

THỜI GIAN SỐNG THÊM VÀ PHÂN NHÓM SINH HỌC KHỐI U TRONG BỆNH UNG THƯ VÚ

Vũ Hồng Thăng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá sự liên quan giữa thời gian sống thêm theo các yếu tố sinh học có giá trị tiên lượng bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Phân tích dựa trên hồi cứu của 248 trường hợp ung thư vú giai đoạn còn mổ được. Hồi cứu về lâm sàng, mô bệnh học, thời gian sống thêm sau điều trị và nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định thụ thể nội tiết và nhuộm SISH để xác định tình trạng khuếch đại gen HER2.

Kết quả: Sống thêm không tái phát, toàn bộ sau 5 năm lần lượt là 75,8%, 80,6%. Sống thêm bệnh nhân có khối u có ER(-) thấp hơn khối u có ER(+), 72,6% so với 85,2% sống 5 năm, 65,3% so với 69,8% sau 9 năm. Khối u có HER2(+) sống ngắn hơn khối u có HER2(-), 76,3% so với 83,4% sống 5 năm; 63,1% so với 71,2% sống sau 9 năm. Khi kết hợp các dấu hiệu để phân nhóm kiểu hình, bệnh nhân bị ung thư luminal-A có sự sống thêm tốt nhất, và thấp nhất ở nhóm bệnh nhân có khối u thụ thể tam âm, 88,0% so với 67,6% sống sau 5 năm và 73,7% so với 64,6% sống sau 9 năm.

Kết luận: Sống thêm có liên quan với yếu tố tiên lượng và phân nhóm sinh học phối hợp, giảm dần nhóm Luminal A đến nhóm tam âm sau theo dõi 5 năm và thời điểm theo dõi 9 năm.

Từ khóa: thời gian sống thêm, yếu tố sinh học, ung thư vú

ABSTRACT

LONG-TERM SURVIVAL AND BIOLOGICAL GROUPING OF TUMOUR FOR BREAST CANCER

Vu Hong Thang¹

Objective: To evaluate the association between survival according to biological factors that have prognostic value for breast cancer patients with stage I-III.

Subjects and Methods: Retrospective study analyses of 248 based on cases of stage I-III breast cancers. Clinical, histopathological, survival after treatment and immunohistochemical staining to determine hormone receptor and dye SISH to determine HER2 gene amplification status were done.

Result: Defree recurrent survival, overall survival at 5 years are 75.8%, 80.6%, respectively. The patients with ER(-) tumors had lower survival than those with ER (+) tumors, 85.2% vs 72.6% at 5-years, 65.3% vs 69.8% after 9 years. Who with HER2 (+) had shorter survival than HER2(-) tumors, 83.4% vs 76.3% over the 5-years; 71.2% vs 63.1% after 9 years. When combining the phenotypic subgroup, patients with luminal-A cancer have the best survival, and the lowest in patients with tumors with triple-

1. Bộ môn Ung thư, Đại học Y
Hà Nội; Khoa Nội 4, Bệnh viện
K

- Ngày nhận bài (received): 10/6/2015; Ngày phản biện (revised): 15/6/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 25/6/2015
- Người phản biện: Phạm Như Hiệp
- Người phản hồi (Corresponding author): Vũ Hồng Thăng
- Email: tung.phd@gmail.com

negative 88.0% as compared with 67, 6 at 5 years and 73.7% as compared with 64.6% after 9 years.

Conclusions: Long-term survival is influenced by prognostic factors and biological grouping coordination, luminal A group has the longest survival and all subtype groups have promising 5-year survival and gradually decreases to 9 years after treatment.

