

NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH BỆNH UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN TW HUẾ TỪ 2009- 2013

Đoàn Phước Thi¹, Nguyễn Văn Bằng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu mô bệnh học về sự bộc lộ ER, PR và Her-2/neu trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập và khảo sát mối liên quan giữa mô bệnh học đối với các dấu ấn miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 427 bệnh nhân chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 2009 đến 2013.

Kết quả: Độ tuổi mắc bệnh trung bình là 50,62, nhóm tuổi cao nhất là 50 – 59 (31,38%), đa số u có kích thước từ 2-4 cm (56,67%). Ung thư thể ống xâm nhập chiếm 82,9%. Phần lớn u có độ mô học cao: độ II chiếm 68% và độ III chiếm 26%. Tỷ lệ ER; PR và Her dương tính lần lượt là: 52,22%, 44,96% và 47,78%. Sự bộc lộ đồng thời của ER(-)PR(-)Her2(+) chiếm 22,2%, ER(+)PR(+)Her2(-) là 19,2%. ER(-)PR(-) Her2/neu(-) chiếm 13,6%.

Kết luận: Có mối tương quan nghịch giữa độ mô học với tỷ lệ dương tính của ER, PR và tương quan thuận với mức độ dương tính của Her2/Neu. Mối tương quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Từ khóa: mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, ung thư vú.

ABSTRACT

STUDY ON HISTOPATHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF BREAST CANCER IN HUE CENTRAL HOSPITAL FROM 2009 – 2013

Doan Phuoc Thi¹, Nguyen Van Bang¹

Objective: Study histopathology on the exposure of ER, PR and Her-2/neu in breast invasive carcinoma and examine the relationship between histopathology and the immune markers in infiltration carcinoma of the breast.

Subjects and method: A cross-sectional study on 427 patients with infiltrative carcinoma of the breast in Hue Central Hospital from 2009 to 2013.

Results: The average age of patients was 50,62, the most common age range is 50-59 (31.38%), Most of the tumors have the size from 2-4 cm (56.67%). Infiltrative ductal carcinoma accounted for 82.9%. Most of tumors have high grade histology, grade II accounts for 68% and grade III occupying 26%. The rate of ER; PR and Her 2 are positive: 52.22%, 44.96% and 47.78%. The exposure of ER(-) and PR (-) Her 2(-) accounted for 22.2%, The exposure of ER (+) PR (+) Her2 (-) was 19.2%. ER (-) PR (-)Her2 (-) account for 13.6%.

Conclusion: There is a reversal relation between histological grade and positive rate of ER, PR and co-dimensional with positive grade of Her2/Neu. This relation is statistically significant ($p < 0.0001$).

Key words: histopathology, immunohistochemistry, breast cancer.

1. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 10/8/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;

- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014

- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS. Phạm Nguyên Tường

- Người phản hồi (Corresponding author): Đoàn Phước Thi

- Email: doanphuocthi@yahoo.com.vn; ĐT: 0983054136

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, theo thống kê năm 2010, mỗi năm có khoảng 740.000 trường hợp ung thư mới mắc ở phụ nữ trong đó 207.090 trường hợp ung thư vú, chiếm 28% [11]. Tại Việt Nam, năm 2008 ung thư vú chiếm 24,8% và ghi nhận ung thư tại Thừa Thiên Huế từ 2001 – 2004 cho thấy tỷ lệ mắc ung thư vú là 12,3/100.000 dân [1], [5].

