

HÓA MÔ MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ VÚ

Đặng Công Thuận

Tóm tắt

Chẩn đoán và tiên lượng các bệnh tân sản và tiền tân sản tuyến vú thường dựa trên các tiêu chuẩn hình thái học. Tuy nhiên, các tiêu chuẩn này không đủ để cho phép đánh giá tiên lượng chính xác cho từng bệnh nhân. Vì vậy, sự hiểu biết về giải phẫu bệnh mô tuyến vú sử dụng các dấu ấn hóa mô miễn dịch phản ánh thành phần protein của tế bào có thể cung cấp không chỉ tăng độ nhạy phát hiện mà còn giúp tiên lượng tốt hơn. Nguy cơ tái phát và di căn tiềm tàng có thể được đánh giá chính xác hơn, từ đó cho phép đưa ra các liệu pháp điều trị đích hiệu quả hơn. Phân loại hóa mô miễn dịch cung cấp các thông tin điều trị và tiên lượng hữu ích.

Mục tiêu của bài này là để đánh giá giá trị của ER, PR, Her-2/neu, Ki67, PCNA và p53 trong tiên lượng, dự đoán đáp ứng điều trị đích và quản lý bệnh nhân ung thư vú.

Abstract

Immunohistochemistry in breast cancer

The diagnosis and prognosis of preneoplastic and neoplastic breast diseases has been achieved through morphologic criteria. However, these criteria are insufficient to allow definitive prognostic assessment for the individual patient. Therefore, an understanding of breast tissue pathology using immunohistochemical markers that reflect the protein composition of the cell may provide not only greater detection sensitivity but also better prognostic resolution of lesions. Risk of recurrence and metastases potentially can be more accurately assessed, thus allowing more effective target treatment therapies. The immunohistochemistry (IHC) classification provides both useful therapeutic and prognostic information.

The aim of this review is to evaluate the value of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Her-2/neu (c-erbB2), MiB1 (Ki67), Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)

and p53 in prognosis, prediction of response to targeted therapy and management in breast cancer patients.

Key words: Immunohistochemistry, breast cancer, prognosis.

Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường ĐHYD Huế (TS)

Mở đầu

Hóa mô miễn dịch (HMMD) là sự kết hợp của 2 lĩnh vực: miễn dịch học và mô học. Kỹ thuật HMMD được sử dụng để xác định xem liệu một mô có bộc lộ hoặc không biểu lộ một kháng nguyên riêng biệt, xác định tình trạng kháng nguyên của các tế bào riêng biệt trong mô đó và vị trí của kháng nguyên trên tế bào. HMMD sử dụng các kháng thể để phân biệt sự khác nhau về kháng nguyên giữa các loại tế bào. Sự khác nhau về kháng nguyên này có thể giúp nhận biết một cách đặc hiệu dòng tế bào, xác định tính chất sinh học các quần thể tế bào khác nhau trong cùng một dòng, nhận biết những sự khác biệt chức năng giữa các tế bào [13].

Ngày nay, kỹ thuật này trở thành phổ biến và đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá các dấu ấn sinh học trong ung thư, phát hiện nguồn gốc của sự biệt hóa các tế bào và mô, là công cụ hữu ích trong chẩn đoán xác định các bệnh ung thư, dự đoán đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh. Hiện nay, đối với bệnh ung thư vú, việc điều trị thường phải dựa vào việc đánh giá các yếu tố tiên lượng. Bên cạnh các yếu tố tiên lượng kinh điển như kích thước u, tình trạng di căn hạch nách, loại mô học, độ mô học... các nhà nghiên cứu còn đi sâu đánh giá các yếu tố sinh học. Ngoài đánh giá ER và PR giúp điều trị nội tiết, người ta còn đánh giá một số các yếu tố khác như Her-2/neu, Ki67, p53, sự tạo mạch và vi di căn bằng nhuộm HMMD để có một phác đồ điều trị chuẩn mực cũng như tiên lượng bệnh.

Nội dung

Sau khi ung thư vú đã được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học, những vấn đề mà các bác sĩ quan tâm hàng đầu là: nên chọn phẫu thuật nào? Có cần xạ trị không? Có nên hoá trị hỗ trợ không? Nếu có, phác đồ hoá trị nào là tốt nhất cho bệnh nhân? Trong hầu hết các trường hợp, quyết định xử trí ung thư vú đều dựa vào các yếu tố tiên lượng. Các yếu tố tiên lượng giúp dự đoán và cân nhắc hiệu quả của các phác đồ điều trị nhằm mục đích chọn lựa phương thức có lợi nhất cho bệnh nhân.

