

Nghiên cứu phân nhóm phân tử và mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh của bệnh nhân ung thư vú Việt Nam và Ý

Nguyễn Phương Thảo Tiên^{1*}, Trần Anh Hùng¹, Nguyễn Văn Mão¹, Đặng Công Thuận¹,
Lê Văn Tâm², Võ Thị Hạnh Thảo¹, Nguyễn Phan Quỳnh Anh¹,
Nguyễn Phạm Phước Toàn¹, Vincenzo Marras³, Francesco Tanda³

(1) Bộ môn Mô phôi - Giải phẫu bệnh - Pháp y, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bộ môn Gây mê hồi sức, cấp cứu và chống độc, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(3) Viện Giải phẫu bệnh, Viện-Trường Đại Học Sassari, Sassari, Italy

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định đặc điểm phân nhóm phân tử (PNPT) và khảo sát mối liên quan giữa PNPT và các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú ở Việt Nam và ở Ý. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 88 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập (UTBM) tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 4/2016 đến tháng 4/2017 và 235 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị UTBM tuyến vú xâm nhập tại Bệnh viện Đại học Sassari, Ý từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2016. Các bệnh nhân được làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch (HMMD) với 4 dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 và làm xét nghiệm lai tại chỗ miễn dịch huỳnh quang (FISH) đối với các trường hợp có kết quả HER2 (2+)/HMMD. **Kết quả:** Ung thư vú ở Việt Nam có tỷ lệ phân nhóm Lòng ống B (LB) cao nhất 37,5%, tiếp sau đó là phân nhóm HER2 (22,7%), phân nhóm bộ ba âm tính chiếm 21,6%, phân nhóm Lòng ống A (LA) chiếm tỷ lệ thấp nhất (18,2%). Ngược lại ung thư vú ở Ý có tỷ lệ phân nhóm LA cao nhất (54%), LB chiếm 34,5%, bộ ba âm tính chiếm 10,6%, phân nhóm HER2 có tỷ lệ rất thấp (0,9%). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PNPT và các đặc điểm giải phẫu bệnh như độ mô học, tình trạng di căn hạch nách, giai đoạn bệnh trong ung thư vú ở cả hai nhóm Việt nam và Ý ($p < 0,005$). Phần lớn các khối u ở Việt nam và Ý thuộc phân nhóm LA có độ mô học thấp, ở giai đoạn sớm của bệnh và chưa có di căn hạch nách. Không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PNPT và kích thước khối u ở nhóm ung thư vú Việt Nam. Ngược lại ở Ý, mối liên quan này là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Có sự khác biệt có ý nghĩa trong phân nhóm phân tử; mối liên quan giữa PNPT và các đặc điểm giải phẫu bệnh giữa ung thư vú Việt Nam và Ý. Hai phân nhóm phổ biến hơn ở Việt Nam là LB và HER2, trong khi đó ở Ý là LA và LB. Tỷ lệ phân nhóm HER2 ở Việt nam cao hơn rất nhiều so với Ý.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập, phân nhóm phân tử, Việt Nam, Ý.

Abstract

Study on molecular subtypes and correlation between molecular subtypes and histopathological features in invasive breast cancer

Nguyen Phuong Thao Tien^{1*}, Tran Anh Hung¹, Nguyen Van Mao¹, Dang Cong Thuan¹,
Le Van Tam², Vo Thi Hanh Thao¹, Nguyen Phan Quynh Anh¹,
Nguyen Pham Phuoc Toan¹, Vincenzo Marras³, Francesco Tanda³

(1) Dept. of Histology- Embryology, Pathology and Forensic,
University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Vietnam
(2) Dept. of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine,
University of Medicine and Pharmacy, Hue University, Vietnam
(3) Institute of Pathology, University of Sassari, Sassari, Italy