Nhiều công trình nghiên cứu gần đây cho thấy sự hiện diện của các dấu chứng sinh học phân tử trong tế bào ung thư vú có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh như: thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR), Her-2/neu, p53, Ki-67, PCNA...[8], [9]

Khuếch đại gen HER2 là nguyên nhân của 25% đến 30% ung thư vú [4], [5], sự biểu hiện quá mức của HER2 và/ hoặc khuếch đại gen là yếu tố tiên lượng xấu, thường kèm với thụ thể nội tiết (ER, PR) âm tính, tỷ lệ phân bào cao, nhân dị dạng, đột biến gen P53 cho cả các trường hợp ung thư vú di căn hoặc chưa. Tình trạng HER2 giúp cho các nhà lâm sàng tiên đoán đáp ứng hóa trị liệu, có hoặc không đáp ứng nội tiết và là yếu tố chỉ định cho điều trị kháng thể đơn dòng trastuzumab [10], [13]. Chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: 1. Xác định các đặc điểm mô bệnh học, tình trạng bộc lộ ER, PR và Her-2/neu trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập. 2. Khảo sát mối liên quan giữa một số đặc điểm giải phẫu bệnh với các dấu ấn miễn dịch trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 427 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập tại Bệnh viện Trung ương Huế trong 5 năm từ 2009 đến 2013.

-Tiêu chuẩn chọn bệnh: Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến xâm nhập, nguyên phát và được phẫu thuật cắt vú tại Bệnh viện Trung ương Huế.

-Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư biểu mô tuyến vú tái phát hoặc đã điều trị trước đó (hóa trị, xạ trị).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Ghi nhận các dữ kiện hành chính, kích thước u, độ mô học, phân loại mô học.

Kết quả xét nghiệm ER, PR, Her-2/neu sau phẫu thuật, Phân tích số liệu.

- Kỹ thuật nhuộm Hematoxylin – Eosin (HE) thường quy:

- Phân loại mô học: dựa vào phân loại của WHO 1982 cải biên gồm 15 loại.

- Phân độ mô học: theo cách phân độ của Scarff - Bloom - Richardson, được sửa đổi bởi Elston và Ellis, áp dụng cho ung thư biểu mô ống xâm nhập.

- Kỹ thuật hóa mô miễn dịch: 3 dấu ấn sinh học: ER, PR, Her-2/neu bằng phương pháp LSAB. Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Allred và nhà sản xuất Dako dựa vào tỷ lệ và cường độ bắt màu của tế bào u.

Đối với Her-2/neu: Kiểu bắt màu nhuộm khi dương tính: nhuộm màng tế bào.

Đánh giá kết quả : Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất Dako.

0 : Hoàn toàn không bắt màu.

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

2+ : Màng bào tương bắt màu từ yếu đến trung bình được thấy trên 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 2+ và 3+ mới được coi là dương tính).

2.2.3. Xử lý số liệu: Bằng chương trình SPSS 16.0 và Microsoft Excel 2003.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Các yếu tố tiên lượng kinh điển

Bảng 3.1. Phân bố bệnh theo nhóm tuổi

Tuổi	n	%
< 30	11	2,58
30- 39	48	11,24
40- 49	122	28,57
50- 59	134	31,38
60- 69	66	15,46
≥ 70	46	10,77
Tổng	427	100,00
p <0,001		

Tuổi bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú xâm nhập trẻ nhất là 14, tuổi lớn nhất là 82. Tuổi mắc bệnh trung bình là $50,62 \pm 11,31$. Hai nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 40 – 49 (28,57%) và 50 – 59 (31,38%). Phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Hứa Chí Minh (2008), Đặng Công Thuận (2008), Nguyễn Bá Đức (2009) [3], [4], [6].

Bảng 3.2. Kích thước u nguyên phát

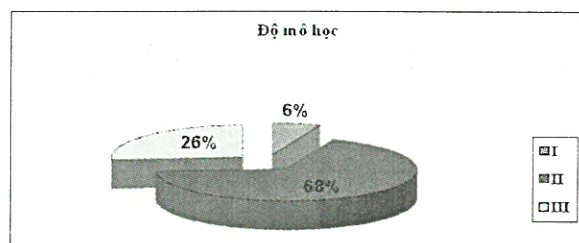
Kích thước u	n	%
< 2cm	104	24,36
2 – 4 cm	242	56,67
> 4 cm	81	18,97
Tổng cộng	427	100,00
p < 0,0001		

Kích thước u nhỏ nhất đo được khi phẫu tích là 0,5 cm, lớn nhất là 14 cm. Các khối u có kích thước từ 2 – 4 cm chiếm tỷ lệ 56,67%, < 2 chiếm tỷ lệ 24,36%. Kích thước u trung bình là $3,16 \pm 1,3$ cm. Tương đương kết quả nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) [7].

