

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

TRẦN ĐÌNH TRÍ

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC,
CÁC TÝP *cagA*, *wcaC* CỦA *HELICOBACTER PYLORI*
VÀ TÍNH ĐA HÌNH CỦA IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY**

**Chuyên ngành: Nội tiêu hoá
Mã số: 62.72.01.43**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – Năm 2017

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Vũ Văn Khiên
2. PGS.TS Phan Quốc Hoàn

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

BẢNG VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

Viết tắt tiếng Việt

| | |
|-------|---------------------|
| BN | Bệnh nhân |
| cs | Cộng sự |
| HMMD | Hóa mô miễn dịch |
| HTTT4 | Hệ thống tiết tụy 4 |
| MBH | Mô bệnh học |
| NC | Nghiên cứu |
| UTDD | Ung thư dạ dày |
| VDDM | Viêm dạ dày mãn |
| XN | Xét nghiệm |
| (+) | Dương tính |
| (-) | Âm tính |

Viết Tắt Tiếng Anh

| | |
|------------------|---|
| CagA | Cytotoxin associated antigen A |
| <i>H. pylori</i> | <i>Helicobacter pylori</i> |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| IL | Interleukin |
| PCR | Polymerase Chain Reaction |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| TNF | Tumor necrosis factors |
| VacA | Vacuolating cytotoxin A |
| WHO | World health Organization |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh lý ung thư phổ biến của đường tiêu hóa và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 cho cả 2 giới. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2012, có khoảng 951.000 trường hợp UTDD mới được chẩn đoán và tử vong do UTDD là 723.000 người.

Ngày nay, dựa trên các nghiên cứu về sinh học phân tử, người ta đã đưa ra 3 yếu tố chính gây UTDD, bao gồm: yếu tố môi trường, yếu tố vật chủ và nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Các nghiên cứu đã chứng minh *H. pylori* là nguyên nhân chính gây viêm dạ dày mạn (VDDM), loét dạ dày-tá tràng, UTDD và u lympho MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) ở dạ dày. Năm 1994, Tổ chức Y tế thế giới đã xếp *H. pylori* là tác nhân gây ung thư nhóm I ở người. Tuy nhiên, quá trình gây bệnh của *H. pylori* phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, trong đó 2 yếu tố độc lực của *H. pylori* đóng vai trò quan trọng nhất là: *Kháng nguyên gây độc tế bào A* (*CagA*) và *độc tố gây không bào A* (*VacA*).

Việt Nam thuộc khu vực nguy cơ ung thư dạ dày trung bình cao, với tỷ lệ mắc mới chuẩn hóa theo tuổi là 21,8 ở nam và 10,0 ở nữ trên 100.000 dân. Các nghiên cứu cho thấy các yếu tố độc lực của *H. pylori* đóng vai trò quan trọng bệnh sinh UTDD. Bên cạnh yếu tố *H. pylori*, nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập đến yếu tố vật chủ trong UTDD. Các yếu tố vật chủ bao gồm các Interleukin, trong đó có IL-1 ($IL-1\beta$, IL-1RN), IL-8, TNF- α đóng vai trò quan trọng, liên quan đến sự hình thành UTDD. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về yếu tố vật chủ trong UTDD chưa được đề cập đến. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. *Khảo sát đặc điểm nội soi, mô bệnh học, tỷ lệ nhiễm H. pylori, tỷ lệ cagA, vacA ở BN UTDD*
2. *Khảo sát tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN, IL-8 và TNF- α ở BN UTDD.*
3. *Phân tích mối liên quan giữa tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN, IL-8, TNF- α với tỷ lệ nhiễm H. pylori, các typ cagA, vacA và mô bệnh học ở BN UTDD.*

Đóng góp mới của luận án

UTDD là loại ung thư thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao ở Việt Nam và trên thế giới. Trong đó, vi khuẩn *H. pylori* đã được WHO xếp vào nhóm I các tác nhân gây ung thư dạ dày nhưng không phải tất cả các trường hợp nhiễm *H. pylori* đều dẫn đến ung thư dạ dày mà phụ thuộc vào đặc điểm chủng vi khuẩn *H. pylori* và các yếu tố khác. NC các đặc điểm đó giúp đánh giá nguy cơ và tiên lượng, từ đó có định hướng xử lý đúng. Do đó đề tài mang tính thời sự, ý nghĩa và thực tiễn. Đóng góp của đề tài là cung cấp thêm số liệu tham khảo về tỷ lệ nhiễm HP, các týp *cagA*, *vacA* và hình thái mô bệnh học trong UTDD; mối liên quan giữa tính đa hình của các IL-1 β , IL-1RN, IL-8 và TNF- α với *H. pylori* trong ung thư dạ dày.

Cấu trúc luận án

Luận án có 127 trang, gồm 6 phần: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (36 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (24 trang), kết quả nghiên cứu (27 trang), bàn luận (35 trang), kết luận (2 trang). Ngoài ra, luận án còn có các phần: 03 công trình nghiên cứu, 135 tài liệu tham khảo, 43 bảng, 09 biểu đồ và sơ đồ, 29 hình và ảnh, các phụ lục.

Chương 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học ung thư dạ dày

1.1.1. Tỷ lệ mắc bệnh, tử vong và chiều hướng thay đổi hiện nay của UTDD

Năm 2012, theo WHO, có khoảng một triệu người mới mắc UTDD, đứng hàng thứ 5, sau ung thư phổi, ung thư vú, ung thư đại trực tràng và ung thư tuyến tiền liệt. Tử vong do UTDD/năm đứng thứ ba ở cả hai giới (723.000 người chết, 8,8% tổng số ung thư) đứng sau ung thư phổi và ung thư gan.

Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc UTDD tương đối cao và là quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD ở mức trung bình, thấp hơn (Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc), nhưng cao hơn (Thái Lan, Philippin và Indonesia). Theo LOBOCAN 2012, Việt Nam có khoảng 14.203 người bị UTDD và 12.931 người tử vong.

1.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên dịch tễ của UTDD.

- + Yếu tố địa lý
- + Tuổi, giới tính với UTDD
- + Tình trạng kinh tế xã hội
- + Chủng tộc, dân tộc và sự di cư

1.2. Các yếu tố nguy cơ của UTDD

1.2.1. Các yếu tố môi trường

- + Chế độ ăn uống
- + Hút thuốc lá
- + Nhiễm *H. pylori*

H. pylori là xoắn khuẩn gram âm, vi ái khí. *H. pylori* là một trong loại nhiễm khuẩn thường gặp nhất trên thế giới, hơn một nửa dân số trên thế giới bị nhiễm *H. pylori*. Năm 1994, Tổ chức Y tế Thế giới đã xếp *H. pylori* vào loại gây ung thư nhóm 1 ở người.

Nhiều nghiên cứu dịch tễ cho thấy có mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với UTDD. Một phân tích kết hợp 12 NC cho thấy 81% UTDD có liên quan đến *H. pylori* và liên quan cả thể ruột và thể lan tỏa của UTDD. Tỷ lệ UTDD cao ở những nước có điều kiện kinh tế xã hội thấp và tình trạng nhiễm *H. pylori* cao. Người ta ước tính 75% các trường hợp UTDD có nhiễm *H. pylori*.

Nhiều NC đã chứng minh rằng tiệt trừ *H. pylori* làm giảm nguy cơ phát triển UTDD từ các tổn thương tiền ung thư. Theo Park, cho rằng chiến lược ngăn ngừa UTDD, tiệt trừ *H. pylori* là phương pháp phòng ngừa ung thư tiên phát. Năm 2008, tại Hội nghị Châu Á Thái Bình Dương đã khuyến cáo nên sàng lọc và điều trị kháng sinh tiệt trừ *H. pylori* ở quần thể có tỷ lệ UTDD cao và có tỷ lệ nhiễm *H. pylori* cao, nhằm ngăn ngừa UTDD. Năm 2014, IARC của WHO, cũng cho rằng tiệt trừ *H. pylori* như là một chiến lược ngăn ngừa UTDD.

