

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

TÓM TẮT 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

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. ĐẶNG CÔNG THUẬN

2. TS. PHẠM NGUYỄN CƯỜNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại hội đồng chấm luận án cấp

Vào lúcgiờ.....ngày.....tháng.....năm 2025

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế
- Thư viện quốc gia
- Trung tâm học liệu – Đại học Huế

MỞ ĐẦU

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và ngay cả tại Việt Nam. Đây là căn bệnh có tiên lượng xấu vì thường chẩn đoán ở giai đoạn muộn. 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. Đáng chú ý là cả Nhóm Nghiên Cứu Ung Thư châu Á và Atlas Bộ Gene Ung Thư của Mỹ đều cho rằng đây là một căn bệnh phức tạp, không đồng nhất và xác định tính mất ổn định vi vệ tinh (MSI) là một dưới nhóm riêng biệt liên quan đến tiên lượng của UTDD. 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, 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. 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. 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.

Cùng xu hướng với thế giới, các nghiên cứu tại Việt Nam đã chỉ ra rằng UTDD là bệnh lý ung thư phổ biến và tiên lượng xấu, tỷ lệ sống còn 5 năm sau phẫu thuật là 20-25%. Do đó, việc thúc đẩy

các nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng và tiên đoán đáp ứng điều trị cho căn bệnh 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.

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. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Giá trị khoa học: Đề tài này giúp chúng tôi 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.

Giá trị 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.

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 121 trang, đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 32 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 18 trang, kết quả nghiên cứu 31 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 43 bảng, 10 hình, 16 biểu đồ, 140 tài liệu tham khảo, trong đó 18 tài liệu tiếng Việt và 122 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ DẠ DÀY

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

1.3. HÓA MÔ MIỄN DỊCH

1.3.1. Nguyên lý

1.3.2. Các kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch

- + Miễn dịch enzyme trực tiếp
- + Miễn dịch enzyme gián tiếp (phương pháp cầu nối)

1.2.3. Ứng dụng và Ý nghĩa

1.4. TÌNH TRẠNG BỘC LỘ PROTEIN MMR VÀ UNG THƯ DẠ DÀY

1.4.1. Tình trạng bộc lộ protein MMR trong các nghiên cứu

Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ dMMR 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%. Phương thức mất bộc lộ các protein MLH1 và PMS2 là thường gặp nhất với tỷ lệ 50-90%. Theo sau đó là sự mất bộc lộ PMS2 đơn độc khoảng 5-30%.

1.4.2. Mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ protein MMR và đặc điểm lâm sàng bệnh học của UTDD

UTDD dưới nhóm dMMR/MSI-H thường liên quan đến lớn tuổi (>65 tuổi), u có kích thước lớn, nữ giới, thể ruột của Laurén, phần xa dạ dày, và thường gặp hơn ở bệnh nhân có nhiều UTDD đồng thời so với những trường hợp đơn lẻ. 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.

1.4.3. Vai trò tiên lượng dMMR trong ung thư dạ dày

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng dMMR là dấu ấn sinh học tiên lượng thuận lợi cho UTDD. Không chỉ thế, dMMR được chứng minh là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập khi phân tích đa biến. Mặc dù dMMR được chứng minh là yếu tố tiên lượng ý nghĩa trong các báo cáo ở các quốc gia phương Tây, tuy nhiên kết luận này vẫn đang còn tranh cãi ở các nước Phương Đông, nguyên nhân vì sự khác biệt về 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 PROTEIN SỬA CHỮA GHÉP CẠP SAI TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

1.5.1. Các nghiên cứu trong nước

Lê Thị Thu Nga 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. Kết quả ghi nhận dMMR là yếu tố tiên lượng thuận lợi cho bệnh nhân UTDD với tỷ lệ SCBKTT 3 năm ở nhóm pMMR là 58,3% thấp hơn rõ rệt so với nhóm dMMR (100%).

1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài

1.5.2.1. Tình trạng bộc lộ các protein MMR

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 UTDD được phẫu thuật triệt căn

Zhang Q. (2018) phân tích trên 567 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật, trong đó 10,1% trường hợp là dMMR. 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. dMMR là yếu tố tiên lượng độc lập và có tiên lượng tốt hơn so với nhóm còn lại.

