

BỔ TÚC KIẾN THỨC SAU ĐẠI HỌC: VAI TRÒ VÀ GIÁ TRỊ CỦA TÌNH TRẠNG THỤ THỂ ESTROGEN, PROGESTERON VÀ HER-2 TRONG UNG THƯ VÚ BẰNG PHƯƠNG PHÁP HÓA MÔ MIỄN DỊCH

*Đặng Công Thuận
Trường Đại học Y Dược Huế*

Tóm tắt

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC) các thụ thể estrogen và progesterone (ER/PR) được khuyến cáo là bắt buộc trong ung thư vú. Con đường tín hiệu ER đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư vú. Sự bộc lộ quá mức của ER là một yếu tố dự đoán và tiên lượng tốt ở bệnh nhân ung thư vú. Sự bộc lộ quá mức của PR được coi như là một đánh giá chức năng bởi vì nó cho thấy rằng con đường tín hiệu ER là còn nguyên vẹn. Sự khuếch đại của gen HER-2 đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư vú. Protein HER-2 bộc lộ quá mức ở 60% ung thư biểu mô ống tại chỗ và 20-30% ung thư biểu mô vú xâm nhập. Khuếch đại và/hoặc bộc lộ quá mức gen sinh u HER-2 có liên quan với tỷ lệ sống thêm không bệnh thấp ở bệnh nhân ung thư vú. Mục đích của bài tổng quan này là để đánh giá vai trò và giá trị tiên lượng và dự báo của tình trạng ER, PR và HER-2 trong ung thư vú.

Abstract

THE ROLE AND VALUE OF THE ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS STATUS AND HER-2 IN BREAST CANCER BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY METHOD

Dang Cong Thuan

Immunohistochemistry (IHC) testing for estrogen and progesterone receptors (ER/PR) recommended as mandatory in breast cancer. The ER pathway plays a critical role in the pathophysiology of breast cancer. Overexpression of ER is a good prognostic and predictive factor in breast cancer patients. Overexpression of the PR serves as a functional assay because it indicates that the ER pathway is intact. Amplification of the HER-2 gene plays an important role in the pathogenesis of breast cancer. The HER-2 protein is overexpressed in 60% of ductal carcinomas in situ and in 20–30% of infiltrating breast carcinomas. Amplification and/or overexpression of the HER-2 oncogene is associated with a poor DFS rate in breast cancer patients. The aim of this review was to evaluate the role and prognostic and predictive values of the ER, PR status and HER-2 in breast cancer.

Trong chiến lược nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú, hoá mô miễn dịch (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.

Trong thời gian gần đây, nhiều dấu chứng sinh học của tế bào u được phát hiện bằng kỹ thuật HMMD đã được đề nghị sử dụng để bổ sung vào danh sách các yếu tố dự đoán tiên lượng cũng như dự đoán đáp ứng hoá trị cho bệnh nhân ung thư vú, đó là:

- Sự biểu hiện của thụ thể estrogen (ER) và thụ thể progesteron (PR).

- Mức độ tăng sản của tế bào u: thường đánh giá bằng Ki-67, PCNA.

- Sự biểu hiện của Her-2/neu ở màng tế bào u.

- Mức độ tích tụ của protein p53 mất chức năng trong nhân.

Kết hợp những yếu tố mới này, đặc biệt là sự biểu hiện của ER, PR và Her-2/neu với những yếu tố tiên lượng kinh điển trước đây sẽ giúp cho nhà lâm sàng có thể dự đoán và xác định được bệnh nhân nào có tiên lượng tốt sau điều trị phẫu thuật, khi đó không cần thiết kết hợp với hoá trị liệu, hoặc nhận biết được bệnh nhân nào có thể nhận được lợi ích của phương thức điều trị hỗ trợ hệ thống, hoặc dự đoán được bệnh nhân nào sẽ đáp ứng kém với các phác đồ điều trị quy ước để chọn lựa phương án điều trị tích cực hơn.

1. Estrogen và progesteron

Các thụ thể estrogen và progesteron (ER và PR) là những dấu ấn quan trọng nhất trong ung thư vú. Xét nghiệm 2 thụ thể này nhằm mục đích quyết định điều trị hỗ trợ như thế nào cho những bệnh nhân ung thư vú. Hiện nay, phần lớn các ung thư vú đều được điều trị bổ sung sau phẫu thuật trong đó điều trị nội tiết đóng một vai trò quan trọng. Tỷ lệ đáp ứng với liệu pháp nội tiết có liên quan thường xuyên và trực tiếp với nồng độ ER hiện diện trong mô u. U nguyên phát có mật độ ER càng cao, tỷ lệ đáp ứng sẽ cao hơn u có mật độ ER thấp. Nghiên cứu của Allred cho thấy bệnh nhân có khối u có ER(+) đáp ứng với liệu pháp nội tiết khoảng 70% trong khi đó 85% các trường hợp ung thư vú mà khối u có ER(-) không đáp ứng với liệu pháp nội tiết [3].

