

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIỂU HIỆN GEN ỨC CHẾ UNG THƯ P53 VỚI UNG THƯ BIỂU MÔ ĐẠI TRÀNG ĐƯỢC PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN TẠI BỆNH VIỆN 198

*Phan Sỹ Thanh Hà; Trần Minh Đạo***

TÓM TẮT

Nghiên cứu mức độ biểu hiện gen ức chế ung thư p53 trên 45 bệnh nhân (BN) ung thư đại tràng (UTĐT) được phẫu thuật triệt căn, chúng tôi rút ra một số nhận xét: p53 dương tính 42,2%. Mức độ biểu hiện gen p53 không tương quan hoặc ít tương quan với tuổi, giới, vị trí, kích thước, giai đoạn Dukes ($p > 0,05$). Mức độ biểu hiện của gen ức chế ung thư p53 tương quan chặt chẽ với hình thái đại thể khối u ($p < 0,05$). Mức độ biệt hóa tế bào càng cao, mức độ biểu hiện p53 càng thấp và tiên lượng xấu khi mức độ biểu hiện của p53 (+) cao ($p < 0,05$).

* Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến đại tràng, Phẫu thuật triệt căn, Gen ức chế ung thư p53.

STUDY OF CORRELATION BETWEEN EXPRESSION OF GENE P53 INHIBITOR AND COLON CARCINOMA IN PATIENTS PERFORMED RADICAL SURGERY AT 198 HOSPITAL

SUMMARY

Studying expression level of gene p53 inhibitor in 45 patients with colon cancer who were performed radical surgery, we draw some following remarks: p53 gene positive was 42.4%. Gene expression had no or less correlation with gender, age, location, size of tumor and Dukes stage ($p > 0.05$). The levels of p53 gene expression inhibits cancer correlated closely to macrofeatures with $p < 0.05$. The higher the degree of cell differentiation was, the levels of p53 gene expression was lower and its prognosis was poor for increased expression of p53.

* Key words: Colon carcinoma; Radical surgery; Inhibition of cancer gene p53.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng là một bệnh có tỷ lệ mắc và tử vong cao trên thế giới, đứng thứ tư trong các loại ung thư. Ở Việt Nam, mỗi năm có 100.000 - 150.000 trường hợp mắc ung thư mới, trong đó UTĐT chiếm 10%. Phương pháp điều trị hiệu quả duy nhất hiện

này là phẫu thuật và điều trị hỗ trợ sau mổ mà phải dựa vào đánh giá các yếu tố tiên lượng như tít mô bệnh học, độ mô học, giai đoạn bệnh. Những năm gần đây, nhiều nhà nghiên cứu đi sâu vào lĩnh vực bệnh học phân tử và gen để tìm ra các yếu tố tiên lượng khác trong UTĐT [1, 2].

* Bệnh viện 198

Phản biện khoa học: PGS. TS. Lê Trung Hải

Hóa mô miễn dịch là một thành tựu lớn của Ngành Giải phẫu bệnh, có tác dụng xác định nguồn gốc u không biệt hóa, giúp phân loại chính xác các loại ung thư để có biện pháp điều trị và tiên lượng bệnh. Trong ung thư biểu mô tuyến đại tràng, biểu hiện của gen p53 phản ánh tính chất ác tính và tiên lượng xấu của bệnh [2]. Ở nước ta, nhiều công trình nghiên cứu về UTĐT, nhưng nghiên cứu về gen p53 rất ít. Xuất phát từ thực tế này, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm: *Xác định mức độ biểu hiện của gen ức chế ung thư p53 và tìm hiểu mối liên quan giữa biểu hiện của gen ức chế ung thư p53 với một số yếu tố tiên lượng trong UTĐT.*

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP
NGHIÊN CỨU**

1. Đối tượng nghiên cứu.

45 BN được chẩn đoán UTĐT dựa vào kết quả giải phẫu bệnh lý, điều trị phẫu thuật triệt căn tại Khoa Ngoại Tổng hợp, Bệnh viện 198 từ 1 - 2009 đến 8 - 2010.

