

# UNG THƯ DẠ DÀY, NHIỄM *HELICOBACTER PYLORI* VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ KHÁC

## Mở đầu

Ung thư vẫn là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ ba trên thế giới, sau bệnh tim mạch và bệnh nhiễm khuẩn. Năm 2002, ung thư dạ dày là loại ung thư phổ biến hàng thứ tư trên thế giới, với hơn 900.000 ca bệnh mới [Kamangar F và cs, 2006] và gần hai phần ba số trường hợp xảy ra ở các nước đang phát triển [Stewart BW & Kleihues P, 2003]. Tuy nhiên, ung thư dạ dày không có sự phân bố theo địa lý rõ rệt. Thật vậy, những nước có tỉ lệ thấp (như Ấn Độ) cũng là nước ở trong khu vực có nguy cơ cao nhất (tức châu Á). Tương tự, trong quần thể nguy cơ thấp, cũng có những phân nhóm có nguy cơ cao hơn (ví dụ người Hàn Quốc sống ở Mỹ) [Parkin DM và cs, 2002; Lambert R và cs, 2002].

Trong dân số chung, nguy cơ chuẩn hóa theo tuổi ở nam cao gần gấp đôi ở nữ. Ngoài ra, xuất độ ở phụ nữ ở một tuổi bất kỳ tương đương với xuất độ ở nam giới trẻ hơn 10 tuổi [Parkin DM và cs, 2002].

Trừ Nhật Bản, nơi mà các chương trình tầm soát đại trà đã giúp tăng tỉ lệ sống sót 5 năm lên khoảng 60%, ở phần lớn các nơi khác trên thế giới chỉ có 20% số bệnh nhân ung thư dạ dày là còn sống sau 5 năm [Parkin DM, 2001; Roukos DH & Kappas AM, 2005; Cunningham SC và cs, 2005].

Tỉ lệ tử vong chịu ảnh hưởng của một số yếu tố: xuất độ ung thư, giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán, các yếu tố sinh học và đáp ứng cá nhân đối với điều trị đang dùng. Do đó, mọi can thiệp nhằm làm giảm xuất độ ung thư (tức loại trừ/thay đổi những yếu tố nguy cơ tiềm năng và/hoặc khuyến khích các yếu tố bảo vệ), chẩn đoán sớm (tức nhận diện và theo dõi những bệnh nhân tăng nguy cơ) hoặc cải thiện sự tiếp cận chăm sóc sức khỏe, sẽ giúp giảm tỉ lệ tử vong ung thư.

## Các yếu tố nguy cơ của ung thư dạ dày

Một số yếu tố nguy cơ đã được nhận diện đối với ung thư dạ dày ngoài tâm vị: nhiễm *Helicobacter pylori*, tình trạng kinh tế-xã hội thấp, hút thuốc, ăn thức ăn ướp muối và xông khói, ít dùng rau quả, và tiền sử gia đình có bệnh ung thư dạ dày.

### *Helicobacter pylori*

Nhiễm *H. pylori* là một trong những nhiễm khuẩn hay gặp nhất trên người, dù tỉ lệ lưu hành thay đổi khá lớn giữa những nước khác nhau. Tỉ lệ

nhiễm được nhận thấy giảm dần ở những khu vực có đời sống kinh tế-xã hội cao [Malaty HM, 2007]. Từ khi được khám phá vào năm 1984, *H. pylori* đã được thừa nhận là một nguyên nhân quan trọng của một số bệnh đường tiêu hóa trên, như loét dạ dày-tá tràng, ung thư biểu mô tuyến dạ dày, và lymphoma tế bào B nguyên phát ở dạ dày [Suerbaum S & Michetti P, 2002].

Nhiễm *H. pylori* là một yếu tố nguy cơ mạnh và đã được biết rõ của ung thư dạ dày và được Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) xếp loại là tác nhân gây ung thư nhóm 1 [IARC, 1994]. Đã có một số cơ chế bệnh sinh được đề xuất để giải thích vì sao nhiễm *H. pylori* có thể làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày, nhưng phần lớn các tác giả đều cho rằng tình trạng viêm mạn tính lâu ngày là cơ chế chính [Naumann M & Crabtree JE, 2004; Correa P & Houghton J., 2007].

