

ÁP DỤNG HÓA BẢNG PHÂN LOẠI CỦA ST GALLEN 2013 TRONG PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ VÚ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ

Nguyễn Văn Chủ¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.65.16

TÓM TẮT

Phân typ phân tử ung thư vú nhằm xác định chính xác các nhóm bệnh nhân cần được điều trị bổ trợ và cung cấp các thông tin dự báo tiên lượng bệnh chính xác.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các typ phân tử và nhận xét một số mối liên quan với đặc điểm GPB-LS ung thư biểu mô tuyến vú.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 521 bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật cắt tuyến vú được nhuộm hóa mô miễn dịch với ER, PR, HER2, Ki67 để phân typ phân tử ung thư vú và theo dõi sau điều trị.

Kết quả nghiên cứu: Typ LUMBH- chiếm tỷ lệ cao nhất 26,5%, tiếp đến lòng ống A (22,5%). Typ LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất ở NPI tốt là 35,0%, trái lại ở NPI xấu, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 36,4% ($p < 0,001$). Nhóm LUMBH- có tỷ lệ OS trong thời gian theo dõi 5 năm là 94,6% và LUMA là 93,5%; ngược lại, nhóm HER2 thể hiện ở tỷ lệ OS thấp nhất (72,6%) ($p < 0,05$).

Kết luận: Phân typ phân tử ung thư vú theo bảng phân loại của St Gallen 2013 có thể cung cấp các thông tin quan trọng cho điều trị và tiên lượng bệnh.

Từ khóa: Ung thư vú, phân typ phân tử, hóa mô miễn dịch.

ABSTRACT

APPLICATION OF ST GALLEN 2013 CLASSIFICATION FOR MOLECULAR STRATIFICATION OF BREAST CANCER

Nguyen Van Chu¹

Molecular classification of breast cancer is target to category patient groups who need to treat by the appropriate adjuvant therapy and provide more exact prognostic information.

Purpose: Determining the proportion of molecular types and commenting on some association with clinicopathological characteristics of breast cancer.

Methods: 521 operated breast cancer patients were stained by immunohistochemistry with markers such as: ER, PR, HER2, and Ki67 for classifying into 5 molecular categories and follow up assessment.

Results: Type LUMBH- accounted for the highest proportion of 26.5%, followed by luminal A (22.5%). Typically, LUMA was the highest rate in good NPI (35.0%), whereas in poor NPI group, HER2 type was the highest rate (36.4%) ($p < 0.001$). The LUMBH - group has the OS rate during the 5-year follow-up of 94.6%

1. Bệnh viện K, Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 1/10/2020; Ngày phản biện (Revised): 06/10/ 2020;
- Ngày đăng bài (Accepted): 04 /12 /2020
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Văn Chủ
- Email: chunv.nch@gmail.com; ĐT: 0916488227

and LUMA is 93.5%; In contrast, the HER2 group showed the lowest OS ratio (72.6%) ($p < 0.05$)

Conclusion: Molecular classification of breast cancer according to St Gallen 2013 classification can provide the important information for treatment and prognosis.

Key words: Breast cancer, Immunohistochemistry, molecular classification.

I. 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 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 [1]. 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. 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 [2,3]. 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 [4,5]. 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 này, với mục tiêu: **Xác định tỷ lệ các typ phân tử và nhận xét một số mối liên quan với đặc điểm GPB-LS ung thư biểu mô tuyến vú.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm mẫu bệnh phẩm kèm theo hồ sơ bệnh án của 521 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập được điều trị phẫu thuật cắt vú tại Bệnh viện K từ 01/2012 đến tháng 6/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Có ghi nhận đầy đủ dữ kiện: họ tên, tuổi, ngày vào viện, chẩn đoán lâm sàng, ...
- Phẫu thuật cắt tuyến vú và chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.
- Khối u vú nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ cắt u.
- Có khối nén đủ tiêu chuẩn để nhuộm HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên và:

- 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.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

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

Nghiên cứu về mô bệnh 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. Mỗi khối u lấy để làm kỹ thuật mô bệnh học (MBH).

