

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

VÕ HỒNG MINH CÔNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, NỘI SOI,
MÔ BỆNH HỌC, BIỂU LỘ PROTEIN P53, KI67,
HER-2/NEU TRONG UNG THƯ VÀ POLYP
ĐẠI TRỰC TRÀNG LỚN HƠN HOẶC BẰNG 10 mm**

Chuyên ngành: Nội Tiêu hóa

Mã số: 62 72 01 43

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI-2015

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Vũ Văn Khiên**
- 2. PGS.TS. Trịnh Tuấn Dũng**

Phản biện 1: PGS. TS. Phạm Thị Thu Hồ

Phản biện 2: PGS. TS. Trần Việt Tú

Phản biện 3: PGS. TS. Tạ Văn Tờ

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại HVQY

vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc Gia

Thư viện Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một bệnh ác tính khá phổ biến trên thế giới, thường gặp nhiều tại các nước châu Âu, châu Mỹ và ngày càng có xu hướng tăng cao, đặc biệt ở châu Á. UTĐTT đã trở thành mối quan tâm của cộng đồng nói chung và đối với thầy thuốc chuyên ngành Tiêu hóa nói riêng.

Hiện nay, hoá mô miễn dịch (HMMD) là một kỹ thuật đã và đang được ứng dụng ở nhiều nước trên thế giới, không chỉ giúp quan sát về hình thái mô bệnh học mà còn xác định sự hiện diện của các KN trên tế bào và mô, xác định được nguồn gốc tế bào UT ... Các nghiên cứu tại Mỹ cho thấy khả năng định hướng, phát hiện và dự báo sớm UTĐTT thông qua việc xét nghiệm các biểu hiện protein: p53, Ki67, Her-2/neu... đóng một vai trò quan trọng không chỉ UTĐTT, mà còn thể giúp chẩn đoán UTĐTT từ BN có polyp ĐTT kích thước lớn. Tại Việt Nam, đã có các nghiên cứu về biểu lộ protein: p53, Ki67, Her-2/neu trên UTĐTT, nhưng số lượng nghiên cứu chưa nhiều và đặc biệt các nghiên cứu ở bệnh nhân có polyp ĐTT kích thước trên 10 mm. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học, biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/neu trong ung thư và polyp đại trực tràng lớn hơn hoặc bằng 10 mm”*** với 2 mục tiêu sau:

1. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học và biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/neu của ung thư và polyp đại trực tràng lớn hơn hoặc bằng 10 mm.*

2. *Tìm hiểu mối liên quan giữa biểu lộ protein p53, Ki67 và Her-2/neu với đặc điểm mô bệnh học, di căn hạch của ung thư và polyp đại trực tràng lớn hơn hoặc bằng 10 mm.*

Tóm tắt những đóng góp mới của luận án

Luận án là một trong số ít đề tài nghiên cứu ở Việt Nam xác định tỷ lệ biểu lộ protein p 53, Ki67 và Her-2/neu trong bệnh lý ung thư đại trực tràng nhất là polyp đại trực tràng. Mức độ biểu lộ protein

p53, Her-2/neu ở nhóm bệnh nhân có tổn thương polyp lành tính: âm tính. Trong khi đó ở nhóm polyp ung thư hóa, nhóm ung thư đại trực tràng mức độ biểu lộ dương tính cao. Mức độ biểu lộ protein p 53, Ki67 cũng có xu hướng tăng theo mức độ xâm lấn của ung thư đại trực tràng.

Biểu lộ protein p53, Ki67 và Her-2/neu trong ung thư và polyp đại trực tràng, hỗ trợ cho chẩn đoán mô bệnh học được sâu sắc hơn, giúp cho hóa trị ung thư đại trực tràng đúng đắn hơn và hướng tới điều trị trúng đích.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 140 trang (chưa kể phần phụ lục và tài liệu tham khảo) với 4 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang; chương 1 - Tổng quan 38 trang; Chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang; Chương 3 là chương kết quả nghiên cứu 41 trang; Chương 4 là chương Bàn luận 38 trang; Kết luận 2 trang. Luận án có 42 bảng, có 12 biểu đồ, 38 hình, 1 sơ đồ, 181 tài liệu tham khảo trong đó có 45 tài liệu Tiếng Việt, 135 tài liệu Tiếng Anh và 1 tài liệu Tiếng Pháp.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.2. VAI TRÒ VÀ SỰ TÁC ĐỘNG CỦA GEN TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

1.2.1. Các loại gen cơ bản trong ung thư đại trực tràng

1.2.1.1. Gen sinh ung thư

Là gen đột biến. Các tiền gen sinh UT là gen bình thường, có vai trò kiểm soát sự sinh sản và biệt hóa của tế bào. Khi một tiền gen sinh UT đột biến trở nên hoạt động bất thường, nó khiến tế bào tăng trưởng quá mức, thoát khỏi sự kiểm soát của cơ thể tạo ra một clon tế bào u là khởi đầu của UT, lúc này nó được gọi là gen sinh UT, gen hoạt động theo tính trội.

1.2.1.2. Gen ức chế u

Bình thường, gen ức chế u có thể dừng chu kỳ tế bào ngay cả khi gen sinh UT đã được kích hoạt. Nếu không sửa chữa được DNA

bị tổn thương thì gen đè nén u sẽ khởi động quá trình chết tế bào chết theo chương trình. Gen đè nén u được mô tả đầu tiên trong nghiên cứu của Knudson về dịch tễ của u nguyên bào võng mạc ở trẻ con. Đó là những gen hoạt động theo tính lặn, chức năng của nó chỉ mất đi khi cả hai alen bị bất hoạt. Một khi, một gen đè nén u di truyền đột biến dòng tế bào mầm thì cá thể mang đột biến này chỉ cần thêm một đột biến nữa trên alen còn lại sẽ gây mất chức năng của gen. Khi một gen đè nén u có hai alen bình thường, thì phải có hai đột biến sinh dưỡng xảy ra trên hai alen mới gây mất chức năng của gen. Giả thuyết “hai cú hích” của Knudson giải thích tại sao các bệnh di truyền thường thấy ở tuổi sớm hơn các bệnh không do di truyền và giải thích khái niệm gen đè nén u hoạt động theo kiểu gen lặn.