- + Tiền sử có phẫu thuật dạ dày

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến vật chủ

- + Yếu tố di truyền
- + Polyp dạ dày và các hội chứng polyp.
- + Thiếu máu ác tính.

1.3. Đặc điểm đại thể ung thư dạ dày trên nội soi

1.3.1. Vị trí

Ngày nay, người ta chia UTDD thành 2 loại là ung thư tâm vị và ung thư ngoài tâm vị bởi vì dịch tễ, bệnh sinh, mô bệnh học, điều trị và tiên lượng của UTDD từ hai vị trí này khác nhau rất rõ.

1.3.2. Hình ảnh đại thể

1.3.2.1. Ung thư dạ dày giai đoạn sớm

UTDD giai đoạn sớm là tổn thương u còn giới hạn trong lớp niêm mạc hoặc lớp dưới niêm mạc, bất kể là có hay không có di căn. Tiên lượng UTDD sớm rất tốt (sống sau 5 năm trên 90%) vì tỷ lệ di căn rất thấp.

Hiệp hội UTDD Nhật Bản: UTDD giai đoạn sớm thành 3 thể.

1.3.2.2. Ung thư dạ dày giai đoạn muộn

UTDD giai đoạn muộn là tổn thương u đã xâm lấn đến lớp cơ dạ dày. Tiên lượng rất xấu, tỷ lệ sống sau 5 năm khoảng 28,3%.

Dựa trên hình ảnh đại thể, phân loại Borrmann và Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản chia UTDD giai đoạn muộn thành 4 típ.

1.4. Mô bệnh học của UTDD

1.4.1. Phân loại mô bệnh học của UTDD

Bảng 1.1. So sánh 2 phân loại Lauren và Tổ chức Y tế Thế giới

| Phân loại Lauren | Phân loại theo WHO - 2010 |
|---------------------------------------|---|
| Thể ruột | Ung thư TB BM tuyến nhú Ung thư TB BM tuyến ống Ung thư TB BM tuyến nhầy |
| Thể lan tóa | Ung thư kết dính kém: Ung thư TB nhẵn và các loại khác |
| Thể hỗn hợp (thể ruột và thể lan tóa) | Thể hỗn hợp: TB tuyến (nhú/ống) và TB kết dính kém/TB nhẵn |
| Thể không xác định | Thể không biệt hóa Ung thư TB vảy-tuyến Ung thư TB đệm-lympho Ung thư TB gan-tuyến Ung thư TB vảy |

1.4.2. Các thương tổn tiền ung thư

1.5. Các yếu tố độc lực của *H. pylori*

1.5.1. Đảo bệnh sinh *cag PAI*

- Đảo bệnh sinh *cag – cag PAI*: *cag PAI* là cụm gene khoảng 40kb, có 3 chức năng bệnh sinh:

- Chứa gene *cagA*, một gene sản xuất protein CagA, được xem là có khả năng gây ung thư.

- *cag PAI* mã hóa HTTT4, một cấu trúc giống như một bơm tiêm chuyên biệt cho việc vận chuyển các thành phần của vi khuẩn như protein CagA, peptidoglycan và có khả năng có những protein khác chưa biết của vi khuẩn vào tế bào vật chủ.

- Thứ ba là *cag PAI* kích thích giải phóng các cytokine viêm từ các tế bào vật chủ bao gồm interleukine 8 (IL-8) và một số IL khác.

1.5.2. Kháng nguyên gây độc tế bào CagA

CagA được mã hóa từ gene *cagA* nằm ở cuối của đoạn DNA có trọng lượng 40 kb, còn gọi là đảo sinh bệnh *cagPAI*. CagA có trọng lượng phân tử từ 120 đến 140 kDa.

Gen *cagA* tít phương Tây có cấu trúc EPIYA-A, EPIYA-B và EPIYA-C, EPIYA-C có thể được lặp lại từ một đến ba lần.

Gene *cagA* tít Đông Á có cấu trúc EPIYA-A, EPIYA-B, mà không có EPIYA-C, thay vào đó có EPIYA-D, có thể được lặp lại từ một đến vài lần.

1.5.3. Độc tố gây không bào VacA

Độc tố gây không bào VacA, gây nên các không bào trong bào tương Gene *vacA* hiện diện ở hầu hết tất cả các chủng *H. pylori*. Tuy nhiên, hoạt động gây không bào thay đổi rất đáng kể giữa các chủng *H. pylori* khác nhau, sự thay đổi này chủ yếu do sự khác biệt về cấu trúc gene *vacA* tại vùng tín hiệu (*s1* và *s2*) và vùng giữa (*m1* và *m2*).

Rhead và CS đã ghi nhận thêm một vùng quan trọng trong gene *vacA*, vùng này nằm giữa vùng *s* và vùng *m*, là vùng *i*. Vùng *i* được chia làm *i1* và *i2* (không có hoạt động gây không bào).

1.5.4. Các yếu tố độc lực khác của *H. pylori*

1.6.1. Những khái niệm cơ bản về cytokine và Interleukin

1.6.2. Cơ chế tác động của Interleukin trong sự phát triển UTDD

Sự phối hợp của các IL đảm bảo được chức năng của hệ thống miễn dịch hoạt động chính xác và hiệu quả. Bất kỳ rối loạn điều hòa giữa các tương tác của IL hoặc phá vỡ trong con đường JAK/STAT đều có thể dẫn đến tổn thương DNA, sản xuất quá mức các yếu tố

gây u, rối loạn miễn dịch, sự hình thành mạch máu và loạn sản. Ngoài ra, chúng thường dẫn đến biến đổi ác tính và hình thành di căn. Yếu tố di truyền đóng vai trò thiết yếu trong sự cân bằng của IL và cả tính đa hình thái của gene. Gene di truyền của các cá nhân khác nhau gây ra bởi tính đa hình của nucleotide đơn (SNP), có thể liên quan chặt chẽ với những gián đoạn này và cuối cùng đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh ung thư.

1.6.3. Sơ lược về SNP trong IL và vai trò của SNP trong ung thư

Sự đa hình của nucleotide đơn (SNP) là một dạng biến đổi (hay biến dị) di truyền phổ biến nhất trong bộ gene người. Mỗi SNP là sự thay đổi tại một vị trí đơn lẻ trong chuỗi DNA của từng cá thể. Hơn 10 triệu SNP đã được xác định và có bằng chứng cho thấy chúng có liên quan đến sự xuất hiện và phát triển trong các quá trình sinh bệnh trong cơ thể con người, mà đặc biệt là trong bệnh lý ung thư.

1.6.4. Vai trò của các IL trong UTDD

1.6.4.1. IL-1 và tính đa hình của IL-1 β , IL-1RN trong UTDD

Interleukin 1 là một cytokine rất quan trọng trong quá trình viêm NMDD do nhiễm *H. pylori*. Cụm gene IL-1 nằm trên nhiễm sắc thể 2b chứa 3 gene liên hệ trong một vùng có trọng lượng 430-kb: IL-1A, IL-1B và IL-1RN. IL-1B là chất ức chế tiết dịch dạ dày cực mạnh. Nhiều NC cho thấy Những BN có kiểu gene *IL-1B-31*C* hoặc *-511*T* và *IL-1RN*2/*2* sẽ tăng nguy cơ vô toan và teo NMDD khi bị nhiễm *H. pylori*. Những BN có nguy cơ mắc UTDD cao hơn 2-3 lần so với những BN có kiểu gene tạo phản ứng tiền viêm ít hơn. Ở Châu Á có nhiều NC về mối liên quan giữa các kiểu gene *IL-1B-31*C*, *-511*T* và *IL-1RN*2/*2* và nguy cơ UTDD nhưng có kết quả khác nhau. Việt Nam, có 2 NC của tác giả Hà Mai Dung khảo sát tính đa hình của kiểu gene *IL-1B-511* và *IL-1RN* trên nhóm khỏe mạnh.

