

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ĐĂNG BẢO

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA
MỨC ĐỘ SAO CHÉP GEN *GAS5* VỚI LÂM SÀNG,
GIẢI PHẪU BỆNH VÀ KẾT QUẢ SAU MỔ
UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN ĐĂNG BẢO

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA
MỨC ĐỘ SAO CHÉP GEN *GAS5* VỚI LÂM SÀNG,
GIẢI PHẪU BỆNH VÀ KẾT QUẢ SAU MỔ
UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY**

Chuyên ngành: Ngoại - Tiêu hóa

Mã số: 62720125

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Hiếu Học
2. TS. Nguyễn Trọng Tuệ

HÀ NỘI – 2020

LỜI CẢM ƠN

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

- GS. TS Tạ Thành Văn, Thầy đã định hướng cho tôi trong quá trình chọn đề tài nghiên cứu.
- PGS. TS Trần Hiếu Học và TS Nguyễn Trọng Tuệ, những người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn, truyền đạt cho tôi nhiều kinh nghiệm trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.
- PGS.TS Phạm Đức Huấn, PGS.TS Nguyễn Văn Hưng, những người Thầy đã cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Ban Giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học, trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, bộ môn Ngoại trường Đại học Y Hà Nội.
- Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Ngoại tổng hợp, khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.
- Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Phẫu thuật tiêu hóa, khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Việt Đức.
- Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp, khoa Ngoại tổng hợp, Trung tâm Giải phẫu bệnh- Tế bào học Bệnh viện Bạch Mai.
- Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện đa khoa tỉnh Gia Lai đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.
- Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến các bệnh nhân, thân nhân người bệnh đã tham gia chương trình nghiên cứu trong những năm qua.
- Tôi xin dành thành công này như lời tri ân đến Ba Má tôi.
- Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến quý Thầy Cô, đồng nghiệp, gia đình, người thân, bạn bè đã chia sẻ, động viên tôi trong thời gian qua.
- Tôi xin dành những tình cảm yêu thương nhất đến Vợ và hai con, đã luôn ở bên, động viên để tôi hoàn thành luận án này.

Tác giả

Nguyễn Đăng Bảo

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Đăng Bảo**, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ngoại - Tiêu hóa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **PGS.TS. Trần Hiếu Học** và **TS. Nguyễn Trọng Tuệ**.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu, thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 13 tháng 10 năm 2020

HỌC VIÊN

NGUYỄN ĐĂNG BẢO

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

5' TOP	5'-terminal oligo pyrimidine: Oligo pyrimidine đầu 5'
AJCC	American Joint Committee on Cancer: Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ.
ANRIL	<i>Antisense non- coding RNA in the INK4 locus:</i> (RNA không mã hóa antisense tại nhiễm sắc thể INK4)
APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
BMI	Body Mass Index: Chỉ số khối cơ thể.
CA19.9	Carbohydrate Antigen 19.9: Kháng nguyên ung thư 19.9.
CA72.4	Cancer Antigen 72.4: Kháng nguyên ung thư 72.4.
CCAT2	<i>Colon Cancer Associated Transcript 2</i> (Ung thư đại tràng liên quan phiên mã 2)
CDH1	Cadherin 1
CEA	Carcinoembryonic Antigen: Kháng nguyên ung thư biểu mô phôi.
cT	Clinical tumor: khối u lâm sàng
DDC	Dopa decarboxylase
DNA	Deoxyribonucleic acid: Axit deoxyribonucleic
dNTP	Desoxyribose Nucleoside Triphosphate
EGJ	Esophagogastric junction: Vùng nối dạ dày thực quản
EMR	Endoscopic Mucosal Resection: Cắt niêm mạc nội soi
ESD	Endoscopic Submucosal Dissection: Cắt dưới niêm mạc nội soi
GAPDH	Glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase
GAS5	Growth Arrest Specific 5: kiểm hãm sự tăng trưởng đặc hiệu 5
GHET1	Gastric carcinoma High Expressed Transcrip1 (Ung thư dạ dày phiên mã cao 1)
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumor: U mô đệm đường tiêu hóa

<i>HER2</i>	Human epithelium receptor 2 (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2)
<i>HOTAIR</i>	HOX antisense intergenic RNA
JGCA	Japanese Gastric Cancer Association (Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản)
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer (Hội nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản)
<i>LET</i>	Low Expression in Tumor: Biểu hiện thấp tại u
lncRNA	Long noncoding RNA: RNA không mã hóa dài.
mTOR	the mammalian target of rapamycin
<i>MYC</i>	Myelocytomatosis
NMD	Nonsense-Mediated Decay
PCR	Polymerase Chain Reaction: Phản ứng chuỗi polymerase
<i>RAS</i>	Rat Sarcoma
RNA	Ribonucleic Acid: Axit ribonucleic
<i>SNHG15</i>	<i>Small Nucleolar RNA Host Gene 15</i>
TNM	Tumors - Nodes – Metastasis: Khối u, Hạch, Di căn xa
ToGA	Trastuzumab for Gastric Cancer: Trastuzumab - ung thư dạ dày
<i>TUG1</i>	Taurine Up-Regulated 1
UICC	Union for international cancer control (Hiệp hội phòng chống ung thư thế giới)
UTBM	Ung thư biểu mô
UTDD	Ung thư dạ dày
UTTQ	Ung thư thực quản
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu)

VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu)
WHO	World Health Organization- Tổ chức Y tế thế giới
XIST	X- Inactive Specific Transcrip (Phiên mã đặc hiệu không hoạt động X)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU DẠ DÀY.....	3
1.1.1. Hình thể ngoài của dạ dày.....	3
1.1.2. Các mạch máu nuôi dạ dày	4
1.2. GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ DẠ DÀY.....	7
1.2.1. Vị trí u.....	7
1.2.2. Hình ảnh đại thể ung thư dạ dày	9
1.2.3. Hình ảnh vi thể ung thư dạ dày.....	10
1.2.4. Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày.....	12
1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ DẠ DÀY	18
1.3.1 Chẩn đoán lâm sàng.....	18
1.3.2. Chẩn đoán cận lâm sàng	19
1.4. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY	21
1.4.1. Điều trị phẫu thuật	22
1.4.2. Hóa trị	26
1.4.3. Điều trị nhắm trúng đích	28
1.5. KẾT QUẢ SAU MÔ UNG THƯ DẠ DÀY	28
1.5.1. Tai biến, biến chứng và tử vong.	28
1.5.2. Tỷ lệ sống thêm sau mô ung thư dạ dày và các yếu tố liên quan ...	29
1.6. CƠ CHẾ PHÂN TỬ VÀ VAI TRÒ CỦA GAS5 TRONG UNG THƯ DẠ DÀY.	30
1.6.1. Sơ lược về các RNA không mã hóa dài (lnc RNAs).	31
1.6.2. Cấu trúc của GAS5.....	32
1.6.3. Cơ chế phân tử và chức năng sinh học của GAS5	34
1.6.4. Kỹ thuật Realtime PCR đánh giá mức độ sao chép GAS5	36

1.7. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI.	40
1.7.1. Nghiên cứu trong nước	40
1.7.2. Nghiên cứu trên thế giới	41
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	44
2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu	44
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu.....	44
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	44
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	44
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	44
2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu	45
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu	49
2.2.5. Quy trình kỹ thuật realtime PCR phân tích mức độ sao chép GAS5..	51
2.2.6. Phương pháp thu thập số liệu.....	60
2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	61
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG BỆNH NHÂN	62
3.1.1. Tuổi và giới.....	62
3.1.2. Chỉ số khối cơ thể (BMI).....	63
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	63
3.2.1. Thời gian mắc bệnh	63
3.2.2. Các bệnh lý nội khoa kèm theo.....	63
3.2.3. Triệu chứng lâm sàng	64
3.2.4. Chất chỉ điểm khối u.....	64
3.2.5. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày.....	65
3.2.6. Đặc điểm tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng.....	65
3.3. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH SAU MỔ	66

3.3.1. Vị trí và kích thước u	66
3.3.2. Đặc điểm mô bệnh học	66
3.3.3. Độ biệt hóa.....	67
3.3.4. Giai đoạn bệnh.....	67
3.4. KẾT QUẢ TRONG MỔ	69
3.4.1. Phương pháp mổ	69
3.4.2. Tai biến trong mổ.....	69
3.4.3. Số hạch lympho nạo vét được trong mổ	70
3.4.4. Tỷ lệ hạch di căn/ tổng số hạch nạo được.....	70
3.5. KẾT QUẢ SAU MỔ.....	71
3.5.1. Thời gian trung tiện, thời gian nằm viện sau mổ.....	71
3.5.2. Biến chứng sau mổ.....	71
3.6. MỨC ĐỘ SAO CHÉP GAS5 VÀ CÁC MỐI LIÊN QUAN	71
3.6.1. Mức độ sao chép GAS5.....	71
3.6.2. Liên quan với các đặc điểm dịch tễ	73
3.6.3. Liên quan với vị trí và kích thước khối u	74
3.6.4. Liên quan với mức độ biệt hóa	74
3.6.5. Liên quan với đặc điểm vi thể	75
3.6.6. Liên quan với mức độ xâm lấn u và di căn hạch	76
3.6.7. Liên quan với tỷ lệ di căn hạch và di căn xa	77
3.6.8. Liên quan với giai đoạn TNM	78
3.7. THỜI GIAN SỐNG THÊM SAU MỔ	78
3.7.1. Thời gian sống thêm toàn bộ	78
3.7.3. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ.....	80
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	91
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG BỆNH NHÂN	91
4.1.1. Tuổi và giới.....	91
4.1.2. Chỉ số khối cơ thể BMI.....	92

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG.....	93
4.2.1. Thời gian mắc bệnh	93
4.2.2. Đặc điểm lâm sàng.....	93
4.2.3. Đặc điểm tổn thương dạ dày trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng	93
4.2.4. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày.....	94
4.3. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH.....	95
4.3.1. Vị trí và kích thước thương tổn	95
4.3.2. Đặc điểm vi thể	97
4.3.3. Mức độ biệt hóa	98
4.3.4. Đặc điểm thương tổn theo phân loại TNM.....	98
4.4. KẾT QUẢ SAU MỔ.....	101
4.4.1. Đặc điểm phẫu thuật	101
4.4.2. Kết quả sau mổ, tử vong, tai biến và biến chứng	102
4.5. MỨC ĐỘ SAO CHÉP GAS5 VÀ CÁC MỐI LIÊN QUAN	102
4.5.1. Mức độ sao chép GAS5.....	102
4.5.2. Liên quan giữa GAS5 với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả sau mổ.....	103
4.6. THỜI GIAN SỐNG THÊM SAU MỔ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN.....	106
4.6.1. Thời gian sống thêm sau mổ.....	106
4.6.2. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ và các yếu tố liên quan.....	109
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ.....	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân chia các nhóm hạch dạ dày	5
Bảng 1.2.	Phân loại mức độ di căn hạch theo vị trí u của Nhật Bản	6
Bảng 1.3.	Phân loại mô bệnh học theo WHO 2010	11
Bảng 1.4.	Phân loại UTDD theo TNM lần thứ 7 năm 2010	13
Bảng 1.5.	Phân giai đoạn UTDD theo TNM lần thứ 7	15
Bảng 1.6.	So sánh phân giai đoạn UTDD theo TNM lần thứ 7 & 8.....	16
Bảng 1.7	Phân loại giai đoạn UTDD theo JGCA lần thứ 14 năm 2011	17
Bảng 1.8.	So sánh phân giai đoạn UTDD theo JGCA lần thứ 14 & 15..	17
Bảng 2.1.	Tỷ lệ mix trong tổng hợp cDNA.....	56
Bảng 2.2.	Tỷ lệ mix trong ống PCR.....	57
Bảng 2.3.	Tỷ lệ mix trong Realtime PCR	58
Bảng 3.1.	Thời gian mắc bệnh	63
Bảng 3.2.	Các bệnh nội khoa kèm theo.....	63
Bảng 3.3.	Xuất độ các triệu chứng lâm sàng.....	64
Bảng 3.4.	Chất chỉ điểm khối u.....	64
Bảng 3.5.	Hình ảnh đại thể tổn thương dạ dày trên nội soi.....	65
Bảng 3.6.	Tổn thương dạ dày trên chụp cắt lớp vi tính.....	65
Bảng 3.7.	Vị trí và kích thước u	66
Bảng 3.8.	Phân loại mô bệnh học theo WHO 2010	66
Bảng 3.9.	Độ biệt hóa.....	67
Bảng 3.10.	Mức độ xâm lấn u	67
Bảng 3.11.	Di căn hạch và di căn xa	68
Bảng 3.12.	Tỷ lệ giai đoạn TNM	68
Bảng 3.13.	Tỷ lệ các phương pháp mổ	69
Bảng 3.14.	Tỷ lệ mức độ nạo hạch.....	70

Bảng 3.15.	Tỷ lệ hạch di căn/ hạch nạo được	70
Bảng 3.16.	Biến chứng sau mổ	71
Bảng 3.17.	Mức độ sao chép GAS5	71
Bảng 3.18.	Liên quan với các đặc điểm dịch tễ	73
Bảng 3.19.	Liên quan với vị trí và kích thước u	74
Bảng 3.20.	Liên quan giữa GAS5 với mức độ biệt hóa	74
Bảng 3.21.	Liên quan với đặc điểm vi thể	75
Bảng 3.22.	Liên quan với xâm lấn u và di căn hạch	76
Bảng 3.23.	Liên quan với tỷ lệ di căn hạch và di căn xa	77
Bảng 3.24.	Liên quan giữa GAS5 với giai đoạn TNM	78
Bảng 3.25.	Sống thêm toàn bộ theo tháng	79
Bảng 3.26.	Sống thêm với đặc điểm dịch tễ	80
Bảng 3.27.	Sống thêm với vị trí và kích thước u	81
Bảng 3.28.	Sống thêm với hình ảnh đại thể và độ biệt hóa	82
Bảng 3.29.	Sống thêm với mức độ xâm lấn của u và di căn hạch	83
Bảng 3.30.	Sống thêm toàn bộ với tình trạng và tỷ lệ di căn hạch	85
Bảng 3.31.	Sống thêm với tình trạng di căn xa	87
Bảng 3.32.	Sống thêm với giai đoạn TNM	88
Bảng 3.33.	Sống thêm với đặc điểm phẫu thuật	88
Bảng 3.34.	Sống thêm toàn bộ với mức độ sao chép GAS5	89
Bảng 3.35.	Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng độc lập	90
Bảng 4.1.	So sánh tỷ lệ sống thêm sau mổ	109
Bảng 4.2.	Mức độ và tỷ lệ di căn hạch	117
Bảng 4.3.	Tỷ lệ sống 5 năm theo phân loại giai đoạn TNM và JGCA .	118

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Phác đồ điều trị ung thư dạ dày.	22
Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính.....	62
Biểu đồ 3.2.	Mức độ sao chép GAS5 tại mô lành và mô u.....	72
Biểu đồ 3.3.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo Kaplan- Meier	79
Biểu đồ 3.4.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo kích thước u.....	81
Biểu đồ 3.5.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u.....	84
Biểu đồ 3.6.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo di căn hạch.....	84
Biểu đồ 3.7.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch	86
Biểu đồ 3.8.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo tỷ lệ di căn hạch.....	86
Biểu đồ 3.9.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn xa.....	87
Biểu đồ 3.10.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo phương pháp mổ.....	89
Biểu đồ 3.11.	Xác suất sống thêm toàn bộ theo sao chép GAS5.....	90

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu	60
---------------------------------------	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Phân chia theo hình thể ngoài của dạ dày.....	3
Hình 1.2.	Phân chia theo chu vi dạ dày	3
Hình 1.3.	Động mạch dạ dày	4
Hình 1.4.	Các nhóm hạch dạ dày	6
Hình 1.5	Phân loại UTTQ và UTDD theo AJCC lần 7	8
Hình 1.6.	Phân loại UTTQ và UTDD theo AJCC lần 8	8
Hình 1.7.	Hình ảnh đại thể UTDD giai đoạn sớm	9
Hình 1.8	Hình ảnh đại thể UTDD giai đoạn tiến triển	10
Hình 1.9.	Phân loại ung thư biểu mô dạ dày theo Lauren	11
Hình 1.10.	Mức độ xâm lấn của u vào thành dạ dày	14
Hình 1.11.	Nạo hạch trong cắt toàn bộ dạ dày.....	24
Hình 1.12.	Nạo hạch trong cắt bán phần dưới dạ dày	25
Hình 1.13.	Nạo hạch trong cắt dạ dày bảo tồn môn vị.	25
Hình 1.14.	Nạo hạch trong cắt cực trên dạ dày	26
Hình 1.15.	Cấu trúc GAS5	33
Hình 1.16.	Vai trò nội sinh giữa mTOR và NMD trong sao chép GAS5	34
Hình 1.17.	Chức năng sinh học của GAS5.....	34
Hình 1.18.	Nguyên lý PCR	37
Hình 1.19.	Nguyên lý Real time PCR.....	39
Hình 1.20.	Biểu đồ khuếch đại của Real time PCR.....	40
Hình 2.1.	Đo kích thước u.....	50
Hình 2.2.	Hình ảnh đại thể UTDD, thể loét không thâm nhiễm.....	50
Hình 2.3.	Quy trình tách chiết RNA	55
Hình 2.4.	Đồ thị kết quả đo OD của cặp mẫu số 9	55
Hình 2.5.	Hình ảnh điện di của sản phẩm PCR ở 59 ⁰ C	58
Hình 2.6.	Kết quả Realtime PCR của GAS5 và GAPDH	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong 5 bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới. Năm 2018, ước tính có hơn một triệu trường hợp mới mắc, chiếm 5,7% tổng số các loại ung thư và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba, với gần 783.000 trường hợp [1],[2].

Hàn quốc là nước có tỷ lệ UTDD cao nhất, với tỷ suất mới mắc chuẩn hóa theo tuổi ở nam là 57,8/100.000 và 23,5/100.000 ở nữ. Tại Mỹ, năm 2014 có 22.220 trường hợp mới mắc và 10.990 ca tử vong [1],[2],[3].

Việt Nam xếp thứ 10 trên tổng số 20 quốc gia có tỷ lệ UTDD cao nhất, với tỷ suất mới mắc chuẩn hóa theo tuổi cho cả 2 giới là 15,9/100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 14/100.000 dân [4],[5].

Tiên lượng ung thư dạ dày đã được cải thiện đáng kể trong vài chục năm gần đây nhờ vào việc chẩn đoán sớm và điều trị phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ vẫn chưa đến 30%, hầu hết các bệnh nhân được phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển [6],[7].

Theo Trịnh Hồng Sơn [8], chưa tới 15% số bệnh nhân UTDD được phát hiện ở giai đoạn sớm. Wang W [9] nhận thấy 62% bệnh nhân đã ở giai đoạn III và IV. Tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của các bệnh nhân ở giai đoạn IA và IB là 91,9% và 85,1% chỉ còn khoảng 15% khi bệnh đã ở giai đoạn IV.

Gần đây, các nhà khoa học đã đi sâu nghiên cứu sinh bệnh học ung thư ở mức phân tử, nhằm phát hiện các dấu ấn sinh học mới, đặc hiệu, giúp chẩn đoán sớm, theo dõi và tiên lượng bệnh.

Việc nhận biết liên quan sinh học giữa các RNA không mã hóa dài (long noncoding RNA-lncRNAs) đối với ung thư là “dấu ấn” quan trọng nhất của sinh học phân tử hiện đại [10],[11].

GAS5 (Growth Arrest Specific transcrip 5) là một trong những lncRNAs đang được các nhà nghiên cứu quan tâm. *GAS5* đóng vai trò là gen ức chế khối u bằng cách ức chế sự phát triển của tế bào, kích thích tế bào chết theo chương trình. *GAS5* góp phần kiểm hãm sự tăng sinh và xâm lấn của các tế bào ung thư. Mức độ sao chép của *GAS5* có giá trị theo dõi, tiên lượng đối với nhiều bệnh ung thư, trong đó có ung thư dạ dày [12],[13],[14].

Guo X [15] nhận thấy mức độ sao chép *GAS5* tại mô ung thư thấp hơn rõ rệt so với mô lành của dạ dày. Mức độ sao chép *GAS5* liên quan có ý nghĩa với kích thước khối u và giai đoạn bệnh.

Nghiên cứu của Sun M (2014) cho biết mức độ sao chép *GAS5* giảm rõ rệt tại mô ung thư so với mô lành dạ dày và liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm thương tổn giải phẫu bệnh. *GAS5* là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày [16].

Tại Việt Nam, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào tìm hiểu đặc tính sinh học phân tử của gen *GAS5* cũng như mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày.

Để làm rõ hơn các vấn đề nêu trên, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu mối liên quan giữa mức độ sao chép gen *GAS5* với lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả sau mổ ung thư biểu mô dạ dày”** với hai mục tiêu:

1. *Mô tả các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và mức độ sao chép gen *GAS5* ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày.*
2. *Phân tích mối liên quan giữa mức độ sao chép gen *GAS5* với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và thời gian sống thêm sau mổ ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày.*

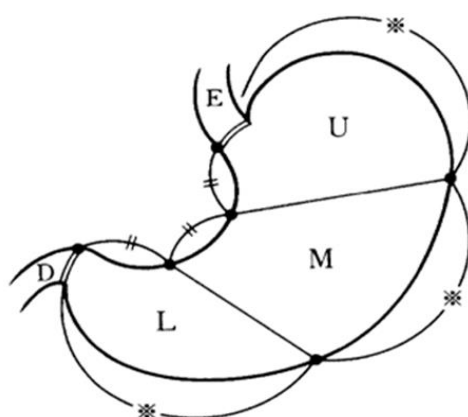
CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU DẠ DÀY

1.1.1. Hình thể ngoài của dạ dày

Theo Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản, để xác định vị trí thương tổn dạ dày theo chiều dọc, dạ dày được chia thành 3 vùng 1/3 trên, 1/3 giữa và 1/3 dưới bằng cách nối giữa các điểm chia đều hai bờ cong lớn và nhỏ (**Hình 1.1**).



E: Esophagus - thực quản

U: Upper -1/3 trên

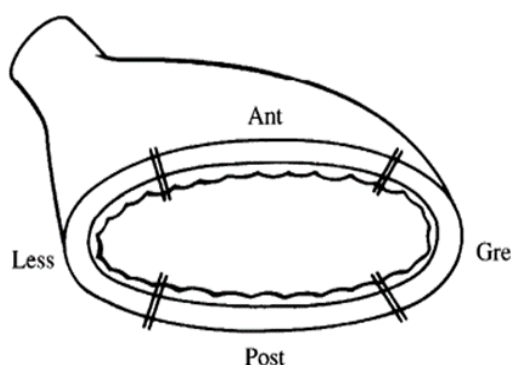
M: Middle - 1/3 giữa

L: Lower -1/3 dưới

D: Duodenum - tá tràng

Hình 1.1. Phân chia theo hình thể ngoài của dạ dày [17]

Theo chu vi, dạ dày được chia làm 4 phần: bờ cong lớn, bờ cong nhỏ, thành trước và thành sau (**Hình 1.2**).



Less- Bờ cong lớn

Gre- Bờ cong nhỏ

Ant- Thành trước

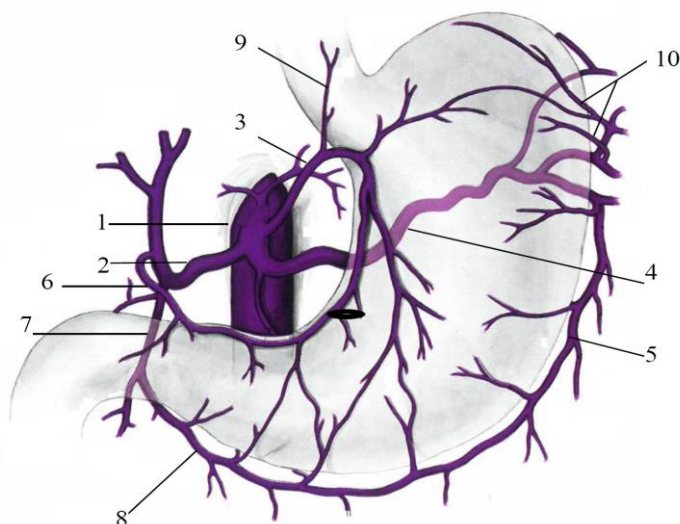
Post- Thành sau

Hình 1.2. Phân chia theo chu vi dạ dày [17]

1.1.2. Các mạch máu nuôi dạ dày

1.1.2.1. Động mạch

Các động mạch cấp máu cho dạ dày đều xuất phát từ động mạch thân tạng (**Hình 1.3**). Các động mạch này nối với nhau thành 2 vòng động mạch quanh dạ dày là vòng mạch bờ cong nhỏ và vòng mạch bờ cong lớn [18].



- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1. Động mạch thân tạng | 6. Động mạch vị phải |
| 2. Động mạch gan chung | 7. Động mạch vị tá tràng |
| 3. Động mạch vị trái | 8. Động mạch vị mạc nối phải |
| 4. Động mạch lách | 9. Nhánh thực quản |
| 5. Động mạch vị mạc nối trái | 10. Các nhánh vị ngắn |

Hình 1.3. Động mạch dạ dày [19]

1.1.2.2. Tĩnh mạch

Các tĩnh mạch cùng tên với động mạch, đổ trực tiếp vào tĩnh mạch cửa hoặc vào tĩnh mạch lách rồi về tĩnh mạch cửa và dẫn máu về gan.

1.1.2.3 Mạch bạch huyết dạ dày

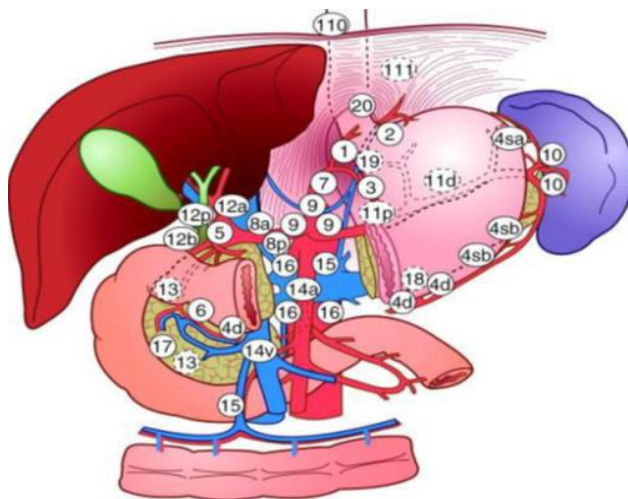
Năm 1981, hiệp hội nghiên cứu UTDD Nhật Bản đưa ra bảng phân chia các nhóm hạch gồm 16 nhóm và 4 chặng. Đến năm 2011, bảng phân chia các nhóm hạch đã được tái bản lần thứ 3, và cập nhật lần thứ 4 vào năm 2014 với nhiều chi tiết rõ ràng và cụ thể hơn [17],[20],[21],[22] (**Bảng 1.1**)

Bảng 1.1. Phân chia các nhóm hạch dạ dày [17]

Nhóm hạch	Vị trí nhóm hạch
Nhóm số 1:	Bên phải tâm vị.
Nhóm số 2:	Bên trái tâm vị.
Nhóm số 3a:	Bờ cong nhỏ, dọc những nhánh của động mạch vị trái.
Nhóm số 3b:	Bờ cong nhỏ dọc nhánh thứ 2 và phần xa động mạch vị phải.
Nhóm số 4sa:	Bờ cong lớn, dọc theo động mạch vị gần.
Nhóm số 4sb:	Bờ cong lớn, dọc động mạch vị mạc nối trái.
Nhóm số 4d:	Bờ cong lớn, dọc theo động mạch vị mạc nối phải.
Nhóm số 5:	Trên môn vị.
Nhóm số 6:	Dưới môn vị.
Nhóm số 7:	Dọc động mạch vị trái.
Nhóm số 8a:	Dọc phía trước, trên động mạch gan chung.
Nhóm số 8p:	Dọc phía sau động mạch gan chung.
Nhóm số 9:	Quanh động mạch thân tạng.
Nhóm số 10:	Vùng rốn lách.
Nhóm số 11:	Dọc theo động mạch lách.
Nhóm số 12:	Dọc dây chằng gan- tá tràng.
Nhóm số 13:	Mặt sau đầu tụy.
Nhóm số 14:	Gốc mạc treo ruột non.
Nhóm số 15:	Dọc theo bó mạch đại tràng giữa.
Nhóm số 16:	Quanh động mạch chủ bụng.
Nhóm số 17:	Trước đầu tụy dưới bao tụy.
Nhóm số 18:	Dọc theo bờ dưới thân tụy.
Nhóm số 19:	Dưới cơ hoành dọc theo động mạch dưới hoành.
Nhóm số 20:	Quanh thực quản bụng.
Nhóm số 110:	Quanh thực quản ngực.
Nhóm số 111:	Trên cơ hoành.
Nhóm số 112:	Trung thất sau.

Các nhóm hạch trên được chia làm 4 chặng:

- Chặng 1: gồm các nhóm 1, 2, 3, 4, 5, 6 là các hạch bờ cong lớn, bờ cong bé.
- Chặng 2: gồm các nhóm 7, 8, 9, 10, 11.
- Chặng 3: gồm các nhóm 12, 13, 14, 15
- Chặng 4: các hạch xung quanh động mạch chủ bụng (nhóm hạch 16).



Hình 1.4. Các nhóm hạch dạ dày [23]

Việc xác định các chặng hạch có ý nghĩa quan trọng, giúp các nhà phẫu thuật trên thế giới thống nhất cách đánh giá mức độ nạo vét hạch. Các nhà nghiên cứu ung thư dạ dày Nhật Bản cho rằng vị trí các nhóm hạch di căn phụ thuộc vào vị trí khối u nguyên phát. Hạch di căn càng xa u nguyên phát càng có tiên lượng xấu. Liên quan giữa vị trí ung thư nguyên phát với các chặng hạch và 16 nhóm hạch như sau: (**Bảng 1.2**)

Bảng 1.2. Phân loại mức độ di căn hạch theo vị trí u của Nhật Bản [17]

Vị trí u	Chặng di căn			
	N1	N2	N3	N4
1/3 dưới	3,4,5,6	1,7,8,9	11,12,13,14,2,10	15,16
1/3 giữa	3,4,5,6,1	7,8,9,10,11,2	12,13,14	15,16
1/3 trên	1,2,3	5,6,7,8,9,10,11	12,13,14	15,16
Toàn bộ dạ dày	1,2,3,4,5,6	7,8,9,10,11,12	13,14	15,16

Trong đó:

- N1: di căn vào chằng gần nhất.
- N2: đã vượt qua chằng gần nhất tới chằng trung gian.
- N3: di căn vượt qua chằng gần và chằng trung gian.
- N4: di căn dọc động mạch chủ bụng và động mạch mạc treo tràng trên.

Di căn hạch thường xảy ra sớm, tỷ lệ thuận với mức độ xâm lấn của thương tổn. Với những thương tổn còn khu trú ở lớp niêm mạc tỷ lệ di căn hạch khoảng 5%, ở lớp dưới niêm mạc 16- 25%. Khi thương tổn ở mức T2 di căn hạch 45%, ở mức T3, T4 thì di căn hạch lên tới 80-90% [24],[25], [26],[27].

Theo Đỗ Đình Công [25], 50% bệnh nhân UTDD có di căn hạch. Theo Đỗ Trường Sơn [28], tỷ lệ di căn hạch là 46,3%, và liên quan với thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân.

Baba H [29] nghiên cứu 123 bệnh nhân UTDD ở giai đoạn IV cho thấy tỷ lệ di căn hạch là 87,8%, trong đó di căn hạch N3 chiếm đến 62%.

Theo Juca PC [30], tỷ lệ di căn hạch của bệnh nhân có mức xâm lấn u T2 là 41,3% và T3 là 84%, tỷ lệ di căn hạch liên quan với mức độ xâm lấn khối u và là yếu tố tiên lượng độc lập của ung thư dạ dày.

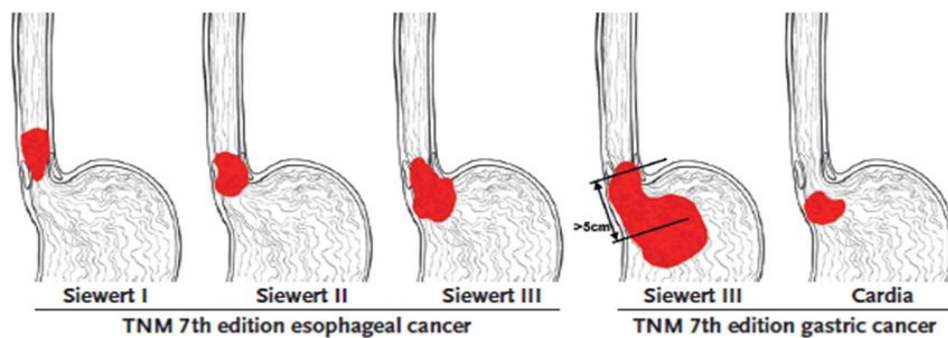
1.2. GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ DẠ DÀY

1.2.1. Vị trí u

Hiện nay, các nghiên cứu có khuynh hướng chia UTDD thành hai loại là ung thư tâm vị và ung thư không thuộc tâm vị vì dịch tễ, mô bệnh học, điều trị và tiên lượng của UTDD ở hai vị trí này có nhiều điểm khác biệt. Tại các nước phát triển, ung thư tâm vị đã tăng đáng kể trong 50 năm qua. Ở Châu Á, tỷ lệ ung thư tâm vị cũng đang có chiều hướng gia tăng [7],[31],[32].

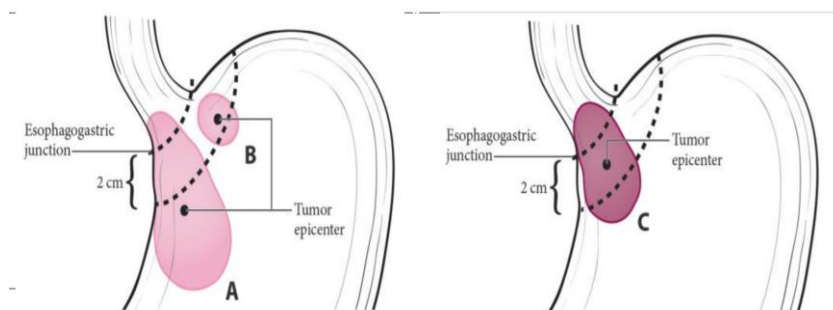
Phân loại ung thư vùng nối dạ dày- thực quản (EGJ) của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (AJCC) đã có sự thay đổi ở phiên bản lần thứ 8 năm 2017 so với phiên bản lần thứ 7 năm 2010.

Theo phiên bản lần thứ 7, những khối u nằm trong vòng 5 cm từ đường nối và xâm lấn lên thực quản thì phân loại theo TMN của ung thư thực quản. Những khối u nằm trong phạm vi 5 cm nhưng chưa xâm lấn lên thực quản thì vẫn được phân loại và điều trị như UTDD (**Hình 1.5**) [33],[34].



Hình 1.5 Phân loại UTTQ và UTDD theo AJCC lần 7 [34]

Ở phiên bản lần thứ 8 năm 2017, đã có sự thay đổi: những khối u nằm trong khoảng 2cm từ đường nối thực quản- dạ dày, lan lên thực quản sẽ được phân loại như ung thư thực quản. Khối u có vị trí nằm ở khoảng cách >2cm từ đoạn nối dạ dày- thực quản được phân loại như UTDD cho dù khối u có lan lên vùng nối (**Hình 1.6**) [35].



Hình 1.6. Phân loại UTTQ và UTDD theo AJCC lần 8 [35]

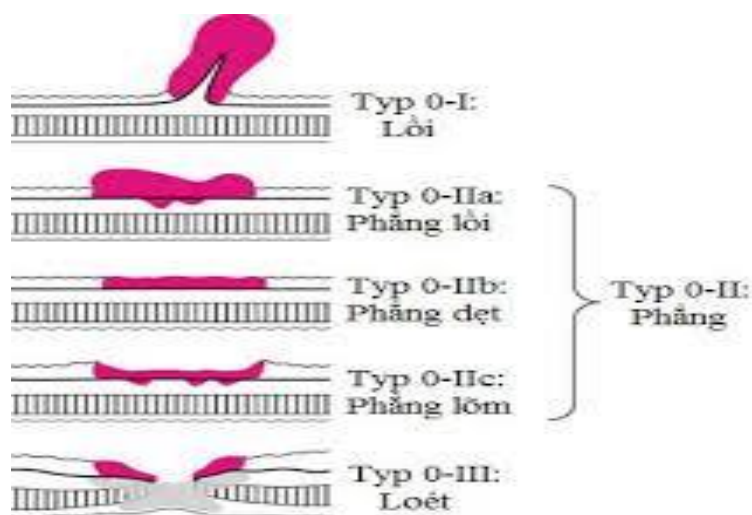
Ung thư dạ dày thường ở vị trí thấp. Theo Đỗ Đức Vân, vùng hang môn vị chiếm 65%, bờ cong lớn 28%, tâm vị 7,5%, bờ cong nhỏ 0,5%. Theo Trịnh Hồng Sơn, tỷ lệ tương ứng là 55,8%, 28%, 9,8% và 0,33%. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cũng có kết quả tương tự [36],[37],[38], [39],[40].

1.2.2. Hình ảnh đại thể ung thư dạ dày

Hiện nay, phân loại của JGCA năm 2011 đang được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới. JGCA phân chia đại thể UTDD thành 6 typ, trong đó typ 0 là hình ảnh đại thể ở giai đoạn sớm, 5 type còn lại là hình đại thể của giai đoạn tiến triển [17],[21]:

Typ 0: thể bề mặt, gồm 3 dạng:

- Typ 0- I: thể lồi, tổn thương dày 2 lần hơn bề dày niêm mạc bình thường.
- Typ 0- II: thể phẳng, chia thành 3 nhóm nhỏ:
 - + Typ 0 - IIa: thể nhô nông, u gồ cao so với niêm mạc xung quanh.
 - + Typ 0 - IIb: thể phẳng dẹt, u phẳng so với niêm mạc xung quanh.
 - + Typ 0 - IIc: lõm nông, tổn thương lõm hơn niêm mạc xung quanh.
- Typ 0- III: thể loét



Hình 1.7 Hình ảnh đại thể UTDD giai đoạn sớm [21]

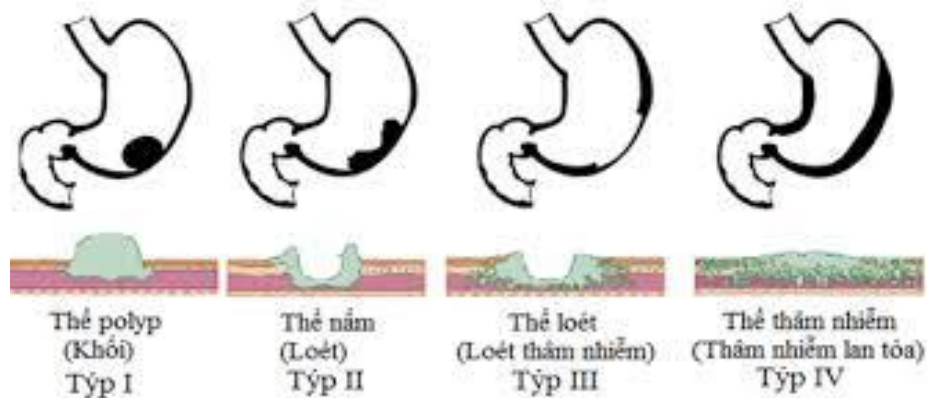
Typ I: thể sùi, u có giới hạn rõ với niêm mạc xung quanh.

Typ II: thể loét không thâm nhiễm, ổ loét có bờ rõ và nhô cao.

Typ III: thể loét thâm nhiễm, ổ loét bờ nhô cao nhưng không rõ ranh giới.

Typ IV: thể thâm nhiễm lan tỏa.

Typ V: không xếp loại được (thương tổn không thuộc các dạng trên).



Hình 1.8 Hình ảnh đại thể UTDD giai đoạn tiến triển [21]

1.2.3. Hình ảnh vi thể ung thư dạ dày

Theo nhiều nghiên cứu, khoảng 90% - 95% trường hợp ung thư dạ dày xuất phát từ các biểu mô tuyến [6],[41],[42],[43].