Background: To determine the molecular subtypes and correlation between molecular subtypes and histopathological features in breast cancer in Vietnam and Italy. **Material and method:** 88 patients with invasive breast carcinoma (BC) in both Hue Central Hospital and Hue University Hospital in Vietnam during 1 year from April 2016 to April 2017 as well as 235 patients from the same category of women in Sassari University Hospital, Italy during the year 2016 were collected. All patients were examined for immunohistochemistry (IHC) with four markers ER, PR, HER2, and Ki67. The immunofluorescence in situ hybridization (FISH) test was applied for cases with HER2 (2+)/ IHC. **Results:** Breast cancer in Vietnam had the highest Luminal B (LB) rate, at 37.5%, followed by HER2 enrich (22.7%) and triple-negative breast cancer accounting for 21.6%. Luminal

A (LA) accounted for the lowest proportion (18.2%). In contrast, breast cancer in Italy has the highest rate of Luminal A (54%), LB accounted for 34.5%, triple-negative occupied 10.6% and HER2 enrichment has a very low rate (0.9%). There was a statistically significant correlation between molecular subtypes and pathological features such as histologic grade, axillary lymph node, and stage of disease in both Vietnamese and Italian groups ($p < 0.005$). Most breast cancers in Vietnam and Italy belong to the Luminal A with low histologic grade, early-stage disease, and no metastasis. No statistically significant association was found between molecular subtypes and tumor size in the Vietnamese breast cancer group. By contrast, this association was statistically significant with $p < 0.05$ in Italy. **Conclusion:** There is a significant difference in the molecular subtypes and the correlation between molecular subtypes and histopathological features between Vietnamese and Italian breast cancers. The two more common subtypes in Vietnam are LB and HER2, while in Italy they are LA and LB. The rate of HER2 subtypes in Vietnam is much higher than in Italy.

Keywords: Invasive breast carcinoma, molecular subtype, Vietnam, Italy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở các nước phát triển và hầu hết các nước đang phát triển. Tỷ lệ mắc ung thư vú ở châu Á thấp hơn ở các nước phương Tây. Tuy nhiên, tỷ lệ này đã tăng lên trong những năm gần đây [1]. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây cho thấy có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng, dấu ấn sinh học và phân nhóm phân tử UTV giữa phụ nữ châu Á và phương Tây [2]. Năm 2020, tại Việt Nam, ung thư vú xảy ra với 21.555 ca mắc mới và 9.345 ca tử vong do ung thư ở phụ nữ. Tương tự, ung thư vú cũng là loại ung thư phổ biến nhất ở Ý, một quốc gia Nam Âu, với 55.133 trường hợp mắc mới và 12.633 trường hợp tử vong vào năm 2020. Mặc dù tỷ lệ mắc mới ở Việt Nam không cao nhưng tỷ lệ chết do UTV cao hơn đáng kể so với Italy [3].

Ung thư vú là một bệnh không đồng nhất về mặt lâm sàng. Trên thực tế nhiều bệnh nhân có các đặc điểm mô bệnh học hoặc các giai đoạn mô học giống nhau, nhưng biểu hiện lâm sàng, diễn tiến, đáp ứng với điều trị và tiên lượng bệnh có sự khác nhau rõ rệt. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng ung thư biểu mô tuyến vú bao gồm nhiều phân nhóm phân tử (PNPT). Các phân nhóm ung thư vú này có thể khác nhau về dịch tễ học, chủng tộc, địa lý, yếu tố nguy cơ, về sự tiến triển của bệnh và về phản ứng với điều trị [2],[4],[5]. Với mong muốn tìm hiểu các đặc điểm phân nhóm phân tử và mối liên quan với các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú của ở Việt Nam và Ý, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: xác định đặc điểm PNPT và khảo sát mối liên quan giữa PNPT và các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú ở Việt Nam và Ý.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân

được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vú đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 4/2016 đến tháng 4/2017 và các bệnh nhân được chẩn đoán UTBM tuyến vú đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Sassari, Ý từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2016.

- Cỡ mẫu $n=323$, gồm 88 mẫu của các bệnh nhân Việt Nam và 235 mẫu của các bệnh nhân Ý.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là UTBM tuyến vú xâm nhập.

- Có đầy đủ xét nghiệm hóa mô miễn dịch 4 dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67.