Key words: Long-term survival, biological factor, breast cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư trong ba khu vực cho thấy ung thư vú bệnh ung thư phổ biến nhất các ung thư ở phụ nữ [1], tuy nhiên không có số liệu cả nước có trên tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ mắc bệnh chung trong các ung thư. Về tỷ lệ chết, ung thư vú chiếm 5,69% của tất cả các trường hợp tử vong ung thư ở phụ nữ [2]. Một số báo cáo gần đây từ Mỹ đã cho thấy rằng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân gốc Việt thấp nhất trong số các nước châu Á và thấp hơn nhiều so với phụ nữ trắng, tuy nhiên yếu tố nào ảnh hưởng đến kết quả này chưa được rõ [3]. Tương tự như vậy, nó cũng đã được tìm thấy rằng phụ nữ Mỹ gốc Phi có tỷ lệ sống thấp hơn so với phụ nữ ở Âu Mỹ, thậm chí sau khi có sự điều chỉnh các đặc tính tiên lượng [4]. Tỷ lệ tử vong ung thư vú đã bị suy giảm ở châu Âu trong thời gian với mức giảm đáng dấu quan sát thấy ở các nước Bắc do phát hiện sớm và điều trị [5].

Nghiên cứu về thời gian sống thêm bệnh ung thư vú ở phụ nữ ở Việt Nam còn ít mặc dù đây là căn bệnh thường gặp. Hai nghiên cứu cho thấy phụ nữ tiền mãn kinh được hưởng lợi từ cắt buồng trứng kết hợp với tamoxifen [6, 7]. Về đặc điểm bệnh học, các nghiên cứu trước đây cho thấy phụ nữ Việt Nam đã có các khối u ung thư vú với một tần số cao của các yếu tố tăng trưởng biểu bì của con người (HER2) khuếch đại gen cao, tần suất thụ thể nội tiết thấp hơn và có giai đoạn tiên tiến hơn của khối u so với phụ nữ Thụy Điển [8,9]. Nghiên cứu cho rằng, có sự ảnh hưởng đến kết quả điều trị như phương pháp và yếu tố tiên lượng bệnh. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: đánh giá sự liên quan giữa thời gian sống thêm theo các yếu tố sinh học có giá trị tiên lượng bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu dựa trên thông tin của 248 bệnh nhân bị ung thư vú ở giai đoạn lâm sàng chính I-IIIb, đã được điều trị tại bệnh viện K tháng 6 năm 2002 và tháng 10 năm 2003.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Lâm sàng: Bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật biến đổi hoặc phẫu thuật bảo thủ và nạo vét hạch nách với một trung bình là 10 hạch bạch huyết được cắt (khoảng 6-35). Phân loại các loại mô học đã được xác định theo tiêu chuẩn của WHO. Độ mô học khối u được đánh giá theo phân loại Scarff-Bloom-Richardson (SBR) cũng như các Elston-Ellis [10]. Bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ vú triệt để với biến đổi được điều trị bằng xạ trị hỗ trợ cho các khối u ≥ 3 cm tại một liều 50 Gy đến lồng ngực và 50 Gy vào vùng nách. Bệnh nhân phẫu thuật cắt bỏ vú với một phần được xạ 50 Gy cho toàn bộ vú và tăng liều để 60-65 Gy tới giương khối u. Bệnh nhân có di căn hạch nhận được hóa trị hỗ trợ phác đồ với anthracycline hoặc taxane 4-6 chu kỳ. Trong số 123 bệnh nhân tiền mãn kinh, khối u có thụ thể dương tính là 104 (84,5%) được điều trị bằng nội tiết bao gồm 74 bệnh nhân bị cắt buồng trứng bằng xạ trị ở liều 15 Gy và 11 của những người đã trở thành mãn kinh sau khi hóa trị và phụ nữ 19 mãn kinh được điều trị bằng tamoxifen đơn thuần. Bệnh nhân mãn kinh có khối u thụ thể dương tính được điều trị bằng tamoxifen ở liều 20 mg tối đa tới 5 năm. Trong những năm đầu tiên, tất cả các bệnh nhân được theo dõi với khám lâm sàng, chụp X-quang, siêu âm bụng và xét nghiệm máu CA15.3. Bệnh nhân có triệu chứng cho thấy di căn đã được kiểm tra bằng CT/MRI hoặc xạ hình xương. Phần lớn các bệnh nhân tiếp tục được theo dõi bằng khám, nhưng

Thời gian sống thêm và phân nhóm sinh học khối u trong bệnh ung thư vú

một số bệnh nhân khác ngoài Hà Nội sinh sống chỉ có thể đạt được bằng điện thoại. Thời gian theo dõi trung vị 99 tháng (4-108 tháng).