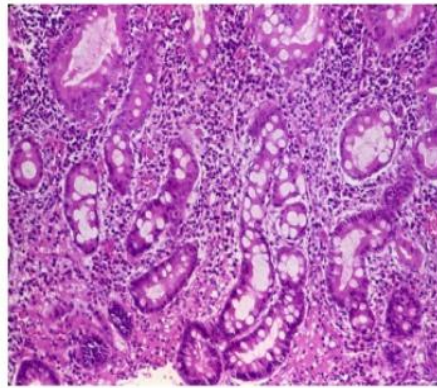
Có nhiều cách phân loại mô bệnh học UTDD, trong đó phân loại của Lauren và của WHO thường được sử dụng.

1.2.3.1. Phân loại Lauren

Thể ruột: gồm những tế bào u kết dính tạo thành cấu trúc ống tuyến tương tự như tuyến ruột, đi kèm thâm nhập tế bào viêm lan tỏa. U thường xuất phát từ phần xa dạ dày, có đặc điểm viêm teo niêm mạc diện rộng và dị sản ruột.

Thể lan tỏa: gồm những mảng tế bào dạng thượng bì hoặc những tế bào rải rác trong chất căn bản mô đệm không có bằng chứng tạo tuyến, không có tính kết dính. Ung thư thể lan tỏa bao gồm các tế bào nhẵn, lan rộng theo lớp dưới niêm mạc, ít thâm nhập tế bào viêm, thường có độ biệt hóa kém.

Thể hỗn hợp: khoảng 5-10% khối u có đặc điểm của cả hai thể ruột và thể lan tỏa được xếp vào thể “hỗn hợp”.



Thể ruột



Thể lan tỏa

Hình 1.9. Phân loại ung thư biểu mô dạ dày theo Lauren [44]

Thể ruột và thể lan tỏa có sự khác biệt về dịch tễ, bệnh nguyên và tiên lượng. Thể ruột có tiên lượng tốt hơn thể lan tỏa [44],[45],[46].

1.2.3.2. Phân loại của WHO 2010

Phân loại 2010 được cập nhật từ phân loại năm 2000, bao gồm cả phân loại của Lauren. Bảng phân loại được mã hóa, thuận tiện cho việc trao đổi thông tin giữa các cơ sở với nhau.

Nhiều thống kê ghi nhận: ung thư biểu mô tuyến thể ống nhỏ thường gặp nhất và có tiên lượng tốt hơn các thể khác [44],[45],[47].

Bảng 1.3. Phân loại mô bệnh học theo WHO 2010 [47]

Ung thư biểu mô	Mã số bệnh
Các tổn thương tiền ung thư	
Biểu mô tuyến	8140/0
Tăng sinh nội biểu mô, biệt hóa thấp	8148/0
Tăng sinh nội biểu mô, biệt hóa cao	8148/2
Ung thư biểu mô	
UTBM tuyến	8140/3
UTBM tuyến nhú	8260/3
UTBM tuyến ống nhỏ	8211/3

Ung thư biểu mô	Mã số bệnh
UTBM tuyến nhầy	8480/3
UTBM tế bào nhẵn và biến thể	8490/3
UTBM tuyến hỗn hợp	8255/3
UTBM tuyến vảy	8560/3
UTBM với mô đệm lympho	8512/3
UTBM tuyến dạng tế bào gan	8576/3
UTBM tế bào vảy	8070/3
UTBM không biệt hóa	8020/3
Tân sản thần kinh nội tiết	
Các khối u thần kinh nội tiết	
NET G1	8240/3
NETG2	8249/3

Độ biệt hóa của UTBM tuyến:

Phân loại mức độ biệt hóa của WHO:

- Biệt hóa cao: cấu trúc tuyến rõ ràng, giống với biểu mô ruột dị sản.
- Biệt hóa kém: các tuyến hình dáng không rõ, không đều hoặc thâm nhiễm
- Biệt hóa vừa: có hình ảnh trung gian giữa biệt hóa tốt và biệt hóa kém.

Phân loại mức độ biệt hóa của hiệp hội Bác sĩ Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ:

- Độ 1: Biệt hóa cao, > 95% cấu trúc u hình thành tuyến.
- Độ 2: Biệt hóa vừa, 50 - 95% cấu trúc u hình thành tuyến.
- Độ 3: Biệt hóa kém, 5- 50% cấu trúc u hình thành tuyến.
- Độ 4: Không biệt hóa

1.2.4. Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày

Hiện nay có 2 hệ thống đánh giá thương tổn và phân giai đoạn UTDD đang được ứng dụng rộng rãi: hệ thống AJCC/UICC và hệ thống JGCA.

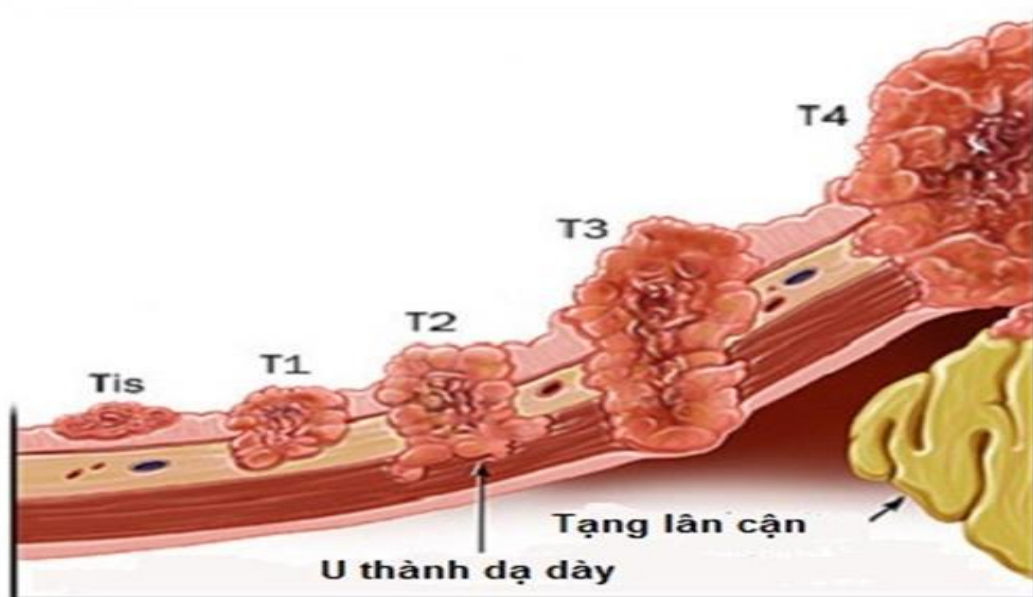
Hệ thống AJCC/UICC chia UTDD thành 4 giai đoạn: I, II, III, IV. Giá trị của hệ thống này đã được xác định rõ qua nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ sống thêm 5 năm thay đổi từ 78-95% đối với giai đoạn IA chỉ còn 5-6% đối với bệnh nhân giai đoạn IV. Hiện nay, đánh giá giai đoạn TNM vẫn là hệ thống được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng [48],[49],[50],[51].

1.2.4.1. Phân loại giai đoạn UTDD theo TNM 2010

Bảng 1.4. Phân loại UTDD theo TNM lần thứ 7 năm 2010 [34]

Phân loại	Định nghĩa
U nguyên phát	
TX	Không đánh giá được u nguyên phát
T0	Không có bằng chứng của u nguyên phát
Tis	Carcinoma tại chỗ: u trong lớp biểu mô chưa xâm lấn lớp cận niêm, loạn sản mức độ nặng.
T1	U xâm lấn lớp cận niêm, lớp cơ hay lớp dưới niêm.
T1a	U xâm lấn cận niêm hoặc lớp cơ niêm.
T1b	U xâm lấn lớp dưới niêm mạc
T2	U xâm lấn lớp cơ
T3	U xâm lấn lớp dưới thanh mạc
T4	U xâm lấn xuyên thanh mạc, vào cấu trúc lân cận
T4a	U xâm lấn xuyên thanh mạc
T4b	U xâm lấn vào cấu trúc lân cận
Hạch vùng (N)	
Nx	Không đánh giá được di căn hạch vùng
N0	Hạch vùng chưa bị di căn
N1	Di căn từ 1-2 hạch vùng
N2	Di căn từ 3-6 hạch vùng
N3	Di căn ≥ 7 hạch vùng

Phân loại	Định nghĩa
N3a	Di căn từ 7- 15 hạch vùng
N3b	Di căn ≥ 16 hạch vùng
Di căn xa (M)	
M0	Không di căn xa
M1	Di căn xa



Hình 1.10. Mức độ xâm lấn của u vào thành dạ dày [33]

Bảng 1.5. Phân giai đoạn UTDD theo TNM lần thứ 7 [34]

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn IA	T1	N0	M0
Giai đoạn IB	T2	N0	M0
Giai đoạn IIA	T3	N0	M0
Giai đoạn IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Giai đoạn IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Giai đoạn IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Giai đoạn IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Giai đoạn IV	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

Tại phiên bản lần thứ 8 năm 2017, phân loại giai đoạn UTDD của UICC đã có một số thay đổi so với phiên bản lần thứ 7 năm 2010 (**Bảng 1.6**)

Bảng 1.6. So sánh phân giai đoạn UTDD theo TNM lần thứ 7 & 8 [35]

Stage	AJCC 7 th Edition			AJCC 8 th Edition		
IIB	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0	T3	N1	M0
	T2	N2	M0	T2	N2	M0
	T1	N3	M0	T1	N3a	M0
IIIA	T4a	N1	M0	T4b	N1	M0
	T3	N2	M0	T4a	N1	M0
	T2	N3	M0	T4a	N2	M0
				T3	N2	M0
IIIB				T2	N3a	M0
	T4b	N0	M0	T4b	N1	M0
	T4b	N1	M0	T4b	N2	M0
	T4a	N2	M0	T4a	N3a	M0
IIIC	T3	N3	M0	T3	N3a	M0
				T2	N3b	M0
				T1	N3b	M0
	T4b	N2	M0	T4b	N3a	M0
IV	T4b	N3	M0	T4b	N3b	M0
	T4a	N3	M0	T4a	N3b	M0
				T3	N3b	M0
	Any T	Any N	M1	Any T	Any N	M1

Phân giai đoạn ung thư dạ dày của AJCC đã có một số thay đổi trong phiên bản lần thứ 8 so với phiên bản lần thứ 7:

- T1N3bM0 và T2N3bM0 từ giai đoạn IIB và IIIA thành giai đoạn IIIB.
- T3N3bM0 từ giai đoạn IIIB thành giai đoạn IIIC.
- T4bN0M0 và T4aN2M0 từ IIIB thành IIIA.
- T4aN3aM0 và T4bN2M0 từ IIIC thành IIIB.

1.2.4.2. Phân loại giai đoạn UTDD theo JGCA lần thứ 14 năm 2011

Bảng 1.7 Phân loại giai đoạn UTDD theo JGCA lần thứ 14 năm 2011

	N0	N1	N2	N3
T1a, T1b	IA	IB	IIA	IIB
T2	IB	IIA	IIB	IIIA
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T4a	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4b	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
M1 (Tbất kỳ, N bất kỳ)	IV			

Tại phiên bản lần thứ 15 năm 2017, phân loại giai đoạn UTDD của JGCA đã có một số thay đổi so với phiên bản lần thứ 14 năm 2011 (**Bảng 1.8**)

Bảng 1.8. So sánh phân giai đoạn UTDD theo JGCA lần thứ 14 & 15

(A)

14th	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	IIA	IIIB¹⁾
T2	IB	IIA	IIB	IIIA²⁾
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB³⁾
T4a	IIB	IIIA	IIIB⁵⁾	IIIC⁶⁾
T4b	IIIB⁴⁾	IIIB	IIIC⁶⁾	IIIC

15th	N0	N1	N2	N3a	N3b
T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB¹⁾
T2	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB²⁾
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC³⁾
T4a	IIB	IIIA	IIIA⁵⁾	IIIB⁶⁾	IIIC
T4b	IIIA⁴⁾	IIIB	IIIB⁶⁾	IIIC	IIIC

(B)

14th	15th	
IIIB ¹⁾	IIIB ¹⁾ ↑	T1N3b
IIIA ²⁾	IIIB ²⁾ ↑	T2N3b
IIIB ³⁾	IIIC ³⁾ ↑	T3N3b
IIIB ⁴⁾	IIIA ⁴⁾ ↓	T4bN0
IIIB ⁵⁾	IIIA ⁵⁾ ↓	T4aN2
IIIC ⁶⁾	IIIB ⁶⁾ ↓	T4aN3a
		T4bN2

N1 : 1–2

N2 : 3–6

N3a : 7–15

N3b : ≥16

Sự thay đổi lớn nhất trong phiên bản lần thứ 15 của JGCA là phân chia riêng biệt N3a và N3b. Cả 2 hệ thống AJCC và JGCA trong các phiên bản mới nhất đều nhấn mạnh vai trò của di căn hạch hơn là mức độ xâm lấn của khối u trong phân loại giai đoạn ung thư dạ dày.

Một số nghiên cứu gần đây cho thấy các phiên bản lần thứ 8 của AJCC và phiên bản lần thứ 15 của JGCA mang tính khoa học, chính xác và có giá trị tiên lượng hơn so với các phiên bản trước đó [35],[52],[53], [54].

1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ DẠ DÀY

1.3.1 Chẩn đoán lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng ung thư dạ dày nghèo nàn, không đặc hiệu:

- Đau bụng thượng vị và sụt cân là hai triệu chứng thường gặp nhất của ung thư dạ dày. Tỷ lệ đau bụng thượng vị thay đổi từ 89,5% - 100%. Đau âm ỉ, ậm ạch khó tiêu hoặc đau dạng loét. Tỷ lệ sụt cân dao động từ 50-90%.

- Khó nuốt: là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư xuất phát từ đoạn gần dạ dày hoặc ung thư tâm vị.

- Buồn nôn, nôn, mau no, hoặc các triệu chứng của hẹp môn vị như nôn kéo dài, nôn ra thức ăn cũ.

- Xuất huyết tiêu hóa, có kèm hoặc không kèm theo thiếu máu thiếu sắt, là triệu chứng thường gặp. Đi cầu phân đen, nôn ra máu gặp khoảng 20%.

- Thiếu máu là triệu chứng toàn thân thường gặp, với tỷ lệ từ 20- 40%.

Hầu hết các triệu chứng cơ năng và toàn thân của UTDD không đặc hiệu, có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác của ống tiêu hóa. Trên thực tế, khi có các triệu chứng trên thì bệnh đã ở giai đoạn tiến triển [45],[55],[56].

Triệu chứng thực thể của UTDD thường xuất hiện muộn: có thể sờ thấy u vùng thượng vị; có thể phát hiện hạch ở thượng đòn trái, hạch quanh rốn, hoặc ở nách trái; có thể phát hiện khối u buồng trứng (u Krukenberg) hoặc khối u ở túi cùng khi thăm khám trực tràng. Gan lớn có thể gặp trong trường hợp

ung thư đã di căn gan. Gan là vị trí di căn thường gặp nhất trong ung thư dạ dày, chiếm 40% trên tổng số các tạng di căn [6],[45].

1.3.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

1.3.2.1. Chụp dạ dày có cản quang

Chụp dạ dày có cản quang là phương pháp kinh điển chẩn đoán ung thư dạ dày. Tổn thương UTDD sẽ tồn tại thường xuyên trên các phim chụp hàng loạt. Chụp dạ dày cản quang giúp xác định vị trí, mức độ lan rộng tại chỗ của UTDD, đánh giá tình trạng hẹp tâm vị, hẹp lòng dạ dày, hẹp tá tràng và rất có giá trị trong chẩn đoán ung thư dạ dày thể thâm nhiễm.

Hình ảnh tổn thương tồn tại thường xuyên trên các phim chụp hàng loạt như hình khuyết, hình cắt cụt thường tương ứng với thể sùi, hình thấu kính tương ứng với thể loét, dạ dày hình ống cứng thuôn nhỏ, mất nhu động tương ứng với thể thâm nhiễm [6],[45].

Chụp dạ dày đối quang kép cho phép đánh giá tổn thương rất rõ nét ngay cả khi có biến đổi bất thường ở niêm mạc dạ dày. Phương pháp này được hoàn thiện bởi Shirakabe và cộng sự từ những năm 1950 [45].

Theo Đỗ Đình Công [57], chụp dạ dày đối quang kép có sự tương xứng với tổn thương đại thể cao hơn hẳn so với chụp không đối quang kép (96,8% so với 71,9%), nhất là với các tổn thương dạng u sùi và loét thâm nhiễm.

1.3.2.2. Nội soi dạ dày ống mềm và sinh thiết

Đây là phương pháp chẩn đoán UTDD chính xác và được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay. Nội soi giúp quan sát trực tiếp tổn thương và sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học. Đa số các tác giả đều ghi nhận độ chính xác của phương pháp này có thể đạt từ 90% đến 100%. Tại Nhật Bản, nhờ có nội soi dạ dày bằng ống soi mềm kết hợp sinh thiết đã nâng tỷ lệ chẩn đoán sớm UTDD từ 9,7% những năm 1960-1965 đến trên 40% ở giai đoạn hiện nay. Ở các nước phương Tây tỷ lệ chẩn đoán sớm UTDD dao động từ 10-20%. Trong các thể

bệnh thì thể thâm nhiễm là khó được phát hiện hơn cả khi nội soi dạ dày chẩn đoán. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chẩn đoán đúng bằng nội soi từ 61-76%, khi kết hợp sinh thiết tỉ lệ này đạt 90%. Nội soi dạ dày kết hợp sinh thiết là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTDD. Càng sinh thiết nhiều vị trí độ chính xác càng cao. Độ chính xác của phương pháp này đạt từ 90- 100%. Cũng nhờ soi ống mềm và sinh thiết một cách hệ thống mà tỷ lệ phát hiện sớm UTDD ngày càng tăng [6],[45].

1.3.2.3. Siêu âm ổ bụng và siêu âm nội soi

Siêu âm ổ bụng: là phương tiện chẩn đoán hình ảnh được sử dụng thường xuyên trong tầm soát và chẩn đoán các bệnh lý khác nhau trong ổ bụng. Siêu âm bụng có thể phát hiện tổn thương cấu trúc lớp của thành dạ dày, đánh giá mức độ dày thành dạ dày, hẹp lòng gây tắc nghẽn hoặc ứ trệ, đánh giá sơ bộ mức độ thâm nhiễm, xâm lấn xung quanh cũng như phát hiện di căn hạch hay di căn các cơ quan trong ổ bụng, tràn dịch ổ bụng [6],[44].

Siêu âm nội soi: là kỹ thuật kết hợp giữa nguyên lý siêu âm và nội soi. Đầu dò siêu âm được tích hợp vào đầu ống nội soi để vừa quan sát bề mặt niêm mạc, vừa đánh giá được thành ống tiêu hóa. Siêu âm nội soi không chỉ được ứng dụng trong thăm khám ống tiêu hóa mà còn cho phép khảo sát các tạng lân cận như trung thất, tụy và đường mật. Hiện nay, siêu âm qua nội soi đã trở thành kỹ thuật chính trong đánh giá giai đoạn, đặc biệt là giai đoạn sớm của ung thư dạ dày nhờ vào khả năng phân biệt rõ năm lớp mô học của thành dạ dày và đánh giá được hạch xung quanh dạ dày. Phương pháp này đã chứng tỏ hơn hẳn các phương pháp chẩn đoán khác trong việc xác định mức độ xâm lấn của khối u dạ dày với độ chính xác từ 79- 92% [45].

1.3.2.4. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính giúp xác định di căn hạch và di căn xa. Độ chính xác trong đánh giá mức độ xâm lấn của khối u từ 77- 89%, trong đánh giá di căn

hạch từ 25- 89%. Việc ứng dụng chụp cắt lớp để phân giai đoạn ung thư dạ dày vẫn còn nhiều bàn cãi. Một số tác giả cho rằng hình ảnh chụp cắt lớp vi tính cho phép phát hiện ung thư dạ dày trong đa số các trường hợp, tuy nhiên còn hạn chế trong việc đánh giá mức độ di căn hạch và mức độ xâm lấn của khối u [45].

1.3.2.5. Soi ổ bụng

Soi ổ bụng là một trong những phương pháp để chẩn đoán ung thư dạ dày. Ngoài xác định tổn thương ở dạ dày, soi ổ bụng còn cho biết tình trạng xâm lấn u vào cơ quan lân cận, di căn gan, di căn phúc mạc. Soi ổ bụng có thể phát hiện di căn từ 23%- 37% trường hợp [6].

1.3.2.6. Chất chỉ điểm khối u (tumor marker)

CEA, CA 19-9 và CA 72-4 là các chỉ điểm khối u thường được sử dụng để chẩn đoán ung thư dạ dày.

Kháng nguyên ung thư biểu mô phổi CEA tăng khoảng 35% trong UTDD. Kết hợp cả hai xét nghiệm CEA và CA19- 9 cho độ nhạy cao hơn. Nghiên cứu của S.R Choi và cộng sự cho thấy độ nhạy CEA và CA19-9 tương ứng là 73,1% và 85%.

CA 19-9 có độ nhạy cao hơn CEA (44,5%), song cũng không phải là dấu ấn ung thư đặc hiệu. CA 19-9 phối hợp với CA 72- 4 làm tăng độ nhạy của dấu ấn ung thư này.

Nhiều nghiên cứu cho thấy CA 72-4 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán ung thư dạ dày. Ngoài ra nhiều nghiên cứu còn cho thấy CA 72-4 có vai trò theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị ung thư dạ dày.

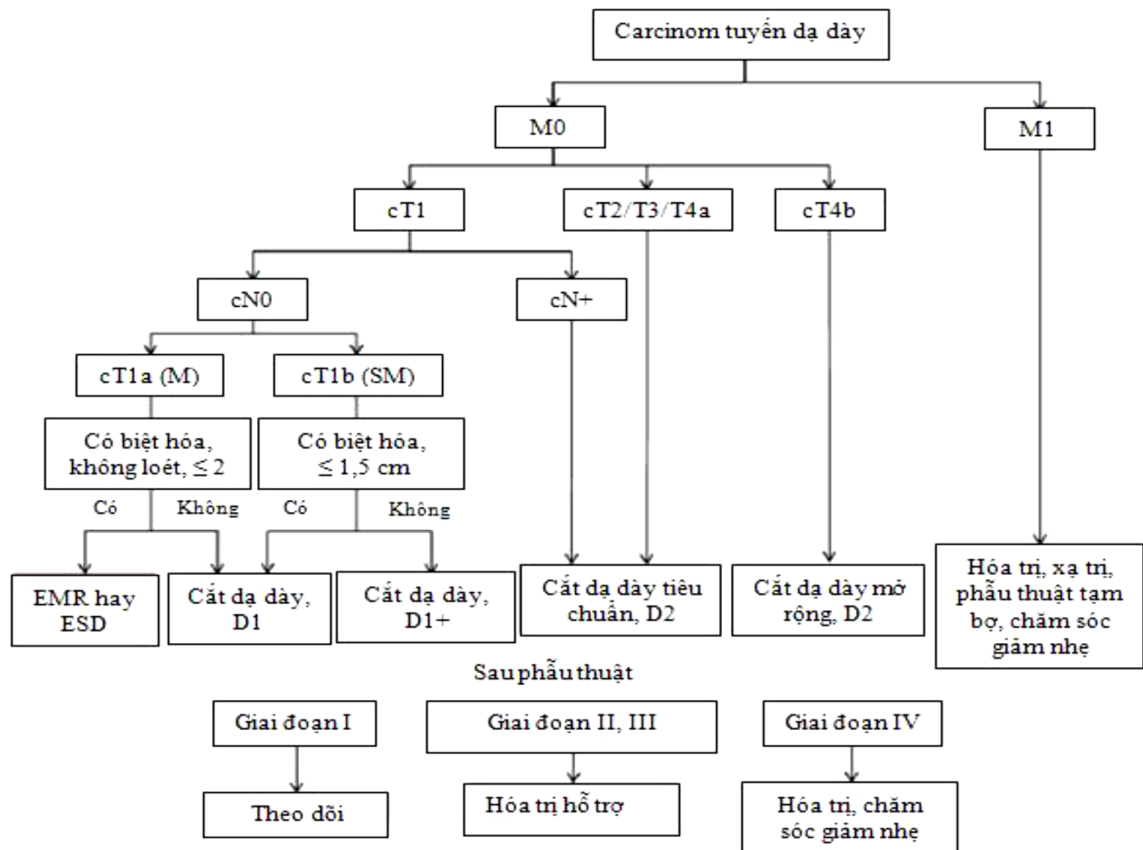
Theo Shimada, tỷ lệ dương tính của CEA, CA19-9, CA72-4 lần lượt là 21,1%, 27,8% và 30%. Các chất chỉ điểm khối u liên quan với giai đoạn bệnh và thời gian sống thêm của bệnh nhân sau mổ [6],[45],[58].

1.4. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY

1.4.1. Điều trị phẫu thuật

1.4.1.1. Nguyên tắc điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày

Theo JGCA năm 2014, phác đồ điều trị UTDD như sau: (**Biểu đồ 1.1**).



Biểu đồ 1.1 Phác đồ điều trị ung thư dạ dày [17].

Có 2 loại phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày bao gồm: phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật không triệt căn [6],[17].

Phẫu thuật triệt căn

Phẫu thuật được cho là triệt căn khi đạt được các tiêu chuẩn sau:

- Cắt bỏ một phần hay toàn bộ dạ dày, không còn tế bào ung thư tại các diện cắt về đại thể cũng như vi thể.
- Lấy bỏ toàn bộ hệ thống bạch huyết di căn.
- Lấy bỏ hết tổ chức bị xâm lấn và di căn.

Năm 1987, UICC đã đưa ra định nghĩa R (Postgastrectomy Residual Tumor) để đánh giá tính triệt căn của phẫu thuật:

- R0: không còn hiện diện tế bào ung thư trên vi thể.
- R1: còn tế bào ung thư trên vi thể.
- R2: còn tổ chức ung thư trên đại thể.

Phẫu thuật không triệt căn

Phẫu thuật tạm thời:

Phẫu thuật tạm thời dùng để điều trị các biến chứng như chảy máu, thủng hoặc hẹp môn vị, bao gồm nối vị tràng, mở thông hồng tràng nuôi ăn.

Phẫu thuật giảm thiểu tế bào ung thư

Được chỉ định khi không thể phẫu thuật triệt căn, nhằm kéo dài thời gian sống thêm, làm chậm các triệu chứng và giúp làm giảm thiểu tế bào ung thư.

1.4.1.2. Các phương pháp phẫu thuật cắt dạ dày

Trong phẫu thuật điều trị UTDD, tùy theo chỉ định có các phương pháp sau:

- Cắt toàn bộ dạ dày.
- Cắt bán phần dưới dạ dày.
- Cắt dạ dày bảo tồn môn vị.
- Cắt bán phần trên dạ dày.
- Cắt đoạn dạ dày.
- Cắt một phần dạ dày.

1.4.1.3. Mức độ nạo hạch trong điều trị ung thư dạ dày

Trước đây, mức độ nạo hạch được JGCA định nghĩa như sau:

- Nạo hạch D1: nạo hạch giới hạn ở các hạch quanh dạ dày (nhóm 1- 6).
- Nạo hạch D2: nạo các hạch dọc theo động mạch gan, động mạch vị trái, động mạch thân tạng và động mạch lách cũng như rốn lách (nhóm 1- 12).
- Nạo hạch D3: nạo hạch rộng rãi, bao gồm nạo hạch D2 cộng thêm các nhóm hạch dọc động mạch chủ [6],[22],[59].

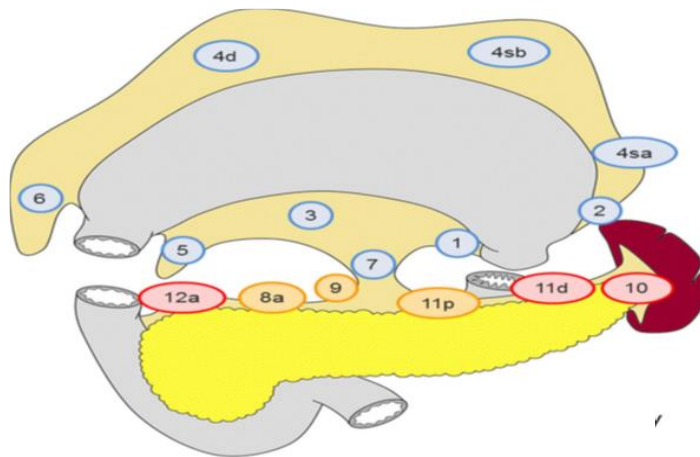
Trong hướng dẫn mới nhất, hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản đã thay đổi các chặng hạch và nạo hạch thành: D1, D1+, D2, D2+ để đơn giản hơn tùy

thuộc vào phương pháp phẫu thuật cắt bán phần hoặc toàn bộ dạ dày, bất kể thương tổn nguyên phát ở vị trí nào.

Trước đây, nhóm hạch số 7 được xếp vào chặng hạch số 2 bất kể thương tổn ở vị trí nào. Hiện nay nạo hạch nhóm này được xem là nạo hạch D1 cho bất kỳ phương pháp cắt dạ dày nào [17],[34], [59],[60].

Cắt toàn bộ dạ dày

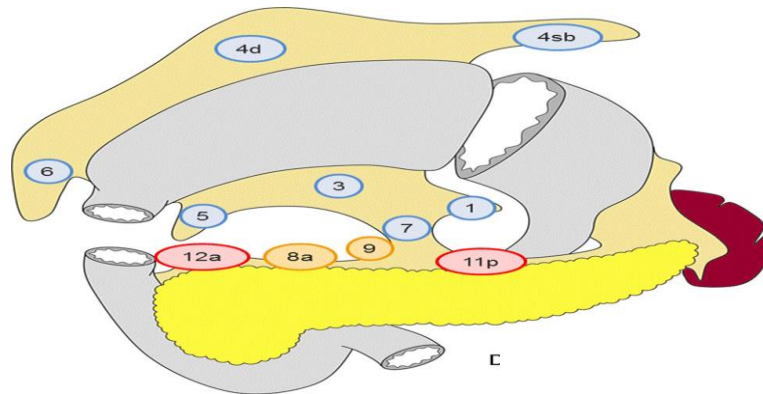
- D0: nạo hạch dưới mức D1
- D1: nạo các nhóm hạch từ 1 đến 7.
- D1+: nạo hạch D1 và các nhóm hạch 8a, 9, 11p.
- D2: nạo hạch D1 và các nhóm hạch 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a.



Hình 1.11. Nạo hạch trong cắt toàn bộ dạ dày [17].

Cắt bán phần dưới dạ dày

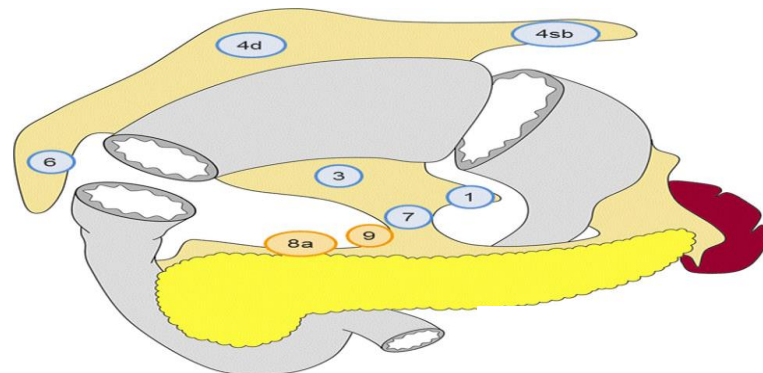
- D0: nạo hạch dưới mức D1
- D1: nạo các nhóm hạch 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7.
- D1+: nạo hạch D1 và các nhóm hạch 8a, 9.
- D2: nạo hạch D1 và các nhóm hạch 8a, 9, 11p, 12a.



Hình 1.12. Nạo hạch trong cắt bán phần dưới dạ dày [17].

Cắt dạ dày bảo tồn môn vị

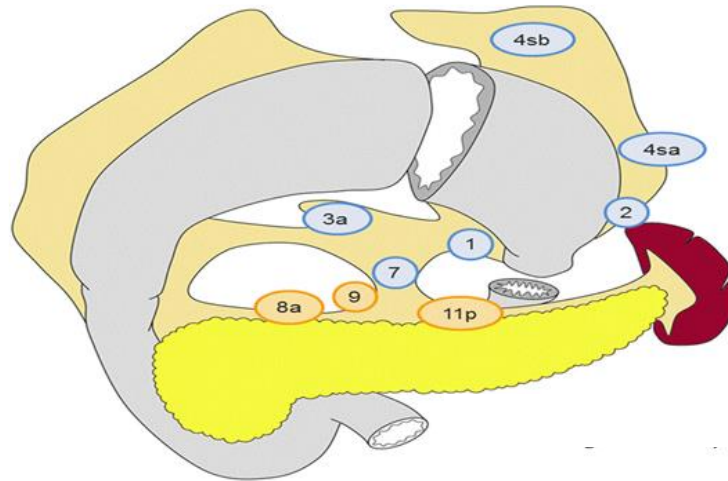
- D0: nạo hạch dưới mức D1
- D1: nạo các nhóm hạch 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7.
- D1+: nạo hạch D1 và các nhóm hạch 8a, 9.



Hình 1.13. Nạo hạch trong cắt dạ dày bảo tồn môn vị [17].

Cắt cực trên dạ dày

- D0: nạo hạch dưới mức D1
- D1: nạo các nhóm hạch 1, 2, 3a, 4sa, 4sb, 7.
- D1+: nạo hạch D1 và các nhóm hạch 8a, 9, 11p.
- Trường hợp ung thư xâm lấn thực quản, nạo hạch D1 và nhóm hạch 110.



Hình 1.14. Nạo hạch trong cắt cực trên dạ dày [17].

1.4.2. Hóa trị

1.4.2.1. Hóa trị bổ trợ

Nghiên cứu điều trị hóa chất bổ trợ đối với UTDD đã được tiến hành đã được tiến hành từ những năm 60 của thế kỷ XX, tuy nhiên hiệu quả chưa được đánh giá một cách đầy đủ. Từ năm 1990, sau một loạt thử nghiệm lâm sàng, các nhà nghiên cứu trên thế giới kết luận rằng hóa trị liệu sau mổ UTDD góp phần cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân [61],[62].

1.4.2.2. Hóa trị tân bổ trợ

Một số nghiên cứu đã chỉ ra vai trò hóa trị tân bổ trợ có thể làm giảm kích thước và sự xâm lấn của u, giảm di căn hạch, giúp tăng khả năng phẫu thuật triệt căn và đảm bảo diện cắt hết tế bào ung thư.

Hóa trị tân bổ trợ hiện nay được áp dụng ở nhiều nước tại Châu Âu như một phác đồ chuẩn đối với UTDD có nguy cơ cao.

Phác đồ thường dùng là ECF (Epirubicin, Cisplatin và 5FU) 3 đợt trước phẫu thuật, sau đó sẽ phẫu thuật và điều trị tiếp 3 đợt ECF bổ trợ sau phẫu thuật.

1.4.2.3. Các phác đồ hóa trị trong ung thư dạ dày

Đơn hóa trị liệu

Các thuốc thường sử dụng: Bleomycin, Mitomycin-C, Methotrexate, 5-FU, Etoposide, Cisplatin và Doxorubicin.

Một số thuốc mới như: Taxanes (Docetaxel, Paclitaxel), Irinotecan, Vinorelbin cho kết quả đáp ứng tốt hơn và kéo dài thời gian sống thêm sau mổ, tuy nhiên tỷ lệ độc tính cao [62].

Đa hóa trị liệu

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh phác đồ đa hóa trị liệu làm tăng tỷ lệ đáp ứng hơn phác đồ đơn hóa trị liệu, nhưng thời gian sống thêm của bệnh nhân cải thiện không đáng kể.

Dưới đây là một số phác đồ hóa trị cơ bản thường được áp dụng [62]:

➤ Phác đồ có Cisplatin:

- Cisplatin + S1.
- ECF (Epirubicin, Cisplatin và 5-FU): tỷ lệ đáp ứng 41%.
- ECX (Epirubicin, Cisplatin và Xeloda): tỷ lệ đáp ứng 46%.

➤ Phác đồ có Oxaliplatin:

- EOF (Epirubicin, Oxaliplatin và 5-FU): tỷ lệ đáp ứng 42%.
- EOX (Epirubicin, Oxaliplatin và Xeloda): tỷ lệ đáp ứng 48%.

➤ Phác đồ có Taxan:

- Paclitaxel, Cisplatin và 5FU: đáp ứng 43-49%.
- Docetaxel, Cisplatin và 5FU: là phác đồ chuẩn cho UTDD giai đoạn muộn ở Mỹ và Châu Âu.

- Docetaxel và Xeloda: tỷ lệ đáp ứng 39-46%, thời gian sống thêm trung bình là 8,4 đến 15,8 tháng.

➤ Phác đồ có Irinotecan:

- Irinotecan + Cisplatin: đáp ứng 58%, sống thêm trung bình 9 tháng
- Irinotecan + Docetaxel - Irinotecan + Docetaxel + Cisplatin
- Irinotecan + 5-FU - Irinotecan + Xeloda: tỷ lệ đáp ứng 44%, thời gian sống thêm trung bình 11 tháng.

1.4.3. Điều trị nhắm trúng đích

Gần đây, liệu pháp “nhắm trúng đích” trong điều trị ung thư ngày càng được sử dụng rộng rãi. Thuốc điều trị đích có thể sử dụng đơn thuần hoặc phối hợp với hoá trị, xạ trị. Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu về điều trị nhắm trúng đích trong ung thư dạ dày tiến triển [61],[62]:

Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin) là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ADN gắn chọn lọc có nguồn gốc từ người, tác động chọn lọc lên ngoại bào thụ thể 2 của yếu tố phát triển biểu mô người (HER2). Ưc chế sự tăng sinh các tế bào khối u người có biểu hiện quá mức HER2.

Thử nghiệm pha III ToGA (2009) sử dụng Trastuzumab kết hợp hóa chất điều trị UTDD hoặc ung thư vùng nối dạ dày - thực quản tiến triển có bộc lộ thụ thể HER2 (+). Kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ là 13,5 tháng so với nhóm điều trị hóa chất đơn thuần là 11,1 tháng.

Liệu pháp chống VEGF:

Yếu tố phát triển nội mạc mạch máu (VEGF) có thụ thể (VEGFR) nằm trên bề mặt tế bào, khi bị kích hoạt sẽ làm tăng hoạt hóa quá trình sinh mạch, tăng cường sự phát triển của khối u.

Ramucirumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của lớp IgG1 gắn với các VEGFR-2, ngăn chặn kích hoạt thụ thể. Thuốc được chỉ định sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với paclitaxel trong UTDD tiến triển.

1.5. KẾT QUẢ SAU MỔ UNG THƯ DẠ DÀY

1.5.1. Tai biến, biến chứng và tử vong.

Tai biến trong mổ và biến chứng sau mổ ung thư dạ dày thay đổi từ 7,5 - 23%, bao gồm: chảy máu, tổn thương ống mật chủ, tổn thương lách, nhiễm trùng vết mổ, chảy máu sau mổ, xì rò miệng nối, rò mỏm tá tràng, áp xe tồn lưu, viêm tụy cấp, tắc ruột sau mổ ... [63],[64],[65].

Tỷ lệ tai biến, biến chứng của phẫu thuật ung thư dạ dày phụ thuộc vào nhiều yếu tố: phương pháp mổ, giai đoạn ung thư, thể trạng bệnh nhân và hoàn cảnh phẫu thuật [66],[67],[68].

Nguyễn Trọng Hào [69] cắt toàn bộ dạ dày cho 107 bệnh nhân cho biết tỷ lệ tai biến, biến chứng là 17,8%, trong đó các biến chứng nội khoa chiếm 9,3% chủ yếu là các biến chứng về hô hấp.

Lê Mạnh Hà [63] nghiên cứu 119 bệnh nhân cắt đoạn dạ dày và vét hạch chặng 2 chặng 3 cho biết tai biến, biến chứng chiếm 13,44% gồm vỡ lách, đục miệng nối, nhiễm trùng vết mổ và chảy máu.