1.6.4.2. Interleukin 8 (IL-8) và tính đa hình của IL-8 trong UTDD

IL-8 là yếu tố tăng cường phát triển tế bào, di cư và hoạt động giống như một chất hóa ứng động (chemoattractant), là một yếu tố tiền tăng sinh mạch máu và là chất trung gian của quá trình viêm mạn tính. IL-8 kích thích sự biểu hiện của protein Reg trong tế bào

dạ dày, chất này tăng cường sự tăng sinh của các tế bào niêm mạc dạ dày và gián tiếp thúc đẩy bắt đầu quá trình UTDD. Có 15 vị trí chức năng trên gene *IL-8* và có thể làm thay đổi biểu hiện gene. Những vị trí SNP của *IL-8*-251A / T (rs4073), *IL-8*+396T / G (rs2227307), và *IL-8* +781C / T đã được nghiên cứu nhiều.

1.6.4.3. Tính đa hình và vai trò của TNF- α trong UTDD

TNF- α là một cytokine tiền viêm ức chế acid gia tăng trong niêm mạc dạ dày của người có nhiễm *H. pylori*. Tính đa hình của TNF- α tăng biểu hiện liên quan với tăng nguy cơ ung thư dạ dày

Các vị trí SNP nghiên cứu: *TNF-A*-308 G>A, TNF- α -238 G>A, *TNF-A*-857 C>T có liên quan tăng nguy cơ UTDD.

1.7. Các nghiên cứu trong và ngoài nước liên quan đến đề tài NC

Các týp *cagA* và *vacA* của *H. pylori* là đề tài NC rất nhiều trên thế giới. Các NC tập trung vào việc phân tích các yếu tố độc lực của *H. pylori*, tính đa hình thái của *cagA*, *vacA*, từ đó để giải thích tại sao có sự khác biệt rất rõ về tỷ lệ mắc UTDD ở các vùng khác nhau trên thế giới như NC phân tích của Matos J.I (2013), Sugimoto, Sugimoto và Yamaoka Y.. Từ những năm 2000, đã có nhiều NC về yếu tố gene vật chủ đã cho thấy chúng đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình hình thành UTDD như NC của EL-Omar E. và đặc biệt nhiều NC cũng cho thấy khi kết hợp giữa các yếu tố độc lực *H. pylori* với yếu tố gene vật chủ thì nguy cơ UTDD tăng lên rất cao như NC của Figueiredo C., Machado J.C. hay của Chen A.. Nhưng kết quả của các nghiên cứu cũng có sự khác biệt giữa các nước Châu Âu và châu Á.

Ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của yếu tố độc lực *H. pylori* trong UTDD như NC của Trần Ngọc Ánh (2006), Tạ Long (2006) hay Trần Thiện Trung (2011) nhưng các nghiên cứu vẫn chưa đi sâu vào phân tích các kiểu gene của *H. pylori*, một NC gần đây của Hồ Đăng Quý Dũng (2012) đã khảo sát các kiểu gene của *H. pylori* trên BN VDDMT còn trên BN UTDD vẫn chưa có NC. Và đặc biệt về yếu tố gene vật chủ chỉ có NC của Hà Mai Dung khảo sát trên nhóm người khỏe mạnh. Từ đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm khảo sát các yếu tố độc lực *H. pylori* và các yếu tố gene vật chủ như IL-1 β , IL-1RN, IL-8 và TNF- α trên bệnh nhân

UTDD và qua đó cũng nhằm đánh giá hình ảnh tổn thương đại thể và hình thái mô bệnh học của UTDD tại Việt Nam.

Chương 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 275 BN UTDD ngoài tâm vị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 (Hà Nội) và bệnh viện Chợ Rẫy (TP. Hồ Chí Minh) trong thời gian từ tháng 3/2013 đến tháng 6/2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi từ 18 trở lên, không phân biệt giới tính, nghề nghiệp.
- Đồng ý và ký vào giấy tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Không có tiền căn phẫu thuật cắt dạ dày.
- Chẩn đoán xác định UTDD dựa trên kết quả nội soi và MBH.
- Vị trí ung thư ngoài tâm vị.
- Không sử dụng các thuốc kháng sinh, thuốc kháng tiết acid, thuốc chứa Bismuth trong 02 tuần trước khi tham gia NC.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN xin rút ra khỏi nhóm nghiên cứu.
- BN có bệnh nặng kèm theo không thể tiến hành nội soi.
- BN có rối loạn đông máu không thể sinh thiết được.
- BN có rối loạn tâm thần hoặc người nhà không đồng ý.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

NC được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. Phương pháp đánh giá nội soi dạ dày và sinh thiết.

2.2.2.1. Lập hồ sơ bệnh án nghiên cứu.

Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đều được khám lâm sàng (triệu chứng cơ năng và triệu chứng thực thể), hoàn thiện xét nghiệm cận lâm sàng, được nội soi dạ dày và sinh thiết tổn thương. Các thông số này được cập nhật vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.2.2.2. Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

2.2.2.3. Tiến hành nội soi sinh thiết và đánh giá kết quả.

Tất cả các BN đều được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng trước khi nội soi, điền đầy đủ các dữ kiện theo mẫu bệnh án NC, đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn, giải thích căn kẽ và BN đồng ý hợp tác NC.

+ **Xác định vị trí u UTDD trên nội soi**

Tiến hành nội soi dạ dày tá tràng, đánh giá vị trí u

+ **Lấy mẫu bệnh phẩm dạ dày khi làm nội soi**

Số lượng mảnh sinh thiết (08 mảnh) và ở vị trí sau:

Làm CLO test: 01 mảnh ở hang vị hoặc thân vị

Nuôi cấy *H. pylori*: 01 mảnh ở hang vị + 01 mảnh ở thân vị

Mô bệnh học: 02 mảnh tại khối u

Hóa mô miễn dịch: 02 mảnh.

Yếu tố vật chủ: 01 mảnh hang vị hoặc thân vị

+ **Xét nghiệm huyết thanh tìm kháng thể *H. pylori***

- Tất cả bệnh nhân UTDD được lấy 5ml máu, sau đó tiến hành tách huyết thanh (ly tâm 3000 vòng/phút) để xét nghiệm xác định anti - *H. pylori* IgG. Bảo quản huyết thanh ở nhiệt độ -80°C.

2.2.2.4. **Xét nghiệm mô bệnh học**

Đánh giá MBH được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh, trường Đại học Oita – Nhật Bản. Chẩn đoán xác định UTDD trên mô bệnh học được áp theo phân loại của Lauren và chia thành 2 thể: Ung thư thể ruột và ung thư thể lan tỏa.

2.2.2.5. **Phương pháp chẩn đoán *H. pylori***

Tiến hành đồng thời 5 xét nghiệm bằng 4 phương pháp khác nhau: nuôi cấy *H. Pylori*; MBH (nhuộm Giemsa và hóa mô miễn dịch); kháng thể kháng *H. pylori*/HT và test nhanh Urease (CLO test).

BN được xác định nhiễm *H. pylori* khi:

- Kết quả nuôi cấy *H. pylori* dương tính.

- Hoặc trong trường hợp kết quả nuôi cấy *H. pylori* âm tính, việc xác định có nhiễm *H. pylori* khi có ít nhất 2 trong 4 xét nghiệm còn lại có kết quả dương tính như xét nghiệm mô bệnh học, xét nghiệm hóa mô miễn dịch, xét nghiệm kháng thể kháng *H. pylori* và CLO test.

- Xác định không nhiễm *H. pylori* khi cả 5 xét nghiệm trên đều cho kết quả âm tính, hoặc chỉ có 01 trong 4 xét nghiệm trên cho kết quả dương tính.

2.2.2.6. Phương pháp xác định các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori*

2.2.2.6.1. Phương pháp phản ứng chuỗi polymerase (PCR)

Dựa vào số lượng, trình tự và loại EPIYA, các chủng *H. pylori* sẽ được phân chia thành:

- *H. pylori* có chứa *cagA* tít Đông Á: bao gồm các chủng *H. pylori* chứa các EPIYA ABD hoặc ABDD.