Gen P53 sản xuất ra protein p53, có vai trò quan trọng điều hòa chu kỳ tế bào, gọi là gen ức chế u P53. Khi có tổn thương ở DNA, p53 làm ngừng chu trình tế bào cho đến khi DNA bị tổn thương được sửa chữa hoặc p53 có thể làm cho tế bào chết theo chương trình (apoptosis) nếu không còn khả năng sửa chữa DNA. Sở dĩ p53 ngăn cản được chu trình tế bào vì nó hoạt hóa quá trình phiên mã tạo ra CKI, P21 để luân phiên ức chế sự hoạt hóa của CDK. Một khi CDK bị hoạt hóa nó sẽ phosphoryl hóa Rb và làm mất tác dụng của Rb - gen có chức năng ngăn cản diễn tiến chu trình tế bào bằng cách gắn kết với E2F1 và ngăn cản sự sao chép các gen cần thiết cho tế bào vào pha S. Những đột biến mất chức năng p53 làm tăng tính bất ổn định di truyền và làm giảm chết tế bào theo chương trình.

1.2.1.3. Gen sửa lỗi bắt cặp sai (MMR)

Các gen này có chức năng sửa chữa những sai lệch trong quá trình nhân đôi DNA. Có 6 gen sửa lỗi bắt cặp sai của DNA được tìm thấy ở người là hMSH 2 (ở nhánh ngắn NST số 2-2p16), hMLH1 (ở nhánh ngắn NST số 3-3p21), hPMS1 (nhánh dài NST số 2-2q31-33), hPMS2 (nhánh dài NST số 7-7q11), hMSH6 (ở nhánh ngắn NST số 2-2p16) và hMSH3 (ở nhánh dài NST số 5-2p11.2-q13.2). Khi cả hai alen của gen này bị bất hoạt thì các sai lệch trong DNA không được

sửa chữa các lỗi trong bắt cặp DNA tăng , từ đó tăng tốc tiến trình sinh UT.

1.2.2. Quá trình hình thành và phát triển ung thư đại trực tràng

Sự biến đổi gen để hình thành UTĐTT xảy ra sớm và sau đó cùng song hành với sự biến đổi MBH. Sự biến đổi gen để hình thành UTĐTT được chia thành 3 bước: Sự biến đổi tiền gen UT (Alterations in protooncogenes), sự mất hoạt động của các gen ức chế u (Loss of tumors suppressor gene activity), sự bất thường gen sửa chữa DNA (Abnormalities in genes involved in DNA repair). Trong mỗi giai đoạn tương ứng với mức biến đổi MBH thì có rất nhiều loại gen tham gia trong chương trình này. Trong sơ đồ của Fearon E. R. và Vogelstein B. Hình 1 đã cho thấy có rất nhiều gen tham gia vào quá trình làm biến đổi từ các tế bào bình thường đến sự thay đổi tế bào biểu mô và cuối cùng là UT. Tương ứng trong từng giai đoạn biến đổi có sự thay đổi của nhiều loại gen khác nhau. Quá trình biến đổi này xuất hiện rất sớm và có thể kéo dài trước 5-10 năm trước khi có sự hình thành UTĐTT. Đối với biểu hiện protein gen như: p53, Ki67 và Her-2/neu thường ở giai đoạn sớm khi có sự hình thành các polyp tuyến và nó xuất hiện trước khi hình thành UTĐTT. Do vậy, các xét nghiệm về các gen này cũng giúp cho dự đoán và chẩn đoán bệnh được tốt hơn.

1.2.3. Một số gen nghiên cứu trong ung thư đại trực tràng và polyp đại trực tràng

Tùy theo mức độ tổn thương và phụ thuộc nguồn gốc gây UTĐT, đặc biệt các bệnh lý UTĐT do di truyền đã có nhiều loại gen và khá phức tạp. Tuy nhiên, tỷ lệ UTĐTT thì phần lớn hình thành các polyp tuyến. Do vậy, các gen hay được nghiên cứu bao gồm: P53, Ki67 và Her-2/neu.

1.2.3.1. Gen P53

Gen P53 đóng vai trò quan trọng trong nhiều chức năng của tế bào như: Ức chế sự phát triển của tế bào UT, mã hóa cho

phosphoprotein p53 của nhân tế bào, điều chỉnh sự sinh sản và chết tế bào theo chương trình, ngăn ngừa sự đột biến của DNA. Đột biến gen P53 là một trong những biến đổi di truyền thường gặp nhất trong các bệnh UT ở người. Do gen P53 có vai trò điều hòa sự ổn định của các bộ gen và ngăn cản tế bào bước vào chu trình phân bào khi có tổn thương DNA, nên khi gen P53 bị đột biến thì protein p 53 đột biến, sẽ mất chức năng ức chế sinh u, các tế bào phân chia không kiểm soát được và dẫn đến hình thành các tế bào UT...

Bình thường, protein p53 có đời sống bán hủy ngắn và không phát hiện được bằng HMMD. Nhưng khi gen này bị đột biến, đời sống bán hủy của protein p53 kéo dài hơn và phát hiện thấy được bằng kỹ thuật HMMD.

Protein p 53 là yếu tố kích thích sự phiên mã của MDM 2 và nhiều gen mà qua đó protein p 53 giữ vai trò trung tâm điều hòa các quá trình:

+ Khi DNA bị tổn thương, protein p53 phosphoryl hóa tại hai vị trí Serine-15 và Serine-20 làm ngừng chu trình tế bào tại điểm kiểm soát G 1/S qua p 21waf1, GADD45... và tại điểm kiểm soát G 2/M qua 14-3-3σ. Sự phiên mã của gen P 53 được hoạt hóa để sản xuất lượng protein p 53 tăng dần từ giai đoạn G 0 đến cuối giai đoạn G 1. Protein p 53 kích thích phiên mã sản xuất protein p 21. Protein p 21 ngăn cản chu trình tế bào bước vào giai đoạn S bằng nhiều cách, như gắn vào một số phức hợp cyclin -Cdk (kinase phụ thuộc cyclin) ức chế hoạt động của các Cdk, nhờ vậy, protein Rb không bị phosphoryl hóa sẽ gắn vào E2F không cho nó kích thích sự phiên mã của những gen cần thiết cho sự sao chép DNA.

+ Khởi động quá trình sửa chữa DNA bị tổn thương qua p53R2.

+ Thúc đẩy tế bào chết theo lập trình nếu u như DNA bị tổn thương quá nặng hay không sửa chữa được qua phức hợp TP53INP1-HIPK2 (tumor protein 53-induced nuclear protein 1 - homeodomain-interacting protein kinase -2) và TP 53INP1- PKCδ (tumor protein

53-induced nuclear protein 1 – protein kinase C δ), phosphoryl hóa protein 53 ở serine-46 gây chết tế bào theo lập trình.

1.2.3.2. Gen Ki67

Gen Ki67 được biết đến từ năm 1983 và ngày càng phổ biến. Do cho biết khả năng sinh sản của các tế bào UT nên Ki67 cung cấp một phương tiện đánh giá mức độ tăng trưởng của u khá chính xác. Protein Ki67 là một thành phần trong chất cơ bản của nhân tế bào, có trọng lượng phân tử là 360 kDa. Gen mã hóa protein Ki 67 nằm trên nhiễm sắc thể 10, chứa 15 exon.