Li [70] phẫu thuật cắt dạ dày cho 94 bệnh nhân ung thư dạ dày có mức độ xâm lấn u T4, tác giả ghi nhận: 2,1% bệnh nhân tử vong và 18,1% biến chứng chung.

Theo Herrscher H [71], bệnh nhân tử vong ngay sau mổ thường trong bệnh cảnh suy đa tạng do ung thư di căn.

Phẫu thuật nạo vét hạch triệt để không làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong. Theo nghiên cứu của các tác giả Nhật Bản, tỷ lệ tử vong theo mức độ nạo vét hạch D0, D1, D2, D2+ lần lượt là 4%, 1,8%, 1,2% và 2,2%.

Theo Phạm Duy Hiền, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân nạo vét hạch D2 là 0,6%. Theo Trịnh Hồng Sơn tỷ lệ tử vong là 1,4% bao gồm cả phẫu thuật triệt căn và không triệt căn [8],[45].

1.5.2. Tỷ lệ sống thêm sau mổ ung thư dạ dày và các yếu tố liên quan

Theo Trịnh Hồng Sơn [40], xác suất sống 2 năm sau mổ phụ thuộc vào 4 yếu tố: phẫu thuật triệt căn, giai đoạn bệnh, nạo hạch và tuổi.

Theo Vũ Hải [66], các yếu tố tiên lượng UTDD bao gồm: mức độ xâm lấn của khối u, di căn hạch, di căn xa và giai đoạn bệnh. Khả năng sống 5 năm theo giai đoạn bệnh từ I- IV tương ứng: 58%, 28%, 18% và 0%.

Nhiều nghiên cứu đều thống nhất các yếu tố tiên lượng độc lập của UTDD bao gồm: kích thước u, mức độ xâm lấn của u, di căn hạch, giai đoạn bệnh và biến chứng sau mổ [28],[61],[72],[73].

Trên thế giới cũng có nhiều nghiên cứu về các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm sau mổ UTDD: Isobe [50] cho thấy tỷ lệ sống 5 năm của giai đoạn I và II là 91,9% và 85,5% chỉ còn là 33,4% và 15,8% khi ở giai đoạn III và IV. Ung thư dạ dày không biệt hóa có tiên lượng xấu hơn biệt hóa rõ.

Siewert [74] nghiên cứu 1654 bệnh nhân UTDD được điều trị phẫu thuật, cho thấy các yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng là tỷ lệ giữa số hạch di căn và số hạch nạo được, tiếp đến là các yếu tố: còn sót lại tế bào ung thư ở bờ cắt, số lượng hạch di căn, kích thước khối u, các biến chứng sau phẫu thuật, và sự hiện diện của các di căn xa. Yu M nhận xét dân số UTDD ở Trung Quốc nhỏ tuổi hơn so với Nhật Bản, giai đoạn bệnh khi được phát hiện trễ hơn, do đó thời gian sống thêm sau mổ là thấp hơn rõ rệt [75].

1.6. CƠ CHẾ PHÂN TỬ VÀ VAI TRÒ CỦA GAS5 TRONG UNG THƯ DẠ DÀY.

Những tiến bộ vượt bậc trong lĩnh vực sinh học phân tử, đặc biệt trong các nghiên cứu về tổn thương tiền ung thư và ung thư của dạ dày đã giúp chúng ta có những nhận định mới về căn bệnh này.

Sự biến đổi di truyền trong các gen sinh u, các gen ức chế khối u, các gen sửa chữa DNA cũng như sự biến đổi của chu kỳ phân bào...đều liên quan đến ung thư biểu mô dạ dày.

Gen sinh u là gen mã hóa protein kiểm soát quá trình tăng sinh tế bào, quá trình chết theo chương trình của tế bào, hoặc cả hai. Các gen sinh u có thể bị hoạt hóa do sự thay đổi về cấu trúc như đột biến gen, kết nối gen hoặc sao chép gen. Đột biến gen sinh u sẽ đẩy mạnh quá trình tăng sinh tế bào và phát sinh ung thư.

Các nhà nghiên cứu đã xác định được nhiều gen sinh u bị hoạt hoá và đột biến trong UTDD như các gen *MYC*, *Cyclin D1*, *EGFR*, *RAS*, *HER2* ...

Gen ức chế khối u là gen ngăn cản sự phát triển khối u và ức chế sự hoạt hóa của gen sinh u. Gen ức chế khối u có vai trò ức chế sự tăng sinh tế bào, tham gia kiểm soát chu trình tế bào, kích thích tế bào chết theo chương trình và tương tác với một số gen khác để ngăn ngừa sự phát sinh khối u trong cơ thể.

Đột biến gen ức chế khối u sẽ dẫn đến hình thành nhiều loại ung thư khác nhau. Hiện nay, nhiều gen ức chế khối u đã được phát hiện trong ung thư dạ dày như *p21*, *p73*, *p53*, *p16*, *CDH1*, *APC*, *DDC*, *GAS5*...

Gần đây, vai trò của các RNA không mã hóa dài trong ung thư dạ dày cũng đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu.

1.6.1. Sơ lược về các RNA không mã hóa dài (lnc RNAs).

Năm 1961, Francois Jacob và Jacques Monod đã công bố những giải thích cơ bản nhất cho cơ chế truyền thông tin di truyền trong tế bào qua nghiên cứu cơ chế quá trình sinh tổng hợp protein, và chứng minh vai trò truyền đạt thông tin di truyền của RNA: RNA- bản sao từ gen, “gen được phiên mã thành một loại RNA chuyên biệt, RNA thông tin (mRNA)”

Trong vòng 50 năm từ sau công bố này, nhiều loại RNA đã được phát hiện. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng 90% bộ gen của sinh vật nhân thật được sao mã, trong đó chỉ một lượng rất nhỏ (khoảng 2-3%) các gen mã hóa protein, một số RNA thực hiện chức năng trong dịch mã protein như các RNA ribosome (rRNA), RNA vận chuyển (tRNA), phần lớn còn lại là các RNA không mã hóa protein (non-coding RNA hay ncRNA) [10],[11].

RNA không mã hóa protein gồm 2 nhóm chính là: RNA không mã hóa dài (long non coding RNA- lncRNAs) và RNA không mã hóa ngắn (small non coding RNA) [76],[77],[78],[79].

Long non-coding RNA (lncRNAs) là các RNA không mã hóa protein, dài hơn 200 nucleotide. Gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy các lncRNA đóng

vai trò quan trọng trong các tiến trình sinh học của tế bào như điều hòa biểu hiện gen, phát triển tế bào và phát sinh u. Các lncRNA có vai trò ức chế khối u hoặc cũng có thể kích thích làm khối u tăng sinh. Sự rối loạn của các lncRNA liên quan đến nhiều bệnh lý ở người, đặc biệt là ung thư, trong đó có ung thư dạ dày [80],[81],[82].

Vai trò của lncRNA trong khối u ác tính ở người đang là vấn đề thời sự. Trong chưa đầy hai năm 2013-2015, đã có trên 700 bài báo khoa học đưa ra các kết quả nghiên cứu về cơ chế sinh học, và ứng dụng của lncRNA.

H19 là lncRNA đầu tiên được Brannan báo cáo năm 1990, và cho đến nay nhiều lncRNA được phân lập và có vai trò đối với UTDD như: *ANRIL*, *GHE1*, *HOTAIR*, *LET*, ... và *GAS5* [12],[14],[83].

GAS5 giữ vai trò ức chế sự tăng sinh tế bào, kích thích tế bào chết theo chương trình thông qua việc điều chỉnh sao chép gen p21.

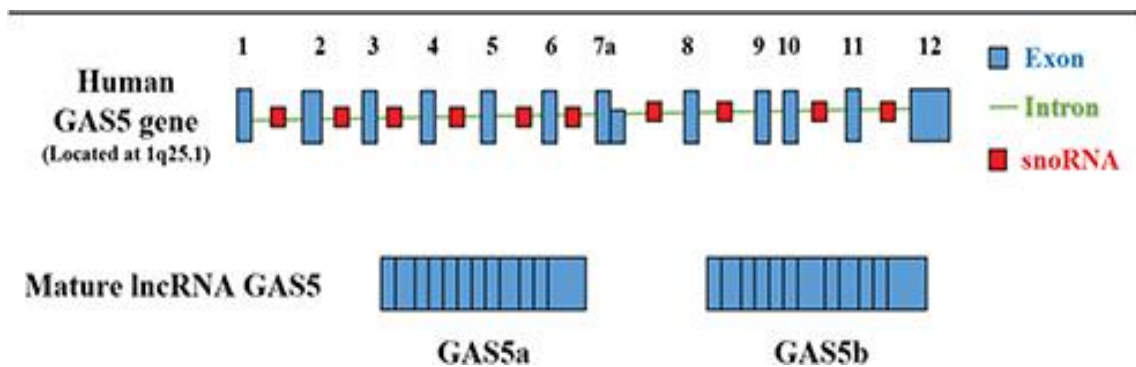
Nhiều nghiên cứu cho thấy *GAS5* và một số lncRNA là các “dấu ấn ung thư” có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn *CA19.9*, *CEA* và *CA 72.4* trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư dạ dày [84], [85], [86], [87].

Zhu M (2017) thực hiện phân tích gộp 38 nghiên cứu để khảo sát giá trị của các lncRNA trong chẩn đoán và tiên lượng UTDD, tác giả nhận xét: mức độ sao chép của các lncRNA liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ (HR = 1,44, 95% CI = 1,23- 1,69, $p < 0,001$). Mức sao chép của các lncRNA cũng liên quan đến tình trạng di căn hạch (OR = 1,67, 95% CI = 1,21- 2,31, $p = 0,002$) và giai đoạn TNM (OR = 1,93, 95% CI = 1,27- 2,92, $P < 0,001$). Các lncRNA có vai trò của gen sinh ung thư là: *ANRIL*, *CCAT2*, *H19*, *HOTAIR*, *SNHG15*, *TUG1*, *XIST*... Các lncRNA có vai trò ức chế ung thư bao gồm: *FENDRR*, *FER1L4*, *GAS5*, *LET*... [88].

1.6.2. Cấu trúc của *GAS5*

GAS5 được phân lập lần đầu tiên vào năm 1988 và được định danh bởi Ủy ban danh mục gen HUGO – HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).

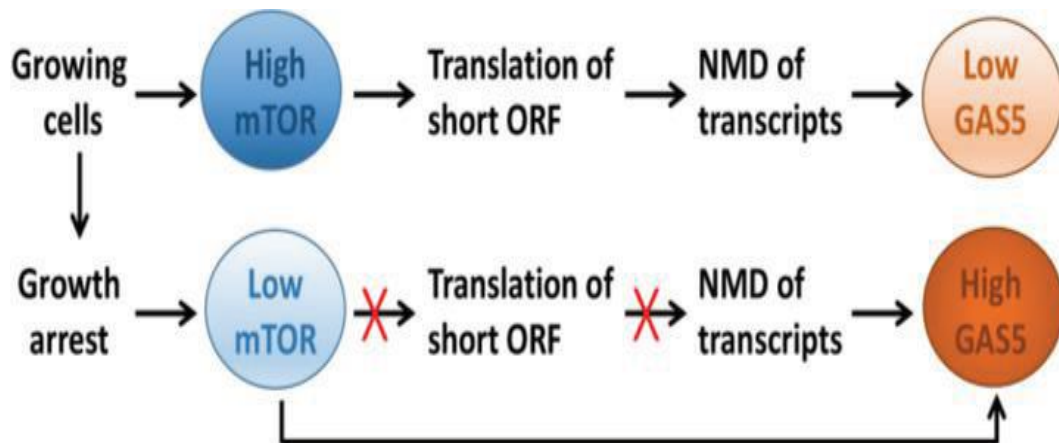
GAS5 là gen không mã hóa protein nằm ở nhiễm sắc thể 1q25, dài 630 nucleotid, thuộc họ 5'-Terminal Oligopyrimidine (5' TOP). Gen gồm 12 exon, các exon này kết hợp lại tạo thành hai lncRNA là *GAS5a* và *GAS5b* khi có sự thay đổi vị trí 5' tại exon 7. Các nhà nghiên cứu cho rằng một phần cấu trúc của *GAS5* giống với các yếu tố phản ứng glucocorticoid. Do đó, nó có thể gắn vào DNA ở vị trí của vùng liên kết receptor glucocorticoid và ngăn chặn sự hoạt động của receptor Glucocorticoid và điều hòa quá trình phiên mã (**Hình 1.15**) [89],[90],[91].



Hình 1.15. Cấu trúc *GAS5* [90].

Sau phiên mã, mức sao chép *GAS5* gia tăng gây ức chế sự phát triển của tế bào bằng cách làm bão hòa mật độ tế bào hoặc làm tế bào thiếu dinh dưỡng.

Mình họa điển hình của cơ chế điều hòa mức sao chép *GAS5* là sự tác động qua lại giữa mTOR (the mammalian target of rapamycin) và NMD (nonsense-mediated decay). Khi mTOR hoạt động ở mức độ cao trong tế bào thì mức sao chép *GAS5* cũng gia tăng do có sự hiện diện của chuỗi 5'TOP. Tuy nhiên do vùng đọc mở ngắn (short open reading frame) và sự hiện diện của nhiều bộ ba mã sao ở đầu tận, đã làm suy thoái sự mã hóa qua NMD và làm cho mức độ sao chép *GAS5* thấp. Ngược lại khi mức hoạt động của mTOR thấp thì mức sao chép *GAS5* tăng cao [84],[92]. (**Hình 1.16**).



Hình 1.16. Vai trò nội sinh giữa mTOR và NMD trong sao chép GAS5 [90]

1.6.3. Cơ chế phân tử và chức năng sinh học của GAS5

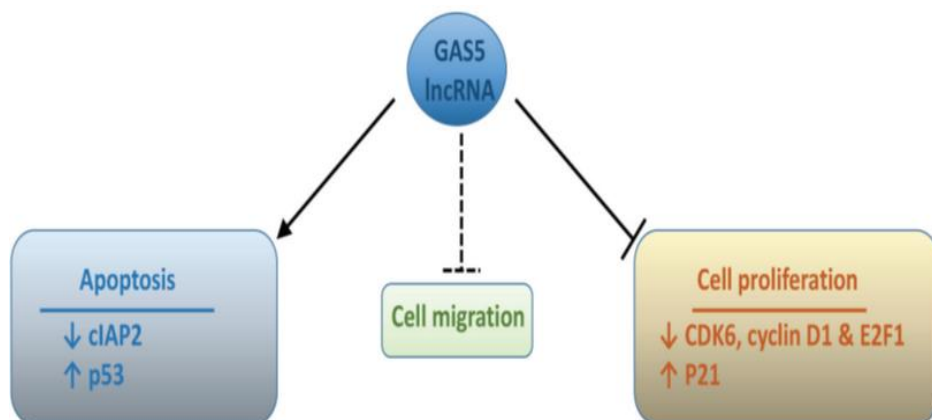
1.6.3.1. Cơ chế phân tử của GAS5

GAS5 là gen ức chế khối u. Nhiều nghiên cứu cho thấy GAS5 có vai trò sinh học quan trọng, bao gồm kích hoạt gen, ức chế gen và tăng sinh tế bào.

1.6.3.2. Chức năng sinh học của GAS5

- Điều hòa phiên mã thông qua hoạt động dịch mã.
- Điều hòa phiên mã thông qua quá trình methyl hóa.
- Hoạt động như một RNA nội sinh nhằm điều hòa chức năng sinh học.

GAS5 đóng 2 vai trò trọng yếu: vừa ức chế sự phát triển tế bào vừa kích thích tế bào chết theo chương trình (**Hình 1.17**).



Hình 1.17. Chức năng sinh học của GAS5 [90]

Ngoài ra *GAS5* cũng có vai trò kiểm hãm sự di căn, xâm lấn của các tế bào ung thư thông qua nhiều cơ chế phân tử như liên kết với chuỗi DNA, tạo phức hợp RNA- DNA, kích hoạt hoặc ngăn chặn sự sao chép của gen, liên kết các protein để tạo thành phức hợp biến đổi nhiễm sắc thể [81],[83],[93],[94].

Một số nghiên cứu cho thấy mức sao chép *GAS5* liên quan với nhiều bệnh ung thư [83],[95],[96],[97]:

- *Ung thư đại trực tràng*: biểu hiện của *GAS5* tại mô ung thư thấp hơn mô bình thường. Mức biểu hiện thấp của *GAS5* liên quan với kích thước khối u, độ biệt hóa, giai đoạn bệnh, di căn xa. Thời gian sống thêm toàn bộ là thấp ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng có mức biểu hiện *GAS5* thấp. *GAS5* là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư đại trực tràng. Việc gia tăng mức biểu hiện *GAS5* làm hạn chế sự tăng sinh tế bào u, ức chế sự di căn và xâm lấn của u.

Hơn nữa, trong ung thư đại trực tràng, mức độ *GAS5* có mối tương quan chặt chẽ với biểu hiện p53, đây là protein đóng vai trò nổi bật trong ung thư thông qua hoạt động điều hòa tế bào chết theo chương trình.

- *Ung thư tuyến tụy*: biểu hiện *GAS5* tại mô ung thư thấp hơn mô bình thường. Việc biểu hiện quá mức *GAS5* giúp ức chế sự tăng sinh tế bào trong ung thư tuyến tụy bằng cách giảm pha G0/G1 và tăng pha S.

- *Ung thư vú*: biểu hiện *GAS5* giảm đáng kể trong các mô ung thư của vú so với mô lành, cho thấy vai trò tiềm ẩn của *GAS5* trong quá trình hình thành ung thư. Một số *GAS5* như *GAS5.2B*, *GAS5.3A* và *GAS5.O1* đã được chứng minh là có chức năng kiểm hãm tăng trưởng và chết tế bào theo chương trình trong ung thư vú ở người. *GAS5* thúc đẩy tế bào chết theo chương trình của ung thư vú có bộ ba thụ thể oestrogen, progesterone, và *HER2* âm tính.

- *Ung thư phổi không tế bào nhỏ*: biểu hiện *GAS5* cũng được cho là có

liên quan đến sự hình thành ung thư và di căn ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Trong một nghiên cứu trên 72 mẫu, biểu hiện *GAS5* đã giảm có ý nghĩa thống kê ở các mẫu ung thư so với các mô phổi bình thường không bị ảnh hưởng ($p < 0,05$). Mức biểu hiện *GAS5* liên quan với kích thước u, di căn hạch và giai đoạn ung thư ($p < 0,05$). Sự gia tăng biểu hiện *GAS5* thúc đẩy sự bắt giữ tế bào và tế bào chết theo chương trình. Trong một nghiên cứu gần đây, bằng kỹ thuật qRT-PCR đánh giá mức độ biểu hiện của 48 mẫu mô ung thư phổi không tế bào nhỏ và mô phổi bình thường lân cận, Wu Y và cộng sự kết luận: mức độ biểu hiện *GAS5* giảm đặc hiệu tại mô ung thư so với mô lành, liên quan với kích thước khối u và giai đoạn bệnh.

- *Ung thư dạ dày*: *GAS5* ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư dạ dày và làm tế bào chết theo chương trình. Mức độ biểu hiện *GAS5* gia tăng làm giảm biểu hiện *E2F1* và *cyclin D1* và làm tăng biểu hiện *P21* trong tế bào dạ dày. Các kết quả này chỉ ra rằng bằng cách điều hoà biểu hiện sau phiên mã của *E2F1* và *P21*, *GAS5* ức chế sự phát triển của ung thư dạ dày.

Mức biểu hiện *GAS5* ở mô ung thư giảm rõ rệt so với mô lành. Ngoài ra mức độ biểu hiện *GAS5* liên quan có ý nghĩa với các đặc điểm lâm sàng đặc điểm mô bệnh học như với kích thước u, mức độ xâm lấn của khối u, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh. Những bệnh nhân UTDD có mức biểu hiện *GAS5* thấp có tiên lượng bệnh xấu hơn, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn, *GAS5* là yếu tố tiên lượng độc lập của ung thư dạ dày [98],[99],[100],[101].

Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy *GAS5* có thể được sử dụng như một “chỉ điểm khối u” để chẩn đoán, tiên lượng UTDD [101], [102],[103].

1.6.4. Kỹ thuật Realtime PCR đánh giá mức độ sao chép *GAS5*

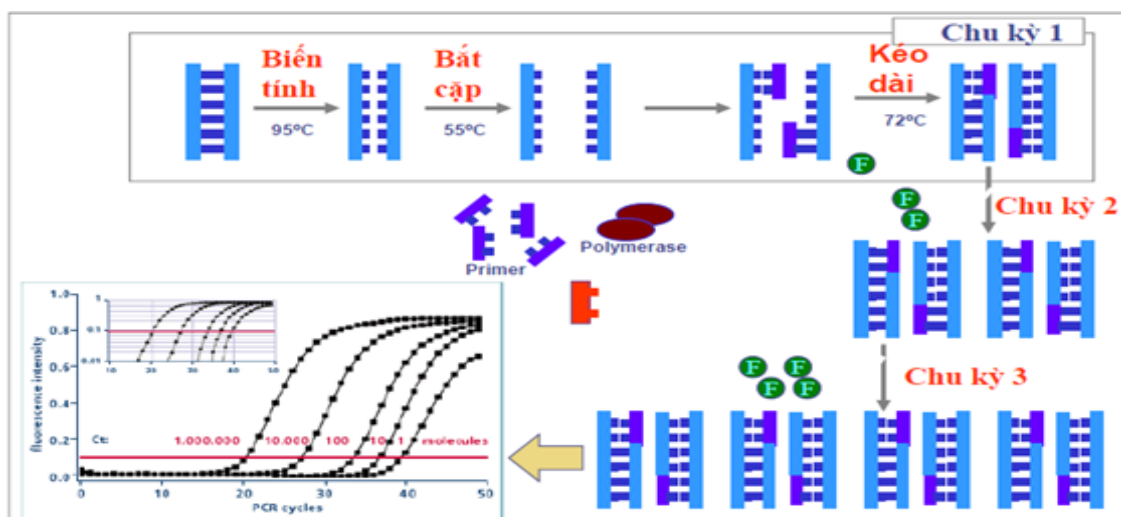
1.6.4.1. Kỹ thuật PCR (Polymerase Chain Reaction)

PCR là phản ứng hoá học nhân bản một đoạn DNA trong ống nghiệm dựa vào các chu kỳ nhiệt. Kỹ thuật PCR được Kary Mullis, một nhà hóa sinh học người Mỹ phát minh vào năm 1985 [104],[105].

Nguyên lý kỹ thuật PCR: là quá trình nhân bản DNA đích dựa trên sự thay đổi nhiệt độ ở 3 giai đoạn khác nhau của một chu kỳ nhiệt:

- Giai đoạn biến tính: tăng nhiệt độ lên 94- 95⁰C, khi đó các liên kết hydro của mạch đôi DNA bị mất đi, DNA đích biến tính thành các mạch đơn.
- Giai đoạn bắt cặp: hạ nhiệt độ xuống 55- 65⁰C, các đoạn mồi tìm đến bắt cặp bổ sung vào 2 đầu của đoạn DNA đích.
- Giai đoạn kéo dài: tăng nhiệt độ lên 72⁰C, kéo dài các dNPT lại đầu 3' của đoạn mồi đang bắt cặp trên đầu 5' của sợi DNA đích để bắt nguồn cho sự tổng hợp nên mạch bổ sung.

Qua một chu kỳ nhiệt, một DNA đích được nhân bản thành 2 bản sao, nếu chu kỳ này được lặp đi lặp lại liên tục 30- 40 lần thì từ 1 DNA đích đã nhân bản được hàng tỷ bản sao (**Hình 1.18**).

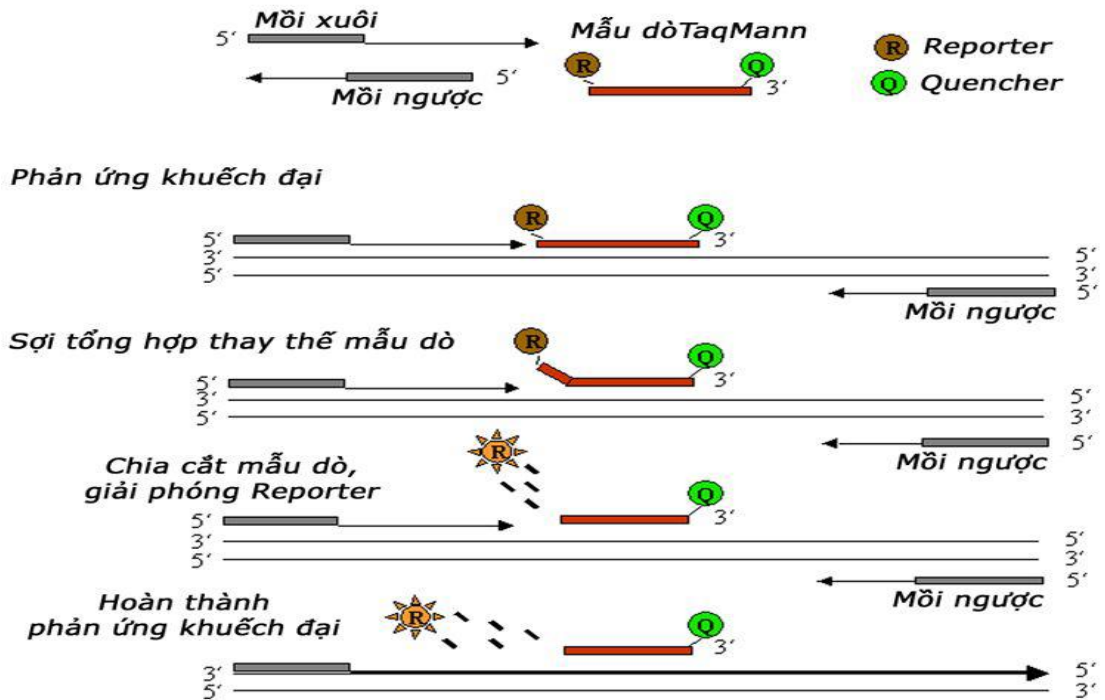


Hình 1.18. Nguyên lý PCR [105]

1.6.4.2. Kỹ thuật Realtime PCR

Realtime PCR bản chất là phản ứng PCR có sử dụng thêm các chất phát huỳnh quang cho phép theo dõi sự hình thành sản phẩm PCR theo từng chu kỳ của phản ứng. Lượng tín hiệu huỳnh quang tỉ lệ thuận với lượng DNA chuỗi đôi tạo ra trong mỗi phản ứng tại một thời điểm nhất định [104],[105].

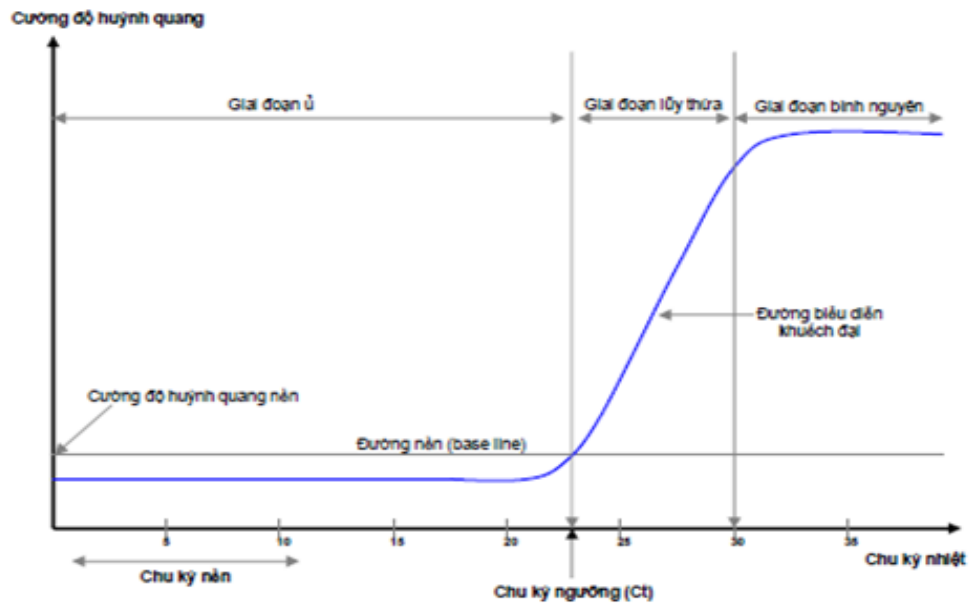
Ngoài những thành phần như ống PCR, Realtime PCR có thêm một thành phần đặc biệt đó là mẫu dò (probe). Phản ứng Real-time sử dụng TaqMan probe được thiết kế gồm: một bộ môi đặc hiệu và một chuỗi oligonucleotide có trình tự bổ sung với đoạn trình tự khuôn nằm giữa hai môi. Mẫu dò oligonucleotide được thiết kế với đầu 5' gắn chất phát tín hiệu huỳnh quang (reporter) và đầu 3' gắn một chất kìm hãm sự phát tín hiệu huỳnh quang phát ra từ reporter được gọi chung là quencher. Mẫu dò này khi ở trạng thái nguyên vẹn không bị kích hoạt thì toàn bộ năng lượng phát ra từ reporter được truyền sang quencher khiến cho reporter không phát được tín hiệu huỳnh quang mà chỉ có quencher phát được, nhưng máy chủ sẽ không nhận được tín hiệu vì hệ thống kính lọc không phù hợp với bước sóng phát ra từ quencher. Khi phản ứng PCR diễn ra, mẫu dò sẽ bắt cặp bổ sung vào DNA khuôn sau đó bị phân cắt bởi 5'exonuclease của TaqDNA polymerase trong quá trình tổng hợp chuỗi. Nhờ sự phân cắt này, reporter được giải phóng khỏi quencher để phát tín hiệu huỳnh quang, đồng thời loại bỏ mẫu dò khỏi khuôn DNA cho phép kéo dài tiếp sản phẩm PCR. Reporter bị phân cắt khỏi khuôn DNA sau mỗi chu kỳ của phản ứng nghĩa là tín hiệu huỳnh quang thu được tỉ lệ với sự nhân lên của sản phẩm (**hình 1.19**).



Hình 1.19. Nguyên lý Real time PCR [105]

Kết quả của phản ứng Realtime PCR được thể hiện bằng biểu đồ khuếch đại real time PCR, gồm 3 giai đoạn (**Hình 1.20**):

- Giai đoạn ủ: Tín hiệu huỳnh quang được tích lũy và chưa đạt được ngưỡng nhận biết của thiết bị. Khi đó, nồng độ chỉ ở mức 0 và là một đường thẳng (đường nền). Giai đoạn này chiếm khoảng 3- 25 chu kỳ đầu.
- Giai đoạn lũy thừa: Tín hiệu huỳnh quang tăng vọt lên và vượt qua đường ngưỡng do sự tăng nhanh của các bản sao. Thời điểm bản sao tăng lên vượt ngưỡng này gọi là chu kỳ ngưỡng (Ct). Chu kỳ ngưỡng là thông số để đánh giá mức độ sao chép của GAS5 mà chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu này.
- Giai đoạn bình nguyên: Đồ thị đi theo đường ngang khi mà nồng độ bản sao đã bão hòa, không tăng lên được nữa do enzyme *Taq* polymerase không còn hoạt động và lượng dNTP cũng hết.



Hình 1.20. Biểu đồ khuếch đại của Real time PCR [105]

Real time PCR có nhiều ưu điểm hơn so với PCR:

- Kiểm soát lượng huỳnh quang giải phóng ra trong phản ứng, biết được sản phẩm tại từng thời điểm của quá trình khuếch đại.
- Độ đặc hiệu cao, không cần làm thêm các thí nghiệm sau khi kết thúc phản ứng, giúp tiết kiệm thời gian và hóa chất [99], [100], [104], [105].

1.7. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VÀ TRÊN THẾ GIỚI

1.7.1. Nghiên cứu trong nước

➤ Nghiên cứu của Vũ Hải (2009) kết luận:

- Mức độ xâm lấn của khối u, kích thước khối u, tình trạng di căn hạch, độ biệt hóa là các yếu tố liên quan với thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày ($p < 0,05$).

- Ung thư dạ dày typ ruột có tiên lượng tốt hơn typ lan tỏa. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của typ ruột và typ lan tỏa là 41% và 13%, thời gian sống trung bình là 47 tháng và 22 tháng ($p < 0,05$). Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ theo giai đoạn bệnh từ I- IV tương ứng là 58%, 28%, 18% và 0%. Thời gian sống thêm sau mổ lần lượt là 60 tháng, 35 tháng, 28 tháng và 10 tháng [49].

➤ Trịnh Hồng Sơn, với nhiều nghiên cứu về UTDD cho rằng:

- Vị trí u, kích thước khối u, mức độ biệt hóa và cả giai đoạn bệnh đều không liên quan đến thời gian sống sau mổ ($p > 0,05$) [106].

- Xác suất sống 2 năm sau mổ phụ thuộc vào 4 yếu tố: phẫu thuật triệt để, giai đoạn bệnh, mức độ nạo hạch và tuổi [40].

- Các bệnh nhân UTDD có phẫu thuật nhưng không cắt được dạ dày có tiên lượng rất xấu. Tỷ lệ tử vong hậu phẫu là 5,1%, thời gian sống thêm trung bình sau mổ là $4,8 \pm 0,96$ tháng [8],[41].

➤ Nguyễn Xuân Kiên (2005) nghiên cứu một số yếu tố giải phẫu bệnh liên quan đến thời gian sống thêm sau phẫu thuật ung thư dạ dày, tác giả kết luận tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ liên quan với: kích thước khối u, độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh [73].

➤ Vũ Quang Toàn (2017), đánh giá kết quả điều trị UTDD giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0) bằng hóa chất hỗ trợ EOX sau phẫu thuật tại Bệnh viện K đưa ra nhận xét: tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau mổ liên quan với vị trí u, mức độ xâm lấn của u, hình thái tổn thương đại thể, độ biệt hóa, tình trạng di căn hạch và giai đoạn bệnh. Trong đó các yếu tố tiên lượng độc lập là: hình thái tổn thương đại thể, độ biệt hóa, di căn hạch và giai đoạn bệnh [61].

1.7.2. Nghiên cứu trên thế giới

- Isobe trong một nghiên cứu phân tích gộp trên quy mô lớn tại 187 bệnh viện Nhật Bản cho rằng tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ của bệnh nhân UTDD liên quan với: độ biệt hóa, giai đoạn bệnh và phẫu thuật nạo hạch triệt để [50].

- Siewert [74] cho rằng: tỷ lệ giữa số hạch di căn và số hạch nạo được là yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất ($p < 0,0001$); Tiếp đến là các yếu tố: còn sót lại tế bào ung thư ở bờ cắt, số lượng hạch di căn, kích thước khối u, biến chứng sau phẫu thuật, và di căn xa. Đặc biệt, tác giả nhấn mạnh việc nạo hạch ở mức D2 là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất quyết định sự sống còn của bệnh nhân UTDD giai đoạn II.

Đến nay, trong nước chưa có nghiên cứu nào đề cập đến gen GAS5 cũng

nghĩa vai trò của *GAS5* trong ung thư dạ dày. Trên thế giới, nghiên cứu vai trò của *GAS5* đối với UTDD và các bệnh ung thư khác đang là vấn đề thời sự.

- Guo X [15] nghiên cứu trên 40 bệnh nhân được phẫu thuật cắt dạ dày điều trị ung thư dạ dày từ 10/2012 đến 7/2013. Khảo sát khuếch đại gen bằng kỹ thuật realtime PCR, tác giả nhận thấy mức độ sao chép *GAS5* tại mô ung thư thấp hơn rõ rệt so với mô lành. Mức sao chép thấp của *GAS5* liên quan có ý nghĩa với kích thước u và giai đoạn bệnh. *GAS5* ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư dạ dày thông qua việc điều chỉnh tăng *P21* và ức chế *CDK6*.

- Sun M (2014) nghiên cứu mức độ sao chép *GAS5* của 89 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật, tác giả nhận thấy mức sao chép của *GAS5* tại mô u thấp hơn rõ rệt so với mô lành kế cận. Ngoài ra, mức độ sao chép *GAS5* còn liên quan với kích thước khối u và giai đoạn bệnh. Những bệnh nhân có mức sao chép *GAS5* thấp có tiên lượng xấu hơn, thời gian sống còn không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ ngắn hơn [16]. Theo Gao Q [98], mức sao chép *GAS5* là yếu tố tiên lượng độc lập của nhiều loại ung thư trong đó có ung thư dạ dày. Li Q [107], cho thấy mức độ sao chép của *GAS5* liên quan có ý nghĩa với mức xâm lấn của khối u, di căn hạch, giai đoạn TNM và di căn xa ($p < 0,05$).

- Lu S [14] cho rằng *GAS5* kiểm soát sự tăng sinh các tế bào ung thư, làm tăng đáp ứng hóa trị của bệnh nhân ung thư dạ dày.

Nhiều nghiên cứu cũng cho rằng *GAS5* có giá trị như một dấu ấn sinh học không chỉ với UTDD mà còn có giá trị đối với các bệnh ung thư khác của đường tiêu hóa như đại trực tràng, gan, tụy, thực quản [87],[108],[109],[110].

GAS5 cũng có giá trị chẩn đoán và tiên lượng cho nhiều bệnh ung thư ngoài đường tiêu hóa như: ung thư vú, ung thư phổi, ung thư thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, và ung thư cổ tử cung [91],[111],[112], [113]:

- *GAS5* được chứng minh có chức năng kiểm hãm tăng trưởng và kích thích tế bào chết theo chương trình trong ung thư vú có bộ ba thụ thể oestrogen,

progesterone, và *HER2* âm tính.

- *GAS5* liên quan đến sự hình thành ung thư và di căn ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *GAS5* giảm rõ rệt ở mô ung thư so với mô phổi bình thường không bị ảnh hưởng ($p < 0,05$). Mức sao chép *GAS5* liên quan với kích thước u, di căn hạch và giai đoạn ung thư ($p < 0,05$).

- *GAS5* giảm đáng kể trong tế bào ung thư biểu mô tế bào thận so với các tế bào bình thường. Sự biểu hiện quá mức của *GAS5* ức chế sự gia tăng tế bào, di căn và tiềm năng xâm nhập cũng như gây ra chết tế bào theo chương trình trong các tế bào ung thư biểu mô tế bào thận.

- *GAS5* có mức sao chép thấp ở dòng tế bào ung thư bàng quang. *GAS5* ức chế tăng sinh tế bào ung thư bàng quang.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu

- Bệnh viện Bạch Mai.
- Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.
- Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.
- Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein Đại học Y Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 năm 2016 đến tháng 6 năm 2019.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu

Các bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

- Được điều trị phẫu thuật cắt bán phần hoặc cắt toàn bộ dạ dày.
- Được chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô dạ dày.
- Được xét nghiệm phân tích mức độ sao chép gen *GAS5* ở mô u và mô lành dạ dày bằng kỹ thuật Realtime PCR.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

- Ung thư dạ dày di căn từ cơ quan khác đến.
- Có một ung thư khác phối hợp với ung thư dạ dày.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiền cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Ước lượng cỡ mẫu theo công thức tính cỡ mẫu dựa trên tỷ lệ của nghiên cứu trước đó:

$$n \geq z^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- z: là trị số phân phối chuẩn tùy thuộc mức tin cậy mong muốn.

Với mức tin cậy mong muốn là 95% thì $z = 1,96$ ($\alpha = 0,05$).

- d: tỷ lệ sai số tuyệt đối. Chọn $d = 0,1$

- p: là ước đoán tham số chưa biết của quần thể.

Trong nghiên cứu này, p là tỷ lệ bệnh nhân ung thư dạ dày có mức sao chép GAS5 thấp, có thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ 3 năm.

Theo nghiên cứu của Sun M năm 2014 [16], tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau mổ 3 năm của bệnh nhân ung thư dạ dày có mức sao chép GAS5 thấp là 30,9%.

Áp dụng công thức, tính được cỡ mẫu:

$$n \geq 1,96^2 \frac{0,309(1-0,309)}{0,1^2}$$

$$n \geq 82$$

Thực tế có **96** bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn bệnh đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

➤ *Đặc điểm chung bệnh nhân*

- Tuổi và giới:

+ Phân nhóm tuổi: ≤ 40 , 41- 50, 51- 60, 61- 70, ≥ 71 tuổi.

+ Đánh giá tỷ lệ mắc theo giới tính.