Xét nghiệm yếu tố sinh học: Những khối u này cũng được nhuộm hóa mô miễn dịch và đánh giá tình trạng thụ thể tại khoa giải phẫu bệnh, Bệnh viện Karolinska (Thụy Điển). Yếu tố đánh giá bao gồm thụ thể estrogen, progesterone, thụ thể HER2 và khuếch đại gen HER2 bằng kỹ thuật SISH và mức độ phân bào bằng cách sử dụng nhuộm hóa mô miễn dịch hệ thống máy tự động. Các kết quả đã được trình bày trước đây [11,12]. Trên cơ sở kết quả chỉ điểm sinh học này, bệnh ung thư vú được nhóm lại thành bốn phân nhóm kiểu hình: Luminal A [ER(+) hoặc/và PR(+) và HER2(-)], luminal B [(ER(+) hoặc/và PR(+) và HER2(+))], nhóm HER2 dương tính [(ER(-), PR(-) và HER2 (+)) và bộ ba tính [(ER(-), PR(-) và HER2(-)].

Phân tích số liệu: Các dữ liệu thu được, lưu trữ bằng phần mềm SPSS, phiên bản 19.0 cho Window (SPSS, Chicago, IL). Phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng SPSS và STATA

phiên bản 10.1, StataCorp Texas, USA. Sự khác biệt về đặc điểm giải phẫu bệnh lâm sàng, bao gồm cả lớp khối u, kích thước khối u, tình trạng hạch huyết và các phân nhóm bệnh nhân ung thư vú giữa tiền mãn kinh và sau mãn kinh, được kiểm tra bằng kiểm định χ^2 và tỷ số chênh (OR) khoảng tin cậy 95%. Thời gian sống thêm không tái phát là khoảng thời gian từ ngày phẫu thuật đến ngày phát hiện đầu tiên của di căn hoặc ung thư vú đối bên. Tỷ lệ sống thêm đặc hiệu ung thư được tính kể từ ngày can thiệp điều trị đến ngày tử vong trực tiếp gây ra bởi ung thư. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ được xác định từ ngày can thiệp điều trị đến ngày tử vong bất cứ nguyên nhân hoặc ngày theo dõi cuối cùng. Tỷ lệ sống được ước tính bằng cách sử dụng các phương pháp Kaplan-Meier. Kiểm tra log-rank được sử dụng để so sánh sống thêm giữa 2 nhóm. Mô hình hồi quy đơn biến và đa biến Cox đã được sử dụng để xác định các mối quan hệ giữa tử vong do ung thư vú và các yếu tố tiên lượng và điều trị. Tất cả các so sánh có giá trị $p \leq 0.05$ mức ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Phân bố nhóm sinh học bệnh nhân nghiên cứu

		Nhóm sinh học			
		Luminal A	Luminal B	Nhóm HER2	Nhóm tam âm
N		113	52	47	36
(%)		(45,4)	(20,9)	(18,9)	(14,5)
Ki67	$\leq 15\%$	30,7	31,4	9,1	18,2
	> 15	69,3	68,6	90,9	81,8

