

Nghiên cứu

Nghiên cứu sự biểu lộ của protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày

Lê Thị Thu Thảo*, Nguyễn Văn Mão, Trần Văn Bảo, Trần Thị Nam Phương

Bộ môn Mô phôi, Giải phẫu bệnh và Pháp y, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

*Tác giả liên hệ: Lê Thị Thu Thảo. Email: ltthao@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài (Received): 04/09/2025; Ngày duyệt đăng (Accepted): 26/02/2026; Ngày xuất bản (Published): 28/06/2026

DOI:10.34071/jmp.2026.3.628

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp với tiên lượng còn hạn chế. Ngoài các yếu tố lâm sàng, hình ảnh nội soi và giải phẫu bệnh, sự biểu lộ bất thường của protein p53 có liên quan đến cơ chế sinh ung và tiến triển của ung thư dạ dày.

Mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ dương tính với protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày. (2) Khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh với sự biểu lộ protein p53.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 53 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày nguyên phát tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 05/2023 đến 04/2025.

Kết quả: Tỷ lệ p53 dương tính ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày nguyên phát là 37,7% (20/53). Trong số các trường hợp p53 dương tính, nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm 85,0%, cao hơn so với nhóm < 60 tuổi (15,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ p53 dương tính giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Kết luận: Tỷ lệ biểu lộ p53 dương tính ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày nguyên phát là 37,7%. Sự biểu lộ p53 có liên quan với tuổi, không liên quan giới, vị trí, kích thước, hình thái, phân loại mô học, độ biệt hóa và giai đoạn TNM.

Từ khóa: p53; ung thư biểu mô dạ dày; giải phẫu bệnh; hóa mô miễn dịch.

Study on the expression of p53 protein in patients with gastric cancer

Le Thi Thu Thao*, Nguyen Van Mao, Tran Van Bao, Tran Thi Nam Phuong

Department of Histology, Embryology, Pathology, and Forensic Medicine,
University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Background: Gastric cancer is one of the most common malignant diseases with a still limited prognosis. In addition to clinical, endoscopic, and histopathological factors, abnormal expression of p53 protein has been reported to be associated with tumorigenesis and disease progression in gastric cancer.

Objectives: (1) To determine the positive expression rate of p53 protein in patients diagnosed with gastric cancer; (2) To evaluate the relationship between p53 protein expression and clinical, endoscopic, and pathological characteristics.

Methods: Cross-sectional, retrospective descriptive study conducted on 53 patients diagnosed with primary gastric carcinoma at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital between May 2023 and April 2025.

Results: The positive rate of p53 expression in patients with primary gastric carcinoma was 37.7% (20/53). Among p53-positive cases, patients aged ≥ 60 years accounted for 85.0%, compared with 15.0% for those aged < 60 years; the difference was statistically significant ($p < 0.05$). No statistically significant difference in the rate of p53 positivity was observed between male and female patients ($p > 0.05$).

Conclusion: The positive expression rate of p53 protein in patients with primary gastric carcinoma was 37.7%. P53 expression was significantly associated with age but not with gender, tumor location, size, morphology, histological classification, degree of differentiation, or TNM stage.

Keywords: p53 protein; gastric carcinoma; pathology; immunohistochemistry.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp, chiếm khoảng 10% ung thư nói chung và 50 - 70% trong các ung thư đường tiêu hóa. Tỷ lệ UTDD khá khác biệt giữa các quốc gia, trong đó đặc biệt cao ở các nước như Nhật Bản, Trung Quốc, Chi-lê... Tại Việt Nam, UTDD đứng hàng thứ 2 ở nam giới, sau ung thư phổi và đứng hàng thứ 3 ở nữ giới sau ung thư vú và ung thư cổ tử cung [1]. Mặc dù ngày càng được chẩn đoán sớm hơn, song nhìn chung tiên lượng của bệnh nhân vẫn còn kém.