Tiêu chuẩn loại trừ:

UTBM tuyến vú tái phát hoặc đã điều trị (phẫu thuật, hóa trị, xạ trị) trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, các mẫu bệnh của nhóm Việt Nam được thực hiện lại các xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch (HMMD) cũng như lai tại chỗ huỳnh quang (FISH) để khẳng định các chẩn đoán tại Viện Giải phẫu bệnh của Bệnh viện Đại học Sassari, Ý. Các mẫu bệnh của Ý được thu thập từ hệ thống lưu trữ dữ liệu của Bệnh viện Đại học Sassari, Ý.

2.2.2. Các biến số nghiên cứu chính

- Các yếu tố tiên lượng:
 - + Kích thước u: ≤ 2 cm, 2 - 5 cm, ≥ 5 cm.
 - + Loại mô học: theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2003 [6].
 - + Độ mô học áp dụng phân độ theo Elston và Ellis áp dụng cho UTBM tuyến vú thể ống xâm nhập gồm độ I, độ II, độ III [7].
 - + Tình trạng di căn hạch nách: chưa di căn, có di căn.
 - + Giai đoạn bệnh sau phẫu thuật: theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2003 gồm giai đoạn I,

II, III, IV [6].

- Kết quả Hóa mô miễn dịch:

+ Nhuộm HMMD được thực hiện tự động trên máy Ventana Benchmark Ultra, dùng bộ kit phát hiện màu Ultra View DAB của hãng Roche.

+ ER, PR được đánh giá theo thang điểm Allred: âm tính, dương tính [8]

+ HER2: dựa vào đậm độ bắt màu của màng bào tương tế bào ung thư theo hướng dẫn của ASCO/CAP 2013, gồm các mức: Âm tính: 0 và 1 (+); Nghi ngờ: 2 (+) và Dương tính: 3 (+) [9].

+ Ki67: dương tính khi có bất kì nhân tế bào u bắt màu. Chỉ số Ki67 được chia thành 2 mức độ: thấp (< 14%) và cao ($\geq 14\%$) [4].

- Lại tại chỗ miễn dịch huỳnh quang (FISH) được thực hiện cho tất cả các trường hợp HER2 (2+), sử dụng bộ kit PathVysion HER2 DNA (Vysis Abbott Molecular Inc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Kết quả nhuộm FISH được đọc dưới kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang và đánh giá theo tiêu chuẩn ASCO/CAP 2013, gồm: âm tính (không khuếch đại gen) và dương tính (có khuếch đại gen) [9].

- HER2 dương tính được xác định bao gồm các trường hợp có HER2 (3+)/HMMD hoặc FISH dương tính

- Phân nhóm phân tử UTBM tuyến vú theo Saint Gallen 2011 [4]:

+ Lòng ống A: ER/PR+, HER2-, Ki-67 <14%

+ Lòng ống B: ER/PR+, HER2-, Ki-67 $\geq 14\%$ và ER/PR+, HER2+

+ HER2: ER-, PR-, HER2+

+ Bộ ba âm tính: ER-, PR-, HER2-

- Xử lý số liệu: số liệu thu thập được phân tích, xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0 và Chi-Square test để so sánh các đặc điểm giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử ung thư vú giữa Việt Nam và Ý.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm giải phẫu bệnh của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm giải phẫu bệnh của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm GPB	Việt Nam		Ý	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi				
< 50	29	32,9	45	19,1
≥ 50	59	67,1	190	80,9
Độ mô học				
I	5	5,7	32	13,6
II	38	43,2	133	56,6
III	39	44,3	34	14,5
Không khảo sát	6	6,8	36	15,3
Kích thước u				
≤ 2 cm	24	27,3	154	65,5
> 2 - ≤ 5 cm	48	54,6	71	30,2
>5 cm	16	18,2	6	2,6
Không khảo sát	0	0	4	1,7
Di căn hạch nách				
Không	38	43,2	135	57,4
Có	48	54,6	78	33,2
Không khảo sát	2	2,3	22	9,4
Giai đoạn bệnh				
I	13	14,8	102	43,4
II	47	53,4	57	24,2
III	26	29,5	6	2,6
IV	0	0	47	20
Không khảo sát	2	2,3	23	9,8