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 Her 2 âm tính. Phân tích cho thấy UTDD dMMR có tiên lượng tốt với SCTB dài hơn có ý nghĩa so với nhóm pMMR (sống còn toàn bộ (SCTB) chưa đạt được so với 53,9 tháng), tuy nhiên vai trò tiên lượng mất đi khi phân tích đa biến. Hóa trị hỗ trợ không ảnh hưởng đến SCTB và sống còn bệnh không tiến triển (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 với hóa trị.

Stolze T. (2023) ở Đức hồi cứu trên 223 bệnh nhân UTDD (với 10,3% UTDD dMMR) được phẫu thuật cho thấy nhóm dMMR được phẫu thuật mà không được hóa trị chu phẫu có sống còn tốt hơn nhóm có hóa trị với $HR=0,36$, $p=0,03$.

1.5.2.3. Các nghiên cứu trên bệnh nhân UTDD quá 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.

- *Vai trò dMMR trong tiên đoán đáp ứng hóa trị*

Kubota (2020) phân tích tác động của các yếu tố 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 với $HR\ 1,97$; $p = 0,022$. Ngược lại, 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 trong đó 4,4% là dMMR, 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 so với 12,2 tháng, $p = 0.183$).

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 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 hồ sơ bệnh án.

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các UTDD tái phát, hoặc đã được điều trị

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. 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, tiến cứu, có theo dõi dọc.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 7/2021 đến tháng 7/2024.

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.

2.2.4. Địa điểm nghiên cứu

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

2.3. CÁC BIẾN SỐ VÀ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Các đặc điểm chung: Tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể BMI, trạng thái hoạt động cơ thể (theo ECOG/ WHO), lý do vào viện.

2.3.2. Các đặc điểm lâm sàng

2.3.3. Các đặc điểm cận lâm sàng: Nhóm máu, Hemoglobin, Albumin, chất chỉ điểm khối u (CEA, CA-19.9, CA-72.4), các biến số đại thể khối u (hình ảnh đại thể, vị trí khối u, kích thước khối u)

2.3.4. Phân giai đoạn bệnh

Tình trạng xâm lấn tại chỗ, di căn hạch vùng, di căn xa, số lượng cơ quan di căn xa, cơ quan di căn xa.

2.3.5. Các đặc điểm về giải phẫu bệnh

Phân loại mô bệnh học theo Lauren 1965 và Tổ chức Y tế Thế giới năm 2018, phân loại Lauren được điều chỉnh theo vị trí và đặc điểm chế nhầy

2.3.6. Tình trạng bậc lộ các protein MMR

2.3.6.1. Tình trạng bậc lộ các protein MMR

Biến nhị phân, gồm các giá trị: dMMR, pMMR

2.3.6.2. Tình trạng bậc lộ từng loại protein MMR

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.

2.3.7. Đặc điểm điều trị

2.3.7.1 Phương pháp điều trị

Đối với UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn : Phẫu trị triệt căn, chỉ định hóa trị hỗ trợ, hóa trị trước mổ, hóa xạ trị đồng thời hỗ trợ, hóa trị hỗ trợ: mỗi biến số có 2 giá trị là có hoặc không

Đối với UTDD quá giai đoạn phẫu thuật triệt căn: Hóa trị triệu chứng, phẫu trị triệu chứng: mỗi biến số có 2 giá trị là có hoặc không.

2.3.7.2. Đáp ứng điều trị : Đối với UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn (theo dõi ít nhất 1 năm sau phẫu thuật): Tái phát, vị trí tái phát, thời gian sống còn bệnh không tiến triển (SCBKTT). 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, thời gian SCTB.

2.4. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

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

- Kiểm định so sánh:

+ Sử dụng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

+ 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.

