

- 10, pages 469–482 (2014).
2. **Satoshi Kuwabara, Sonoko Misawa.** Future treatment for Guillain-Barré syndrome. doi.org/10.1111/cen3.12343
 3. **N. Galdiks, et al.** Selective Immune Adsorption Treatment of Severe Guillain Barre' Syndrome in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care* (2009) 11:317–321. DOI 10.1007/s12028-009-9252-6
 4. **Trần Đình Trung.** Đánh giá hiệu quả của phương pháp Thay huyết tương bằng dịch thay thế albumin 5% trong điều trị hội chứng guillain-barré. Luận văn thạc sĩ 2018
 5. **Takehiro Seta, et al.** Factors influencing outcome in Guillain-Barré Syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005 Oct;107(6):491-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.12.019.

SỰ BỘC LỘ PROTEIN P16 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN DẠ DÀY

Hoàng Thị Duyên¹, Nguyễn Văn Hưng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng bộc lộ dấu ấn P16 và đối chiếu với đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư biểu mô tuyến dạ dày (UTBMTDD) theo TCYTGG 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 96 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTDD tại bệnh viện Bạch Mai. **Kết quả nghiên cứu:** P16 dương tính khi $\geq 10\%$ các tế bào u bắt màu nhân và bào tương và $<10\%$ các tế bào u bắt màu thì coi là âm tính. Trên 96 mẫu nghiên cứu, tỉ lệ p16 dương tính chiếm 54,2% và p16 âm tính là 45,8%. Tình trạng mất bộc lộ p16 tương quan có ý nghĩa thống kê với kích thước u ($p=0,019$), độ nảy chồi u ($p=0,023$), tình trạng xâm nhập mạch ($p=0,006$), thần kinh ($p=0,03$) và di căn hạch ($p=0,018$). Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng bộc lộ p16 với vị trí u ($p=0,458$), hình thái u ($p=0,137$), phân loại MBH theo TCYTGG 2019 ($p=0,468$), phân loại MBH theo Lauren ($p=0,073$), độ sâu xâm nhập ($p=0,122$), di căn xa ($p=0,33$). **Kết luận:** P16 có thể sử dụng như một dấu ấn để tiên lượng, chẩn đoán trong nhiều loại ung thư khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, p16 có mối liên quan chặt chẽ với các yếu tố tiên lượng của UTBMT dạ dày như kích thước u, độ nảy chồi u, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết, thần kinh và di căn hạch. Sự mất bộc lộ p16 của các tế bào u là yếu tố nguy cơ xấu hơn so với có bộc lộ p16 trong UTBMT dạ dày. **Từ khóa:** ung thư biểu mô tuyến dạ dày, p16, yếu tố tiên lượng

SUMMARY

EXPRESSION OF P16 MARKER IN GASTRIC ADENOMACARCINOMA CORRELATED WITH PATHOLOGICAL FEATURES ACCORDING TO WHO 2019

Purpose: Determine the status of p16 marker expression and its relationship with pathological

features of gastric adenocarcinoma according to WHO 2019. **Methods:** A cross-sectional description on 96 patients diagnosed with gastric ADC at Bach Mai Hospital. **Results:** The brown-yellow staining of nucleus and cytoplasm is considered positive. P16 staining over 10% was considered positive (+) and staining under 10% as negative (-). Regarding p16 expression in 96 patients with gastric ADC, 54,2% showed positive and 45,8% showed negative. Loss of p16 expression is significantly associated with tumour size ($p=0,019$), tumour budding grade ($p=0,023$), lymphatic-vascular invasion ($p=0,006$), neural invasion ($p=0,03$) and lympho nodes metastasis ($p=0,018$). There is no correlation between p16 expression and tumour location ($p=0,458$), macroscopic type ($p=0,137$), WHO histological type ($p=0,468$), Lauren's type ($p=0,073$), depth of invasion ($p=0,122$) and metastasis ($p=0,33$). **Conclusion:** P16 could be used as a prognostic marker and a diagnostic marker in many kinds of cancer. Loss of p16 expression is usually because of hypermethylation of p16INK4a promoter region. Loss of p16 were strongly correlated with development of gastric cancer. Our research indicate that p16 has a strong association with tumour size, tumour budding grade, lymphatic-vascular invasion, neural invasion and lympho node metastasis. Loss of expression of p16 is considered as a bad risk factor in gastric ADC. **Keywords:** gastric adenocarcinoma, p16, prognostic marker