Trong thực hành lâm sàng, bên cạnh các đặc điểm về lâm sàng, hình ảnh nội soi và mô học của khối u có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, đánh giá giai đoạn, tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp cho bệnh nhân, đã được chứng minh ở nhiều nghiên cứu. Ngày nay nhiều tác giả đã và đang tập trung vào vai trò của các dấu ấn sinh học, trong đó có protein p53 – một yếu tố điều hòa chu trình tế bào và có liên quan mật thiết đến quá trình sinh ung thư [2, 3]. P53 là một protein ức chế khối u, có vai trò kiểm soát sự phân chia tế bào, sửa chữa DNA và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Sự đột biến hoặc biểu lộ bất thường của p53 có thể dẫn đến rối loạn chức năng kiểm soát tế bào, tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành và phát triển của các khối u ác tính, trong đó có UTDD [3, 4].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh và sự biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân UTDD vẫn còn hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “Nghiên cứu sự biểu lộ của protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày” với 2 mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ dương tính với protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày.*

2. *Khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh với sự biểu lộ protein p53.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị UTDD tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 5/2023 - 4/2025.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày nguyên phát dựa trên kết quả mô bệnh học.

- Có sẵn mẫu bệnh phẩm được lưu trữ dưới dạng khối nén (bloc).

- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ các thông tin về lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp hồi cứu không có đầy đủ thông

tin cho nghiên cứu.

- Bệnh nhân UTDD tái phát đã hóa trị, xạ trị trước đó.

- Bệnh phẩm lưu dưới dạng bloc không đủ tiêu chuẩn làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch.

2.1.3. Phương pháp chọn mẫu

- Dựa vào phiếu khảo sát đã thiết kế sẵn, tiến hành lấy số liệu nghiên cứu thông qua hồ sơ bệnh án. Tìm mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân lưu dưới dạng bloc. Làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch. Lập bảng số liệu thô, lưu trữ bằng phần mềm Excel.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu

- Gồm 53 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh, không thuộc tiêu chuẩn loại trừ theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 05/2023 đến 04/2025.

2.2.4. Các kỹ thuật nghiên cứu

2.2.4.1. *Công cụ và một số biến số nghiên cứu: Sử dụng phiếu thu thập số liệu, tham khảo hồ sơ bệnh án để ghi nhận các biến số sau:*

- Tuổi bệnh nhân được phân thành hai nhóm: < 60 tuổi và ≥ 60 tuổi, tương tự cách phân nhóm được sử dụng trong nghiên cứu của Phạm Minh Anh [5].

- Vị trí khối u: phân chia theo vị trí giải phẫu, đối với một số khối u có xu hướng lan rộng giữa các vùng lân cận chúng tôi gộp 1 số vị trí gần nhau: tâm vị - phình vị, thân vị, hang vị - môn vị, toàn bộ dạ dày [6].

- Kích thước khối u: đo kích thước khối u bằng thước đo đơn vị tính centimet, lấy đường kính lớn nhất, sau đó xếp loại độ lớn của khối u thành 2 nhóm (dựa theo nhiều nghiên cứu trước đó): < 3 cm (thường gặp ở những ung thư giai đoạn sớm), ≥ 3 cm (thường gặp những ung thư giai đoạn tiến triển) [7].

- Số lượng khối u: hầu hết các UTDD là đơn ổ chiếm 86 - 94%, còn lại đa ổ chiếm khoảng 6 - 14% [8]. Chúng tôi chia số lượng khối u thành 2 nhóm: đơn ổ và đa ổ (≥ 2 khối u).

- Hình dạng khối u: Đánh giá trên bệnh phẩm cắt lọc dạ dày sau phẫu thuật, áp dụng phân loại Borrmann (1926), chia thành 4 típ: sùi, nấm, loét, thâm nhiễm [1].

- Phân loại mô bệnh học dựa theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019, ung thư biểu mô (UTBM) dạ dày gồm các típ: UTBM tuyến ống, UTBM tuyến nhú, UTBM tuyến nhầy, UTBM tuyến kém liên kết (bao gồm UTBM tế bào nhẵn và các biến thể), UTBM tuyến hỗn hợp và một số dưới típ khác [1, 2, 5].

- Độ biệt hóa: theo phân loại WHO 2019, độ biệt hóa chỉ áp dụng cho UTBM tuyến ống và UTBM tuyến nhú, chia làm 3 độ biệt hóa: biệt hóa cao, biệt hóa vừa và biệt hóa kém [2], [5].

- Đánh giá giai đoạn TNM: Theo AJCC 2017 phiên bản lần thứ 8 [2], [5].

