

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA DẤU ẮN HÓA MÔ MIỄN DỊCH p-STAT3 VÀ p-AMPK α Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ DẠ DÀY ĐƯỢC PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN

*Trần Doanh Hiệu¹, Lê Thanh Sơn¹, Nguyễn Thùy Linh¹
Nguyễn Thị Mai Ly¹, Bùi Khắc Cường^{2*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ý nghĩa tiên lượng của dấu ấn hóa mô miễn dịch p-STAT3 và mối liên quan với biểu hiện p-AMPK α trong mô ung thư biểu mô dạ dày.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả có theo dõi dọc thực hiện trên 68 bệnh nhân (BN) ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn. Biểu hiện p-STAT3 và p-AMPK α trong mô khối u được xác định bằng hóa mô miễn dịch. Mối liên quan của chúng với các chỉ số sinh hóa dấu ấn ung thư và nguy cơ tử vong sau mổ được phân tích bằng các phép thống kê thích hợp và mô hình hồi quy đa biến Cox.

Kết quả: Biểu hiện dương tính của p-STAT3 là yếu tố tiên lượng xấu, liên quan có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ tử vong sau phẫu thuật (HR = 53,973; p = 0,018). p-AMPK α không có mối liên quan với p-STAT3 và cũng chưa chứng minh được vai trò trong tiên lượng nguy cơ tử vong sau mổ (HR = 0,185; p = 0,137). Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ CEA, CA19-9 và CA72-4 giữa các nhóm. **Kết luận:** Ở nhóm BN ung thư biểu mô dạ dày được phẫu thuật triệt căn, biểu hiện p-STAT3 dương tính là yếu tố tiên lượng xấu, làm tăng nguy cơ tử vong sau mổ, trong khi p-AMPK α chưa thể hiện rõ giá trị tiên lượng.

Từ khóa: Ung thư dạ dày; p-STAT3; p-AMPK α ; Tiên lượng; Phẫu thuật triệt căn.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF p-STAT3 AND p-AMPK α IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN GASTRIC CARCINOMA PATIENTS FOLLOWING CURATIVE GASTRECTOMY

Abstract

Objectives: To evaluate the prognostic significance of p-STAT3 expression and its association with p-AMPK α expression in gastric carcinoma tissues.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Khoa Y học Thực nghiệm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Bùi Khắc Cường (buihacccuong@gmail.com)

Ngày nhận bài: 19/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/10/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i9.1637>

Methods: A descriptive longitudinal study was conducted on 68 patients with gastric carcinoma who underwent curative gastrectomy. The expressions of p-STAT3 and p-AMPK α in tumor tissues were assessed using immunohistochemistry. Their associations with biochemical parameters, tumor markers, and postoperative mortality risk were analyzed using appropriate statistical tests and a multivariate Cox regression model. **Results:** Positive p-STAT3 expression was identified as an adverse prognostic factor, significantly associated with increased postoperative mortality risk (HR = 53.973; p = 0.018). p-AMPK α showed no association with p-STAT3 and did not demonstrate a clear prognostic role for postoperative mortality risk (HR = 0.185; p = 0.137). No significant differences were observed in serum levels of CEA, CA19-9, and CA72-4 across the groups. **Conclusion:** In patients with gastric carcinoma undergoing curative gastrectomy, positive p-STAT3 expression is a undesirable prognostic factor associated with higher postoperative mortality risk, whereas the prognostic value of p-AMPK α remains inconclusive.

