

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại u phổ biến nhất ở phụ nữ Việt Nam cũng như ở hầu hết các nước trên thế giới, chiếm khoảng 1/3 các ung thư mới được chẩn đoán [1, 2]. 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 là trong điều trị nội khoa ung thư bao gồm: hóa trị, nội tiết và sinh học [2, 3].

Trong nhiều thập kỷ, chẩn đoán giải phẫu bệnh kinh điển được cho là "tiêu chuẩn vàng" để phân typ mô bệnh học (MBH) và chia độ mô học (ĐMH), nhằm chẩn đoán chính xác về hình thái học của khối u, để cung cấp những thông tin quan trọng cho điều trị và tiên lượng bệnh. Để có được một hệ thống phân loại MBH hoàn chỉnh, dễ áp dụng, có ý nghĩa trong thực tế, các nhà bệnh học đã phải bỏ ra rất nhiều công sức trong nhiều năm để nghiên cứu hình thái học khối u. Năm 2012, WHO đã công bố bảng phân loại ung thư vú mới nhất với một số sửa đổi bổ sung quan trọng [4].

Các khối u vú với hình ảnh MBH tương tự nhau có thể biểu hiện lâm sàng, mức độ ác tính và đáp ứng với điều trị trái ngược nhau. Lý giải sự khác nhau này là có thể do các tế bào u của cùng typ MBH xuất phát từ nguồn gốc khác nhau (tế bào mầm ung thư). Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, khi ung thư vú được phân typ MBH và đánh giá theo các thông số kinh điển sẽ có một tỷ lệ nhất định các bệnh nhân được điều trị chưa chính xác [2, 5]. Các nghiên cứu về sự bộc lộ gen và mối liên quan của chúng với các đặc điểm đa dạng về kiểu hình làm thay đổi cách phân loại ở mức độ phân tử ung thư vú, cũng như ở các bệnh ung thư khác. Sự phân tích khía cạnh bộc lộ gen và các đặc trưng hóa mô miễn dịch (HMMD) cho rằng ung thư vú không phải là một thực thể đơn thuần mà là một bệnh không đồng nhất, gồm một số typ sinh học đã được nhận ra. Gần đây, "chân dung phân tử" của các khối u vú đã được phát hiện

qua phương pháp "phân cụm thứ bậc" của các nhóm gen dựa vào sự giống nhau ở các kiểu bọc lộ gen [6-9]. Các typ 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 [9-11]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng ung thư vú có thể được phân typ phân tử bằng nhuộm HMMD, tương tự như phân tích gen [12-15]. Các typ phân tử này có các kết quả lâm sàng rõ ràng, mức độ đáp ứng với điều trị hỗ trợ khác nhau và tỷ lệ di căn, tái phát khác nhau [2, 10, 16, 17].

Trong thực hành hàng ngày, song song với việc sử dụng bảng phân loại MBH để phân typ MBH ung thư vú, chúng ta cần nhuộm HMMD với các dấu ấn sinh học để phân typ phân tử ung thư vú nhằm xác định chính xác các nhóm bệnh nhân cần được điều trị hỗ trợ và cung cấp các thông tin dự báo tiên lượng bệnh chính xác. Từ khi ứng dụng HMMD để phân typ phân tử ung thư vú đến nay, có nhiều bảng phân loại với tiêu chuẩn HMMD khác nhau của nhiều tác giả trên thế giới đã được công bố [10, 14, 18-22]. Vì vậy, chúng ta cần lựa chọn bảng phân loại phù hợp, dễ áp dụng và có giá trị thực tiễn lâm sàng cao để sử dụng trong thực hành cũng như trong nghiên cứu. Ở Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về bệnh ung thư vú cả về hình thái MBH lẫn HMMD, tuy nhiên các nghiên cứu về ứng dụng HMMD để phân typ phân tử ung thư vú chưa nhiều hoặc sử dụng các bảng phân loại với các tiêu chuẩn HMMD khác nhau. Vì vậy, chúng tôi chọn đề tài "**Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch**" làm luận án Tiến sĩ Y học với các mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ các typ phân tử của ung thư biểu mô tuyến vú.*
2. *Đánh giá mối liên quan giữa các typ phân tử với một số đặc điểm giải phẫu bệnh – lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến vú.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sơ lược tế bào mầm đa tiềm năng và mô học tuyến vú

1.1.1. Tế bào mầm đa tiềm năng của vú

Các tế bào mầm ở tuyến vú có vai trò bổ sung cho tuyến vú qua các chu kỳ mang thai, cho con bú và thoái triển trong suốt cuộc đời của người phụ nữ [23]. Những tế bào này thực hiện ba chức năng: (1) tăng kích thước tổ chức tuyến vú của người trưởng thành trong quá trình phát triển; (2) cho phép tăng mạnh lượng mô và sắp xếp lại mô tuyến vú trong các chu kỳ mang thai, cho con bú và thoái triển (3) hiếm khi, có vai trò dự trữ để sửa chữa trong trường hợp tổn thương mô. Ở tuổi dậy thì, tuyến vú chưa trưởng thành trải qua sự tăng trưởng nhanh chóng và biệt hóa ở đầu các nụ tận (TEBs; Hình 1.3). Lớp tế bào mũ bao quanh các nụ tận có thể trở thành dòng tế bào cơ biểu mô hoặc dòng tế bào biểu mô lòng ống. Do đó, tế bào mũ được cho là tế bào mầm đa tiềm năng [24].

Tính không đồng nhất trong quần thể tế bào mầm đa tiềm năng

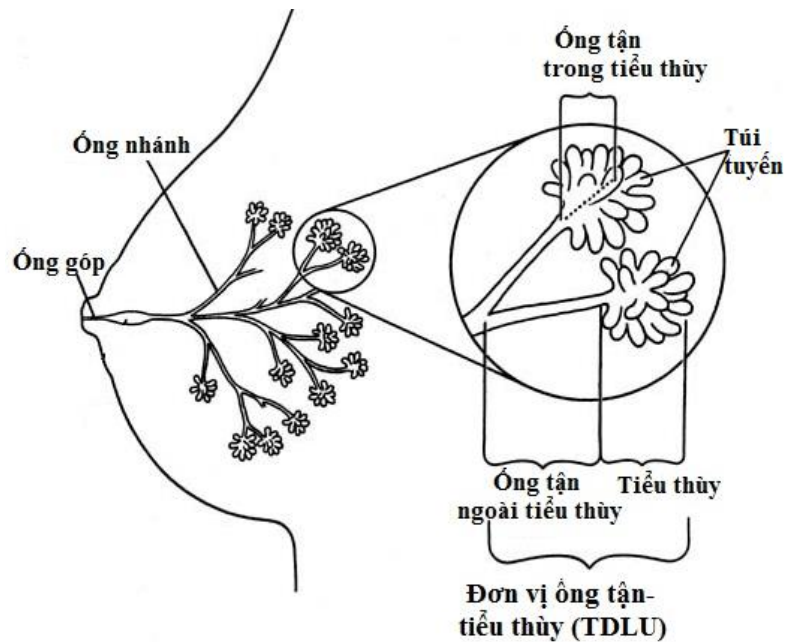
Tế bào mầm ở các cơ quan cũng như tuyến vú biểu hiện mức độ không đồng nhất cao, một phần là do các giai đoạn phát triển [25, 26]. Các tế bào này biểu hiện kiểu hình trung gian giữa tế bào lòng ống và tế bào đáy, vì chúng bộc lộ CD24, EpCAM, CD49f mức độ cao và có tỷ lệ tương đối cao các tế bào đồng bộc lộ keratin lòng ống và keratin đáy [25]. Hơn nữa, các tế bào này không bộc lộ ER, vì thụ thể này không bộc lộ ở nụ vú phôi. Tế bào mầm chứng tỏ hoạt động tự đổi mới vượt trội, một phần được quyết định bởi con đường phân tử bên trong. Trong quá trình biệt hóa, khả năng tự đổi mới của các tế bào từ từ biến mất. Tế bào mầm đa tiềm năng của vú bào thai bộc lộ các tín hiệu gen khác biệt với các tế bào trưởng thành của chúng [27].

Tế bào mầm ung thư

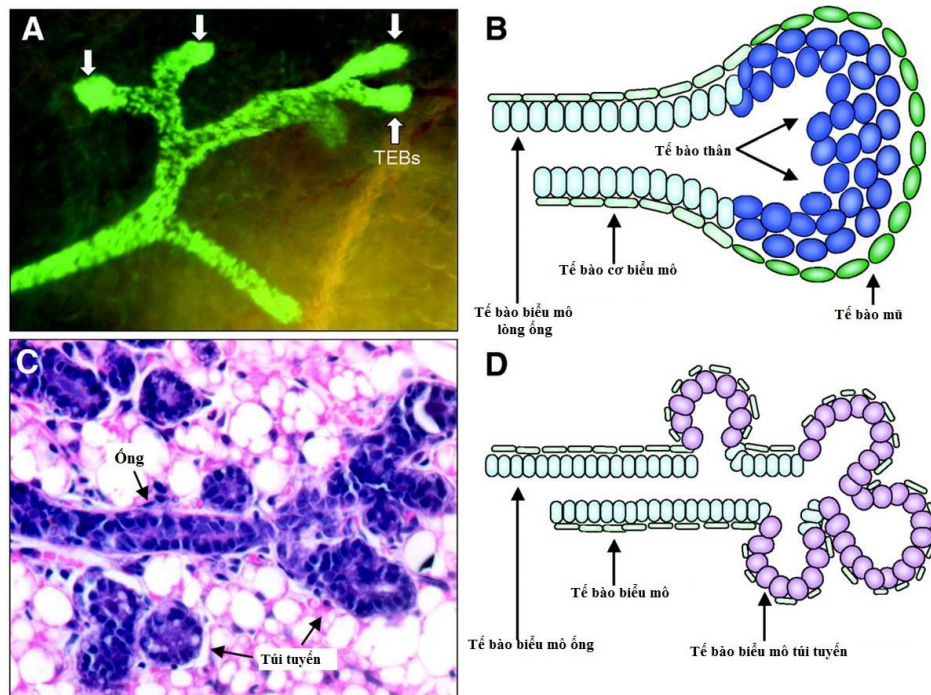
Các đột biến gây ung thư vú xuất hiện và tích lũy dần trong các tế bào, nó vẫn tồn tại suốt cuộc đời của một người phụ nữ. Giả thuyết rằng ung thư phát triển chậm do tổn thương các tế bào không hoạt động với tiềm năng tự đổi mới không giới hạn, nó có thể kéo dài nhiều thập kỷ và cuối cùng phát sinh thành một khối u ác tính khi đáp ứng với một tín hiệu tăng sinh nào đó. Các tế bào mầm là nguồn gốc tế bào ung thư vì chúng có nhiều đặc điểm của khối u, bao gồm sự tự đổi mới và tiềm năng nhân lên không giới hạn [24]. Clarke và cs thấy rằng các tế bào u vú CD44 + CD24 - có một khả năng tăng sinh để tạo thành các khối u. Khối u phát sinh từ tế bào CD44 + CD24 - không đồng nhất, tạo ra các tế bào sinh u và một quần thể các tế bào không sinh u. Ngoài ra, tế bào CD44 + CD24 - có thể nhân lên vô hạn. Do đó, quần thể tế bào này có các đặc trưng tế bào mầm, như khả năng tự đổi mới và tạo ra các tế bào tiền thân đa tiềm năng [28].

Ảnh hưởng của phân cụm biệt hóa tế bào với ung thư vú

Các nghiên cứu phân tử so sánh các tín hiệu bộc lộ gen đã xác định các quần thể biểu mô tuyến vú đại diện cho các phân nhóm ung thư khác nhau, điều này gợi ý rằng các tế bào nguồn khác nhau có thể sinh ra các phân nhóm u khác nhau [29]. Tín hiệu gen tế bào mầm đa tiềm năng của vú/đáy kết hợp chặt chẽ nhất với kiểu bộc lộ gen của typ claudin-thấp, trong khi tín hiệu gen typ lòng ống tiền thân gần giống nhất với các tín hiệu gen của typ dạng đáy (Hình 1.1) [27]. Hơn nữa, các tế bào lòng ống tiền thân ALDH⁺ ER⁻ tại mô vú ở người biểu hiện tín hiệu gen có liên quan chặt chẽ với typ dạng đáy. Tuy nhiên, các tế bào nguồn của các typ còn lại (lòng ống A, lòng ống B và HER2) vẫn khó xác định [30]. Mặc dù, kiểu bộc lộ của typ lòng ống A phù hợp nhất với các tín hiệu gen tế bào lòng ống trưởng thành, nó có khả năng được coi như là một tập hợp con của tế bào nguồn trong quần thể này [27].



Hình 1.2: Mô hình cấu trúc tuyến vú “Nguồn: Glowm 2009” [32]



Hình 1.3: Các nụ tận (TEB) xuất hiện ở tuổi dậy thì, tăng trưởng nhanh chóng và biệt hóa “Nguồn: Journal of Cell Science 2005” [24]

Biểu mô của toàn bộ hệ thống ống dẫn và tiểu thùy gồm 2 lớp tế bào: lớp tế bào biểu mô chế tiết lót trong lòng – tế bào lòng ống và lớp tế bào cơ biểu mô hay lớp đáy viền bên ngoài nằm trên màng đáy chế tiết lá đáy để chia tách

nhu mô vú với mô đệm. Tế bào biểu mô tuyến vú bộc lộ với các cytokeratin (CK) có trọng lượng phân tử thấp như CK7, CK8, CK18, CK19 và hầu hết bộc lộ thụ thể nội tiết, cũng có thể bộc lộ E-cadherin, Mammaglobin và GCDFP-15. Các tế bào cơ biểu mô có thể phát hiện bằng nhuộm HMMD, thường bộc lộ các CK “đáy” có trọng lượng phân tử cao như CK5/6, CK14 và CK17, cũng có thể bộc lộ với các dấu ấn: SMA, calponin, SMM chuỗi nặng, p63, S100, CD10, p-cadherin và napsin với độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau. Các tế bào cơ biểu mô/đáy không bộc lộ với thụ nội tiết [33].

1.2. Phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú

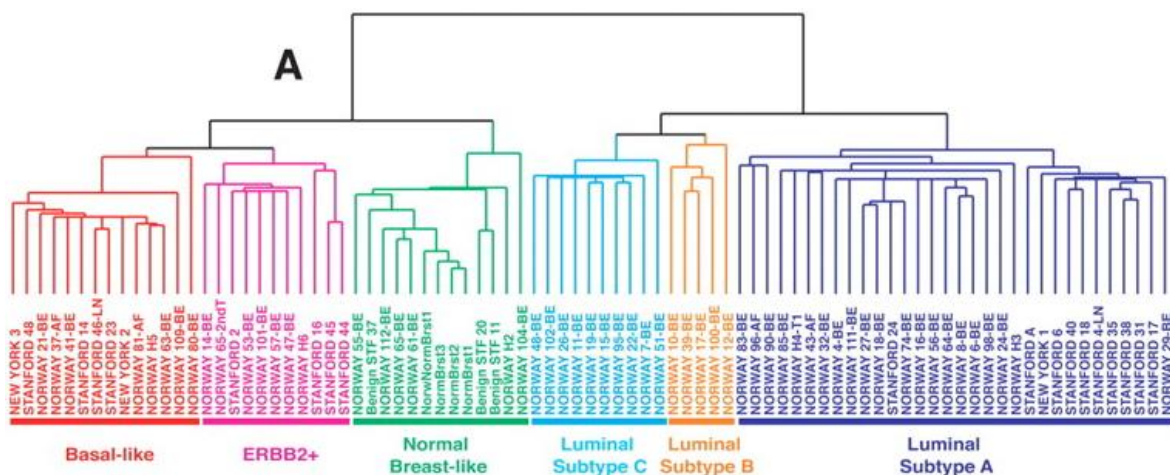
1.2.1. Lịch sử phân loại phân tử UTBM tuyến vú

Dự án gen ở người và sự phát triển công nghệ vi dây cung cấp cơ hội để hiểu biết về khía cạnh phân tử của ung thư [6]. Năm 2000, Perou và cs đã nghiên cứu các kiểu bộc lộ gen của các tế bào UTBM tuyến vú. Bằng việc sử dụng phương pháp phân cụm theo thứ bậc, có thể phân biệt các tín hiệu gen trong ung thư vú tương tự các gen phát hiện ở tế bào lympho và tế bào biểu mô, tế bào mỡ và tế bào đệm [34].

Các tác giả đã gợi ý rằng việc sử dụng vi dây cDNA xác định sự đa dạng của kiểu hình tương ứng với sự đa dạng của các kiểu bộc lộ gen. Nghiên cứu các kiểu bộc lộ gen này là cơ sở để phân loại phân tử ung thư vú. Họ cũng đưa ra một hệ thống phân loại phân tử mới của ung thư vú dựa vào phương pháp phân cụm theo thứ bậc [6, 12]. Năm 2002, van't Veer và cs đã thực hiện một nghiên cứu dựa vào sự dự báo khía cạnh gen và hậu quả của nó trong ung thư vú, đề xuất sử dụng phương pháp này để phân loại phân tử nhằm lựa chọn bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ hóa trị [35]. Năm 2003, Sorlie và cs đã sửa đổi phân loại phân tử này [8].

Perou và cs [6] và Sorlie và cs [8] đã chứng minh rằng những đặc điểm phiên mã của ung thư vú ER+ và ER- khác nhau về cơ bản và trong mỗi nhóm

này có nhiều thứ typ. Bằng phương pháp phân cụm theo thứ bậc ở 38 ca ung thư vú xâm nhập sử dụng danh sách gen nội sinh (danh sách gồm 496 gen khác nhau giữa các khối u của các bệnh nhân khác nhau hơn là trong những mẫu cặp đôi của cùng một khối u) các tác giả đã phát hiện sự tồn tại của 4 thứ typ “nội sinh”: (1) thứ typ lòng ống, có đặc điểm bởi sự bộc lộ ER và các gen liên quan với ER, (2) thứ typ HER2 có đặc điểm là sự bộc lộ quá mức và sự khuếch đại của gen HER2 trên 17q12, (3) typ dạng đáy không bộc lộ thụ thể nội tiết và HER2, bộc lộ những gen ở tế bào đáy/cơ biểu mô của vú bình thường và (4) giống vú bình thường, có đặc điểm bộc lộ như ở mô vú và mô mỡ bình thường. Sau đó, Sorlie và cs sử dụng một phương pháp nghiên cứu tương tự áp dụng cho nhóm lớn bệnh nhân ung thư vú và đã phát hiện là các u lòng ống/ER+ có thể được chia ít nhất thành hai thứ nhóm lòng A và lòng ống B [7]. Các tác giả đã chứng minh rằng những khác biệt giữa ung thư lòng ống A và lòng ống B trước hết liên quan với mức độ bộc lộ của các gen liên quan với sự tăng sinh tế bào u. Các nhà nghiên cứu cũng gợi ý rằng có thể có typ lòng ống thứ 3 (typ lòng ống C), nhưng typ này không được ủng hộ bởi các nghiên cứu tiếp theo với bộ dữ liệu lớn hơn [8] (Hình 1.4).



Hình 1.4: Phân typ phân tử ung thư vú bằng phương pháp phân cụm theo thứ bậc bộ gen nội sinh “Nguồn: Proc Natl Acad Sci USA 2005” [8]

Phân loại phân tử “nội sinh” đã được sự ủng hộ nhiệt tình bởi cộng đồng khoa học và các nhà lâm sàng. Hiện nay, nhiều nghiên cứu độc lập đã chứng minh rằng ít nhất một số typ phân tử “nội sinh” (ví dụ, lòng ống A và dạng đáy) kết hợp với những yếu tố nguy cơ, những đặc điểm giải phẫu bệnh - lâm sàng, sự đáp ứng với các liệu pháp và kết quả lâm sàng khác nhau.

1.2.2. Cơ sở của phân loại phân tử UTBM tuyến vú

Ung thư vú là một bệnh không đồng nhất, có tỷ lệ mắc ngày càng tăng và được phân loại thành các typ sinh học riêng biệt liên quan với tiên lượng và điều trị khác nhau một cách có ý nghĩa. Các nghiên cứu sự bộc lộ gen dựa vào phân tích vi dãy DNA đã bộc lộ các typ phân tử ung thư vú với các chỉ số tăng sinh nhân, chết tế bào theo chương trình và sửa chữa DNA khác nhau, cũng có tiên lượng khác nhau [6]. Hai nhóm ung thư vú chính được xác định dựa vào các mức độ bộc lộ của 496 cDNA's (bộ gen nội sinh) [6]. Nhóm đầu tiên gồm các u có ER(+) và nhóm thứ 2 là các u có ER(-). Các khối u ER(+) được phân biệt bởi sự bộc lộ cao các gen của tế bào lòng ống tuyến vú, gồm có 3 thứ typ: lòng ống A, B và C, mặc dù sự ổn định của thứ typ lòng ống C vẫn còn chưa rõ; trái lại các u ER(-) đặc trưng bởi sự bộc lộ các gen của tế bào đáy hoặc tế bào cơ biểu mô. Nhóm 2 được chia thành 3 typ khác nhau: dạng đáy, HER2 và giống vú bình thường. Thứ typ cuối cùng có thể chỉ đại diện cho sự mở rộng khía cạnh bộc lộ giữa thứ typ HER2 và dạng đáy [7, 8, 36, 37]. Typ lòng ống A là các khối u bộc lộ thụ thể nội tiết cao, có tiên lượng tốt hơn typ lòng ống B. Typ HER2 và bộ ba âm tính (ER-/PR-/HER2-)/dạng đáy có tiên lượng xấu nhất. Như tên gọi, các u HER2 (ERBB2) có đặc điểm bởi sự bộc lộ quá mức hoặc khuếch đại gen HER2 (ERBB2) ở 17q22.24. Các u dạng đáy được gọi như vậy vì chúng bộc lộ các gen bởi các tế bào đáy/tế bào cơ biểu mô của vú. Vì vậy, các u dạng đáy bộc lộ các gen keratin KRT5 và KRT17. Nhóm giống vú bình thường bộc lộ các gen bởi mô mỡ và các typ tế bào không phải biểu mô khác. Các u này cũng bộc lộ gen biểu mô đáy. Tuy nhiên, tranh cãi mới cho rằng đây là sự sai lệch từ việc lấy mẫu mô u kém.

Gần đây, nghiên cứu của Fan và cs đã xác định con đường tương tự nhau trong tất cả các tín hiệu được sử dụng và cho thấy sự thống nhất có ý nghĩa giữa phân loại phân tử và yếu tố gen để dự hậu bệnh nhân. Typ dạng đáy và HER2 có biểu hiện các bộ tín hiệu nguy cơ cao ở cả tín hiệu gene Amsterdam 70 và Recurrence Score 2 [38]. Ung thư vú bộ ba âm tính/dạng đáy được đặc biệt chú ý vì không có sự lựa chọn điều trị khác ngoài hóa trị, điều này làm cho việc xử trí các u bộ ba âm tính trở thành một thách thức lâm sàng, vì sự lựa chọn điều trị bị hạn chế. Xấp xỉ 15-25% ung thư vú là typ dạng đáy và có thời gian sống thêm kém [10, 14]. Ung thư vú BRCA-1 có tính di truyền cũng tương tự với các khối u dạng đáy là các khối u ĐMH cao, hoạt động nhân chia mạnh, bộc lộ CK5/17, EGFR và thường ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn [8].

1.2.3. Tiến triển của phân loại phân tử UTBM tuyến vú

Phân loại phân tử ung thư vú và các tổn thương tiền ung thư đã làm tăng sự hiểu biết của chúng ta về sự tiến triển của nó. Các ung thư ĐMH thấp có ER(+) và PR(+) và mất 16q, nhưng ung thư ĐMH cao có ER(-) và PR(-) và có sự bộc lộ quá mức HER2 với karyotype phức tạp. Simpson và cs đã xác định lại sự tiến triển này dựa vào phân tử, hình thái và HMMD [39]. Sự phân tích bộc lộ gen bằng vi dây sẽ cho phép xác định dòng các gen giúp ích cho xử trí lâm sàng [6, 40].

Các thứ typ ung thư vú khác nhau được xác định bằng các kiểu bộc lộ gen qua phân tích [6, 7] và bằng giá trị tiên lượng [9], khả năng chống di căn [41, 42]. Qua nhiều năm, giá trị của hệ thống xếp loại này đã được đánh giá về thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Các u dạng đáy và HER2 được chứng minh là có tiên lượng xấu hơn, các u lòng ống A có tiên lượng tốt nhất và các u lòng ống B có tiên lượng trung bình [43].

1.2.4. Phân loại phân tử ung thư vú bằng HMMD

Phân loại phân tử ung thư vú bằng sử dụng sự tổ hợp DNA vi dây và một loạt các gen ở mô lạnh hoặc có thể được đánh giá ở một số gen sử dụng phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược (RT-PCR) hoặc HMMD [44].

Do sự đơn giản và sự phù hợp về lâm sàng của phân loại phân tử, các dấu ấn HMMD có thể được sử dụng để xác định các thứ typ phân tử trong chẩn đoán thường quy. Một số nghiên cứu mô tả chi tiết việc sử dụng HMMD trong việc xác định thứ typ phân tử. Thực tế là việc phân tích một ít dấu ấn sinh học bằng HMMD không thể so sánh một cách trực tiếp với một phân loại dựa trên sự phân tích bộ lọc hàng trăm và hàng nghìn gen. Tuy nhiên, hiện nay chúng ta cũng đã có đủ kinh nghiệm qua nhiều năm trong việc phân tích một số dấu ấn then chốt có thể sử dụng để phân loại phân tử với độ chính xác cao. Sự phù hợp không thể đạt được 100% giữa phân loại phân tử (sử dụng bộ gen nội sinh) và tiêu chuẩn HMMD, nhưng với một bộ dấu ấn HMMD để sử dụng trong thực hành bệnh học hàng ngày là có thể thực hiện được [43].

Điều quan trọng để quyết định xem một yếu tố mới đem lại các thông tin tiên lượng và dự báo lớn hơn so với các yếu tố đã được biết. Đặc trưng và phân loại ung thư vú bằng HMMD để phân tích các thể bộ lọc protein, nó được liên quan với phân loại vi dây đã được đề nghị [14, 45]. Carey và cs sử dụng 5 dấu ấn (ER, PR, HER2, EGFR và CK5/6) để sửa đổi phân loại này [10]. Phương pháp này biểu hiện một sự thay đổi khả thi bởi vì một nửa các trường hợp ung thư vú xảy ra ở các nước nơi mà sự phân tích các yếu tố tiên lượng cần tới sự tiết kiệm, dễ thực hiện và có thể làm được [46].

* Năm 2004, Nielsen và cs [14] đưa ra bảng phân loại phân tử ung thư vú gồm 3 nhóm phân tử, dựa vào 5 dấu ấn HMMD là thụ thể nội tiết, HER2, CK5/6 và EGFR với tiêu chuẩn chẩn đoán cho từng typ như sau:

Typ phân tử	HER2	ER	CK5/6 hoặc EGFR
H (HER2)	+	Bất kỳ	Bất kỳ
E (Lòng ống)	-	+	Bất kỳ
B (dạng đáy)	-	-	Và/hoặc dương tính
N (Bộ ba âm tính)	-	-	-

* Năm 2006, theo Carey và cs trong nghiên cứu trước đó bằng HMMD xác định các typ typ lòng ống (ER+ và HER2-), typ HER2, và typ dạng đáy (ER-, HER2-, CK 5/6 và / hoặc EGFR+). Các tác giả đã xác định các typ bằng HMMD trong 2 cách: thứ nhất, các tác giả đã gộp PR, để xác định typ lòng ống vì PR bộc lộ ở hầu hết các u có ER+ và liên quan tới sự đáp ứng điều trị nội tiết; thứ hai, tác giả chia lại nhóm HER2 thành 2 nhóm dựa vào sự bộc lộ ER của khối u thành typ HER2+/ ER- và typ HER2+/ER+ bằng phân tích phân cụm thứ bậc [10]. Bằng cách này, các tác giả tinh lọc tiêu chuẩn HMMD trước đây trong phân loại ung thư vú và tạo ra cách xác định typ HMMD cập nhật, chia ung thư vú thành 4 nhóm phân tử dựa vào sự bộc lộ của các dấu ấn HMMD:

Typ phân tử	ER	PR	HER2	CK5/6 hoặc EGFR
Lòng ống A	+	và/hoặc +	-	
Lòng ống B	+	và/hoặc +	+	
HER2	-	-	+	
Dạng đáy	-	-	-	và/hoặc dương tính
Không xếp loại	-	-	-	-

* Năm 2009, Tang P, Kristin A.S, David GH [22] đã nghiên cứu và đưa ra một bảng phân loại phân tử ung thư vú theo các tiêu chuẩn HMMD như sau:

Typ phân tử	ER	PR	HER2	CK5/6
Lòng ống A	+	và/hoặc +	-	Bất kỳ
Lòng ống B	+	và/hoặc +	+	Bất kỳ
HER2	-	-	+	Bất kỳ
Dạng đáy	-	-	-	+
Không xếp loại	-	-	-	-

* Năm 2010, Hsiao Y.H và cs [21] nghiên cứu dựa trên các kiểu hình miễn dịch với các dấu ấn ER, PR, HER2, HER1 và CK5/6 cũng đưa ra một bảng phân loại phân tử ung thư vú gồm 5 nhóm:

Typ phân tử	HMMD
Lòng ống A	ER(+) và/hoặc PR(+); HER2(-)
Lòng ống B	ER(+) và/hoặc PR(+); HER2(+)
HER2	HER2(+), ER(-), PR(-)
Dạng đáy	ER(-), PR(-), HER2(-), CK5/6(+) và /hoặc HER1(+)
Dạng vú bình thường	ER(-), PR(-), HER2(-), HER1(-) và CK5/6(-)

* Cũng trong năm 2010, ở chương “Immunohistology of the Breast” của cuốn sách “Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications” do nhà xuất bản Saunders ấn hành, tác giả Bhargava R và cs cũng đưa ra bảng phân nhóm phân tử ung thư vú dựa vào các dấu ấn miễn dịch trên cơ sở dữ liệu bộ gen [43]:

Phân loại phân tử (Bộ gen "nội sinh")	Phân loại phân tử theo HMMD	Tiêu chuẩn chẩn đoán
Lòng ống A	Lòng ống A (LUMA)	Điểm ER \geq 200, <i>HER2</i> -
Lòng ống B	Lòng ống B (LUMB)	Điểm ER: 11-199 hoặc điểm PR $>$ 10, <i>HER2</i> -
Dạng đáy	Dạng đáy - bộ ba âm tính	Điểm ER và PR \leq 10, <i>HER2</i> -; CK5+: dạng đáy; CK5-: không dạng đáy
	Không dạng đáy - bộ ba âm tính	
HER2	HER2+	Điểm ER và PR \leq 10, <i>HER2</i> +
Lòng ống C?	Lòng ống A lai HER2+ (LAHH)	Điểm ER \geq 200, <i>HER2</i> +
Lòng ống C?	Lòng ống B lai HER2+ (LBHH)	Điểm ER: 11-199 hoặc điểm PR $>$ 10, <i>HER2</i> +

Bhargava và cs [43] đã nhắc lại giả thuyết của Cheang và cs [16], nhưng các tác giả này đã chia tiếp loại lòng ống thành lòng ống A (LUMA), lòng ống B (LUMB), lòng ống A lai HER2 (LAHH) và lòng ống B lai HER2 dựa trên mức bộc lộ ER và sự dương tính của HER2. Đồng thời, Cheang và CS vừa sử dụng CK5/6 và EGFR trong việc xác định những ung thư biểu mô dạng đáy và vừa chứng minh rằng ung thư biểu mô dạng đáy có tiên lượng xấu hơn so với u bộ ba âm tính, không bộc lộ với CK5/6 và EGFR [16]. Tuy nhiên, cần phải xem liệu việc lựa chọn các kháng thể này trong việc typ đáy có chính xác không. Bhargava và cs [47] chứng minh rằng CK5 (dòng XM26) nhạy hơn nhiều (nhưng đặc hiệu như nhau) so với CK5/6 khi xác định typ dạng đáy. Hơn nữa, những tiêu chuẩn cho việc xác định sự dương tính của EGFR cũng thay đổi. Không giống như HER2, nhuộm EGFR trong UTBM tuyến vú thường đa dạng và thành đám. Typ dạng đáy chiếm khoảng 80% nhóm bộ ba âm tính được xác định bằng HMMD. Những nghiên cứu bộc lộ gen ban đầu vừa chứng minh sự bộc lộ của các gen KRT5 và KRT17 trong các u dạng đáy, nhưng không có bằng chứng KRT6 bộc lộ quá mức. Vì vậy cần phải làm rõ những kháng thể HMMD nào sử dụng tốt nhất để xác định typ phân tử dạng đáy, nhưng nếu một nhóm kháng thể nào được sử dụng vẫn cần phải thêm vào CK5 [43].

* Hội nghị ung thư vú Quốc tế lần thứ 12 năm 2011 tại St Gallen, Thụy Sĩ [20] đã quy tập 4.300 bác sĩ, giảng viên từ 96 quốc gia đại diện cho tất cả các lĩnh vực có liên quan đã đồng thuận đưa thêm một cách tiếp cận mới trong ung thư vú là phân nhóm phân tử để đi đến các khuyến nghị về điều trị. Hội nghị đã đưa ra bảng tiêu chuẩn phân nhóm phân tử ung thư vú như sau:

Typ phân tử		HMMD	Chú ý
Lòng ống A		-ER(+) và/hoặc PR(+) -HER2(-) -Ki67 ≤ 14% (thấp)	Ngưỡng Ki67 dựa vào phân nhóm PAM50 Quan trọng là kiểm soát chất lượng nhuộm Ki67
Lòng ống B	HER2(-)	-ER(+) và/hoặc PR(+) -HER2(-) -Ki67 cao	Sự tăng sinh cao là yếu tố tiên lượng xấu. Nếu xét nghiệm Ki67 tin cậy không có sẵn thì có thể dùng ĐMH để phân biệt giữa lòng ống A và lòng ống B.
	HER2(+)	-ER(+) và/hoặc PR(+) -Bộc lộ quá mức hoặc khuếch đại HER2 -Ki67 bất kỳ	Điều trị nội tiết và kháng thể đơn dòng
HER2		-Bộc lộ quá mức hoặc khuếch đại HER2 -ER(-) và PR(-)	
Dạng đáy		-ER(-) và PR(-) -HER2(-)	-Khoảng 80% typ dạng đáy và bộ ba âm tính trùng lặp lên nhau, nhưng u bộ ba âm tính cũng thuộc một số typ MBH đặc biệt: tùy, dạng tuyến nang với nguy cơ di căn xa thấp. -Nhuộm CK đáy có thể giúp phân loại chính xác typ dạng đáy, nhưng chưa có đủ độ lặp lại để sử dụng thường qui.

Cách phân nhóm phân tử ung thư vú của St Gallen dựa vào các dấu ấn HMMD trên cơ sở dữ liệu bộc lộ gen. Các nhóm phân tử này có yếu tố nguy cơ, dịch tễ, diễn biến tự nhiên cũng khác nhau và quan trọng là đáp ứng khác nhau với liệu pháp điều trị toàn thân cũng như liệu pháp tại chỗ.

* Năm 2013, Engstrøm và cs [19] sử dụng các dấu ấn HMMD: ER, PR, HER2, Ki67, CK5/6 và EGFR để phân loại phân tử ung thư vú với các tiêu chuẩn như sau:

Typ phân tử	ER	PR	HER2	Ki67	CK5/6 hoặc EGFR
Lòng ống A	+	và/hoặc +	-	<15%	
Lòng ống B-HER2-	+	và/hoặc +	-	≥15%	
Lòng ống B-HER2+	+	và/hoặc +	+		
HER2	-	-	+		
Dạng đáy	-	-	-		+và/hoặc+
Bộ 5 âm tính	-	-	-		-

So sánh bảng tiêu chuẩn phân nhóm phân tử ung thư vú của St Gallen năm 2011 và các bảng phân nhóm phân tử khác thấy rằng điểm khác biệt là các tác giả không sử dụng các CK đáy để xác định nhóm dạng đáy thuần nhất và kết quả cho thấy cũng có sự khác biệt giữa nhóm bộ ba âm tính có CK5/6(+) và nhóm bộ ba âm tính không bộc lộ CK5/6.

Trong bảng phân loại của Bhargava và cs các tiêu chuẩn đánh giá ER, PR theo bảng điểm H-Score cải biên có tính định lượng, đánh giá chính xác mức độ bộc lộ ER vì vậy sự phân nhóm phân tử theo thụ thể nội tiết sẽ chính xác hơn. Hơn nữa ở typ lòng ống chỉ những u có thụ thể nội tiết dương tính và HER2(-), kiểu hình miễn dịch thuần nhất hơn các bảng phân loại khác. Các phân loại này phù hợp với diễn biến lâm sàng, đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh của nhóm này. Một điểm khác nữa trong bảng phân loại của Bhargava là

các u có thụ thể nội tiết dương tính và HER2(+), sẽ được xếp vào một nhóm riêng (typ lòng ống lai HER2), trong các bảng phân loại khác các tác giả thường xếp nhóm này vào typ lòng ống B.

Nghiên cứu hơn nữa giá trị của các dấu ấn HMMD đại diện để phân loại phân tử, các tác giả đã nghiên cứu thụ thể nội tiết và HER2 cho 359 u được điều trị hóa chất hỗ trợ. Các dữ liệu đạt được tương tự nhiều nghiên cứu phân tích gen khác để dự báo sự đáp ứng bệnh học hoàn toàn. Do đó, các tác giả tin rằng các tiêu chuẩn HMMD này có thể được sử dụng trong thực hành thường quy để cung cấp các thông tin lâm sàng quan trọng [43].

1.2.5. Các typ phân tử UTBM tuyến vú

1.2.5.1. Typ lòng ống A và B

Typ lòng ống A (tương ứng với loại phân tử lòng ống A), là loại biệt hóa cao nhất, chiếm 30,7-55,0% tất cả các ung thư vú [43, 48], gồm các ung thư vú typ ống và typ tiểu thùy gồm cả hai biến thể kinh điển và đa hình. Mặc dù, phần lớn typ lòng ống A là typ ống xâm nhập loại không đặc biệt, song nhóm này cũng có nhiều typ MBH đặc biệt với tiên lượng tốt, như typ ống nhỏ, nhày, mắt sàng.

Typ lòng ống B (tương ứng với loại phân tử lòng ống B) chiếm 16,0-20,4% ung thư vú [43, 48]. Chúng bao gồm cả typ ống, typ tiểu thùy và thường biệt hóa vừa. Các u tiểu thùy cũng có cả hai typ kinh điển và đa hình.

Typ lòng ống bộc lộ thụ thể nội tiết và các dấu ấn biểu mô lòng ống của tuyến vú [6]. Chúng bộc lộ CK8/18, ER và các gen kết hợp với sự hoạt hóa của chúng như LIV1 và CCND1 [6, 9]. Dưới 20% các u lòng ống có đột biến p53 và thường là ĐMH I [9]. Typ lòng ống A bộc lộ gen ER cao hơn và bộc lộ gen liên quan tới sự tăng sinh tế bào thấp hơn so với typ lòng ống B [7-9].

Đặc trưng lâm sàng: u typ A thường gặp nhất [49]. Typ B xu hướng là độ cao hơn. Typ lòng ống thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi, trung bình 54-58 tuổi, sau

mãn kinh và giai đoạn lâm sàng I hoặc II, kích thước khối u nhỏ hơn. Bệnh nhân ung thư lòng ống B xu hướng di căn hạch cao hơn lòng ống A. Typ lòng ống A có thời gian sống thêm 5 năm không bệnh cao nhất [2, 50].

Đáp ứng với điều trị: typ lòng ống có tiên lượng tốt, tuy nhiên, typ lòng ống B có tiên lượng xấu hơn typ A vì đáp ứng điều trị khác nhau [7]. Các typ này được điều trị bằng nội tiết. Các nghiên cứu khác nhau đã báo cáo rằng u ER(+) ít đáp ứng với hóa trị truyền thống. Các bệnh nhân có ER(-) đáp ứng bệnh học hoàn toàn với hóa trị tân bổ trợ hơn u có ER(+) [51]. Tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn ở typ lòng ống A là 1,8%, typ lòng ống B là 1,6% so với 33% ở typ HER2 và 30,3% ở typ dạng đáy [48, 52].

1.2.5.2. Typ HER2

Các u HER2 (tương tự phân loại phân tử ERBB2) chiếm 4,0 -16,0% các khối u vú [48]. Về MBH, các khối u này thường không hình thành ống và nhân đa hình, ĐMH cao. Tuy nhiên, nhân chia 3 điểm chiếm <1/4 các khối u HER2. Do đó, NPI thường là 7 hoặc 8 điểm. Sự biệt hóa tiết rụng đầu chiếm ưu thế ở các khối u HER2. Các khối u này cũng có một số đặc điểm hình thái (hoại tử, xâm nhập bạch mạch) thường thấy ở u bộ ba âm tính [43].

Các u HER2 được đặc trưng bởi sự bộc lộ quá mức các gen khác như GRB7 trong giải trình tự ERBB2 [6]. Giống như typ dạng đáy, typ HER2 có tỷ lệ đột biến p53 cao (40-80%) ($p=0,0002$) [7, 49].

Đặc trưng lâm sàng: không thấy sự kết hợp giữa typ HER2 với tuổi, chủng tộc hoặc bất kỳ nguy cơ khác [49]. Mặc dù typ HER2 và typ dạng đáy ở cùng nhóm ER(-), song về lâm sàng có sự khác nhau giữa chúng [49].

Đáp ứng điều trị: sự bộc lộ quá mức HER2 ở các tế bào u cho thấy tiên lượng xấu [7, 41]. Typ này nhạy cảm nhất với hóa trị tân bổ trợ bằng anthracyclines và taxanes, kết quả đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao hơn typ lòng ống [52]. Các gen kết hợp với đáp ứng bệnh học hoàn toàn là khác nhau giữa typ đáy và typ HER2, gợi ý tính đa dạng trong cơ chế nhạy cảm với hóa trị [52].

Như typ dạng đáy, tiên lượng xấu của typ HER2 bắt nguồn từ nguy cơ cao phát triển sớm của chúng [49]. Typ dạng đáy và HER2, nó đại diện cho phần lớn ung thư có ER(-), sẽ được lợi hơn từ sự tiến bộ trong hóa trị. Khác với typ dạng đáy, typ HER2 có thuốc nhắm trúng đích: kháng thể đơn dòng kháng HER2 là trastuzumab. Hiệu quả của trastuzumab khi kết hợp với hóa trị trong ung thư vú di căn và u HER2 tái phát giảm rõ rệt là nền tảng để khẳng định rằng có thể kiểm soát khối u với liệu pháp nhắm trúng đích. Tuy nhiên, không phải tất cả các u có HER2 đều đáp ứng với trastuzumab [12]. Các gen như PTEN và CXCR4 kết hợp với sự kháng trastuzumab, đồng thời cung cấp cơ hội để kết hợp các phác đồ và cải thiện phương pháp này.

1.2.5.3. Ung thư biểu mô ba âm tính và typ dạng đáy

U bộ ba âm tính (typ dạng đáy) chiếm xấp xỉ 16,0 - 22,0% các ung thư vú [48]. Về hình thái, hay gặp 3 typ MBH: dạng đám (50%), ống không đặc biệt (40%), hoặc UTBM bán hủy (10%). Các khối u này cũng có thể biểu hiện các đặc điểm dị sản tế bào hình thoi. Thể dạng đám là thể hình thái kinh điển đối với các u dạng đáy [13]. Các khối u này có nhân đa hình cao, 2-5 nhân chia ở 1 vi trường có độ phóng đại lớn, hoại tử cục bộ và xâm nhập lympho, tương bào giống như UTBM thể tùy [43]. Sự bộc lộ CK5(+) chiếm 73% (11/15) u thể dạng đám, 62% (8/13) thể ống không đặc biệt và 75% (3/4) UTBM bán hủy. Ki67 bộc lộ cao ở các u dạng đám (71,3%), bộc lộ thấp hơn ở typ ống không đặc biệt (58,5%) và thấp nhất ở UTBM bán hủy (27%). Typ này có bờ xâm lấn, hiếm có thành phần nội ống và tăng sinh vi mạch dạng cầu thận [53].