Nghiên cứu hóa mô miễn dịch

Kỹ thuật hóa mô miễn dịch

- Phương pháp nhuộm: nhuộm HMMD bằng máy theo phương pháp phức hợp Avidin Biotin tiêu chuẩn với các dấu ấn: ER, PR, Her-2/neu, Ki67.

Đánh giá kết quả HMMD

- **ER, PR:** dương tính khi có $>1\%$ nhân tế bào u bắt màu.

Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Allred và nhà sản xuất Dako.

Tính điểm theo phương pháp H-score cải biên = TL(%) x CD (từ 0 đến 300 điểm).

- **HER2 (C-erb-2):** 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.

Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm

- Kiểm chứng dương:

+ ER, PR: Biểu mô tuyến vú lành.

+ HER2: 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.

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 có HER2 sẽ được xếp vào các typ phân tử tương ứng.

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. Các kết quả được thẩm định bởi các chuyên gia có nhiều kinh nghiệm tại nơi nghiên cứu.

Phân typ phân tử ung thư vú

Ung thư vú được phân typ phân tử dựa theo tiêu chuẩn được đề cập tại hội nghị St Gallen 2013.

Phân tích số liệu

- Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0.

- Áp dụng test khi bình phương để so sánh hai hoặc nhiều tỉ lệ, tính giá trị p. Các phép so sánh có p < 0.05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ

Phân loại phân tử và một số đặc điểm GPB-LS ung thư biểu mô tuyến vú

Bảng 3.1: Phân bố các typ phân tử và một số đặc điểm LS

	N (%)	Typ phân tử					p
		LUMA 117(22,5)	LUMBH- 138 (26,5)	LUMBH+ 59 (11,3)	HER2+ 99 (19,0)	Dạng đáy 108 (20,7)	
Kích thước u (cm)							0,034
≤2	263 (50,6)	62 (53,0)	83 (60,1)	31 (53,4)	35 (35,4)	52 (48,1)	
>2-5	238 (53,8)	52 (44,4)	50 (36,2)	26 (44,8)	58 (58,6)	52 (48,1)	
>5	19 (3,7)	3 (2,6)	5 (3,6)	1 (1,7)	6 (6,1)	4 (3,7)	
pTNM							0,000
I	134 (25,7)	36 (30,8)	48 (34,8)	17 (28,8)	12 (12,1)	21 (19,4)	
II	305 (58,5)	73 (62,4)	74 (53,6)	30 (50,8)	61 (61,6)	67 (62,0)	
III	82 (15,7)	8 (6,8)	16 (11,6)	12 (20,3)	26 (26,3)	20 (18,5)	
Nhóm nguy cơ							0,000
Thấp	24 (4,6)	11 (9,4)	13 (9,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Trung bình	358 (68,7)	99 (84,6)	112(81,2)	36 (61,0)	49 (49,5)	62 (57,4)	
Cao	139 (26,7)	7 (6,0)	13 (9,4)	23 (39,0)	50 (50,5)	46 (42,6)	