- Thời gian mắc bệnh: thời gian từ khi có triệu chứng đến khi phát hiện bệnh, chia theo các nhóm: < 3 tháng, 3- 6 tháng, 6-12 tháng và >12 tháng.

- Chỉ số khối cơ thể BMI (Body Mass Index) theo bảng phân loại của Tổ chức quốc tế về béo phì (International Obesity Task Force), được tính theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kg)}}{\text{Chiều cao x chiều cao (m)}}$$

Gầy: BMI < 18,5; trung bình: BMI = 18,5- 24,9; thừa cân: BMI = 25- 29,9; béo phì: BMI ≥ 30.

➤ **Đặc điểm lâm sàng**

- Các triệu chứng cơ năng khi vào viện: đau bụng thượng vị, nuốt nghẹn, đầy bụng- khó tiêu, nôn ói, sụt cân, chảy máu tiêu hóa.

- Các triệu chứng thực thể lúc vào viện: u thượng vị, hẹp môn vị, hoặc biểu hiện của các biến chứng như viêm phúc mạc, thủng dạ dày...

- Bệnh lý nội khoa đi kèm:

Bệnh tim mạch.

Bệnh hô hấp.

Bệnh nội tiết.

Hơn 2 bệnh kèm theo.

➤ **Đặc điểm cận lâm sàng**

- Chỉ điểm khối u: CEA, CA 19-9, CA 72.4

CEA: bình thường: ≤ 5 ng/ml, tăng: > 5 ng/ml

CA 19-9: bình thường: 37 U/mL, tăng: > 37 U/mL

CA 72-4: bình thường ≤ 10 U/mL, tăng: > 10 U/mL

- Nội soi dạ dày: mô tả vị trí khối u, kích thước khối u, mô tả hình ảnh đại thể UTDD theo JGCA 2011.

- Cắt lớp vi tính: ghi nhận mô tả tổn thương dạ dày qua hình ảnh chụp cắt lớp vi tính: hình ảnh khối u, dày thành dạ dày, hạch ổ bụng...

➤ **Đặc điểm giải phẫu bệnh**

- Vị trí u:

✓ 1/3 trên: thương tổn nằm ở 1/3 trên dạ dày.

✓ 1/3 giữa: thương tổn nằm ở 1/3 giữa dạ dày.

- ✓ 1/3 dưới: thương tổn nằm ở 1/3 dưới dạ dày.
- ✓ Thể thâm nhiễm lan tỏa: thương tổn lan tỏa toàn bộ dạ dày.
- Kích thước u: chia thành 2 nhóm $u < 5\text{cm}$ và $u \geq 5\text{cm}$.
- Hình ảnh tổn thương đại thể: thể sùi, thể loét không thâm nhiễm, thể loét thâm nhiễm, thể thâm nhiễm lan tỏa.
- Đặc điểm mô bệnh học: xếp loại mô bệnh học dựa trên bảng phân loại của WHO năm 2010.
- Độ biệt hoá: biệt hoá cao, biệt hoá vừa, biệt hoá kém.
- Đánh giá tình trạng và mức độ di căn hạch: số hạch nạo được, số hạch di căn, tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch nạo được.
- Đánh giá thương tổn và phân giai đoạn TNM theo hệ thống AJCC/UICC lần thứ 7 năm 2010 (**Bảng 1.4, 1.5**).
- **Đặc điểm phẫu thuật**
 - Kỹ thuật mổ: mổ mở, mổ nội soi.
 - Phương pháp mổ: cắt bán phần dạ dày, cắt toàn bộ dạ dày.
 - Mức độ nạo hạch: $<D2$, $D2$, $D2+$.
 - Thời gian mổ: thời gian tính bằng phút, được tính từ lúc rạch da cho đến khi khâu da kết thúc cuộc mổ.
 - Tai biến trong mổ: ghi nhận tổn thương tạng hay mạch máu không mong muốn trong quá trình phẫu thuật.
- **Kết quả sau mổ**
 - Thời gian trung tiện sau mổ: tính bằng ngày, được tính là số ngày sau mổ mà bệnh nhân bắt đầu có trung tiện trở lại. Ngày mổ được tính là ngày 0.
 - Thời gian nằm viện sau mổ: tính số ngày từ khi mổ đến khi xuất viện. Ngày mổ được tính là ngày 0.
 - Biến chứng sau mổ: chảy máu, xì miệng nối, bục mỗm tá tràng, tụ dịch ổ bụng, áp xe tồn lưu, nhiễm trùng vết mổ, tắc ruột sớm sau mổ, tắc ruột...
- **Mức độ sao chép gen GAS5**

- Đánh giá mức độ sao chép *GAS5* tại mô u và mô lành dạ dày.
- So sánh mức độ sao chép giữa mô lành và mô u dạ dày.
- Phân chia mức sao chép *GAS5* tại mô u thành 2 nhóm: nhóm có mức độ sao chép *GAS5* cao và nhóm có mức độ sao chép *GAS5* thấp (dựa trên giá trị trung vị được tính bằng thuật toán thống kê).

Xác định mức độ sao chép *GAS5* bằng phương pháp định lượng tương đối theo công thức $2^{-\Delta\Delta Ct}$ của Livak: $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_B - \Delta Ct_A$

$$\Delta Ct_B = Ct(GAS5_B) - Ct(GAPDH_B)$$

$$\Delta Ct_A = Ct(GAS5_A) - Ct(GAPDH_A)$$

Với: A là mô lành của dạ dày, B là mô u.

$Ct(GAS5_B)$ là chu kỳ ngưỡng của gen *GAS5* tại mô u.

$Ct(GAS5_A)$ là chu kỳ ngưỡng của gen *GAS5* tại mô lành.

$Ct(GAPDH_B)$ là chu kỳ ngưỡng của gen *GAPDH* tại mô u.

$Ct(GAPDH_A)$ là chu kỳ ngưỡng của gen *GAPDH* tại mô lành.

GAPDH là gen nội chuẩn, là gen luôn biểu hiện ổn định trong tất cả các mô, tế bào. Do đó thường được sử dụng gen này để so sánh đối chứng.

➤ ***Liên quan giữa mức độ sao chép *GAS5* với:***

- Các đặc điểm chung của bệnh nhân.
- Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- Các đặc điểm giải phẫu bệnh.
- Thời gian sống thêm của bệnh nhân sau mổ.

➤ ***Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ***

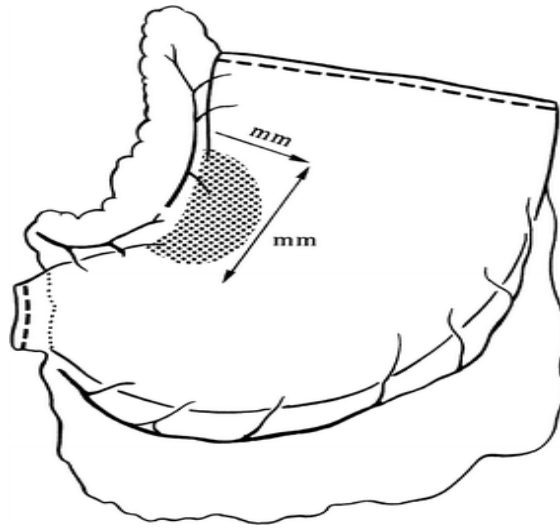
- Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ là số tháng tính từ thời điểm phẫu thuật đến lúc bệnh nhân tử vong hoặc đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Liên quan giữa thời gian sống thêm sau mổ với:
 - ✓ Các đặc điểm chung của bệnh nhân.

- ✓ Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- ✓ Các đặc điểm giải phẫu bệnh.
- ✓ Mức độ sao chép gen *GAS5*.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. Thông tin của bệnh nhân nghiên cứu được thu thập và ghi nhận theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục).

- Nghiên cứu, sử dụng tư liệu trong hồ sơ bệnh án, phỏng vấn bệnh nhân thu thập các thông tin: tuổi, giới, lý do vào viện, thời gian mắc bệnh, các triệu chứng khi vào viện.
- Thăm khám, đánh giá, ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- Tiến hành thực hiện và ghi nhận các xét nghiệm cận lâm sàng trước mổ: nội soi, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính.
- Thực hiện cắt bán phần hoặc toàn bộ dạ dày, nạo vét hạch. Trong mổ, đánh giá mức độ xâm lấn của u, ghi nhận có di căn xa hay không, tạng bị di căn. Sau đó cố định bệnh phẩm trong dung dịch formaline 10%, chuyển đến khoa giải phẫu bệnh.
- Tại khoa Giải phẫu bệnh, tiến hành phẫu tích bệnh phẩm, ghi nhận các đặc điểm đại thể, vi thể:
 - Vị trí u: 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới dạ dày, thâm nhiễm lan tỏa toàn bộ dạ dày.
 - Kích thước u: đo theo đường kính lớn nhất của thương tổn (**Hình 2.1**).



Hình 2.1. Đo kích thước u [21]

- Đánh giá mức độ xâm lấn của khối u vào thành dạ dày.
- Mô tả hình ảnh đại thể của tổn thương:
 Thể sùi (u có giới hạn rõ với niêm mạc xung quanh).
 Thể loét không thâm nhiễm (ổ loét có bờ rõ và nhô cao).
 Thể loét thâm nhiễm (ổ loét bờ nhô cao nhưng không rõ ranh giới).
 Thể thâm nhiễm lan tỏa (u giới hạn bờ không rõ, ổ loét thành dày, cứng, lan tỏa toàn bộ hay phần lớn dạ dày).



Hình 2.2. Hình ảnh đại thể UTDD, thể loét không thâm nhiễm
 (Bệnh nhân Ngô Sỹ Q, số hồ sơ 11309. Bệnh viện Việt Đức)

- Phẫu tích đếm số hạch nạo vét được.
 - Phẫu tích lấy mẫu mô khảo sát mô bệnh học và thực hiện quy trình realtime PCR để xác định mức độ sao chép *GAS5*. Mẫu mô bệnh: lấy tại vị trí khối u. Mẫu mô lành: lấy ở vị trí cách xa u > 5cm. Mẫu mô được ngâm trong formon 10%, cố định, chuyển đúc, vùi nén.
- Nhuộm HE, đọc kết quả dưới kính hiển vi quang học có độ phóng đại 10x40 lần, xác nhận thương tổn là ung thư biểu mô dạ dày. Tiến hành xếp loại thương tổn và phân loại giai đoạn TNM theo AJCC lần thứ 7 năm 2010, và phân loại mô bệnh học theo WHO 2010.
- Chuyển mẫu mô u và mô lành dạ dày đã được vùi nén đến trung tâm Gen- protein Đại học Y Hà Nội để thực hiện quy trình kỹ thuật realtime PCR, phân tích mức độ sao chép gen *GAS5*.

2.2.5. Quy trình kỹ thuật realtime PCR phân tích mức độ sao chép *GAS5*

2.2.5.1. Thiết bị và dụng cụ

- Tủ lạnh Sanyo 4°C, -20°C, -80°C.
- Pipet định mức và đầu côn tương ứng các loại 1000µl, 200µl, 100µl, 20µl, 10µl, 2.5µl.
- Ống Eppendorf 1.5 ml, 0.2 ml, ống Eppendorf 0.2ml nắp trong.
- Găng tay, khẩu trang, giấy thấm vô trùng.
- Bốc vô trùng Ascent Max.
- Cối, chày sứ vô trùng.
- Lưỡi lam, panh vô trùng.
- Cột lọc (bộ kit Rneasy Minikit QIAGEN).
- Khay đổ gel.
- Bình thủy tinh, cốc đong.
- Cân điện tử Mettler Toledo.
- Lò vi sóng Saiko.

- Máy li tâm để bàn Eppendorf Centrifuge 5424.
- Máy điện di Power station.
- Máy soi gel và chụp ảnh tự động UVP EC3 Imaging System.
- Máy đọc huỳnh quang.
- Máy đo OD NanoDrop 2000c.
- Máy PCR của hãng Eppendorf.
- Máy Realtime PCR Eppendorf Realplex4.

2.2.5.2. Hóa chất

- *Hóa chất tách chiết RNA*: sử dụng kit “RNeasy Minikit QIAGEN”, gồm:
 - β mercaptoethanol.
 - RLT
 - RW1
 - RPE (1 thể tích RPE và 4 thể tích cồn tuyệt đối).
 - Water free-RNAase. Bảo quản ở nhiệt độ 22-25°C.
- *Hóa chất tổng hợp cDNA*: sử dụng kit “qScript cDNA Synthesis”, gồm:
 - Nuclease-free water,
 - qScript Reaction Mix (5X): dung dịch đệm, Mg^{2+} , Oligo (dT), môi ngẫu nhiên và các dNTP.
 - qScript RT. Bảo quản ở nhiệt độ -20°C.
- *Hóa chất chạy PCR*, gồm:
 - Go Taq: dNTPs, Taq Polymerase, dung dịch đệm.
 - Nước cất 2 lần dH_2O
 - Primers: môi xuôi, môi ngược của gen *GAS5* và gen *GADPH*, theo trình tự:

<i>GAS5</i> xuôi	CCTGTGAGGTATGGTGCTGG
<i>GAS5</i> ngược	CTGTGTGCCAATGGCTTGAG
<i>GAPDH</i> xuôi	CTTCTTTTGCGTCGCCAGCCG
<i>GAPDH</i> ngược	CTTCCCGTTCTCAGCCTTGAC

➤ *Hóa chất chạy điện di:*

- Dung dịch đệm TBE (Tris Borate EDTA) 1X gồm: Tris base, boric acid và EDTA (pH 8.0). Khi sử dụng pha thành 10X.

- Agarose (dạng bột)

- Ethidium bromid

➤ *Hóa chất làm xét nghiệm Realtime PCR:*

- Dung dịch Master Mix: dNTPs, DNA Polymerase, dung dịch đệm, đầu dò SYBR Green.

- Primers: mỗi xuôi và mỗi ngược của gen *GAS5* và *GAPDH*.

- Nước cất

2.2.5.3. Thực hiện kỹ thuật qua các bước:

➤ *Loại Paraffin mẫu mô*

- Cắt mô thành các lát mỏng cho vào ống 1,5ml, cho vào thêm 500 μ L xylene, vortex 10 giây. Để yên trong 5 phút ở nhiệt độ 15°C-30°C.

- Thêm vào 500 μ L absolute ethanol, vortex trong 10 giây.

- Để yên trong 5 phút ở 15°C đến 30°C.

- Ly tâm 16,000 x g đến 20,000 x g trong 2 phút, đổ bỏ phần chất lỏng.

- Thêm vào 1ml absolute ethanol, vortex trong 10 giây.

- Ly tâm 16,000 x g đến 20,000 x g trong 2 phút, đổ bỏ phần chất lỏng.

- Nếu mô vẫn còn ngập trong chất lỏng, ly tâm 16,000 x g đến 20,000 x g trong 1 phút để loại bỏ hết phần chất lỏng.

- Mở nắp, làm khô 10 phút ở 56°C trong block nhiệt.

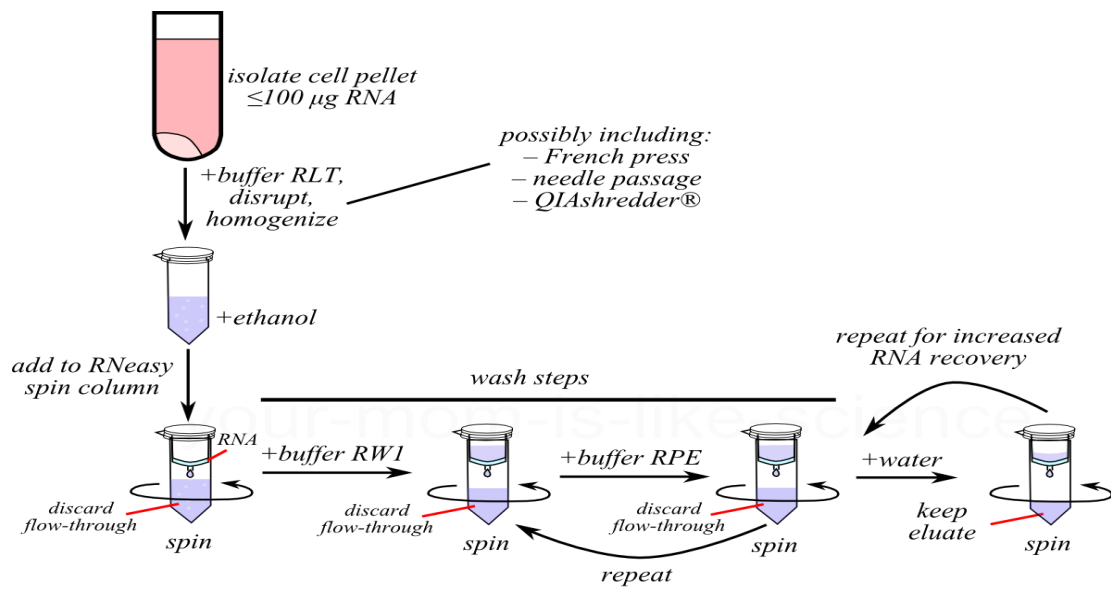
- Chuyển sang bước tách chiết RNA

➤ *Tách chiết RNA tổng số (Hình 2.3):*

Quy trình tách chiết RNA từ mô u và mô lành dạ dày được thực hiện theo kit Rneasy Minikit QIAGEN. Các bước tiến hành như sau:

- ✓ *Bước 1:* Chuẩn bị dung dịch: thêm đủ 4 thể tích cồn tuyệt đối vào 1 thể tích RPE, thêm 10 μ l β -ME vào 1ml RLT.
- ✓ *Bước 2:* lấy 30 mg mẫu mô dạ dày đã loại paraffin, nghiền nhỏ bằng cối
- ✓ *Bước 3:* thêm 500 μ l RLT vào mô đã nghiền nhỏ. Ly tâm 3 phút với tốc độ cao ở 4°C, hút dịch nổi bằng pipet, chuyển sang ống Eppendorf 1.5ml.
- ✓ *Bước 4:* thêm 1 thể tích cồn 70° và trộn đều.
- ✓ *Bước 5:* chuyển 700 μ l mẫu vào cột RNA 2ml, ly tâm 8000 vòng/phút trong 15 giây, ở 4°C; loại bỏ dịch chảy.
- ✓ *Bước 6:* thêm 700 μ l mẫu vào cột RNA, ly tâm 8000 vòng/phút trong 15 giây, ở 4°C; loại bỏ dịch chảy.
- ✓ *Bước 7:* thêm 500 μ l RPE vào cột, ly tâm 8000 vòng/phút trong 15 giây, ở 4°C; loại bỏ dịch chảy.
- ✓ *Bước 8:* Thêm 500 μ l RPE vào cột, ly tâm 8000 vòng/phút trong 2 phút, ở 4°C; loại bỏ dịch chảy.
- ✓ *Bước 9:* Đặt cột RNA vào ống Eppendorf 1,5ml. Thêm 50 μ l nước cất không có enzym thủy phân RNA vào cột, ly tâm 8000 vòng/phút trong 1 phút, ở 4°C. Dịch chảy ở ống Eppendorf chính là RNA tổng số. Có thể lặp lại bước này để thu được RNA có nồng độ cao hơn.

Tất cả các bước trong quá trình được thực hiện ở trên đá lạnh.



RNeasy® and QIAshredder® are trademarks of Qiagen.

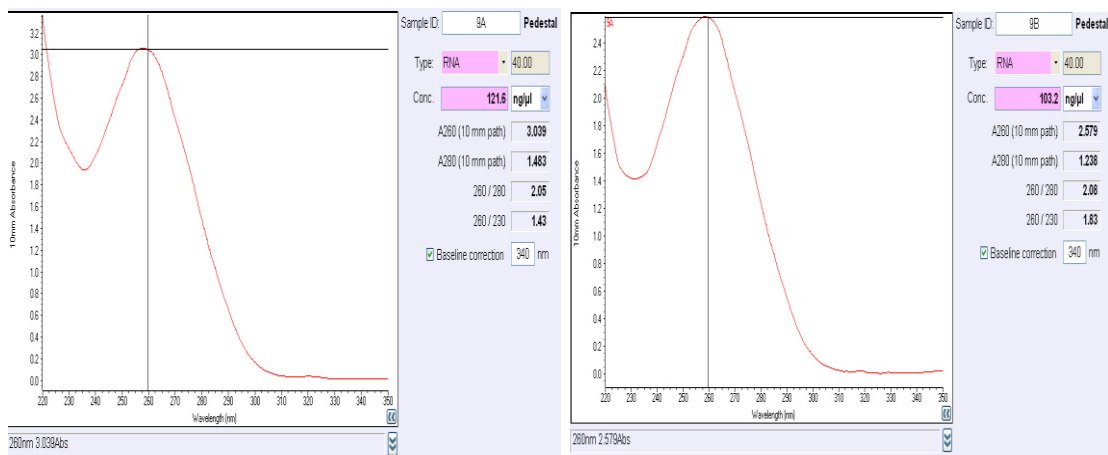
Hình 2.3. Quy trình tách chiết RNA

➤ Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của RNA sau tách chiết

Để kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của RNA sau tách chiết, chúng tôi sử dụng máy đo quang NanoDrop 2000c. Thực hiện qua các bước:

- Khởi động, chỉnh máy về chế độ đo OD của RNA (bước sóng 260 nm).
- Blank bằng dung dịch nước cất.
- Lau sạch cuvet, nhỏ 1µl RNA vào cuvet và khởi động máy chạy.

Kết quả được minh họa bên dưới (**Hình 2.4.**):



Hình 2.4. Đồ thị kết quả đo OD của cặp mẫu số 9

Hình ảnh đo OD của các mẫu cho thấy sản phẩm tách chiết hấp thụ ở bước sóng cực đại là 260 nm, tương đương với các sản phẩm acid nucleic. Nồng độ RNA các mẫu RNA được tách chiết từ mẫu mô ung thư và mô lành của bệnh nhân có nồng độ > 30 ng/μl, độ tinh sạch gần bằng 2. Nồng độ và độ tinh sạch như vậy là đủ điều kiện để tổng hợp cDNA, PCR và realtime PCR.

➤ **Tổng hợp cDNA**

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng qScript cDNA Synthesis Kit của Quanta Biosciences, thực hiện qua các bước:

- Rã đông và trộn đều hóa chất trước khi sử dụng.
- Trộn dung dịch vào ống Eppendorf 0.2ml trên đá lạnh.

Dung dịch gồm (**Bảng 2.1**):

Bảng 2.1. Tỷ lệ mix trong tổng hợp cDNA

Nguyên liệu	Định lượng
RNA (10pg - 1μg)	2μl
Nước	13μl
qScript Reaction Mix (5X)	4μl
qScript RT	1μl
Tổng	20μl

- Lắc trộn đều và li tâm nhanh 10 giây.

- Đặt ống Eppendorf vào chu trình nhiệt của máy PCR như sau:

1 vòng ở 22°C kéo dài 5 phút, 1 vòng ở 42°C kéo dài 30 phút, 1 vòng ở 85°C kéo dài 5 phút. Giữ 15°C. cDNA sau khi tổng hợp bảo quản ở -20°C.

➤ **Quy trình kỹ thuật PCR**

Thực hiện quy trình kỹ thuật PCR khuếch đại đoạn gen *GAS5* và *GAPDH* với mục đích xác định nhiệt độ gắn mỗi đặc hiệu của gen *GAS5* và *GAPDH*. Chúng tôi thử nghiệm nhiệt độ gắn mỗi từ 55°C đến 59°C trên máy PCR Eppendorf. Kết quả tại 59°C là tối ưu cho cả cặp mỗi *GAS5* và *GAPDH*. Tỷ lệ

pha của phản ứng PCR như sau (**Bảng 2.2**):

Bảng 2.2. Tỷ lệ mix trong ống PCR

Nguyên liệu	Định lượng
Go Taq	8 μ l
cDNA	3 μ l
Mồi xuôi	0,5 μ l
Mồi ngược	0,5 μ l
Nước	4 μ l
Tổng	16μl

Đặt ống Eppendorf vào chu trình nhiệt như sau:

95°C trong 2 phút

Biến tính: 95°C trong 30 giây

Gắn mồi: 55°C-60°C trong 30 giây

Kéo dài: 72°C trong 30 giây

72°C trong 2 phút

Giữ 15°C.

} lặp lại 35 chu kỳ

➤ **Kiểm tra kết quả PCR**

✓ *Đổ gel agarose*: Nồng độ gel cần đổ là 1.2- 1.5% do chiều dài đoạn gen *GAS5* cần khuếch đại là 137 bp, và gen *GAPDH* là 307 bp. Hòa tan 0.375g agarose bởi 25ml TBE 10X, đun sôi trong lò vi sóng trong thời gian 1'30", rửa nước làm mát, sau đó đổ ra khuôn và để 30- 45 phút để thạch đông lại.

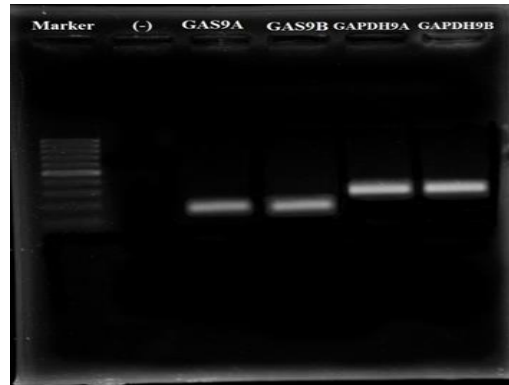
✓ *Điện di kiểm tra*: Bản gel sau khi được đông lại thì chuyển vào máy điện di có chứa sẵn dung dịch TBE 10X, xoay hướng giếng về phía cực âm của nguồn điện.

Tiến hành các bước:

- Tra 3 μ l sản phẩm PCR vào lần lượt các giếng; bật máy điện di, cài đặt thời gian 30 phút, hiệu điện thế 120V, cường độ dòng điện 2A.

- Sau khi điện di xong, nhuộm Lithium Bromid 3 phút; rửa sạch Lithium bằng nước, chuyển sang máy chụp UV.

- Điều chỉnh chế độ (độ sáng, độ sắc nét) phù hợp; Bật đèn UV, chụp hình sau đó tắt UV ngay. Kết quả điện di được minh họa bên dưới (**Hình 2.5**):



Hình 2.5. Hình ảnh điện di của sản phẩm PCR ở 59°C

Ở giếng marker vạch lên đều, rõ ràng. Giếng 2 là giếng chứng âm không có vạch lên. Giếng 3,4 chứa các đoạn môi GAS5 lên 1 vạch duy nhất có chiều dài vào khoảng 137 pb, sáng rõ. Giếng 5, 6 chứa môi GAPDH lên 1 vạch duy nhất có chiều dài khoảng 307 bp, sáng rõ.

➤ **Quy trình kỹ thuật Realtime PCR**

Pha dung dịch chạy Realtime PCR vào ống Eppendorf 0.2ml nắp trong, trên đá lạnh. Sử dụng cặp môi xuôi và môi ngược của gen GAS5 hoặc gen nội chuẩn GAPDH. Tỷ lệ mix như sau:

Bảng 2.3. Tỷ lệ mix trong Realtime PCR

Nguyên liệu	Định lượng
Master mix	8µl
cDNA	3µl
Môi xuôi	0,5µl
Môi ngược	0,5µl
Nước cất	4µl
Tổng	16µl

- Đặt ống Eppendorf vào chu trình nhiệt của máy Realtime PCR:

95°C trong 2 phút

Biến tính: 95°C trong 30 giây

Gắn môi: 59°C trong 30 giây

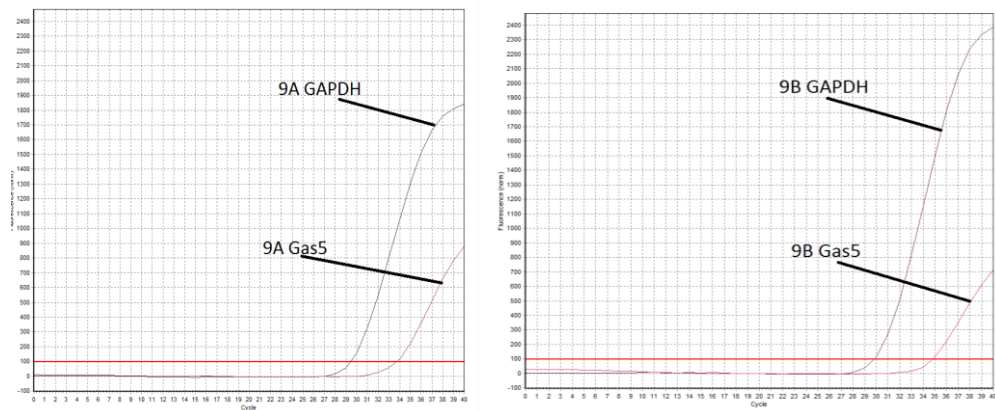
lặp lại 40 chu kỳ

Kéo dài: 72°C trong 30 giây

72°C trong 2 phút

Giữ 15°C

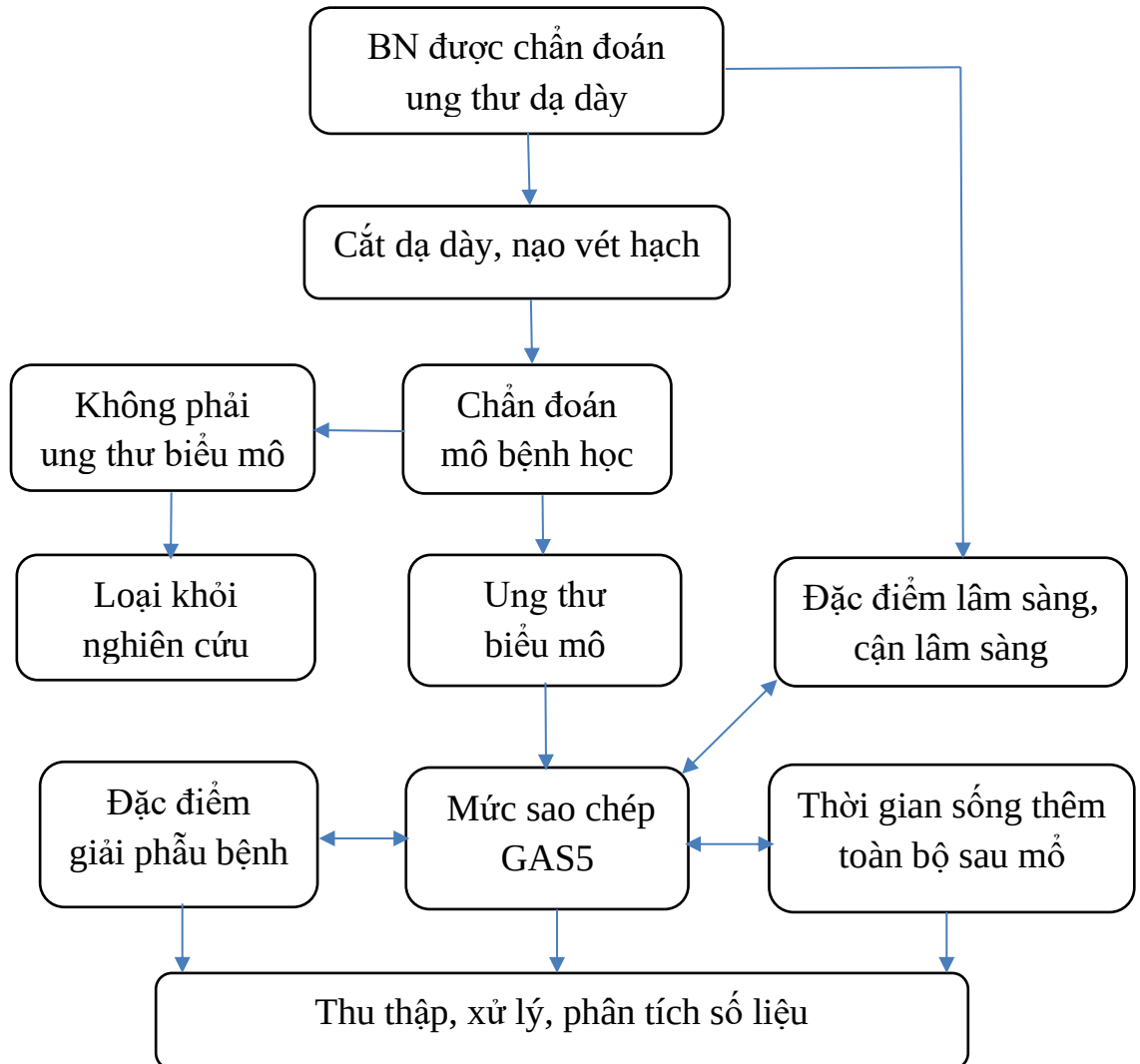
Kết quả realtime PCR được minh họa bên dưới (**Hình 2.6**)



Hình 2.6. Kết quả Realtime PCR của GAS5 và GAPDH (Mẫu 9A, 9B)

2.2.6. Phương pháp thu thập số liệu

2.2.6.1. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Quy trình nghiên cứu

2.2.6.2. Xử lý số liệu

- Các biến số được thu thập theo bệnh án mẫu và được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.
- Các thông tin, dữ liệu được mã hóa, kiểm định bằng test thống kê.
- Biến số định tính được trình bày dưới dạng tần suất hay tỷ lệ. Tương quan giữa các biến số được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).
- Biến số định lượng được trình bày dưới dạng giá trị TB $\pm$ độ lệch chuẩn. Sử dụng phép kiểm T- student so sánh TB hai nhóm biến số định lượng.
- Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ được tính theo phương pháp Kaplan-Meier. Tương quan giữa các biến số được kiểm định bằng phép kiểm Log rank. Các biến số có liên quan khi phân tích đơn biến sẽ được phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.
- Chúng tôi chọn ngưỡng sai lầm $\alpha = 0,05$ trong các trường hợp so sánh và ước lượng. Giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được sự đồng ý phê duyệt của Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội.
- Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi người bệnh có đủ điều kiện, tiêu chí tham gia nghiên cứu. Thực hiện đảm bảo quyền “Người bệnh tự nguyện đồng ý tham gia”. Người bệnh có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu không đồng ý tham gia tiếp.
- Các thông tin trong bệnh án của bệnh nhân hoàn toàn được bảo mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.
- Khách quan trung thực trong việc thu thập và xử lý số liệu.
- Kết quả của nghiên cứu phục vụ điều trị, chăm sóc sức khỏe nhân dân.

CHƯƠNG 3

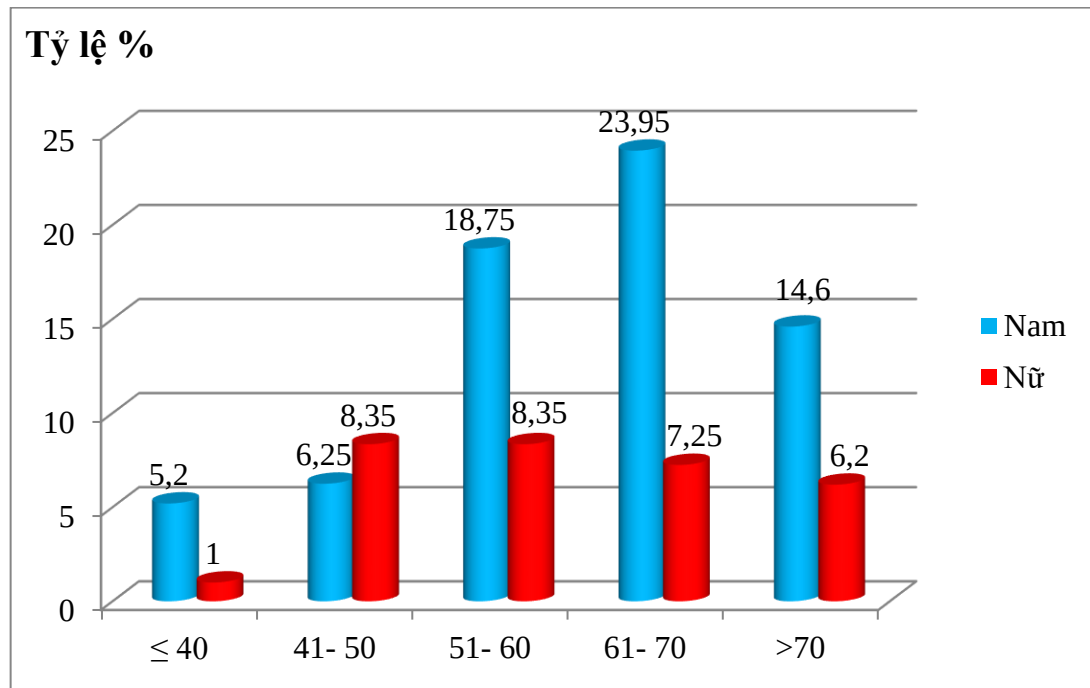
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2019, chúng tôi đã phẫu thuật, phân tích mô bệnh học và thực hiện quy trình Realtime PCR để xác định mức sao chép gen *GAS5* cho 96 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày tại các bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Đại học Y Hà Nội, bệnh viện Việt Đức và trung tâm nghiên cứu Gen- Protein Đại học Y Hà Nội theo đúng tiêu chuẩn nghiên cứu đề ra. Sau đây là kết quả thu được:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG BỆNH NHÂN

3.1.1. Tuổi và giới

- Nghiên cứu có 96 bệnh nhân tham gia, trong đó có 66 nam (68,8%) và 30 nữ (31,2%). Tỷ lệ nam/ nữ là 2,2 /1.
- Tuổi trung bình là $59,73 \pm 12,02$ tuổi (22- 87 tuổi). Nhóm tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 51- 70 tuổi chiếm 58,3%.
- Ung thư dạ dày ít gặp ở độ tuổi dưới 40 (**Biểu đồ 3.1**).
- Có sự khác biệt về giới tính và nhóm tuổi ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính

3.1.2. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Phần lớn bệnh nhân (69,8%) có thể trạng trung bình, thể trạng gầy chiếm 30,2%. Không có bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

3.2.1. Thời gian mắc bệnh

Bảng 3.1. Thời gian mắc bệnh

Thời gian (tháng)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
≤ 3	50	52,1
3- ≤ 6	21	21,9
6- ≤ 12	16	16,7
>12	9	9,4
Tổng	96	100

Nhận xét:

Hầu hết bệnh nhân (81,6%) phát hiện bệnh trong vòng 3 tháng từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên, 9 bệnh nhân (9,4%) được phát hiện sau một năm.

3.2.2. Các bệnh lý nội khoa kèm theo

Bảng 3.2. Các bệnh nội khoa kèm theo

Bệnh nội khoa kèm theo	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bệnh tim mạch	5	5,2
Bệnh hô hấp	1	1
Bệnh nội tiết	3	3,1
≥ 2 bệnh kèm theo	3	3,1
Tổng cộng	12	12,5

Nhận xét: 12,5% bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch, hô hấp, nội tiết hoặc nhiều bệnh phối hợp.

3.2.3. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.3. Xuất độ các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đau bụng	89	92,7
Đầy bụng, khó tiêu	29	30,2
Nôn ói	28	29,2
Sụt cân	39	40,6
Chảy máu tiêu hóa	23	24
U bụng	1	1
Dấu hiệu hẹp môn vị	12	12,5
Không triệu chứng	1	1

Nhận xét:

Đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất, tiếp đến là sụt cân, đầy bụng, khó tiêu và chảy máu tiêu hóa. 12 bệnh nhân hẹp môn vị (12,5%), 1 bệnh nhân không có triệu chứng, chỉ phát hiện tình cờ qua nội soi dạ dày.

3.2.4. Chất chỉ điểm khối u

Bảng 3.4. Chất chỉ điểm khối u

Chất chỉ điểm khối u		n= 81	Tỷ lệ %
CEA	Bình thường $\leq 5,0$ ng/ml	62	64,5
	Tăng $> 5,0$ ng/ml	19	19,8
CA19-9	Bình thường ≤ 37 U/ml	59	61,4
	Tăng > 37 U/ml	22	22,9
CA72-4	Bình thường ≤ 10 U/ml	46	47,9
	Tăng > 10 U/ml	35	36,4

Nhận xét:

Có 19 bệnh nhân (19,8%) tăng nồng độ CEA > 5 ng/ml. CA 19-9 tăng 22 bệnh nhân (22,9%) và CA 72-4 tăng 35 bệnh nhân (36,4 %).

