

NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA CÁC TÝP PHÂN TỬ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM NHẬP

Nguyễn Tiên Quang¹, Nguyễn Văn Chủ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với tít phân tử ung thư vú. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 495 bệnh nhân (BN) ung thư vú được xác định tít phân tử bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. **Kết quả:** Ở nhóm tuổi trẻ, tỷ lệ TNB- là 100%. LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn I (39,4%). TNB- và TNB+ phổ biến ở mức nguy cơ cao (50,0 và 43,5%). **Kết luận:** Các tít phân tử TNB-, TNB+ và HER2 thường kết hợp với các đặc điểm lâm sàng xấu hơn so với tít lòng ống (LUM).

* Từ khóa: Ung thư vú; Đặc điểm lâm sàng; Tít phân tử.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc ung thư vú trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng có xu hướng tăng, nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh này vẫn từng bước giảm nhờ các tiến bộ trong chẩn đoán, phát hiện bệnh sớm, đặc biệt trong điều trị nội khoa ung thư bao gồm: hóa trị, nội tiết và sinh học. Các tít phân tử ung thư vú khác nhau rõ rệt về chủng tộc/sắc tộc, phân bố các yếu tố nguy cơ, tiên lượng, đáp ứng với liệu pháp điều trị, kết quả lâm sàng, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh [1]. Tít phân tử ung thư vú giúp xác định chính xác các nhóm BN cần được điều trị hỗ trợ và cung cấp các thông tin dự báo tiên lượng bệnh chính xác. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Nhận xét mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với tít phân tử ung thư vú.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

495 BN ung thư vú được điều trị phẫu thuật cắt vú kèm vét hạch nách tại Bệnh viện K từ 2012 - 2014.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Được phẫu thuật cắt vú và chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn bằng mô bệnh học.

- Khối u vú nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ cắt u.

- Có khối nén đủ để nhuộm hóa mô miễn dịch xác định tít phân tử.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ, ung thư vú ở nam giới.

- Ung thư vú tái phát hoặc ung thư cơ quan khác di căn tới vú.

1. Bệnh viện K

Người phản hồi: Nguyễn Văn Chủ (chunv.nch@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/03/2020

Ngày bài báo đăng: 10/4/2020

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

* *Nghiên cứu về mô bệnh học và hóa mô miễn dịch:*

- Kỹ thuật mô học: Đánh giá khối u và hạch: các bệnh phẩm u vú được phẫu tích đo đường kính lớn nhất. Mỗi khối u lấy từ 2 - 3 mảnh, dày 2 - 3 mm, diện tích 1 - 2 cm². Phẫu tích, đếm số lượng hạch. Chuyển đúc, cắt nhuộm mẫu mô.

- Kỹ thuật hóa mô miễn dịch:

+ Phương pháp nhuộm: Các mẫu mô được nhuộm hóa mô miễn dịch bằng máy với các dấu ấn: 495 trường hợp: ER, PR, Her-2/neu, Bcl2; 103 trường hợp bộ ba âm tính (TNB) nhuộm thêm: p63, EGFR, CK5/6, CK17 và 293 trường hợp thụ thể nội tiết dương tính (HER+) nhuộm thêm CK18.

+ Đánh giá kết quả hóa mô miễn dịch.

* *Quy trình đọc và thẩm định kết quả:* Đọc tiêu bản nhuộm H-E, hóa mô miễn dịch, FISH và ghi kết quả vào chương trình quản lý số liệu.

* *Phân tít phân tử ung thư vú:* Theo tiêu chuẩn của Bhargava, gồm: LUMA (ER+, ≥ 200 điểm, HER2-), LUMB (ER+, 11 - 199 điểm, PR+, > 10 điểm, HER2-), TNB+ (ER và PR+, < 10 điểm, HER2-, CK5+), TNB- (ER và PR+, < 10 điểm, HER2-, CK5-), HER2 (ER và PR+, < 10

điểm, HER2+), LAHHH (ER+, ≥ 200 điểm, HER2+) và LBHH (ER+, 11 - 199 điểm, PR+, > 10 điểm, HER2+).

* *Các biến số được chọn để khảo sát:*

- Phân loại tít phân tử ung thư vú: LUMA, LUMB, TNB+, TNB-, HER2, LAHH và LBHH.

- Các đặc điểm lâm sàng:

+ Tuổi: nhóm trẻ (≤ 45 tuổi) và già (≥ 65 tuổi). Nhóm tuổi: < 40, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69 và ≥ 70. Tính tuổi trung bình.

