

Đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư vú nhóm phân tử lòng ống

Pathological characteristics of luminal molecular subtypes in breast cancer

Nguyễn Văn Chủ, Nguyễn Tiến Quang

Bệnh viện K

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét một số mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và nhóm phân tử lòng ống của ung thư vú. **Đối tượng và phương pháp:** 239 bệnh nhân ung thư vú được xác định là nhóm lòng ống bằng nhuộm hóa mô miễn dịch và đánh giá mối liên quan với đặc điểm hóa mô miễn dịch và giải phẫu bệnh. **Kết quả:** Ở Ki67, p53(-)Bcl2(+), NPI tốt, nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn LUMB nhóm lòng ống B (lần lượt là 58,8%, 64,3%, 32,1% và 55,4%, 50,0%, 18,9%). **Kết luận:** Nhóm phân tử lòng ống A thường kết hợp với các đặc điểm giải phẫu bệnh tốt hơn so với nhóm lòng ống B.

Từ khóa: Ung thư vú, giải phẫu bệnh, nhóm phân tử lòng ống.

Summary

Objective: To observe some relations between pathological features and luminal subtypes of breast cancer. **Subject and method:** 239 breast cancer patients were classified as luminal subtypes by immunohistochemistry staining and evaluated for relations with pathological characteristics. **Result:** In patients with low Ki67, p53(-)Bcl2(+) and good Nottingham prognostic index (NPI), luminal A (LUMA) subtype was more common than luminal B (LUMB) (with the following rates of 58.8%, 64.3%, 32.1% and 55.4%, 50.0%, 18.9%, respectively). **Conclusion:** LUMA subtype is associated with better pathological factors than LUMB one.

Keywords: Breast cancer, pathology, luminal molecular subtypes.

1. Đặt vấn đề

Ung thư vú là một bệnh không đồng nhất. Các khối u vú với hình ảnh mô bệnh học (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 nhóm MBH xuất phát từ nguồn gốc khác nhau (tế bào mầm ung thư). Phân tích sự bộc lộ gen và các đặc

trưng hóa mô miễn dịch (HMMD) cho thấy ung thư vú gồm một số nhóm sinh học đã được nhận ra [6]. Từ khi ứng dụng HMMD để phân nhóm 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 [2], [3], [8]. Ở Việt Nam, chưa có nhiều công trình nghiên cứu về các đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư vú theo nhóm phân tử lòng ống. Vì vậy, chúng tôi chọn đề tài này với mục tiêu: *Nhận xét một số mối liên quan giữa đặc điểm giải phẫu bệnh và nhóm phân tử lòng ống của ung thư vú.*

Ngày nhận bài: 12/3/2020, ngày chấp nhận đăng: 18/3/2020

Người phản hồi: Nguyễn Văn Chủ

Email: chunv.nch@gmail.com - Bệnh viện K

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 239 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập được điều trị phẫu thuật cắt vú tại Bệnh viện K từ năm 2012 đến năm 2014.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Được phẫu thuật cắt vú và chẩn đoán là ung thư biểu mô xâm nhập.

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

Có khối nén đủ để nhuộm HMMD để xác định nhóm phân tử lòng ống.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên.

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

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

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nghiên cứu về mô bệnh học và HMMD

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

Kỹ thuật hóa mô miễn dịch:

Phương pháp nhuộm: Kỹ thuật HMMD được thực hiện bằng máy trên mô đúc khối nén với các dấu ấn HMMD như: ER, PR, HER2, Bcl2, CK18.

Đánh giá kết quả HMMD: Theo các hướng dẫn quốc tế.

Quy trình đọc và thẩm định các kết quả: Tác giả đọc tiêu bản nhuộm HE, HMMD, FISH và ghi các kết quả vào chương trình quản lý số liệu.

Phân nhóm phân tử ung thư vú: Theo tiêu chuẩn được đề cập của Bhargava.

Các biến số được chọn để khảo sát

Phân nhóm phân tử ung thư vú: LUMA và LUMB.

Các thông số HMMD và MBH:

Ki67 chia thành 3 mức: Thấp ($\leq 15\%$), trung bình (16 - 30%) và cao ($> 30\%$).

Bcl2-p53: Chia 4 mức: Bcl2-p53-, Bcl2+p53-, Bcl2-p53+ và Bcl2+p53+.

Tình trạng hạch: Có hoặc không di căn hạch, nhóm hạch (0, ≤ 3 và > 3 hạch).

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

Nhóm MBH theo phân loại Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2012 và 4 nhóm MBH. Độ mô học: I, II, III.

NPI: 3 nhóm tiên lượng tốt, trung bình và xấu.

