phân loại Lauren, thể ruột chiếm ưu thế với tỷ lệ 62,0%. Thể lan tỏa là ít gặp nhất với tỷ lệ 11,8%.

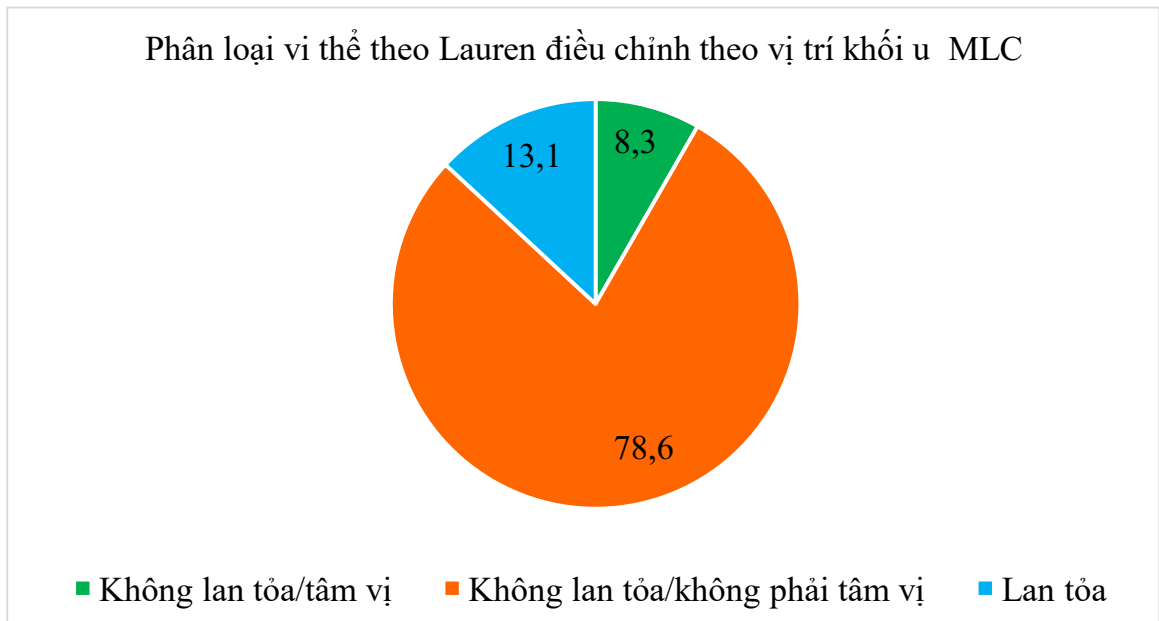
Đặc điểm vi thể theo khả năng chế nhầy

Bảng 3.7. Đặc điểm vi thể theo khả năng chế nhầy

Khả năng chế nhầy	n	%
Có chế nhầy/không lan tỏa	21	9,2
Có chế nhầy/lan tỏa	26	11,4
Không chế nhầy/không lan tỏa	178	77,7
Không chế nhầy/lan tỏa	4	1,7
Tổng	229	100

Nhận xét: Đa số khối u có hình thái vi thể nổi trội là không chế nhầy (79,4%), trong đó dưới nhóm không chế nhầy/không lan tỏa chiếm chủ yếu với tỷ lệ 77,7%. UTDD có hình thái chế nhầy chiếm tỷ lệ thấp hơn 20,6% với dưới nhóm có chế nhầy/không lan tỏa là thường gặp hơn so với dưới nhóm có chế nhầy/lan tỏa (11,4% so với 9,2%).

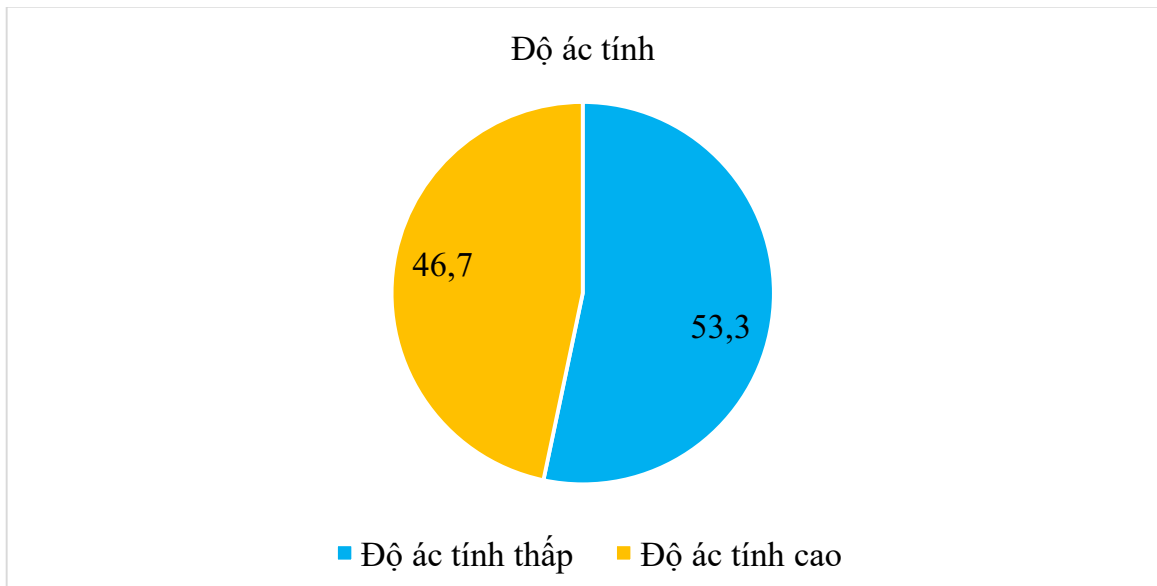
Đặc điểm vi thể theo Lauren điều chỉnh theo vị trí khối u (MLC)



Biểu đồ 3.3. *Đặc điểm vi thể theo Lauren điều chỉnh theo vị trí khối u (MLC)*

Nhận xét: Không lan tỏa/không phải tâm vị là dưới nhóm gặp phổ biến nhất trong phân loại MLC với tỷ lệ 78,6%. Nhóm không lan tỏa/tâm vị ít gặp nhất với tỷ lệ 8,3%.

Độ ác tính



Biểu đồ 3.4. *Độ ác tính*

Nhận xét: Nhóm độ ác tính thấp chiếm tỷ lệ 53,3%, cao hơn so với nhóm độ ác tính cao là 46,7%. Tỷ lệ nhóm độ ác tính thấp/độ ác tính cao là 1,14.

3.1.3.5. Đặc điểm phân giai đoạn

Phân giai đoạn theo T, N, M

Bảng 3.8. Đặc điểm phân giai đoạn

Đặc điểm giai đoạn		n	%
Mức độ xâm lấn T ¹ n=224	Tis	2	0,9
	T1	19	8,5
	T2	35	15,6
	T3	62	27,7
	T4	106	47,3
Di căn hạch vùng ² n=224	Có	140	62,5
	Không	84	37,5
Di căn xa n=229	Có	91	39,7
	Không	138	60,3
Số cơ quan di căn n=91	1 cơ quan	34	37,4
	Từ 2 cơ quan trở lên	57	62,6
Giai đoạn n=229	0	2	0,9
	I	37	16,2
	II	49	21,4
	III	50	21,8
	IV	91	39,7

¹: Có 5 trường hợp không đủ bằng chứng đánh giá T

²: Có 5 trường hợp không đủ bằng chứng đánh giá có sự di căn của hạch vùng

Nhận xét: Đa số u nguyên phát đã xâm lấn đến T3 và T4 với tỷ lệ 75%. Có 62,5% bệnh nhân đã di căn hạch vùng và 39,7% trường hợp đã di căn xa. Trong số các bệnh di căn xa, đa số bệnh nhân có di căn từ 2 cơ quan trở lên (62,6%). Bệnh nhân ở giai đoạn 0, I, II và III có xu hướng phân bố tăng dần với tỷ lệ lần lượt là 0,9%, 16,2%, 21,4% và 21,8%. Bệnh nhân ở giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,7%.

*Vị trí di căn xa***Bảng 3.9.** *Vị trí di căn xa (n=91)*

Vị trí di căn xa	n	%
Hạch sau tụy	19	20,9
Hạch động mạch chủ bụng	18	19,8
Phúc mạc	46	50,5
Gan	38	41,8
Phổi	16	17,6
Não	2	2,2
Xương	9	9,9
Buồng trứng	4	4,4
Khác	15	16,5

Nhận xét: Phúc mạc là vị trí di căn xa thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 50,5%. Các vị trí thường gặp khác là gan 41,8%, hạch sau tụy 20,9% và phổi 17,6%.

3.1.4. Đặc điểm điều trị**3.1.4.1. Đặc điểm điều trị ở bệnh nhân giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn**

Có 133/229 bệnh nhân ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn chiếm tỷ lệ 58,1%

Bảng 3.10. *Đặc điểm điều trị bệnh nhân giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn*

Đặc điểm điều trị		n	%
Phẫu thuật triệt căn (n=133)	Có	131	98,5
	Không ¹	2	1,5
Chỉ định điều trị bổ trợ (n=131)	Có	106	80,2
	Không	26	19,8
Hóa trị trước mổ (n=106)	Có	2	1,9
	Không	104	98,1
Hóa xạ trị đồng thời bổ trợ (n=106)	Có	23	21,7
	Không	83	78,3
Hóa trị bổ trợ (n=106)	Có	40	37,7
	Không	66	62,3

¹: Bệnh nhân từ chối phẫu thuật

Nhận xét: Có 131/133 (98,5%) bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định điều trị hỗ trợ là 80,2%. Ở 106 bệnh nhân có chỉ định điều trị hỗ trợ, có 40/106 bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ chiếm tỷ lệ 37,7%; tỷ lệ bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn là 21,7%. Chỉ có 1,9% bệnh nhân được hóa trị trước phẫu thuật.

3.1.4.2. Đặc điểm điều trị ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Bảng 3.11. Đặc điểm điều trị ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn (n=96)

Đặc điểm điều trị					n	%
Hóa trị triệu chứng	Có	Phác đồ	n	%	39	40,6
		Capecitabin	9	23,1		
		Irinotecan	1	2,6		
		CAPOX	17	43,6		
		Cisplatin/5FU	1	2,6		
		EOX	9	23,1		
		DCX	2	5,1		
	Không				57	59,4
Phẫu thuật triệu chứng	Có				50	52,1
	Không				46	47,9

Nhận xét: Trong 96 bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn, chỉ có 39 trường hợp điều trị hóa trị triệu chứng chiếm tỷ lệ 40,6%. Trong đó 97,4% trường hợp hóa trị phác đồ dựa trên hóa chất platin và/hoặc Fluoropyrimidine. Có 52,1% bệnh nhân được phẫu thuật triệu chứng. Các loại phẫu thuật triệu chứng trong nghiên cứu bao gồm phẫu thuật cắt dạ dày triệu chứng, nối vị tràng, mở thông dạ dày nuôi ăn, đặt ống thông niệu quản do tắc nghẽn...

3.1.4.3. Kết quả điều trị ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

Bảng 3.12. Kết quả điều trị ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

Kết quả điều trị		n	%
Tái phát n=125 ¹	Có	43	34,4
	Không	82	65,6
Thời gian tái phát n=43	<1 năm	26	60,5
	1-2 năm	16	37,2
	>2 năm	1	2,3
Vị trí tái phát n=43	Tại chỗ	3	7,0
	Tại vùng	1	2,3
	Di căn xa	39	90,7

¹: Trong 131 bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn, có 4 bệnh nhân mất theo dõi, 1 bệnh nhân tử vong không do bệnh, 1 bệnh nhân chưa đủ thời gian theo dõi. Thời gian theo dõi bệnh nhân ở giai đoạn phẫu thuật triệt căn là ít nhất 1 năm.

Nhận xét: Có 43/125 bệnh nhân UTDD tái phát sau phẫu thuật triệt căn với tỷ lệ tái phát là 34,4%. Trong 43 bệnh nhân tái phát, có 60,5% bệnh nhân tái phát trong vòng 1 năm. Đa số bệnh nhân (90,7%) có kiểu mẫu tái phát là di căn xa.

3.1.4.4. Kết quả điều trị giai đoạn quá khả năng phẫu thuật triệt căn

- Đáp ứng hóa trị triệu chứng

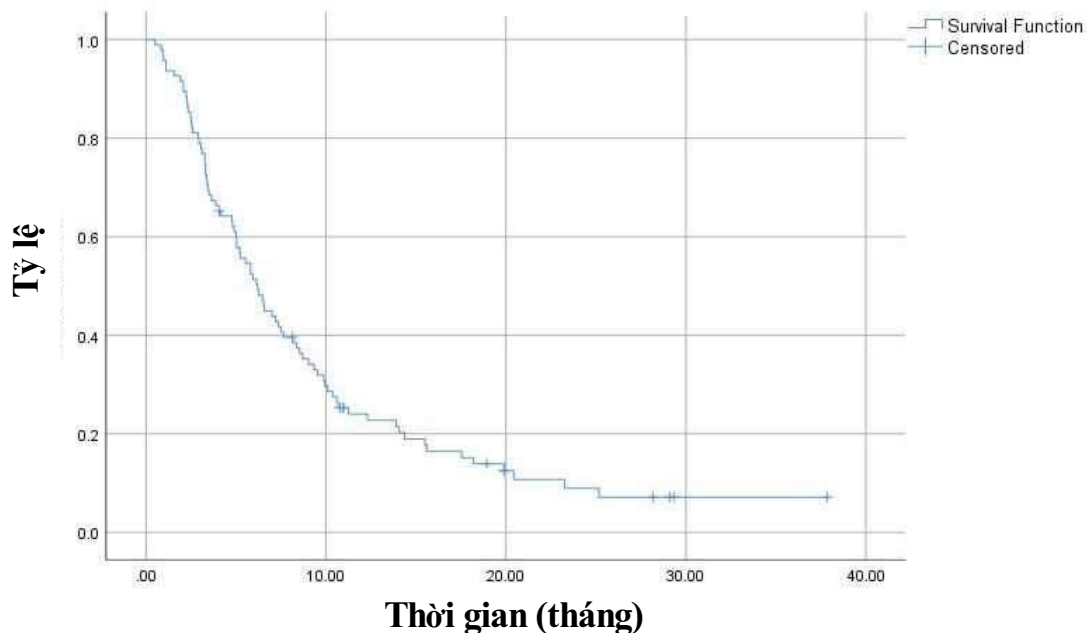
Bảng 3.13. Đáp ứng hóa trị triệu chứng

Đáp ứng hóa trị triệu chứng		n	%	
Có	Đáp ứng hoàn toàn	0	0	75
	Đáp ứng một phần	10	31,3	
	Bệnh ổn định	14	43,8	
Không	Bệnh tiến triển	8	25	25
Tổng		32	100	100

Trong số 39 bệnh nhân được hóa trị triệu chứng, có 32 bệnh nhân hóa trị từ 3 chu kỳ trở lên. Các phác đồ hóa trị bao gồm: Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin, Oxaliplatin/Capecitabin, Oxaliplatin/ 5FU, Docetaxel/Capecitabin, Capecitabin. Không có bệnh nhân nào được điều trị bằng phác đồ có Trastuzumab.

Nhận xét: Trong số 32 bệnh nhân được hóa trị triệu chứng, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định) là 75% với đa số bệnh nhân là bệnh ổn định (43,8%), không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn.

- Thời gian sống còn toàn bộ

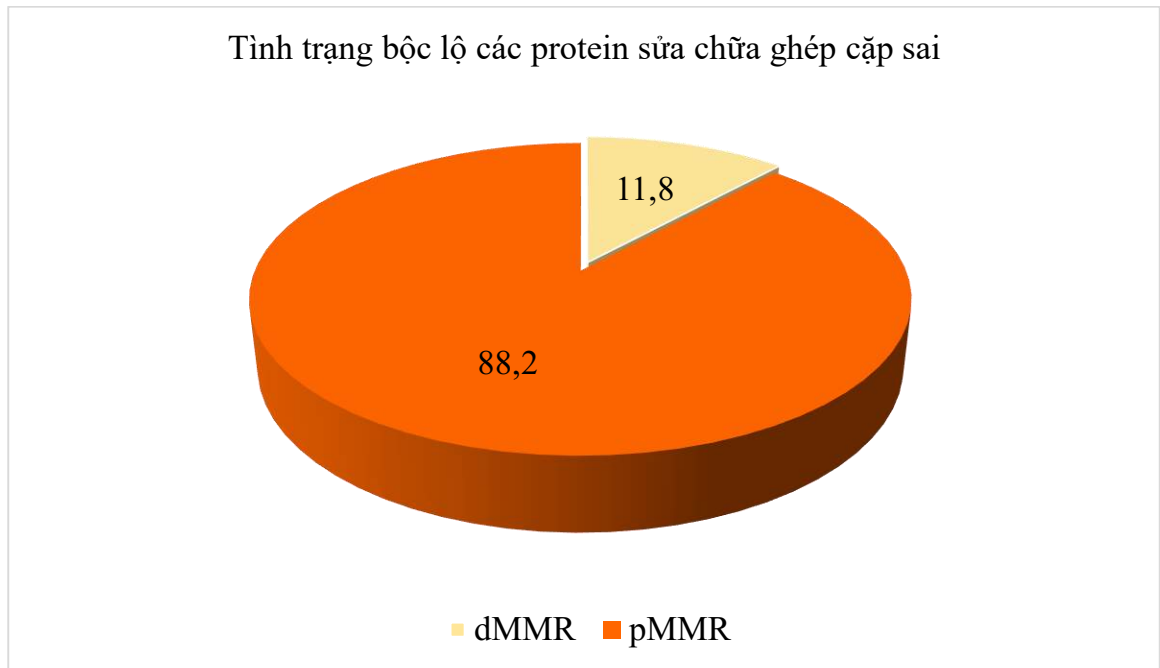


Biểu đồ 3.5. Sống còn toàn bộ ở bệnh nhân ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Nhận xét: Trung vị SCTB của bệnh nhân UTDD quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn là 6,2 (sai số chuẩn 0,64) tháng (KTC95%: 4,94-7,46).

3.1.5. Tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai

3.1.5.1. Tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai



Biểu đồ 3.6. Tình trạng bộ lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai

Nhận xét: Có 27 trường hợp dMMR trong số 229 mẫu mô được phân tích, chiếm tỷ lệ 11,8% (KTC 95%: 7,6-16%).

3.1.5.2. Mối liên quan giữa loại mẫu mô phân tích với tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa loại mẫu mô phân tích với tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai

Đặc điểm		dMMR		pMMR		p
		n	%	n	%	
Loại mẫu mô	Sinh thiết	2	2,4	83	97,6%	0,001
	Phẫu thuật	25	17,4	119	82,6%	

Nhận xét: Tỷ lệ dMMR ở nhóm mẫu mô phẫu thuật là 17,4% cao hơn nhóm mẫu mô sinh thiết 2,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

3.1.5.3. Tình trạng bậc lộ chi tiết của các protein sửa chữa ghép cặp sai

Bảng 3.15. Tình trạng bậc lộ chi tiết của các protein sửa chữa ghép cặp sai

Protein	MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	
	Dương	Âm	Dương	Âm	Dương	Âm	Dương	Âm
n	216	13	226	3	225	4	206	23
%	94,3	5,7	98,7	1,3	98,3	1,7	90,0	10,0

Nhận xét: Trong 4 protein MMR, PMS2 là protein có xu hướng mất bậc lộ nhiều nhất với tỷ lệ 10,0%. Theo sau đó là sự mất bậc lộ protein MLH1 với tỷ lệ 5,7%. MSH2 và MSH6 có xu hướng bậc lộ đầy đủ hơn với tỷ lệ mất bậc lộ rất thấp chỉ xấp xỉ 1-2%.

3.1.5.4. Các kiểu hình thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai trong nghiên cứu

Bảng 3.16. Các kiểu hình thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai trong nghiên cứu (n=27)

MMR proteins	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	n=27	%
dMMR	-	-	+	+	13	48,1
	+	+	-	-	3	11,1
	+	+	+	-	1	3,7
	+	-	+	+	10	37,0
Tổng					27	100

Nhận xét: Mất bậc lộ đồng thời MLH1 và PMS2 là kiểu hình dMMR thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 48,1%. Theo sau là mất bậc lộ đơn độc PMS2 với 37%. Mất bậc lộ đồng thời MSH2, MSH6 chiếm tỷ lệ 11,1%. Mất bậc lộ đơn độc MSH6 ít gặp nhất chiếm tỷ lệ 3,7%. Không có trường hợp nào mất bậc lộ cả 4 protein.

3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỮA CHỮA GHÉP CẶP SAI VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với các đặc điểm chung

3.2.1.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với nhóm tuổi

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với nhóm tuổi

Nhóm tuổi	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
≤60	12	13,3	78	86,7	0,56
>60	15	10,8	124	89,2	

Nhận xét: Tỷ lệ dMMR ở nhóm bệnh nhân ≤60 và >60 là gần tương đương nhau với 13,3% và 10,8%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng bộc lộ MMR giữa nhóm tuổi ≤60 và >60.

3.2.1.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với giới

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với giới

Giới	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Nam	16	9,9	145	90,1	0,181
Nữ	11	16,2	57	83,8	

Nhận xét: Tỷ lệ dMMR ở nữ là 16,2% cao hơn so với tỷ lệ này ở nam là 9,9%. Tuy nhiên sự khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê với p=0,181.

3.2.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm đại thể khối u

3.2.2.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm đại thể khối u

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm đại thể khối u

Hình ảnh đại thể tổn thương	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Dạng 0 (UTDD giai đoạn sớm)	1	33,3	2	66,7	0,289*
Dạng sùi	7	13,5	45	86,5	
Dạng loét	12	13,5	77	86,5	
Dạng loét thâm nhiễm	7	10,4	60	89,6	
Dạng thâm nhiễm	0	0	18	100	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: Dạng 0 (UTDD giai đoạn sớm) có tỷ lệ dMMR cao nhất với 33,3%. Các khối u dạng sùi, loét, và loét thâm nhiễm bộc lộ protein MMR khá tương đương nhau với tỷ lệ dMMR lần lượt là 13,5%, 13,5% và 10,4%. Không có trường hợp dMMR nào ở khối u dạng thâm nhiễm. Nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ protein MMR với hình ảnh đại thể tổn thương qua nội soi với $p=0,289$.

3.2.2.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với vị trí khối u

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với vị trí khối u

Vị trí khối u	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Tâm vị	2	9,1	20	90,9	1,0
Không phải tâm vị	25	12,1	182	87,9	

Nhận xét: Tình trạng bộc lộ các protein MMR theo vị trí u ở tâm vị và không phải tâm vị khá tương đương nhau với tỷ lệ dMMR tương ứng là 9,1% và 12,1%. Không có mối liên quan được ghi nhận giữa vị trí khối u và tình trạng bộc lộ các protein MMR.

3.2.2.3. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với kích thước khối u

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với kích thước khối u

Kích thước khối u	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
>5cm	13	16,0	68	84,0	0,17
≤5cm	14	9,9	128	90,1	

Nhận xét: dMMR có xu hướng xuất hiện ở nhóm UTDD có kích thước khối u >5cm nhiều hơn so với u có kích thước ≤5cm (16% so với 9,9%). Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê với $p=0,173$.

3.2.2.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với số lượng khối u

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với số lượng khối u

Số lượng khối u	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Một	27	12,9	182	87,1	0,14*
Nhiều u	0	0	20	100	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: dMMR thường xuất hiện ở bệnh nhân UTDD có một u (12,9%) hơn là nhiều u (0%). Mặc dù vậy, nghiên cứu không ghi nhận có mối liên quan giữa số lượng u và tình trạng bộc lộ các protein MMR với $p=0,141$.

3.2.3. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với các đặc điểm giai đoạn

3.2.3.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với mức độ xâm lấn T

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với mức độ xâm lấn T

Mức độ xâm lấn T	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Tis	0	0	2	100,0	0,63*
T1	3	15,8	16	84,2	
T2	6	17,1	29	82,9	
T3	8	12,9	54	87,1	
T4	10	9,4	96	90,6	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: Không có sự chênh lệch đáng kể giữa tỷ lệ phân bố dMMR và pMMR ở các mức độ xâm lấn T1, T2, T3 và T4 với tỷ lệ dMMR lần lượt là 15,8%, 17,1%, 12,9% và 9,4%. Không có trường hợp dMMR nào được ghi nhận ở mức độ xâm lấn Tis. Tuy nhiên, không có mối liên quan nào được ghi nhận giữa mức độ xâm lấn tại chỗ T với tình trạng bộc lộ các protein MMR.

3.2.3.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với di căn hạch vùng

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với di căn hạch vùng

Di căn hạch vùng	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Có	14	10,0	126	90,0	0,22
Không	13	15,5	71	84,5	

Nhận xét: dMMR thường gặp ở nhóm không có di căn hạch vùng (15,5%) hơn là nhóm có di căn hạch vùng (10,0%). Mặc dù vậy, sự khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,22 > 0,05$.

3.2.3.3. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với tình trạng di căn xa

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với tình trạng di căn xa

Đặc điểm di căn xa		dMMR		pMMR		p
		n	%	n	%	
Di căn xa	Có	4	4,4	87	95,6	0,005
	Không	23	16,7	115	83,3	
Số lượng cơ quan di căn xa	1 cơ quan	3	8,8	31	91,2	0,14
	Từ 2 cơ quan trở lên	1	1,8	56	98,2	

Nhận xét: dMMR thường xuất hiện ở nhóm không có di căn xa hơn so với nhóm có di căn xa (16,7% so với 4,4%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$. Ở bệnh nhân có di căn xa, dMMR thường xuất hiện ở nhóm di căn 1 vị trí với tỷ lệ 10,3% so với 1,6% nhóm di căn xa từ 2 vị trí trở lên. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ở mức ý nghĩa 95%.

3.2.3.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm giai đoạn

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm giai đoạn

Giai đoạn	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
0	0	0	2	100	0,01*
I	7	18,9	30	81,1	
II	11	22,4	38	77,6	
III	5	10,0	45	90,0	
IV	4	4,4	87	95,6	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được ghi nhận giữa đặc điểm phân giai đoạn và tình trạng bộc lộ các protein MMR. Trong đó dMMR thường gặp nhất là ở giai đoạn II với tỷ lệ 22,4%. Tỷ lệ dMMR ở giai đoạn IV là thấp 4,4%. Không có trường hợp dMMR nào được ghi nhận ở UTDD giai đoạn 0.

3.2.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với các đặc điểm vi thể khối u

3.2.4.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo Lauren

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với vi thể theo Lauren

Vi thể theo Lauren	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Thể ruột	24	16,9	118	83,1	0,007
Thể lan tỏa	0	0	27	100	
Không xác định	3	5,0	57	95,0	

Nhận xét: UTDD thể ruột có tỷ lệ dMMR cao nhất là 16,9%. Tỷ lệ này chỉ có 5,0% ở thể không xác định. Không có trường hợp dMMR nào ở thể lan tỏa. Mối liên quan có ý nghĩa thống kê được ghi nhận giữa tình trạng bộc lộ các protein MMR với các dưới nhóm theo phân loại vi thể của Lauren ($p=0,007$).

3.2.4.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới

Vi thể theo WHO	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình), nhú	21	17,4	100	82,6	0,04*
Nhầy	3	11,5	23	88,5	
Nhấn	0	0	19	100	
Kém kết dính, đặc biệt	1	9,1	10	90,9	
Tuyến ống biệt hóa kém	2	3,8	50	96,2	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: Tỷ lệ dMMR ở dưới nhóm tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình), nhú cao nhất với 17,4%, theo sau đó là dưới nhóm tuyến nhầy 11,5%. dMMR ít gặp ở các dưới nhóm kém kết dính, đặc biệt và tuyến ống biệt hóa kém. Không có trường hợp thiếu hụt bộc lộ các protein MMR ở dưới nhóm tế bào nhấn. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng bộc lộ các protein MMR ở các dưới nhóm theo phân loại mô học vi thể của WHO.

3.2.4.3. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo hình thái chế nhậy

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể hình thái chế nhậy

Hình thái chế nhậy	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Có/không lan tỏa	3	14,3	18	85,7	p ₁ =0,18* p ₂ =0,20 p ₃ =0,08*
Không/không lan tỏa	24	13,5	154	86,5	
Không/lan tỏa	0	0	04	100	
Có/lan tỏa	0	0	26	100	

(*): Fisher's Exact Test

p₁: giữa các nhóm

p₂: có chế nhậy và không chế nhậy

p₃: giữa nhóm có chế nhậy/không lan tỏa và có chế nhậy/lan tỏa

Nhận xét: Tình trạng bộc lộ các protein MMR không liên quan đến đặc điểm mô bệnh học dựa trên khả năng chế nhậy, cũng như không có sự khác biệt về tình trạng bộc lộ MMR giữa dưới nhóm có chế nhậy/lan tỏa và có chế nhậy/không lan tỏa. Mặc dù tỷ lệ dMMR trong nhóm có chế nhậy/không lan tỏa là 14,3% cao hơn so với 0% ở nhóm có chế nhậy/lan tỏa. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,08>0,05.

3.2.4.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với phân loại Lauren điều chỉnh theo vị trí giải phẫu

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với phân loại Lauren điều chỉnh theo vị trí giải phẫu

Vi thể theo MLC	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Không lan tỏa/tâm vị	2	10,5	17	89,5	0,054*
Không lan tỏa/không phải tâm vị	25	13,9	155	86,1	
Lan tỏa	0	0	30	100	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: Sự phân bố dMMR và pMMR ở nhóm không lan tỏa/tâm vị và không lan tỏa/không phải tâm vị khác biệt không đáng kể, với tỷ lệ dMMR ở hai nhóm lần lượt là 10,5% và 13,9%. Trái lại, 100% trường hợp thuộc dưới nhóm lan tỏa là pMMR. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa đạt mức ý nghĩa thống kê với p=0,054.

3.2.4.5. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với mức độ ác tính tế bào

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với mức độ ác tính

Mức độ ác tính	dMMR		pMMR		p
	n	%	n	%	
Độ ác tính thấp	22	18,0	100	82,0	0,002
Độ ác tính cao	5	4,7	102	95,3	

Nhận xét: Tỷ lệ dMMR ở nhóm độ ác tính thấp là 18,0% cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ này ở nhóm độ ác tính cao 4,7%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$.