Keywords: Gastric carcinoma; p-STAT3; p-AMPK α ; Prognosis; Curative surgery.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những bệnh lý ác tính phổ biến tại Việt Nam, thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, gây khó khăn trong điều trị và tiên lượng. Mặc dù phẫu thuật triệt căn là phương pháp điều trị chính, tỷ lệ tái phát và tử vong sau mổ vẫn còn cao. Do đó, việc tìm kiếm các dấu ấn mô học có giá trị tiên lượng giúp cá thể hóa điều trị là cần thiết. Trong số các yếu tố phân tử liên quan đến tiến triển ung thư, p-STAT3 là dạng hoạt hóa của protein STAT3, tham gia điều hòa nhiều quá trình như tăng sinh, sống sót của tế bào và di căn. Biểu hiện p-STAT3 tăng cao được ghi nhận có liên quan đến tiên lượng xấu trong một

số loại ung thư [1]. Trong khi đó, p-AMPK α là dạng hoạt hóa của protein AMPK α - yếu tố điều hòa chuyển hóa tế bào có vai trò ức chế tăng sinh và chống lại tín hiệu sinh u [2]. Tuy nhiên, mối liên quan giữa p-STAT3 và p-AMPK α trong mô ung thư dạ dày, cũng như giá trị tiên lượng nguy cơ tử vong sau mổ của hai dấu ấn này vẫn chưa được nghiên cứu tại Việt Nam. Nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Đánh giá biểu hiện của p-STAT3 và p-AMPK α trên mô ung thư biểu mô dạ dày, phân tích mối liên quan giữa hai dấu ấn này và xác định giá trị tiên lượng của chúng trong phân tích yếu tố nguy cơ tử vong sau phẫu thuật triệt căn trên BN ung thư biểu mô dạ dày.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 68 BN đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Trọng tâm là đánh giá yếu tố tiên lượng rủi ro tử vong sau mổ của hai dấu ấn p-STAT3 và p-AMPK α .

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN ung thư biểu mô dạ dày được phẫu thuật cắt dạ dày triệt căn tại Bệnh viện Quân y 103; BN có mẫu mô bệnh học đạt yêu cầu và được thực hiện xét nghiệm hóa mô miễn dịch để đánh giá biểu hiện của cả hai dấu ấn p-STAT3 và p-AMPK α trong mô ung thư.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Trường hợp không đủ thời gian theo dõi sau mổ.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả có theo dõi dọc.

* *Quy trình xác định biểu hiện p-STAT3 và p-AMPK α* : Các mẫu mô được xử lý tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Quân y 103 theo quy trình hóa mô miễn dịch chuẩn. Sau khi khử paraffin và bọc lộ kháng nguyên bằng đệm citrate trong nồi áp suất ở 95°C, tiêu bản được chặn peroxidase nội sinh, loại bỏ liên kết không đặc hiệu và ủ với kháng thể chính: Kháng thể kháng p-STAT3 (B-7, sc-8059, Santa Cruz Biotechnology, Hoa Kỳ); kháng thể kháng p-AMPK α (Cell Signaling Technology, Hoa Kỳ). Sau đó, phản ứng kháng thể thứ cấp

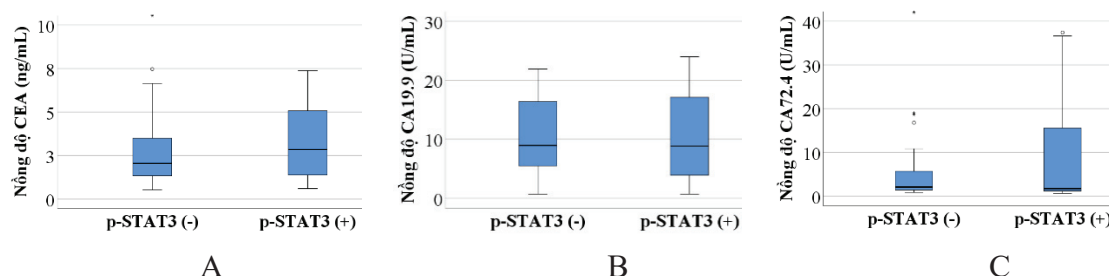
được tiến hành bằng hệ thống polymer gắn HRP, hiển thị bằng dung dịch DAB và đổi màu nhân bằng hematoxylin. Các tiêu bản sau khi làm trong, gắn lam, được đọc dưới kính hiển vi quang học.