+ Tình trạng kinh nguyệt: Tiền mãn kinh: ≤ 51 tuổi và sau mãn kinh: > 51 tuổi (theo định nghĩa của Dratva và CS).

+ Vị trí u: bên phải và trái. Giai đoạn bệnh: I - IIIA.

+ Mức độ nguy cơ: Theo tiêu chuẩn của Hội nghị Quốc tế Đồng thuận St. Gallen về Ung thư vú (2005): Nguy cơ thấp (hạch âm tính và tất cả các đặc điểm sau: T ≤ 2 cm, G: 1, không xâm nhập mạch, HER2- và ≥ 35 tuổi); trung bình (hạch âm tính và có ít nhất một trong các đặc điểm sau: T > 2 cm, G: 2 - 3, xâm nhập mạch, HER2+ hoặc < 35 tuổi, di căn 1 - 3 hạch và HER2+) và cao (di căn 1 - 3 hạch và HER2+).

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0.

* *Đạo đức trong nghiên cứu:* Đề tài đã được Hội đồng Khoa học Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Mối liên quan giữa tít phân tử với nhóm tuổi.

Nhóm tuổi \ Tít phân tử	< 40		40 - 49		50 - 59		60 - 69		≥ 70		Trung bình
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
LUMA	18	10,9	37	22,4	57	34,6	35	21,2	18	10,9	54,1 ± 11,6
LUMB	9	12,2	23	31,1	26	35,1	12	16,2	4	5,4	51,6 ± 12,5
TNB-	4	22,2	7	38,9	5	27,8	2	11,1	0	0,0	50,0 ± 11,0
TNB+	13	15,3	28	32,9	28	32,9	12	14,2	4	4,7	
HER2	10	10,1	23	23,2	50	50,5	11	11,1	5	5,1	51,9 ± 9,4
LAHH	0	0,0	2	11,8	7	41,1	6	35,3	2	11,8	58,8 ± 9,6
LBHH	9	24,3	14	37,9	9	24,3	4	10,8	1	2,7	47,7 ± 11,5
Tổng	63	12,7	134	27,1	182	36,7	82	16,6	34	6,9	

Ở nhóm tuổi < 40, TNB- và LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất (22,2% và 24,3%) và ở nhóm tuổi ≥ 70 tuổi, LAHH và LUMA chiếm tỷ lệ cao (10,9% và 11,8%).

Tít LUMA và LAHH có độ tuổi mắc bệnh trung bình cao nhất (54,1 ± 11,6 và 58,8 ± 9,6); các tít có thụ thể nội tiết âm tính (TNP và HER2) có độ tuổi mắc bệnh trung bình thấp hơn (50,0 ± 11,0 và 51,9 ± 9,4). Trong nghiên cứu của Bhargava và CS (2010): Tuổi mắc bệnh trung bình của tít LUMA: 53, LUMB: 47, TNP: 49 tuổi, HER2: 48, LAHH: 54 và LBHH: 44 [3]. Chúng tôi nhận thấy ở nhóm tuổi < 40, tít TNB- và LBHH chiếm

tỷ lệ cao nhất (22,2% và 24,3%). Ở nhóm tuổi từ 40 - 49, tít TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất (38,9%). Nhóm 50 - 59 tuổi, tít HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất (50,5%). Nhóm 60 - 69, tít LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất (35,3%) và ở nhóm tuổi ≥ 70, tít LAHH và LUMA chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 11,8% và 10,9%, không gặp trường hợp nào thuộc tít TNB-. Theo nghiên cứu của Trần Văn Thuận và CS (2014), nhóm tuổi 51 - 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%), tiếp đến là nhóm 41 - 50 tuổi (30,6%) và nhóm < 41 tuổi (19,4%), ít gặp nhất là nhóm > 60 tuổi (3,2%) [1].

Bảng 2: Mối liên quan giữa tít phân tử với nhóm tuổi trẻ và già.