Bảng 1. Phân loại giai đoạn TNM

Giai đoạn bệnh theo TNM		
Giai đoạn 0		TisN0M0
Giai đoạn I	IA	T1N0M0
	IB	T1N1M0
		T2N0M0
Giai đoạn II	IIA	T1N2M0
		T2N1M0
		T3N0M0
	IIB	T1N3a M0
		T2 N2 M0
		T3 N1 M0
		T4a N0 M0
	IIIA	T2 N3a M0
		T3 N2 M0
		T4a N1 M0
		T4a N2 M0
Giai đoạn III	IIIB	T4b N0 M0
		T1 N3b M0
		T2 N3b M0
		T3 N3a M0
		T4a N3a M0
		T4b N1 M0
	IIIC	T4b N2 M0
		T3 N3b M0
		T4a N3b M0
		T4b N3a M0
Giai đoạn IV		T4b N3b M0
		T bất kỳ, N bất kỳ, M1

2.2.4.2. Kỹ thuật nhuộm Hóa mô miễn dịch (HMMD)

- Nhuộm HMMD sử dụng kỹ thuật Avidin-Biotin Complex (ABC) bằng máy nhuộm tự động BenchMark, với quy trình thực hiện theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

- Toàn bộ các tiêu bản nhuộm HMMD được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

- Các tiêu bản dùng để nhuộm HMMD được cắt từ chính những khối parafin chứa bệnh phẩm đã được mã hóa và nhuộm Hematoxylin - Eosin trước đó.

- Kháng thể sử dụng: p53, dòng DO-7, mAb.

- Vị trí bóc lột: nhân tế bào.

- Tiến hành nhuộm HMMD như sau:

+ Mảnh bệnh phẩm được cắt với độ dày 3 - 4 μm và trải phẳng trên lam kính phủ Silane

+ Ủ lam kính ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 1 giờ trước khi nhuộm

+ Tiêu bản sau khi tẩy parafin được chuyển vào nước cất 2 lần x 5 phút.

+ Khử peroxidase nội sinh bằng dung dịch Hydrogen Peroxide (H_2O_2).

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS (Tris-Buffer-Saline) pH7,6 x 5 phút.

+ Khử các protein không đặc hiệu bằng Bovine Serum Albumin x 5 phút.

+ Rửa tiêu bản bằng dung dịch TBS 2 lần x 5 phút, không để khô tiêu bản.

+ Phủ Kháng thể đầu x 60 phút ở nhiệt độ phòng (25°C).

+ Rửa TBS 2 lần x 5 phút.

+ Phủ Biotinylated Secondary Antibody x 30 phút ở nhiệt độ phòng (25°C).

+ Rửa TBS 2 lần x 5 phút.

+ Phủ dung dịch Diamino Benzidine (DAB) x 10 phút.

+ Rửa nước chảy x 5 phút.

+ Nhuộm Hematoxylin 5 giây.

+ Khử nước, làm sạch tiêu bản, gắn lam kính rồi đọc kết quả trên kính hiển vi quang học ở độ phóng đại khác nhau.

- Đánh giá kết quả nhuộm

* Điều kiện đọc kết quả

+ Tất cả các dấu ấn nhuộm HMMD đều có chứng dương và chứng âm.

+ Đối chiếu với tiêu bản nhuộm HE để biết rõ cấu trúc vi thể vùng cần đọc kết quả.

* Đọc kết quả: Các tiêu bản được đọc độc lập bởi 2 bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm và được "làm mù" thông tin lâm sàng của bệnh nhân. Trường hợp có bất đồng trong đánh giá sẽ được thảo luận lại để đi đến thống nhất cuối cùng.

+ Âm tính: chỉ có màu xanh của phương pháp nhuộm nền.

+ Dương tính: có màu vàng nâu của phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch tại vị trí có sự hiện diện của kháng nguyên [5, 9].

2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được lưu trên phần mềm Excel 2010 và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm định χ^2 với độ tin cậy 95%. Các biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. So sánh giá trị trung bình giữa hai nhóm bằng phép kiểm định t độc lập (Independent Samples t-test) với độ tin cậy 95%. Trường hợp các biến định lượng

không có phân phối chuẩn, sử dụng phép kiểm định Mann–Whitney U. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Do phương pháp nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu nên mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân lưu sẵn tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế dưới dạng khối nén (bloc), không can thiệp trực tiếp đến người bệnh, không gây bất kỳ rủi ro nào cho

đối tượng nghiên cứu.