- *H. pylori* có chứa *cagA* tít Phương Tây: bao gồm các chủng *H. pylori* chứa các EPIYA ABC, ABCC hoặc ABCCC.

- *H. pylori* có chứa *cagA* tít không xác định: khi chủng *H. pylori* chỉ chứa các EPIYA AB.

2.2.2.7. Phương pháp xác định tính đa hình của các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308*

Dùng kỹ thuật PCR để khuếch đại các gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781* và *TNF-A-308* bằng các chuỗi mồi đặc hiệu.

Xác định vị trí cắt của SNP: Sử dụng enzyme cắt giới hạn để cắt tại vị trí của các SNP. Enzyme cắt giới hạn sẽ thay đổi tùy từng vào gene và vị trí của SNP trên gene mà ta muốn khảo sát. Sản phẩm được điện di bằng Polyacrylamide gel 15% đọc kết quả dưới đèn chiếu tia cực tím (ChemiDoc XRS+ BIO-RAD). Và được kiểm tra lại trên hệ thống điện di mao quản với độ phân giải cao.

2.3. Các tiêu chí đánh giá.

2.3.1. Triệu chứng lâm sàng, đặc điểm nội soi và mô bệnh học

2.3.2. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* và các yếu tố độc lực của *H. pylori*

2.3.3. Tính đa hình của các gene và mối liên quan của chúng

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được mã hóa, tính toán được thực hiện trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 22.0.

Kết quả kiểm định được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Chương 3 - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thời gian NC từ 04/2012 đến 12/2015, chúng tôi đã tiến hành thu thập được 283 BN UTDD. Đã có 275 BN đủ tiêu chuẩn được chọn vào nhóm nghiên cứu. Sau đây là kết quả:

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân UTDD.

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính bệnh nhân UTDD

Tuổi trung bình của UTDD là: $62,3 \pm 12,69$ (29-87 tuổi).

Tỷ lệ nam là 78,2% và nữ chiếm 21,8%. Tỷ lệ nam/nữ là 3,58.

3.1.2. Đặc điểm về nhóm tuổi bệnh nhân

Nhóm dưới 40 và 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ thấp là 5,1% và 10,5%.

BN tăng theo tuổi, nhóm >70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 31,3%.

Tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo nhóm tuổi tăng ở 2 giới nam và nữ.

Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi ở nam và nữ, $p > 0,05$

3.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng của UTDD

Triệu chứng, đau bụng thượng vị, chán ăn và/hoặc ăn chậm tiêu và sụt cân là những triệu chứng thường gặp, với tỷ lệ lần lượt là 84,7%; 78,2% và 61,5%. Buồn nôn/nôn (32,4%), nôn ra máu hoặc đi cầu phân đen (24,4%) và TC da xanh niêm nhạt (28,7%) chiếm khoảng 1/3 trường hợp và sờ khối u thượng chiếm tỷ lệ 4,4%.

3.2. Đặc điểm nội soi của tổn thương và MBH của UTDD

3.2.1. Đặc điểm về vị trí tổn thương của UTDD

Vị trí UTDD tại hang vị, góc BCN, hang vị-góc BCN, thân vị và toàn bộ dạ dày chiếm tỷ lệ tương ứng là: 50,9%; 18,9%; 12,1%, 14,5% và 3,6%.

3.2.2. Đặc điểm về hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD

Nhóm NC của chúng tôi có 275 BN là UTDD giai đoạn muộn.

Tổn thương đại thể của UTDD: týp III chiếm đa số là 55,3%, týp II chiếm 42,2%, týp IV chiếm 2,5% và không ghi nhận trường hợp nào thuộc týp I. Týp- III chiếm đa số ở các nhóm tuổi.

Không có sự khác biệt về tổn thương đại thể giữa các nhóm tuổi.

3.2.3. Đặc điểm về hình thái MBH của UTDD

Tỷ lệ thể lan tỏa chiếm ưu thế so với thể ruột (56,4% so với 40,3%), và thể hỗn hợp chiếm 3,3%. Không có sự khác biệt giữa các thể MBH ở 2 giới, với $p > 0,05$

3.2.4. Mối liên quan giữa MBH với đặc điểm hình ảnh của UTDD

Nhóm tuổi dưới 50 có tỷ lệ MBH thể lan tỏa cao hơn các nhóm tuổi còn lại và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Vị trí u ở HV- góc BCN có tỷ lệ thể ruột cao so với các vị trí khác, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Ngược lại, vị trí Thân vị và Góc BCN có hình thái MBH là thể lan tỏa chiếm cao hơn các vị trí tổn thương khác (70% và 64,4%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Tỷ lệ thể lan tỏa chiếm cao ở týp IV là 85,7% so với các týp còn lại, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ngược lại, thể ruột ở týp II chiếm 48,3% cao hơn týp III và týp IV, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. Khảo sát tình trạng nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân UTDD.

3.3.1. Tỷ lệ phát hiện nhiễm *H. pylori* của các phương pháp XN

Bảng 3.11. Tỷ lệ *H. pylori* dương tính của các XN (n=275)

| | Urea test | MBH | HMMD | Huyết thanh | Nuôi cấy | <i>H.P</i> (+) |
|---------------------|-----------|------|------|-------------|----------|----------------|
| Số lượng (n) | 142 | 120 | 120 | 213 | 112 | 159 |
| Tỷ lệ (%) | 51,6 | 43,6 | 43,6 | 77,5 | 40,7 | 57,8 |

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* chung ở BN UTDD của nhóm NC là 57,8%.

Tỷ lệ phát hiện *H. pylori* cao ở XN huyết thanh (77,5%) và thấp là nuôi cấy (40,7%)

3.3.2. Mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với đặc điểm của UTDD

3.3.2.1. Nhiễm *H. pylori* ở 2 giới

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở giới nữ cao hơn nam giới (63,3% so với 56,3%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.3.2.2. Nhiễm *H. pylori* theo nhóm tuổi bệnh nhân

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* không khác biệt giữa các nhóm tuổi, $p > 0,05$

3.3.2.3. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* theo vị trí u

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* vùng HV và góc BCN cao hơn các vị trí khác là: 61,4% và 63,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa, $p > 0,05$.

3.3.2.4. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* với hình ảnh đại thể UTDD

Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở týp II, IV cao so với tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở UTDD týp III và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2.5. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* với mô bệnh học

Không có sự khác biệt về tỷ lệ *H. pylori* (+) giữa thể ruột và thể lan tỏa (55,9% so 58,7%), $p > 0,05$.

3.4. Các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori*

3.4.1. Phân bố các týp *cagA* của *H. pylori*.

Từ kết quả nuôi cấy, chúng tôi đã lấy các mẫu có *H. pylori* dương tính ($n = 112$) để XN về *cagA* và *vacA*. Sau đây là kết quả cụ thể:

Tỷ lệ *cagA* dương tính 100%.

cagA týp Đông Á chiếm tỷ lệ là 98,2%.

cagA týp phương Tây chiếm tỷ lệ là 1,8%

3.4.2. Mối liên quan giữa các týp *cagA* với phân loại MBH

H. pylori có *cagA* týp Đông Á có hình thái MBH thể lan tỏa chiếm 55,5%, thể ruột chiếm 40,9% và thể hỗn hợp chiếm 3,6%. Không có sự khác biệt về sự phân bố tỷ lệ *cagA* Đông Á và *cagA* phương Tây ở các thể MBH.

3.4.3. Tỷ lệ và phân bố các týp *vacA s/m* của *H. pylori*

vacA s1 chiếm 100%, không BN nào có *vacA s2*.

Tỷ lệ *vacA m1*, *vacA m2* tương ứng là: 68,8% và 31,2%.