Protein Ki67 là KN tăng sinh nhân tế bào, hiện diện ở trong tất cả các giai đoạn trong chu kỳ hoạt động của tế bào (G1, S, G2 và M), nhưng không có mặt trong kỳ nghỉ (G0). Ki67 liên quan mật thiết đến hình thái sinh trưởng tế bào, đặc biệt là chỉ số phân bào và độ mô học của u. KN này có liên quan đến sự tăng trưởng của các tế bào. Khi Ki-67 dương tính mạnh, các tế bào tăng sinh mạnh hơn và ngược lại.

1.2.3.3. Gen Her-2/neu

Gen Her-2/neu (hay c-erbB-2) là một tiền gen sinh UT, nằm trên nhiễm sắc thể 17, có trọng lượng phân tử là 185 kDa. Ngày nay, người ta thấy rằng: Her-2/neu có tham gia định hướng điều trị, đặc biệt là UT vú, UT dạ dày...

Quá trình gắn kết ligand vào thụ thể HER khởi động con đường tín hiệu nội bào. Khi gắn kết với các thành viên khác được gọi là sự bắt cặp. Ligand sẽ gắn giữa chuỗi I và III làm giải phóng chuỗi II. Sự bắt cặp diễn ra khi hai chuỗi II tương ứng trên các thụ thể gắn với nhau. Các thành viên trong gia đình HER có thể bắt cặp với nhau (bắt cặp khác loại) như cặp đôi EGFR và HER -2, cặp đôi EGFR và HER-3, cặp đôi HER-2 và HER-3 hoặc bắt cặp với chính nó (bắt cặp cùng loại). Sự bắt cặp sẽ gây phosphoryl hóa miền nội bào và khởi động dòng thác tín hiệu nội bào, hoạt hóa các chu trình tế bào làm phát triển khối u, tăng sản tế bào, chết tế bào theo lập trình, tăng sinh mạch máu và xâm nhập mạch máu.

Hiện nay, hướng điều trị trúng đích trên các thụ thể của gia đình HER đang được nghiên cứu rộng rãi, nhằm ngăn chặn gắn kết ligand (như KT kháng EGFR) và ngăn hoạt hóa các thụ thể không phụ thuộc ligand (như KT kháng HER -2, trastuzumab). Kháng thể (KT) kháng EGFR cho thấy có tác dụng trên các u đặc như UTĐTT, UT phổi không tế bào nhỏ, UT đầu mặt cổ, UT tế bào thận. KT kháng EGFR tác động ức chế trực tiếp lên thụ thể này đã được áp dụng trên lâm sàng như Cetuximab, Panitumumab.

1.3. MÔ BỆNH HỌC UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Đây là phương pháp chẩn đoán quyết định UTĐTT. MBH có thể cho phép phân các type vi thể, độ ác tính, phân loại TNM và giai đoạn UT...

Hình ảnh đại thể

UTĐTT được chia thành 4 thể như sau: Thể sùi; Thể loét; Thể thâm nhiễm lan tỏa; Thể nhẵn

Hình ảnh vi thể.

Tổ chức Y tế Thế giới đã phân chia hình ảnh vi thể của UTĐTT như sau.

Ung thư biểu mô (UTBM) (Carcinoma).

Ung thư biểu mô bao gồm các loại sau:

- * UTBM tuyến (Adenocarcinoma)
- * UTBM tuyến nhầy (Mucinous adenocarcinoma)
- * UTBM tế bào nhẵn (Sinnet ring cell carcinoma)
- * UTBM tế bào nhỏ (Small cell carcinoma)
- * UTBM tế bào vảy (Adenosquamous carcinoma)
- * UTBM tủy (Medullary carcinoma)
- * UTBM không biệt hóa (Undifferentiated carcinoma)

1.4. TỔNG QUAN VỀ POLYP ĐẠI TRỰC TRÀNG

1.4.1. Phân loại vi thể theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO)

Năm 1976 phân loại của Morson đã được nhiều nhà giải phẫu bệnh, UT học, và WHO áp dụng. Năm 2000 WHO có bổ sung thêm phân loại chi tiết, bao gồm các loại polyp như sau:

- * Nhóm polyp u (Neoplastic polyps)
 - Polyp u tuyến (Adenomatous polyps):
 - Polyp u tuyến ống (Tubular adenoma).
 - Polyp u tuyến ống-nhung mao (Tubulovillous adenoma).
 - Polyp u tuyến nhung mao (Villous adenoma).
 - Polyp UT hóa (Polypoid carcinoma).
 - Các khối u nội tiết (Carcinoid tumors).
 - Các khối u không biểu mô (lipoma, leiomyoma, hemangioma, lymphangioma...)
- * Nhóm polyp không u (Non-neoplastic polyps)
 - Polyp Peutz-Jeghers
 - Polyp thiếu niên (Juvenile polyps). Nhóm này phân ra 3 loại: polyp thiếu niên đơn thuần, polyp thiếu niên có viêm và polyp thiếu niên có u tuyến).
 - Polyp tăng sản (Hyperplastic polyps).
 - Polyp viêm (Inflammatory polyps).
 - Polyp không xếp loại (unclassified polyps): Polyp lympho lành tính

1.4.2. Đặc điểm mô bệnh học polyp ung thư hoá

Sự biến đổi MBH polyp UT hóa (Cancerous Adenomatous Polyps) được chia làm 4 giai đoạn dựa trên mức độ tổn thương của polyp.

* Mức 1: UT mới chỉ xuất hiện ở lớp niêm mạc (Mucosa), chưa có sự xâm nhập vào lớp cơ niêm (Muscularis) của polyp và khi đó được gọi là Carcinoma in situ.

* Mức 2: UT đã xâm nhập qua lớp niêm mạc, vào bên trong lớp cơ của polyp, nhưng chưa xâm nhập vào hệ bạch huyết. Mức độ biệt hóa của UT ở mức biệt hóa cao hoặc mức biệt hóa trung bình

* Mức 3: UT đã xâm nhập vào lớp cơ và đã xâm nhập vào hệ bạch huyết. Hoặc nếu chưa xâm nhập hệ bạch huyết, nhưng tế bào có độ biệt hóa thấp (Poorly differentiated)

* Mức 4: UT đã xâm nhập vào lớp cơ, vào hệ bạch huyết và xuống cuống polyp (chân polyp) và xâm nhập thành ruột.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

BN polyp ĐTT và UTĐTT được khám lâm sàng , nội soi ĐTT bằng ống nội soi mềm và sinh thiết , tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định và Bệnh viện TỰQĐ 108. Xét nghiệm MBH và HMMD p 53, Ki 67, Her-2/neu tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện TỰQĐ 108.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- BN được khám , nội soi ĐTT , xét nghiệm MBH chẩn đoán xác định là polyp ĐTT hoặc UTĐTT.