- Thông tin cá nhân của bệnh nhân được lấy từ hồ sơ bệnh án, sau đó được mã hóa và bảo mật tuyệt đối, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu được thực hiện sau khi có sự đồng ý của lãnh đạo Khoa nơi thu thập số liệu và đã được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế phê duyệt. Mã hồ sơ H2025/713.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sự biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày

Bảng 2. Tỷ lệ biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân UTDD (N = 53)

Biểu hiện p53	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Dương tính	20	37,7
Âm tính	33	62,3
Tổng cộng	53	100,0

p53 dương tính chiếm tỷ lệ 37,7%.

3.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh với sự biểu lộ protein p53

Bảng 3. Tỷ lệ biểu lộ protein p53 với đặc điểm lâm sàng: tuổi và giới tính (N = 53)

Đặc điểm lâm sàng	P53 dương tính n (%)	P53 âm tính n (%)	Chung n (%)	p
Tuổi				
< 60	3 (15,0)	14 (42,4)	17 (32,1)	$p < 0,05$
≥ 60	17 (85,0)	19 (57,6)	36 (67,9)	
Trung bình	67,2 ± 9,0	62,0 ± 10,9	63,9 ± 10,4	$p > 0,05$
Giới				
Nam	14 (70,0)	19 (57,6)	33 (62,3)	$p > 0,05$
Nữ	6 (30,0)	14 (42,4)	20 (37,7)	

- P53 dương tính cao hơn rõ rệt ở nhóm ≥ 60 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Tuổi trung bình của nhóm dương tính với p53 cao hơn nhóm âm tính, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về biểu hiện p53 giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Bảng 4. Tỷ lệ biểu lộ protein p53 với đặc điểm nội soi: vị trí và số lượng tổn thương (N = 53)

Đặc điểm nội soi	P53 dương tính n (%)	P53 âm tính n (%)	Chung n (%)	p
Vị trí tổn thương				
Tâm phình vị	2 (10,0)	2 (6,1)	4 (7,5)	$p > 0,05$
Thân vị	3 (15,0)	4 (12,1)	7 (13,2)	
Hang môn vị	15 (75,0)	25 (75,8)	40 (75,5)	
Toàn bộ dạ dày	0 (0,0)	2 (6,1)	2 (3,8)	

- Vị trí tổn thương chủ yếu là vùng hang – môn vị, chiếm 75,0% ở nhóm p53 dương tính và 75,8% ở nhóm p53 âm tính. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Có 51/53 trường hợp ghi nhận tổn thương đơn ổ. 02/53 trường hợp có hình ảnh hai vùng tổn thương trên nội soi, tuy nhiên khi phẫu tích trên đại thể là do khối u lan rộng ra và được xem là có 1 tổn thương duy nhất. Vì vậy chúng tôi không tìm mối liên quan giữa sự biểu lộ p53 với số lượng tổn thương.

Bảng 5. Tỷ lệ biểu lộ protein p53 với đặc điểm đại thể: hình dạng, kích thước (N = 53)

Đặc điểm đại thể		P53 dương tính n (%)	P53 âm tính n (%)	Chung n (%)	p
Kích thước tổn thương	< 3 cm	6 (30,0)	16 (48,5)	22 (41,5)	p > 0,05
	≥ 3 cm	14 (70,0)	17 (51,5)	31 (58,5)	
	Trung bình	3,8 ± 1,6	3,6 ± 2,7	3,7 ± 2,3	p > 0,05
Hình thái tổn thương	Sùi	6 (30,0)	10 (30,3)	16 (30,2)	p > 0,05
	Nấm	3 (15,0)	3 (9,1)	6 (11,3)	
	Loét	11 (55,0)	17 (51,5)	28 (52,8)	
	Thâm nhiễm	0 (0,0)	3 (9,1)	3 (5,7)	

- P53 dương tính cao nhất ở tổn thương ≥ 3 cm (70,0%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

- P53 dương tính cao nhất ở hình thái loét (55,0%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 6. Tỷ lệ biểu lộ protein p53 với phân loại mô bệnh học (N = 53) và độ biệt hóa (N = 34)