Typ dạng đáy không bộc lộ ER và các gen liên quan, bộc lộ HER2 thấp, bộc lộ mạnh với CK5/6, CK17 và bộc lộ các gen liên quan tới tăng sinh tế bào cao [6, 9]. Sử dụng 5 kháng thể có thể xác định typ này bằng nhuộm HMMD như ER(-), PR(-), HER2(-) và CK5/6 hoặc HER1(+) [9, 10]. Typ này kết hợp

với đột biến BRCA1 [14, 53]. Ribeiro và cs đã chứng minh rằng các tế bào lòng ống bình thường bộc lộ CK5/6, nó hoạt động như tế bào mầm. Các tế bào này trải qua sự biến đổi ác tính tạo nên typ dạng đáy của ung thư vú. Bình thường, BRCA1 có thể điều hòa sự tăng sinh các tế bào này, tuy nhiên, sự điều hòa của BRCA1 thấp có thể kích thích sự bộc lộ p53, dẫn tới một sự phát triển bất thường của các tế bào có CK5/6(+) này. Các khối u này rất ác tính, ĐMH cao và thường có đột biến p53 [49].

Đặc trưng lâm sàng: Bằng phương pháp vi dây, xác định 80-90% các u bộ ba âm tính là typ dạng đáy [8, 14, 49]. Theo Carey và cs, typ u này chiếm tỷ lệ 20% và nó thường gặp ở phụ nữ Mỹ-Phi tiền mãn kinh (39%) hơn so với các phụ nữ Mỹ - Phi sau mãn kinh (14%) hoặc phụ nữ ở mọi lứa tuổi không phải người Mỹ - Phi (16%, $p=0,0001$) [49]. Ở khối u này, tỷ lệ di căn hạch không tương ứng theo kích thước u như ở các typ khác.

Đáp ứng với điều trị: loại u này có tiên lượng xấu [7, 8, 14, 49, 53]. Vẫn không rõ liệu sự tiên lượng xấu này là do thiếu sự lựa chọn điều trị hay là do sự ác tính của chúng [12]. U bộ ba âm tính không nhạy cảm với điều trị nhắm trúng đích thông thường, tuy nhiên, khối u này nhạy cảm cao với hóa trị [52]. Typ bộ ba âm tính nói chung và typ dạng đáy nói riêng có tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn lớn hơn so với typ lòng ống.

1.2.5.4. Typ lòng ống A và B lai HER2

Các u typ lòng ống A và B lai HER2 (LAHH và LBHH) (tương ứng với loại phân tử lòng ống C) chiếm <9% (LAHH: 4,2% và LBHH: 6,7%) các loại ung thư vú. Về hình thái, chúng biệt hóa vừa và ưu thế thể ống, loại không đặc biệt. Tuy nhiên, một số UTBM tiểu thùy đa hình cũng nằm trong nhóm này nếu chúng có HER2+. Các u LAHH bộc lộ ER cao hơn so với LBHH. Một số u LBHH cũng có thể có hình thái biệt hóa tiết rụng đầu [43]. Về các đặc trưng GPB-LS, HMMD, điều trị, tiên lượng, các typ này kết hợp giữa typ lòng ống và HER2. Sự đáp ứng bệnh học hoàn toàn của typ LAHH là 0% và typ LBHH là 8,3%, thấp hơn nhiều so với typ HER2 và typ dạng đáy.

1.2.6. Vai trò của typ phân tử trong điều trị và tiên lượng UTBM tuyến vú

Trong nhiều năm, khoảng 30% các bệnh nhân điều trị thất bại, do đó cần tránh điều trị quá mức hoặc điều trị chưa đủ [38]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, khi ung thư vú được phân typ MBH và đánh giá theo các thông số kinh điển sẽ có một tỷ lệ nhất định các bệnh nhân được điều trị chưa chính xác [2, 5]. Hội nghị ung thư vú Quốc tế lần thứ 12 năm 2011 tại St Gallen, Thụy Sĩ [20] đã đề cập tới phân loại phân tử để đi đến các khuyến nghị về điều trị ung thư vú, như sau: LUMA chỉ cần điều trị nội tiết đơn thuần, trong khi đó typ LUMB có thể kết hợp điều trị nội tiết và hóa chất; typ dạng đáy chỉ điều trị bằng hóa chất và typ HER2 kết hợp giữa điều trị hóa chất và nhắm trúng đích (trastuzumab), đối với typ LAHH và LBHH được điều trị bằng sự kết hợp giữa nội tiết, hóa chất và nhắm trúng đích.

Trong một nghiên cứu lớn, đã chỉ ra rằng các khối u dạng đáy và HER2 nhạy cảm với hóa trị bổ trợ dựa vào anthracycline hơn các typ lòng ống. Hơn 45% khối u dạng đáy đáp ứng hoàn toàn sau 12 tuần điều trị paclitaxel tiếp theo bằng 5-fluorouracil, doxorubicin và cyclophosphamide [10]. Theo nghiên cứu này, các typ dạng đáy và HER2 kết hợp với tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao nhất (cả 2 là 45%) và typ lòng ống có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn (6%). Ở typ giống vú bình thường, không có sự đáp ứng hoàn toàn.

Việc xác định typ phân tử ung thư vú khác nhau cũng liên quan với ý nghĩa tiên lượng khác nhau [54]. Typ lòng ống cho thấy tiên lượng tốt, tuy nhiên, typ lòng ống B có tiên lượng xấu hơn typ lòng ống A vì sự khác nhau trong đáp ứng điều trị [7]. Typ HER2 có sự bộc lộ quá mức HER2 ở các tế bào u cho thấy tiên lượng xấu [7, 41]. Typ bộ ba âm tính rất ác tính, ĐMH cao và có đột biến p53; nhiều nghiên cứu khác nhau đã chứng tỏ sự tiên lượng xấu của loại u này [7, 8, 14, 49, 53]. Trong nghiên cứu của Hanemann và cs typ HER2 và “bộ ba âm tính” có thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm

toàn bộ kém nhất so với typ có thụ thể nội tiết dương tính [55]. Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở typ lòng ống A cao nhất (86%) và thấp nhất ở bệnh nhân typ dạng đáy (60%), typ HER2 có tỷ lệ sống thêm tương tự typ dạng đáy [50].

1.3. HMMD trong phân loại phân tử UTBM tuyến vú

1.3.1. Các dấu ấn HMMD

Các thụ thể estrogen và progesteron

Các thụ thể estrogen và progesteron (ER và PR) là những dấu ấn quan trọng nhất trong ung thư vú. Sử dụng 2 thụ thể này để chia ung thư vú thành 2 nhóm cơ bản: ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính và nhóm thụ thể nội tiết âm tính để quyết định điều trị hỗ trợ cho những bệnh nhân ung thư vú. Hiện nay, phần lớn những ung thư vú đều được điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật, trong đó điều trị nội tiết đóng vai trò quan trọng. 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 (1998) cho thấy bệnh nhân có ER(+) đáp ứng với liệu pháp nội tiết khoảng 70% trong khi đó 85% bệnh nhân có ER(-) không đáp ứng với liệu pháp nội tiết [56]. Tỷ lệ đáp ứng với hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có di căn đạt 50 - 60%, cao hơn tỉ lệ đáp ứng với thuốc kháng nội tiết tố. Tuy nhiên, 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 kéo dài, nên liệu pháp nội tiết rất hữu ích. Ngược lại, thuốc độc tế bào có ích đối với trường hợp có ER(-). Như vậy, ER có vai trò dự đoán đáp ứng với thuốc kháng nội tiết hay với hóa trị [43].

Các nghiên cứu khác nhau đã báo cáo rằng u ER(+) (typ lòng ống) đáp ứng ít với hóa trị truyền thống. Các bệnh nhân có ER(-) (typ dạng đáy, HER2) đáp ứng bệnh học hoàn toàn với hóa trị tân bổ trợ hơn u có ER(+) [51]. Ở ung thư vú, hầu hết các u PR(+) cũng có ER(+). Các u PR(+) đơn thuần gặp < 5% tất cả các ung thư vú. Tỷ lệ này phụ thuộc vào sự cố định cũng như dòng kháng thể PR. Nhìn chung, các bệnh nhân có PR(+) có thời gian sống thêm không bệnh dài hơn các bệnh nhân PR(-) [43].

Gen c-erbB-2 (HER2)

Gen ERBB2 (HER2) về nguồn gốc được gọi là NEU vì đầu tiên nó xuất phát từ dòng tế bào thần kinh/u nguyên bào thần kinh dơi. Nó được đặt tên nó là *HER2* vì chuỗi đầu tiên của nó rất giống với EGFR ở người (*EGFR* hoặc *ERBB* hoặc *ERBB1*). Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng cả *NEU* và *HER2* đều là *ERBB2* và có TLPT 185kD với hoạt động tyrosine kinase. Năm 1987, 2 năm sau phát hiện gen, ý nghĩa lâm sàng của sự khuếch đại gen *HER2* được biết ở ung thư vú [43]. Sản phẩm của gen *HER2* là một loại glycoprotein thuộc màng tế bào trong họ thụ thể của yếu tố phát triển biểu 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 (Epidermal growth factor receptor, thụ thể yếu tố phát triển biểu bì) gồm: bản thân EGFR (*HER1*) và 3 thành viên là *HER2*, *HER3* và *HER4*. Nhiều nghiên cứu cho rằng EGF và thụ thể của EGF được tìm thấy trong mô tuyến vú và có vai trò điều hoà nhiều cơ chế như: phân bào, tồn tại, và biệt hoá cho nhiều loại tế bào tại tuyến vú.

Bên cạnh chức năng là một thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì, *HER2* 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 [57]. Hầu hết, các nghiên cứu về vai trò của *HER2* trong ung thư vú đều dựa vào mức độ bộc lộ của sản phẩm gen *HER2* bằng phương pháp HMMD. Có khoảng 20-30% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập có sự bộc lộ quá mức của *HER2*. Cùng với gen p53, *HER2* được gọi ý là gen có vai trò trong tạo u. Nhiều nghiên cứu đã đánh giá ý nghĩa của xét nghiệm HMMD *HER2*. Không có sự bộc lộ *HER2* trong các biểu mô lành tính hoặc các u biệt hoá cao [58].

Chỉ số tăng sinh nhân - Ki67

Mức độ tăng sinh của tế bào ung thư vú có liên quan trực tiếp với tiến triển và tiên lượng bệnh. Nhiều nghiên cứu đã sử dụng dòng chảy tế bào để xác định pha S hoặc HMMD để nghiên cứu sự bộc lộ sự tăng sinh nhân Ki67 [43].

Các nghiên cứu phân tích đa biến cho thấy chỉ số Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú. Tuy nhiên, điểm giới hạn khác nhau đã được sử dụng để xác định chỉ số tăng sinh cao và các kỹ thuật khác nhau đã được sử dụng để xác định chỉ số Ki67. Do đó, ASCO 2007 đã có hướng dẫn sự đánh giá Ki67 trong ung thư vú.

Một số nghiên cứu hơn 200 ung thư vú được phân loại phân tử theo HMMD cho thấy chỉ số Ki67 trung bình cao nhất ở các khối u bộ ba âm tính và hầu hết các khối u typ này có chỉ số Ki67 >50%. Các khối u HER2 có chỉ số Ki67 cao thứ 2 (Ki67 trung bình là 28%), tiếp theo là các khối u thụ thể nội tiết dương tính (LBHH>LAHH=LUMB>LUMA). Mặc dù chỉ số Ki67 trung bình là thấp ở các khối u thụ thể nội tiết dương tính, song không phải tất cả các khối u này đều có chỉ số Ki67 thấp mà có một phổ rộng Ki67. Sự tăng sinh đa dạng này cùng với sự bộc lộ ER để dự báo tiên lượng và điều trị ung thư vú. Mặc dù, không phải dấu ấn dự báo và tiên lượng mạnh nhất, song chỉ số Ki67 là một yếu tố bổ sung thêm thông tin có thể sử dụng để đưa ra các quyết định lâm sàng [43].

Sản phẩm đột biến gen 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 ở nhân có trọng lượng phân tử 53kD và là yếu tố sao chép đảm nhận nhiều chức năng, đặc biệt là chặn tiến trình phân bào lại. P53 có vai trò ức chế sự tăng sinh tế bào ở pha G1 hoặc tham gia vào quá trình chết tế bào theo chương trình. Đột biến gen p53 rất hay gặp ở nhiều loại ung thư của người, trong đó có khoảng 14-26% các ung thư vú có đột biến gen này [59]. Hầu hết là các đột biến điểm trong đoạn exon 5 đến 9, kết quả là protein này mất chức năng nhưng nó lại trở nên bền vững hơn và gây tích tụ với một nồng độ cao trong nhân tế bào, tạo ra các sản phẩm gọi là protein p53 đột biến (mp53). 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% [60].

Trong ung thư vú, sự đột biến gen p53 thường kết hợp với tiên lượng xấu. Phần lớn ung thư vú có đột biến p53 thuộc typ dạng đáy. Lợi ích lâm sàng của đột biến gen p53 trong ung thư vú chưa được nghiên cứu kỹ. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng đột biến p53 kết hợp với tiên lượng xấu và sự đột biến p53 có vai trò tiên lượng, đặc biệt ở các bệnh nhân ER(+), hạch âm tính [43].

Bcl2

Bcl2 xuất phát từ tên *B-cell lymphoma 2*, vì nó là thành viên thứ 2 của một chuỗi protein ban đầu được mô tả ở sự chuyển đoạn của nhiễm sắc thể, liên quan tới nhiễm sắc thể 14 và 18 ở u lympho thể nang. Bcl2 ở người được mã hóa bởi gen Bcl2 thuộc thành viên gia đình Bcl2 điều hòa protein, nó điều hòa sự chết tế bào (Apoptosis) bằng cách hoặc miễn cảm sự chết tế bào (pro-apoptotic) hoặc ức chế sự chết tế bào (anti-apoptotic) [61]. Bcl2 được coi là một protein kháng sự chết tế bào và do vậy nó được xếp loại như một gen tiền ung thư.

Vai trò trong bệnh sinh: sự tổn hại gen Bcl2 đã được xác định như một nguyên nhân của nhiều bệnh ung thư bao gồm u hắc tố, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, leukemia, ung thư phổi và bệnh tự miễn. Nó cũng là nguyên nhân dẫn tới sự kháng liệu pháp điều trị ung thư. Ung thư xảy ra khi có sự rối loạn cân bằng nội môi giữa sự phát triển tế bào và sự chết tế bào. Sự bộc lộ quá mức các gen kháng sự chết tế bào và bộc lộ thấp các gen tiền apoptosis có thể gây ra giảm sự chết tế bào, đặc trưng của bệnh ung thư.

Vai trò chẩn đoán: Ở các mô bình thường, các kháng thể này sẽ phản ứng với tế bào lympho B ở vùng áo nang cũng như một số tế bào lympho T. Tuy nhiên, ở u lympho nang cũng như nhiều loại ung thư khác số lượng tế bào có Bcl2(+) tăng đáng kể. Ở một số ung thư, sự có hoặc không có Bcl2(+) có thể có ý nghĩa đối với sự tiên lượng hoặc khả năng tái phát của bệnh. Bcl2 kết hợp với các đặc điểm sinh học của khối u, là yếu tiên lượng tốt ở các u thụ

thể nội tiết dương tính, chỉ số tăng sinh nhân thấp, HER2(-) và p53(-). Điều này có thể giải thích tại sao sự bộc lộ Bcl2 có thể kết hợp chặt chẽ với sự tiên lượng tốt hơn của ung thư vú và có vai trò trong phân loại typ lòng ống [62].

Các cytokeratin

Các cytokeratin là các protein keratin chứa tơ trung gian được thấy ở bộ xương tế bào trong bào tương của tế bào biểu mô. Có 2 loại cytokeratin: cytokeratin ưa acid typ I và cytokeratin ưa kiềm hoặc trung tính typ II.

- Các cytokeratin ưa kiềm hoặc trung tính typ II bao gồm: CK1, CK2, CK3, CK4, CK5, CK6, CK7 và CK8.

- Các cytokeratin ưa acid gồm có: CK9, CK10, CK12, CK13, CK14, CK16, CK17, CK18, CK19 và CK20.

Ống tuyến vú bình thường có ít nhất 3 loại tế bào biểu mô: tế bào lòng ống (tế bào tuyến bộc lộ CK7/8/18/19), tế bào đáy/cơ biểu mô (bộc lộ CK14, 17, SMA) và các tế bào mầm (CK5/6+). Cùng với 2 quần thể tế bào trung gian với sự bộc lộ kép hoặc bộc lộ với các dấu ấn tế bào lòng ống và tế bào mầm (CK5/6, CK8, CK18) hoặc dấu ấn tế bào mầm và tế bào đáy (CK5/6, CK14, CK17) [43]. Hơn nữa, sự bộc lộ CK5 và/hoặc CK17 dường như cùng liên quan với hậu quả lâm sàng xấu ở một nhóm UTBM vú xâm nhập [63].

- Các CK đáy

UTBM dạng đáy đặc trưng bởi bộ ba âm tính và bộc lộ các CK typ đáy (CK5/6, CK14, CK17), EGFR, vimentin và p53. Thông thường, các CK typ đáy và EGFR được sử dụng để xác định typ đáy ở các u bộ ba âm tính [43]. Trong ung thư vú có bộc lộ các CK đáy thường biểu hiện tiên lượng xấu [64].

+ CK5/6

CK5/6 (CK5 và CK6) là những chuỗi polypeptid cơ bản (loại II) với TLPT lần lượt là 58 kDa và 56 kDa. CK5 bộc lộ ở các tế bào cơ biểu mô cũng có thể được sử dụng để xác định ung thư vú và tuyến tiền liệt. CK5/6 có độ nhạy rất cao và đặc biệt để phát hiện sự biệt hoá vảy trong UTBM kém biệt hoá. Những tế bào cơ biểu mô của vú, tế bào biểu mô tuyến và tế bào đáy của tuyến tiền liệt

cũng bộc lộ với CK5/6 [43]. CK5/6 bắt màu bào tương tế bào và đậm hơn ở vùng quanh nhân. Người ta sử dụng chỉ số cường độ (0-3 điểm) và tỷ lệ bắt màu (0-3 điểm) để đánh giá sự nhuộm màu. Kết quả được cho là dương tính khi tổng điểm > 0 [65].

+ **CK17**

CK17 thuộc typ I là một protein ở người được mã hóa bởi gen KRT17, có trọng lượng 46 kD. Nó được phát hiện ở mầm móng, nang lông, tuyến bã và các tuyến phụ thuộc da. Ở tổ chức bình thường CK17 bộc lộ ở các tế bào đáy của lớp biểu mô phức hợp, ví dụ tế bào đáy của biểu mô giả tầng ở khí quản, thanh quản, phế quản, các tế bào cơ biểu mô của tuyến nước bọt, tuyến mồ hôi. Ở tổ chức u, CK17 bộc lộ ở UTBM tế bào vảy của phổi, cổ tử cung và khoang miệng [66].

- **CK18**

CK18 là thuộc typ I có trọng lượng phân tử 45 kDa, có 430 acid amin. Giống như CK8, nó phổ biến phát hiện các sản phẩm của gen cơ trung gian. Chúng bộc lộ ở biểu mô đơn. CK18 bộc lộ phần lớn các biểu mô đơn bao gồm các biểu mô tuyến và biểu mô ống. Trái lại CK18 không bộc lộ với các tế bào u không biểu mô như u thần kinh đệm, u hắc tố và ung thư xương. CK18 bộc lộ các tế bào nội mô ở các u nội mô huyết quản dạng biểu mô [67].

EGFR (HER1)

Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR, HER-1, c-erbB-1) là một trong 4 thụ thể yếu tố phát triển xuyên màng, chúng giống nhau về cấu trúc và chức năng. Sử dụng tiêu chuẩn giống như đánh giá sự bộc lộ HER2 bằng HMMD, sự bộc lộ quá mức EGFR trong UTBM tuyến vú chiếm dưới 10% tất cả các khối u. Sự kết hợp chặt chẽ giữa EGFR-số lượng bản sao gen tăng với sự bộc lộ HMMD 3+. Các khối u vú bộc lộ và bộc lộ quá mức với EGFR thường âm tính với thụ thể nội tiết. Sự bộc lộ EGFR hay gặp ở typ dạng đáy trong phân loại phân tử ung thư vú; do đó, nên sử dụng EGFR cùng với CK5/6 để xác định UTBM vú typ dạng đáy [43]. Có thể có mối liên hệ giữa sự bộc lộ EGFR

với ĐMH cao hoặc xâm nhập hạch lympho. Nhìn chung, EGFR được coi là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú, nhưng cho tới nay vẫn chưa có mối liên hệ xác định nào giữa sự bộc lộ EGFR với thời gian sống thêm được chứng minh [68].

P63

P63 là một protein liên quan với sự chuyển dạng 63, được mã hóa bởi gen TP63. TP63 là gen p63 được phát hiện sau gen p53 20 năm và cùng với p73 tạo thành gia đình gen p53 dựa vào sự giống nhau về cấu trúc của chúng.

Đặc hiệu tổ chức: p63 bộc lộ rộng rãi, đáng chú ý nhất ở tim, thận, rau thai, tuyến tiền liệt, cơ vân, tinh hoàn và tuyến ức. Đồng phân 10 bộc lộ chủ yếu ở UTBM biểu mô vảy của da, nhưng không bộc lộ ở mô da bình thường.

Giá trị chẩn đoán: p63 bộc lộ ở nhân tế bào, có ích cho chẩn đoán UTBM vảy vùng đầu cổ, phân biệt UTBM tuyến tiền liệt với tổ chức tuyến tiền liệt lành tính: các tế bào đáy ở mô lành có p63(+), trong khi đó UTBM tuyến tiền liệt âm tính với p63. P63 cũng giúp ích phân biệt UTBM vảy kém biệt hóa (p63+) với UTBM tế bào nhỏ hoặc UTBM tuyến (p63-).

D2-40

D2-40 là kháng thể đơn dòng kháng trực tiếp kháng nguyên M2A, hiện diện trên bề mặt vỏ glycoprotein liên quan với các tế bào mầm tân sản và tế bào sinh dục bào thai. D2-40 được mô tả đầu tiên bởi Marks và cs (1999); được chứng minh là phản ứng miễn dịch lựa chọn cho nội mô bạch mạch vào năm 2002 bởi Kahn và cs [69]. Kể từ đó, mục đích lâm sàng chính của D2-40 là xác định sự xâm nhập bạch mạch của các tế bào u nguyên phát và sử dụng như một dấu ấn nhận biết bạch mạch một cách chắc chắn.

Kahn và cs (2002) nhận thấy trong ung thư vú xâm nhập, hạch nách âm tính, tỷ lệ phát hiện xâm nhập bạch mạch bằng nhuộm H-E là 24% trong khi nhuộm kháng thể D2-40 thì tỷ lệ này tăng lên 44%; tỷ lệ này trong trường hợp hạch dương tính là 88%. Tác giả cũng nhận định rằng nhuộm H-E có tỷ lệ âm tính giả là 18% và dương tính giả là 4% [69]. Nghiên cứu của Yonemura và

cs (2006) cũng cho kết quả D2-40 nhuộm đặc hiệu với bạch mạch mà không nhuộm huyết quản. Tỷ lệ dương tính của xâm nhập bạch mạch trên tiêu bản nhuộm H-E là 27% trong khi trên tiêu bản nhuộm D2-40 là 44%. Tỷ lệ âm tính giả và dương tính giả khi chẩn đoán xâm nhập bạch mạch trên nhuộm H-E lần lượt là 21,8% và 5,1%. Độ nhạy trong việc dự đoán di căn hạch lympho thông qua tình trạng xâm nhập bạch mạch tại u nguyên phát bằng nhuộm D2-40 là 89%, cao hơn so với nhuộm H-E thường quy (41%) [70].

1.3.2. Ứng dụng HMMD trong phân typ phân tử UTBM tuyến vú

Trong chiến lược nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú, 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 hỗ 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: thụ thể nội tiết, HER2, Ki67, p53. Ngoài ra cùng với thụ thể nội tiết, HER2, một số dấu ấn quan trọng khác được sử dụng để phân typ phân tử ung thư biểu mô tuyến vú.

Phân typ phân tử có thể được thực hiện bằng sự phân tích gen kết hợp với kết quả HMMD, dựa vào sự bộc lộ thụ thể nội tiết (ER và PR), HER2, EGFR, cytokeratin, p63 và Bcl2. Mặc dù độ nhạy kém hơn, HMMD có thể là một sự thay thế phân tích gen có ích. Nhóm dấu ấn HMMD để phân typ phân tử ung thư vú đã được phê chuẩn tại đại học Columbia vương quốc Anh, trong một nghiên cứu được thực hiện trên 939 bệnh nhân [71].

Typ lòng ống

UTBM lòng ống đặc trưng bởi sự bộc lộ ER, PR, Bcl-2 và CK8/18 và chỉ số Ki67 thấp. Một dấu ấn bổ sung là GATA3, bộc lộ ở typ lòng ống, với mức cao hơn chủ yếu ở typ lòng ống A, nó cho thấy một sự tiên lượng tốt hơn. Sự xác định UTBM typ lòng ống không phụ thuộc vào sự bộc lộ CK5/6 và EGFR, nhưng sự bộc lộ các dấu ấn này có thể gặp ở một số trường hợp [71]. Typ lòng ống A được đặc trưng bởi sự bộc lộ ER cao [8].

Typ lòng ống lai HER2 (LAHH và LBHH)

Mức độ bộc lộ ER ở các u LAHH thường cao hơn so với u LBHH [43]. Kiểu hình miễn dịch của typ phân tử này tương tự như typ lòng ống nói chung và typ HER2.

Typ HER2

Typ HER2 biểu hiện HER2(+) và thụ thể nội tiết âm tính. Một số trường hợp với typ HER2 cũng có thể bộc lộ EGFR. HER2(3+) là bộc lộ quá mức, các trường hợp HER2(2+) cần sử dụng FISH để đánh giá sự khuếch đại gen HER2.

Typ dạng đáy

Typ dạng đáy đặc trưng bởi sự không bộc lộ ER, PR, HER2 và bộc lộ với CK5/6 và/hoặc EGFR [10]. Chỉ số Ki-67 bộc lộ cao. UTBM dạng đáy có các đặc điểm dị sản bộc lộ với EGFR, CK5/6, CK14, CK17 và p63 ở phần lớn các trường hợp [72]. Dường như kiểu hình miễn dịch phổ biến nhất của typ dạng đáy là ER(-), PR(-), HER2(-), vimentin(+), EGFR(+), CK5(+) và CK8/18(+). Trong các dấu ấn này vimentin và CK5 dương tính mạnh là các dấu ấn đặc hiệu nhất cho typ dạng đáy [72].

1.4. Phương pháp lai tại chỗ gắn huỳnh quang (FISH)

1.4.1. Nguyên tắc của kỹ thuật FISH

FISH là kỹ thuật trung gian giữa di truyền tế bào và di truyền phân tử. FISH sử dụng một đoạn dò đặc hiệu gắn tín hiệu huỳnh quang, để phát hiện sự có mặt hoặc vắng mặt của một đoạn gen nào đó trên nhiễm sắc thể. Các đoạn dò DNA có đánh dấu huỳnh quang được lai gắn lên các vị trí tương ứng trên nhiễm sắc thể muốn tìm hiểu. Sau lai, sản phẩm được khảo sát dưới kính hiển vi huỳnh quang để tìm tín hiệu của các đoạn dò được lai. Các mẫu được gắn lên lam kính, các đầu dò oligonucleotide gắn huỳnh quang được lai với mẫu. Các đầu dò thừa được rửa sạch và sử dụng kính hiển vi huỳnh quang để đánh giá vị trí của các tế bào được lai.

1.4.2. Sự tương đồng giữa 2 phương pháp HMMD và FISH

Tình trạng HER2 ở mức độ DNA sử dụng FISH và protein bằng HMMD là hai phương pháp tiếp cận và khả thi nhất được sử dụng trong chẩn đoán lâm sàng và bộ kit hoặc các kháng thể được chấp thuận bởi FDA (US Food and Drug Administration). Sử dụng phương pháp FISH để đánh giá sự khuếch đại gen HER2 trong ung thư vú, nhất là ở trường hợp có HMMD không rõ ràng - HER2(2+), với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Các nghiên cứu báo cáo rằng kết quả FISH dương tính là 91,7%; 23,2%; 7,4% và 4,1% tương ứng với HMMD chẩn đoán là 3+; 2+; 1+ và 0 [73].

1.5. Một số đặc điểm GPB-LS ung thư vú

1.5.1. Tuổi bệnh nhân và tình trạng kinh nguyệt

Ảnh hưởng của tuổi và tình trạng mãn kinh tại thời điểm chẩn đoán với tiên lượng ung thư vú đã được nghiên cứu rộng rãi. Một số nghiên cứu cho thấy bệnh nhân trẻ thường có kết quả điều trị xấu hơn so với bệnh nhân cao tuổi, trong khi đó có một số báo cáo cho rằng kết quả điều trị không liên quan đến tuổi. Điều này cũng có thể là do sự khác biệt trong cách phân tích kết quả giữa các nhóm tuổi trong nghiên cứu [2, 10].

Một số nghiên cứu thấy rằng bệnh nhân dưới 35 tuổi có tiên lượng xấu hơn so với bệnh nhân cao tuổi. Những bệnh nhân tuổi dưới 30 hay gặp tỷ lệ di căn hạch cao, kích thước u lớn, thụ thể nội tiết âm tính, nhân chia pha S, bất thường p53. Carey và cs (2006) thấy rằng bệnh nhân typ dạng đáy hay gặp ở phụ nữ Mỹ-Phi, tiền mãn kinh [10].

Những nghiên cứu này cho rằng ung thư vú trên bệnh nhân trẻ có sự khác biệt về mặt sinh học so với bệnh nhân tuổi cao. Ở những bệnh nhân cao tuổi, nồng độ estrogen trong huyết tương thấp nhưng lại tập trung cao trong khối u và như vậy sẽ đáp ứng tốt với điều trị nội tiết; những tác dụng phụ của hoá chất cũng ít hơn so với ở người trẻ.

1.5.2. Giai đoạn ung thư vú

Ung thư vú được chia làm 4 giai đoạn dựa trên phạm vi giải phẫu của tổn thương. Giai đoạn của ung thư vú là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỷ lệ sống thêm và phương pháp điều trị. Giai đoạn u có thể đánh giá trước và sau mổ. Giai đoạn trước mổ còn gọi là giai đoạn lâm sàng giúp lập kế hoạch điều trị bước đầu. Giai đoạn sau phẫu thuật còn gọi là giai đoạn giải phẫu bệnh cung cấp thêm những thông tin chính xác hơn dựa trên bệnh phẩm sau mổ giúp cho điều trị hỗ trợ tiếp theo.

Phân chia giai đoạn TNM của AJCC ấn bản lần thứ 7 năm 2010 và WHO-2012, giai đoạn TNM trước và sau phẫu thuật chỉ khác nhau về sự đánh giá mức độ di căn hạch và ung thư vú được xếp giai đoạn như sau [4, 74]:

Giai đoạn	T	N	M	Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N ₀	M ₀	IIIA	T ₀ T ₁ T ₂ T ₃	N ₂	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀	IIIB	T ₄	N _{0,1,2}	M ₀
IB	T ₀ T ₁	N1mi	M ₀	IIIC	Bất kỳ T	N ₃	M ₀
IIA	T ₀ T ₁ T ₂	N ₁	M ₀	IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₁

Dựa vào kết quả xếp giai đoạn ung thư vú, các bác sĩ lâm sàng mới có thể xác định các biện pháp điều trị thích hợp và đưa ra một phác đồ điều trị hỗ trợ chuẩn mực hơn nhằm giảm các biến chứng và nâng cao tỷ lệ sống thêm cho người bệnh.

1.5.3. Vị trí u

Một số nghiên cứu cho thấy vị trí u liên quan đến tiên lượng ung thư vú. Mức độ di căn hạch nách khác nhau phụ thuộc vào vị trí giải phẫu của u. Có nhiều nghiên cứu cho thấy vị trí u gặp ở 1/4 trên ngoài chiếm tỷ lệ cao nhất,

khoảng 39% do vị trí này có mật độ tuyến vú cao hơn. Tuy nhiên, theo một nhóm nghiên cứu tại Nhật Bản, ung thư vú gặp ở 1/4 dưới trong và ngoài có tiên lượng xấu hơn so với vị trí khác và có tỷ lệ di căn hạch nách cao hơn các vị trí khác. Từ năm 1982 đến 1985, Kamakura và Akazawa (1996) đã nghiên cứu 914 bệnh nhân thấy 149 bệnh nhân chết có u ở 1/4 dưới trong. Tỷ lệ tái phát cao hơn các vị trí khác có thể do các tế bào u còn sót lại hoặc tiềm tàng tại đó hoặc cũng có thể ở vị trí này u có khả năng xâm lấn cơ ngực nhanh hơn [75].

1.5.4. Mức độ nguy cơ

Các yếu tố tiên lượng quan trọng cho bệnh nhân ung thư vú là có hay không có di căn hạch nách. Hơn nữa, có một mối liên quan trực tiếp giữa số lượng hạch bị di căn và nguy cơ tái phát xa, vì vậy bệnh nhân chưa di căn hạch là những bệnh nhân bị bệnh có nguy cơ thấp [76]. Tuy nhiên, hội nghị đồng thuận St Gallen, Thụy Sĩ-2005 bổ sung nhóm có nguy cơ trung gian, vì bệnh nhân có di căn hạch nách nhưng không có đặc điểm nguy cơ cao nào khác sẽ được xếp vào nhóm bệnh có nguy cơ cao [77]. Các yếu tố tiên lượng khác cũng được chấp nhận: bộc lộ quá mức HER2, ĐMH, kích thước u, xâm nhập mạch quanh u và tuổi của bệnh nhân. Kết hợp các yếu tố này có thể chia bệnh nhân ung thư vú trong ba loại nguy cơ: thấp, trung và cao. Theo sự phân nhóm này có thể lựa chọn đúng chiến lược điều trị cho bệnh nhân.

Nguy cơ thấp	Nguy cơ trung bình	Nguy cơ cao
*Hạch âm tính và tất cả các đặc trưng sau: - Kích thước ≤ 2 cm - ĐMH 1 - Không xâm nhập mạch - HER2(-) - Tuổi ≥ 35	*Hạch âm tính và ít nhất có một trong các đặc trưng sau: - Kích thước > 2 cm - ĐMH 2-3 - Xâm nhập mạch - HER2(+) - Tuổi < 35 *Di căn hạch (1-3) và HER2(+)	*Di căn hạch (1-3) và HER2(-) *Di căn hạch (≥ 4)

1.5.5. Kích thước u

Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất. Cùng với tình trạng hạch, kích thước u được sử dụng để đánh giá giai đoạn bệnh và chỉ số tiên lượng Nottingham. Mối liên quan giữa kích thước u và di căn hạch đã được nhiều tác giả đề cập đến. Silverstain và cs (1994) thấy trong số 96 bệnh nhân, u đường kính < 0,5 cm, chỉ có 3% có di căn hạch nách, trong khi đó những u > 5 cm có tỷ lệ di căn hạch là 60% [78].

Đánh giá mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân cũng được Rosen và CS (1993) nghiên cứu và cho thấy bệnh nhân ung thư biểu mô ống xâm nhập hoặc tiểu thùy xâm nhập, hạch nách âm tính, kích thước u < 1 cm thì tỷ lệ sống thêm có tái phát sau 10 năm và 20 năm là 91% và 87%, trong khi đó với các u > 1 cm tỷ lệ này giảm xuống còn 73% và 68% [79]. Kích thước u tăng có lẽ làm tăng quá trình hoại tử, tăng hệ thống huyết quản và bạch mạch làm tăng nguy cơ di căn.

1.5.6. Tình trạng hạch

1.5.6.1. Hạch nách

Tình trạng hạch nách được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và thời gian sống thêm. Hạch nách có vai trò quan trọng trong các trường hợp ung thư vú xâm nhập được điều trị bằng phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ. Tỷ lệ sống thêm, tái phát, thời gian tái phát, thất bại trong điều trị đều liên quan với số lượng hạch di căn.

Hạch Rotter là một nhóm nhỏ của hạch nách và chỉ di căn 0,5% trong các trường hợp hạch nách âm tính và 8,2% hạch nách dương tính.

1.5.6.2. Hạch vú trong

Các ung thư ở trung tâm và trên trong thường di căn hạch vú trong hơn các hạch vị trí khác. Hạch vú trong ít được đánh giá nhưng di căn vào hạch này đứng thứ hai sau di căn hạch nách và ý nghĩa tiên lượng của nó cũng giống hạch nách. Hầu hết bệnh nhân có di căn hạch vú trong cũng di căn hạch nách.

1.5.6.3. Hạch “cửa”

Hạch cửa là chặng đầu tiên ngăn cản hoặc làm hạn chế các tế bào ung thư lan vào các chặng hạch tiếp theo của hạch nách. Nếu chặng hạch đầu tiên không tìm thấy di căn thì hầu hết các chặng hạch phía sau cũng không có di căn và như vậy cũng không cần phải vét toàn bộ hạch nách, điều này có ý nghĩa quan trọng trong điều trị bệnh nhân. Việc sinh thiết hạch cửa sẽ ngày càng được mở rộng thì số lượng bệnh nhân cần vét hạch nách toàn bộ sẽ ngày càng giảm. Việc hạn chế vét hạch nách trong quá trình phẫu thuật sẽ giảm được các biến chứng lâu dài sau mổ như phù bạch mạch, hạn chế vận động và cảm giác của cánh tay bên phẫu thuật, góp phần nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

1.5.6.4. Hạch thượng đòn

Di căn hạch thượng đòn có tiên lượng rất xấu, biểu hiện bệnh đã lan tràn. Ở giai đoạn muộn, tỷ lệ sống thêm 5 năm hiếm khi vượt quá 18%.

1.5.7. Typ MBH và nhóm MBH

Trong nhiều thập kỷ qua, đã có nhiều tác giả nghiên cứu phân loại MBH ung thư tuyến vú nhằm chẩn đoán chính xác về hình thái học của khối u, cung cấp thông tin quan trọng cho điều trị và tiên lượng. Để có được một hệ thống phân loại hoàn chỉnh, dễ áp dụng, có ý nghĩa trong thực tế, các nhà bệnh học đã phải bỏ ra rất nhiều công sức trong nhiều năm nghiên cứu hình thái học khối u. Từ khi phân loại MBH của Tổ chức Y tế Thế giới được đề xuất năm 1968 đến nay, hệ thống phân loại của UTBM tuyến vú luôn được sửa đổi và bổ sung; điều đó nói lên tính chất phức tạp cả về hình thái của tổn thương và diễn biến LS của bệnh. Mới đây, năm 2012, WHO [4] đã công bố bảng phân loại MBH ung thư vú mới nhất với một số sửa đổi bổ sung quan trọng.

U BIỂU MÔ**Ung thư biểu mô xâm nhập**

Ung thư biểu mô xâm nhập loại không đặc biệt (NST)	8500/3
UTBM đa dạng	8022/3
UTBM với tế bào đệm khổng lồ dạng huỷ cốt bào	8035/3
UTBM với hình ảnh ung thư biểu mô màng đệm	
UTBM với hình ảnh nhiễm melanin	
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	8520/3
UTBM tiểu thùy kinh điển	
UTBM tiểu thùy đặc	
UTBM tiểu thùy nang	
UTBM tiểu thùy đa hình	
UTBM ống-tiểu thùy	
UTBM tiểu thùy hỗn hợp	
Ung thư biểu mô ống nhỏ	8211/3
Ung thư biểu mô dạng mắt sàng xâm nhập	8201/3
Ung thư biểu mô nhầy	8480/3
Ung thư biểu mô với các đặc điểm tủy	
UTBM tủy	8510/3
UTBM tủy không điển hình	8201/3
UTBM typ không đặc biệt với các đặc điểm tủy	8500/3
Ung thư biểu mô với sự biệt hóa tiết rụng đầu	
Ung thư biểu mô với sự biệt hóa tế bào nhẵn	
Ung thư biểu mô vi nhú xâm nhập	8507/3
Ung thư biểu mô dị sản typ không đặc biệt	8575/3
UTBM tuyến vảy độ thấp	8570/3
UTBM dị sản dạng u xơ	8572/3
UTBM tế bào vảy	8070/3
UTBM tế bào hình thoi	8032/3
UTBM dị sản với sự biệt hóa trung mô	
Biệt hóa dạng sụn	8571/3
Biệt hóa dạng xương	8571/3
Các loại biệt hóa trung mô khác	8575/3
UTBM dị sản hỗn hợp	8575/3
UTBM cơ biểu mô	8982/3

Dựa vào typ MBH, ung thư vú được xếp vào 1 trong 4 nhóm theo mức độ ác tính dựa theo tiêu chuẩn của Carey và cs với sửa đổi của Spitale [2, 10]:

- Nhóm A: gồm các typ thần kinh nội tiết, bán hủy, NST, nhú nội ống có xâm nhập, thể tủy, thể viêm, bệnh Paget, thể nhày, ống hoặc mặt sàng.
- Nhóm B: Typ có dị sản tế bào hình thoi, thể dị sản.
- Nhóm C: typ tiểu thùy xâm nhập
- Nhóm D: typ thùy và ống hỗn hợp.

Theo nghiên cứu của Spitale và cs (2009), các tác giả nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm MBH với typ phân tử ($p < 0,0001$) [2].

1.5.8. Độ mô học

Độ mô học (ĐMH) là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng mặc dù nó không được sử dụng như một thông số để đánh giá giai đoạn ung thư. Năm 1957, Bloom và Richardson đã sử dụng chia điểm các thông số: dựa vào sự hình thành ống nhỏ, sự đa hình thái của nhân và hoạt động nhân chia để phân ĐMH [80]. Năm 1993, Elston và CS đã đề xuất một phương pháp chia độ được cải biên từ cách chia độ của Bloom và Richardson. Phương pháp của họ chú trọng đến việc chuẩn bị mô, cố định bệnh phẩm và độ dày của tiêu bản phải thích hợp. Hệ thống chia độ của họ chỉ áp dụng cho ung thư biểu mô ống xâm nhập và các loại đặc biệt của ung thư vú xâm nhập như thể nhày, thể tủy.

Theo phương pháp của Elston, đối với sự hình thành ống nhỏ, sự đa hình thái của nhân dựa vào kích thước và hình dạng của nhân và tỷ lệ nhân chia phải đánh giá những vùng ngoại vi hoặc những vùng hoạt động nhân chia nhiều nhất và ít nhất 10 vi trường ở vật kính 40 [81].

Qua cách đánh giá ĐMH và kết quả nghiên cứu của các tác giả, chúng ta thấy ĐMH có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng bệnh. Đây có thể coi là một yếu tố tiên lượng độc lập. Dựa trên ĐMH, các nhà ung thư học còn đưa ra một phác đồ điều trị hỗ trợ chuẩn mực hơn nhằm giảm các biến chứng và nâng cao tỷ lệ sống thêm cho người bệnh. Ngày nay, xếp ĐMH là một công việc thường quy trong chẩn đoán MBH ung thư vú.

1.5.9. Chỉ số tiên lượng Nottingham

Dựa vào kích thước u, tình trạng hạch và độ mô học là những yếu tố quan trọng nhất, nhóm nghiên cứu ở Nottingham đã đưa ra một công thức: $NPI = 0,2 \times \text{kích thước u (cm)} + \text{giai đoạn hạch (I, II, III)} + \text{độ mô học (I, II, III)}$ [82]. Chỉ số này càng thấp thì tiên lượng càng tốt. Chỉ số này đánh giá tiên lượng một cách chính xác 86% các ung thư vú và có thể chia thành các nhóm tiên lượng xấu, trung bình hoặc tiên lượng tốt.

1.5.10. Xâm nhập tế bào lympho

Sự xâm nhập lympho vào tổ chức ung thư vú được đánh giá bởi hệ thống chia điểm của Black và cs [83]. Theo sự đánh giá này, 0 điểm tương ứng với không có xâm nhập lympho bào, từ 1 tới 4 điểm biểu hiện mức độ xâm nhập lympho tăng dần từ có rải rác một số tế bào lympho (1 điểm) đến xâm nhập nhiều lympho tạo thành nang (4 điểm). Sự xâm nhập lympho được chia thành 2 loại: tế bào lympho rải rác quanh mô u gọi là lympho kết hợp u (TALs), trái lại khi tế bào lympho sắp xếp thành ổ gọi là lympho xâm nhập u (TILs). Trong hệ thống chia điểm của Black lympho kết hợp u và lympho xâm nhập u không được định nghĩa rõ ràng. Demaria đã sử dụng hệ thống của Black [84]. Thứ nhất, mức độ xâm nhập lympho bào được xếp thành các nhóm: không có xâm nhập lympho bào (0 điểm), xâm nhập tối thiểu (1 điểm), xâm nhập trung bình (2 và 3 điểm), xâm nhập nổi bật (4 điểm). Thứ hai, sự có mặt lympho xâm nhập u được đánh giá ít nhất 10 vi trường có độ phóng đại lớn (400).