*H. pylori* có khả năng thích nghi đặc biệt để sống trong môi trường acid thù địch ở dạ dày và sự trú đóng của *H. pylori* gây nên viêm dạ dày ở hầu hết số đối tượng bị nhiễm vi khuẩn này. Sự bám dính của vi khuẩn vào tế bào biểu mô gây nên một đáp ứng viêm, với sự tập trung của bạch cầu trung tính rồi sau đó là các tế bào lymphô B và T, đại thực bào và tương bào, phần lớn đều sản sinh một lượng lớn các nhóm oxy hoặc nitơ phản ứng [Zhang QB và cs, 1996], những gốc tự do gây hư tổn tế bào biểu mô và sinh ung thư [Pignatelli B và cs, 1998; Wang YZ và cs, 2005].

Sự hư tổn niêm mạc dạ dày do nhiễm *H. pylori* còn có thể vì các yếu tố độc lực của vi khuẩn được mã hóa bởi “cag pathogenicity island”<sup>1</sup>, như cytotoxin A tạo không bào (VacA) và protein CagA (CagA). VacA là một toxin được vi khuẩn tiết ra và đi vào màng tế bào biểu mô, tạo không bào và ảnh hưởng các tỉ thể, dẫn đến vong bào (apoptosis) [Galmiche A và cs, 2000; Kuck D và cs, 2001]. Trái lại, CagA khi vào trong tế bào biểu mô lại gây phát tín hiệu tăng sinh và vận động, cũng như sản xuất các cytokin [Keates S, và CS. 1999]. CagA gây nên

<sup>1</sup> Tên gọi đầy đủ là cytotoxin-associated gene pathogenicity island (cag-PAI), một hệ thống phân tiết typ IV (T4SS) đặc biệt, được mã hóa bởi các chủng *Helicobacter pylori* typ 1. T4SS được vi khuẩn sử dụng để trao đổi chất, ADN hoặc protein với môi trường bên ngoài (ND).

sự biến đổi hình thái tế bào ký chủ qua cơ chế tương tác với protein SHP-2, một tyrosin phosphatase trong bào tương [Higashi H và cs, 2002]. Thật vậy, sau khi vào trong tế bào, trước tiên CagA được tyrosin-phosphoryl hóa bởi họ kinase Src, rồi sau đó gắn với SHP-2. Vì SHP-2 có vai trò quan trọng trong các hiện tượng tải nạp (transduction) do nhiều thụ thể tyrosin kinase khác nhau thực hiện, nên CagA gây rối loạn chức năng tế bào bằng cách làm mất chức năng điều hòa của SHP-2, ức chế sự tái phối trí khung tế bào, sự tăng sinh và làm tăng chuyển động trong tế bào biểu mô dạ dày [Higashi H và cs, 2002; 2004].

Ngoài ra, có giả thiết cho rằng tính đa hình của cag, vốn nằm trong chuỗi mã hóa gốc tyrosin, có thể là những biến số thiết yếu của kết cục lâm sàng khi bị nhiễm bởi các chủng *H. pylori* cag+ khác nhau. Thật vậy, *H. pylori* có thể chia thành hai phân nhóm chính dựa trên sự tyrosin-phosphoryl hóa/vị trí gắn SHP-2 khác nhau về mặt cấu trúc: chủng cag+ Đông Á và chủng cag+ phương Tây. Cụ thể, bệnh nhân bị nhiễm chủng Đông Á có tăng đáp ứng viêm, tổn thương tiền ung thư dạ dày ở mức cao hơn và có nguy cơ ung thư dạ dày lớn hơn so với bệnh nhân nhiễm các chủng vi khuẩn phương Tây [Higashi H và cs, 2004; Fock KM và cs, 2008].