Nhóm tuổi \ Tít phân tử	Nhóm trẻ		Nhóm già		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
LUMA	39	54,2	33	45,8	72	36,7
LUMB	20	69,0	9	31,0	29	14,8
TNB-	8	100,0	0	0,0	8	4,1

TNB+	27	73,0	10	27,0	37	18,9
HER2	23	74,2	8	25,8	31	15,8
LAHH	0	0,0	4	100,0	4	2,0
LBHH	12	80,0	3	20,0	15	7,7
Tổng	129	65,8	67	34,2	196	100,0

Ở nhóm tuổi trẻ, không gặp trường hợp nào thuộc tít LAHH, tít LUMA chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các nhóm khác. Ngược lại, 100,0% TNB- đều thuộc nhóm tuổi trẻ và các tít LBHH, HER2, TNB+ đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm này (80,0%; 74,2% và 73,0%). Trong khi đó, ở nhóm tuổi già, tít LAHH và LUMA chiếm tỷ lệ là 100,0% và 45,8%. Conforti và CS (2007) cho thấy tít TNB+ và TNB- chiếm tỷ lệ cao ở nhóm BN ≤ 45 tuổi (35,0% và 33,0%), trong khi tít LUM chiếm tỷ lệ thấp (10,0%) [5]. Qua đó, các tít ung thư vú ER(-) như tít TNB-, TNB+ hoặc HER2 đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm BN trẻ, ngược lại ở nhóm BN già, LUM chiếm tỷ lệ cao hơn (LAHH > LUMA > LUMB). Các kết quả này cho thấy mức độ ác tính của ung thư vú ở phụ nữ trẻ.

Bảng 3: Mối liên quan giữa tít phân tử với tình trạng kinh nguyệt.

Tít phân tử \ Tình trạng kinh nguyệt	Tiền mãn kinh		Sau mãn kinh		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
LUMA	71	43,0	94	57,0	165	33,3
LUMB	38	51,4	36	48,6	74	14,9
TNB-	13	72,2	5	27,8	18	3,6
TNB+	44	51,8	41	48,2	85	17,2
HER2	45	45,5	54	54,5	99	20,0
LAHH	2	11,8	15	88,2	17	3,5
LBHH	26	70,3	11	29,7	37	7,5
Tổng	239	48,3	256	51,7	495	100

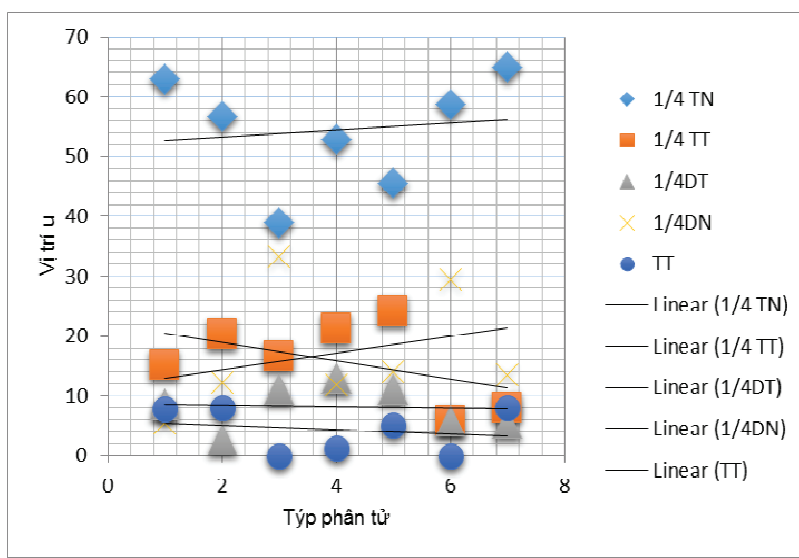
Ở BN sau mãn kinh, LUMA và LAHH chiếm tỷ lệ cao (57,0% và 88,2%), tiếp đến là HER2 (54,5%). Trong khi đó ở BN tiền mãn kinh, tít TNB- và tít LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn (72,2% và 70,3%), tiếp đến là TNB+ (51,8%). Trong nghiên cứu của Conforti và CS (2007), TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất ở phụ nữ tiền mãn kinh (52,0%), trái lại ở phụ nữ sau mãn kinh, LUM chiếm tỷ lệ cao (83,0%) [6].

Qua đánh giá tít phân tử với tuổi mắc bệnh ung thư vú, cũng như tình trạng kinh nguyệt ở các nghiên cứu trong và ngoài nước chúng tôi nhận thấy các tít ác tính (TNB-, TNB+, HER2) thường gặp ở BN tiền mãn kinh và nhóm tuổi trẻ hơn so với các tít có tiên lượng tốt hơn như LUM. Qua đó, mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LAHH, LUMA, LUMB, HER2, TNB+, TNB-, LBHH.