3.4.4. Mối liên quan giữa *vacA m* với các đặc điểm UTDD.

Tỷ lệ *vacA m1* ở nam và nữ chiếm tương ứng là 70,2% và 64,3%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ *vacA m1*, *vacA m2* phân bố ở nam và nữ với $p > 0,05$

Tỷ lệ *vacA m1* chiếm cao ở nhóm tuổi 40-49 so với các nhóm tuổi khác nhưng sự khác biệt, $p > 0,05$.

3.4.5. Sự phân bố *vacA m1*, *m2* so với vị trí tổn thương và MBH

Tỷ lệ *vacA m1* cao nhất ở vị trí Toàn bộ DD là 100% và thấp nhất là vị trí HV – Góc BCN là 54,5% so với các vị trí khác nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

BN nhiễm *H. pylori* mang chủng *vacA m1* có thể ruột chiếm 39,0%, thể lan tỏa chiếm 58,4% và tương tự ở chủng *H. pylori* mang kiểu *vacA m2* thể ruột chiếm 42,9%, thể lan tỏa 51,4%. Không có sự khác biệt về sự phân bố gene *vacA m1*, *m2* ở 2 thể ruột và thể lan tỏa.

3.5. YẾU TỐ VẬT CHỨ TRONG UNG THƯ DẠ DÀY

Theo chương trình nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích các SNP: *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* ở BN UTDD.

3.5.1. Phân bố tỷ lệ các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A -308* trong UTDD.

- Tỷ lệ của các kiểu gene của *IL-1B-511* với: C/C là 22,5%; C/T là 52,0%; T/T là 25,5% và alen T chiếm tỷ lệ là 51,3%.

- Tỷ lệ của các kiểu gene *IL-1RN*: 1/1 là 83,3%; 1/2 là 14,2%; 1/3 là 0,7%; 2/2 là 1,1%; 3/2 là 0,7% và *IL-1RN* */2+2/2 là **8,2%**.

- Tỷ lệ các kiểu gene của *IL-8+781*: C/C, C/T, TT và **alen T** chiếm tỷ lệ tương ứng là: 46,1%; 41,7%; 12,2% và **33,0%**.

- Tỷ lệ các kiểu gene của *TNF-A-308*: G/G, G/A, A/A và **alen A** chiếm tỷ lệ tương ứng là: 66,9%, 32%, 1,1% và **17,1%**.

3.5.2. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A -308* giữa nam và nữ của nhóm NC

Không có sự khác biệt về tính đa hình các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

3.5.3. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* với tình trạng nhiễm và không nhiễm *H. pylori* của nhóm NC

Sự đa hình của các kiểu gene không có sự khác biệt giữa *H. pylori* (+) và *H. pylori* (-), ($p > 0,05$).

3.5.4. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa thể ruột và thể lan tỏa.

Không có sự khác biệt các kiểu gene giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$). Kiểu gene *IL-1RN* 3/3 chỉ thấy xuất hiện ở thể ruột.

3.5.5. So sánh tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa *vacA m1* và *vacA m2*

Không có sự khác biệt các kiểu gene của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa *vacA m1* và *vacA m2* ($p > 0,05$).

Chương 4 - BÀN LUẬN

Qua NC trên 275 BN UTDD chúng tôi đưa ra các nhận xét và bàn luận về kết quả như sau:

4.1. Đặc điểm chung của ung thư dạ dày

4.1.1. Đặc điểm về giới tính

Trong NC của chúng tôi, cho thấy tỷ lệ BN nam chiếm 78,2% cao hơn so với tỷ lệ BN nữ (21,8%) và tỷ lệ nam/nữ là 3,58/1,0. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, với tỷ lệ nam/nữ thay đổi từ 1,87/1- 3,0/1,0. Theo các NC của các nước trên thế giới cho thấy UTDD cũng thường gặp ở nam giới hơn là nữ giới.

4.1.2. Đặc điểm về tuổi

NC của chúng tôi, tuổi trung bình là $62,3 \pm 12,6$, tuổi thấp nhất là 29, tuổi cao nhất là 87, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, tập trung ở nhóm tuổi trên 50 tuổi chiếm 84,4%, nhóm 60 - 69 và nhóm trên 70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,3% và 31,3%. Tương tự với các NC trong nước.

4.2. Đặc điểm hình ảnh nội soi BN UTDD của nhóm nghiên cứu

4.2.1. Vị trí tổn thương của UTDD

Trong NC của chúng tôi theo tiêu chuẩn chọn tổn thương u ngoài tâm vị. Vị trí tổn thương u của NC này chiếm đa số là vùng hang môn vị (50,9%), tiếp đến là Góc BCN chiếm 18,9%, vùng thân vị 12,1% và tỷ lệ thấp nhất là u chiếm gần hết dạ dày (TBDD) 3,6%.

Kết quả NC chúng tôi cũng tương tự như các NC trước đây, vị trí u vị hang - môn vị chiếm đa số, sau đến góc BCN hoặc thân vị, ít nhất là u toàn bộ dạ dày hoặc u vùng tâm vị, điều này có lẽ là do liên quan đến tỷ lệ nhiễm cũng như vị trí cư trú của vi khuẩn *H. pylori* trong dạ dày.

4.2.2. Hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD

Về tổn thương đại thể, nghiên cứu của chúng tôi: chiếm tỷ lệ cao nhất là týp III (55,3%), kế tiếp là týp II (42,2%), ít nhất là týp IV (2,5%) và týp I (0%). Và không có sự khác biệt về hình ảnh tổn thương đại thể của UTDD giữa các nhóm tuổi. Tương tự các NC trong nước.

4.3. Kết quả mô bệnh học của UTDD

4.3.1. Phân bố tổn thương MBH

Kết quả NC chúng tôi về MBH của 275 BN UTDD: thể lan tỏa chiếm ưu thế 56,4% so với thể ruột là 40,3% và không có sự khác biệt giữa các thể MBH ở 2 giới với $p > 0,05$.

So sánh với các tác giả trong nước, ta thấy thể ruột chiếm đa số so với thể lan tỏa. Sự khác biệt này vẫn chưa có một cơ sở lý luận khoa học nào để giải thích một cách hợp lý, chúng tôi nhận thấy rằng BV Chợ Rẫy và BV TWQĐ 108 là BV tuyến cuối, các BN nhập viện thường là ở giai đoạn muộn, tổn thương rộng hoặc những BN khó của các tuyến trước nên có thể nó không mang tính đại diện cho cả cộng đồng.

Tại các nước Âu Mỹ, tần suất UTDD thể lan tỏa thường có xu hướng cao hơn thể ruột như Gamboa-Dominguez A, Matsubara hoặc Rubio C.A và cs ở Mexico, tại Hàn Quốc cũng tương tự các nước Âu Mỹ là UTDD thể lan tỏa có xu hướng cao hơn thể ruột như An (2008).

Tại Việt Nam, các NC gần đây của cũng ghi nhận UTDD thể ruột cao hơn không đáng kể so với thể lan tỏa như Lê Viết Nho thể ruột là 51,1% và thể lan tỏa 48,9%, Nguyễn Văn Thành thể ruột cao hơn thể lan tỏa không đáng kể (43,9%, 40,2%). Điều đó cho thấy phải chăng Việt Nam MBH của UTDD đang có xu hướng thay đổi. Cần phải có những nghiên cứu với số mẫu lớn hơn để làm rõ giả thuyết này.

4.4. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD

4.4.1. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori*

NC của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* là 57,8% và không có sự khác biệt giữa nam và nữ với $p < 0,05$ và cũng phù hợp với kết quả của Trần Thiện Trung (2007) 57,7%, Trần Văn Hợp (2007) là 66,3%.

Tại châu Á, Hàn Quốc được xếp vào nước có tỷ lệ mắc UTDD cao, với tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong UTDD là 59,6%. Đã có nhiều nghiên cứu tại Hàn Quốc về mối tương quan giữa nhiễm *H. pylori* với UTDD và nó được xem là nguy cơ chính gây UTDD.