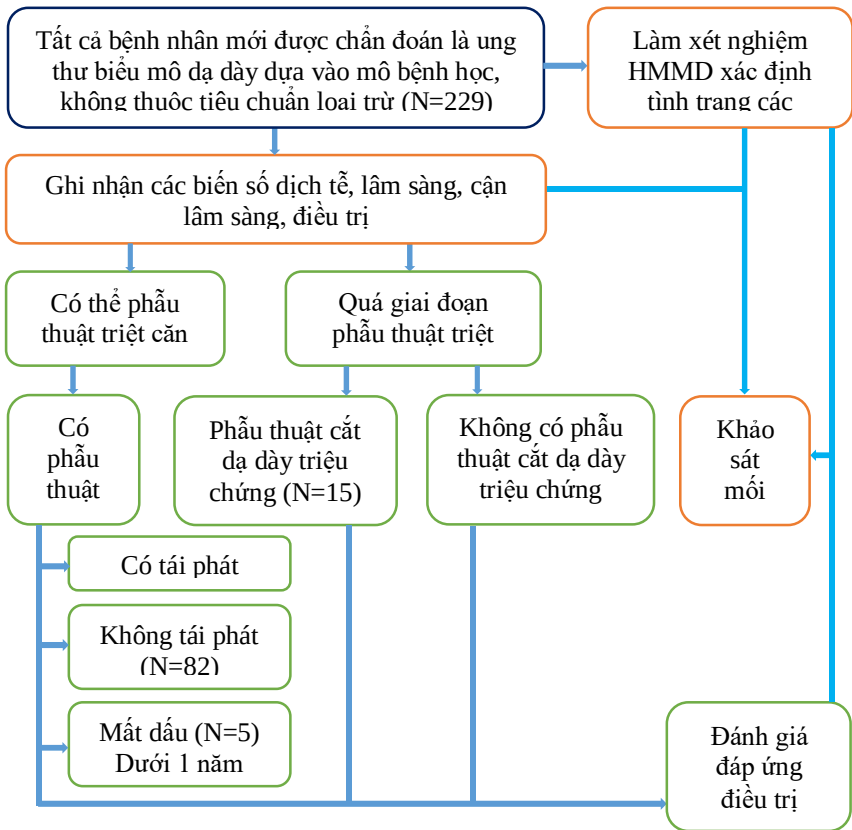
- Biến số thay đổi theo thời gian được ước tính bằng Kaplan-Meier, mối tương quan được kiểm định bằng Log-rank test.

- Sử dụng mô hình hồi quy Cox để xác định các yếu tố tiên lượng với thời gian SCBKTT của bệnh nhân UTDD

2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

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



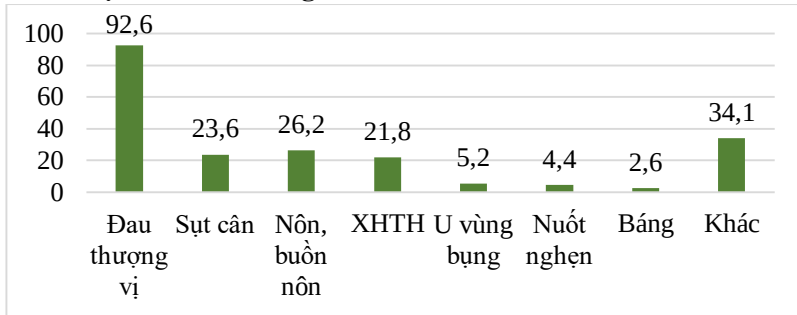
Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

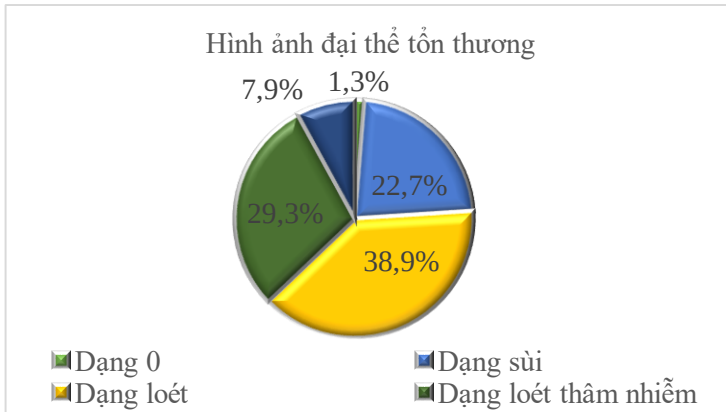


Biểu đồ 3.1. Đặc điểm lâm sàng

Nhận xét: Đau thượng vị là triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất với tỷ lệ 92,6%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