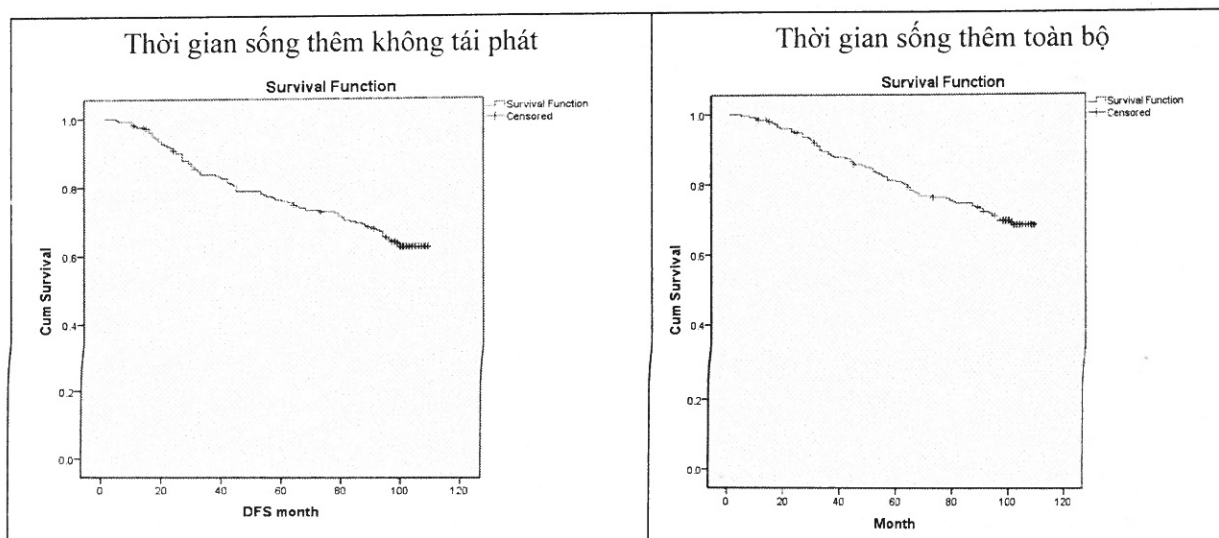
Bảng 2: So sánh đặc điểm bệnh học giữa các nhóm sinh học

Yếu tố bệnh học		Luminal A	Luminal B	Nhóm HER2(+)	Nhóm tam âm	Giá trị P
Tuổi	≤ 50	55	21	12	12	
	> 50	30	22	30	17	< 0.0001
Tình trạng kinh nguyệt	Còn kinh	55	22	12	11	
	Mãn kinh	28	21	33	18	< 0.0001
Giai đoạn lâm sàng	I,II	49	20	19	12	
	III	32	28	21	19	0.053

Độ mô học (SBR)	I,II	46	22	20	11	
	III	31	21	17	31	0.037
Tình trạng hạch nách	(-)	48	20	20	12	0.582
	(+)	43	23	17	17	
Hóa trị hỗ trợ	Có	48	21	19	12	0.601
	Không	40	23	20	17	