Bảng 4: Mối liên quan giữa tít phân tử với vị trí u.

Tít phân tử \ Vị trí u	Bên trái		Bên phải		Hai bên		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LUMA	92	55,8	71	43,0	2	1,2	165	33,3
LUMB	42	56,8	32	43,2	0	0,0	74	14,9
TNB-	10	55,6	8	44,4	0	0,0	18	3,6
TNB+	48	56,5	37	43,5	0	0,0	85	17,2
HER2	54	54,5	45	45,5	0	0,0	99	20,0
LAHH	6	35,3	11	64,7	0	0,0	17	3,5
LBHH	18	48,6	18	48,6	1	2,8	37	7,5
Tổng	270	54,5	222	44,8	3	0,6	495	100

Hầu hết các tít phân tử chiếm tỷ lệ cao ở vú bên trái (> 50%), LUMB chiếm tỷ lệ cao nhất (56,8%). Ngược lại, ở vú bên phải chỉ có tít LAHH chiếm tỷ lệ cao > 50%.



Biểu đồ 1: Tít phân tử và vị trí u.

Tỷ lệ các tít phân tử có xu hướng tăng dần ở vị trí trên ngoài, trong đó tít LBHH và LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 64,9% và 63,0%. Ở vị trí trên trong, tỷ lệ các tít phân tử cũng có xu hướng tăng dần, trong đó tít HER2 chiếm tỷ lệ 24,2%. Các u ở vị trí dưới trong, dưới ngoài và trung tâm, các tít phân tử có xu hướng giảm dần, trong đó u thụ thể nội tiết âm tính chiếm tỷ lệ cao ở vị trí dưới trong (TNB+: 12,9%, TNB- và HER2: 11,1%) và ở vị trí tít TNB- dưới ngoài chiếm tỷ lệ cao (33,3%). Kroman và CS (2003) đánh giá sự ảnh hưởng của vị trí u tới tiên lượng ung thư vú và nhận thấy ung thư vú ở trên ngoài chiếm đa số (53,5%), tiếp đến vị trí trên trong (18,1%),

dưới ngoài (13,8%), và vị trí trung tâm (7,9%). Các u ở vị trí dưới trong ít gặp hơn (6,7%) [7]. Các tác giả cho thấy tiên lượng bệnh khác nhau có ý nghĩa theo vị trí u. Phụ nữ có u ở vị trí trên ngoài có thời gian sống thêm cao hơn so với u ở các vị trí khác [7].

Bảng 5: Mối liên quan giữa tít phân tử với giai đoạn TNM.

Tít phân tử \ Giai đoạn TNM	I		II		III		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LUMA	65	39,4	84	50,9	16	9,7	165	33,3
LUMB	16	21,6	55	74,3	3	4,1	74	14,9
TNB-	1	5,6	11	61,1	6	33,3	18	3,6
TNB+	21	24,7	48	56,5	16	18,8	85	17,2
HER2	12	12,1	60	60,6	27	27,3	99	20,0
LAHH	6	35,3	8	47,0	3	17,7	17	3,5
LBHH	11	29,7	20	54,1	6	16,2	37	7,5
Tổng	132	26,7	286	57,8	77	15,5	495	100

Ở giai đoạn I, LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất (39,4%), tiếp đến là LAHH (35,3%), thấp nhất là TNB- (5,6%). Ngược lại, ở giai đoạn III, tít TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất (33,3%), tiếp đến là HER2 (27,3%), LUMA và LUMB chiếm tỷ lệ thấp (9,7% và 4,1%). Theo Bhargava và CS (2010), ở giai đoạn I, tít LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất (11,0%), ở giai đoạn II LUMB chiếm tỷ lệ cao nhất (67,0%) và ở giai đoạn III tít LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất (38,0%), tiếp đến là HER2 (37,0%), TNP (34,0%) và LAHH (33,0%) [3]. Năm 2013, nghiên cứu của Engström và CS chỉ ra rằng, ở giai đoạn I, LUMA (55,0%) chiếm tỷ lệ cao hơn các tít khác, trong khi đó ở giai đoạn II, TNB+ (46,9%) chiếm tỷ lệ cao hơn và ở giai đoạn III là HER2 (11,7%) [8]. Qua đánh giá giai đoạn TNM của ung thư vú theo từng tít phân tử có thể thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB-.