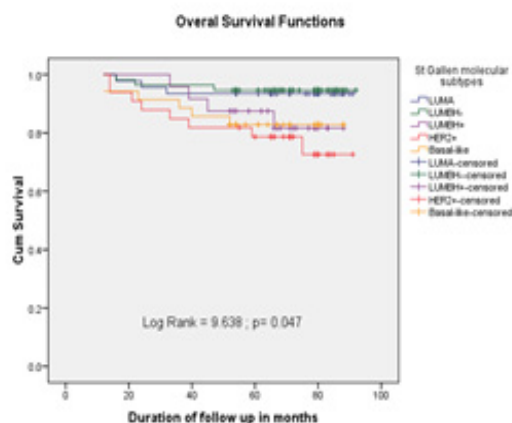
Nhận xét: Typ LUMBH - chiếm tỷ lệ cao nhất 26,5% và thấp nhất là typ LUMBH+ (11,3%). Typ LUMBH- chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm u ≤2 (60,1%), trái lại ở u 5cm, typ HER2 phổ biến hơn là 6,1% (p<0,05). Đối với pTNM, typ LUMBH - chiếm tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn I (34,8%) và typ HER2 hay gặp ở giai đoạn III (26,3%) (p<0,001). Tương tự, typ LUMA và LUMBH - phổ biến hơn ở nhóm nguy cơ thấp (9,4%), trong khi đó typ HER2 và dạng đáy hay gặp ở nhóm nguy cơ cao, lần lượt là 50,5 và 42,6% (p<0,001).

Bảng 3.2: Phân bố các typ phân tử và một số đặc điểm GPB

	N (%)	Typ phân tử					P
		LUMA 117(22,5)	LUMBH- 138 (26,5)	LUMBH+ 59 (11,3)	HER2 99 (19,0)	Dạng đáy 108 (20,7)	
Typ MBH							
NST	374 (71,8)	74 (63,2)	96 (69,6)	49 (83,1)	79 (79,8)	76 (70,4)	<0,001
Tiểu thùy	89 (17,1)	27 (19,6)	27 (19,6)	9 (15,3)	13 (13,1)	15 (13,9)	
Nhày	16 (3,1)	8 (6,8)	8 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Khác	42 (8,1)	7 (5,1)	7 (5,1)	1 (1,7)	7 (7,1)	17 (15,7)	
ĐMH							
I	56 (10,7)	22 (18,8)	22 (15,9)	4 (6,8)	3 (3,0)	5 (4,6)	<0,001
II	189 (36,3)	43 (36,8)	64 (46,4)	25 (42,4)	30 (30,3)	27 (25,0)	
III	276 (53,0)	52 (44,4)	52 (37,7)	30 (50,8)	66 (67,7)	76 (70,4)	
Tình trạng hạch							
Không di căn	329 (63,1)	85 (72,6)	99 (71,7)	35 (59,3)	48 (48,5)	62 (57,4)	<0,001
Di căn 1-3 hạch	121 (23,2)	26 (22,2)	27 (19,6)	16 (27,1)	28 (28,3)	24 (22,2)	
Di căn >3 hạch	71 (13,6)	6 (5,1)	12 (8,7)	8 (13,6)	23 (23,2)	22 (20,4)	
NPI							
Tốt	122 (13,4)	41 (35,0)	39 (28,3)	16 (27,1)	10 (10,1)	16 (14,8)	<0,001
Trung bình	280 (53,7)	62 (53,0)	78 (56,5)	28 (47,5)	53 (53,5)	59 (54,6)	
Xấu	119 (22,8)	14 (12,0)	21 (15,2)	15 (25,4)	36 (36,4)	33 (30,6)	

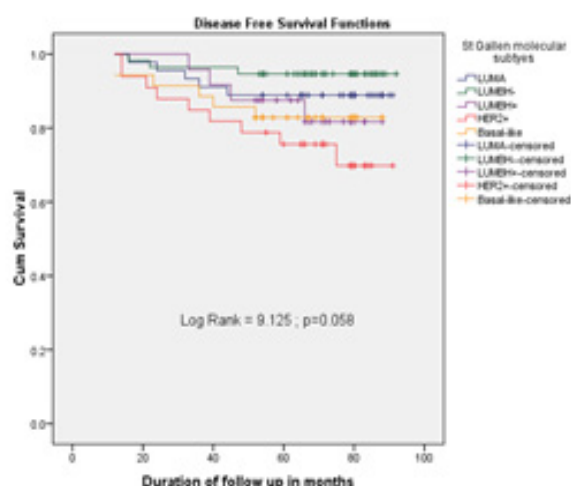
Nhận xét: Ở ĐMH I, LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất (18,8%), trái lại ở ĐMH III typ dạng đáy chiếm ưu thế là 70,4%. Ở nhóm di căn 3 hạch, typ HER2 và dạng đáy chiếm tỷ lệ cao hơn (23,2 và 20,4%). Typ LUMA chiếm tỷ lệ cao nhất ở NPI tốt là 35,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Phân loại phân tử và thời gian sống thêm



