

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

ĐOÀN ANH THẮNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH
NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BIỂU LỘ DẤU ẤN
MIỄN DỊCH P53, Ki67, BRAF V600E CỦA POLYP
ĐẠI TRỰC TRÀNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI NGUYÊN - 2020

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

ĐOÀN ANH THẮNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH
NỘI SOI, MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BIỂU LỘ DẤU ẤN
MIỄN DỊCH P53, Ki67, BRAF V600E CỦA POLYP
ĐẠI TRỰC TRÀNG**

Chuyên ngành: Nội tiêu hóa

Mã số: 62720143

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

**Hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS Nguyễn Trọng Hiếu
2. PGS.TS Trần Đức Quý**

THÁI NGUYÊN - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Thái Nguyên, tháng 07 năm 2020

Đoàn Anh Thắng

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận văn này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các thầy cô, đồng nghiệp, bạn bè và những người thân yêu trong gia đình.

Tôi xin trân trọng cảm ơn

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau Đại học, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, đã tận tình giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, tập thể cán bộ khoa Khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên, Bộ môn, khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Thầy PGS.TS Nguyễn Trọng Hiếu, PGS.TS. Trần Đức Quý đã tận tình, tâm huyết hướng dẫn tôi thực hiện luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các thầy cô giáo của Bộ môn Nội - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã truyền đạt cho tôi những kiến thức về chuyên môn và nghiên cứu khoa học.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến các Thầy, Cô trong Hội đồng khoa học đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu cho luận văn.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới: Gia đình, người vợ PGS.TS Lưu Thị Bình đã luôn sát cánh, giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Tác giả

Đoàn Anh Thắng

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BN	Bệnh nhân
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B Gen BRAF
CEA	Carcino Embrionic Antigen Kháng nguyên ung thư bào thai
CS	Cộng sự
CDK	Cyclin dependent kinase
DNA	Deoxyribose Acid Nucleic
ĐT	Đại tràng
ĐTT	Đại trực tràng
HMMD	Hóa mô miễn dịch
Ki67	Kháng nguyên Ki67
KN	Kháng nguyên
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog Gen KRAS
KT	Kháng thể
Mdm2	Mouse double minute 2 homolog
NBI	(Narrow Binding Imaging) Nội soi với dải tần ánh sáng hẹp
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog Gen NRAS
P53	Gen P53
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen Kháng nguyên nhân tế bào tăng sinh
PLĐTT	Polyp đại trực tràng
TB	Tế bào
HP	Polyp tăng sản
TA	Polyp u tuyến ống
VTA	U tuyến ống - nhung mao
SSA	Polyp răng cưa không cuống
TT	Trực tràng
UT	Ung thư
UTBM	Ung thư biểu mô
UTBMT	Ung thư biểu mô tuyến
UTĐTT	Ung thư đại trực tràng
UTTT	Ung thư trực tràng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Đại cương về polyp đại trực tràng.....	3
1.1.1. Khái niệm.....	3
1.1.2. Dịch tế học.....	3
1.1.3. Sơ lược về giải phẫu - mô học của đại trực tràng.....	4
1.1.4. Các phương pháp chẩn đoán.....	6
1.2. Đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của polyp đại trực tràng.....	7
1.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	7
1.2.2. Một số yếu tố nguy cơ của polyp đại trực tràng.....	8
1.3. Đặc điểm hình ảnh đại thể và mô bệnh học của polyp đại trực tràng.....	10
1.3.1. Phân loại polyp đại trực tràng trên hình ảnh nội soi.....	10
1.3.2. Mô bệnh học polyp đại trực tràng.....	12
1.4. Hóa mô miễn dịch.....	14
1.4.1. Lịch sử phát triển.....	14
1.4.2. Nguyên lý của HMMD.....	15
1.4.3. Ứng dụng của hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán.....	16
1.5. Ứng dụng của hóa mô miễn dịch xét nghiệm P53, Ki67 và BRAF.....	19
1.5.1. P53.....	19
1.5.2. Ki67.....	24
1.5.3. BRAF.....	26
1.6. Các phương pháp cắt polyp đại trực tràng.....	29
1.7. Các nghiên cứu về hóa mô miễn dịch polyp đại trực tràng.....	32
1.7.1. Trên thế giới.....	33
1.7.2. Tại Việt Nam.....	35

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu.....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	36
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	37
2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu.....	37
2.3.1. Chỉ tiêu lâm sàng.....	37
2.3.2. Chỉ tiêu về nội soi, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.....	39
2.3.3. Chỉ tiêu về mối liên quan giữa sự biểu lộ của BRAF, P53, Ki67 với một số đặc điểm.....	40
2.4. Nội dung nghiên cứu.....	40
2.4.1. Kỹ thuật thu thập số liệu.....	40
2.4.2. Cách tiến hành một trường hợp nội soi nghiên cứu.....	41
2.4.3. Xét nghiệm mô bệnh học.....	43
2.4.4. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch.....	45
2.5. Phương tiện nghiên cứu.....	49
2.5.1. Bộ dụng cụ dùng trong nội soi.....	49
2.5.2. Nguồn cắt đốt cao tần và thông lộng điện.....	49
2.6. Xử lý số liệu.....	50
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	50
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	52
3.1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và các dấu ấn miễn dịch của đối tượng nghiên cứu.....	52
3.1.1. Một số đặc điểm chung.....	52
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	54
3.1.3. Hình ảnh nội soi toàn bộ đại tràng.....	56