Các yếu tố tiên lượng kinh điển trong ung thư vú đang được sử dụng phổ biến gồm: Tuổi, kích thước u nguyên phát, tình trạng di căn hạch nách, loại mô học và độ mô học. Các yếu tố này dù là độc lập hay phối hợp với nhau cũng không thể phân định rõ ràng bệnh nhân nào chỉ cần điều trị phẫu thuật, bệnh nhân nào sẽ tái phát và sẽ tử vong nếu không được hoá trị bổ trợ thích hợp.

Trong thời gian gần đây, nhiều dấu chứng sinh học của tế bào u đã được đề nghị sử dụng để bổ sung vào vào danh sách các yếu tố dự đoán tiên lượng cũng như dự đoán đáp ứng hoá trị cho bệnh nhân ung thư vú, đó là:

Sự biểu hiện của thụ thể estrogen (ER) và thụ thể progesteron (PR).

Mức độ tăng sản của tế bào u: thường đánh giá bằng Ki-67, PCNA.

Sự biểu hiện của Her-2/neu ở màng tế bào u.

Mức độ tích tụ của protein p53 mất chức năng trong nhân.

Kết hợp những yếu tố mới này với những yếu tố tiên lượng kinh điển trước đây sẽ giúp cho nhà lâm sàng có thể dự đoán và xác định được bệnh nhân nào có tiên lượng tốt sau điều trị phẫu thuật, khi đó không cần thiết kết hợp với hoá trị liệu, hoặc nhận biết được bệnh nhân nào có thể nhận được lợi ích của phương thức điều trị hỗ trợ hệ thống, hoặc dự đoán được bệnh nhân nào sẽ đáp ứng kém với các phác đồ điều trị quy ước để chọn lựa phương án điều trị tích cực hơn.

Estrogen và progesteron

Các thụ thể estrogen và progesteron (ER và PR) là những dấu ấn quan trọng nhất trong ung thư vú. Xét nghiệm 2 thụ thể này nhằm mục đích quyết định điều trị hỗ trợ như thế nào cho những bệnh nhân ung thư vú [1]. Hiện nay, hầu hết các ung thư vú đều được điều trị bổ sung sau phẫu thuật trong đó điều trị nội tiết đóng một vai trò quan trọng. Từ khi kỹ thuật định lượng ER và PR được chuẩn hóa, người ta đã chứng minh được đáp ứng lâm sàng với điều trị nội tiết liên quan với tình trạng thụ thể nội tiết. Nhuộm HMMD để phát hiện ER và PR đã trở thành xét nghiệm thường quy của rất nhiều phòng xét nghiệm trên thế giới. Nghiên cứu của Allred và CS (1998) cho thấy bệnh nhân có ER dương tính đáp ứng với liệu pháp nội tiết khoảng 70% trong khi đó 85% bệnh nhân có ER âm tính không đáp ứng với liệu pháp nội tiết [2].

Các thụ thể estrogen và progesteron trong mô vú bình thường

Ở mô vú bình thường, estrogen được vận chuyển qua màng tế bào vào trong nhân, gắn kết với thụ thể estrogen (ER) để tạo thành phức hợp estrogen-ER. Phức hợp này có vai trò hoạt hoá những đoạn đặc hiệu của DNA trên nhiễm sắc thể. Đoạn đặc hiệu này sẽ khởi động tiến trình sao chép từ DNA

sang mRNA trong nhân. Sau đó mRNA từ trong nhân sẽ ra bào tương thực hiện quá trình sinh tổng hợp protein. Đoạn DNA này trong nhân cũng nhân đôi để tế bào có thể bắt đầu cho sự phân bào. Dưới tác động của estrogen, các tiểu thùy và các nang chế tiết phát triển một cách vừa phải. Ngoài ra, nhờ có tác động của progesteron, các tiểu thùy và các nang chế tiết sẽ hoàn thiện được chức năng cũng như quá trình phát triển.

Mối liên quan của thụ thể nội tiết với ung thư vú

Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy có mối liên quan rất rõ giữa nồng độ estradiol trong máu và sự hiện diện ung thư vú, nồng độ estradiol trong máu của bệnh nhân ung thư vú cao hơn của nhóm chứng (không có ung thư vú) từ 15 đến 24%. Các công trình này cũng xác định vai trò của thụ thể estrogen đối với tiên lượng bệnh và hiệu quả tốt của phương pháp điều trị bằng nội tiết tố trên những bệnh nhân có ER dương tính.