1.5.11. Xâm nhập mạch máu, bạch mạch

Xâm nhập huyết quản, bạch mạch là một tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá tái phát sớm và di căn xa. Tuy nhiên, việc xác định sự có mặt của tế bào u trong mạch không phải lúc nào cũng dễ nhận biết trên tiêu bản nhuộm H-E, đôi khi người ta phải nhuộm sợi chun hoặc nhuộm HMMD với yếu tố VIII, CD31, CD34 (mạch máu) hoặc D2-40 (bạch huyết) mới có thể xác định được đúng là lòng mạch máu hoặc bạch mạch chứ không phải do mô đệm tách ra.

1.5.12. Hoại tử u

Hoại tử u cũng có thể được coi là một yếu tố tiên lượng. Theo nhiều nhóm nghiên cứu, hoại tử u liên quan có ý nghĩa với sự tăng nhanh kích thước u và ĐMH cao. Sự có mặt của hoại tử u liên quan đến tỷ lệ sống thêm trong cả hai nhóm hạch nách dương tính và âm tính. Tuy nhiên nếu chỉ xét riêng yếu tố hoại tử u thì không có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh mà phải kết hợp với các yếu tố khác mới có ý nghĩa liên quan đến thời gian sống thêm và tái phát. Hoại tử u được xác định là sự có mặt hoại tử hợp lưu giữa vùng ung thư trong ống và vùng ung thư xâm nhập với kích thước bất kỳ, có thể phân biệt được ở độ phóng đại trung bình [85].

1.5.13. Thành phần ung thư tại chỗ

Thành phần ung thư tại chỗ là sự biểu hiện của mô u còn giới hạn trong lòng ống và các tế bào cơ biểu mô vẫn còn thấy rõ trên tiêu bản nhuộm H-E hoặc nhuộm HMMD với các CK đáy hoặc p63. Sự có mặt của thành phần tại chỗ được coi là yếu tố tiên lượng thuận lợi. Có sự khác biệt về tiên lượng giữa có hay không có thành phần ung thư tại chỗ ở khối ung thư vú xâm nhập [79].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm mẫu bệnh phẩm kèm theo hồ sơ bệnh án của 495 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập được điều trị phẫu thuật cắt vú tại Bệnh viện K từ 01/2012 đến tháng 06/2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các trường hợp được chọn vào nghiên cứu phải có các tiêu chuẩn sau:

- Có ghi nhận đầy đủ các dữ kiện: họ tên, tuổi, ngày vào viện, kinh nguyệt, vị trí khối u, chẩn đoán lâm sàng và giai đoạn lâm sàng.
- Được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch.
- Khối u vú nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ cắt u.
- Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.
- Có khối nền đủ tiêu chuẩn để nhuộm HMMD.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp sau sẽ bị loại khỏi nghiên cứu:

- Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên.
- Ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ.
- Ung thư vú tái phát hoặc ung thư cơ quan khác di căn tới vú.
- Ung thư vú ở nam giới.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi áp dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu mô tả định tính như sau:

$$\text{- Cỡ mẫu nghiên cứu } n = z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

+ n: Số lượng đối tượng tối thiểu cần phải nghiên cứu

+ α : mức ý nghĩa thống kê (chúng tôi chọn 0,05)

+ Z: hệ số giới độ hạn tin cậy ($Z = 1,96$ tương ứng $\alpha = 0,05$)

+ e: sai số tuyệt đối cho phép (chúng tôi chọn $e = 0,05$)

(tức là mức chênh giữa mẫu nghiên cứu và quần thể)

+ P: tỉ lệ typ lòng ống A theo Bhargava là 30,7% (0,307) [43].

Thay vào công thức trên ta có: $n = 325,7$. Như vậy, số đối tượng nghiên cứu tối thiểu phải là 326 trường hợp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập từ tháng 1/2012 - 6/2014 được 495 trường hợp đủ tiêu chuẩn lựa chọn để đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Nghiên cứu về mô bệnh học

2.2.3.1. Kỹ thuật mô học

- Đánh giá khối u và kích thước u: các bệnh phẩm ung thư vú được phẫu tích đo đường kính lớn nhất của u để tính NPI và xác định giá trị T. Mỗi khối u lấy từ 2-3 mảnh, dày 2-3mm, diện tích 1-2 cm².

- Đánh giá tình trạng hạch: hạch nách được phẫu tích, đếm số lượng.

Tất cả các mẫu mô được lấy với thời gian thiếu máu ngắn nhất (<30 phút sau khi cắt khỏi cơ thể) và được cố định trong formol trung tính. Như vậy chất lượng mẫu mô được đảm bảo tối đa. Sau đó các bệnh phẩm được chuyển, đúc trong paraffin, cắt và nhuộm tiêu bản theo phương pháp Hematoxylin-Eosin (H-E) thường qui.

2.2.3.2. Phân loại MBH

Các tiêu bản nhuộm H-E được phân typ MBH theo bảng phân loại của WHO-2012 [4].

U BIỂU MÔ	
Ung thư biểu mô xâm nhập	
Ung thư biểu mô xâm nhập loại không đặc biệt (NST)	8500/3
UTBM đa dạng	8022/3
UTBM với tế bào đệm khổng lồ dạng huỷ cốt bào	8035/3
UTBM với hình ảnh ung thư biểu mô màng đệm	
UTBM với hình ảnh nhiễm melanin	
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	8520/3
UTBM tiểu thùy kính hiển	
UTBM tiểu thùy đặc	
UTBM tiểu thùy nang	
UTBM tiểu thùy đa hình	
UTBM ống-tiểu thùy	
UTBM tiểu thùy hỗn hợp	
Ung thư biểu mô ống nhỏ	8211/3
Ung thư biểu mô dạng mắt sàng xâm nhập	8201/3
Ung thư biểu mô nhầy	8480/3
Ung thư biểu mô với các đặc điểm tủy	
UTBM tủy	8510/3
UTBM tủy không điển hình	8201/3
UTBM typ không đặc biệt với các đặc điểm tủy	8500/3
Ung thư biểu mô với sự biệt hóa tiết rụng đầu	
Ung thư biểu mô với sự biệt hóa tế bào nhân	
Ung thư biểu mô vi nhú xâm nhập	8507/3
Ung thư biểu mô dị sản typ không đặc biệt	8575/3
UTBM tuyến vảy độ thấp	8570/3
UTBM dị sản dạng u xơ	8572/3
UTBM tế bào vảy	8070/3
UTBM tế bào hình thoi	8032/3
UTBM dị sản với sự biệt hóa trung mô	
Biệt hóa dạng sụn	8571/3
Biệt hóa dạng xương	8571/3
Các loại biệt hóa trung mô khác	8575/3
UTBM dị sản hỗn hợp	8575/3
UTBM cơ biểu mô	8982/3

Dựa vào typ MBH, ung thư vú được xếp vào 1 trong 4 nhóm theo Carey và cs với một số cải biên của Spitale [2, 10]:

- Nhóm A: gồm các typ thần kinh nội tiết, bán hủy, NST, nhú nội ống có xâm nhập, thể tủy, thể viêm, bệnh Paget, thể nhày, ống hoặc mặt sàng.
- Nhóm B: Typ có dị sản tế bào hình thoi, thể dị sản.
- Nhóm C: typ tiêu thùy xâm nhập.
- Nhóm D: typ thùy và ống hỗn hợp.

2.2.3.3. Phân độ mô học

Độ mô học được đánh giá dựa vào hệ thống Bloom-Richardson và được cải biên bởi Elston và Ellis (1991), áp dụng cho các UTBM xâm nhập [81].

Đặc điểm	Điểm
Sự tạo ống	
Chiếm đa số của u (>75%)	1 điểm
Mức độ trung gian (10-75%)	2 điểm
Ít hoặc không (<10%)	3 điểm
Sự đa hình thái của nhân	
Nhân tế bào đồng nhất đều đặn, nhỏ	1 điểm
Gia tăng kích thước và biến đổi mức độ vừa	2 điểm
Biến đổi rõ rệt	3 điểm
Tổng số nhân chia (độ phóng đại 400 lần)*	
0-5	1 điểm
6-10	2 điểm
>11	3 điểm

* Đánh giá số lượng nhân chia của 10 vi trường vùng ngoại vi u.

Độ mô học được xếp như sau:

- Độ I, biệt hoá rõ: 3-5 điểm
- Độ II, biệt hoá vừa: 6-7 điểm
- Độ III, biệt hoá kém: 8-9 điểm

2.2.4. Chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI)

NPI được tính dựa vào kích thước u, tình trạng hạch và ĐMH [86].

2.2.4.1. Công thức tính NPI

$$\text{NPI} = 0,2 \times \text{kích thước u (cm)} + \text{giai đoạn hạch (1,2,3)} + \text{ĐMH (1,2,3)}$$

Trong đó:

- Kích thước u: là đường kính lớn nhất của khối u đo được khi phẫu tích (cm).
- Giai đoạn hạch: đánh giá vị trí, số lượng hạch bị di căn. Các giá trị 1, 2 và 3 tương ứng với 3 giai đoạn hạch:
 - + Giai đoạn 1: Không có di căn hạch.
 - + Giai đoạn 2: Di căn ≤ 3 hạch nách vùng thấp hoặc 1 hạch vú trong.
 - + Giai đoạn 3: Di căn đến ≥ 4 các hạch nách và hạch vú trong.
- Độ mô học: độ I, II và III.

2.2.4.2. Cách đánh giá chỉ số tiên lượng Nottingham

NPI <3,4:	nhóm có tiên lượng tốt
NPI = 3,4 - 5,4:	nhóm có tiên lượng trung bình
NPI >5,4:	nhóm có tiên lượng xấu

2.2.5. Cách đánh giá giai đoạn bệnh

Chúng tôi áp dụng cách xếp giai đoạn sau mô của WHO – 2012 và của AJCC ấn bản lần thứ 7 năm 2010, ung thư vú được xếp thành 4 giai đoạn chính từ giai đoạn I đến giai đoạn IV [4, 74].

2.2.6. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

2.2.6.1. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch

- Phương pháp nhuộm:

+ Nhuộm HMMD dịch theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin tiêu chuẩn (Standard Avidin Biotin Complex Method).

+ Kỹ thuật HMMD được thực hiện trên mô đúc khối nên với các dấu ấn HMMD như sau:

* 495 ca: ER, PR, Her-2/neu, Ki67, p53, Bcl2, D2-40

* 103 ca bộ ba âm tính: p63, EGFR, CK5/6, CK17

* 293 ca thụ thể nội tiết dương tính: CK18

TT	Dấu ấn	Clone	Hãng SX	Pha loãng	Cách bắt màu
1.	ER	PGP-1A6	Ventana	Pha sẵn	Nhân
2.	PR	6F11	Ventana	Pha sẵn	Nhân
3.	HER2	4B5	Ventana	Pha sẵn	Màng bào tương
4.	Ki67	MIB-5	Dako	1/150	Nhân
5.	p53	DO-7	Dako	1/50	Nhân
6.	p63	DAK-p63	Dako	1/50	Nhân
7.	EGFR	E30	Dako	1/50	Màng bào tương
8.	CK5/6	D5/16 B4	Dako	1/100	Bào tương
9.	CK17	E3	Dako	1/40	Màng /bào tương
10.	CK18	EP17+EP30	Dako	1/50	Màng / bào tương
11.	Bcl2	124	Dako	1/100	Bào tương
12.	D2-40	D2-40	Ventana	1/200	Bào tương

+ Quy trình nhuộm tiêu bản HMMD: các tiêu bản được nhuộm HMMD bằng máy của hãng Ventana hoặc Dako.

Chuẩn bị tiêu bản:

* Mẫu mô phải được cố định 6-48 giờ trong formalin trung tính 10%.

* Dùng tiêu bản Super Frosted, tăng độ bám dính của mô nên trong quá trình nhuộm mẫu mô không bị trôi.

* Làm khô tiêu bản và chắc chắn là mẫu mô được loại hết nước.

* Sấy tiêu bản ở 56°C ít nhất 30 phút trước khi nhuộm.

Vật liệu dùng trong quy trình:

- * Tiêu bản Super Frosted của hãng Thermo.
- * Xylene, cồn 70%, cồn tuyệt đối.
- * Nước khử ion hóa.
- * Nhãn mã vạch.
- * Bộ kit phát hiện Ventana UltraView Universal DAB.
- * Dung dịch Ventana Cover Slip ®.
- * Ventana Reaction Buffer.
- * Ventana Hematoxylin II.
- * Ventana Bluing reagent.
- * Mounting Medium.
- * Lamella.

Nhuộm tiêu bản:

Khử nền	Chọn
Bộ lộ kháng nguyên	Cell Conditioning 1, 30 phút
Enzyme (Protease)	Không
Kháng thể thứ nhất	24 phút, 37°C
UltraWash	Không
Nhuộm tương phản	Không
Sau nhuộm tương phản	Không

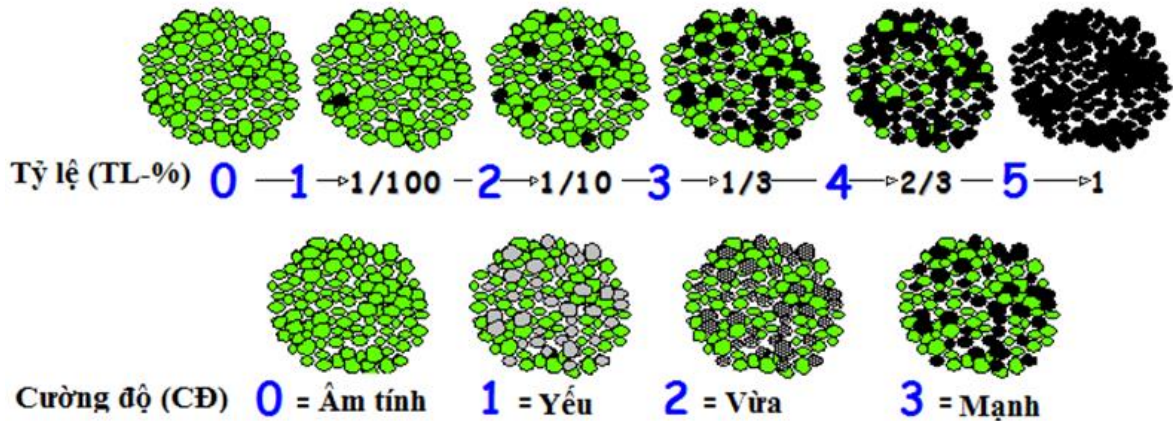
Các bước sau nhuộm:

- * Rửa tiêu bản với xà phòng 30 giây để loại bỏ dung dịch Cover Slip.
- * Rửa tiêu bản với nước khử ion để chắc chắn loại hết xà phòng.
- * Rửa tiêu bản với Ethanol 70%, sau đó Ethanol 100%, loại nước.
- * Rửa tiêu bản với Xylene.
- * Để khô tiêu bản trong không khí.
- * Dán lamella.

2.2.6.2. Đánh giá kết quả HMMD

- ER, PR

Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Allred và nhà sản xuất Dako dựa vào tỷ lệ các tế bào dương tính và cường độ bắt màu của tế bào u như sau:



Hình 2.1: Tiêu chuẩn đánh giá mức độ biểu hiện của ER và PR

Tính điểm dựa vào phương pháp H-score cải biên = TL(%) x CĐ (từ 0 đến 300 điểm). Phản ứng dương tính khi tổng điểm >10.

- HER2 (C-erb-2)

Đánh giá kết quả: Theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất, được chia từ 0 đến 3+:

0: Hoàn toàn không bắt màu.

1+: Không nhìn thấy hoặc nhuộm màng bào tương dưới 10% tế bào u.

2+: Màng bào tương bắt màu từ yếu đến trung bình ở >10% tế bào u.

3+: Màng bào tương bắt màu toàn bộ với cường độ mạnh được quan sát thấy trên 10% các tế bào u. Chỉ 3+ mới được coi là dương tính.

- Ki-67

Ki67 dương tính khi có bất kỳ nhân tế bào u bắt màu. Theo hội nghị đồng thuận tại Saint Gallen năm 2011, chỉ số K67 được chia thành 3 mức độ: thấp ($\leq 15\%$), trung bình (16-30%) và cao ($> 30\%$) [20].

- p53 và p63

Nhuộm nhân tế bào u được chia điểm từ 0 đến 3 [87]:

- 0: Hoàn toàn không bắt màu
- 1: <1/10 nhân tế bào u bắt màu
- 2: 1/10-1/2 nhân tế bào u bắt màu
- 3: >1/2 nhân tế bào u bắt màu

Dương tính khi từ 1 điểm trở lên

- CK5/6, CK17, CK18 và EGFR

Mọi tế bào u xâm nhập có bào tương và/ màng bào tương nhuộm màu vàng nâu (yếu hoặc mạnh) được coi là dương tính [14, 88].

- Bcl2

- + 0: Âm tính
- + 1+: Bắt màu yếu <10% tế bào u
- + 2+: Bắt màu trung bình $\geq 10\%$ - 75% tế bào u
- + 3+: Bắt màu mạnh > 75% tế bào u

Đánh giá Bcl2: dương tính (2+/3+) [89].

- D2-40

D2-40(+) nếu màng bất kỳ tế bào nội mô bạch mạch bắt màu vàng nâu.

2.2.6.3. Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm

- Kiểm chứng dương:

- + ER, PR, CK5/6, CK17, CK18, p63: Biểu mô tuyến vú lành.
- + Bcl2: Mô lympho lành.
- + HER2, p53, D2-40 và Ki-67: Sử dụng một tiêu bản đã chắc chắn là

dương tính làm chứng dương.

- Kiểm chứng âm: Không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản đối với tất cả các trường hợp nhuộm tiêu bản chứng âm.

2.2.7. Phương pháp FISH

96 khối u nhuộm HMMD có HER2(2+) sẽ được đánh giá sự khuếch đại gen HER2 bằng phương pháp FISH, tùy theo kết quả FISH, các khối ung thư vú sẽ được xếp vào các typ phân tử tương ứng.

Phương pháp FISH được sử dụng xét nghiệm Path Vysion vì trong sản phẩm có 2 loại đoạn dò, phát hiện được cả gen HER2 và nhiễm sắc thể 17.

- **Quy trình lai:** gồm các bước sau

+ **Chuẩn bị mẫu**

- * Mẫu mô được cố định 6-48 giờ trong formalin trung tính 10%, vùi nền.
- * Mẫu mô được cắt mỏng khoảng 4 μm , gắn lên tiêu bản đã được tráng silan.
- * Tiêu bản được ủ qua đêm ở nhiệt độ 56 $^{\circ}\text{C}$.

+ **Khử nến**

- * Đánh dấu vùng tế bào ung thư xâm nhập.
- * Nhúng tiêu bản vào xylene, 3 lần, mỗi lần 5 phút.
- * Khử nước bằng alcohol 100%, 2 lần, mỗi lần 5 phút.
- * Làm khô tiêu bản ở 45 $^{\circ}\text{C}$, 2-5 phút.

+ **Xử lý paraffin**

- * Nước cất 1 lần, 3 phút.
- * Pretreatment Wash Buffer, 1 lần, 3 phút.
- * Pretreatment Wash Buffer, nhiệt độ 80 $^{\circ}\text{C}$, 30 phút.
- * Nước cất 1 lần, 1 phút.
- * Pretreatment Wash Buffer, nhiệt độ phòng, 2 lần, mỗi lần 5 phút.

+ **Xử lý protease**

- * Tiêu bản được lau khô các vùng nước đọng.
- * Dung dịch protease, 20 phút (10-60phút), nhiệt độ phòng.
- * Dung dịch Wash Buffer, 2 lần, 5 phút.
- * Làm khô tiêu bản ở 45 $^{\circ}\text{C}$, 2-5 phút.

+ Khử nước

- * Alcohol 70^o, nhiệt độ phòng, 1 phút.
- * Alcohol 85^o, nhiệt độ phòng, 1 phút.
- * Alcohol 100^o, nhiệt độ phòng, 1 phút.
- * Làm khô tiêu bản ở 45^oC, 2-5 phút.

+ Tách DNA và lai đồng thời, dùng máy ThermoBrite

- * Thực hiện công việc trong buồng tối.
- * Làm ấm lọ chứa đoạn dò bằng máy lắc.
- * Nhỏ 5 μ l đoạn dò lên vùng ung thư xâm nhập đã được đánh dấu.
- * Dán lamella, kích thước 22x22.
- * Kích hoạt chương trình:

Tách DNA 75^oC, 5 phút.

Lai đoạn dò và DNA đích ở nhiệt độ 37^oC, thời gian lai là 18 giờ.

- * Tạo môi trường ẩm, khởi động chương trình tách DNA và lai với đoạn dò.

+ Rửa sau khi lai

- * Thực hiện công việc trong buồng tối.
- * Làm nóng dung dịch rửa lai (2XSSC0,3% NP-40, pH7-7,5) ở 72^oC.
- * Chuẩn bị một lọ dung dịch rửa sau lai ở nhiệt độ phòng.
- * Nhúng tiêu bản vào dung dịch sau lai ở nhiệt độ phòng, lắc nhẹ để lamella rời ra.
- * Lau nước đọng trên tiêu bản.
- * Nhúng tiêu bản vào dung dịch lai ở 72^oC, 2 phút.
- * Làm khô tiêu bản trong buồng tối.

+ Nhuộm màu tương phản

- * Thực hiện công việc trong buồng tối.
- * Nhỏ 5 μ l DAPI vào vùng đã chọn (nhuộm tương phản nhân).
- * Dán lamella.
- * Lưu trữ tiêu bản vào hộp có bọc giấy bạc.
- * Lưu trữ tiêu bản ở -20°C , ít nhất 30 phút trước khi đọc kết quả.

- **Đánh giá kết quả:** Kết quả được phân tích theo khuyến cáo của ASCO/CAP 2007, đếm tín hiệu HER2 và CEP17 trên 20 nhân tế bào u rì, ở vùng ung thư xâm nhập.

- Tỷ lệ HER2/CEP17 $>2,2$ khi sử dụng bộ kit PathVysion là khuếch đại.
- Tỷ lệ HER2/CEP17 $<1,8$, hoặc có ít hơn 4 tín hiệu ở mỗi nhân, kết quả nhuộm FISH là không khuếch đại (theo Wolff, 2007).
- Tỷ lệ HER2/CEP17 nằm trong khoảng từ 1,8 đến 2,2 hay có trung bình 4 – 6 tín hiệu ở mỗi nhân thì kết quả được xem là giáp biên. Trường hợp “giáp biên”, cần đếm thêm 20 tế bào khác và tính tỉ lệ lại. Nếu tỉ lệ vẫn nằm trong khoảng 1,8 – 2,2 thì cần một người khác đọc và đếm lại. Sau đó tính trung bình trên 60 tế bào.

2.2.8. Quy trình đọc và thẩm định các kết quả

- Các kết quả MBH và HMMD: Tác giả đọc tiêu bản nhuộm H-E, HMMD và ghi các kết quả vào chương trình quản lý số liệu.
- Kết quả FISH được thực hiện tại Labo sinh học phân tử Khoa GPB-TB, bệnh viện K do các cử nhân, bác sĩ của khoa và tác giả tham gia đọc.

Các kết quả này được thẩm định bởi Thầy hướng dẫn khoa học hoặc các chuyên gia có nhiều kinh nghiệm tại nơi nghiên cứu.

2.2.9. Phân typ phân tử ung thư vú

Ung thư vú được phân typ phân tử dựa theo tiêu chuẩn được đề cập của Bhargava và CS (2010) [43], theo bảng:

Phân loại phân tử (Bộ gen "nội sinh")	Phân loại phân tử theo HMMD	Tiêu chuẩn chẩn đoán
Lòng ống A	Lòng ống A (LUMA)	Điểm ER \geq 200, <i>HER2</i> -
Lòng ống B	Lòng ống B (LUMB)	Điểm ER: 11-199 hoặc điểm PR $>$ 10, <i>HER2</i> -
Dạng đáy	Dạng đáy - bộ ba âm tính	Điểm ER và PR \leq 10, <i>HER2</i> -;
	Không dạng đáy - bộ ba âm tính	CK5+: dạng đáy; CK5-: không dạng đáy
HER2	HER2	Điểm ER và PR \leq 10, <i>HER2</i> +
Lòng ống C?	Lòng ống A lai HER2 (LAHH)	Điểm ER \geq 200, <i>HER2</i> +
Lòng ống C?	Lòng ống B lai HER2 (LBHH)	Điểm ER: 11-199 hoặc điểm PR $>$ 10, <i>HER2</i> +

Ngoài các dấu ấn HMMD trên, chúng tôi bổ sung thêm một số dấu ấn:

- CK18, Bcl2 để xác định typ lòng ống
- CK5/6 thay cho CK5 và EGFR, CK17, p63 để xác định typ dạng đáy.

2.2.10. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.10.1. Các biến số được chọn để khảo sát

- Phân typ phân tử ung thư vú và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD: ER, PR, HER2, Ki-67, p53, p63, CK5/6, CK17, CK18, Bcl2, EGFR.

- Các thông số GPB-LS:

+ Tuổi bệnh nhân: tuổi trẻ (\leq 45 tuổi) và tuổi già (\geq 65 tuổi) [90, 91].

Nhóm tuổi $<$ 40, 40-49, 50-59, 60-69 và \geq 70 tuổi. Tính tuổi trung bình.

+ Tình trạng kinh nguyệt: tiền mãn kinh ≤ 51 và sau mãn kinh > 51 (theo định nghĩa của Dratva và cs) [92].

+ Vị trí u: bên phải và trái; trên ngoài, dưới ngoài, trên trong, dưới trong và trung tâm.

+ Giai đoạn bệnh: từ I-IV [4, 74].

+ Mức độ nguy cơ: thấp, trung bình và cao theo tiêu chuẩn của hội nghị đồng thuận về ung thư vú tại St Gallen năm 2005 [77].

+ Typ MBH theo phân loại WHO-2012 [4] và 4 nhóm MBH [10].

+ Độ mô học: I, II, III [81].

+ NPI: 3 nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu [86].

+ Tình trạng hạch: có hoặc không di căn hạch, nhóm hạch (0, ≤ 3 và > 3 hạch) [86]. Số hạch trung bình.

+ Kích thước u: ≤ 2 cm, $> 2-5$ cm và > 5 cm. Kích thước trung bình [74].

+ Xâm nhập bạch mạch: có hoặc không. Tiêu chuẩn để đánh giá một trường hợp ung thư xâm nhập bạch mạch phải hội đủ cả 3 yêu cầu sau:

* Bạch mạch có nội mô dương tính với D2-40, bào tương bắt màu nâu đỏ.

* Có các tế bào giống tế bào biểu mô u hiện diện trong lòng bạch mạch.

* Tế bào trong lòng bạch mạch được chứng minh là tế bào u bằng các tiêu bản nhuộm H-E hoặc tiêu bản nhuộm dấu ấn miễn dịch khác.

+ Thành phần ung thư tại chỗ: có hoặc không.

+ Hoại tử: có hoặc không [85].

+ Xâm nhập lympho: được đánh giá theo tiêu chuẩn của Black và sự sửa đổi của Demaria [83, 84].

* Không xâm nhập lympho bào: 0 điểm

* Có xâm nhập lympho bào:

TILs(-): 1-3 điểm: sự xâm nhập tế bào lympho rải rác xen lẫn mô u.

TILs(+): 4 điểm: sự xâm nhập lympho nổi bật hoặc tạo thành nang.

2.2.10.2. Lập bảng thống kê về tần suất, tỷ lệ và liên quan giữa các biến số

Sử dụng phép kiểm t (2 phía), χ^2 với độ tin cậy 95%.

2.2.10.3. So sánh tiên lượng giữa các typ phân tử

Theo kết quả của từng biến số, các typ phân tử sẽ được so sánh tiên lượng với nhau thành sơ đồ từ cao đến thấp và được cho điểm từ 1-7 tương ứng với 7 typ phân tử. Typ có tiên lượng cao nhất được tính là 1 điểm và typ có tiên lượng xấu nhất là 7 điểm. Cộng điểm tiên lượng của các typ phân tử trong mỗi nhóm biến số và trong toàn bộ nghiên cứu và sắp xếp thành sơ đồ từ mức độ tiên lượng cao đến mức độ thấp.

2.2.11. Quản lý thông tin và phân tích dữ liệu

- Các trường hợp nghiên cứu được ghi nhận đầy đủ thông tin và mã hóa dữ liệu.

- Lưu trữ dữ liệu bằng chương trình Excel 2003.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 10.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại Khoa GPB-TB, Bệnh viện K và Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

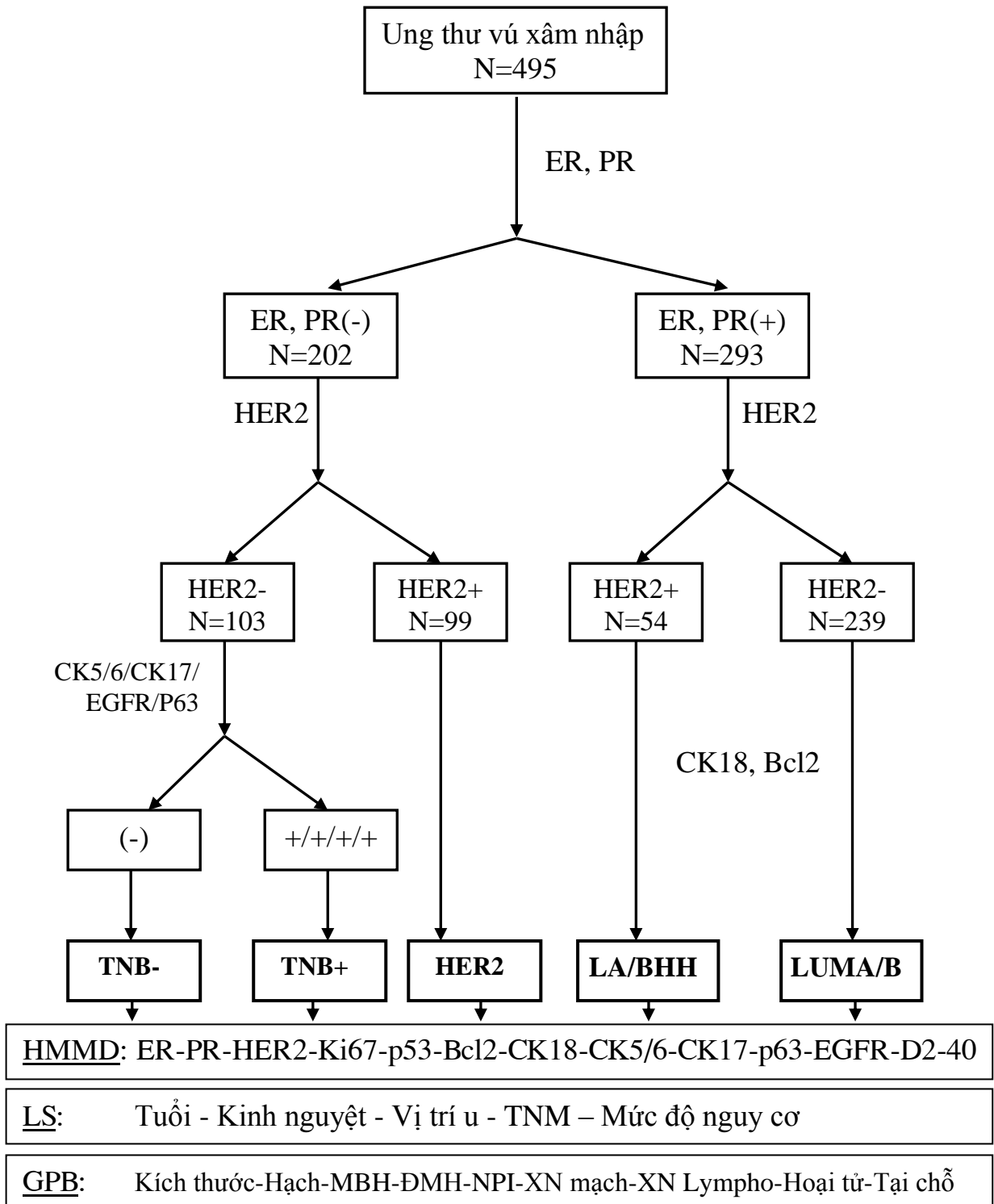
- Bệnh phẩm nghiên cứu là các mẫu mô ung thư vú của bệnh nhân được làm xét nghiệm tại khoa GPB-TB, bệnh viện K và được nghiên cứu ở Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

- Tuyệt đối giữ bí mật về những thông tin của bệnh nhân.

- Chúng tôi cam đoan, nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích duy nhất là nâng cao khả năng chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh để phục vụ người bệnh và cộng đồng, không nhằm mục đích nào khác và không gây bất kỳ tổn hại nào cho người bệnh.

- Không có sự phân biệt giữa bệnh nhân nghiên cứu và bệnh nhân không nghiên cứu.

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

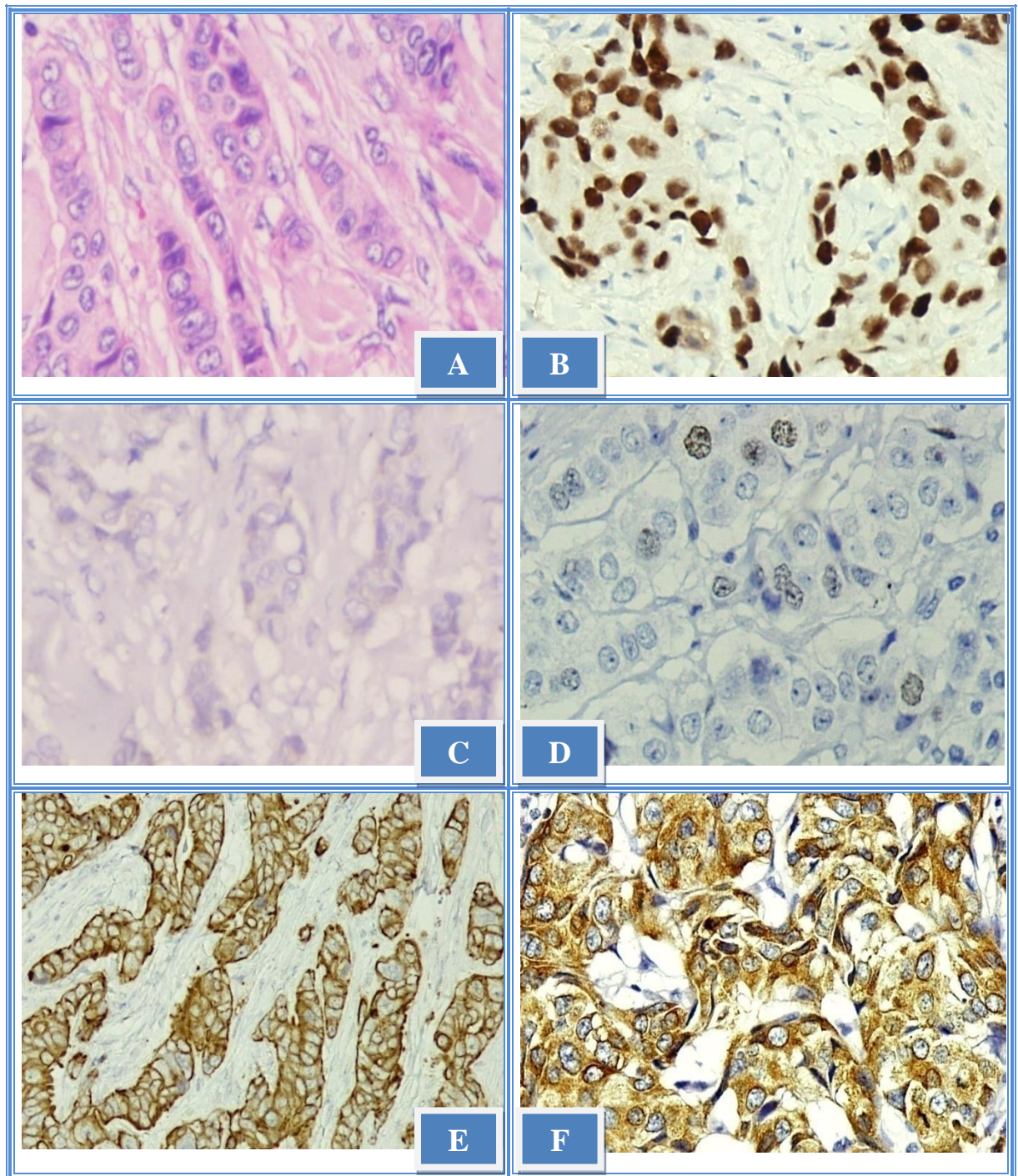
3.1. Phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú

3.1.1. Phân bố các typ phân tử

Bảng 3.1: Phân bố các typ phân tử

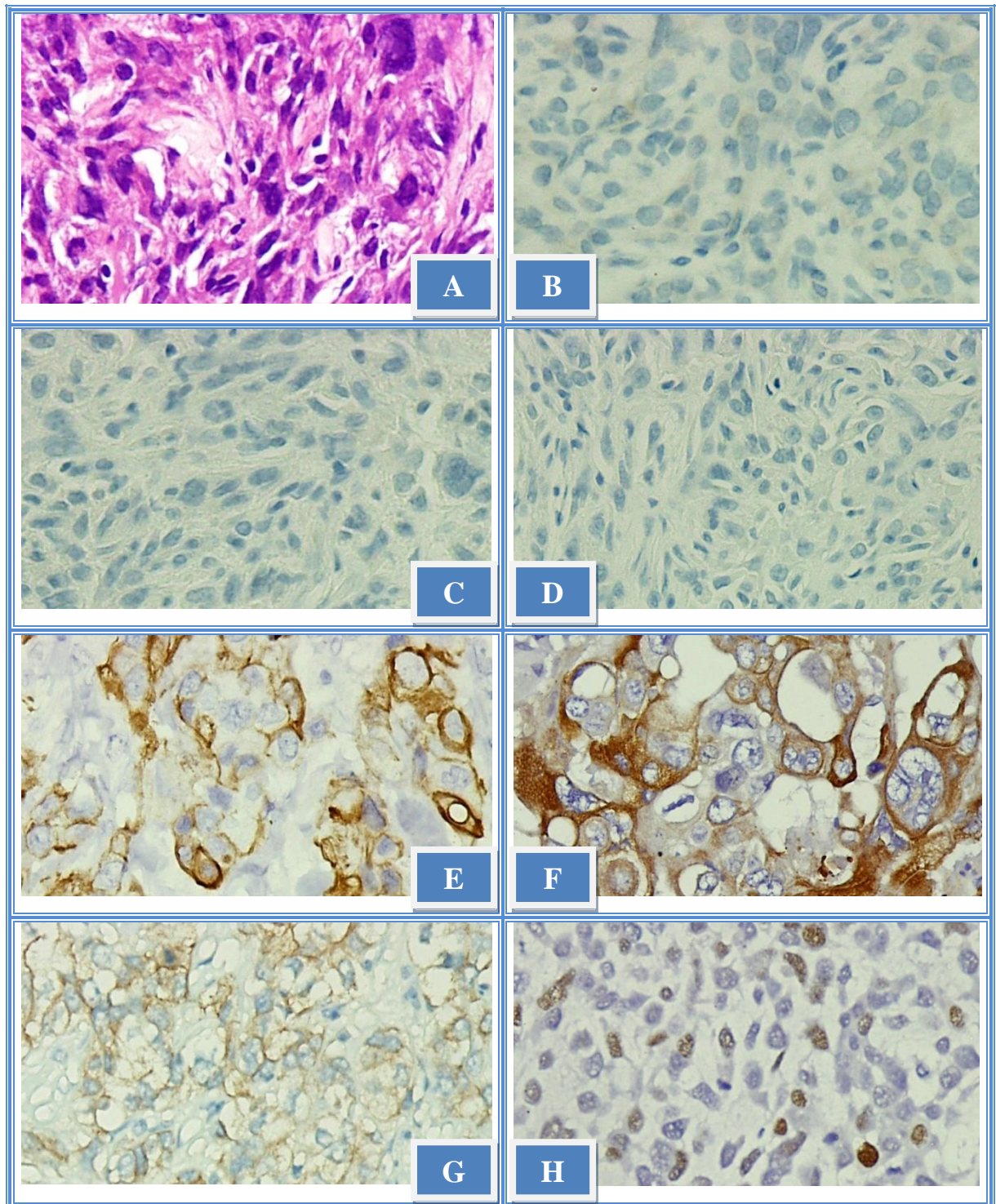
		n	%
Typ lòng ống A (LUMA)		165	33,3
Typ lòng ống B (LUMB)		74	14,9
Bộ ba âm tính	Không dạng đáy	18	3,6
	Dạng đáy	85	17,2
Tổng Bộ ba âm tính		103	20,8
Typ HER2		99	20,0
Typ LAHH		17	3,5
Typ LBHH		37	7,5
Tổng số		495	100,0

Nhận xét: Typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 33,3%, tiếp đến là typ HER2 (20,0%), đứng thứ 3 là typ dạng đáy (TNB+): 17,2%, typ lòng ống B chiếm tỷ lệ 14,9%, đứng thứ 4, các typ khác chiếm tỷ lệ thấp.



Ảnh 3.1: Typ lòng ống A

A: H-E x 400 (70438). B: ER(+), 270 điểm x 200 (29097). C: HER2(-) x 400 (70438). D: Ki67(+) x 400 (16590). D: CK18(+) x 200 (38747). E: Bcl2(+) x 200 (23355).



Ảnh 3.2: Typ dạng đày (TNB+)

A: H-E x 200 (64065). B: ER(-) x 200 (64065). C: PR(-) x 200 (64065). D: HER2(-) x 200 (64065). E: CK5/6(+) x 400 (93746). F: CK17(+) x 400 (98279). G: EGFR(+) x 200 (91155). H: p63(+) x 200 (32116).

3.1.2. Typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD, HER2

Bảng 3.2: Sự bộc lộ ER theo các typ phân tử

ER	Âm tính		11-199		≥ 200		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	0	0,0	0	0,0	165	100,0	165	33,3
LUMB	19	25,7	55	74,3	0	0,0	74	14,9
TNB-	18	100,0	0	0,0	0	0,0	18	3,6
TNB+	85	100,0	0	0,0	0	0,0	85	17,2
HER2	99	100,0	0	0,0	0	0,0	99	20,0
LAHH	0	0,0	0	0,0	17	100,0	17	3,5
LBHH	13	35,1	24	64,9	0	0,0	37	7,5
Σ	234	47,3	79	15,9	182	36,8	495	

$$\chi^2=800,97; \text{BTD}=12; p<0,001$$

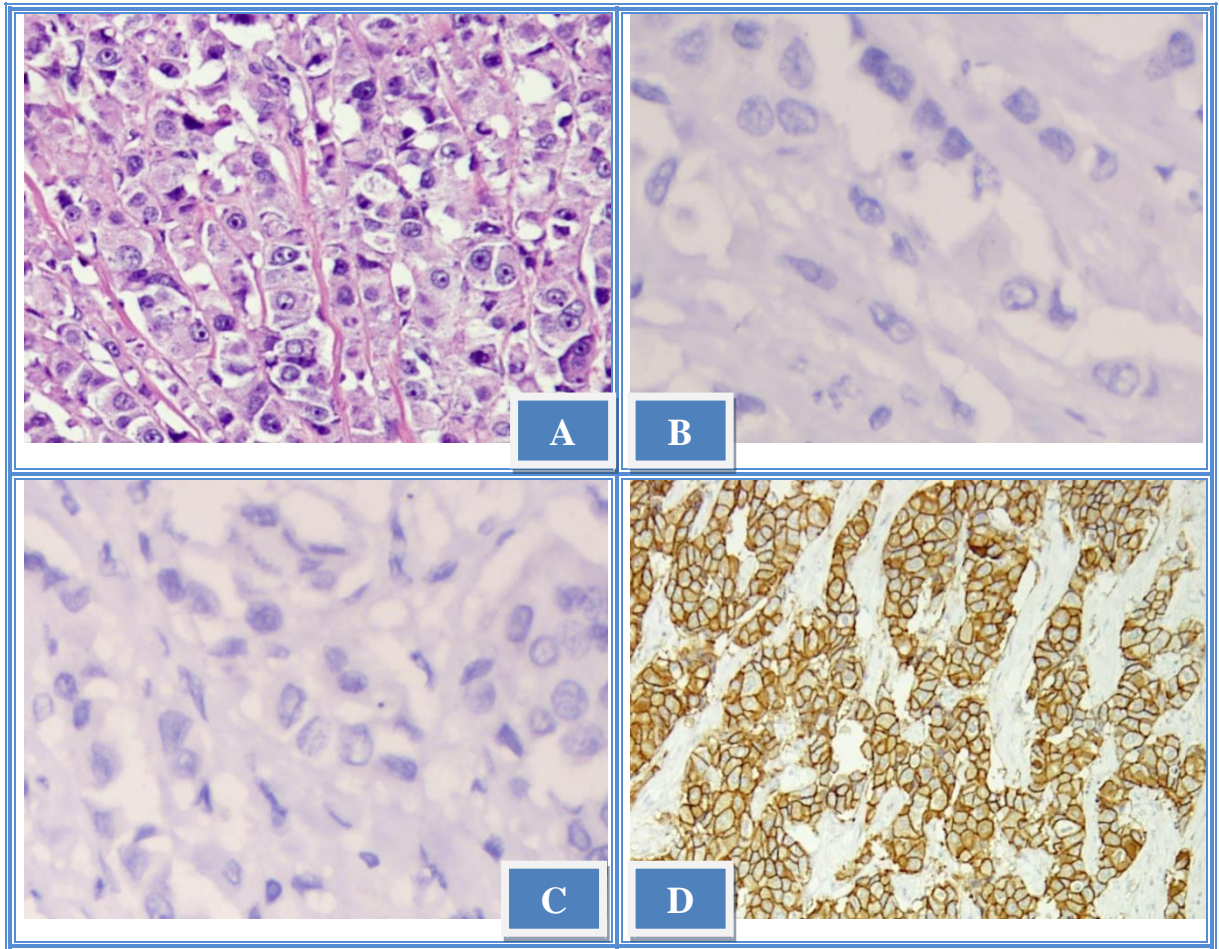
Nhận xét: 52,7% ER(+), trong đó 36,8% ER ≥ 200 điểm và 15,9% ER từ 11-199 điểm. 74,3% typ lòng ống B và 64,9% typ LBHH có ER 11-199 điểm.