**Tiêu chuẩn chọn BN nghiên cứu:*

BN được chẩn đoán UTĐT dựa trên:

- Kết quả giải phẫu bệnh lý xác định UTĐT.
- Tiến hành kỹ thuật mổ theo quy định đối với UTĐT.
- Đánh dấu tất cả hạch lympho theo chặng H1, H2, H3.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Được chẩn đoán UTĐT, nhưng kết quả giải phẫu bệnh âm tính.
- BN chẩn đoán UTĐT, nhưng khi mổ không cắt được đoạn đại tràng.
- Hồ sơ và kết quả bị thất lạc.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu: mô tả, tiến cứu, có chủ định và không so sánh.

** Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Phân loại giai đoạn tổn thương theo Dukes cải tiến:

+ Đặc điểm mô bệnh học: căn cứ vào kết quả của Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện 198, thực hiện theo quy trình thống nhất và được kiểm chứng lại ở Bệnh viện K, Hà Nội.

+ Đánh giá phân loại độ mô học, độ sâu xâm lấn vào thành đại tràng, các tốp mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (2000).

+ Nghiên cứu hóa mô miễn dịch (HMMD): nghiên cứu HMMD, tại Bệnh viện K Hà Nội, bằng phương pháp Avidin-Biotin-Complex theo quy trình riêng biệt. Đánh giá mức độ biểu hiện của gen ức chế ung thư p53: p53 (+) khi nhân bắt màu nâu sẫm.

- (+): < 30%: nhân tế bào bắt màu.
- (++) : 30 - 60%: nhân tế bào bắt màu.
- (+++) : > 60%: nhân tế bào bắt màu.

- Mối liên quan giữa biểu hiện của gen p53 với một số yếu tố tiên lượng.

** Phương pháp xử lý số liệu:* kết quả tính trung bình, quan sát hay tỷ lệ phần trăm, so

sánh kết quả theo thuật toán thống kê y 15.0.
học. Xử lý số liệu trên chương trình SPSS

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Mức độ biểu hiện của gen p53.

* Phân tích kết quả xét nghiệm HMMD: < 30%: 8,9%, 30 - 60%: 13,3%, > 60%: 20,0%.

2. Mối liên quan giữa gen p53 với các yếu tố tiên lượng.

Bảng 1: Liên quan mức độ biểu hiện gen p53 với giới và tuổi.

GIỚI & TUỔI GEN p53	GIỚI				TUỔI					
	Nam		Nữ		< 40 tuổi		40 - 60 tuổi		> 60 tuổi	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+	2	8,3	2	9,5	0	0	1	4,1	3	20,0
++	1	4,2	5	23,8	0	0	4	16,7	2	13,3
+++	5	20,8	4	19,0	0	0	4	16,7	5	33,3
Âm tính	16	66,7	10	47,7	6	100	15	62,5	5	33,4
Cộng	24	100	21	100	6	100	24	100	15	100

Sự khác nhau giữa mức độ biểu hiện p53 với giới tính không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của p53 với nhóm tuổi khác nhau không có ý nghĩa ($p > 0,05$) ($p = 0,11$ và $\chi^2 = 10,38$).

Bảng 2: Liên quan mức độ biểu hiện gen p53 với kích thước tổn thương (KTTT) và vị trí.

KTTT, VỊ TRÍ p53	KTTT				VỊ TRÍ							
	< 5 cm		≥ 5 cm		Đại tràng phải		Đại tràng ngang		Đại tràng trái		Đại tràng sigma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+	0	0	4	12,9	1	10	1	16,7	0	0	2	11,8
++	2	14,3	4	12,9	2	20	0	0	3	25	1	5,9
+++	2	14,3	7	22,6	1	10	2	33,3	2	16,7	4	23,5
Âm tính	10	71,4	16	51,6	6	60	3	50	7	58,3	10	58,8
Cộng	14	100	31	100	10	100	6	100	12	100	17	100

Mức độ biểu hiện của gen p53 giữa hai nhóm tổn thương không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

Mức độ biểu hiện của p53 với vị trí khối không có ý nghĩa ($p > 0,05$) ($\chi^2 = 5,99$).

3. Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của p53 với tổn thương đại thể.