- Chưa được điều trị hóa chất hoặc xạ trị trước phẫu thuật

- Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm:

* Nhóm 1: UTĐTT

BN được nội soi ĐT, lấy bệnh phẩm qua nội soi và/hoặc phẫu thuật, tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định và Bệnh viện TỰQĐ 108.

* Nhóm 2: Polyp ĐTT.

BN có polyp ĐTT có kích thước ≥ 10 mm, được cắt qua nội soi hoặc phẫu thuật (với polyp kích thước lớn), tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân < 18 tuổi.

- Có chống chỉ định nội soi ĐT: suy tim, suy hô hấp...

- BN không đồng ý tham gia hợp tác nghiên cứu

- Polyp ĐTT kích thước < 10 mm.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu : Nghiên cứu mô tả , cắt ngang có phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu

- Nhóm ung thư đại trực tràng cỡ mẫu: 117 BN UTĐTT

- Nhóm polyp đại trực tràng có kích thước ≥ 10 mm cỡ mẫu : 55 BN polyp ĐTT

2.2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2010 đến 9/2013

2.2.4. Địa điểm nghiên cứu

- Nghiên cứu lâm sàng và nội soi tại hai bệnh viện : Bệnh viện Nhân Dân Gia Định và Bệnh viện TỰ QUỠ 108.

2.6. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Tính tần xuất, tỉ lệ phần trăm, so sánh từng cặp kiểm định bằng χ^2 .

- Mối liên hệ giữa biểu lộ quá mức protein p 53, Ki67, Heu-2/neu với:

- Đặc điểm lâm sàng của polyp và UTĐTT.
 - Đặc điểm đại thể của polyp và UTĐTT.
 - Mối liên quan với MBH polyp và UTĐTT.
 - Mối liên quan với độ biệt hóa tế bào, với di căn hạch.
- Mức ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, MBH và HMMD cho 55 BN polyp ĐTT có kích thước ≥ 10 mm tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định , 117 BN UTĐTT. Sau đây là kết quả nghiên cứu cụ thể cho mỗi nhóm BN nghiên cứu.

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU NHÓM POLYP KÍCH THƯỚC ≥ 10 mm

Trong 55 bệnh nhân polyp ĐTT có tất cả 109 polyp trong đó có 72 polyp có kích thước ≥ 10 mm. Chúng tôi chọn polyp có kích thước lớn nhất của 55 bệnh nhân này để phân tích về MBH và HMMD. Sau đây, là kết quả nghiên cứu cụ thể.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng chung polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm

3.1.1.1. Phân bố tỉ lệ mức polyp đại trực tràng theo tuổi

**Bảng 3.1. Phân bố tuổi bệnh nhân polyp đại trực tràng
kích thước ≥ 10 mm**

Nhóm tuổi	Nhóm nghiên cứu	
	Số BN	Tỷ lệ %
≤ 20 tuổi	2	3,6
21 – 40 tuổi	6	10,9
41- 60 tuổi	21	38,2
61- 80 tuổi	26	47,3
Tổng	55	100,0
Tuổi TB	$57,3 \pm 15,3$ (18 – 78)	

Nhận xét: Tuổi mắc bệnh polyp ĐTT thường gặp nhất từ 41-80 tuổi (85,7%). Tuổi trung bình là: $57,3 \pm 15,3$ (18 – 78).

Tỷ lệ nam/nữ: 31/24 = 1,29

3.1.3. Đặc điểm mô bệnh học polyp kích thước ≥ 10 mm

3.1.3.1. Phân loại chung mô bệnh học polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm

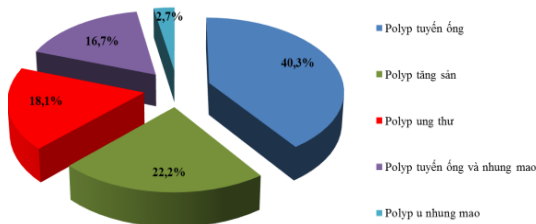
**Bảng 3.6. Phân loại mô bệnh học polyp đại trực tràng
kích thước ≥ 10 mm**

MBH	Số polyp	Tỷ lệ (%)
Polyp u tuyến	56	77,8
Polyp không u tuyến	16	22,2
Tổng	72	100

Nhận xét: + Polyp u tuyến chiếm 77,8%

+ Polyp không u tuyến 22,2%

3.1.3.2. Phân loại vi thể polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm



Biểu đồ 3.3. Phân loại vi thể polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm

Nhận xét: + Polyp polyp tuyến ống 40,3%.

+ Polyp tăng sản 22,2%.

+ Polyp UT hóa 18,1%.

3.1.5. Mức độ loạn sản và các mối liên quan với đặc điểm polyp

Bảng 3.12. Tỷ lệ loạn sản polyp u tuyến và polyp không u tuyến

Mô Bệnh Học	Polyp u tuyến n (%)	Polyp không u tuyến n (%)	Tổng n (%)
Loạn sản	55/56 (98,2)	0/16 (0)	55/72 (76,4)
Không loạn sản	1/56 (1,8)	16/16 (100)	17/72 (23,6)
Tổng n (%)	56 (100)	16 (100)	72 (100)

Nhận xét: Polyp loạn sản chiếm tỷ lệ là : 55/72 (76,4%). Tỷ lệ loạn sản tăng cao trong polyp u tuyến 98,2%. Ngược lại, không có loạn sản ở nhóm polyp không u tuyến.

3.1.7. Biểu lộ protein P53, Ki67, Her-2/Neu polyp đại trực tràng

3.1.7.1. Biểu lộ protein p 53, Ki67, Her-2/neu ở polyp đại trực tràng

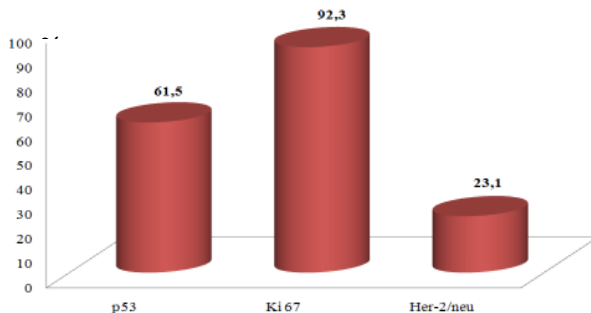
55 BN có polyp ĐTT kích thước ≥ 10 mm, đã được xét nghiệm: p53, Ki67, Her-2/neu. Sau đây là kết quả cụ thể:

Bảng 3.15. Tỷ lệ biểu lộ protien: p53, Ki67, Her-2/neu của polyp

Protein biểu lộ gen		Số polyp	Tỷ lệ %
p53	Dương tính	8	11,1
	Âm tính	64	88,9
Ki67	Dương tính	47	65,3
	Âm tính	25	34,7
Her-2/neu	Dương tính	3	4,2
	Âm tính	95,8	96,4

Nhận xét: Tỷ lệ biểu lộ protein Ki 67 (+) của polyp có kích thước lớn trên 10 mm chiếm tỷ lệ cao: 65,3%. Biểu lộ protein p53 và Her-2/neu dương tính tỷ lệ thấp với 11,1% và 4,2%.