Bảng 3.3: Sự bộc lộ PR theo các typ phân tử

PR	Âm tính		11-199		≥ 200		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	25	15,2	91	55,2	49	29,7	165	33,3
LUMB	10	13,5	53	71,6	11	14,9	74	14,9
TNB-	18	100,0	0	0,0	0	0,0	18	3,6
TNB+	85	100,0	0	0,0	0	0,0	85	17,2
HER2	99	100,0	0	0,0	0	0,0	99	20,0
LAHH	2	11,8	11	64,7	4	23,5	17	3,5
LBHH	7	18,9	24	64,9	6	16,2	37	7,5
Σ	246	49,7	179	36,2	70	14,1	495	

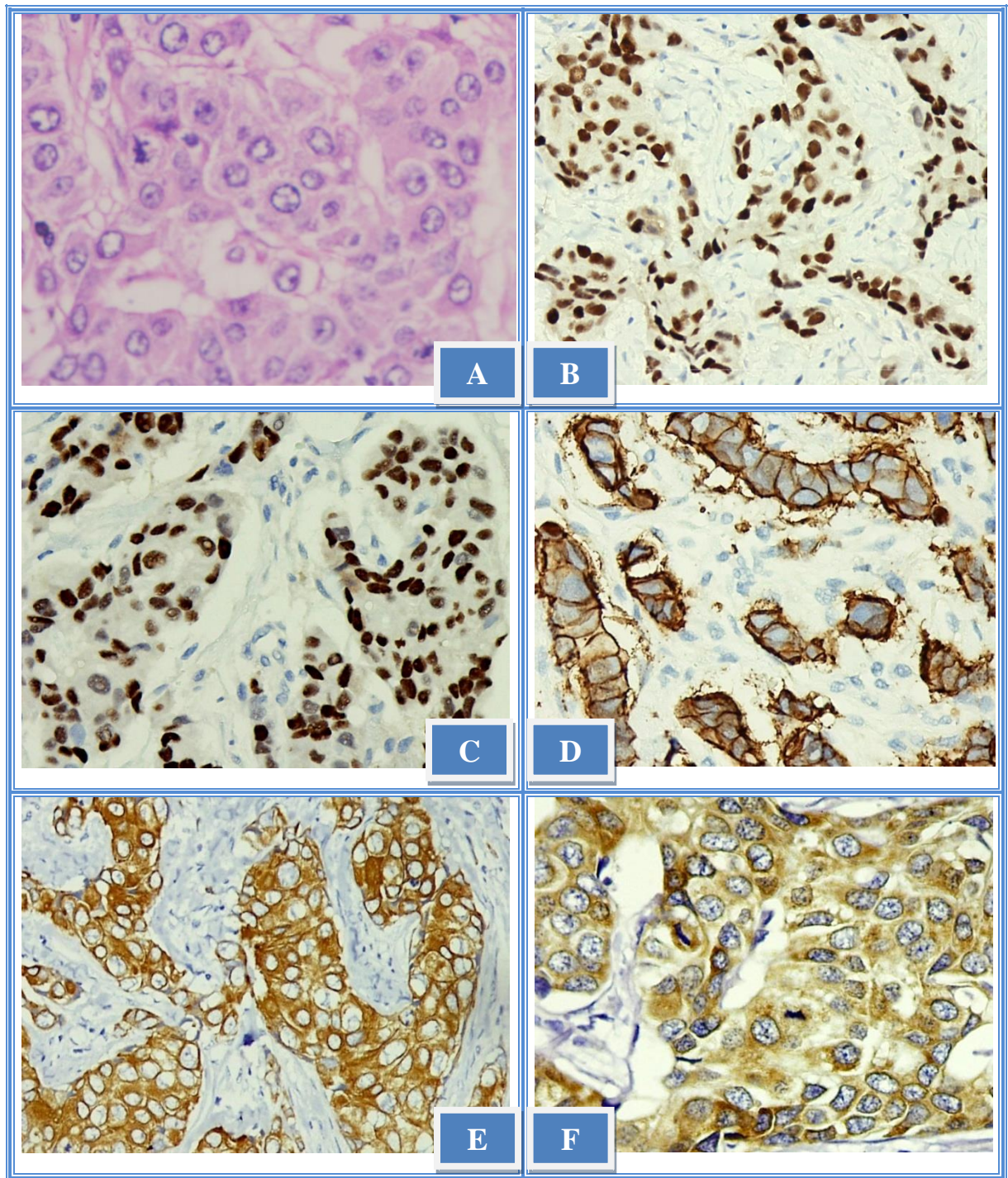
$$\chi^2=359,43; \text{BTD}=12; p<0,001$$

Nhận xét: PR(+) chiếm 50,3%. Các typ lòng ống đều chiếm tỷ lệ cao nhất ở PR có điểm từ 11-199. Đối với PR ≥ 200 điểm, typ lòng ống A và LAHH đều chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống B và LBHH, lần lượt là 29,7% và 23,5% trái lại là 14,9% và 16,2%.



Ánh 3.3: Typ HER2

A: H-E x 400 (24382). B: ER(-) x 400 (24382). C: PR(-) x 400 (24382).
D: HER2(+) x 200 (24382).



Ánh 3.4: Typ LBHH

A: H-E x 400 (26023). B: ER(+) x 200 (26023). C: PR(+) x 200 (26023).
 D: HER2(+) x 400 (29732). E: CK18(+) x 400 (55961). F: Bcl2(+) x 400 (16771).

Bảng 3.4: Sự bộc lộ ER, PR theo các typ phân tử

ER, PR	(+)(+)		(+)(-)		(-)(+)		(-)(-)		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	140	84,8	25	15,2	0	0,0	0	0,0	165	33,3
LUMB	45	60,8	10	13,5	19	25,7	0	0,0	74	14,9
TNB-	0	0,0	0	0,0	0	0,0	18	100,0	18	3,6
TNB+	0	0,0	0	0,0	0	0,0	85	100,0	85	17,2
HER2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	99	100,0	99	20,0
LAHH	15	88,2	2	11,8	0	0,0	0	0,0	17	3,5
LBHH	17	45,9	7	18,9	13	35,1	0	0,0	37	7,5
Σ	217	43,8	44	8,9	32	6,5	202	40,8	495	

$$\chi^2=602,88; \text{BTD}=18; p=0,0001$$

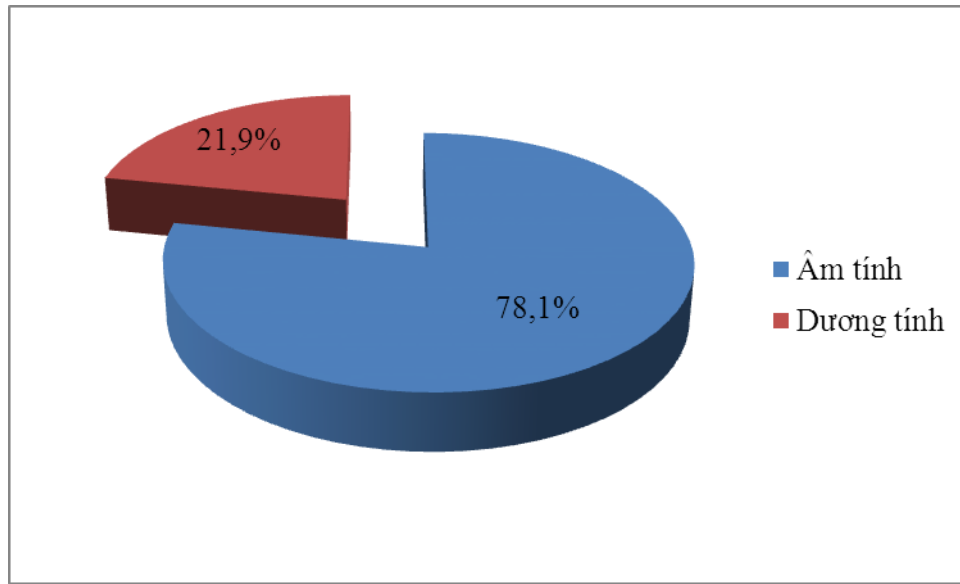
Nhận xét: Typ lòng ống A và LAHH có ER(+)
PR(+) chiếm tỷ lệ cao nhất là 84,8% và 88,2%. Typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất ở ER(+)
PR(-) là 18,9%.

Bảng 3.5: Sự bộc lộ HER2 theo các typ phân tử

HER2	0/1+		2+		3+		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	122	73,9	43	26,1	0	0,0	165	33,3
LUMB	58	78,4	16	21,6	0	0,0	74	14,9
TNB-	13	72,2	5	27,8	0	0,0	18	3,6
TNB+	74	87,1	11	12,9	0	0,0	85	17,2
HER2	0	0,0	14	14,1	85	85,9	99	20,0
LAHH	0	0,0	2	11,8	15	88,2	17	3,5
LBHH	0	0,0	5	13,5	32	86,5	37	7,5
Σ	267	53,9	96	19,4	132	26,7	495	

$$\chi^2=436,06; \text{BTD}=18; p<0,001$$

Nhận xét: HER2(3+) chiếm 26,7%, tỷ lệ HER2(2+) là 19,4%. Ở HER2(2+), typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,8%, tiếp đến là typ lòng ống A: 26,1% và typ lòng ống B là 21,6%.



Biểu đồ 3.1: HER2(2+) và FISH

Nhận xét: 21,9% bệnh nhân HER2(2+) có khuếch đại gen HER2.

Bảng 3.6: Sự bộc lộ Ki67 theo typ phân tử

Ki67	Thấp		Trung bình		Cao		Tổng số		Trung bình
	n	%	n	%	n	%	N	%	
LUMA	97	58,8	34	20,6	34	20,6	165	33,3	19,5±1,6
LUMB	41	55,4	17	23,0	16	21,6	74	14,9	21,6±2,9
TNB-	6	33,3	2	11,1	10	55,6	18	3,6	43,8±3,2
TNB+	23	27,1	15	17,6	47	55,3	85	17,2	
HER2	27	27,3	21	21,2	51	51,5	99	20,0	38,4±2,9
LAHH	3	17,6	7	41,2	7	41,2	17	3,5	32,1±5,4
LBHH	9	24,3	9	24,3	19	51,4	37	7,5	32,4±3,8
	206	41,6	105	21,2	184	37,2	495		

$$\chi^2=68,17; \text{BTD}=12; p=0,0001$$

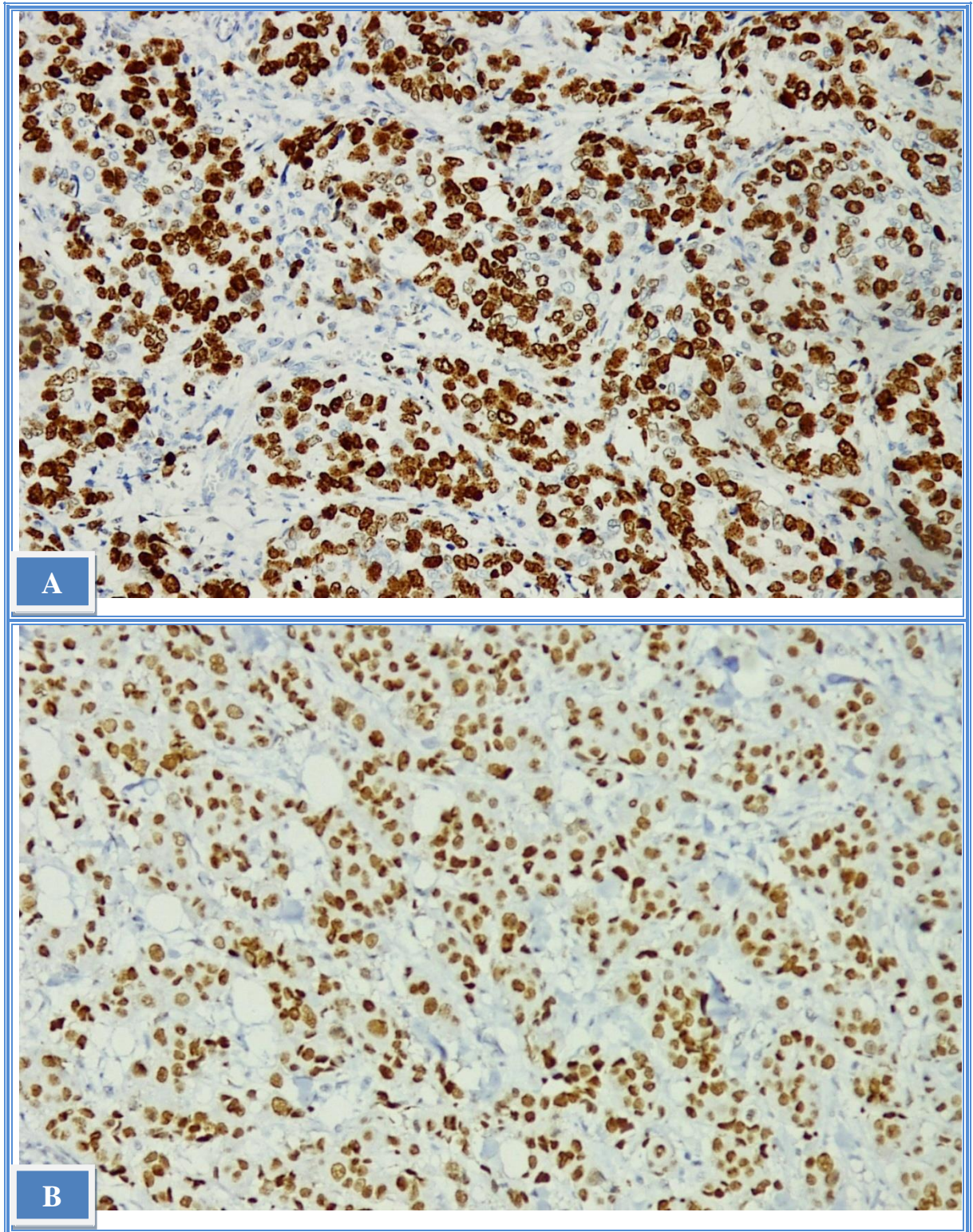
Nhận xét: Typ lòng ống A và B có Ki67 thấp chiếm tỷ lệ cao nhất là 58,8% và 55,4% và chiếm tỷ lệ thấp nhất ở nhóm Ki67 cao là 20,6% và 21,6%. Trái lại, các typ chiếm tỷ lệ cao nhất ở chỉ số Ki67 cao là TNB- (55,6%), TNB+ (55,3%), typ HER2 (51,5%) và LBHH (51,4%). Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNB-, TNB+. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.7: Tình trạng p53 theo các typ phân tử

p53	0 điểm		1 điểm		2 điểm		3 điểm		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	124	75,1	17	10,3	11	6,7	13	7,9	165	33,3
LUMB	46	62,1	7	9,5	10	13,5	11	14,9	74	14,9
TNB-	2	11,1	0	0,0	7	38,9	9	50,0	18	3,6
TNB+	32	37,7	4	4,7	15	17,6	34	40,0	85	17,2
HER2	37	37,4	1	1,0	23	23,2	38	38,4	99	20,0
LAHH	6	35,3	1	5,9	5	29,4	5	29,4	17	3,5
LBHH	11	29,7	1	2,7	11	29,7	14	37,9	37	7,5
Σ	258	52,1	31	6,3	82	16,6	124	25,0	495	

$$\chi^2=116,12; \text{BTD}=18; p=0,0001$$

Nhận xét: Typ lòng ống A và B có tỷ lệ p53(-) cao nhất lần lượt là 75,1%, 62,1%. Trái lại các typ TNB-, TNB+, HER2 và LBHH có tỷ lệ p53(+) 3 điểm cao nhất, lần lượt là 50,0%; 40,0%; 38,4% và 37,9%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNB+, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.



Ảnh 3.5: Sự bộc lộ Ki67 và p53

A: Ki67(+) cao x 100 (32720). B: p53(+) 3 điểm x 100 (16754).

Bảng 3.8: Tình trạng Bcl2 theo các typ phân tử

Bcl-2	Âm tính		Dương tính		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
LUMA	21	12,7	144	87,3	165	33,3
LUMB	16	21,6	58	78,4	74	14,9
TNB-	14	77,8	4	22,2	18	3,6
TNB+	58	68,2	27	31,8	85	17,2
HER2	76	76,8	23	23,2	99	20,0
LAHH	6	35,3	11	64,7	17	3,5
LBHH	12	32,4	25	67,6	37	7,5
Σ	203	41,0	292	59,0	495	

$$\chi^2=155,84; \text{BTD}=6; p=0,0001$$

Nhận xét: Các typ lòng ống A, B và LAHH, LBHH có tỷ lệ Bcl2(+) cao nhất, lần lượt là 87,3%; 78,4%; 64,7% và 67,6%. Trái lại các typ TNB-, TNB+, HER2 có tỷ lệ Bcl2(-) cao nhất, lần lượt là 77,8%; 68,2% và 76,8%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LBHH, LAHH, TNB+, HER2, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.9: Sự bộc lộ p53-Bcl2 theo các typ phân tử

P53,Bcl2	(+) (+)		(+) (-)		(-) (+)		(-) (-)		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	37	22,4	3	1,8	106	64,3	19	11,5	165	33,3
LUMB	21	28,4	7	9,4	37	50,0	9	12,2	74	14,9
TNB-	3	16,6	13	72,2	1	5,6	1	5,6	18	3,6
TNB+	20	23,5	32	37,7	8	9,4	25	29,4	85	17,2
HER2	13	13,1	49	49,5	9	9,1	28	28,3	99	20,0
LAHH	6	35,3	5	29,4	5	29,4	1	5,9	17	3,5
LBHH	19	51,4	7	18,9	6	16,2	5	13,5	37	7,5
Σ	119	24,1	116	23,4	172	34,7	88	17,8	495	

$$\chi^2=222,15; \text{BTD}=18; p=0,0001$$

Nhận xét: Typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ p53(-)Bcl2(+) cao nhất lần lượt là 64,3% và 50,0%. Trái lại, các typ TNB-, TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở p53(+)Bcl2(-), lần lượt là 72,2%, 37,7% và 49,5%. Trong khi đó các typ LAHH, LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất ở p53(+)Bcl2(+), lần lượt là 35,3% và 51,4%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, HER2, TNB+, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.1.3. Sự bộc lộ CK18, Bcl2 ở typ lòng ống

Bảng 3.10: Sự bộc lộ CK18 ở typ lòng ống

Dấu ấn		LUMA		LUMB		LAHH		LBHH		Tổng số		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
CK18	-	2	1,2	3	4,1	1	5,9	6	16,2	12	4,1	0,005
	+	163	98,8	71	95,9	16	94,1	31	83,8	281	95,9	
Σ		165	56,3	74	25,3	17	5,8	37	12,6	293		

Nhận xét: CK18(+): 95,9%, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 98,8%, typ lòng ống B: 95,9%, typ LAHH: 94,1% và LBHH: 83,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.11: Sự bộc lộ Bcl2 ở typ lòng ống

Dấu ấn		LUMA		LUMB		LAHH		LBHH		Tổng số		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Bcl2	-	21	12,7	16	21,6	6	35,3	12	32,4	55	18,8	0,007
	+	144	87,3	58	78,4	11	64,7	25	67,6	238	81,2	
Σ		165	56,3	74	25,3	17	5,8	37	12,6	293		

Nhận xét: Tỷ lệ Bcl2(+): 81,2%, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 87,3%, typ lòng ống B là 78,4%, typ LBHH: 67,6% và LAHH là 64,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.4. Sự bộc lộ CK5/6, CK17, EGFR, p63 ở u bộ ba âm tính

Bảng 3.12: Sự bộc lộ CK5/6 ở u bộ ba âm tính

Dấu ấn		TNB+		TNB-		Tổng số		p
		n	%	n	%	N	%	
CK5/6	-	59	69,4	18	100,0	77	74,8	0,0066
	+	26	30,6	0	0,0	26	25,2	
Σ		85	82,5	18	17,5	103		

Nhận xét: Typ TNB+ có tỷ lệ CK5/6(+) là 30,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.13: Sự bộc lộ CK17 ở u bộ ba âm tính

Dấu ấn		TNB+		TNB-		Tổng số		p
		n	%	n	%	N	%	
CK17	-	39	45,9	18	100,0	57	53,3	0,00003
	+	46	54,1	0	0,0	46	44,7	
Σ		85	82,5	18	17,5	103		

Nhận xét: Typ TNB+ có tỷ lệ CK17(+) là 54,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.14: Sự bộc lộ EGFR ở u bộ ba âm tính

Dấu ấn		TNB+		TNB-		Tổng số		p
		n	%	n	%	N	%	
EGFR	-	41	48,2	18	100,0	59	57,3	0,00005
	+	44	51,8	0	0,0	44	42,7	
Σ		85	82,5	18	17,5	103		

Nhận xét: typ TNB+ có tỷ lệ EGFR(+) là 51,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.15: Sự bộc lộ p63 ở u bộ ba âm tính

Dấu ấn		TNB+		TNB-		Tổng số		p
		n	%	n	%	N	%	
P63	-	47	55,3	18	100,0	65	63,1	0,0004
	+	38	44,7	0	0,0	38	36,9	
Σ		85	82,5	18	17,5	103		

Nhận xét: Typ TNB+ có tỷ lệ p63(+) là 44,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

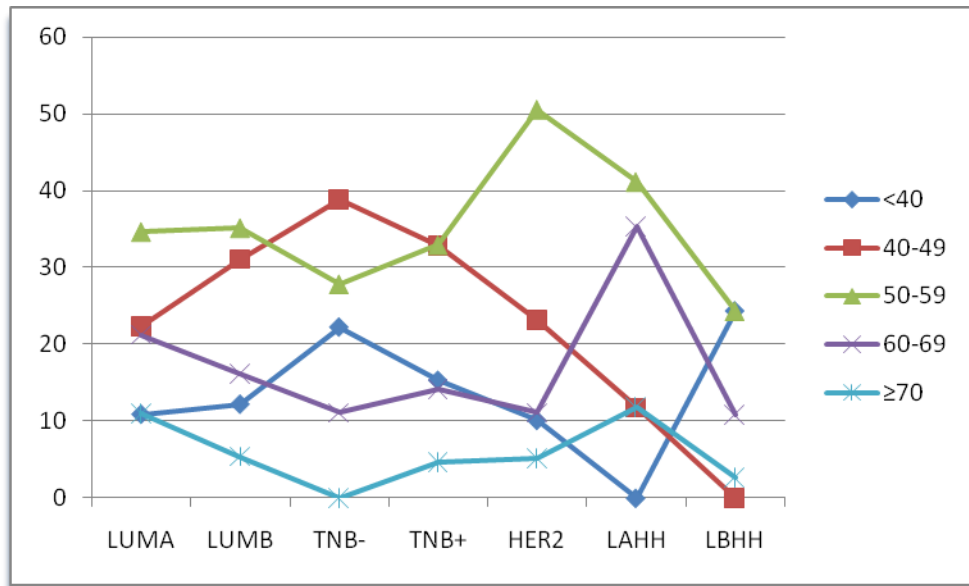
3.2. Mối liên quan giữa typ phân tử và một số đặc điểm GPB-LS

3.2.1. Mối liên quan typ giữa phân tử với tuổi bệnh nhân

Bảng 3.16: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm tuổi

Nhóm tuổi	<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
Σ	63	12,7	134	27,1	182	36,7	82	16,6	34	6,9	

$$\chi^2=40,75; \text{BTD}=24; p=0,00001$$



Biểu đồ 3.2: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm tuổi

Tuổi mắc bệnh ung thư vú từ 14 đến 87 tuổi, trung bình là 52,2±11,0.

Nhận xét: Chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm <40 tuổi là typ TNB- và typ LBHH (22,2% và 24,3%); ở nhóm 40-49 tuổi là typ TNB- (38,9%); ở nhóm 50-59 tuổi là typ HER2: 50,5%; nhóm 60-69 tuổi là typ LAHH: 35,3% và nhóm ≥70 tuổi, typ LAHH và LUMA chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 10,9% và 11,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.17: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm tuổi trẻ và già

Tuổi	Trẻ (≤45t)		Già (≥65t)		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
LUMA	39	54,2	33	45,8	72	36,4
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	7,6
Σ	129	65,8	67	34,2	196	

$$\chi^2=19,48; \text{BTD}=6; p=0,0034$$

Nhận xét: Ở nhóm tuổi trẻ typ lòng ống A chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các nhóm khác (54,2%), trái lại, typ TNB- chiếm 100,0%. Trong khi đó ở nhóm tuổi già, typ LAHH và typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn so với các typ còn lại, lần lượt là 100,0% và 45,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.2. Mối liên quan giữa typ phân tử với kinh nguyệt

Bảng 3.18: Mối liên quan giữa typ phân tử với kinh nguyệt

Kinh nguyệt	Tiền mãn kinh		Sau mãn kinh		Tổng số	
	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
Σ	239	48,3	256	51,7	495	

$$\chi^2=23,21; \text{BTD}=6; p=0,0007$$

Nhận xét: Typ lòng ống A và typ LAHH chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh nhân sau mãn kinh (57,0% và 88,2%). Trong khi đó typ TNB- và typ LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn ở các bệnh nhân tiền mãn kinh (72,2% và 70,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Sự tiên lượng của typ phân tử theo tuổi và tình trạng kinh nguyệt giảm dần như sau: LAHH, LUMA, LUMB, HER2, TNB+, TNB-, LBHH.

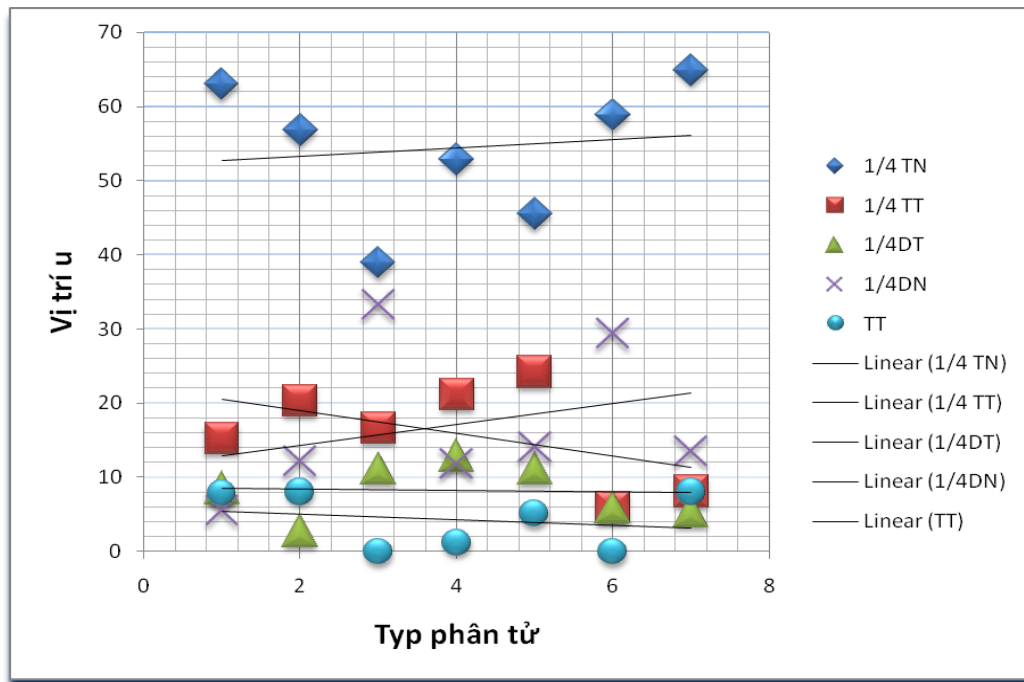
3.2.3. Mối liên quan giữa typ phân tử với vị trí u

Bảng 3.19: Mối liên quan giữa typ phân tử với vị trí u

Vị trí u	Bên trái		Bên phải		Hai bên		Tổng số	
	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
Σ	270	54,5	222	44,8	3	0,6	495	

$$\chi^2=8,84; \text{BTD}=12; p=0,716$$

Nhận xét: Hầu hết các typ phân tử chiếm tỷ lệ cao ở vú trái (>50%), typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,8%. Trái lại, ở vú phải typ LAHH có tỷ lệ cao hơn ở vú trái, chiếm 64,7%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.



Biểu đồ 3.3: Typ phân tử và vị trí u

$$\chi^2=43,83; \text{BTD}=24; p=0,00001$$

Nhận xét: Typ LBHH và lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở trên ngoài (64,9% và 63,0%). Ở vị trí trên trong typ HER2 chiếm tỷ lệ cao, 24,2%. Các u có thụ thể nội tiết âm tính chiếm tỷ lệ cao ở vị trí dưới trong (TNB+: 12,9%, TNB- và HER2: 11,1%). U ở dưới ngoài chiếm tỷ lệ cao ở typ TNB-: 33,3%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.4. *Mối liên quan giữa typ phân tử với giai đoạn TNM*

Bảng 3.20: *Mối liên quan giữa typ phân tử với giai đoạn TNM*

TNM	I		II		III		Tổng số	
	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
Σ	132	26,7	286	57,8	77	15,5	495	

$$\chi^2=62,53; \text{BTD}=18; p=0,00001$$

Nhận xét: Ung thư vú giai đoạn I, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,4%, tiếp đến là typ LAHH chiếm tỷ lệ 35,3%. Trái lại, ở giai đoạn III, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 33,3%, tiếp đến là typ HER2 chiếm tỷ lệ 27,3%. Giai đoạn II, typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,3%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.5. *Mối liên quan giữa typ phân tử với mức độ nguy cơ*

Bảng 3.21: *Mối liên quan giữa typ phân tử với mức độ nguy cơ*

Nguy cơ	Thấp		Trung bình		Cao		Tổng số	
	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
Σ	27	5,5	328	66,3	140	28,3	495	

$$\chi^2=48,51; \text{BTD}=12; p=0,0001$$

Nhận xét: Ở mức nguy cơ thấp, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,5% và typ lòng ống B là 6,8%. Ở mức nguy cơ trung bình typ LBHH, LAHH và HER2 chiếm tỷ lệ cao là 86,5%; 82,4% và 76,8%. Các typ TNB- và TNB+ chiếm tỷ lệ cao ở mức nguy cơ cao là 50,0% và 43,5%. Các typ TNB-, TNB+ và HER2, LAHH, LBHH chủ yếu tập trung ở mức nguy cơ trung bình và cao. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LBHH, LAHH, HER2, TNB+, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.6. Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm kích thước u

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm kích thước u

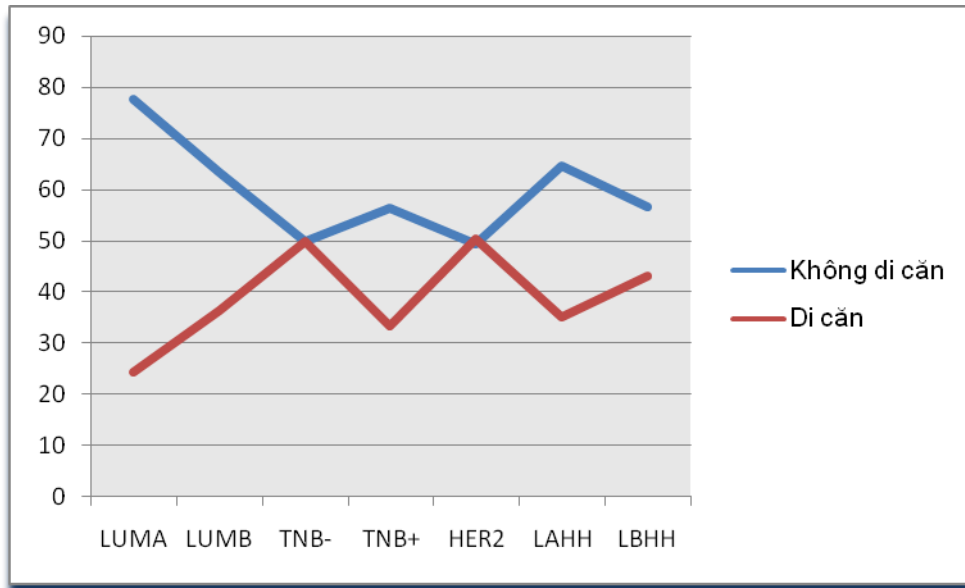
Kích thước	≤ 2		$>2-5$		>5		Tổng số		Trung bình
	n	%	n	%	n	%	N	%	
LUMA	95	57,6	64	38,8	6	3,6	165	33,3	2,3±1,2
LUMB	39	52,7	34	45,9	1	1,4	74	14,9	2,5±1,4
TNB-	7	38,9	9	50,0	2	11,1	18	3,6	2,6±1,6
TNB+	42	49,4	40	47,1	3	3,5	85	17,2	
HER2	35	35,4	58	58,5	6	6,1	99	20,0	2,8±1,4
LAHH	11	64,7	6	35,3	0	0,0	17	3,5	2,2±1,8
LBHH	21	56,8	16	43,2	0	0,0	37	7,5	2,1±1,3
Σ	250	50,5	227	45,9	18	3,6	495		

$$\chi^2=20,92; \text{BTD}=12; p=0,048$$

Kích thước u từ 0,3-10,0cm, trung bình là 2,4±1,3cm.

Nhận xét: Typ lòng ống A và LAHH chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u ≤ 2 cm, lần lượt là 57,6% và 64,7%. U >5 cm, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,1%, tiếp đến là typ HER2 chiếm 6,1%. Phần lớn các typ đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u $>2-5$ cm, cao nhất là typ HER2: 58,6% và typ TNB- là 50,0%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LAHH, LBHH, LUMA, LUMB, TNB+, HER2, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.7. Mối liên quan giữa typ phân tử với tình trạng hạch



Biểu đồ 3.4: Typ phân tử và tình trạng hạch

$$\chi^2=25,32; \text{BTD}=6; p=0,0002$$

Số lượng hạch di căn từ 1-15, trung bình $1,3 \pm 0,1$ hạch di căn; typ lòng ống A là $0,6 \pm 0,1$, typ lòng ống B: $0,9 \pm 0,2$, typ TNB và HER2: $1,9 \pm 0,3$, LAHH: $1,9 \pm 0,8$ và LBHH: $1,3 \pm 0,3$.

Nhận xét: Typ lòng ống A không bị di căn hạch, chiếm tỷ lệ cao nhất là 77,6%. Các typ HER2 và TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm di căn hạch, chiếm tỷ lệ 50,5% và 50,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

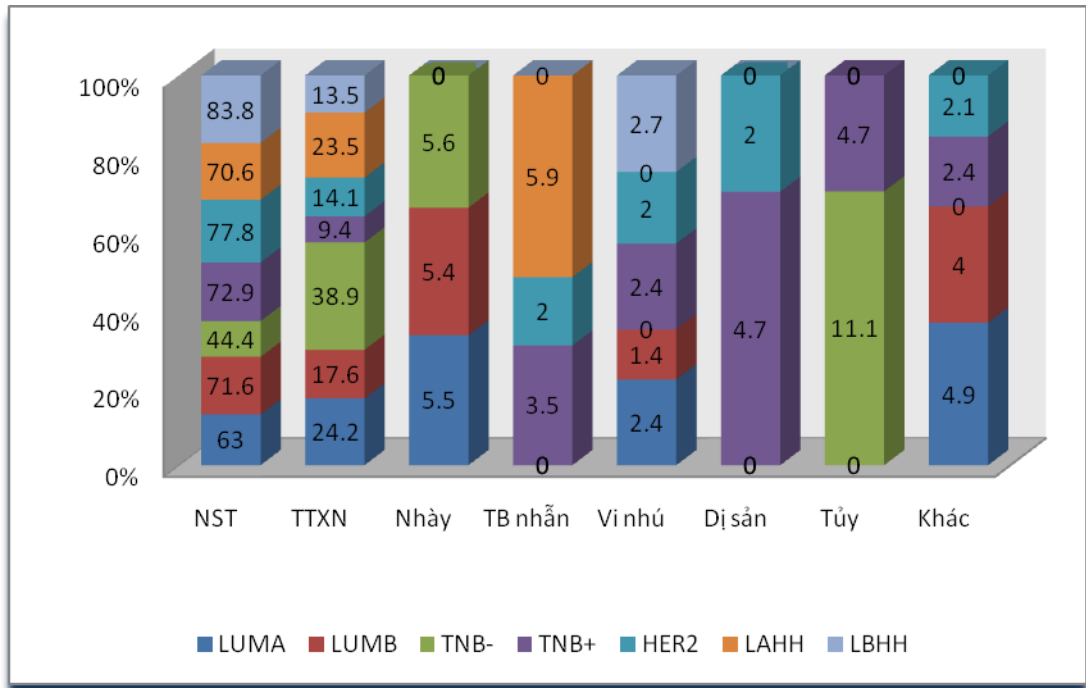
Bảng 3.23: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm hạch

Nhóm hạch	0		1-3		>3		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	128	77,6	27	16,3	10	6,1	165	33,3
LUMB	47	63,5	23	31,1	4	5,4	74	14,9
TNB-	9	50,0	4	22,2	5	27,8	18	3,6
TNB+	48	56,5	18	21,2	19	22,3	85	17,2
HER2	49	49,5	28	28,3	22	22,2	99	20,0
LAHH	11	64,8	3	17,6	3	17,6	17	3,5
LBHH	21	56,8	11	29,7	5	13,5	37	7,5
Σ	313	63,2	114	23,0	68	13,8	495	

$$\chi^2=40,58; \text{BTD}=12; p=0,00001$$

Nhận xét: Typ lòng ống A đều chiếm tỷ lệ thấp ở cả 2 nhóm di căn hạch là 16,3% và 6,1%. Typ TNB-, TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm di căn >3 hạch, lần lượt là 27,8%; 22,4% và 22,3%. Trong nhóm di căn 1-3 hạch, typ lòng ống B và typ LBHH chiếm tỷ lệ di căn hạch cao, lần lượt là 31,1% và 29,7%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB-. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.8. Mối liên quan giữa typ phân tử với typ MBH



Biểu đồ 3.5: Typ phân tử và typ MBH

$$\chi^2=112,30; \text{BTD}=72; p=0,0001$$

Nhận xét: Typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ NST là 83,8%, ở typ tiêu thụ xâm nhập, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,9%. Typ MBH thể tùy chỉ phân bố ở typ TNB- (11,1%) và TNB+ (4,7%); typ MBH thể dị sản phân bố ở 2 typ phân tử TNB+ (2,4%) và HER2 (2,0%) ($p<0,001$).

3.2.9. Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm MBH

Bảng 3.24: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm MBH

Nhóm MBH	A		B		C		D		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	127	77,0	0	0,0	25	15,1	13	7,9	165	33,3
LUMB	61	82,4	0	0,0	8	10,8	5	6,8	74	14,9
TNB-	11	61,1	1	5,5	3	16,7	3	16,7	18	3,6
TNB+	73	85,8	4	4,7	6	7,1	2	2,4	85	17,2
HER2	83	83,8	2	2,0	10	10,2	4	4,0	99	20,0
LAHH	13	76,5	0	0,0	3	17,6	1	5,9	17	3,5
LBHH	32	86,5	0	0,0	3	8,1	2	5,4	37	7,5
Σ	400	80,8	7	1,4	58	11,7	30	6,1	495	

$$\chi^2=27,85; \text{BTD}=18; p=0,0644$$

Nhận xét: Hầu hết các typ phân tử đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm A, nhất là typ LBHH (86,5%). Nhóm B chỉ bao gồm các typ TNB-, TNB+ và HER2, chiếm tỷ lệ 5,5%; 4,7% và 2,0%. Typ TNB- chiếm tỷ lệ cao ở cả 2 nhóm C và D, đều là 16,7%. Ở nhóm C, typ LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 17,6% ($p>0,05$).

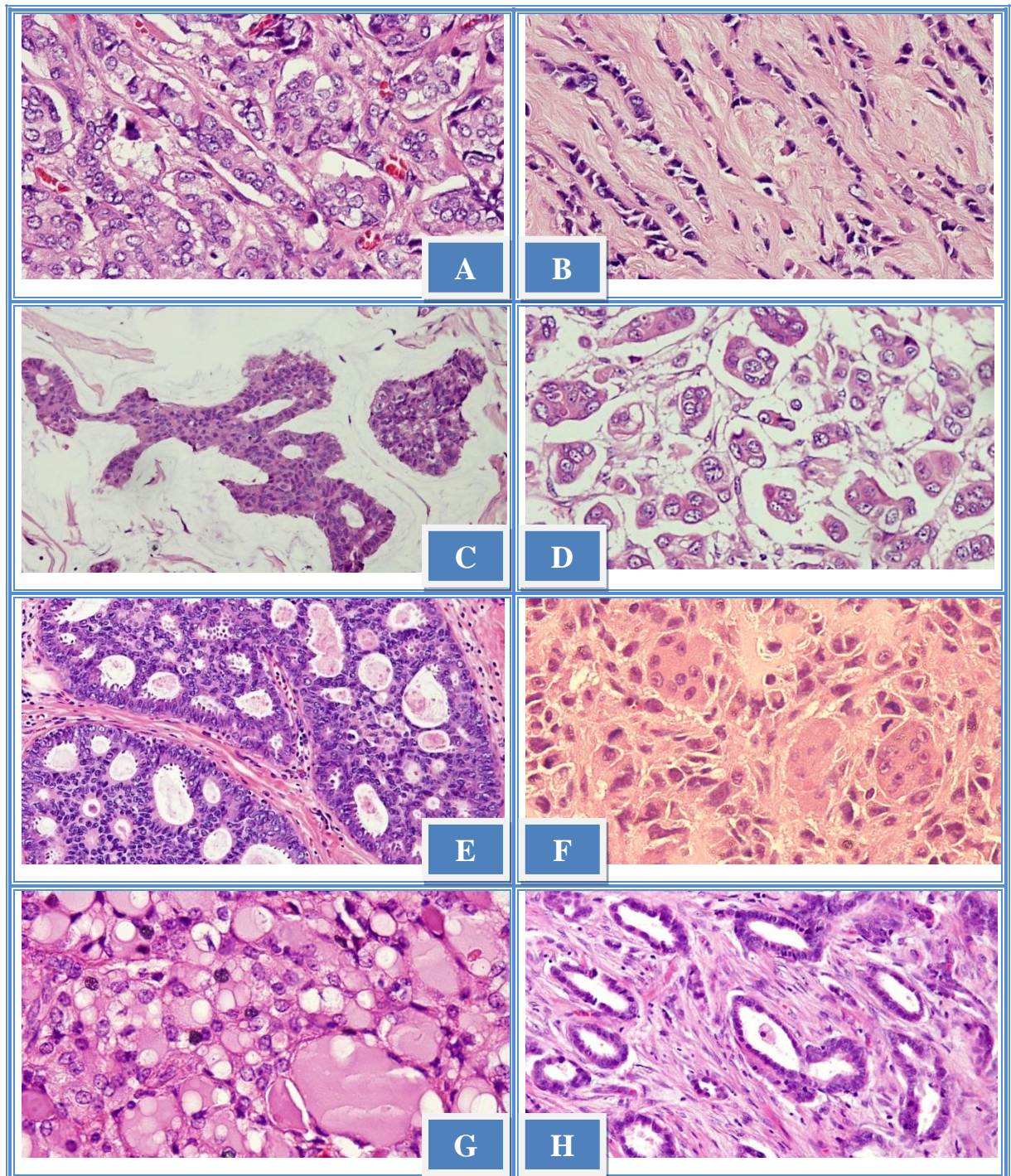
3.2.10. Mối liên quan giữa typ phân tử với độ mô học

Bảng 3.25: Mối liên quan giữa typ phân tử với độ mô học

ĐMH	I		II		III		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%	N	%
LUMA	32	19,4	63	38,2	70	42,4	165	33,3
LUMB	10	13,5	36	48,7	28	37,8	74	14,9
TNB-	1	5,6	2	11,1	15	83,3	18	3,6
TNB+	4	4,7	20	23,5	61	71,8	85	17,2
HER2	3	3,0	30	30,3	66	66,7	99	20,0
LAHH	1	5,9	7	41,2	9	52,9	17	3,5
LBHH	3	8,1	16	43,3	18	48,6	37	7,5
Σ	54	10,9	174	35,2	267	53,9	495	

$$\chi^2=51,80; \text{BTD}=12; p=0,0001$$

Nhận xét: ĐMH I, typ LUMA và B chiếm tỷ lệ cao là 19,4% và 13,5%. ĐMH II, các typ LUMB, LBHH và LAHH chiếm tỷ lệ cao, là 48,7%; 43,3% và 41,2%. ĐMH III, các typ TNB-, TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao, là 83,3%; 71,8% và 66,7%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMB, LUMA, LBHH, LAHH, HER2, TNB+, TNB- ($p < 0,001$).