4.4.2. Mối liên quan giữa *H. pylori* với các đặc điểm của UTDD

4.4.2.1. Nhiễm *H. pylori* với tuổi, giới ở BN UTDD

Trong NC của chúng tôi đã chia tuổi của bệnh nhân UTDD thành 5 mức và kết quả cũng cho biết không có sự khác nhau có ý nghĩa ($p > 0,05$) về tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở mức tuổi khác nhau. Như vậy, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* không phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân UTDD.

4.4.2.3. Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* với đặc điểm MBH của UTDD.

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở thể ruột là 55,9% và ở thể lan tỏa là 58,7% và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$). Tương tự Parsonnet J và cs và kết quả cho biết tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở thể ruột và thể lan tỏa không có sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$). Từ những kết quả cho ta thấy tình trạng nhiễm *H. pylori* không phụ thuộc nhiều vào hình thái MBH ở bệnh

nhân UTDD, hay nói cách khác *H. pylori* đều có vai trò trong bệnh sinh UTDD ở cả 2 thể ruột và thể lan tỏa.

4.4.3 Các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* ở BN UTDD

4.4.3.1. Phân bố các týp *cagA* của *H. pylori* ở BN UTDD

Qua nuôi cấy, chúng tôi phân lập được 112 chủng *H. pylori*. Bằng việc giải trình tự gene *cagA* của *H. pylori*, kết quả cho biết tỷ lệ *cagA* dương tính 100%, tỷ lệ CagA týp Đông Á chiếm 98,2% và CagA týp phương Tây chiếm tỷ lệ là 1,8%. Với kết quả này đã phản ánh trung thực và khẳng định về vai trò của gene *cagA* Đông Á, một gene quan trọng của *H. pylori* trong cơ chế bệnh sinh UTDD ở Việt Nam.

Tương tự như Trần Thiện Trung: tỷ lệ gene *cagA* (+) là 100% (nhưng ở NC này không xác định được phân týp của gene *cagA*). Bùi Xuân Trường: gene *cagA* 100%, *cagA* týp Đông Á chiếm 95,5%. Ngược lại, tỷ lệ gene *cagA* (+) của chúng tôi lại cao hơn các NC khác: Nguyễn Ngọc Ánh, Tạ Long. Mặc dù tỷ lệ *cagA* (+) có khác nhau nhưng các NC có thể khẳng định gene *cagA* là gene chính của *H. pylori* có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh UTDD. Chúng tôi tương tự các NC Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung Quốc. Tuy nhiên, khác với Thái Lan. Điều này có phải là những nguyên nhân chính làm tỷ lệ mắc UTDD tại Thái Lan thấp hơn so với các quốc gia khác và Việt Nam, mặc dầu tỷ lệ nhiễm *H. pylori* trong cộng đồng cũng khá cao (57%).

4.4.3.2. Phân bố các týp *vacA* s/m của *H. pylori* ở BN UTDD

Kết quả NC của chúng tôi: 100% chủng *H. pylori* đều có kiểu gene *vacA* s1, không có kiểu gene *vacA* s2 và *vacA* m1 và *vacA* m2 chiếm tỷ lệ tương ứng là: 68,8% và 31,2%. Và sự phân bố của chúng không có sự khác biệt giữa nam và nữ với $p > 0,05$.

Tương tự như Trần Thiện Trung (2011) gene *vacA* s1 98,1%, trong đó 100% BN UTDD đều chứa gene *vacA* s1.

Yamaoka Y. đã tập hợp các NC khu vực Châu Á để tìm hiểu vai trò của *vacA* m với nguy cơ UTDD và nhận thấy các nước có tỷ lệ mắc UTDD cao thì có *H. pylori* mang kiểu gene *vacA* m1 cao.

Các NC ở Việt Nam cũng tương tự các nước Châu Á, các chủng *H. pylori* trên BN UTDD đều có *vacA* s1 chiếm đa số và gene *vacA* m1 chiếm tỷ lệ cao hơn *vacA* m2. Điều này cho thấy chủng *H. pylori*

ở Việt Nam có độc lực cao và có vai trò trong bệnh sinh UTDD. Từ đó, phân nào giải thích tại sao Việt Nam là một quốc gia có tỷ lệ mắc UTDD cao, nhưng làm rõ giải thuyết này cũng cần nhiều NC hơn với cỡ mẫu lớn hơn và có nhóm chứng.

4.4.3.3. Vai trò của các yếu tố độc lực trong ung thư dạ dày

Nhằm thấy rõ vai trò của yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* trong bệnh sinh UTDD ở người Việt Nam, chúng tôi tiến hành so sánh với NC của Hồ Đăng Quý Dũng (2012) nhóm BN VDDM.

Bảng 4.4. So sánh yếu tố độc lực *vacA* giữa UTDD với VDDM*

| | <i>vacA m1</i> | | <i>vacA m2</i> | | OR (KTC 95%) | p |
|------|----------------|------|----------------|------|--------------|-------|
| | n | % | n | % | | |
| VDDM | 46/103 | 44,6 | 53/103 | 51,5 | 2,5(1,4-4,4) | 0,001 |
| UTDD | 77/112 | 68,8 | 35/112 | 31,3 | | |

(* Số liệu VDDM trong nghiên cứu của Hồ Đăng Quý Dũng - 2012)

Ta có nguy cơ UTDD tăng 2,5 lần ở VDDM có *vacA m1* so với VDDM có *vacA m2* (với OR= 2,5, p=0,001). Kết quả này cũng tương tự Trần thiện Trung (2011) có tỷ lệ *vacA m1* là 63,8% còn *vacA m2* là 36,2% ở nhóm bệnh và OR = 2,569, với p < 0,004. Ngoài ra, NC khác như Tạ Long, Trần Ngọc Ánh cho thấy nguy cơ UTDD là 4,86 lần với *cagA* (+) và 32,27 lần với *vacA* (+) so với nhiễm chủng *H. pylori* có *cagA* (-) và *vacA* (-). Matos J.I. và CS (2013) tập hợp 44 nghiên cứu khác nhau để phân tích về vai trò của các kiểu gene *vacA* ở nhóm UTDD và VDDM. Phân tích của Sugimoto ở vùng Trung Đông hay Sugimoto và Yamaoka Y. từ Châu Mỹ Latin cho thấy *vacA s1* và *vacA m1* tăng nguy cơ UTDD so với kiểu gene *vacA s2*, m2. Từ đó cho ta thấy các chủng *H. pylori* có kiểu gen *vacA s1/m1* ở Việt Nam có độc lực cao và có vai trò trong bệnh sinh UTDD.

4. 5. Các yếu vật chủ ở bệnh nhân UTDD

4.5.1. Tính đa hình của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF-A-308*

4.5.1.1. Vai trò của gene *IL-1B-511* trong UTDD

Kết quả cho biết: tỷ lệ của các kiểu gene *IL-1B-511* với: C/C là 22,5%; C/T là 52,0%; T/T là 25,5% và tỷ lệ Alen T chiếm là 51,3%.

So sánh với tác giả Hà Mai Dung (2014) tại Tp.HCM, khảo sát *IL-1B-511* cho 153 người khỏe mạnh cho tỷ lệ Alen T là 49% tương

đương như trong NC của chúng tôi (49% so với 51,3%). Khi so sánh các kiểu gene giữa 2 giới không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Khi so sánh với các NC ở châu Á (Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài loan) cho biết tỷ lệ alen T của *IL-1B-511* ở nhóm BN UTDD (giao động: 46,2 -56,6%) tương đương với alen T của nhóm chứng (44,7% -54,0%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm chứng và nhóm bệnh, $p > 0,05$. Kết quả NC của chúng tôi về tỷ lệ alen T của *IL-1B* ở BN UTDD tương tự. Nhưng khi so sánh với các tác giả phương Tây như El-Omar E.M, Glas J. và Ruzzo A. có tỷ lệ alen T thấp hơn so với NC của chúng tôi, nhưng không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngược lại, chỉ có Machado J.C tỷ lệ alen T chiếm 68,9% cao hơn kết quả chúng tôi (51,4%). Điều này cho thấy người các nước vùng châu Á có tính đa hình của gene *IL-1B-511* tương tự nhau.