3.2.5. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày

Bảng 3.5. Hình ảnh đại thể tổn thương dạ dày trên nội soi

Đặc điểm tổn thương	n= 89	Tỷ lệ %
Thẻ sùi	18	18,8
Thẻ loét không thâm nhiễm	39	40,6
Thẻ loét thâm nhiễm	26	27,1
Thẻ thâm nhiễm lan tỏa	6	6,2
Tổng	89	92,7

Nhận xét: Loét không thâm nhiễm chiếm tỷ lệ cao nhất (40,6%), tiếp theo là loét thâm nhiễm 27,1%, thẻ sùi 18,8%, thẻ thâm nhiễm lan tỏa 6,2%.

3.2.6. Đặc điểm tổn thương trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng

Bảng 3.6. Tổn thương dạ dày trên chụp cắt lớp vi tính

Đặc điểm tổn thương	n= 53	Tỷ lệ %
Dày thành dạ dày	21	21,8
Dày thành dạ dày & hạch	29	30,2
Không phát hiện tổn thương	03	3,2
Tổng	53	55,2

Nhận xét: Có 53/96 trường hợp chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, chiếm 55,2%. Khả năng phát hiện thương tổn trên cắt lớp vi tính là 50/53 trường hợp (94,3%).

3.3. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH SAU MỔ

3.3.1. Vị trí và kích thước u

Bảng 3.7. Vị trí và kích thước u

	Số bệnh nhân (n=96)	Tỷ lệ %
Vị trí u		
1/3 trên	10	10,4
1/3 giữa	22	22,9
1/3 dưới	59	61,5
Thâm nhiễm toàn bộ dạ dày	5	5,2
Kích thước u		
< 5cm	46	47,9
≥ 5cm	50	52,1

Nhận xét: 1/3 dưới là vị trí thương tổn thường gặp nhất, 5 trường hợp (5,2%) thâm nhiễm toàn bộ dạ dày. Kích thước trung bình của khối u là: $4,5 \pm 3\text{cm}$. 47,9% trường hợp u < 5 cm và 52,1% trường hợp u ≥ 5 cm.

3.3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 3.8. Phân loại mô bệnh học theo WHO 2010

Đặc điểm mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể ống nhỏ	63	65,6
Thể nhày	4	4,2
Thể nhú	2	2,1
Thể tế bào nhẵn	25	26
Thể hỗn hợp	1	1
Khác	1	1
Tổng	96	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất (65,6%), tiếp theo là thể tế bào nhân (26%). Thở nhầy, thể nhú và các thể còn lại hiếm gặp.

3.3.3. Độ biệt hóa

Bảng 3.9. Độ biệt hóa

Độ biệt hóa	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Cao	4	4,2
Vừa	25	26
Kém	67	69,8
Tổng	96	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa kém chiếm đa số (69,8%), biệt hóa vừa gặp 25 trường hợp (26%), chỉ gặp 4,2% ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao.

3.3.4. Giai đoạn bệnh (theo phân loại UICC năm 2010)

3.3.4.1. Mức độ xâm lấn u

Bảng 3.10. Mức độ xâm lấn u

Mức xâm lấn u	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
T1a	1	1,1
T1b	6	6,2
T2	10	10,5
T3	39	40,5
T4a	34	35,5
T4b	6	6,2
Tổng	96	100

Nhận xét: Bệnh nhân đến viện hầu hết đều đã ở giai đoạn tiến triển, 40 bệnh nhân (41,7%) có thương tổn đã xâm lấn tới thanh mạc hoặc xuyên thanh mạc ra các tổ chức lân cận, chỉ có 7 bệnh nhân (7,3%) ở giai đoạn sớm.

3.3.4.2. Di căn hạch, di căn xa

Bảng 3.11. Di căn hạch và di căn xa

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
N		
N0	34	35,4
N1	19	19,8
N2	25	26
N3a	11	11,5
N3b	7	7,3
M		
M0	91	94,8
M1	5	5,2

Nhận xét:

- 62 bệnh nhân có di căn hạch (64,6%), đặc biệt có 1 bệnh nhân di căn 25/ 25 hạch nạo vét được. Bệnh nhân này đã tử vong sau phẫu thuật 2 tháng.

- 5 trường hợp di căn xa: 3 di căn gan, 1 di căn phúc mạc, 1 di căn tụy. Trong đó 4 trường hợp đã tử vong.

3.3.4.3. Giai đoạn bệnh TNM

Bảng 3.12. Tỷ lệ giai đoạn TNM

Giai đoạn TNM	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
IA	7	7,3
IB	7	7,3
IIA	10	10,4
IIB	25	26
IIIA	18	18,8
IIIB	16	16,7
IIIC	8	8,3
IV	5	5,2
Tổng	96	100

Nhận xét: 82/96 bệnh nhân (85,4%) được phẫu thuật khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, trong đó hơn 50% bệnh nhân đã ở giai đoạn III và IV.

3.4. KẾT QUẢ TRONG MỔ

3.4.1. Phương pháp mổ

Bảng 3.13. Tỷ lệ các phương pháp mổ

Phương pháp mổ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Kỹ thuật mổ		
Mổ mở	91	94,8
Mổ nội soi	5	5,2
Phương pháp mổ		
Cắt bán phần dưới	75	78,1
Cắt toàn bộ dạ dày	21	21,9
Kiểu miệng nối		
Pean	11	11,5
Finsterer	26	27,1
Polya	37	38,5
Roux- en Y	22	22,9

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân được mổ mở và cắt bán phần dưới dạ dày (78,1%). Phục hồi lưu thông tiêu hóa theo kiểu Polya 38,5%, Finsterer 27,1%, Roux-en -Y 22,9%. Thời gian mổ trung bình $204,5 \pm 34,5$ phút.

3.4.2. Tai biến trong mổ

Một trường hợp tai biến chảy máu trong mổ. chiếm tỷ lệ 1,04%. Trường hợp này được chỉ định phẫu thuật cắt dạ dày ngả nội soi, chảy máu trong khi thực hiện nạo vét hạch, bệnh được chuyển mổ mở.

3.4.3. Số hạch lympho nạo vét được trong mổ

Bảng 3.14. Tỷ lệ mức độ nạo hạch

Mức độ nạo hạch	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< D2	8	8,3
D2	70	72,9
D2+	18	18,8
Tổng	96	100

Nhận xét:

- Tổng số hạch nạo được trên 96 bệnh nhân là 1142 hạch, trung bình $11,9 \pm 10,1$ hạch.
- Tổng số hạch di căn là 366, trung bình $3,81 \pm 5,48$ hạch.
- Di căn ít nhất là 1 hạch và nhiều nhất là 25 hạch.
- Mức độ nạo hạch chủ yếu là nạo hạch D2 chiếm 72,9%.

3.4.4. Tỷ lệ hạch di căn/ tổng số hạch nạo được

Bảng 3.15. Tỷ lệ hạch di căn/ hạch nạo được

Tỷ lệ hạch di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không có hạch di căn	34	35,4
Di căn < 20%	15	15,6
Di căn > 20%	47	49
Tổng	96	100

Nhận xét:

- 34 bệnh nhân không có di căn hạch (35,4%).
- 62 bệnh nhân có di căn hạch (64,6%). Trong đó 47 bệnh nhân có tỷ lệ số hạch di căn/tổng số hạch nạo được > 20%.

3.5. KẾT QUẢ SAU MỔ

3.5.1. Thời gian trung tiện, thời gian nằm viện sau mổ

- Thời gian trung tiện trung bình sau mổ là $3,1 \pm 0,8$ ngày.
- Thời gian nằm viện trung bình sau mổ là $8,46 \pm 1,9$ ngày. Thời gian nằm viện sau mổ ngắn nhất là 6 ngày và dài nhất là 14 ngày.

3.5.2. Biến chứng sau mổ

Bảng 3.16. Biến chứng sau mổ

Biến chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng vết mổ	5	5,2
Tắc ruột sớm	1	1,0
Viêm tụy cấp	2	2,1
Áp xe tồn dư	2	2,1
Viêm phổi	5	5,2
Tổng	15	15,6

Nhận xét: Một trường hợp tắc ruột sớm ngày thứ 9 sau mổ, phẫu thuật cấp cứu phát hiện dính quai đến lên đại tràng ngang gây tắc ruột, được nối quai đến với quai đi kiểu Brown, bệnh ổn định, tiếp tục hóa trị, xuất viện.

Các biến chứng khác điều trị nội khoa bệnh nhân ổn định không cần can thiệp phẫu thuật. Không có tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ.

3.6. MỨC ĐỘ SAO CHÉP GAS5 VÀ CÁC MỐI LIÊN QUAN

3.6.1. Mức độ sao chép GAS5

Bảng 3.17. Mức độ sao chép GAS5

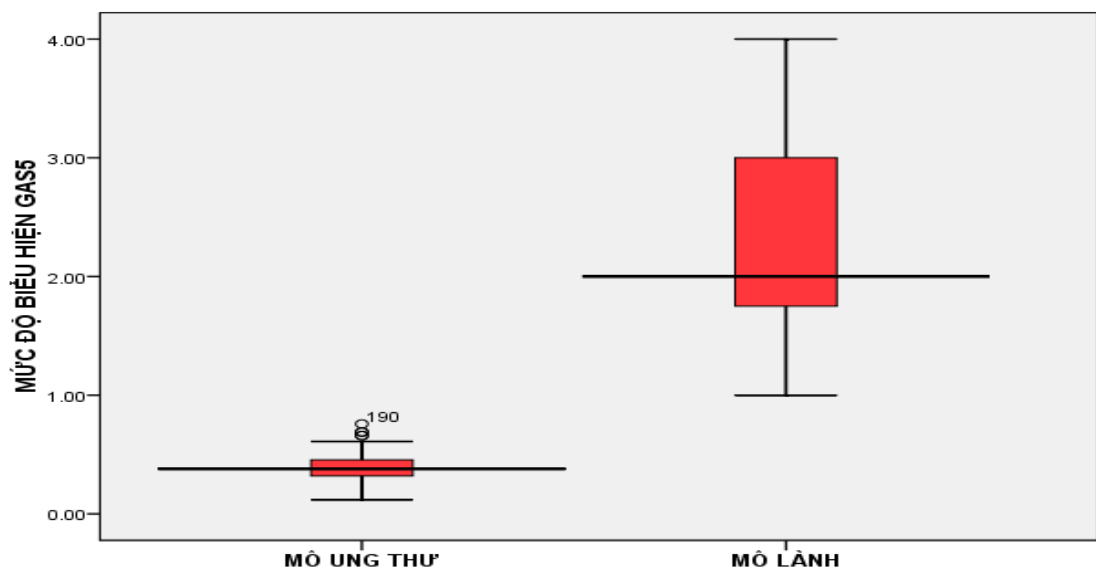
GAS5	Trung bình	Trung vị	p
Mô u	$0,38 \pm 0,13$	0,43	0,001
Mô lành	$2,19 \pm 0,77$	2	

Nhận xét:

- Mức sao chép trung bình GAS5 tại mô lành = $2,19 \pm 0,77$ (1- 4).
- Giá trị trung vị GAS5 tại mô lành = 2.
- Mức sao chép trung bình GAS5 tại mô u = $0,38 \pm 0,13$ (0,12- 0,76).
- Giá trị trung vị tại mô u = 0,43.
- Mức sao chép GAS5 tại mô u là thấp hơn có ý nghĩa so với mô lành ($p=0,001$) (**Biểu đồ 3.2**)

Giá trị trung vị của mức sao chép GAS5 tại mô u được chọn làm điểm cắt (cut off), chia 96 bệnh nhân ung thư dạ dày trong nghiên cứu thành 2 nhóm:

- Nhóm có mức sao chép GAS5 cao $\geq 0,43$ gồm 50 bệnh nhân.
- Nhóm có mức sao chép GAS5 thấp $< 0,43$ gồm 46 bệnh nhân.



Biểu đồ 3.2. Mức độ sao chép GAS5 tại mô lành và mô u

3.6.2. Liên quan với các đặc điểm dịch tễ

Bảng 3.18. Liên quan với các đặc điểm dịch tễ

Đặc điểm chung	Mức độ sao chép GAS5		p
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
Nhóm tuổi			0,22
≤ 40	3	3	
41- 50	7	7	
51- 60	10	16	
61- 70	12	18	
≥ 71	14	6	
Giới			0,08
Nam	28	38	
Nữ	18	12	
BMI			0,001
Gầy	26	3	
Trung bình	20	47	
Thời gian mắc bệnh			0,33
< 3 tháng	24	26	
3- 6 tháng	7	14	
6- ≤ 12 tháng	10	6	
>12 tháng	5	4	

Nhận xét:

Mức sao chép của GAS5 liên quan có ý nghĩa với chỉ số khối cơ thể BMI nhưng không liên quan với các đặc điểm tuổi, giới và thời gian mắc bệnh.

3.6.3. Liên quan với vị trí và kích thước khối u

Bảng 3.19. Liên quan với vị trí và kích thước u

Vị trí u	Mức độ sao chép GAS5		P
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
Vị trí			0,57
1/3 trên	6	4	
1/3 giữa	12	10	
1/3 dưới	25	34	
Toàn bộ dạ dày	3	2	
Kích thước u			0,001
< 5cm	11	35	
≥ 5cm	35	15	

Nhận xét: Vị trí u không liên quan với mức độ sao chép GAS5. Mức độ sao chép GAS5 thấp rõ rệt ở nhóm bệnh nhân UTDD có kích thước khối u trên 5cm so với nhóm có kích thước khối u < 5cm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.6.4. Liên quan với mức độ biệt hóa

Bảng 3.20. Liên quan giữa GAS5 với mức độ biệt hóa

Độ biệt hóa	Mức độ sao chép GAS5		P
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
Cao	1	3	0,64
Vừa	12	13	
Kém	33	34	
Tổng	46	50	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa mức độ sao chép GAS5 với độ biệt hóa của ung thư dạ dày.

3.6.5. Liên quan với đặc điểm vi thể

Bảng 3.21. Liên quan với đặc điểm vi thể

Đặc điểm vi thể	Mức độ sao chép GAS5		p
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
Thể nhú	0	2	0,42
Thể ống nhỏ	31	32	
Thể nhày	1	3	
Thể tế bào nhẵn	13	12	
Thể hỗn hợp	0	1	
UTBM khác	1	0	
Tổng	46	50	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa mức độ sao chép của GAS5 với đặc điểm vi thể của ung thư dạ dày.

3.6.6. Liên quan với mức độ xâm lấn u và di căn hạch

Bảng 3.22. Liên quan với xâm lấn u và di căn hạch

	Mức độ sao chép GAS5		P
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
Mức xâm lấn u			0,012
T1a	0	1	
T1b	1	5	
T2	1	9	
T3	18	21	
T4a	21	13	
T4b	5	1	
Di căn hạch			0,03
N0	10	24	
N1	10	9	
N2	14	11	
N3a	9	2	
N3b	3	4	

Nhận xét:

Có mối liên quan ý nghĩa giữa mức độ sao chép GAS5 với mức độ xâm lấn của khối u ($p = 0,012$) và mức độ di căn hạch ($p = 0,03$).

Bệnh nhân có mức độ xâm lấn của khối u càng nặng và di căn hạch càng nhiều thì mức sao chép GAS5 càng thấp.

3.6.7. Liên quan với tỷ lệ di căn hạch và di căn xa

Bảng 3.23. Liên quan với tỷ lệ di căn hạch và di căn xa

Đặc điểm	Mức độ sao chép GAS5		p
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
Di căn hạch			0,006
Có di căn hạch	36	26	
Không di căn hạch	10	24	
Tỷ lệ di căn hạch			0,027
Không di căn	10	24	
Dưới 20%	9	6	
Trên 20%	27	20	
Di căn xa			0,15
Có di căn xa	4	1	
Không di căn xa	42	49	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa mức độ sao chép GAS5 với tình trạng di căn hạch ($p= 0,006$) và tỷ lệ hạch di căn ($p= 0,027$).

3.6.8. Liên quan với giai đoạn TNM

Bảng 3.24. Liên quan giữa GAS5 với giai đoạn TNM

Giai đoạn TNM	Mức độ sao chép GAS5		P
	Thấp (n= 46)	Cao (n= 50)	
IA	1	6	0,017
IB	0	7	
IIA	3	7	
IIB	12	13	
IIIA	11	7	
IIIB	11	5	
IIIC	4	4	
IV	4	1	
Tổng	46	50	

Nhận xét: Có liên quan giữa mức độ sao chép của GAS5 với giai đoạn TNM của ung thư dạ dày.

3.7. THỜI GIAN SỐNG THÊM SAU MỔ

Tính đến ngày 30 tháng 6 năm 2019 (thời điểm kết thúc nghiên cứu), các bệnh nhân được theo dõi sau phẫu thuật từ 36 đến 42 tháng.

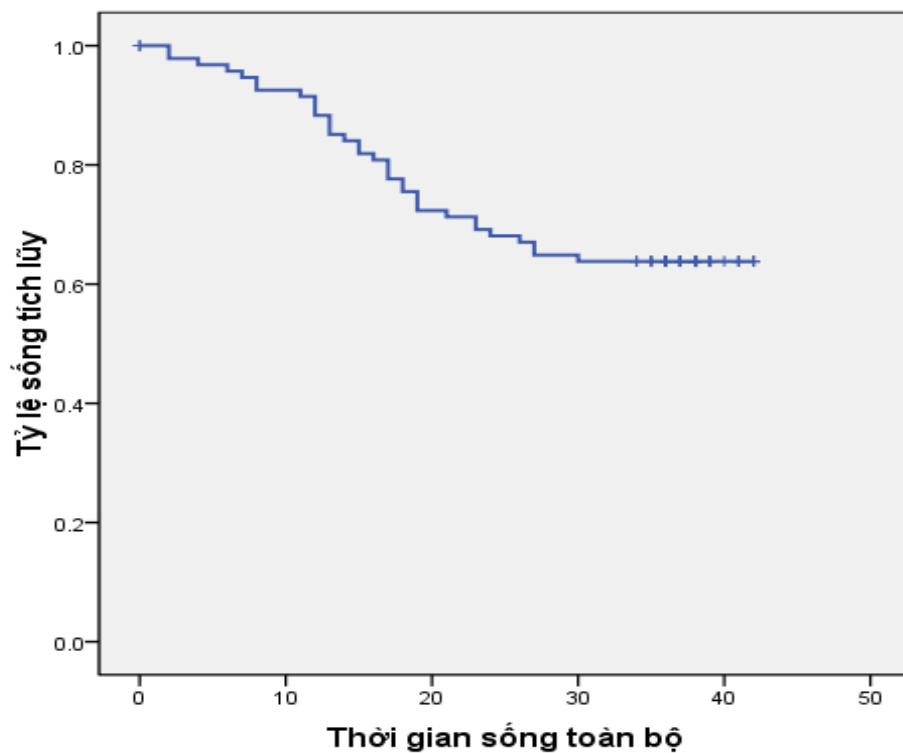
Theo dõi được 94 bệnh nhân (97,9%), trong đó 34 trường hợp tử vong (35,4%), 60 bệnh nhân (62,5%) còn sống và 2 trường hợp (2,1%) không liên lạc được.

3.7.1. Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình sau mổ là $32,4 \pm 1,38$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 42 tháng lần lượt là: 95,7%, 88,3%, 68,1%, và 63,8% (**Bảng 3.25; Biểu đồ 3.3**).

Bảng 3.25. Sống thêm toàn bộ theo tháng

Sống thêm theo Kaplan- Meier	06 tháng	12 tháng	24 tháng	36 tháng	42 tháng
Số chết tích lũy	4	11	30	34	34
Xác suất sống thêm toàn bộ tích lũy (%)	95,7%	88,3%	68,1%	63,8%	63,8%
Sống thêm trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (tháng)	32,4 $\pm$ 1,38				

**Biểu đồ 3.3. Xác suất sống thêm toàn bộ theo Kaplan- Meier**

3.7.3. Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ

3.7.3.1. Sống thêm với các đặc điểm dịch tễ

Bảng 3.26. Sống thêm với đặc điểm dịch tễ

Đặc điểm chung	N	Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	P
Nhóm tuổi			0,121
≤ 40	6	27,67 ± 6,16	
41- 50	14	31,23 ± 3,96	
51- 60	26	34,84 ± 2,52	
61- 70	30	34,13 ± 2,32	
≥ 71	20	26,85 ± 2,41	
Giới			0,254
Nam	66	33,64 ± 1,58	
Nữ	30	29,83 ± 2,67	
Chỉ số khối cơ thể			0,001
Gầy	29	17,89 ± 2,43	
Trung bình	67	38,28 ± 1,38	
Thời gian mắc bệnh			0,131
< 3 tháng	50	32,08 ± 1,98	
3- 6 tháng	21	35,38 ± 2,61	
6- 12 tháng	16	26,33 ± 3,39	
>12 tháng	9	36,88 ± 3,28	

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân UTDD không liên quan với các đặc điểm dịch tễ: giới tính, nhóm tuổi, thời gian mắc bệnh.

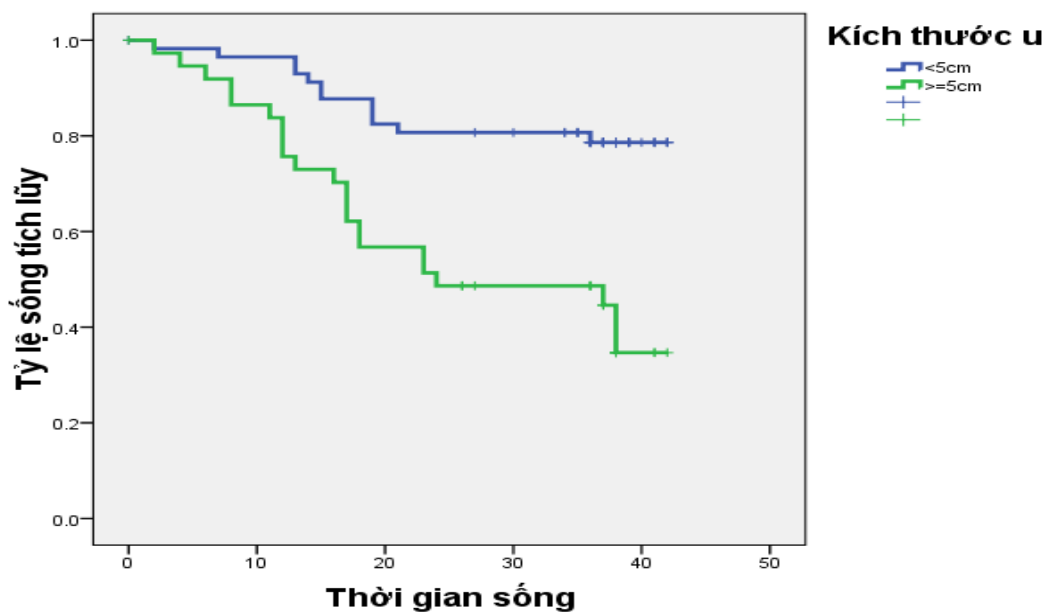
BMI liên quan với thời gian sống thêm sau mổ: những bệnh nhân có thể trạng gầy sống thêm sau mổ chỉ khoảng 18 tháng trong khi các bệnh nhân có thể trạng trung bình có thời gian sống thêm sau mổ là 38 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

3.7.2.2. Sống thêm với các đặc điểm vị trí u, kích thước u

Bảng 3.27. Sống thêm với vị trí và kích thước u

Đặc điểm	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Vị trí u			0,419
1/3 trên	10	$36,67 \pm 3,01$	
1/3 giữa	22	$31,04 \pm 2,97$	
1/3 dưới	59	$32,77 \pm 1,75$	
Toàn bộ dạ dày	5	$23,8 \pm 5,23$	
Kích thước u			0,001
< 5 cm	46	$40,87 \pm 0,78$	
≥ 5 cm	50	$24,33 \pm 1,99$	

Nhận xét: Thời gian sống thêm sau mổ không liên quan với vị trí u ($p=0,419$), nhưng có liên quan ý nghĩa với kích thước khối u ($p=0,001$) (**Biểu đồ 3.4**).



Biểu đồ 3.4. Xác suất sống thêm toàn bộ theo kích thước u

3.7.2.3. Sống thêm với hình ảnh đại thể và độ biệt hóa

Bảng 3.28. Sống thêm với hình ảnh đại thể và độ biệt hóa

Đặc điểm	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Độ biệt hóa			0,82
Cao	4	31,25 ± 5,84	
Vừa	25	34,12 ± 2,44	
Kém	67	31,70 ± 1,70	
Hình ảnh đại thể			
Thể sùi	18	36,06 ± 2,25	0,063
Thể loét không xâm lấn	39	33,78 ± 2,05	
Thể loét xâm lấn	26	28,46 ± 2,82	
Thể thâm nhiễm	6	21,00 ± 4,39	

Nhận xét:

Thời gian sống thêm sau mổ không liên quan với độ biệt hóa ($p=0,82$). và hình ảnh đại thể qua nội soi dạ dày ($p=0,063$).

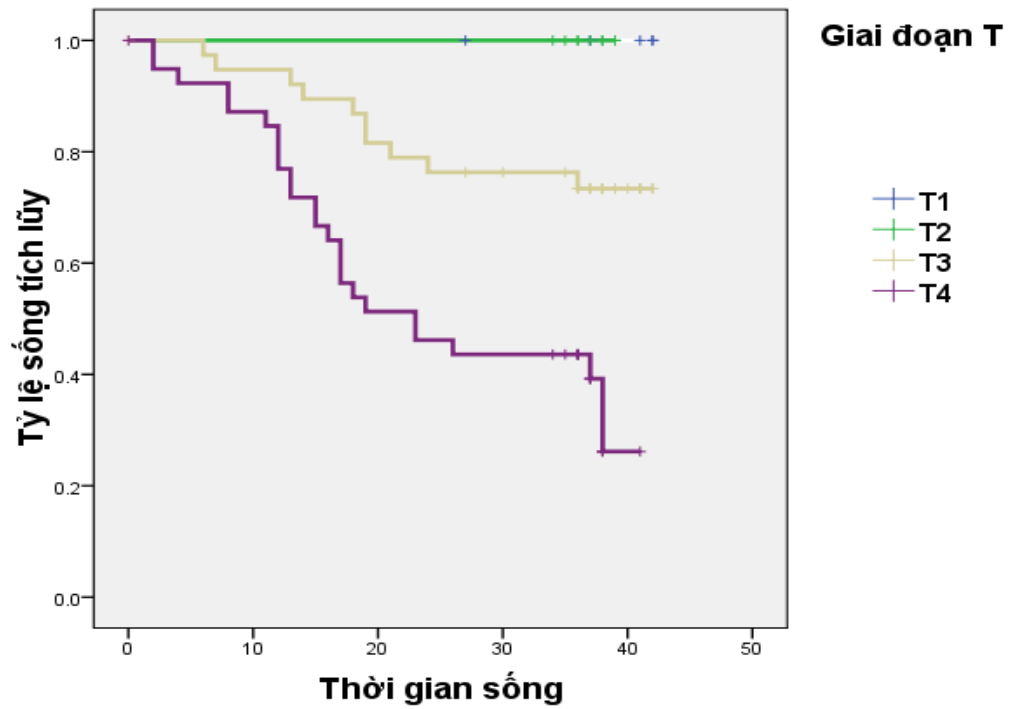
3.7.2.4. Sống thêm với mức độ xâm lấn của u và di căn hạch

Bảng 3.29. Sống thêm với mức độ xâm lấn của u và di căn hạch

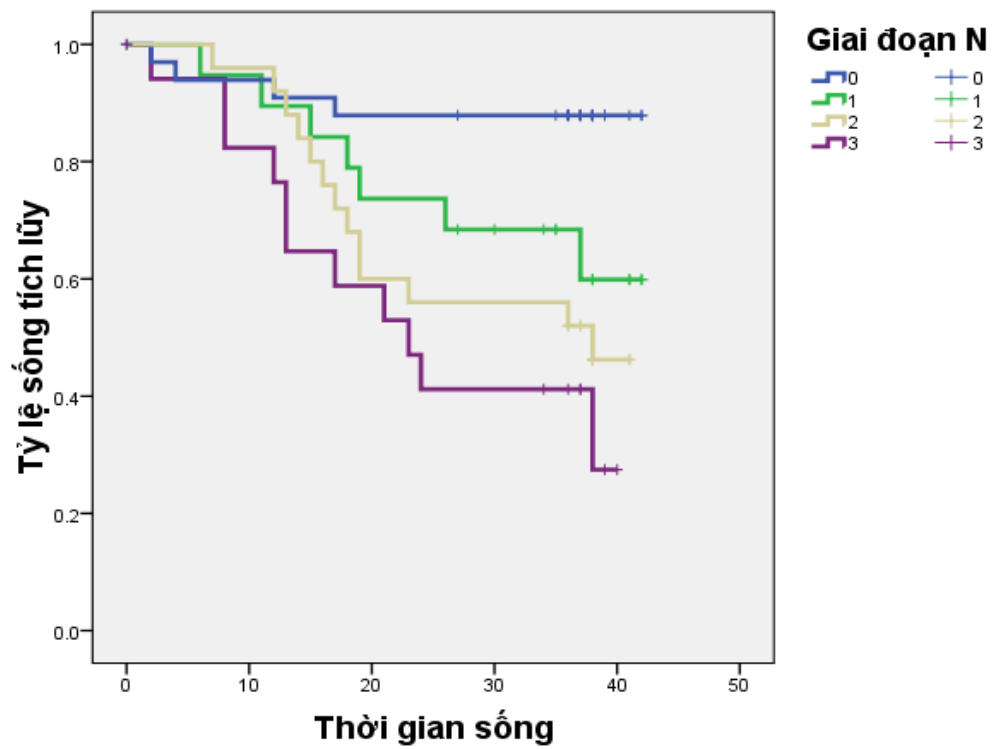
	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Mức xâm lấn u (T)			0,001
T1	7	39,85 ± 1,98	
T2	10		
T3	39	35,05 ± 1,87	
T4	40	25,64 ± 2,28	
Di căn hạch (N)			0,012
N0	34	37,52 ± 1,94	
N1	19	32,30 ± 2,85	
N2	25	29,88 ± 2,56	
N3	18	24,76 ± 3,34	

Nhận xét:

Sống thêm sau mổ liên quan có ý nghĩa với mức độ xâm lấn của khối u ($p=0,001$) và mức độ di căn hạch ($p=0,012$), (**Bảng 3.29**) (**Biểu đồ 3.5 và 3.6**).



Biểu đồ 3.5. Xác suất sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u



Biểu đồ 3.6. Xác suất sống thêm toàn bộ theo di căn hạch

3.7.2.5. Sống thêm với tình trạng di căn hạch và tỷ lệ hạch di căn

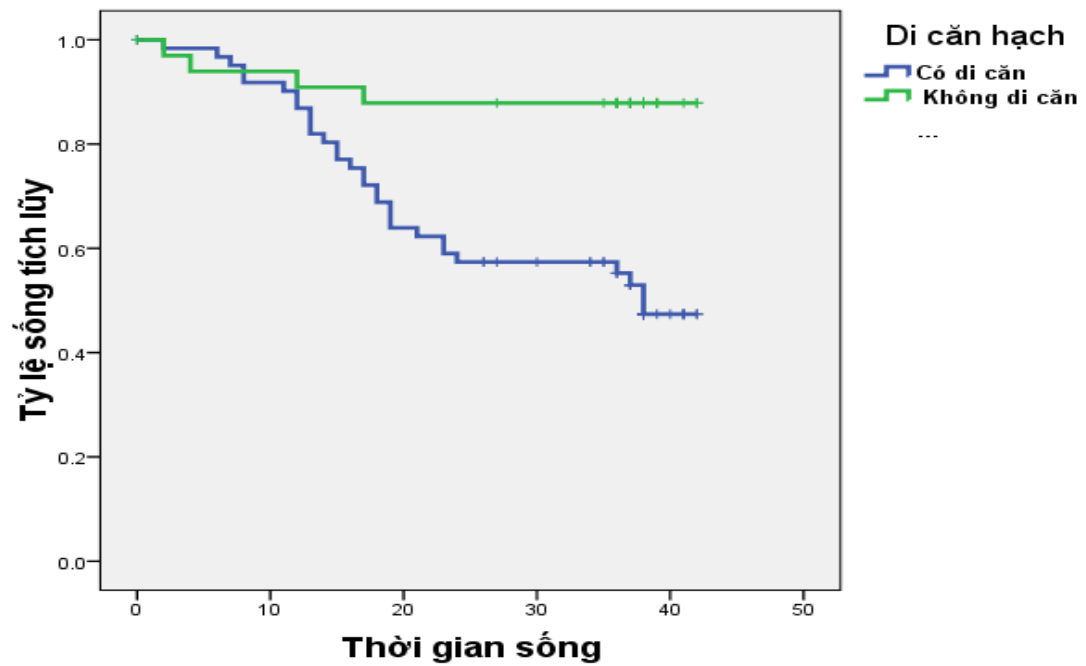
Bảng 3.30. Sống thêm toàn bộ với tình trạng và tỷ lệ di căn hạch

Di căn hạch	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Tình trạng di căn hạch			0,003
Có di căn hạch	62	29,67 ± 1,76	
Không di căn hạch	34	37,52 ± 1,94	
Tỷ lệ di căn hạch			0,009
Không di căn hạch	34	37,52 ± 1,94	
< 20% hạch di căn	15	32,53 ± 3,27	
≥ 20% hạch di căn	47	28,73 ± 2,04	

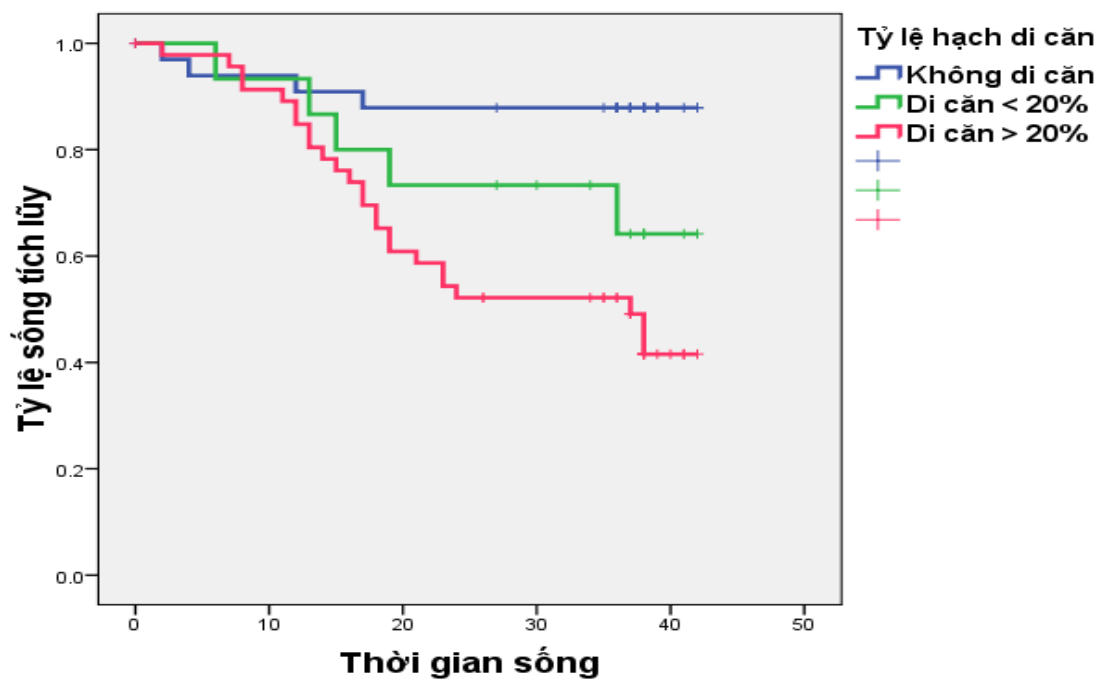
Nhận xét:

Thời gian sống thêm sau mổ liên quan có ý nghĩa với tình trạng di căn hạch ($p=0,003$) và tỷ lệ di căn hạch ($p=0,009$). Trong nghiên cứu có 62 bệnh nhân có di căn hạch.

Những bệnh nhân có di căn hạch và tỷ lệ hạch di căn / tổng số hạch nạo được $\geq 20\%$ có thời gian sống thêm sau mổ ngắn hơn so với các nhóm khác (**Biểu đồ 3.7 và Biểu đồ 3.8**).



Biểu đồ 3.7. Xác suất sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch



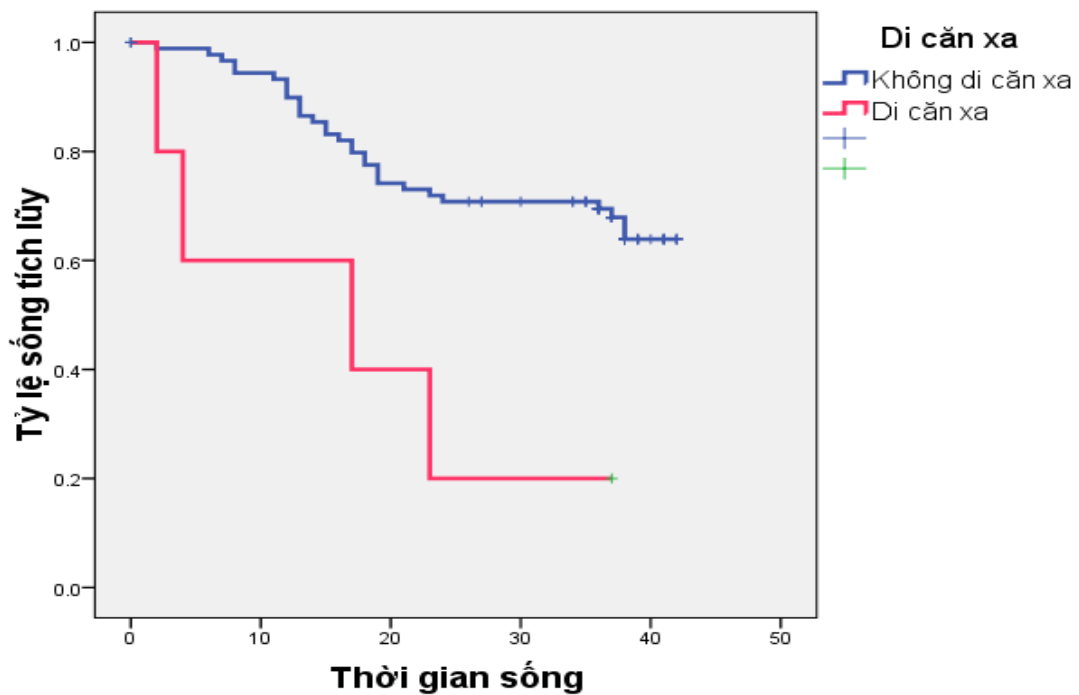
Biểu đồ 3.8. Xác suất sống thêm toàn bộ theo tỷ lệ di căn hạch

3.7.2.6. Sống thêm với tình trạng di căn xa

Bảng 3.31. Sống thêm với tình trạng di căn xa

Di căn xa	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Không di căn xa	91	33,25± 1,36	0,005
Di căn xa	5	16,60 ± 5,75	

Nhận xét: Thời gian sống thêm sau mổ liên quan có ý nghĩa với tình trạng di căn xa ($p=0,005$). Trong nghiên cứu 5 bệnh nhân di căn xa có thời gian sống thêm sau mổ trung bình chưa tới 17 tháng (**Biểu đồ 3.9**).



