

VAI TRÒ CỦA MATRIX METALLOPROTEINASE-2 VÀ YẾU TỐ ỨC CHẾ MÔ MMP-2 TRONG LÂM SÀNG BỆNH UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

NGUYỄN THỊ NGỌC HÀ - Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên
TẠ VĂN TỜ - Bệnh viện K

PHAN THỊ PHI PHI - Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục đích: Tìm mối liên quan giữa sự biểu hiện matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) và yếu tố ức chế MMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2-TIMP-2) trong nguy cơ di căn và tiên lượng ung thư vòm mũi họng (UTVMH). **Phương pháp:** Xác định sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 bằng phương pháp nhuộm hoá mô miễn dịch trong 83 mẫu sinh thiết của bệnh nhân UTVMH, đồng thời tìm mối liên quan của chúng với lâm sàng, thời gian sống thêm và tình trạng tử vong trong UTVMH. **Kết quả:** có 86,7% các trường hợp có biểu hiện MMP-2, trong đó có 22,9% biểu hiện MMP-2 mức độ mạnh. Đồng thời, có 86,7% các trường hợp có biểu hiện TIMP-2 và 16,7% trường hợp biểu hiện mức độ mạnh. Tăng biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 liên quan có ý nghĩa với tăng di căn hạch cổ, giai đoạn lâm sàng, tăng tỷ lệ tử vong và thời gian sống thêm ngắn trong UTVMH ($p < 0,05$). Chưa tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 tại mô sinh thiết với giai đoạn T, đồng thời chưa thấy có mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 với TIMP-2 trong các trường hợp UTVMH nghiên cứu ($p > 0,05$). **Kết luận:** Sự tăng biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 có thể coi là yếu tố tiên lượng xấu trong UTVMH.

Từ khoá: Ung thư vòm mũi họng, MMP-2, TIMP-2.

SUMMARY

Objective: To find the correlation between the expression of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) in risk of metastasis and prognosis of nasopharyngeal

carcinoma (NPC). **Methods:** Expression of MMP-2 and TIMP-2 was studied by immunohistochemistry analysis in 83 NPC sections and their association with clinical features and survival were statistically analyzed. **Results:** Positive expression rate of MMP-2 was 86.7%, 22.9% of the cases being extensively positive (3+). Positive expression rate of TIMP-2 was 85.5% and 19.3% cases with extensively positive TIMP-2 (3+). Increasing expression of MMP-2 and TIMP-2 correlated significantly with increasing lymph nodes metastasis, clinical stages, increasing dead rate and decreasing survival of NPC patients ($p < 0.05$). Non-significant of MMP-2 and TIMP-2 expression with T stages, and no correlation between TIMP-2 expression and MMP-2 expression ($p > 0.05$). **Conclusions:** Increasing expression MMP-2 and TIMP-2 may be considered worse prognostic factors in patients with NPC.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, MMP-2, TIMP-2.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một bệnh phổ biến được xếp vào một trong tám bệnh ung thư thường gặp, nó có đặc điểm xâm lấn và di căn cao hơn các ung thư vùng đầu mặt cổ khác. Khoảng 90% các trường hợp UTVMH đã có di căn hạch cổ khi phát hiện được ung thư trên lâm sàng [1]. Di căn xa cũng là một nguyên nhân gây thất bại trong điều trị UTVMH, làm cho bệnh nhân tử vong nhanh chóng.

