

SỰ BỘC LỘ KẾT HỢP CỦA P53 VÀ BCL2 TRONG TIỀN LƯỢNG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM NHẬP

Nguyễn Văn Chú^{1, 2}✉

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Trong ung thư vú, sự kết hợp các dấu ấn p53 và Bcl2 là công cụ hữu ích để cung cấp thông tin có giá trị cho tiên lượng và điều trị. Nhận xét sự bộc lộ kết hợp của p53 và Bcl2 với NPI, pTNM và thời gian sống thêm của ung thư vú 196 bệnh nhân ung thư vú được nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn p53 và Bcl2 được theo dõi sau điều trị. Ở nhóm NPI tốt, p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất là 26,80%. Tương tự, trong ung thư vú giai đoạn I, nhóm p53-Bcl2+ cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,34%. Tỷ lệ OS 5 năm ở nhóm p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất là 94,2%; ngược lại, nhóm p53+Bcl2- thể hiện ở tỷ lệ DFS thấp nhất (76,7%). Kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ thường kết hợp với các đặc điểm tiên lượng tốt hơn so với nhóm p53+Bcl2-

Từ khoá: Ung thư vú, p53, Bcl2, Thời gian sống thêm.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bệnh sinh của ung thư vú, các nghiên cứu trước đây đã cho thấy ung thư vú là kết quả của các đột biến và thay đổi bất thường trong các gen chịu trách nhiệm điều hòa tăng sinh tế bào, cân bằng nội môi và duy trì trạng thái khỏe mạnh.¹ Các protein được mã hóa bởi gen Bcl2 và p53 là các yếu tố điều hòa apoptosis.^{2,3} Sự đột biến các gen này gây ra các thay đổi số lượng cũng như chất lượng của các protein p53, Bcl2. Do đó, các dấu phân tử mới, như p53 và BCL2 đang nổi lên như là công cụ để phân loại ung thư vú, hướng dẫn và dự đoán đáp ứng với điều trị và tiên lượng.

Trong ung thư vú, Bcl2 thường kết hợp với các đặc điểm giải phẫu bệnh, lâm sàng tốt như số lượng nhân chia thấp, độ biệt hóa cao, sự bộc lộ p53 thấp, ung thư vú ER(+) và tiên lượng tốt, cũng như kết hợp với nguy cơ tái phát và di căn thấp hơn hoặc thời gian sống

thêm tốt hơn.^{2,4-12} Trong khi đó sự bộc lộ p53 thường có biểu hiện lâm sàng, đặc điểm giải phẫu bệnh xấu hơn, như độ mô học cao, ER(-), thời gian sống không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn.^{5,8,9,13,14} Ở nước ta còn ít công trình nghiên cứu sự kết hợp của hai dấu ấn này để tiên lượng ung thư vú. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: “*Nhận xét sự bộc lộ kết hợp của p53 và Bcl2 với NPI, pTNM và thời gian sống thêm trong ung thư vú*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

196 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú được phẫu thuật điều trị và theo dõi tình trạng sống thêm sau điều trị tại bệnh viện K từ 2012 đến 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

- Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.
- Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách.
- Không được điều trị hóa chất và xạ trị tiền phẫu, có đủ thông tin lâm sàng.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Chú,
Bệnh viện K, Trường Đại học Y Hà Nội
Email: chunv.nch@gmail.com
Ngày nhận: 15/07/2020
Ngày được chấp nhận: 13/08/2020

Tiêu chuẩn loại trừ: không đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

- Ung thư vú tái phát hoặc di căn từ nơi khác đến.

- Ung thư vú tại chỗ.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và theo dõi dọc.

Phương pháp thu thập số liệu

- Theo mẫu phiếu thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án lưu trữ.

- Phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân, người nhà bệnh nhân bằng điện thoại, gửi thư thăm hỏi về tình trạng sức khỏe hiện tại để thu thập thông tin.

Các thông tin cần thu thập

* *Giải phẫu bệnh:* Tính chỉ số NPI theo công

thức: $NPI = 0,2 \times \text{kích thước u (cm)} + \text{giai đoạn hạch (1,2,3)} + \text{ĐMH (1,2,3)}$. Xếp pTNM theo AJCC lần thứ 8.15

* *Hóa mô miễn dịch:* nhuộm: theo phương pháp ABC tiêu chuẩn. Bcl2(+): nhuộm $\geq 10\%$ bào tương hoặc màng bào tương tế bào u. P53(+) khi có bất kỳ nhân tế bào u bắt màu.¹⁶

* *Thời gian sống thêm:* Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh (DFS) là khoảng thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi bệnh nhân tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng hoặc tái phát.

3. Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 16.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức Bệnh viện K theo số 2027/BVK-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Sự bộc lộ kết hợp của dấu ấn p53 và Bcl2 với NPI

NPI	N (%)	p53-Bcl2-	p53+Bcl2-	p53-Bcl2+	p53+Bcl2+	p
Tốt	40 (20,5)	8 (21,1)	1 (3,3)	19 (26,0)	12 (21,8)	0,01 0,121
Xấu	38 (19,4)	7 (19,6)	10 (33,3)	10 (13,7)	11 (20,0)	
Trung bình	118 (60,2)	23 (59,3)	19 (63,3)	44 (60,3)	32 (58,2)	
Tổng số	196	38 (19,4)	30 (15,3)	73 (37,2)	55 (28,1)	

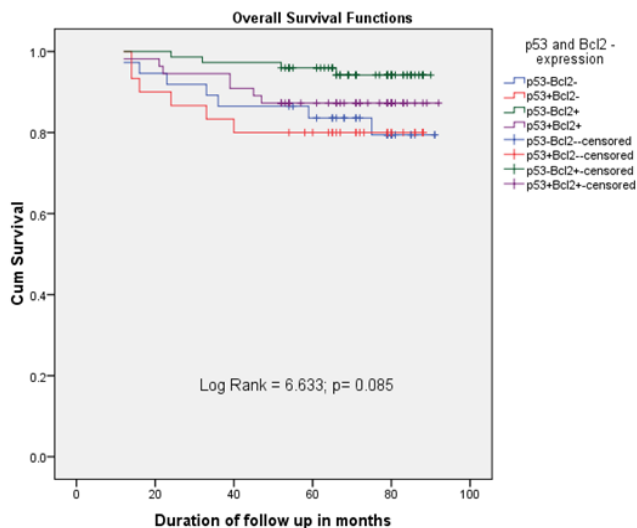
Ở nhóm NPI tốt, p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất (26,0%), trong khi đó nhóm p53+Bcl2- ít gặp nhất là 23,3%. Ngược lại ở NPI xấu, nhóm p53+Bcl- hay gặp nhất là 35,3, 43% còn kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ thấp nhất (14,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. Sự bộc lộ kết hợp của dấu ấn p53 và Bcl2 với pTNM

pTNM	N (%)	p53-Bcl2-	p53+Bcl2-	p53-Bcl2+	p53+Bcl2+	p
I	36 (18,4)	2 (5,2)	3 (10,0)	20 (27,4)	11 (20,0)	0,049 0,095
III	28 (14,3)	5 (13,2)	7 (23,3)	8 (11,0)	8 (14,5)	
II	132 (67,3)	31 (81,6)	20 (66,7)	45 (61,6)	36 (75,4)	
Tổng số	196	38 (19,4)	30 (15,3)	73 (37,2)	55 (28,1)	

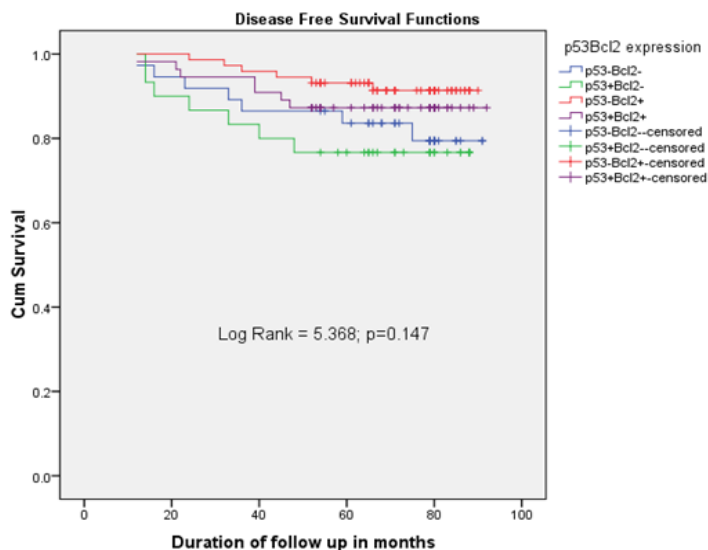
Trong các bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn I, nhóm p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,4%, trong khi đó nhóm p53-Bcl2- có tỷ lệ thấp nhất (5,2%). Ngược lại ở ung thư vú giai đoạn III, nhóm

p53+Bcl- hay gặp nhất là 23,43% còn kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,40%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của sự kết hợp bậc lệ giữa hai dấu ấn p53 và Bcl2 với thời gian sống thêm toàn bộ