3.1.7.3. Biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/neu ở 13 polyp ung thư hóa



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ: p53, Ki67, Her-2/neu trong 13 polyp UT hóa.

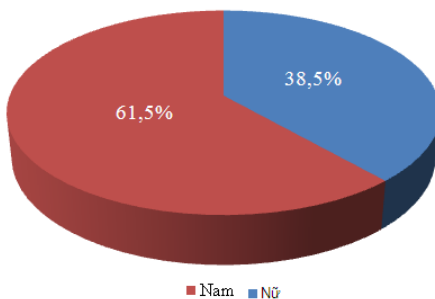
Nhận xét: Tỷ lệ Ki67 dương tính (92,3%) chiếm tỷ lệ cao nhất trong các polyp bị UT hóa, kể đến p53 61,5%, Her-2/neu 23,1%.

3.2. UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

3.2.1. Đặc điểm chung về ung thư đại trực tràng (n=117)

3.2.1.1. Đặc điểm tuổi và giới

Tuổi trung bình: $63,68 \pm 13,37$ (28 - 89 tuổi).

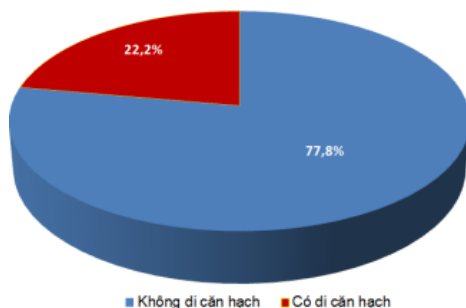


Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ nam/ nữ

Nhận xét: Nam/Nữ: 72/45 ~ 1,6

3.2.3. Đặc điểm mô bệnh học ung thư đại trực tràng

3.2.3.3. Sự di căn hạch trong ung thư đại trực tràng



Biểu đồ 3.14. Sự di căn hạch trong ung thư đại trực tràng

Nhận xét: Tỷ lệ UTĐTT có di căn vào hạch mạc treo là 22,2%, 77,7% không có di căn hạch mạc treo.

3.2.4. Biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/neu trong ung thư đại trực tràng

3.2.4.1. Biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/Neu trong ung thư đại trực tràng

Tất cả BN UTĐTT đều được xét nghiệm về: p53, Ki67, Her-2/neu. Sau đây là kết quả cụ thể:

Bảng 3.25. Tỷ lệ biểu lộ protein: p53, Ki67, Her-2/neu trong ung thư đại trực tràng

biểu lộ protein		Số BN	Tỷ lệ %
p53	đương tính	67	57,3
	âm tính	50	42,7
Ki67	đương tính	105	89,7
	âm tính	12	10,3
Her-2/neu	đương tính	34	29,1
	âm tính	83	70,9

Nhận xét: Tỷ lệ p 53 dương tính 57,3%, biểu lộ protein Ki 67 dương tính 89,7% cao hơn biểu lộ âm tính 10,3%. Ngược lại, Her-2/neu dương tính 29,1% thấp hơn tỷ lệ âm tính 70,9%.

3.2.5. Mối liên quan biểu lộ protein P 53, Ki67, Her-2/Neu với mô bệnh học

3.2.5.1. Mối liên quan giữa biểu lộ protein với hình thái ung thư đại trực tràng

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa p53, Ki67, Her-2/neu với hình ảnh đại thể ung thư đại trực tràng

	p53 (+)		Ki67 (+)		Her-2/neu (+)	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Thể sùi (n=66)	36	54,5	58	87,9	16	24,2
Thể sùi + loét (n=34)	23	67,6	32	94,1	11	32,4
Thể loét (n=2)	2	100	2	100	1	50,0
Thể nhẵn (n=4)	3	75,0	4	100	2	50,0
Thể thâm nhiễm (n=11)	3	27,3	9	81,8	4	36,4
Tổng (n=117)	67	57,3	105	89,7	34	29,1

Nhận xét: Biểu lộ protein p53; ki67 100% ở thể loét, Thể u sùi và thể sùi loét biểu lộ protein Ki 67: 87,9, 94,1%, biểu lộ protein p53: 54,5, 67,6%.

Bảng 3.35. Liên quan p53, Ki67, Her-2/neu với di căn hạch mạc treo

	p53		Ki67		Her-2/neu	
	Âm tính	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính	Dương tính
Di căn hạch	8 (30,8%)	18 (69,2%)	0	26 (100%)	15 (57,7%)	11 (42,3%)
Không di căn hạch	42 (46,2%)	49 (53,8%)	12 (13,2%)	79 (86,8%)	68 (74,7%)	23 (25,3%)
p	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Nhận xét: Tỷ lệ dương tính p53, Ki67 và Her-2/neu ở nhóm di căn hạch cao hơn nhóm không di căn hạch nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.5.6. So sánh biểu lộ protein v ới giai đoạn ung thư đại trực tràng

Bảng 3.36. Liên quan biểu lộ protein gen với phân độ theo Dukes

Dukes	p53		Ki67		Her-2/neu	
	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)
Dukes A	18 (50,0)	18 (50,0)	10 (27,8)	26 (72,2)	28 (77,8)	8 (22,2)
Dukes B	22 (42,3)	30 (57,7)	2 (3,8)	50 (96,2)	38 (73,1)	14 (26,9)
Dukes C	8 (36,4)	14 (63,6)	0 (0,0)	22 (100)	14 (63,6)	8 (36,4)
Dukes D	2 (28,6)	5 (71,4)	0 (0,0)	7 (100)	3 (42,9)	4 (57,1)
Tổng	50 (42,7)	67 (57,3)	12 (10,3)	105 (89,7)	83 (70,9)	34 (29,1)
p	p > 0,05		p < 0,001		p > 0,05	

Nhận xét: Sự biểu lộ protein p 53, Her-2/neu tăng theo giai đoạn Dukes, nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Biểu lộ protein ki 67 tăng dần theo mức độ Dukes và mức độ Dukes B 96,2%, mức độ Dukes C, D 100% (p < 0,001).