Để xâm lấn và di căn các tế bào ung thư phải trải qua một quá trình gồm nhiều bước, trong đó, sự phá vỡ chất nền ngoại bào và màng cơ bản là bước quyết định cho các tế bào ung thư rời khỏi tổn thương nguyên phát, xâm lấn các tổ chức lân cận và đi tới tổ chức xa hơn. Gần đây, nhiều tài liệu đã đề cập đến vai trò của các Matrix Metalloproteinase (MMP) – một họ các enzym tiêu protein, đóng vai trò quan trọng trong việc phân huỷ chất nền ngoại bào và màng cơ bản. Trong số các MMP, MMP-2 được xem như các enzym chủ chốt cho quá trình này, bởi chúng có khả năng phân huỷ mạnh collagen type IV, một trong những thành phần quan trọng của chất nền ngoại bào và màng đáy [2]. Nhiều công trình nghiên cứu đã khẳng định vai trò của MMP-2 trong xâm lấn và di căn ung thư miệng tế bào vẩy [3], [7], ung thư miệng đầu cổ [8].... Hơn nữa, TIMP-2 (Tissue inhibitor of Metalloproteinase-2) trước đây được coi như yếu tố ức chế MMP-2 và có thể tham gia làm giảm khả năng xâm lấn ung thư. Tuy nhiên, gần đây một số tác giả đã chứng minh một điều ngược lại là TIMP-2 có thể đóng góp vào sự hoạt hoá của MMP-2, đẩy nhanh xâm lấn và di căn ung thư [7], [10]. Vậy vấn đề được đặt ra ở đây là liệu cả TIMP-2 và MMP-2 có phải đều là các yếu tố làm tăng khả năng xâm lấn và di căn trong ung thư vòm mũi họng ?

Xâm lấn và di căn quyết định chủ yếu đến tiên lượng bệnh nhân ung thư. Do đó, vấn đề quan trọng là phải xác định được các yếu tố dự đoán sớm khả năng xâm lấn và di căn ung thư để có những chiến lược điều trị thích hợp. Chính vì vậy, mục đích của chúng tôi trong đề tài này là đánh giá sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 tại mô sinh thiết UTMH bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, đồng thời tìm mối liên quan của chúng với khả năng xâm lấn và di căn UTMH. Tại Việt Nam hiện nay chưa thấy tài liệu nào đề cập đến vấn đề này, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. Xác định mức độ biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 ở mô sinh thiết UTMH.

2. Phân tích mối liên quan giữa mức độ biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 với giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch, khả năng sống thêm toàn bộ và tình trạng tử vong trong UTMH.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng.

83 bệnh nhân UTMH thể ung thư biểu mô không biệt hóa (UCNT) được chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh, lứa tuổi từ 13 đến 71 tuổi, bắt đầu vào điều trị tại bệnh viện K Hà Nội từ những năm 2002 đến 2005. Trong đó, 25 bệnh nhân giai đoạn I & II, 28 bệnh nhân giai đoạn III và 30 bệnh nhân giai đoạn IV (theo phân loại của AJCC- American Joint Committee on Cancer).

2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu mô tả có đối chiếu lâm sàng và theo dõi thời gian sống thêm.

- Nhuộm hóa mô miễn dịch: tiến hành nhuộm hóa mô miễn dịch để phát hiện mức độ biểu hiện của MMP-2 và TIMP-2 ở 83 mẫu block paraffin của các bệnh nhân nói trên. Kháng thể sử dụng là Anti-MMP-2 (M4065) và Anti-TIMP-2(T7937) của hãng Sigma.

- Nhận định kết quả (Theo Rukolainen và cs, 2004): Phản ứng dương tính sẽ xuất hiện màu nâu ở bào tương của tế bào ung thư, phản ứng âm tính khi chỉ xuất hiện màu tím của nhân tế bào. Tính tỷ lệ phần trăm số tế bào ung thư nhuộm dương tính trên tổng số tế bào ung thư [8].

+ Âm tính (-): Tiêu bản không bắt màu nâu.

+ Dương tính 1+ (+): 1% < số tế bào dương tính ≤ 25%

+ Dương tính 2+(++): 25% < số tế bào dương tính ≤ 50%

+ Dương tính 3+(+++): số tế bào dương tính > 50%

- Hồi cứu hồ sơ bệnh án các số liệu: Phân loại TNM và các giai đoạn lâm sàng (Theo phân loại của Liên ban phân loại ung thư Hoa Kỳ - AJCC theo Cancer staging manual, 1997).