Nhóm p53-Bcl2+ đã chứng minh tiên lượng tốt nhất, với tỷ lệ OS trong thời gian theo dõi 5 năm là 94,2%; ngược lại, các nhóm p53-Bcl2- và p53+ Bcl2- thể hiện ở tỷ lệ OS thấp nhất (79,4 và 80,0%, tương ứng) và nhóm đồng bậc lệ (p53+Bcl2+) chiếm tỷ lệ OS trung gian (87,3%). Tuy nhiên, những khác biệt này không được thấy có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của sự kết hợp bậc lệ giữa hai dấu ấn p53 và Bcl2 với thời gian sống thêm không bệnh

Nhóm p53-Bcl2+ đã chứng minh tiên lượng tốt nhất, với tỷ lệ DFS trong theo dõi 5 năm là 91,4%; ngược lại, nhóm p53+Bcl2- thể hiện ở tỷ lệ DFS thấp nhất (tương ứng 76,7%). Nhóm đồng bậc lệ

p53 và Bcl2 (p53+ Bcl2 +) và nhóm p53 và Bcl2 cùng âm tính (p53-Bcl2-) nằm trong tỷ lệ DFS trung gian giữa p53-Bcl2+ và p53+Bcl2-. Tuy nhiên, những khác biệt này không được thấy có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong 196 bệnh nhân ung thư vú được nhuộm hóa mô miễn dịch với 2 dấu ấn trên, bảng 1 cho thấy nhóm p53-Bcl2+, được xem là kiểu hình miễn dịch có tiên lượng tốt, chiếm tỷ lệ cao nhất là 37,2%; tiếp đến là nhóm có tiên lượng trung bình tốt (p53+Bcl2+), chiếm tỷ lệ 28,1%; nhóm có mức độ tiên lượng trung bình xấu đứng thứ 3 là 19,4% và nhóm có tiên lượng xấu (p53+Bcl2-) có tỷ lệ thấp nhất là 15,3%. Theo nghiên cứu của Mdzin và cs cho thấy nhóm p53+Bcl2- chiếm tỷ lệ cao nhất (37,3%), tiếp đến là nhóm p53-Bcl2+ là 32,2%, nhóm không bộc lộ cả 2 dấu ấn chiếm tỷ lệ 22,0% và ít gặp nhất là nhóm đồng bộc lộ 2 dấu ấn này (8,5%).⁴ Kết quả của các tác giả có khác của chúng tôi về thứ tự các nhóm miễn dịch có thể là do đối tượng nghiên cứu không tương đồng nhau.

NPI: Theo bảng 1 cho thấy ở nhóm NPI (Nottingham Prognostic Index) tốt, p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất (26,0%), trong khi đó nhóm p53+Bcl2- ít gặp nhất là 3,3%, các nhóm p53+Bcl2+ hoặc p53-Bcl2- nằm ở khoảng giữa của 2 nhóm trên với tỷ lệ lần lượt là 21,8 và 21,1%. Người lại ở NPI xấu, nhóm p53+Bcl- hay gặp nhất là 33,3% còn kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ thấp nhất (13,7%), 2 nhóm p53+Bcl2+ và p53-Bcl2- đều chiếm tỷ lệ trung gian giữa 2 nhóm này (lần lượt là 20,0 và 19,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi so sánh giữa NPI tốt và NPI xấu với kiểu hình miễn dịch p53 và Bcl2. Tuy nhiên khi so sánh cả 3 nhóm NPI, chúng tôi nhận thấy chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của Rolland và cs (2007) các tác giả cho thấy ung thư vú có kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ chiếm 50,4% NPI tốt trái lại chỉ có 6,3% thuộc nhóm NPI xấu; trong

khi đó ở các ung thư vú có p53+Bcl2-, 25,4% thuộc nhóm NPI xấu và NPI tốt chiếm tỷ lệ thấp nhất (9,0%) ($p < 0,001$).⁹ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của các tác giả trên. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu của Rolland đều cho thấy sự bộc lộ p53(+) kết hợp với $NPI \geq 3,4$ tương ứng với tiên lượng trung bình và xấu, Bcl-2(+) kết hợp với $NPI < 3,4$ tương ứng với tiên lượng tốt.