Mô hình hồi quy Logistics dự đoán tình trạng dMMR ở các dưới nhóm với các yếu tố liên quan

Bảng 3.32. Mô hình hồi quy đơn biến Logistics dự đoán tình trạng thiếu hụt hệ thống sữa chữa ghép cặp sai ở các dưới nhóm với các yếu tố liên quan

Đặc điểm		dMMR		p
		OR	KTC95%	
Di căn xa	Không	4,4	1,5-13,0	0,009
	Có	1	-	-
Giai đoạn	0, I	4,8	1,3-17,3	0,018
	II	6,3	1,9-21,0	0,003
	III	2,4	0,6-9,4	0,205
	IV	1	-	-
Lauren	Thẻ không xác định, lan tỏa	1	-	-
	Thẻ ruột	5,7	1,7-19,5	0,006
WHO	Tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình), nhú	5,3	1,2-23,3	0,029
	Nhảy	3,3	0,5-20,9	0,212
	Nhấn, kém kết dính, đặc biệt	0,8	0,1-9,9	0,905
	Tuyến ống (biệt hóa kém)	1	-	-
Độ ác tính	Thấp	4,5	1,6-12,3	0,004
	Cao	1	-	-

Nhận xét: UTDD dMMR có xu hướng hiện diện nhiều hơn ở giai đoạn 0, I và II so với giai đoạn IV với OR tương ứng là 4,8 (KTC95%: 1,3-17,3; $p=0,018$) và 6,3

(KTC95%: 1,9-21,0; $p=0,003$). dMMR thường gặp ở nhóm bệnh nhân chưa có di căn xa nhiều hơn 4,4 lần so với nhóm có di căn xa. UTBM tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình), như là yếu tố giúp làm tăng xuất hiện tình trạng dMMR lên 5,3 lần so với nhóm UTBM tuyến ống biệt hóa kém. Nhóm UTDD có độ ác tính thấp có khả năng thiếu hụt bộc lộ các protein MMR cao hơn 4,5 lần so với nhóm UTDD độ ác tính cao. dMMR hiện diện ở dưới nhóm thể ruột của Lauren cao gấp 5,7 lần so với dưới nhóm không xác định, lan tỏa (KTC95%: 1,7-19,5).

3.2.5. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng điều trị

3.2.5.1. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân giai đoạn có khả năng phẫu thuật triệt căn

Mối liên quan giữa tình trạng dMMR với tình trạng tái phát

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với tình trạng tái phát

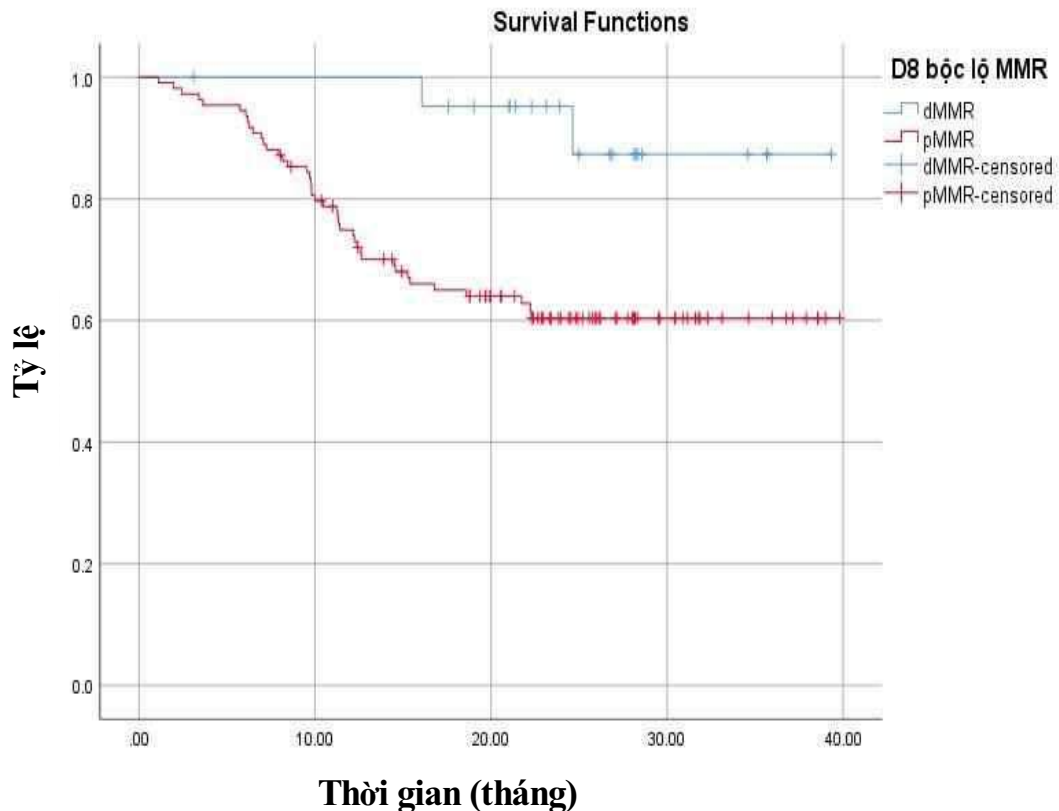
Tình trạng tái phát		dMMR		pMMR		p
		n	%	n	%	
Tái phát	Có	2	9,5	41	39,4	0,009
	Không	19	90,5	63	60,6	
Kiểu mẫu tái phát	Tại chỗ	2	100	1	2,4	0,008*
	Tại vùng	0	0	1	2,4	
	Di căn xa	0	0	39	95,1	
Thời gian tái phát	<1 năm	0	0	26	63,4	0,019*
	1-2 năm	1	50	15	36,6	
	>2năm	1	50	0	0	

(*): Fisher's Exact Test

Nhận xét: Bệnh nhân ở nhóm dMMR có tỷ lệ tái phát thấp hơn nhiều so với nhóm pMMR (9,5% so với 39,4%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,009$. Có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian tái phát và vị trí tái phát giữa 2 nhóm, trong

đó nhóm dMMR thường tái phát sau 1 năm còn nhóm pMMR thường tái phát trong vòng 1 năm. Nhóm dMMR có xu hướng tái phát tại chỗ, còn kiểu mẫu tái phát nổi trội của nhóm pMMR là di căn xa (95,1%).

Thời gian sống còn không bệnh giữa 2 nhóm bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai



Biểu đồ 3.7. *Sống còn không bệnh theo tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai*

Nhận xét: Trung bình thời gian SCKB của dân số mẫu là 29,80 (sai số chuẩn 1,26) tháng (KTC95%:27,34-32,27). Trong đó nhóm dMMR là 37,06 (sai số chuẩn 1,52) tháng (KTC95%:34,09-40,03), dài hơn so với nhóm pMMR là 28,29 (sai số chuẩn 1,43) tháng (KTC95%:25,49-31,09), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$. Trung vị SCKB chưa đạt ở cả 2 nhóm.

Mô hình Cox gồm các đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị dự đoán khả năng tái phát ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

Bảng 3.34. Mô hình Cox gồm các đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị dự đoán khả năng tái phát ở bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn phẫu thuật triệt căn

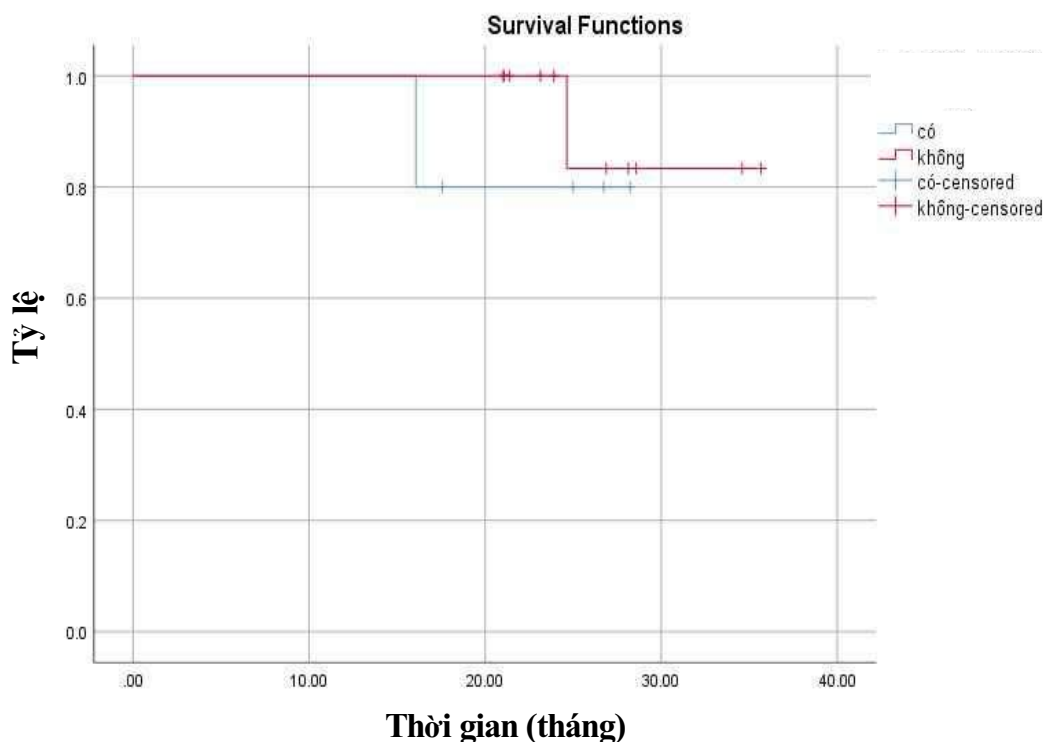
Đặc điểm		HR thô (KTC95%)	p	HR hiệu chỉnh (KTC95%)	p
Hình ảnh tổn thương (Nhóm so sánh: thâm nhiễm)					
	Dạng 0, sùi	0,25 (0,07-0,78)	0,017	0,15 (0,04-0,54)	0,004
	Loét	0,35 (0,13-0,93)	0,036	0,26 (0,08-0,81)	0,021
	Loét thâm nhiễm	0,20 (0,06-0,60)	0,004	0,16 (0,04-0,58)	0,005
Vị trí (Nhóm so sánh: không phải tâm vị)					
	Tâm vị	3,22 (1,26-8,21)	0,014	4,14 (1,28-13,31)	0,018
Tình trạng MMR (Nhóm so sánh: pMMR)					
	dMMR	0,18 (0,04-0,76)	0,018	0,09 (0,02-0,45)	0,003
Mức độ xâm lấn T (Nhóm so sánh: Tis, T1, T2)					
	T3	6,11 (2,29-16,29)	0,00	4,96 (1,24-19,79)	0,023
Tình trạng di căn hạch (Nhóm so sánh: không di căn hạch)					
	Có	4,67 (2,35-9,30)	0,00	3,68 (1,18-11,47)	0,025

Nhận xét: Mô hình hồi quy Cox phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố đại thể tổn thương bao gồm hình ảnh tổn thương, kích thước và vị trí; các yếu tố giai đoạn như mức độ xâm lấn T, tình trạng di căn hạch vùng, giai đoạn TNM; và tình trạng bộc lộ các protein MMR có thể dự đoán khả năng tái phát ở bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật triệt căn. Các yếu tố về đặc điểm chung, đặc điểm vi thể khối u, các phương thức điều trị sau phẫu thuật không tác động đến khả năng tái phát của bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật. Phân tích đa biến cho thấy tình trạng MMR là yếu tố tiên lượng SCKB độc lập bên cạnh các yếu tố hình ảnh tổn thương, vị trí tổn thương, mức độ xâm lấn T, tình trạng di căn hạch. Mô hình phân tích cho thấy dMMR là yếu tố làm giảm khả năng tái phát ở bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật triệt căn với HR=0,09 (KTC 95%: 0,02-0,45; p=0,003).

Sống còn không bệnh ở bệnh nhân ung thư dạ dày có chỉ định điều trị bổ trợ

Trong số 131 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn, có 105 bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ trợ sau phẫu thuật chiếm tỷ lệ 80,2%.

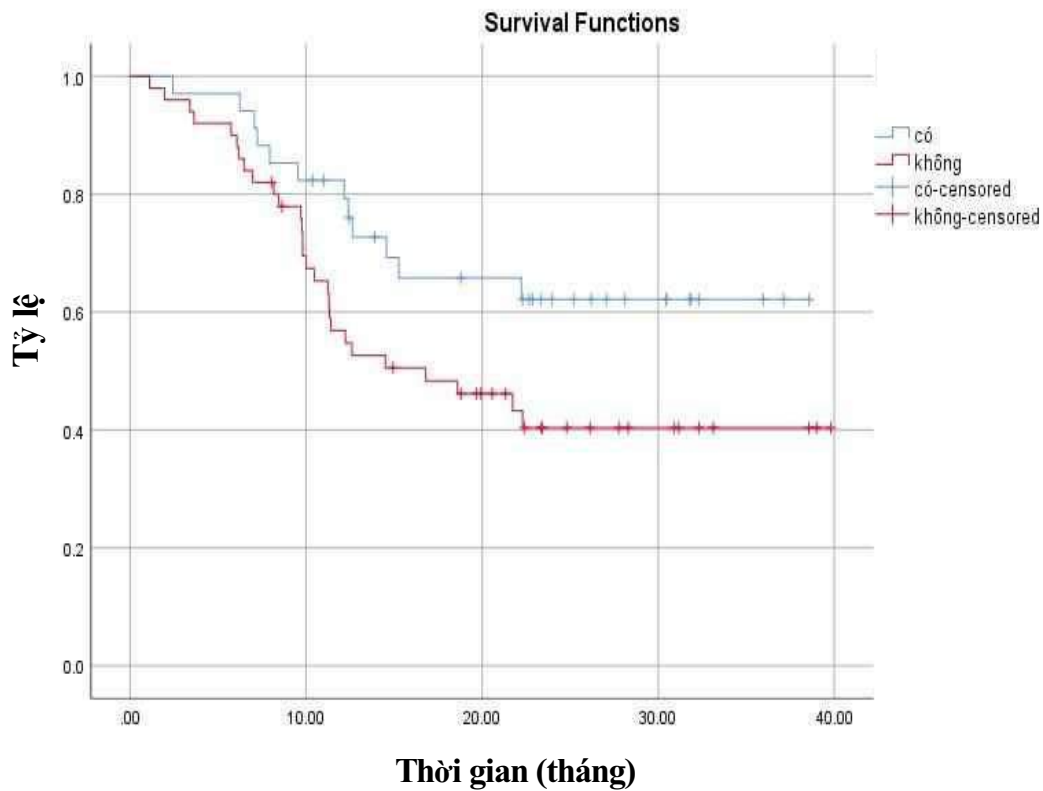
Sống còn không bệnh ở bệnh nhân thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai có chỉ định điều trị bổ trợ khi được hóa trị và không có hóa trị



Biểu đồ 3.8. Sống còn không bệnh ở ung thư dạ dày thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai dMMR có và không có hóa trị

Nhận xét: Ở bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ trợ, trung bình thời gian SCKB ở bệnh nhân UTDD dMMR không có hóa trị 33,8 (sai số chuẩn 2,2) tháng, có xu hướng dài hơn so với nhóm bệnh nhân này có hóa trị là 25,8 (sai số chuẩn 1,7) tháng. Trung vị thời gian SCKB chưa đạt ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,59$.

Sống còn không bệnh ở bệnh nhân đầy đủ hệ thống sửa chữa ghép cặp sai pMMR có chỉ định điều trị hỗ trợ khi được hóa trị và không có hóa trị

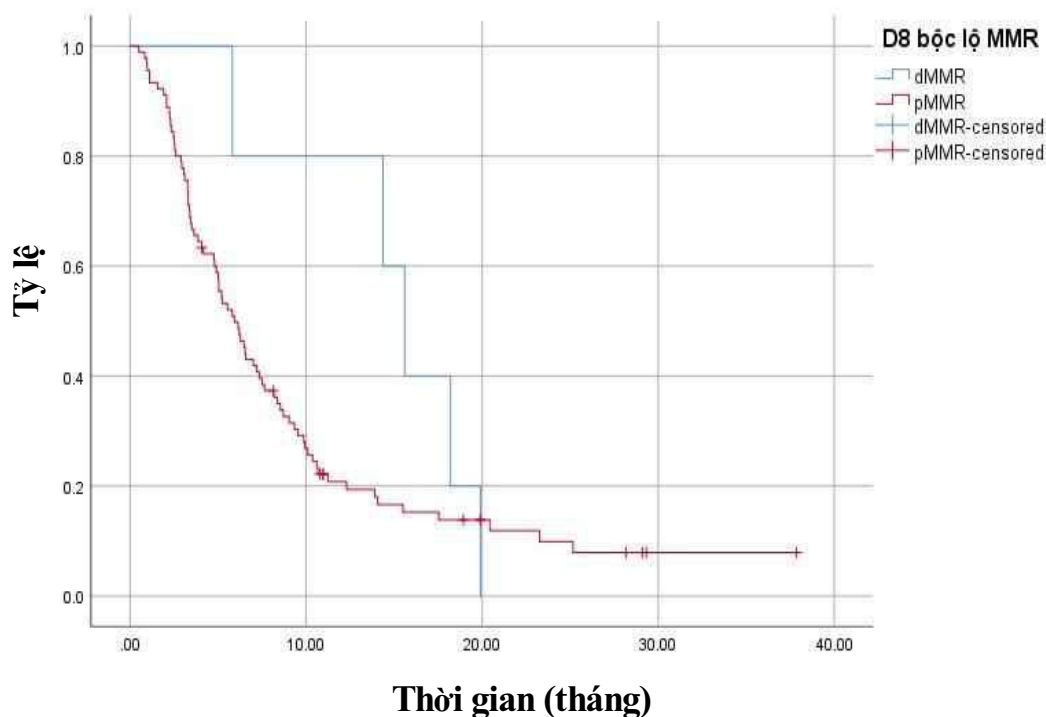


Biểu đồ 3.9. *Sống còn không bệnh ở bệnh nhân ung thư dạ dày đầy đủ hệ thống sửa chữa ghép cặp sai pMMR có và không có hóa trị*

Nhận xét: Ở bệnh nhân có chỉ định điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật triệt căn, trung bình thời gian SCKB ở bệnh nhân UTDD pMMR có hóa trị là 28,2 tháng, dài hơn so với nhóm UTDD pMMR không có hóa trị 22,3 tháng. Trung vị thời gian SCKB ở nhóm không hóa trị là 16,8 tháng, nhóm có hóa trị chưa đạt. Sự khác biệt này chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê với $p=0,054$.

3.2.5.2. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng điều trị ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với sống còn toàn bộ



Biểu đồ 3.10. Sống còn toàn bộ bệnh nhân ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn theo tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân dMMR có trung vị thời gian SCTB dài hơn gấp 3 lần so với nhóm pMMR 15,6 (sai số chuẩn 1,35) tháng, (KTC95%:12,95-18,25) so với 5,93 (sai số chuẩn 0,70) tháng (KTC95%: 4,56-7,31). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,254$.

Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng hóa trị triệu chứng

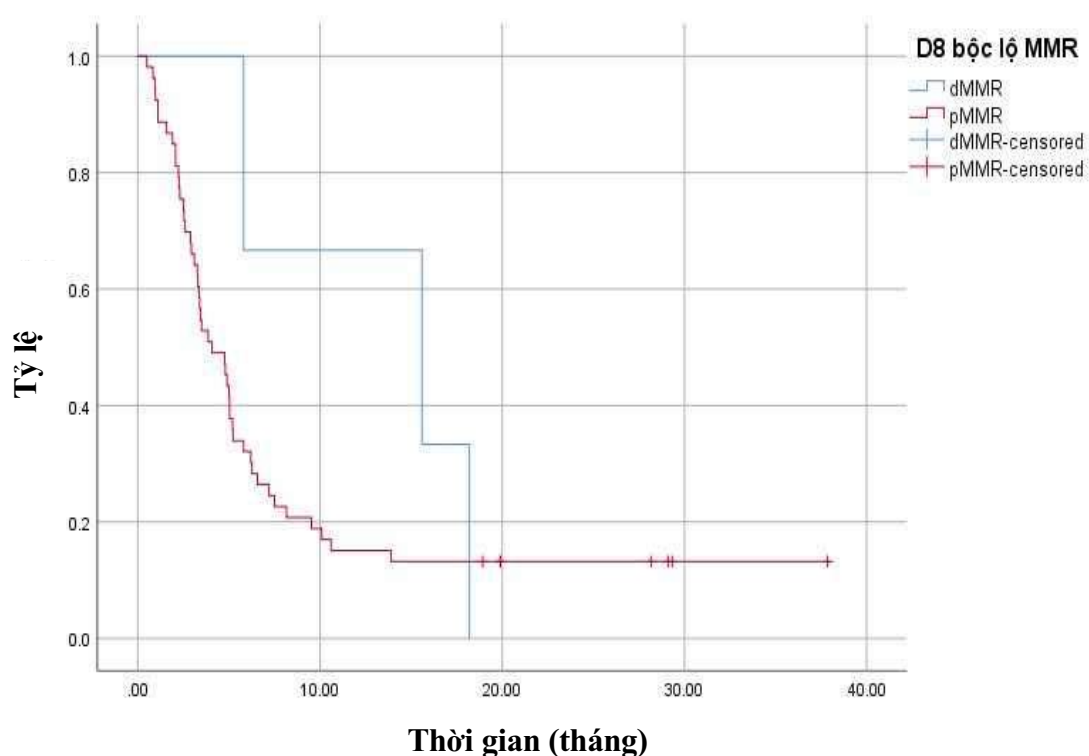
Bảng 3.35. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với đáp ứng hóa trị triệu chứng

Đáp ứng hóa trị triệu chứng		dMMR		pMMR		p
		n	%	n	%	
Có	Một phần	0	0	10	33,3	0,67*
	Ổn định	1	50	13	43,3	
Không	Tiến triển	1	50	7	23,3	

(*): Fisher's Exact Test

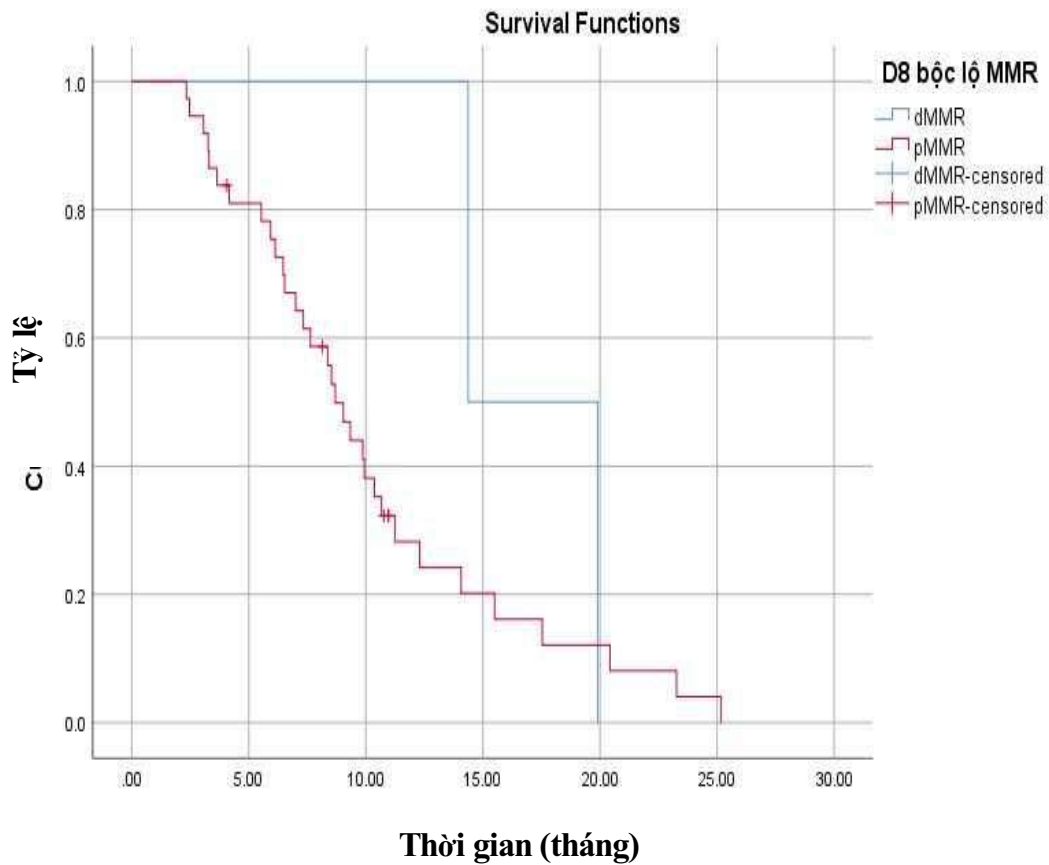
Nhận xét: Tình trạng MMR không ảnh hưởng đến đáp ứng hóa trị triệu chứng ở bệnh nhân qua giai đoạn phẫu thuật triệt căn.

Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai với sống còn toàn bộ ở bệnh nhân không hóa trị và có hóa trị



Biểu đồ 3.11. Sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân không có hóa trị triệu chứng theo tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai

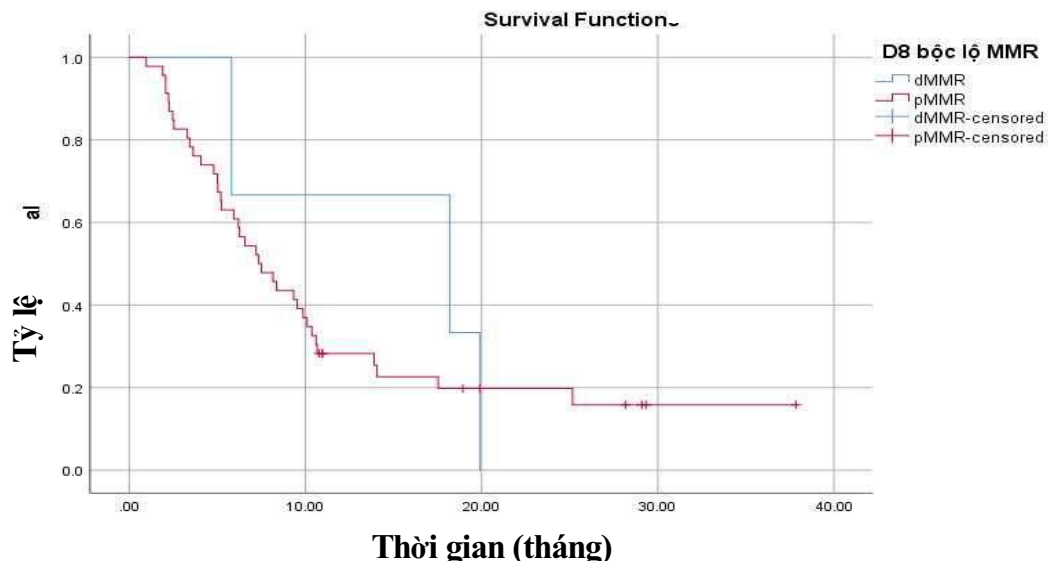
Nhận xét: Ở những bệnh nhân không có hóa trị triệu chứng, trung vị SCTB của bệnh nhân UTDD dMMR là 15,6 (sai số chuẩn 8,0) tháng, dài hơn gấp 3 lần so với nhóm pMMR là 4,07 (sai số chuẩn 0,78) tháng. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê với $p=0,34$.



Biểu đồ 3.12. Sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có hóa trị triệu chứng theo tình trạng bậc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

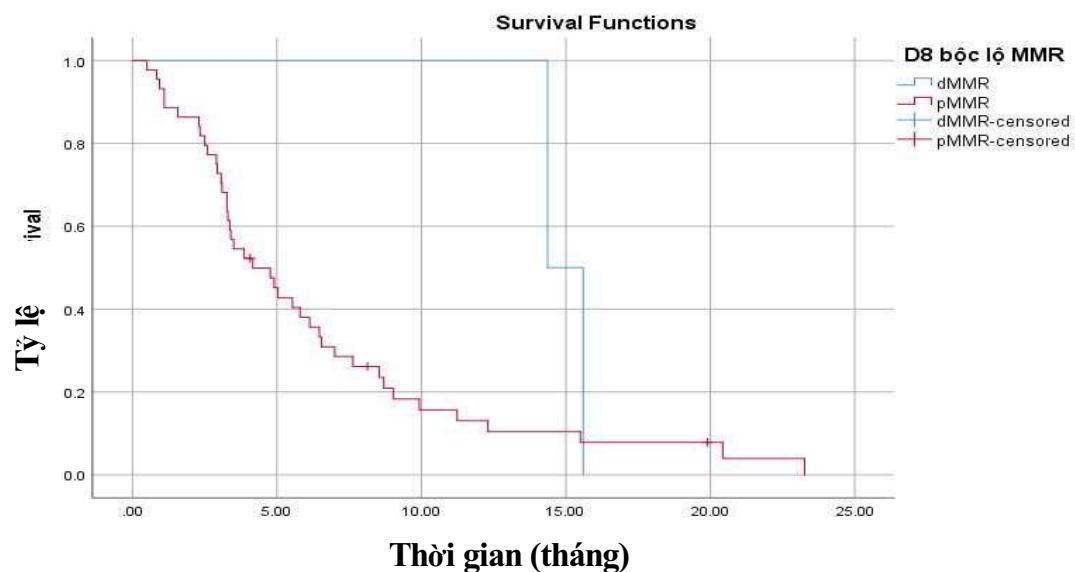
Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân được hóa trị triệu chứng, bệnh nhân UTDD dMMR có trung vị thời gian SCTB là 14,37 (sai số chuẩn: not available) tháng, dài hơn so với nhóm UTDD pMMR là 8,7 (sai số chuẩn 0,69) tháng. Sự khác biệt này không đạt được mức ý nghĩa thống kê với $p=0,36$.

Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với sống còn toàn bộ ở bệnh nhân có phẫu thuật và không có phẫu thuật triệu chứng



Biểu đồ 3.13. Sống còn toàn bộ bệnh nhân có phẫu thuật triệu chứng theo tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Nhận xét: Ở bệnh nhân được phẫu thuật triệu chứng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị SCTB được ghi nhận ở nhóm UTDD dMMR (18,2 (sai số chuẩn 10,1) tháng) so với nhóm UTDD pMMR (7,33 (sai số chuẩn 1,18) tháng) với $p=0,7$.



Biểu đồ 3.14. Sống còn toàn bộ bệnh nhân không có phẫu thuật triệu chứng theo tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Nhận xét: Ở bệnh nhân UTDD không có phẫu thuật triệu chứng, trung vị SCTB của nhóm UTDD dMMR là 14,37 (sai số chuẩn: not available), dài hơn so với nhóm UTDD pMMR là 4,17 (sai số chuẩn 0,88) tháng. Mặc dù vậy, sự khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê ở mức ý nghĩa 95%.