Biểu đồ 1: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của các typ phân tử với thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Nhóm LUMBH- đạt tỷ lệ OS trong thời gian theo dõi 5 năm là 94,6% và LUMA là 93,5%; ngược lại, nhóm HER2 thể hiện ở tỷ lệ OS thấp nhất (72,6), $p < 0,05$ ($p = 0,047$).



Biểu đồ 2: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu hiện sự tác động của các typ phân tử với thời gian sống thêm không bệnh

Nhận xét: Tương tự OS, typ LUMBH- có tỷ lệ DFS là 94,6%, nhóm HER2 thể hiện ở tỷ lệ DFS thấp nhất là 69,8%, $p > 0,05$ ($p=0,058$).

IV. BÀN LUẬN

Phân typ phân tử ung thư vú với các dấu ấn HMMD thay thế phân tích gen đang được sử dụng rộng rãi. Hội nghị St. Gallen năm 2013 đã công bố bảng tiêu chuẩn HMMD để phân typ phân tử ung thư vú [6]. Bảng 3.1 cho thấy Typ LUMBH- chiếm tỷ lệ cao nhất 26,5%, tiếp đến LUMA (22,5%), đứng thứ 3 là typ dạng đáy: 20,7%, typ HER2 là 19,0% và typ LUMBH+ chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,3%. 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 [7].

Các khối u vú có kích thước ≤ 2 cm các ung thư vú typ lòng ống đều chiếm tỷ lệ $>50\%$, trong khi đó typ HER2 chỉ chiếm 35,4%. Các ung thư vú lớn có kích thước >5 cm, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 6,1%, trong khi đó typ LUMBH+ và LUMA chiếm tỷ lệ thấp, lần lượt là 1,7% và 2,6%. Năm 2013, Engström và cs nhận thấy rằng typ LUMA và B chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u <2 cm (21,7% và

20,1%). Typ dạng đáy chiếm tỷ lệ cao nhất ở các u có kích thước từ 2-5cm (57,8%), trong khi đó ở các u >5 cm, HER2 chiếm tỷ lệ cao hơn các typ khác (21,7%) [8]. Qua đó chúng tôi thấy rằng các typ lòng ống thường có kích thước u nhỏ hơn các typ khác và LUMA chiếm tỷ lệ cao hơn typ LUMB.

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. Qua nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.1) cho thấy trong các ung thư vú giai đoạn I, typ LUMBH- chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,8%, sau đó đến typ LUMA đạt 30,8%, trái lại typ HER2 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 12,1%, rồi đến typ dạng đáy là 19,4%). Ngược lại, ở các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, typ LUMA chiếm tỷ lệ thấp nhất là 6,8%, còn typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất, đạt 26,3%, tiếp đến là typ LUMBH+ (20,3%). Engström và cs cho thấy ở giai đoạn I, typ LUMA 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 [8]. Nhìn chung, các ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính (LUMA, LUMBH- và LUMBH+) chủ yếu gặp ở giai đoạn I và II, trong khi đó các ung thư vú âm tính với thụ thể nội tiết (dạng đáy, HER2) chiếm tỷ lệ cao ở giai đoạn II và III.