Có rất nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng estrogen có ảnh hưởng rõ rệt đến sự phát triển liên tục của ung thư vú. Nếu lấy bỏ nguồn sản xuất estrogen như buồng trứng thì thấy bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng giống như điều trị bằng kháng nội tiết tố. Đáp ứng với điều trị nội tiết liên quan rõ rệt với sự có mặt của ER có trong tế bào. Nếu dùng thuốc estrogen cho những phụ nữ sau mãn kinh hoặc đã cắt buồng trứng có thể kích thích tăng sinh tế bào khối u. Tất cả các nghiên cứu đều chứng minh rằng estrogen là yếu tố gây tăng phân chia tế bào trong ung thư vú. Họ cho rằng estrogen tác động trực tiếp lên tế bào khối u gây kích thích phát triển.

Vai trò dự đoán đáp ứng hoá trị của ER

Khoảng 50-60% số bệnh nhân có ER(+) đáp ứng tốt với liệu pháp nội tiết, trong khi

chỉ 5-10% số bệnh nhân có ER(-) có đáp ứng. Mặc dù tỉ lệ đáp ứng khi dùng thuốc độc tế bào (cytotoxic) cho bệnh nhân ung thư vú kèm di căn đạt 50 - 60%, cao hơn tỉ lệ đáp ứng với thuốc kháng nội tiết tố nhưng do độc tính rất cao và thời gian tác dụng sau ngưng thuốc ngắn, trong khi liệu pháp nội tiết có độc tính thấp hơn nhiều và thời gian tác dụng vẫn còn kéo dài, nên liệu pháp nội tiết vẫn rất hữu ích. Ngược lại, thuốc độc tế bào tỏ ra hữu ích đối với trường hợp có ER(-). Hiện nay, lý do chính cần phải xác định ER là vai trò dự đoán đáp ứng với thuốc kháng estrogen, nghĩa là giúp chúng ta phân định bệnh nhân nào có nhiều khả năng đáp ứng với tamoxifen hơn, bệnh nhân nào có khả năng đáp ứng tốt hơn nếu được điều trị hóa chất.

Vai trò tiên lượng của ER

Mặc dù tình trạng ER là một yếu tố dự báo có giá trị nhất, nó cũng có thể được sử dụng như một yếu tố tiên lượng. Bệnh nhân có u ER(+) không được điều trị hệ thống sau phẫu thuật có nguy cơ tái phát sau 5 năm từ 5% đến 10%, thấp hơn ở những bệnh nhân với u ER(-). Tuy nhiên tình trạng ER có thể là một biến số phụ thuộc thời gian. Khi thời gian theo dõi kéo dài hơn, lợi ích của sự dương tính với ER trong việc xác định tái phát và tử vong giảm dần và sau đó biến mất. Vì tình trạng ER không kết hợp với di căn hạch, ý nghĩa tiên lượng của nó giảm theo thời gian. Nó có thể là dấu ấn của tỷ lệ phát triển hơn là của tiềm năng di căn. Có khoảng 60-70% các trường hợp ung thư vú có ER(+) [15]. Bệnh nhân ung thư vú với ER(+) sẽ có thời gian khỏi bệnh dài hơn so với những bệnh nhân có ER(-). Dù không điều trị gì nhưng có 10% số bệnh nhân ER(+) vẫn có thời gian sống thêm từ 5 năm.

Nhiều nghiên cứu cho thấy liệu pháp nội tiết cho bệnh nhân với ER(+) có tỉ lệ đáp ứng lâm sàng là 60%, tỉ lệ tái phát/tử vong giảm

đi 20 -30%, trong khi chỉ có 5-10% bệnh nhân với ER(-) có đáp ứng. Tính chung, có 30-40% bệnh nhân ung thư vú kèm di căn vẫn đáp ứng với điều trị nội tiết. Ngoài ra, sau phẫu thuật tại chỗ, những bệnh nhân ung thư vú có ER(+) được điều trị hỗ trợ bằng tamoxifen có thời gian khỏi bệnh và thời gian sống kéo dài thêm dù ở tuổi nào và kể cả đã có di căn hạch nách. Khi tái phát, bệnh nhân có ER(+) đáp ứng với liệu pháp nội tiết tốt hơn ER(-) [15].