Biểu đồ 3.9. Xác suất sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn xa

3.7.2.7. Sống thêm với giai đoạn bệnh

Bảng 3.32. Sống thêm với giai đoạn TNM

Giai đoạn TNM	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Giai đoạn I	15	41,00 ± 0,96	0,001
Giai đoạn II	31	36,00 ± 2,15	
Giai đoạn III	45	28,25 ± 1,99	
Giai đoạn IV	5	16,60 ± 5,75	

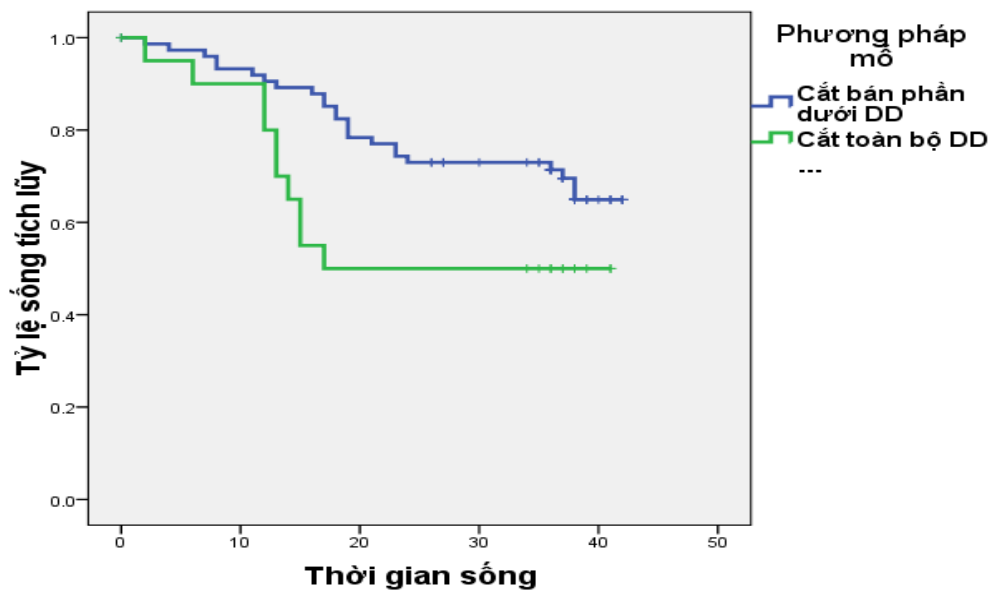
Nhận xét: Thời gian sống thêm sau mổ liên quan có ý nghĩa với giai đoạn TNM ($p=0,001$). Thời gian sống thêm sau mổ theo các giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là: 41 tháng, 36 tháng, 28,25 tháng và 16,6 tháng.

3.7.2.8. Sống thêm với các đặc điểm phẫu thuật

Bảng 3.33. Sống thêm với đặc điểm phẫu thuật

Đặc điểm	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Kỹ thuật mổ			0,43
Mổ mở	91	32,14 ± 1,43	
Mổ nội soi	05	34,20 ± 3,39	
Phương pháp mổ			0,04
Cắt bán phần dưới DD	75	33,90 ± 1,44	
Cắt toàn bộ DD	21	26,45 ± 3,32	
Mức độ nạo hạch			0,23
< D2	8	28,12 ± 4,13	
D2	70	31,58 ± 1,64	
D2+	18	36,11 ± 2,68	

Nhận xét: Trong các đặc điểm phẫu thuật, chỉ có phương pháp mổ là có liên quan với thời gian sống thêm sau mổ ($p=0,05$), những bệnh nhân cắt toàn bộ dạ dày có thời gian sống sau mổ ngắn hơn (**Biểu đồ 3.10**). Những bệnh nhân được nạo hạch D2 có thời gian sống thêm sau mổ dài hơn các nhóm khác nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ($p=0,22$)



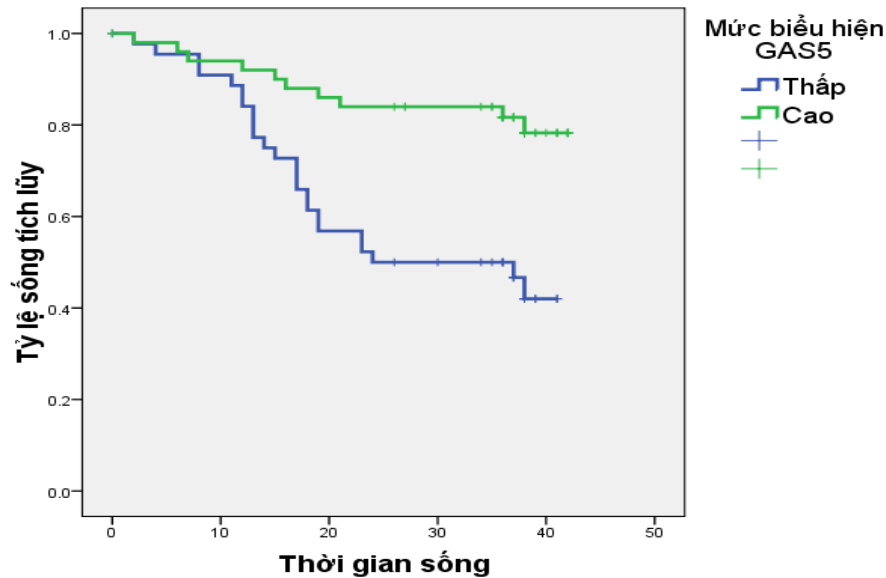
Biểu đồ 3.10. Xác suất sống thêm toàn bộ theo phương pháp mổ

3.7.2.9. Sống thêm liên quan đến mức độ sao chép GAS5

Bảng 3.34. Sống thêm toàn bộ với mức độ sao chép GAS5

Sao chép GAS5	n	Thời gian sống toàn bộ (tháng)	p
Mức sao chép GAS5			0,001
Thấp	46	20,63 ±1,70	
Cao	50	37,90 ± 0,29	

Nhận xét: Mức độ sao chép GAS5 liên quan có ý nghĩa với thời gian sống thêm sau mổ ($p=0,001$), những bệnh nhân có mức độ sao chép GAS5 thấp có thời gian sống thêm sau mổ ngắn hơn rõ rệt (**Biểu đồ 3.11**).



Biểu đồ 3.11. Xác suất sống thêm toàn bộ theo sao chép GAS5

3.7.2.10. Kết quả phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng độc lập

Bảng 3.35. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng độc lập

Biến số	HR	95% CI	P (log rank)
BMI	14,49	0,67- 2,95	0,001
Kích thước u	0,05	0,01- 0,15	0,001
Giai đoạn T	2,16	1,18- 3,98	0,012
Tỷ lệ hạch di căn	1,58	0,97- 2,57	0,045
Giai đoạn TNM	1,85	1,08- 3,18	0,026
Mức độ sao chép GAS5	0,05	0,05- 0,38	0,014

Nhận xét:

Phân tích đa biến (sử dụng mô hình hồi quy Cox) cho thấy các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân bao gồm: chỉ số khối cơ thể BMI, kích thước u, mức độ xâm lấn của u, tỷ lệ hạch di căn, giai đoạn bệnh và mức độ sao chép GAS5.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày đã có nhiều tiến bộ, tuy nhiên tiên lượng vẫn còn xấu vì hầu hết bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn muộn.

Tìm hiểu cơ chế phân tử cũng như giá trị của gen *GAS5* trong ung thư biểu mô dạ dày là hướng đi mới mang tính thời sự và ý nghĩa khoa học. Qua kết quả nghiên cứu mối liên quan giữa mức độ sao chép gen *GAS5* với lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả sau mổ của 96 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày tại các bệnh viện Bạch Mai, Đại học Y Hà Nội và Việt Đức từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2019, chúng tôi có một số nhận xét và bàn luận như sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG BỆNH NHÂN

4.1.1. Tuổi và giới

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $59,73 \pm 12,02$. Nhóm tuổi trên 50 chiếm gần 80%, có 6 bệnh nhân (6,2%) dưới 40 tuổi.

Nhiều nghiên cứu tại Việt Nam cũng có kết quả tương tự, tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư dạ dày dao động từ 55 đến 60 tuổi [19],[44],[67],[61].

Theo Đỗ Đình Công (2003), tuổi là yếu tố tiên lượng độc lập, nhóm tuổi trên 40 giảm nguy cơ ung thư dạ dày 0,48 lần so với nhóm dưới 40 tuổi [72].

Tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư dạ dày theo các tác giả nước ngoài cao hơn nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả trong nước. Theo các nghiên cứu ở các nước Âu - Mỹ, tuổi trung bình của bệnh nhân từ 60 - 63 tuổi. Theo nghiên cứu của các tác giả Nhật Bản là 62 - 65 tuổi, [30],[38], [75],[114].

Matsuki [115] nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật của 5.330 bệnh nhân UTDD tại bệnh viện trung tâm ung thư Niigata - Nhật Bản ghi nhận: tỷ lệ bệnh nhân trên 85 tuổi chiếm 1,5%, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 95 tuổi.

Ueno D (2017) nghiên cứu các yếu tố tiên lượng của các bệnh nhân lớn

tuổi phẫu thuật UTDD cho biết tỷ lệ bệnh nhân trên 75 tuổi chiếm 31,9%, nhóm tuổi này thường gặp các biến chứng tim mạch và hô hấp sau mổ [116].

Theo Yu M [75], tuổi trung bình của các bệnh nhân ung thư dạ dày tại Trung Quốc là $57,20 \pm 11,15$; thấp hơn tuổi trung bình của bệnh nhân ở Nhật Bản là $65,07 \pm 11,54$ ($p < 0,05$).

Theo nghiên cứu của Cormedi MC [117], có 71/294 bệnh nhân ung thư dạ dày (24,14%) <40 tuổi. Ở nhóm tuổi này, bệnh nhân nữ nhiều hơn nam, tỷ lệ nữ/nam là 1,08/1 và thường được phát hiện ở giai đoạn muộn. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ ngắn hơn so với các nhóm tuổi lớn hơn.

Tỷ lệ nam/ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,2/1. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới, với tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 1,86/1 đến 3,1/1 [8],[72],[118],[119].

4.1.2. Chỉ số khối cơ thể BMI

Trong nghiên cứu, không có bệnh nhân thừa cân hay béo phì, 69,8% bệnh nhân có cân nặng bình thường và 30,2% gầy, thiếu cân. Những bệnh nhân có thể trạng gầy, suy kiệt có mức sao chép *GAS5* thấp hơn và có thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn so với nhóm có thể trạng bình thường ($p < 0,05$).

Theo Đỗ Trường Sơn [28], 52,3% bệnh nhân có thể trạng gầy, thiếu cân ($BMI < 18$), chỉ có 5 (2,3%) bệnh nhân thừa cân ($BMI > 25$), nhưng chỉ số BMI không liên quan đến tiên lượng bệnh.

Một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho rằng những bệnh nhân có cân nặng bình thường, với chỉ số BMI từ 18 - 25 thì việc phẫu thuật nhất là phẫu thuật nội soi sẽ thuận lợi, ít có tai biến biến chứng hơn so với những bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì [28],[67].

Theo Trịnh Hồng Sơn [120], tỷ lệ bệnh nhân có thể trạng gầy, thiếu cân là 32%, thể trạng bình thường là 56% và thừa cân 12%. Tình trạng thiếu cân, suy

đinh dưỡng liên quan tới các biến chứng và thời gian nằm viện kéo dài.

Theo Lee JH [121], bệnh nhân có cân nặng vượt ngưỡng bình thường hoặc thừa cân tại thời điểm trước mổ có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn những bệnh nhân thiếu cân. Thừa cân, béo phì làm gia tăng tỷ lệ ung thư tâm vị.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

4.2.1. Thời gian mắc bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 50% bệnh nhân phát hiện bệnh trong vòng 3 tháng từ khi có triệu chứng đầu tiên, 9 trường hợp (9,4%) được chẩn đoán sau một năm, khi đã có biến chứng như thủng hoặc hẹp môn vị.

Theo Vũ Hải [49], thời gian mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là 12,12 tháng, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu khác. Thời gian mắc bệnh trung bình của một số nghiên cứu từ 6 - 13 tháng [8],[25],[67],[61].

4.2.2. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng của ung thư dạ dày thường không đặc hiệu, ngay cả khi thương tổn đã xâm lấn. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là đau bụng, đầy bụng, ăn chậm tiêu, nôn ói và sụt cân.

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu đều có triệu chứng đau bụng thượng vị (92,7%). Đau có nhiều mức độ khác nhau, ít liên quan đến ăn uống. Đau thượng vị kéo dài là lý do chính mà người bệnh đi khám. Sụt cân, đầy bụng khó tiêu, nôn ói, chảy máu tiêu hóa cũng là những triệu chứng lâm sàng thường gặp, theo thứ tự lần lượt là: 40,6%, 30,2%, 29,2% và 24%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự các tác giả trong nước [72],[73],[61],[122].

Trong nghiên cứu, 12 bệnh nhân (12,5%) có triệu chứng của hẹp môn vị, đây là dấu hiệu chứng tỏ bệnh nhân đến muộn, đã có biến chứng. 12 bệnh nhân (12,5%) có các bệnh lý tim mạch, hô hấp và nội tiết đi kèm.

4.2.3. Đặc điểm tổn thương dạ dày trên chụp cắt lớp vi tính ổ bụng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khả năng phát hiện tổn thương nghi ngờ

ung thư dạ dày trên chụp cắt lớp vi tính là 50/53 (94,3%) trường hợp, phát hiện hạch ổ bụng là 29/53 (54,7%) trường hợp.

Nhiều nghiên cứu khẳng định chụp cắt lớp vi tính giúp đánh giá chính xác giai đoạn ung thư dạ dày trước mổ, ngoài ra còn giúp định vị thương tổn.

Đỗ Thị Ngọc Hiếu [123] nghiên cứu 133 trường hợp chụp cắt lớp vi tính ổ bụng chẩn đoán ung thư dạ dày cho thấy khả năng chẩn đoán đúng mức độ xâm lấn của khối u là 77%. Độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là: T1: 100% và 100%, T2-3: 57% và 98%, T4a: 71% và 86%, T4b: 89% và 77%.

Theo Đoàn Tiến Lưu [124], chụp cắt lớp vi tính ổ bụng đánh giá mức độ xâm lấn của u (T) có độ chính xác 70%, đánh giá mức độ di căn hạch (N) có độ nhạy 79,4%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác 82%. Đánh giá di căn xa (M): độ nhạy 45,5%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác 84,6%.

Theo Yu (2015), độ chính xác trong chẩn đoán mức độ xâm lấn của u bằng siêu âm, chụp cắt lớp vi tính và kết hợp cả hai kỹ thuật lần lượt là 75%, 77,5% và 85,0%. Chụp cắt lớp vi tính kết hợp với siêu âm có độ chính xác cao hơn trong đánh giá mức độ xâm lấn của khối u trước phẫu thuật so với hai phương pháp được sử dụng riêng lẻ ($p < 0,05$).

Khả năng chẩn đoán đúng ung thư dạ dày trên chụp cắt lớp vi tính theo một số nghiên cứu từ 45% - 78%. Độ nhạy và độ đặc hiệu tùy thuộc vào mức độ xâm lấn của tổn thương [65], [67], [73].

4.2.4. Đặc điểm tổn thương trên nội soi dạ dày

Nội soi kết hợp sinh thiết là phương pháp chẩn đoán chính xác UTDD. Độ chính xác của phương pháp này đạt từ 90-100%, càng sinh thiết nhiều vị trí độ chính xác càng cao. Hiện nay nội soi đường tiêu hóa trên có sinh thiết được sử dụng thường xuyên nhằm mục đích chẩn đoán và phân giai đoạn UTDD.

Vai trò nội soi dạ dày có sinh thiết rất quan trọng, giúp xác định rõ vị trí khối u với độ chính xác cao hơn hẳn so với X-quang hay siêu âm. Ngoài ra nội

soi còn giúp xác định hình thái thương tổn qua hình ảnh được quan sát trực tiếp. Tại Nhật bản, nội soi dạ dày đã trở thành xét nghiệm thường quy, nhờ vậy đã nâng tỉ lệ chẩn đoán sớm ung thư dạ dày lên đến 46,6% [126].

Nghiên cứu này đã thực hiện nội soi dạ dày và sinh thiết cho 89/96 bệnh nhân, trong đó có 18 trường hợp thể sùi (18,8%), 39 thể loét không thâm nhiễm (40,6%), 26 thể loét thâm nhiễm (27,1%) và thể thâm nhiễm lan tỏa là 6 (6,2%).

Các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương tự. Theo Nguyễn Xuân Kiên [73], thể loét không thâm nhiễm là 48,6%, thể loét thâm nhiễm 30,6%. Theo Trịnh Hồng Sơn [8] thể loét 75,16%, thể sùi 21,34%, thể thâm nhiễm 3,27%.

Theo Siewert JR [74] chủ yếu là thể loét thâm nhiễm (39,7%) và thể loét không thâm nhiễm (35%).

4.3. ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH

4.3.1. Vị trí và kích thước thương tổn

Trong nghiên cứu, vị trí tổn thương hay gặp nhất là 1/3 dưới dạ dày, chiếm tỷ lệ 61,5%, tiếp đến là 1/3 giữa 22,9%, 1/3 trên chiếm 10,4%, Tổn thương thâm nhiễm toàn bộ dạ dày chiếm 5,2%.

Theo Đỗ Đức Vân [39], ung thư vùng hang môn vị chiếm 65%, bờ cong nhỏ 28%, tâm vị 7,5%, bờ cong lớn 0,5%. Theo Trịnh Hồng Sơn [41], tỷ lệ tương ứng là 55,8%, 28%, 9,8% và 0,33%.

Nghiên cứu của Vũ Hải [49] cho thấy tổn thương ở vùng hang - môn vị chiếm 78,7%, thân vị 17,1% và tâm phình vị 4,2%. Nghiên cứu của Vũ Quang Toàn [61] ghi nhận tổn thương ở vùng hang - môn vị là 67,8%, bờ cong nhỏ 21,7%, tâm phình vị chỉ có 5 trường hợp.

Theo Đặng Trần Tiến, vị trí u ở 1/3 dưới dạ dày có tỷ lệ cao nhất 52,6%. Khối u có kích thước từ 3- 6 cm chiếm đa số các trường hợp [122],[127].

Nhiều nghiên cứu trong nước cũng cho kết quả tương tự kết quả của chúng tôi [73],[119],[128].

Các nghiên cứu ở phương Tây gần đây cho thấy ung thư vùng tâm vị có chiều hướng ngày càng gia tăng. Nhiều tác giả lý giải nguyên nhân do tình trạng thừa cân, béo phì và do tỷ lệ ung thư dạ dày ở vị trí thấp giảm dần nhờ vào việc điều trị tiệt trừ vi khuẩn HP ngày càng hiệu quả [46],[51],[118].

Kích thước trung bình của khối u trong nghiên cứu là $4,5 \pm 3\text{cm}$. Trong đó 46 trường hợp (47,9%) có kích thước $< 5\text{cm}$ và 50 trường hợp (52,1%) có kích thước $\geq 5\text{cm}$.

Nguyễn Xuân Kiên [73] gặp chủ yếu nhóm có kích thước u dưới 5 cm (59,1%), nhóm có kích thước u trên 5cm chiếm 31,9%.

Theo Võ Duy Long [67], kích thước trung bình của u là $4,7 \pm 3,0\text{ cm}$ (1-15cm), 77,7% $u \leq 5\text{ cm}$, 22,3% $u > 5\text{ cm}$, 11,6% $u \geq 10\text{ cm}$.

Yu M [75], khi so sánh các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của 4.559 bệnh nhân ung thư dạ dày ở Trung Quốc và Nhật Bản, tác giả nhận xét: kích thước trung bình của khối u ở các bệnh nhân tại Trung Quốc là $5,99 \pm 3,30$ lớn hơn các bệnh nhân tại Nhật Bản là $4,60 \pm 3,34$ ($p < 0,05$), kích thước khối u liên quan với thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân.

Theo Feng F [56], kích thước trung bình của khối u là 6cm, $u \leq 5\text{cm}$ chiếm 41,4% và $> 5\text{cm}$ là 58,6%. Kích thước khối u không có ý nghĩa tiên lượng bệnh ($p = 0,146$).

Guo P (2013) với 2.379 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật, chia thành hai nhóm: nhóm có kích thước khối u $< 4\text{cm}$ và nhóm có kích thước khối u $> 4\text{cm}$. Tác giả nhận xét: kích thước khối u liên quan với tuổi, vị trí khối u, đặc điểm vi thể, phân loại Lauren và xâm lấn mạch bạch huyết. Ngoài ra, kích thước khối u cũng liên quan có ý nghĩa với mức độ xâm lấn của u và di căn hạch vùng [129].

4.3.2. Đặc điểm vi thể

Phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2010 được đánh giá là chi tiết và rõ ràng nhất trong số tất cả các hệ thống phân loại mô bệnh học. Phân loại không chỉ dành cho ung thư biểu mô dạ dày mà còn áp dụng cho tất cả các khối u khác của dạ dày có tần số thấp hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: thể ống nhỏ gặp ở 63 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao nhất (65,6%), tiếp theo là thể tế bào nhân 25 trường hợp (26%), các thể khác ít gặp.

Nhiều nghiên cứu trong nước cũng cho kết quả tương tự với kết quả của chúng tôi: Lê Việt Nho [44] gặp thể ống nhỏ 53,3%, thể tế bào nhân 15,6%, đặc biệt thể không biệt hóa chiếm tỷ lệ 23,3%.

Nghiên cứu của Đặng Trần Tiến (2013) ghi nhận: ung thư biểu mô tuyến hay gặp nhất (86%), trong đó loại tuyến ống chiếm 46%, tuyến nhày là 20% và 10% là ung thư biểu mô không biệt hoá [127].

Nguyễn Ngọc Hùng [130] khảo sát mô bệnh học trên 300 mẫu UTDD cũng gặp thể ống nhỏ chiếm tỷ lệ cao nhất (50,7%), thể tế bào nhân 12,3%.

Đỗ Đình Công [131] nghiên cứu 750 trường hợp UTDD nhận thấy ung thư biểu mô thể tế bào nhân có 104 trường hợp, chiếm 13,9%, thể tế bào nhân chủ yếu gặp ở nữ, tỷ lệ nam: nữ là 1:2, và thường có tiên lượng xấu.

Theo Phan Cảnh Duy (2019) ung thư biểu mô tuyến ống thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 92,6%, ung thư biểu mô tế bào nhân chiếm 3,7%, loại tuyến nhày chiếm 3,7% [62].

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng ghi nhận loại ung thư biểu mô dạ dày phổ biến nhất là ung thư biểu mô thể ống, tiếp theo là thể nhú và thể nhày. Thể tế bào nhân gặp khoảng 10% và thường có tiên lượng xấu.

Theo Ghoorun RA nhận thấy ung thư biểu mô dạ dày thể tế bào nhân hay gặp ở nữ giới trẻ tuổi và tiên lượng xấu hơn các thể khác [26],[132].

4.3.3. Mức độ biệt hóa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô biệt hóa kém bao gồm cả ung thư tế bào nhân chiếm tỷ lệ cao nhất (69,8%), tiếp đến là ung thư biệt hóa vừa 26%, thể biệt hóa cao chỉ gặp 4,2% trường hợp.

Nguyễn Xuân Kiên [73] gặp ung thư biểu mô tuyến ống và ung thư biểu mô kém biệt hóa với tỷ lệ khá cao 40,3% và 33,3%. Ung thư biểu mô tế bào nhân và nhầy ít gặp hơn với tỷ lệ 9,7% và 8,3%.

Theo Võ Duy Long [67] ung thư biểu mô kém biệt hóa chiếm 59,8% (kể cả ung thư tế bào nhân), biệt hóa vừa 36,6%. Tác giả cho rằng thương tổn giải phẫu bệnh không ảnh hưởng đến chỉ định phẫu thuật nội soi.

Theo Đỗ Trường Sơn [28], ung thư biểu mô dạ dày biệt hóa kém, biệt hóa vừa, biệt hóa cao lần lượt là: 43,9%, 38,5%, 17,6%. Độ biệt hóa không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau mổ.

Theo Siewert JR [74] biệt hóa kém 37,4%, biệt hóa vừa 31%, biệt hóa cao 9,4% và không biệt hóa 5,1%.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng so với các tác giả trong và ngoài nước.

4.3.4. Đặc điểm thương tổn theo phân loại TNM

Đặc điểm về mức độ xâm lấn của u (T):

Độ xâm lấn khối u đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng ung thư dạ dày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ xâm lấn của u ở mức T3 là nhiều nhất với 39 trường hợp (40,5%), T4a 34 trường hợp (35,5%), chỉ có 7 trường hợp (7,3%) tổn thương còn khu trú ở lớp dưới niêm mạc.

Hầu hết bệnh nhân ung thư dạ dày khi đến viện điều trị đều ở giai đoạn muộn, chiếm đến 76%.

Nguyễn Cường Thịnh [64] phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày cho 228 trường hợp ung thư dạ dày cho thấy mức độ xâm lấn của tổn thương như sau: T1 6,58%, T2 9,65%, T3 24,56%, T4 56,14% và không xác định được 3,07%.

Theo Nguyễn Quang Bộ (2017), tỷ lệ T2, T3, T4 lần lượt là 24,5%, 45,3% và 30,2% [140]. Võ Duy Long (2017) cho biết tỷ lệ T1, T2, T3, T4a lần lượt là 3,6%, 2,7%, 28,6% và 65,2% [67].

Đặng Văn Thới (2017) nghiên cứu 50 trường hợp ung thư phần trên dạ dày ghi nhận tỷ lệ T1, T2, T3, T4 lần lượt là 2%, 36%, 32% và 30% [19].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả trong nước đều cho thấy hầu hết bệnh nhân đều đã ở giai đoạn muộn khi được phẫu thuật.

Theo Zhu BY (2019) nghiên cứu trong vòng 10 năm, từ 2004 đến 2014 có 249 bệnh nhân ung thư dạ dày ở mức xâm lấn T4, trong đó 221 bệnh nhân có mức xâm lấn u T4a và 28 bệnh nhân mức xâm lấn u T4b. Thời gian sống trung vị sau mổ ở 2 nhóm là khác biệt có ý nghĩa thống kê, T4a là 59,47 tháng và T4b là 25,9 tháng [133].

Đặc điểm về di căn hạch vùng (N):

Tính chất của các tế bào ung thư là xâm lấn tại chỗ và lan tràn, di căn theo đường máu, đường bạch huyết. Dạ dày lại là tạng có nhiều mạch máu nuôi dưỡng và hệ bạch huyết phong phú nên tỷ lệ bệnh nhân ung thư dạ dày có di căn hạch chiếm tỷ lệ rất cao.

Nghiên cứu của chúng tôi có 62/96 bệnh nhân di căn hạch chiếm 64,6%, trong đó 19,8% di căn hạch N1, 26% di căn hạch N2, 11,5% di căn hạch N3a và 7,3% di căn hạch N3b. Đặc biệt có 1 bệnh nhân nam 49 tuổi di căn 25 trên tổng số 25 hạch nạo được, bệnh nhân đã tử vong sau phẫu thuật 2 tháng.

Vũ Hải (2009) nghiên cứu trên 458 bệnh nhân ung thư dạ dày, cho biết tỷ lệ di căn hạch là 72,5% [49].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) nhận thấy có mối liên quan ý nghĩa giữa mức độ xâm lấn của u và sự di căn hạch. Với u xâm lấn thanh mạc có 80,4% di căn hạch; U xâm lấn tạng tỷ lệ di căn là 97,1%. Đánh giá mối liên quan giữa vị trí

u và di căn hạch tác giả cho thấy u ở 1/3 trên có 70% các trường hợp di căn hạch, 1/3 giữa có 70,3% và 1/3 dưới có 71,8% di căn hạch. Mức độ di căn hạch tăng dần theo kích thước u ($p=0,001$) [73].

Zhou Y (2017) cho thấy những bệnh nhân sau phẫu thuật có kết quả không có di căn hạch thì tiên lượng tốt hơn ($p<0,05$). Ngoài ra, tác giả kết luận: kích thước khối u, mức độ xâm lấn của u và thể mô bệnh học là các yếu tố tiên lượng độc lập cho những bệnh nhân này [134].

Đặc điểm về di căn xa (M):

Nghiên cứu của chúng tôi có 5 /96 bệnh nhân (5,2%) có di căn xa: 3 bệnh nhân di căn gan, 1 bệnh nhân di căn phúc mạc và 1 bệnh nhân di căn tụy, trong đó 4 bệnh nhân đã tử vong.

Theo Vũ Quang Toàn (2017), trong tổng số 152 bệnh nhân phẫu thuật, có 18 bệnh nhân cắt bỏ tạng kèm theo chiếm 11,8% [61].

Theo Trịnh Hồng Sơn [41] có 98/411 bệnh nhân được mổ nhưng không thể cắt dạ dày, chiếm tỷ lệ 23,8%. Lý do không cắt được dạ dày gồm: 64,3% xâm lấn tạng lân cận, 14,3% di căn cả gan và phúc mạc, 11,2% di căn phúc mạc, 10,2% di căn gan và 6,1% do xơ gan.

Nghiên cứu điều tra dân số mới đây của Han J (2019), theo thống kê SEER tính từ năm 2004 đến 2015 có 13.253 trường hợp ung thư dạ dày, trong đó có 1.093 trường hợp ở giai đoạn cT1N0M1, nghĩa là bệnh nhân đã có di căn xa nhưng tổn thương u còn khu trú ở niêm mạc, và chưa di căn hạch. Tạng di căn thường là gan, xương, phổi, não và thậm chí nhiều cơ quan. Tiên lượng của các bệnh nhân này rất xấu [135].

Đặc điểm về giai đoạn bệnh TNM:

Trong nghiên cứu của chúng tôi 85,4% bệnh nhân đã ở giai đoạn tiến triển, trong đó gần một nửa số bệnh nhân đã ở giai đoạn III và IV.

Theo Trịnh Hồng Sơn, tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn III và IV là 85,95%. Nghiên cứu các bệnh nhân chết trong vòng 3 năm sau mổ tác giả ghi nhận tỷ lệ giai đoạn bệnh I, II, III, IV lần lượt là: 0%, 10,2%, 75,5%, và 14,32% [8],[42].

Lê Mạnh Hà [63] nghiên cứu kết quả lâu dài của 119 bệnh nhân UTDD được cắt bán phần dưới dạ dày, vét hạch chặng 2 chặng 3 giai đoạn 2005- 2012, ghi nhận tỷ lệ giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là: 4,20%, 29,41%, 61,34% và 5,04%.

Huang B (2011), nghiên cứu 323 bệnh nhân ung thư dạ dày ở giai đoạn Ia và Ib, tác giả cho thấy tiên lượng sống thêm sau mổ của những bệnh nhân ở giai đoạn sớm là hết sức khả quan. Tỷ lệ sống thêm sau mổ 5 năm và 10 năm là 97% và 91,3% [100].

4.4. KẾT QUẢ SAU MỔ

4.4.1. Đặc điểm phẫu thuật

Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được mổ mở (94,8%). Thời gian mổ trung bình $204,5 \pm 34,5$ phút. Phẫu thuật cắt bán phần dưới dạ dày chiếm 78,1%, cắt toàn bộ dạ dày 21,9%. Nạo hạch D2 được thực hiện cho 70 bệnh nhân (72,9%). Nạo hạch dưới mức D2 chiếm 8,3%, và nạo hạch D2+ là 18,8%. Tổng số hạch nạo vét được trên 96 bệnh nhân là 1.142 hạch, trung bình là $11,9 \pm 10,1$. Tổng số hạch di căn là 366, trung bình $3,81 \pm 5,48$. Tỷ lệ hạch dương tính là 32%, di căn ít nhất là 1 hạch và nhiều nhất là 25 hạch. Tỷ lệ số hạch di căn/ số hạch nạo được $\geq 20\%$ là 47 bệnh nhân, chiếm 49% trường hợp.

Nguyễn Quang Bộ (2017) phẫu thuật cắt bán phần dưới dạ dày, nạo hạch D2 cho 53 bệnh nhân. Trong đó mổ nội soi 5 trường hợp (9,4%) và mổ mở 48 trường hợp (90,6%). Tổng số hạch vét được là 440, tổng số hạch dương tính là 259, chiếm tỷ lệ 58,8%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [136].

Lê Mạnh Hà [63] vét hạch chặng 2 cho 62,18% trường hợp, vét hạch chặng 3 cho 37,82% bệnh nhân. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo vét hạch chặng 2 là 47,9% thấp hơn vét hạch chặng 3 là 63,1% nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,137$).

4.4.2. Kết quả sau mổ, tử vong, tai biến và biến chứng

Trong nghiên cứu, thời gian trung tiện trung bình sau mổ là $3,1 \pm 0,8$ ngày. Thời gian nằm viện trung bình sau mổ là $8,46 \pm 1,9$ ngày (6- 14 ngày). Không có tử vong trong mổ và trong vòng 30 ngày sau mổ.

Một trường hợp tai biến chảy máu trong mổ, bệnh nhân này được chỉ định phẫu thuật cắt dạ dày ngả nội soi, chảy máu trong khi thực hiện nạo vét hạch, bệnh được chuyển mổ mở, cắt bán phần dưới dạ dày, hậu phẫu bệnh ổn định, xuất viện sau 8 ngày.

Các biến chứng sớm sau mổ được ghi nhận bao gồm: 5 bệnh nhân nhiễm trùng vết mổ, 2 viêm tụy cấp, 2 áp xe tồn lưu, 5 viêm phổi. Những bệnh nhân này được điều trị nội khoa ổn định, không phải can thiệp gì thêm. Một trường hợp tắc ruột sớm ngày thứ 9 sau mổ, phẫu thuật cấp cứu phát hiện dính quai đến lên đại tràng ngang gây tắc ruột, bệnh nhân được nối quai đến với quai đi kiểu Brown, bệnh ổn định, tiếp tục hóa trị và xuất viện.

Xiao H (2018) nghiên cứu trên tổng số 2.023 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật triệt để từ tháng 11/2010 đến tháng 7/2017. Trong số này có 60 bệnh nhân (3%) nhập viện trở lại trong vòng 30 ngày sau khi xuất viện. Các lý do khiến bệnh nhân phải nhập viện trở lại là tắc ruột ($n = 10; 16,7\%$), tụ dịch trong xoang bụng ($n = 9; 15,0\%$), đau bụng ($n = 7; 11,7\%$), khó khăn về dinh dưỡng ($n = 4; 6,7\%$) và rò chỉ khâu ($n = 4; 6,7\%$). Trong số này có 5 bệnh nhân (8,3%) vào lại trong tình trạng cấp cứu và 4 bệnh nhân (6,7%) đã chết vì ngừng tim đột ngột, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng huyết hoặc suy đa tạng [137].

4.5. MỨC ĐỘ SAO CHÉP GAS5 VÀ CÁC MỐI LIÊN QUAN

4.5.1. Mức độ sao chép GAS5

Chúng tôi sử dụng phương pháp định lượng tương đối $2^{-\Delta\Delta C_t}$ của Livak để khảo sát mức độ sao chép GAS5 tại mô ung thư và mô lành dạ dày [105].

Kết quả nghiên cứu ghi nhận: mức độ sao chép GAS5 tại mô ung thư có giá trị trung bình là $0,38 \pm 0,13$ và tại mô lành dạ dày là $2,19 \pm 0,77$.

Như vậy, mức sao chép GAS5 tại mô ung thư thấp rõ rệt, chỉ bằng 1/6 so với mức sao chép tại mô lành ($p < 0,001$).

Giá trị trung vị mức sao chép GAS5 của 96 mẫu mô ung thư dạ dày là 0,43. Giá trị này là điểm cắt, chia 96 bệnh nhân ung thư dạ dày thành 2 nhóm: nhóm BN có mức sao chép GAS5 thấp ($n=46$) và nhóm bệnh nhân có mức sao chép GAS5 cao ($n=50$).

Một số nghiên cứu trên thế giới về mức sao chép GAS5 trong ung thư dạ dày cũng cho kết quả tương tự: Sun M (2014) nghiên cứu 89 bệnh nhân UTDD ghi nhận thấy 79/89 (88,76%) bệnh nhân có mức sao chép GAS5 tại mô ung thư thấp rõ rệt so với mô lành ($p < 0,001$) [16].

Kết quả nghiên cứu của Guo X [15] cho biết 31/40 bệnh nhân ung thư dạ dày (77,5%) có mức sao chép GAS5 tại mô ung thư giảm đặc hiệu so với mô lành lấy tại diện cắt trên dạ dày ($p < 0,001$).

Liu X [76], cho thấy mức sao chép GAS5 tại mô u là thấp đặc hiệu so với mô lành dạ dày ($p < 0,05$) khi nghiên cứu trên 24 bệnh nhân ung thư dạ dày.

Nhiều nghiên cứu khác cũng đều nhận định mức sao chép của GAS5 tại mô ung thư là thấp đặc hiệu không chỉ trong mô ung thư dạ dày mà còn tương tự trong nhiều loại bệnh ung thư khác [80], [81],[82].

4.5.2. Liên quan giữa GAS5 với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả sau mổ

4.5.2.1. Liên quan với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy mức độ sao chép GAS5 không liên quan với các đặc điểm tuổi, giới, thời gian mắc bệnh ($p > 0,05$), nhưng liên quan có ý nghĩa với chỉ số khối cơ thể BMI. Những bệnh nhân ung thư dạ dày ở nhóm thiếu cân, gầy, suy kiệt có mức độ sao chép GAS5 thấp hơn so với nhóm

có cân nặng bình thường ($p < 0,001$).

Mức độ sao chép *GAS5* không liên quan với đặc điểm hình ảnh đại thể qua nội soi dạ dày ($p=0,23$) và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng ($p=0,67$). Mức độ sao chép *GAS5* cũng không liên quan với vị trí u ($p=0,53$ và $p=0,57$) nhưng liên quan có ý nghĩa với kích thước khối u ($p=0,001$). Mức độ sao chép *GAS5* thấp rõ rệt ở những khối u có kích thước $\geq 5\text{cm}$ so với những khối u có kích thước $< 5\text{cm}$. Chúng tôi cũng nhận thấy không có mối liên quan giữa mức độ sao chép *GAS5* với độ biệt hóa ($p=0,64$) và đặc điểm vi thể ung thư dạ dày ($p=0,42$).

Trong khi đó mức độ sao chép *GAS5* liên quan có ý nghĩa với mức độ xâm lấn của tổn thương vào thành dạ dày ($p=0,01$), mức độ di căn hạch ($p=0,03$), cũng như tỷ lệ giữa số hạch di căn/ số hạch nạo được ($p= 0,027$).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy rằng có mối tương quan nghịch giữa mức độ sao chép *GAS5* với giai đoạn bệnh TNM, khi mức sao chép *GAS5* càng thấp thì bệnh càng tiến triển ở giai đoạn nặng ($p=0,017$).

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng khi so sánh với các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan của mức độ sao chép *GAS5* với các đặc điểm lâm sàng bệnh học:

- Sun M (2014) nghiên cứu 89 bệnh nhân ung thư dạ dày nhận thấy: không có mối liên quan giữa mức sao chép *GAS5* với nhóm tuổi ($p=0,338$), giới tính ($p=0,101$), vị trí khối u ($p=0,839$) và mức độ biệt hóa ($p= 0,376$).

Khác với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả không thấy mối liên quan giữa *GAS5* với tình trạng di căn hạch ($p= 0,072$) và di căn xa ($p= 0,056$). Tuy nhiên, mức độ sao chép *GAS5* liên quan có ý nghĩa với kích thước khối u ($p= 0,008$), mức độ xâm lấn của u ($p= 0,001$), số lượng hạch di căn ($p= 0,001$) và giai đoạn bệnh ($p= 0,038$) [16].

- Li Q (2018) nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn, với 1.253 bệnh nhân UTDD trong vòng 11 năm, từ năm 2006- 2017. Tác giả kết luận: không có liên quan

giữa mức sao chép GAS5 với tuổi, giới tính ($p > 0,05$), nhưng liên quan đặc hiệu với giai đoạn bệnh, di căn hạch và di căn xa ($p < 0,05$) [107].

- Guo X [15] nghiên cứu 40 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật từ 10/2012 đến 7/2013, tác giả nhận thấy mức độ sao chép của GAS5 giảm rõ rệt ở mô ung thư so với mô lành, liên quan có ý nghĩa với kích thước khối u và giai đoạn bệnh.

- Tu ZQ [96] cho rằng mức độ sao chép GAS5 không liên quan với tuổi ($p = 0,928$), giới tính ($p = 0,697$) nhưng liên quan với di căn hạch ($p = 0,008$) và giai đoạn bệnh ($p = 0,001$).

- Gao Q (2017) với 934 bệnh nhân ung thư dạ dày thu thập từ 14 nghiên cứu, cho thấy mức độ sao chép GAS5 liên quan với tình trạng di căn hạch (OR = 0,234, 95% CI: 0,153- 0,358, $p < 0,001$) và giai đoạn bệnh (OR = 0,185 KTC 95%: 0.102 - 0.333, $p < 0,001$) [98].