Sự phân nhóm nguy cơ có thể giúp lựa chọn đúng phác đồ điều trị. Đối với các nhóm phân tầng nguy cơ trong ung thư vú, nhóm nguy cơ thấp (có tiên lượng tốt) chỉ gặp 2 typ LUMA và LUMBH-, đều đạt 9,4%, không gặp trường hợp nào thuộc các typ phân tử có tiên lượng xấu như typ dạng đáy, HER2 hay LUMBH+. Trong khi đó ở các ung thư vú thuộc nhóm nguy cơ cao, typ HER2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50,5%, tiếp đến là typ dạng đáy, đạt tỷ lệ 42,6%, typ LUMA chỉ chiếm 6,0% và typ LUMBH- là 9,4%. Nhìn chung, typ lòng ống A và LUMBH- chủ yếu gặp ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình, trong khi đó typ LUMBH+ 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 HER2 và dạng đáy.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm LUMA và LUMBH - là 2 nhóm phân tử duy nhất gặp ở typ nhày, chiếm tỷ lệ 6,8 và 5,8%. Trong khi đó ở các typ MBH khác như dị sản, chế tiết,... là các typ có tiên lượng xấu thì nhóm dạng đáy chiếm tỷ lệ cao nhất là 15,7% và thấp nhất là typ LUMBH+ (1,7%). Qua kết quả trên chúng tôi nhận thấy các typ MBH có tiên lượng xấu như typ thể tùy hoặc typ dị sản đều thuộc dạng đáy hoặc typ HER2. Kết quả này phù hợp với nhận định của một số tác giả nước ngoài. 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 tùy, BRCA1(+) chủ yếu thuộc typ dạng đáy [9]. Qua kết quả trên chúng tôi nhận thấy các typ MBH có tiên lượng xấu như typ thể tùy hoặc typ dị sản đều thuộc dạng đáy hoặc typ HER2. Kết quả này phù hợp với nhận định của một số tác giả nước ngoài

Độ mô học (ĐMH) là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng. 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. Mô ung thư vú có biệt hóa tốt (độ I) thường gặp các typ LUMA (18,8%) và typ LUMBH - (15,9%) và ít gặp ở typ HER2 (3,0%) và typ dạng đáy (4,6%). Trong khi đó ở các ung thư vú độ mô học III, typ dạng đáy chiếm tỷ lệ cao nhất là 70,4% tiếp đến là typ HER2 (67,7%), các typ LUMA và LUMBH - chiếm tỷ lệ thấp hơn là 44,4% và 37,%. Tương tự, năm 2013, Engström 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%) [8]. Điều này phản ánh mức độ tiên lượng của các typ phân tử tương ứng với ĐMH ung thư vú.

Ở các bệnh nhân ung thư vú chưa di căn hạch, typ LUMA và LUMBH - đều chiếm tỷ lệ cao là 72,6% và 71,7%, trong khi đó ở các trường hợp di

căn >3 hạch các typ HER2 và dạng đáy chiếm tỷ lệ phổ biến hơn là 23,2% và 20,4%. Adly và cs (2010) nhận thấy rằng, tỷ lệ di căn hạch cao nhất ở typ dạng đáy (61,5%) so với typ lòng ống A (46,2%), typ lòng ống B (38,9%) và typ HER2 là 35,7% [10]. 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.

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 hỗ trợ không cần thiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm NPI tốt, typ LUMA và LUMBH- đều chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 35,0% và 2,3%; trong khi đó ở các ung thư vú có NPI xấu, typ HER2 và dạng đáy đều chiếm tỷ lệ cao hơn là 36,4% và 30,6%. 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 dạng đáy và HER2 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm NPI có tiên lượng xấu [10]. Qua đó cho thấy các typ dạng đáy, HER2 chủ yếu gặp ở nhóm ung thư vú có tiên lượng trung bình hoặc xấu.