Vai trò tiên lượng của PR

PR là một protein được tổng hợp theo sự điều hòa thuận chiều của ER và sự hiện diện của PR phản ánh được hoạt động của con đường nội tiết vẫn nguyên vẹn. Chính vì thế, PR là yếu tố bổ sung quan trọng bên cạnh ER. U có ER(+) và PR(+) cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn với tamoxifen và các thuốc nội tiết khác. Những nghiên cứu đánh giá ER và PR bằng kỹ thuật gắn ligand cho thấy tỉ lệ đáp ứng với tamoxifen đạt 77% khi cả ER(+) và PR(+), trong khi chỉ đạt 27% nếu chỉ có ER(+) nhưng PR(-). Nghiên cứu của Mc Giure (1991) trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn muộn được đánh giá ER và PR bằng xét nghiệm gắn phối tử, tỷ lệ đáp ứng đối với điều trị nội tiết là 87% khi cả ER và PR(+) so với 55% khi ER(+) và PR(-).

Nhiều nghiên cứu đã kết luận rằng mật độ PR càng cao, thời gian tác dụng của tamoxifen càng kéo dài, và thời gian sống càng lâu, do đó sự biểu hiện của PR có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm. Trong 11 nghiên cứu thực hiện trên 2.600 bệnh nhân có cùng kết luận thời gian sống của bệnh nhân ung thư vú được cải thiện đáng kể khi có PR(+).

Gen c-erbB-2 (Her-2/neu)

Sản phẩm của Her-2/neu là một loại glycoprotein thuộc màng tế bào trong họ thụ thể của yếu tố phát triển thượng bì, được tổng hợp từ proto-oncogen Her-2/neu nằm

tại vị trí 21 trên nhánh dài nhiễm sắc thể 17 (ký hiệu 17q21). Có 4 loại thụ thể thuộc họ EGFR gồm: bản thân EGFR (Her-1/Neu) và 3 thành viên là Her-2/neu, Her-3/Neu và Her-4/Neu. Nhiều nghiên cứu cho rằng EGF và thụ thể của EGF được tìm thấy trong mô tuyến vú và có vai trò điều hòa nhiều cơ chế như: phân bào, tồn tại và biệt hoá cho nhiều loại tế bào tại tuyến vú.

Protein c-erbB-2 là sản phẩm của gen Her-2/neu, có trọng lượng phân tử 185kd, được biểu hiện ở mức độ thấp ở các tế bào biểu mô và cơ biểu mô của mô tuyến vú bình thường. Bên cạnh chức năng là một thụ thể của yếu tố phát triển thượng bì, Her-2/neu còn có vai trò quan trọng trong các cơ chế biệt hoá tế bào, sự kết dính và di chuyển của tế bào, vì vậy có thể góp phần vào khả năng xâm lấn và di căn của tế bào ung thư [18].

Hầu hết các nghiên cứu về vai trò của Her-2/neu trong ung thư vú đều dựa vào mức độ biểu hiện của sản phẩm gen Her-2/neu bằng phương pháp HMMD. Một số nghiên cứu khác dựa vào sự khuếch đại gen và nhận thấy rằng sự gia tăng số lượng bản sao của gen Her-2/neu có liên quan với tăng mức độ biểu hiện của sản phẩm protein. Có khoảng 20-30% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn có sự biểu hiện quá mức của Her-2/neu [10]. Cùng với gen p53, Her-2/neu được gọi ý là gen có vai trò trong tạo u [12].

Trong 48 nghiên cứu về vai trò tiên lượng của Her-2/neu thực hiện ở 15.000 bệnh nhân ung thư vú, đa số nghiên cứu đều kết luận rằng sự khuếch đại gen hoặc sự biểu hiện quá mức của Her-2/neu có liên quan với tiên lượng xấu, nhất là ở bệnh nhân ung thư vú có di căn hạch.

Các nghiên cứu của Ravdin và Chamness (1987) được tóm tắt từ kết quả

18 nghiên cứu cũng cho thấy bộc lộ quá mức Her-2/neu trong ung thư biểu mô tuyến vú liên quan đến tiên lượng xấu, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân hạch nách dương tính, mặc dù nó không phải là yếu tố tiên lượng độc lập [16].