Giai đoạn pTNM: Theo bảng 2 cho thấy trong các bệnh nhân bị ung thư vú giai đoạn I, nhóm p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,4%, trong khi đó nhóm p53+Bcl2- có tỷ lệ thấp (10,0%); đối với các nhóm p53+Bcl2+ và p53-Bcl2- đều chiếm tỷ lệ trung gian lần lượt là 20,0 và 5,2%. Ngược lại ở ung thư vú giai đoạn III, nhóm p53+Bcl- hay gặp nhất là 23,3% còn kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ thấp nhất (11,0%), tiếp đến là nhóm p53+Bcl2+, chiếm tỷ lệ 14,5%; nhóm cả 2 dấu ấn âm tính (p53-Bcl2-) chiếm tỷ lệ trung gian là 14,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi so sánh giữa giai đoạn sớm (I) và giai đoạn muộn (III) với kiểu hình miễn dịch p53 và Bcl2. Tuy nhiên khi so sánh gộp cả giai đoạn II, chúng tôi nhận thấy chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Rolland và cs.⁹ Các tác giả nhận thấy nhóm p53(+) tỷ lệ nhóm T2 (giai đoạn u) tăng (46,6% so với 37,6%) với $p = 0,009$, tỷ lệ nhóm N2 và N3 (giai đoạn hạch) tăng (16,7% so với 9,8%) với $p = 0,001$, tỷ lệ M0 tăng (88,3% so với 84,7%) với $p < 0,001$; trong nhóm Bcl2(+) tỷ lệ nhóm T1 tăng (68,2% so với 61,8%) với $p = 0,007$, tỷ lệ nhóm N0 và N1 tăng với $p = 0,001$, tỷ lệ M0 tăng (88,9% so với 84,7%) với $p = 0,006$; trong nhóm p53(+) Bcl2(-) có tỷ lệ nhóm T2 tăng (50,4% so với

37,6%) với $p = 0,003$, tỷ lệ nhóm N2 và N3 tăng (168,1% so với 9,8%) với $p = 0,002$, tỷ lệ M1 tăng (29,1% so với 15,3%) với $p < 0,001$. Trong nhóm p53(-)Bcl-2(+) tỷ lệ nhóm T1 tăng (70,7% so với 61,8%) với $p = 0,001$, tỷ lệ nhóm N0 và N1 tăng với $p < 0,001$, tỷ lệ M0 tăng (90% so với 84,7%) với $p = 0,05$.⁹ Điều đó cho thấy sự kết hợp giữa sự bộc lộ của p53 và Bcl2 rất có giá trị cho dự báo tiên lượng bệnh ung thư vú.

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): Khi theo dõi 196 bệnh nhân UTBM vú trong thời gian theo dõi ít nhất 5 năm, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 84,84 tháng. Tỷ lệ OS trung bình của bệnh nhân ung thư vú là $84,65 \pm 1,45$ tháng, trong đó nhóm p53-Bcl2+ chiếm tỷ lệ cao nhất là $87,39 \pm 1,33$ tháng, ngược lại, nhóm p53 + Bcl2- có tỷ lệ nhất ($75,10 \pm 4,78$ tháng), trong khi đó, p53 + Bcl2 + và p53-Bcl2- có tỷ lệ OS trung bình nằm ở khoảng giữa 2 nhóm miễn dịch trên (lần lượt là $84,65 \pm 1,45$ và $80,34 \pm 3,87$ tháng). Các đường cong OS theo các loại p53 Bcl2 được minh họa trong biểu đồ 1. Những bệnh nhân thuộc nhóm p53-Bcl2 + đã chứng minh tiên lượng tốt nhất, với tỷ lệ OS trong thời gian theo dõi 5 năm là 94,2%; ngược lại, các nhóm p53-Bcl2- và p53+ Bcl2- thể hiện ở tỷ lệ OS thấp nhất (79,4 và 80,0%, tương ứng) và nhóm đồng bộc lộ (p53+Bcl2+) chiếm tỷ lệ OS trung gian (87,3%). Nghiên cứu của Phil Rol-land và cs chỉ ra rằng Bcl2 âm tính hay p53 dương tính đều làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ nhưng khi phân tích đa biến cả 2 dấu ấn này đều không phải yếu tố tiên lượng độc lập. p53(-) Bcl2(+) làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ nhưng cũng mất mức độ tiên lượng khi phân tích đa biến cùng các yếu tố khác. Trong khi đó p53(+)Bcl2(-) làm giảm thời gian sống thêm, và khi phân tích đa biến nó vẫn là yếu tố tiên lượng tòi độc lập với các yếu tố khác.⁹ Tuy nhiên, những khác biệt này không được thấy có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu nước