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

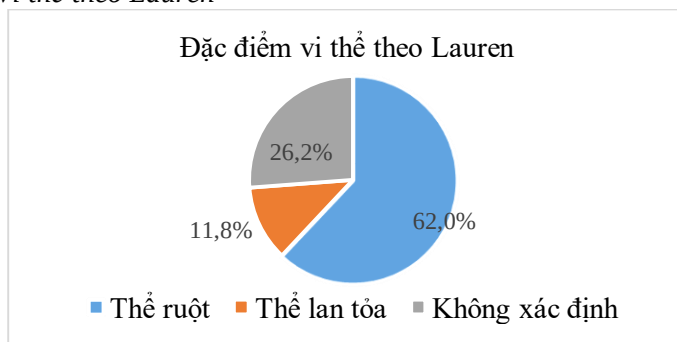


Biểu đồ 3.2. Hình ảnh đại thể tổn thương

Nhận xét: 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%.

3.1.3.4. Đặc điểm vi thể khối u

Vi thể theo Lauren



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm vi thể theo Lauren

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%.

3.1.3.5. Đặc điểm phân giai đoạn

Bảng 3.7. Đặc điểm phân giai đoạn

Đặc điểm giai đoạn		n	%
Mức độ xâm lấn T 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 n=224	Có	140	62,5
	Không	84	37,5
Di căn xa	Có	91	39,7

n=229	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

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. Bệnh nhân ở giai đoạn 0, I, II, III và IV phân bố tăng dần với tỷ lệ lần lượt là 0,9%, 16,2%, 21,4%, 21,8% và 39,7%.

3.1.4. Đặc điểm điều trị

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

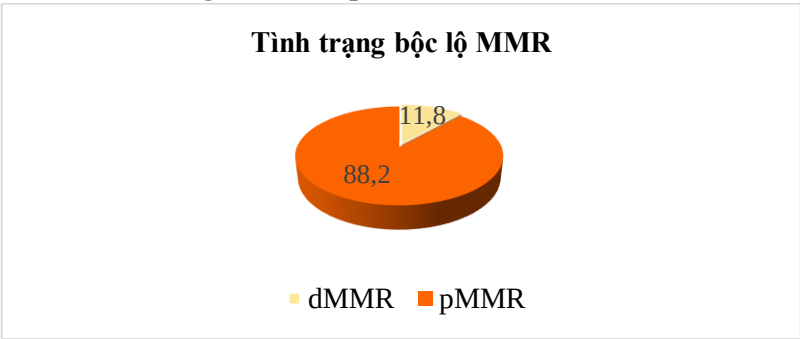
Bảng 3.10. Kết quả điều trị ở giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

Kết quả điều trị		n	%
Tái phát n=125	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

Nhận xét: Có 34,4% bệnh nhân UTDD tái phát sau phẫu thuật triệt căn, trong đó 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.

3.1.5. Tình trạng bộ l  các protein MMR

3.1.5.1. Tình trạng bộ l  các protein MMR



Biểu đồ 3.8. Tình trạng bộ l  các protein MMR

Nhận xét: Có 27 trường hợp dMMR trong số 229 mẫu mô được phân tích, chiếm tỷ lệ 11,8%.

3.1.5.4. Kiểu mẫu chỉ tiết các trường hợp dMMR

Bảng 3.14. Kiểu mẫu chỉ tiết các trường hợp dMMR (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 bộ l  đồng thời MLH1 và PMS2 là kiểu mẫu dMMR thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 48,1%. Theo sau là mất bộ l  đơn độc PMS2 với 37%. Mất bộ l  đồng thời MSH2, MSH6 chiếm tỷ lệ 11,1%. Mất bộ l  đơn độc MSH6 ít gặp nhất chiếm tỷ lệ 3,7%. Không có trường hợp nào mất bộ l  cả 4 protein.