Tuy nhiên, vai trò của Her-2/neu thể hiện rõ hơn đối với việc điều trị ung thư vú có di căn hạch. Nếu tế bào u có Her-2/neu(-) thì doxorubicin cũng như phác đồ FAC (5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide) không có hiệu quả đối tế bào u, nhưng khả năng đáp ứng với FMC (5-Fluorouracil + Methotrexate + Cyclophosphamide) lại tốt hơn. Nếu tế bào u có Her-2/neu(+) mức độ cao thì tiên lượng của bệnh nhân sẽ tốt hơn nếu được điều trị bằng Doxorubicin hay phác đồ FAC giúp kéo dài thời gian khỏi bệnh, trong khi phác đồ FMC thì bị kháng [3][7].

Hiện nay ở nhiều nơi trên thế giới, người ta đã thành công trong việc sử dụng Herceptin (trastuzumab - là loại kháng thể đơn dòng kháng erbB-2 của người) dùng điều trị ung thư vú giai đoạn muộn và đã thu được kết quả khả quan trong việc hạn chế sự phát triển của khối u. Để tăng thêm hiệu quả của liệu pháp nhắm trúng đích đối với bệnh nhân ung thư vú có biểu hiện quá mức Her-2/neu cũng như làm tăng đáp ứng đối với hóa trị, gần đây đã có một số nghiên cứu đề nghị phối hợp trastuzumab và paclitaxel, cisplatin, doxorubicin [3][7]. Điều trị bằng cách phối hợp trastuzumab và hoá trị đã giúp kéo dài thêm thời gian sống cho bệnh nhân ung thư vú. Vì vậy, Cơ quan Quản lý Thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ và Ủy ban Thuốc biệt dược châu Âu đã chấp thuận cho sử dụng trastuzumab phối hợp với paclitaxel, để điều trị ung thư vú di căn mà có biểu hiện quá mức Her-2/neu [17].

p53

p53 là một gen ức chế u được tìm thấy tại nhánh ngắn đoạn 13 thuộc nhiễm sắc thể 17 (ký hiệu 17p13), và mã hoá tổng hợp một protein thuộc nhân có trọng lượng phân tử 53kd và vai trò là yếu tố sao chép đảm nhận nhiều chức năng, đặc biệt là chặn tiến trình phân bào dừng lại.

Đột biến gen p53 có thể gặp ở nhiều loại ung thư khác nhau, trong đó có khoảng 14-26% các ung thư vú có đột biến gen này. Loại đột biến phổ biến nhất là đột biến điểm trên những đoạn gen, tạo ra những phân tử protein không có chức năng nhưng có tính ổn định và tích tụ trong nhân tế bào. Vì vậy, có thể khảo sát các protein đột biến này tương đối dễ dàng và chính xác bằng phương pháp HMMD với độ nhạy vào khoảng 80% và có thể nhận biết hầu hết các protein đột biến khác nhau. Có khoảng 30% các trường hợp ung thư vú tìm thấy protein p53 đột biến bằng phương pháp HMMD [14].

Sự biểu hiện quá mức của protein p53 là một yếu tố ít liên quan với kích thước u, tương đối độc lập với tình trạng di căn hạch nách và tuổi mắc bệnh, và liên quan mạnh mẽ với độ dị bội thể DNA và độ phân bào, thụ thể steroid, và độ nhân của tế bào u.

Theo Allred và cộng sự, đã có hơn 57 nghiên cứu thực hiện ở hơn 13.000 bệnh nhân ung thư vú nhằm xác định giá trị tiên lượng và hoặc dự đoán đáp ứng với hóa trị của p53 trong ung thư vú. Đa số các nghiên cứu này đều thấy có mối liên hệ giữa mức độ biểu hiện p53 và tiên lượng xấu [2].

Riêng với những bệnh nhân ung thư vú chưa có di căn hạch nách và không cần đến hóa trị hỗ trợ thì p53 được xem là yếu tố tiên lượng mạnh, độc lập với kích thước u, hạch di căn và độ mô học [6][11][21]. Zellars và cộng sự nghiên cứu giá trị tiên lượng của p53 đối với nguy cơ tái phát tại chỗ ở 1.530

bệnh nhân ung thư vú được điều trị cắt bỏ vú đã đưa ra kết luận: sự tích tụ p53 trong nhân tế bào ung thư là một yếu tố tiên lượng độc lập, tăng đáng kể nguy cơ tái phát tại chỗ cho dù có hay không có xạ trị sau phẫu thuật cắt bỏ vú [21]. Clahsen và cộng sự đã kết luận rằng sự tích tụ p53 trong tế bào ung thư vú trước tuổi mãn kinh và chưa có di căn hạch thường kèm theo đáp ứng kém với công thức FAC [9]. Berry và cộng sự cho rằng p53 không có vai trò dự đoán đáp ứng điều trị bằng Tamoxifen ở bệnh nhân ung thư vú có hạch dương tính, ER(+) [4].