Hơn nữa, nhiễm *H. pylori* cag+ làm tăng biểu hiện COX-2 ở niêm mạc dạ dày và ung thư [Guo XL và cs, 2003]. COX-2 thường không phát hiện được trong mô bình thường và trở nên phong phú ở nơi bị viêm và cũng có thể biểu hiện thái quá trong ung thư dạ dày. Sự biểu hiện thái quá của COX-2 dẫn đến tăng tổng hợp và phóng thích prostaglandin, như PGE2 chẳng hạn. Sự gia tăng prostaglandin này thúc đẩy quá trình sinh ung thư bằng cách đẩy mạnh tăng sinh tế bào, ức chế vong bào và làm tăng tính xâm lấn của tế bào ác tính [Yamac D và cs, 2008]. Sự biểu hiện COX-2 giảm đáng kể sau khi tiết trừ *H. pylori* trên bệnh nhân viêm teo dạ dày, khẳng định vai trò then chốt của vi khuẩn trong cơ chế bệnh sinh qua COX-2 [Konturek PC và cs, 2003].

Ngày càng có nhiều bằng chứng khẳng định tầm quan trọng của sự biến thiên di truyền trong cơ chế bệnh sinh của ung thư dạ dày và những tổn thương tiền ung thư. Tính đa dạng cơ năng của TLR4, một thụ thể lipopolysaccharide (LPS) trên bề mặt tế bào tham gia vào sự nhận biết *H. pylori* và đáp ứng của ký chủ, có sự kết hợp với tăng mức độ viêm với sự hư tổn mô nặng trên người bị nhiễm *H. pylori*. Cụ thể, người mang tính đa dạng TLR4+896A>G có

nhều khả năng teo dạ dày và viêm nặng hơn và cũng tăng nguy cơ ung thư dạ dày ngoài tâm vị [Hold GL và cs, 2007].

Sau cùng, tính đa dạng và độ biến thiên di truyền của các yếu tố bệnh sinh thiết yếu như các gen cagA, TRL4 và SHP2 tỏ ra ảnh hưởng đến tiềm năng sinh ung thư của các chủng *H. pylori*. Do đó, điều quan trọng là nhận ra và phân biệt các chủng *H. pylori* hay gây ung thư và nhận diện những quần thể nguy cơ cao về mặt di truyền dễ mắc ung thư dạ dày.

Tuy có nhiều cơ chế phân tử khẳng định vai trò của *H. pylori* trong ung thư dạ dày, nhưng nhiễm *H. pylori* không được xem là ‘điều kiện đủ’ để phát bệnh ung thư [Fock KM và cs, 2008]. Thật vậy, chỉ một thiểu số đối tượng nhiễm vi khuẩn bị ung thư dạ dày, vì có nhiều yếu tố ký chủ và môi trường tác động hiệp lực trong căn bệnh đa yếu tố này.

### Chế độ ăn

Chế độ ăn chắc chắn có một vai trò then chốt trong sự phát triển ung thư, như đã thấy với sự thay đổi xuất độ trên người nhập cư tùy theo nơi họ sống. Có nhiều bằng chứng khác nhau (từ các nghiên cứu sinh thái, bệnh-chứng và thuần tập) gợi ý rằng ăn nhiều thức ăn ướp muối, hoặc ăn mặn, cũng như nitrosamin trong cá xông khói và rau củ ngâm giấm (dưa chua) “có lẽ” làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày, như nhận định của Tổ chức Y tế Thế giới/Tổ chức Lương Nông [WHO/FAO, 2003]. Thật vậy, sự biến thiên của tỉ lệ tử vong ung thư dạ dày theo vùng địa lý trên thế giới, đặc biệt là ở Nhật Bản, có tương quan với mức tiêu thụ muối hàng ngày [Joossens JV và cs, 1996]. Hơn nữa, sự giảm thấp xuất độ ung thư dạ dày ở Mỹ và châu Âu kết hợp với sự sử dụng rộng rãi phương pháp bảo quản lạnh thực phẩm hơn là ướp muối hoặc xông khói, và sự gia tăng tiêu thụ rau quả tươi.