Bảng 3.3. Phân loại mô học trong nghiên cứu này

Thể loại	n	%
K tuyến ống xâm nhập	336	78,69
K tuyến thùy xâm nhập	54	12,65
K tuyến nhầy xâm nhập	15	3,51
K tuyến thể nội ống	6	1,41
K tuyến nhú xâm nhập	3	0,70
K tế bào nhẵn	3	0,70
K tuyến đỉnh tiết	3	0,70
K tế bào vảy	3	0,70
K thể tủy	1	0,23
Khác	3	0,70
Tổng	427	100,00

Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm đa số 80,1% (bao gồm cả thể trội nội ống). Tiếp đến ung thư thùy xâm nhập: 12,65%.



Biểu đồ 3.1. Phân độ mô học

Qua 342 trường hợp ung thư biểu mô tuyến ống phân theo độ mô học: Độ II chiếm 68% và độ III chiếm 26%. Nhóm ung thư có độ mô học I chiếm 6%.

Bảng 3.4. So sánh với các tác giả trong và ngoài nước

Các tác giả	Độ mô học (%)		
	I	II	III
Tạ Văn Tờ (2004) [7]	12,2	71,4	16,4
Hứa Chí Minh (2008) [4]	23,8	64,1	12,1
Lisa K Dunnwald (2007) [9]	21,8	49,3	28,9
Jos A van der Hage (2011) [11]	15	32	53
Trong nghiên cứu này (2014)	5,9	67,8	26,3

3.2. Kết quả nghiên cứu các dấu ấn miễn dịch bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch

Bảng 3.5. Sự bộc lộ của thụ thể estrogen và progesteron

	Estrogen		Progesteron	
	n	%	n	%
Âm tính	204	47,78	235	55,04
Dương tính +	40	9,37	32	7,49
Dương tính ++	89	20,84	69	16,16
Dương tính +++	94	22,01	91	21,31
Tổng	427	100,00	427	100,00

Bệnh viện Trung ương Huế

- Tỷ lệ ER dương tính chiếm 52,22% . PR dương tính chiếm 44,96% . Tương đương với nghiên cứu của một số tác giả trong nước.

Bảng 3.6.

Tác giả	Năm	ER(+) %	PR(+) %
Tạ Văn Tờ [7]	2004	59,1	42,6
Nguyễn Thế Dân [3]	2007	62,1	57,9
Đặng Công Thuận [6]	2008	55,2	39,2
Phạm Minh Anh	2009	55,2	54,4
Trong nghiên cứu này	2013	52,2	45,0

Bảng 3.7. Sự bộc lộ của Her-2/neu

HER	n	%
Âm tính	223	52,22
Dương tính +		
Dương tính ++	50	11,71
Dương tính +++	154	36,07
Tổng	427	100,00

Trong 427 trường hợp thì có 52,22% không biểu hiện gen này. Tỷ lệ tế bào u dương tính với gen này là 47,78% trong đó có 36,07% là dương tính mạnh (+++).

Bảng 3.8. So sánh kết quả nhuộm Her-2/neu theo tác giả trong và ngoài nước

Tác giả	Năm	Her-2/neu (+) (%)
Tạ Văn Tờ [7]	2004	35,1
Nguyễn Sào Trung [8]	2004	38,8
Jos A van der Hage [11]	2011	26
Trong nghiên cứu này	2013	47,8

Sự khuếch đại gen Her2 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả khác được đánh giá trong phân độ mô học. Đa số bệnh có độ mô học từ II đến III. Chiếm 94%.