ngoài nhận thấy rằng ung thư vú có p53-Bcl2+ có giá trị làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ, trái lại p53+Bcl2- làm giảm rõ tỷ lệ OS.^{9,10,17} Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả của các nghiên cứu trước đó. Từ đó khẳng định vai trò tiên lượng của cặp dấu ấn p53 và Bcl2 trong ung thư biểu mô tuyến vú, tuy nhiên Bcl-2 hay p53 chưa phải là yếu tố tiên lượng độc lập.

Thời gian sống thêm không bệnh (DFS): Trong ung thư vú, Bcl-2 thường kết hợp với các đặc điểm GPB-LS tốt như số lượng nhân chia thấp, độ mô học thấp, sự bộc lộ p53 thấp, ung thư vú ER(+) và tiên lượng tốt. Trong nhiều nghiên cứu cho thấy Bcl-2(+) được kết hợp với nguy cơ tái phát, và di căn thấp hơn hoặc thời gian sống thêm tốt hơn. Trái lại, Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng sự bộc lộ p53 thường có biểu hiện lâm sàng xấu hơn, như độ mô học cao, ER(-), thời gian sống không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ ngắn hơn.^{4,9,10,17} Tỷ lệ sống không bệnh trung bình là $83,85 \pm 1,51$ tháng. Đối với nhóm p53-Bcl2+ cho thấy tỷ lệ cao nhất là $85,98 \pm 1,62$ tháng, ngược lại, p53+ Bcl2- biểu thị tỷ lệ thấp nhất ($73,77 \pm 4,84$ tháng), trong khi đó, p53+Bcl2+ và p53-Bcl2- nằm ở trong khoảng giữa 2 nhóm trên, tương tự như OS. Các đường cong DFS theo các nhóm kết hợp p53 và Bcl2 đã được minh họa trong biểu đồ 2. Bệnh nhân ở nhóm p53-Bcl2 + đã chứng minh tiên lượng tốt nhất, với tỷ lệ DFS trong theo dõi 5 năm là 91,4%; ngược lại, nhóm p53+Bcl2- thể hiện ở tỷ lệ DFS thấp nhất (tương ứng 76,7%). Nhóm đồng bộc lộ p53 và Bcl2 (p53 + Bcl2 +) và nhóm p53 và Bcl2 cùng âm tính (p53-Bcl2-) nằm trong tỷ lệ DFS trung gian giữa p53-Bcl2+ và p53+Bcl2-. Tuy nhiên, những khác biệt này không được thấy có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Một số nghiên cứu cho thấy kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ là yếu tố có giá trị trong dự báo tiên lượng bệnh ung thư vú.⁴

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 196 mẫu ung thư vú và nhuộm HMMD với p53, Bcl2, được theo dõi sau điều trị chúng tôi rút ra các kết luận kiểu hình miễn dịch p53-Bcl2+ kết hợp với NPI tốt, giai đoạn bệnh thấp và tỷ lệ OS, DFS cao hơn. Trái lại nhóm p53+Bcl2- kết hợp với tiên lượng xấu hơn như NPI xấu, giai đoạn bệnh cao, tỷ lệ OS và DFS thấp hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. TSutsui S YK, Suzuki K, Takeuchi H, Nishizaki T, Higashi H, and Era S. Bcl-2 Protein Expression Is Associated With p27 and p53 Protein Expressions and MIB-1 Counts in Breast Cancer. *BMC Cancer*. 2006 Jul;13(6):187.

2. Silvestrini R VS, Daidone M.G, Benini E, Boracchi P, Mezzetti M, et al. The Bcl-2 protein: a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:499–504.

3. Steele R.J TAM, Hall P.A, and Lane D.P. The p53 Tumour Suppressor Gene. *Br J Surg*. 1998 Nov;85(11):1460-1467.

4. Mdzin R LTY, Rohaizak M, and Sharifah N.A. Inverse Correlation between P53 and Bcl-2 Expression in Breast Carcinoma of Malaysian Patients. *Med & Health* 2012(1):32-40.