* *Phân tích và xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (Median [IQR]). Biểu hiện p-STAT3 và p-AMPK α được phân loại thành hai nhóm: Dương tính ($\geq 1\%$ tế bào u nhuộm màu nhân hoặc bào tương) và âm tính ($< 1\%$ tế bào u nhuộm màu hoặc không bắt màu), dựa trên kết quả nhuộm mô miễn dịch [3]. So sánh các chỉ số CEA, CA 19-9 và CA 72-4 giữa các nhóm sử dụng phép kiểm Mann-Whitney U. Phân tích mối liên quan giữa p-STAT3 và p-AMPK α được thực hiện bằng kiểm định Chi-square. Mô hình hồi quy đa biến Cox được sử dụng để đánh giá yếu tố tiên lượng rủi ro tử vong đối với p-STAT3 và p-AMPK α .

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Y đức của Học viện Quân y theo Quyết định số 21/2021-CNChT/HĐĐĐ ngày 25/6/2021. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu. Nội dung bài báo phù hợp với các nguyên tắc đạo đức chung được nêu trong Tuyên bố Helsinki.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. (A-C) Phân bố nồng độ CEA (A), CA 19-9 (B) và CA 72-4 (C) ở hai nhóm p-STAT3 (-) và (+) trên BN ung thư biểu mô dạ dày.

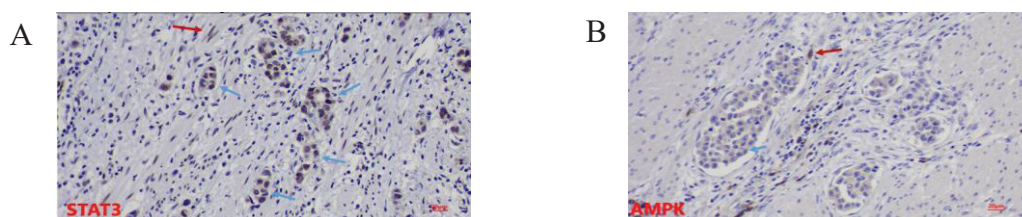
Nồng độ CEA, CA19-9 và CA 72-4 có xu hướng cao hơn ở nhóm p-STAT3 (+) nhưng không có sự khác biệt, $p = 0,383$; $0,660$ và $0,684$ (Mann-Whitney U test).

Bảng 1. Mối liên quan giữa tỷ lệ dương tính của p-AMPK α và p-STAT3 trên BN ung thư biểu mô dạ dày.

Chỉ tiêu	Biểu hiện của p-AMPK α		P
	Âm tính, n (%)	Dương tính, n (%)	
Biểu hiện của p-STAT3			
Âm tính	25 (54,35)	21 (45,65)	0,036
Dương tính	6 (27,27)	16 (72,73)	0,067*

(*: p sau khi hiệu chỉnh chỉ số khối cơ thể - BMI)

Tỷ lệ p-AMPK α dương tính nhiều hơn ở nhóm có p-STAT3 dương tính, p-AMPK α âm tính nhiều hơn ở nhóm p-STAT3 âm tính, với $p = 0,036$. Tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh BMI, sự khác biệt này không còn ý nghĩa thống kê, $p = 0,067$ (Chi-square test).



Hình 1. (A, B) Biểu hiện của p-STAT3 và p-AMPK α trên mô ung thư biểu mô dạ dày.

(A) p-STAT3 dương tính ở nhân các tế bào u (mũi tên xanh), dương tính ở nhân tế bào cơ trơn - nội chứng (mũi tên đỏ). (B) p-AMPK α dương tính ở bào tương các tế bào u xâm nhập mạch bạch huyết cường độ yếu (mũi tên xanh), dương tính bào tương tế bào lympho cường độ mạnh (mũi tên đỏ).