- Theo dõi thời gian sống thêm và tình trạng tử vong bằng cách ghi nhận kết quả đánh giá ở các lần tái khám theo hồ sơ bệnh án của bệnh viện, qua thư hoặc điện thoại trực tiếp.

+ *Tiêu chuẩn chẩn đoán tử vong*: bệnh nhân được xem là tử vong khi lần tái khám cuối cùng, bác sĩ Bệnh viện K đánh giá ung thư diễn biến nặng không thể điều trị được nữa, hoặc người nhà báo tin bệnh nhân tử vong.

+ *Thời gian sống thêm ở bệnh nhân tử vong*: được tính là khoảng thời gian bắt đầu chẩn đoán ung thư đến ngày bệnh nhân tử vong, hay thông tin từ lần khám cuối cùng tại Bệnh viện K ghi nhận ung thư diễn biến nặng không điều trị được.

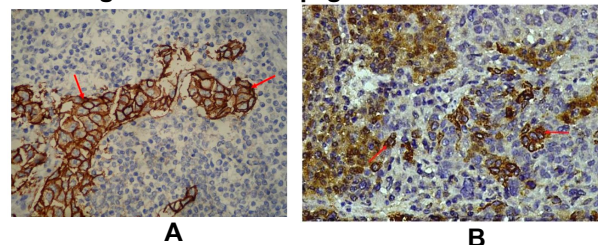
+ *Thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân còn sống*: được tính từ lúc bắt đầu chẩn đoán ung thư đến ngày kết thúc ghi nhận nghiên cứu.

- Phân tích mối liên quan giữa mức biểu hiện MMP-2, TIMP-2, với tình trạng lâm sàng, thời gian sống thêm và tử vong trong UTMH.

3. **Xử lý số liệu**: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 tại mô sinh thiết ung thư vòm mũi họng.



Hình 1: Nhuộm hóa mô miễn dịch MMP-2 (A) và TIMP-2 (B) tại mô sinh thiết UTMH. Phản ứng dương tính MMP-2 và TIMP-2 được quan sát trong bào tương của tế bào ung thư (x400).

Bảng 1: Mức độ biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 tại mô sinh thiết UTMVH.

Các yếu tố	Mức độ biểu hiện	n (83)	Âm tính	Dương tính	+	++	+++
MMP-2	n (83)	11	72	24	29	19	
	100%	13,3%	86,7%	28,9%	34,9%	22,9%	
TIMP-2	n (83)	12	71	29	26	16	
	100%	14,5%	85,5%	34,9%	31,3%	19,3%	

Nhận xét: Tỷ lệ biểu hiện MMP-2 chiếm 86,7% các trường hợp, trong đó có 22,9% biểu hiện MMP-2 mức độ mạnh. Đồng thời, TIMP-2 biểu hiện cũng khá cao chiếm 85,5% các trường hợp, trong đó biểu hiện mức độ mạnh chiếm 19,3%.

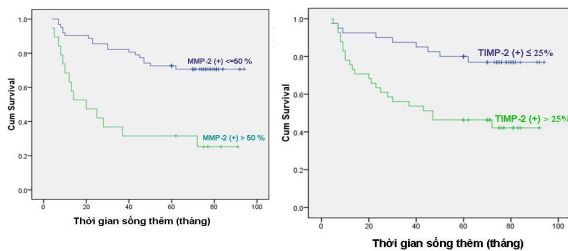
2. Mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2, TIMP-2 và lâm sàng UTMVH.