Bảng 3:

GEN p53 \ ĐẠI THỂ	THỂ SỤI		THỂ LOÉT		THỂ LAN TỎA	
	n	%	n	%	n	%
+	2	9,5	2	40	0	0
++	3	14,3	1	20	2	10,5
+++	5	23,8	2	40	2	10,5
Âm tính	11	52,4	0	0	15	79
Cộng	21	100	5	100	19	100

Mối liên quan giữa mức độ biểu hiện của p53 với các hình thái đại thể có ý nghĩa ($p < 0,05$).

4. Liên quan giữa mức độ biểu hiện gen p53 với mức độ biệt hoá tế bào ung thư.

Bảng 4:

p53 \ ĐỘ BIỆT HOÁ	UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN BIỆT HOÁ CAO		UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN BIỆT HOÁ VỪA		UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN BIỆT HOÁ THẤP		UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN KHÔNG BIỆT HOÁ		UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN NHẦY	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	+	2	25	1	3,6	0	0	0	0	1
++	1	12,5	2	7,1	2	66,7	1	100	0	0
+++	0	0	7	25	1	33,3	0	0	1	20
Âm tính	5	62,5	18	64,3	0	0	0	0	3	60
Cộng	8	100	28	100	3	100	1	100	5	100

Sự khác nhau có ý nghĩa ($p < 0,05$) ($p = 0,03$).

5. Liên quan giữa mức độ biểu hiện p53 với giai đoạn Dukes.

Bảng 5:

GEN p53 \ GIAI ĐOẠN	DUKES A		DUKES B		DUKES C		DUKES D	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 30%	0	0	1	8,3	3	11,1	0	0
30 - 60%	1	20	2	16,7	3	11,1	0	0
Âm tính	4	80	8	80	15	88,8	0	100

Cộng	5	100	12	100	27	100	1	100
------	---	-----	----	-----	----	-----	---	-----

Khác biệt giữa mức độ biểu hiện p53 với giai đoạn Dukes không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

1. Gen p53 và khả năng biểu hiện gen p53.

Ý nghĩa của gen p53 trong UTĐTT còn nhiều bàn cãi do kết quả chưa hoàn toàn thống nhất. Tỷ lệ biểu hiện của gen p53 khác nhau tùy theo từng báo cáo và phương pháp khảo sát, thường dao động từ 30,4 - 82,1% [1, 2, 4]. Mức độ dương tính của gen p53 trong nghiên cứu của chúng tôi là 42,2%, với các mức độ biểu hiện như sau: (+): 8,9%; (++) : 13,3%; (+++): 20%.

So sánh kết quả biểu hiện p53 với các tác giả như : Chu Văn Đức và CS [1]: 32,6%, Trịnh Tuấn Dũng [2]: 54,55%, Keiji Matsuda và CS [3]: 69%, Nancy Y và CS [5]: 58,5%, Phan Sỹ Thanh Hà: 42,2%, kết quả của chúng tôi tương đương.

2. Mối liên quan giữa biểu hiện gen ức chế ung thư p53 với yếu tố tiên lượng.

Về mối liên quan biểu hiện của gen ức chế ung thư p53, các tác giả [1, 2, 4] đều có chung nhận xét: ít hoặc không có liên quan với tuổi, giới. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả [1, 2, 4].

Về liên quan mức độ biểu hiện của p53 với KTTT: ở nhóm ≥ 5 cm có 48,4% trường hợp dương tính với p53, nhóm < 5 cm chỉ có 28,6% BN. Như vậy, KTTT càng lớn, mức độ biểu hiện của gen p53 càng cao. Nghiên cứu về vị trí khối u, đa số các tác giả cho rằng đây là một yếu tố tiên lượng không rõ ràng. Mức độ biểu hiện gen p53 của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của: Mohammad-Reza Ghavam-Nasiri và CS [4]: p53 dương tính đại tràng phải 67,8% và đại tràng trái 55,5%. Yamac Erhan và CS [6]: p53 (+) đại tràng lên 67% và đại tràng xuống 50%. Còn của Chu Văn Đức và CS [6]: p53 dương tính ở đại tràng trái 50%, đại tràng Sigma 40%. So sánh mối liên quan giữa mức độ biểu hiện gen p53 với vị trí khối u khác nhau không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Nhận xét này phù hợp với các tác giả [1, 4, 6].