Tuy nhiên, người ta vẫn chưa chứng minh được thành phần nào trong rau quả có tác dụng bảo vệ này. Stress ôxy-hóa có thể gây đột biến gen, điều chỉnh chương trình vong bào và thúc đẩy quá trình sinh ung thư dạ dày [Thomson A và cs, 1998]. Do đó, các chất bổ sung chống ôxy-hóa (ví dụ  $\beta$ -caroten,  $\alpha$ -tocopherol và vitamin C) đã được thăm dò rộng rãi nhưng những số liệu tốt nhất hiện có không cho thấy bất kỳ tác dụng có lợi nào trong việc đề phòng ung thư dạ dày [Bjelakovic G và cs, 2004].

Rất có thể nhiễm *H. pylori* và các yếu tố ẩm thực tác động hiệp lực với nhau để thúc đẩy sự phát triển ung thư dạ dày. Những nghiên cứu tiền cứu trên người gặp những khó khăn về mặt phương pháp và

Bảng 1. Thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng với xuất độ ung thư dạ dày là số đo kết cục chính

Nghiên cứu	Tỉnh, Nước	Xuất độ ung thư dạ dày trong dân số chung	Số bệnh nhân được ngẫu nhiên hóa (điều trị/đối chứng)	Thời gian theo dõi	Số bệnh nhân ung thư dạ dày (điều trị/đối chứng)
Wong và cs, (2004)	Phúc Kiến, Trung Quốc	99 ca /100 000 người/năm	817/813	7,5 năm	7/11 (0,9%/1,4%)
Fukase và cs, (2008)	Nhật Bản	62 ca /100 000 người/năm	272/272	3 năm	9/24 (3,3%/8,8%)

hậu cần khi phải khảo sát cùng một lúc nhiều nguyên nhân hội tụ của bệnh. Thật vậy, để duy trì sự kiểm soát chặt chế độ ăn và hiện trạng nhiễm *H. pylori* rõ ràng là không thể thực hiện trong các nghiên cứu trên toàn bộ dân số. Do đó, một số mô hình thực nghiệm trên động vật đã được phát triển. Bằng chứng gần đây nhất, dựa trên các nghiên cứu thực hiện trên loài linh trưởng, gợi ý rằng nhiễm khuẩn lâu ngày đơn thuần hoặc chỉ ăn thực phẩm có nitrosamin có thể gây viêm niêm mạc dạ dày nhưng không gây ung thư, tuy rằng ung thư sẽ phát triển khi đồng thời có cả hai yếu tố này [Liu H và cs, 2009].

#### Tiền sử gia đình và các hội chứng di truyền

Khoảng 10% số bệnh nhân ung thư dạ dày có thân nhân mắc bệnh này trong tiền sử gia đình, và ung thư dạ dày di truyền chỉ chiếm 1%-3% số trường hợp [Yaghoobi M và cs, 2010; Palli D và cs, 1994]. Nhiều nghiên cứu báo cáo sự gia tăng nguy cơ phát bệnh cao gấp 1,5 đến 3,5 lần trên thân nhân bậc một của bệnh nhân ung thư dạ dày [Dicken BJ và cs, 2005]. Hơn nữa, trong nghiên cứu của Brenner và cộng sự được công bố năm 2000, tiền sử gia đình ung thư dạ dày cho thấy một nguy cơ tương đối là 2,9 (KTC 95%: 1,3-6,5) và sự phát triển bệnh cũng kết hợp với tỉ lệ nhiễm *H. pylori* tăng cao. Đáng lưu ý là sự hiện diện của cả hai yếu tố (tiền sử gia đình ung thư dạ dày và nhiễm *H. pylori*) làm tăng nguy cơ phát bệnh gấp 8 lần. Có khi ung thư dạ dày được mô tả là một phần của một số hội chứng ung thư di truyền, như bệnh pólíp u tuyến gia đình, hội chứng Peutz-Jeghers và hội chứng ung thư đại tràng gia đình không phải bệnh pólíp.

