

NGHIÊN CỨU YẾU TỐ PHÁT TRIỂN BIỂU MÔ TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ

Lê Quang Vinh, Lê Hoàng Linh, Phùng Quang Thủy, Nguyễn Thị Thu Hoài
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến vú, nhuộm hoá mô miễn dịch, Her-2/neu.

Keywords: Breast carcinoma, Immunohistochemical staining, Her-2/neu.

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ dương tính và tìm hiểu mối liên quan giữa biểu lộ Her-2/neu với tít mô bệnh học, độ mô học và tình trạng hạch trong ung thư biểu mô của tuyến vú.

Đối tượng và phương pháp: phương pháp mô tả hồi cứu đã thực hiện trên 135 trường hợp ung thư vú được phẫu thuật và chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học, đánh giá biểu lộ của Her-2/neu bằng xét nghiệm hoá mô miễn dịch tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 1/2005 đến 12/2015.

Kết quả và kết luận: Tỷ lệ Her-2/neu dương tính là 38,5%. Có sự biểu hiện của Her-2/neu khác nhau giữa các tít mô bệnh học, cao nhất ở ung thư biểu mô thể tuỷ (44,4%) và thể ống xâm nhập (40,4%), thấp hơn ở thể thùy (7,5%) và thể nhày (0,3%). Tỷ lệ Her-2/neu dương tính tăng dần từ độ mô học thấp đến cao lần lượt là 1,2%, 28,5% và 29,5%. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính ở người bệnh có di căn hạch nách cao hơn người bệnh có hạch nách không thấy di căn lần lượt 65% và 35%.

Từ khoá: Ung thư biểu mô tuyến vú, nhuộm hoá mô miễn dịch, Her-2/neu.

Abstract

STUDY ON HER-2/NEU AMPLIFICATION AND EXPRESSION IN BREAST CARCINOMA

Objectives: To detect the rate of Her-2/neu expression in breast carcinoma and determining the correlation between Her-2/neu expression and histopathological types, grades and nodal status.

Materials and methods: The study population of this retrospective cross-sectional study was 135 cases of breast cancer were operated and diagnosed by histopathology and evaluate the Her-2/neu expression by Immunohistochemistry staining. The study was performed at the National Hospital of Obstetric and Gynecology from January 2005 to September 2015.

Results and conclusions: The rate of Her-2/neu positive results in 135 cases by Immunohistochemistry staining was 38.5%, there were

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Lê Quang Vinh,
email: dr.lequangvinh@yahoo.com
Ngày nhận bài (received): 15/03/2016
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
10/04/2016
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 20/04/2016

significance difference in Her-2/neu expression significantly varied between different histopathological types. The highest positive rate was medullary carcinoma (44.4%), in descending order of frequency, were invasive ductal carcinoma (40.4%), invasive lobular carcinoma (7.5%), mucinous carcinoma (0.3%). The carcinoma with higher histological grades were with higher rate of Her-2/neu positive results. The rate of Her-2/neu over expression in patients with metttastased lymph nodes was higher than those who were not metastasied, 65% and 35% respectively.

Keywords: Breast carcinoma, Immunohistochemical staining, Her-2/neu.

1. Đặt vấn đề

Tiền gen u Her-2/neu nằm trên nhiễm sắc thể 17 của đôi nhiễm sắc thể 23 là một trong bốn thụ thể của các yếu tố phát triển thượng bì. Nhiều nghiên cứu cho thấy Her-2/neu là một trong các yếu tố có vai trò tiên lượng quan trọng [1]. Sự bộc lộ quá mức tiền gen này nói lên bệnh nhân có tiên lượng xấu do kháng điều trị hoá chất và hoặc nội tiết, nhưng lại có hiệu quả cao trong điều trị nhằm trúng đích [2]. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu sự bộc lộ Her-2/neu với mục đích: “Xác định tỷ lệ dương tính và tìm hiểu mối liên quan giữa biểu lộ Her-2/neu với tít mô bệnh học, độ mô học và tình trạng hạch trong ung thư biểu mô của tuyến vú”.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 135 người bệnh bị ung thư vú được phẫu thuật tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01/2005 đến tháng 12/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Các bệnh phẩm ung thư vú được chuyển đúc trong paraffin, cắt nhuộm hematoxylin-eosin. Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới 2003. Phân độ mô học và giai đoạn của u theo Ủy ban liên hợp của Hoa Kỳ về ung thư (American Joint Committee on Cancer năm 2013). Nhuộm hoá mô miễn dịch theo phương pháp miễn dịch peroxidase trên các tiêu bản chuyển đúc paraffin, hoá chất của hãng Dako. Việc tính điểm theo tiêu chuẩn của nhà cung cấp Dako, theo thang điểm từ 0-3, trong đó chỉ 2(+) và 3(+) mới được coi là dương tính, nếu tế bào lành gần tế bào u dương tính thì coi là dương tính giả.