Bảng 3.9. Sự bộc lộ đồng thời của ER, PR, Her-2/neu

Nhóm bộ ba	n	%
ER(+)PR(+)Her(+)	51	11,9
ER(+)PR(+)Her(-)	82	19,2
ER(-)PR(-)Her(+)	95	22,2
ER(-)PR(-)Her(-)	58	13,6
Các trường hợp khác	141	33,1
Tổng	427	100,0

- Trong 427 trường hợp nghiên cứu chúng tôi nhận thấy: 22,2% có ER(-) PR(-) Her(+), 19,2% có ER(+) PR(+) Her(-).

- Bộ ba (ER, PR, Her-2/neu) âm tính chiếm tỷ lệ 13,6 %.

3.3. Liên quan giữa các dấu ấn miễn dịch với các yếu tố tiên lượng kinh điển

Bảng 3.10. Liên quan giữa tuổi và ER, PR, Her-2/neu

Nhóm tuổi	ER (+)		PR (+)		Her-2/neu (+)	
	n	%	n	%	n	%
<30	5	62,5	5	62,5	6	75,0
30 – 39	18	48,6	17	45,9	20	54,0
40 – 49	61	55,5	58	52,7	48	43,6
50 – 59	49	43,8	44	39,3	57	50,9
>=60	40	51,9	29	34,1	39	52,0
	P>0,05		P>0,05		P>0,05	

Ở bảng 3.9, chúng tôi thấy PR có tương quan nghịch với độ tuổi, còn ER, Her2 hầu như không có mối tương quan với tuổi. Kết quả này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.11. Liên quan giữa độ mô học và Estrogen

	Độ mô học		Estrogen				Dương tính
			Âm tính	1 +	2 ++	3 +++	
	1	n	4	2	7	7	16
		%	20,0%	10,0%	35,0%	35,0%	80,0%
	2	n	93	21	49	59	129
		%	41,9%	9,5%	22,1%	26,6%	58,1%
	3	n	74	4	13	8	25
		%	74,7%	4,0%	13,1%	8,1%	25,3%
Tổng		n	171	27	69	74	170
		%	50,1%	7,9%	20,2%	21,7%	49,9%

Có sự liên quan giữa ER với độ mô học: Độ I có tỷ lệ ER dương tính cao nhất (80,0%), độ II (58,1%); độ III là 25,3%. Đây là mối tương quan nghịch chiều và sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Phù hợp với các nghiên cứu của Tạ Văn Tờ- 2004 (Tỷ lệ ER dương tính ở độ mô học I, II và III lần lượt là 83,1%, 59,0% và 37,1%) [14]. Nguyễn Sào Trung- 2004 (Độ I có tỷ lệ ER (+) là 63% trong khi nhóm độ III là 35%).

Bảng 3.12. Liên quan giữa độ mô học và Progesteron

	Độ mô học		Progesteron				Dương tính
			Âm tính	1 +	2 ++	3 +++	
	1	n	5	1	6	8	15
		%	25,0%	5,0%	30,0%	40,0%	75,0%
	2	n	110	19	39	54	112
		%	49,5%	8,6%	17,6%	24,3%	50,5%
	3	n	74	2	13	10	25
		%	74,7%	2,0%	13,1%	10,1%	25,3%
Tổng		n	185	22	58	72	152
		%	55,4	6,5%	17,0%	21,1%	44,6%

Tương tự ER, PR cũng có mối tương quan nghịch chiều với độ mô học và sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Tỷ lệ này là: 75,0%; 50,5%; 25,3%.

Trong nghiên cứu này, phù hợp với các tác giả khác ở quan điểm ER và PR dương tính cao gặp ở những u có độ mô học thấp.

Bảng 3.13. Liên quan giữa độ mô học và Her2Neu

	Độ mô học		Her2Neu			Dương tính
			âm tính	Dương tính 2+	Dương tính 3+	
	1	n	15	3	2	5
		%	75,0%	15,0%	10,0%	25,0%
	2	n	126	24	72	96
		%	56,8%	10,8%	32,4%	33,2%
	3	n	32	7	60	67
		%	32,3%	7,1%	60,6%	67,7%
Tổng		n	173	34	134	168
		%	50,7	10,0%	39,3%	49,3%

Bệnh viện Trung ương Huế

Mức độ Her-2/neu dương tính tăng dần theo độ mô học I, II và III lần lượt là: 25,5%, 33,2% và 67,7%. Độ mô học có mối tương quan thuận chiều với Her-2/neu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Phù hợp với nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004), tỷ lệ Her-2/neu dương tính tăng dần theo độ mô học I, II và III lần lượt là: 22%, 36,2% và 63,1%, cũng phù hợp với nghiên cứu của Đặng Công Thuận (2008).