Bảng 3.36. Trung vị sống còn toàn bộ bệnh nhân ung thư dạ dày quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn theo điều trị giữa 2 nhóm bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Đặc điểm điều trị		dMMR		Sai số chuẩn	pMMR		Sai số chuẩn	Tổng SCTB (sai số chuẩn)	p
		n	SCTB		n	SCTB			
Hóa trị triệu chứng	Có	2	14,37	N/A	37	8,7	0,69	9,03 (0,98)	0,36
	Không	3	15,6	8,0	53	4,07	0,78	4,77 (0,93)	0,34
Phẫu thuật triệu chứng	Có	3	18,2	10,1	46	7,33	1,18	7,5 (1,26)	0,70
	Không	2	14,37	N/A	44	4,17	0,88	4,77 (1,11)	0,20

N/A: Not available

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa SCTB giữa 2 nhóm dMMR và pMMR khi được hóa trị triệu chứng và phẫu thuật triệu chứng.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỮA CHỮA GHÉP CẬP SAI

4.1.1. Đặc điểm chung

4.1.1.1. Tuổi

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $64 \pm 12,9$, tuổi nhỏ nhất 22, lớn nhất là 97 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là >60 tuổi chiếm tỷ lệ 60,7%. Phần lớn UTDD thường liên quan đến những người trên 45 tuổi và thường không liên quan đến yếu tố di truyền mà do tác động cộng hưởng của nhiều yếu tố nguy cơ do môi trường. Bệnh thường xuất hiện ở độ tuổi 60-80 tuổi [117]. Các nghiên cứu về UTDD trên thế giới cũng như ở trong nước cho thấy tuổi thường gặp của UTDD thường dao động trong khoảng 55-65 tuổi [1], [63], [79], [82], [89]. Người ta cho rằng tuổi càng cao thì thời gian tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ ung thư càng nhiều, do đó tỷ lệ mắc bệnh UTDD càng tăng theo độ tuổi [1], [19]. Theo kết quả của các nghiên cứu trước, UTDD hiếm gặp ở bệnh nhân dưới 40 tuổi [79]. Theo xu hướng này, tỷ lệ bệnh nhân trẻ tuổi (<40 tuổi) trong nghiên cứu chúng tôi chỉ chiếm 4,4%. Điều này phù hợp với y văn cũng như ghi nhận của tác giả Li X (5,7%), Lu J. (2,34%) [82]. Tình trạng loạn khuẩn ở dạ dày cũng như sự rối loạn miễn dịch do lối sống hiện đại được xem là có tác động đến sự gia tăng của UTDD không phải tâm vị ở người <50 tuổi, đặc biệt là các quốc gia có tỷ lệ mắc mới thấp như Mỹ và Anh, nơi có tỷ lệ nhiễm H.P thấp [81].

4.1.1.2. Giới

Trong nghiên cứu này, nam chiếm đa số với 70,3%, nữ chiếm tỷ lệ thấp hơn với 29,7%. UTDD thường gặp ở nam gấp 2 lần ở nữ giới, đặc biệt là những nước có nguy cơ cao [81], [117]. Nhìn chung, các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy số lượng mắc bệnh ở nam giới nổi trội hơn nữ giới, với tỷ lệ nam/nữ thường dao động từ 2-3 lần [13], [79], [83], [107]. Nghiên cứu của chúng tôi có số lượng nam gấp 2,4 lần nữ, kết quả này phù hợp với các ghi nhận trong và ngoài nước. Mặc dù cơ chế

chưa rõ, nhưng giả thuyết cho rằng nội tiết tố nữ có thể làm giảm nguy cơ UTDD. Bên cạnh đó, quan điểm trước đây cho rằng nam giới tiếp xúc với nhiều và thường xuyên với tác nhân sinh ung hơn như thuốc lá, rượu... nên nhóm này có tỷ lệ mắc UTDD cao hơn [19], [83].

4.1.1.3. Chỉ số khối cơ thể BMI

Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có thể trạng khá tốt với 69,4% dân số mẫu có BMI 18,5- <25. Theo một nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm để khảo sát các yếu tố nguy cơ UTDD trên hơn 500.000 người tham gia ở Châu Á (2022), tác giả chỉ ra rằng BMI <18,5 và BMI ≥27,5 là yếu tố làm tăng nguy cơ UTDD [57].

4.1.1.4. Trạng thái hoạt động cơ thể

Việc ra quyết định điều trị các liệu pháp toàn thân cho bệnh nhân hay không phụ thuộc và trạng thái hoạt động cơ thể bệnh nhân. Thang đo ECOG và Karnofsky PS thường được sử dụng để đánh giá trạng thái hoạt động cơ thể bệnh nhân ung thư. Bệnh nhân có ECOG càng cao tương quan với trạng thái hoạt động cơ thể kém. Trong nghiên cứu này, đa phần trạng thái hoạt động cơ thể trước điều trị khá tốt với 95,6% bệnh nhân có ECOG 0-1, chỉ có 4,4% bệnh nhân có ECOG 2. Kết quả này khá tương tự với nghiên cứu của Nappo F. (2023) cho thấy 100% bệnh nhân có ECOG 0-1 [95].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Nhìn chung đặc trưng của UTDD là các triệu chứng thường mơ hồ và không đặc hiệu, nhiều bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển. Đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng phổ biến và cũng là lý do vào viện thường gặp nhất [6], [8], [18], [19], [41]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết luận này khi ghi nhận 92,6% trường hợp có đau thượng vị, và 76,9% nhóm nghiên cứu vào viện vì triệu chứng này. Bệnh nhân UTDD có thể có sự phối hợp nhiều dấu hiệu và triệu chứng như sụt cân (22 đến 61%), chán ăn (5-40%), mệt mỏi, khó chịu thượng vị (62-91%), đầy bụng sau ăn, nóng rát sau xương ức, khó tiêu, buồn nôn và nôn (4-17%) [41]. Sụt cân là triệu chứng lâm sàng có ý nghĩa tiên lượng, đặc biệt khi kết hợp với triệu chứng đau. Những bệnh nhân có triệu chứng sụt cân khi chẩn đoán thường có thời gian sống còn ngắn hơn bệnh nhân không có sụt cân. Trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú, tỷ lệ sụt cân là 60,6% [19], trong khi, nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này chỉ có 22,6%.

Xuất huyết tiêu hóa lượng nhiều không phổ biến ở UTDD, nôn ra máu xảy ra khoảng 10-15% bệnh nhân, thiếu máu 1-12% trường hợp [41]. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy xuất huyết tiêu hóa do u cao hơn so với nhận định này, chiếm 21,7% trường hợp.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.3.1. Đặc điểm hóa sinh, huyết học

Nhóm máu

Theo các nghiên cứu trên thế giới, bệnh nhân UTDD có nhóm máu A thường chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nhóm máu [137]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất (38,5%), tiếp theo là nhóm máu A và B, có tỷ lệ lần lượt là 29,3% và 25,4%, nhóm máu AB chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,8%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phan Cảnh Duy (2019) bệnh nhân có nhóm máu O thường gặp nhất (42,5%), tiếp đến là nhóm máu A (31,5%), nhóm máu B (20,4%) và ít gặp bệnh nhân có nhóm máu AB (5,6%) [6].

Albumin máu

Albumin máu thấp đã được báo cáo là một yếu tố tiên lượng sống còn độc lập trong bệnh ung thư như UTDD [40]. Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào UTDD ở tất cả các giai đoạn, tuy nhiên tỷ lệ albumin máu giảm trong nghiên cứu này là 41,5%, cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Jeong (2012) trên nhóm bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn không còn khả năng phẫu thuật với tỷ lệ 19,2% [60].

Chất chỉ điểm khối u

Các chất chỉ điểm khối u trong UTDD là các chất hoặc phân tử đặc hiệu có thể được định lượng để hỗ trợ chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh. Các chất này thường được sử dụng trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu để đánh giá sự hiện diện và tiến triển của UTDD. Tuy nhiên các chất chỉ điểm khối u không đặc hiệu cho UTDD và có thể gia tăng trong các trường hợp bệnh lý khác [64]. Vì vậy, các chất chỉ điểm khối u có giá trị hạn chế trong chẩn đoán, tuy nhiên có vai trò trong theo dõi sau một liệu pháp điều trị đầu tiên. KN ung thư phổi thai (CEA), KN ung thư CA 19-9 và CA 72-4 là các chất chỉ điểm thường được sử dụng nhiều nhất. Sự

gia tăng CEA và CA 19-9 thay đổi tương ứng từ 8-58% và 4-65% [41]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ tăng CEA, CA 19-9, và CA72-4 lần lượt là 41,3%, 30,6% và 26,5%. Kết quả này tương đối phù hợp với những ghi nhận trong y văn.

4.1.3.2. Hình ảnh đại thể tổn thương

Dạng loét và dạng loét thâm nhiễm là hình ảnh đại thể thường gặp trong các nghiên cứu [12], [18]. Những nhận định này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với hai hình ảnh đại thể thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu là dạng loét và loét thâm nhiễm với tỷ lệ lần lượt là 38,9% và 29,3%. Tác giả Đỗ Anh Tú và cộng sự cũng chỉ ra rằng, dạng loét là hình ảnh đại thể thường gặp với tỷ lệ 64,2% [19]. Theo tác giả Nguyễn Tài Tiến, bệnh nhân có hình ảnh đại thể thâm nhiễm có tỉ lệ di căn hạch cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có hình ảnh thâm nhiễm. Hình ảnh khối u với đánh giá đã loét thâm nhiễm trên mặt đại thể cho thấy các tế bào ung thư đã lan tràn xa khỏi vị trí khởi phát, khối u có hình ảnh đại thể thâm nhiễm có tiên lượng xấu hơn về giai đoạn cũng như tình trạng di căn hạch so với chưa thâm nhiễm [16]. Tác giả Li X. cũng cho thấy rằng mức độ thâm nhiễm có ý nghĩa tiên lượng về tình trạng di căn hạch, mức độ thâm nhiễm càng rộng đồng nghĩa với tình trạng di căn hạch càng cao [16], [79]. Trong nghiên cứu này tỷ lệ loét thâm nhiễm và thâm nhiễm chiếm tỷ lệ cao 37,2%. Có lẽ vì lý do này, đa số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi đã có di căn hạch vùng và di căn xa.

4.1.3.3. Các đặc điểm đại thể khối u khác

Vị trí khối u

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết khối u ở vị trí không phải tâm vị dạ dày với tỷ lệ 90,4%, chỉ có 9,6% khối u ở tâm vị dạ dày. UTDD thường được phân loại dựa trên vị trí giải phẫu (tâm vị/ phần gần, hoặc không phải tâm vị/ phần xa) vì dịch tễ, bệnh nguyên, mô học và tiên lượng của UTDD từ hai vị trí này khác nhau [12], [86]. Vị trí giải phẫu khối u cũng có sự khác biệt theo vùng địa lý, do tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ khác nhau. Ở các quốc gia châu Á và Mỹ Latin, UTDD không phải tâm vị là thường gặp chiếm 80% tỷ lệ UTDD toàn cầu do có liên quan đến nhiễm H.P, uống rượu, chế độ ăn nhiều muối và ít rau quả, trong khi ở một số nước phương

Tây cũng như Bắc Mỹ ghi nhận u ác tính dạ dày thường gặp ở tâm vị/phần gần vì thường phối hợp với tình trạng béo phì và trào ngược dạ dày thực quản. 60% UTDD ở tâm vị có sự hiện diện của EBV và yếu tố này là như nhau ở châu Âu, châu Á và châu Mỹ [81]. Vị trí giải phẫu của khối u cũng được chứng minh ảnh hưởng đến tiên lượng, các khối u ở 1/3 trên /tâm vị có tiên lượng xấu hơn các khối u ở 1/3 giữa và phần xa dạ dày [92]. Vị trí tổn thương nguyên phát thường gặp nhất trong các nghiên cứu là bờ cong nhỏ và hang môn vị dạ dày. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú cho thấy trên 90% vị trí u nguyên phát ở phần xa dạ dày, với 63,4% ở bờ cong nhỏ dạ dày và 30,3% ở hang môn vị [19]. Vũ Quang Toàn cũng chỉ ra rằng gần 90% u nằm ở phần xa dạ dày [17]. Tác giả Guan J. ở Trung Quốc cho thấy tỷ lệ này là 75% [131]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng chỉ ra rằng không phải tâm vị là vị trí phổ biến của u nguyên phát dạ dày với tỷ lệ 90,4%. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Nappo F. ở Italy cho thấy UTDD không phải tâm vị chiếm dưới 50% [95]. Những kết quả này phản ánh sự khác biệt về vị trí khối u liên quan đến cơ chế bệnh sinh riêng biệt giữa các vùng địa lý [131].

Kích thước khối u

Kích thước khối u là một yếu tố tiên lượng có giá trị và được sử dụng để chẩn đoán mức độ xâm lấn T của nhiều loại ung thư như đầu mặt cổ, vú, phổi... Trong UTDD, T được xác định dựa vào mức độ xâm lấn theo chiều sâu các lớp thành dạ dày, tuy nhiên nhiều tác giả cũng chỉ ra rằng kích thước khối u cũng có vai trò tiên lượng [80]. Zu H. và cộng sự đã chứng minh kích thước khối u dạ dày là yếu tố tiên lượng độc lập cho UTDD tiến triển với ngưỡng giá trị là 5cm [142]. Phần lớn các nghiên cứu trong nước và ngoài nước đều cho thấy u thường có kích thước <5cm. Trong nghiên cứu của Phan Cảnh Duy, tỷ lệ khối u có kích thước <5cm là trên 90% [6]. Trong nghiên cứu của Wang J. tỷ lệ này là 64% [131]. Kết quả của chúng tôi cũng hoàn toàn phù hợp với những ghi nhận trên, khi chỉ ra đa số bệnh nhân (63,7%) có kích thước khối u ≤ 5 cm tại thời điểm chẩn đoán. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Vũ Quang Toàn chỉ có 38,8% bệnh nhân có kích thước khối u ≤ 5 cm [17].

4.1.3.4. *Đặc điểm vi thể khối u*

Vi thể theo phân loại WHO và Lauren

Theo phân loại của WHO, về mặt vi thể, UTDD được phân chia thành các loại chính là UTBM tuyến ống, UTBM kém kết dính bao gồm UTBM tế bào nhẵn và UTBM kém kết dính không phải tế bào nhẵn, UTBM tuyến chế nhầy và UTBM tuyến kém biệt hóa [73]. Tuy nhiên, phân loại này không được sử dụng phổ biến bằng phân loại Lauren, bảng phân loại này chia UTBM dạ dày ra 2 dưới nhóm chủ yếu là thể ruột và thể lan tỏa với đặc điểm vi thể và đại thể khác biệt nhau. Dưới nhóm thể ruột thường liên quan đến viêm teo niêm mạc dạ dày mạn tính, trong khi thể lan tỏa thường xuất phát từ lớp biểu mô dạ dày bình thường. Tỷ lệ của 2 dưới nhóm này thay đổi theo vùng địa lý [117]. UTDD thể ruột theo phân loại Lauren là nổi trội trong các nghiên cứu trong nước như Phan Cảnh Duy (92,6%), Nguyễn Tài Tiến (64,8%) [6], cũng như trong các nghiên cứu trên thế giới như Zhang Q. (xấp xỉ 50%) [138], Karpínska-Kaczmarczyk K. (55,1%) [63]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các báo cáo của các tác giả này khi chỉ ra rằng dưới nhóm thể ruột là thường gặp chiếm tỷ lệ 62%. Điều này trái lại với ghi nhận của tác giả Nappo F. ở Italy khi cho chỉ ra rằng UTDD thể lan tỏa là nổi trội với tỷ lệ 38,5% so với 30,2% là thể ruột [95]. Một nghiên cứu khác ở Hàn Quốc cũng chỉ ra thể lan tỏa chiếm đa số với tỷ lệ 62,9%, trong khi đó, thể ruột chỉ chiếm 37,1% [24]. Sự khác biệt này khá phù hợp với ý kiến là tỷ lệ các dưới nhóm vi thể còn phụ thuộc vào từng vùng địa lý. Dựa vào bảng phân loại cấu trúc vi thể theo WHO, chúng tôi ghi nhận cấu trúc tuyến ống là hình ảnh phổ biến (53,9%) ở các khối u ác tính ở dạ dày.

Độ ác tính tế bào

Về mặt mô học, UTDD được chia làm 2 mức độ ác tính loại là độ ác tính cao và độ ác tính thấp theo phân loại của Hiệp Hội UTDD Nhật Bản, Nakamura [76], và WHO 2019 [47]. Hầu hết các nghiên cứu được thực hiện trước năm 2019 đều phân UTBM dạ dày theo 3 độ ác tính là độ ác tính cao, trung bình và thấp. Sau đó, nhóm làm việc của WHO về các khối u dạ dày đã đưa ra việc sử dụng hệ thống phân loại hai độ ác tính, tương ứng là độ ác tính thấp và độ ác tính cao đã cho thấy sự phù hợp cao với sự tiến triển của khối u [38]. Mức độ ác tính của UTDD tương quan với các

đặc điểm lâm sàng, bệnh học cũng như tiên lượng. Bệnh nhân UTDD có độ ác tính thấp thường có tiên lượng thuận lợi và có thời gian SCTB kéo dài hơn so với nhóm có độ ác tính cao [122]. UTBM độ ác tính cao thường phát triển, xâm lấn và di căn xa nhanh chóng và có tiên lượng xấu [16], [74]. Tác giả Lu J. (2024) chứng minh rằng UTDD độ ác tính cao có khả năng chuyển thành giai đoạn tiến triển cao gấp 11,83 lần so với nhóm có độ ác tính thấp [82]. Tỷ lệ UTDD độ ác tính thấp gặp trên 60% trường hợp trong nghiên cứu của Phan Cảnh Duy. Xu hướng này cũng thể hiện trong nghiên cứu của tác giả Zhang Q. với kết quả chỉ ra rằng đa số UTDD là loại có độ ác tính thấp với tỷ lệ trên 80%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng cho thấy UTDD có độ ác tính thấp là thường gặp ở bệnh nhân UTDD hơn so với nhóm có độ ác tính cao với tỷ lệ 53,3% so với 46,7%.

4.1.3.5. Đặc điểm phân giai đoạn

Mức độ xâm lấn T

Với đặc điểm là triệu chứng lâm sàng thường mơ hồ và không đặc hiệu ở giai đoạn sớm, nên đa phần bệnh nhân vào viện ở giai đoạn muộn. Do đó tại thời điểm chẩn đoán, đa phần khối u đã xâm lấn các lớp của thành dạ dày và di căn hạch. Nghiên cứu của tác giả Phan Cảnh Duy cho thấy phần lớn (83,3%) u đã xâm lấn lớp đến thanh mạc [6]. Phan Văn Cương chỉ ra rằng gần 50% bệnh nhân ở mức độ xâm lấn tại chỗ là T4 [5]. Tác giả An J. ở Hàn Quốc ghi nhận 55,1% bệnh nhân có xâm lấn thanh mạc tại thời điểm chẩn đoán [24]. Trong nghiên cứu của tác giả Zang Q. chỉ ra rằng trên 50% khối u T3, T4. Nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy có đến 75% trường hợp u dạ dày ở mức T3, T4. Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Karpińska-Kaczmarczyk K. ở Ba Lan cho thấy u xâm lấn đến T3, T4 thấp hơn với tỷ lệ 46,7% [63].

Di căn hạch vùng

Di căn hạch là thường gặp trong UTDD dù ở cả giai đoạn sớm [16]. Phan Văn Cương khi nghiên cứu tỷ suất mới mắc UTDD trên địa bàn Hà Nội giai đoạn 2009-2013 chỉ ra rằng, tỷ lệ di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán là 69,1% [5]. Nghiên cứu của Nguyễn Tài Tiến trên 222 bệnh nhân UTDD mới được chẩn đoán cho thấy tỷ lệ di căn hạch là 62,2% [16]. Tác giả Nappo F. nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn, cho thấy tỷ lệ di căn hạch khá cao 76,2% [95]. Xu

hướng di căn hạch phổ biến cũng được chứng minh trong nghiên cứu của An J. (2020) với tỷ lệ 91,9% [24]. Chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ di căn hạch nổi trội ở nhóm nghiên cứu với tỷ lệ 62,5%. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu ở Ba Lan, tác giả Karpińska-Kaczmarczyk K. chỉ khảo sát 33,6% trường hợp có di căn hạch. Những kết quả này cho thấy UTDD có tỷ lệ di căn hạch cao tại thời điểm chẩn đoán [16]. Một vấn đề đặt ra là sự khó khăn trong chẩn đoán di căn hạch ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn. Trong nghiên cứu này, để chẩn đoán tình trạng di căn hạch ở những bệnh nhân UTDD chủ yếu dựa vào kết quả CTscan bụng có thuốc. Tiêu chuẩn chẩn đoán hạch ác tính trên CTscan gồm có đường kính trục ngắn 6-8mm với các hạch quanh dạ dày, hình tròn, hoại tử trung tâm, mất mỡ ở rốn hạch, tăng ngấm thuốc hoặc ngấm thuốc không đồng nhất. Độ nhạy của CTscan trong chẩn đoán di căn hạch dao động từ 62,5-91,1%, mức độ đồng thuận về các tiêu chí đặc hiệu cho chẩn đoán di căn hạch còn chưa đầy đủ trên phạm vi thế giới. Siêu âm nội soi có độ nhạy cao hơn so với CTscan trong việc phát hiện hạch ác tính (91% so với 77%) [70], [81], [98]. Về đánh giá tình trạng di căn hạch ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật, do số lượng hạch thu được phụ thuộc vào trình độ phẫu thuật viên, người phẫu tích bệnh phẩm, kỹ năng của bác sĩ giải phẫu bệnh trong tìm kiếm các hạch nhỏ, đặc biệt ở hai vùng mạc nối sát hai bờ cong của dạ dày, việc đánh giá hạch chỉ dựa vào một lát cắt không tránh khỏi tình trạng đánh giá không toàn diện [16].

Khi xét về mối liên quan giữa mức độ xâm lấn T và khả năng di căn hạch vùng, Phạm Văn Bình ghi nhận tỉ lệ di căn hạch ở nhóm xâm lấn mức T2 chiếm 44,12% cao hơn nhóm mức độ xâm lấn T1 chỉ 15,87% [1].

Giai đoạn

Với đặc điểm là triệu chứng nghèo nàn ở giai đoạn sớm, nên hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển hoặc giai đoạn muộn của bệnh, dẫn đến tiên lượng và chất lượng sống thấp. Đáng chú ý là ở Nhật Bản, Hoa Kỳ và Hàn Quốc, tỷ lệ UTDD giai đoạn sớm tương ứng là vượt quá 70%, khoảng 70% và trên 50%. Trái lại, ở Trung Quốc và Châu Âu tỷ lệ này thấp hơn 10%. Chính vì vậy, sự hiểu biết và các yếu tố nguy cơ UTDD tiến triển là rất quan trọng [82]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn tại chỗ, giai đoạn I chiếm tỷ lệ thấp với tỷ lệ tương ứng là

0,9% và 16,2%. Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân có di căn xa hay ở giai đoạn IV trong nghiên cứu chúng tôi là khá cao 39,7%. UTDD là bệnh lý ác tính tiến triển nhanh với khả năng di căn cao. Nhìn chung, khoảng 60% bệnh nhân UTDD được chẩn đoán khi đã quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn [3], [42], [81]. Theo nghiên cứu của tác giả Phan Văn Cường có 26,3% trường hợp di căn xa khi mới vào viện lần đầu [5]. Tỷ lệ này là 30,7% trong nghiên cứu của tác giả Guan W. [49]. Sự xâm lấn thanh mạc và quá trình phẫu thuật có thể góp phần gieo rắc các tế bào ung thư tự do trong khoang ổ bụng dẫn đến di căn phúc mạc và sự tái phát tại chỗ. Phúc mạc là vị trí di căn xa thường gặp nhất ở bệnh nhân UTDD tiến triển. Ngay cả khi đã được phẫu thuật với diện cắt âm tính, UTDD vẫn có thể kèm theo di căn tiềm ẩn do cấy tế bào vào phúc mạc [136]

Từ những kết quả đạt được và dữ liệu được phân tích cho thấy dân số mẫu trong nghiên cứu này có các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tương tự với các bệnh nhân ung thư dạ dày chung ở Việt Nam.

4.1.4. Đặc điểm điều trị

4.1.4.1. Đặc điểm điều trị ở giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Cho đến hiện tại, không có một chiến lược điều trị nào là tiêu chuẩn vàng trong UTDD. Các lựa chọn điều trị chủ yếu dựa trên giai đoạn bệnh cũng như sự hiện diện của các chất chỉ điểm khối u và các phác đồ theo sự ưa thích của bác sĩ lâm sàng. Với bệnh nhân UTDD giai đoạn sớm (giai đoạn II hoặc thấp hơn), các phương thức điều trị tại chỗ được nhấn mạnh. Loại phẫu thuật được chỉ định phụ thuộc vào vị trí khối u, mức độ xâm lấn và có thể khác nhau giữa các bệnh viện. Nhưng nhìn chung thì bao gồm các loại phẫu thuật cắt niêm mạc qua nội soi EMR, cắt dạ dày bán phần và toàn bộ [114].

Mặc dù trên thực tế, phẫu thuật là phương pháp tiếp cận điều trị triệt căn duy nhất trong UTDD, các liệu pháp như hóa trị hỗ trợ, tân bổ trợ, chu phẫu hỗ trợ được bổ sung giúp cải thiện SCTB [114]. Theo hướng dẫn của NCCN đối với trường hợp UTDD tiến xa tại chỗ (cT2-cT4 hoặc có di căn hạch vùng) thì hóa trị hoặc hóa xạ trị chu phẫu nên được lựa chọn. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự kết hợp điều trị đa mô thức trong UTDD đã cải thiện SCTB của bệnh nhân so với phẫu thuật đơn thuần [96]. Nghiên cứu của tác giả Nappo F. trên 265 bệnh nhân ở giai đoạn có khả năng phẫu thuật triệt căn, tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật là 95,1%, bệnh nhân được hóa trị chu phẫu là 73,8%, trong đó có 56,3% bệnh nhân hoàn thành liệu trình hóa trị

[95]. Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân được hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn trong nghiên cứu của An J. là 72,7% [24]. Nghiên cứu chúng tôi không bao gồm các bệnh nhân ở giai đoạn sớm được điều trị tại chỗ qua nội soi. Kết quả cho thấy có 133 bệnh nhân ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn, trong đó có 131 bệnh nhân được phẫu thuật chiếm tỷ lệ 98,5%. Ở những bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ trợ sau phẫu thuật, tỷ lệ hóa trị và hóa xạ trị đồng thời bổ trợ sau phẫu thuật lần lượt là 37,7% và 21,1%. Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bổ trợ sau phẫu thuật trong nghiên cứu này thấp hơn nhiều so với các tác giả khác.

4.1.4.2. Đặc điểm điều trị ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

Với UTDD giai đoạn muộn thì điều trị toàn thân với mục tiêu chính điều trị triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh, kéo dài thời gian SCBKTT và thời gian SCTB. Các lựa chọn điều trị toàn thân bao gồm hóa trị độc tế bào, nhắm trúng đích và miễn dịch. Sự lựa chọn phương thức điều trị phụ thuộc vào trạng thái hoạt động cơ thể, đặc điểm phân giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân, đặc điểm sinh học cũng như sự lựa chọn của bệnh nhân theo điều kiện và hoàn cảnh của mình. Lựa chọn điều trị toàn thân bước 1 bao gồm các tác nhân hóa trị độc tế bào như nhóm chống chuyển hóa, nhóm ức chế vi ống, đồng vận pyrimidin đơn chất hoặc phác đồ phối hợp 2 thuốc hoặc 3 thuốc [96], [114]. Trong nghiên cứu này, 96 bệnh nhân ở giai đoạn không thể phẫu thuật triệt căn. Trong đó có 39 bệnh nhân (40,6%) được hóa trị triệu chứng. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào điều trị đích Her2 hay sử dụng liệu pháp miễn dịch.

Phẫu thuật triệu chứng bao gồm cắt dạ dày triệu chứng, nội vị tràng hay mở thông dạ dày nuôi ăn... được chỉ định trong trường hợp bệnh nhân có biến chứng do bệnh [96]. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 50/96 (52,1%) trường hợp được phẫu thuật triệu chứng.

4.1.4.3. Kết quả điều trị ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật

Tái phát là nguyên nhân tử vong chính của bệnh nhân UTDD. Tỷ lệ tái phát thay đổi đáng kể giữa các vùng miền và quốc gia và dao động khoảng 21,8-50% bởi vì đa số bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển tại thời điểm chẩn đoán [61]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng theo xu hướng chung khi ghi nhận 34,4% trường hợp tái phát. Phan

Cảnh Duy (Việt Nam) khảo sát trên bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến xa tại chỗ được hóa xạ đồng thời bổ trợ sau phẫu thuật có tỷ lệ tái phát là 31,4% [6]. Tỷ lệ này là 22,7% theo ghi nhận của Jiao X. (Trung Quốc) ở bệnh nhân sau phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày [61]. Tác giả Nappo F. chỉ ra rằng có đến 54,8% tái phát sau phẫu thuật, trong đó kiểu mẫu tái phát thường gặp là di căn xa (96,4%), đáng chú ý phúc mạc là vị trí phổ biến nhất chiếm 40.6% [95].

Thời gian tái phát

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng 97,7% trường hợp tái phát là trong vòng 2 năm sau phẫu thuật. Kết quả này khá tương đồng với những ghi nhận của các báo cáo trong cũng như ngoài nước. Đa số các tác giả cho thấy, thời gian xuất hiện tái phát thường gặp là trong vòng 2 năm sau phẫu thuật, với tỷ lệ dao động từ 10-90% [61]. Theo khảo sát của Jiao X. (Trung Quốc) trung vị thời gian xuất hiện tái phát là 17,7 tháng, sớm nhất là 3 tháng, 77,9% tái phát trong vòng 2 năm sau phẫu thuật và 97,1% tái phát trong vòng 5 năm sau phẫu thuật [61]. Trong nghiên cứu của Phan cảnh Duy, thời gian tái phát sớm nhất là 4,3 tháng, di căn xa là kiểu tái phát thường gặp chiếm tỷ lệ 70,7% [6]. Theo tác giả An J., thời gian tái phát thường gặp nhất là <1 năm chiếm 40,8%, từ 1-2 năm 30%, từ >2 năm 29,2% [24].

Vị trí tái phát

Kiểu mẫu tái phát cũng thay đổi đáng kể theo vùng địa lý. Tại các nước phương Tây, UTDD có xu hướng tái phát tại chỗ tại vùng, trong khi đó di căn phúc mạc là thường gặp ở các quốc gia Phương Đông. Sự khác biệt này có thể do mức độ phẫu tích hạch khác nhau giữa 2 khu vực, nạo vét hạch mức D1 thường được các phẫu thuật viên phương Tây lựa chọn trong khi đó nạo vét hạch D2 là quy trình chuẩn với các quốc gia phương Đông. Tuy nhiên, kiểu mẫu di căn xa vẫn thường gặp nhất trong các nghiên cứu [61]. Cụ thể là trong nghiên cứu của Phan cảnh Duy, di căn xa là kiểu tái phát thường gặp chiếm tỷ lệ 70,7% [6]. Đây cũng là kiểu mẫu tái phát thường gặp trong khảo sát của Jiao X., di căn xa chiếm tỷ lệ 79,4%, còn lại là tái phát tại chỗ và hạch vùng. Tuy nhiên tác giả chỉ ra rằng tái phát hạch vùng là thường gặp hơn so với tái phát tại chỗ với 2/3 trường hợp [61].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chứng minh nhận định này khi kiểu mẫu di căn xa trong nghiên cứu này là nổi trội với tỷ lệ 90,7%. An J. cho thấy di căn phúc mạc là nổi trội với 42,5%, tái phát tại chỗ tại vùng thấp chỉ chiếm 16,7%, di căn buồng trứng 3,3%, di căn xa khác 19,5% [24].