Ảnh 3.6: Typ MBH, HE x 200

A: NST (30157). B: TTXN (30677). C: Nhày (01473). D: Vi nhú (36322).
 E: Mắt sàng (22087). F: Thở dị sản (29096). G: Chế tiết (08943).
 H: Thở ống nhỏ (36312).

3.2.11. Mối liên quan giữa typ phân tử với NPI

Bảng 3.26: Mối liên quan giữa typ phân tử với NPI

NPI	<3,4		3,4-5,4		>5,4		Tổng số		Trung bình
	n	%	n	%	n	%	N	%	
LUMA	53	32,1	93	56,4	19	11,5	165	33,3	3,9±1,1
LUMB	14	18,9	48	64,9	12	16,2	74	14,9	4,1±1,1
TNB-	2	11,1	9	50,0	7	38,9	18	3,6	4,8±1,1
TNB+	11	12,9	48	56,5	26	30,6	85	17,2	
HER2	10	10,1	53	53,6	36	36,4	99	20,0	4,9±1,2
LAHH	4	23,5	9	53,0	4	23,5	17	3,5	4,4±1,1
LBHH	12	32,4	15	40,6	10	27,0	37	7,5	4,4±1,2
Σ	106	21,4	275	55,6	114	23,0	495		

NPI trung bình chung là 4,2±1,2

$\chi^2=45,69$; BTĐ=12; p=0,0001

Nhận xét: Typ LUMA có chỉ số NPI thấp nhất là 3,9±0,1 và typ HER2 có chỉ số NPI cao nhất là 4,9±0,1. Nhóm tiên lượng tốt, typ LUMA và typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 32,1 và 32,4%. Trong nhóm tiên lượng xấu, typ TNB-, HER2 và TNB+ chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 38,9%; 36,4% và 30,6%. Ở nhóm tiên lượng trung bình typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 64,9%. Sự tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB- (p<0,001).

3.2.12. Mối liên quan giữa typ phân tử với mô đệm lympho

Bảng 3.27: Mối liên quan với giữa typ phân tử mô đệm lympho

XN Lympho	Không		Có		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
LUMA	74	44,8	91	55,2	165	33,3
LUMB	23	31,1	51	68,9	74	14,9
TNB-	4	22,2	14	77,8	18	3,6
TNB+	16	18,8	69	81,2	85	17,2
HER2	20	20,2	79	79,8	99	20,0
LAHH	8	47,1	9	52,9	17	3,5
LBHH	13	35,1	24	64,9	37	7,5
Σ	158	31,9	337	68,1	495	

$$\chi^2=28,43; \text{BTD}=6; p=0,00007$$

Nhận xét: Ở nhóm không có xâm nhập lympho bào, typ lòng ống A và LAHH chiếm tỷ lệ cao là 44,8% và 47,1%. Nhóm ung thư có xâm nhập lympho bào, typ TNB+, HER2 và TNB- chiếm tỷ lệ cao hơn, lần lượt là 81,2%; 79,8% và 77,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2.13. Mối liên quan giữa typ phân tử với sự hoại tử u

Bảng 3.28: Mối liên quan giữa typ phân tử với sự hoại tử u

Hoại tử u	Không		Có		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
LUMA	147	89,1	18	10,9	165	33,3
LUMB	61	82,4	13	17,6	74	14,9
TNB-	13	72,2	5	27,8	18	3,6
TNB+	61	71,8	24	28,2	85	17,2
HER2	77	77,8	22	22,2	99	20,0
LAHH	16	94,1	1	5,9	17	3,5
LBHH	34	91,9	3	8,1	37	7,5
Σ	409	82,6	86	17,4	495	

$$\chi^2=18,55; \text{BTD}=6; p=0,005$$

Nhận xét: Các typ TNB+, TNB- và HER2 đều chiếm tỷ lệ hoại tử u cao, lần lượt là 28,2%; 27,8% và 22,2% ($p<0,05$).

3.2.14. Mối liên quan giữa typ phân tử với sự xâm nhập bạch mạch

Bảng 3.29: Mối liên quan giữa typ phân tử với sự xâm nhập bạch mạch

XN bạch mạch	Không		Có		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
LUMA	145	87,9	20	12,1	165	33,3
LUMB	60	81,1	14	18,9	74	14,9
TNB-	13	72,2	5	27,8	18	3,6
TNB+	46	54,1	39	45,9	85	17,2
HER2	67	66,7	32	32,3	99	20,0
LAHH	15	88,2	2	11,8	17	3,5
LBHH	30	81,1	7	18,9	37	7,5
Σ	376	76,0	119	24,0	495	

$$\chi^2=41,90; \text{BTD}=6; p=0,0001$$

Nhận xét: Các typ TNB+, TNB- và HER2 đều chiếm tỷ lệ xâm nhập bạch mạch cao, lần lượt là 45,9%; 27,8% và 32,3%. Trái lại, các typ lòng ống đều chiếm tỷ lệ không xâm nhập bạch mạch cao: typ lòng ống A: 87,9%, typ lòng ống B: 81,1%, typ LAHH: 88,2% và typ LBHH: 81,1% ($p < 0,001$).

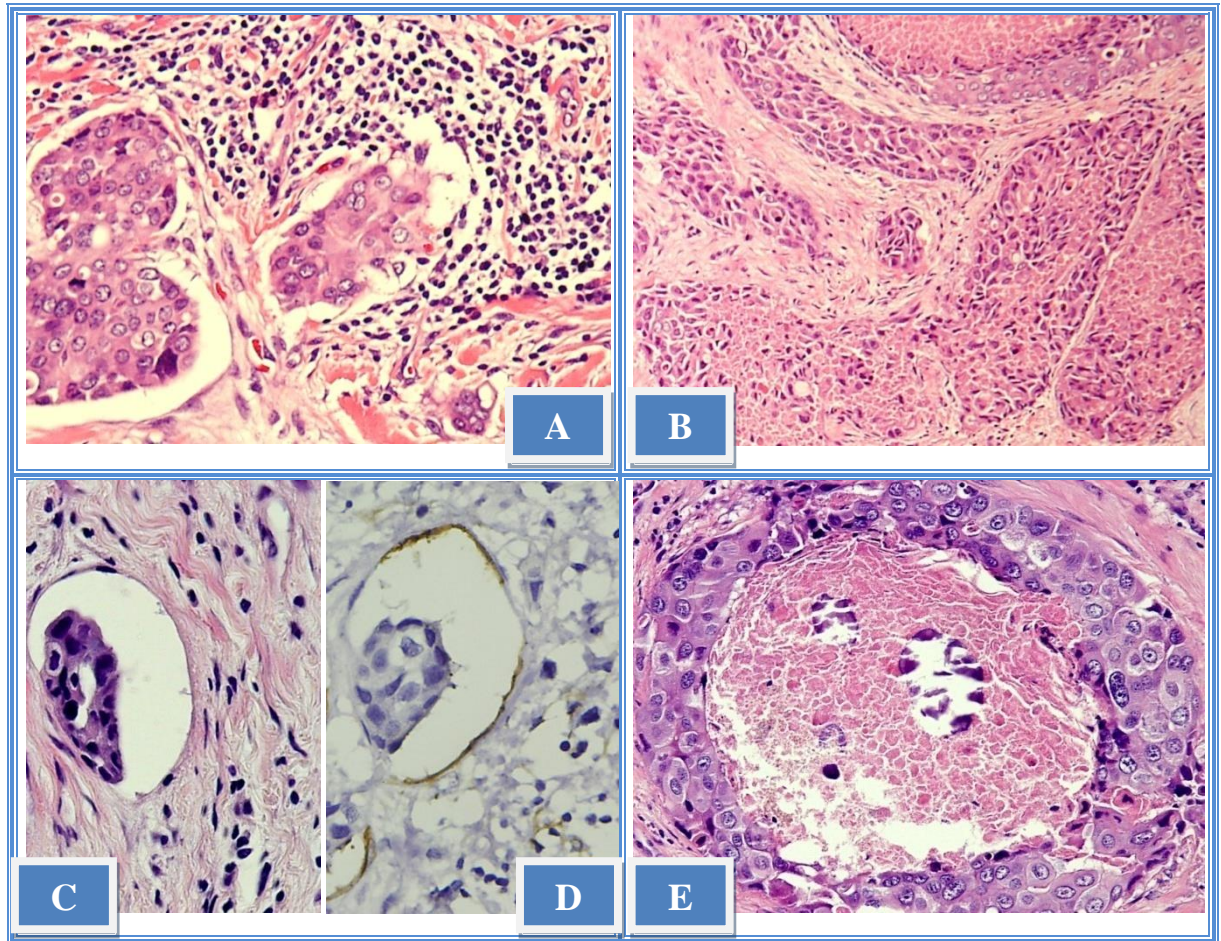
3.2.15. Mối liên quan giữa typ phân tử với thành phần ung thư tại chỗ

Bảng 3.30: Mối liên quan giữa typ phân tử với thành phần ung thư tại chỗ

Tại chỗ	Không		Có		Tổng số	
	n	%	n	%	N	%
LUMA	88	53,3	77	46,7	165	33,3
LUMB	33	44,6	41	55,4	74	14,9
TNB-	9	50,0	9	50,0	18	3,6
TNB+	42	49,4	43	50,6	85	17,2
HER2	36	36,4	63	63,6	99	20,0
LAHH	10	58,8	7	41,2	17	3,5
LBHH	18	48,6	19	51,4	37	7,5
Σ	236	47,7	259	52,3	495	

$$\chi^2=8,48; \text{BTD}=6; p=0,2050$$

Nhận xét: Typ HER2 có thành phần ung thư tại chỗ chiếm tỷ lệ cao là 63,6%. Trái lại, ở các khối u không có thành phần tại chỗ, typ lòng ống A và typ LAHH chiếm tỷ lệ cao là 53,3% và 58,8% ($p>0,05$).



Ảnh 3.7: Một số đặc điểm MBH

A: Mô đệm lympho, H-E x 200 (30157). B: Hoại tử u, HE x 200 (32133).
 Xâm nhập bạch mạch, C: HE x 200 và D: D2-40(+) x 200 (40880). E: Thành
 phần tại chỗ, H-E x 200 (30701).

3.3. Mức độ tiên lượng của các typ phân tử theo biến số nghiên cứu

Bảng 3.31: Bảng tổng hợp mức độ tiên lượng của các typ phân tử

Mức độ tiên lượng	1	2	3	4	5	6	7
Ki67	LUMA	LUMB	LAHH	HER2	LBHH	TNB-	TNB+
P53	LUMA	LUMB	LAHH	HER2	LBHH	TNB+	TNB-
Bcl2	LUMA	LUMB	LBHH	LAHH	TNB+	HER2	TNB-
P53-Bcl2	LUMA	LUMB	LAHH	LBHH	HER2	TNB+	TNB-
Tuổi và KN	LAHH	LUMA	LUMB	HER2	TNB+	TNB-	LBHH
TNM	LUMA	LUMB	LAHH	LBHH	TNB+	HER2-	TNB-
Nguy cơ	LUMA	LUMB	LBHH	LAHH	HER2	TNB+	TNB-
Kích thước	LAHH	LBHH	LUMA	LUMB	TNB+	HER2	TNB-
Hạch	LUMA	LUMB	LAHH	LBHH	TNB+	HER2	TNB-
ĐMĐ	LUMB	LUMA	LBHH	LAHH	HER2	TNB+	TNB-
NPI	LUMA	LUMB	LAHH	LBHH	TNB+	HER2	TNB-
Chung	LUMA	LUMB	LAHH	LBHH	HER2	TNB+	TNB-

Nhận xét: Ở hầu hết các biến số GPB-LS, typ lòng ống A (LUMA) có điểm tiên lượng tốt nhất, trái lại typ bộ ba âm tính không phải dạng đáy (TNB-) có điểm tiên lượng cao nhất (xấu nhất).

Chương 4

BÀN LUẬN

Ung thư vú là một bệnh không đồng nhất, biểu hiện sự đa dạng về LS, MBH, thậm chí ở mức độ phân tử, mức độ ác tính, sự đáp ứng với điều trị, tiên lượng và là sự thách thức lớn đối với chẩn đoán và điều trị. Trong nhiều thập kỷ, ung thư vú xâm nhập được phân loại theo typ MBH. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng, khi ung thư vú được phân typ MBH và đánh giá theo các thông số kinh điển sẽ có một tỷ lệ nhất định các bệnh nhân được điều trị chưa chính xác [2, 5]. Gần đây, sự phân tích gen đã cho thấy ung thư vú có thể phân loại thành các typ phân tử có dự báo tiên lượng, kết quả LS và đáp ứng với điều trị khác nhau [6-8, 34].

Mặc dù, phân tích dựa vào HMMD không cung cấp nhiều thông tin về khía cạnh sinh học của khối u như phân tích gen, nhưng HMMD ngày càng được sử dụng thay thế phân tích gen để phân typ phân tử ung thư vú vì những ưu điểm của chúng đã được các nghiên cứu xác nhận như: chi phí thấp, dễ thực hiện, khả thi và thực hiện ở các mẫu mô vùi nén [15].

4.1. Phân typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD, HER2

4.1.1. Phân typ phân tử

Phân typ phân tử ung thư vú sử dụng bộ gen “nội sinh” đã xác định được các typ phân tử khác nhau có ý nghĩa tiên lượng và điều trị. Hầu hết các nghiên cứu HMMD để phân typ phân tử ung thư vú đều dựa trên cơ sở kết quả của phân tích gen. Phân typ phân tử ung thư vú với các dấu ấn HMMD thay thế phân tích gen đang được sử dụng rộng rãi. Năm 2010, Blows và cs đã công bố một nghiên cứu hợp tác gồm tất cả 12 nghiên cứu phân typ phân tử ung thư vú bằng HMMD cho thấy có sự khác biệt giữa thời gian sống thêm giữa các typ phân tử [93]. Hội nghị St. Gallen năm 2011 đã công bố bảng tiêu chuẩn HMMD để phân typ phân tử ung thư vú [20]. Ung thư vú được chia thành

các typ chính là lòng ống A, lòng ống B, typ HER2 và typ dạng đáy [6, 7]. Typ được gọi là giống vú bình thường giờ đây được tin là một hiện tượng giả của việc lấy mẫu và rất có thể là biểu hiện của sự lấy mẫu kém; đây chính là typ bộ ba âm tính không dạng đáy (TNB-), có đặc trưng lâm sàng quan trọng [18]. Typ lòng ống C (LAHH và LBHH) chính là typ lòng ống B trước đây được xác định theo tiêu chuẩn HMMD là ER+/PR+ và HER2+ trong phân loại của Carey và một số tác giả khác [10, 14, 15, 21, 22]. Trong nghiên cứu của Carey và cs đã phân loại ung thư vú dựa vào HMMD thành typ lòng ống A (HR+/HER2-), lòng ống B (HR+/HER2+), typ HER2 (HR-/HER2+) và typ dạng đáy (HR-/HER2-). Tuy nhiên, các tác giả đã chỉ ra rõ ràng là các khối u HR+/HER2+ chỉ gồm một phần nhỏ các u lòng ống B, vì vậy việc chia nhỏ typ lòng ống là cần thiết để tránh phân loại nhầm typ lòng ống B vào trong typ lòng ống A. Do đó, trên cơ sở kết quả phân tích gen, Bhargava đã sử dụng phương pháp HMMD để xây dựng các tiêu chuẩn phân typ phân tử ung thư vú [18, 43]. Tác giả tin tưởng rằng, sự chia nhóm này là cần thiết để nghiên cứu ứng dụng thụ thể nội tiết, sự đồng bội lộ của thụ thể nội tiết và HER2 trong đánh giá sự đáp ứng với điều trị và tiên lượng, thời gian sống thêm của bệnh ung thư vú.

Sử dụng bảng phân typ phân tử của Bhargava và cs theo tiêu chuẩn HMMD, chúng tôi phân typ phân tử 495 bệnh nhân ung thư vú (bảng 3.1) cho thấy typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 33,3%, tiếp đến là typ HER2 (20,0%), đứng thứ 3 là typ dạng đáy (TNB+): 17,2%, typ lòng ống B có tỷ lệ 14,9%, đứng thứ 4; typ lòng ống B lai HER2 (LBHH) chiếm 7,5%, typ bộ ba âm tính không phải dạng đáy (TNB-) chiếm 3,6% và typ lòng ống A lai HER2 (LAHH) chiếm tỷ lệ thấp nhất là 3,5%. Nếu chỉ tính kết quả 3 dấu ấn ER, PR và HER2 thì các ung thư vú bộ ba âm tính (TNP) chiếm tỷ lệ thứ 2 là 20,8%.

Theo nghiên cứu của Phạm Tiến Lực (2011) sử dụng bảng phân loại theo tiêu chuẩn HMMD của Hsiao để phân typ phân tử ung thư vú, nhận thấy typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 36,4%, tiếp đến là typ lòng ống B (21,5%),

typ dạng đáy là 16,5%, typ HER2: 14,0% và thấp nhất là typ dạng vú bình thường, chiếm tỷ lệ 11,6% [94]. Năm 2012, trong luận án tiến sỹ, tác giả Đoàn Thị Phương Thảo sử dụng bảng phân typ phân tử theo tiêu chuẩn HMMD của Tang P cho thấy typ lòng ống A chiếm 44,8%, typ lòng ống B (14,9%), typ HER2 chiếm 17,9%, typ dạng đáy là 17,9% và typ không phân loại là 4,5% [95].

Trong nghiên cứu của Bhargava và cs (2010), 359 bệnh nhân ung thư vú được phân typ phân tử bằng nhuộm HMMD, các tác giả nhận thấy có 31% typ lòng ống A, 20% typ lòng ống B, 16% typ HER2, 22% bộ ba âm tính, 4% typ lòng ống A lai HER2 và 7% typ lòng ống B lai HER2 [18].

Marotti và cs (2010) phân typ phân tử 1.585 ung thư vú xâm nhập, sử dụng thang điểm H-Score đối với ER và PR, các tác giả nhận thấy typ lòng ống A hay gặp nhất (73%) (bao gồm typ lòng ống A và B theo Bhargava); tiếp đến là typ lòng ống B (lòng ống lai HER2 theo Bhargava - 5%); typ HER2 (6%) và typ dạng đáy (11%), typ không xếp loại (tương ứng với typ TNB-) là 4,8% [96]. Bảng nghiên cứu nhuộm HMMD 823 bệnh nhân ung thư vú với 6 dấu ấn: ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR và CK18 để phân typ phân tử, Conforti và cs (2008) cho thấy typ lòng ống chiếm 64,0%, typ TNB- chiếm 13,2%, typ TNB+ là 11,9% và typ HER2 là 7,8% [88].

Theo nghiên cứu của Cheang và cs (2008) phân typ phân tử 4.046 ung thư vú bằng nhuộm HMMD với 5 dấu ấn ER, PR, HER2, EGFR, CK5/6, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất là 64,9%, TNP là 15,8% (TNB-: 7,5% và TNB+: 8,3%), HER2 là 5,5% và typ lòng ống lai HER2 chiếm 6,4% [97]. Đối với TNB+ và TNB-, các tác giả đã chứng tỏ rằng, typ TNB+ thường gặp ở bệnh nhân trẻ hơn, độ mô học cao hơn. Điều này chứng tỏ typ TNB+ thuộc nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao hơn. Tương tự, Năm 2010, Blows và cs đã công bố một nghiên cứu từ sự hợp tác của 12 nghiên cứu khác ở các nước Châu Âu và Châu Mỹ với 10.159 bệnh nhân, các tác giả cho thấy rằng typ TNB+ và TNB- có đặc điểm sinh học và thái độ điều trị, tiên lượng hoàn toàn

khác nhau. Rõ ràng là typ TNB+ có tiên lượng xấu hơn so với typ TNB- [93]. Choccalingam và cs (2012) cho thấy rằng các khối u TNP gồm cả các u giống vú bình thường, chiếm 32,3%. Nhiều tác giả đã nhận thấy rằng các u TNB- có tiên lượng tốt hơn các u dạng đày (TNB+) [98].

Trong nghiên cứu của Choi và cs (2010) cho thấy typ lòng ống A có tỷ lệ cao nhất là 51,1%, tiếp đến là typ TNP: 24,1% (TNB-: 9,5% và TNB+: 14,6%), typ lòng ống B chiếm 12,9% và thấp nhất là typ HER2 (11,9%) [99]. Choi nhận thấy rằng typ TNB- có tiên lượng xấu nhất, có thể là do kém đáp ứng với hóa trị và các bệnh nhân thuộc typ này có thể không được hưởng lợi từ việc điều trị hóa chất bằng anthracycline.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới sử dụng HMMD để phân typ phân tử ung thư vú, với các bảng phân loại khác nhau, nhưng các tác giả đều nhận thấy rằng typ lòng ống, nhất là typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất [2, 10, 14, 19].

Khi so sánh với kết quả nghiên cứu của Bhargava và nghiên cứu của Cheang, chúng tôi nhận thấy các typ phân tử của chúng tôi cũng có tỷ lệ tương tự 2 tác giả này. Tuy nhiên, tỷ lệ typ HER2 của chúng tôi có cao hơn. Lý giải điều này là do sự khác biệt về địa lý, tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 hoặc sự khuếch đại gen HER2 của các bệnh nhân ở Châu Á, trong đó có Việt Nam thường cao hơn ở các vùng khác.

Qua so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi, của Bhargava và Cheang với các tác giả trong và ngoài nước khác cho thấy mặc dù tỷ lệ các typ phân tử có thể khác nhau giữa các tác giả, nhưng một điều dễ nhận thấy rằng typ lòng ống A có tỷ lệ cao nhất, điều này phù hợp với tỷ lệ ung thư vú xâm nhập bộc lộ cao với thụ thể nội tiết. Sở dĩ có sự khác nhau về kết quả, tỷ lệ các typ phân tử giữa các nghiên cứu trên là do các tác giả sử dụng các bảng phân loại phân tử với các tiêu chuẩn HMMD khác nhau. Trong các bảng phân loại của Nielsen (2004), Carey (2006), Tang P (2009), Hsiao Y.H (2010), bảng phân loại của hội nghị ung thư vú Quốc tế lần thứ 12 năm 2011 tại St

Gallen, hay bảng phân loại của Engström (2013) typ lòng ống A gồm các khối u có ER(+), nhưng không xác định mức độ dương tính, typ lòng ống B ngoài thụ thể nội tiết, còn cộng thêm tiêu chuẩn HER2+, typ giống vú bình thường, hay không phân loại thực tế là các u TNP không bộc lộ các dấu ấn đấy [10, 14, 20-22, 48]. Sự xác định typ lòng ống B bằng HMMD là một điểm còn nhiều tranh cãi. Một số tác giả đã sử dụng sự đồng bộc lộ thụ thể nội tiết và HER2 để xác định nhóm này, dựa vào thực tế là các gen liên quan đến HER2 bộc lộ ở 30-50% các khối u lòng ống [10]. Tuy nhiên, các khối u này có tiên lượng xấu hơn typ lòng ống A và kháng thuốc nội tiết (tamoxifen), cần phải điều trị thuốc nhắm trúng đích để chặn con đường HER2 [100]. Do đó, sự xếp các khối u này vào nhóm khối u hoàn toàn nhạy với điều trị nội tiết có thể không hợp lý. Trong bảng phân loại của Bhargava (2010) [43], tiêu chuẩn đánh giá mức độ dương tính của thụ thể nội tiết sử dụng thang điểm H-Score, sẽ đánh giá chính xác mức độ bộc lộ của thụ thể nội tiết, nếu sử dụng cách đánh giá của Allred, chúng ta có thể đánh giá mức độ dương tính không chính xác. Theo bảng phân loại này typ lòng ống A của các bảng phân loại khác sẽ được tách thành 2 nhóm lòng ống A có mức độ ER(+) cao (≥ 200) điểm và typ lòng ống B có mức độ ER(+) thấp hơn (11-199 điểm) hoặc PR(+) > 10 điểm. Như vậy 2 typ này có sự khác nhau đáng kể về điều trị và tiên lượng bệnh, typ lòng ống A chỉ cần điều trị nội tiết và có tiên lượng tốt nhất, trái lại typ lòng ống B ngoài điều trị nội tiết có thể cần thêm hóa trị hỗ trợ và thường có tiên lượng xấu hơn typ lòng ống A. So với typ lòng ống A, khối u lòng ống B được đặc trưng bởi biểu hiện chỉ số tăng sinh cao hơn và bộc lộ các gen liên quan tới lòng ống thấp hơn như PR. Về lâm sàng, các khối u lòng ống B cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn bệnh học cao hơn sau hóa trị tân bổ trợ đa thuốc, nhưng tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 và 10 năm thấp hơn so với typ lòng ống A. Typ lòng ống A và B, cùng với kích thước khối u và tình trạng hạch, cũng dự đoán tái phát

xa trong vòng 5 đến 10 năm và do đó có thể cung cấp các quyết định liên quan đến thời gian điều trị nội tiết (5 đến 10 năm) [101].

Vì tính phức tạp này, các khối u có thụ thể nội tiết và HER2 dương tính cần được chia thành nhóm lai riêng biệt gọi là nhóm lòng ống lai HER2 [18, 43]. Typ lòng ống B theo các tác giả khác có biểu hiện ER+ và/hoặc PR+, HER2+, được xếp vào nhóm lòng ống lai HER2 theo bảng phân loại của Bhargava, typ này có tiên lượng xấu hơn, điều trị bao gồm hóa trị, nội tiết và điều trị nhắm trúng đích. Typ bộ ba âm tính (TNP) sẽ được bổ sung thêm các dấu ấn đày để xác định typ TNP dạng đày (TNB+) và typ TNP không dạng đày (TNB-). Typ TNB- chính là typ giống vú bình thường hoặc không phân loại của các bảng phân loại khác [43]. Theo bảng phân loại của Bhargava đã xác định được chính xác hơn các typ phân tử có biểu hiện lâm sàng, GPB và kiểu hình miễn dịch khác nhau để áp dụng phác đồ điều trị khác nhau, đáp ứng với điều trị và tiên lượng khác nhau.

Typ lòng ống

Typ lòng ống A là loại biệt hóa cao nhất, chiếm 30,7% - 55% tất cả các ung thư vú [43, 48], chúng tôi gặp 33,3%, gồm các ung thư vú typ ống và typ tiểu thùy gồm cả hai biến thể kinh điển và đa hình. Mặc dù phần lớn typ lòng ống A là typ xâm nhập loại không đặc biệt, song nhóm này cũng có nhiều typ MBH đặc biệt với tiên lượng tốt, như typ ống nhỏ, nhày, mắt sàng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định này.

Typ lòng ống B chiếm 16%-20,4% ung thư vú [43, 48]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, typ lòng ống B chiếm 14,9%. Chúng bao gồm cả typ ống và typ tiểu thùy (kinh điển và đa hình) và thường biệt hóa vừa.

MBH và HMMD: Typ lòng ống bộc lộ thụ thể nội tiết và phù hợp thành phần biểu mô lòng ống của tuyến vú [6]. Chúng bộc lộ CK8/18 lòng ống, ER và các gen kết hợp với sự hoạt hóa của chúng như LIV1 và CCND1 [6, 9]. Dưới 20% các u lòng ống có đột biến p53 và thường là ĐMH I, typ B xu

hướng có ĐMH cao hơn [9]. Typ lòng ống A có sự bộc lộ gen ER cao hơn và sự bộc lộ gen liên quan tới sự tăng sinh tế bào thấp hơn so với typ B [7-9]. Chúng tôi nhận thấy ở chỉ số tăng sinh nhân Ki67 mức độ thấp, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất và typ lòng ống A cao hơn lòng ống B (58,8% và 54,4%), Ki67 trung bình là $19,5 \pm 1,6$ và $21,6 \pm 2,6$; đột biến p53 chỉ chiếm 24,9% ở typ lòng ống A, thấp hơn typ lòng ống B (37,9%). Sự bộc lộ Bcl2 cũng cao hơn ở typ lòng ống, trong đó typ lòng ống A cao hơn typ lòng ống B (87,3% và 78,4%). Typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất trong các ung thư vú ĐMH I: typ lòng ống A cao hơn typ lòng ống B (19,4% và 13,5%) và typ lòng ống A có NPI < 3,4 điểm chiếm tỷ lệ 32,1%, cao hơn so với các typ khác, NPI trung bình ở typ lòng ống A là $3,9 \pm 1,1$ và typ lòng ống B là $4,1 \pm 1,1$.

Đặc trưng lâm sàng: Typ lòng ống thường gặp ở phụ nữ lớn tuổi, trung bình 54-58 tuổi, sau mãn kinh và giai đoạn I hoặc II, kích thước khối u nhỏ hơn, kích thước trung bình ở typ lòng ống A là $2,3 \pm 1,2$ và typ lòng ống B là $2,5 \pm 1,4$. Bệnh nhân ung thư lòng ống B xu hướng di căn hạch cao hơn lòng ống A. Thời gian sống thêm 5 năm không bệnh có tỷ lệ cao nhất ở typ lòng ống A [2, 50]. Chúng tôi nhận thấy rằng tuổi mắc bệnh trung bình của typ lòng ống A là $54,1 \pm 11,6$, cao hơn typ lòng ống B ($51,6 \pm 12,5$) và 57,0% typ lòng ống A gặp ở phụ nữ sau mãn kinh. Ở giai đoạn I, typ lòng ống A có tỷ lệ 39,4%, cao hơn typ lòng ống B và các typ phân tử khác. Hầu như typ lòng ống gặp ở mức nguy cơ thấp và typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống B (11,5% so với 6,8%).

Typ bộ ba âm tính (typ TNB- và TNB+) chiếm xấp xỉ 16% -22% các ung thư vú [48]. Trong nghiên cứu của chúng tôi typ TNP chiếm 20,8%, trong đó typ TNB- là 3,6% và typ TNB+ là 17,2%.

MBH và HMMD: về hình thái, chúng cho thấy 3 thể nổi bật: dạng đám (50%), ống không đặc biệt (40%), hoặc UTBM bán hủy (10%). Các khối u này cũng có thể cho thấy các đặc điểm dị sản tế bào hình thoi [13]. Các khối u này có nhân đa hình cao, 2-5 nhân chia ở 1 vi trường có độ phóng đại lớn,

hoại tử cục bộ và xâm nhập lympho tương bào giống như UTBM thể tủy [43]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các typ thể tủy và hầu hết typ dị sản đều thuộc typ này. Typ này có bờ xâm lấn, hiếm có thành phần nội ống và tăng sinh vi mạch dạng cầu thận [53]. Chỉ số tăng sinh nhân Ki67 mức độ cao ở typ TNB- và TNB+ trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao nhất so với các typ khác (55,6% và 55,3%), Ki67 trung bình là $43,8 \pm 3,2$. Tương tự, p53(+) 3 điểm cũng chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ này (50,0% và 40,0%), trái lại Bcl2(+) chiếm tỷ lệ thấp nhất ở typ TNB- (22,2%) và typ TNB+ cũng chiếm tỷ lệ thấp hơn các typ khác (31,8%). TNB- và TNB+ có tỷ lệ cao nhất ở các ung thư vú ĐMH III (83,3% và 71,8%) và chỉ số NPI > 5,4 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ TNB- là 38,9% (NPI trung bình là $4,8 \pm 1,1$). Biểu hiện xâm nhập bạch mạch và hoại tử u chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ TNB+ (45,9% và 28,2%).

Kết quả nghiên cứu của Fulford và cs (2006) cho thấy có sự khác nhau nhiều về hình thái giữa typ TNB- và TNB+ ở typ xâm nhập loại không đặc biệt độ III về cả cấu trúc và tế bào. Typ TNB+ biểu hiện sẹo xơ trung tâm, hoại tử u, đờ đầy hoặc xâm lấn một phần bờ u và có xâm nhập lympho quanh u. Typ TNB+ có các tế bào dạng đáy, sáng hoặc hình thoi hoặc các ổ dị sản vảy, tỷ lệ nhân chia rất cao, tỷ lệ nhân/bào tương tăng. Sự có mặt bất kỳ đặc điểm hình thái nào ở trên, dù chỉ 1 ổ nhỏ cũng có giá trị cảnh báo nhà GPB phải nghĩ tới typ dạng đáy và khẳng định bằng nhuộm HMMD với các dấu ấn đáy. Các đặc điểm hình thái này phù hợp giữa typ dạng đáy và thể tủy, các ung thư vú ở các bệnh nhân có đột biến BRCA1 [102].

Typ dạng đáy được đặt tên vì kiểu bộc lộ gen tương tự các tế bào đáy và các tế bào cơ biểu mô bình thường của vú [6]. Tuy nhiên, typ dạng đáy không phải xuất phát từ các tế bào cơ biểu mô/đáy của mô vú bình thường, về nguồn gốc tế bào mầm, typ dạng đáy và typ lòng ống đều có chung nguồn gốc từ tế bào biểu mô lòng ống tiền thân chung [27]. Sự giống nhau này là sản phẩm của sự mất bộc lộ ER và các gen liên quan, bộc lộ HER2 thấp, bộc lộ mạnh với CK5/6, CK17 và bộc lộ các gen liên quan tới tăng sinh tế bào cao [6, 9].

Sử dụng 5 kháng thể có thể xác định typ này bằng nhuộm HMMD như ER(-), PR(-), HER2(-) và CK5/6 hoặc HER1(+) [9, 10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự bộc lộ các dấu ấn đáy của typ TNB+ lần lượt là CK5/6: 30,6%, CK17: 54,1%, EGFR: 51,8% và p63: 44,7%. Typ này kết hợp với đột biến BRCA1[14, 53]. Ribeiro và cs đã chứng minh rằng các tế bào lòng ống bình thường bộc lộ CK5/6, nó hoạt động như tế bào mầm. Các tế bào này trải qua sự biến đổi ác tính tạo nên phenotype đáy của ung thư vú [103].

Đặc trưng lâm sàng: Phần lớn các phụ nữ có đột biến BRCA1 thường phát triển thành loại u này [8, 14, 49]. Theo Carey và cs, typ u này chiếm tỷ lệ 20% và nó thường gặp ở phụ nữ Mỹ-Phi tiền mãn kinh (39%) hơn so với các phụ nữ Mỹ - Phi sau mãn kinh (14%) hoặc phụ nữ ở mọi lứa tuổi không phải người Mỹ - Phi (16%, $p=0,0001$) [49]. Ở khối u này, tỷ lệ di căn hạch không tương xứng với kích thước như ở các typ khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% typ TNB- gặp ở phụ nữ trẻ (≤ 45 tuổi) và chiếm tỷ lệ cao nhất ở các phụ nữ tiền mãn kinh (72,2% và 51,8%) và độ tuổi trung bình thấp, là $50,0 \pm 11,0$. Ở giai đoạn III, typ TNB- có tỷ lệ cao nhất là 33,3%. Typ TNB- và TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất ở các ung thư vú có mức độ nguy cơ cao (50,0% và 43,5%) và nhóm bị di căn >3 hạch (27,8% và 22,3%) (hạch di căn trung bình là $1,9 \pm 0,3$). Các khối u vú có kích thước lớn ($>5\text{cm}$), typ TNB- cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,1% (kích thước u trung bình là $2,6 \pm 1,6$).

Typ HER2 chiếm 4-16% các khối u vú [48]. Chúng tôi gặp 20% typ HER2.

MBH và HMMD: các khối u này thường không hình thành ống và nhân đa hình, ĐMH cao. Tuy nhiên, nhân chia 3 điểm được gặp ở $<1/4$ các khối u HER2. Do đó, điểm Nottingham thường 7 hoặc 8 điểm. Sự biệt hóa tiết rụng đầu chiếm ưu thế ở typ HER2. Các khối u này cũng có một số đặc điểm hình thái (như hoại tử, xâm nhập bạch mạch) thường thấy ở u bộ ba âm tính [43]. Các u HER2 được đặc trưng bởi sự bộc lộ quá mức của các gen khác như GRB7 trong giải trình tự ERBB2 [6]. Giống như typ dạng đáy, typ HER2 có

tỷ lệ đột biến p53 cao (40-80%) ($p=0,0002$) [7, 49]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số Ki67 mức độ cao (trung bình $38,4\pm 2,9$) và p53(+) 3 điểm đều chiếm tỷ lệ thứ 2 ở typ HER2 sau typ TNP (51,5% và 38,4%). Sự bộc lộ Bcl2 cũng chiếm tỷ lệ thấp ở typ HER2 là 23,2%, cao hơn typ TNB-. Typ HER2 có tỷ lệ cao thứ 2 sau typ TNP ở ĐMH III là 66,7% và sự hoại tử u (22,2%), cao thứ 2 sau typ TNB- ở chỉ số NPI $>5,4$ điểm (36,4%) (trung bình $4,9\pm 1,2$). Biểu hiện xâm nhập bạch mạch, typ HER2 cũng cao thứ 2 (32,3%) sau typ TNB+. Typ HER2 có thành phần ung thư tại chỗ cao nhất là 63,6%.

Đặc trưng lâm sàng: không thấy sự kết hợp giữa typ HER2 với tuổi, chủng tộc hoặc bất kỳ nguy cơ khác [49]. Mặc dù typ HER2 và typ dạng đáy ở cùng nhóm ER(-), song có biểu hiện lâm sàng khác nhau [49]. Chúng tôi nhận thấy, độ tuổi trung bình của typ HER2 là $51,9\pm 9,4$ cao hơn typ TNP. Các thông số lâm sàng biểu hiện ở typ HER2 đều thấp hơn typ TNB- và/ typ TNB+, như nhóm tuổi trẻ là 74,2%, ung thư vú giai đoạn III là 27,3%, kích thước u $>5\text{cm}$ là 6,1% (trung bình $2,8\pm 1,4$), di căn >3 hạch là 22,2%. Nhưng nếu xét về tình trạng di căn hạch nói chung, typ HER2 có tỷ lệ di căn hạch lớn nhất, chiếm 50,5% (trung bình $1,9\pm 0,3$).

Typ lòng ống A và B lai HER2 (LAHH và LBHH) chiếm xấp xỉ $<9\%$ (LAHH: 4,2% và LBHH: 6,7%) các loại ung thư vú. Chúng tôi gặp typ LAHH chiếm tỷ lệ 3,4% và typ LBHH là 7,5%.

MBH và HMMD, chúng biệt hóa vừa và ưu thế thể ống, loại không đặc biệt. Tuy nhiên, một số UTBM tiêu thụ đa hình cũng nằm trong nhóm này nếu HER2+. Mức độ bộc lộ ER trung bình thường cao hơn ở các u LAHH so với u LBHH. Một số u LBHH cũng có thể cho thấy mức độ biệt hóa tiết rụng đầu [43]. Sự đáp ứng bệnh học hoàn toàn với điều trị của typ LAHH là 0% và typ LBHH là 8,3%, thấp hơn nhiều so với typ HER2 và typ dạng đáy. Nhìn chung, trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các thông số GPB-LS và

HMMD của typ lòng ống lai HER2 thường xấu hơn typ lòng ống A và B, nhưng có thể tốt hơn typ HER2, như ở chỉ số Ki67 mức độ cao, typ LAHH (41,2% - trung bình $32,1 \pm 5,4$), LBHH (51,4% - trung bình $34,4 \pm 3,8$) cao hơn typ lòng ống A và B (20,6% và 21,6%), nhưng thấp hơn typ HER2 (51,5%).

* Sự bộc lộ dấu ấn HMMD theo các typ phân tử trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống A, lòng ống B, LAHH, LBHH, HER2, TNB+, TNB-.

* Qua đánh giá các thông số lâm sàng theo từng typ phân tử chúng tôi nhận thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống A, lòng ống B, LAHH, LBHH, HER2, TNB+, TNB-.

* Qua đánh giá các thông số GPB theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống A, lòng ống B, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB-.

➤ Qua phân typ phân tử 495 trường hợp ung thư vú, đánh giá với các đặc điểm HMMD, GPB-LS theo từng typ phân tử cho thấy sơ đồ phản ánh mức độ tiên lượng của các typ phân tử trong nghiên cứu của chúng tôi giữa các nhóm biến số không thay đổi nhiều. Nhìn chung các ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính vẫn có tiên lượng tốt hơn các khối u không bộc lộ thụ thể nội tiết. Qua kết hợp 3 sơ đồ tiên lượng của các typ phân tử theo 3 nhóm biến số: HMMD, lâm sàng và GPB (bảng 3.31) chúng tôi thấy sự giảm dần của mức độ tiên lượng trong toàn bộ nghiên cứu của chúng tôi như sau: lòng ống A, lòng ống B, LAHH, LBHH, HER2, TNB+, TNB-.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của các tác giả khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng typ TNB- có tiên lượng xấu hơn typ TNB+, điều này có thể là do kém đáp ứng với hóa trị và các bệnh nhân thuộc typ này có thể không được hưởng lợi từ việc điều trị hóa chất bằng anthracycline và không được điều trị liệu pháp nhắm trúng đích như các trường hợp TNB+ có EGFR(+) [104]. Nhận định của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Choi và cs (2010) [99]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu như

Cheang, Choccalingam và Blows nhận thấy rằng typ TNB+ có tiên lượng xấu hơn typ TNB- [93, 97, 98]. Vì vậy, cần có các nghiên cứu thêm về kết quả điều trị và theo dõi bệnh nhân sau điều trị ở các bệnh nhân bộ ba âm tính để có thêm cơ sở khoa học để khẳng định chắc chắn điều này.

Đáp ứng bệnh học hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ HER2: 33%; 30,3% u dạng ống; 8,3% u LBHH; 1,8% u LUMA; 1,4% u LUMB và 0% u LAHH ($p < 0,0001$). Các kết quả này tương tự các nghiên cứu sử dụng phân tích gen để dự báo sự đáp ứng bệnh học hoàn toàn. Do đó, các tác giả tin rằng có thể sử dụng các tiêu chuẩn HMMD trong thực hành thường quy để cung cấp các thông tin lâm sàng quan trọng [43].

Theo nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) về thời gian sống thêm liên quan tới sự bộc lộ ER, PR, HER2 cho thấy có sự khác biệt về kết quả sống thêm 5 năm giữa bệnh nhân có 3 yếu tố thuận lợi (nhóm 1: ER+, PR+, HER2-, tương ứng với typ lòng ống) có tỷ lệ 82,26% so với 2 yếu tố thuận lợi (nhóm 2 tương ứng với typ lòng ống hoặc lòng ống lai HER2) là 69,51%, một yếu tố thuận lợi (nhóm 3 tương ứng typ LAHH, LBHH hoặc TNP) là 50,8% và không có yếu tố thuận lợi (nhóm 4: ER-, PR-, HER2+ tương ứng typ HER2) là 40,74% ($p = 0,0002$) [105]. Kết quả này cho thấy ER(+), PR(+) và HER2(-) là những yếu tố tiên lượng thuận lợi trong UTBM tuyến vú. Dựa vào đánh giá các yếu tố này, các nhà lâm sàng có thể dự đoán được khả năng đáp ứng điều trị trên mỗi bệnh nhân cũng như nguy cơ tái phát, di căn nhằm đưa ra một phác đồ điều trị tối ưu nhất.

Năm 2013, Engström và cs theo dõi thời gian sống thêm trong 5 năm sau chẩn đoán và từ năm thứ 5 trở đi, các tác giả nhận thấy rằng typ lòng ống A có tỷ lệ cao nhất (73,0 và 69,0%), typ lòng ống B (56,0 và 44,0%), typ lòng ống lai HER2 (25,0 và 10,0%), typ HER2 (32,0 và 4,0%), typ TNB+ (23,0 và 5,0%), typ TNB- (15,0 và 3,0%). Có sự thay đổi thứ tự về thời gian sống thêm giữa typ lòng ống lai HER2 và typ HER2 trong 5 năm đầu và sau 5 năm [19]. Năm 2014, Lê Thanh Đức theo dõi thời gian sống thêm toàn bộ trong 3 năm

của các bệnh nhân ung thư vú được điều trị ở bệnh viện K cho thấy typ lòng ống và lòng ống lai HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 86,8% và 84,4%, tiếp đến là typ bộ ba âm tính (54,2%) và thấp nhất là typ HER2 chiếm tỷ lệ 28,2% [106].