Từ khi kỹ thuật định lượng ER và PR được chuẩn hóa, người ta đã chứng minh được đáp ứng lâm sàng với điều trị nội tiết liên quan với tình trạng thụ thể nội tiết. Bằng phương pháp nhuộm HMMD, người ta có thể xác định được những ung thư vú phụ thuộc hormone và những ung thư vú không phụ thuộc hormone.

1.1. Các thụ thể estrogen và progesteron trong mô vú bình thường

Ở mô vú bình thường, estrogen được vận chuyển qua màng tế bào vào trong nhân, gắn kết với thụ thể estrogen (ER) để tạo thành phức hợp estrogen-ER. Phức hợp này có vai trò hoạt hoá những đoạn đặc hiệu của DNA trên nhiễm sắc thể. Đoạn đặc hiệu này sẽ khởi động tiến trình sao chép từ DNA sang mRNA trong nhân. Sau đó mRNA từ trong nhân sẽ ra bào tương thực hiện quá trình sinh tổng hợp protein. Đoạn DNA này trong nhân cũng nhân đôi để tế bào có thể bắt đầu cho sự phân bào. Dưới tác động của estrogen, các tiểu thùy và các nang chế tiết phát triển một cách vừa phải. Ngoài ra, nhờ có tác động của progesteron, các tiểu thùy và các nang chế tiết sẽ hoàn thiện được chức năng cũng như quá trình phát triển [4].

Vai trò quan trọng của các thụ thể steroid là làm giảm mã hoá cho các protein chế tiết, các protein trong tế bào hoặc các enzym, điều này làm giảm nguy cơ tăng tỷ lệ chuyển dạng những gen đặc hiệu trong bản phiên mã ARN.

Ngay từ thập kỷ 60, người ta đã hiểu biết về hoạt động của steroid ở mức độ tế bào và phân tử. Những thụ thể này đã được tìm thấy trong tử cung của chuột có thể kết hợp với estradiol. Bằng kỹ thuật kết hợp protein cạnh tranh, người ta đã tìm thấy thụ thể này trong mô ung thư vú của người và một vài cơ quan khác như tử cung, não, da, gan, tuyến ức, tuyến tiền liệt.

Việc phát hiện ER và PR bằng HMMD trong các cấu trúc tiểu thùy của vú đã xác định được hàm lượng của hai típ thụ thể này tương quan trực tiếp với tỷ lệ tăng sinh. Giá trị tối đa của mỗi yếu tố này được tìm thấy ở các tế bào biểu mô trong các tiểu thùy 1 không biệt hoá và giảm dần ở tiểu thùy 2, tiểu thùy 3 và tiểu thùy 4. Sự tăng sinh tế bào giảm đi ba lần ở tiểu thùy 2 và giảm trên 10 lần ở tiểu thùy 3.

1.2. Mối liên quan của thụ thể nội tiết với ung thư vú

Estrogen có vai trò quan trọng trong điều hòa sự tăng sinh và biệt hóa của biểu mô vú bình thường. PR là một protein mà sự tổng hợp của nó được điều hòa bởi ER và vì vậy

sự có mặt của nó chứng tỏ sự đáp ứng của ER nguyên vẹn về mặt chức năng. Do đó, các u bọc lộ PR đồng thời với ER có thể đáp ứng tốt hơn với các liệu pháp nội tiết.

Nghiên cứu của Đặng Công Thuận trên 181 trường hợp ung thư vú xâm nhập (2008) cho thấy ER(+) trong 55,2% và PR(+) trong 39,2% các trường hợp [1].

Trong những năm gần đây, nhiều tác giả trong nước đã có nhiều nghiên cứu HMMD trong ung thư vú. ER và PR là các đặc điểm sinh học ưu tiên được khảo sát trong hầu hết các nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu về ER, PR ở trong nước những năm gần đây cho thấy tỷ lệ ER(+) thay đổi từ 49,7% đến 60,7%, PR(+) từ 39,2% đến 61,7% [1], [2].