Năm 1998, Guilford và cộng sự đã báo cáo những trường hợp đầu tiên của ung thư dạ dày lan tảo di truyền (HDGC) [Caldas C và cs, 1999]. Các tác giả giới thiệu ba gia đình có ung thư dạ dày lan tảo khởi phát sớm ở nhiều thế hệ. Ở cấp độ phân tử, các đột biến giao tử ở gen E-cadherin (CDH1) được tìm thấy ở những gia đình này. Vì vậy, trong những gia đình có ít nhất hai người bị ung thư dạ dày lan

tảo, và ít nhất là một trường hợp khởi phát sớm (được chẩn đoán trước 50 tuổi), nên khuyến nghị xét nghiệm đột biến [Brooks-Wilson AR và cs, 2004]. Sau cùng, trên các đối tượng mang những đột biến gen CDH1 có hại, việc theo dõi nội soi tích cực không có gì bảo đảm và cách điều trị tiết cần được đề nghị hiện nay là cắt bỏ dạ dày dự phòng để tránh sự phát triển căn bệnh chết người này.

#### Thanh toán *Helicobacter pylori* và nguy cơ ung thư dạ dày

Nhiễm *H. pylori* rõ ràng có sự tương quan với cơ chế bệnh sinh ung thư dạ dày. Bằng chứng ủng hộ mạnh nhất cho mối liên kết giữa nhiễm *H. pylori* và sự phát triển ung thư dạ dày là từ các nghiên cứu thuần tập tiền cứu. Một phân tích gộp các dữ liệu từ 12 nghiên cứu thuần tập tiền cứu cho thấy nguy cơ tăng gấp 6 lần sau 10 năm theo dõi [Helicobacter and Cancer Collaborative Group, 2001].

Tuy vậy, vẫn chưa khẳng định chắc chắn là liệu thanh toán *H. pylori* có phải là một chiến lược hóa dự phòng hữu hiệu để giảm nguy cơ ung thư dạ dày hay không. Đặc biệt, chỉ có hai nghiên cứu can thiệp, ngẫu nhiên, đối chứng [Wong BC và cs, 2004; Fukase K và cs, 2008] trong đó sự phát triển ung thư dạ dày là số đo kết cục chính (Bảng 1). Hai nghiên cứu này đều được thực hiện ở vùng có nguy cơ cao ung thư dạ dày là Trung Quốc và Nhật Bản. Tuy nhiên, hai nghiên cứu ấy có thiết kế khác nhau. Nghiên cứu của Wong và cộng sự là nghiên cứu đối chứng giả dược và thu nhận bệnh nhân có hoặc không có tổn thương tiền ung thư ở dạ dày (ví dụ teo, dị sản hoặc loạn sản ruột), nhưng bệnh nhân có ung thư dạ dày giai đoạn đầu bị loại ra (Bảng 2). Trái lại, nghiên cứu của Fukase và cộng sự là nghiên cứu mở, thu nhận bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn đầu, mới được chẩn đoán hoặc được sắp xếp điều trị nội soi hoặc đang được theo dõi sau mổ cắt dạ dày (Bảng 2). Những bệnh nhân này được phân ngẫu nhiên để điều trị thanh toán vi khuẩn hoặc không điều trị.

Trong nghiên cứu của Wong và cộng sự [2004],

có 1630 bệnh nhân nhiễm *H. pylori* được được thu nhận và trong 7 năm theo dõi, có 7 trên 817 (0,9%) đối tượng ở nhóm thanh toán vi khuẩn và 11 trên 813 (1,3%) đối tượng nhóm giả dược phát bệnh ung thư dạ dày ( $P = 0,33$ ). Tuy nhiên, phát hiện đáng quan tâm nhất là từ một phân tích hậu nghiệm. Ở nhóm điều trị thuốc có hoạt tính, không có bệnh nhân nào mà xét nghiệm mô học ban đầu cho thấy không có tổn thương tiền ung thư bị phát bệnh ung thư. Trái lại, tất cả bệnh nhân bị phát bệnh ung thư dạ dày đều có tổn thương tiền ung thư khi nhận vào nghiên cứu. Wong và cộng sự kết luận rằng điều trị thanh toán vi khuẩn nhằm mục đích dự phòng chỉ có tác dụng trong giai đoạn đầu của quá trình sinh ung thư, trước khi phát triển các tổn thương tiền ung thư, và họ gợi ý một “điểm bất khả hồi” (“point of no return”) trong chuỗi sự kiện dẫn đến ung thư dạ dày.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, Fukase và cộng sự [2008] đã thu nhận 544 bệnh nhân, và sau 3 năm theo dõi thấy có 9 trên 272 bệnh nhân ở nhóm điều trị diệt trừ vi khuẩn và 24 trên 272 bệnh nhân ở nhóm không điều trị bị phát bệnh ung thư dạ dày. Điều trị thanh toán vi khuẩn làm giảm có ý nghĩa nguy cơ phát triển ung thư sau điều trị nội soi, với  $OR = 0,353$  (KTC 95%: 0,161-0,775,  $P = 0,009$ ). Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng về tác dụng dự phòng của điều trị thanh toán *H. pylori* thậm chí trong các giai đoạn sau của quá trình sinh ung thư, hoàn toàn trái ngược với kết luận của Wong và cộng sự. Có nhiều lý do có thể giải thích cho sự khác biệt này: thiết kế nghiên cứu, cỡ mẫu, kỹ thuật đánh giá nội soi, định nghĩa mô học và thời gian theo dõi.