5. Malamou-Mitsi V GH, Dafni U, Bourli A, Fillipidis T, Sotiropoulou M, et al. Evaluation of the prognostic and predictive value of p53 and Bcl-2 in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006;17:1504–1511.

6. Jager J.J JRLH, and Arends J.W. Clinical Relevance of Apoptotic Markers in Breast Cancer Not Yet Clear *Apoptosis*. 2002 Aug;7(4):361-365.

7. Lu Q.L AP, Foster C.S, and Lalani E.N.

bcl-2: Role in Epithelial Differentiation and Oncogenesis. *Hum Pathol*. 1996 Feb;27(2):102-110.

8. Fourati- Kharrat A BS, Rahal K, Gamoudi A, El May M.V, et al. P53 and Bcl 2 Expression in Breast Cancer. Prospective Study in Tunisia. *Austral-Asian Journal of Cancer*. 2003;2(2):79-82.

9. Rolland P SI, Madjd Z, Rakha E.A, Patel P, Ellis I.O, and Durrant L. The p53 Positive Bcl-2 Negative Phenotype Is an Independent Marker of Prognosis in Breast Cancer. *Int J Cancer*. 2007 Mar 15;120:1311-1317.

10. Dawson S.J MN, Blows F.M, Driver K.E, Provenzano E, Quesne J.L, et al. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *British Journal of Cancer*. 2010;103:668 – 675.

11. Laura M. Vargas-Roiga F. Dari' o Cuello-Carri' na NsFn-E, Daguerreb P, Leuzzib M, et al. Prognostic value of Bcl-2 in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline based chemotherapy. *Molecular Oncology*. 2008 2:102 – 111.

12. Honma N HR, Ito Y, Saji S, Younes M, Iwase T, and Akiyama F. Differences in clinical importance of Bcl-2 in breast cancer according to hormone receptors status or adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2015;15:698.

13. Beenken S.W M, Grizzle W.E, MD, PhD, Crowe D.R, MD, Conner M.G, MD, Weiss H.L, PhD, Sellers M.T, MD, et al. Molecular Biomarkers for Breast Cancer Prognosis: Coexpression of c-erbB-2 and p53. *ANNALS OF SURGERY*. 2001 May;233(5):630–638.

14. Ozretic P AI, Sarcevic B, Vujaskovic Z, Rendic-Miocevic Z, Roguljic A, and Beketic-Oreskovic L. Apoptosis regulator Bcl-2 is an independent prognostic marker for worse

overall survival in triple-negative breast cancer patients. *The International Journal of Biological Markers*. 2018;33(1):109–115.

15. Fleming. I.D, Greene F.L, Page D.L et al (2010). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition, Springer-Verlag, New York.

16. Bertolo C P, Guerrero D, PhD, Vicente F, MD, PhD, Cordoba A, MD, PhD, Esteller M, MD, PhD, Ropero S, PhD, et al. Differences

and Molecular Immunohistochemical Parameters in the Subtypes of Infiltrating Ductal Breast Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:414-424.

17. Bonetti AZM, Leone R, Cetto G.L, Pelosi G, Biolo S, et al. bcl-2 but not p53 Expression Is Associated with Resistance to Chemotherapy in Advanced Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 1998;4:2331-2336.

Summary

THE COMBINATION OF P53 AND BCL2 FOR PROGNOSIS OF INVASIVE BREAST CANCER

In breast cancer, the combination of p53 and Bcl2 markers is the useful tool for providing prognosis and informing treatment plans. To observe the combined p53 and Bcl2 expression with NPI, pTNM and survival in breast cancer. 196 breast cancer patients were stained by immunohistochemistry with p53 and Bcl2 markers, all patients were followed up after treatment. In the good NPI group, p53-Bcl2+ accounted for the highest proportion of 26.0%. Similarly, in stage I breast cancer, the group p53-Bcl2+ also accounted for the highest rate of 27.4%. The proportion of 5-year OS in p53-Bcl2+ group accounted for the highest rate of 94.2%; conversely, the p53+ Bcl2- group showed the lowest 5-year DFS rate (76.7%). The immunophenotype of p53-Bcl2+ was often associated with better prognostic characteristics than the p53+Bcl2- group.

Keywords: Breast cancer, p53, Bcl2, Survival.