Nhận xét chung của đa số các tác giả trong nước và nước ngoài đều cho rằng trong ung thư vú, tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính cao ở các nước Âu Mỹ (70-80%), khá cao ở các nước Châu Á (40-60%) và thấp hơn nhiều ở các nước Châu Phi (30-40%).

Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy có mối liên quan rất rõ giữa nồng độ estradiol trong máu và sự hiện diện ung thư vú, nồng độ estradiol trong máu của bệnh nhân ung thư vú cao hơn của nhóm chứng (không có ung thư vú) từ 15 đến 24%. Các công trình này cũng xác định vai trò của thụ thể estrogen đối với tiên lượng bệnh và hiệu quả tốt của phương pháp điều trị bằng nội tiết tố trên những bệnh nhân có ER(+).

Từ những năm cuối thập niên 60 và đầu thập niên 70 của thế kỷ XX, một số nhà nghiên cứu đã nhận thấy tình trạng ER có thể có vai trò dự đoán đáp ứng với liệu pháp nội tiết tố cho ung thư vú giai đoạn muộn.

Có rất nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng estrogen có ảnh hưởng rõ rệt đến sự phát triển liên tục của ung thư vú. Nếu lấy bỏ nguồn sản xuất estrogen như buồng trứng thì thấy bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng giống như điều trị bằng kháng nội tiết tố. Đáp ứng với điều trị nội tiết liên quan rõ rệt với sự có mặt của ER có trong

tế bào. Nếu dùng thuốc estrogen cho những phụ nữ sau mãn kinh hoặc đã cắt buồng trứng có thể kích thích tăng sinh tế bào khối u. Tất cả các nghiên cứu đều chứng minh rằng estrogen là yếu tố gây tăng phân chia tế bào trong ung thư vú. Họ cho rằng estrogen tác động trực tiếp lên tế bào khối u gây kích thích phát triển [5], [7].

Ngày nay, trong điều trị ung thư vú, để chọn liệu pháp nội tiết, để dự đoán mức độ đáp ứng với hoá trị và để tiên lượng bệnh, người ta thường dựa vào sự biểu hiện của thụ thể estrogen và progesteron trong tế bào ung thư.

1.3. Vai trò dự đoán đáp ứng điều trị của việc xác định tình trạng thụ thể nội tiết

ER và PR đã được nghiên cứu rộng rãi trên 10 năm qua và giá trị dự đoán đáp ứng điều trị nội tiết của chúng đã được khẳng định. Người ta biết rằng 50-85% các khối u nguyên phát và 45-55% các u di căn có ER(+). Trong số những bệnh nhân có ER(+), trên 60% đáp ứng tốt với điều trị nội tiết so với những bệnh nhân có ER(-) là 8%. Sự có mặt của PR làm tăng đáp ứng điều trị nội tiết lên khoảng 80%.

Khoảng 50-60% số bệnh nhân có ER(+) đáp ứng tốt với liệu pháp nội tiết đầu tiên, trong khi chỉ 5-10% số bệnh nhân có ER(-) có đáp ứng. Mặc dù tỉ lệ đáp ứng khi dùng thuốc độc tế bào (cytotoxic) cho bệnh nhân ung thư vú có di căn đạt 50-60%, cao hơn tỉ lệ đáp ứng với thuốc kháng nội tiết tố. Nhưng 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 vẫn còn kéo dài, nên liệu pháp nội tiết vẫn rất hữu ích, nhất là đối với một nhóm bệnh nhân đặc biệt nào đó. Ngược lại, thuốc độc tế bào tỏ ra hữu ích đối với trường hợp có ER(-). Hiện nay, lý do chính cần phải xác định ER là vai trò dự đoán đáp ứng với thuốc kháng estrogen, nghĩa là giúp chúng ta phân định bệnh nhân nào có nhiều khả năng đáp ứng với tamoxifen hơn, bệnh nhân nào có khả năng đáp ứng thấp nhưng có thể đáp ứng tốt hơn nếu được điều trị

bằng thuốc độc tế bào (hóa trị) [7].

1.4. Vai trò của thụ thể nội tiết trong tiên lượng bệnh ung thư vú

Khoảng 50-60% bệnh nhân ER(+) đáp ứng tốt với điều trị nội tiết so với chỉ 10% hay ít hơn ở bệnh nhân có ER(-). Các bệnh nhân với khối u ER(+) có thời gian sống thêm không bệnh tật cao hơn các nhóm khác.