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân ung thư vú của Việt Nam gồm chủ yếu các khối u có kích thước từ > 2 - ≤ 5cm (54,6%), độ mô học III chiếm tỷ lệ cao nhất (44,3%), tỷ lệ di căn hạch nách là 54,6%. Các khối u ở giai đoạn sớm (I) chỉ chiếm 14,8%. Ngược lại, ở

nhóm ung thư vú của Ý, các khối u chủ yếu có kích thước ≤ 2 cm (65,5%), độ mô học II chiếm 56,6%, tỷ lệ di căn hạch chỉ chiếm 33,2% và các khối u ở giai đoạn sớm chiếm 43,4%.

3.2. Phân nhóm phân tử trong ung thư vú ở Việt nam và Ý

Bảng 2. So sánh sự phân bố phân nhóm phân tử ung thư vú ở Việt Nam và Ý

Phân nhóm phân tử	Việt Nam Số lượng (%)	Ý Số lượng (%)	P
Lòng ống A	16 (18,2)	127 (54,0)	< 0,001
Lòng ống B	33 (37,5)	81 (34,5)	
HER2	20 (22,7%)	2 (0,9)	
Bộ ba âm tính	19 (21,6%)	25 (10,6)	

Nhận xét: Ở nhóm ung thư vú Việt Nam, chiếm tỷ lệ cao nhất là phân nhóm lòng ống B (37,5%), tiếp theo là phân nhóm HER2 (22,7%), phân nhóm lòng ống A chỉ chiếm 18,2%. Ngược lại ở nhóm ung thư vú của Ý, phân nhóm lòng ống A chiếm chủ yếu (42,7%), tiếp theo là lòng ống B (36,8%). Tỷ lệ phân nhóm HER2 rất ít (0,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 3. Phân bố phân nhóm phân tử theo tuổi trong ung thư vú ở Việt Nam và Ý

PNPT	Tuổi	< 50		≥ 50	
		Việt Nam	Ý	Việt Nam	Ý
		Số lượng (%)	Số lượng (%)	Số lượng (%)	Số lượng (%)
	Lòng ống A	4 (13,9)	19 (42,2)	12 (20,3)	108 (56,8)
	Lòng ống B	11 (37,9)	21 (46,7)	22 (37,4)	60 (31,6)
	HER2	7 (24,1)	0 (0)	13 (22,0)	2 (1,1)
	Bộ ba âm tính	7 (24,1)	5 (11,1)	12 (20,3)	20 (10,5)
	Tổng	29 (100)	45 (100)	59 (100)	190 (100)

Nhận xét:

Ở độ tuổi < 50, phân nhóm lòng ống B chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm Việt Nam và Ý. Ở nhóm Việt Nam, phân nhóm HER2 và bộ ba âm tính đều chiếm 24,1%, trong khi ở nhóm ung thư vú của Ý, hai phân nhóm này chiếm tỷ lệ thấp hơn (0% và 11,1%). Ở độ tuổi ≥ 50, Phân nhóm lòng ống A và lòng ống B chiếm chủ yếu ở Ý (56,8% và 31,6%), trong khi đó phân nhóm lòng ống B và HER2 chiếm chủ yếu ở Việt Nam (37,4% và 22,0%).

3.3. Mối liên quan giữa phân nhóm phân tử và các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú

Bảng 4. Mối liên quan giữa phân nhóm phân tử ung thư vú với các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú ở Việt Nam

PNPT	Lòng ống A	Lòng ống B	HER2	Bộ ba âm tính	P
Đặc điểm	Số lượng (%)	Số lượng (%)	Số lượng (%)	Số lượng (%)	
Độ mô học					
I	6 (37,5)	2 (6,1)	0 (0)	1 (5,3)	< 0,001
II	10 (62,5)	19 (57,6)	4 (20)	7 (36,8)	
III	0 (0)	12 (36,4)	16 (80)	11 (57,9)	
Kích thước u					
≤ 2 cm	8 (50,0)	8 (24,2)	4 (20)	4 (21,1)	> 0,05
> 2- ≤ 5 cm	7 (43,8)	17 (51,6)	12 (60)	12 (63,1)	
> 5 cm	1 (6,2)	8 (24,2)	4 (20)	3 (15,8)	