Bảng 2: Mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 với lâm sàng UTMVH

UTVMH	Số ca	MMP-2 (+) ≤ 25%	MMP-2 (+) > 25%	p
Giai đoạn T: T1 + T2	41	19 (46,3%)	22 (53,7%)	0,447
T3 + T4	42	16 (38,1%)	26 (61,9%)	
Di căn hạch: N0	23	18 (78,3%)	5 (21,7%)	0,001
N1,2,3	60	17 (28,3%)	43 (71,7%)	
Giai đoạn lâm sàng				0,028
I+II	25	16 (64,0%)	9 (36,0%)	
III	28	10 (35,7%)	18 (64,3%)	
IV	30	9 (30,0%)	21 (70,0%)	
Thời gian sống thêm				0,006 (Fisher's exact test)
> 3 năm	58	30 (51,7%)	28 (48,3%)	
≤ 3 năm	23	4 (17,4%)	19 (82,6%)	
Tình trạng sống còn				0,04
Còn sống	49	25 (51,0%)	24 (49,0%)	
Tử vong	32	9 (28,1%)	23 (71,9%)	

Nhận xét:

- Sự tăng biểu hiện MMP-2 liên quan có ý nghĩa với tình trạng di căn hạch, giai đoạn lâm sàng, thời gian sống thêm ngắn và tỷ lệ tử vong cao ở những bệnh nhân UTMVH nghiên cứu ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa mức độ biểu hiện MMP-2 và giai đoạn T ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1: Đường tiên lượng sống còn Kaplan-Meier; A: của những bệnh nhân biểu hiện MMP-2 mức độ (+) ≤ 50% tế bào và (+) > 50% tế bào; B: của những bệnh nhân biểu hiện TIMP-2 mức độ (+) ≤ 25% tế bào và (+) > 25% tế bào

Phân tích Kaplan-Meier và Log-Rank cho thấy tiên lượng sống còn của những bệnh nhân biểu hiện quá mức MMP-2 ((+) > 50% tế bào) thấp hơn rõ rệt so với

những bệnh nhân có biểu hiện MMP-2 (+) < 50% tế bào ($p = 0,001$). Đồng thời, tiên lượng sống còn của những bệnh nhân biểu hiện TIMP-2 mức độ ((+) > 25% tế bào) thấp hơn so với những bệnh nhân có biểu hiện TIMP-2 mức độ (+) < 25% tế bào ($p < 0,01$).

Bảng 3: Mối liên quan giữa sự biểu hiện TIMP-2 với lâm sàng UTMVH

UTVMH	Số ca	TIMP-2 (+) ≤ 25%	TIMP-2 (+) > 25%	p
Giai đoạn T: T1 + T2	41	24 (58,5%)	17 (41,5%)	0,100
T3 + T4	42	17 (40,5%)	25 (59,5%)	
Di căn hạch: N0	23	16 (69,6%)	7 (30,4%)	0,023
N1,2,3	60	25 (41,7%)	35 (58,3%)	
Giai đoạn lâm sàng				0,006
I+II	25	19 (76,0%)	6 (24,0%)	
III	28	11 (39,3%)	17 (60,7%)	
IV	30	11 (36,7%)	19 (63,3%)	
Thời gian sống thêm				0,003 (Fisher's exact test)
> 3 năm	58	35 (60,3%)	23 (39,7%)	
≤ 3 năm	23	5 (21,7%)	18 (78,3%)	
Tình trạng sống còn				0,002
Còn sống	49	31 (63,3%)	18 (36,7%)	
Tử vong	32	9 (28,1%)	23 (71,9%)	

Nhận xét: Sự tăng biểu hiện TIMP-2 liên quan có ý nghĩa với tình trạng di căn hạch, giai đoạn lâm sàng, thời gian sống thêm ngắn và tỷ lệ tử vong cao ở những bệnh nhân UTMVH nghiên cứu ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa mức độ biểu hiện TIMP-2 và giai đoạn T ($p > 0,05$).

3. Mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 và sự biểu hiện TIMP-2.

Bảng 4: Mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2

MMP-2 \ TIMP-2	< 25% tế bào dương tính	≥ 25% tế bào dương tính	p
< 25% tế bào dương tính	19 (46,3,3%)	16 (38,1%)	> 0,05
≥ 25% tế bào dương tính	22 (53,7%)	26 (61,9%)	
Tổng	41 (100%)	42 (100%)	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 và sự biểu hiện TIMP-2 tại mô sinh thiết UTMVH ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

MMP-2 (Gelatinase A, 72 kD Gelatinase, 72 kD Collagenase type IV) được xem như giữ vai trò chủ đạo trong việc phân hủy nhiều thành phần của chất nền ngoại bào, giúp tế bào ung thư xâm lấn vào mô xung quanh và di căn. Vai trò của MMP-2 đã được chứng minh trong nhiều loại ung thư [1],[5],[10]... Mới đây, Cui và cs, (2008) nghiên cứu sự biểu hiện MMP-2 trong bệnh nhân UTMVH ở Trung Quốc đã nhận thấy: tỷ lệ biểu hiện MMP-2 trong mô UTMVH cao hơn có ý nghĩa so với mô vòm mũi họng bình thường [1]. Nhận định này cũng tương tự như trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi nhuộm MMP-2 tại mô sinh thiết UTMVH bằng phương pháp hoá mô miễn dịch thấy rằng, sự biểu hiện MMP-2 là khá cao chiếm 86,7% các trường hợp, trong đó có 22,9% trường hợp

biểu hiện MMP-2 mức độ mạnh (bảng 1). Phản ứng dương tính của MMP-2 xuất hiện ở bào tương của tế bào UTMH, không xuất hiện ở nhân (hình 1A). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Cui và cs, (2008), de Vicente và cs, (2005) [1],[3].

Hiện nay, nhiều nghiên cứu đã khẳng định sự biểu hiện của MMP-2 liên quan có ý nghĩa với tình trạng di căn hạch cổ. Kết quả thu được của chúng tôi ở bảng 2 cũng cho thấy, sự biểu hiện MMP-2 mức độ yếu (<25% tế bào dương tính) tập trung chủ yếu ở những bệnh nhân không có di căn hạch 18/23 trường hợp (chiếm 78,3%), ngược lại ở những bệnh nhân di căn hạch, biểu hiện MMP-2 phần lớn ở mức độ mạnh (\geq 25% tế bào dương tính) 43/60 trường hợp (chiếm 71,7%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhận định này cũng phù hợp với nhận xét của một số tác giả trước đó cho rằng những khối u có biểu hiện MMP-2 thường có xuất hiện di căn hạch hơn những khối u không có biểu hiện MMP-2 [1],[5]. Theo Wang và cs, (2006) sự sản xuất MMP-2 được điều hoà bởi yếu tố tăng trưởng nội mô mạch (VEGF) và là yếu tố quan trọng cho xâm lấn và di căn UTMH, đồng thời VEGF là yếu tố mạch chính, không chỉ kích thích sự biểu hiện MMP-2 mà còn hoạt hoá dạng tiềm ẩn của MMP-2 [9]. Từ những nhận định trên có thể giải thích sự tăng biểu hiện MMP-2 trong mô ung thư có tác dụng phân huỷ chất nền ngoại bào cung cấp một vi môi trường cần thiết cho sự phát triển các mạch máu mới (một điều kiện quyết định cho sự tồn tại và di căn của các tế bào ung thư), đồng thời các yếu tố tạo mạch lại kích thích sự sản xuất MMP-2. Như vậy, có sự tác động qua lại giữa giữa sự tạo mạch và sự biểu hiện MMP-2 là điều kiện thuận lợi giúp tế bào ung thư dễ dàng xâm lấn và di căn. Tuy nhiên, Katayama và cs, (2004) không tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 với tình trạng di căn hạch [7]. Sự khác biệt này có thể do số mẫu trong nghiên cứu và các giai đoạn nghiên cứu khác nhau.