Một số tác giả cho rằng bệnh nhân ung thư vú có biểu hiện bộc lộ gen p53 sẽ kháng với điều trị hoá chất bằng doxorubicin và điều trị tia xạ ở một số loại tế bào nhất định, bên cạnh đó vẫn còn nhiều ý kiến chưa thống nhất.

Nói chung, giá trị của p53 đối với tiên lượng bệnh rõ ràng hơn đối với dự đoán điều trị. Nhiều ý kiến đều cho rằng cần phải có nhiều nghiên cứu hơn để khẳng định thêm giá trị của p53 trong tiên đoán đáp ứng điều trị [9].

Ki-67 và PCNA

Mức độ tăng sinh của tế bào ung thư vú có liên quan trực tiếp với tiên lượng. Do hầu hết các phương pháp đánh giá mức độ tăng sinh đều có những hạn chế như đòi hỏi trang thiết bị đặc dụng như máy đo dòng tế bào, hoặc tính an toàn như dùng thymidine có tính phóng xạ, nên các phương pháp đánh giá bằng HMMD được sử dụng nhiều hơn vì có thể sử dụng bệnh phẩm đã được xử lý bằng kỹ thuật mô học thường quy [6].

Khi so sánh các phương pháp đánh giá mức độ tăng sinh bằng kỹ thuật HMMD, Ki-67 và PCNA được cho là dấu chứng sinh học tốt nhất khi sử dụng trên các mô xử lý thường quy, trong khi các kháng thể khác không nên sử dụng.

Ki-67

Ki-67 là kháng thể đơn dòng nhận biết đặc hiệu kháng nguyên trong nhân của tế bào đang phân bào (tế bào ở pha G1, S, G2, và các kỳ của pha M), và hiện được sử dụng nhiều nhất.

Tăng khả năng đột biến gen trầm trọng hơn trong tế bào u là lý do để giải thích về giá trị tiên lượng của mức độ phân bào trong u. Hệ quả của đột biến gen trầm trọng là làm cho tăng mức độ phân bào và tăng tính đa dạng về biệt hóa của tế bào u điều này dẫn đến tăng khả năng xâm lấn và di căn xa. Thực nghiệm cho thấy có sự liên quan giữa mức độ biểu hiện Ki-67 và tỉ lệ phân bào [6].

Nghiên cứu của Bouzubar và cộng sự [5] cho thấy tỉ lệ Ki-67 (+) càng cao thì nguy cơ tái phát bệnh càng lớn. Wintzer và cộng sự [20] nghiên cứu ở 47 bệnh nhân với thời gian theo dõi là 37 tháng đã đưa ra kết luận: bệnh nhân có tiên lượng xấu nếu u có dấu chứng Ki-67 biểu hiện ở mức độ cao. Weikel và cộng sự [19] cũng có kết luận tương tự về giá trị tiên lượng của Ki-67 đối với cả thời gian sống không bệnh và thời gian sống tính chung ở 193 bệnh nhân với thời gian theo dõi là 24 tháng. Một số nghiên cứu về mối liên quan giữa Ki-67 với lâm sàng và tiên lượng còn cho thấy Ki-67 có vai trò đánh giá nguy cơ di căn ở nhóm bệnh nhân có tiên lượng tốt như hạch (-) và tuổi mãn kinh nhưng ngược lại, ở nhóm bệnh nhân có hạch (+) và chưa mãn kinh thì Ki-67 không có vai trò tiên lượng bởi vì hóa trị giữ vai trò quan trọng đối với việc kéo dài thời gian sống thêm cho nhóm bệnh nhân này [11]. Đã có ít nhất 14 nghiên cứu với hơn 4.000 trường hợp ung thư vú đã được đánh giá mối liên quan giữa Ki-67 và tiên lượng. Hầu hết các nghiên cứu này đều cho rằng có mối liên quan có ý nghĩa giữa kết quả nhuộm Ki-67

và tiên lượng qua phân tích thống kê đơn biến [8].

Nói chung, Ki-67 có vai trò tiên lượng chủ yếu đối với trường hợp ung thư vú chưa có di căn hạch và đối với tiên lượng thời gian sống không bệnh (tiên lượng tái phát). Ki-67 có liên quan trực tiếp với kích thước u, độ mô học, tình trạng xâm lấn mạch máu, và di căn hạch. Ki-67 cũng có mối liên quan rõ rệt với các dấu chứng sinh học trong đó liên quan thuận với HER-2/neu và p53 nhưng nghịch đối với các thụ thể steroid.