4.1.4.4. Đặc điểm kết quả điều trị ở giai đoạn quá khả năng phẫu thuật triệt căn

Trung vị SCTB nhóm bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn là trong nghiên cứu này là 6,2 (sai số chuẩn 0,64) tháng. Kết quả này khá thấp hơn khi so sánh với các nghiên cứu trong nước và ngoài nước. Nguyễn Thị Hồng Chuyên chỉ ra rằng trung vị thời gian SCTB là $11 \pm 0,67$ tháng [4], Trần Vĩnh Thọ (2014) (10 tháng) [15], Jeong (2012) (11,9 tháng) [60]. Sự khác biệt này có thể do dân số mẫu trong các nhóm nghiên cứu với tiêu chí lựa chọn khác nhau. Bên cạnh đó, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở bệnh nhân được hóa trị trong nghiên cứu này là 75%, SCTB ở nhóm bệnh nhân có hóa trị là 9,03 (sai số chuẩn 0,98) tháng có xu hướng dài hơn so với nhóm không hóa trị là 4,77 (sai số chuẩn 0,93) tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cũng ghi nhận xu hướng cải thiện SCTB ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật triệt chứng so với nhóm không được phẫu thuật (7,5 (sai số chuẩn 1,26) tháng so với 4,77 (sai số chuẩn 1,11) tháng, nhưng kết quả này không có ý nghĩa thống kê, có lẽ do cỡ mẫu nhỏ.

4.1.5. Tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Sự thiếu hụt protein sửa chữa ghép cặp sai dẫn đến tích tụ các đột biến dịch khung của nhiều gene đích mà có các chuỗi lặp ở trong các vùng mã hóa, trong đó có MSI. Trong UTDD, dMMR là một đột biến dẫn đường sinh ung thư qua nhiều bước riêng biệt [67]. Không chỉ nhận ra dMMR có vai trò trong cơ chế sinh bệnh, nhiều công trình nghiên cứu còn chứng minh rằng UTDD dMMR có đặc điểm lâm sàng, bệnh học và tiên lượng khác biệt so với nhóm pMMR. Để xác định sự hiện diện của dMMR, người ta có thể phân tích MSI qua các xét nghiệm phân tích phân tử hoặc sử dụng kỹ thuật HMMD để xác định tình trạng bộc lộ các protein MMR. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng xét nghiệm HMMD với lợi thế về chi phí và tính sẵn có. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng HHMD xác định dMMR tương hợp cao với PCR MSI (khoảng 97,6 đến 99%) [27], [49], [130].

4.1.5.1. Tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai

Trong dữ liệu phân tích 11.139 khối u của 39 loại ung thư, UTDD là loại ung thư phổ biến thứ 3 có dMMR/MSI-H [31]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 229 mẫu mô UTDD được phân tích, có 27 trường hợp dMMR chiếm 11,8%. Một công trình nghiên cứu trong nước của tác giả Lê Thị Thu Nga chỉ ra rằng tỷ lệ này là 14,9%, tuy nhiên tác giả chỉ nghiên cứu trên 67 bệnh nhân ở giai đoạn II, III trong khi nghiên cứu của chúng tôi là UTDD ở tất cả các giai đoạn. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng UTDD dMMR thường gặp ở giai đoạn chưa có di căn xa, có lẽ chính vì vậy tỷ lệ dMMR trong nghiên cứu của Lê Thị Thu Nga cao hơn so với tần suất dMMR trong nghiên cứu của chúng tôi [10]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với ghi nhận của các báo cáo cùng châu lục như Lee H. (2013) 10,9%, Zhang Q. (2018) 10,1%, Suzuki O. (2021) 11% , nhưng lại thấp hơn so với các nghiên cứu ở phương Tây như Vos E. L. (2021) 15%, Marrelli D. ở Italy là 23,5%. Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ dMMR/MSI-H ở vào khoảng 8-25%, trong đó ở các quốc gia châu Á là 8-17% trong khi ở các nước phương Tây là trên 20% [49]. Giải thích sự khác biệt này, tác giả Guan W. cho rằng có thể sự khác nhau về bối cảnh cơ chế bệnh sinh UTDD giữa 2 khu vực [49]. Trong khi đó theo Puliga E. nhấn mạnh các đoàn hệ được phân tích ở các vùng địa lý khác nhau, sự không thuần nhất về giai đoạn của các dân số mẫu cũng như xét nghiệm được sử dụng trong nghiên cứu có thể dẫn đến sự phân tán tỷ lệ dMMR [107]. Tác giả Marrelli D. chỉ ra rằng tỷ lệ dMMR phân tán không chỉ do sự khác nhau giữa cơ chế bệnh sinh giữa 2 khu vực, mà còn sự khác biệt của các loại dẫn ấn được sử dụng giữa các nghiên cứu [89]. Theo tác giả Strickland M. R. nhận định nguyên nhân về mặt kỹ thuật bao gồm độ nhạy của các phương thức xét nghiệm, tình trạng KT, kinh nghiệm của nhà giải phẫu bệnh, chất lượng mẫu mô và chất lượng quá trình xử lý mẫu mô [121].

4.1.5.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với loại mẫu mô phân tích

HMMD có thể được thực trên mẫu mô sinh thiết qua nội soi dạ dày hoặc phẫu thuật, trong đó mẫu mô phẫu thuật là lựa chọn đầu tiên. Ưu điểm chính của thực hiện HMMD trên mẫu mô sinh thiết là mức độ cố định tốt hơn so với phẫu thuật. Hơn thế nữa là lợi ích của việc biết trước trạng thái MSI/dMMR khi hội chẩn đa chuyên khoa

có thể thay đổi điều trị theo sau đó, đặc biệt trong bối cảnh di căn. Trong khi đó, với mẫu mô phẫu thuật giúp phân tích được nhiều tế bào hơn so với mẫu mô sinh thiết, tăng khả năng chọn được mẫu mô tốt hơn để làm HMMD. Điều quan trọng là mẫu mô phẫu thuật vượt qua được tính không đồng nhất của u, do phân tích 1 lượng lớn mô [84]. Chúng tôi phân tích trên 229 mẫu mô, trong đó 144 mẫu mô phẫu thuật chiếm tỷ lệ 62,9%, 85 mẫu mô sinh thiết chiếm tỷ lệ 37,1%. Nghiên cứu cho thấy dMMR thường biểu hiện trên mẫu mô phẫu thuật nhiều hơn so với mẫu mô sinh thiết (17,4% so với 2,4%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Các mẫu mô phẫu thuật thường đại diện cho nhóm bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn còn nhóm mẫu mô sinh thiết trong nghiên cứu là những bệnh nhân đã di căn xa. Nghiên cứu này cho thấy bệnh nhân chưa có biểu hiện di căn xa có khả năng xuất hiện tình trạng dMMR nhiều hơn nhóm đã di căn xa 4,4 lần. Do đó phân tích cho thấy dMMR thường biểu hiện ở mẫu mô phẫu thuật là phù hợp. Vấn đề băn khoăn ban đầu mà chúng tôi lo ngại là với sự hạn chế về số lượng mẫu mô, tình trạng mất bộc lộ các protein MMR sẽ bị đánh giá quá mức ở những trường hợp mẫu mô sinh thiết. Tuy nhiên, kết quả cho thấy dMMR không thường gặp hơn với mẫu mô sinh thiết. Một số tác giả cũng quan tâm mức độ tin cậy của mẫu mô sinh thiết trong việc phân tích kết quả đánh giá tình trạng MMR bằng phương pháp HMMD. Tác giả Zito M. (2022) khi phân tích 176 mẫu mô UTDD, 85 mẫu mô phẫu thuật, 91 mẫu mô sinh thiết, trong đó 7 mẫu mô sinh thiết được chứng minh rằng là hoàn toàn tương hợp với mẫu mô phẫu thuật (100%) về phân tích tình trạng MMR sau đó [141]. Nghiên cứu của Asesio N. đánh giá tình trạng MMR trên 47 bệnh nhân UTDD và thực quản cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu để chẩn đoán tình trạng MMR là 85% và 98% cho phương pháp PCR, so với 86% và 98% cho phương pháp HMMD. Mức độ tương hợp cho kết quả được phân tích trên mẫu mô sinh thiết và mẫu mô phẫu thuật khi thực hiện HMMD là 97,8% và PCR là 96,2% [27]. Tương tự, tác giả Silva phân tích trên cả mẫu mô sinh thiết và phẫu thuật của 140 bệnh nhân UTDD, kết quả chỉ ra rằng HMMD có thể đánh giá chính xác tình trạng MMR ở mẫu mô sinh thiết với độ nhạy là 97,3% và độ đặc hiệu là 98%. Tỷ lệ tương hợp giữa kết quả HMMD trên mẫu mô sinh thiết và mẫu mô phẫu thuật là có ý nghĩa với tỷ lệ 94,5% [116]. Như vậy, theo ghi nhận của các nghiên cứu, kết quả phân tích đánh giá tình trạng các protein MMR bằng HMMD trên mẫu mô sinh thiết là hoàn toàn đáng tin cậy.

4.1.5.3. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả

Trong UTDD, không phức tạp như sự đánh giá tình trạng Her2 là phải dựa vào cường độ và tỷ lệ nhuộm màu màng nhân của các tế bào ác tính [20], tình trạng dMMR được xác định khi không có bất kỳ tế bào biểu mô ác tính nào nhuộm nhân trong khi chứng nội dương chấp nhận được (nhuộm nhân tế bào lympho và tế bào đệm, tế bào biểu mô bình thường) hiện diện ngay ở vùng lân cận hoặc thâm nhiễm khối u. Bộc lộ bình thường được xác định khi có hiện diện nhuộm nhân ở các tế bào ác tính bất chấp cường độ và tỷ lệ [118]. Do đó, số lượng mẫu mô sinh thiết cũng như tình trạng nhuộm màu nhân không đồng nhất trong khối u ít được tác giả quan tâm. Trong nghiên cứu của tác giả Zito M. đánh giá tình trạng MMR trên 176 bệnh nhân UTDD, 13 trong số 176 mẫu mô được phân tích là dMMR. Trong số 176 trường hợp, có 6 trường hợp tình trạng nhuộm loang lổ/ hoặc cường độ yếu. Tuy nhiên, những trường hợp này đều được xác định là tình trạng ổn định vi vệ tinh (MSS) tương ứng là pMMR [141]. Trong nghiên cứu này, những trường hợp nhuộm nhân loang lổ, hoặc nhạt màu đều được chúng tôi xác định là pMMR.

4.1.5.4. Các kiểu hình thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai

Kiểu hình mất bộc lộ các protein MLH1 và PMS2 là thường gặp nhất với tỷ lệ khoảng 50-90% trong hầu hết các nghiên cứu. Theo sau đó là sự mất bộc lộ PMS2 đơn độc khoảng 5-30%. MSH2 và MSH6 thường bộc lộ nguyên vẹn [131], [138]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định này khi kiểu hình phổ biến nhất là MLH1 và PMS2 với tỷ lệ 48,1%. Kết quả này tương tự với ghi nhận của tác giả Wang J. khi chỉ ra rằng sự mất bộc lộ đồng thời MLH1 và PMS2 là kiểu hình dMMR thường gặp với tỷ lệ 57% [132]. Đây cũng là xu hướng trong nghiên cứu của Guan W., Karpińska-Kaczmarczyk K., Stolze T. khi sự mất bộ lộ MLH1 và PMS2 là phổ biến trong nghiên cứu [49], [63], [120]. Mất bộc lộ đồng thời MSH2 và MSH6 chỉ gặp 11,1% trong nghiên cứu này. Điều này phù hợp với ý kiến là MSH2 và MSH6 thường ít khi mất bộc lộ. Đây cũng là ghi nhận của tác giả Smyth, Guan W., Zhang Q. cũng như kết quả của một nghiên cứu trong nước của tác giả Lê Thị Thu Nga.

Các protein sửa chữa ghép cặp sai cần thiết cho quá trình sửa chữa các lỗi DNA xảy ra trong quá trình sao chép DNA. Có ít nhất 7 protein MMR ở người, trong đó có

4 protein liên quan đến sinh học ung thư ở người nhiều nhất, đó là MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2. Bốn protein này được sắp xếp như những protein nhị dị phân trong đó MLH1 phối hợp với PMS2, MSH2 với MSH6. Cặp MLH1/PMS2 nhận ra các đôi base nucleotide ghép sai và bắt đầu sửa chữa trong khi cặp MSH2/MSH6 hoạt động như một endonuclease. MSH2 có thể tạo thành nhị dị phân với các protein MMR khác ngoài MSH6 và do đó MSH2 thường không mất bộc lộ khi có sự hiện diện đột biến *MSH6*. MLH1 có thể tạo thành nhị dị phân với các protein MMR khác ngoài PMS2 và do đó MLH1 thường không mất bộc lộ khi có sự hiện diện đột biến *PMS2* [29]. Do đó các kiểu hình mất bộc lộ được ghi nhận trong nghiên cứu này gồm mất bộc lộ đơn độc MSH6, PMS2, mất bộc lộ đồng thời MLH1/PMS2 và MSH2/MSH6 là phù hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào mất bộc lộ cả 4 protein [49]. Điều này được chứng minh trong các nghiên cứu của các tác giả cùng châu lục như Guan W. (2021)., Lê Thị Thu Nga (2021), cũng như các nghiên cứu ở Phương Tây như Karpínska-Kaczmarczyk K.(2016) ở Ba Lan, Smyth (2017) ở Anh. Sự mất bộc lộ cả 4 protein MMR rất hiếm khi được báo cáo, điều này chỉ được thể hiện trong nghiên cứu tác giả Zhang Q. (2018) ghi nhận 5/57 (8,8%) trường hợp dMMR mất bộc lộ cả 4 protein [138]. Sự im lặng di truyền ngoài gene của *MLH1* thông qua việc tăng methyl hóa vùng khởi động là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến dMMR trong khi đột biến *MLH1* và *MLH2* tương đối hiếm (15% và 12%). Mối tương quan giữa sự sai lệch vùng khởi động *MLH1* và nguy cơ phát triển UTDD đã được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu, mặc dầu các kết luận chưa được thống nhất [107].

4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẶP SAI VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với các đặc điểm chung

4.2.1.1. Tuổi

Đa số các nghiên cứu chỉ ra rằng UTDD dMMR thường gặp ở người lớn tuổi. Kiểu hình dMMR/MSI-H chiếm khoảng 10% UTDD và có thể đạt đến 48% ở những bệnh nhân trên 85 tuổi [100], [103]. Karpínska-Kaczmarczyk K. ở Ba Lan báo cáo UTDD dMMR/MSI-H thường gặp ở bệnh nhân trên 70 tuổi không có tiền sử gia đình

liên quan đến ung thư di truyền. Đây cũng là kết quả của Bae Y. (2015) [28] ở Hàn Quốc, Nappo F. (2023) [95], Marrelli D. (2016) ở Italy [89], Zhang Q. (2018), Zhao L. (2023) [139] (Trung Quốc) [15]. Một phân tích gộp của tác giả Polom K. (2018) trên 18.692 bệnh nhân UTDD đã chỉ ra rằng tuổi ≥ 65 là yếu tố làm tăng khả năng xuất hiện mất ổn định vệ tinh (MSI) lên 1,58 lần [106]. Trong số các đặc điểm liên quan, tuổi khởi phát lớn và kiểu hình MSI-H được quan sát trong hầu hết các trường hợp. Các tổn thương DNA tích lũy phụ thuộc tuổi tác dường như ảnh hưởng đến tần suất của dMMR/ MSI-H ở những người lớn tuổi. UTDD dMMR ở những người lớn tuổi thường là lẻ tẻ, và MSI thường là kết quả của sự tăng methyl hóa vùng khởi động [63]. Sự methyl hóa của gene *MLH1* và quá trình mất biểu hiện của nó liên quan đến quá trình lão hóa. Sự methyl hóa gene này là nguyên nhân chủ yếu của trạng thái MSI ở trường hợp UTDD không liên quan đến di truyền; điều này có thể giải thích sự phối hợp giữa khởi phát UTDD dMMR/MSI-H và sự lão hóa [108]. Trong trường hợp này, MSI thường là hậu quả của các đột biến thân trên vùng khởi động của các gene *MMR* [67]. Việc đánh giá ung thư có tính di truyền phải thu thập thông tin của 3 thế hệ một cách đầy đủ. Ở những bệnh nhân UTDD dMMR có các tiêu chí Amsterdam gợi ý hội chứng Lynch thì nên thực hiện thêm các xét nghiệm tìm đột biến di truyền [63]. Tuy nhiên, nghiên cứu này không chỉ ra được mối liên quan giữa yếu tố tuổi và sự biểu hiện dMMR. Tỷ lệ bệnh nhân dMMR trong nhóm tuổi >60 và ≤ 60 lần lượt là 10,8% và 13,3%, tần suất dMMR có xu hướng xuất hiện nhiều hơn ở nhóm ≤ 60 tuổi, mặc dù vậy sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Wang J. (2021), Giampieri R. (2017) khi chỉ ra rằng tuổi không ảnh hưởng đến tình trạng bộc lộ MMR [46], [132].

4.2.1.2. Giới

Mối liên quan giữa giới tính và tình trạng bộc lộ các protein MMR cũng được nhiều tác giả quan tâm, tuy nhiên kết quả không hằng định. Một số nghiên cứu cho rằng không có mối liên quan nào [46], [132], trong khi Bae Y., Nappo F., Marrelli D., Zhang Q. và Lê Thị Thu Nga ở Việt Nam lại chỉ ra rằng UTDD dMMR/MSI-H thường gặp ở nữ giới [10], [28], [89], [95], [138]. Phân tích gộp của tác giả Polom K. cho thấy rằng nữ giới có khả năng xuất hiện dMMR cao hơn 1,57 lần so

với nam giới [105]. Nhiều nghiên cứu cũng chứng minh rằng nữ giới bị UTDD có tiên lượng tốt hơn nam giới [79], [83]. Điều này phù hợp với ghi nhận của các nghiên cứu là UTDD dMMR thường có tiên lượng sống còn thuận lợi. Tuy nhiên, Một số nghiên cứu như tác giả Wang J. [131], Karpińska-Kaczmarczyk K. [63], Giampieri R. [46] cũng như nghiên cứu này, không tìm ra mối liên quan nào giữa tình trạng bộc lộ các protein MMR giữa 2 giới. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ dMMR ở nữ giới cao hơn so với nam giới (16,2% so với 9,9%), tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt ý nghĩa thống kê với $p=0,181$.

4.2.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm đại thể khối u

4.2.2.1. Hình ảnh đại thể khối u qua nội soi

Nghiên cứu của chúng tôi không chỉ ra được mối liên quan nào giữa đặc điểm hình ảnh đại thể khối u nguyên phát và tình trạng bộc lộ các protein MMR. Trong nghiên cứu, tỷ lệ dMMR ở các dưới nhóm hình ảnh tổn thương dạng 0 (hình ảnh ở giai đoạn sớm), dạng sùi, dạng loét và dạng thâm nhiễm lần lượt là 33,3%, 13,5%, 13,5% và 10,4%, trong khi đó tỷ lệ dMMR ở UTDD có hình ảnh đại thể khối u thâm nhiễm là 0%. Sự khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê. Mối liên quan này ít được các tác giả trong và ngoài nước quan tâm. Tác giả Karpińska-Kaczmarczyk K. chứng minh không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất hiện dMMR ở UTDD có hình ảnh đại thể có loét và không có loét [63]. Trong khi đó tác giả Yamamoto G. chỉ ra rằng, dMMR thường biểu hiện ở các khối u dạ dày có hình ảnh đại thể là thể loét và thể loét thâm nhiễm với tỷ lệ tương ứng là 59,6% và 30,8%, và ít xuất hiện ở thể sùi (1,9%) và không có trường hợp nào ở thể thâm nhiễm, sự khác biệt này đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,01$ [134].

4.2.2.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với vị trí khối u

Đa số các nghiên cứu chỉ ra rằng UTDD dMMR thường nằm ở vị trí hang vị dạ dày như các báo cáo của Zhang Q., Zhao L. ở Trung Quốc, Kim S.M. ở Hàn Quốc [67], [138], [139]. Cùng nhận định, tác giả Marrelli D. cũng như Nappo F. ở Italy cho thấy u dạ dày vị trí không phải tâm vị thường hay có sự thiếu hụt các protein MMR

hơn các khối u ở tâm vị [89], [95]. Tác giả Polom K. trong phân tích gộp của mình đã chứng minh rằng u phần giữa và dưới dạ dày có tăng khả năng bộc lộ dMMR so với u dạ dày ở phần gần [105]. Trong khi đó, có một báo cáo ở Trung Âu là nghiên cứu ở Balan cho thấy đa số khối u dạ dày dMMR nằm ở tâm vị [63]. Tỷ lệ mới mắc UTDD tâm vị đang tăng lên dần ở các nước phương Tây có lẽ giải thích cho sự khác biệt này [63]. Hơn nữa, tình trạng béo phì, bệnh trào ngược dạ dày thực quản và tình trạng kinh tế - xã hội, tất cả làm tăng nguy cơ UTDD ở tâm vị [120]. Trong khi đó, một nghiên cứu tại Việt Nam trên UTDD giai đoạn II, III được phẫu thuật triệt căn, tác giả Lê thị Thu Nga không ghi nhận mối liên quan giữa vị trí khối u và tình trạng bộc lộ các protein MMR [10]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết luận này, khi không chứng minh được mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ MMR và vị trí tổn thương nguyên phát tại dạ dày. Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy dMMR biểu hiện cao hơn ở vị trí không phải tâm vị (12,1%) so với vị trí tâm vị (9,1%), mặc dù vậy sự khác biệt này không đạt được ý nghĩa thống kê. Tác giả Karpińska-Kaczmarczyk K. cũng không ghi nhận mối liên quan nào giữa tình trạng bộc lộ protein MMR với vị trí khối u nguyên phát tại dạ dày [63].

4.2.2.3. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với kích thước khối u

Bae Y. S. cho thấy dMMR thường hiện diện ở những khối u trên 6 cm [28]. Trái ngược với kết quả này, nghiên cứu của chúng tôi lại không chỉ ra kích thước khối u có ảnh hưởng đến tình trạng bộc lộ các protein MMR. Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy dMMR có xu hướng xuất hiện ở nhóm UTDD có kích thước khối u >5cm nhiều hơn so với u có kích thước ≤5cm (16% so với 9,9%). Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê với $p=0,173>0,05$. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của tác giả Zhang Q., Wang J. khi không tìm thấy sự khác biệt tần suất xuất hiện dMMR ở khối u >5cm và khối u ≤5cm. Fang W. chỉ ra rằng kích thước khối u cũng liên quan đến tình trạng bộc lộ các protein MMR. Tác giả ghi nhận u dMMR thường có kích thước khoảng $5\pm 1,9$ cm [44].

4.2.2.4. Mỗi liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với số lượng khối u

Nghiên cứu chúng tôi không chỉ ra được mỗi liên quan giữa số lượng u và tình trạng bộc lộ các protein MMR ($p=0,14$), mặc dù ghi nhận dMMR thường xuất hiện ở bệnh nhân UTDD với một u (12,9%) hơn là nhiều u (0%). Kết quả này khá tương đồng với ghi nhận của tác giả An J. (2012). Trong nghiên cứu tác giả chỉ ra rằng, 95,3% UTDD dMMR có 1 u, tuy nhiên sự khác biệt này cũng chưa đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,18$ [25].

4.2.3. Mỗi liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với các đặc điểm phân giai đoạn

4.2.3.1. Mỗi liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với mức độ xâm lấn T

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng không có sự chênh lệch đáng kể giữa tỷ lệ phân bố dMMR và pMMR ở các mức độ xâm lấn T1, T2, T3 và T4 với tỷ lệ dMMR lần lượt là 15,8%, 17,1%, 12,9% và 9,4%. Tuy nhiên, lại không có trường hợp dMMR nào được ghi nhận ở mức độ xâm lấn Tis. Mặc dù vậy, không có mỗi liên quan nào được ghi nhận giữa mức độ xâm lấn tại chỗ T với tình trạng bộc lộ các protein MMR. Những nghiên cứu gần đây cho thấy các kết quả đối lập về mỗi liên quan giữa tình trạng MSI/dMMR và mức độ xâm lấn tại chỗ của UTDD. Một số nghiên cứu cho thấy u dạ dày dMMR thường liên quan đến mức độ xâm lấn tại chỗ nhiều (T cao) [65]. Điều này khác biệt với nghiên cứu của An J. Y. khi cho thấy khối u dMMR thường ít xâm lấn các lớp của thành dạ dày hơn [25]. Trong khi đó tác giả Karpińska-Kaczmarczyk K., Fang W. cũng có kết quả tương tự nghiên cứu này khi không chứng minh được sự ảnh hưởng của mức độ xâm lấn T lên sự biểu hiện các protein MMR [44], [63].

4.2.3.2. Mỗi liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với di căn hạch vùng

Nhiều nghiên cứu đã kết luận rằng UTDD dMMR không chỉ liên quan đến xu hướng thường gặp ở giai đoạn sớm [25], [49] ít di căn xa, mà còn được cho là có liên quan đến xu hướng ít di căn hạch vùng [44], [67], [89], ít xâm lấn thần kinh [138]. Nhận định này được chứng minh trong phân tích gộp trên 48 nghiên cứu gồm 18.612

bệnh nhân UTDD, tác giả Polom K. đã chỉ ra rằng sự hiện diện của tình trạng không di căn hạch vùng làm giảm khả năng biểu hiện tình trạng dMMR so với nhóm có di căn hạch vùng là 30% [98]. Tuy nhiên, phân tích của chúng tôi không chỉ ra được sự khác biệt về tình trạng bộc lộ các protein MMR ở nhóm có và không có di căn hạch vùng. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ dMMR ở nhóm không có di căn hạch vùng là 15,5%, cao hơn so với nhóm có di căn hạch vùng là 10,0%, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Cùng nhận định, tác giả An J. cũng không phát hiện được mối liên quan giữa tình trạng MMR và sự di căn hạch vùng [25]. Điều này có phần phù hợp với kết quả của tác giả Nappo F. không chỉ ra được ảnh hưởng của tình trạng hạch vùng lên sự biểu hiện các protein MMR [95].

4.2.3.3. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với tình trạng di căn xa

Tỷ lệ xuất hiện dMMR cũng phụ thuộc vào giai đoạn và gặp ở khoảng 20% ở nhóm bệnh nhân không có di căn hạch vùng và dưới 5% ở bệnh nhân di căn xa [32]. Kết quả của chúng tôi tương tự kết luận này. Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ dMMR ở nhóm bệnh nhân không di căn xa là 16,7% trong khi ở nhóm bệnh nhân có di căn xa tỷ lệ này chỉ 4,4%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$. Bệnh nhân chưa có biểu hiện di căn xa có xu hướng xuất hiện tình trạng dMMR nhiều hơn 4,4 lần so với nhóm có di căn xa (KTC95%: 1,5-13,0, $p=0,009$). Theo ghi nhận của tác giả Zhang Q. các khối u dMMR thường biểu hiện đặc trưng với dạng ổ, bè, hoặc kiểu mẫu phát triển dạng đặc, tức là có xu hướng kết dính với nhau, kèm bao bọc xung quanh là các sự xâm nhập các tế bào lympho [138]. Có lẽ vì vậy môi trường thâm nhập dồi dào các tế bào có thẩm quyền miễn dịch cùng với xu hướng kết dính tế bào ung thư làm hạn chế các tế bào ung thư thoát ra khỏi vị trí ban đầu để di chuyển đến vị trí khác.

4.2.3.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm phân giai đoạn

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận UTDD dMMR thường gặp ở giai đoạn II (22,4%) nhiều hơn so với giai đoạn IV (4,4%) với $OR=6,3$ (KTC95%: 1,9-21,0; $p=0,003$). Bên cạnh đó, chúng tôi nhận thấy UTDD dMMR thường gặp hơn ở giai đoạn 0, I so với giai đoạn IV với $OR=4,8$ (KTC95%: 1,3-17,3, $p=0,018$). Tác

giả An J. cũng chỉ ra rằng UTDD dMMR thường gặp ở giai đoạn I, II [25]. Tương tự, trong phân tích gộp trên 48 nghiên cứu gồm 18.612 bệnh nhân UTDD, tác giả Polom K. đã chỉ ra rằng có mối liên quan giữa tình trạng dMMR với giai đoạn TNM I và II tại thời điểm chẩn đoán với $OR = 1,77$ (KTC95%: 1,47- 2,13; $p < 0,001$). Trái ngược lại với đa số các báo cáo cũng như phát hiện của nghiên cứu chúng tôi là kết quả của tác giả Nappo F., cũng như Zhao L. không chứng minh mối liên quan giữa tình trạng MMR với giai đoạn [139]. Giải thích sự khác biệt với đa số các nghiên cứu, tác giả Nappo F. cho rằng có thể do nghiên cứu tập trung vào hóa trị tân bổ trợ ở bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ, đa số bệnh nhân ở giai đoạn III, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I, II chỉ có 4% và 22,8% nên phân tích không chỉ ra được mối liên quan này [95].

4.2.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với các đặc điểm vi thể khối u

Phân loại mô học của WHO và Lauren thường được sử dụng trong UTDD. Phân loại của Lauren thường được sử dụng nhiều nhất với 2 thể thường gặp là thể ruột và thể lan tỏa với đặc điểm lâm sàng bệnh học khác nhau với phân bố ở các vùng dịch tễ khác nhau.

4.2.4.1. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo Lauren

Chúng tôi cũng ghi nhận có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p = 0,007$) giữa tình trạng MMR với dưới nhóm nhóm mô học của Lauren, với UTDD thể ruột có tỷ lệ dMMR cao nhất là 16,9%. Tỷ lệ này chỉ có 5,0% ở thể không xác định. Không có trường hợp dMMR nào ở thể lan tỏa. Với mức ý nghĩa 95%, tình trạng dMMR xuất hiện ở dưới nhóm thể ruột của Lauren cao gấp 5,7 lần so với dưới nhóm không xác định và lan tỏa (KTC95%: 1,7-19,5). UTDD dMMR thường hiện diện ở thể ruột (trên 90%). Nhìn chung UTDD thể ruột có tiên lượng tốt, ít ác tính hơn so với thể lan tỏa [63]. Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa thể ruột và kiểu hình không ổn định vi vệ tinh hay tình trạng thiếu hụt bộc lộ các protein MMR, trong khi thể mô học lan tỏa và kém kết dính thường hiếm khi liên quan đến dưới nhóm này [25], [28], [89], [95], [138], [139]. Theo ghi nhận của tác giả Zhang Q. các khối u dMMR thường

biểu hiện đặc trưng với dạng ổ, bè, hoặc kiểu mẫu phát triển dạng đặc, tức là có xu hướng kết dính với nhau [138]. Ghi nhận này có lẽ giúp giải thích tại sao UTDD dMMR ít khi gặp ở thể lan tỏa. dMMR có khả năng hiện diện ở UTBM dạ dày dưới nhóm thể ruột cao hơn 2,23 lần so với dưới nhóm UTBM dạ dày thể lan tỏa, điều này đã được minh chứng trong phân tích gộp trên hơn 18.000 bệnh nhân UTDD [105]. Tuy nhiên, những phát hiện này không phải luôn luôn mạnh mẽ về mặt thống kê, có thể do cỡ mẫu nhỏ. Hơn nữa, ở một số báo cáo, như tác giả Fang W., Giampieri R. không phát hiện mối liên hệ giữa dMMR và kiểu hình u [44], [46].