Đặc điểm giải phẫu bệnh		P53 dương tính n (%)	P53 âm tính n (%)	Chung n (%)	p
Phân loại mô bệnh học	UTBM tuyến ống	14 (70,0)	18 (54,5)	32 (60,4)	p > 0,05
	UTBM tuyến nhú	1 (5,0)	1 (3,0)	2 (3,8)	
	UTBM tuyến nhầy	2 (10,0)	4 (12,1)	6 (11,3)	
	UTBM tuyến kém liên kết	2 (10,0)	10 (30,3)	12 (22,6)	
	UTBM tuyến tấp hỗn hợp	1 (5,0)	0 (0,0)	1 (1,9)	
Độ biệt hóa	Tốt	6 (40,0)	8 (42,1)	14 (41,2)	p > 0,05
	Vừa	6 (40,0)	7 (36,8)	13 (38,2)	
	Kém	3 (20,0)	4 (21,1)	7 (20,6)	

- P53 dương tính cao nhất ở nhóm UTBM tuyến ống (70,0%), (p > 0,05).

- P53 dương tính cao hơn ở nhóm biệt hóa tốt và biệt hóa vừa (40,0%), (p > 0,05).

Bảng 7. Tỷ lệ biểu lộ protein p53 với giai đoạn TNM (N = 53)

Giai đoạn bệnh TNM		P53 dương tính n (%)	P53 âm tính n (%)	Chung n (%)	p
T	T1	3 (15,0)	8 (24,2)	11 (20,8)	p > 0,05
	T2	6 (30,0)	6 (18,2)	12 (22,6)	
	T3	10 (50,0)	12 (36,4)	22 (41,5)	
	T4	1 (5,0)	7 (21,2)	8 (15,1)	
N	N0	7 (35,0)	16 (48,5)	23 (43,4)	p > 0,05
	N1	2 (10,0)	6 (18,2)	8 (15,1)	
	N2	8 (40,0)	7 (21,2)	15 (28,3)	
	N3	3 (15,0)	4 (12,1)	7 (13,2)	
M	M0	19 (95,0)	33 (100)	52 (98,1)	p > 0,05
	M1	1 (5,0)	0 (0)	1 (1,9)	
Giai đoạn bệnh	I	5 (25,0)	9 (27,3)	14 (26,4)	p > 0,05
	II	3 (15,0)	9 (27,3)	12 (22,6)	
	III	11 (55,0)	8 (24,2)	19 (35,8)	
	IV	1 (5,0)	7 (21,2)	8 (15,1)	

Sự biểu lộ p53 theo phân loại TNM tổng thể: giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm p53 dương tính (55,0%), trong khi nhóm p53 âm tính chủ yếu tập trung ở giai đoạn I và II. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm không đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

4. BÀN LUẬN

4.1. Sự biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân ung thư dạ dày

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ biểu lộ p53 dương tính ở bệnh nhân UTDD là 37,7%. Kết quả này cho thấy hơn 1/3 số trường hợp có sự tích tụ protein p53 bất thường trong nhân tế bào khối u, gợi ý khả năng có bất thường gen TP53. Một số nghiên cứu cho thấy biểu hiện p53 bằng hóa mô miễn dịch có thể phản ánh tình trạng đột biến gen TP53 trong ung thư dạ dày và có giá trị nhất định trong đánh giá tiên lượng bệnh [10].

Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với Yasui và cs (1992) tại Nhật Bản, tỷ lệ p53 dương tính 38,6% trên 427 ca [11], tuy nhiên, thấp hơn một số nghiên cứu trong nước và quốc tế như nghiên cứu của Phạm Minh Anh (2023), tỷ lệ p53 dương tính là 47,2% trên 142 ca; Wu và cs (2000) ghi nhận p53 dương tính 42,0% trên 214 ca [5, 12]. Các nghiên cứu tại Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ này cao hơn, dao động từ 60,0 - 70,0%: Li và cs (2010) báo cáo p53 dương tính 67,6% trên 102 ca; Zhang và cs (2016) ghi nhận tỷ lệ 62,0% trên 192 ca [13, 14]. Sự khác biệt về tỷ lệ có thể xuất phát từ sự khác nhau trong đặc điểm dân số nghiên cứu, cỡ mẫu, giai đoạn bệnh, do yếu tố di truyền, vùng miền địa lý hoặc sử dụng phương pháp phát hiện protein p53 trong các nghiên cứu khác nhau.