4.5.2.2. Liên quan với kết quả sau mổ

Phân tích mối liên quan giữa mức sao chép của GAS5 với thời gian sống của bệnh nhân ung thư dạ dày sau mổ, chúng tôi nhận thấy: trong tổng số 96 bệnh nhân được phẫu thuật và theo dõi cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 34 bệnh nhân đã chết và 2 bệnh nhân không liên lạc được.

Đáng chú ý là tất cả 36 bệnh nhân này đều có mức sao chép GAS5 thấp rõ rệt so với 60 bệnh nhân còn sống ($p = 0,001$).

Nghiên cứu mối liên quan giữa mức sao chép GAS5 với thời gian sống sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày, kết luận của các tác giả trên thế giới như sau:

- Gao Q (2017) phân tích gộp 934 bệnh nhân UTDD từ 14 nghiên cứu nhận thấy: mức sao chép GAS5 thấp là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ (HR = 1.955, 95% CI: 1.551–2.465, $p < 0,001$) [98].

- Theo Sun M (2014), những bệnh nhân có mức sao chép GAS5 thấp thì

thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh ngắn hơn những bệnh nhân có mức sao chép *GAS5* cao ($p < 0,001$). Phân tích đa biến cho thấy *GAS5* là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ ung thư dạ dày ($HR = 0,412$, 95% CI = 0,218- 0,766, $p = 0,006$) [16].

4.6. THỜI GIAN SỐNG THÊM SAU MỔ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN

4.6.1. Thời gian sống thêm sau mổ

Trong nghiên cứu có 96 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày được phẫu thuật, thời gian theo dõi sau phẫu thuật từ 36 - 42 tháng. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, 60 bệnh nhân còn sống (62,5%), 34 bệnh nhân đã tử vong (35,4%), và 2 bệnh nhân (2,1%) không liên lạc được.

Theo ước lượng sống Kaplan Meier, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình sau mổ của bệnh nhân là $32,4 \pm 1,38$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 42 tháng lần lượt là: 95,7%; 88,3%, 68,1%; 63,8% và 63,8%.

Đỗ Trường Sơn (2014) nghiên cứu 216 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật nội soi cắt dạ dày trong 7 năm, từ 1/2006 đến 12/2012. Thời gian theo dõi trung bình là $27 \pm 19,29$ tháng (1- 80 tháng). Kết quả cho thấy thời gian sống thêm trung vị là 40 tháng (95% CI: 25,6- 54,4). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân sau mổ 1- 3- 5 năm lần lượt là: 81%, 48% và 36%.

Tác giả theo dõi tiếp đến tháng 6/2015, tổng thời gian theo dõi là 10 năm với 291 bệnh nhân. Kết quả sống thêm toàn bộ 1-3 -5 năm lần lượt là 81% - 48% - 37% [28],[138].

Võ Duy Long (2017) phẫu thuật nội soi cho 112 bệnh nhân UTDD giai đoạn I, II, III, theo dõi được 103 bệnh nhân sau mổ, thời gian theo dõi $30,2 \pm 17,2$ tháng (12- 71 tháng). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $58,9 \pm 2,5$ tháng và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $58,8 \pm 2,4$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1, 3 và 5 năm lần lượt là 94,6%, 88,1% và 73,5%.

Tỉ lệ sống thêm không bệnh sau 1, 3 và 5 năm lần lượt là 93,6%, 82,8% và 74,5% [67].

Phan Cảnh Duy (2018) nghiên cứu 58 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày giai đoạn II – III từ 2010 đến 2015 ghi nhận: thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $41,21 \pm 21,06$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng lần lượt là 98,3%, 77,6%, 63,7%, 58,2% và sau 60 - 90 tháng là 50,1%. Sống thêm không bệnh trung bình $36,22 \pm 22,64$ tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng lần lượt là 86,2%, 73,50%, và 62,6% [139].

Đỗ Đức Vân (1993) ghi nhận tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ là 18% [39]. Trịnh Hồng Sơn (2000) cho biết tỷ lệ sống thêm 3 năm là 37,3% [8].

Vũ Hải (2009) đánh giá kết quả điều trị của 458 bệnh nhân UTDD ở các giai đoạn khác nhau cho biết tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 20,7%; 4 năm là 20,1% và 5 năm là 20,1% [49].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) đánh giá kết quả sau mổ ở 144 bệnh nhân UTDD cho biết thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 44,18 tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 33,7% [73].

Nguyễn Quang Bộ (2017) nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật UTDD 1/3 dưới cho 53 bệnh nhân nhận xét: thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $46,02 \pm 3,18$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm- 2 năm- 3 năm- 4 năm và 5 năm là 98,1%, 72,8, 59,4%, 43,4% và 40,5% [136].

Vũ Quang Toàn (2017) nghiên cứu 152 trường hợp UTDD giai đoạn IIB-III (T4, N0-3, M0), được điều trị bổ trợ theo phác đồ EOX sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K cho biết tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan-Meier sau 3 năm 4 năm và 5 năm là 53,9%, 49,8%, và 42,9% [61].

Đỗ Đình Công (2011) nghiên cứu kết quả điều trị 104 trường hợp carcinom tế bào nhẵn dạ dày cho biết thời gian sống thêm toàn bộ sau 1 năm-

2 năm- 3 năm- 5 năm lần lượt là: 82,3%, 65,3%, 56,4% và 30,5% [131].

Nguyễn Cường Thịnh (2013) ghi nhận thời gian sống thêm sau mổ của 228 bệnh nhân UTDD như sau: 9,21% bệnh nhân sống thêm dưới 12 tháng, 10,08% bệnh nhân sống thêm 12- 24 tháng, 16,22% bệnh nhân sống thêm sau mổ 24- 36 tháng, 14,03% bệnh nhân sống thêm 36- 48 tháng, 14,47% bệnh nhân sống thêm 48- 60 tháng [64].

Wang W (2010) nghiên cứu hồi cứu 980 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật và theo dõi trong vòng 7 năm từ tháng 1/2000 đến tháng 12/2006 cho biết tỷ lệ thời gian sống thêm sau mổ 1- 3- 5 năm lần lượt là: 82,5%, 58,7% và 52,6% [9]. Zhou Y (2017) nghiên cứu hồi cứu 302 bệnh nhân ung thư dạ dày chưa có di căn hạch vùng, được phẫu thuật từ 1/2004 đến 12/2015 cho biết tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1- 3- 5 năm của bệnh nhân lần lượt là 80.0%, 69.0%, và 63.0% [134].

Nghiên cứu mới đây của Asplund J (2018) với 17.491 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày không thuộc tâm vị và 4.698 ung thư biểu mô tuyến thuộc tâm vị. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ của ung thư dạ dày không thuộc tâm vị đã tăng từ 33% lên 44% và từ 21% lên 43% đối với ung thư thuộc tâm vị [140].

Ji X (2017) phẫu thuật cho 339 bệnh nhân từ tháng 1/2005 đến tháng 10/2011, trong đó 144 trường hợp cắt bán phần dưới và 195 cắt toàn bộ dạ dày. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ giữa 2 nhóm lần lượt là 65% và 47% ($p < 0.001$) [141].

Qua phân tích các nghiên cứu trong và ngoài nước về thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân UTDD đã nêu trên, chúng tôi nhận thấy các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước khá tương đồng. Đáng chú ý là thời gian sống thêm sau mổ của các nghiên cứu đã cải thiện theo thời gian (**Bảng 4.1**).

Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ sống thêm sau mổ

Tác giả (năm)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ %		
	1 năm	3 năm	5 năm
Đỗ Đức Vân (1993)			18
Trịnh Hồng Sơn (2000)		37,3	
Nguyễn Xuân Kiên (2005)			33,7
Đỗ Trường Sơn (2015)	81	48	37
Nguyễn Quang Bộ (2017)	98,1	59,4	40,5
Zhou Y (2017)	80.0	69.0	63.0
Ji X (2017)			56
Phan Cảnh Duy (2018)	98,3	77,6	50,1
Chúng tôi	88,3	63,8	

4.6.2. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ và các yếu tố liên quan

4.6.2.1. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi và giới

Nhiều nghiên cứu cho thấy tuổi và giới tính là các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh UTDD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân nam có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $33,64 \pm 1,58$ tháng cao hơn nhóm bệnh nhân nữ là $29,83 \pm 2,88$, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa ($p=0,25$). Thời gian sống trung bình của nhóm tuổi 41- 70 tuổi cao hơn so với nhóm dưới 40 tuổi và trên 70 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,12$).

Nhiều nghiên cứu trong nước cũng cho thấy không có mối liên quan giữa tuổi, nhóm tuổi với thời gian sống thêm sau mổ [61],[66],[72].

Một số nghiên cứu trong và ngoài nước lại cho thấy tuổi và nhóm tuổi là yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm sau mổ. Theo Đỗ Đình Công [72], tuổi là yếu tố tiên lượng độc lập, nhóm tuổi trên 40 có tiên lượng tốt

hơn nhóm tuổi dưới 40. Theo Đỗ Trường Sơn (2014) nhóm tuổi là một trong những yếu tố tiên lượng của bệnh nhân UTDD ($p=0,009$) [28].

Nghiên cứu của Cormedi MC [117] có 71/294 bệnh nhân (24,14%) dưới 40 tuổi. Ở nhóm tuổi này, bệnh nhân nữ nhiều hơn nam, tỷ lệ nữ/nam là 1,08/1 và thường được phát hiện ở giai đoạn muộn. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ ngắn hơn so với các nhóm tuổi lớn hơn ($p<0,05$).

Theo Isobe T (2013) đặc điểm lâm sàng của ung thư khác nhau giữa bệnh nhân trẻ tuổi và người già, bệnh nhân trẻ tuổi thường có tiên lượng xấu hơn. Trong tổng số 3.818 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày có 169 bệnh nhân ≤ 40 tuổi, và 3.649 bệnh nhân > 40 tuổi. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm ≤ 40 tuổi thấp hơn so với nhóm > 40 tuổi ($p = 0,049$). Bệnh nhân trẻ tuổi thường gặp ở nữ và có tiên lượng xấu hơn so với nam ($p = 0,0002$) [142].

Guan WL (2019) cho biết đặc điểm bệnh học ở người trẻ tuổi thường là ung thư biểu mô tuyến thâm nhiễm lan tỏa, biệt hóa kém, và thường được chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển. Tỷ lệ thời gian sống trung bình của bệnh nhân < 35 tuổi thấp hơn so với các nhóm cao tuổi hơn ($p < 0,001$). Do vậy phát hiện sớm UTDD là rất quan trọng ở những người trẻ tuổi [143].

4.6.2.2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số khối cơ thể BMI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 67 bệnh nhân (69,8%) có thể trạng bình thường và 29 bệnh nhân (30,2%) có thể trạng gầy. Những bệnh nhân có thể trạng gầy, suy kiệt thường có tiên lượng xấu hơn. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $17,89 \pm 2,43$ ngắn hơn rõ rệt so với thời gian sống toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân có cân nặng bình thường là $38,28 \pm 1,38$ ($p=0,001$).

Theo Đỗ Trường Sơn [28], 52,3% số bệnh nhân có thể trạng gầy, thiếu cân ($BMI < 18$), chỉ có 5 (2,3%) bệnh nhân thừa cân ($BMI > 25$), nhưng không liên quan đến tiên lượng bệnh.

Lee JH [121] thực hiện nghiên cứu theo dõi dọc 7.765 bệnh nhân UTDD

được phẫu thuật cắt dạ dày từ 10 / 2000 đến 6 / 2016. Tác giả nhận xét: so với bệnh nhân có cân nặng bình thường thì bệnh nhân thiếu cân có thời gian sống thêm sau mổ ngắn hơn (HR 1,42; 95% CI: 1,15-1,77). Trong khi đó, các bệnh nhân thừa cân (HR 0,84; 95% CI: 0,73-0,97), béo phì nhẹ (HR 0,77; 95% CI: 0,66- 0,90) và béo phì vừa phải (HR 0,77; 95% CI 0,59-1,01) có thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ tốt hơn.

Feng F (2018) nghiên cứu 1210 bệnh nhân UTDD được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn nạo hạch D2, trong đó có 107 bệnh nhân trong nhóm BMI thấp (8,9%), 862 bệnh nhân trong nhóm BMI bình thường (71,2%) và 241 bệnh nhân trong nhóm BMI cao (19,95%). BMI liên quan có ý nghĩa với kích thước khối u, mức độ xâm lấn của u, di căn hạch và giai đoạn TNM ($p < 0,05$). BMI là yếu tố tiên lượng độc lập của ung thư dạ dày. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ ở nhóm bệnh nhân có BMI thấp là ngắn hơn rõ rệt so với nhóm BMI bình thường và BMI cao ($p < 0,05$) [144].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu về ý nghĩa của chỉ số BMI trong tiên lượng UTDD.

4.6.2.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các đặc điểm giải phẫu bệnh

➤ Sống thêm theo vị trí và kích thước u

Trong nghiên cứu, những bệnh nhân với tổn thương thâm nhiễm toàn bộ dạ dày có thời gian sống thêm sau mổ ngắn hơn các vị trí khác, nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa. Những bệnh nhân với khối u dạ dày $< 5\text{cm}$ có thời gian sống thêm sau mổ trung bình $40,87 \pm 0,78$ tháng, trong khi đó những bệnh nhân có khối u $\geq 5\text{cm}$ có thời gian sống thêm sau mổ là $24,33 \pm 1,99$ ($p=0,001$).

Theo Vũ Hải [49], khối u $< 5\text{cm}$ có tiên lượng tốt hơn khối u $> 5\text{cm}$ và khối u $> 10\text{cm}$ ($p= 0,001$). Vũ Quang Toàn [61] nhận xét: có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm theo vị trí khối u ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm theo kích thước u ($p > 0,05$).

Theo Nguyễn Xuân Kiên [73], tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ theo vị trí

như sau: 1/3 trên 27,15%, 1/3 giữa 33,4%, 1/3 dưới 41,67% ($p > 0,05$). Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ theo kích thước khối u: $\leq 2\text{cm}$; $>2-5\text{cm}$; $>5-8\text{cm}$; $>8\text{cm}$ lần lượt là 71,93%, 32,41%, 10,46% và 0% ($p < 0,001$).

Wang HM [145] cho biết tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm bệnh nhân có kích thước u $> 4,8\text{cm}$ là 32,9% thấp hơn nhóm có kích thước u $< 4,8\text{cm}$ là 63,7%. Nghiên cứu của Lu J (2013) cho thấy kích thước khối u liên quan có ý nghĩa với mức độ xâm lấn của tổn thương và tình trạng di căn hạch. Kích thước khối u là yếu tố tiên lượng độc lập của bệnh nhân ung thư dạ dày [146].

Theo Xu M (2014) kích thước khối u và mức độ xâm lấn của khối u là các yếu tố tiên lượng độc lập. Tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật có xu hướng giảm khi kích thước khối u tăng lên 1 cm. Việc bổ sung kích thước khối u vào mức độ xâm lấn u (T) đã làm tăng độ chính xác trong dự đoán tỷ lệ sống sau 5 năm ($p < 0,05$) [147].

➤ *Sống thêm theo mức độ xâm lấn u*

Trong nghiên cứu, khi xâm lấn u ở mức T1 thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $39,85 \pm 1,98$ tháng, ở mức T3 là $35,05 \pm 1,87$ tháng, nhưng ở mức T4 chỉ là $25,64 \pm 2,28$ tháng. Mức độ xâm lấn của khối u liên quan với thời gian sống thêm sau mổ ($p = 0,001$). Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương tự với chúng tôi:

Theo Vũ Hải (2004) khối u xâm lấn càng sâu vào thành dạ dày thì tiên lượng càng xấu, thời gian sống trung bình của các mức xâm lấn T1, T2, T3, T4 lần lượt là 50 tháng, 45 tháng, 30 tháng và 12 tháng, tỷ lệ sống 5 năm sau mổ là 100%, 39%, 18% và 0% ($p < 0,0001$) [66].

Đỗ Đình Công cho rằng: 50% bệnh nhân có ung thư xâm lấn đến lớp dưới thanh mạc và thanh mạc sẽ chết trong thời gian 28 hay 16 tháng, ngắn hơn so với thời gian chết của bệnh nhân có tổn thương ung thư còn khu trú ở lớp dưới niêm hay lớp cơ ($p = 0,0002$) [72].

Theo Đỗ Trường Sơn (2014), thời gian sống trung vị của các khối u T1, T2, T3, T4 lần lượt là 69 tháng, 45 tháng, 32 tháng và 18 tháng ($p = 0,001$) [28].

Nguyễn Xuân Kiên (2005) cho biết tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ của mức xâm lấn u T1: 79,5%, T2: 42,98%, T3: 15,85%, T4: 0% ($p < 0,001$) [73].

Vũ Quang Toàn (2017) với 152 trường hợp UTDD giai đoạn IIB-III cho biết tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm u T4a là 59,5% và T4b là 33,5%. Thời gian sống thêm trung bình $61,7 \pm 2,1$ tháng và $56,7 \pm 3,5$ tháng. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ xâm lấn u là rõ rệt với $p < 0,05$ [61].

Zhu BY (2019) nghiên cứu 249 bệnh nhân ung thư dạ dày có mức xâm lấn u T4 được phẫu thuật từ tháng 01/2004 đến tháng 12/2014 cho biết: thời gian sống trung vị là 55,47 tháng, trong đó mức độ xâm lấn u T4a là 59,47 tháng và T4b là 25,90 tháng ($p = 0,001$) [133].

Từ tháng 01/2000 đến tháng 12/2010, Wang W và cộng sự điều trị phẫu thuật cho 980 bệnh nhân UTDD. Tác giả cho biết tỷ lệ sống 5 năm sau mổ liên quan có ý nghĩa với mức độ xâm lấn của khối u: T1: 96%, T2: 78,3%, T3: 61,1%, T4a: 39,3%, T4b: 18% ($p = 0,001$) [9].

Canyilmaz E (2014) cho biết thời gian sống toàn bộ sau mổ trung vị là 26,7 tháng (95% CI: 20,12- 33,3). Thời gian sống toàn bộ 2 năm, 5 năm, 10 năm lần lượt là 52.8%, 36.1% và 26.9%. Mức độ xâm lấn của khối u là yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân [148].

Hu K (2019) phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống sau mổ của 716 bệnh nhân UTDD từ tháng 01/2001 đến tháng 12/2012 cho biết thời gian sống trung vị của các mức độ xâm lấn u T1, T2, T3, T4 lần lượt là 12,29 năm, 10,02 năm, 3,19 năm và 3,03 năm ($p = 0,001$) [149].

➤ ***Sống thêm theo mức độ di căn hạch và tỷ lệ hạch di căn***

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh số lượng hạch di căn là một trong các yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của ung thư dạ dày [150],[151],[152].

Chúng tôi nhận thấy tình trạng di căn hạch, tỷ lệ hạch di căn và giai đoạn di căn hạch liên quan rõ rệt đến thời gian sống thêm sau mổ. Kết quả nghiên

cứu cho thấy 62 bệnh nhân có di căn hạch (64,6%) và 34 bệnh nhân không có di căn hạch (35,4%). Thời gian sống thêm toàn bộ của 34 bệnh nhân không có di căn hạch là $37,52 \pm 1,94$ tháng, trong khi 62 bệnh nhân có di căn hạch chỉ là $29,67 \pm 1,76$ tháng ($p = 0,003$). Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình cũng giảm dần theo mức độ di căn hạch N0 - N1 - N2 - N3 lần lượt là 37,52 tháng- 32,30 tháng- 29,88 tháng và 24,76 tháng ($p = 0,012$). Bệnh nhân không có di căn hạch có thời gian sống thêm toàn bộ 37,52 tháng nhưng chỉ còn 28,73 tháng khi tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch nạo được $\geq 20\%$.

Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cũng đã ghi nhận ý nghĩa tiên lượng của di căn hạch trong ung thư dạ dày.

Theo Deng JY (2014), trên 50% tổng số bệnh nhân đã di căn hạch khi được chẩn đoán làm cho tiên lượng UTDD rất xấu, thời gian sống thêm 5 năm sau mổ chưa tới 30%. Thời gian sống thêm của các bệnh nhân ung thư dạ dày không có di căn hạch kéo dài hơn so với các bệnh nhân có di căn hạch, tỷ lệ tái phát chung ở bệnh nhân ung thư dạ dày không có hạch di căn cũng thấp hơn ở những bệnh nhân có di căn hạch ($p < 0,05$) [151].

Theo Trịnh Hồng Sơn (2000) tỷ lệ di căn hạch chiếm 80,7%. Số lượng hạch nạo vét trung bình cho một bệnh nhân là 17,06 hạch. Càng nạo vét càng lấy được nhiều hạch, càng nạo vét càng thấy có nhiều hạch bị di căn. Tác giả xác định thời gian sống thêm sau mổ UTDD phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó di căn hạch và phẫu thuật nạo vét hạch là yếu tố quan trọng bậc nhất [8].

Nguyễn Minh Hải (2003) nghiên cứu 84 trường hợp ung thư biểu mô dạ dày nạo hạch D2 mở rộng. Tác giả kết luận: mức độ xâm lấn thành dạ dày và mức độ di căn hạch có mối liên quan chặt chẽ với nhau. Tổn thương càng sâu thì mức độ di căn hạch càng nhiều. Di căn hạch có ý nghĩa tiên lượng trong ung thư dạ dày, tất cả bệnh nhân không có hạch di căn đều sống thêm > 2 năm, trong khi tỷ lệ sống thêm > 2 năm chỉ được 77,8% ở bệnh nhân đã có di căn hạch, không có bệnh nhân

nào có di căn hạch chằng N3 sống quá 2 năm [153].

Vũ Hải (2004) cho biết khả năng sống thêm 5 năm ở nhóm không di căn hạch là 39%, nhưng chỉ còn 35% ở nhóm N1, 8% ở nhóm N2. Thời gian sống trung bình giữa các nhóm cũng khác nhau [66].

Đỗ Đình Công (2003) nghiên cứu 157 trường hợp UTDD nhận xét: 50% bệnh nhân có di căn hạch sẽ chết trong thời gian từ 12 - 17 tháng, ngắn hơn so với thời gian chết của bệnh nhân không có di căn hạch ($p = 0.001$) [72].

Theo Nguyễn Xuân Kiên (2005), tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ theo mức độ di căn hạch N0, N1, N2, N3 lần lượt là 72,23%, 15,24%, 13,33% và 0% ($p < 0,001$). Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ của UTDD không có di căn hạch là 65,39%, di căn 1- 6 hạch là 14,47%, di căn trên 6 hạch là 0% ($p < 0,001$) [73].

Nguyễn Cường Thịnh và cộng sự (2013) nghiên cứu 228 trường hợp cắt toàn bộ dạ dày điều trị ung thư dạ dày cho biết mức độ di căn hạch N0, N1, N2, N3, N4 lần lượt là: 2,6%, 3,95%, 35,08%, 36,84%, và 21,49%. Di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng trong phẫu thuật điều trị UTDD [64].

Theo Vũ Quang Toàn (2017), nhóm bệnh nhân chưa di căn hạch và đã di căn hạch có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 78,0% và 36,6%. Thời gian sống thêm trung bình $65,5 \pm 2,5$ tháng và $44,1 \pm 2,4$ tháng. Các nhóm bệnh nhân di căn hạch N0, N1, N2, N3 có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm lần lượt là 78,0%; 44,1%; 38,2%; 20,8% ($p < 0,05$) [61].

Siewert theo dõi 1.654 bệnh nhân UTDD sau phẫu thuật 10 năm đưa ra nhận xét: tỷ lệ giữa tổng số hạch di căn và tổng số hạch nạo được là yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất cho thời gian sống thêm của bệnh nhân [74].

Deng J nghiên cứu hồi cứu trên 196 bệnh nhân ung thư dạ dày có di căn hạch đã được phẫu thuật cắt dạ dày từ tháng 1/1997 đến tháng 12/2000, kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 33,2%. Tổng cộng có

4.048 hạch được nạo vét, số hạch nạo vét được trung vị là 20,6 (15- 49 hạch), trong đó có 1.661 hạch dương tính, trung bình 8,5 hạch (1- 37 hạch). Thời gian sống thêm sau mổ trung bình là 29 tháng. Phân tích đa biến, tác giả cho thấy số lượng và tỷ lệ hạch di căn có liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân [152].

Hou Y và cộng sự, từ 2005 đến 2012 đã phẫu thuật nạo vét hạch triệt để cho 221 bệnh nhân UTDD. Số hạch nạo được của toàn bộ bệnh nhân là 6.606 hạch, trong đó có 1503 hạch bạch huyết dương tính; 178 bệnh nhân (80,5%) có tổng số hạch nạo được ≥ 15 hạch; 43 bệnh nhân (19,5%) có tổng số hạch nạo được < 15 hạch. Phân tích đa biến, tác giả nhận thấy mức độ di căn hạch và tỷ lệ giữa số hạch di căn/tổng số hạch nạo được là các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân UTDD (bảng 4.2.) [150].

Bảng 4.2. Mức độ và tỷ lệ di căn hạch

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Mức độ di căn hạch		p= 0,0001
N0	67	30,3
N1	46	20,8
N2	34	15,4
N3	74	33,5
Tỷ lệ hạch di căn/ hạch nạo được		p= 0,0001
Không có hạch di căn	60	30,8
0 – 0,13	47	21,3
0,13 – 0,40	54	24,4
>0,40	52	23,5

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước đều có chung nhận định về giá trị tiên lượng của tình trạng di căn hạch, mức độ di căn hạch và tỷ lệ hạch di căn đối với thời gian sống sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày.

➤ ***Sống thêm theo giai đoạn TNM***

Theo nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, giai đoạn TNM là một trong những yếu tố tiên lượng cho thời gian sống thêm của UTDD. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình tương ứng các giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là: 41 tháng, 36 tháng, 28,25 tháng, và 16,60 tháng. Thời gian sống thêm sau mổ liên quan có ý nghĩa với giai đoạn TNM (p=0,001).

Theo Vũ Hải (2004), khả năng sống 5 năm theo giai đoạn I, II, III, IV tương ứng: 58%, 28%, 18% và 0%. Thời gian sống trung bình lần lượt là 60 tháng, 35 tháng, 28 tháng và 10 tháng (p= 0,001) [66].

- Đỗ Đình Công (2003) cho biết bệnh nhân thuộc giai đoạn III và IV sẽ

chết trong thời gian ngắn hơn so với thời gian chết của bệnh nhân thuộc giai đoạn I và II ($p = 0,0001$) [72].

- Nguyễn Xuân Kiên (2005) nhận xét: tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ của UTDD giai đoạn I là 78,36%, giai đoạn II là 32,76%, giai đoạn III là 18,08%, và giai đoạn IV là 0% ($p < 0,001$) [73].

- Theo Vũ Quang Toàn (2017), BN thuộc các giai đoạn từ IIB, IIIA, IIIB, IIIC có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm tương ứng 84,6%; 51,3%; 42,0%; 24,4%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa các nhóm BN theo giai đoạn bệnh là rõ rệt với $p < 0,05$ [61].

- Đỗ Trường Sơn (2014) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vùng nối giữa thực quản dạ dày tại bệnh viện Việt Đức ghi nhận: thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm sau mổ là 18,8%, liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh [32]. Đánh giá kết quả xa sau mổ của phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày cho 216 bệnh nhân, tác giả cho biết thời gian sống thêm trung vị là 40 tháng, tỷ lệ sống thêm 1- 3- 5 năm lần lượt là 81%, 48%, 36%. Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC lần thứ 7 liên quan có ý nghĩa với thời gian sống thêm sau mổ [28].

Isobe (2011) tập hợp 50 nghiên cứu với 12.004 bệnh nhân UTDD điều trị từ năm 2001 tại 187 bệnh viện ở Nhật bản, tác giả ghi nhận tỷ lệ sống 5 năm là khác nhau có ý nghĩa ở từng giai đoạn theo phân loại TNM, cũng như đối chiếu với phân loại JGCA ($p = 0,001$) (**Bảng 4.3**) [50].

Bảng 4.3. Tỷ lệ sống 5 năm theo phân loại giai đoạn TNM và JGCA

Giai đoạn	Sống 5 năm JGCA (%)	Sống 5 năm TNM (%)
Giai đoạn IA	91,9	91,8
Giai đoạn IB	85,1	84,6
Giai đoạn II	73,1	70,5
Giai đoạn IIIA	51,0	46,6
Giai đoạn IIIB	33,4	29,9
Giai đoạn IV	15,8	16,6

Theo Wang W (2010), tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 1 năm, 3 năm, 5

năm lần lượt là 82,5%, 58,7% và 52,6%. Tỷ lệ sống 5 năm theo giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là 93,2%, 72,4%, 39,1% và 5,2% [9].

Seo JY (2015) khẳng định giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong ung thư dạ dày. Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ của giai đoạn I, II là khác biệt so với giai đoạn III, IV (HR: 46,39. 95%CI: 30,75- 69,98. $p < 0,001$) [154].

➤ ***Sống thêm theo phương pháp mổ và mức độ nạo vét hạch***

Trải qua nhiều thập kỷ, đã có nhiều nghiên cứu về phương pháp mổ, kỹ thuật mổ và mức độ nạo vét hạch để điều trị UTDD. Quan điểm hiện nay thống nhất rằng phẫu thuật triệt để, nạo hạch D2 là phẫu thuật tiêu chuẩn điều trị UTDD, giúp hạ thấp tỷ lệ tử vong và cải thiện tiên lượng sống cho người bệnh.

Chúng tôi thực hiện cắt bán phần dưới dạ dày cho 75 bệnh nhân, cắt toàn bộ dạ dày cho 21 bệnh nhân. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm sau mổ của nhóm cắt bán phần dưới dạ dày là $33,90 \pm 1,44$ tháng dài hơn rõ rệt so với nhóm cắt toàn bộ dạ dày là $26,45 \pm 3,32$ ($p < 0,05$).

Nạo hạch D2 được thực hiện cho 70 bệnh nhân (72,9%), nạo hạch dưới mức D2 cho 8 bệnh nhân (8,3%), và 18 bệnh nhân được nạo hạch D2+ (18,8%). Những bệnh nhân nạo hạch D2 có thời gian sống thêm sau mổ dài hơn các nhóm khác nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ($p = 0,22$).

Lê Mạnh Hà (2012) thực hiện vét hạch chặng 2 cho 62,18% trường hợp, vét hạch chặng 3 cho 37,82% bệnh nhân. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo vét hạch chặng 2 là 47,9% thấp hơn so với vét hạch chặng 3 là 63,1% nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,137$) [63].

Trịnh Hồng Sơn (1999) “Tìm hiểu một vài yếu tố liên quan đến thời gian sống sau mổ của nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày chết trong vòng 3 năm sau phẫu thuật cắt đoạn hoặc toàn bộ dạ dày”, kết quả cho thấy: thời gian sống trung bình sau mổ cắt đoạn dạ dày là 12 tháng dài hơn so với

nhóm bệnh nhân cắt toàn bộ dạ dày là 8,8 tháng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa. Thời gian sống trung bình của những bệnh nhân được nạo hạch D1 là 9,03 tháng, ngắn hơn so với thời gian sống trung bình của những bệnh nhân được nạo hạch D2, D3 ($p=0,005$) [42].

Kong L (2016) phân tích gộp 6 nghiên cứu điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày, trong đó nhóm cắt toàn bộ dạ dày có 573 bệnh nhân và nhóm cắt bán phần dưới dạ dày có 791 bệnh nhân. Tỷ lệ biến chứng sau mổ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt ý nghĩa (OR: 1,46. 95% CI: 0,71- 3,03, $p = 0,30$). Tỷ lệ sống thêm 5 năm sau mổ giữa 2 nhóm cũng không có sự khác biệt (OR: 0,68. 95% CI: 0,39 -1,19. $p = 0,18$) [155].

Lavy R (2015) nghiên cứu 164 bệnh nhân UTDD, trong đó 100 bệnh nhân nạo vét hạch D2 và 34 bệnh nhân nạo vét hạch D1. Tổng số hạch nạo vét được là 9 ± 4 ở nhóm D1 so với 30 ± 12 ở nhóm D2 ($p = 0,001$).

Nhóm nạo hạch D2 có 57% hạch (+), nhóm nạo hạch D1 có 38% hạch (+) ($p = 0,045$). Tác giả cho rằng nạo hạch D2 nên được khuyến cáo là phương pháp điều trị chuẩn mực cho bệnh nhân UTDD vì đảm bảo số lượng hạch bạch huyết được lấy nhiều hơn nhưng tỷ lệ biến chứng và tử vong tương đương với nạo hạch D1 [156].

Zhang CD (2015) nghiên cứu hồi cứu 416 bệnh nhân ung thư dạ dày được cắt bán phần dưới dạ dày, nạo hạch D2 hoặc D2+ (từ tháng 2/1990 đến tháng 2/2014). Nhóm nạo hạch D2 có 287 (69%) bệnh nhân, số hạch nạo được trung bình là $18,35 \pm 9,72$ và số hạch di căn trung bình là $4,92 \pm 5,01$. Nhóm nạo hạch D2+ có 129 (31%) bệnh nhân, số hạch nạo được trung bình là $20,80 \pm 10,38$ và số hạch di căn là $5,37 \pm 6,86$. Tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nạo hạch D2 và D2+ là 45,4% và 44,4% ($p= 0,776$) [88].

Như vậy theo tác giả, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm sau mổ theo các mức độ nạo hạch D2 và D2+.

Yu P (2019) từ tháng 4/2013 đến tháng 12/2014 đã phẫu thuật cắt dạ dày cho 64 bệnh nhân UTDD, trong đó nạo hạch D2 cho 32 bệnh nhân và nạo hạch D2+ cho 32 bệnh nhân. Thời gian theo dõi sau mổ trung bình 39,2 tháng (10-62 tháng). Tỷ lệ sống thêm không bệnh của nhóm D2+ và nhóm D2 lần lượt là 64,3% và 58,6%, không có sự khác biệt ý nghĩa ($p=0,655$). Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ 3 năm của 2 nhóm D2+ và D2 là 71,4% và 65,5% ($p=0,613$) [158].

Hu M (2018) nghiên cứu hồi cứu trên 164 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt để nạo hạch D2. Tỷ lệ thời gian theo dõi trung vị là 41,5 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 1 năm và 3 năm là 97,6% và 88,4%. Những bệnh nhân có tỷ lệ hạch di căn/ tổng số hạch nạo được $> 0,25$ có thời gian sống thêm sau mổ ngắn hơn ($p=0,006$). Tỷ lệ này là yếu tố tiên lượng độc lập đối với bệnh nhân ung thư dạ dày (HR 2,236. 95%CI:1,332- 4,065. $P=0,003$) [159].

Wang H (2018) nghiên cứu 261 bệnh nhân ung thư dạ dày từ tháng 5/2007 đến tháng 5/2011 cho thấy: số bệnh nhân nạo được trên 15 hạch là 155 (59,39%), số bệnh nhân nạo được dưới 15 hạch là 106 (40,61%). Mức độ di căn hạch N0, N1, N2, N3 lần lượt là: 23,37%, 26,82%, 24,9% và 24,9%. Tỷ lệ hạch di căn/ tổng số hạch nạo được: 0, 1/5, 1/2, $>1/2$ lần lượt là 23,37%, 31,03%, 27,20%, 18,39%. Tác giả kết luận tình trạng di căn hạch, số hạch nạo được và tỷ lệ hạch di căn là một trong những yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư dạ dày. Phân tích đa biến cho thấy tỷ lệ hạch di căn là yếu tố tiên lượng độc lập [162].

Chúng tôi phẫu thuật nội soi cho 5 trên tổng số 96 bệnh nhân. Thời gian sống thêm sau mổ của nhóm mổ mở là $32,14 \pm 1,43$ tháng, ngắn hơn nhóm mổ nội soi là $34,20 \pm 3,39$ tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ($p=0,43$).

Tại Việt Nam cho tới nay đã có nhiều nghiên cứu về phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày nhưng chưa có nhiều nghiên cứu đối chiếu với mổ mở, nhất là so sánh thời gian sống thêm sau mổ của 2 kỹ thuật này.

Triệu Triều Dương (2008) thực hiện phẫu thuật nội soi cắt dạ dày nạo hạch

D2 cho 31 bệnh nhân, so sánh với 44 trường hợp mổ mở, tác giả cho biết thời gian mổ trung bình của phẫu thuật nội soi và mổ mở lần lượt là 264 phút và 184 phút ($p < 0,05$). Số lượng hạch vét được là 37,2 trong mổ nội soi và 42,4 trong mổ mở. Thời gian nằm viện của phẫu thuật nội soi là 7,7 ngày và mổ mở là 9,4 ngày. Tuy nhiên tác giả không đưa ra sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm sau mổ giữa 2 kỹ thuật [160].

Đỗ Văn Tráng (2012) nghiên cứu trên 70 trường hợp ung thư 1/3 dưới dạ dày được phẫu thuật nội soi cắt bán phần dưới và nạo hạch D2. Kết quả cho thấy: thời gian mổ trung bình 211 phút. Tỷ lệ tai biến trong mổ là 8,6%, số ngày nằm viện trung bình là 7 ngày. Thời gian sống thêm sau 2, 3 và 4 năm lần lượt là 71,7%, 65,8% và 52,6%, tuy nhiên tác giả không so sánh với mổ mở [161].

Nghiên cứu so sánh giữa kỹ thuật mổ mở và mổ nội soi UTDD trên thế giới: Peng (2010) thực hiện phân tích gộp 6 nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh mổ nội soi với mổ mở trên 218 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn sớm. Kết quả cho thấy tỉ lệ biến chứng không khác nhau giữa 2 nhóm (OR: 0,57; 95% CI: 0,31 - 1,03; $p = 0,06$). Số lượng hạch nạo vét được ở nhóm phẫu thuật nội soi ít hơn so với nhóm mổ mở ($p = 0,001$). Tuy nhiên, tác giả chưa ghi nhận và so sánh thời gian sống thêm sau mổ giữa 2 nhóm [163].

Theo Uyama (2013), tỉ lệ biến chứng, tử vong, sống thêm sau mổ giữa phẫu thuật nội soi và mổ mở không có sự khác biệt, biến chứng (nội soi: 24,2%, mổ mở: 28,5%, $p = 0,402$), tử vong (nội soi: 1,1%, mổ mở: 0%, $p = 0,519$).

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, đối chiếu với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước cho thấy phẫu thuật triệt căn với nạo hạch D2 là yếu tố quyết định trong điều trị ung thư dạ dày, góp phần cải thiện tiên lượng sống cho người bệnh.

➤ ***Sống thêm theo mức sao chép GAS5***

Theo nghiên cứu của chúng tôi, 46 bệnh nhân mức sao chép GAS5 thấp có

thời gian sống thêm sau mổ trung bình là $20,63 \pm 1,7$ tháng, ngắn hơn rõ rệt so với thời gian sống thêm sau mổ của 50 bệnh nhân mức sao chép *GAS5* cao là $37,90 \pm 0,29$ tháng ($p=0,001$). Phân tích mối liên quan giữa mức sao chép của *GAS5* với sống thêm của bệnh nhân UTDD sau mổ, chúng tôi nhận thấy: trong tổng số 96 bệnh nhân được phẫu thuật và theo dõi cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 34 bệnh nhân đã chết và 2 bệnh nhân mất dấu. Đáng chú ý là tất cả 36 bệnh nhân này đều có mức sao chép *GAS5* thấp hơn rõ rệt so với số bệnh nhân còn sống ($p=0,001$).

Hiện tại, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đề cập đến vai trò của gen *GAS5* trong ung thư nói chung cũng như trong ung thư dạ dày.

Trên thế giới, các nghiên cứu về chức năng sinh học của *GAS5* và vai trò đối với ung thư dạ dày cũng chưa nhiều.

Gao Q (2017) phân tích gộp 934 bệnh nhân ung thư từ 14 nghiên cứu cho thấy: mức độ sao chép *GAS5* thấp là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày (HR = 1.955, 95% CI: 1.551–2.465, $p < 0.001$). Nhóm bệnh nhân có mức độ sao chép *GAS5* thấp thường đã bị tổn thương xâm lấn khá sâu vào thành dạ dày (OR = 0,185, 95%CI: 0,102–0,333, $p < 0,001$) và thường đã có di căn hạch mức độ nặng (OR = 0,234, 95%CI: 0,153–0,358, $p < 0,001$) [98].