Bảng 3.37. Liên quan biểu lộ protein gen với phân độ theo TNM

TNM	p53		Ki67		Her-2/neu	
	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	Dương tính n (%)
Giai đoạn 0	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100)	0 (0,0)	1 (100)
Giai đoạn I	17 (48,6)	18 (51,4)	10 (28,6)	25 (71,4)	28 (80,0)	7 (20,0)
Giai đoạn II	22 (42,3)	30 (57,7)	2 (3,8)	50 (96,2)	38 (73,1)	14 (26,9)
Giai đoạn III	9 (34,6)	17 (65,4)	0 (0,0)	26 (100)	16 (61,5)	10 (38,5)
Giai đoạn IV	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	3 (100)	1 (33,3)	2 (66,7)
Tổng	50 (42,7)	67 (57,3)	12 (10,3)	105 (89,7)	83 (70,9)	34 (29,1)
p	p > 0,05		p < 0,001		p > 0,05	

Nhận xét: Sự biểu lộ protein p53 tăng theo giai đoạn giai đoạn I 51,4%, giai đoạn IV 66,7%.

Tương tự, biểu lộ protein Ki 67 tăng từ giai đoạn 0 và tăng mạnh ở giai đoạn III, IV 100%.

Sự biểu lộ protein Her -2/neu cũng tăng theo mức độ xâm lấn , nhưng so với nhóm không biểu lộ thì thấp hơn từ giai đoạn I -III, ở giai đoạn IV tỷ lệ Ki67 dương tính 66,7%.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Trong 55 bệnh nhân polyp ĐTT có tất cả 109 polyp trong đó có 72 polyp có kích thước ≥ 10 mm. Chúng tôi chọn những polyp có kích thước lớn của 55 bệnh nhân này để phân tích về MBH và HMMD. Sau đây, là kết quả nghiên cứu cụ thể.

4.1. NHÓM POLYP ĐẠI TRỰC TRÀNG KÍCH THƯỚC \geq 10 mm

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng polyp đại trực tràng

4.1.1.1. Đặc điểm tuổi và giới polyp đại trực tràng

Tuổi trung bình của BN polyp là $57,3 \pm 15,3$ thấp nhất 18 tuổi, cao nhất 78 tuổi, cho thấy polyp phân bố đều cho mọi lứa tuổi. Tỷ lệ nam giới mắc polyp ĐTT nhiều hơn nữ giới 1,29 lần điều này cũng phù hợp với các tác giả Đinh Đức Anh, Lê Quang Thuận, Quách Trọng Đức, Đỗ Nguyệt Ánh, lần lượt 1,9; 1,7; 1,3.

4.1.3. Kết quả mô bệnh học

*** Đặc điểm mô bệnh học polyp đại trực tràng và tỷ lệ polyp ung thư hóa**

Theo bảng 3.6 cho biết tỷ lệ polyp u tuyến và polyp không u của ĐTT chiếm tỷ lệ tương ứng là: 77,8% và 22,2%. Các nghiên cứu trong và ngoài nước thì tỷ lệ polyp u chiếm nhiều hơn so với polyp không u, như Đỗ Nguyệt Ánh (2011) 96,5%. Lê Quang Thuận (2008) 51,47%. Quách Trọng Đức (2007) 87,2%. Theo tác giả Church 54%. Nusko G (1997) 71%.

Biểu đồ 3.3 cho tỷ lệ MBH loại u tuyến ống có tỷ lệ cao 40,3%, polyp tăng sản 22,2%, u tuyến ống nhung mao 16,7%, và UT 18,1%. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi có 18,1% polyp UT hóa.

Tương tự, tác giả Lê Quang Thuận đã nghiên cứu trên 68 BN có polyp ĐTT có nội soi nhuộm màu bằng dung dịch Indigocarmine kết hợp với sinh thiết và kết quả nghiên cứu tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, trong đó: Tỷ lệ polyp u tuyến chiếm nhiều nhất 51,5%, kể đến là polyp tăng sản chiếm 25%, polyp UT hóa 17,6% với polyp có kích thước \geq 20 mm, còn tác giả Đinh Đức Anh polyp tuyến là mô typ thường gặp chiếm hơn 50%, trong đó polyp tuyến ống chiếm 52,6%, polyp tuyến ống nhung mao 8,5%, polyp nhung mao 5,4%, polyp UT hóa 7,6%. Polyp tăng sản 1,8% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi do trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở người lớn từ 18 tuổi trở lên.

4.1.4. Polyp ung thư hóa

**** Vai trò biểu lộ protein p53, Ki67 và Her-2/neu với polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm***

Trong nghiên cứu của chúng tôi thực hiện làm HMMD cho 72 polyp ĐTT có kích thước ≥ 10 mm và chúng tôi nghiên cứu sự biểu hiện 3 protein của gen g òm: p53, Ki67 và Her-2/neu. Chúng tôi kết hợp giữa MBH và xét nghiệm bằng HMMD.

Kết quả xét nghiệm về biểu lộ protein gen bảng 3.15 cho biết tỷ lệ p53, Ki67 và Her-2/neu dương tính tương ứng là: 11,1%, 65,3% và 4,2%. Hiện nay, trong nước chưa có nghiên cứu nào về biểu lộ protein của gen ở polyp ĐTT, các nghiên cứu của nước ngoài về biểu hiện protein gen về p53, Ki67 và Her-2/neu với polyp ĐTT kích thước lớn không được nhiều. Tuy nhiên, trong thập kỷ 80-90 của thế kỷ trước cũng đã nghiên cứu sớm về vấn đề này.

Khi khảo sát tỷ lệ biểu lộ protein gen p53, Ki67 và Her-2/neu ở polyp UT hóa, biểu đồ 3.8 tỷ lệ p53, Ki67 và Her-2/neu dương tính chiếm tỷ lệ tương ứng là: 61,5%, 92,3% và 23,1%. Khi so sánh giữa hai nhóm polyp không ung thư hóa và polyp ung thư hóa chúng tôi nhận thấy rằng sự biểu lộ protein ở bảng 3.17 nhóm polyp ung thư hóa biểu lộ protein p 53 8/13 (61,5%) polyp 0/59 (0%), Her-2/neu 3/13 (23,1%) polyp 0/59 (0%), Ki67 12 /13 (92,3%) polyp 35/59 (59,3%) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê . Điều này giúp cho các nhà lâm sàng chúng tôi trong những trường hợp polyp ĐTT có kết quả MBH chưa rõ ràng UT chúng ta nên xét nghiệm HMMD nếu p53 (+) và/hoặc Her-2/neu (+) thì hướng điều trị và theo dõi như polyp ung thư hóa.