4.5.1.2. Vai trò của gene *IL-1RN* trong UTDD.

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ của các kiểu gene *IL-1RN 1/1*, *IL-1RN 1/2*, *IL-1RN 1/3*, *IL-1RN 2/2*, *IL-1RN 3/2* và *IL-1RN *2+2/2* tương ứng là: 83,3%; 14,2%; 0,7%; 1,1%; 0,7% và 8,2%, khi so sánh các kiểu gene giữa 2 giới sự khác biệt không có ý nghĩa, $p < 0,05$.

Các nước thuộc khu vực châu Á cũng tiến hành khảo sát tỷ lệ alen 2 của *IL-1RN* ở BN UTDD có đối chứng, như Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài loan cho thấy tỷ lệ *IL-1RN *2* ở BN UTDD (4,2 -8,2%) tương đương với *IL-1RN*2* ở nhóm chứng (2,7-9,3%). Kết quả NC của chúng tôi về tỷ lệ của *IL-1RN *2* ở BN UTDD (8,2%) tương đương với kết quả NC ở Trung Quốc, Hàn Quốc và Đài Loan và tương tự với NC Hà Mai Dung trên người khỏe mạnh (8,6%). Nhưng ngược lại, khi so sánh với các NC ở châu Âu, kết quả cho thấy: Tỷ lệ alen 2 của *IL-1RN* ở nhóm UTDD tại các nước phương Tây tăng cao hơn so với các nước châu Á và tại Việt Nam ($p < 0,05$).

4.5.1.3. Vai trò của gene *IL-8 +781* trong UTDD.

Tỷ lệ các kiểu gene *IL-8+781*: C/C, C/T, TT và Alen T tương ứng là: 46,1%; 41,7%; 12,2% và 33,0%. Khi so sánh các kiểu gene giữa 2 giới nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Tại Việt Nam *IL-8+78I* hiện chưa có nghiên cứu. Theo Kamangar F. (2006), kết quả cho tỷ lệ của các kiểu gene C/C, C/T và T/T tương ứng là: 42%; 47% và 11%, cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Các nhà NC cho rằng *IL-8 +78I* ít có vai trò trong bệnh lý da dày tá tràng, khi phân tích đơn lẻ. Tuy nhiên, nếu kết hợp với các SNP khác tạo các haplotype như *IL-8-251/+396/+78I AGT/AGC* thì sẽ làm tăng nguy cơ UTDD. Từ đó, để thấy rõ được vai trò của *IL-8* cần phải thực hiện nhiều nghiên cứu hơn và trên nhiều SNP.

4.5.1.4. Vai trò của gene *TNF-A-308* trong UTDD.

Các nhà NC đã tìm ra alen A là alen đột biến trên SNP *TNF-A-308*. Do vậy, *TNF-A-308 *A* và A/A có nguy cơ gây bệnh, trong đó có UTDD. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ của các kiểu gene *TNF-A-308* là: G/G (66,9%), G/A (32%), A/A (1,1%) và alen A (17,1%).

Tỷ lệ alen A của *TNF-A-308* ở BN UTDD khu vực châu Âu, Mỹ có xu hướng cao hơn ở châu Á. El-Omar và Machado J.C tỷ lệ alen A của *TNF-A-308* ở BN UTDD là: 26,3% và 37,6% cao hơn kết quả của chúng tôi (17,1%) và các NC châu Á. Nhưng NC của chúng tôi tương tự với kết quả của Ruzzo và cs (14%) và cao hơn so với của Lu W. (2005) (17,1% so với 7,25%). Nhìn chung, alen A của SNP *TNF-A-308* làm tăng nguy cơ UTDD ở các nước châu Á và phương Tây. Điều đó cho thấy cần NC thêm xác định vai trò của *TNF-A-308* trong bệnh sinh UTDD ở Việt Nam. Các kiểu gene của *TNF-A-308* ở BN UTDD không có sự khác biệt giữa 2 giới với $p > 0,05$.

4.5.2. Mối liên quan giữa *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+78I*, *TNF-A-308* với tình trạng nhiễm *H. pylori*.

Kết quả NC cho thấy không có sự khác nhau về tỷ lệ các kiểu gene *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+78I*, *TNF-A-308* ở BN *H. pylori* (+) so với tỷ lệ của các gene ở BN *H. pylori* (-) (với $p > 0,05$).

Các NC Machado JC và cs cho thấy có mối liên quan giữa nhiễm *H. pylori* với hiện diện của *TNF-A-308* làm tăng nguy cơ UTDD hoặc Chen A và cs tại Đài Loan cho biết nguy cơ UTDD tăng lên 2,1 lần ở người nhiễm *H. pylori* có gene *IL-1B-511* alen T so với người không nhiễm *H. pylori* mang gene *IL-1B-511* alen C. Nguy cơ UTDD tăng lên 8,1 lần ở người nhiễm *H. pylori* mang gene *IL-1RN*

alen *2 so với người không nhiễm *H. pylori* mang gene *IL-1RN* alen 1, hay Figueiredo C. cho rằng khi kết hợp yếu tố độc lực *H. pylori* và yếu tố gene vật chủ thì tỷ số chênh (OR) hay nguy cơ UTDD cao nhất nếu kết hợp cả độc lực vi khuẩn và gene vật chủ có nguy cơ cao nhất. Từ những NC trên phần nào cho thấy vai trò quan trọng của yếu tố gene vật chủ trong UTDD và phần nào giải thích tại sao cùng nhiễm *H. pylori* có người dẫn đến UTDD nhưng có người lại không có UTDD.

4.5.3. Mối liên quan giữa *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* với MBH ở BN UTDD.

Trong NC của chúng tôi cho thấy: không có sự khác biệt các kiểu gene của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8+781*, *TNF-A-308* giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương tự của Shin WG và cs (2008). Tuy nhiên, khác với các NC khác như: Chen A và cs: Nguy cơ mắc UTDD thể ruột ở người mang gene *IL-1RN* *2 *H. pylori* (-) và *H. pylori* (+) tương ứng là: 2,7 lần và 11 lần và nguy UTDD thể lan tỏa ở người mang gene *IL-1RN* *2 *H. pylori* (+) sẽ tăng lên 8,7 lần so với người *H. pylori* (-). Kết quả nghiên cứu này đã cho thấy có mối tương quan giữa nhiễm *H. pylori* với đặc điểm MBH ở BN UTDD.

Ruzzo A và cs có sự khác biệt giữa thể ruột và thể lan tỏa đối với kiểu gene *IL-1RN* */2+2/2 và *IL-1B-511* */T+T/T, nhưng không xảy ra cho thể lan tỏa. Glas J và cs tại Mỹ ở BN UTDD giai đoạn sớm: không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gene *IL-1B-511* và *IL-1RN* giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$). Tuy nhiên, lại có sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$) ở 2 thể ruột và thể lan tỏa đối với kiểu gene *TNF-A-308* *A (7% so với 30%). Từ các NC trên cho thấy có sự biểu hiện khác nhau và mối liên quan khác nhau của Interlukin với mô bệnh học, với sự hiện diện của *H. pylori* ở BN UTDD. Các yếu tố địa lý, chủng tộc và môi trường có thể là một mắt xích quan trọng trong cơ chế hình thành tỷ lệ mắc UTDD khác nhau. Để đánh giá đúng về điều này, cần thực hiện trên các nghiên cứu đa trung tâm, với số lượng lớn và theo dõi trong thời gian dài.