Qua sự khác biệt về kết quả đáp ứng bệnh học hoàn toàn và thời gian sống thêm của các typ phân tử ung thư vú sử dụng các tiêu chuẩn HMMD của các tác giả trong và ngoài nước, mặc dù HMMD không thể thay thế hoàn toàn phân tích gen, nhưng với các ưu điểm của HMMD như dễ áp dụng, tiết kiệm, khả thi,.. chúng ta nhận thấy rằng có thể sử dụng các tiêu chuẩn HMMD trong thực hành thường quy để phân typ phân tử ung thư vú nhằm cung cấp các thông tin lâm sàng quan trọng.

4.1.2. Phân typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD, HER2

Sự bộc lộ thụ thể nội tiết

Để đánh giá sự bộc lộ thụ thể nội tiết, chúng tôi sử dụng cách tính điểm theo thang điểm H-Score. Thang điểm Allred và H-Score đều dựa trên cường độ và tỷ lệ sự bộc lộ của thụ thể nội tiết. Thang điểm Allred được tính bằng tổng của 2 thông số này, tuy nhiên trong thang điểm H-Score 2 thông số này nhân với nhau, cho kết quả từ 0-300 điểm và thụ thể nội tiết dương tính khi >10 điểm. Cách tính điểm theo H-Score dễ thực hiện và đánh giá kết quả mức độ dương tính của ER, PR chính xác hơn [107].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.2) tỷ lệ ER(+) (>10 điểm) là 52,7%, trong đó ER từ 11-199 điểm chiếm tỷ lệ 15,9% và ≥ 200 điểm chiếm tỷ lệ 36,8%. Typ lòng ống B có tỷ lệ ER(-) (≤ 10 điểm) là 25,7% và 74,3% ER có điểm số từ 11-199. Tương tự, typ LBHH có 35,1% ER(-) và 64,9% ER từ 11-199 điểm ($p=0,0001$).

Trong một nghiên cứu hợp tác quốc tế giữa bệnh viện K và Hoa kỳ, tác giả Mohsin và cs (2004) cho thấy tỷ lệ ung thư vú có ER(+) là 68,0% [108] và theo tác giả Tạ Văn Tờ (2004), tỷ lệ ER(+) là 59,1% [105]. Trong nghiên cứu

của Callagy và cs (2006) trên 930 bệnh nhân ung thư vú, các tác giả thấy rằng tỷ lệ ER(+) là 46,0% [109]. Tác giả Carey và cs (2006) nhận thấy rằng 60,0% ung thư vú có ER(+) [10]. Trong một nghiên cứu ung thư vú ở Carolin, O'Brien và cs (2010) nhận thấy rằng 49,0% ung thư vú có ER(+) [110].

Đối với sự bộc lộ PR (bảng 3.3), chúng tôi nhận thấy rằng 50,3% ung thư vú có PR(+), trong đó tỷ lệ PR từ 11-199 điểm là 36,2% và $PR \geq 200$ điểm chiếm tỷ lệ 14,1%. So với sự bộc lộ ER, chúng tôi nhận thấy sự bộc lộ PR có tỷ lệ thấp hơn, nhất là ở nhóm ≥ 200 điểm. Typ lòng ống A và LAHH có tỷ lệ PR ≥ 200 điểm cao hơn so với typ lòng ống B và LBHH, lần lượt là 29,7% và 23,5% trái ngược với 14,9% và 16,2%. Trong khi đó ở nhóm PR từ 11-199 điểm, typ lòng ống B chiếm tỷ lệ (71,6%) cao hơn typ lòng ống A (55,2%), 2 typ LAHH và LBHH có tỷ lệ tương tự nhau (64,7% và 64,9%). Ở nhóm PR(-), typ LBHH có tỷ lệ cao hơn các typ lòng ống khác, chiếm 18,9% ($p=0,0001$).

Theo tác giả Tạ Văn Tờ (2004), tỷ lệ PR(+) là 51,4% [105] và Mohsin và cs (2004) cho thấy tỷ lệ ung thư vú có PR(+) là 55,6% [108]. Theo nghiên cứu của Carey và cs (2006), tỷ lệ PR(+) là 56,0% thấp hơn ER(+), trong đó typ lòng ống A chiếm 84,0% và typ lòng ống B chiếm 86,0% [10]. Tương tự, O'Brien và cs (2010), cũng cho thấy tỷ lệ PR(+) là 45,0% thấp hơn ER [110].

Qua so sánh kết quả nhuộm HMMD ER, PR trong ung thư vú, chúng tôi nhận thấy rằng mặc dù tỷ lệ dương tính có thể khác nhau giữa các tác giả, nhưng không nhiều và trong ung thư vú, ER(+) thường cao hơn PR(+). Mặc dù vậy các kết quả nghiên cứu đều cho thấy mức độ ER và PR dương tính ở phụ nữ Việt Nam tương tự như các nước phát triển và như vậy mức độ đáp ứng điều trị nội tiết của phụ nữ Việt Nam cũng tương đương các nước phát triển và việc điều trị bổ trợ bằng nội tiết là cần thiết và đem lại lợi ích cho họ.

Khi đánh giá sự kết hợp của 2 thụ thể nội tiết này (bảng 3.4) chúng tôi thấy rằng sự đồng bộc lộ thụ thể nội tiết (ER+PR+) chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,8%, tiếp đến là sự không đồng bộc lộ (ER-PR-) là 40,8%, chiếm tỷ lệ thấp là một trong 2 dấu ấn dương tính: ER+PR- (8,9%) và ER-PR+ (6,5%). Ở

nhóm ER+PR+, typ lòng ống A và LAHH chiếm tỷ lệ lần lượt là 84,8% và 88,2% cao hơn so với typ lòng ống B và LBHH (60,8% và 45,9%). Ở nhóm ER+PR- typ LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn so với các typ lòng ống khác là 18,9% ($p=0,0001$). Tác giả Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy rằng tỷ lệ ER+PR+ cao nhất là 47,2%; tiếp đến là tỷ lệ ER-PR- là 36,7%; tỷ lệ ER+PR- là 11,9% và thấp nhất là tỷ lệ ER-PR+ chiếm 4,2% [105]. Carey và cs (2006) cũng nhận thấy rằng tỷ lệ ER+PR+ cao nhất là 49,0%, tiếp đến là ER-PR- (33,0%), ER+PR- chiếm 11,0% và ER-PR+ chỉ chiếm 7,0% [10]. Qua sự so sánh trên, chúng tôi thấy có sự khác nhau về tỷ lệ giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả trong và ngoài nước, tuy nhiên sự chênh lệch về tỷ lệ không nhiều và thứ tự các nhóm từ ER+PR+ đến ER-PR- không thay đổi. Sở dĩ có sự khác nhau về tỷ lệ có lẽ do cách đánh giá điểm kết quả nhuộm thụ thể nội tiết khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng đánh giá kết quả theo thang điểm H-Score, còn các tác giả khác sử dụng thang điểm Allred. Khi đánh giá sự kết hợp giữa bộc lộ ER, PR với typ phân tử, Carey và cs nhận thấy rằng ở các ung thư vú ER+PR+ typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống A (83,0% và 70,0%). Trái lại, ở nhóm ER+PR-, typ lòng ống A (16,0%) cao hơn tỷ lệ typ lòng ống B (14,0%) [10]. Kết quả của Carey khác với của chúng tôi khi đánh giá tỷ lệ typ phân tử ở nhóm ER+PR+ do áp dụng tiêu chuẩn HMMD để phân typ phân tử của tác giả khác của chúng tôi. Thực tế typ lòng ống B trong phân loại của Carey sẽ được xếp vào typ lòng ống A hoặc B lai HER2 trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng như của Bhagrava và Cheang.

HER2

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.5) sự bộc lộ HER2(3+), chiếm tỷ lệ 26,7%, HER2(2+) là 19,4% và HER2 âm tính (0/1+) chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,9%. Ở HER2(2+), typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 27,8%, tiếp đến là typ lòng ống A chiếm tỷ lệ 26,1% và typ lòng ống B là 21,6%. Đây chính là các nhóm có kết quả gen HER2 không khuếch đại khi đánh giá bằng FISH.

Tác giả Đặng Công Thuận (2007) nhận thấy rằng tỷ lệ HER2(3+) chiếm 24,3% [111]. Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy tỷ lệ HER2(3+) là 27,24%, HER2(2+) chiếm 11,94% và tỷ lệ HER2 âm tính cao nhất là 60,82% [95]. Theo nghiên cứu của Tsutui và cs (2006) ở Nhật Bản tỷ lệ HER(-) là 72,9%, HER2(2+) chiếm tỷ lệ 8,5% và HER2(3+) là 18,6% [112].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trong nước. Tuy nhiên, kết quả HER2(+) của chúng tôi cao hơn các tác giả nước ngoài. Theo nghiên cứu của các tác giả nước ngoài tỷ lệ HER2(+) từ 15,0-30,0% [14, 110, 113-115]. Lý giải sự khác nhau này là do tính chất về địa lý, tỷ lệ bộc lộ quá mức HER2 hoặc sự khuếch đại gen HER2 của các bệnh nhân ở Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam thường cao hơn ở các vùng khác.

Trong xét nghiệm HER2 bằng phương pháp HMMD, theo cách đánh giá của nhà sản xuất, khi HER2(3+) - bộc lộ quá mức mới được xác định là dương tính. Các trường hợp HER2(2+) được coi là không rõ ràng, vì vậy các trường hợp này cần được xác định sự khuếch đại gen HER2 bằng phương pháp FISH [71]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 19,4% các trường hợp có HER2(2+) bằng nhuộm HMMD. Để phân nhóm phân tử của các bệnh nhân này chúng tôi đã sử dụng phương pháp FISH để xác tình trạng HER2 (biểu đồ 3.1), qua đó chúng tôi xác định được 21,9% các bệnh nhân HER2(2+) có khuếch đại gen HER2 và 78,1% bệnh nhân HER2(2+) không khuếch đại gen HER2. Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012), cho thấy 18,7% các trường hợp HER2(2+) có khuếch đại gen HER2 [95]. Choi và cs (2003) nhận thấy tỷ lệ khuếch đại gen HER2 ở các trường hợp HER2(2+) là 22,0%, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi [99]. Nhìn chung, tỷ lệ có khuếch đại gen ở nhóm HER2(2+) khác nhau giữa các nghiên cứu, dao động từ 4,8%-75% [114]. Chính vì vậy, nhóm này được coi là nguồn gốc chính của sự khác biệt giữa kết quả HMMD và FISH.

Chỉ số tăng sinh nhân Ki67

Mức độ tăng sinh của tế bào ung thư vú có liên quan trực tiếp với tiến triển và tiên lượng bệnh. Như đối với các dấu ấn chẩn đoán khác, các thông số chính để đánh giá Ki67 bao gồm (a) giá trị lâm sàng, (b) giá trị phân tích và (c) tiện ích lâm sàng [101]. Theo hội nghị đồng thuận tại St Gallen năm 2011, chỉ số K67 được chia thành 3 mức độ: thấp ($\leq 15\%$), trung bình (16-30%) và cao ($>30\%$) [20]. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.6) ung thư vú có chỉ số Ki67 thấp có tỷ lệ cao nhất là 41,6%, tiếp đến là Ki67 cao (37,2%) và Ki67 trung bình chiếm tỷ lệ thấp nhất là 21,2%. Chỉ số Ki67 trung bình là $30,3 \pm 1,3$, trong đó typ lòng ống A có chỉ số Ki67 trung bình thấp nhất là $19,5 \pm 1,6$, tiếp đến là typ lòng ống B: $21,6 \pm 2,9$, rồi đến typ LAHH và LBHH là $32,1 \pm 5,4$ và $32,4 \pm 3,8$, typ HER2 là $38,4 \pm 2,9$ và typ bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ cao nhất là $43,8 \pm 3,2$. Ở nhóm Ki67 thấp typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất là 58,8% và 55,4% và typ LAHH, LBHH chiếm tỷ lệ thấp nhất là 17,6% và 24,3%. Ở nhóm Ki67 cao, các typ chiếm tỷ lệ cao là TNB- (55,6%), TNB+ (55,3%), typ HER2 (51,5%), typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ thấp nhất là 20,6% và 21,6%. Ở nhóm Ki67 trung bình, chiếm tỷ lệ cao nhất là typ LAHH: 41,2% và thấp nhất là typ TNB-: 11,1%. Các typ lòng ống A và B có xu hướng giảm dần từ mức độ Ki67 thấp đến Ki67 cao với typ lòng ống A là 58,8% đến 20,6%, typ lòng ống B là 55,4% đến 23,0% và 14,9%. Trong khi đó, typ LAHH và LBHH tăng dần từ mức độ Ki67 thấp tới cao ($p=0,0001$).

Theo nghiên cứu của Spitale và cs (2008) sự bộc lộ dấu ấn Ki67 khác biệt có ý nghĩa với các typ phân tử ($p < 0,0001$), typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở Ki67 thấp (33,9%), trái lại chỉ số Ki67 cao ở typ dạng đáy và HER2 (lần lượt là 75,3% và 63,2%) [2]. Bertolo và cs (2008), cũng nhận thấy rằng typ dạng đáy chỉ gặp ở nhóm Ki67 cao (100,0%) ($p=0,049$) [12]. Các nghiên cứu phân tích đa biến cho thấy chỉ số Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú. Một số nghiên cứu cho thấy chỉ số Ki67 trung bình cao nhất ở các khối u bộ ba âm tính và hầu hết typ này có chỉ số Ki67 $>50\%$. Typ HER2 có

chỉ số Ki67 cao thứ 2 (Ki67 trung bình là 28%), tiếp theo là các khối u thụ thể nội tiết dương tính (LBHH > LAHH = LUMB > LUMA). Mặc dù hầu hết các khối u thụ thể nội tiết dương tính có chỉ số Ki67 trung bình chiếm tỷ lệ thấp, song không phải tất cả, mà có một phổ rộng Ki67. Sự tăng sinh đa dạng này cùng với sự bộc lộ ER để dự báo tiên lượng và điều trị ung thư vú. Mặc dù, không phải dấu ấn dự báo và tiên lượng mạnh nhất, song chỉ số Ki67 là một yếu tố bổ sung thêm thông tin có thể sử dụng trong các quyết định lâm sàng [43]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của các tác giả trong và ngoài nước. Qua kết quả nghiên cứu trên chúng tôi nhận thấy rằng các typ có tiên lượng tốt như typ lòng ống A và B xu hướng có chỉ số tăng sinh nhân Ki67 thấp và thường giảm dần theo mức độ Ki67. Trái lại, các typ có tiên lượng xấu hơn (LAHH, LBHH) hoặc tiên lượng rất xấu như TNB-, TNB+ và HER2 xu hướng có chỉ số tăng sinh nhân Ki67 cao và tăng theo mức độ tế bào u dương tính với Ki67.

Qua đánh giá sự bộc lộ dấu ấn Ki67 theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần theo thứ tự như sau: LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNB-, TNB+ (bảng 3.31). Kết quả này phù hợp với nhận định của các nghiên cứu trên thế giới [2, 43].

Protein gen p53 đột biến

Trong ung thư vú, phần lớn ung thư vú có đột biến p53 thuộc typ dạng đáy. Một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng đột biến p53 kết hợp với tiên lượng xấu và p53 có vai trò tiên lượng, đặc biệt ở các bệnh nhân ER(+), hạch âm tính [43]. Sự bộc lộ p53 và HER2(+) là các dấu ấn tiên lượng mạnh. Các nghiên cứu chỉ ra rằng ung thư vú có HER2(+) và p53(+) kết hợp với thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ thấp hơn rõ rệt [87].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7) tỷ lệ p53(-) chiếm 52,1%, p53(+) là 47,9% trong đó p53(+) 3 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 25,0%, tiếp đến 2 điểm là 16,6% và 1 điểm có tỷ lệ thấp nhất là 6,3%. Trong ung thư vú p53(-), typ lòng ống A và B có tỷ lệ cao nhất lần lượt là 75,1% và 62,1%.

Tương tự ở nhóm p53(+) 1 điểm, các typ lòng ống A và B cũng chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 10,3% và 9,5%. Trái lại, ở nhóm p53(+) 3 điểm các typ TNB-, TNB+, HER2 và LBHH có tỷ lệ cao, lần lượt là 50,0%; 40,0%; 38,4% và 37,9%, trong khi đó typ lòng ống A chiếm tỷ lệ thấp nhất là 7,9%. Khi p53(+) 2 điểm, các typ lòng ống A và lòng ống B cũng chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các typ khác, lần lượt là 6,7% và 13,5% ($p=0,0001$).

Trong một hợp tác nghiên cứu giữa trường đại học Emory, Mỹ và bệnh viện K, tác giả Williams và cs (2008) cho thấy tỷ lệ p53(+) ở các phụ nữ ung thư vú Việt Nam là 65,0% [104]. Tác giả Tạ Văn Tờ (2004) nhận thấy rằng 42,1% ung thư vú có p53(+) và trong nghiên cứu của Đặng Công Thuận (2007) tỷ lệ p53(+) là 43,7%, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi [105, 111]. Theo nghiên cứu của McLaughlin và cs (2001), tỷ lệ p53(+) trong ung thư vú chiếm 30,6% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Thời sống thêm không bệnh trung bình ở ung thư vú p53(+) là 91 tháng, trong khi đó ở trường hợp p53(-) là 104 tháng. Các trường hợp p53(+) mạnh >75%, thời sống thêm không bệnh trung bình là 64 tháng, thấp hơn các ung thư vú có p53(+)< 75% ($p<0,05$) [116]. Năm 2003, Sorlie và cs đánh giá tình trạng p53 theo các typ phân tử, các tác giả nhận thấy typ lòng ống A có p53(+) thấp nhất là 13,0%, tiếp đến là typ giống vú bình thường (33,0%), typ lòng ống B (40,0%), các typ HER2, lòng ống C và dạng đáy đều chiếm tỷ lệ cao (lần lượt là 71,0%, 80,0% và 82,0%) [8]. Theo Bertolo và cs (2008), sự bộc lộ p53 đều chiếm tỷ lệ thấp hơn p53(-) ở tất cả các typ phân tử ($p>0,05$) [89]. Trong khi đó Haupt và cs cho thấy tỷ lệ p53(+) chiếm >50% ở typ dạng đáy [117]. Năm 2008, Meijnen và cs đã cho thấy rằng p53(+) ở nhóm lòng ống chỉ chiếm 8%, trong khi đó 59% nhóm không phải lòng ống có p53(+) [118]. Trong nghiên cứu của Mitsi và cs (2006) cho thấy bệnh nhân p53(+) được hưởng lợi hóa trị liều cao hơn hóa trị chuẩn, trong khi các bệnh nhân p53(-) được hưởng lợi hơn từ hóa trị chuẩn. P53(+) là yếu tố tiên lượng xấu có ý nghĩa đối với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh [119]. Qua kết quả nghiên cứu trên của chúng tôi và của các

tác giả nước ngoài, chúng tôi nhận thấy rằng các typ có tiên lượng tốt như typ lòng ống A và B xu hướng không bị đột biến gen p53 hoặc đột biến gen p53 ở mức độ thấp, có tỷ lệ giảm dần từ p53(-) đến p53(+) 3 điểm. Trái lại, các typ có tiên lượng xấu hơn (LAHH, LBHH) hoặc tiên lượng rất xấu như TNB-, TNB+ và HER2 xu hướng có tỷ lệ p53(+) tăng dần từ 1 tới 3 điểm và thường ở mức độ cao (2-3 điểm). Kết quả này phù hợp với nhận định của Sorlie, Haupt và Meijnen [8, 117, 118]. Qua đánh giá sự bộc lộ dấu ấn p53 theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, HER2, LBHH, TNB+ và TNB- (bảng 3.31).

Protein gen Bcl2

Sự không bộc lộ Bcl2 cho thấy biểu hiện lâm sàng xấu ở nhiều loại ung thư trong đó có ung thư vú [112]. Bcl2 kết hợp với các đặc điểm sinh học của khối u, là yếu tiên lượng tốt ở các u thụ thể nội tiết dương tính, chỉ số tăng sinh nhân thấp, HER2(-) và p53(-). Điều này có thể giải thích tại sao sự bộc lộ Bcl2 có thể kết hợp chặt chẽ với sự tiên lượng tốt của ung thư vú [62].

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.8) cho thấy 59,0% ung thư vú có Bcl2(+). Các typ lòng ống A, B và LAHH, LBHH đều có tỷ lệ Bcl2(+) cao, lần lượt là 87,3%, 78,4%, 64,7% và 67,6%. Trái lại, các typ TNB-, TNB+, HER2 có tỷ lệ Bcl2(-) cao, lần lượt là 77,8%, 68,2% và 76,8% ($p=0,0001$).

Năm 2008 Meijnen và cs (2008) nhận thấy rằng typ lòng ống có 96,0% Bcl2(+), trong khi đó typ HER2 và TNP chỉ chiếm 4% Bcl2(+) [118]. Trong khi đó Haupt và cs cho thấy tỷ lệ Bcl2(-) chiếm 63,0% ở typ dạng đáy [117]. Theo Bertolo và cs (2008) tất cả các typ lòng ống đều bộc lộ với Bcl2, chiếm tỷ lệ 100,0% ($p=0,03$), còn các typ khác bộc lộ với Bcl2 không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) [89].

Sự bộc lộ của Bcl2 phụ thuộc vào ER và có mối liên quan chặt chẽ giữa Bcl2 và ER trong ung thư vú. Các ung thư vú có ER(-) thường không bộc lộ với Bcl2. Bệnh nhân ung thư vú có ER(+) và Bcl2(+) thường có thời gian sống thêm không bệnh dài hơn các bệnh nhân ung thư vú Bcl2(-) [120].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng với sự nhận định của các tác giả nước ngoài, thấy rằng sự bộc lộ Bcl2 giảm dần theo typ phân tử: lòng ống A, lòng ống B, LBHH, LAHH, TNB+, HER2, TNB- (bảng 3.31). Thứ tự này phù hợp với nhận định trên về mối liên quan giữa Bcl2 và ER trong nghiên cứu của Basu [120]. Sự bộc lộ Bcl2 là một yếu tố tiên lượng tốt, có thể nhờ sự kết hợp với các typ ung thư vú biệt hóa hơn. Điều này trái ngược với vai trò tạo ung thư được cho là do xuất phát từ vai trò kháng tế bào chết theo chương trình giúp cho tế bào ung thư sống và tiến triển ở ung thư vú di căn [89].

P53 và Bcl2

Sản phẩm gen p53 và Bcl2 đều liên quan tới con đường chết tế bào theo chương trình. P53 là một gen ức chế u, khi bị đột biến sẽ tạo ra các sản phẩm protein bất thường. Trái lại, Bcl2 là một gen tiền ung thư nằm trên nhiễm sắc thể 18. Đây là 2 gen hoàn toàn trái ngược nhau trong vai trò bệnh sinh ung thư cũng như tiên lượng bệnh. Hầu hết, p53 đột biến, ngoại trừ sự đột biến tại Codon 280 hoặc 285, có thể làm giảm sự điều hòa Bcl2 trong tế bào ung thư vú [121]. Sự nhận biết vai trò của Bcl2 trong ung thư vú có ứng dụng quan trọng đối với quan điểm lâm sàng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.9) sử dụng HMMD để đánh giá sự bộc lộ kết hợp của 2 sản phẩm gen bất thường này để phản ánh mức độ tiên lượng bệnh, kết quả cho thấy ung thư vú có p53-Bcl2+ (tiên lượng tốt) chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,7%, trong khi đó sự đồng bộc lộ p53+Bcl2+ (tiên lượng trung bình) chiếm tỷ lệ thứ 2 là 24,0%, sự không đồng thời bộc lộ cả 2 dấu ấn này, p53-Bcl2- (tiên lượng trung bình), chiếm tỷ lệ thấp nhất là 17,8% và tỷ lệ p53+Bcl2- (tiên lượng xấu) chiếm vị trí thứ 3 là 23,4%. Typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ p53-Bcl2+ cao nhất lần lượt là 64,2% và 50,0%, tức là thuộc nhóm tiên lượng tốt. Trái lại, các typ TNB-, TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở p53+Bcl2-, lần lượt là 72,2%, 37,6% và 49,5%, tức là thuộc nhóm tiên lượng xấu. Trong khi đó các typ LAHH và LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất ở p53+Bcl2+, lần lượt là 35,3% và 51,4%, tức là thuộc nhóm tiên lượng trung bình. Nhóm

p53-Bcl2-, nhóm tiên lượng trung bình, typ TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn các typ khác, lần lượt là 29,4% và 28,3% ($p=0,0001$).

Trong nghiên cứu của Lee và cs (1998) cho thấy tỷ lệ p53+Bcl2+ là 1,8%, p53+Bcl2- là 28,7%, p53-Bcl2+ là 19,5% và p53-Bcl2- là 50,0% [122]. Năm 2006 Mitsi và cs cho thấy tỷ lệ p53+Bcl2+ là 10,9%, p53+Bcl2- là 15,5%, p53-Bcl2+ là 38,4% và p53-Bcl2- là 35,2%. Các tác giả nhận thấy rằng Bcl2(-) thường kết hợp chặt chẽ với tình trạng ung thư vú ER(-) còn p53 thì không có sự kết hợp này [119]. Tsutui và cs (2006) cho thấy tỷ lệ p53+Bcl2+ thấp nhất (8,4%), tiếp đến là p53+Bcl2- (18,1%) và p53-Bcl2- (24,1%), chiếm tỷ lệ cao nhất là p53-Bcl2+ (49,4%) [112]. Các ung thư vú ER(-) chiếm tỷ lệ cao ở nhóm p53+Bcl2- phù hợp với nhận định của Krajewski và cs (1997) là sự mất ER trong quá trình phát triển ung thư vú có thể góp phần quan trọng là giảm sự bộc lộ Bcl2 ở các ung thư vú có p53(+) [123]. Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và so sánh với các tác giả nước ngoài, chúng tôi nhận thấy rằng typ lòng ống A và B có xu hướng bộc lộ cao ở nhóm p53-Bcl2+, tiếp đến là nhóm p53+Bcl2+. Trong khi đó typ TNB-, TNB+, HER2 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm p53+Bcl2-, tiếp đến là nhóm p53-Bcl2- đối với typ TNB+ và HER2 hoặc nhóm p53+Bcl2+ đối với typ TNB-. Typ LAHH và LBHH chiếm tỷ lệ cao ở nhóm p53+Bcl2+, và có tỷ lệ tương tự ở nhóm p53+Bcl2- và p53-Bcl2+, thấp nhất ở nhóm p53-Bcl2-. Kết quả này có thể khái quát sự kết hợp p53 và Bcl2 theo mức độ tiên lượng giảm dần từ tốt đến xấu như sau: p53-Bcl2+, p53-Bcl2- = p53+Bcl2+, p53+Bcl2-, tương ứng với trình tự typ phân tử giảm dần: typ lòng ống A, typ lòng ống B, LAHH, LBHH, typ HER2, TNB+, TNB- (bảng 3.31).

Các dấu ấn lòng ống

Typ lòng ống được đặc trưng bởi sự bộc lộ ER, PR, CK8/18, Bcl2 và một dấu ấn bổ sung chủ yếu bộc lộ mức cao ở typ lòng ống A đó là GATA3 [71].

CK18 bộc lộ hằng định nhưng không đồng nhất với tế bào biểu mô lòng ống tuyến vú và không bộc lộ ở tế bào cơ biểu mô/đáy. Tế bào biểu mô lòng ống bình thường có bào tương dương tính mạnh và lan tỏa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10), cho thấy rằng 95,9% ung thư vú typ lòng ống có CK18(+), trong đó typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 98,8%, sau đó là typ lòng ống B là 95,9% và typ LAHH là 94,1%, tỷ lệ bộc lộ CK18 thấp nhất là typ LBHH chiếm 83,8% ($p=0,005$).

Cimpean và cs (2008) chỉ ra rằng tỷ lệ CK8/18(+) ở các UTBM ống xâm nhập là 90,0%. Cùng với các nghiên cứu trước đó, tác giả nhận định rằng CK8/18 có vai trò hỗ trợ tốt trong phân loại phân tử ung thư vú [124]. Livasy và cs (2006) nhận thấy rằng 100,0% typ lòng ống bộc lộ với dấu ấn CK8/18 [13]. Đồng thời tác giả cũng nhận thấy sự bộc lộ với tỷ lệ cao ở các typ khác như typ dạng đáy hay HER2. Điều này có thể giải thích theo nguồn gốc tế bào mầm ung thư là các typ ung thư vú xuất phát từ tế bào biểu mô lòng ống tiền thân chung [27]. Qua so sánh với các nghiên cứu trên về kết quả sự bộc lộ với dấu ấn CK18, chúng tôi nhận thấy rằng có thể bổ sung dấu ấn này vào bộ kháng thể để phân typ lòng ống và sự bộc lộ của CK18 theo typ phân tử có sự giảm dần từ typ lòng ống A đến typ LBHH (LUMA, LUMB, LAHH, LBHH).

Bcl2 bệnh nhân ung thư vú có ER(+) và Bcl2(+) thường có thời gian sống thêm không bệnh dài hơn các bệnh nhân ung thư vú Bcl2(-) [120].

Qua bảng 3.11 chúng tôi thấy rằng tỷ lệ Bcl2(+) chiếm 81,2%, trong đó typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 87,3%, tiếp đến là typ lòng ống B: 78,4%, typ LBHH là 67,6% và typ LAHH là 64,7% ($p=0,007$). Trong các ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, chúng tôi nhận thấy rằng có sự giảm dần từ typ lòng ống A (LUMA, LUMB, LBHH và LAHH), gần tương tự như sự bộc lộ của CK18.

Theo Bertolo và cs (2008) tất cả các typ lòng ống đều bộc lộ với Bcl2, chiếm tỷ lệ 100,0% ($p=0,03$), còn các typ khác bộc lộ với Bcl2 không có ý

nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [89]. Qua so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với kết quả nghiên cứu của Bertolo, cũng như sự nhận định về Bcl2 trong ung thư vú của Basu, chúng tôi nhận thấy rằng ngoài vai trò tiên lượng, Bcl2 còn là dấu ấn bổ sung để phân typ lòng ống, đặc biệt là typ lòng ống A [120].

Các dấu ấn đậy

Nghiên cứu của Cheang và cs (2008) cho thấy rằng các khối u TNP bộc lộ thêm các dấu ấn đậy là nhóm u có tiên lượng xấu nhất và gặp ở các bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi hơn [97]. Sự bộc lộ CK17 và CK5/6 góp phần xác định một nhóm ung thư vú có tỷ lệ tử vong tương đối cao: có ý nghĩa quyết định điều trị ở các bệnh nhân ung thư vú chưa di căn hạch. Điều đó chứng tỏ vai trò của CK đậy trong chẩn đoán typ dạng đậy [125]. HMMD thường được sử dụng để xác định typ dạng đậy bao gồm CK5/6, CK14, CK17, EGFR, vimentin, p63. Sự bộc lộ của các dấu ấn này ở các u dạng đậy thường từ dương tính ỏ, mức độ yếu tới dương tính lan tỏa và mạnh [47]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 103 ung thư vú TNP được nhuộm HMMD với các dấu ấn đậy để xác định typ TNB+ hoặc TNB-. Các khối u vú TNP bộc lộ với một trong các dấu ấn đậy, một số trường hợp bộc lộ với tất cả các dấu ấn này.

CK5/6(+) chiếm tỷ lệ 25,2% ung thư vú TNP trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó typ TNB+ có tỷ lệ CK5/6(+) là 30,6% ($p = 0,0066$) (bảng 3.12). Tác giả Williams và cs (2008) nhận thấy tỷ lệ CK5/6 là 18,0% [104]. Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy tỷ lệ CK5/6(+) là 20,1% [95]. Bhargava và cs (2008) cho thấy tỷ lệ CK5/6(+) trong các u TNP 59,4% [47]. Livasy và cs (2006) nhận thấy tỷ lệ CK5/6(+) là 61,1% và nghiên cứu của Nielsen và cs (2004) cũng cho thấy tỷ lệ CK5/6(+) ở các u TNP là 62,0% [13, 14]. Trong khi Choccalingam và cs (2012), trong các u TNP, tỷ lệ CK5/6(+) thấp hơn là 38,7% [98]. Mohammadizadeh và cs (2009) cho thấy 47,8% ung thư vú bộc lộ với CK5/6 và sử dụng CK5/6 có vai trò xác định nhóm ung thư có tiên lượng xấu (typ TNB+) [126]. Qua so sánh kết quả nghiên cứu giữa các tác giả trong và ngoài nước chúng tôi nhận thấy tỷ lệ

CK5/6(+) là khác nhau giữa các tác giả, tỷ lệ CK5/6(+) ở các nghiên cứu trong nước thấp hơn các nghiên cứu ở nước ngoài. Sự khác nhau này có thể là do kỹ thuật HMMD, kháng thể sử dụng hoặc cách thức cho điểm.

Sự bộc lộ CK5/6 liên quan có ý nghĩa tới thời gian sống thêm ngắn. Nhiều phân tích khác nhau đã chứng minh rằng có mối liên quan giữa CK5/6(+) với tiên lượng xấu và nó không độc lập với kích thước u, tình trạng di căn hạch và ĐMH [103, 126].

CK17(+) chiếm tỷ lệ 44,7% ung thư vú TNP trong nghiên cứu của chúng tôi, trong đó typ TNB+ có tỷ lệ CK17(+) là 54,1% ($p=0,00003$) (bảng 3.13). Tác giả Eerola và cs (2008) nhận thấy CK17(+) chiếm 4,4% tất cả các ung thư vú và 10% trong ung thư vú TNP [125]. Trong nghiên cứu của Lakhani và cs (2012), tỷ lệ CK17(+) ở các ung thư vú TNP chiếm 53,3% [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Lakhani, nhưng cao hơn kết quả của Eerola. Theo một số nghiên cứu các CK đây kết hợp chặt chẽ với nhiều đặc trưng u khác như: ER(-), PR(-), HER2(-), p53(+), ĐMH cao và tuổi [64, 125].

EGFR: Trong một tổng kết 40 nghiên cứu nhận thấy rằng 45% ung thư vú bộc lộ với EGFR (từ 14-91%) [115]. EGFR kết hợp với các ung thư vú ER/PR(-) [112]. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.14) 42,7% ung thư vú TNP có EGFR(+), trong đó typ TNB+ có tỷ lệ EGFR(+) là 51,8% ($p=0,00005$). Trong một hợp tác nghiên cứu giữa trường đại học Emory, Mỹ và bệnh viện K, tác giả Williams và cs (2008) thấy rằng tỷ lệ EGFR là 63,0% [104]. Theo Nielsen và cs (2004) cho thấy tỷ lệ EGFR(+) là 57,1% [14]. Livasy và cs (2006) nhận thấy tỷ lệ EGFR(+) là 72,2% [13]. Tỷ lệ EGFR(+) trong nghiên cứu của Choccalingam và cs (2012) là 58,1% [98]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự đa số các nghiên cứu khác, tuy rằng tỷ lệ EGFR(+) có thấp hơn nghiên cứu của Livasy, nhưng sự bộc lộ EGFR trong ung thư vú có một phổ rộng [115]. Sự bộc lộ EGFR không phải là dấu ấn đặc hiệu của typ dạng đáy như CK5/6, tuy nhiên, khi kết hợp với các dấu ấn khác đủ để xác định typ dạng đáy. Quan trọng hơn, EGFR là một đích phân tử để phát triển nhiều loại

thuốc điều trị nhắm trúng đích như cetuximab và các thuốc ức chế tyrosine kinase (gefitinib, erlotinib), như vậy sẽ có một số lượng tương đối lớn các bệnh nhân TNP sẽ được hưởng lợi từ liệu pháp nhắm trúng đích này [14, 104, 115].

P63 giúp xác định typ dạng đáy trong ung thư vú cùng với các dấu ấn đáy khác. Chúng tôi nhận thấy rằng tỷ lệ p63(+) chiếm tỷ lệ 36,9% ung thư vú TNP, trong đó typ TNB+ có tỷ lệ p63(+) là 44,7% ($p=0,0004$) (bảng 3.15). Trong nghiên cứu của Livasy và cs (2006) nhận thấy rằng tỷ lệ p63(+) trong các ung thư vú TNP là 22,2% [13]. Trong khi đó Haupt và cs cho thấy tỷ lệ p63(+) chiếm 55,0% ở typ dạng đáy [117].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả trong và ngoài nước cho thấy các dấu ấn CK đáy (CK5/6 và CK17), EGFR, p63 đều có mối liên quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê với ung thư vú TNP, chứng tỏ vai trò quan trọng của các dấu ấn này để xác định typ dạng đáy (TNB+) [13, 14, 47, 54, 64, 97, 125, 127].

4.2. Typ phân tử và đặc điểm GPB-LS

4.2.1. Typ phân tử và một số đặc điểm lâm sàng

Tuổi mắc bệnh

Tuổi trung bình: trong 495 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tuổi mắc bệnh ung thư vú mở rộng từ 14 đến 87 tuổi, trung bình là $52,2 \pm 11,0$ tuổi. Typ lòng ống A và LAHH có độ tuổi trung bình cao nhất là $54,1 \pm 11,6$ và $58,8 \pm 9,6$; các typ có thụ thể nội tiết âm tính là TNP và HER2 có độ tuổi mắc bệnh trung bình trẻ hơn, lần lượt là $50,0 \pm 11,0$ và $51,9 \pm 9,4$. Hai typ lòng ống B và LBHH có độ tuổi mắc bệnh trung bình là $51,6 \pm 12,5$ và $47,7 \pm 11,5$.

Nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) tuổi mắc bệnh trung bình là $50,87 \pm 10,9$, typ lòng ống A là 51, typ lòng ống B là 50, typ HER2 là 52, typ dạng đáy là 48 và typ không phân loại là 42 [95]. Theo nghiên cứu của Carey và cs (2006), tuổi trung bình của các bệnh nhân ung thư vú là 50 tuổi, trong đó typ lòng ống A là 52 tuổi, typ lòng ống B là 50 tuổi, typ dạng đáy là 46 tuổi và typ HER2 là 47 tuổi ($p < 0,001$) [10]. Onitilo và cs (2009) thấy rằng

typ lòng ống có tuổi mắc bệnh trung bình cao nhất là $64,4 \pm 13,2$ và tuổi mắc bệnh trung bình của typ TNP trẻ nhất là $58,1 \pm 14,7$ [113]. Năm 2010, Bhargava và cs (2010) cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình theo từng typ phân tử như sau: typ lòng ống A (53 tuổi), typ lòng ống B (47 tuổi), typ TNP (49 tuổi), typ HER2 (48 tuổi), LAHH (54 tuổi) và LBHH (44 tuổi) [18].

Qua so sánh với các nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy tuổi mắc bệnh ung thư vú trung bình của chúng tôi cao hơn so với Đoàn Thị Phương Thảo và Carey, tuy nhiên thấp hơn của Onitilo. Tuổi mắc bệnh trung bình ở từng typ phân tử trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Bhargava. Mặc dù có sự khác nhau về độ tuổi trung bình ở các typ phân tử so với các nghiên cứu khác, nhưng một điều thống nhất giữa các nghiên cứu là typ lòng ống A có độ tuổi mắc bệnh trung bình cao và các typ khác như typ TNP, HER2, lòng ống B có độ tuổi mắc bệnh trung bình thấp hơn. Khi đánh giá mối tương quan giữa phân typ phân tử với các thông số lâm sàng, các tác giả nhận thấy typ phân tử khác biệt có ý nghĩa với tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán [2].

Nhóm tuổi: trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi bệnh nhân được chia thành 5 nhóm tuổi. Qua biểu đồ 3.2 và bảng 3.16, chúng tôi nhận thấy rằng ở nhóm tuổi <40 (rất trẻ), typ TNB- và typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 22,2% và 24,3%. Nhóm tuổi từ 40-49, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất: 38,9%. Nhóm 50-59 tuổi, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,5%. Nhóm 60-69, typ LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 35,3% và nhóm ≥ 70 (rất già), typ LAHH và lòng ống A chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 11,8% và 10,9%, không có trường hợp nào thuộc typ TNB- ($p < 0,001$).

Theo nghiên cứu của Trần Văn Thuấn và cs (2014), nhóm tuổi 51-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,8%), tiếp đến là nhóm 41-50 tuổi (30,6%), ít gặp nhất là nhóm >60 tuổi (3,2%), nhóm <41 tuổi chiếm 19,4% [128]. Trong nghiên cứu của tác giả Conforti và cs (2007) cho thấy typ TNB+ và TNB- chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân ≤ 45 tuổi (35,0% và 33,0%). Trong khi

đó nhóm ≥ 60 tuổi, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất là 40,0%, rồi đến typ HER2 (32,0%) [88]. Spitale và cs (2008) nhận thấy các bệnh nhân < 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ dạng đáy (35,5%), typ HER2 gặp phổ biến hơn ở nhóm bệnh nhân 50–69 tuổi (66,2%), trái lại typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở các bệnh nhân ≥ 70 tuổi (lần lượt là 35,4% và 31,0%) [2].

Theo nghiên cứu của Cheang và cs (2008), typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm < 40 tuổi (21,1%), trái lại typ lòng ống chiếm tỷ lệ thấp nhất ở nhóm này (7,0%). Trong các bệnh nhân từ 40-49, typ TNB+ và TNB- chiếm tỷ lệ cao là 23,5% và 23,1%. Ở nhóm 50-65 tuổi, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,4%, tiếp đến là typ lòng ống và lòng ống lai HER2 chiếm tỷ lệ 35,1%. Ở nhóm tuổi > 65 , typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,8% [97]. Năm 2010, Blows và cs cho thấy rằng typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm tuổi < 40 (17,0%). Từ 40-49 tuổi typ TNB- và lòng ống lai HER2 chiếm tỷ lệ cao (35,0 và 34,0%), nhóm 50-59 tuổi typ lòng ống A (43,0%) và HER2 (42,0%). Nhóm ≥ 60 tuổi, typ lòng ống A cũng chiếm tỷ lệ cao (23,0%) [93].

Qua so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả nước ngoài chúng tôi nhận thấy rằng ở ung thư vú tuổi rất trẻ (< 40 tuổi), typ TNP (TNB+ và TNB-) chiếm tỷ lệ cao, trái lại ung thư vú tuổi rất già (≥ 70 tuổi) typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất. Typ lòng ống B có xu hướng chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống A ở các bệnh nhân < 60 tuổi, tương tự với typ HER2. Typ LBHH xu hướng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm ung thư vú < 50 tuổi, trái lại typ LAHH chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh nhân ≥ 50 tuổi.

Đối với nhóm tuổi rất trẻ (≤ 40 tuổi), ung thư vú là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở các nước phát triển, mặc dù đã được cải thiện song tỷ lệ sống ở bệnh nhân ung thư vú trẻ vẫn còn thấp hơn so với phụ nữ lớn tuổi. Phụ nữ trẻ nhiều khả năng bị các typ ung thư vú ác tính hơn (như typ TNP hoặc HER2) và bệnh biểu hiện ở giai đoạn muộn hơn [101].

Trong nhóm tuổi rất già (≥ 70 tuổi), tỷ lệ mắc bệnh ung thư vú tiếp tục tăng. Thách thức ở bệnh nhân lớn tuổi là phải cân bằng điều trị hiệu quả đối

với các bệnh đi kèm và để tối thiểu hóa việc điều trị dưới mức hoặc điều trị quá mức. Nghiên cứu hơn nữa phương pháp điều trị càng ít độc hại hoặc ít gây tổn thương mà vẫn duy trì tính hiệu quả là nhu cầu cấp thiết đối với bệnh nhân lớn tuổi [101].

Ung thư vú tuổi trẻ và tuổi già: ung thư vú ở phụ nữ trẻ được nhận ra trong nhiều thập kỷ, biểu hiện sự ác tính. Phụ nữ ung thư vú trẻ ≤ 45 tuổi được chứng minh thời gian sống thêm không bệnh có xu hướng thấp hơn so với bệnh nhân ung thư vú già (≥ 65 tuổi). Các tác giả khẳng định rằng tuổi mắc bệnh ung thư vú là một biến số quan trọng để xác định kết quả điều trị trong các bệnh nhân trẻ. Anders và cs (2008) đã xác định bộ 367 gen quan trọng nhất và bộc lộ hằng định ở các khối u của bệnh nhân trẻ, trong khi không có ở các bệnh nhân già [91].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.17) ung thư vú nhóm tuổi trẻ chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm tuổi già (lần lượt là 65,8% và 34,2%). Ở nhóm ung thư vú tuổi trẻ không có trường hợp nào thuộc typ LAHH và typ lòng ống A chiếm tỷ lệ thấp hơn so với các nhóm khác (54,2%). Trái lại, tất cả 8 bệnh nhân TNB- (100,0%) đều thuộc nhóm tuổi trẻ và các typ 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, typ LAHH và typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn so với các typ còn lại, lần lượt là 100,0% và 45,8% ($p=0,0034$).