Về mối liên quan giữa gen p53 với hình ảnh đại thể: kết quả của chúng tôi phù hợp với Trịnh Tuấn Dũng [2]: p53 (+): thể loét chiếm tỷ lệ cao (100%), thể sùi 40,9%, thể thâm nhiễm p53: 33,3%. So sánh mối liên quan giữa mức độ biểu hiện gen p53 với hình thái tổn thương đại thể khác nhau có ý nghĩa ($p < 0,05$). Qua đó thấy, tiên lượng xấu khi nhuộm HMMD tế bào cho kết quả p53 dương tính cao ở các hình thái tổn thương đại thể, thể loét và thể sùi.

Liên quan gen p53 với mức độ biệt hóa tế bào: các tác giả [1, 2, 5] đều có chung nhận xét: mức độ biểu hiện của p53 dương tính cao ở những BN ung thư biểu mô không biệt hóa, kém biệt hóa, các tủy tế bào khác ít gặp của tế bào. Keiji Matsuda [3] cho kết quả p53 (+): UTBMT biệt hoá kém 100%; UTBMT nhày 100%; UTBM tế bào nhẵn 100%. Kết quả của chúng tôi: UTBMT không biệt hoá, UTBMT kém biệt hoá là 100% và UTBM tuyến nhày 40%. Như vậy, mức độ biệt hóa càng cao, biểu hiện p53 càng thấp và tiên lượng xấu khi mức độ biểu hiện của p53 (+) cao. So sánh sự khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các tác giả trong nước và trên thế giới [1, 2, 7].

Tỷ lệ biểu hiện của p53 đối với giai đoạn Dukes trong nghiên cứu phù hợp với một số nghiên cứu khác. Theo Yamac Erhan [6]: Dukes A + B là 82%. Dukes C + D là 88%. Sự khác

nhau giữa mức độ biểu hiện của p53 với giai đoạn Dukes không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

KẾT LUẬN

Mức độ biểu hiện và mối tương quan giữa gen p53 với một số yếu tố tiên lượng: p53 dương tính 42,2%. Mức độ biểu hiện gen p53 không tương quan hoặc ít tương quan với tuổi, giới, vị trí, kích thước, giai đoạn Dukes ($p > 0,05$). Mức độ biểu hiện của gen ức chế ung thư p53 tương quan chặt chẽ với hình thái đại thể khối u ($p < 0,05$). Mức độ biệt hóa tế bào càng cao, mức độ biểu hiện p53 càng thấp và tiên lượng xấu khi mức độ biểu hiện của p53 (+) cao ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Chu Văn Đức, Đặng Tiến Hoạt*. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và bộc lộ dấu ấn hoá mô miễn dịch CK7, CK20, Ki67, P53 của ung thư đại tràng. Tạp chí Y học thực hành. Bộ Y tế. 2007, số 11, tr. 47-51.
2. *Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Văn Diến*. Nghiên cứu sự biểu hiện của kháng nguyên p53, Ki-67 và Her-2/Neu trong ung thư đại trực tràng bằng hoá mô miễn dịch. Y học TP. Hồ Chí Minh. 2007, tập 11, phụ san số 3, tr.89-94.
3. *Keiji Matsuda, Tadahiko Masak, Toshiaki Watanab, Joji Kitayam, Hirokazu Nagaw, Tetsuichiro Muto and Yoichi Ajioka*. The importance of MUC1 and MUC2 Mucin clinical and p53 protein expression in colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2000, 30 (2), pp. 89-94.
4. *Mohammad-Reza Ghavam-Nasiri, Ezzatollah Rezaei, Kamran Ghafarzadegan, Mehdi Seilanian-Toosi, Hamideh Malekifard*. Expression of p53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic Features. Arch Iranian Med. 2007, 10 (1), pp.38-42.
5. *Nancy Y. Asaad, Mona A. KANDIL and Nadia M. Mokhtar*. Prognostic value of cyclin D1 and P53 protein in colorectal Carcinoma. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2000, Vol 12, No 4, December, pp.283-292.
6. *Yamac Erhan, Mustafa Ali Korkut, Eray Kara, Hasan Aydede, Aslan Sakarya, Êzer Ilkgÿl*. Value of p53 protein expresson and its relationship with short-term prognosis in colorectal cancer. Annals of Saudi Medicine. 2002, Vol 22, No 5-6.