4.2.4.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới

Kaczmarczyk K. báo cáo mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt bộc lộ các protein MMR không chỉ với thể ruột của Lauren, mà còn cấu trúc ống tuyến và nhú theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới WHO [63]. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với mức ý nghĩa 95% giữa tình trạng bộc lộ MMR với đặc điểm mô học theo phân loại của WHO. Kết quả ghi nhận tình trạng dMMR thường gặp ở UTDD có cấu trúc tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình) và tuyến nhú với tỷ lệ 17,4%. So với nhóm UTBM tuyến ống biệt hóa kém thì UTBM tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình)/nhú có khả năng xuất hiện dMMR nhiều hơn với OR tương ứng là 5,3 (KTC95%: 1,2-23,3). Tác giả Yamamoto G. ghi nhận UTBM dạ dày thể ống biệt hóa trung bình có tỷ lệ dMMR cao nhất trong các dưới nhóm với tỷ lệ là 43,3% (22/52 trường hợp). Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả UTDD dMMR không gặp trường hợp nào ở dưới nhóm UTBM dạ dày thể nhú. Giải thích điều này, tác giả cho rằng các mẫu mô trong nghiên cứu đều là sau phẫu thuật, còn các UTDD thể nhú thường ở giai đoạn sớm và được điều trị tại chỗ bằng cách cắt qua nội soi. Cụ thể là trong nghiên cứu tỷ lệ UTBM thể nhú chỉ 2% [134]. Tương tự tác giả Marrelli D. cũng ghi nhận dMMR thường xuất hiện ở UTDD thể ống và UTBM kém biệt hóa [89].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa tình trạng MMR với hình thái tế bào nhấn. Trong nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận trường hợp UTBM tế bào nhấn nào có biểu hiện dMMR. UTDD tế bào nhấn được chẩn đoán

mô học dựa vào đặc điểm hình ảnh vi thể có sự hiện diện của các tế bào nhẵn trên 50% tế bào ung thư theo phân loại WHO) 2010 và trên 90% theo phân loại của WHO 2018. Các tế bào ung thư tiết ra một lượng lớn chất nhầy, nhưng hầu hết không thoát ra ngoài tế bào. Thay vào đó, một lượng lớn chất nhầy trong tế bào chất ép nhân sang một bên, làm cho tế bào ung thư trông giống như một chiếc nhẫn, do đó có tên là UTBM tế bào nhẵn. UTDD tế bào nhẵn là loại kém biệt hóa, mức độ ác tính cao, có tính chất xâm lấn và di căn cao, đáp ứng kém với hóa và xạ trị và tỷ lệ mắc mới tăng lên hàng năm đặc biệt là ở nữ giới. Tác giả Zhao W. chỉ ra rằng ở UTDD tế bào nhẵn, các dưới nhóm tế bào lympho B và T có các đặc tính lan tràn đặc biệt. Sự lan tràn của các tế bào B thể nang và TCD4 điều hòa gia tăng, trong khi đó sự lan tràn các tế bào TCD8 đáp ứng giảm xuống. Do đó, trong UTDD loại này, vi môi trường khối u cho thấy sự ức chế miễn dịch. UTDD tế bào nhẵn thể hiện sự kết dính tế bào thấp hơn và khả năng trốn tránh miễn dịch cao hơn, từ đó làm cho loại ung thư này có tiên lượng tương đối xấu [140].

Mặc dù có nhiều báo cáo liên quan đến vấn đề này, tuy nhiên tần suất dMMR của UTDD tế bào nhẵn khác nhau giữa các nghiên cứu không hằng định và thay đổi từ 0-33%, đa số các kết quả cho thấy tần suất dMMR là thấp ở nhóm bệnh nhân này [52]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với ghi nhận này khi chỉ ra tỷ lệ dMMR ở UTBM tế bào nhẵn là 0%. Trong nghiên cứu của Tamura G. không có trường hợp UTDD tế bào nhẵn nào (0/14) là dMMR [125]. Đó cũng là kết quả nghiên cứu của tác giả Hirotsu Y. khi chỉ ra rằng 0/37 BN UTDD tế bào nhẵn là dMMR trong khi tỷ lệ dMMR ở BN UTDD không tế bào nhẵn là 20% (22/109 trường hợp) [52]. Một số tác giả chỉ ra rằng tỷ lệ này là 3,7% (Seo H. M. 2009) [113] và 21,3% (Marrelli D. 2016) [89]. Tác giả Jin S. nghiên cứu trên 89 BN UTDD giai đoạn tiền xa đã chỉ ra rằng tỷ lệ dMMR ở nhóm bệnh nhân này là khá cao 32,6% [62]. Nguyên nhân của sự phân tán tỷ lệ này chưa được xác định rõ, nhưng có thể do ngưỡng đánh giá kết quả hóa mô miễn dịch âm tính hay dương tính là khác nhau [52].

4.2.4.3. Mối liên quan tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với đặc điểm vi thể hình thái chế nhầy

Chúng tôi mở rộng nghiên cứu mối liên quan tình trạng bộc lộ các protein MMR với đặc điểm mô học đặc biệt của UTDD là hình thái chế nhầy (tế bào nhẵn và tế bào nhầy). UTBM tuyến có chế nhầy như UTBM tế bào nhẵn và UTBM tuyến chế nhầy có đặc điểm là chế tiết chất nhầy hiện diện ở khu vực nội bào hoặc các bể nhầy ngoại bào. UTBM tuyến chế nhầy được đặc trưng bởi trên 50% chất nhầy ngoại bào, trong khi UTBM tế bào nhẵn được đặc trưng bởi trên 50% chất nhầy ở nội bào. So với UTBM tuyến kinh điển, UTBM có chế nhầy là một dưới nhóm không phổ biến và khác biệt đáng kể về mặt hình thái học, các đặc điểm tế bào và bộc lộ protein. Do đó, UTBM có chế nhầy thường tách biệt hoàn toàn với các dưới nhóm mô học khác và được đánh giá một cách riêng biệt. Các đặc điểm mô bệnh học và tiên lượng của bệnh nhân UTBM có chế nhầy đã được khảo sát ở nhiều nghiên cứu, tuy nhiên kết quả không hằng định và ý nghĩa tiên lượng của UTBM chế nhầy vẫn chưa được rõ ràng. Những báo cáo ban đầu cho thấy UTBM có chế nhầy liên quan đến tiên lượng không thuận lợi so với các dưới nhóm mô học khác [132]. Mối liên quan có ý nghĩa cũng được ghi nhận giữa tình trạng dMMR và UTDD có chế tiết nhầy. Nghiên cứu của Lee J. E. cho thấy dMMR thường gặp ở UTDD có chế nhầy thể ruột hơn là UTDD không chế nhầy thể lan tỏa, tuy nhiên không khác biệt so với UTDD không chế nhầy thể ruột ($p < 0.001$, $p = 0.054$) [76]. Kết quả của chúng tôi có xu hướng tương đồng với kết quả này khi ghi nhận có sự khác biệt về tình trạng dMMR ở nhóm có chế nhầy/không lan tỏa và có chế nhầy/lan tỏa. Trong đó, tỷ lệ dMMR trong nhóm có chế nhầy/không lan tỏa là 14,3% so với 0% ở nhóm có chế nhầy/lan tỏa. Mặc dù vậy, sự khác biệt này chưa đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,08 > 0,05$. Có lẽ cỡ mẫu trong nghiên cứu chưa đủ lớn. Bên cạnh đó, chúng tôi không ghi nhận mối liên hệ nào về tần suất xuất hiện dMMR giữa nhóm có và không có chế nhầy. Cùng nhận định, Choi J.S. báo cáo không có sự khác biệt về tỷ lệ bộc lộ protein MMR giữa 2 nhóm chế nhầy và không chế nhầy [36].

4.2.4.4. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với phân loại Lauren điều chỉnh theo vị trí giải phẫu

Nghiên cứu của Marrelli D. ở Italy cho thấy không có mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein MMR với các thể mô bệnh học của Lauren. Tuy nhiên, lại có mối liên quan với phân loại mô bệnh học của Lauren được điều chỉnh theo vị trí giải phẫu. Đó là dMMR thường gặp hơn ở bệnh nhân UTDD thể không phải tâm vị/ không lan tỏa. Phát hiện của Marrelli D. khác biệt với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy có 25/180 trường hợp dMMR ở nhóm không lan tỏa/không phải tâm vị và 2/19 dMMR ở nhóm không lan tỏa/tâm vị trong nghiên cứu này chiếm tỷ lệ 13,9% và 10,5%, không có trường hợp dMMR ở nhóm lan tỏa, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê qua phân tích Chi square với mức ý nghĩa 95%.

Mối liên quan giữa các dưới nhóm mô học và tình trạng MMR cần được khảo sát với một số lượng lớn các trường hợp. Gần đây các nghiên cứu sử dụng trí tuệ nhân tạo để dự đoán tình trạng MMR dựa vào hình ảnh mô bệnh học có khả năng bù trừ cho những sai sót do phân tích MSI hoặc xét nghiệm HMMD [22], [134]

4.2.4.5. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với mức độ ác tính

Mức độ ác tính của UTDD được chia làm 2 loại là độ ác tính cao và độ ác tính thấp. UTDD có độ ác tính thấp bao gồm UTBM tuyến ống biệt hóa tốt, trung bình và UTBM tuyến nhú. Trong khi các khối u có độ ác tính cao bao gồm UTBM tế bào nhẫn, UTBM tuyến chế nhầy và UTBM tuyến ống kém biệt hóa. So với UTBM độ ác tính thấp, UTBM độ ác tính cao thường phát triển, xâm lấn và di căn xa nhanh chóng và có tiên lượng xấu [65], [122]. Guan W. chứng minh rằng UTDD dMMR thường gặp ở nhóm UTDD độ ác tính thấp [49]. Sự phát hiện này phù hợp với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu chúng tôi chỉ ra rằng, tình trạng dMMR xuất hiện nhiều hơn ở nhóm độ ác tính cao so với nhóm có độ ác tính thấp với (OR = 4,5; KTC95%: 1,6-12,3; p = 0,004). Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu An J. khi chỉ ra rằng UTDD dMMR/MSI-H thường gặp ở nhóm UTDD có độ ác tính thấp [25]. Trong khi đó, nghiên cứu của Karpińska-Kaczmarczyk K. lại không cho thấy mối liên quan giữa mức độ ác tính và tình trạng MMR, mặc dù kết quả tác giả ghi nhận tỷ

lệ dMMR trong nhóm độ ác tính thấp là 9,1% cao hơn 1,9% trong nhóm có độ ác tính cao, sự khác biệt này không đạt mức ý nghĩa thống kê. Có lẽ do cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ chỉ 6 trường hợp dMMR trong số 107 bệnh nhân UTDD dMMR ở tất cả giai đoạn [63]. Cùng quan điểm, tác giả Nappo F. cũng chỉ ra rằng mức độ ác tính không ảnh hưởng đến tình trạng bộc lộ MMR khi phân tích trên 27/265 bệnh nhân UTDD có tình trạng dMMR [95].

Như vậy, đa số hình ảnh vi thể của UTDD nhóm này là UTBM tuyến ống biệt hóa tốt và trung bình, thể ruột của Lauren và biểu hiện độ ác tính thấp. Có lẽ sở hữu những đặc điểm thuận lợi như vậy, các bệnh nhân UTDD dưới nhóm này thường nhập viện với giai đoạn sớm 0, I, II. Điều này khác biệt với UTDD nói chung thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, có tiên lượng xấu.

4.2.5. Mối liên quan tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng điều trị

4.2.5.1. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

Mối liên quan giữa tình trạng dMMR với tình trạng tái phát

Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn trong UTDD, tuy nhiên hầu hết bệnh nhân tái phát trong vòng 2 năm sau phẫu thuật. Do đó, việc nghiên cứu để tìm ra các yếu tố tiên lượng và tiên đoán cho SCKB là rất cần thiết. Cũng như ung thư đại trực tràng, UTDD dMMR/MSI-H thường gặp ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, dMMR có phải là yếu tố tiên lượng độc lập không vẫn còn đang tranh cãi.

MSI hay dMMR là một trong những cơ chế thường gặp nhất gây UTDD. Hệ thống sửa chữa ghép cặp sai là một cơ chế sửa chữa DNA được bảo tồn cao giúp bảo vệ tính nguyên vẹn của bộ gene khỏi các lỗi ghép cặp sai xuất hiện trong suốt quá trình sao chép DNA. Các lỗi ghép cặp sai dẫn đến tích lũy các đột biến dịch khung và các thể hệ của nhiều peptide đặc hiệu khối u bất thường. Các tân KN được nhận diện không phải KN bản thân bởi các tế bào lympho T và kích hoạt đáp ứng miễn dịch chống khối u. Qua quá trình phát triển, khối u dưới áp lực chọn lọc của hệ thống miễn dịch và cuối cùng thoát khỏi sự giám sát của hệ thống miễn dịch thông qua rất nhiều cơ chế kích hoạt sự tự dung thứ [32]. Điều này được phản ánh qua sự tăng biểu

hiện PD-L1 và các phối tử chốt kiểm miễn dịch khác gây ức chế vi môi trường miễn dịch khỏi sự phá hủy khối u [121]. Trên hình ảnh mô bệnh học cho thấy, trên khối u dMMR thâm nhập rất nhiều tế bào lympho, điều này xảy ra do quá trình hoạt hóa phản ứng vật chủ-khối u do gia tăng nhiều tân KN ở loại u này. Nhiều nghiên cứu cho rằng khối u dMMR có rất nhiều tế bào lympho thâm nhập bao gồm các tế bào Lympho T độc giúp ức chế sự phát triển của khối u [138].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với ghi nhận của đa số các nghiên cứu khi chỉ ra rằng MSI-H/dMMR là dấu ấn sinh học tiên lượng thuận lợi cho UTDD [44], [67], [89], [106], [119], [138]. Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật trong nghiên cứu chúng tôi là 34,4%, với trung vị thời gian theo dõi là $25,11 \pm 7,2$ tháng, trong đó chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh nhân UTDD dMMR có tỷ lệ tái phát thấp hơn hẳn so với nhóm pMMR với $p=0,009$. Trong nghiên cứu này, trung bình thời gian SCKB ở nhóm dMMR là 37,06 (sai số chuẩn 1,52) tháng, (KTC95%:34,09-40,03), dài hơn so với nhóm pMMR là 28,29 (sai số chuẩn 1,43) tháng (KTC95%:25,49-31,09), trung vị thời gian SCKB ở cả 2 nhóm là chưa đạt, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$. Dữ liệu của chúng tôi phù hợp với đa số kết quả của tác giả ở trong cũng như ngoài nước. Tác giả Lê Thị Thu Nga nghiên cứu trên 67 bệnh nhân UTDD ở giai đoạn T3, có di căn hạch, được hóa trị hỗ trợ với phác đồ Xelox đã chỉ ra rằng tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm ở nhóm dMMR là 100% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm pMMR là 58,3% ($p = 0,039$). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm pMMR có xu hướng thấp hơn nhóm dMMR ($p = 0,073$). Khi phân tích đa biến cùng các yếu tố khác như tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, giai đoạn di căn hạch, tỷ lệ di căn hạch, thể mô bệnh học thì sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,968$ với sống thêm bệnh không tiến triển và $p=0,975$ với sống thêm toàn bộ) [10]. Cùng xu hướng với ghi nhận của chúng tôi, Nappo F. ở Italy khi chỉ ra rằng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian SCKB và SCTB giữa 2 nhóm. Trong đó trung vị SCKB ở nhóm pMMR là 34,84 tháng (KTC95%: 28,68-47,60), trong khi đó ở nhóm MSI-H/dMMR là chưa đạt được ($p = 0,0316$) [95]. Tác giả Guan W. cũng chỉ ra rằng nhóm dMMR có SCKB tốt hơn hẳn nhóm pMMR (46,9 tháng so với 37 tháng), tuy nhiên chưa đạt được ý nghĩa thống kê [92]. Cùng nhận định, Vos E. L. ở Hoa Kỳ cũng chứng minh

rằng bệnh nhân UTDD dMMR có SCTB 3 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm pMMR (82% so với 59%, $p=0,001$) [130]. Marrelli D. ở Italy (2016) cho thấy tỷ lệ sống còn 5 năm của bệnh nhân dMMR là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với UTDD pMMR (67,7% so với 35%, $p<0,001$). Tác giả còn cho thấy trên 80% bệnh nhân UTDD ở giai đoạn III có pMMR/MSS tử vong trong vòng 2 năm, trong khi tỷ lệ này là 30% ở bệnh nhân dMMR/MSI [89]. Phân tích gộp của Pietrantonio F. (2019) từ dữ kiện 4 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ở bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn bao gồm nghiên cứu MAGIC, CLASSIC, ITACA-S, và ARTIST. Có 121 bệnh nhân UTDD dMMR/MSI trong tổng số 1556 bệnh nhân UTDD được phân tích (317 bệnh nhân từ thử nghiệm MAGIC, 592 bệnh nhân từ thử nghiệm CLASSIC, 259 bệnh nhân từ thử nghiệm ITACA-S, và 388 bệnh nhân từ thử nghiệm ARTIST), tỷ lệ SCKB sau 5 năm của nhóm dMMR/MSI-H và MSS/pMMR lần lượt là 71,8% và 52,3% trong đó số lượng trường hợp tiến triển ở nhóm dMMR thấp hơn hẳn nhóm pMMR (32 so với 678 trường hợp với $p<0,001$), và sống còn 5 năm 77,5% so với 59,3%, trong đó có trường hợp tử vong ở 2 nhóm là 26 so với 566 trường hợp ($p<0,001$). Phân tích đa biến cũng chứng minh dMMR/MSI là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập với cả SCKB và SCTB (tỷ số nguy cơ HR cho nhóm MSS/MSI-L so với MSI-H là 1,88; $p=0,001$ cho SCKB và SCTB với HR 1,78; $p=0,008$) [103]. Mặc dù chưa xác định rõ tại sao UTDD dMMR hay MSI-H có tiên lượng tốt, các nghiên cứu đều cho thấy rằng các khối u thường biểu hiện các đặc điểm thuận lợi như mô học biệt hóa, dưới nhóm thể ruột, tình trạng khối u ít ác tính hơn, ít tần suất di căn hạch [67]. Giampieri R., cũng như nhiều tác giả khác cho rằng các khối u dMMR tiên lượng tốt hơn liên quan đến sự thâm nhập dồi dào các tế bào lympho được ghi nhận đặc biệt ở các khối u được cắt bỏ triệt căn, tiến xa tại chỗ, và điều này có lẽ làm suy yếu nguy cơ phát triển các vi di căn còn sót lại sau phẫu thuật [46], [139]. Tác giả Zhang Q, gợi ý rằng sự xâm nhập nhiều tế bào lympho T ở môi trường khối u là do khối u dMMR sở hữu nhiều tân KN nên đã kích hoạt quá trình tương tác giữa vật chủ-khối u. Chính vì vậy vi môi trường khối u với nhiều tế bào Lympho T độc đã ức chế sự phát triển của khối u [138].

Trong khi đó vai trò tiên lượng không được chứng minh trong nghiên cứu của Kim S.T. và An J. [25]. Một nghiên cứu từ dữ liệu đời thực trên 6176 bệnh nhân UTDD, với 293 bệnh nhân có dMMR với tỷ lệ là 4,74%, kết quả rút ra từ nghiên cứu là nhóm dMMR có SCTB và SCKB tương đối dài hơn pMMR nhưng không đạt được ý nghĩa thống kê, phân tích đa biến cũng chỉ ra rằng dMMR không phải là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập [139].

Kiểu mẫu và thời gian tái phát

Về kiểu mẫu tái phát, tác giả Nappo F. không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm dMMR và pMMR [95]. Nhận định này khác biệt với kết quả của chúng tôi khi chỉ ra rằng tái phát tại chỗ là thường gặp ở nhóm dMMR trong khi di căn xa là kiểu mẫu phổ biến trong nhóm pMMR với $p=0,008$. Nghiên cứu chúng tôi cũng chứng minh rằng nhóm dMMR thường tái phát sau 1 năm trong khi đa số UTDD pMMR tái phát trong vòng 1 năm sau phẫu thuật.

Vai trò tiên đoán lợi ích của hóa trị bổ trợ

Một vài nghiên cứu đã gợi ý rằng tình trạng dMMR có thể được sử dụng để tiên đoán hiệu quả của hóa trị ở bệnh nhân UTDD. Điều này được chứng minh qua các phân tích ở các nước phương Tây, tuy nhiên ở các nước phương Đông thì còn nhiều tranh cãi về giá trị tiên lượng của dMMR/MSI-H. Theo tác giả Kim S. M. (2020), nguyên nhân của sự khác biệt là do sinh học khối u khác nhau giữa 2 khu vực, không chỉ thế sự lựa chọn hóa trị bổ trợ là không đồng nhất giữa các nghiên cứu dẫn đến sự phân tích tác động của hóa trị là không chính xác. Từ đó tác giả khuyến nghị nên sử dụng cùng một phác đồ hóa trị để đánh giá vai trò của các liệu pháp bổ trợ là hết sức cần thiết [67]. Các phân tích gộp cũng như các nghiên cứu loạt ca đều cho thấy UTDD giai đoạn sớm được phẫu thuật triệt căn có sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tốt hơn so với nhóm pMMR dù có hay không có hóa bổ trợ [44], [106]. Ghi nhận này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khi chỉ ra rằng tình trạng MMR là yếu tố tiên lượng cho SCKB độc lập qua mô hình hồi quy Cox gồm các đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và tình trạng MMR ở bệnh nhân UTDD giai đoạn có khả năng phẫu thuật triệt căn. Phân tích cho thấy những bệnh nhân UTDD dMMR giai đoạn phẫu thuật triệt căn giảm 91% rủi ro tái phát so với nhóm pMMR với $HR=$

0,09 (KTC95%: 0,02-0,45; $p=0,003$). Sự hiện diện của hóa trị hoặc hóa xạ trị bổ trợ không ảnh hưởng đến khả năng tái phát của bệnh nhân UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn. Bên cạnh đó, khi phân tích dưới nhóm ở những bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ trợ sau phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận SCKB ở bệnh nhân UTDD dMMR không được hóa trị bổ trợ có xu hướng dài hơn nhóm này khi được hóa trị bổ trợ (33,8 tháng so với 25,8 tháng), tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt được ý nghĩa thống kê với $p=0,59$. Trong khi đó, ở nhóm pMMR, bệnh nhân được hóa trị bổ trợ có SCKB dài hơn so với nhóm không được hóa trị (28,2 tháng so với 22,3 tháng, mặc dù sự khác biệt này chưa ghi nhận ở mức ý nghĩa 95%, nhưng có ý nghĩa ở mức 90% ($p=0,054$). Sự phát hiện này gần tương đồng với kết quả của tác giả Fang W. ở Đài Loan nghiên cứu mô tả loạt ca trên 25/213 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn có dMMR, không hóa trị bổ trợ. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân UTDD dMMR/MSI-H có tỷ lệ sống còn 5 năm là 68% cao hơn nhóm pMMR/MSS là 47,6% với $p = 0,030$ và có xu hướng sống còn không bệnh tiến triển cao hơn so với nhóm còn lại [44]. Stolze T. (2023) ở Đức phân tích gộp trên 385 bệnh nhân UTDD (với 44 bệnh nhân (11,4%) UTDD dMMR) được phẫu thuật triệt căn, kết quả cho thấy nhóm dMMR được phẫu thuật mà không được hóa trị chu phẫu có sống còn tốt hơn nhóm có hóa trị với tỷ số nguy cơ $HR= 0,36$, $p=0,03$, trong khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm tương tự ở bệnh nhân pMMR [120]. Phân tích gộp của Pietrantonio F. (2019) từ dữ kiện 4 thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ở bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn bao gồm nghiên cứu MAGIC, CLASSIC, ITACA-S, và ARTIST khảo sát vai trò của hóa trị chu phẫu và hóa trị bổ trợ với UTDD. Phân tích cho thấy chỉ những bệnh nhân MSS/pMMR hưởng được lợi ích từ hóa trị với SCKB 5 năm ở nhóm có và không có hóa trị là 57% so với 41% ($HR = 0,65$; KTC 95%, 0,53 - 0,79), và SCTB 5 năm là 62% so với 53% ($HR=0,75$; KTC 95%, 0,60 - 0,94). Ở bệnh nhân MSI-H/dMMR, hóa trị có xu hướng làm giảm sống còn của bệnh nhân với tỷ lệ SCKB ở nhóm có hóa trị thấp hơn so với nhóm không có hóa trị (69,8% so với 76,9% với $HR = 1,27$ (KTC 95%, 0,53-3,04). Kết luận rút ra từ nghiên cứu này là MSI/dMMR là dấu ấn tiên lượng rất có giá trị và nên được sử dụng để phân tầng bệnh nhân UTDD ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn trong các thử nghiệm lâm

sàng. Hóa trị có thể không có lợi ích cho bệnh nhân UTDD dMMR ở giai đoạn có thể phẫu thuật được. Việc không sử dụng hóa trị hay dùng các chất ức chế chốt kiểm miễn dịch trên nhóm bệnh nhân UTDD dMMR nên được nghiên cứu xa hơn với các nghiên cứu tiến cứu dựa trên các nguy cơ tái phát được xác định qua các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh [103]. Phân tích hậu kiểm thử nghiệm lâm sàng CLASSIC, tác giả Choi Y. (2019) chỉ ra rằng hiệu quả hóa trị bổ trợ giảm đi ở bệnh nhân UTDD dMMR giai đoạn II/III, nhưng vẫn có ý nghĩa cải thiện sống còn cho bệnh nhân UTDD pMMR ở giai đoạn này. Tác giả kết luận rằng MSI/dMMR là dấu ấn có ý nghĩa lâm sàng để phân tầng bệnh nhân và tiên đoán lợi ích của hóa trị bổ trợ ở bệnh nhân UTDD giai đoạn II/III được phẫu thuật triệt căn [37]. Cũng vậy, tác giả Sohn B. H. (2017) chỉ ra rằng, nhóm bệnh nhân MSI/dMMR chỉ nhận được hiệu quả trung bình với hóa trị bổ trợ [119]. Tác giả An J. cũng ghi nhận hóa trị không mang lại lợi ích về mặt sống còn cho bệnh nhân UTDD dMMR [24]. Cùng nhận định, dữ liệu đời thực trên một nghiên cứu đa trung tâm trên cỡ mẫu tương đối lớn với gần 7000 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt căn đã cho thấy rằng hóa trị chu phẫu cũng như hóa trị bổ trợ không giúp kéo dài SCTB cho bệnh nhân UTDD có dMMR. Từ đó tác giả khuyến nghị cần thêm nhiều nghiên cứu nữa để phản ánh rõ ràng liệu hóa trị tân bổ trợ/ bổ trợ có vai trò ở bệnh nhân UTDD dMMR giai đoạn tiến triển tại chỗ không [139]. Tương tự, tác giả Vos E. L. tại Hoa Kỳ cũng chứng minh hóa trị tân bổ trợ không có vai trò trong việc cải thiện SCTB ở bệnh nhân UTDD dMMR tiến triển tại chỗ. Mặc dù nghiên cứu ghi nhận rằng tỷ lệ đáp ứng về mặt giải phẫu bệnh của hóa trị tân bổ trợ ở nhóm dMMR thấp hơn pMMR (2,4% so với 16%) [130]. Mặc dù giá trị tiên lượng của dMMR/MSI vẫn còn tranh cãi, tuy nhiên có nhiều hơn bằng chứng xác minh tình trạng MMR/MSI là một dấu ấn sinh học tiên đoán đáp ứng cho hóa trị bổ trợ. Người ta cho rằng môi trường kích thích miễn dịch ở khối u MSI/dMMR đóng vai trò như một yếu tố tiên lượng thuận lợi cho bệnh nhân sau phẫu thuật triệt căn, do đó bệnh nhân sẽ không nhận thêm lợi ích nào từ hóa trị bổ trợ [49].

Ngược lại, Một phân tích gộp của tác giả Nie R. C. (2022) trên 7 thử nghiệm lâm sàng đánh giá vai trò của hóa trị bổ trợ ở bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ có thể phẫu thuật được gợi ý rằng hóa trị bổ trợ vẫn có ý nghĩa về SCTB cũng

như SCKB. Kết quả cho thấy hóa trị bổ trợ mang lại lợi ích cho nhóm bệnh nhân UTDD dMMR/MSI-H. Cụ thể là tỷ lệ SCKB 5 năm là 74,9% so với 60,2% tương ứng ở nhóm dMMR được hóa trị so với nhóm dMMR chỉ theo dõi với tỷ số nguy cơ HR 0,60; $p = 0.001$ [97].