Số liệu được xử lý và phân tích mối liên quan giữa Her-2/neu với các tít mô bệnh học, độ mô học và tình trạng hạch nách bằng phần mềm Epi-Info 6.0. Mức ý nghĩa thống kê xác lập khi $p < 0,05$.

3. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố các tít mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến vú

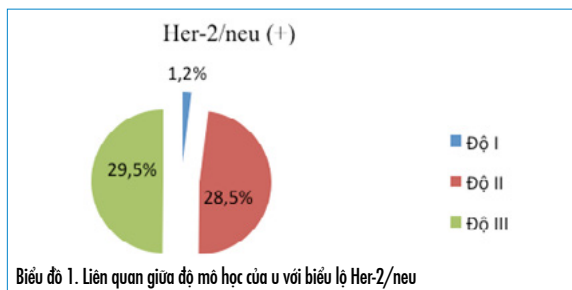
Tít mô bệnh học	Số ca bệnh	Tỷ lệ %
Ung thư biểu mô ống	109	80,7
Ung thư biểu mô thùy	13	9,6
Ung thư biểu mô tủy	9	6,7
Ung thư biểu mô chế nhầy	4	3,0
Tổng	135	100,0

Tất cả 135 trường hợp ung thư tuyến vú trong nghiên cứu này đều đã xâm nhập. Ung thư biểu mô ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất là 80,7%, tiếp đến là ung thư biểu mô thùy xâm nhập chiếm 9,6%. Ung thư biểu mô thể tủy và chế nhầy ít gặp hơn chiếm tỷ lệ lần lượt là 6,7% và 3,0%.

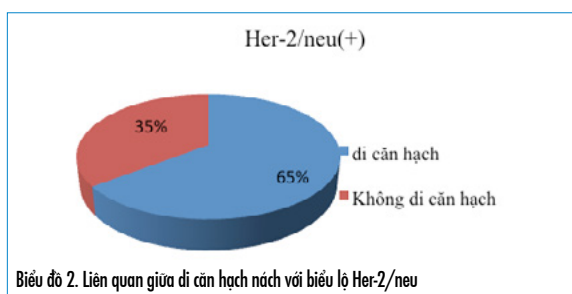
Bảng 2. Liên quan giữa các tít mô bệnh học với bộc lộ Her-2/neu

Tít mô học	Số ca bệnh	Her-2/neu (+)	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô ống	109	44	40,4
Ung thư biểu mô thùy	13	1	7,5
Ung thư biểu mô tủy	9	4	44,4
Ung thư biểu mô chế nhầy	4	1	0,3
Tổng số ca bệnh	135	52	38,5

Bảng 2 cho thấy 135 trường hợp ung thư biểu mô của tuyến vú có 52 trường hợp (38,5%) dương tính với Her-2/neu. Trong đó ung thư biểu mô tủy có tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao nhất (44,4%), xếp thứ 2 là ung thư biểu mô ống xâm nhập (40,4%). Một số ung thư biểu mô có độ ác tính thấp hơn như ung thư thùy và ung thư chế nhầy chỉ có lần lượt 7,5% và 0,3% bộc lộ Her-2/neu.



Biểu đồ 1 cho thấy mức độ Her-2/neu dương tính tăng nhanh theo độ mô học từ thấp đến cao (độ I, độ II và độ III) lần lượt là 1,2%, 28,5% và 29,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$



Biểu đồ 2 cho thấy tỷ lệ Her-2/neu dương tính trong các trường hợp hạch nách có di căn là 65%, cao hơn so với các trường hợp hạch nách không thấy di căn với $p < 0,05$.

4. Bàn luận

Her-2/neu là một tiền gen mã hoá thụ thể tyrosine kinaza xuyên màng tế bào tương tự thụ thể yếu tố phát triển biểu bì. Mối liên quan giữa biểu lộ bất thường gen này với tiên lượng, dự đoán đáp ứng điều trị, đặc biệt tạo ra cơ hội cho người bệnh bị ung thư vú được điều trị nhằm trúng đích bằng Trastuzumab đã được nhiều tác giả nghiên cứu. Trên thế giới và ở Việt Nam, Her-2/neu đã được nghiên cứu nhiều nhất là trong ung thư vú, các số liệu nghiên cứu sự bộc lộ Her-2/neu trong ung thư vú thay đổi từ 20%-35%. Sự thay đổi trong tỷ lệ bộc lộ này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, bao gồm sự sử dụng kháng thể khác nhau, dung dịch và kỹ thuật cố định bệnh phẩm cũng như việc đánh giá dương tính hay âm tính đều ảnh hưởng đến kết quả. Mặc dù các số liệu còn chưa thống nhất, song nhìn chung là tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao trong những u có độ ác tính cao và ở giai đoạn muộn [3][4]. Kết

quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 38,5% số trường hợp có Her-2/neu dương tính.