Xâm nhập bạch mạch, hoại tử u và xâm nhập lympho: Có hoặc không.

2.3. Xử lý số liệu

Quản lý thông tin và phân tích dữ liệu: Các trường hợp nghiên cứu được mã hóa dữ liệu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

3. Kết quả

Bảng 1. Sự bộc lộ Ki67 theo nhóm 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	69,0	19,5 $\pm$ 1,6

LUMB	41	55,4	17	23,0	16	21,6	74	31,0	21,6 ± 2,9
Tổng	138	57,7	51	21,3	50	21,0	239		

Nhận xét: Nhóm LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất 69,0% và LUMB là 31,0%. Nhóm lòng ống A và B có Ki67 thấp chiếm tỷ lệ cao nhất là 58,8% và 55,4% ($p=0,001$).

Bảng 2. Sự bộc lộ p53-Bcl2 theo các nhóm 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	69,0
LUMB	21	28,4	7	9,4	37	50,0	9	12,2	74	31,0
Σ	58	24,3	10	4,2	143	59,8	28	11,7	239	

Nhận xét: LUMA và B có tỷ lệ p53(-)Bcl2(+) cao là 64,3% và 50,0% ($p=0,001$).

Bảng 3. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với phân 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	69,0	2,3 ± 1,2
LUMB	39	52,7	34	45,9	1	1,4	74	31,0	2,5 ± 1,4
Tổng	134	56,1	98	41,0	7	2,9	239		

Nhận xét: Nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở nhóm $u \leq 2$ cm, là 57,6%, trong khi đó nhóm LUMB chiếm tỷ lệ cao hơn ở $u = 2 - 5$ cm (45,9%) ($p=0,048$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với nhóm hạch

Nhóm hạch	0		1 - 3		> 3		Tổng số	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
LUMA	128	77,6	27	16,3	10	6,1	165	69,0
LUMB	47	63,5	23	31,1	4	5,4	74	31,0
Tổng	175	73,2	50	20,9	14	5,9	239	

Nhận xét: Nhóm lòng ống A đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm không di căn hạch là 77,6%. Nhóm LUMB chiếm tỷ lệ cao ở nhóm di căn 1 - 3 hạch: 31,1% ($p=0,0001$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với độ mô học

Độ mô học	I		II		III		Tổng số	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
LUMA	32	19,4	63	38,2	70	42,4	165	69,0
LUMB	10	13,5	36	48,7	28	37,8	74	31,0
Tổng	42	10,9	109	35,2	98	53,9	239	

Nhận xét: Độ mô học I và III, nhóm LUMA chiếm tỷ lệ cao hơn là 19,4% và 42,4%. Độ mô học II, các nhóm LUMB chiếm tỷ lệ cao, là 48,7% ($p=0,001$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa nhóm 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	69,0	3,9 ± 1,1
LUMB	14	18,9	48	64,9	12	16,2	74	31,0	4,1 ± 1,1
Tổng	67	28,0	141	58,9	31	13,1	239		

Nhận xét: Nhóm tiên lượng tốt, nhóm LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất là 32,1%. Ở NPI trung bình và xấu, nhóm LUMB chiếm tỷ lệ cao hơn: 64,9% và 16,2% (p=0,001).

Bảng 7. Mối liên quan giữa nhóm phân tử với độ đậm lympho, hoại tử, xâm nhập mạch

	Không		Có		Tổng số	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Xâm nhập lympho						
LUMA	74	44,8	91	55,2	165	33,3
LUMB	23	31,1	51	68,9	74	14,9
Hoại tử						
LUMA	147	89,1	18	10,9	165	33,3
LUMB	61	82,4	13	17,6	74	14,9
Xâm nhập bạch mạch						
LUMA	145	87,9	20	12,1	165	33,3
LUMB	60	81,1	14	18,9	74	14,9

Nhận xét: Có xâm nhập lympho, LUMB chiếm tỷ lệ cao (68,9%). LUMB chiếm tỷ lệ hoại tử u và xâm nhập bạch mạch cao hơn, là 17,6% và 18,9% (p<0,05).

4. Bàn luận

Sử dụng bảng phân nhóm phân tử của Bhargava và cộng sự theo tiêu chuẩn HMMD, Bảng 1 cho thấy trong nhóm nhóm lòng ống, nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất 69,0% và nhóm lòng ống B chiếm tỷ lệ 31,0%. Trong nghiên cứu của Bhargava và cộng sự (2010), nhận thấy 31% nhóm lòng ống A, nhóm lòng ống B là 20% [2]. Đáp ứng bệnh học hoàn toàn được xác định ở 1,8% u LUMA và 1,4% u LUMB. Năm 2013, Engström và cộng sự chỉ ra nhóm lòng ống A chiếm 47,6%, nhóm lòng ống B là 27,4% [3]. 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 [2].