Theo Sun M (2014), những bệnh nhân ung thư dạ dày với mức sao chép *GAS5* thấp sẽ có thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh sau mổ ngắn hơn những bệnh nhân có mức sao chép *GAS5* cao ($p < 0,001$). *GAS5* là yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm sau mổ của bệnh nhân ung thư dạ dày (HR = 0,412, 95% CI= 2,218–0,766, $p = 0,006$) [16].

Cheng C (2019) cho biết *GAS5* là một trong 13 loại lncRNAs có giá tiên lượng đối với ung thư dạ dày. Thời gian sống 1, 3, 5 năm của các bệnh nhân liên quan với mức độ sao chép gen *GAS5* [165].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu mối liên quan giữa mức độ sao chép gen *GAS5* với đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả sau mổ của 96 bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày từ tháng 1/2016 đến tháng 6/2019, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh, mức độ sao chép gen *GAS5* ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày:

➤ *Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh:*

- Bệnh hay gặp ở nhóm tuổi trên 50. Tuổi trung bình là $59,73 \pm 12,02$. Nam mắc bệnh nhiều hơn hai lần so với nữ. Các triệu chứng thường gặp là: đau bụng thượng vị, sụt cân, đầy bụng khó tiêu, nôn ói và chảy máu tiêu hóa.

- Ung thư dạ dày thường gặp ở vị trí 1/3 dưới, kích thước $u \geq 5\text{cm}$ chiếm 52,1%. Bệnh nhân vào viện ở giai đoạn tiến triển chiếm tới 85,4%, mức độ xâm lấn khối u T3- T4 chiếm 82,2%. Di căn hạch chiếm 64,6%, trong đó tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch nạo được $> 20\%$ chiếm gần 1/2 số bệnh nhân. Thể loét là hình ảnh đại thể thường gặp (67,7%). Hình ảnh vi thể chủ yếu là thể ống nhỏ (65,6%) và thể tế bào nhân (26%).

➤ *Mức độ sao chép gen *GAS5**

- Mức sao chép *GAS5* tại mô ung thư dạ dày là $0,38 \pm 0,13$.

- Mức độ sao chép *GAS5* tại mô lành dạ dày là $2,19 \pm 0,77$.

Mức sao chép *GAS5* tại mô ung thư dạ dày thấp hơn 6 lần so với mức sao chép tại mô dạ dày bình thường ($p < 0,001$).

2. Liên quan giữa *GAS5* với lâm sàng, giải phẫu bệnh và thời gian sống thêm sau mổ:

➤ *Liên quan với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh:*

- BMI: mức độ sao chép *GAS5* thấp đặc hiệu ở nhóm bệnh nhân có thể

trạng gầy so với các nhóm khác ($p=0,001$).

- Kích thước, mức độ xâm lấn của u: mức sao chép gen *GAS5* thấp rõ rệt ở những khối u $\geq 5\text{cm}$ so với khối u có kích thước $< 5\text{cm}$ ($p=0,001$). U có mức độ xâm lấn càng nặng, mức sao chép *GAS5* càng thấp ($p= 0,012$).

- Mức độ sao chép *GAS5* thấp cũng liên quan có ý nghĩa với: tình trạng di căn hạch ($p=0,006$), số lượng hạch di căn ($p= 0,03$) và tỷ lệ hạch di căn/tổng số hạch nạo vét được ($p=0,027$).

- Mức sao chép *GAS5* liên quan có ý nghĩa với giai đoạn bệnh, giai đoạn bệnh càng nặng, mức sao chép *GAS5* càng thấp ($p= 0,017$).

➤ ***Liên quan với thời gian sống thêm sau mổ***

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ là $32,4 \pm 1,38$ tháng.

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 42 tháng lần lượt là: 95,7%, 88,3%, 68,1%, 63,8% và 63,8%.

- Mức độ sao chép *GAS5*: những bệnh nhân có mức sao chép *GAS5* thấp có thời gian sống thêm sau mổ ($20,63 \pm 1,7$ tháng) thấp hơn nhiều so với những bệnh nhân có mức sao chép *GAS5* cao ($37,9 \pm 0,29$ tháng) ($p=0,001$).

- Thời gian sống thêm toàn bộ sau mổ của bệnh nhân còn liên quan với:

- ✓ Chỉ số khối cơ thể BMI ($p=0,001$).
- ✓ Kích thước khối u, mức độ xâm lấn của khối u ($p=0,001$).
- ✓ Số lượng hạch di căn ($p=0,012$), tình trạng di căn hạch ($p= 0,003$), tỷ lệ hạch di căn ($p=0,009$).
- ✓ Giai đoạn bệnh ($p=0,001$).

KIẾN NGHỊ

Cần tiến hành xác định mức độ sao chép gen *GAS5* trên mô ung thư và mô lành dạ dày với số lượng lớn hơn, để có thể đưa ra ngưỡng tham chiếu của mức độ sao chép *GAS5* đối với bệnh ung thư dạ dày.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyen Dang Bao, Nguyen Trong Tue, Tran Hieu Hoc, Nguyen Van Hung, Tran Van Khanh, Pham Duc Huan, Ta Thanh Van, (2016). Expression of long noncoding RNA GAS5 associated with clinic pathologic factors of gastric cancer. *JMR*, 105 E1(7), 47- 56.
2. Nguyễn Đăng Bảo, Nguyễn Trọng Tuệ, Cao Minh Phúc, Trần Hiếu Học, (2019). Phân tích 87 trường hợp cắt toàn bộ dạ dày điều trị ung thư dạ dày. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 119(3), 73- 80.
3. Nguyễn Đăng Bảo, Nguyễn Văn Hưng, Trần Hiếu Học, Nguyễn Trọng Tuệ, (2019). Mối liên quan giữa mức độ sao chép gen GAS5 với đặc điểm giải phẫu bệnh và kết quả sau mổ ung thư biểu mô dạ dày. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 121(5), 1- 10.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rawla P, Adam BA, (2018). Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Rev*, 14(1), 26-38.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al, (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *Int. J. Cancer*, 136, 359-386.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al, (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
4. Rebecca LS, Kimberly DM, Ahmedin J, (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 67(1), 7-30.
5. Trần Thiện Trung, (2014). Dịch tễ học và các yếu tố - nguyên nhân bệnh UTDD. *Y học TP Hồ Chí Minh*, 18(5), 1-9.
6. Trần Thiện Trung (2014). *Ung thư dạ dày, Bệnh sinh Chẩn đoán Điều trị*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Nagaich N, Sharma R, (2018). Gastric Cancer - An Update. *J Tumor Med Prev*, 2(5), 1-8.
8. Trịnh Hồng Sơn (2000). *Nghiên cứu nạo vét hạch trong điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày*. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
9. Wang W, Li Y, Sun X et al, (2010). Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chinese Journal of Cancer*, 29(11), 23-30.
10. Tạ Thành Văn (2010). *Con đường tín hiệu tế bào và dấu ấn sinh học trong chẩn đoán*, Nhà xuất bản khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
11. Nguyễn Văn Thanh (2014). *Sinh học phân tử*, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội.
12. Li T, Mo X, Fu L, (2016). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget*, 7(8), 601-612.

13. Smith CM, Steitz AA, (1998). Classification of gas5 as a multi-small-nucleolar RNA (snoRNA) host gene and a member of the 5'-terminal Oligopyrimidine Gene Family reveals common features of snoRNA host genes. *Molecular and cellular biology*, 18(12), 897-909.
14. Lu S, Su Z, Fu W et al, (2019). Altered expression of long non-coding RNA GAS5 in digestive tumors. *Bioscience Reports*, 39,1-8.
15. Guo X, (2015). GAS5 inhibits gastric cancer cell proliferation artly by modulating CDK6. *Oncol Res Treat*, 38, 362-366.
16. Sun M, Jin F, Xia R et al, (2014). Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer*,14, 319-330.
17. Japanese Gastric Cancer Association, (2017). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*, 20, 1-19.
18. Lê Văn Cường, (2011). *Giải phẫu học sau đại học*. Nhà xuất bản Y học, chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh, 373-429.
19. Đặng Văn Thời (2017). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả lâu dài phẫu thuật triệt căn ung thư phần trên dạ dày*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Huế.
20. Japanese Gastric Cancer Association, (1998). Japanese Classification of gastric carcinoma - 2nd English edition. *Gastric cancer*, 1, 10-24.
21. Japanese gastric cancer association, (2011). Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*, 14, 101-112.
22. Japanese Gastric Cancer Association, (2011). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer*, 14, 113-123.
23. Akio T, Sasako M, (1998). The new Janpanese Classification of Gastric Carcioma: Points to be revised. *Gastric Cancer*, 25-30.
24. Kuo CY, Chao Y, Li CP, (2014). Update on treatment of gastric cancer, *Journal of the Chinese Medical Association*, 77, 345-353.

25. Đỗ Đình Công, (2003). Nguyên nhân chẩn đoán muộn trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 7(1), 6-9.
26. Berlth F, Bollschweiler E, Drebber U et al, (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World J Gastroenterol*, 20 (19), 79-84.
27. Wang CS, Hsieh CC, Chao TC et al, (2002). Resectable gastric cancer: operative mortality and survival analysis. *Chang Gung Med J*, 25, 216-227.
28. Đỗ Trường Sơn, (2014). Đánh giá kết quả xa sau mổ của phẫu thuật nội soi điều trị UTDD tại khoa phẫu thuật tiêu hóa bệnh viện Việt Đức. *TCNCYH*, 88(3), 82-88.
29. Baba H, Kuwabara K, Ishiguro T et al, (2013). Prognostic Factors for Stage IV Gastric Cancer. *Int Surg*, 98, 181-187.
30. Juca PC, Lourenco L, Kesley R et al, (2012). Comparison of survival and prognostic factors in patients with gastric adenocarcinoma in T2 and T3. *Rev. Col. Bras. Cir*, 39(5), 377-384.
31. Ang TL, Fock KM, (2014). Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*, 55(12), 621- 628.
32. Đỗ Trường Sơn, (2014). Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma) vùng nối giữa thực quản- dạ dày: Kết quả điều trị phẫu thuật tại khoa phẫu thuật tiêu hóa Bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 86(1), 66-72.
33. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, (2017). Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer. *J Thorac Oncol*, 12(1), 36-42.
34. Washington K, (2010). 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann Surg Oncol*, 17, 3077-3079.
35. Marano L, Ignazio A, Cammillini et al, (2019). Comparison between 7th and 8th edition of AJCC TNM staging system for gastric cancer: old problems

- and new perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 4(22), 1-4
36. Ikeguchi M, Kader A, Takaya S et al, (2012). Prognosis of patients with gastric cancer who underwent proximal gastrectomy. *Int Surg*, 97, 275-279.
 37. Edge SB, Compton CC, (2009). *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer, 117-126.
 38. Kamiya S, Rouvelas I, Lindblad M et al, (2018). Current trends in gastric cancer treatment in Europe. *J Cancer Metastasis Treat*, 4(35), 1-12.
 39. Đỗ Đức Vân, (1993). Điều trị phẫu thuật UTDD tại Bệnh viện Việt Đức (1970- 1992). *Y học Việt Nam*, 7, 45-50.
 40. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Ngọc Quang, Khuất Thị Hải Oanh, (2000). Dự báo xác suất sống sót sau mổ UTDD. *Y học thực hành*, 4, 50-53.
 41. Trịnh Hồng Sơn, Đỗ Đức Vân, (1998). Kết quả theo dõi thời gian sống sau mổ của nhóm bệnh nhân UTDD có phẫu thuật nhưng không cắt được dạ dày và khối u. *Y học thực hành*, 354(9), 21-24.
 42. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Quang Nghĩa, Đỗ Đức Vân, (1999). Tìm hiểu một vài yếu tố liên quan tới thời gian sống sau mổ của nhóm ung thư biểu mô tuyến dạ dày, chết trong vòng 3 năm sau phẫu thuật cắt đoạn hoặc toàn bộ dạ dày. *Y học thực hành*, 6, 4-6.
 43. Nguyễn Như Bằng, Trương Nam Chi, Phạm Kim Bình, (1996). Nhận xét về giải phẫu bệnh 442 trường hợp UTDD trong 5 năm (1976- 1980). *Công trình nghiên cứu khoa học 1981- 1985 Bệnh viện Việt Đức Hà Nội*.
 44. Lê Viết Nho (2014). *Nghiên cứu sự biểu lộ của EGFR, HER2 và mối liên quan với lâm sàng, nội soi, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y dược Huế.
 45. Phạm Duy Hiền (2007). *Ung thư dạ dày*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
 46. World Health Organization Classification of Tumours (2000). Chapter III, *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, IARC Press,

Lyon, 38-66.

47. World Health Organization Classification of Tumours (2010). Chapter IV, *WHO Classification of the Digestive System*, IARC Press, Lyon, 47-57.
48. Adachi Y, Suematsu T, (1999). Clinicopathologic study of gastric cancer based on Dukes' s classification". *World J Surg*, 23(5), 499-502.
49. Vũ Hải (2009). *Nghiên cứu chỉ định các phương pháp phẫu thuật, hóa chất bổ trợ và đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày tại bệnh viện K*, Luận án tiến sĩ Y học, Học viện quân Y.
50. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K et al, (2011). Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nation wide registry. *Gastric Cancer*, 14, 301-316.
51. Ahn HS, Lee HJ, Hahn SE, (2010). Evaluation of the seventh american joint committee on cancer/international union against cancer classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer*, 116, 592-598.
52. Liu J, Peng C, Yang X et al, (2018). The prognosis role of AJCC/UICC 8th edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis. *Am J Transl Res*, 10(1), 292-303.
53. Cheng Y, Zhang G, Zhao B et al, (2019). A better prognostic stratification for the 8th edition of the AJCC staging system of gastric cancer by incorporating pT4aN0M0 into stage IIIA. *Surgical Oncology*, 29, 90-96.
54. Komatsu S, Otsu E, (2019). Essential updates 2017/2018: Recent topics in the treatment and research of gastric cancer in Japan. *Ann Gastroenterol Surg*, 3, 581-591.
55. Chen Y, Liu L, Wang X et al, (2013). Body Mass Index and Risk of Gastric Cancer: A Meta-analysis of a Population with More Than Ten Million from 24 Prospective Studies. *American Association for Cancer*

Research, 22(8), 395-408.

56. Feng F, Zheng G, Qi J et al, (2017). Clinicopathological features and prognosis of gastric adenosquamous carcinoma. *Scientific reports*, 7, 1-7.
57. Đỗ Đình Công, Nguyễn Việt Thành, (2003). Đối chiếu thương tổn đại thể và hình ảnh đối quang kép ung thư dạ dày. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 7(1), 10-13.
58. Shimada H, Noie T, (2014). Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, 17, 26-33.
59. Kwon SJ, (2011). Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*, 11(2), 78-85.
60. Sano T, Aiko T, (2011). New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points, *Gastric Cancer*, 14, 97-100.
61. Vũ Quang Toàn (2017). *Đánh giá kết quả điều trị UTDD 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.
62. 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, Đại học Y Dược Huế.
63. Lê Mạnh Hà, Nguyễn Quang Bộ, (2012). Kết quả lâu dài điều trị UTDD bằng phẫu thuật cắt đoạn dạ dày và vét hạch chặng 2, chặng 3. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 9, 80-86.
64. Nguyễn Cường Thịnh, Diêm Đăng Bình, (2013). Nhận xét qua 228 trường hợp cắt toàn bộ dạ dày điều trị UTDD. *Y học thực hành*, 847(6), 65-68.
65. Nguyễn Quang Bộ, Lê Mạnh Hà, (2013). Nghiên cứu đặc điểm tổn thương giải phẫu bệnh trong phẫu thuật UTDD có vét hạch D2. *Y học thực hành*,

899(11), 114-120.

66. Vũ Hải, Lê Minh Quang, (2004). Thời gian sống và một số yếu tố tiên lượng sau phẫu thuật UTDD. *Y học thực hành*, 478(4), 50-52.
67. Võ Duy Long (2017). *Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư dạ dày theo giai đoạn I, II, III*. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
68. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H et al, (2008). The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol*, 38(4), 259-267.
69. Nguyễn Trọng Hảo, Trần Thiện Trung, (2013). Các tai biến và biến chứng sau cắt toàn bộ dạ dày trong điều trị ung thư dạ dày. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 17(4), 43-50.
70. Li M, Deng L, Wang J et al, (2014). Surgical Outcomes and Prognostic Factors of T4 Gastric Cancer Patients without Distant Metastasis. *PLoS ONE*, 9(9), 1-7.
71. Herrscher H, Artzner T, Severac F et al, (2018). Intensive care for patients with gastric cancers, outcome and survival prognostic factors. *J Gastrointest Oncol*, 10(2), 292-299.
72. Đỗ Đình Công (2003). *Đối chiếu lâm sàng, giải phẫu bệnh carcinôm tuyến dạ dày với kết quả sớm sau mổ*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
73. Nguyễn Xuân Kiên (2005). *Nghiên cứu một số yếu tố giải phẫu bệnh liên quan đến thời gian sống thêm sau phẫu thuật UTDD*. Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
74. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ et al, (1998). Relevant Prognostic Factors in Gastric Cancer Ten-Year Results of the German Gastric Cancer Study. *Ann. Surg*, 228(4), 449-461.
75. Yu M, Zheng HC, Xia P, (2010). Comparison in pathological behaviours & prognosis of gastric cancers from general hospitals between China &

Japan. *Indian J Med Res*, 132, 295-302.

76. Liu X, Jiao T, Wang Y et al, (2016). Long non-coding RNA GAS5 acts as a molecular sponge to regulate miR-23a in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 9(11), 412-419.
77. Gao J, Wang B, Mao M, (2016). Long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5 (GAS5) protects ovarian cancer cells from apoptosis. *Int J Clin Exp Pathol*, 9(9), 28-37.
78. Liang W, Tangfeng L, Shi X et al, (2016). Circulating long noncoding RNA GAS5 is a novel biomarker for the diagnosis of nonsmall cell lung cancer. *Medicine*, 95(37), 1-7.
79. Zhang H, Chen Z, Wang X et al, (2013). Long non-coding RNA: a new player in cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 6(37).
80. Cao S, Liu W, (2014). Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 7(10), 76-83.
81. Yu X, Li Z, (2015). Long non-coding RNA GAS5 in tumor biology (Review). *Oncology Letters*, 10, 53-58.
82. Fatima R, Akhade V S, Pal D et al, (2015). Long noncoding RNAs in development and cancer: potential biomarkers and therapeutic targets. *Molecular and Cellular Therapies*. 3(5), 42-61.
83. Ji J, Dai X, Yeung CJ et al, (2019). The role of GAS5 in cancers. *Cancer Management and Research*, 11, 29-37.
84. Kung J, Colognori D, Lee JT, (2013). Long Noncoding RNAs: Past, Present, and Future. *Genetics*, 193, 651-669.
85. Gibb EA, Brown CJ, (2011). The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Molecular Cancer*, 10(1), 38-55.
86. Hauptman N, Glavac D, (2013). Long Non-Coding RNA in Cancer. *Int.*

J. Mol. Sci, 14, 655-669.

87. Xie SS, Jin J, Xu X et al, (2016). Emerging roles of non-coding RNAs in gastric cancer: Pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol*, 22(3), 213-223.
88. Zhu M, Wang Y, Liu X et al, (2017). LncRNAs act as prognostic biomarkers in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1, 59-68.
89. Coccia EM, Cicala C, Charlesworth A et al (1992). Regulation and expression of a Growth Arrest-Specific Gene (GAS5) during Growth, Differentiation, and Development. *Mol. Cell. Biol*, 92, 14-21.
90. Pickard M R, Williams T, (2015). Molecular and cellular mechanisms of action of tumour suppressor GAS5. *Genes*, 6, 84-99.
91. Mourtada M, Maarabouni, (2010). GAS5 - growth arrest-specific 5 (non-protein coding). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*, 14(8), 58-60.
92. Qiao HP, Gao WS, Huo J X et al, (2013). Long Non-coding RNA GAS5 Functions as a Tumor Suppressor in Renal Cell Carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 14 (2), 77-82.
93. Yang ZG, Gao L, Guo XB et al, (2015). Roles of long non-coding RNAs in gastric cancer metastasis. *World J Gastroenterol*, 21(17), 20-30.
94. Wang J, Sung J, Song Y, (2016). Long noncoding RNAs in gastric cancer: functions and clinical applications. *OncoTargets and Therapy*, 9, 81-97.
95. Lin X, Zhao Y, (2015). Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 448-458.
96. Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ et al, (2014). Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 7 (7), 303-309.
97. Renganathan A, Rakic JK, (2014). GAS5 long non-coding RNA in

- malignant pleural mesothelioma. *Molecular Cancer*, 13(119).
98. Gao Q, Xie H, Zhan H et al, (2017). Prognostic values of long noncoding RNA GAS5 in various carcinomas: An updated systematic review and meta- analysis. *Frontiers in physiology*, 8, 1-10.
 99. Huang YK, Yu JC, (2015). Circulating microRNAs and long non-coding RNAs in gastric cancer diagnosis: An update and review. *World J Gastroenterol*. 21(34), 63-86.
 100. Fang X, Pan H, Leng R et al, (2014). Long noncoding RNAs: Novel insights into gastric cancer. *Cancer letters*, 356(2015), 357-366.
 101. Huang B, Wang Z, Xing C et al, (2011). Long-term survival results and prognostic factors of early gastric cancer. *Experimental and therapeutic medicine*, 2, 59-64.
 102. Yu Y, Hann SS, (2019). Novel tumor suppressor lncRNA Growth Arrest-Specific 5 in human cancer. *OncoTargets and Therapy*, 12, 21-36.
 103. Lin X, Zhao Y, (2015). Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Computational and structural biotechnology journal*, 13, 448-458.
 104. Tạ Thành Văn (2010). *PCR và một số kỹ thuật Y sinh học phân tử*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
 105. Phạm Hùng Vân (2009). *PCR và real time PCR- Các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp*, Nhà xuất bản Y học, Chi nhánh Thành phố Hồ Chí Minh.
 106. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Quang Nghĩa, (1998). Đánh giá thời gian sống sau mổ UTDD bằng phương pháp Kaplan- Meier. *Y học thực hành*, 352(7), 44-48.
 107. Li Q, Ma G, Guo H et al, (2018). The Variant rs145204276 of GAS5 is Associated with the Development and Prognosis of Gastric Cancer. *J*

Gastrointestin Liver Dis, 27(1), 19-24.

108. Fang Y, Melissa J, (2016). Roles, functions, and mechanisms of long non-coding RNAs in cancer. *Genomics proteomics bioinformatics*, 14, 42-54.
109. Ying J, Qiu X, Lu Y et al, (2018). Potential clinical roles of LncRNA in gastric cancer. *Int J Clin Exp Med*, 11(2), 510-516.
110. Zhao J, Liu Y, Huang G et al, (2015). Long non-coding RNAs in gastric cancer: versatile mechanisms and potential for clinical translation. *Am J Cancer Res*, 5(3), 907-927.
111. Kino T, Hurt D E, Ichijo T et al, (2010). Noncoding RNA Gas5 is a Growth Arrest and Starvation Associated Repressor of the Glucocorticoid Receptor. *Sci Signal*, 3(107), 1-33.
112. He J, Liu D, Li Y et al, (2017). Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts poor survival and aggressive phenotype in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 10(2), 603-610.
113. Yang ZG, Gao L, Guo XB et al, (2015). Roles of long non-coding RNAs in gastric cancer metastasis. *World J Gastroenterol*, 21(17), 220-230.
114. Lee SW, Nomura E, Bouras G, (2010). Long-Term Oncologic Outcomes from Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: A Single-Center Experience of 601 Consecutive Resections, *J Am Coll Surg*, 211, 33-40.
115. Matsuki A, Nashimoto A, Yabusaki H et al, (2014), Surgical Treatment for Gastric Cancer in Extremely Aged Patients. *Aging Sci*, 3(1), 1-5.
116. Ueno D, Matsumoto H, Kubota H et al, (2017). Prognostic factors for gastrectomy in elderly patients with gastric cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 15(59), 1-12.
117. Cormedi MC, Katayama ML, Guindalini RS, (2018). Survival and

- prognosis of young adults with gastric cancer. *Clinic*, 73(1), 1-7.
118. Kamiya S, Rouvelas I, Lindblad M, (2018). Current trends in gastric cancer treatment in Europe. *J Cancer Metastasis Treat*, 4(35), 1-12.
119. Phạm Minh Anh, Lê Trung Thọ, (2012). Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư dạ dày điều trị tại bệnh viện ung bướu Hà Nội 2010- 2012. *Y học thực hành*, 876(7), 112-115.
120. Trịnh Hồng Sơn, Nguyễn Bá Anh, Lê Minh Hương và cộng sự, (2013). Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người bệnh trước mổ ung thư dạ dày. *Y học thực hành*, 884(10), 3-7.
121. Lee JH, Park B, Joo J, (2018). Body mass index and mortality in patients with gastric cancer: a large cohort study. *Gastric cancer*, 21, 913-924.
122. Đặng Trần Tiến (2012). *Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày và mối liên quan với tổn thương niêm mạc ngoài vùng ung thư*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
123. Đỗ Thị Ngọc Hiếu, Nguyễn Trung Tín, Phạm Ngọc Hoa, (2014). Ung thư biểu mô dạ dày vai trò cắt lớp điện toán trong phân giai đoạn u tại chỗ. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 18(1), 225- 230.
124. Đoàn Tiến Lưu, Bùi Văn Lệnh, (2013). Giá trị của cắt lớp vi tính 6 đầu dò trong chẩn đoán giai đoạn UTDD. *Y học thực hành*, 893(11), 91- 93.
125. Yu T, Wang X, Zhao Z et al, (2015). Prediction of T stage in gastric carcinoma by enhanced CT and oral contrast-enhanced ultrasonography. *World Journal of Surgical Oncology*, 13(184), 1- 8.
126. Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y, (2013). Gastric Cancer: Current Status of Diagnosis and Treatment. *Cancers*, (5), 48-63.
127. Đặng Trần Tiến, (2013). *Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô dạ dày và mối liên quan với tổn thương niêm mạc ngoài vùng ung thư*.

Y Học TP. Hồ Chí Minh, 17(3), 173- 179.

128. Dương Hoàng Hảo, Trịnh Quang Diện, (2009). Nghiên cứu mô bệnh học đặc điểm của ung thư dạ dày vào thành dạ dày phía trên u. *Y học thực hành*, 670(8), 117- 119.
129. Guo P, Li Y, Zhu Z et al, (2013). Prognostic value of tumor size in gastric cancer: an analysis of 2.379 patients. *Tumour Biol*, 34(2), 27- 35.
130. Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Văn Bình, (2007). Phân loại mô bệnh học ung thư dạ dày. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11(3), 57- 60.
131. Đỗ Đình Công, Võ Duy Long, (2011). Kết quả điều trị carcinôm tế bào nhân. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(1), 27- 29.
132. Ghoorun RA, Liao Y, Chen C, (2015). Current concepts in gastric signet ring cell carcinoma. *iMedPub Journals*, 3(29), 1- 7.
133. Zhu BY, Yuan SQ, Nie RC, (2019). Prognostic factors and recurrence patterns in T4 Gastric cancer patients after curative resection. *Journal of Cancer*, 10(5), 81- 88.
134. Zhou Y, Cui J, Huang F, (2017). Prognostic factors for survival in node-negative gastric cancer patients who underwent curative resection. *Scandinavian Journal of Surgery*, 106(3), 235- 240.
135. Han J, Tu J, Tang C, (2019). Clinicopathological Characteristics and Prognosis of cT1N0M1 Gastric Cancer: A Population-Based Study. *Disease Markers*, 2019, 1- 6.
136. Nguyễn Quang Bộ (2017). *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư dạ dày 1/3 dưới bằng phẫu thuật triệt căn có kết hợp hóa chất*. Luận án tiến sĩ, Đại học Y Dược Huế.
137. Xiao H, Quan H, Pan S et al, (2018). Incidence, causes and risk factors for

- 30-day readmission after radical gastrectomy for gastric cancer: a retrospective study of 2,023 patients. *Sci Rep*, 18(8), 850- 858.
138. Đỗ Trường Sơn, Phạm Hoàng Hội, Đỗ Mai Lâm, (2015). Kết quả sau 10 năm ứng dụng phẫu thuật nội soi điều trị ung thư biểu mô dạ dày tại khoa phẫu thuật tiêu hóa- Bệnh viện hữu nghị Việt Đức. *Tạp chí ngoại khoa Việt Nam*, 66(4), 12- 20.
139. Phan Cảnh Duy, Nguyễn Thanh Ái, Nguyễn Thanh Xuân và cộng sự, (2018). Kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày giai đoạn I, II, III. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 50, 30- 38.
140. Asplund J, Kauppila JH, Mattsson F, (2018). Survival Trends in Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Study in Sweden. *Ann Surg Oncol*, 25, 693- 702.
141. Ji X, Yan Y, Bu Z et al, (2017). The optimal extent of gastrectomy for middle-third gastric cancer: distal subtotal gastrectomy is superior to total gastrectomy in short-term effect without sacrificing long-term survival. *BMC Cancer*, 17, 345- 354.
142. Isobe T, Hashimoto K, Kizaki J, (2013). Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncology reports*, 30, 43- 49.
143. Guan WL, Yuan LP, Yan XL et al, (2019). More attention should be paid to adult gastric cancer patients younger than 35 years old: extremely poor prognosis was found. *J Cancer*, 10(2), 472- 478.
144. Feng F, Zheng G, Guo X et al, (2018). Impact of body mass index on surgical outcomes of gastric cancer. *BMC Cancer*, 18(151), 1- 8.
145. Wang HM, Huang CM, Zheng CH et al, (2012). Tumor size as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer in the lower third of the stomach. *World J Gastroenterol*, 18(38), 70- 75.

146. Lu J, Huang CM, Zheng CH et al, (2013). Consideration of tumor size improves the accuracy of TNM prediction in patients with gastric cancer after curative gastrectomy. *Surgical Oncology*, 22, 167- 171.
147. Xu M, Huang CM, Zheng CH et al, (2014). Does tumor size improve the accuracy of prognostic predictions in node-negative gastric cancer (pT1-4aN0M0 Stage). *Plos one*, 9(7), 1- 6.
148. Canyilmaz E, Soydemir G, Serdar L et al, (2014). Evaluation of prognostic factors and survival results in gastric carcinoma: single center experience from Northeast Turkey. *Int J Clin Exp Med*. 7(9), 56- 66.
149. Hu K, Wang S, (2019). Clinicopathological risk factors for gastric cancer: a retrospective cohort study in China. *BMJ Open*. 030639, 1- 8.
150. Hou Y, Wang X, Chen J, (2018). Prognostic significance of metastatic lymph node ratio: the lymph node ratio could be a prognostic indicator for patients with gastric cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 16(198), 1- 9.
151. Deng JY, Liang H, (2014). Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 20(14), 67- 75.
152. Deng J, (2010). The prognostic analysis of lymph node-positive gastric cancer patients following curative resection. *J Surg Res*, 161(1), 47- 53.
153. Nguyễn Minh Hải (2003). *Lựa chọn phương pháp phẫu thuật dựa trên thương tổn xâm lấn thành dạ dày và di căn hạch trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
154. Seo JY, Jin EH, Jo HJ et al, (2015). Clinicopathologic and molecular features associated with patient age in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 21(22), 5 - 13.
155. Kong L, Yang N, Zang Y et al, (2016). Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *OncoTargets and Therapy*. 9, 795- 800.

156. Lavy R, Hershkovitz Y, Chikman B et al, (2015). D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *IMAJ*, 17(12), 735- 738.
157. Zhang CD, Shen MY, (2015). Prognostic significance of distal subtotal gastrectomy with standard D2 and extended D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer. *Sci Rep*, 5(17273), 1- 11.
158. Yu P, Du Y, Xu Z et al, (2019). Comparison of D2 and D2 plus radical surgery for advanced distal gastric cancer: a randomized controlled study. *World Journal of Surgical Oncology*, 17(28), 1- 6.
159. Hu M, Zhang S, Yang X et al, (2018). The prognostic value of lymph node ratio for local advanced gastric cancer patients with adjuvant chemoradiotherapy after D2 gastrectomy. *Medicine*, 97(44), 1- 8.
160. Triệu Triều Dương, (2008). Nghiên cứu kỹ thuật cắt dạ dày, vét hạch D2 bằng phẫu thuật nội soi tại bệnh viện 108. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 12(4), 204- 208.
161. Đỗ Văn Tráng (2012). *Nghiên cứu kỹ thuật nạo vét hạch bằng phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư dạ dày vùng hang môn vị*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
162. Wang H, Xing XM, Ma LN et al, (2018). Metastatic lymph node ratio and Lauren classification are independent prognostic markers for survival rates of patients with gastric cancer. *Oncology Letters*, 15, 8853- 8862.
163. Peng JS, Song H, Yang ZL et al, (2010). Meta- analysis of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Chin J Cancer*, 29(4), 349- 354.
164. Uyama I, (2013). Laparoscopic surgery for advanced gastric cancer: current status and future perspectives. *J Gastric Cancer*, 13(1), 19- 25.
165. Cheng C, Wang Q, Zhu M, (2019). Integrated analysis reveals potential lncRNA biomarkers and their potential biological functions for disease free survival in gastric cancer patients. *Cancer Cell Int*, 19(123), 1- 17.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

A. HÀNH CHÍNH:

Họ và tên bệnh nhân:

Mã số bệnh án:

Tuổi:Giới: ☐ 1: Nam 2: Nữ

Nghề nghiệp: ☐ 1: CBVC; 2: CN; 3: ND; 4: Khác Dân tộc:

Địa chỉ:

Điện thoại:

Ngày vào viện:

Ngày mổ:

Ngày ra viện:

Thời gian nằm viện sau mổ: (ngày)

B. LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

- Bệnh nội khoa: ☐ 0: bt; 1: tim mạch; 2: hô hấp; 3: nội tiết; 4: ≥ 2 bệnh

- Mạch: Huyết áp: Tối đa:Tối thiểu:

- Cân nặng: kg. Chiều cao: cm BMI:

- Đau bụng - Vị trí: ☐ 0: Không đau; 1: Thượng vị; 2: HSP; 3: HST

- Thời gian mắc bệnh:tháng

- Chán ăn: ☐ 0: không; 1: có;

- Sút cân: ☐ 0: không; 1: có;

- Số cân bị sút: kg/tháng

- Nuốt nghẹn: ☐ 0: không; 1: có;

- Nôn, buồn nôn: ☐ 0: không; 1: có

- Chảy máu TH: ☐ 0: không; 1: nôn máu; 2: phân đen;

3: nôn máu + phân đen;

- U bụng: ☐ 0: không; 1: có

- Hạch thượng đòn: ☐ 0: không; 1: có;

- Nội soi dạ dày:

+ Vị trí tổn thương: ☐ 0: không soi; 1: môn vị; 2: hang vị; 3: BCN
4: BCL; 5: thân vị; 6: tâm vị; 7: Hang môn vị

+ Tính chất tổn thương: ☐ 1: sùi; 2: loét không thâm nhiễm;
3: loét thâm nhiễm; 4: thâm nhiễm lan tỏa

+ Kích thước tổn thương:cm

+ Kết quả sinh thiết:

- Xét nghiệm huyết học trước mổ:

Hồng cầu:.....

Hb:.....

HCT:.....

Số lượng bạch cầu:.....

Số lượng tiểu cầu:.....

Nhóm máu.....

- Xét nghiệm sinh hoá trước mổ: GOT:.....

GPT:.....

Ure:.....

Creatinin:.....

Protein toàn phần:.....

Albumin:.....

Bilirubin TP:.....

Glucose:.....

CEA:

CA 19-9:

CA 72-4:.....

- Siêu âm ổ bụng: ☐ 0: Không làm; 1: Bình thường; 2: Nhân di căn gan;

3: hạch ổ bụng; 4: u buồng trứng; 5: U dạ dày;

6: Dày thành dạ dày; 7: Dịch ổ bụng. 8: Khác

- *Chụp cắt lớp vi tính:* ☐ 0: không chụp; 1: có chụp CLVT

+ Dịch ổ bụng: ☐ 0: không có dịch; 1: có;

+ Di căn gan: ☐ 0: không; 1: có;

+ Xâm lấn tụy: ☐ 0: không; 1: có;

+ Hạch ổ bụng: ☐ 0: không; 1: có; 2: không mô tả

+ Tổn thương dạ dày: ☐ 0: không thấy tổn thương;

1: dày thành DD; 2: khối u ở DD;

E. PHẪU THUẬT:

- Ngày mổ:

- Phương pháp mổ ☐ 1: cắt bán phần dưới; 2: cắt toàn bộ;

3: khác

- Chặng vết hạch: ☐ 1: <D2; 2: D2; 3: D2+

- Thời gian mổ:

- Mô tả tổn thương trong mổ:

+ Dịch ổ bụng: ☐ 0: không có dịch; 1: có dịch;

+ Di căn mạc nối lớn: ☐ 0: không; 1: có;

+ Di căn phúc mạc: ☐ 0: không; 1: có;

+ Di căn gan: ☐ 0: không; 1: có;

+ Tụy: ☐ 0: không; 1: có;

+ Buồng trứng: ☐ 0: không; 1: có;

+ Vị trí tổn thương: ☐ 1: 1/3 trên; 2: 1/3 giữa; 3: 1/3 dưới; 4: TBDD;

+ Kích thước u:cm

+ Phương pháp phục hồi lưu thông ruột: ☐

1: Omega; 2: Roux en Y; 3: Finsterer; 4: Peán; 5: Polya;

+ Các PT phối hợp: ☐

1: đơn thuần; 2: cắt lách; 3: cắt tụy; 4: cắt ĐT; 5: cắt lách + tụy; 6: cắt gan; 7: cắt túi mật; 8: cắt u buồng trứng; 9: cắt ruột non; 10: khác

- Lượng máu truyền trước mổ:(ml)

- Lượng máu truyền trong mổ:(ml)

- Lượng máu truyền sau mổ:(ml)

- Tai biến trong mổ: ☐ 0: không; 1: chảy máu; 2: rách lách;

3: rách gan; 4: thủng đại tràng;

5: rách ống mật chủ; 6: khác

F. KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH

+ Đại thể giai đoạn sớm: ☐ 1: lồi lên; 2: nhô nông; 3: phẳng;

4: lõm nông; 5: lõm sâu; 6: khác

+ Đại thể giai đoạn tiến triển: ☐ 1: sùi; 2: loét thâm nhiễm;

3: loét không thâm nhiễm; 4: thâm nhiễm lan tỏa

+ Vị trí u: ☐ 1: 1/3 trên; 2: 1/3 giữa; 3: 1/3 dưới; 4: TBDD;

+ Kích thước u:(cm)

+ Mô tả diện tích cắt:

Khối u cách diện cắt trên:(cm)

Khối u cách diện cắt dưới:(cm)

- Mô tả vi thể: ☐ 1: thể ống nhỏ; 2: thể nhầy; 3: thể nhú; 4: thể TB nhân;

5: thể hỗn hợp; 6: Khác

- Độ biệt hóa: ☐ 1: cao; 2: vừa; 3: kém;

- Độ xâm lấn của u (T):

- Tình trạng di căn hạch: ☐ 0: không di căn; 1: có di căn

+ Số hạch lấy được:

+ Số hạch di căn:

+Mức độ di căn hạch (N):.....

- Di căn xa M: ☐ 0: không di căn xa; 1: có di căn xa
- Phân loại giai đoạn tổn thương theo TNM AJCC/UICC 7th: ☐
- 1: IA, 2: IB, 3: IIA, 4: IIB, 5: IIIA, 6: IIIB, 7: IIIC, 8: IV:

G. THEO DÕI SAU MỎ:

- Biến chứng sau mổ: ☐ 1: chảy máu sau mổ;
2: bực mồm tá tràng; 3: bực miệng nối;
4: VFM; 5: rò miệng nối; 6: viêm phổi;
7: nhiễm trùng vết mổ; 8: tử vong sau mổ;
9: viêm tụy cấp sau mổ; 10: khác
- Thời gian có trung tiện:(giờ)

H. THEO DÕI XA SAU MỎ

- Tình trạng bệnh nhân: ☐ 0: còn sống; 1: đã chết; 2: mất tin
- Thời gian sống thêm sau mổ (tháng):

I. MỨC ĐỘ SAO CHÉP GAS5

Mô lành: cao ☐ thấp ☐

Mô u: cao ☐ thấp ☐

K. GHI NHẬN KHÁC