Tim hiểu mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 với giai đoạn T, kết quả nghiên cứu thu được ở bảng 2 cho thấy, không có ý nghĩa khác biệt giữa sự biểu hiện MMP-2 với giai đoạn T. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nhận định của Yoshizaki và cs, (2001) [10]. Như vậy, có thể sự biểu hiện của MMP-2 tại mô ung thư không liên quan đến sự phát triển và kích thước khối u.

Mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 trong các giai đoạn bệnh ung thư cũng đã được đánh giá là có ý nghĩa trong nhiều loại ung thư. Trong nghiên cứu của chúng tôi: ở giai đoạn sớm (GĐ I+II) chỉ có 9/25 trường hợp (chiếm 36%) số bệnh nhân có biểu hiện MMP-2 mức độ mạnh ((+)>25% tế bào), nhưng giai đoạn muộn (GĐ IV) tỉ lệ biểu hiện MMP-2 mức độ mạnh tăng lên đến 70,0% (21/30 trường hợp) (bảng 2). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này của chúng tôi càng khẳng định thêm nhận định của

các tác giả trước đây cho rằng có mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 với giai đoạn bệnh như trong ung thư tế bào thận [6], ung thư lưỡi tế bào vảy [10]...

Sự biểu hiện quá mức của MMP-2 đã được chứng minh liên quan có ý nghĩa với tiên lượng xấu trong các ung thư như ung thư đầu mặt cổ, ung thư miệng tế bào vảy, UTMH...[1], [5], [8]. Kết quả bảng 2 cho thấy: tỷ lệ tử vong tăng cao có ý nghĩa ở những bệnh nhân có biểu hiện MMP-2 mức độ cao 23/32 trường hợp (chiếm 71,9%) so với những trường hợp biểu hiện MMP-2 thấp (28,1%) ($p < 0,01$, OR=3,8). Đồng thời, thời gian sống thêm trên 3 năm gặp phần lớn ở những bệnh nhân có biểu hiện MMP-2 mức độ thấp 30/47 trường hợp (chiếm 51,7%) ($p < 0,05$). Phân tích Kaplan-Meier và Log-Rank thấy rằng: bệnh nhân có biểu hiện quá mức MMP-2 ((+)>50% tế bào) tiên lượng sống còn giảm rõ rệt ($p < 0,01$) (biểu đồ 1A). Kết quả này của chúng tôi tương tự nhận định của các tác giả Kallakury và cs, (2001), Yoshizaki và cs, (2001) cho rằng sự tăng biểu hiện MMP-2 liên quan đến thời gian sống thêm ngắn và tiên lượng xấu trong ung thư [6], [10]. Như vậy, có thể coi sự biểu hiện MMP-2 tại mô ung thư là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH.

Sự biểu hiện và hoạt động của MMP-2 được điều hoà chặt chẽ bởi nhiều yếu tố, trong đó có vai trò quan trọng của yếu tố ức chế MMP-2 (TIMP-2). TIMP-2 trước đây được coi như yếu tố ức chế MMP-2 và có thể tham gia làm giảm khả năng xâm lấn ung thư [10]. Gần đây, một số tác giả đã chứng minh rằng TIMP-2 có thể đóng góp vào sự hoạt hoá của MMP-2 qua cơ chế trung gian tế bào, tiền MMP-2 được tiết ra bởi các nguyên bào sợi gắn TIMP-2 trong sự kết hợp với MT1-MMP (Membrane type 1-MMP) trên bề mặt tế bào, và phức hợp bộ ba tiền MMP-2/TIMP-2/MT1-MMP được thành lập, tiền MMP-2 trong phức hợp bộ ba này được hoạt hoá bởi MT1-MMP tự do cạnh nó, và MMP-2 hoạt hoá sẽ phân huỷ chất nền ngoại bào [10]. Mới đây, một số nghiên cứu đã thông báo sự tăng hoạt hoá của MMP-2 trong ung thư lưỡi tế bào gai có liên quan đến sự tăng biểu hiện của TIMP-2 trong tế bào ung thư. Như vậy, ngược lại với nhận xét và định nghĩa thuật ngữ TIMP-2 kinh điển, hiện nay TIMP-2 được nhận định có khả năng gây xâm lấn và di căn ung thư.