4.5.4. Mối liên quan giữa tính đa hình các gene với UTDD

Chúng tôi muốn khảo sát mối liên quan giữa các kiểu gene của *IL-1B-511* và *IL-1RN* với tình trạng nhiễm *H. pylori* và các hình thái

MBH có vai trò như thế nào trong bệnh sinh UTDD ở người Việt Nam, nên so sánh các kiểu gene giữa nhóm khỏe mạnh của Hà Mai Dung với nhóm NC chúng tôi và từ đó đưa ra một số bàn luận như sau:

Kiểu gene *IL-1B-511*

Kết quả cho thấy người mang kiểu gene *IL-1B-511**T có nhiễm *H. pylori* tăng nguy cơ UTDD lên 2,3 lần với so với người không nhiễm *H. pylori* với OR = 2,3 và $p < 0,05$. Nhưng lại không tăng nguy cơ UTDD khi so sánh giữa nhóm *H. pylori* (-) với OR = 0,9, $p > 0,05$.

Tương tự như NC của He BS. và Chen B. (2016) trên 28 NC ở Trung Quốc cho thấy người nhiễm *H. pylori* mang kiểu *IL-1B-511**T tăng nguy cơ UTDD 2,4 lần và kiểu gene *IL-1B-511*C/T tăng nguy cơ UTDD ở miền Nam Trung Quốc và thể ruột, El-Omar (2000) tăng nguy cơ UTDD so với nhóm chứng đối với kiểu gene *IL-1B-511*T/T là 2,6 lần hay NC của Machado J.C (2003) và Chen và cs (2004)

Khi phân tích tìm mối liên quan giữa vai trò của các yếu vật chủ đối với 2 thể MBH, chúng tôi được: Người mang kiểu gene *IL-1B-511**T có *H. pylori* (+) so với người mang kiểu gene *IL-1B-511* C/C làm tăng nguy cơ UTDD thể ruột là 2,5 lần (OR= 2,5, $p < 0,01$) và tăng nguy cơ UTDD thể lan tỏa là 2,1 lần (OR= 2,1, $p < 0,05$).

Điều này cho thấy alen T của gene *IL-1B-511* có vai trò trong bệnh sinh của UTDD trên người nhiễm *H. pylori* ở Việt Nam và cũng tương tự như các tác giả nước ngoài. Nó là tiền đề giúp mở đầu cho nhiều NC sau này với cỡ mẫu lớn và các nhóm chứng khác nhằm hướng đến mục tiêu phòng ngừa UTDD.

Kiểu gene *IL-1RN*

Kết quả cho thấy *IL-1RN**2+2/2 không làm tăng nguy cơ UTDD và cả nhóm nhiễm *H. pylori* với OR = 1,6 và 1,0 với $p > 0,05$. Tương tự các NC ở Châu Á như Shin W.G, Lu W., Chang Y.W, nhưng khác kết quả Chen, He BS: *IL-1RN*2/2 làm tăng nguy cơ UTDD.

Khi so sánh với các NC ở phương Tây thì hoàn toàn ngược lại, các kết quả điều cho thấy kiểu gene *IL-1RN**2/2 làm tăng nguy cơ UTDD như El-Omar, Machado J.C.

Khi phân tích tìm mối liên quan giữa *IL-1RN* *2/2 đối với 2 thể MBH, *IL-1RN* không làm tăng nguy cơ ở cả 2 thể ruột và thể lan tỏa, tương tự Ruzzo A., Chen A.: không làm tăng nguy cơ ở thể lan tỏa. Từ đó cho thấy kiểu gene *IL-1RN* *2/2 không làm tăng nguy UTDD ở người Việt Nam, cần phải nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn và có nhiều nhóm chứng khác nhau như nhóm khỏe mạnh, nhóm viêm dạ dày và nhóm loét dạ dày – tá tràng để làm sáng tỏ điều này.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm nội soi, MBH, tỷ lệ nhiễm *H. pylori*, tỷ lệ *cagA*, *vagA* ở BN UTDD

+ Về hình ảnh nội soi:

- 100% bệnh nhân ung thư dạ dày ở giai đoạn muộn,
- Vị trí tổn thương gặp nhiều nhất ở hang vị chiếm 50,9 %, tiếp tới là góc bờ cong nhỏ 18,9%, tỷ lệ ung thư toàn bộ dạ dày chiếm ít nhất là 3,6%.
- Hình ảnh tổn thương đại thể theo Borrmann, tít III chiếm 55,3%, tít II chiếm 42,2% và tít IV chiếm 2,5%.

+ Về mô bệnh học:

- Thể lan tỏa chiếm 56,3%, cao hơn thể ruột 40,4%, không có khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$)

+ Tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở BN UTDD là 57,8%, không có khác biệt giữa nam và nữ và giữa thể ruột với thể lan tỏa ($p > 0,05$)

+ Về các tít *cagA*, *vacA*:

- Tỷ lệ *cagA* dương tính là 100%.
- Tỷ lệ *H. pylori* có *cagA* tít Đông Á chiếm 98,2%, cao hơn rất nhiều so với tít phương Tây.
- Tỷ lệ gene *vacA s1* chiếm 100%,
- Tỷ lệ gene *vacA m1* là 68,8%, gene *vacA m2* là 31,2%.
- Không có sự khác biệt về phân bố 2 kiểu gen *vacA m1* và *m2* ở thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$)

2. Tính đa hình của *IL-1 β* , *IL-1RN*, *IL-8*, *TNF- α* ở bệnh nhân ung thư dạ dày:

- Tỷ lệ alen T của *IL-1B – 511* chiếm là 51,3%.
- Tỷ lệ alen 2 của *IL-1RN* chiếm là 8,2%.

- Tỷ lệ alen T của *IL-8 +781* chiếm là 33,0%.

- Tỷ lệ alen A của *TNF- α -308* chiếm là 17,1%.

Phân bố các kiểu gene không khác biệt giữa hai nam và nữ.

3. Mối liên quan giữa tính đa hình *IL-1 β* , *IL-1RN*, *IL-8*, *TNF- α* với tỷ lệ nhiễm *H. pylori*, các týp *cagA*, *vagA* và MBH ở BN UTDD

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* ở bệnh nhân ung thư dạ dày có nhiễm *H. pylori* và không nhiễm *H. pylori* ($p > 0,05$)

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* giữa *vacA m1* và *vacA m2* ($p > 0,05$)

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kiểu gen của *IL-1B-511*, *IL-1RN*, *IL-8 +781*, *TNF- α -308* giữa thể ruột và thể lan tỏa ($p > 0,05$)

KIẾN NGHỊ

Cần tiến hành nội soi dạ dày tá tràng tầm soát ở những bệnh nhân tuổi trên 50 có các triệu chứng như đau thượng vị, chán ăn, sụt cân hoặc thiếu máu nhằm phát hiện ung thư dạ dày sớm hơn hoặc tiến hành sinh thiết các tổn thương tiền ung thư như dị sản ruột hoặc loạn sản để có chiến lược theo dõi và điều trị sớm giúp cải thiện thời gian sống bệnh nhân.

Cần có những nghiên cứu thêm về các yếu tố độc lực *H. pylori* và các nghiên cứu về gene vật chủ nhằm xác định mối liên quan của nó với cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày, từ đó góp phần phòng ngừa và phát hiện sớm ung thư dạ dày.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Trần Đình Trí, Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Thanh Bình, Vũ Văn Khiên, Phan Quốc Hoàn (2014), “Bước đầu khảo sát các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 420, tr. 117-122.
2. Trần Đình Trí, Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Thanh Bình, Phạm Hữu Tùng, Ngô Phương Minh Thuận, Võ Phước Tuấn, Vũ Văn Khiên, Trần Thị Huyền Trang, Phan Quốc Hoàn (2016), “Nghiên cứu hình thái mô bệnh học và các yếu tố độc lực *cagA*, *vacA* của *H. pylori* ở bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(5), tr. 31-38.
3. Trần Đình Trí, Hồ Đăng Quý Dũng, Trần Thanh Bình, Phạm Hữu Tùng, Ngô Phương Minh Thuận, Võ Phước Tuấn, Vũ Văn Khiên, Trần Thị Huyền Trang, Phan Quốc Hoàn (2016), “Nghiên cứu sự đa hình thái của các gene IL-1 β , IL-1RN, IL-8 và TNF- α trên bệnh nhân ung thư dạ dày”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 11(6), tr. 122-129.