Bảng 2. Mô hình Cox đánh giá yếu tố tiên lượng rủi ro tử vong sau mổ đối với p-AMPK α và p-STAT3 trên BN ung thư biểu mô dạ dày.

Chỉ tiêu	HR (95%CI)	p
Tuổi (năm)	0,912 (0,819 - 1,016)	0,094
Giới tính (nam/nữ)	0,978 (0,170 - 5,628)	0,980
BMI (kg/m ²)	1,250 (0,879 - 1,777)	0,215
Nồng độ CA 19-9 (U/mL)	0,959 (0,872 - 1,054)	0,383
Nồng độ CA 72-4 (U/mL)	1,003 (0,996 - 1,011)	0,408
Kích thước khối u (cm)	1,337 (1,084 - 1,649)	0,007
pT (T123/4ab)	40,417 (1,508 - 1083,202)	0,027
Biểu hiện p-AMPK α (-/+)	0,185 (0,020 - 1,710)	0,137
Biểu hiện p-STAT3 (-/+)	53,973 (1,954 - 1491,056)	0,018

Kích thước khối u ($p = 0,007$, $HR = 1,337$), giai đoạn pT ($p = 0,027$, $HR = 40,417$) và p-STAT3 ($p = 0,018$, $HR = 53,973$) là các yếu tố tiên lượng độc lập, trong đó p-STAT3 nổi bật nhất, làm tăng nguy cơ tử vong gần 54 lần. Biểu hiện p-AMPK α ($p = 0,137$, $HR = 0,185$) không đạt ý nghĩa thống kê, nhưng $HR < 1$ gợi ý vai trò bảo vệ. Các yếu tố khác như tuổi, giới tính, BMI, CA19-9, CA 72-4 không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Mối liên quan giữa biểu hiện p-STAT3 và các dấu ấn ung thư như CEA, CA 19-9 và CA 72-4 có thể góp phần phản ánh mức độ tiến triển và đặc điểm sinh học của khối u. Trên 68 trường hợp nghiên cứu, nồng độ của ba dấu ấn này có xu hướng tăng cao hơn ở nhóm BN có biểu hiện p-STAT3 dương tính, tuy nhiên các khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê. Mặc dù chưa có nhiều nghiên cứu trực tiếp

về mối liên quan giữa p-STAT3 và các dấu ấn này, CEA, CA 19-9 và CA 72-4 đã được xác nhận là các dấu ấn có giá trị tiên lượng độc lập trong ung thư dạ dày [4]. Bên cạnh đó, mối tương quan thuận tiềm ẩn giữa p-STAT3 và các dấu ấn ung thư như CEA có thể phản ánh vai trò điều hòa gene của STAT3, vốn tham gia vào tăng sinh, chống chết tế bào và di căn, qua đó thúc đẩy sản xuất glycoprotein như CEA ở giai đoạn tiến triển [5].

Theo cơ chế sinh học kinh điển, p-AMPK α và p-STAT3 là hai dấu ấn điều hòa có xu hướng hoạt động đối lập: p-AMPK α thúc đẩy các quá trình chuyển hóa bảo vệ, chống tăng sinh và viêm, trong khi p-STAT3 đóng vai trò trung tâm trong các con đường viêm mạn tính, tăng sinh và sinh mạch [6]. Trong nghiên cứu thực nghiệm trên tế bào HGC27, AGS và mô hình xenograft, tác giả cho thấy solasodine hoạt hóa AMPK, đồng thời ức chế p-STAT3 và NF- κ B, từ đó làm giảm biểu hiện CLDN2 và ức chế EMT trong ung thư dạ dày [7]. Do đó, trong nghiên cứu này, biểu hiện của hai protein p-AMPK α và p-STAT3 được kỳ vọng là đối lập trong mô ung thư dạ dày. Tuy nhiên, khi đưa BMI vào mô hình hiệu chỉnh, mối liên quan giữa p-AMPK α và p-STAT3 không còn đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê, cho thấy BMI đóng vai trò là biến gây nhiễu trong mối liên hệ biểu hiện của p-STAT3 và p-AMPK α [8].