Nghiên cứu của Hurlimann và cộng sự (1993) thấy giảm tỷ lệ tử vong và tái phát từ 20%-30% ở những bệnh nhân có ER(+) được nhận điều trị hỗ trợ nội tiết. Những u càng biệt hoá cao thì tỷ lệ dương tính với ER và PR cao. Những ung thư biểu mô dương tính với ER và PR có tiên lượng tốt hơn so với những u âm tính với hai thụ thể này. Người ta cũng phát hiện mối liên quan thuận giữa ER và PR với các ung thư vú độ mô học thấp và liên quan nghịch với ung thư biểu mô thể tủy và thể tủy không điển hình. Tuy nhiên, khi theo dõi kéo dài hơn, lợi ích của ER(+) trong việc xác định tái phát và tử vong giảm dần [7].

Tình trạng thụ thể nội tiết cũng là yếu tố tiên lượng với vị trí di căn. Các u ER(+) thường có biểu hiện di căn rõ ràng trên lâm sàng đến xương, mô mềm và đường sinh dục trong khi các u ER(-) thường di căn tới gan, phổi và thần kinh trung ương.

Một phân tích liên quan đến 37.000 phụ nữ trong 55 nghiên cứu được theo dõi ít nhất 10 năm đã chứng minh rõ ràng rằng các phụ nữ bị ung thư vú có ER(+) được hưởng lợi ích rõ rệt của việc điều trị nội tiết trong 5 năm với giảm tỷ lệ tái phát và tử vong trong khi các phụ nữ có u ER(-) không được hưởng lợi ích này.

Một số nghiên cứu còn ghi nhận ở những bệnh nhân có u với ER(-) thì giảm 35% nguy cơ tử vong khi điều trị hóa chất so với giảm 20% ở bệnh nhân có u với ER(+). Các bệnh nhân có u với ER(-) cũng có phân số pha S cao hơn và nhiều bất thường di truyền hơn, những đặc điểm này có thể cắt nghĩa tính nhạy cảm cao của chúng với điều trị hóa chất. Vì vậy, bệnh nhân với u ER(-) điều trị hóa chất thường

được lựa chọn áp dụng hơn điều trị nội tiết [4].

Về giá trị tiên lượng của ER và PR, các nghiên cứu cho thấy ở những phụ nữ có u ER(+) không được điều trị hệ thống sau phẫu thuật có nguy cơ tái phát sau 5 năm thấp hơn từ 5% đến 10% so với bệnh nhân có u ER(-). Skasko (2005) nhận thấy rằng ER là yếu tố tiên lượng nhưng chỉ với thời gian sống thêm không bệnh tật, trong khi PR luôn là yếu tố tiên lượng thuận lợi cho cả thời gian sống thêm không bệnh tật lẫn thời gian sống thêm toàn bộ [8].

Phân tích 15.871 bệnh nhân ung thư vú nguyên phát, trong đó có 3.739 trường hợp không nhận bất cứ điều trị hỗ trợ hệ thống nào, số còn lại được điều trị hỗ trợ nội tiết mà không điều trị hoá chất; Bardou và cs (2003) đã chứng minh rằng ý nghĩa tiên lượng của tình trạng PR trong nhóm không được điều trị hệ thống là ít rõ ràng ($p>0,05$) nhưng trong nhóm được điều trị hỗ trợ nội tiết, PR có mối tương quan độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Các tác giả rút ra kết luận là tình trạng PR là một yếu tố dự đoán độc lập về lợi ích của điều trị nội tiết hỗ trợ.

Là một yếu tố tiên lượng, tình trạng ER cũng kết hợp với một số yếu tố tiên lượng khác. Các u ER(+) thường gặp ở những phụ nữ lớn tuổi, có loại mô-học biệt hóa tốt, ít biểu hiện đột biến, mất hoặc giảm khuếch đại các gen liên quan với ung thư vú như p53, Her-2/neu và các thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR). Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với các trường hợp ER(-) là 50,29%; số trường hợp có ER(+) được điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng kết hợp Tamoxifen, tỷ lệ sống thêm tăng lên 75,5%.

Như vậy, việc đánh giá tình trạng ER và PR không những đóng vai trò quan trọng nhất trong việc giúp lập kế hoạch điều trị và dự đoán đáp ứng điều trị nội tiết mà còn có thể sử dụng như một yếu tố tiên lượng thuận lợi trong ung thư vú.