3.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG BỘC LỘ MMR VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Bảng 3.30. Mô hình hồi quy đơn biến Logistics dự đoán tình trạng dMMR 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	Thế không xác định, lan tỏa	1	-	-
	Thế 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	-	-

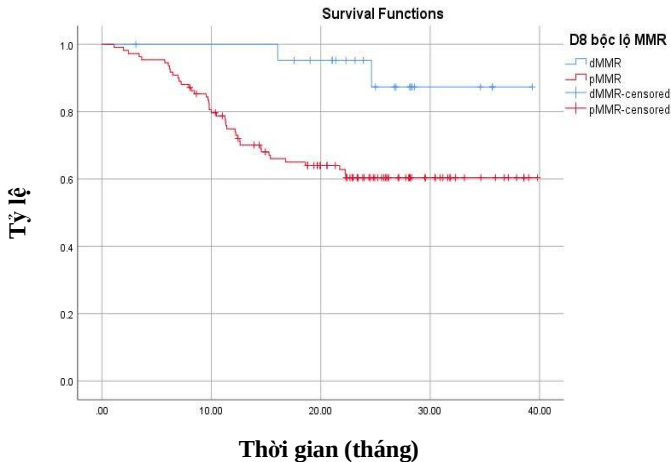
Nhận xét: UTDD dMMR có xu hướng hiện diện nhiều hơn ở giai đoạn 0, I và II so với giai đoạn IV với OR tương ứng là 4,8 (KTC95%: 1,3-17,3; p=0,018) và 6,3 (KTC95%: 1,9-21,0; p= 0,003). Tình trạng dMMR thường gặp ở nhóm bệnh nhân chưa có di căn xa nhiều hơn 4,4 lần so với nhóm có di căn xa. UTBM tuyến ống (biệt hóa tốt và trung bình), nhú 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 dMMR với đáp ứng điều trị

3.2.5.1. Mối liên quan giữa tình trạng dMMR 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

Thời gian SCBKTT giữa 2 nhóm MMR



Biểu đồ 3.9. SCBKTT theo tình trạng bậc lộ MMR

Nhận xét: Trung bình thời gian SCBKTT 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 SCBKTT chưa đạt ở cả 2 nhóm.

Mô hình Cox gồm các đặc điểm điều trị và tình trạng MMR dự đoán khả năng tái phát ở bệnh nhân UTDD giai đoạn có thể phẫu thuật triệt căn

B

ảng 3.32. 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 UTDD 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
Kích thước (Nhóm so sánh: ≤5 cm)				
>5 cm	2,06 (1,10-3,86)	0,024	1,71 (0,84-3,48)	0,14
Tình trạng MMR (Nhóm so sánh: pMMR)				
dMMR	0,18 (0,04-0,76)		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
T4	6,55 (2,42-17,68)	0,00	4,37 (0,90-21,26)	0,068
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
Giai đoạn (Nhóm so sánh: giai đoạn 0, I)				
II	6,42 (1,47-28,08)	0,014	0,92 (0,11-7,67)	0,94
III	18,4 (4,36-77,93)	0,000	1,09 (0,08-14,99)	0,95

Nhận xét: Mô hình hồi quy Cox phân tích đa biến cho thấy tình trạng MMR là yếu tố tiên lượng SCBKTT 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).

Chương 4

BÀN LUẬN

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

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Nhìn chung đặc trưng của UTDD là các triệu chứng thường mờ 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. 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.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

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

Dạng loét và dạng loét thâm nhiễm là hình ảnh đại thể thường gặp trong các nghiên cứu. Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với hai hình ảnh đại thể thường gặp nhất trong 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 cũng chỉ ra rằng, dạng loét là hình ảnh đại thể thường gặp với tỷ lệ 64,2%.

Vi thể theo phân loại Lauren

UTDD thể ruột theo phân loại Lauren là nổi trội trong các nghiên cứu trong nước như Phan Cảnh Duy (92,6%), Nguyễn Tài Tiên (64,8%), cũng như trong các nghiên cứu trên thế giới như Zhang Q. (xấp xỉ 50%), Karpínska-Kaczmarczyk K. (55,1%). 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. Sự khác biệt này khá phù hợp với y văn là tỷ lệ các dưới nhóm vi thể còn phụ thuộc vào từng vùng địa lý.