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô dạ dày là u ác tính xuất phát từ biểu mô dạ dày, trong đó ung thư biểu mô tuyến chiếm khoảng 90%. Tại Việt Nam, theo số liệu của GLOBOCAN năm 2018, ung thư dạ dày đứng thứ 3 cả về số ca mắc mới và số ca tử vong với tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ 2,3.¹ Yếu tố tiên lượng đáng tin cậy nhất của ung thư dạ dày là giai đoạn bệnh và sự trọn vẹn của phẫu thuật cắt bỏ khối u.² Độ mô học và típ mô bệnh học cũng là những yếu tố hữu ích để tiên lượng.³ Ngoài ra, hoá mô miễn dịch có thể là một yếu tố tiên lượng tiềm năng, không chỉ khả năng sống sót của bệnh nhân mà còn đánh giá đáp ứng điều trị

¹Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Duyên

Email: dunhanlin@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.12.2023

Ngày phản biện khoa học: 15.01.2024

Ngày duyệt bài: 6.2.2024

của khối u với thuốc chống ung thư. P16 là một dấu ấn được sử dụng trong tiên lượng nhiều loại ung thư, trong đó có UTBMT dạ dày.³⁻⁵ Mật độ biểu hiện p16 trong UTBMT dạ dày thường do sự methyl hoá vùng khởi động của gen p16INK4a và có mối liên quan chặt chẽ với sự tiến triển của UTBMT dạ dày.⁶ Tuy vậy, vai trò của P16 trong ung thư dạ dày có nhiều vấn đề chưa rõ ràng, cần có thêm các nghiên cứu về vai trò của dấu ấn này và ứng dụng của nó trong thực hành giải phẫu bệnh. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu với mục tiêu: *Xác định tình trạng biểu hiện p16 và đối chiếu với một số đặc điểm giải phẫu bệnh UTBMT dạ dày theo phân loại của TCYTTG 2019 trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 96 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMT dạ dày nguyên phát tại bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 1/2022 đến tháng 8/2023, có đầy đủ hồ sơ bệnh án, còn tiêu bản và khối nén đủ chất lượng, số lượng để chẩn đoán và nhuộm HMMD.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

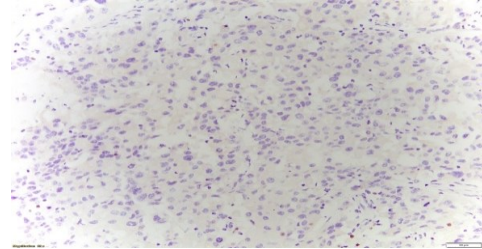
Chọn mẫu: lấy mẫu toàn bộ và chọn mẫu có chủ đích, các bệnh nhân được chẩn đoán UTBMT dạ dày.

Quy trình nghiên cứu: Thông tin lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu được thu thập. Với những trường hợp hồi cứu, tiêu bản và khối nén được tìm lại. Những trường hợp tiến cứu, bệnh phẩm mổ được đánh giá, phẫu tích và nhuộm HE. Tất cả các tiêu bản HE được chẩn đoán theo phân loại của TCYTTG 2019 và nhuộm HMMD với p16. Đánh giá biểu hiện p16 của tế bào u, p16 dương tính khi bắt màu nâu của nhân và hoặc bào tương. p16 dương tính khi: ≥ 10% các tế bào u bắt màu nhân và bào tương. Dương tính (+): 11 - 25% tế bào u bắt màu; dương tính(++): 26-50 % tế bào u bắt màu; dương tính(+++): >51% tế bào u bắt màu. p16 âm tính: < 10% bào tương và nhân tế bào u bắt màu.^{4,5,7}