2. Her-2/neu

Có khoảng 20-30% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn có sự biểu hiện quá mức của Her-2/neu và thường kết hợp với diễn tiến xâm lấn và tiên lượng xấu trên lâm sàng, bao gồm nguy cơ cao của di căn và phát triển nhanh của khối u. Cùng với gen p53, Her-2/neu được gọi ý là gen có vai trò trong tạo u [5].

2.1. *Mối liên quan giữa Her-2/neu với ung thư vú*

Sản phẩm của Her-2/neu là một loại glycoprotein thuộc màng tế bào trong họ thụ thể của yếu tố phát triển thượng 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 (Her-1/Neu) và 3 thành viên là Her-2/neu, Her-3/neu và Her-4/neu. Nhiều nghiên cứu cho rằng EGF và thụ thể của EGF được tìm thấy trong mô tuyến vú và có vai trò điều hòa nhiều cơ chế như: phân bào, tồn tại, và biệt hoá cho nhiều loại tế bào tại tuyến vú.

Protein c-erbB-2 là sản phẩm của gen Her-2/neu, có trọng lượng phân tử 185kd, được biểu hiện ở mức độ thấp ở các tế bào biểu mô và cơ biểu mô của mô tuyến vú bình thường. Bên cạnh chức năng là một thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì, Her-2/neu 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.

Hầu hết các nghiên cứu về vai trò của Her-2/neu trong ung thư vú đều dựa vào mức độ biểu hiện của sản phẩm gen Her-2/neu bằng phương pháp HMMD. Một số nghiên cứu khác dựa vào sự khuếch đại gen và nhận thấy rằng sự gia tăng số lượng bản sao của gen Her-2/neu có liên quan với tăng mức độ biểu hiện của sản phẩm protein.

2.2. *Vai trò của Her-2/neu trong dự đoán đáp ứng điều trị*

Sự quá bộc lộ Her-2/neu có tương quan nghịch với sự bộc lộ ER và kết hợp với các u biệt hóa kém. Trong khi một số nghiên cứu gợi ý rằng sự quá bộc lộ này là một dấu hiệu đề kháng tamoxifen thì các phân tích khác lại cung cấp những kết quả đối nghịch. Hiện nay, không có lý do gì không sử dụng tamoxifen trong việc quản lý bệnh nhân ung thư vú với ER(+), bất kể tình trạng Her-2/neu [5].

Vai trò của Her-2/neu thể hiện rõ hơn đối với việc điều trị ung thư vú có di căn hạch. Nếu tế bào u có Her-2/neu(-) thì doxorubicin cũng như phác đồ FAC (5-Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamide) không có hiệu quả đối với tế bào u, nhưng khả năng đáp ứng với FMC (5-Fluorouracil + Methotrexate + Cyclophosphamide) lại tốt hơn. Nếu tế bào u có Her-2/neu(+) mức độ cao thì tiên lượng của bệnh nhân sẽ tốt hơn nếu được điều trị bằng Doxorubicin hay phác đồ FAC giúp kéo dài thời gian khỏi bệnh, trong khi phác đồ FMC bị đề kháng [6].

Một số nghiên cứu cho rằng mức độ bộc lộ của Her-2/neu còn có thể giúp dự đoán sự đáp ứng với liệu pháp nội tiết. Trong những trường hợp ung thư vú giai đoạn muộn, tế bào có Her-2/neu bộc lộ càng nhiều thì đáp ứng với tamoxifen càng kém và kém hơn những trường hợp bộc lộ Her-2/neu mức độ thấp.

Hiện nay ở nhiều nơi trên thế giới, người ta đã thành công trong việc sử dụng Herceptin (trastuzumab - là loại kháng thể đơn dòng kháng erbB-2 của người) để điều trị ung thư vú giai đoạn muộn và đã thu được kết quả khả quan trong việc hạn chế sự phát triển của khối u. Để tăng thêm hiệu quả của liệu pháp nhắm trúng đích đối với bệnh nhân ung thư vú có bộc lộ quá mức Her-2/neu cũng như làm tăng đáp ứng đối với hóa trị, gần đây đã có một số nghiên cứu đề nghị phối hợp trastuzumab và paclitaxel, cisplatin, doxorubicin. Điều trị bằng cách phối hợp trastuzumab và hoá trị đã giúp kéo dài thêm thời gian sống cho bệnh nhân ung thư vú. Cơ quan quản lý Thuốc và

Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) và ủy ban Thuốc biệt dược Châu Âu đã chấp thuận cho sử dụng trastuzumab phối hợp với paclitaxel, để điều trị ung thư vú di căn có bộc lộ quá mức Her-2/neu.