4.2.5.2. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt hệ thống sửa chữa ghép cặp sai với đáp ứng điều trị ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn

UTDD thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển và có tiên lượng cực kỳ xấu. Hóa trị vẫn là nền tảng của điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn. Ở bệnh nhân UTDD tiến triển tại chỗ, dMMR là yếu tố tiên lượng thuận lợi. Tuy nhiên đa số bằng chứng chỉ ra rằng hóa trị có khả năng làm giảm tác động tích cực của dMMR lên SCTB của bệnh nhân ở giai đoạn này. Vẫn còn chưa rõ liệu điều này có xảy ra ở bệnh nhân UTDD di căn hay không [99]. Không giống như những đột biến của các gene sửa chữa DNA khác là nhìn chung thường làm gia tăng nhạy cảm với thuốc điều trị, khiếm khuyết gene *MMR* thường dẫn đến kháng lại liệu pháp điều trị ung thư. Sự khác biệt này có thể do sự đóng góp của các protein MMR vào sự khởi đầu của quá trình chết theo lập trình apoptosis của các DNA bị tổn thương [59]. Tác giả Hassen S. cho rằng ngoài vai trò phát hiện và sửa chữa các lỗi xảy ra trong quá trình sao chép DNA, hệ thống MMR còn có vai trò thúc đẩy quá trình chết theo lập trình apoptosis nếu DNA bị tổn thương nghiêm trọng [51]. Sự đánh giá tình trạng MSI hay dMMR có khả năng mang lại một yếu tố tiên đoán sự đáp ứng hóa trị, từ đó giúp cải thiện sự phân tầng bệnh nhân trong việc sử dụng các thuốc điều trị độc tế bào [63]. Giả thuyết này hoàn toàn phù hợp với kết quả các nghiên cứu của tác giả Guan W. và Kubota. Tác giả Guan W. (2021), cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và thời gian SCBKTT ở nhóm bệnh nhân dMMR thấp hơn so với nhóm pMMR (tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 17,4% so với 26,2%, $p = 0,361$; sống còn bệnh không tiến triển là 3,4 tháng so với 8,3 tháng, $p = 0,124$, khi được hóa trị triệu chứng bước 1, mặc dù kết quả chưa đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê, và tác giả cho rằng có thể do cỡ mẫu nhỏ [49]. Kubota (2020) khi phân tích tác động của các dưới nhóm phân tử lên hiệu quả của hóa trị và liệu pháp ức chế chốt kiểm miễn dịch trên 410 bệnh nhân UTDD di căn cho thấy nhóm bệnh nhân dMMR được hóa trị bước 1 có thời gian SCBKTT ngắn hơn có ý nghĩa với tỷ lệ nguy cơ HR 1,97; $p =$

0,022 [68]. Ngược lại với nhận định của Kubota (2020), Oh C.R. (2024) nghiên cứu vai trò của dMMR lên hiệu quả của hóa trị triệu chứng bước 1 với fluoropyrimidine kết hợp với platinum trên 543 bệnh nhân UTDD tái phát, quá khả năng phẫu thuật triệt căn trong đó 24 bệnh nhân (4,4%) là dMMR, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển và SCTB giữa 2 nhóm dMMR và pMMR, mặc dù tỷ lệ đáp ứng hóa trị nhóm dMMR thấp hơn so với nhóm pMMR (27,3% và 34,3%). Bên cạnh đó, nhóm dMMR có xu hướng SCTB dài hơn so với nhóm pMMR (17,9 tháng so với 12,2 tháng, $p = 0,183$). Khi phân tích dưới nhóm, tác giả ghi nhận UTDD dMMR nguy cơ thấp có trung vị SCBKTT ngắn hơn hẳn so với nhóm pMMR (5,6 tháng so với 9,2 tháng), phân tích đa biến cũng chỉ ra rằng tình trạng MMR là yếu tố tiên lượng xấu cho SCBKTT một cách độc lập. Từ đó gợi ý hóa trị độc tế bào có khả năng giảm hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này [99]. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với ghi nhận này, khi chỉ ra rằng SCTB không khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm, mặc dù nhóm bệnh nhân dMMR có trung vị thời gian SCTB dài hơn gấp 3 lần so với nhóm pMMR ($15,6 \pm 8,0$ tháng so với $4,07 \pm 0,78$ tháng). Nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy hóa trị không ảnh hưởng đến SCTB, cũng như tỷ lệ đáp ứng hóa trị ở bệnh nhân dMMR so với pMMR với p lần lượt là 0,36 và 0,67. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 5 bệnh nhân UTDD dMMR quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn, trong đó chỉ có 2 bệnh nhân được hóa trị. Không chỉ thế, trong nghiên cứu này, sự không thuần nhất trong phác đồ hóa trị cũng là một trở ngại, do đó khó phản ánh được mối liên quan.

Trái lại với các giả thuyết cũng như kết quả các nghiên cứu cho rằng hóa trị có tác động tiêu cực lên SCTB bệnh nhân UTDD dMMR, Giampieri R. (2017) chỉ ra rằng dMMR là dấu ấn tiên đoán đáp ứng hóa trị triệu chứng thuận lợi khi nghiên cứu trên bệnh nhân UTDD di căn được hóa trị bằng phác đồ nhóm Platin/5 FU, tác giả đã chứng minh rằng nhóm bệnh nhân UTDD dMMR có tỷ lệ đáp ứng 66% và SCBKTT là 11,2 tháng so với 19% và 5,0 tháng ở nhóm pMMR với $p = 0,0004$. Với kết quả khác biệt với đa số các nghiên cứu về vai trò dMMR trong tiên đoán đáp ứng hóa trị hỗ trợ cũng như hóa trị triệu chứng, tác giả cho rằng trong những bối cảnh nghiên cứu khác nhau, loại phác đồ được sử dụng khác nhau có thể dẫn đến các kết quả đối lập [46].

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $64 \pm 12,9$ (22-97), không chỉ thế UTDD dMMR lại thường gặp ở nhóm người cao tuổi nên thường không lựa chọn các phương pháp đặc hiệu ung thư, cụ thể trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ và hóa trị triệu chứng lần lượt chỉ có 31,6% và 40,6%. Trong phân tích gộp của Polom K., tác giả nhận định rằng với đặc điểm thường xuất hiện ở bệnh nhân lớn tuổi, thường có nhiều bệnh kèm làm cho đối tượng này ít nhận được các phương pháp điều trị một cách đầy đủ, và ít hiện diện được trong các thử nghiệm lâm sàng làm hạn chế đánh giá vai trò của dMMR với các phương pháp điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 trong số 5 bệnh nhân UTDD dMMR được hóa trị triệu chứng. Không chỉ thế, bệnh nhân UTDD quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn trong nghiên cứu này được sử dụng nhiều phác đồ hóa trị khác nhau, đây là một yếu tố nhiều khi phân tích vai trò dMMR trong tiên đoán đánh giá đáp ứng hóa trị ở nhóm này. Tuy nhiên 97,4% phác đồ hóa trị trong nhóm này đều dựa trên hóa chất nhóm Platinum và/hoặc Fluoropyrimidine. Sự lựa chọn phác đồ vẫn đáp ứng hóa chất nền cơ bản của hóa trị triệu chứng trong UTDD, điều này làm giảm yếu tố nhiễu của nghiên cứu. Bên cạnh đó, với mục tiêu mong muốn có cái nhìn toàn cảnh về tình trạng bộc lộ MMR cũng như mối liên quan đến tất cả các khía cạnh ở bệnh nhân UTDD nên dân số mẫu được lựa chọn là toàn bộ bệnh nhân UTDD ở tất cả giai đoạn, do đó các biến số T, N được đánh giá bằng các phương tiện khác nhau, đây cũng là một yếu tố nhiễu của nghiên cứu. Một hạn chế của nghiên cứu nữa là tỷ lệ dMMR trong UTDD là thấp, đặc biệt là các quốc gia châu Á. Tỷ lệ dMMR trong nghiên cứu là 11,8%, nghiên cứu chỉ ghi nhận được 27 trường hợp dMMR trong 229 bệnh nhân được khảo sát. Với số lượng trường hợp dMMR thấp, các thuật toán thống kê khi phân tích dưới nhóm dMMR khó đạt được ý nghĩa.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 229 bệnh nhân ung thư dạ dày được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung Ương Huế, từ tháng 01/2021 đến tháng 03/2024, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và tình trạng bộc lộ protein sửa chữa ghép cặp sai ở bệnh nhân ung thư dạ dày

- Ung thư dạ dày thường gặp ở nam nhiều hơn nữ. Tuổi trung bình là $64 \pm 12,9$ tuổi. Đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất (92,6%).

- Dạng loét là hình ảnh đại thể phổ biến nhất chiếm 38,9%. Đa số u ở vị trí không phải tâm vị dạ dày và hơn 1 nửa u có kích thước $\leq 5\text{cm}$. UTBM tuyến thể ống (biệt hóa tốt và trung bình) (51,1%) là thường gặp nhất. Thể ruột chiếm ưu thế với 62%. $\frac{3}{4}$ trường hợp u nguyên phát đã xâm lấn ở mức T3 và T4. 62,5% bệnh nhân có di căn hạch vùng. Tại thời điểm chẩn đoán, có 39,7% trường hợp đã di căn xa.

- Tỷ lệ dMMR là 11,8% (KTC 95%: 7,6-16%) trong số 229 mẫu mô được phân tích (62,9% mô phẫu thuật). Kiểu hình dMMR thường gặp nhất là mất bộc lộ đồng thời MLH1 và PMS2 (48,1%). Theo sau là mất bộc lộ đơn độc PMS2 với 37%. Mất bộc lộ đồng thời MSH2, MSH6 chiếm tỷ lệ 11,1%. Mất bộc lộ đơn độc MSH6 ít gặp nhất chiếm tỷ lệ 3,7%.

- 98,5% bệnh nhân giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn được phẫu thuật. Có 34,4% bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật triệt căn, trong đó 97,7% tái phát trong vòng 2 năm sau phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn được hóa trị triệu chứng và phẫu thuật triệu chứng lần lượt là 40,6% và 52,1%.

2. Mối liên quan của tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị

- Có mối liên quan giữa tình trạng dMMR với các yếu tố:

+ Giai đoạn 0,I và II với OR tương ứng là 4,8 (KTC95%: 1,3-17,3; $p=0,018$) và 6,3 (KTC95%: 1,9-21,0; $p=0,003$).

+ UTBM tuyến thể ống biệt hóa tốt và trung bình/nhú với OR = 5,3 (KTC95%: 1,2-23,3; p=0,029).

+ Thể ruột của Lauren với OR = 5,7 (KTC95%: 1,7-19,5; p=0,006).

+ Độ ác tính thấp với OR = 4,5 (KTC95%: 1,6-12,3; p=0,004).

- Ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn, dMMR là yếu tố tiên lượng thuận lợi cho bệnh nhân ung thư dạ dày, và là yếu tố tiên lượng sống còn không bệnh độc lập với HR= 0,09 (KTC95%: (0,02-0,45), p=0,003).

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa sống còn toàn bộ ở nhóm dMMR và pMMR ở bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn, bệnh nhân có và không hóa trị triệu chứng, bệnh nhân có và không phẫu thuật triệu chứng, mặc dù bệnh nhân ung thư dạ dày dMMR có sống còn toàn bộ kéo dài hơn.

KIẾN NGHỊ

Với vai trò là yếu tố tiên lượng sống còn bệnh không tái phát độc lập, tiên đoán kém đáp ứng hóa trị hỗ trợ, tình trạng MMR cần được phân tích trước thời điểm hội chẩn đa chuyên khoa để phân tầng bệnh nhân từ đó lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

Bài báo quốc tế

1. . Nguyen THC, Nguyen Tran BS, Nguyen TP, Ha TMT, Pham NC, Nguyen TGT, Hoang H, Dang Cong T. “Deficient Mismatch Repair Proteins in Gastric Mixed Neuroendocrine Non-Neuroendocrine Neoplasm: A Rare Case Report”. Case Rep Oncol. 2023 Oct 17;16(1):1172-1182. doi: 10.1159/000533707. PMID: 37900850; PMCID: PMC10601832.
2. Nguyen THC, Nguyen TBS, Nguyen TP, Nguyen TGT, Phan MT, Le TH, Ha TT, Nguyen TTH, Ha TMT, Pham NC, Dang CT. “Mismatch repair deficiency and its relationship with histopathological features in gastric cancer patients”. Nagoya J. Med. Sci. 2025 Feb, 87(1): 93-104. doi: 10.18999/nagjms.87.1.93.

Bài báo trong nước

1. Nguyễn Thị Hồng Chuyên, Nguyễn Thị Thu Giang, Nguyễn Thị Linh, Nguyễn Trần Bảo Song, Nguyễn Thành Phúc, Lê Thanh Huy, Hà Thanh Thanh, Nguyễn Trần Thúc Huân, Phạm Nguyên Cường, Đặng Công Thuận. “Nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ các protein sửa chữa ghép cặp sai và phân loại Lauren được điều chỉnh ở bệnh nhân ung thư dạ dày”. Tạp chí Y Dược Học, trường Đại học Y Dược Huế, Số đặc biệt, 12-2023, trang 226-232.
2. Nguyen Thị Hong Chuyen, Nguyen Thi Thu Giang, Nguyen Tran Bao Song, Ngo Quy Tran, Dang Cong Thuan (2024). “Prognostic value of mismatch repair protein expression in unresectable gastric cancer”, Hue journal of Medicine and Pharmacy, 14(4), pp.53-58.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Phạm Văn Bình, Trần Đình Tân, Nguyễn Tiến Bình (2022), "Đánh giá tình trạng di căn hạch của ung thư dạ dày giai đoạn T1-T2 sau phẫu thuật triệt căn", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 511(2), tr. 21-28.
2. Bộ Y Tế (2020), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư dạ dày", *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*, 4(18), tr. 1-34.
3. Nguyễn Văn Chủ (2018), *Nghiên cứu sự mất ổn định vi vệ tinh trong ung thư đại trực tràng*, Đề tài nghiên cứu cấp cơ sở, Bộ Y Tế.
4. Nguyễn Thị Hồng Chuyên (2021), "Ảnh hưởng của một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng lên sống còn toàn bộ bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa", *Tạp chí Y học Lâm sàng - Bệnh viện Trung Ương Huế*, 74(4), tr. 23-28.
5. Phan Văn Cương (2018), *Tỷ suất mới mắc ung thư dạ dày trong cộng đồng dân cư Hà Nội giai đoạn 2009-2013*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
6. Phan Cảnh Duy (2019), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến phần xa dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng phẫu thuật kết hợp xạ-hóa sau mổ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
7. Hứa Thị Ngọc Hà (2014), *Hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán tiên lượng và điều trị bệnh*, Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch, Nhà xuất bản Y học, tr. 17-28.
8. Nguyễn Trọng Hiếu (2019), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn bằng phác đồ TCX*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
9. Lê Minh Huy (2023), "MMR/MSI: Khuyến cáo thực hành - Cập nhật đến 2022", *Tạp chí Y Dược học, Trường Đại học Y Dược Huế*, Số đặc biệt, tr. 372-378.
10. Lê thị Thu Nga (2021), "Bộc lộ Protein sửa chữa ghép cặp sai ADN ở bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ XELOX", *Tạp chí nghiên cứu y học*, 137(1), tr. 93-100.
11. Bùi Trung Nghĩa (2023), *Đánh giá kết quả xa sau phẫu thuật triệt căn ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại bệnh viện Việt Đức*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

12. Lê Viết Nho, Trần Văn Huy, Đặng Công Thuận (2011), "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", *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 6(24), tr. 1611-1620.
13. Nguyễn Bá Quý (2018), "Mối liên hệ giữa sự biểu lộ của Ecadherin với trạng thái di căn hạch và giai đoạn bệnh của ung thư dạ dày", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 472(39), tr. 33-40.
14. Hoàng Trọng Thắng (2014), *Bệnh Tiêu Hóa Gan Mật -Ung thư dạ dày*, Bệnh Tiêu Hóa Gan Mật, Nhà xuất bản đại học Huế, tr. 146-161.
15. Trần Vĩnh Thọ (2014), "Kết quả hóa trị ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa", *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 18 (1), tr. 589-597.
16. Nguyễn Tài Tiến (2023), "Tình trạng di căn hạch và mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 522(1), tr. 109-112.
17. Vũ Quang Toàn (2017), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất hỗ trợ EOX sau phẫu thuật tại bệnh viện K*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
18. Lê Thành Trung (2023), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày ở người cao tuổi bằng phẫu thuật phối hợp hóa chất phác đồ EOX*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
19. Đỗ Anh Tú, Phonesavanh Thammavong (2023), "Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn II-IIIC được phẫu thuật triệt căn", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 530(1B), tr. 23-27.
20. Abrahao-Machado L. F., Scapulatempo-Neto C. (2016), "HER2 testing in gastric cancer: An update", *World J Gastroenterol*, 22(19), pp. 4619-4625.
21. Jaffer A. Ajani, Thomas A. D'Amico, David J. Bentrem, et al. (2022), "Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology", *J Natl Compr Canc Netw*, 20(2), tr. 167-192.
22. Alam M. R., Abdul-Ghafar J., Yim K., et al. (2022), "Recent Applications of Artificial Intelligence from Histopathologic Image-Based Prediction of Microsatellite Instability in Solid Cancers: A Systematic Review", *Cancers*, 14(11), pp. 2590-2608.

23. American Cancer Society (2024), "Cancer Facts & Figures 2024".
24. An J. Y., Choi Y. Y., Lee J., et al. (2020), "A Multi-cohort Study of the Prognostic Significance of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Status after Recurrence of Resectable Gastric Cancer", *Cancer Res Treat*, 52(4), pp. 1153-1161.
25. An J. Y., Kim H., Cheong J.-H., et al. (2012), "Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection", *Int J Cancer*, 131(2), pp. 505-511.
26. André T., Tougeron D., Piessen G., et al. (2023), "Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study", *J Clin Oncol*, 41(2), pp. 255-265.
27. Asesio N., Mhamdi Aloui N., Bonnereau J., et al. (2023), "Assessment of the reliability of MSI status and dMMR proteins deficiency screening on endoscopic biopsy material in esophagus and gastric adenocarcinoma", *Dig Liver Dis*, 55(8), pp. 1105-1113.
28. Bae Y., Kim H., Noh S., et al. (2015), "Usefulness of Immunohistochemistry for Microsatellite Instability Screening in Gastric Cancer", *Gut and Liver*, 9(5), pp. 629-635.
29. Bateman A. C. (2021), "DNA mismatch repair proteins: scientific update and practical guide", *J Clin Pathol*, 74(4), pp. 264-268.
30. Bergquist J. R., Leiting J. L., Habermann E. B., et al. (2019), "Early-onset gastric cancer is a distinct disease with worrisome trends and oncogenic features", *Surgery*, 166(4), pp. 547-555.
31. Bonneville R., Krook M. A., Kautto E. A., et al. (2017), "Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types", *JCO Precis Oncol*, (1), pp. 1-15.
32. Boutin M., Gill S. (2023), "Controversies and management of deficient mismatch repair gastrointestinal cancers in the neoadjuvant setting", *Ther Adv Med Oncol*, 15, pp. 1-13.

33. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 74(3), pp. 229-263.
34. Chika N., Fukuchi M., Suzuki O., et al. (2016), "Incidence and Characteristics of Mismatch Repair Protein Deficiency in Elderly Gastric Cancer Patients", *Gan To Kagaku Ryoho*, 43(10), pp. 1298-1300.
35. Choi J. K., Park Y. S., Jung D. H., et al. (2015), "Clinical Relevance of the Tumor Location-Modified Lauren Classification System of Gastric Cancer", *J Gastric Cancer*, 15(3), pp. 183-190.
36. Choi J. S., Kim M. A., Lee H. E., et al. (2009), "Mucinous gastric carcinomas", *Cancer*, 115(15), pp. 3581-3590.
37. Choi Y. Y., Kim H., Shin S.-J., et al. (2019), "Microsatellite Instability and Programmed Cell Death-Ligand 1 Expression in Stage II/III Gastric Cancer: Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Controlled study", *Ann Surg*, 270(2), pp. 309-316.
38. Cretu O. I., Stepan A. E., Simionescu C. E., et al. (2022), "Classification and Grading Systems in Gastric Adenocarcinomas", *Curr Health Sci J*, 48(3), pp. 284-291.
39. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. (2015), "Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes", *Nat Med*, 21(5), pp. 449-456.
40. Crumley A. B. C., Stuart R. C., McKernan M., et al. (2010), "Is Hypoalbuminemia an Independent Prognostic Factor in Patients with Gastric Cancer?", *World J Surg*, 34(10), pp. 2393-2398.
41. DeVita V. T. (2019), *DeVita, Hellman, and Rosenberg's - Principal & Practice of Oncology*, 11th ed. Cancer of The Stomach, Wolters Kluwer, , pp. 1385-1410.
42. Digklia A., Wagner A. D. (2016), "Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives", *World J Gastroenterol*, 22(8), pp. 2403-2414.

43. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. (2009), "New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)", *Eur J Cancer*, 45(2), pp. 228-247.
44. Fang W.-L., Chang S.-C., Lan Y.-T., et al. (2012), "Microsatellite Instability Is Associated With a Better Prognosis for Gastric Cancer Patients After Curative Surgery", *World J Surg*, 36(9), pp. 2131-2138.
45. Franck C., Zimmermann N., Goni E., et al. (2021), "Different Prevalence of Alarm, Dyspeptic and Reflux Symptoms in Patients with Cardia and Non-cardia Gastric Cancer", *J Gastrointestin Liver Dis*, 30(4), pp. 431-437.
46. Giampieri R., Maccaroni E., Mandolesi A., et al. (2017), "Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first-line chemotherapy", *Gastric Cancer*, 20(1), pp. 156-163.
47. Gonzalez R. S., Raza A., Propst R., et al. (2020), "Recent Advances in Digestive Tract Tumors: Updates From the 5th Edition of the World Health Organization "Blue Book"", *Arch Pathol Lab Med*, 145(5), pp. 607-626.
48. Grogg K. L., Lohse C. M., Pankratz V. S., et al. (2003), "Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival", *Mod Pathol*, 16(7), pp. 641-651.
49. Guan W.-L., Ma Y., Cui Y.-H., et al. (2021), "The Impact of Mismatch Repair Status on Prognosis of Patients With Gastric Cancer: A Multicenter Analysis", *Front Oncol*, 11, pp. 1-10.
50. Gullo I., Carneiro F., Oliveira C., et al. (2018), "Heterogeneity in Gastric Cancer: From Pure Morphology to Molecular Classifications", *Pathobiology*, 85(1-2), pp. 50-63.
51. Hassen S., Ali A. A., Kilaparty S. P., et al. (2016), "Interdependence of DNA mismatch repair proteins MLH1 and MSH2 in apoptosis in human colorectal carcinoma cell lines", *Mol Cell Biochem*, 412(1), pp. 297-305.
52. Hirotsu Y., Mochizuki H., Amemiya K., et al. (2019), "Deficiency of mismatch repair genes is less frequently observed in signet ring cell compared with non-signet ring cell gastric cancer", *Med Oncol*, 36(3), pp. 23-36.

53. Hu B., El Hajj N., Sittler S., et al. (2012), "Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology", *J Gastrointest Oncol*, 3(3), pp. 251-261.
54. Inada R., Sekine S., Taniguchi H., et al. (2015), "ARID1A expression in gastric adenocarcinoma: clinicopathological significance and correlation with DNA mismatch repair status", *World J Gastroenterol*, 21(7), pp. 2159-2168.
55. Ito T., Suzuki O., Kamae N., et al. (2021), "Comprehensive analysis of DNA mismatch repair-deficient gastric cancer in a Japanese hospital-based population", *Jpn J Clin Oncol*, 51(6), pp. 886-894.
56. Jaffrelot M., Farés N., Brunac A. C., et al. (2022), "An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes", *Mod Pathol*, 35(3), pp. 427-437.
57. Jang J., Lee S., Ko K.-P., et al. (2022), "Association between Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer by Anatomic and Histologic Subtypes in Over 500,000 East and Southeast Asian Cohort Participants", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 31(9), pp. 1727-1734.
58. Japanese Gastric Cancer Association (2011), "Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition", *Gastric Cancer*, 14(2), pp. 101-112.
59. Jarzen J., Diamanduros A., Scarpinato K. D. (2013), "Mismatch repair proteins in recurrent prostate cancer", *Adv Clin Chem*, 60, pp. 65-84.
60. Jeong J.-H., Lim S. M., Yun J. Y., et al. (2012), "Comparison of Two Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients with Unresectable Advanced Gastric Cancer", *Oncology*, 83(5), pp. 292-299.
61. Jiao X., Wang Y., Wang F., et al. (2020), "Recurrence pattern and its predictors for advanced gastric cancer after total gastrectomy", *Medicine*, 99(51), pp. e23795-e23801.
62. Jin S., Xu B., Yu L., et al. (2017), "The PD-1, PD-L1 expression and CD3+ T cell infiltration in relation to outcome in advanced gastric signet-ring cell carcinoma, representing a potential biomarker for immunotherapy", *Oncotarget*, 8(24), pp. 38850-38862.

63. Karpińska-Kaczmarczyk K., Lewandowska M., Ławniczak M., et al. (2016), "Expression of Mismatch Repair Proteins in Early and Advanced Gastric Cancer in Poland", *Med Sci Monit*, 22, pp. 2886-2892.
64. Khalili-Tanha G., Khalili-Tanha N., Rouzbahani A. K., et al. (2024), "Diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in gastric cancer: from conventional to novel biomarkers", *Transl Res*, 274, pp. 35-48.
65. Kim D. G., An J. Y., Kim H., et al. (2019), "Clinical Implications of Microsatellite Instability in Early Gastric Cancer", *J Gastric Cancer*, 19(4), pp. 427-437.
66. Kim S. T., Cristescu R., Bass A. J., et al. (2018), "Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer", *Nat Med*, 24(9), pp. 1449-1458.
67. Su Mi Kim, Ji Yeong An, Sun-Ju Byeon, et al. (2020), "Prognostic value of mismatch repair deficiency in patients with advanced gastric cancer, treated by surgery and adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin chemoradiotherapy", *Eur J Surg Oncol*, 46(1), tr. 189-194.
68. Kubota Y., Kawazoe A., Sasaki A., et al. (2020), "The Impact of Molecular Subtype on Efficacy of Chemotherapy and Checkpoint Inhibition in Advanced Gastric Cancer", *Clin Cancer Res*, 26(14), pp. 3784-3790.
69. Kushima R. (2022), "The updated WHO classification of digestive system tumours—gastric adenocarcinoma and dysplasia", *Pathologie*, 43(1), pp. 8-15.
70. Kwee R. M., Kwee T. C. (2007), "Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review", *J Clin Oncol*, 25(15), pp. 2107-2116.
71. Lai Y. (2003), "The Relationship Between Microsatellite Slippage Mutation Rate and the Number of Repeat Units", *Mol Biol Evol*, 20(12), pp. 2123-2131.
72. Laurén P. (1965), "The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An Attempt at a Histo-Clinical Classification", *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64(1), pp. 31-49.
73. Lee A., Chung H. (2020), "Endoscopic Resection of Undifferentiated-type Early Gastric Cancer", *J Gastric Cancer*, 20(4), pp. 345-354.

74. Lee H. H., Song K. Y., Park C. H., et al. (2012), "Undifferentiated-type gastric adenocarcinoma: prognostic impact of three histological types", *World J Surg Oncol*, 10, pp. 254-262.
75. Lee H.-J., Jang Y.-J., Lee E.-J., et al. (2013), "The significance of mismatch repair genes in gastric cancer", *J Cancer Res Ther*, 9(1), pp. 80-83.
76. Lee J. E., Choi Y. Y., An J. Y., et al. (2022), "Clinicopathologic and genomic characteristics of mucinous gastric adenocarcinoma", *Gastric Cancer*, 25(4), pp. 697-711.
77. Li J. (2020), "Gastric Cancer in Young Adults: A Different Clinical Entity from Carcinogenesis to Prognosis", *Gastroenterol Res Pract*, 2020(2), pp. 1-13.
78. Li K., Luo H., Huang L., et al. (2020), "Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know", *Cancer Cell Int*, 20(1), pp. 16-29.
79. Li X., Liu S., Yan J., et al. (2018), "The Characteristics, Prognosis, and Risk Factors of Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer", *Gastroenterol Res Pract*, 2018, pp. 1-7.
80. Liang Y., Liu L., Xie X., et al. (2019), "Tumor Size Improves the Accuracy of the Prognostic Prediction of Lymph Node-Negative Gastric Cancer", *Surg Res*, 240, pp. 89-96.
81. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al. (2022), "Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆", *Ann Oncol*, 33(10), pp. 1005-1020.
82. Lu J., Wang Q., Zhang H., et al. (2024), "Analysis of endoscopic and pathological features of 6961 cases of gastric cancer", *Sci Rep*, 14(1), pp. 7159-7166.
83. Luan X., Niu P., Wang W., et al. (2022), "Sex Disparity in Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis", *J Oncol*, 2022, pp. 1149-1168.
84. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M. J. L., et al. (2019), "ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach", *Ann Oncol*, 30(8), pp. 1232-1243.

85. Luo M., Song H., Liu G., et al. (2017), "Comparison of DWI and 18F-FDG PET/CT for assessing preoperative N-staging in gastric cancer: evidence from a meta-analysis", *Oncotarget*, 8(48), pp. 84473-84488.
86. Ma J., Shen H., Kapesa L., et al. (2016), "Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review)", *Oncol Lett*, 11(5), pp. 2959-2964.
87. Mantziari S., St Amour P., Abboretti F., et al. (2023), "A Comprehensive Review of Prognostic Factors in Patients with Gastric Adenocarcinoma", *Cancers*, 15(5), pp. 1628-1637.
88. Mariette C., Carneiro F., Grabsch H. I., et al. (2019), "Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma", *Gastric Cancer*, 22(1), pp. 1-9.
89. Marrelli D., Polom K., Pascale V., et al. (2016), "Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer", *Ann Surg Oncol*, 23(3), pp. 943-950.
90. Mereiter S., Polom K., Williams C., et al. (2018), "The Thomsen-Friedenreich Antigen: A Highly Sensitive and Specific Predictor of Microsatellite Instability in Gastric Cancer", *J Clin Med*, 7(9), pp. 256-265.
91. Mishima S., Kawazoe A., Nakamura Y., et al. (2019), "Clinicopathological and molecular features of responders to nivolumab for patients with advanced gastric cancer", *J Immunother Cancer*, 7(1), pp. 24-32.
92. Moore J. L., Davies A. R., Santaolalla A., et al. (2022), "Clinical Relevance of the Tumor Location-Modified Laurén Classification System for Gastric Cancer in a Western Population", *Ann Surg Oncol*, 29(6), pp. 3911-3920.
93. Nagtegaal I. D., Odze R. D., Klimstra D., et al. (2020), "The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system", *Histopathology*, 76(2), pp. 182-188.
94. Naing L., Nordin R. B., Abdul Rahman H., et al. (2022), "Sample size calculation for prevalence studies using Scalex and ScalaR calculators", *BMC Med Res Methodol*, 22(1), pp. 209-217.

95. Nappo F., Fornaro L., Pompella L., et al. (2023), "Pattern of recurrence and overall survival in esophagogastric cancer after perioperative FLOT and clinical outcomes in MSI-H population: the PROSECCO Study", *J Cancer Res Clin Oncol*, 149(9), pp. 6601-6611.
96. National Comprehensive Cancer Network (2023), *Discussion*, , Version 1.2023. Gastric Cancer, NCCN Clinical Practice Guideline In Oncology, NCCN.org.
97. Nie R. C., Chen G. M., Yuan S. Q., et al. (2022), "Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer Patients with Mismatch Repair Deficiency or Microsatellite Instability: Systematic Review and Meta-Analysis", *Ann Surg Oncol*, 29(4), pp. 2324-2331.
98. Nie R.-C., Yuan S.-Q., Chen X.-J., et al. (2017), "Endoscopic ultrasonography compared with multidetector computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis", *World J Surg Oncol*, 15(1), pp. 113.
99. Oh C. R., Kim E. J., Chae H., et al. (2024), "Prognostic value of mismatch repair deficiency in patients receiving first-line fluoropyrimidine plus platinum for metastatic, recurrent, or unresectable gastric cancer", *Gastric Cancer*, 41(4_suppl), pp. 461-461.
100. Ooki A., Osumi H., Yoshino K., et al. (2024), "Potent therapeutic strategy in gastric cancer with microsatellite instability-high and/or deficient mismatch repair", *Gastric Cancer*, 27(5), pp. 907-931.
101. Pabla S., Andreas J., Lenzo F. L., et al. (2019), "Development and analytical validation of a next-generation sequencing based microsatellite instability (MSI) assay", *Oncotarget*, 10(50), pp. 5181-5193.
102. Pellino A., Riello E., Nappo F., et al. (2019), "Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives", *WJG*, 25(38), pp. 5773-5788.
103. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al. (2019), "Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer", *JCO*, 37(35), pp. 3392-3400.