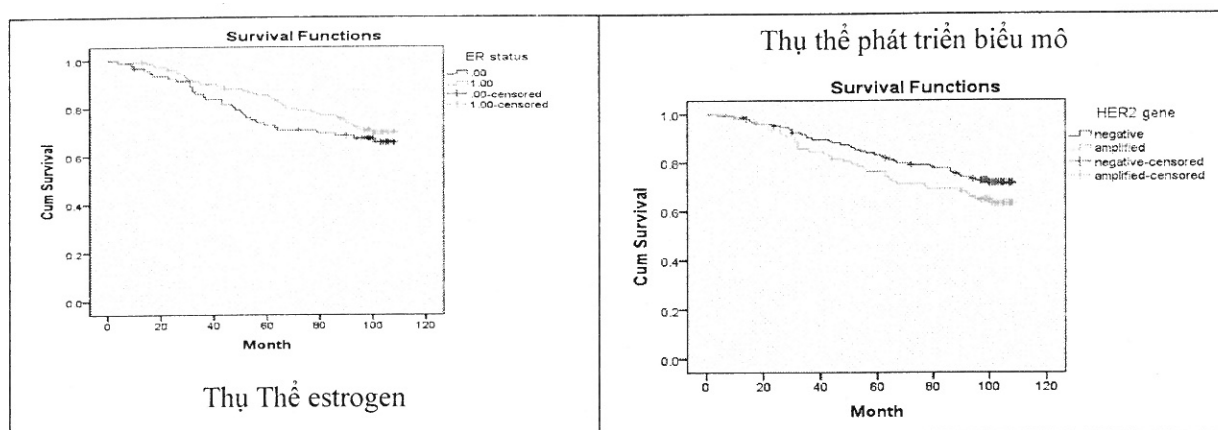
Bảng 3: Vị trí di căn xa

Vị trí di căn	n	%
Phổi	23	39.0
Gan	12	20.3
Xương	10	16.9
Não	3	5.1
Cơ quan khác	7	11.9
Vú đối bên	1	1.7
Tụy	1	1.7
Gan+ xương	1	1.7
Vú+xương	1	1.7
Tổng	59	100.0

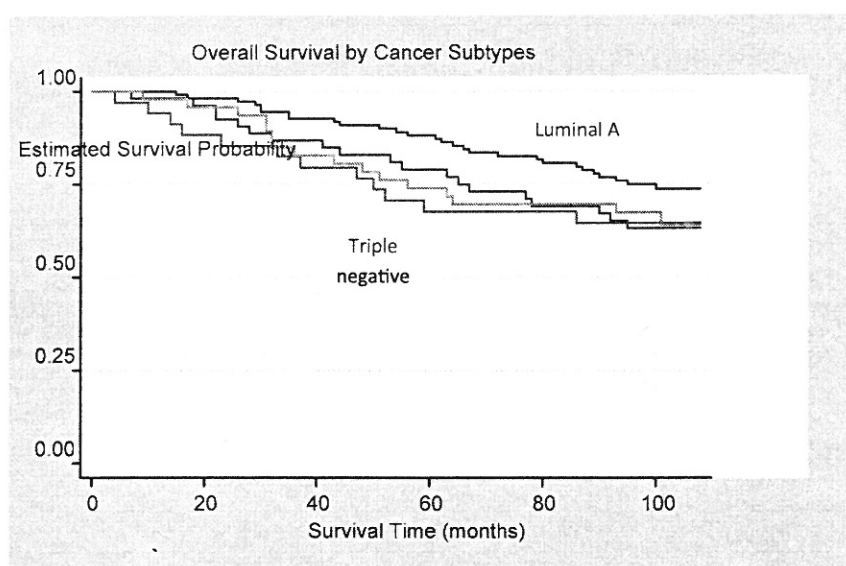


Biểu đồ 1: Sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm và phân nhóm sinh học khối u trong bệnh ung thư vú



Biểu đồ 2: Sống thêm theo yếu tố sinh học tiên lượng đơn lẻ



Biểu đồ 3: Sống thêm liên quan theo nhóm sinh học

IV. BÀN LUẬN

Bảng 1 cho thấy, nhóm bệnh nhân HER2 dương tính hay nhóm tam âm có sự phân bào nhanh hơn so với 2 nhóm còn lại là nhóm Luminal A,B. Gần đây cho thấy, chỉ số phân bào là yếu tố tiên lượng quan trọng đã được các nghiên cứu xác định. Có thể thấy rằng, nhiều yếu tố tiên lượng có sự tác động ảnh hưởng lẫn nhau và đến kết quả điều trị. Do vậy, tiên lượng bệnh dựa trên tổng hòa của nhiều yếu tố, phân nhóm sinh học. Độ mô học cao hơn ở nhóm tam âm so với nhóm còn lại lần lượt là 73,8%, so với 46%, 40,2%, 48,8%.