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 427 bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2009 đến 2013 chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Tuổi mắc bệnh trung bình là 50,62, nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 50 – 59 tuổi (31,38%), đa số U có kích thước từ 2 – 4 cm chiếm tỷ lệ 56,67%. Ung thư thể ống xâm nhập chiếm đa số (82,9%). Đa số có độ mô học cao: độ II chiếm 68% và độ III chiếm 26%.

- Tỷ lệ ER; PR và Her dương tính lần lượt là: 52,22%, 44,96% và 47,78%.

- Sự bộc lộ đồng thời của ER(-)PR(-)Her(+) chiếm 22,2%, ER(+)PR(+)Her(-) là 19,2%. ER(-)PR(-)Her-2/neu(-) chiếm 13,6%.

- Có mối tương quan nghịch chiều giữa độ mô học với tỷ lệ dương tính của ER, PR và thuận chiều với mức độ dương tính của Her2/Neu. Mối tương quan này có ý nghĩa thống kê ($P < 0.0001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tôn Thất Cầu, Nguyễn Đình Tùng và cs (2009), “Tình hình điều trị ung thư vú tại trung tâm ung bướu Bệnh viện TW Huế 2004- 2008”, Y học thành phố Hồ Chí Minh, (1), tr. 34- 39.
2. Nguyễn Thế Dân, Hà Xuân Nguyên (2007), “Biểu hiện thụ thể Estrogen, Progesteron, Gen P53, Ki67, Her-2/neu trong ung thư biểu mô tuyến vú”, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 11(3), tr. 106- 109.
3. Nguyễn Bá Đức, Đặng Thế Căn, Nguyễn Duy Thăng và cs (2009), “Tình hình mắc bệnh ung thư vú ở phụ nữ tại một số tỉnh thành giai đoạn 2001 -2007”, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 1, tr. 5- 11.
4. Hứa Chí Minh (2008), “Nghiên cứu độ mô học của ung thư vú xâm nhập”, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 12(1), tr. 367.
5. Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Văn Bằng và cs (2006), “Ghi nhận tình hình bệnh ung thư tại khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện TW Huế 2001- 2005”, Y học thực hành, Bộ Y tế, tr. 36- 39.
6. Đặng Công Thuận (2008), Ứng dụng chỉ số 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, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, tr. 15-20, 51-77.
7. Tạ Văn Tờ (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, Đại học Y Hà Nội.
8. Nguyễn Sào Trung, Hứa Thị Ngọc Hà và cs (2003), “Các dấu chứng sinh học trong điều trị và tiên lượng ung thư vú”, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, 7(3), tr. 1- 5.
9. Dunnwald K.L., Rossing A.M., Li I.C. (2007), “Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients”, Breast Cancer Research, 9, pp. 6- 10.
10. Fornier M, Esteva FJ, Seidman AD (2000), Trastuzumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer, Semin Oncol, 27, pp. 38- 45.
11. Hage A.J., Mieog J.S.D., Cornelis J.H.V., Putter H., Harry B. and Marc J.V. (2011), “Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials”, Breast Cancer Research, 13, pp. 68-70.
12. Jeman Ahmedin, Siegel Rebecca, Xu Jiaquan, Ward Elizabeth (2010), Cancer Statistics 2010, Ca Cancer J Clin 2010, 60: 277-300.
13. Nicolson BP (2000), Ongoing and planned trials of hormonal therapy and trastuzumab, Semin Oncol, 27, pp. 33- 37.
14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al (2001), Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2, N Engl J Med, 344, pp. 783- 792.
15. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al (2002), Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer, J Clin Oncol, 20, pp. 719- 726.