4.2. UNG THU ĐẠI TRỰC TRÀNG

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng ung thư đại trực tràng

4.2.1.1. Đặc điểm tuổi và giới ung thư đại trực tràng

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi $63,68 \pm 13,37$ tuổi thấp nhất 28, tuổi cao nhất 89. Kết quả tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Fuszek, P 65,2 $\pm 12,5$; Doubeni, C. A 71,7; Yesil, A 60,08 $\pm 12,42$.

Phần lớn các nghiên cứu đều thấy số BN nam mắc UTĐTT nhiều hơn so với BN nữ.

4.2.5. Biểu lộ protein p53, Ki67 VÀ Her-2/neu

Chúng tôi đã tiến hành thực hiện HMMD sử dụng 3 dấu ấn sinh học: p53, Ki67, Her-2/neu cho 117 BN UTĐTT. Kết quả nghiên cứu trình bày trong bảng 3.25 cho biết: 57,3% có p53 dương tính; 89,7% có Ki67 dương tính; 29,1% có Her-2/neu dương tính.

Mối liên quan giữa biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/neu với mức độ xâm lấn ung thư đại trực tràng

Mối liên quan độ xâm lấn khối UT với sự biểu lộ quá mức các protein p53, Ki 67 và Her-2/neu qua 117 trường hợp UTĐTT, bảng 3.34 cho thấy mức độ xâm lấn khối u Tin -situ thì tỷ lệ dương tính p53 0%, T1 75%, T2 47,2%, T3 56,1% và T4 78,9% tuy có tăng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo tác giả Hoàng Kim Ngân tỷ lệ p53 dương tính tăng theo mức độ xâm lấn nhưng không có ý nghĩa thống kê, tác giả Nehls, O và cs khi nghiên cứu UTĐTT nhận thấy tỷ lệ p53 dương tính ở T2 52,6%, T3-4 49,7% và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Ki 67 dương tính càng cao khi mức độ xâm lấn càng sâu T in-situ 100%, T1 75%, T2 75%, T3 96,5%, T4 100% và sự tăng này có ý nghĩa thống kê, tác giả Tsai, WC và cs cho thấy ki 67 tăng theo mức độ xâm lấn, rõ ràng về mặt lý thuyết, KN tăng sinh nhân tế bào Ki 67 có liên quan đến sự tăng trưởng của tế bào, khi khối u phát triển các tế bào tăng sinh mạnh thì KN Ki 67 thường sẽ dương tính nhiều hơn. Kết quả nghiên cứu nói trên của chúng tôi cũng phản ánh một phần nào các quan điểm này và thấy rằng Ki 67 ủng hộ cho lý thuyết này. Tuy nhiên, tác giả Hoàng Kim Ngân cũng như Phan Đăng Anh Thư khi nghiên cứu về Ki 67 dù tỷ lệ có gia tăng theo mức độ xâm lấn nhưng không có phân biệt có ý nghĩa. Về lĩnh vực này mới bắt đầu nghiên cứu do đó để kết luận chính xác cần phải có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

Her-2/neu trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ dương tính không cao, vì thế tỷ lệ dương tính ở T3 24,6% và T4 52,6% kết quả của chúng tôi cũng như Hoàng Kim Ngân và Phan Đăng Anh Thư,

tác giả Park, DI tỷ lệ Her-2/neu dương tính T1, T2, T3 và T4 lần lượt 8%, 6%, 49% và 2%, Pappas, A và Kavanagh, DO cho thấy tỷ lệ Her-2/neu không liên quan đến giai đoạn, và sự sống sót của BN.

Mối liên quan giữa biểu lộ protein p 53, Ki67, Her-2/neu với di căn hạch mạc treo

Di căn hạch mạc treo ruột là một trong yếu tố tiên lượng cho bệnh nhân, như vậy, việc biểu lộ protein p 53, Ki 67 và Her-2/neu, bảng 3.35 cho thấy tỷ lệ dương tính p53 nhóm di căn hạch 69,2% và nhóm không di căn hạch 53,8% ($p = 0.16$) tác giả Nguyễn Thành Nam cho thấy p 53 dương tính trong nhóm di căn hạch thấp hơn không di căn hạch và sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê, tương tự theo Galizia và Tornillo, L cũng cho rằng không có mối liên quan giữa sự tích tụ protein p53 và di căn hạch.

Ki 67 trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ dương tính nhóm di căn hạch 100% nhóm không di căn hạch 86,8% ($p = 0.05$), tác giả Salminen E. Tsai WC. Kawazoe N. Ki 67 biểu lộ mạnh ở nhóm di căn hạch có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Một số tác giả Phan Đăng Anh Thư cho rằng không có sự khác biệt sự biểu lộ Ki 67 giữa hai nhóm di căn hạch và không di căn hạch.

Her-2/neu trong nghiên cứu tỷ lệ dương tính trong hai nhóm di căn hạch và không di căn hạch lần lượt là 42,3% và 25,3% ($p = 0,09$) tương tự tác giả Pappas A. Park DI tỷ lệ dương tính thấp và không có liên quan đến di căn hạch cũng như tiên lượng.

Mối liên quan giữa biểu lộ protein p53, Ki67, Her-2/neu với giai đoạn ung thư theo phân độ Dukes và TNM

Bảng 3.36 cho thấy p 53 dương tính ở Dukes A 50%, Dukes B 57,7% Dukes C 63,6% và Dukes D 71,4%, trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự tác giả Jahantigh, M và cs p53 dương tính cao ở giai đoạn Dukes B và C theo thứ tự 56,8% và 32,4%, còn tác giả Kressner U p53 dương tính các giai đoạn Dukes A,B,C và D lần lượt là 52%, 43%, 50% và 54%, một số tác giả cho rằng tỷ lệ p53 dương tính mạnh ở giai đoạn C và D.

Ki 67 biểu hiện sự tăng sinh tế bào và tiên lượng BN trong nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ dương tính tăng theo mức độ xâm lấn

theo phân độ Dukes A, B, C và D lần lượt là 72,2%, 96,2%, 100% và 100% ($p = 0,001$) nghiên cứu chúng tôi tương tự tác giả Salminen, Nabi và Kubota kết luận rằng Ki 67 và giai đoạn theo Dukes liên quan với nhau, theo Salminen tỷ lệ ki 67 dương tính mạnh giai đoạn Dukes B.

Her-2/neu trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ dương tính thấp tương tự như tác giả Pappas, Kavanagh khi nghiên cứu BN UTĐTT cho thấy không có mối liên quan giữa Her-2/neu và các giai đoạn theo Dukes. Her-2/neu không phải là yếu tố tiên lượng. Tuy nhiên, những BN biểu lộ quá mức Her-2/neu đáp ứng với điều trị Herceptin (điều trị đích).