Thời gian sống thêm sau 5 năm chung trong tất cả các giai đoạn I-III trong nghiên cứu này là 80,6%, kết quả này tương tự như tỷ lệ sống được báo cáo từ

Pháp [11], thấp hơn so với sự sống còn của phụ nữ Việt sinh ra ở Mỹ không ở trong nước mà đã được báo cáo là 86% [3], nhưng cũng tương tự như nghiên cứu từ khu vực Phía đông Vương quốc Anh (85,6% so với 85,0%) và thấp hơn một chút khi so sánh thời điểm sống sau 9 năm điều trị [12]. Điều này phần nào có thể được giải thích bởi thực tế là tất cả các bệnh nhân trong các nghiên cứu này có thể đã được điều trị ở bệnh viện chuyên khoa với nguyên tắc và kỹ thuật đáng tin cậy. Tuy nhiên, sống thêm sau 5 năm không tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn ghi nhận từ nghiên cứu ở Hồng Kông với các giai đoạn tương tự, 75,8% so với 81,2% [13].

Theo chúng tôi được biết, đây là nghiên cứu đầu tiên có sự theo dõi lâu dài đến 99 tháng cho bệnh

nhân tiên và sau mãn kinh bị ung thư vú từ Việt Nam. Tuy nhiên, khó khăn cho bệnh nhân sống ở một khoảng cách xa Hà Nội. Do đó, 10 bệnh nhân (4%) đã bị mất đề theo dõi trong suốt quá trình nghiên cứu. Một khó khăn nữa là một số bệnh nhân đến khám và theo dõi ở tuyến dưới hoặc để tìm cách điều trị y học cổ truyền. Trong thực tế, một số bệnh nhân không đi khám bệnh, mặc dù họ có những triệu chứng khác nhau. Vì vậy rất khó để đánh giá xác thực về sống thêm không tái phát vào thời điểm kết thúc nghiên cứu. Mặc dù chúng ta bắt đầu có số liệu thống kê tỷ lệ tử vong quốc gia năm 1992 được dựa trên các báo cáo cấp xã. Tuy nhiên, việc đánh giá nguyên nhân của cái chết là ở nhiều bệnh nhân vẫn còn chưa rõ ràng [2]. Trong nghiên cứu này, 48 trong số 76 bệnh nhân đã chết (63%) có bằng chứng về sự di căn của điều tra tại các bệnh viện và bệnh ung thư đã được xác định là nguyên nhân chính gây tử vong.

Nhiều điều trị phương pháp tiên tiến cho chẩn đoán sớm đã được cải thiện sự sống còn ung thư vú so với những năm gần đây [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bao gồm cả các tình trạng mãn kinh, giai đoạn lâm sàng, loại khối u và chỉ dấu sinh học khác nhau được kết hợp và biện pháp điều trị mang lại sự sống còn cho bệnh nhân. Sự sống sót thấp nhất được thấy ở những phụ nữ có giai đoạn muộn hơn, các khối u độ mô học cao, tăng sinh tế bào cao, hoặc các khối u âm ba. Giai đoạn của bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất bất kể các yếu tố khác.

Tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân được kết hợp

với cả hai đặc điểm khối u, giai đoạn bệnh và cơ sở điều trị [12]. Mặc dù sống thêm có liên quan với tình trạng ER và HER2 trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê nhưng đã cho thấy bệnh nhân với ER(-) và/hoặc các khối u HER2 khuếch đại có tỷ lệ sống thấp. Khối u có ER(-) thấp hơn khối u có ER(+), 72,6% so với 85,2% sống 5 năm, 65,3% so với 69,8% sau 9 năm. Khối u có HER2(+) sống ngắn hơn khối u có HER2(-), 76,3% so với 83,4% sống 5 năm; 63,1% so với 71,2% sống sau 9 năm. Khi kết hợp các dấu hiệu để phân nhóm kiểu hình, bệnh nhân bị ung thư luminal-A có sự sống thêm tốt nhất, và thấp nhất ở nhóm bệnh nhân có khối u thụ thể tam âm, 88,0% so với 67,6% sống sau 5 năm và 73,7% so với 64,6% sống sau 9 năm. Kết quả này tương tự một số báo cáo trước đây trên các bệnh nhân châu Á hay Phương Tây [12-15]. Trong các nghiên cứu này, thời gian sống thêm tốt nhất nhóm Luminal A, kém nhất nhóm tam âm. Nó nên, tuy nhiên, được chỉ ra rằng sự sống sau điều trị của bệnh nhân bị ung thư vú không chỉ phụ thuộc nhiều vào phân nhóm sinh học.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn còn mổ được điều trị đa phương pháp, sống thêm 80,6%, sống thêm không tái phát sau 5 năm 75,8%. Sống thêm có liên quan với yếu tố tiên lượng và phân nhóm sinh học phối hợp, giảm dần nhóm Luminal A đến nhóm tam âm sau theo dõi 5 năm và thời điểm theo dõi 9 năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vuong DA, Velasco-Garrido M, Lai TD, Busse R. Temporal trends of cancer incidence in Vietnam, 1993-2007. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(3):739-45.
2. Ngoan le T, Lua NT, Hang LT. Cancer mortality pattern in Viet Nam. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007 Oct-Dec;8(4):535-8.
3. Gomez SL, Clarke CA, Shema SJ, Chang ET, Keegan TH, Glaser SL. Disparities in breast cancer survival among Asian women by ethnicity and immigrant status: a population-based study. *Am J Public Health*. 2010 May;100(5):861-9.
4. Adams SA, Butler WM, Fulton J, Heiney SP, Williams EM, Delage AF, et al. Racial disparities in breast cancer mortality in a multiethnic cohort in the Southeast. *Cancer*. 2011 Sep 27. doi: 10.1002/cncr.26570. [Epub ahead of print]
5. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *Breast*. 2011 Sep 7. doi:10.1016/j.breast.2011.08.001 [Epub ahead of print]

6. Love RR, Van Dinh N, Quy TT, Linh ND, Tung ND, Shen TZ, et al. Survival after adjuvant oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):253-7.
7. Love RR, Ba Duc N, Cong Binh N, Mahler PA, Thomadsen BR, Hong Long N, et al. Postmastectomy radiotherapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with breast cancer treated in an adjuvant hormonal therapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 1;56(3):697-703.
8. Thang VH, Tani E, Johansson H, Adolfsson J, Krawiec K, Van TT, et al. Difference in hormone receptor content in breast cancers from Vietnamese and Swedish women. *Acta Oncol*. 2011 Apr;50(3):353-9.
9. Thang VH, Tani E, Van TT, Krawiec K, Skoog L. HER2 status in operable breast cancers from Vietnamese women: Analysis by immunohistochemistry (IHC) and automated silver enhanced in situ hybridization (SISH). *Acta Oncol*. 2011 Apr;50(3):360-6.
10. Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, et al. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Res*. 1998 Jan-Feb;18(1B):571-6.
11. Dabakuyo TS, Bonnetain F, Roignot P, Poillot ML, Chaplain G, Altwegg T, et al. Population-based study of breast cancer survival in Cote d'Or (France): prognostic factors and relative survival. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):276-83.
12. Wishart GC, Greenberg DC, Chou P, Brown CH, Duffy S, Purushotham AD. Treatment and survival in breast cancer in the Eastern Region of England. *Ann Oncol*. 2010 Feb;21(2):291-6.
13. Kwong A, Mang OW, Wong CH, Chau WW, Law SC. Breast Cancer in Hong Kong, Southern China: The First Population-Based Analysis of Epidemiological Characteristics, Stage-Specific, Cancer-Specific, and Disease-Free Survival in Breast Cancer Patients: 1997-2001. *Ann Surg Oncol*. 2011 Oct;18(11):3072-8.
14. Nakajima H, Fujiwara I, Mizuta N, Sakaguchi K, Hachimine Y, Konishi E, et al. Prognosis of Japanese breast cancer based on hormone receptor and HER2 expression determined by immunohistochemical staining. *World J Surg*. 2008 Nov;32(11):2477-82.
15. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, Adolfsson J, Hellborg H, Hall PF, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):4014-21.