Kháng nguyên nhân tế bào tăng sinh (PCNA)

PCNA là một phân tử protein có trọng lượng 36kDa, có chức năng như một yếu tố hỗ trợ cho hoạt động của DNA polymerase trong cả pha S và giai đoạn sửa chữa DNA.

Hầu hết các nghiên cứu trước đây đều thấy rằng PCNA có giá trị thấp đối với tiên lượng lâm sàng nhất là đối với bệnh nhân ung thư vú chưa có di căn hạch. PCNA có mức độ tương quan khá yếu đối với các yếu tố tiên lượng lâm sàng, mô bệnh học và các dấu chứng sinh học khác như ER, PR, HER-2/Neu, và p53 [2].

Mặc dù có ít nghiên cứu khảo sát nguy cơ tái phát hoặc tử vong, nhưng qua các nghiên cứu trên cũng cho thấy nguy cơ tái phát tăng ở những bệnh nhân có biểu hiện Ki-67 và PCNA ở mức độ cao.

Một số kết quả nghiên cứu hóa mô miễn dịch trong ung thư vú của các tác giả trong nước

Trong những năm gần đây, nhiều tác giả trong nước đã có các nghiên cứu HMMD trong ung thư vú. Các đặc điểm sinh học ưu tiên được khảo sát trong hầu hết các nghiên cứu là ER, PR, Her-2/neu và p53. Kết quả của các nghiên cứu gần đây được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Tác giả	% ER(+)	% PR(+)	Her-2/neu(+)	p53
Đặng Thế Căn	53,63	42,57		
Lê Đình Roanh	60,7	61,7		
Hứa Thị Ngọc Hà	50,3	57,4		
Lê Quốc Sử	49,7	42,7	29,0	29,7
Tạ Văn Tò	59,1	51,4	35,1	42,1
Trần Hòa	48,7	51,3	29,8	
Đặng Công Thuận	44,3	46,3	32,7	43,6
Nguyễn Sào Trung	49,7	46,4	28,8	

Các nghiên cứu trong nước nêu trên cho thấy: đối với bệnh ung thư vú ở nước ta, tỷ lệ ER(+) thay đổi từ 44,3% đến 60,7%, PR(+) từ 42,6% đến 61,7%, Her-2/neu(+) từ 28,8% đến 35,1%. Điều này có thể được giải thích là do ở các cơ sở y tế khác nhau sử dụng nguồn kháng thể có độ nhạy khác nhau của các hãng khác nhau.

Nhận xét chung của đa số các tác giả trong nước và nước ngoài đều cho rằng tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính cao ở các nước Âu Mỹ (70-80%), khá cao ở các nước Châu Á (40-60%) và thấp hơn nhiều ở các nước Châu Phi (30-40%). Tình trạng quá bộc lộ Her-2/neu và p53(+) có mối tương quan nghịch với sự biểu lộ thụ thể nội tiết và thường liên quan với tiên lượng xấu.

Kết luận

Trong ung thư vú, HMMD đóng vai trò

quan trọng trong việc xác định tiềm năng sinh học khối u, dự đoán đáp ứng điều trị và hỗ trợ đánh giá tiên lượng bệnh. HMMD ngày càng được quan tâm nghiên cứu sâu hơn để khẳng định vai trò then chốt của nó trong việc dự đoán đáp ứng điều trị, xác định các liệu pháp điều trị bổ trợ hệ thống thích hợp cho từng bệnh nhân ung thư vú cũng như đánh giá và chứng minh vai trò của một số đặc điểm sinh học như là các yếu tố tiên lượng bệnh có giá trị.

Hiện nay, trong ung thư vú, để chọn liệu pháp nội tiết, để dự đoán mức độ đáp ứng với hoá trị và để tiên lượng bệnh, người ta thường dựa vào sự biểu hiện của thụ thể estrogen, thụ thể progesteron và tình trạng bộc lộ Her-2/neu. Các đặc điểm sinh học quan trọng khác cũng đã và đang được tiếp tục nghiên cứu là p53, Ki-67 và PCNA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đặng Thế Căn, Tạ Văn Tò, Lê Đình Roanh, Phạm Thị Luyên (2000): “Nghiên cứu thụ thể estrogen và progesteron trong ung thư biểu mô tuyến vú bằng nhuộm hóa mô miễn dịch”. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Tập 5, phụ bản số 4*: 22-26
- Allred DC, Harvey JM (1998): “Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis”. *Mod Pathol*; 11:155-168
- Baselga J., Norton L., Albanell J., Kim Y.M., Mendelsohn J., (1998): “Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/Neu overexpressing human breast cancer