Theo nghiên cứu của Anders và cs (2008) tỷ lệ ung thư vú ở phụ nữ trẻ chiếm 48,7%, trong khi đó ung thư vú ở tuổi già là 51,3% [91]. Conforti và cs (2007) cho thấy typ TNB+ và TNB- chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân ≤ 45 tuổi (35,0% và 33,0%), trong khi đó typ lòng ống chiếm tỷ lệ thấp là 10,0% [88].

Khi so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả nước ngoài, mặc dù tỷ lệ về nhóm tuổi trẻ và tuổi già khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Anders, nhưng có sự thống nhất giữa nghiên cứu của

chúng tôi với Conforti là các typ ung thư vú ER(-) như typ TNB-, TNB+ hoặc HER2 đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân trẻ, trái lại ở nhóm bệnh nhân già, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao hơn (typ LAHH>lòng ống A>lòng ống B). Các kết quả này cho thấy sự ác tính ở các ung thư vú phụ nữ trẻ.

Kinh nguyệt

Tuổi mãn kinh trung bình là 51 tuổi, đây là được coi là mốc tuổi để xác định tình trạng tiền mãn kinh và sau mãn kinh và để đánh giá sự khác nhau về ung thư vú của 2 nhóm phụ nữ này [92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.18) cho thấy rằng ung thư vú gặp ở nhóm sau mãn kinh chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm tiền mãn kinh (51,7% và 48,3%). Ở các bệnh nhân sau mãn kinh, typ lòng ống A và typ LAHH chiếm tỷ lệ cao (57,0% và 88,2%), tiếp đến là typ HER2 (54,5%). Trong khi đó ở các bệnh nhân tiền mãn kinh, typ TNB- và typ LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn (72,2% và 70,3%), tiếp đến là typ TNB+ (51,8%) ($p=0,0007$).

Đoàn Thị Phương Thảo (2012) nhận thấy typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm sau mãn kinh. Trong khi đó ở nhóm tiền mãn kinh, typ không xếp loại chiếm tỷ lệ cao nhất (83,3%) rồi đến typ dạng đáy (62,5%). Typ lòng ống A chiếm tỷ lệ ở nhóm sau mãn kinh cao hơn nhóm tiền mãn kinh (53,3% và 46,7%) [95]. Theo nghiên cứu của Carey và cs (2006), typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân sau mãn kinh (54,0%), trong khi đó các typ khác đều chiếm tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân tiền mãn kinh, nhất là typ dạng đáy (64,0%) ($p=0,008$) [10]. Trong khi đó Conforti và cs (2007), cho thấy rằng typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất ở phụ nữ tiền mãn kinh (52,0%), trái lại ở phụ nữ sau mãn kinh, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao (83,0%) [129]. Theo Spitale và cs (2008), ở bệnh nhân tiền mãn kinh, typ dạng đáy chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống B (lần lượt là 36,7% và 26,2%) ($p=0,004$) [2]. O'Brien và cs (2010) nhận thấy tỷ lệ typ lòng ống ở nhóm sau mãn kinh cao hơn nhóm tiền mãn kinh, trái lại ở typ dạng đáy chiếm tỷ lệ cao ở các bệnh nhân tiền mãn kinh và các bệnh nhân sau mãn kinh chiếm tỷ lệ thấp hơn [110].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả trong và ngoài nước đều nhận thấy rằng typ lòng ống A hoặc LAHH chiếm tỷ lệ cao hơn các typ khác ở nhóm phụ nữ sau mãn kinh, trái lại ở nhóm tiền mãn kinh, typ TNP chiếm tỷ lệ cao hơn so với các typ khác. Typ lòng ống B, LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm tiền mãn kinh. Trong khi đó typ HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm sau mãn kinh. Nhiều chiến lược điều trị nội tiết của phụ nữ tiền mãn kinh có ung thư vú ER(+) đã được đánh giá trong các năm qua. Các nghiên cứu cho thấy điều trị nội tiết bổ trợ là một phần rất quan trọng cho hầu hết các phụ nữ tiền mãn kinh bị ung thư vú đáp ứng nội tiết và phụ nữ có u typ lòng ống A có thể được điều trị một cách an toàn bằng liệu pháp nội tiết đơn thuần.

Lựa chọn điều trị cho phụ nữ sau mãn kinh bao gồm hoặc tamoxifen (Tam) hoặc một chất ức chế aromatase (AI) hay kết hợp cả hai trong 5 năm hoặc 10 năm. Mở rộng điều trị nội tiết chất bổ trợ thêm làm giảm nguy cơ tái phát. Hầu như tất cả phụ nữ có ung thư vú ER(+) nên xem xét điều trị nội tiết. Ngay cả các khối u nhỏ (<1cm), chưa di căn hạch sẽ có nguy cơ tái phát thấp hơn với việc sử dụng điều trị nội tiết [101].

Qua đánh giá typ phân tử với tuổi mắc bệnh ung thư vú, cũng như tình trạng kinh nguyệt của các nghiên cứu trong và nước chúng tôi nhận thấy rằng có mối liên quan giữa typ phân tử với tuổi và tình trạng kinh nguyệt. Các typ ác tính (TNB-, TNB+, HER2) thường gặp ở các bệnh nhân tiền mãn kinh và tuổi trẻ hơn so với các typ có tiên lượng tốt hơn như typ lòng ống. Qua đó chúng tôi thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LAHH, lòng ống A, lòng ống B, HER2, TNB+, TNB-, LBHH (bảng 3.31).

Vị trí u

Ung thư vú có thể gặp ở bên phải hoặc trái, một số trường hợp có thể xảy ra ở 2 bên. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19) nhận thấy rằng ung thư vú thường gặp ở bên trái hơn, chiếm tỷ lệ 54,5%, trong khi đó vú bên phải chiếm 44,8%, ung thư vú ở 2 bên chỉ chiếm 0,6%. Hầu hết các typ phân tử chiếm tỷ lệ cao ở vú bên trái (>50%), typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là

56,8%. Trái lại, vú bên phải chỉ có typ LAHH có tỷ lệ cao >50% (64,7%) và các typ khác đều chiếm tỷ lệ <50%. 3 trường hợp ung thư vú 2 bên đều thuộc typ lòng ống A (1,2%) và LBHH (2,8%) ($p=0,716$). Spitale và cs (2008) nhận thấy typ dạng đáy và typ lòng ống B hay gặp ở các khối u bên phải (lần lượt là 58,9% và 53,3%), trái lại typ HER2 và typ lòng ống A gặp ở u vú bên trái chiếm tỷ lệ cao hơn (lần lượt là 51,5% và 50,9%) ($p=0,2836$) [2].

Khi chia vú thành các vùng nhỏ theo mốc giải phẫu, theo biểu đồ 3.3 chúng tôi nhận thấy rằng ung thư vú ở trên ngoài chiếm đa số là 56,0%, tiếp đến là vị trí trên trong, chiếm 18,0% và dưới ngoài là 11,7%, thứ 4 là vị trí dưới trong: 8,7%. Các u ở trung tâm ít gặp chiếm 5,7%. Tỷ lệ các typ phân tử có xu hướng tăng dần ở vị trí trên ngoài, trong đó typ LBHH và lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 64,9% và 63,0%. Ở vị trí trên trong, tỷ lệ các typ phân tử cũng có xu hướng tăng dần, trong đó typ HER2 chiếm tỷ lệ cao là 24,2%. Các u ở vị trí dưới trong, dưới ngoài và trung tâm, các typ phân tử có tỷ lệ 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 dưới ngoài chiếm tỷ lệ cao ở typ TNB-: 33,3% và u lòng ống chiếm tỷ lệ cao hơn ở vị trí trung tâm (lòng ống A: 7,9% và lòng ống B, LBHH là 8,1%) ($p=0,00001$).

Trong nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy ung thư vú ở trên ngoài chiếm tỷ lệ cao nhất (45,5%), tiếp đến là trên trong (20,7%), dưới ngoài (12,7%), dưới trong và vị trí trung tâm chiếm tỷ lệ thấp (5,1 và 6,5%) [105]. Phạm Hồng Khoa và cs (2014) cũng cho thấy ung thư vú ở bên trái cao hơn bên phải (56,6 và 43,4%). Đối với vị trí u trong tuyến vú, các tác giả nhận thấy u ở trên ngoài chiếm tỷ lệ cao nhất (63,7%), tiếp đến trên trong (20,8%), vị trí trung tâm (7,1%), dưới ngoài và dưới trong chiếm tỷ lệ thấp (4,9 và 3,5%) [130]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Tạ Văn Tờ và Phạm Hồng Khoa là ung thư vú gặp ở bên trái cao hơn và chủ yếu ở vị trí trên ngoài. Nghiên cứu của Kroman và cs (2003) đánh giá sự ảnh hưởng của vị trí u tới tiên lượng ung thư vú, các tác giả nhận thấy ung thư vú

ở trên ngoài chiếm đa số là 53,5%, tiếp đến là vị trí trên trong (18,1%) và dưới ngoài là 13,8%, thứ 4 là vị trí trung tâm: 7,9%. Các u ở dưới trong ít gặp chiếm 6,7% [131]. Các tác giả cho thấy rằng tiên lượng khác nhau có ý nghĩa theo vị trí u. Người phụ nữ có u ở trên ngoài có thời gian sống thêm cao hơn so với các u ở vị trí khác. Tuy nhiên, u vị trí này có khả năng cao bị di căn hạch nách tại thời điểm chẩn đoán. Trái lại, các khối u ở vị trí trên trong và dưới trong có tiên lượng xấu nhất nhưng cũng ít khả năng bị di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán. Lý giải sự kết hợp trái ngược này là do sự chỉ định điều trị theo sự lan tràn tới hạch nách là không đủ. Do vậy, tỷ lệ phụ nữ có u ở trên trong và không có di căn hạch nách nhiều khả năng đã di căn hạch xa hơn vùng nách và do vậy nên chỉ định điều trị bổ trợ kết hợp. Kết quả nghiên cứu của Kroman ủng hộ quan điểm này là các u ở vị trí trên trong và trên ngoài có thời gian sống thêm tương đương nhau khi không tính các trường hợp di căn hạch, trái lại thời gian sống thêm là 30% xấu hơn trong số các phụ nữ có u ở trên trong so với u ở trên ngoài chưa bị di căn hạch [131].

Giai đoạn TNM

Giai đoạn của ung thư vú là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỷ lệ sống thêm và phương pháp điều trị [4, 74]. Qua nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.20) cho thấy ung thư vú giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất là 57,8%, tiếp đến là giai đoạn I chiếm 26,7% và giai đoạn III (gồm IIIA, IIIB và IIIC) là 15,5%. Ở giai đoạn I, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,4%, tiếp đến là typ LAHH chiếm tỷ lệ 35,3%, thấp nhất là typ TNB- (5,6%). Trái lại, ở giai đoạn III, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 33,3%, tiếp đến là typ HER2 chiếm tỷ lệ 27,3%, typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ thấp (9,7% và 4,1%). Ở ung thư vú giai đoạn II, typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,3%, rồi đến typ TNB- (61,1%) và typ HER2 là 60,6% ($p=0,00001$).

Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn I (52,5%). Trong khi đó typ dạng đày chiếm tỷ lệ cao nhất ở

giai đoạn III (54,2%). Ở giai đoạn II, typ không xếp loại chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,0%, tiếp đến là typ lòng ống B (45,0%) [95].

Theo nghiên cứu của Bhargava và cs (2010), ở giai đoạn I typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,0%, ở giai đoạn II typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,0% và ở giai đoạn III typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,0%, tiếp đến là typ HER2 (37,0%), typ TNP (34,0%), typ LAHH (33,0%) [18].

Nghiên cứu của Carey và cs (2006) cho thấy typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn ở giai đoạn I (44,0%), tiếp đến là typ lòng ống B (39,0%). Ở giai đoạn II và III, IV, typ dạng đáy và HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn [10]. Theo nghiên cứu của Spitale và cs (2008) tỷ lệ giai đoạn I cao nhất ở typ lòng ống A (47,4%), trái lại typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn III và IV (lần lượt là 17,6% và 11,8%) ($p > 0,05$) [2]. Onitilo và cs (2009) cho thấy ở giai đoạn I, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất (63,5%), trong khi đó ở giai đoạn II, typ lòng ống lai HER2 chiếm 50,9% và ở giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao nhất là typ HER2 (22,4%) [113]. Trong nghiên cứu của Choi và cs (2010) nhận thấy ở giai đoạn I, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 30,5%. Ung thư vú giai đoạn II, typ lòng ống B và typ TNB+ đều chiếm tỷ lệ cao hơn là 56,1%. Trong khi đó typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở các ung thư vú giai đoạn III là 30,1% [99]. Năm 2013, Engstrøm và cs chỉ ra rằng ở giai đoạn I, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn các typ khác là 55,0%, trong khi đó ở giai đoạn II, typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao hơn, là 46,9% và typ HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn ở giai đoạn III (11,7%). Trái lại ở giai đoạn IV, typ lòng ống B (tương ứng typ lòng ống lai HER2) chiếm tỷ lệ 11,4% cao hơn so với các typ khác [19].

Mặc dù, có khác nhau về tỷ lệ ở các typ, nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Bhargava và cs (2010) đó là typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú giai đoạn I, ở các khối u giai đoạn II typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất và đối với các ung thư vú giai đoạn III các

typ TNB-, TNB+, HER2, LAHH, LBHH chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống A và typ lòng ống B. Nhìn chung, các ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính (lòng ống A, B, LAHH và LBHH) chủ yếu gặp ở ung thư vú giai đoạn I và II, trong khi đó các ung thư vú âm tính với thụ thể nội tiết (TNB-, TNB+, HER2) chiếm tỷ lệ cao ở giai đoạn II và III. Qua đánh giá giai đoạn TNM của ung thư vú theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống A, lòng ống B, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB- (bảng 3.31). Kết quả này phản ánh tính chất ác tính của ung thư vú theo từng typ phân tử.

Mức độ nguy cơ

Yếu tố tiên lượng quan trọng của bệnh nhân ung thư vú là có hay không có di căn hạch nách. Hơn nữa, có mối liên quan giữa số lượng hạch bị di căn và nguy cơ di căn xa [76]. Theo hội nghị đồng thuận St Gallen, Thụy Sĩ-2005 bổ sung nhóm có nguy cơ trung gian, vì bệnh nhân có di căn hạch nách nhưng không có đặc điểm nguy cơ cao khác sẽ được xếp vào nhóm bệnh có nguy cơ cao. Theo sự phân nhóm này có thể giúp lựa chọn đúng phác đồ điều trị [77].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.21) chỉ ra rằng ung thư vú có nguy cơ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất là 66,3%, tiếp đến là nhóm nguy cơ cao (28,3%) và nhóm nguy cơ thấp ít gặp: 5,5%. Ở các khối u có nguy cơ thấp, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,5% và typ lòng ống B là 6,8%, các typ khác có tỷ lệ thấp hoặc không gặp trường hợp nào. Trong khi đó ở nhóm nguy cơ cao, các typ TNB- và TNB+ chiếm tỷ lệ cao là 50,0% và 43,5%. Ở nhóm nguy cơ trung bình typ LBHH, LAHH và HER2 chiếm tỷ lệ cao là 86,5%; 82,4% và 76,8%. Các typ TNB-, TNB+ và HER2, LAHH, LBHH chủ yếu tập trung ở nhóm nguy cơ trung bình và cao ($p=0,0001$).

Nhìn chung, typ lòng ống A chủ yếu gặp ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình, trong khi đó typ lòng ống B, 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 typ TNB- đến typ HER2 và TNB+. Qua đánh giá mức độ nguy cơ của bệnh nhân ung thư vú theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống A, lòng ống B, LBHH, LAHH, HER2, TNB+, TNB- (bảng 3.31).

Sự xác định nhóm nguy cơ trong ung thư vú có vai trò rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng, đặc biệt là để xác định chiến lược điều trị ung thư vú. Theo hội nghị đồng thuận St Gallen, ung thư vú thuộc nhóm nguy cơ thấp chỉ đơn thuần điều trị bằng nội tiết, đối với các trường hợp chống chỉ định với nội tiết (typ TNP, không dung nạp) thì không cần điều trị bổ trợ kể cả hóa trị. Nhóm nguy cơ trung bình có thể điều trị nội tiết đơn thuần hoặc kết hợp với hóa trị. Trái lại, nhóm nguy cơ cao cần phải điều trị nội tiết kết hợp với hóa trị [77].

4.2.2. Typ phân tử và một số đặc điểm GPB

Kích thước u

Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.22) cho thấy kích thước khối u từ 0,3-10,0cm. Các u có kích thước ≤ 2 cm chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,5%, tiếp đến là các khối u > 2 -5cm chiếm tỷ lệ 45,9% và các u > 5 cm chiếm tỷ lệ thấp nhất là 3,6%. Điều này cho thấy bệnh ung thư ngày càng được phát hiện sớm khi kích thước khối u còn nhỏ.

Kích thước trung bình: chúng tôi nhận thấy rằng các khối u có kích thước trung bình là $2,4 \pm 1,3$ cm. Kích thước u trung bình ở các typ lòng ống thấp hơn so với typ TNP hoặc HER2, thấp nhất ở typ LBHH ($2,1 \pm 1,3$) và cao nhất ở typ HER2 ($2,8 \pm 1,4$). Kích thước trung bình của typ lòng ống A ($2,3 \pm 1,2$) thấp hơn so với typ lòng ống B ($2,5 \pm 1,4$).

Theo nghiên cứu của Bhargava và cs (2010), kích thước u trung bình theo các typ phân tử là typ lòng ống A (2,1cm), lòng ống B (2,6cm), TNP (3,0cm), HER2 (2,9cm), LAHH (3,0cm) và LBHH (3,0cm) [18]. Spitale và cs

(2008) nhận thấy typ dạng đáy và HER2 có kích thước u (26,0 và 22,6 mm) lớn hơn so với typ lòng ống A và B (cả 2 là 19,6 mm) ($p < 0,0001$) [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Bhargava và Spitale.

Nhóm kích thước u: Chúng tôi thấy rằng typ lòng ống A và LAHH chiếm tỷ lệ cao ở nhóm $u \leq 2$ cm, lần lượt là 57,6% và 64,7%, trong nhóm này typ lòng ống B cũng chiếm tỷ lệ là 52,7% thấp hơn typ lòng ống A. Trái lại, ở nhóm u có kích thước > 5 cm, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 11,1%, tiếp đến là typ HER2 chiếm 6,1%. Ở nhóm u từ $> 2-5$ cm, cao nhất là typ HER2: 58,6% và typ TNB+ là 47,1% ($p = 0,048$).

Tác giả Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy typ TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u từ $> 2-5$ cm (58,3 và 54,2%), trong khi typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm $u \leq 2$ cm (66,7%) [95]. Theo Spitale và cs (2008), $u \leq 2$ cm chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ lòng ống A (65,9%) và lòng ống B (58,3%), trái lại các khối u > 5 cm thường gặp ở typ dạng đáy (9,9%) ($p < 0,0001$) [2]. Adly và cs (2010) cũng chỉ ra rằng typ lòng ống B và HER2 chủ yếu gặp ở các khối u có kích thước lớn so với typ lòng ống A (72,2%, 78,6% trái lại là 44,6%) [48]. Theo nghiên cứu của Cheang và cs (2008), typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất ở các $u < 2$ cm là 55,4%. Ở các u từ 2-5cm, typ lòng ống lai HER2 và typ HER2 chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 53,2% và 49,2%. Trong khi với các u có kích thước lớn > 5 cm, các tác giả nhận thấy typ TNB+ và TNB- đều chiếm tỷ lệ cao là 8,3% [97]. Choi và cs (2010) cũng nhận thấy typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất trong các khối u < 2 cm (46,9%). Ở nhóm u > 5 cm, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 12,4%, tiếp đến là typ dạng đáy (7,9%) [99]. Năm 2010, Blows và cs cho thấy rằng ở nhóm u < 2 cm typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao (61,0%), trái lại typ HER2 và TNB- chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u > 5 cm (7,0%). U từ 2-5cm, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao (50,0%), tiếp đến là typ TNB+ và TNB- (49,0%) [93]. Năm 2013, Engstrøm và cs nhận

thấy rằng typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u <2cm (21,7% và 20,1%). Typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u có kích thước từ 2-5cm (57,8%), trong khi đó ở các u >5cm, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn các typ khác (21,7%) [19]. Tương tự, Onitilo và cs (2009) cũng thấy rằng typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u <2cm, trong khi đó typ HER2 và TNP chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u 2-5cm và >5cm [113].

Qua so sánh với các kết quả nghiên cứu ở nước ngoài, mặc dù tỷ lệ có thể khác nhau giữa các nghiên cứu, nhưng một điểm chung mà chúng tôi nhận thấy rằng các typ lòng ống thường có kích thước u nhỏ hơn các typ khác và typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống B. Qua đánh giá kích thước ung thư vú theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LAHH, LBHH, LUMA, LUMB, TNB+, HER2, TNB- (bảng 3.31).

Tình trạng hạch

Tình trạng hạch nách là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống thêm.

Hạch di căn trung bình và tình trạng hạch: trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng số lượng hạch di căn trong khoảng từ 1-15 hạch, tỷ lệ di căn hạch là 36,8%, trung bình một bệnh nhân bị di căn $1,3 \pm 0,1$ hạch. Typ lòng ống A có số lượng hạch bị căn trung bình thấp nhất là $0,6 \pm 0,1$, trong khi đó các typ TNP và HER2 có số lượng hạch di căn trung bình cao nhất: $1,9 \pm 0,3$. Khi so sánh số hạch bị di căn trung bình ở nhóm ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, chúng tôi nhận thấy rằng có sự tăng dần từ typ lòng ống A ($0,6 \pm 0,1$), đến typ lòng ống B ($0,9 \pm 0,2$), typ LBHH ($1,3 \pm 0,3$) và typ LAHH ($1,9 \pm 0,8$). Theo Đặng Công Thuận (2006) số lượng hạch nách bị di căn trung bình là: $1,82 \pm 3,06$ hạch, cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [111].

Qua biểu đồ 3.4 cho thấy typ lòng ống A không bị di căn hạch chiếm tỷ lệ cao nhất là 77,6%, tiếp đến là typ LAHH và typ lòng ống B là 64,7% và

63,5%. Các typ HER2 và TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm di căn hạch, chiếm tỷ lệ 50,5% và 50,0%. Trong các ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, tỷ lệ di căn hạch tăng dần từ typ lòng ống A (24,4%), tiếp đến là typ LAHH (35,3%), typ lòng ống B là 36,5% và typ LBHH là 43,2% ($p=0,0002$).

Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy tỷ lệ di căn hạch là 52,8% [105]. Mohsin và cs (2004) cho thấy tỷ lệ ung thư vú có di căn hạch là 37,0% [108]. Theo nghiên cứu của Carey và cs (2006), tỷ lệ di căn hạch là 39,0%, ở các bệnh nhân này, typ lòng ống A chiếm tỷ lệ thấp nhất là 34,0%, tiếp đến là typ dạng đáy (41,0%), typ lòng ống B là 47,0% và cao nhất là typ HER2 chiếm 56,0% ($p=0,04$) [10]. Ngược lại, Conforti và cs (2007) cho thấy typ TNB+ và TNB- có tỷ lệ không di căn hạch cao nhất là 77,0% và 71,0%, trái lại typ lòng ống có tỷ lệ di căn hạch cao hơn các nhóm khác, chiếm 49,0% [88]. Năm 2013, Engstrøm và cs nhận thấy rằng typ HER2 bị di căn hạch nhiều nhất (53,3%), trong khi đó typ lòng ống A ít bị di căn hạch nhất là 29,8% [19]. Năm 2010, Blows và cs thấy rằng typ HER2 (58,0%), tiếp đến là typ lai HER2 (56,0%), TNB- (46,0%), typ lòng ống A (42,0%) và typ TNB+ (40,0%) [93]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các tác giả trên, tuy nhiên kết quả của Conforti khác với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác.

Nhóm hạch: khi chia tình trạng hạch thành 3 nhóm (bảng 3.23) chúng tôi nhận thấy rằng trong 36,8% bệnh nhân bị di căn hạch, nhóm di căn 1-3 hạch chiếm chủ yếu với tỷ lệ là 23,0% còn nhóm di căn >3 hạch chiếm tỷ lệ 13,8%. Typ lòng ống A đều chiếm tỷ lệ thấp ở cả 2 nhóm di căn hạch là 16,3% và 6,1%. Typ TNB-, TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ di căn hạch cao ở nhóm >3 hạch, lần lượt là 27,8%; 22,4% và 22,3%. Trong nhóm di căn 1-3 hạch, typ lòng ống B và typ LBHH chiếm tỷ lệ di căn hạch cao hơn các nhóm khác, lần lượt là 31,1% và 29,7%, tiếp đến là các typ HER2(28,3%), TNB- (22,2%) và TNB+(21,2%). Khi so sánh các typ phân tử ở các ung thư vú có

thụ thể nội tiết dương tính, đối với nhóm di căn 1-3 hạch, tỷ lệ di căn hạch tăng dần từ typ lòng ống A (16,3%), tiếp đến là typ LAHH (17,6%), typ LBHH (29,7%) và cao nhất là typ lòng ống B (31,1%); trong nhóm di căn >3 hạch, các typ lòng ống lai HER2 có tỷ lệ di căn cao hơn các typ lòng ống: LAHH (17,6%), LBHH (13,5%) và lòng ống A (6,1%), lòng ống B (5,4%) ($p=0,00001$).

Tác giả Đoàn Thị Phương Thảo (2012) nhận thấy typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm chưa di căn hạch (70,0%), trái lại nhóm không phân loại (tương ứng typ TNB-) chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm >3 hạch (50,0%) rồi đến nhóm HER2 (37,5%); nhóm dạng đáy chiếm tỷ lệ cao nhất ở 1-3 hạch bị di căn (37,5%) [95]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo. Adly và cs (2010) nhận thấy rằng, tỷ lệ di căn hạch cao nhất ở typ TNP (61,5%) so với typ lòng ống A (46,2%), typ lòng ống B (38,9%) và typ HER2 là 35,7% [48]. Qua so sánh các kết quả với các tác giả trong và ngoài nước, mặc dù có một vài nghiên cứu có kết quả khác nhau, nhưng nhìn chung đều có điểm thống nhất là các u có thụ thể nội tiết dương tính có tỷ lệ di căn hạch thấp nhất, đặc biệt là typ lòng ống A, trái lại các u ER(-) có tỷ lệ di căn hạch cao, nhất là ở nhóm >3 hạch, như typ HER2. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi về sự đánh giá tình trạng hạch theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB- (bảng 3.31). Điều này phản ánh thông số hạch là một trong các thông số có vai trò quan trọng trong xác định sự tiên lượng ung thư vú thông qua các typ phân tử.

Typ MBH

Theo bảng phân loại MBH mới của WHO-2012, ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập được phân thành 22 typ MBH chính. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 13 typ MBH. Qua biểu đồ 3.5 chúng tôi nhận thấy rằng trong 495 bệnh nhân ung thư vú, typ xâm nhập loại không đặc biệt (NST) chiếm tỷ

lệ cao nhất là 70,1%, các typ khác chiếm tỷ lệ thấp: typ tiểu thùy xâm nhập là 18,4%, typ nhày: 2,8%, typ vi nhú xâm nhập là 2,0%, các typ thể tủy, tế bào nhân, dị sản đều chiếm 1,2%, typ ống nhỏ và nhú: 0,8%, typ tiết rưng đầu: 0,6%, typ mắt sàng: 0,4% và các typ paget, chế tiết đều chiếm 0,2%. Trong typ NST, typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 83,8% và thấp nhất là typ TNB- chiếm 44,4%. Trong khi đó ở typ tiểu thùy xâm nhập, typ TNB- chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,9% và typ LBHH chiếm tỷ lệ thấp nhất là 13,5%. Typ MBH thể tủy chỉ phân bố ở typ TNB- (11,1%) và TNB+ (4,7%) và typ MBH thể dị sản phân bố ở 2 typ phân tử TNB+ (2,4%) và HER2 (2,0%) ($p=0,00001$).

Tác giả Tạ Văn Tờ (2004) cũng nhận thấy rằng typ NST cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (79,0%) [105]. Năm 2013, Engstrøm và cs cho thấy rằng 70,0% ung thư vú là NST và typ lòng ống lai HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở typ MBH này (81,4%). 36,4% typ TNB- thuộc về typ tiểu thùy xâm nhập. Typ nhày gặp ở cả các typ lòng ống và TNP. Typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả typ thể tủy và typ dị sản (lần lượt là 10,9 và 14,1%) [19]. Qua kết quả trên chúng tôi nhận thấy các typ MBH có tiên lượng xấu như typ thể tủy hoặc typ dị sản đều thuộc TNP hoặc typ HER2. Kết quả này phù hợp với nhận định của một số tác giả nước ngoài [71, 97, 99, 109, 132]. Typ lòng ống và typ dạng đáy hoàn toàn trái ngược nhau về hình thái. Trong khi đó typ HER2 và typ dạng đáy có sự chồng chéo nhau về MBH. Các typ dị sản, thể tủy, BRCA1(+) chủ yếu thuộc typ dạng đáy [117].

Nhóm typ MBH: typ MBH ung thư vú được xếp vào 1 trong 4 nhóm theo mức độ ác tính dựa theo tiêu chuẩn của Carey và cs với một số sửa đổi nhỏ của Spitale [2, 10]. Qua nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.24) cho thấy hầu hết các typ phân tử đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm A, cao nhất là typ LBHH chiếm 86,5% và thấp nhất là typ TNB- (61,1%). Nhóm B chỉ bao gồm các typ TNB-, TNB+ và HER2, chiếm tỷ lệ 5,5%; 4,7% và 2,0%. Typ TNB- chiếm tỷ

lệ cao ở cả 2 nhóm C và D, đều là 16,7%. Trong nhóm C typ LAHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 17,6% thấp nhất là typ TNB+ (7,1%) và typ này cũng chiếm tỷ lệ thấp nhất ở nhóm D là 2,4% ($p=0,0644$).

Spitale và cs (2008) nhận thấy UTBM ống (nhóm A) thường gặp ở typ HER2 (100%), UTBM tiểu thùy (nhóm C) hay gặp ở typ lòng ống A (16,9%), trong tất cả các UTBM dị sản hoặc bất thực sản (nhóm B), chủ yếu gặp ở nhóm có tiên lượng xấu, typ dạng đáy ($p < 0,0001$) [2]. Carey và cs (2006) chia typ MBH thành 6 nhóm, trong đó nhóm A và B chính là sự tách của nhóm A theo Spitale và nhóm thứ 6 là nhóm các typ MBH không xếp loại. Tác giả nhận thấy rằng typ dạng đáy chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm C (nhóm B theo Spitale), là 10,0% [10].

Qua so sánh với các tác giả trên chúng tôi nhận thấy rằng các typ MBH có tiên lượng xấu hay nhóm B (nhóm C theo Carey) đều chiếm tỷ lệ cao ở typ phân tử có tiên lượng xấu đó là typ dạng đáy hoặc typ HER2 [133].

Độ mô học

Qua bảng 3.25, chúng tôi thấy rằng ung thư vú có ĐMH III chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,9%, độ II là 35,2% và độ I là 10,9%. Trong ĐMH I, typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao là 19,4% và 13,5% và thấp nhất là typ HER2 (3,0%). Trong khi đó ở ĐMH II, các typ lòng ống B, LBHH và LAHH chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 48,7%; 43,3% và 41,2% và thấp nhất là typ TNB- (11,1%). Trái lại, ở u ĐMH III, các typ TNB-, TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 83,3%; 71,8% và 66,7% và thấp nhất là typ lòng ống A (42,4%) và typ lòng ống B (48,6%) ($p=0,0001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng ở ung thư vú ĐMH I, các typ lòng ống có tỷ lệ giảm dần từ typ lòng ống A đến typ LBHH, trái lại ở ĐMH III, tỷ lệ của các typ này có xu hướng tăng dần từ typ lòng ống A đến typ LBHH và các typ có tiên lượng xấu như TNB-, TNB+, HER2 chủ yếu gặp ở các ung thư vú có ĐMH III.

Trong một hợp tác nghiên cứu giữa trường đại học Emory, Mỹ và bệnh viện K, tác giả Williams và cs (2007) cho thấy ĐMH II chiếm tỷ lệ cao nhất là 62,0% [104]. Theo Đoàn Thị Phương Thảo (2012), trong ung thư độ I chỉ gặp typ lòng ống A (17,5%), typ lòng ống B (tương ứng typ LA/BHH) chiếm tỷ lệ cao nhất ở độ III (85,0%), tiếp đến là typ dạng đáy (75,0%), ở độ II nhóm không phân loại (tương ứng typ TNB-) chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,0% [95]. Nghiên cứu của Callagy và cs (2006) cho thấy ĐMH III chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,0%, tiếp đến là ĐMH II (32,0%) và thấp nhất là ĐMH I chiếm 9,0% [109]. Theo nghiên cứu của Cheang và cs (2008) typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u ĐMH I và II, lần lượt là 6,6% và 47,4%. Trong khi đó ở ĐMH III typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất (87,2%) [97]. Bhargava và cs (2010), nhận thấy trong các ung thư vú ĐMH I typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất là 12,0% và 13,0%. Ở ĐMH II typ LAHH chiếm tỷ lệ 100,0%, rồi đến typ lòng ống B chiếm tỷ lệ 84,0% và ở ĐMH III typ TNP chiếm tỷ lệ cao nhất là 78,0% [18].

Theo nghiên cứu của Carey và cs (2006), ở ung thư vú ĐMH I typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao (36,0% và 26,0%). Trong ung thư vú ĐMH II typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 43,0%. Trái lại, ở ĐMH III, typ dạng đáy và HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 84,0% và 75,0% [10]. Conforti và cs (2007) nhận thấy rằng trong các ung thư vú độ I và II, typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao hơn các typ khác là 9,0% và 72,0%. Trong khi đó typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất là 80,0% ở ĐMH III [129]. Spitale và cs (2008) nhận thấy typ dạng đáy và HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư kém biệt hóa (lần lượt là 75,9% và 66,7%), trái lại typ lòng ống A thường gặp ở khối u biệt hóa rõ/trung bình (84,6%) ($p < 0,0001$) [2]. Theo Bertolo và cs (2008) typ lòng ống chủ yếu gặp ở các ung thư vú có ĐMH I/II (70,0%) ($p = 0,017$), trái lại ung thư dạng đáy chiếm tỷ lệ cao ở ĐMH III là 90% ($p = 0,004$), typ HER2+ có tỷ lệ ĐMH I/II cao hơn so với ĐMH III (lần lượt là 55,0% và 45,0%), tuy nhiên sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê [89]. Onitilo và cs (2009) cho thấy typ lòng ống chiếm tỷ lệ cao nhất ở ĐMH I là 28,9% và ở ĐMH II là 44,9%, trong khi đó typ HER2 và TNP chiếm tỷ lệ cao ở các khối u ĐMH III (77,7 và 76,3%) [113]. Trong nghiên cứu của Choi và cs (2010), typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u ĐMH I là 13,0% và ĐMH II là 68,7%. Trong khi đó ở ĐMH III, typ dạng đáy là 43,2% và thấp nhất là typ lòng ống A (18,3%) [99]. Năm 2010, Blows và cs thấy rằng typ lòng ống A và lòng ống lai HER2 đều chiếm tỷ lệ cao ở ĐMH I (21,0 và 6,0%) và độ II (50,0 và 37,0%), trái lại ở ĐMH III, typ TNB+ và HER2 chiếm tỷ lệ cao (85,0 và 73,0%) [93].

Adly và cs (2010) nhận thấy rằng mối liên quan giữa typ phân tử và ĐMH không có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên ung thư vú TNP và HER2 chỉ gặp ở ĐMH II và III trong khi đó typ lòng ống A và B hay gặp ở ĐMH I [48]. Tương tự, năm 2013, Engstrøm và cs chỉ ra rằng typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú ĐMH I và II (lần lượt là 21,0 và 68,6%), typ HER2 và TNB+ chiếm tỷ lệ cao ở ung thư vú ĐMH III (83,3 và 82,8%) [19].

Mặc dù có khác nhau về tỷ lệ ở các typ phân tử, nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Cheang và Bhargava và các tác giả khác đó là typ lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú ĐMH I, đối với ĐMH II typ LAHH, LBHH chiếm tỷ lệ cao và ở ĐMH III các typ TNB-, TNB+, HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn typ khác. Điều này phản ánh mức độ tiên lượng của các typ phân tử tương ứng với ĐMH ung thư vú. Qua đánh giá ĐMH theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống B, lòng ống A, LBHH, LAHH, HER2, TNB+, TNB- (bảng 3.31).

Chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI)

Dựa vào kích thước u, tình trạng hạch và ĐMH là những yếu tố quan trọng nhất, nhóm nghiên cứu ở Nottingham đã đưa ra một công thức tính chỉ số tiên lượng ung thư vú [82]. Sự phân nhóm tiên lượng tốt hơn sẽ giúp bệnh nhân được

điều trị ở giai đoạn sớm hơn, đồng thời tránh cho họ các nguy cơ phải nhận các điều trị bổ trợ không cần thiết.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.26) nhóm ung thư vú có tiên lượng tốt chiếm tỷ lệ 21,4%, nhóm tiên lượng trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất là 55,6%, rồi đến nhóm tiên lượng xấu là 23,0%. Tính NPI trung bình chung là $4,2 \pm 1,2$, typ lòng ống A có NPI trung bình thấp nhất là $3,9 \pm 1,1$ và cao nhất là typ HER2 ($4,9 \pm 1,2$). Trong các ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính, NPI trung bình tăng dần từ typ lòng ống A ($3,9 \pm 1,1$), tiếp đến là typ lòng ống B ($4,1 \pm 1,1$) và đến typ LAHH ($4,4 \pm 1,1$), typ LBHH ($4,4 \pm 1,2$). Trong nhóm có tiên lượng tốt typ lòng ống A và typ LBHH chiếm tỷ lệ cao nhất là 32,1% và 32,4%. Trong nhóm tiên lượng xấu typ TNB-, HER2 và TNB+ chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 38,9%; 36,4% và 30,6%. Ở nhóm tiên lượng trung bình typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 64,9% ($p=0,00001$).

Đặng Công Thuận (2007) cho thấy ung thư vú thuộc nhóm có tiên lượng tốt chỉ chiếm 16,6%, nhóm có tiên lượng trung bình có tỷ lệ cao nhất (58%), trong khi nhóm có tiên lượng xấu chiếm 25,4%, tương tự nghiên cứu của chúng tôi [111]. Adly và cs (2010) nhận thấy rằng 2 typ lòng ống A và B chủ yếu tập trung ở NPI tốt và trung bình, trong khi đó typ TNP và HER2 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm NPI có tiên lượng xấu [48].

Qua kết đánh giá kết quả NPI trung bình và các mức NPI với từng typ phân tử và so sánh với quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy rằng các typ TNB-, TNB+, HER2 chủ yếu gặp ở nhóm ung thư vú có tiên lượng trung bình hoặc xấu. Typ lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn typ lòng ống B ở nhóm có tiên lượng tốt, trái lại ở nhóm có tiên lượng trung bình và tiên lượng xấu, typ lòng ống B có tỷ lệ cao hơn typ lòng ống A. Qua đánh giá NPI theo từng typ phân tử cho thấy mức độ tiên lượng giảm dần như sau: lòng ống A, lòng ống B, LAHH, LBHH, TNB+, HER2, TNB- (bảng 3.31).

Sự xâm nhập lympho bào

Mức độ xâm nhập lympho bào, đặc biệt sự có mặt lympho bào trong các ổ tế bào u cho thấy sự kết hợp với tiên lượng tốt hơn. Do đó, nhóm lympho bào xâm nhập u cho thấy sự đáp ứng miễn dịch tế bào kháng u có thể góp phần kiểm soát sự phát triển và lan tràn của khối u [83, 84].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.27, chỉ ra rằng 68,1% mô ung thư có xâm nhập tế bào lympho. Ở nhóm mô ung thư không có xâm nhập lympho bào, typ lòng ống A và LAHH chiếm tỷ lệ cao là 44,8% và 47,1% trong khi đó ở nhóm ung thư có xâm nhập lympho bào, typ TNB+, HER2 và TNB- chiếm tỷ lệ cao hơn, lần lượt là 81,2%; 79,8% và 77,8% ($p=0,00007$). Chúng tôi nhận thấy rằng tất cả các typ phân tử đều có tỷ lệ xâm nhập lympho bào vào mô u cao ($>50%$), đặc biệt là typ dạng đáy (TNB+).

Theo Fulford và cs (2006) sự xâm nhập lympho bào quanh u ở typ dạng đáy là 84,0% trong khi đó ở typ không dạng đáy chiếm 73,0% [102]. Một trong các đặc điểm của typ dạng đáy là ĐMH cao và thường có xâm nhập lympho bào [47]. Livasy và cs (2006) cũng cho thấy một trong các đặc điểm hay gặp ở typ TNB+ là phản ứng xâm nhập lympho vào mô đệm [13]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là typ TNB+ chiếm tỷ lệ cao nhất (81,2%) ở nhóm mô đệm có xâm nhập lympho, phù hợp với nhận định của Fulford và Livasy.

Sự có mặt lympho bào kết hợp u trong ung thư vú là một yếu tố dự báo mới đối với sự đáp ứng với anthracycline/taxane và cung cấp các thông tin hữu ích cho các bác sĩ ung thư để xác định nhóm bệnh nhân có lợi ích cao từ hóa trị tân bổ trợ. Ung thư vú thể tùy được xác định có liên quan mật thiết với typ dạng đáy, typ có tiên lượng xấu có thể được chứng tỏ bằng hệ thống miễn dịch, biểu hiện sự xâm nhập rất nhiều tế bào lympho ở typ MBH này [133]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò tiên lượng của tế bào lympho xâm nhập khối u (TILs) trong TNP và typ HER2. TNP có tỷ lệ cao TILs, có tiên lượng tốt hơn, có lẽ một phần vì sự nhạy với hóa trị tăng lên [101].

Hoại tử u

Bảng 3.28 cho thấy 17,4% các khối ung thư vú có hoại tử u, ở nhóm này, các typ TNB+, TNB- và HER2 đều chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 28,2%; 27,8% và 22,2% và các typ lòng ống có sự hoại tử u thấp hơn, nhất là typ LAHH chiếm tỷ lệ 5,9%. Trong khi đó ở nhóm ung thư không có hoại tử u, các typ lòng ống đều chiếm tỷ lệ cao là typ lòng ống A: 89,1%, typ lòng ống B: 82,4%, typ LAHH: 94,1% và typ LBHH: 91,9% ($p=0,005$). Chúng tôi nhận thấy rằng typ lòng ống A có biểu hiện hoại tử u thấp hơn typ lòng ống B (10,9% và 17,6). Tác giả Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy tỷ lệ hoại tử u chiếm 27,6%, cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [105]. Livasy và cs (2006) nhận thấy hoại tử u là một trong các đặc điểm hay gặp ở typ TNB+ [13]. Theo Fulford và cs (2006) hoại tử u ở typ dạng đáy là 76,0% trong khi đó ở typ không dạng đáy chiếm 43,0% [102]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của Fulford và Livasy. Điều này chứng tỏ hoại tử u cũng là một trong các đặc điểm MBH gợi ý tính chất các tính của khối u.

Xâm nhập bạch mạch

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.29) cho thấy 24,0% các khối u có xâm nhập bạch mạch, trong đó các typ TNB+, TNB- và HER2 đều chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 45,9%, 27,8% và 32,3% và thấp nhất là typ LAHH (11,8%). Trong khi đó ở nhóm các khối u không xâm nhập bạch mạch, typ lòng ống đều chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là typ lòng ống A: 87,9%, typ lòng ống B: 81,1%, typ LAHH: 88,2% và typ LBHH: 81,1% ($p=0,0001$). Qua kết quả trên chúng tôi thấy rằng sự xâm nhập bạch mạch ở typ LAHH (11,8%) tiếp đến là typ lòng ống A (12,1%) và typ lòng ống B và LBHH đều chiếm tỷ lệ 18,9%. Typ lòng ống A ít xâm nhập bạch mạch hơn typ lòng ống B.