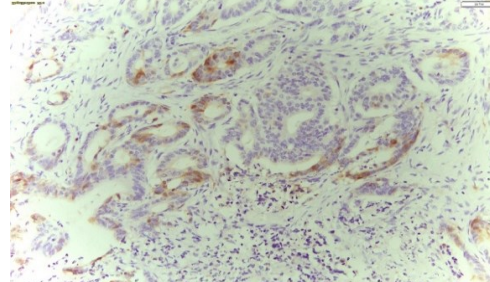
Phân tích và xử lý số liệu: Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 25. Áp dụng test χ^2 để so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Áp dụng Fisher's Exact test cho các trường hợp có tần số mong đợi < 5. Các phép so sánh có p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê. Áp dụng phân tích hồi quy logistic nhị phân để đánh giá sự tương quan và mức độ ảnh hưởng của nhiều biến số khác nhau lên một biến đầu ra có dạng nhị phân. Các phép so sánh có p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê, tính giá trị OR, 95% CI.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

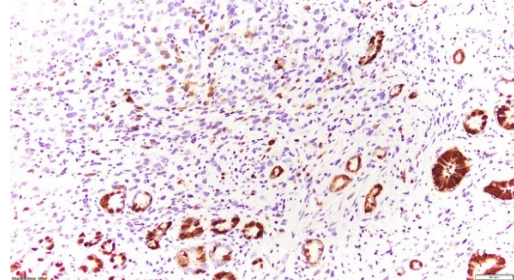
3.1. Sự biểu hiện p16 trong UTBMT dạ dày ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu



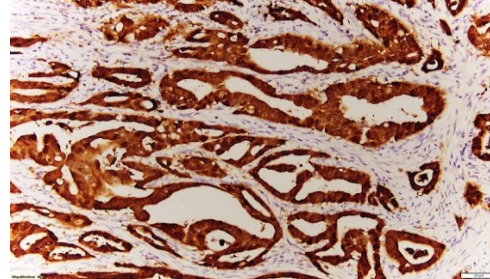
Hình 1: P16 âm tính (AH 4904)



Hình 2: P16 dương tính (+) (AF 7843)



Hình 3: P16 dương tính (++) (AF 7428)



Hình 4: P16 dương tính (+++) (AG 1315)

Bảng 1. Đặc điểm biểu hiện p16

Mức độ biểu hiện	Số lượng	Tỷ lệ %
Âm tính	44	45.8%
Dương tính	+	16.7%
	++	19.8%
	+++	17.7%
Tổng	96	100%

3.2. Tương quan giữa sự biểu hiện p16 và các đặc điểm giải phẫu bệnh của UTBMT dạ dày trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2. Tương quan giữa bậc lộ p16 với đặc điểm giải phẫu bệnh của UTBMT dạ dày trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu

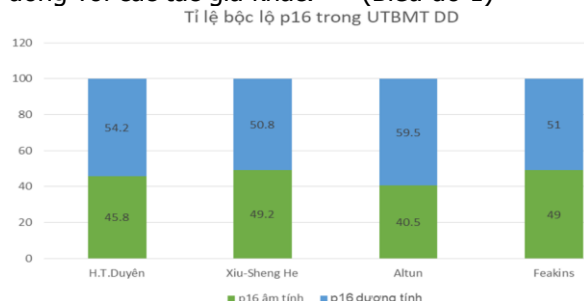
	P16 dương tính		P16 âm tính		p
	n	%	n	%	
Vị trí u					
Tâm vị	0	0%	1	100%	0,458
Ngoài tâm vị	52	54,7%	43	45,3%	
Kích thước u					
>5	9	34,6%	17	65,4%	0,019
≤5	43	61,4%	27	38,6%	
Hình thái u					
Sùi	3	100%	0	0%	0,137
Phẳng	3	73%	1	25%	
Loét thâm nhiễm	29	54,7%	24	45,3%	
Loét không thâm nhiễm	11	39,3%	17	60,7%	
Thâm nhiễm	6	75%	2	25%	
Phân loại MBH theo Lauren					
Típ ruột	34	64,2%	19	35,8%	0,073
Típ lan toả	16	43,2%	21	56,8%	
Típ hỗn hợp	2	33,3%	4	66,7%	
Phân loại MBH theo TCYTTG 2019					
Típ ống	40	58,8%	28	41,2%	0,468
Típ kém kết dính	6	42,9%	8	57,1%	
Típ chế nhầy	4	57,1%	4	42,9%	
Típ hỗn hợp	3	33,3%	4	66,7%	
Típ tế bào nhân	0	0	1	100%	
Độ mô học					
Độ I-II	41	56,2%	32	43,8%	0,484
Độ III	11	47,8%	12	52,2%	
Độ nảy chồi u					
NCU độ thấp và trung bình	31	66%	16	34%	0,023
NCU độ cao	21	42,9%	28	57,1%	
Độ sâu xâm nhập					
pT1a,b	9	75%	3	25%	0,122
pT2-4	43	51,2%	41	48,8%	
Di căn hạch					
Không di căn hạch	21	72,4%	8	27,6%	0,018
Có di căn hạch	31	46,3%	36	53,7%	
Xâm nhập mạch bạch huyết					
Không xâm nhập mạch bạch huyết	26	72,2%	10	27,8%	0,006
Có xâm nhập mạch bạch huyết	26	43,3%	34	56,7%	
Xâm nhập thần kinh					
Không xâm nhập thần kinh	36	67,9%	17	32,1%	0,003
Có xâm nhập thần kinh	16	37,2%	27	62,8%	
Di căn xa					
Không di căn xa	51	55,4%	41	44,6%	0,33
Có di căn xa	1	25%	3	75%	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sự bộ lộ p16 trong UTBMT dạ dày trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Trong 96 trường hợp UTBMT dạ dày được nghiên cứu

của chúng tôi có 44 trường hợp không bộ lộ p16 chiếm 45,8%, 52 trường hợp bộ lộ p16 chiếm 54,2% trong đó 16 ca dương tính (+), 19 ca dương tính (++), 17 ca (+++). Do trong

nước vẫn chưa có nghiên cứu về vai trò của p16 với UTBMT dạ dày nên chúng tôi đối chiếu với các nghiên cứu nước ngoài. Tỷ lệ bộc lộ p16 trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với các tác giả khác.^{4,5,7} (Biểu đồ 1)



Biểu đồ 1. So sánh tỷ lệ bộc lộ p16 trong UTBMTDD với các tác giả khác

4.2. Tương quan giữa sự bộc lộ p16 và các đặc điểm giải phẫu bệnh của UTBMT dạ dày trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa sự mất bộc lộ p16 với kích thước u ($p=0,019$), độ dày chồi u ($p=0,023$), tình trạng xâm nhập mạch ($p=0,006$), thần kinh ($p=0,03$) và di căn hạch ($p=0,018$), đó là những yếu tố tiên lượng của UTBMT dạ dày. Sự mất bộc lộ p16 có xu hướng xâm nhập mạch bạch huyết, xâm nhập thần kinh và di căn hạch gấp hơn 3 lần so với những trường hợp có bộc lộ p16 (p ; OR và 95% CI lần lượt là 0,006, 3,4 và 1,396-8,282; 0,003, 3,574 và 1,534-8324; 0,018, 3,048 và 1,184-7,846). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Altun, Xiu Sheng He, Feakins, tuy nhiên tương quan giữa tình trạng xâm nhập thần kinh, độ NCU với bộc lộ p16 thì hiện nay chưa có những nghiên cứu khác để so sánh.^{4,5,7} Một số nghiên cứu về sự bộc lộ p16 trên UTBMT ở tụy, đại tràng, UTBM phổi không tế bào nhỏ, đều cho thấy có sự tương quan nghịch giữa bộc lộ p16 và các yếu tố tiên lượng như: độ biệt hoá, giai đoạn lâm sàng, xâm nhập mạch bạch huyết, di căn hạch.⁸⁻¹⁰ Như vậy p16 có thể coi là một yếu tố tiên lượng của nhiều loại ung thư khác nhau, trong đó có cả UTBMT dạ dày.