Trong mối liên quan giữa biểu lộ của Her-2/neu với các tít mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến vú. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ Her-2/neu dương tính có sự khác nhau giữa các tít mô bệnh học. Ung thư biểu mô thể tuỷ có tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao nhất (44,4%), kế tiếp là ung thư biểu mô ống xâm nhập (40,4%). Kết quả nghiên cứu của Gusterson[5], và Borg[6], Trịnh Tuấn Dũng[7] cũng cho thấy ung thư thể tuỷ, ung thư ống xâm nhập có tỷ lệ bộc lộ Her-2/neu cao nhất. Ung thư biểu mô thùy xâm nhập và ung thư chế nhày là những u có độ ác tính thấp nên tỷ lệ có Her-2/neu dương tính thấp lần lượt là 7,5% và 0,3%. Kết quả này cũng phù hợp với nhận xét của Tadon: "Ít có biểu hiện khuếch đại Her-2/neu trong ung thư biểu mô thể thùy và thể nhày" khi nghiên cứu 401 trường hợp ung thư vú.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ Her-2/neu dương tính tăng dần theo độ mô học có ý nghĩa ($p < 0,05$) từ thấp (độ I), vừa (độ II) đến cao (độ III) lần lượt là 1,2%, 28,5% và 29,5%. Kết quả nghiên cứu của Paik [8], Berger [9] và Trịnh Tuấn Dũng [7] cũng cho thấy sự bộc lộ quá mức của Her-2/neu ở những u có độ ác tính cao. Các u có độ biệt hoá cao và các tế bào biểu mô vú lành thường bộc lộ Her-2/neu thấp hoặc âm tính. Bộc lộ của Her-2/neu không những liên quan mật thiết với độ mô học mà còn thể hiện rất rõ trong tình trạng di căn hạch và số lượng hạch bị di căn. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở những trường hợp hạch có di căn thì tỷ lệ Her-2/neu dương tính (65%) cao hơn gần gấp đôi có ý nghĩa ($p < 0,05$) tỷ lệ hạch không bị di căn mà có Her-2/neu dương tính (35%). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Berger [9] là 44% trường hợp có di căn hạch thấy bộc lộ của Her-2/neu. Như vậy tình trạng di căn hạch nách trong ung thư vú có liên quan mật thiết với sự khuếch đại của Her-2/neu.

5. Kết luận

Từ những kết quả nghiên cứu, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Tỷ lệ Her-2/neu dương tính là 38,5%.

- Có sự biểu hiện của Her-2/neu khác nhau giữa các tít mô bệnh học. Cao nhất ở ung thư biểu mô thể tủy và thể ống xâm nhập.

- Tỷ lệ Her-2/neu dương tính tăng dần từ độ mô học thấp đến cao.

- Tỷ lệ Her-2/neu dương tính ở người bệnh có di căn hạch nách cao hơn người bệnh có hạch nách không thấy di căn.

Tài liệu tham khảo

1. Ravdin PM, Chamness GC, et al. The c-erbB-2 proto- oncogene as a prognosis and predictive marker in breast cancer for the development of other macromolecular markers. *Science* 1987;235:177-182
2. Cooke T., Reeves J., Lanigan A. et al. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann. Oncol.* 2001;12:23-8.
3. Thor AD, Schwartz LH, et al. Analysis of c-erbB-2 Expression in breast carcinomas with clinical follow-up. *Cancer Res* 1987;49: 7147-57.
4. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC et al. Her-2/neu oncoprotein expression in breast cancer. *N Engl J Med* 2010;322:297-320.
5. Gusterson BA, Gelber RD et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. *J clin Oncil* 1992;10:1049-56.
6. Borg A, Tandon AK, et al. Her-2/neu amplification predicts poor

survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:4332-41.

7. Trịnh Tuấn Dũng, Bùi Tuấn Khoa, Nguyễn Thị Ngọc Ánh et al. Nghiên cứu mối liên quan giữa biểu lộ của Her-2/neu với các tít mô bệnh học và độ mô học/độ ác tính trong carcinoma của tuyến vú, tiền liệt tuyến, đại trực tràng và ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108 tháng 8/2014;9:41-48.

8. Paik S, Hagan R, et al. Pathologic findings of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Prognostic significance of c-erbB-2 over expression of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;18:103-12.

9. Berger MS, Locher GW, et al. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988;48:1238-43.