Đặng Công Thuận (2007) thấy rằng tỷ lệ xâm nhập bạch mạch (D2-40+) chiếm 16,0% [111]. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, có khả năng do tác giả sử dụng phương pháp sắp xếp dãy mô, nên khó đánh giá được hết tình trạng xâm nhập bạch mạch. Theo nghiên cứu của Spitale và cs (2008)

chỉ có 12,1% xâm nhập mạch, trong đó typ lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất (16,1%), rồi đến typ HER2 (14,7%), tiếp đến là typ lòng ống A (11,3%) và typ dạng đáy (11,1%) ($p=0,3089$) [2]. Van den Eynden và cs (2006) so sánh với kết quả HMMD, cho thấy 22,4% trường hợp không phát hiện được sự xâm nhập bạch mạch trên tiêu bản nhuộm H-E [134]. Theo nghiên cứu của Cheang và cs (2008) cho thấy typ lòng ống lai HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,9%, tiếp đến là typ HER2 (53,1%), typ lòng ống là 41,9% và typ TNB-, TNB+ lần lượt là 40,9% và 49,1% [97].

Trong nghiên cứu của chúng tôi các ung thư vú ER(-) như typ TNB+, HER2 và TNB- có tỷ lệ xâm nhập bạch mạch cao hơn các typ khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Cheang. Điều này có thể lý giải sự khác nhau này là do phương pháp đánh giá sự xâm nhập bạch mạch, trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng nhuộm HMMD D2-40 để đánh giá chính xác sự xâm nhập tế bào u vào trong lòng bạch mạch.

Thành phần tại chỗ

Qua bảng 3.30 chúng tôi nhận thấy 52,3% các khối ung thư vú có thành phần ống hoặc tiểu thùy tại chỗ, trong đó typ HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn là 63,6% và thấp nhất là typ LAHH là 41,2%. Trái lại, ở các khối u không có thành phần tại chỗ, typ lòng ống A và typ LAHH chiếm tỷ lệ cao hơn là 53,3% và 58,8% ($p=0,2050$). Chúng tôi nhận thấy rằng typ lòng ống A có thành phần tại chỗ với tỷ lệ thấp hơn typ lòng ống B.

Theo Fulford và cs (2006) có thành phần tại chỗ ở typ TNB+ là 57,0% trong khi đó ở typ TNB- chiếm 65,0% [102]. Spitale và cs (2008) cho thấy có mối liên quan giữa typ phân tử với thành phần tại chỗ ($p < 0,0001$), hầu hết typ HER2 kết hợp với thành phần tại chỗ (55,9%), trái lại typ dạng đáy chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u không có thành phần tại chỗ (85,6%) [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các tác giả trên. Nhưng một điều dễ nhận thấy có điểm chung giữa các nghiên cứu đó là các ung thư vú có ER(-) thường có tỷ lệ thành phần tại chỗ cao, nhất là typ HER2.

KẾT KUẬN

Qua nghiên cứu 495 bệnh nhân ung thư vú bằng phương pháp HMMD chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD

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

- **Typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD** ($p < 0,001$)

+ Typ lòng ống có tỷ lệ cao ở Ki67 thấp, p53(-) và p53-Bcl2+. Trong đó typ LUMA có tỷ lệ cao hơn typ LUMB ở nhóm ER cao, Bcl2(+), CK18(+), Ki67 thấp, p53(-) và nhóm p53-Bcl2+.

+ Typ TNB+ và TNB-: bộc lộ ở nhóm Ki67 cao, p53(+) 3 điểm, nhóm p53+Bcl2- và bộc lộ thấp với Bcl2.

+ Typ HER2: tương tự TNB+ và TNB-, nhưng với tỷ lệ thấp hơn.

+ Typ LAHH và LBHH: bộc lộ ở nhóm Ki67 trung bình hoặc cao, p53(+) 2-3 điểm và nhóm p53+Bcl2+.

* Tiên lượng của typ phân tử theo HMMD có thứ tự giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, HER2, TNB+ và TNB-.

2. Mọi liên quan giữa typ phân tử và đặc điểm GPB-LS

2.1. Mọi liên quan với đặc điểm lâm sàng ($p < 0,05$)

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

- Typ TNB+ và TNB- chủ yếu gặp ở nhóm tuổi trẻ và tiền mãn kinh, nhóm nguy cơ trung bình và cao. Typ TNB+ có tỷ lệ cao ở giai đoạn I và II, trái lại typ TNB- hay gặp ở giai đoạn II và III.

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

- Typ LAHH và LBHH: chỉ gặp ở nhóm nguy cơ trung bình và cao. Typ LAHH có tỷ lệ cao ở giai đoạn I, trái lại typ LBHH hay gặp ở giai đoạn II.

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

2.2. Mối liên quan với đặc điểm GPB ($p < 0,05$)

- Typ lòng ống: có tỷ lệ cao ở NPI thấp và trung bình; trong đó, typ LUMA có tỷ lệ cao ở NPI thấp, $u \leq 2\text{cm}$, ít di căn hạch và ĐMH I; trái lại typ LUMB có tỷ lệ cao ở NPI trung bình, $u > 2-5\text{cm}$ và ĐMH II.

- Typ TNB+ và TNB-: chủ yếu gặp ở NPI trung bình và cao, di căn >3 hạch, ĐMH cao. Typ TNB- có tỷ lệ cao hơn TNB+ ở ĐMH III, di căn hạch, NPI cao, $u > 5\text{cm}$.

- Typ HER2 có tỷ lệ cao nhất ở $u > 2-5\text{cm}$ và di căn hạch; hay gặp ở ĐMH III, NPI trung bình và cao.

- Typ LAHH và LBHH: có tỷ lệ cao ở NPI thấp và trung bình, ĐMH III. Typ LAHH có tỷ lệ cao ở $u \leq 2\text{cm}$, trong khi typ LBHH hay gặp ở $u > 2-5\text{cm}$ và hay di căn hạch.

* Tiên lượng của typ phân tử theo GPB có thứ tự giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, TNB+, HER2 và TNB-.

➤ Mức độ tiên lượng theo từng typ phân tử trong toàn bộ nghiên cứu giảm dần như sau: LUMA, LUMB, LAHH, LBHH, HER2, TNB+ và TNB-.

KIẾN NGHỊ

Bên cạnh áp dụng bảng phân loại MBH cập nhật của WHO, cần áp dụng HMMD để phân typ phân tử ung thư vú theo bảng phân loại phân tử của Bhagarva (2010), bổ sung dấu ấn CK18, Bcl2 và một số dấu ấn đầy trong thực hành thường quy để giúp cho việc lựa chọn phác đồ điều trị hỗ trợ thích hợp và tiên lượng chính xác cho bệnh nhân ung thư vú.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Văn Chủ (2005). Nghiên cứu sự đột biến gen p53 trong ung thư vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. *Tạp chí nghiên cứu Y học. Số đặc biệt hội nghị khoa học công nghệ tuổi trẻ Trường Đại học Y Hà Nội 2005*, 36(9), 166-74.
2. Lê Đình Roanh, Nguyễn Văn Chủ và cs (2008). *Nghiên cứu một số sản phẩm gen và dấu ấn hóa mô miễn dịch của ung thư vú và cơ quan sinh dục nữ*, Đề tài nghiên cứu cơ bản, 2006-2008.
3. Nguyễn Văn Chủ và Lê Đình Roanh (2008). Đánh giá sự bộc lộ p53, PCNA và các thụ thể nội tiết trong ung thư vú. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 239-48.
4. Nguyễn Văn Chủ, Lê Đình Roanh và Tạ Văn Tờ (2012). Nghiên cứu chỉ số tăng sinh nhân (Ki67) trong ung thư biểu mô tuyến vú. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 256-263.
5. Nguyễn Văn Chủ và Lê Đình Roanh (2014). Đánh giá sự bộc lộ dấu ấn p53 và Bcl2 trong ung thư vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108, 9, 187-192.
6. Nguyễn Văn Chủ và Lê Đình Roanh (2015). Đánh giá mối liên quan giữa typ phân tử ung thư biểu mô tuyến vú và chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI). *Y học TP Hồ Chí Minh*, 19(5): 127-33.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu và cs (2014). Báo cáo tình hình hoạt động phòng chống ung thư giai đoạn 2011-2014 thuộc chương trình mục tiêu Quốc gia về Y tế. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2, 21-28.
2. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al (2009). Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of Oncology*, 20, 628-35.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn và Nguyễn Tuyết Mai (2010). *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Lakhani S.R, Elis I.O, Schnitt S.J, et al (2012). *WHO Classification of Tumors of the Breast*, IARC, Lyon, France.
5. Gown A.M (2006). Molecular vs. Immunohistochemical. Classification of Breast Cancer. *Connection*, 29.
6. Perou C.M, Sørlie T, Eisen M.B, et al (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-52.
7. Sørlie T, Perou C.M, Tibshirani R, et al (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(19), 10869-74.
8. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al (2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(14), 8418-23.
9. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al (2003). Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(18), 10393-98.

10. Carey L.A, Perou C.M, Livasy C.A, et al (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295(21), 2492-502.
11. Millikan R.C, Newman B, Tse C.K, et al (2008). Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 109(1), 123-39.
12. Brenton J.D, Carey L.A, Ahmed A.A and Caldas C (2005). Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?. *J Clin Oncol*, 23, 7350-60.
13. Livasy C.A, Karaca G, Nanda R, et al (2006). Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern Pathology*, 19, 264-271.
14. Nielsen T.O, Hsu F.D, Jensen K, et al (2004). Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10, 5367-74.
15. Tang P, Wang J and Bourne P (2008). Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same?. *Hum Pathol*, 39(4), 506-13.
16. Cheang M.C, Chia S.K, Voduc D., et al (2009). Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101, 736-50.
17. Hicks D.G, Short S.M, Prescott N.L, et al (2006). Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol*, 30, 1097-104.
18. Bhargava R, Beriwal S, Dabb D.J et al (2010). Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predict response to neoadjuvant chemotherapy: A single Institutional experience with 359 cases. *Cancer*, 116(6), 1431-9

19. Engstrøm M.J, Opdahl S and Hagen A.I (2013). Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*,140, 463-73.
20. Goldhirsch A, Wood W.C and Coates A.S (2011). Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer. Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 10, 1093.
21. Hsiao Y.H, Chou M.C, Fowler C, et al (2010). Breast cancer heterogeneity: mechanism, proof, and implications. *Journal of cancer*, 1, 6-13.
22. Tang P, Kristin A.S and David G.H (2009). Molecular Classification of Breast Carcinoma by Immunohistochemical Analysis Are We Ready?. *Diagn Mol Pathol*, 18(3), 124-32.
23. Williams J. M and Daniel C.W (1983). Mammary ductal elongation: differentiation of myoepithelium and basal lamina during branching morphogenesis. *Dev. Biol.*, 97, 274-90.
24. Woodward W.A, Chen M.S, Behbod F and Rosen J.M (2005). On mammary stem cells. *Journal of Cell Science*, 118, 3585-94.
25. Spike B.T, Engle D.D, Lin J.C, et al (2012). A mammary stem cell population identified and characterized in late embryogenesis reveals similarities to human breast cancer. *Stem Cell*, 10, 183-97.
26. Makarem M, Kannan N, Nguyen L.V, et al (2013). Developmental changes in the in vitro activated regenerative activity of primitive mammary epithelial cells. *PLoS Biol*, 11, 1630.
27. Visvader J.E and Stingl J (2014). Mammary stem cells and the differentiation hierarchy: current status and perspectives. *Genes & Development*, 28, 1143-58.

28. Clarke R. B, Spence K, Anderson E, et al (2005). A putative human breast stem cell population is enriched for steroid receptor-positive cells. *Dev. Biol.*, 277, 443-56.
29. Prat A, Parker J.S, Karginova O, et al (2010). Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 12, 68.
30. Shehata M, Teschendorff A, Sharp G, et al (2012). Phenotypic and functional characterization of the luminal cell hierarchy of the mammary gland. *Breast Cancer Res*, 14, 134.
31. Jiang Z, Deng T, Jones R, et al (2010). Rb deletion in mouse mammary progenitors induces luminal-B or basal-like/EMT tumor subtypes depending on p53 status. *J Clin Invest*, 120, 3296-09.
32. Hindle W and Mokbel K (2009). Glob. libr. women's med. *Glowm*, 10, 1756-68.
33. Richert M.M, Schwertfeger K.L, Ryder J.W and Anderson S.M (2000). An atlas of mouse mammary gland development. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 5, 227-41.
34. Perou C.M, Jeffrey S.S, van de Rijn M, et al (1999). Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 9212-7.
35. Van't Veer L.J, Dai H, van de Vijver M.J, et al (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415, 530-6.
36. Saal S.G, Cunliffe H.E, Carr K.M and Hedenfalk I.A (2006). Microarrays in breast cancer research and clinical practice: the future lies ahead. *Endocr Relat Cancer*, 13, 1017-31.

37. Puztai L, Mazouni C.H, Anderson K, et al (2006). Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist*, 11, 868-77.
38. Fan C, Oh D.S, Wessels L, et al (2006). Concordance among Gene-Expression-Based Predictors for Breast Cancer. *N Engl J Med*, 355(6), 560-69.
39. Simpson P.T, Reis-Filho J.S, Gale T and Lakhani S.R (2005). Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol*, 205, 248-54.
40. Cleator S and Ashworth A (2004). Molecular profiling of breast cancer: clinical implications. *Br J Cancer*, 90, 1120-4.
41. Weigelt B, Glas A.M, Wessels L.F.A, et al LJ (2003). Gene expression profiles of primary breast tumors maintained in distant metastases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 15901-5.
42. Weigelt B, Hu Z, He X, et al (2005). Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. *Cancer Res*, 65, 9155-8.
43. Bhargava R, Esposito N.N and Dabbs D.J (2010). Immunohistology of the Breast. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications*, Saunders, USA, 763-819.
44. Mauriac L, Debled M and MacGrogan G (2005). When will more useful predictive factors be ready for use?. *Breast*, 14, 617-23.
45. Callagy G, Cattaneo E, Daigo Y, et al (2003). Molecular classification of breast carcinomas using tissue microarrays. *Diagn Mol Pathol*, 12, 27-34.
46. Eden P, Ritz C, Rose C, et al (2004). "Good old" clinical markers have similar power in breast cancer prognosis as microarray gene expression profilers. *Eur J Cancer*, 40, 1837-41.

47. Bhargava R, Beriwal S, McManus K, et al (2008). CK5 Is More Sensitive Than CK5/6 in Identifying the “Basal-like” Phenotype of Breast Carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 130, 724-30.
48. Adly S, Hewedi I.H and Mokhtar N.M (2010). Clinicopathologic Significance of Molecular Classification of Breast Cancer: Relation to Nottingham Prognosis Index. *Journal of the Egyptian Nat*, 22(4), 209-15.
49. Carey L.A, Perou C.M, Dressler L.G, et al (2004). Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the population-based Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol(suppl)*, 9510.
50. Zaha D.C, Lazăr E and Lăzureanu C (2010). Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(1), 85–9.
51. Ring A.E, Smith I.E, Ashley S, et al (2004). Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*, 91, 2012-7.
52. Rouzier R, Perou C.M, Symmans W.F, et al (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 11, 5678-85.
53. Foulkes W.D, Stefansson I.M, Chappuis P.O, et al (2003). Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(19), 1482–5.
54. Tonini G, Fratto M.E, Schiavon G et al (2008). Molecular prognostic factors: clinical implications in patients with breast cancer. *Cancer Therapy*, 6, 773-82.
55. Hannemann J, Hannemann J, Kristel P, et al (2006). Molecular subtypes of breast cancer and amplification of topoisomerase II alpha: predictive role in dose intensive adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*, 95(10), 1334-41.

56. Allred D.C, Clark G.M and Elledge R. (1993). Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85(3), 200-06.
57. Tommasi S, Paradiso A, Mangia A, et al (1991). Biological correlation between HER-2/Neu and proliferative activity in human breast cancer. *Anti Cancer Research*, 11, 1395-400.
58. Vang R, Cooley L.D, Harrison W.R, et al (2000). Immunohistochemical determination of Her-2/neu expression in invasive breast carcinoma. *Am J Pathol*, 113(5), 669-74.
59. Clesielski D, Bokinić A.D, Zoltowska A, et al (1995). P53 expression in breast cancer related to prognostic factors. *Neoplasma*, 42(5), 235-37.
60. Hurlimann J (1993). Prognostic value of p53 protein expression in breast carcinomas. *Pathol Res Pract*, 189(9), 996-1003.
61. Cleary M.L, Smith S.D and Sklar J (1986). Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell*, 47(1), 19–28.
62. Arribas F.M, Alvarez T, Val G.D, et al (2007). Bcl-2 Expression in Breast Cancer: A Comparative Study at the mRNA and Protein Level. *Anticancer Reseach*, 27, 219-22.
63. Steinman S, Wang J, Bourne P, et al (2007). Expression of Cytokeratin Markers, ER-alpha, PR, HER-2/neu, and EGFR in Pure Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) and DCIS with Co-existing Invasive Ductal Carcinoma (IDC) of the Breast. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 37(2), 127-34.
64. Gusterson B.A, Ross D.T, Heath V.J and Stein T (2005). Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer. *Breast Cancer Research*, 7, 143-48.

65. Tamimi D.M.A, Shawarby M.A, Ahmed A, et al (2010). Research article Protein expression profile and prevalence pattern of the molecular classes of breast cancer - a Saudi population based study. *BMC Cancer*, 10, 223.
66. Troyanovsky S.M, Leube R.E, Franke W.W (1993). Characterization of the human gene encoding cytokeratin 17 and its expression pattern. *Eur J Cell Biol*, 59(1), 127–37.
67. Izawa I, Nishizawa M, Ohtakara K, et al (2000). Identification of Mrj, a DnaJ/Hsp40 family protein, as a keratin 8/18 filament regulatory protein. *J. Biol. Chem. (U)*, 275(44), 34521–7.
68. Koutras A.K and Evan T.R.J (2008). The epidermal growth factor receptor family in breast cancer. *OncoTargets and Therapy*, 15-19.
69. Harriette K.J and Marks A (2002). A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors. *Laboratory Investigation*, 82(9), 1255-57.
70. Yonemura Y, Endou Y, Tabachi K, et al (2006). Evaluation of lymphatic invasion in primary gastric cancer by a new monoclonal antibody, D2-40. *Human Pathology*, 37(9), 1193-99.
71. Raica M, Jung I, Cimpean A.M, et al (2009). From conventional pathologic diagnosis to the molecular classification of breast carcinoma: are we ready for the change?. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 50(1), 5–13.
72. Bryan B.B, Schnitt S.J and Collins L.C (2006). Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol*, 19(5), 617–21.
73. Owens M.A, Horten B.C and Da Silva M.M (2004). HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a Cohort of 6556 breast cancer tissue. *Clinical Breast Cancer*, 5(1), 63-69.

74. Fleming I.D, Greene F.L, Page D.L, et al (2010). *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition, Springer-Verlag, New York.
75. Kamakura T, and Akazawa K (1996). Poor prognosis of lower quadrant breast carcinoma. *Hum Pathol*, 61(4), 295-9.
76. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365, 1687-17.
77. Goldhirsch A, Glick J.H, Gelber R.D, et al (2005). Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*, 16, 1569-83.
78. Silverstain M.J, Gierson E.D, Waisman J.R, et al (1994). Axillary lymph node dissection for T1A breast carcinoma. *Cancer*, 73, 664-7.
79. Rosen P.P, Groshen S, Kinne D.W, et al (1993). Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long term follow up. *J Clin Oncol*, 11, 2090-100.
80. Bloom H.J.G and Richardson W.W (1957). Histologic grading and prognosis in breast cancer: a study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Cancer*, 2, 353-77.
81. Elston C.W and Ellis I.O (1993). Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*, 46, 189-90.
82. Elston C.W and Ellis I.O (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. i. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 41, 151-52.

83. Black M.M, Speer F.D and Opler S.R (1956). Structural representations of tumor host relationship in mammary carcinoma: biologic and prognostic significance. *Am. J. Clin. Pathol*, 26, 250 - 65.
84. Demaria S, Volm M.D, Shapiro R.L, et al (2001). Development of Tumor-infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer after Neoadjuvant Paclitaxel Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, 7, 3025–30.
85. Lindley R, Bulman A, Parsons P, et al (1989). Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery*, 105, 13-20.
86. Haybittle J.L, Blamey R.W, Elston C.W, et al (1982). A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*, 45, 361-6.
87. Yamashita H, Nishio M, Toyama T, et al (2004). Coexistence of HER2 over-expression and p53 protein accumulation is a strong prognostic molecular marker in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 6(1), 24-30.
88. Conforti R, Boulet T, Tomasic G, et al (2007). 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*, 18, 1477 - 83.
89. Bertolo C, Guerrero D, Vicente F, et al (2008). Differences and Molecular Immunohistochemical Parameters in the Subtypes of Infiltrating Ductal Breast Cancer. *Am J Clin Pathol*, 130, 414-24.
90. Andre F and Puztai L (2006). Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy. *Nature*, 3(11), 621-32.
91. Anders C.K, Hsu D.S, Broadwater G, et al (2008). Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol*, 26, 3324-30.

92. Dratva J, Zemp E, Staedele P, et al (2007). Variability of reproductive history across the Swiss SAPALDIA cohort—patterns and main determinants. *Ann Hum Biol*, 34(4), 437-53.
93. Blows F.M, Driver K.E, Schmidt M.K, et al (2010). Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 7(5), e1000279.
94. Phạm Tiên Lực (2011). *Nghiên cứu một số đặc điểm mô bệnh học và áp dụng phân loại phân tử của ung thư biểu mô tuyến vú theo phương pháp hóa mô miễn dịch*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
95. Đoàn Thị Phương Thảo (2012). *Nghiên cứu gen HER2 và phân nhóm phân tử ung thư vú*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y-Dược, thành phố Hồ Chí Minh.
96. Marotti J, Collins L.C, Hu R, et al (2010). Estrogen Receptor- β Expression in Invasive Breast Cancer in Relation to Molecular Phenotype: Results from the Nurses'Health Study. *Mod Pathol*, 23(2), 197–204.
97. Cheang M.C, Voduc D, Bajdik C, et al (2008). Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*, 14, 1368-76.
98. Choccalingam C, Rao L and Rao S (2012). Clinico-pathological characteristics of Triple negative and non Triple negative High Grade Breast carcinomas with and Without Basal Marker (cK5/6 and eGFR) expression at a Rural Tertiary Hospital in India. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 6, 21-9.
99. Choi Y.L, Oh E, Park S, et al (2010). Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better prediction model for survival. *BMC Cancer*, 10, 507.

100. Shawarby M.A, Tamimi M.A, and Ahmed A (2013). Molecular Classification of Breast Cancer: An Overview with Emphasis on Ethnic Variations and Future Perspectives. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, 1(1), 14-9.
101. Esposito A, Criscitiello C and Curigliano G (2015). Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *ecancer*, 9, 518.
102. Fulford L.G, Easton D.F, Reis-Filho J.S, et al (2006). Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*, 49, 22-34.
103. Ribeiro S.A, Ramalho L.N, Garcia S.B, et al (2005). p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: Further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology*, 47, 458-66.
104. Williams D.J, Cohen C, Ta Van To, et al (2008). Triple negative breast carcinoma in women from Vietnam and the United States: characterization of differential marker expression by tissue microarray, platform presentation. *Modern Pathology*, 21(1), 74.
105. Tạ Văn Tò (2004). *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
106. Lê Thanh Đức (2014). *Nghiên cứu hiệu quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật phúc đồ AP trong ung thư vú giai đoạn III*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
107. Choudhury K.R, Yagle K.J, Swanson P.E, et al (2010). A Robust Automated Measure of Average Antibody Staining in Immunohistochemistry Images. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 58(2), 95-107.

108. Mohsin S.K, Weiss H, Havighurst, et al (2004). Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Modern Pathology*, 17, 1545-54.
109. Callagy G.M, Pharoah P.D, Pinder S.E, et al (2006). Bcl-2 Is a Prognostic Marker in Breast Cancer Independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res*, 12, 2468-75.
110. Brien O K.M, Cole S.R and Tse C.K, et al (2010). Intrinsic Breast Tumor Subtypes, Race, and Long-Term Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res*, 16(24), 6100-10.
111. Đặng Công Thuận (2008). *Ứng dụng chỉ số tiên lượng Nottingham và một số yếu tố khác trong phân nhóm tiên lượng ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Hà Nội.
112. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, et al (2006). Bcl-2 protein expression is associated with p27 and p53 protein expressions and MIB-1 counts in breast cancer. *BMC Cancer*, 6, 187.
113. Onitilo A.A, Engel J.M, Greenlee R.T, et al (2009). Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clinical Medicine & Research*, 7(1/2), 4-13.
114. Pauletti G, Dandekar S and Rong H.M (2000). Assessment of Methods for Tissue-Based Detection of the HER-2/neu Alteration in Human Breast Cancer: A Direct Comparison of Fluorescence In Situ Hybridization and Immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*, 18(21), 3651-64.
115. Koutras A.K and Evans T.R.J (2008). The epidermal growth factor receptor family in breast cancer. *Onco Targets and Therapy*, 1, 29-31.
116. McLaughlin R, O'Hanlon D, McHale T, et al (2001). Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer. *Irish Journal of Medical Science*, 170(1), 11-3.

117. Haupt B, Ro J.Y and Schwartz M.R (2010). Basal-like Breast Carcinoma A Phenotypically Distinct Entity. *Arch Pathol Lab Med*,134, 130-3.
118. Meijnen P, Peterse J.L, Antonini N, et al (2008). Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *British Journal of Cancer*, 98, 137-42.
119. Mitsi V.M, Gogas H, Dafni U et al (2006). 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*, 17, 1504-11.
120. Basu A and Haldar S (1998). The Relationship between Bcl2, Bax, p53: Consequences for cell cycle progression and cell death. *Molecular Human Reproduction*, 4(12), 1099-109.
121. Haldar S, Negrini M and Monne M (1994). Down-Regulation of bcl-2 by p53 in Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, 54, 2095-97.
122. Lee C.H (1998). Expression of P53, Bcl-2 Proteins and Hormone Receptors in Human Breast Cancer. *Korean J of Breast Cancer*, 1, 92-102.
123. Krajewski S, Thor A.D, Edgerton S.M, et al (1997). Breast cancers. Analysis of Bax and Bcl-2 expression in p53-immunopositive. *Clin Cancer Res*, 3, 199-208.
124. Cîmpean A.M, Suciuc C and Ceaușu R (2008). Relevance of the immunohistochemical expression of cytokeratin 8/18 for the diagnosis and classification of breast cancer. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 49(4), 479-83.
125. Eerola H, Heinonen M, Heikkilä P, et al (2008). Basal cytokeratins in breast tumours among BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Research*, 10, 17.

126. Mohammadizadeh F, Naimi A, Rajabi P, et al (2009). Expression of basal and luminal cytokeratins in breast cancer and their correlation with clinicopathological prognostic variables. *Indian J Med Sci*, 63(4), 152-62.
127. Chu P.G, Lawrence M and Weiss L.M (2002). Expression of Cytokeratin 5/6 in Epithelial Neoplasms: An Immunohistochemical Study of 509 Cases. *Mod Pathol*, 15(1), 6-10.
128. Trần Văn Thuận, Phùng Thị Huyền và Đào Văn Tú (2014). Kết quả bước đầu phác đồ hóa chất bộ trợ AC-TH trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2, 556-62.
129. Cianfrocca M and Gradishar W (2009). New Molecular Classifications of Breast Cancer. *CA Cancer J Clin*, 59, 303-13.
130. Phạm Hồng Khoa, Nguyễn Văn Định, Lê Hồng Quang và cs (2014). Kết quả kỹ thuật nhuộm màu sinh thiết hạch cử trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2, 543-49.
131. Kroman N, Wohlfart J, Henning T, et al (2003). Influence of tumor location on breast cancer prognosis. *Int. J. Cancer*, 105, 542-45.
132. Khilko N, Wang J and Wei B (2010). Invasive Lobular carcinomas Do not express Basal cytokeratin Markers cK5/6, cK14 and cK17. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 4, 49-55.
133. Mouawad R, Spano J.P, Khayat D, et al (2011). Lymphocyte Infiltration in Breast Cancer: A Key Prognostic Factor That Should Not Be Ignored. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 1935-45.
134. Van den Eynden G.G, Van der Auwera I, Van Laere S.J, et al (2006). Distinguishing blood and lymph vessel invasion in breast cancer: a prospective immunohistochemical study. *British Journal of cancer*, 94, 1643-49.

Phụ lục 1
PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số GPB:.....Số bệnh án:.....

I. Thông tin lâm sàng

1. Họ và tên:.....Tuổi:.....

- Địa chỉ-ĐT:.....

2. Tình trạng kinh nguyệt

Tiền mãn kinh Mãn kinh

3. Vị trí u

Bên phải Bên trái

Trên ngoài Trên trong Dưới trong

Dưới ngoài Trung tâm

4. Giai đoạn TNM

GĐ I GĐ II GĐ III

5. Mức độ nguy cơ

Mức độ thấp Mức độ trung bình Mức độ cao

II. GPB

1. Kích thước u (cm):.....

≤ 2 cm $>2-5$ cm >5 cm

2. Tình trạng hạch:.....

Di căn: 0 hạch 1-3 hạch 4 hạch

3. Typ MBH:.....

4. Nhóm MBH

Nhóm A Nhóm B Nhóm C Nhóm D

5. Độ mô học

Độ I

Độ II

Độ III

6. NPI (điểm):.....

< 3,4

3,4-5,4

>5,4

7. Xâm nhập lympho

Có

Không

8. Hoại tử

Có

Không

9. Thành phần tại chỗ

Có

Không

III. Hoá mô miễn dịch

1. ER (điểm):.....

Âm tính (≤ 10 điểm)

11-199 điểm

≥ 200 điểm

2. ER (điểm):.....

Âm tính (≤ 10 điểm)

11-199 điểm

≥ 200 điểm

3. HER2

0

1+

2+

3+

Khuếch đại HER2-FISH

Có

Không

4. Ki67:.....%

<16%

16-30%

>30%

5. p53:.....%

0

<10%

10-50%

>50%

6. Bcl2:.....%

Âm tính

Dương tính

7. CK18

Âm tính

Dương tính

8. CK5/6

Âm tính

Dương tính

9. CK17

Âm tính

Dương tính

10. EGFR

Âm tính

Dương tính

11. p63

Âm tính

Dương tính

12. D2-40

Âm tính

Dương tính

IV. Phân loại phân tử

LUMA

LUMB

TNB-

TNB+

HER2

LAHH

LBHH

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN VĂN CHỦ

**NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG PHÂN LOẠI PHÂN TỬ
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ BẰNG PHƯƠNG PHÁP
HÓA MÔ MIỄN DỊCH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN CHỦ

**NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG PHÂN LOẠI PHÂN TỬ
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ BẰNG PHƯƠNG PHÁP
HÓA MÔ MIỄN DỊCH**

Chuyên ngành : Giải phẫu bệnh và pháp y

Mã số : 62720105

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS Lê Đình Roanh

HÀ NỘI - 2016

LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành đã nhận được sự giúp đỡ của nhiều các Quý Thầy, Cô, các đồng nghiệp và các tập thể, cùng với sự cố gắng, nỗ lực của bản thân. Nhân dịp này, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

PGS.TS. Lê Đình Roanh, nguyên Phó trưởng Bộ môn GPB - trường ĐHY Hà Nội, Giám đốc Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - người thầy đã hết lòng dạy bảo, dìu dắt, giúp đỡ và hướng dẫn tôi trong học tập, nghiên cứu, cũng như tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong cuộc sống và công việc.

PGS.TS. Tạ Văn Tờ, Trưởng khoa Giải phẫu bệnh - tế bào, Bệnh viện K, người thầy, người anh đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi rất nhiều trong học tập, nghiên cứu và công việc.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

- PGS.TS. Nguyễn Văn Hưng, Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội;

- TS. Nguyễn Thúy Hương, Phó trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội;

Những người thầy đã tận tình dạy bảo, hướng dẫn và góp nhiều ý kiến quý báu cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án này.

- BS. Đặng Thế Căn, nguyên Phó giám đốc, nguyên trưởng khoa GPB-TB, Bệnh viện K; TS. Lê Hồng Quang, trưởng khoa ngoại vú, Bệnh viện K đã góp nhiều ý kiến và cung cấp tài liệu quý báu giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

- Đảng ủy, Ban Giám đốc và các Phòng, Ban của Bệnh viện K.

- Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý và Đào tạo sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội.

Đã giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

- Các nhà khoa học trong và ngoài Hội đồng khoa học, các nhà khoa học phản biện độc lập đã giành nhiều thời gian để đánh giá và đóng góp các ý kiến quý báu cho tôi để hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Các thầy, các cô cùng toàn bộ cán bộ viên chức của Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại học Y Hà Nội.

- Lãnh đạo và tập thể bác sĩ, kỹ thuật viên, viên chức của Khoa GPB-TB, Bệnh viện K.

- Ban giám đốc cùng toàn thể cán bộ của Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

- Khoa GPB, Bệnh viện Việt Đức.

đã giúp đỡ tôi rất nhiều và cung cấp các tư liệu quý báu cho tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và tri ân tới các bệnh nhân, những người không may mắn bị bệnh đã cung cấp cho tôi các tư liệu quý để nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi vô cùng biết ơn công lao sinh thành và dưỡng dục của Cha, Mẹ đã giành cho tôi.

Tôi không thể không nhắc tới những tình cảm của Người bạn đời yêu thương, của 2 con, anh chị em và người thân trong gia đình đã luôn chia sẻ, động viên, giúp đỡ và đồng hành cùng tôi trong cuộc sống, trong quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Tôi xin gửi tới toàn thể các anh, chị, các bạn đồng nghiệp và bạn bè lời biết ơn chân thành vì đã giành cho tôi những tình cảm và sự giúp đỡ quý báu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2016

Nguyễn Văn Chủ

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Văn Chủ**, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Giải phẫu bệnh và pháp y, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy: PGS.TS Lê Đình Roanh.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, tháng 05 năm 2016

Người viết cam đoan

Nguyễn Văn Chủ

CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BTD	: Bậc tự do
CK	: Cytokeratin
cs	: Cộng sự
ĐMH	: Độ mô học
EGFR	: Epithelial growth factor receptor
ER	: Estrogen receptor
FDA	: US Food and Drug Administration
FISH	: Fluorescence in situ hybridization (Phương pháp lai tại chỗ gắn huỳnh quang)
GĐ	: Giai đoạn
GPB	: Giải phẫu bệnh
HE	: Hematoxylin-Eosin
HMMD	: Hóa mô miễn dịch
hpf	: High power field (Vi trường có độ phóng đại lớn)
HR	: Hormone Receptor (Thụ thể nội tiết)
ICD	: Immunogenic cell death (chết tế bào do miễn dịch)
LS	: Lâm sàng
LUMA	: Luminal A (Lòng ống A)
LUMB	: Luminal B (Lòng ống B)
MBH	: Mô bệnh học
NPI	: Nottingham prognostic index (Chỉ số tiên lượng Nottingham)
NST	: No Specific type (typ không đặc biệt)

pCR	: pathology Complete Response (Đáp ứng bệnh học hoàn toàn)
PR	: Progesteron receptor
TALs	: Tumor associated lymphocytes (lympho kết hợp u)
TDLU	: Terminal Ductal Lobular Unit (Đơn vị tiểu thùy ống tậ)
TEBs	: Tubule End Buds (đầu các nụ tậ)
TILs	: Tumor infiltrating lymphocytes (lympho xâm nhập u)
TLPT	: Trọng lượng phân tử
TNB-	: Triple negative-non-basal (Bộ ba âm tính-không phải dạng đáy)
TNB+	: Triple negative-basal (Bộ ba âm tính-dạng đáy)
TNM	: Tumor, Node, Metastasis
TNP	: Triple negative phenotyp (phenotyp bộ ba âm tính)
TTXN	: Tiểu thùy xâm nhập
UTBM	: Ung thư biểu mô
WHO	: World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)
XN	: Xâm nhập

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Sơ lược tế bào mầm đa tiềm năng và mô học tuyến vú	3
1.1.1. Tế bào mầm đa tiềm năng của vú.....	3
1.1.2. Mô học tuyến vú.....	5
1.2. Phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú	7
1.2.1. Lịch sử phân loại phân tử UTBM tuyến vú	7
1.2.2. Cơ sở của phân loại phân tử UTBM tuyến vú	9
1.2.3. Tiến triển của phân loại phân tử UTBM tuyến vú	10
1.2.4. Phân loại phân tử ung thư vú bằng HMMD.....	10
1.2.5. Các typ phân tử UTBM tuyến vú	17
1.2.6. Vai trò của typ phân tử trong điều trị và tiên lượng UTBM tuyến vú ..	21
1.3. HMMD trong phân loại phân tử UTBM tuyến vú	22
1.3.1. Các dấu ấn HMMD	22
1.3.2. Ứng dụng HMMD trong phân typ phân tử UTBM tuyến vú.....	29
1.4. Phương pháp lai tại chỗ gắn huỳnh quang	30
1.4.1. Nguyên tắc của kỹ thuật FISH.....	30
1.4.2. Sự tương đồng giữa 2 phương pháp HMMD và FISH	31
1.5. Một số đặc điểm GPB-LS ung thư vú	31
1.5.1. Tuổi bệnh nhân và tình trạng kinh nguyệt.....	31
1.5.2. Giai đoạn ung thư vú.....	32
1.5.3. Vị trí u.....	32
1.5.4. Mức độ nguy cơ.....	33
1.5.5. Kích thước u.....	34
1.5.6. Tình trạng hạch.....	34
1.5.7. Typ MBH và nhóm MBH	35
1.5.8. Độ mô học	37
1.5.9. Chỉ số tiên lượng Nottingham.....	38

1.5.10. Xâm nhập tế bào lympho.....	38
1.5.11. Xâm nhập mạch máu, bạch mạch.....	38
1.5.12. Hoại tử u.....	39
1.5.13. Thành phần ung thư tại chỗ.....	39
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Cỡ mẫu.....	41
2.2.3. Nghiên cứu về mô bệnh học.....	41
2.2.4. Chỉ số tiên lượng Nottingham.....	44
2.2.5. Cách đánh giá giai đoạn bệnh.....	44
2.2.6. Nghiên cứu hóa mô miễn dịch.....	44
2.2.7. Phương pháp FISH.....	49
2.2.8. Quy trình đọc và thẩm định các kết quả.....	51
2.2.9. Phân typ phân tử ung thư vú.....	52
2.2.10. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	52
2.2.11. Quản lý thông tin và phân tích dữ liệu.....	54
2.3. Địa điểm nghiên cứu.....	54
2.4. Đạo đức nghiên cứu.....	54
2.5. Sơ đồ nghiên cứu.....	55
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	56
3.1. Phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú.....	56
3.1.1. Phân bố các typ phân tử.....	56
3.1.2. Typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD, HER2.....	59
3.1.3. Sự bộc lộ CK18, Bcl2 ở typ lòng ống.....	67
3.1.4. Sự bộc lộ CK5/6, CK17, EGFR, p63 ở u bộ ba âm tính.....	68
3.2. Mối liên quan giữa typ phân tử và một số đặc điểm GPB-LS.....	70

3.2.1. Mối liên quan typ giữa phân tử với tuổi bệnh nhân	70
3.2.2. Mối liên quan giữa typ phân tử với kinh nguyệt	72
3.2.3. Mối liên quan giữa typ phân tử với vị trí u	73
3.2.4. Mối liên quan giữa typ phân tử với giai đoạn TNM	75
3.2.5. Mối liên quan giữa typ phân tử với mức độ nguy cơ.....	76
3.2.6. Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm kích thước u	77
3.2.7. Mối liên quan giữa typ phân tử với tình trạng hạch.....	78
3.2.8. Mối liên quan giữa typ phân tử với typ MBH	80
3.2.9. Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm MBH	81
3.2.10. Mối liên quan giữa typ phân tử với độ mô học.....	82
3.2.11. Mối liên quan giữa typ phân tử với NPI.....	84
3.2.12. Mối liên quan giữa typ phân tử với mô đệm lympho	85
3.2.13. Mối liên quan giữa typ phân tử với sự hoại tử u	86
3.2.14. Mối liên quan giữa typ phân tử với sự xâm nhập bạch mạch	87
3.2.15. Mối liên quan giữa typ phân tử với thành phần ung thư tại chỗ.....	88
3.3. Mức độ tiên lượng của các typ phân tử theo biến số nghiên cứu	90
Chương 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Phân typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD, HER2	91
4.1.1. Phân typ phân tử.....	91
4.1.2. Phân typ phân tử và sự bộc lộ các dấu ấn HMMD, HER2.....	103
4.2. Typ phân tử và đặc điểm GPB-LS	116
4.2.1. Typ phân tử và một số đặc điểm lâm sàng.....	116
4.2.2. Typ phân tử và một số đặc điểm GPB	126
KẾT KUẬN.....	139
KIẾN NGHỊ.....	141
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1:	Phân bố các typ phân tử.....	56
Bảng 3.2:	Sự bộc lộ ER theo các typ phân tử.....	59
Bảng 3.3:	Sự bộc lộ PR theo các typ phân tử.....	59
Bảng 3.4:	Sự bộc lộ ER, PR theo các typ phân tử.....	62
Bảng 3.5:	Sự bộc lộ HER2 theo các typ phân tử.....	62
Bảng 3.6:	Sự bộc lộ Ki67 theo typ phân tử.....	63
Bảng 3.7:	Tình trạng p53 theo các typ phân tử.....	64
Bảng 3.8:	Tình trạng Bcl2 theo các typ phân tử.....	66
Bảng 3.9:	Sự bộc lộ p53-Bcl2 theo các typ phân tử.....	66
Bảng 3.10:	Sự bộc lộ CK18 ở typ lòng ống.....	67
Bảng 3.11:	Sự bộc lộ Bcl2 ở typ lòng ống.....	67
Bảng 3.12:	Sự bộc lộ CK5/6 ở u bộ ba âm tính.....	68
Bảng 3.13:	Sự bộc lộ CK17 ở u bộ ba âm tính.....	68
Bảng 3.14:	Sự bộc lộ EGFR ở u bộ ba âm tính.....	69
Bảng 3.15:	Sự bộc lộ p63 ở u bộ ba âm tính.....	69
Bảng 3.16:	Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm tuổi.....	70
Bảng 3.17:	Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm tuổi trẻ và già.....	71
Bảng 3.18:	Mối liên quan giữa typ phân tử với kinh nguyệt.....	72
Bảng 3.19:	Mối liên quan giữa typ phân tử với vị trí u.....	73
Bảng 3.20:	Mối liên quan giữa typ phân tử với giai đoạn TNM.....	75
Bảng 3.21:	Mối liên quan giữa typ phân tử với mức độ nguy cơ.....	76
Bảng 3.22:	Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm kích thước u.....	77
Bảng 3.23:	Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm hạch.....	79
Bảng 3.24:	Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm MBH.....	81
Bảng 3.25:	Mối liên quan giữa typ phân tử với độ mô học.....	82

Bảng 3.26: Mối liên quan giữa typ phân tử với NPI.....	84
Bảng 3.27: Mối liên quan với giữa typ phân tử mô đệm lympho	85
Bảng 3.28: Mối liên quan giữa typ phân tử với sự hoại tử u	86
Bảng 3.29: Mối liên quan giữa typ phân tử với sự xâm nhập bạch mạch.....	87
Bảng 3.30: Mối liên quan giữa typ phân tử với thành phần ung thư tại chỗ	88
Bảng 3.31: Bảng tổng hợp mức độ tiên lượng của các typ phân tử	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: HER2(2+) và FISH	63
Biểu đồ 3.2: Mối liên quan giữa typ phân tử với nhóm tuổi	70
Biểu đồ 3.3: Typ phân tử và vị trí u	74
Biểu đồ 3.4: Typ phân tử và tình trạng hạch	78
Biểu đồ 3.5: Typ phân tử và typ MBH	80

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1:	Mô hình phân cấp biểu mô vú và mối liên quan với typ phân tử	5
Hình 1.2:	Mô hình cấu trúc tuyến vú	6
Hình 1.3:	Các nodule (TEB) xuất hiện ở tuổi dậy thì, tăng trưởng nhanh chóng và biệt hóa	6
Hình 1.4:	Phân typ phân tử ung thư vú bằng phương pháp phân cụm theo thứ bậc bộ gen nội sinh	8
Hình 2.1:	Tiêu chuẩn đánh giá mức độ biểu hiện của ER và PR	47

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 3.1:	Typ lòng ống A	57
Ảnh 3.2:	Typ dạng đáy (TNB+)	58
Ảnh 3.3:	Typ HER2	60
Ảnh 3.4:	Typ LBHH	61
Ảnh 3.5:	Sự bộc lộ Ki67 và p53	65
Ảnh 3.6:	Typ MBH, HE x 200.....	83
Ảnh 3.7:	Một số đặc điểm MBH.....	89