Đặc điểm hóa mô miễn dịch

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. Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 1) nhóm lòng ống A có chỉ số Ki67 trung bình thấp nhất là $19,5 \pm 1,6$, tiếp đến là nhóm lòng ống B: $21,6 \pm 2,9$. Các nhóm lòng ống A và B có xu hướng giảm dần từ mức độ Ki67 thấp đến Ki67 cao với nhóm lòng ống A là 58,8% đến 20,6%, nhóm lòng ống B là 55,4% đến 23,0% và 14,9% (p=0,001). Theo nghiên cứu của Spitale và cộng sự (2008) nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở Ki67 thấp (33,9%) (p<0,0001) [8]. Các nghiên cứu phân tích đa biến chỉ số Ki67 và cho thấy chỉ số Ki67 cao là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú. Chỉ số Ki67 là một yếu tố bổ sung thêm thông tin có thể sử dụng trong các quyết định lâm sàng [2].

P53 và Bcl2: Bảng 2 cho thấy ung thư vú nhóm 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 (p=0,001). 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(-) [1]. Năm 2003, Sorlie và cộng sự nhận thấy nhóm lòng ống A có p53(+) thấp nhất là 13,0%, nhóm lòng ống B (40,0%) [7]. Các ung thư vú ER(-) chiếm tỷ lệ cao ở nhóm p53+Bcl2- phù hợp với nhận định của Krajewski và cộng sự (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(+). Cần xác định xem sự mất ER và đột biến p53 ảnh hưởng hay kích thích như thế nào tới sự bộc lộ Bcl2, có thể cả ER và p53 điều hòa sự bộc lộ của gen kháng chết tế bào theo chương trình trong dòng tế bào ung thư vú [4].

Đặc điểm giải phẫu bệnh

Kích thước u: Kích thước trung bình của nhóm lòng ống A ($2,3 \pm 1,2$) thấp hơn so với nhóm lòng ống B ($2,5 \pm 1,4$). Theo Bhargava và cộng sự (2010), kích thước u trung bình của nhóm lòng ống A (2,1cm), lòng ống B (2,6cm) [2]. Spitale và cộng sự (2008) nhận thấy nhóm lòng ống A và B (cả 2 là 19,6mm) ($p < 0,0001$) [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Bhargava và Spitale. Chúng tôi thấy rằng nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao ở nhóm $u \leq 2\text{cm}$, là 57,6%, trong nhóm này nhóm lòng ống B cũng chiếm tỷ lệ là 52,7% thấp hơn nhóm lòng ống A ($p = 0,048$). Theo Spitale và cộng sự (2008), $u \leq 2\text{cm}$ chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm lòng ống A (65,9%) và lòng ống B (58,3%) [8]. Năm 2013, Engström và cộng sự nhận thấy rằng nhóm lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở các $u < 2\text{cm}$ (21,7% và 20,1%) [3]. Qua các kết quả nghiên cứu cho thấy rằng các nhóm lòng ống thường có kích thước u nhỏ hơn các nhóm khác và nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm lòng ống B.

Tình trạng hạch: Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nhóm lòng ống A có số lượng hạch bị căn trung bình thấp nhất là $0,6 \pm 0,1$. 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 nhóm lòng ống A ($0,6 \pm 0,1$), đến nhóm lòng

ống B ($0,9 \pm 0,2$). Năm 2013, Engström và cộng sự (2010) nhận nhóm lòng ống A ít bị di căn hạch nhất là 29,8% [3]. Khi chia tình trạng hạch thành 3 nhóm (Bảng 4) cho thấy nhóm lòng ống A đều chiếm tỷ lệ thấp ở cả 2 nhóm di căn hạch là 16,3% và 6,1%. Trong 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 nhóm lòng ống A (16,3%), tiếp đến là nhóm lòng ống B (31,1%), trong nhóm di căn > 3 hạch, nhóm lòng ống A (6,1%) và lòng ống B (5,4%) ($p = 0,0001$).

Độ mô học (ĐMH): Qua Bảng 5, chúng tôi thấy rằng ung thư vú ĐMH I và III, nhóm LUMA chiếm tỷ lệ cao hơn là 19,4% và 42,4%. ĐMH II, các nhóm LUMB chiếm tỷ lệ cao, là 48,7%. Bhargava và cộng sự (2010) nhận thấy ở độ mô học I nhóm lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất là 12,0% và 13,0%. Ở ĐMH II nhóm lòng ống B chiếm tỷ lệ 84,0% [2]. Spitale và cộng sự (2008) nhận thấy nhóm lòng ống A thường gặp ở khối u biệt hóa rõ/trung bình (84,6%) ($p < 0,0001$) [4]. Năm 2013, Engström và cộng sự chỉ ra rằng nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao nhất ở ĐMH I và II (lần lượt là 21,0 và 68,6%) [3]. Qua đó cho thấy, nhóm lòng ống A và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú ĐMH I.

Chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI): 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. Bảng 6 cho thấy nhóm LUMA có NPI trung bình thấp nhất là $3,9 \pm 1,1$. Trong các ung thư vú thụ thể nội tiết dương tính, NPI trung bình tăng dần từ nhóm LUMA ($3,9 \pm 1,1$), tiếp đến là LUMB ($4,1 \pm 1,1$). Ở NPI trung bình nhóm lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất là 64,9% ($p = 0,0001$). Qua đó thấy rằng các nhóm LUMA chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm LUMB ở NPI tốt, trái lại ở nhóm có tiên lượng trung bình và tiên lượng xấu, nhóm LUMB có tỷ lệ cao hơn nhóm lòng ống A.

Sự xâm nhập lympho bào: Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự xâm nhập lympho bào ở mô u chứng tỏ sự đáp ứng miễn dịch tế bào kháng u. Theo Bảng 7, chỉ ra rằng ở nhóm không có xâm nhập lympho bào, nhóm lòng ống A chiếm tỷ lệ cao là 44,8% và

nhóm ung thư có xâm nhập lympho bào, nhóm LUMB chiếm tỷ lệ cao hơn, là 68,9%. Livasy và cộng sự (2006) cũng cho thấy một trong các đặc điểm hay gặp ở nhóm TNB+ là phản ứng xâm nhập lympho vào mô đệm [5].

Hoại tử u và xâm nhập bạch mạch: Bảng 7 cho thấy ở nhóm ung thư không có hoại tử u, các nhóm lòng ống đều chiếm tỷ lệ cao là nhóm lòng ống A: 89,1%, nhóm lòng ống B: 82,4% ($p=0,005$). Chúng tôi nhận thấy rằng nhóm lòng ống A có biểu hiện hoại tử u thấp hơn nhóm lòng ống B (10,9% và 17,6%). Sự xâm nhập bạch mạch của các tế bào u được đánh giá một cách chính xác bằng nhuộm HMMD với dấu ấn D2-40 để xác định đúng là bạch mạch. Bảng 7 cho thấy sự xâm nhập bạch mạch ở nhóm lòng ống A (12,1%) và nhóm lòng ống B chiếm tỷ lệ 18,9% ($p=0,001$). Nhóm lòng ống A ít xâm nhập bạch mạch hơn nhóm lòng ống B. Theo nghiên cứu của Spitale và cộng sự (2008) chỉ có 12,1% xâm nhập mạch, trong đó nhóm lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất (16,1%), rồi đến nhóm HER2 (14,7%), tiếp đến là nhóm lòng ống A (11,3%) và nhóm dạng đáy (11,1%) ($p=0,3089$) [8].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 239 bệnh nhân ung thư vú nhóm lòng ống chúng tôi rút ra kết luận sau:

Nhóm phân tử: Trong các nhóm lòng ống, nhóm LUMA phổ biến hơn LUMB.

Mối liên quan với đặc điểm giải phẫu bệnh ($p<0,05$): Nhóm LUMA có các đặc điểm HMMD, GPB tốt hơn nhóm LUMB ở các chỉ số như Ki67, p53(-) Bcl2(+), $u \leq 2\text{cm}$, di căn ≤ 3 hạch, NPI tốt, cũng như xâm nhập bạch mạch.

Tài liệu tham khảo

1. Basu A and Halder S (1998) *The relationship between Bcl2, Bax, p53: Consequences for cell cycle progression and cell death*. Molecular Human Reproduction 4(12): 1099-1109.
2. Bhargava R, Esposito NN and Dabbs DJ (2010) *Immunohistology of the breast*. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications, Saunders, USA: 813-819.
3. Engström MJ, Opdahl S, Hagen AI (2013) *Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat 140: 463-473.
4. Krajewski S, Thor AD, Edgerton SM et al (1997) *Breast cancers. Analysis of Bax and Bcl-2 expression in p53-immunopositive*. Clin Cancer Res 3: 199-208.
5. Livasy CA, Karaca G, Nanda R et al (2006) *Phenotypic evaluation of the basal-like subtypes of invasive breast carcinoma*. Modern Pathology 19: 264-271.
6. Perou CM, Sørli T, Eisen MB et al (2000) *Molecular portraits of human breast tumours*. Nature 406(6797): 747-752.
7. 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): 8418-8423.
8. 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: 628-635.