Kết quả nghiên cứu thu được ở bảng 1 cho thấy, sự biểu hiện TIMP-2 là khá cao chiếm 85,5% các trường hợp, trong đó 19,3% trường hợp có biểu hiện mức độ mạnh. Sự biểu hiện TIMP-2 xuất hiện ở bào tương của tế bào ung thư. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của El Badry và cs, (2007) khi nghiên cứu vai trò của TIMP-2 trong UTMH nhận thấy tỷ lệ phần trăm dương tính của TIMP-2 ở bệnh nhân ung thư cao hơn có ý nghĩa so với những trường hợp đối chứng [4]. Như vậy, sự tăng biểu hiện TIMP-2 của tế bào ung thư cũng là điều kiện thuận lợi giúp tế bào phát triển và di căn.

Nhiều tác giả cũng thông báo rằng sự biểu hiện TIMP-2 đóng vai trò dương tính trong di căn ung thư

[6],[7],[10]. Kết quả nghiên cứu thu được ở bảng 3 cho thấy: những bệnh nhân không có di căn hạch, sự biểu hiện TIMP-2 chủ yếu ở mức độ thấp ($(+) \leq 25\%$ tế bào) 16/23 trường hợp (chiếm 69,9%), ngược lại, những bệnh nhân có di căn hạch N+ biểu hiện TIMP-2 chủ yếu mức độ mạnh ($(+) > 25\%$ tế bào) chiếm 58,3% (bảng 3). Theo Katayama và cs, (2004), những bệnh nhân có di căn hạch và/hoặc di căn xa biểu hiện TIMP-2 cao hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không có di căn [7]. Điều này càng khẳng định sự tăng biểu hiện TIMP-2 liên quan có ý nghĩa với tăng tình trạng di căn hạch trong ung thư.

Tìm hiểu mối liên quan giữa sự biểu hiện TIMP-2 trong các giai đoạn bệnh, kết quả thu được ở bảng 3 cho thấy: 63,3% số bệnh nhân giai đoạn muộn (GĐIV) có biểu hiện TIMP-2 mức độ mạnh, ngược lại chỉ có 36,7% số bệnh nhân giai đoạn sớm có biểu hiện TIMP-2 mức độ mạnh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tương tự kết nghiên cứu của El Badry và cs, (2007), 100% số bệnh nhân UTMH giai đoạn IV có biểu hiện TIMP-2. Nhận định này cũng phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây [6],[10]. Khi xem xét mối liên quan giữa sự biểu hiện TIMP-2 với giai đoạn T chúng tôi không tìm thấy có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhận định này cũng phù hợp với nhận xét của tác giả Rukolainen và cs, (2005) [8].

Đánh giá sự biểu hiện TIMP-2 với tiên lượng sống còn trong UTMH, kết quả bảng 3 cho thấy: Tỷ lệ tử vong tăng cao ở những bệnh nhân có biểu hiện TIMP-2 mức độ mạnh 23/32 trường hợp (chiếm 71,9%) so với những trường hợp biểu hiện TIMP-2 mức độ yếu tỷ lệ tử vong chỉ có 28,1%, ($p < 0,01$; OR=4). Đa số bệnh nhân biểu hiện TIMP-2 mức độ mạnh có thời gian sống thêm ngắn dưới 3 năm (chiếm 78,3%), những bệnh nhân biểu hiện TIMP-2 mức độ yếu phần lớn có thời gian sống thêm dài trên 3 năm (chiếm 60,3%), ($p < 0,05$). Đồng thời, phân tích Kaplan-Meier và Log-Rank cho thấy: sự tăng biểu hiện TIMP-2 liên quan đến tiên lượng sống còn giảm ở bệnh nhân UTMH ($p < 0,01$) (biểu đồ 1B). Nhận định này đã khẳng định nhiều kết quả nghiên cứu trước đây cho rằng: tăng biểu hiện MMP-2 là yếu tố độc lập duy nhất cho tiên lượng xấu trong ung thư đầu cổ tế bào vảy [7], [8], [10]. Như vậy, có thể coi TIMP-2 là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu hiện của MMP-2 và TIMP-2 (bảng 4). Mặc dù kết quả này không phù hợp với Katayama và cs, (2004) [7], nhưng lại phù hợp với kết quả của Rukolainen và cs, (2005) [8].