4.2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, nội soi, giải phẫu bệnh với sự biểu lộ protein p53

4.2.1. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với sự biểu lộ protein p53

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ p53 dương tính cao hơn rõ ở nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi so với nhóm < 60 tuổi và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này phù hợp với giả thuyết rằng sự tích lũy đột biến gen TP53 và rối loạn điều hòa protein p53 tăng dần theo tuổi, do quá trình tích lũy tổn thương DNA kéo dài. Nghiên cứu của Yasui và cs (1992), Daniela Lazar và cs (2010) cũng ghi nhận tỷ lệ p53 dương tính cao hơn ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi, gợi ý mối liên hệ giữa tuổi và rối loạn TP53 trong tiến trình sinh UTDD [11, 15]; Kim MA và cs (2014) báo cáo tỷ lệ p53 dương tính ở nhóm ≥ 60 tuổi cao hơn nhóm < 60 tuổi [16]. Tuổi trung bình của nhóm p53 dương tính cao hơn nhóm âm tính, nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, tương tự nhận xét của Wu và cs (2000) [12].

Về giới tính, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong biểu lộ p53 giữa nam và nữ ($p > 0,05$), nhận xét này tương tự báo cáo của Wu và cs (2000), Daniela Lazar (2010), cho rằng p53 đột biến và biểu lộ quá mức không chịu ảnh hưởng của yếu tố giới [12, 15].

4.2.2. Mối liên quan giữa đặc điểm nội soi với sự biểu lộ protein p53

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí tổn thương chủ yếu gặp ở vùng hang-môn vị, chiếm tỷ lệ tương đương ở cả nhóm p53 dương tính (75,0%) và âm tính (75,8%). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy vị trí khối u không ảnh hưởng rõ rệt đến biểu hiện p53.

Nghiên cứu của Phạm Minh Anh (2023), p53 biểu lộ cao nhất vị trí môn vị, nhưng cũng không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa vị trí khối u và biểu hiện p53 ($p > 0,05$) [5]. Tương tự, nghiên cứu của Kim MA và cs (2014) tại Hàn Quốc cũng báo cáo tỷ lệ p53 dương tính không khác biệt đáng kể giữa các vị trí giải phẫu của dạ dày [16].

4.2.3. Mối liên quan giữa đặc điểm đại thể với sự biểu lộ protein p53

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương có kích thước ≥ 3 cm chiếm ưu thế ở cả hai nhóm p53 dương tính và âm tính lần lượt 70,0% và 51,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kích thước trung bình tổn thương giữa hai nhóm gần tương đương ($3,8 \pm 1,6$ cm so với $3,6 \pm 2,7$ cm; $p > 0,05$). Điều này cho thấy kích thước khối u không phải là yếu tố liên quan rõ rệt đến tình trạng biểu lộ p53 trong UTDD.

Dạng loét là hình thái chủ yếu trong cả hai nhóm (55,0% ở nhóm p53 dương và 51,5% ở nhóm p53 âm). Các dạng khác như sùi, nấm, thâm nhiễm phân bố rải rác, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này gợi ý rằng hình thái đại thể của khối u không có mối liên hệ chặt chẽ với tình trạng đột biến hoặc biểu lộ bất thường của p53. Phạm Minh Anh (2023), nghiên cứu trên 142 trường hợp UTBM tuyến dạ dày, các hình thái khối u khác nhau có tỉ lệ biểu lộ p53 cao nhất là thể thâm nhiễm (55,6%), hình thái ít nhất là loét không thâm nhiễm (22,2%). Tuy nhiên sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [5].