- xenografts", *Cancer Research*, 58, pp. 2825-2831.
4. Berry D.A., Muss H.B., Thor A.D., Dressler L., Liu E.T., Broadwater G., Budman D.R., Henderson I.C., Barcos M., Hayes D., and Norton L., (2000): "HER-2 and P53 expression versus Tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer", *Journal of Clinical Oncology*, 18, pp. 3471-3479.
 5. Bouzubar N, Walker KJ, Griffiths K. (1989): "Ki-67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations", *BR J Cancer*; 59:943.
 6. Brown RW, Allred DC, Clark GM (1996): "Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer", *Clin Cancer Res*; 2:585.
 7. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM, Parker LM, Ellisen LW, Kuter I, Gadd M, Christian RL, Kennedy PR, Borges VF, Bunnell CA, Younger J, Smith BL, Winer EP (2003): "Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER-2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study", *Journal of Clinical Oncology*, 21(1), pp. 46-53.
 8. Charpin C, Andrac L, et al (1988): "Multiparametric evaluation (SAMBA) of growth fraction (monoclonal Ki67) in breast carcinoma tissue sections", *Cancer Res*; 48:4368-75.
 9. Clahsen P.C., van de Velde C.J.H., Duval C., Pallud C., Mandard A.M., Delobelle-Deroide A., van den Broek L., Sahmoud T.M., and Vander Vijver M.J., (1998): "P53 protein accumulation and response to adjuvant chemotherapy in premenopausal women with node-negative early breast cancer", *Journal of Clinical Oncology*, 16, pp. 470-479.
 10. Couturier J., Salomon A.V., Nicolas A., Beuzeboc P., Mouret E., Zafrani B., Garau X.G. (2000): "Strong Correlation between Results of Fluorescent In Situ Hybridization and Immunohistochemistry for the Assessment of the c-erbB-2 Gene Status in Breast Carcinoma", *Modern Pathology*, 13, pp. 1238-1243.
 11. Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C (1997): "Prognostic impact of proliferation-associated factor MIB 1 (Ki-67) and S-phase in node-negative breast cancer", *Br J Cancer*; 75:1525.
 12. Gasparini G, Pozza F (1997): "Growth fraction (Ki-67 Antibody) determination in early-stage breast carcinoma: histologic, clinical, and prognostic correlation", *Breast*; 1:92
 13. Gusterson BA, Gelber RD, et al (1992): "Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer", *J Clin Oncol*; 10:1049-1056.
 14. Jules M.E. (1990): *Immunohistopathology-A practical approach to diagnosis*, ASCP Press, New York.
 15. Hurlimann J (1993): "Prognostic value of p53 protein expression in breast carcinomas", *Pathol Res Pract*; 189:996-1003.
 16. Pertschuk LP, Kim DS, et al (1990): "Immunohistochemical estrogen and progesterin receptor assays in breast cancer with monoclonal antibodies. Histopathologic, demographic, and biochemical correlations and

- relationship to endocrine response and survival", *Cancer*; 66:1663-70
17. Sjogren S., Inganas M., Lindren A., Holmberg L., Bergh J., (1998): "Prognostic and predictive value of c-erbB-2 overexpression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic markers", *Journal of Clinical Oncology*, 16, pp. 462-469.
 18. Tommasi S., Paradiso A., Mangia A., Barletta A., Simone G., Slamon D.J., et al., (1991): "Biological correlation between HER-2/Neu and proliferative activity in human breast cancer", *Anti Cancer Research*, 11, pp. 1395 -1400.
 19. Weikel W, Beck T, Mitze M (1991): "Immunohistochemical evaluation of growth fractions in human breast cancers using monoclonal antibody Ki-67", *Breast Cancer Res Treat*;18:149
 20. Wintzer H.O., Zipfel I. (1991): "Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis", *Cancer*; 67:421.
 21. Zellars R.C., Hilsenbeck S.G., Clark G.M., Herman T.S., Chamness G.C., and Elledge R.M., (2000): "Prognostic value of p53 for local failure in mastectomy-treated breast cancer patients", *Journal of Clinical Oncology*, 18, pp.1906-1913.