Như vậy, từ kết quả nghiên cứu thu được của chúng tôi gợi ý rằng, tế bào ung thư có khả năng tiết ra MMP-2 và TIMP-2 và đều tạo điều kiện thuận lợi cho chúng di căn. Có thể coi sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 83 bệnh nhân UTMH chúng tôi có một số kết luận sau:

1. MMP-2 biểu hiện ở 86,7% các trường hợp, trong đó có 22,9% biểu hiện MMP-2 mức độ 3+; TIMP-2 biểu hiện ở 85,5% các trường hợp và biểu hiện mức độ 3+ chiếm 19,3%.

2. Sự tăng biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 liên quan có ý nghĩa với tăng di căn hạch cổ, giai đoạn lâm sàng, tăng tỷ lệ tử vong và thời gian sống thêm ngắn trong UTMH ($p < 0,05$). Chưa tìm thấy mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 tại mô sinh thiết với giai đoạn T, đồng thời chưa thấy có mối liên quan giữa sự biểu hiện MMP-2 với TIMP-2 trong các trường hợp UTMH nghiên cứu ($p > 0,05$).

3. Có thể coi sự biểu hiện MMP-2 và TIMP-2 là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cui D, Zhang X, and Fu Y (2008), "[Expressions of COX-2 and MMP-2 in nasopharyngeal carcinoma and their relationship with lymph node metastasis]", *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 22 (15), pp. 692-4.
2. Curan S, Gl. M (2000), "Matrix metalloproteinase: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis", *Eur J Cancer*, 36, pp. 1621-30.
3. De Vicente JC, Fresno MF, Villalain L, et al. (2005), "Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma", *Oral Oncol*, 41 (3), pp. 283-93.
4. El Badry AA, El-Fadle AA, and El-Balshy AL (2007), "Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 in nasopharyngeal carcinoma", *MedGenMed*, 9 (3), pp. 3.
5. Hong SD, Hong SP, Lee JI, et al. (2000), "Expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 in oral squamous cell carcinomas with regard to the metastatic potential", *Oral Oncol*, 36 (2), pp. 207-13.
6. Kallakury BV, Karikhehalli S, Haholu A, et al. (2001), "Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma", *Clin Cancer Res*, 7 (10), pp. 3113-9.
7. Katayama A, Bando N, Kishibe K, et al. (2004), "Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis", *Clin Cancer Res*, 10 (2), pp. 634-40.
8. Rukolainen H (2005), "The prognostic role of matrix metalloproteinase -2 and -9 (MMP-2, MMP-9) and their tissue inhibitors -1 and -2 (TIMP-1, TIMP-2) in head and neck squamous cell carcinoma. (2005)", Luận án tiến sĩ y học.
9. Wang Y, Kong W, Yue J, et al. (2006), "Vascular endothelial growth factor165-regulated nasopharyngeal carcinoma cell lines invasion and migration involve expression and activation of matrix metalloproteinase-2", *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 26 (5), pp. 621-4.
10. Yoshizaki T, Maruyama Y, Sato H, et al. (2001), "Expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 correlates with activation of matrix metalloproteinase-2 and predicts poor prognosis in tongue squamous cell carcinoma", *Int J Cancer*, 95 (1), pp. 44-50.