4.2.4. Mối liên quan giữa đặc điểm phân loại mô bệnh học, độ biệt hóa với sự biểu lộ protein p53

Trong nghiên cứu của chúng tôi, p53 dương tính gặp nhiều nhất ở nhóm ung thư biểu mô (UTBM) tuyến ống (70,0%), tiếp đến là UTBM tuyến nhầy (10,0%), UTBM tuyến kém liên kết (10,0%), UTBM tuyến nhú (5,0%) và UTBM tuyến tụy hỗn hợp (5,0%). Ở nhóm p53 âm tính, UTBM tuyến ống vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất (54,5%), nhưng tỷ lệ UTBM tuyến kém liên kết cao hơn đáng kể so với nhóm p53 dương (30,3% so với 10,0%). Tuy nhiên, sự khác biệt về phân bố các tít mô bệnh học giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy p53 có thể biểu lộ ở nhiều dạng mô bệnh học khác nhau,

không đặc hiệu cho một típ nhất định. Nghiên cứu của Phạm Minh Anh (2023); Shin và cs (2015) cho thấy sự biểu lộ p53 với các típ mô bệnh học không có ý nghĩa thống kê [5, 17].

Trong 34 trường hợp được đánh giá mức độ biệt hóa, p53 dương tính và âm tính phân bố khá đồng đều ở cả ba mức độ: biệt hóa cao (40,0% so với 42,1%), biệt hóa vừa (40,0% so với 36,8%), và biệt hóa kém (20,0% so với 21,1%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Phạm Minh Anh (2023), p53 cao nhất ở khối u có độ biệt hóa cao là 63,6%, khối u có độ biệt hóa thấp và vừa có tỷ lệ bộc lộ p53 lần lượt là 59,4% và 43,1%. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ p53 với độ biệt hóa ($p > 0,05$) [5]. Điều này gợi ý rằng mức độ biệt hóa không liên quan chặt chẽ đến tình trạng biểu lộ p53 trong UTDD. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự Oliveira và cs (2013), không tìm thấy mối liên quan giữa mức độ biệt hóa và biểu lộ p53 [18].

Tóm lại, kết quả cho thấy sự biểu lộ p53 không phụ thuộc rõ rệt vào típ mô bệnh học hay mức độ biệt hóa của khối u, mặc dù UTBM tuyến ống và khối u biệt hóa cao hoặc vừa chiếm tỷ lệ cao hơn.

4.2.5. Mối liên quan giữa đánh giá giai đoạn TNM với sự biểu lộ protein p53

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương T3 chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm, trong đó p53 dương tính (50,0%), nhóm p53 âm tính gặp nhiều ở tổn thương T1 (24,2%). Xét về tình trạng hạch, p53 dương tính thường gặp ở nhóm N2 (40,0%), còn p53 âm tính chủ yếu ở N0 (48,5%). Về di căn xa, hầu hết các trường hợp đều ở M0 ($> 95\%$ ở cả hai nhóm), chỉ ghi nhận một trường hợp p53 dương tính ở M1. Tuy nhiên, sự khác biệt về biểu lộ p53 ở các nhóm T, N, M không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận xét của Phạm Minh Anh (2023) và Oliveira và cs (2013), khi cả hai tác giả đều nhận xét p53 dương tính xuất hiện nhiều hơn ở các khối u xâm lấn sâu (T3-T4) và có di căn hạch (N1-N3), nhưng sự khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê [5, 18]. Li J và cs (2010) nhận xét p53 có liên quan đến sự xâm lấn sâu của tế bào u và di căn hạch [13].

Về giai đoạn bệnh, giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm p53 dương tính (55,0%), trong khi nhóm p53 âm tính phân bố nhiều hơn ở giai đoạn I (27,3%) và II (27,3%). Giai đoạn IV xuất hiện ít hơn nhưng nhóm p53 âm tính có tỷ lệ cao hơn (21,2% so với 5,0%). Sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Shin và cs (2015) trên bệnh nhân UTDD tại Hàn Quốc cũng nhận thấy

tỷ lệ p53 dương tính cao hơn ở giai đoạn tiến triển (III–IV) so với giai đoạn sớm (I–II), song khác biệt không đáng kể về mặt thống kê [17]. Điều này gợi ý rằng p53 có thể liên quan đến tiến triển bệnh nhưng không đủ để phân biệt rõ các giai đoạn TNM.

4.3. Hạn chế của nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu, thực hiện tại một trung tâm với cỡ mẫu còn hạn chế ($n = 53$) và phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Việc phân tích đồng thời nhiều biến số lâm sàng và giải phẫu bệnh trong khi cỡ mẫu nhỏ dẫn đến một số mối liên quan chưa đạt ý nghĩa thống kê. Trong tương lai, cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác hơn vai trò của p53 trong ung thư dạ dày.