Bảng 6: Mối liên quan giữa tít phân tử với mức độ nguy cơ.

Tít phân tử \ Mức độ	Thấp		Trung bình		Cao		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
LUMA	19	11,5	110	66,7	36	21,8	165	33,3
LUMB	5	6,8	41	55,4	28	37,8	74	14,9
TNB-	0	0,0	9	50,0	9	50,0	18	3,6
TNB+	2	2,4	46	54,1	37	43,5	85	17,2
HER2	1	1,0	76	76,8	22	22,2	99	20,0
LAHH	0	0,0	14	82,4	3	17,6	17	3,5
LBHH	0	0,0	32	86,5	5	13,5	37	7,5
Tổng	27	5,5	328	66,3	140	28,3	495	100,0

Ở các khối u có nguy cơ thấp, LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất (11,5%), tiếp theo là LUMB (6,8%), các tít khác có tỷ lệ thấp hoặc không gặp trường hợp nào. Trong khi đó ở nhóm nguy cơ cao, các tít TNB- và TNB+ chiếm tỷ lệ cao (50,0% và 43,5%). Ở nhóm nguy cơ trung bình, tít LBHH, LAHH và HER2 chiếm tỷ lệ cao (86,5%; 82,4% và 76,8%). Các tít TNB-, TNB+ và HER2, LAHH, LBHH chủ yếu tập trung ở nhóm nguy cơ trung bình và cao. Nhìn chung, LUMA chủ yếu gặp ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình, trong khi đó LUMB, LAHH, LBHH gặp phổ biến ở nhóm nguy cơ trung bình và cao. Tương tự, các u có thụ thể nội tiết âm tính cũng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm nguy cơ trung bình và cao, tỷ lệ giảm dần từ tít TNB- đến HER2 và TNB+. Mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LBHH, LAHH, HER2, TNB+, TNB-.

KẾT QUẢN

Qua nghiên cứu tít phân tử của 495 BN ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn, chúng tôi rút ra một số nhận xét:

- Tít phân tử: Các tít phân tử phổ biến hơn gồm LUMA, HER2, TNB+ và LUMB; các tít có tỷ lệ thấp hơn là LBHH, TNB- và LAHH.

- Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng:

+ Tít lòng ống: LUMA có tỷ lệ cao ở nhóm tuổi già, giai đoạn I, nguy cơ thấp và trung bình. Trong khi LUMB hay gặp ở giai đoạn II và ở nhóm nguy cơ trung bình và cao.

+ Tít TNB+ và TNB- chủ yếu gặp ở nhóm tuổi trẻ và tiền mãn kinh, nhóm nguy cơ trung bình và cao.

+ Tít HER2 chủ yếu gặp ở nhóm tuổi trẻ, < 60 tuổi, giai đoạn II và III và ở nhóm nguy cơ trung bình và cao.

+ Tít LAHH và LBHH chỉ gặp ở nhóm nguy cơ trung bình và cao. LAHH có tỷ lệ

cao ở giai đoạn I, trái lại LBHH hay gặp ở giai đoạn II.

- Tiên lượng của tít phân tử theo đặc điểm lâm sàng có thứ tự giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, HER2, TNB+ và TNB-.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Thuấn, Phùng Thị Huyền, Đào Văn Tú. Kết quả bước đầu phác đồ hóa chất hỗ trợ AC-TH trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2014, 2, tr.556-562.

2. Bhargava R., Esposito N.N., Dabbs D.J. Immunohistology of the breast. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications, Saunders, USA. 2010, pp.763-819.

3. Bhargava R., Beriwal S., Dabb D.J. et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predict response to neoadjuvant chemotherapy: A single institutional experience with 359 cases. Cancer. 2010.

4. Carey L.A., Perou C.M., Livasy C.A. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. JAMA. 2006, 295(21), pp.2492-2502.

5. Conforti R., Boulet T., Tomasic G. et al. Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy: A biomarker study from two randomized trials. Annals of Oncology. 2007, 18, pp.1477-1483.

6. Cianfrocca M., Gradishar W. New molecular classifications of breast cancer. CA Cancer J Clin. 2009, 59, pp.303-313.

7. Kroman N., Wohlfart J., Henning T. et al. Influence of tumor location on breast cancer prognosis. Int J Cancer. 2003, 105, pp.542-545.

8. Engström M.J., Opdahl S., Hagen A.I. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2013, 140, pp.463-473.