3.1.4. Đặc điểm mô bệnh học các polyp của đối tượng nghiên cứu	58
3.1.5. Đặc điểm biểu lộ dấu ấn miễn dịch BRAF, P53, Ki67 ở các polyp đại trực tràng của đối tượng nghiên cứu.....	60
3.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học với các dấu ấn miễn dịch ở bệnh nhân polyp đại trực tràng.....	62
3.2.1. Mối liên quan giữa lâm sàng và biểu lộ các dấu ấn miễn dịch.....	62
3.2.2. Mối liên quan giữa hình ảnh nội soi và biểu lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch.....	68
3.2.3. Mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học và biểu lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch.....	71
Chương 4: BÀN LUẬN	79
4.1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và các dấu ấn miễn dịch P53, Ki67, BRAF của đối tượng nghiên cứu.....	79
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	79
4.1.2. Đặc điểm nội soi.....	84
4.1.3. Đặc điểm mô bệnh học.....	89
4.1.4. Đặc điểm các dấu ấn hóa mô miễn dịch.....	92
4.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và các dấu ấn HMMD ở đối tượng nghiên cứu.....	98
4.2.1. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với các dấu ấn HMMD.....	98
4.2.2. Liên quan giữa hình ảnh nội soi với các dấu ấn miễn dịch.....	101
4.2.3. Liên quan giữa mô bệnh học với các dấu ấn hóa mô miễn dịch.....	103
KẾT LUẬN	111
KHUYẾN NGHỊ	113
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Một số đặc điểm nhân khẩu học.....	52
Bảng 3.2. Tiền sử gia đình, bản thân.....	53
Bảng 3.3. Thói quen ăn uống, sinh hoạt của bản thân.....	53
Bảng 3.4. Lý do khám bệnh của bệnh nhân polyp đại trực tràng.....	54
Bảng 3.5. Vị trí polyp được cắt qua nội soi và được làm MBH và HMMD ...	56
Bảng 3.6. Hình dạng các polyp được cắt qua nội soi và được làm MBH và HMMD	56
Bảng 3.7. Kích thước các polyp được cắt qua nội soi và được làm MBH và HMMD	57
Bảng 3.8. Số lượng polyp được quan sát qua nội soi.....	57
Bảng 3.9. Đặc điểm bề mặt các polyp được cắt qua nội soi.....	58
Bảng 3.10. Đặc điểm mô bệnh học polyp u tuyến.....	59
Bảng 3.11. Biểu lộ BRAF, P53, Ki67 ở các polyp đại trực tràng.....	60
Bảng 3.12. Mức độ biểu lộ các dấu ấn miễn dịch P53, Ki67 và BRAF.....	61
Bảng 3.13. Đặc điểm tổ hợp biểu lộ bộ 3 dấu ấn miễn dịch ở các polyp.....	61
Bảng 3.14. Liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu học với biểu lộ P53.....	62
Bảng 3.15. Liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu với biểu lộ Ki67.....	63
Bảng 3.16. Liên quan giữa đặc điểm nhân khẩu với biểu lộ BRAF.....	64
Bảng 3.17. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với biểu lộ P53.....	65
Bảng 3.18. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với biểu lộ Ki67.....	66
Bảng 3.19. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với biểu lộ BRAF.....	67
Bảng 3.20. Liên quan giữa biểu lộ BRAF và đặc điểm hình ảnh nội soi.....	68
Bảng 3.21. Liên quan giữa biểu lộ P53 và đặc điểm hình ảnh nội soi.....	69
Bảng 3.22. Liên quan giữa biểu lộ Ki67 và đặc điểm hình ảnh nội soi.....	70
Bảng 3.23. Biểu lộ các dấu ấn BRAF, P53, Ki67 tại vùng có loạn sản và không loạn sản.....	71

Bảng 3.24. So sánh giá trị trung bình mức độ phát hiện biểu lộ miễn dịch (dương tính) tại vùng loạn sản và không loạn sản	72
Bảng 3.25. So sánh mức độ biểu lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch tại vùng loạn sản và không loạn sản	73
Bảng 3.26. Liên quan giữa biểu lộ BRAF và polyp có tổn thương răng cưa... 74	
Bảng 3.27. Liên quan giữa biểu lộ BRAF tại vùng loạn sản và không loạn sản với phân loại tổn thương polyp dạng răng cưa..... 74	
Bảng 3.28. Liên quan giữa sự biểu lộ BRAF và đặc điểm mô bệnh học theo vùng loạn sản	75
Bảng 3.29. Liên quan giữa sự biểu lộ miễn dịch P53 và đặc điểm mô bệnh học ..76	
Bảng 3.30. Liên quan giữa sự biểu lộ miễn dịch Ki67 và đặc điểm mô bệnh học77	
Bảng 3.31. Liên quan giữa biểu lộ các dấu ấn BRAF, P53, Ki67 và tình trạng viêm phát hiện trên mô bệnh học..... 78	
Bảng 4.1. Tỷ lệ polyp đại trực tràng qua một số nghiên cứu..... 85	
Bảng 4.2. Hình dạng polyp đại trực tràng qua một số nghiên cứu..... 86	
Bảng 4.3. Kích thước polyp đại trực tràng qua một số nghiên cứu..... 87	