Chúng tôi không thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bộc lộ p16 và vị trí u ($p=0,458$), hình thái u ($p=0,137$), phân loại MBH theo TCYTTG 2019 ($p=0,468$), phân loại MBH theo Lauren ($p=0,073$), độ sâu xâm nhập ($p=0,122$), di căn xa ($p=0,33$).

V. KẾT LUẬN

P16 có thể sử dụng như một dấu ấn để tiên

lượng, chẩn đoán trong nhiều loại ung thư khác nhau. Sự mất bộc lộ p16 trong UTBMT dạ dày thường do sự methyl hoá vùng khởi động của gen p16INK4a. Quá trình này có mối liên hệ chặt chẽ với quá trình tiến triển của UTBMT dạ dày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mất bộc lộ p16 có mối liên quan chặt chẽ với các yếu tố tiên lượng của UTBMT dạ dày như kích thước u, độ dày chồi u, tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết, thần kinh và di căn hạch. Sự mất bộc lộ p16 của các tế bào u là yếu tố nguy cơ xấu hơn so với có bộc lộ p16 trong UTBMT dạ dày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Việt Nam fact sheets 2018.** Global Cancer Observatory. Accessed May 7, 2019. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>.
2. **Yu CC, Levison DA, Dunn JA, et al:** Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 71:1106-1110, 1995.
3. **Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, et al:** Pathology and prognosis of gastric carcinoma: Well versus poorly differentiated type. *Cancer* 89:1418-1424, 2000.
4. **He XS.** Expression of p16 gene and Rb protein in gastric carcinoma and their clinicopathological significance. *WJG*. 2005;11(15):2218. doi:10.3748/wjg.v11.i15.2218
5. **Feakins RM, Nickols CD, Bidd H, Walton SJ.** Abnormal expression of pRb, p16, and cyclin D1 in gastric adenocarcinoma and its lymph node metastases: relationship with pathological features and survival. *Human Pathology*. 2003; 34(12): 1276-1282. doi: 10.1016/j.humpath. 2003.07.005
6. **Ficorella, C., Cannita, K., Ricevuto, E., Toniato, E., Fusco, C., Sinopoli, N.T., De Galitiis, F., Di Rocco, Z.C., Porzio, G., Frati, L., Gulino, A., Martinotti, S., Marchetti, P.,** 2003. P16 hypermethylation contributes to the characterization of gene inactivation profiles in primary gastric cancer. *Oncol. Rep.* 10, 169-173.
7. **Altun E, Calik M, Demirci E, Daloglu FT.** The expressions of p16 and p21 to predict the clinicopathological behavior and prognosis of gastric cancer. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. Published online 2015.
8. **Iwatate Y, Hoshino I, Ishige F, et al.** Prognostic significance of p16 protein in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(1):83-91. doi:10.3892/mco.2020.2047
9. **Myong NH.** Cyclin D1 Overexpression, p16 Loss, and pRb Inactivation Play a Key Role in Pulmonary Carcinogenesis and have a Prognostic Implication for the Long-term Survival in Non-small Cell Lung Carcinoma Patients. *Cancer Res Treat*. 2008; 40(2):45. doi: 10.4143/crt.2008. 40.2.45
10. **Zhou N, Gu Q.** Prognostic and clinicopathological value of p16 protein aberrant expression in colorectal cancer: A PRISMA-compliant Meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(12):e0195. doi:10.1097/MD.00000000000010195