4.1.3.4. Đặc điểm phân giai đoạn

Mức độ xâm lấn T

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 83,3% u đã xâm lấn lớp đến thanh mạc, An J. ở Hàn Quốc ghi nhận tỷ lệ này là 55,1%. Nghiên cứu của 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.

Di căn hạch vùng

Di căn hạch là thường gặp trong UTDD dù ở cả giai đoạn sớm. Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu của Phan Văn Cương là 69,1%, Nguyễn Tài Tiến là 62,2%, Nappo F. là 76,2%, An J. (2020) là 91,9%. Chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ di căn hạch nổi trội ở nhóm nghiên cứu với tỷ lệ 62,5%.

Giai đoạn

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 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. Theo Phan Văn Cương có 26,3% trường hợp di căn xa khi mới vào viện lần đầu. Tỷ lệ này là 30,7% trong nghiên cứu của tác giả Guan W.

4.1.4. Đặc điểm điều trị

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 [64]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng khi ghi nhận 34,4% trường hợp tái phát. Tỷ lệ này phù hợp với nghiên cứu Phan Cảnh Duy (Việt Nam) 31,4%, Jiao X. (Trung Quốc) 22,7%, Nappo F. (Ý) 54,8% .

4.1.5. Tình trạng bộc lộ các protein MMR

4.1.5.1. Tình trạng bộc lộ các protein MMR

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 229 mẫu mô UTDD được phân tích, có 27 trường hợp dMMR chiếm 11,8%. Kết quả này 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 Ý 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%

4.1.5.4. Các kiểu mẫu dMMR

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. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định này khi kiểu mẫu phổ biến nhất là MLH1 và PMS2 với tỷ lệ 48,1%.

4.2. MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG BỘC LỘ MMR VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan giữa tình trạng MMR với đặc điểm chung và đặc điểm đại thể khối u. 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. Kết quả chúng tôi cũng phù hợp với ghi nhận này khi cho thấy 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, $p=0,009$).

Chúng tôi cũng chỉ ra UTDD dMMR thường gặp ở giai đoạn II nhiều hơn so với giai đoạn IV 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. Trong phân tích gộp của 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 và nghiên cứu chúng tôi là kết quả của tác giả Nappo F., Zhao L. không chứng minh mối liên quan giữa tình trạng MMR với giai đoạn.

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). 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. Tuy nhiên, ở một số báo cáo, như tác giả Fang W., Giampieri R. không phát hiện mối liên hệ giữa dMMR và kiểu hình u Kaczmarczyk K. báo cáo mối liên quan giữa tình trạng thiếu hụt bậc 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. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. 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%).

Guan W. chứng minh rằng UTDD dMMR thường gặp ở nhóm UTDD độ ác tính thấp. Sự phát hiện này phù hợp với kết quả của chúng tôi khi cho thấy 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; $p = 0,004$). An J. cũng chỉ ra rằng UTDD dMMR/MSI-H thường gặp ở nhóm UTDD có độ ác tính thấp. Trong khi đó, nghiên cứu của Karpińska-Kaczmarczyk K., Nappo F. chỉ ra rằng mức độ ác tính không ảnh hưởng đến tình trạng bậc lộ MMR.

4.2.5. Mối liên quan tình trạng dMMR với đáp ứng điều trị

4.2.5.1. Mối liên quan giữa tình trạng dMMR 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

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. Trong nghiên cứu này, trung bình thời gian SCBKTT 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 SCBKTT 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 như tác giả Lê Thị Thu Nga, Nappo F., Guan W., Vos E. L., Marrelli D. (2016), Pietrantonio F. (2019).

Các phân tích gộp cũng như các nghiên cứu loạt ca đều cho thấy UTDD giai đoạn sớm được phẫu thuật triệt căn có SCTB và SCBKTT tốt hơn so với nhóm pMMR dù có hay không có hóa bổ trợ. 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 SCBKTT 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.

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 MMR

- 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 $\leq 5\text{cm}$. Ung thư biểu mô 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% trong số 229 mẫu mô được phân tích (62,9% mô phẫu thuật). Kiểu mẫu 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 sớm, UTBM tuyến thể ống biệt hóa tốt và trung bình/nhú, thể ruột của Lauren, độ ác tính thấp.

- 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 bệnh không tiến triển 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

3. 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.*

4. 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