104. Pinto F. D., Armentano R., Arborea G., et al. (2020), "Are Immunohistochemical Markers Useful in Phenotypic Gastric Cancer Classification?", *OCL*, 98(8), pp. 566-574.
105. Polom K., Marano L., Marrelli D., et al. (2018), "Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer", *Br J Surg*, 105(3), pp. 159-167.
106. Polom K., Marrelli D., Smyth E. C., et al. (2018), "The Role of Microsatellite Instability in Positive Margin Gastric Cancer Patients", *Surg Innov*, 25(2), pp. 99-104.
107. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., et al. (2021), "Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows", *Cancer Treat Rev*, 95, pp. 102-112.
108. Ratti M., Lampis A., Hahne J. C., et al. (2018), "Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches", *Cell Mol Life Sci*, 75(22), pp. 4151-4162.
109. Remo A., Fassan M., Lanza G. (2016), "Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal", *Pathologica*, 108(3), pp. 104-109.
110. Roche (2017), "VENTANA MMR IHC Panel Interpretation Guide for Staining of Colorectal Tissue", Docslib.org, USA., pp. 8-14.
111. Sato Y., Okamoto K., Kawano Y., et al. (2023), "Novel Biomarkers of Gastric Cancer: Current Research and Future Perspectives", *J Clin Med*, 12(14), pp. 4646-4655.
112. Sehn J. K. (2015), *Chapter 9 - Insertions and Deletions (Indels)*, In: Kulkarni S, Pfeifer J, editors. Clinical Genomics, Academic Press, Boston., pp. 129-150.
113. Seo H. M., Chang Y. S., Joo S. H., et al. (2009), "Clinicopathologic characteristics and outcomes of gastric cancers with the MSI-H phenotype", *J Surg Oncol*, 99(3), pp. 143-147.
114. Sexton R. E., Al Hallak M. N., Diab M., et al. (2020), "Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Current and Future Treatment Strategies", *Cancer Metastasis Rev*, 39(4), pp. 1179-1203.

115. Shojaeian S. (2020), *Detection Systems in Immunohistochemistry*, Immunohistochemistry - The Ageless Biotechnology, IntechOpen, University of Texas., pp. 1-16.
116. Silva J. R., Mascarenhas-Lemos L., Neto do Nascimento C., et al. (2023), "Role of Endoscopic Biopsies and Morphologic Features in Predicting Microsatellite Instability Status in Gastric Cancer: A Multicenter Comparative Study of Endoscopic Biopsies and Surgical Specimens", *Am J Surg Pathol*, 47(9), pp. 990-1000.
117. Sitarz R., Skierucha M., Mielko J., et al. (2018), "Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment", *Cancer Manag Res*, 10, pp. 239-248.
118. Smyth E. C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. (2017), "Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial", *JAMA Oncol*, 3(9), pp. 1197-1203.
119. Sohn B. H., Hwang J.-E., Jang H.-J., et al. (2017), "Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by The Cancer Genome Atlas project", *Clin Cancer Res*, 23(15), pp. 4441-4449.
120. Stolze T., Franke S., Haybaeck J., et al. (2023), "Mismatch repair deficiency, chemotherapy and survival for resectable gastric cancer: an observational study from the German staR cohort and a meta-analysis", *J Cancer Res Clin Oncol*, 149(3), pp. 1007-1017.
121. Strickland M. R., Lander E. M., Gibson M. K., et al. (2024), "Gastroesophageal Adenocarcinomas With Defective Mismatch Repair: Current Knowledge and Clinical Management", *J Natl Compr Canc Netw*, 22(3), pp. 1-8.
122. Su F., Li J., Zhao X., et al. (2022), "Interpretable tumor differentiation grade and microsatellite instability recognition in gastric cancer using deep learning", *Lab Invest*, 102(6), pp. 641-649.
123. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., et al. (2021), "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin*, 71(3), pp. 209-249.

124. Suzuki O., Yamaguchi T., Fukuchi M., et al. (2021), "Prediction Model for Gastric Cancer With DNA Mismatch Repair Deficiency", *Anticancer Res*, 41(2), pp. 975-982.
125. Tamura G., Sato K., Akiyama S., et al. (2001), "Molecular Characterization of Undifferentiated-Type Gastric Carcinoma", *Lab Invest*, 81(4), pp. 593-598.
126. Tamura K., Kaneda M., Futagawa M., et al. (2019), "Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome", *Int J Clin Oncol*, 24(9), pp. 999-1011.
127. Tan I. B., Ivanova T., Lim K. H., et al. (2011), "Intrinsic Subtypes of Gastric Cancer, Based on Gene Expression Pattern, Predict Survival and Respond Differently to Chemotherapy", *Gastroenterology*, 141(2), pp. 476-485.e11.
128. The Cancer Genome Atlas Research Network (2014), "Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma", *Nature*, 513(7517), pp. 202-209.
129. van Velzen M. J. M. van, Derks S., Grieken N. C. T. van, et al. (2020), "MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma", *Cancer Treat Rev*, 86, pp. 1-8.
130. Vos E. L., Maron S. B., Krell R. W., et al. (2021), "The interaction between microsatellite instability high (MSI-high) gastric cancer and chemotherapy on survival", *JCO*, 39(3_suppl), pp. 244-244.
131. Wang J., Xi Y., Zhao J., et al. (2021), "The Clinicopathological Characteristics and Prognoses of dMMR Gastric Adenocarcinoma Patients", *Gastroenterol Res Pract*, 2021, pp. 1-11.
132. Wang Q., Zhong J., Huang Q., et al. (2021), "A survival comparison of gastric mucin-producing adenocarcinoma to conventional adenocarcinoma: a SEER database analysis", *BMC Cancer*, 21(1), pp. 1138.
133. WHO Classification Tumours Editorial Board (2019), *Tumours of the Stomach*, , 5th edn. Digestive system tumours, World Health Organization, Lyon., pp. 83-85.

134. Yamamoto G., Ito T., Suzuki O., et al. (2023), "Concordance between microsatellite instability testing and immunohistochemistry for mismatch repair proteins and efficient screening of mismatch repair deficient gastric cancer", *Oncol Lett*, 26(5), pp. 1-9.
135. Yang K., Lu L., Liu H., et al. (2021), "A comprehensive update on early gastric cancer: defining terms, etiology, and alarming risk factors", *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 15(3), pp. 255-273.
136. Yu Z., Tu H., Qiu S., et al. (2023), "Multidisciplinary treatment for locally advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis", *J Minim Access Surg*, 19(3), pp. 335-347.
137. Yusefi A. R., Lankarani K. B., Bastani P., et al. (2018), "Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review", *Asian Pac J Cancer Prev*, 19(3), pp. 591-603.
138. Zhang Q., Wang L., Ni S., et al. (2018), "Clinicopathological features and prognostic value of mismatch repair protein deficiency in gastric cancer", *Int J Clin Exp Pathol*, 11(5), pp. 2579-2587.
139. Zhao L., Fu Y., Niu P., et al. (2023), "Perioperative Chemotherapy Could Not Improve the Prognosis of Gastric Cancer Patients With Mismatch Repair Deficiency: A Multicenter, Real-World Study", *Oncologist*, 28(10), pp. e891-e901.
140. Zhao W., Jia Y., Sun G., et al. (2023), "Single-cell analysis of gastric signet ring cell carcinoma reveals cytological and immune microenvironment features", *Nat Commun*, 14(1), pp. 2985-3000.
141. Zito Marino F., Amato M., Ronchi A., et al. (2022), "Microsatellite Status Detection in Gastrointestinal Cancers: PCR/NGS Is Mandatory in Negative/Patchy MMR Immunohistochemistry", *Cancers*, 14(9), pp. 2204-2222.
142. Zu H., Wang F., Ma Y., et al. (2013), "Stage-Stratified Analysis of Prognostic Significance of Tumor Size in Patients with Gastric Cancer", *PLOS ONE*, 8(1), pp. e54502-e54509.

PHỤ LỤC

PHIẾU NGHIÊN CỨU

Mã số phiếu:

NGHIÊN CỨU TÍNH TÌNH TRẠNG BỘC LỘ PROTEIN SỮA CHỮA GHÉP CẶP SAI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY

A. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

A1. Họ và tên:

Địa chỉ

SĐT

A2. Giới: 1) Nam 2) Nữ

A3. Tuổi: Năm sinh:

A4. Địa chỉ: 1. Thành thị 2. Nông thôn

A5. Nghề nghiệp:

1) Lao động chân tay 2) Lao động trí óc 3) Nội trợ, hưu trí, già

A6. Ngày vào viện:

Ngày ra viện:

Số vào viện:

Số bệnh án:

SĐT bệnh nhân:

SĐT người nhà:

A7. Mẫu mô (Mã số GPB) 1. Sinh thiết 2. Phẫu thuật

A8. BMI (kg/m²) 1. <18,5 2. 18,5- <25 3. ≥ 25

A9. ECOG 1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4

B. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

B1. Lý do vào viện (nhiều lựa chọn):

1) Đau thượng vị 4) XHTH cao 7) Nuốt nghẹn

2) Sụt cân 5) Khối u vùng bụng 8) Khác....

3) Nôn hoặc buồn nôn 6) Hạch cổ

B2. Triệu chứng lâm sàng (nhiều lựa chọn)

1) Đau thượng vị 4) XHTH cao 7) Báng

2) Sụt cân (>5%/1 tháng) 5) Khối u vùng bụng 8) Khác

3) Nôn hoặc buồn nôn 6) Nuốt nghẹn

D. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG:

D1. Nhóm máu: 1) O 2) A 3) B 4) AB

D2. Hemoglobin (g/dl): 1. Hgb <10 2. Hgb ≥10

D3. Albumin: 1. Bình thường 2. Giảm albumin (<35g/l)

D4. Chất chỉ điểm ung thư:

1) CEA (ng/ml): 1. Bình thường 2. Tăng CEA

2) CA 19-9 (U/ml): 1. Bình thường 2. Tăng CA19-9

3) CA 72-4 (U/ml): 1. Bình thường 2. Tăng CA72-4

D5. Huyết khối tĩnh mạch: 1) Có 2) Không

D6. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày:

D6.1. Hình ảnh thương tổn:

0. dạng 0 1. Sùi 2. Loét 3. Loét thâm nhiễm 4. Thâm nhiễm

D6.2. Vị trí tổn thương: 1. Tâm vị 2. Không phải tâm vị

D6.3. Kích thước: 1. >5cm 2. ≤5cm

D6.4. Số lượng u: 1. 1 u 2. Nhiều u

D7. Đặc điểm tổn thương trên giải phẫu bệnh:

D7.1. Vi thể theo WHO

1. Carcinoma tuyến ống 2. Carcinoma tuyến nhú 3. Carcinoma tuyến nhầy

4. Carcinoma tuyến ống kém biệt hóa 5. Carcinoma tế bào nhẫn

6. Carcinoma kém kết dính 7. Thể đặc biệt

D7.2. Vi Thể Theo Lauren 1. Thể ruột 2. Thể lan tỏa 3. Thể không xác định

D7.3. Độ biệt hóa 1. Biệt hóa 2. Không biệt hóa

D7.4. Hình thái tế bào 1. Tế bào nhẫn 2. Không tế bào nhẫn

D7.5. Khả năng chế nhầy

1. Có/không lan tỏa 2. Không/không lan tỏa

3. Không/lan tỏa 4. Có/lan tỏa

D7.6. Phân loại theo Lauren được điều chỉnh:

1. Không lan tỏa/ tâm vị 2. Không lan tỏa/ không phải tâm vị 3. Lan tỏa

D8. Đặc điểm bộc lộ protein MMR :

D8.1. Tình trạng bộc lộ 1.dMMR 2.pMMR

D8.2. Đặc điểm bộc lộ MMR

Loại protein	Âm tính	Dương tính
MLH1		
MSH2		
MSH6		
PMS2		

D9. Mức độ xâm lấn (T): 1. Tis 2. T1 3. T2 4. T3 5. T4

D10. Di căn hạch vùng (N): 1. Có 2. Không

D11. Di căn xa (M):

D11.1. Có di căn xa: 1. Có (M1) 2. Không (M0)

D11.2. Vị trí di căn:

1. Hạch sau tụy	4. Gan	7. Xương
2. Hạch ĐM chủ bụng	5. Phổi	8. Buồng trứng
3. Phức mạc	6. Não	9. Khác

D11.3. Số lượng cơ quan di căn: 1. 1 cơ quan 2. Từ 2 cơ quan trở lên

D12. Giai đoạn: 0. 0 1. I 2. II. 3. III 4. IV

E. ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ:

E1. GIAI ĐOẠN ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN

E1.1. Phẫu thuật triệt căn 1) có 2) Không

E1.2. Chỉ định điều trị sau phẫu thuật triệt căn 1) Có 2) Không

E1.2.1. Hóa trị tân bổ trợ 1) Có 2) Không

E1.2.2. Hóa xạ trị bổ trợ 1) Có 2) Không

E1.2.3. Hóa bổ trợ 1) Có 2) Không

E2. GIAI ĐOẠN KHÔNG THỂ ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN

E.2.1. Phương pháp điều trị

1. Hóa trị triệu chứng	2. Chăm sóc giảm nhẹ
3. Phẫu thuật triệu chứng	4. Xạ trị triệu chứng

E2.1. Hóa trị triệu chứng (nếu có):

E2.1.1. Số chu kỳ nếu có: ... E2.1.2. Phác đồ hóa trị: ...

F. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ:

F1. GIAI ĐOẠN ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN

F1.0. Theo dõi sau phẫu thuật

1. Có 2. Không 3. Chưa đủ thời gian đánh giá tái phát

Nếu F1.0. có giá trị 1, tiếp tục chọn F1.1, F1.2, F1.3

F1.1. Tái phát sau 1 năm 1. có 2. không 3. Mất theo dõi

F1.2. Thời gian tái phát (so với sau PT) A. < 1 năm B. 1-2 năm C. > 2 Năm

F1.3. Vị trí tái phát A. Tại chỗ B. Tại vùng C. Di căn xa

Ngày tái phát:.....

F2. GIAI ĐOẠN KHÔNG THỂ ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN

F2.1. Sau hóa trị triệu chứng:

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 1) Đáp ứng hoàn toàn | 3) Bệnh ổn định |
| 2) Đáp ứng một phần | 4) Bệnh tiến triển |

F3. Thời gian sống thêm:

F3.1. Tình trạng bệnh nhân: 1. Còn sống 2. Tử vong 3. Mất theo dõi

F3.2. Ngày tử vong:.....

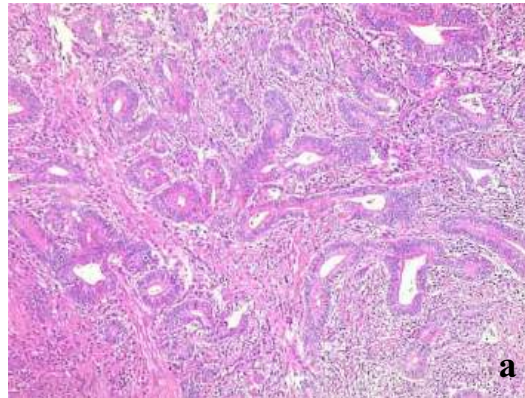
F3.3. Ngày mất theo dõi:.....

Huế, ngày ...tháng... năm...

Nghiên cứu viên

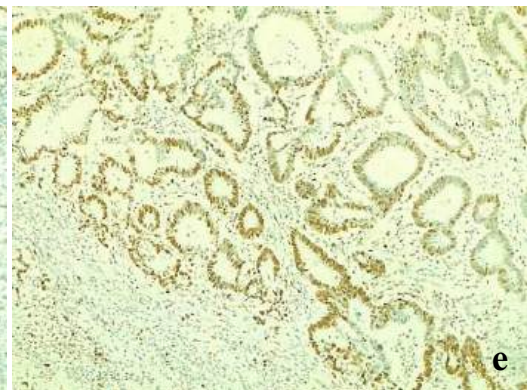
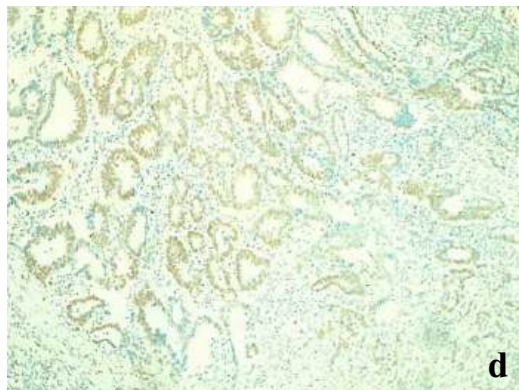
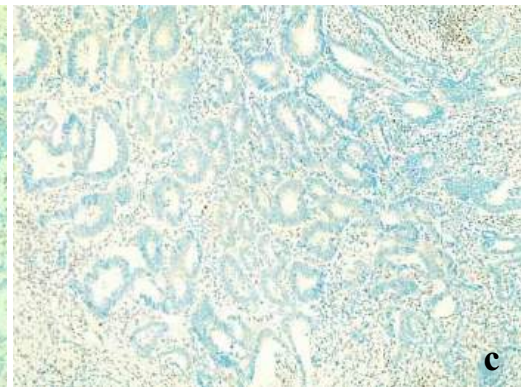
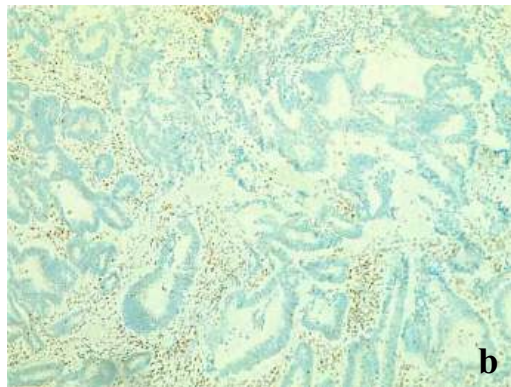
(Ký và ghi rõ họ tên)

HÌNH ẢNH NHUỘM HÓA MÔ MIỄN DỊCH CÁC PROTEIN MMR TRONG NGHIÊN CỨU



B 22.1373B

H-E, x100

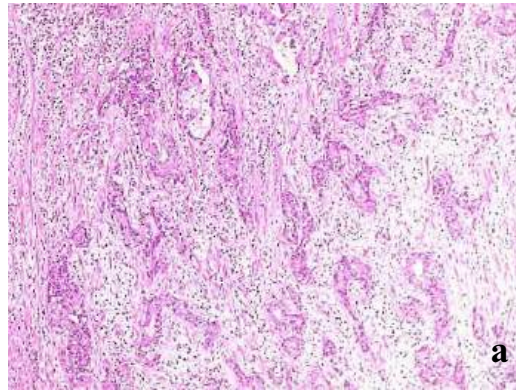


NGUYỄN THỊ C., 67 tuổi, nữ, UTBM tuyến ống biệt hóa vừa, dMMR.

a: Hình ảnh nhuộm H-E cho thấy UTBM tuyến ống biệt hóa.

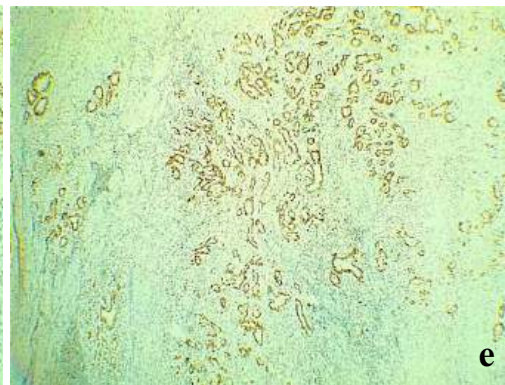
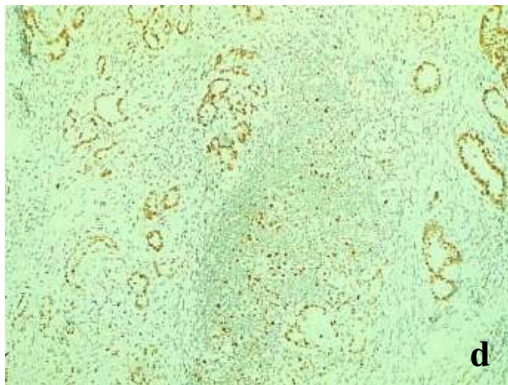
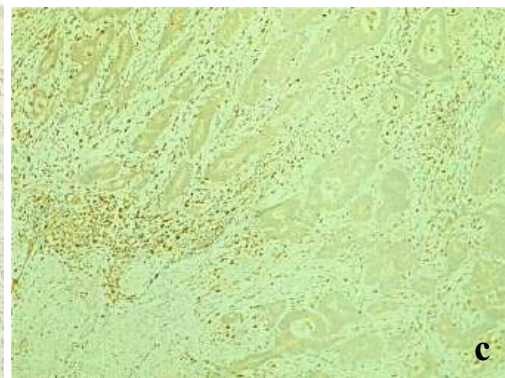
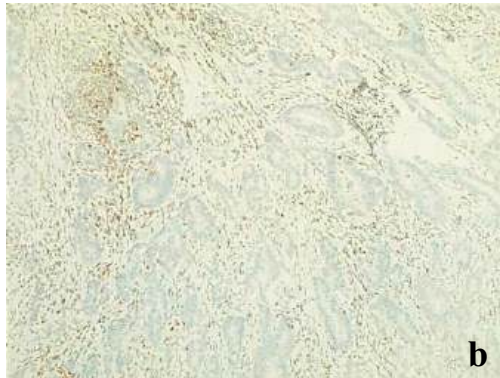
b, c, d, e: Hình ảnh nhuộm HMMD (x100). (b) MLH1 âm tính. (c) PMS2 âm tính.

(d) MSH2 dương tính. (e) MSH6 dương tính.



B 22.2599A

H-E, x100

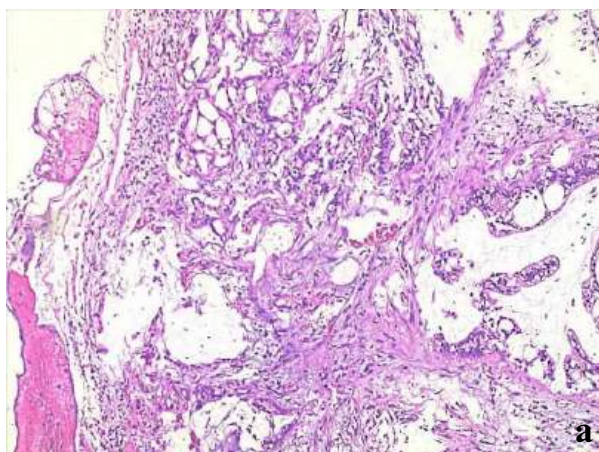


NGUYỄN PHƯỚC ĐOÀN TUẤN K., 60 tuổi, UTBM tuyến ống biệt hóa, dMMR.

a: Hình ảnh nhuộm H-E cho thấy UTBM tuyến ống biệt hóa.

b, c, d, e: Hình ảnh nhuộm HMMD (x100). (b) MLH1 âm tính. (c) PMS2 âm tính.

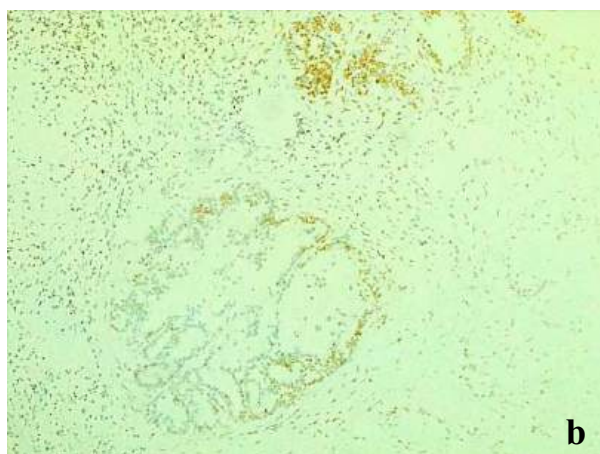
(d) MSH2 dương tính. (e) MSH6 dương tính.



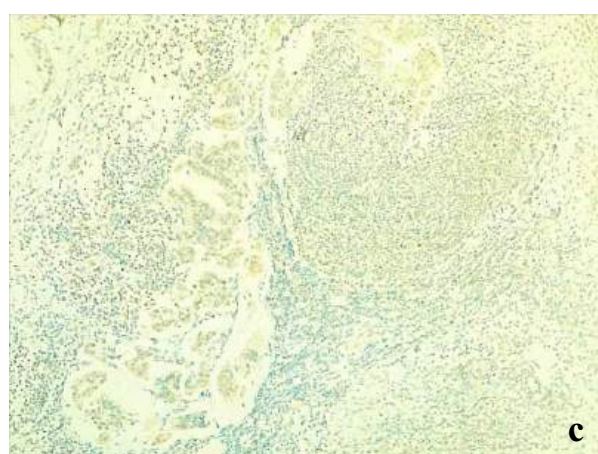
B 22.705A

H-E, x100

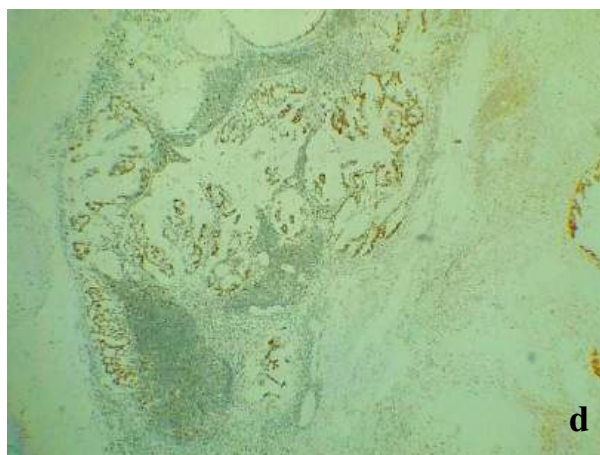
a



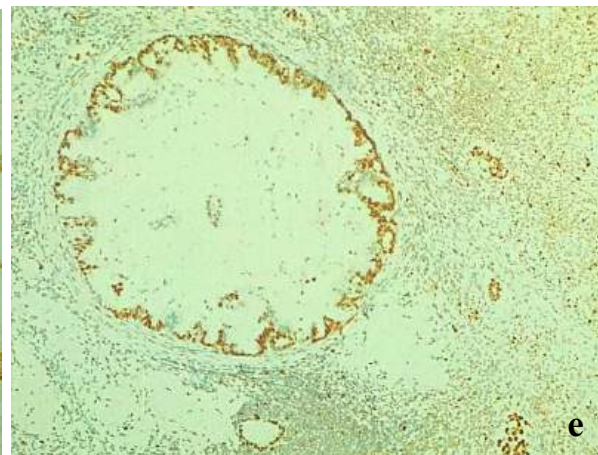
b



c



d



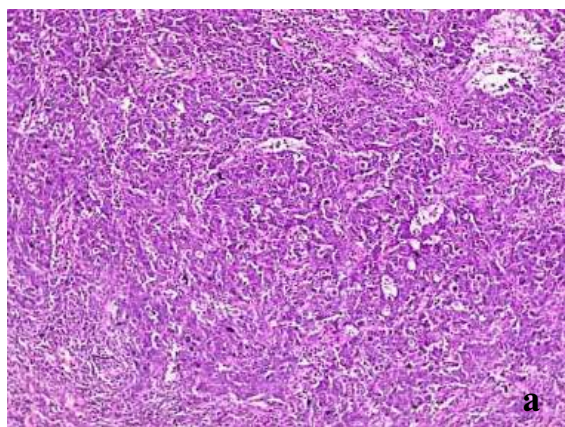
e

HỒ ĐẮC K., 85 tuổi UTBM tuyến chế nhầy, dMMR.

a: Hình ảnh nhuộm H&E cho thấy UTBM tuyến chế nhầy.

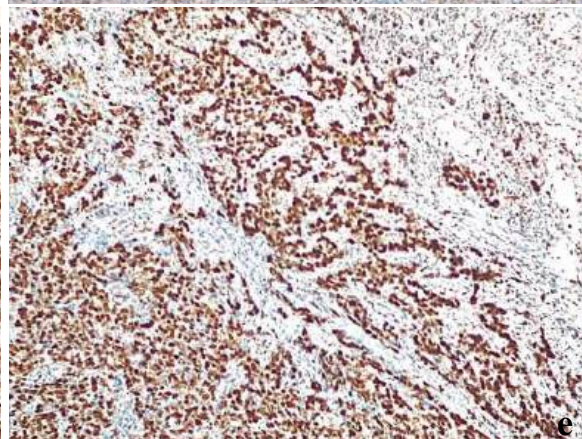
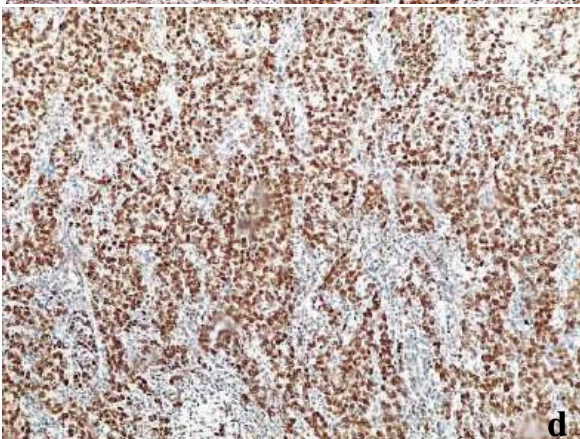
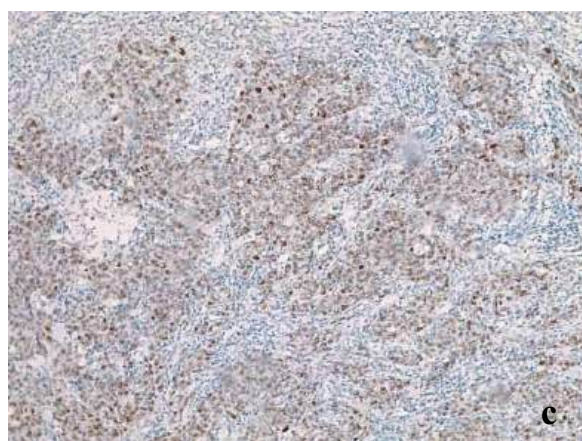
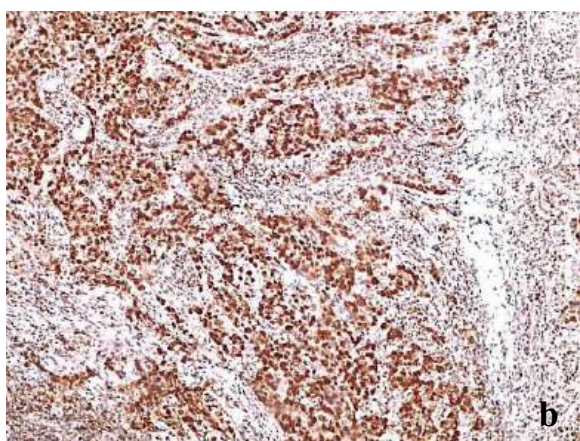
b, c, d, e: Hình ảnh nhuộm HMMD (X100). (b) MLH1 dương tính. (c) PMS2 âm tính.