Hơn nữa, một kết luận quan trọng khác có thể rút ra từ hai nghiên cứu trên là ung thư dạ dày có thể tiếp tục phát triển dù đã thanh toán *H. pylori* và bắt buộc phải theo dõi nội soi để chẩn đoán sớm. Kết luận này càng được củng cố bởi một tổng phân tích các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng mới được công bố gần đây, so sánh nhóm điều trị thanh toán vi khuẩn với nhóm giả dược hoặc nhóm không điều trị, cung cấp số liệu về số ung thư dạ dày đã phát triển trong giai đoạn theo dõi sau nghiên cứu [Fuccio L và cs, 2009]. Trong xét nghiệm mô học lúc ban đầu, phần lớn các đối tượng đều có chẩn đoán teo dạ dày, dị sản hoặc loạn sản ruột. Qua thời gian theo dõi từ 4 đến 10 năm, có 33 trên 3112 bệnh nhân (1,0%) đã điều trị thanh toán vi khuẩn bị phát

**Bảng 2. Mô học ban đầu trong các nghiên cứu với xuất độ ung thư dạ dày là số đo kết cục chính**

Nghiên cứu	Mô học ban đầu				
	Viêm dạ dày	Teo	Dị sản ruột	Loạn sản	Ung thư dạ dày sớm <sup>a</sup>
Wong và cs, (2004)	+	+	+	+	-
Fukase và cs, (2008)	-	+	+	-	+

<sup>a</sup>Ung thư dạ dày sớm là ung thư mới chẩn đoán và có kế hoạch điều trị nội soi hoặc theo dõi sau mổ. +: được nhận vào; -: không được nhận vào

bệnh ung thư dạ dày, so với 50 trên 3031 bệnh nhân đối chứng (1,6%); sự khác biệt này cho thấy nguy cơ tương đối là 0,65 (KTC 95%: 0,42-1,01,  $P = 0,05$ ). Như vậy, điều trị diệt trừ *H. pylori* làm giảm được chút ít nguy cơ dạ dày ngay cả trên các đối tượng đã có tổn thương tiền ung thư, dù rằng nguy cơ không bị triệt tiêu hẳn [Fuccio L và cs, 2009].

Theo các hướng dẫn hiện hành, phải xét nghiệm và điều trị nhiễm *H. pylori* trên bệnh nhân có tiền sử gia đình ung thư dạ dày, bị viêm teo dạ dày và sau mổ cắt bỏ dạ dày [Fock KM và cs, 2009]. Hơn nữa, trong những cộng đồng có xuất độ cao ung thư dạ dày, nên xem xét áp dụng chiến lược tầm soát và điều trị.

Cần có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng đa trung tâm để khẳng định tác dụng dự phòng của việc thanh toán *H. pylori* trên nguy cơ ung thư dạ dày. Tuy nhiên, những nghiên cứu can thiệp như thế là khó khả thi vì lý do đạo đức, phương pháp và tài chính.