Hóa mô miễn dịch p53 chỉ phản ánh sự tích tụ protein trong nhân tế bào. Không đồng nghĩa hoàn toàn với tình trạng đột biến gen TP53. Một số trường hợp đột biến có thể không biểu hiện bằng tăng tích tụ protein. Ngược lại, tăng biểu lộ p53 có thể không do đột biến gen.

Do thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, nghiên cứu chưa đánh giá các chỉ số sống còn và chưa thể kết luận về giá trị tiên lượng độc lập của p53. Các nghiên cứu theo dõi dọc với cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để đánh giá vai trò tiên lượng của p53 đối với tái phát, di căn và sống còn ở bệnh nhân ung thư dạ dày [19].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ biểu lộ protein p53 ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày nguyên phát và ghi nhận mối liên quan giữa sự biểu lộ p53 với tuổi, trong khi chưa thấy mối liên quan với các đặc điểm bệnh học khác được khảo sát. Những phát hiện này góp phần bổ sung bằng chứng về đặc điểm biểu lộ p53 trong ung thư biểu mô dạ dày và là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm làm rõ vai trò của dấu ấn này trong đánh giá đặc điểm sinh học, giá trị tiên lượng và tiềm năng ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Công Thuận. Ung thư dạ dày. Trong: Giáo trình Giải phẫu bệnh. Huế: Nhà xuất bản Đại học Huế; 2014. tr. 115.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư dạ dày. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2022.
3. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell. 1997;88(3):323-31.
4. Müller PAJ, Vousden KH. p53 mutations in cancer. Nat Cell Biol. 2013;15(1):2-8.
5. Phạm Minh Anh. Nghiên cứu ứng dụng phân loại mô bệnh học và sự bộc lộ của một số dấu ấn phân tử tiên lượng trong ung thư biểu mô dạ dày [Luận án Tiến sĩ Y học]. Hà

Nội: Trường Đại học Y Hà Nội; 2023.

6. Nguyễn Quang Quyền. Dạ dày. Trong: Bài giảng Giải phẫu học. Tập 2. TP. Hồ Chí Minh: Đại học Y Dược TP.HCM, Nhà xuất bản Y học; 1993. tr. 98.

7. Im WJ, Lee JH, Kim YW, et al. Tumor size as a prognostic factor in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer*. 2012;12(3):164-71.

8. Mo H, Guan W, Mo X, et al. Prognosis of multiple gastric cancers compared with solitary gastric cancer after curative resection: a propensity score matching study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):138.

9. Đặng Công Thuận, Nguyễn Văn Mão. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch. Trong: Giáo trình Giải phẫu bệnh. Huế: Nhà xuất bản Đại học Huế; 2022. tr. 147.

10. Hwang HJ, Nam SK, Park H, et al. Prediction of TP53 mutations by p53 immunohistochemistry and their prognostic significance in gastric cancer. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(5):378-86.

11. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Expression of p53 protein in gastric carcinomas: clinicopathological and prognostic significance. *J Pathol*. 1992;166(3):243-50.

12. Wu MS, Shun CT, Wang HP, Sheu JC, Lee WJ, Lin JT. Overexpression of p53 protein and its association with mutation of the p53 gene in gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;89(9):1745-52.

13. Li J, Shen L, Lu H, Li Z. Expression of p53 and its clinical significance in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16(23):2909-13.

14. Zhang Y, Li J, Song Y, Chen X, Han Y, Wang Y. Prognostic significance of p53 expression in gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):276-83.

15. Lazar D, Taban S, Sporea I, Dema A, Cornianu M, Lazar E, et al. Expression of p53, Bcl-2, and Ki-67 in gastric cancer: an immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(3):569-74.

16. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, Yang HK, Kim WH. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in gastric carcinoma with p53 overexpression. *Korean J Pathol*. 2014;48(3):211-8.

17. Shin N, Kim JY, Kang GH, Kim KM. Clinicopathologic characteristics of p53 overexpression in gastric carcinoma and its relationship with prognosis. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):583-93.

18. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol*. 2013;21(1):1-19.

19. An Q, Miao L, Wu J, Ma J. Mutant pattern of p53 as a feasible predictor of distant metastasis following curative gastrectomy for advanced-stage gastric cancer. *J Cancer*. 2025;16(3):860-75.