Phân loại UT theo TNM cung cấp nhiều thông tin hơn các loại phân loại Dukes và đưa ra các yếu tố tiên lượng từng nhóm nhỏ, phân loại này dựa vào sự xâm nhập khối u vào thành ĐT, xâm lấn vào các cơ lân cận và tổ chức xung quanh, số hạch vùng và có hay không di căn xa. Tuy nhiên, chúng tôi xem xét mối liên hệ giữa biểu lộ protein gen p53, Ki 67 và Her-2/neu với phân loại TNM.

Theo bảng 3.37 chúng tôi thấy rằng k hội UT xâm lấn càng sâu vào thành đại trực tràng sự biểu lộ p 53 và Her-2/neu tăng dần nhưng sự tăng này không có ý nghĩa thống kê, trong khi đó Ki 67 ở giai đoạn I: 71,4%, giai đoạn II: 96,2%, giai đoạn III: 100% và T4 100% ($p < 0,001$). Tác giả Tsai, WC khi nghiên cứu 117 BN UTĐTT cho thấy có liên quan giữa p 53 và Ki 67 với lâm sàng, sự xâm lấn của khối u và giai đoạn theo phân loại của AJCC, Hashimoto, Y và cs khi nghiên cứu 131 BN UTĐTT cho thấy Ki 67 liên quan đến phân loại TNM. Biểu lộ quá mức protein Her-2/neu đã khẳng định có vai trò quan trọng trong UT vú, đối với UTĐTT Her-2.neu mức phát hiện thấp 3,9% không có mối tương quan trên lâm sàng và tiên lượng, tương tự tác giả Schuell và cs biểu lộ protein Her-2/neu 1-3%, Nathanson và cs khi nghiên cứu 139 UTĐTT biểu lộ quá mức protein Her-2/neu 3,6% cũng như tác giả Kavanagh và cs cho thấy tỷ lệ biểu lộ Her-2/neu thấp và không có liên qua đến Dukes và TNM.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 55 bệnh nhân có polyp ĐTT kích thước trên 10 mm và 117 trường hợp UTĐTT qua khám lâm sàng, nội soi, xét nghiệm MBH, HMMD và điều trị tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định và Bệnh viện TỰQĐ 108, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, nội soi, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch của polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm và ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

Polyp đại trực tràng kích thước ≥ 10 mm

* Lâm sàng:

- + Tỷ lệ: nam : nữ = 1,29; Tuổi hay gặp: 41-80 tuổi, chiếm 85,5%.
- + Các triệu chứng hay gặp là : phân có máu 52,8%, đau bụng 49,1%.

* Nội soi:

- + Số lượng polyp trung bình ở một bệnh nhân là 1,3.
- + Polyp đơn độc chiếm 74,6%
- + Vị trí của polyp: 34,7% ở ĐT sigma, 31,9% ở hậu môn-trực tràng.
- + Polyp có cuống: 29,2%; không cuống: 45,8%; bán cuống : 25,0%.
- + Kích thước polyp 10-15mm: 58,3%, trên 15-20mm: 19,4%, trên 20mm: 22,3%

* Mô bệnh học:

- + Polyp u tuyến chiếm 77,8%; polyp không u: 22,2%.
- + Polyp tuyến ống: 40,3%; tuyến ống nhung mao : 16,7%; tuyến nhung mao: 2,7%.
- + Polyp loạn sản chiếm 76,4%; Polyp ung thư 18,1 %.

* Hóa mô miễn dịch:

- + Tỷ lệ p53, Ki67 và Her-2/neu dương tính ở 72 polyp ≥ 10 mm tương ứng là: 11,1%; 65,3% và 4,2%. Tỷ lệ p53, Ki67 và Her-2/neu dương tính của 13 polyp ung thư hóa tương ứng là: 61,5%; 92,3% và 23,1%.

Ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng

* Lâm sàng: UTĐTT gặp nhiều ở lứa tuổi 50-69; tuổi trung bình là $63,7 \pm 13,4$. Tỷ lệ nam / nữ là: 1,6/1.

+ Đau bụng và đại tiện phân có máu là triệu chứng thường gặp trong UTĐTT (chiếm 76,9% và 58,2%).

* Nội soi: Vị trí u hay gặp ở hậu môn-trực tràng (32,6%) và ĐT sigma (25,6%). Hình thái đại thể hay gặp là thể sùi và thể sùi - loét kết hợp, với tỷ lệ tương ứng là 56,4% và 29,1%.

* Mô bệnh học: Ung thư biểu mô tuyến chiếm 99,1%; trong đó, biệt hóa cao: 30,7%; biệt hóa vừa: 49,6%; biệt hóa kém: 3,4%.

* Hóa mô miễn dịch: biểu hiện protein p53, Ki67, Her-2/neu:

+ Tỷ lệ dương tính của p53, Ki67 và Her-2/neu trong UTĐTT tương ứng là 57,3%; 89,7% và 29,1%. Ở thể loét có tỷ lệ p53 và Ki67 dương tính là 100% và Her-2/neu dương tính là 50%; Ở thể sùi và sùi - loét, tỷ lệ p53 dương tính tương ứng là 54,5% và 67,6%; Ki67 dương tính là 87,9% và 94,1%; Her-2/neu dương tính là 24,2% và 32,4%.

2. Mối liên quan giữa sự biểu lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch với đặc điểm mô bệnh học và di căn hạch.

+ Tỷ lệ p53, Ki 67 dương tính trong polyp ung thư hóa: 61,5% và 92,3%.

+ Tỷ lệ p53, Ki 67 âm tính hầu hết ở các polyp không ung thư hóa.

+ Tỷ lệ dương tính của p53 và Her-2/neu có xu hướng tăng dần theo mức độ xâm lấn của khối u theo phân loại giai đoạn Dukes, theo T và theo TNM. Tuy nhiên, mối liên quan trên chưa thật rõ rệt ($p > 0,05$).

+ Tỷ lệ Ki67 dương tính càng mạnh khi u xâm lấn càng sâu, mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

+ Ki 67 dương tính ở nhóm di căn hạch (100%). Tuy nhiên, chưa có sự khác biệt giữa nhóm di căn hạch và không di căn hạch ($p > 0,05$).

Danh mục các công trình công bố Kết quả nghiên cứu của đề tài luận án

1. **Võ Hồng Minh Công , Trịnh Tuấn Dũng , Vũ Văn Khiên (2014)**, “Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và biểu lộ của P 53, KI67; HER-2/neu trong ung thư đại trực tràng”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 9(số đặc biệt)*, tr. 167-173.

2. **Võ Hồng Minh Công , Trịnh Tuấn Dũng , Vũ Văn Khiên (2014)**, “Vai trò của nội soi, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán polyp đại trực tràng kích thước trên 10 mm”. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 9(số đặc biệt)*, tr. 174-180.