### Sự phát triển ung thư dạ dày sau thanh toán *Helicobacter pylori*

Trong nghiên cứu của Fuccio L và cộng sự năm 2009), 1,0% số bệnh nhân vẫn phát triển ung thư dạ dày dù đã điều trị thanh toán *H. pylori* thành công. Gần đây, có báo cáo rằng khối u có thể phát triển sau nhiều năm điều trị thanh toán vi khuẩn [de Vries AC và cs, 2009]. Không nên quên rằng ung thư dạ dày, cũng như các loại u bướu khác, là một bệnh do nhiều yếu tố và giải quyết một yếu tố không thể ngăn ngừa được tất cả các trường hợp ung thư. Theo dõi nội soi vẫn rất cần thiết, đặc biệt là trên các đối tượng có nguy cơ cao. Tuy vậy, một định nghĩa rõ ràng thế nào là đối tượng “nguy cơ cao” vẫn còn là đề tài tranh cãi. Người ta đã biết rõ rằng nguy cơ ung thư dạ dày thay đổi tùy loại tổn thương tiền ung thư ban đầu. Thật vậy, một nghiên cứu thuần tập trên qui mô toàn quốc được thực hiện ở Hà Lan [de Vries AC và cs, 2009] cho thấy trong

5 năm đầu theo dõi, bệnh nhân có chẩn đoán loạn sản grade thấp thì nguy cơ ung thư hàng năm là 0,6%, còn ở bệnh nhân loạn sản grade cao thì nguy cơ này là 6,0%. Trái lại, bệnh nhân viêm teo dạ dày và dị sản ruột, theo thứ tự, có nguy cơ ung thư hàng năm là 0,1% và 0,25% trong 5 năm đầu theo dõi.

Do đó, những bệnh nhân có chẩn đoán lúc ban đầu là loạn sản phải được quản lý kỹ và theo dõi nội soi chặt chẽ hơn so với bệnh nhân viêm teo dạ dày hoặc dị sản ruột. Tuy vậy, hiện không có tài liệu hướng dẫn quốc tế nào ở các nước phương Tây gợi ý nên theo dõi nội soi ra sao, bao lâu một lần và kéo dài trong bao nhiêu năm trên bệnh nhân có tổn thương tiền ung thư ở dạ dày sau khi điều trị thanh toán *H. pylori*.

Trong tương lai, việc sử dụng thường qui hệ thống phân giai đoạn mô học mới được đề xuất (ví dụ như OLGA) [Fuccio L và cs, 2008; Fuccio L và cs, 2007] và việc nhận diện rõ hơn những yếu tố nguy cơ trên ký chủ và vi khuẩn có thể giúp phân loại chính xác hơn những bệnh nhân cần theo dõi nội soi.

## Kết luận

Tuy xuất độ ung thư dạ dày đang giảm, nhưng còn quá sớm để cho rằng đây là bệnh ung thư hiếm gặp và tỉ lệ tử vong trên thế giới vẫn cao. Dự phòng cấp một là chiến lược khả thi vì phần lớn các yếu tố nguy cơ đều có thể loại bỏ được. Tuy nhiên, ung thư dạ dày là một bệnh do nhiều yếu tố nên việc giải quyết một yếu tố (ví dụ nhiễm *H. pylori*) không đề phòng được tất cả các trường hợp. Theo dõi nội soi vẫn cần thiết, đặc biệt là trên các đối tượng có nguy cơ cao. Dù định nghĩa bệnh nhân nguy cơ cao chưa được xác định rõ, nhưng sẽ hợp lý khi xem những bệnh nhân có tiền sử gia đình ung thư dạ dày, bệnh nhân có tổn thương tiền ung thư, và bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư dạ dày từ trước là người có nguy cơ cao. Tất cả các yếu tố nguy cơ để xử trí, như bỏ thuốc lá, ăn nhiều rau quả và điều trị tiệt trừ *H. pylori*, cần được xem như là chiến lược phòng bệnh. Định nghĩa bệnh nhân nguy cơ cao, cũng như việc tìm ra một chiến lược giám sát tốt nhất cho những bệnh nhân ấy, là sự thách thức trong tương lai.

Lorenzo F và cs., *J Gastrointest Oncol* 15/9/2010; 2(9): 342-347,  
Người dịch: BS, Nguyễn Triển