Thời gian sống không bệnh trung bình của bệnh nhân ung thư vú là $84,6 \pm 1,5$ tháng, trong đó typ LUMBH - có OS trung bình cao nhất là $88,6 \pm 1,9$, tiếp đến là typ LUMA $86,6 \pm 2,5$, typ HER2 có OS trung bình thấp nhất là $76,9 \pm 4,6$. Nhóm LUMBH- đã chứng minh tiên lượng tốt nhất, với tỷ lệ OS trong thời gian theo dõi 5 năm là 94,6% và LUMA là 93,5%; ngược lại, nhóm HER2 thể hiện ở tỷ lệ OS thấp nhất (72,6%) ($p=0,047$). Thời gian sống thêm 5 năm không bệnh có tỷ lệ cao nhất ở LUMA [1],[11]. Đối với DFS, thời gian sống trung bình của bệnh nhân ung thư vú đạt $83,8 \pm 1,5$ tháng thấp hơn OS, thứ tự các typ phân tử tương tự như OS trung bình, trong đó typ LUMBH - chiếm vị trí cao nhất là $88,6 \pm 1,9$ tháng, tiếp đến là LUMA đạt $84,3 \pm 2,9$, thấp nhất là typ HER2 chỉ đạt $75,6 \pm 4,6$ tháng. Tương tự OS, typ LUMBH - chứng minh tiên lượng tốt nhất, với tỷ lệ DFS trong theo dõi 5 năm là 94,6% và typ

LUMA là 88,9%; ngược lại, nhóm HER2 thể hiện ở tỷ lệ DFS thấp nhất là 69,8%, $p > 0,05$ ($p = 0,058$). 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 LUMA có tỷ lệ cao nhất (73,0 và 69,0%), typ LUMB (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 HER2 trong 5 năm đầu và sau 5 năm [8].

V. KẾT LUẬN

Qua phân typ phân tử 521 bệnh nhân ung thư

vú bằng phương pháp HMMD chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- **Typ phân tử:** Các typ phân tử phổ biến hơn gồm LUMBH, LUMA, tiếp đến là typ dạng đáy, HER2 và typ có tỷ lệ thấp nhất là LBHH+.

- **Typ phân tử với một số đặc điểm GPB-LS**

+ Typ LUMBH và LUMA xu hướng có tỷ lệ cao hơn các typ khác ở các đặc điểm GPB-LS tốt như kích thước u nhỏ, giai đoạn bệnh sớm, NPI tốt, nhóm nguy cơ thấp, mô u biệt hóa, typ MBH tốt và có tỷ lệ OS, DFS cao nhất.

+ Typ HER2 và dạng đáy có biểu hiện ngược lại, thường kết hợp với các đặc điểm GPB-LS xấu và tỷ lệ OS, DFS thấp hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Perou. C.M, Sørli T, Eisen M.B et al (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797): 747-752.
3. 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.
4. 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.
5. Pang. T., Wang J, Bourne P (2008). Molecular classifications of breast carcinoma with similar terminology and different definitions: are they the same?. *Hum Pathol*, 39(4), 506-13.
6. Untch M GB, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N. Möbus V, et al. 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary Therapy of Early Breast Cancer Evidence, Controversies, Consensus – Opinion of a German Team of Experts (Zurich 2013). *Breast Care* 2013;8:221-229
7. Bhargava. R, Esposito N.N and Dabbs D.J (2010). Immunohistology of the Breast. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications*, Saunders, USA, 763-819.
8. Engström. M. J, Opdahl S, 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.
9. Haupt. B, Ro J.Y and Schwartz M.R (2010). Basal-like Breast Carcinoma A Phenotypically Distinct Entity. *Arch Pathol Lab Med*, 134:130-133.
10. Adly. S, Hewedi .IH, Mokhtar N.M (2010). Clinicopathologic Significance of Molecular Classification of Breast Cancer: Relation to Nottingham Prognosis Index, *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.*, Vol. 22, No. 4.
11. Zaha. D.C, Lazăr E, Lăzureanu C (2010). Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 51(1), 85-89.