(d) MSH2 dương tính. (e) MSH6 dương tính.



B 21.3321

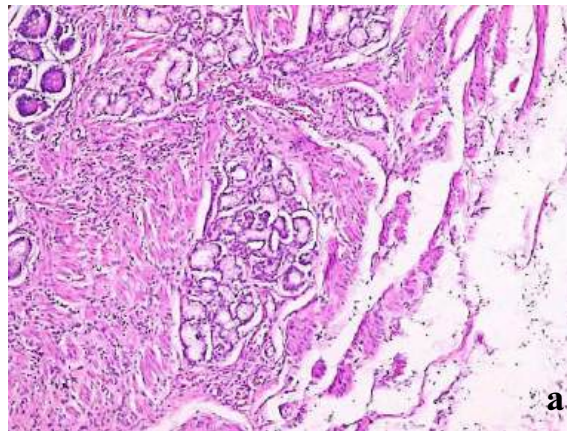
H-E, x100



LƯƠNG VĂN T., 60 tuổi, UTBM kém biệt hóa pMMR.

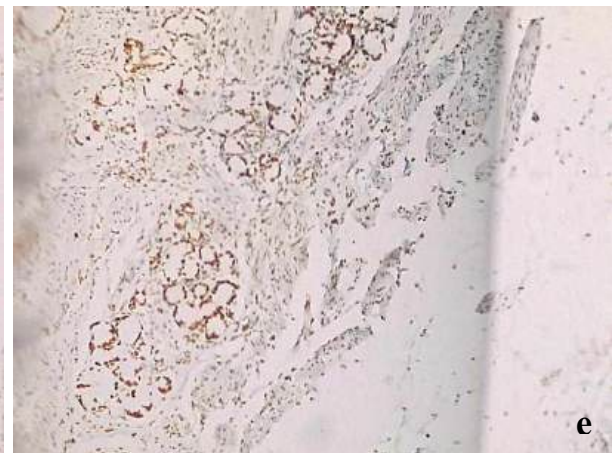
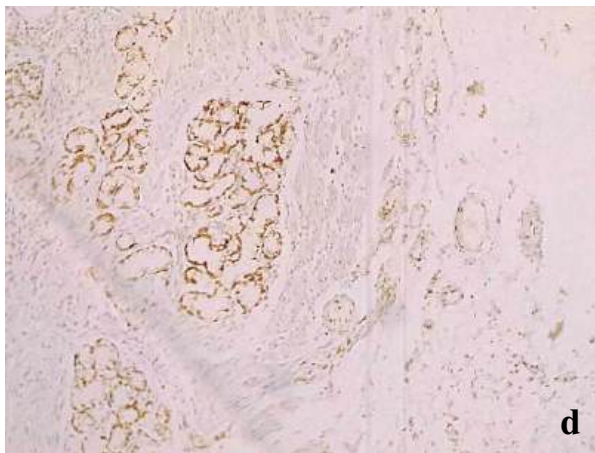
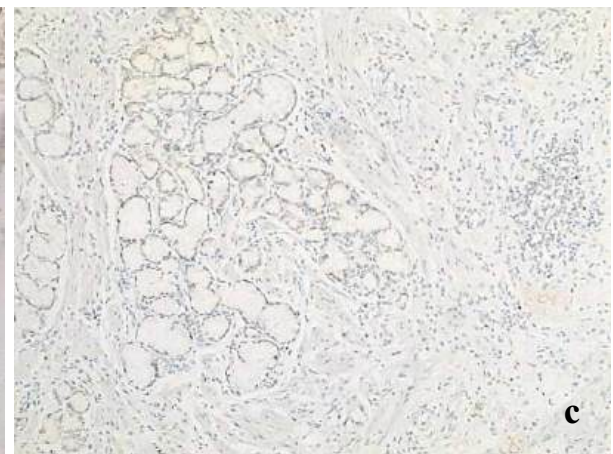
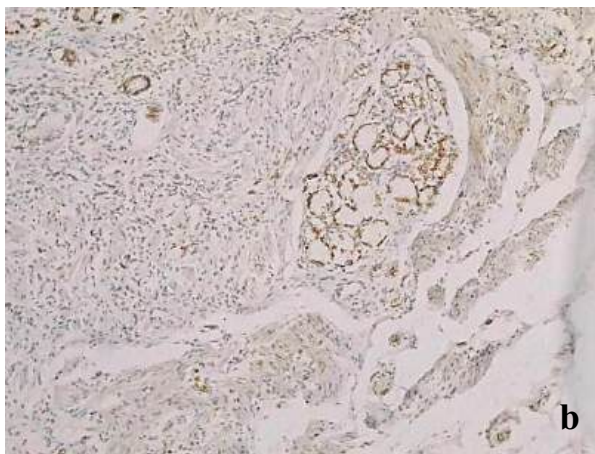
a: Hình ảnh nhuộm H-E cho thấy UTBM tuyến ống biệt hóa.

b, c, d, e: Hình ảnh nhuộm HMMD (x100). (b) MLH1 dương tính. (c) PMS2 dương tính. (d) MSH2 dương tính. (e) MSH6 dương tính.



B 21.6297

H-E, x100



PHAN VĂN Đ., 78 tuổi, UTBM tuyến ống biệt hóa, pMMR.

a: Hình ảnh nhuộm H-E cho thấy UTBM tuyến ống biệt hóa.

b, c, d, e: Hình ảnh nhuộm HMMD (x100). (b) MLH1 dương tính. (c) PMS2 dương tính. (d) MSH2 dương tính. (e) MSH6 dương tính.

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI KHOA GIẢI PHẪU BỆNH – BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ**

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
1	Trần Thị Kim H.	1960	Nữ	22.3923B	25/04/2022	13/05/2022	220028197
2	Bùi Thị G.	1970	Nữ	22.4839	18/05/2022	27/05/2022	220035330
3	Lê Gia M.	1954	Nam	21.7636	14/10/2021	28/10/2021	210066816
4	Hồ T.	1929	Nam	21.7402	05/10/2021	11/10/2022	210065133
5	Nguyễn Thị L.	1942	Nữ	22.1661	03/03/2022	16/03/2022	220012813
6	Vũ P.	1967	Nam	21.9863	07/12/2021	08/01/2022	21018726
7	Lữ Ngọc T.	1944	Nam	21.7364	04/10/2021	15/10/2021	21015080
8	Trần Thị L.	1966	Nữ	21.7480A	06/10/2021	27/10/2021	210065245
9	Huỳnh Văn D.	1959	Nam	22.12116	19/10/2022	11/11/2022	220092444
10	Nguyễn Thị M.	1937	Nữ	22.9028	10/08/2022	29/08/2022	220065697
11	Nguyễn Thị S.	1951	Nữ	22.6171C	06/06/2022	22/06/2022	220041666
12	Nguyễn Phước Đoàn Tuần K.	1962	Nam	22.2599A	24/03/2022	08/04/2022	220018529
13	Thái Đức T.	1964	Nam	22.3338	18/04/2022	22/04/2022	220025954
14	Phạm Quý Â.	1956	Nam	22.401	12/01/2022	21/01/2022	220002228
15	Hoàng Ngọc Khánh Q.	2000	Nữ	22.127	08/03/2022	12/03/2022	22004352
16	Nguyễn Ngọc L.	1955	Nam	22.9174	08/08/2022	24/08/2022	220064743
17	Hoàng T.	1966	Nam	22.10291	15/08/2022	19/09/2022	220067536
18	Trần Văn Đ.	1934	Nam	22.4330	02/05/2022	24/05/2022	220029885
19	Hồ Văn S.	1958	Nam	22.4713B	15/04/2022	25/05/2022	220032428
20	Nguyễn Thị M.	1962	Nữ	22.4566	17/5/2022	15/06/2022	220035056

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
21	Lê Thị T.	1956	Nữ	22.8929	05/09/2022	17/09/2022	22019162
22	Trần Thị H.	1946	Nữ	21.5659	02/07/2021	19/07/2022	210050741
23	Hồ C.	1935	Nam	22.6751A	21/06/2022	07/07/2022	220047198
24	Đỗ Viết H.	1951	Nam	22.5703A	25/5/2022	14/06/2022	220037595
25	Trương Công Q.	1965	Nam	22.4402	26/4/2022	18/05/2022	220028344
26	Đặng Duy X.	1959	Nam	21.5689	09/07/2021	28/07/2021	210051928
27	Đặng Quốc H.	1957	Nam	22.2041	07/03/2022	25/03/2022	220013536
28	Trương Thị L.	1945	Nữ	22.7185	30/06/2022	22/07/2022	220050401
29	Lâm Thị L.	1948	Nữ	21.6860	05/09/2021	20/09/2021	210060287
30	Chế Thị M.	1975	Nữ	21.5720	25/06/2021	26/07/2021	210049221
31	Nguyễn Văn B.	1976	Nam	21.3637	07/04/2021	12/05/2021	210031056
32	Trần Thị T.	1940	Nữ	21.6353C	04/08/2021	19/08/2021	210056179
33	Trần Thị Đ.	1947	Nữ	22.4711A	13/05/2022	25/05/2022	220033633
34	Mai Văn C.	1942	Nam	21.2192C	16/03/2022	07/04/2022	220016091
35	Nguyễn Văn H.	1976	Nam	22.3174A	06/04/2022	20/04/2022	220022237
36	Nguyễn Thị B.	1937	Nữ	21.3767	07/04/2021	04/05/2021	210030995
37	Hồ N.	1966	Nam	21.3717	10/04/2021	07/05/2021	210031929
38	Lê Thị C.	1956	Nữ	21.3569	05/04/2021	23/04/2021	210029914
39	Lê M.	1969	Nam	21.5825	02/07/2021	26/07/2021	210052455
40	Lê Thị T.	1954	Nữ	22.5694A	03/05/2022	14/06/2022	220039739
41	Đoàn Ngọc T.	1963	Nam	22.8555	22/07/2022	12/08/2022	220058521
42	Nguyễn Thị C.	1955	Nam	22.1373B	16/02/2022	04/03/2022	220009053
43	Hà Đăng G.	1946	Nam	21.3128	30/03/2021	15/04/2021	210027979
44	Huỳnh T.	1957	Nam	22.2141A	15/03/2022	30/03/2022	220015876
45	Ngô Thanh P.	1960	Nam	21.5570	07/07/2021	20/07/2021	210051656
46	Lê Văn T.	1981	Nam	22.3890	18/08/2022	23/09/2022	220068868

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
47	Trần Hữu H.	1976	Nam	22.475	17/01/2022	24/01/2022	220003065
48	Trần Thị Á.	1992	Nữ	22.41134	16/09/2022	10/10/2022	220079562
49	Phạm Công T.	1961	Nam	21.4208	26/04/2021	19/05/2021	210037951
50	Nguyễn Thị M.	1952	Nữ	22.5361 B	21/05/2022	13/06/2022	220036288
51	Lê Đình N.	1972	Nam	22.12801A	01/11/2022	15/11/2022	220097276
52	Lê Văn P.	1944	Nam	22.8320A	07/07/2022	08/08/2022	220052891
53	Nguyễn Thị H.	1932	Nữ	22.5151A	19/05/2022	31/05/2022	220035608
54	Lê Thị D.	1941	Nữ	22.5243A	20/05/2022	07/06/2022	220036110
55	Lương Văn T.	1971	Nam	21.3321	25/03/2021	15/04/2021	210026322
56	Nguyễn Công P.	1958	Nam	21.3219	30/03/2021	16/04/2021	210027798
57	Hồ Việt P.	1953	Nam	21.3301	07/04/2021	17/04/2021	21006943
58	Nguyễn Thị D.	1947	Nữ	22.4059	21/04/2022	12/05/2022	220027026
59	Lê Thanh T.	1960	Nam	21.8058	27/10/2021	15/11/2021	210069223
60	Lê T.	1959	Nam	21.8442B	02/11/2021	19/11/2021	210070536
61	Phan Văn P.	1960	Nam	21.8635B	05/11/2021	03/12/2021	210071223
62	Đỗ Văn T.	1963	Nam	21.3891	20/04/2021	21/05/2021	210035723
63	Nguyễn Văn B.	1957	Nam	21.6829	26/08/2021	22/09/2021	210059376
64	Nguyễn V.	1946	Nam	21.9107A	23/11/2021	10/12/2021	210074486
65	Nguyễn Tâm T.	1963	Nam	21. 4802	20/05/2021	11/06/2021	210043207
66	Võ Văn H.	1971	Nam	22.13415B	15/11/2022	01/12/2022	220103259
67	Trần Đăng Y.	1960	Nam	22.7539	08/07/2022	29/07/2022	220053479
68	Hoàng S.	1972	Nam	22.10024	07/09/2022	20/09/2022	220076123
69	Nguyễn Văn B.	1963	Nam	22.11875	17/10/2022	11/11/2021	220091345
70	Phan Văn C.	1945	Nam	22.1128	11/02/2022	02/03/2022	220007862
71	Lê Kim T.	1988	Nam	22.1715	05/03/2022	25/03/2022	220013204
72	Lê Văn T.	1942	Nam	22.2241	22/03/2022	24/03/2022	220017698

IEN
 P
 10A

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
73	Huỳnh Văn B.	1950	Nam	22.3718	18/04/2022	29/04/2022	220025869
74	Lê Thị T.	1937	Nữ	22.8071	24/07/2022	29/07/2022	220059144
75	Phạm V.	1945	Nam	22.9027	06/08/2022	13/09/2022	220064137
76	Lưu Văn M.	1963	Nam	22.7538	11/07/2022	08/08/2022	220054242
77	Trần Công Q.	1971	Nam	22.1008A	08/02/2022	24/02/2022	220006594
78	Nguyễn Thị T.	1942	Nữ	22.2407	24/03/2022	25/04/2022	220018821
79	Nguyễn Công X.	1965	Nam	22.11892A	17/10/2022	31/10/2022	220091392
80	Trần Văn T.	1956	Nam	22.10658A	08/09/2022	29/09/2022	220076610
81	Lương Thị Hồng T.	1963	Nữ	22.734A	14/01/2022	08/02/2022	220002581
82	Trần Xuân Đ.	1955	Nam	22.1140B	14/02/2022	01/03/2022	220008357
83	Nguyễn Văn L.	1971	Nam	22.179	06/01/2022	25/01/2022	220001242
84	Lê Chí Q.	1973	Nam	22.9029	08/08/2022	26/08/2022	220065031
85	Đặng Thị Minh H.	1960	Nữ	22.1130	17/02/2022	05/03/2022	220009472
86	Nguyễn Thị N.	1959	Nữ	22.2082	15/03/2022	03/04/2022	220015692
87	Lê Văn P.	1930	Nam	22.9650	25/08/2022	08/09/2022	220071361
88	Trần Thị C.	1963	Nữ	22.7355	06/07/2022	15/07/2022	22014741
89	Đặng Q.	1965	Nam	22.13274A	06/11/2022	12/12/2022	220099282
90	Phạm Thị T.	1966	Nữ	21.7687C	12/10/2021	25/10/2021	210066407
91	Trần Thị L.	1950	Nữ	22.8373	28/07/2022	12/08/2022	220060946
92	Hoàng Thanh Q.	1961	Nam	22.214	02/01/2022	17/01/2021	220000050
93	Trần X.	1951	Nam	22.1263B	13/02/2022	04/03/2022	220008148
94	Nguyễn K.	1978	Nam	21.8377	04/11/2021	17/11/2021	210070990
95	Nguyễn Thị T.	1972	Nữ	22.827B	07/02/2022	18/02/2022	220006249
96	Nguyễn Đ.	1950	Nam	22.8307	19/07/2022	05/08/2022	220057481
97	Phan Văn C.	1944	Nam	22.10216	06/09/2022	23/09/2022	220075635
98	Hoàng Tiến D.	1952	Nam	22.13668	21/11/2022	06/12/2022	220105476

TRUI
HỒ
CH

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
99	Hồ Trọng C.	1963	Nam	22.12757	26/10/2022	17/11/2022	220095048
100	Lương Thanh Â.	1944	Nam	21.41B	02/01/2022	12/01/2022	22000048
101	Nguyễn Thị M.	1967	Nữ	21.7734	12/10/2021	28/10/2021	210066315
102	Ngô Thị C.	1942	Nữ	21.7573	12/10/2021	18/10/2021	210066475
103	Nguyễn Văn T.	1977	Nam	22.1273A	15/02/2022	03/03/2022	220008645
104	Hoàng Đình V.	1962	Nam	22.1806	07/03/2022	18/03/2022	220013813
105	Trần Quang T.	1974	Nam	22.9063 A	05/08/2022	24/08/2022	220063850
106	Trần C.	1965	Nam	22.8305	14/07/2022	08/08/2022	220055735
107	Phan Văn C.	1965	Nam	22.5990	06/06/2022	17/06/2022	220041551
108	Đoàn Thị Ái N.	1992	Nữ	21.8323A	25/10/2021	12/11/2021	210068828
109	Hồ H.	1940	Nam	22.298	04/01/2022	17/01/2022	22000142
110	Võ Văn H.	1960	Nam	22.4858A	10/05/2022	27/05/2022	220032440
111	Hoàng Minh Q.	1955	Nam	22.349	10/01/2022	21/01/2022	220001731
112	Trần Thị Thanh M.	1960	Nữ	22.2597B	28/03/2022	08/04/2022	220019409
113	Ngô Đức L.	1966	Nam	22.7653	08/07/2022	25/07/2022	220053461
114	Mai Xuân L.	1947	Nam	22.3176A	04/04/2022	20/04/2022	220021295
115	Lê Văn T.	1967	Nam	22.9370A	10/08/2022	31/08/2022	220065726
116	Trần N.	1945	Nam	22.12001	09/10/2022	28/10/2022	220088451
117	Lê Văn L.	1965	Nam	22.4912	25/05/2022	09/06/2022	220037726
118	Hồ T.	1942	Nam	21.9362B	22/11/2021	22/12/2021	210074178
119	Lê Đình N.	1954	Nam	22.13157	17/10/2022	23/11/2022	220091312
120	Nguyễn Ngọc T.	1966	Nam	22.11612	08/08/2022	22/08/2022	220064676
121	Nguyễn Thị T.	1955	Nữ	22.11808	03/10/2022	25/10/2022	220085855
122	Nguyễn Mình D.	1959	Nam	21.8858B	15/11/2021	06/12/2021	210072835
123	Võ Phước H.	1953	Nam	22.10817A	14/09/2022	30/09/2022	220078821

IGI
NI
TÔI

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
124	Trương Văn N.	1969	Nam	22.5093	17/05/2022	03/06/2022	220034993
125	Từ Hồng T.	1964	Nam	22.2194B	18/03/2022	30/03/2022	220016628
126	Ngô Thị C.	1951	Nữ	22.13593A	14/11/2022	01/12/2022	220102679
127	Nguyễn Thị T.	1968	Nữ	22.1492	17/02/2022	09/03/2022	220009307
128	Trần Minh C.	1966	Nam	21.9467u	02/12/2021	29/12/2021	210076087
129	Phan Văn Đ.	1943	Nam	21.6297C	03/08/2021	13/08/2021	21012450
130	Nguyễn Quốc T.	1952	Nam	22.11207A	19/09/2022	16/10/2022	220084532
131	Trần Minh T.	1957	Nam	22.1709	25/02/2022	15/03/2022	220011299
132	Nguyễn Đình Đ.	1946	Nam	21.9801	20/12/2021	07/01/2022	210079439
133	Hồ Đắc K.	1937	Nam	22.705A	17/01/2022	08/02/2022	220003100
134	Trần Thế D.	1949	Nam	22.10160	08/09/2022	15/09/2022	220076338
135	Trần Đăng T.	1962	Nam	22.12267A	17/10/2022	02/11/2022	220091202
136	Lê Thị L.	1945	Nữ	22.12739	25/10/2022	14/11/2022	220094535
137	Hà V.	1936	Nam	22.3557	19/04/2022	12/05/2022	220026356
138	Đinh Thị Ái N.	1940	Nữ	22.1083	09/02/2022	28/02/2022	220007240
139	Võ Thị L.	1987	Nữ	22.933	09/02/2022	24/02/2022	220007140
140	Mai Xuân L.	1947	Nam	22.6102A	02/06/2022	20/06/2022	220040488
141	Lê S.	1930	Nam	21.8817	18/11/2021	22/11/2021	21017777
142	Nguyễn T.	1950	Nam	21.6857	06/09/2021	27/09/2021	210060498
143	Phan Văn C.	1945	Nam	22.1128	10/09/2021	28/02/2021	210061173
144	Nguyễn Ngọc Q.	1964	Nam	21.6657	23/08/2021	31/08/2021	210058914
145	Trần Q.	1963	Nam	22.5249	30/05/2022	13/06/2022	220038909
146	Vũ Trọng A.	1961	Nam	22.5042	18/05/2022	06/06/2022	220035479
147	Trần N.	1954	Nam	22.4238	04/05/2022	26/05/2022	220030626
148	Ngô Thanh V.	1947	Nam	21.9470u	07/12/2021	24/12/2021	210077043
149	Phan Thị V.	1953	Nữ	22.5240	19/05/2022	03/06/2022	220035588

100

STT	Họ và tên bệnh nhân	Năm sinh	Giới	Số mẫu mô	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Số vào viện
150	Trần Đức H.	1984	Nam	21.5582	01/07/2021	21/07/2021	210050319

Danh sách tổng cộng có 150 bệnh nhân.

Huế, ngày 19 tháng 08 năm 2024

Nghiên cứu viên

Ban chủ nhiệm
Khoa Giải Phẫu Bệnh



TS.BS. *Phạm Nguyễn Cường*
Giám đốc
Bệnh viện Trung ương Huế



TS.BS. *Nguyễn Thanh Xuân*

Nguyễn Thị Hồng Chuyên

Trưởng phòng
Kế hoạch tổng hợp



BSCKII. *Phạm Như Vĩnh Tuyên*



Tên Đề Tài: NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG BỘC LỘ CÁC PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẠP SAI (MMR) Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY.

Tên Học Viên: NGUYỄN THỊ HỒNG CHUYỀN

Người Hướng Dẫn:

PGS.TS. ĐẶNG CÔNG THUẬN

TS. PHẠM NGUYỄN CƯỜNG

Stt	Mã BN	Họ & Tên	Tuổi	Giới	Ngày vào viện	Mã bệnh phẩm
1.	22004154	Hoàng H.	69	Nam	07/02/2022	36671
2.	22068946	Nguyễn Quang T.	54	Nam	21/07/2022	39965
3.	22034756	Nguyễn Thị G.	83	Nữ	10/06/2022	38721
4.	21049407	Trần N.	67	Nam	15/07/2021	34785
5.	22008691	Tạ Quang M.	69	Nam	07/02/2022	36733
6.	16017674	Đặng Văn P.	36	Nam	05/07/2021	34742
7.	20010722	Trần Thị B.	62	Nữ	29/09/2022	41626
8.	21708835	Hoàng Anh D.	62	Nam	12/09/2022	41039
9.	22701918	Hoàng Vũ C.	49	Nam	23/01/2022	37170
10.	22060681	Hoàng Trọng T.	59	Nam	29/06/2022	39367
11.	22062589	Lê Văn H.	53	Nam	06/07/2022	39606
12.	22036116	Phan Thị T.	70	Nữ	04/05/2022	37944
13.	22047597	Hoàng Đình H.	71	Nam	06/06/2022	38650
14.	22058429	Trần Thị L.	66	Nữ	13/07/2022	39248
15.	22089482	Trần Thị Thanh T.	44	Nữ	10/09/2022	41415
16.	21079428	Võ Văn Nhân Q.	49	Nam	10/12/2021	36367
17.	21723288	Nguyễn Thị K.	72	Nữ	14/11/2021	36182
18.	21704148	Nguyễn T.	52	Nam	13/10/2022	32811
19.	18720192	Nguyễn Thị G.	56	Nữ	10/06/2021	33829
20.	21004815	Hà K.	80	Nam	19/1/2021	31904
21.	19038211	Ngô Thị H.	71	Nữ	24/06/2021	34621
22.	21020403	Nguyễn C.	81	Nam	15/03/2021	32705
23.	23062798	Lê Đình H.	70	Nam	31/05/2023	46688
24.	22710177	Lê Quang M.	54	Nam	13/04/2022	37719
25.	16218213	Nguyễn Thị Ngân S.	72	Nữ	22/09/2023	49521

26.	23056102	Nguyễn Thanh S.	50	Nữ	13/07/2023	47902
27.	21703522	Nguyễn Đắc K.	63	Nam	01/03/2021	32794
28.	21045131	Hoàng Văn L.	64	Nam	07/06/2021	34476
29.	23096946	Hoàng Thị H.	50	Nữ	30/08/2023	48830
30.	23080200	Hồ Văn N.	62	Nam	12/07/2023	47722
31.	21035467	Nguyễn Thị Hồng P.	39	Nữ	27/04/2021	33917
32.	23087822	Hồ T.	66	Nam	01/08/2023	50229
33.	23053639	Nguyễn X.	65	Nam	17/05/2023	46049
34.	22089861	Trương Thị Hoàng S.	49	Nữ	26/09/2022	41600
35.	18089316	Nguyễn B.	84	Nam	28/12/2021	36532
36.	22012218	Nguyễn Anh T.	59	Nam	11/02/2022	37064
37.	23102760	Huỳnh Thị C.	97	Nữ	11/09/2023	48999
38.	19005264	Đồng Sỹ B.	60	Nam	20/07/2023	48187
39.	22061009	Hồ Đăng H.	67	Nam	18/07/2022	40102
40.	22033731	Hồ Văn H.	65	Nam	20/04/2022	38101
41.	19114998	Lê Thị C.	70	Nữ	23/06/2022	39388
42.	23080741	Ngô Quang K.	62	Nam	18/07/2021	47767
43.	23108020	Trương L.	62	Nam	05/10/2023	49585
44.	23700751	Lê Thị T.	79	Nữ	01/02/2023	43623
45.	23046630	Lê Minh N.	55	Nam	18/05/2023	45671
46.	21017064	Tôn Nữ Thị Q.	55	Nữ	04/03/2021	32448
47.	23046393	Phan T.	61	Nam	05/05/2023	46185
48.	22106919	Nguyễn Thị M.	81	Nữ	17/03/2023	45170
49.	23719252	Trần Thị H.	62	Nữ	10/10/2023	50047
50.	22070311	Nguyễn Thanh T.	38	Nam	29/07/2022	40088
51.	22047076	Nguyễn Ngọc T.	65	Nam	24/05/2022	38773
52.	21713303	Nguyễn Kim Tr.	71	Nam	07/07/2021	35077
53.	23043810	Nguyễn Hoài A.	63	Nam	17/04/2023	45746
54.	22055062	Trần L.	62	Nam	21/06/2022	39283
55.	22123764	Nguyễn Thị L.	60	Nữ	28/12/2022	43465
56.	23036347	Trần Văn R.	75	Nam	03/04/2023	45663
57.	22712455	Trần Viết D.	60	Nam	20/05/2022	38797
58.	22099260	Trương Công T.	72	Nam	18/10/2022	42063
59.	18008394	Trần Thị G.	85	Nữ	15/09/2022	41428
60.	23091686	Nguyễn T.	68	Nam	16/08/2023	51096



61.	22112369	Nguyễn Văn T.	58	Nam	21/11/2022	42773
62.	21044322	Nguyễn Viết H.	73	Nam	31/05/2021	42773
63.	23077666	Nguyễn Yên P.	60	Nam	06/07/2023	47571
64.	18011292	Trần Vĩnh T.	65	Nam	28/07/2023	45031
65.	21721663	Lê Thị T.	63	Nữ	31/10/2021	36145
66.	22083026	Phan Thị H.	40	Nữ	20/09/2022	41325
67.	23044036	Hồ T.	54	Nam	12/04/2023	45529
68.	24027854	Nguyễn Văn D.	56	Nam	06/03/2024	24747
69.	22079448	Trần X.	65	Nam	18/08/2022	41206
70.	21018886	Đặng Văn H.	33	Nam	08/03/2021	34097
71.	22116836	Hoàng N.	57	Nam	01/12/2022	43097
72.	22022108	Nguyễn Văn B.	58	Nam	10/04/2022	37296
73.	21076620	Nguyễn Văn V.	63	Nam	06/12/2021	36424
74.	21057933	Lê Thị Phương C.	48	Nữ	17/09/2021	35615
75.	23052365	Đặng Văn Đ.	68	Nam	17/05/2023	46395
76.	18723987	Lê S.	67	Nam	27/04/2023	45924
77.	16158288	Lê Công Đ.	84	Nam	28/08/2023	48671
78.	21704422	Trần H.	55	Nam	15/03/2021	33304
79.	21027212	Lê Thị H.	81	Nữ	26/03/2021	33147

TL Giám Đốc

Ban Chủ Nhiệm Khoa.

Trưởng Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp



Trần Văn Khôi



PGS.TS. Đặng Công Thuận



Thừa Thiên Huế, ngày 30 tháng 10 năm 2021

GIẤY CHẤP THUẬN

Căn cứ Quyết định số 1138/QĐ-ĐHYD ngày 10 tháng 5 năm 2021 của Hiệu trưởng trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học (sau đây gọi là Hội đồng đạo đức) nhằm xét duyệt các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của các đề tài/dự án;

Căn cứ Biên bản họp đánh giá đạo đức trong nghiên cứu y sinh học đối với các đề tài của học viên sau đại học ngày 30 tháng 10 năm 2021, Hội đồng đạo đức chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Nghiên cứu tình trạng bộc lộ các protein sữa chữa ghép cặp sai (MMR) ở bệnh nhân ung thư dạ dày.*

- Chủ nhiệm đề tài: **NGUYỄN THỊ HỒNG CHUYÊN**

- Đơn vị: **Bộ môn Ung bướu, Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế**

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: **Từ tháng 10/2021 đến tháng 10/2024**

- Yêu cầu: Nghiên cứu viên tuân thủ nội dung nghiên cứu trong đề cương đã được phê duyệt. Bất kỳ sự thay đổi nào về nội dung nghiên cứu hay việc nảy sinh vấn đề liên quan đến đạo đức trong quá trình thực hiện nghiên cứu cần được báo cáo với Hội đồng đạo đức.

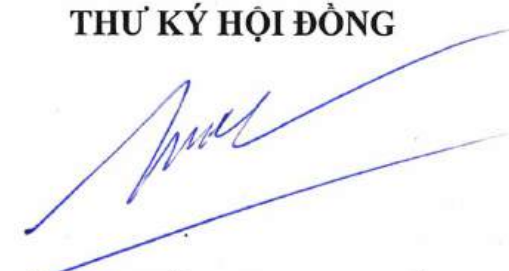
- Quy trình xét duyệt: Đề tài được thông qua quy trình đầy đủ.

- Ngày chấp thuận: 30/10/2021./.

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG


GS.TS. VÕ TAM

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG


TS. NGUYỄN THANH THẢO