2.3. Vai trò của Her-2/neu trong tiên lượng bệnh

Sự khuếch đại gen Her-2/neu liên quan đến giảm tỷ lệ sống thêm không bệnh tật và tỷ lệ sống thêm chung, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân hạch nách dương tính, mặc dù nó không phải là yếu tố tiên lượng độc lập.

Nghiên cứu của Tetu cho thấy Her-2/neu là yếu tố không có ý nghĩa liên quan đến kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân hạch dương tính không được điều trị nhưng lại là yếu tố dự đoán rất có ý nghĩa đối với tỷ lệ sống thêm không tái phát và tỷ lệ sống thêm chung ở những bệnh nhân hoặc được điều trị hoá chất, hoặc được điều trị nội tiết [4].

Các kết quả nghiên cứu về ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam cho thấy tỷ lệ Her-2/neu(+) chiếm từ 28% đến 43,7%, tương tự so với y văn, theo đó, sự khuếch đại của Her-2/neu hiện diện trong khoảng 10% đến 40% ung thư biểu mô ống xâm nhập và bộc lộ quá mức Her-2/neu liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ sống thêm không bệnh tật và tỷ lệ sống thêm chung ngắn hơn [2].

Trong 48 nghiên cứu về vai trò tiên lượng

của Her-2/neu thực hiện ở 15.000 bệnh nhân ung thư vú, đa số nghiên cứu đều kết luận rằng sự khuếch đại gen hoặc sự bộc lộ quá mức của Her-2/neu có liên quan với tiên lượng xấu, nhất là ở bệnh nhân ung thư vú có di căn hạch.

Thor và CS (1989) đã tập hợp từ 11 nghiên cứu cho thấy trong nhóm bệnh nhân ung thư vú hạch nách âm tính, Her-2/neu ít có giá trị tiên lượng bệnh mà ý nghĩa của Her-2/neu là giúp trong điều trị hỗ trợ.

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng sự bộc lộ quá mức protein Her-2/neu và khuếch đại gen Her-2/neu thường kết hợp với ung thư vú thể ống xâm nhập, độ mô học cao, chỉ số tăng sinh cao, tình trạng thụ thể estrogen, progesteron âm tính và giảm thời gian sống thêm. Sự bộc lộ quá mức protein này cũng liên quan với sự đáp ứng thấp hơn với phác đồ điều trị dựa trên methotrexate và đáp ứng cao hơn với phác đồ dựa trên doxorubicin [9].

Tóm lại, phân tích tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR và Her-2/neu trong ung thư vú là rất quan trọng vì nó cung cấp các thông tin hữu ích về tiên lượng và dự đoán đáp ứng điều trị. Hiện nay, nhuộm HMMD để xác định tình trạng thụ thể nội tiết và Her-2/neu trong ung thư vú đã trở thành xét nghiệm thường quy của các phòng xét nghiệm lớn trên thế giới cũng như trong nước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Công Thuận (2008), *Ứng dụng chỉ số Nottingham và một số yếu tố khác trong phân nhóm tiên lượng ung thư biểu mô vú xâm nhập*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. 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, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
3. Allred D.C., Harvey J.M. (1998), "Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis", *Mod Pathol*, 11, pp. 155-168.
4. Anim JT., John B., Abdulsathar S., Prasad A., Saji T., Akhtar N., Ali V., Al-Saleh M. (2005), "Relationship between the expression of various markers and prognostic factors in breast cancer", *Acta Histochem*, 107(2), pp. 87-93.
5. Ariga Reshma, Zarif A., Korasick J. (2005), "Correlation of Her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast

- carcinoma", *The Breast Journal*, 11(4), pp. 278-280.
6. Baselga J., Norton L., Albanell J., Kim Y.M., Mendelsohn J. 1998), "Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/Neu overexpressing human breast cancer xenografts", *Cancer Research*, 58(13), pp. 2825-2831.
 7. Hurlimann J., Gebhard S. (1993), "Estrogen receptor, progesterone receptor, pS2, ERD5, HSP27 and cathepsin D in invasive ductal breast carcinomas", *Histopathology*, 23(3), pp. 239-248.8.
 8. Skasko E., Paszko Z., Mazur S. (2005), "A new look at the prognostic value of the estrogen, progesterone and epidermal growth factor receptors in breast cancer tissue", *Neoplasma*, 52(1), pp. 10-17.
 9. Slamon D.J., Jones L.A., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L. (2001), "Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2", *New England Journal of Medicine*, 344, pp. 783-792.