Điều này được khẳng định trong mô hình hồi quy đa biến Cox gồm có tuổi, giới tính, BMI, p-STAT3 và p-AMPK α ; trong đó, chỉ số p-STAT3 cho thấy có ý nghĩa tiên lượng xấu làm tăng nguy cơ tử vong với $p = 0,018$, $HR = 53,973$ (1,954- 1491,056). Trong khi đó, p-AMPK α không đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê,

nhưng có $HR < 1$, gợi ý vai trò bảo vệ tiềm năng. Các nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận kết quả tương tự như những BN ung thư biểu mô dạ dày có p-STAT3 dương tính liên quan đến tiên lượng sống còn sau mổ kém hơn [9]; trong khi đó, nhóm BN có p-AMPK α dương tính có tiên lượng sống còn sau phẫu thuật tốt hơn so với nhóm có p-AMPK α âm tính [10]. Những dữ liệu này củng cố giả thiết sự mất cân bằng giữa p-AMPK α và p-STAT3 có thể thúc đẩy tiến triển ung thư dạ dày, đồng thời mở ra hướng nghiên cứu can thiệp đến con đường này.

KẾT LUẬN

Biểu hiện p-STAT3 dương tính liên quan đến nguy cơ tử vong sau phẫu thuật cao hơn so với nhóm âm tính ở BN ung thư biểu mô dạ dày. Trong khi đó, p-AMPK α chưa cho thấy giá trị tiên lượng rõ ràng và cần được đánh giá thêm trong các nghiên cứu tiếp theo.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bộ môn Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y, các đồng nghiệp đã hỗ trợ nghiên cứu nhưng không đủ tiêu chuẩn đứng tên tác giả, cùng toàn thể BN đã tham gia, góp phần hoàn thiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Orouei S, et al. STAT3 Pathway in Gastric Cancer: Signaling, therapeutic targeting, and future prospects. *Biology (Basel)*. 2020; 9(6).
2. Kim J, Yang G, Kim Y, et al. AMPK activators: Mechanisms of action and physiological activities. *Exp Mol Med*. 2016; 48(4):e224-e224.
3. Woo S, Lee BL, Yoon J, et al. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with better prognosis, cell proliferation and hypoxia-inducible factor-1 α in human gastric cancer. *Pathobiology*. 2011; 78(6):295-301.
4. Zhu JW, Gong LZ, Wang QW. Serum tumor markers (carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, carbohydrate antigen 72-4, carbohydrate antigen 24-2, ferritin) and gastric cancer prognosis correlation. *World J Gastrointest Surg*. 2024; 16(9):2808-2814.
5. Safi F, Kuhns V, Beger HG. Comparison of CA 72-4, CA 19-9 and CEA in the diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Int J Biol Markers*. 1995; 10(2):100-106.
6. Keerthana CK, Rayginia TP, Shifana SC, et al. The role of AMPK in cancer metabolism and its impact on the immunomodulation of the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2023; 14:1114582.
7. Su K, Yao X, Guo C, et al. Solasodine suppresses the metastasis of gastric cancer through claudin-2 via the AMPK/STAT3/NF- κ B pathway. *Chem Biol Interact*. 2023; 379:110520.
8. Gauthier MS, O'Brien EL, Bigornia S, et al. Decreased AMP-activated protein kinase activity is associated with increased inflammation in visceral adipose tissue and with whole-body insulin resistance in morbidly obese humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 404(1): 382-387.
9. Yu S, Li G, Wang Z, et al. The prognostic value of pSTAT3 in gastric cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142(3):649-657.
10. Zheng Z, Zheng Y, Zhang M, et al. Reciprocal expression of p-AMPK α and p-S6 is strongly associated with the prognosis of gastric cancer. *Tumour Biol*. 2016; 37(4):4803-4811.