Di căn hạch nách					
Không	10 (71,4)	12 (36,4)	9 (45)	7 (36,8)	<0,05
Có	4 (28,6)	21 (63,6)	11 (55)	12 (63,2)	
Giai đoạn bệnh					
I	7 (50,0)	3 (9,1)	1 (5)	2 (10,5)	0,01
II	6 (42,9)	19 (57,6)	12 (60)	10 (52,6)	
III	1 (7,1)	11 (33,3)	7 (35)	7 (36,8)	

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm phân tử ung thư vú Việt Nam và độ mô học, tình trạng di căn hạch nách và giai đoạn bệnh ($p < 0,05$). Độ mô học chủ yếu của phân nhóm lòng ống A và lòng ống B là độ II (72,7% và 55,3%). Trong khi đó, phân nhóm HER2 và bộ ba âm tính thì độ III chiếm chủ yếu (80% và 57,9%). Các khối u thuộc phân nhóm lòng ống A có tỷ lệ di căn hạch nách thấp hơn và chủ yếu ở giai đoạn I (71,4% và 50%). Phân nhóm bộ ba âm tính có tỷ lệ di căn hạch nách là 63,2%, tỷ lệ bệnh ở giai đoạn II là 36,8%. Tuy nhiên, không có mối liên qua có ý nghĩa giữa PNPT và kích thước khối u.

Bảng 5. Mối liên quan giữa phân nhóm phân tử ung thư vú với các đặc điểm giải phẫu bệnh trong ung thư vú ở Ý

PNPT	Lòng ống A	Lòng ống B	HER2	Bộ ba âm tính	P
Đặc điểm	Number (%)	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Độ mô học					
I	27 (26,7)	5 (6,8)	0 (0)	0 (0)	< 0,001
II	74 (73,3)	51 (69,9)	1 (50)	7 (30,4)	
III	0 (0)	17 (23,3)	1 (50)	16 (69,6)	
Kích thước u					
≤ 2 cm	100 (80,0)	43 (53,1)	0 (0)	11 (47,8)	< 0,001
> 2- ≤ 5 cm	24 (19,2)	34 (42)	2 (100)	11 (47,8)	
> 5 cm	1 (0,8)	4 (4,9)	0 (0)	1 (4,4)	
Di căn hạch nách					
Không	86 (77,5)	37 (47,4)	1 (50)	11 (50)	< 0,001
Có	25 (22,5)	41 (52,6)	1 (50)	11 (50)	
Giai đoạn bệnh					
I	72 (65,5)	24 (30,8)	0 (0)	6 (27,3)	0,001
II	25 (22,7)	20 (25,6)	2 (100)	10 (45,5)	
III	0 (0)	5 (6,4)	0 (0)	1 (4,5)	
IV	13 (11,8)	29 (37,2)	0 (0)	5 (22,7)	

Nhận xét: Bảng 5 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phân nhóm phân tử ung thư vú ở Ý và độ mô học, kích thước u, di căn hạch và giai đoạn bệnh ($p < 0,001$). Tỷ lệ độ mô học II (73,3%), kích thước khối u ≤ 2 cm (80,0%), di căn hạch nách thấp (25%) và ở giai đoạn sớm của bệnh (65,5%) cũng chiếm đa số trong phân nhóm lòng ống A. Độ mô học III chiếm tỷ lệ cao hơn trong nhóm HER2 và nhóm bộ ba âm tính với tỷ lệ 50% và 69,6%, theo thứ tự. Ngoài ra, ở phân nhóm HER2 và bộ ba âm tính, các khối u có kích thước > 2- ≤ 5 cm chiếm tỷ lệ cao hơn và chủ yếu là ở giai đoạn II của bệnh.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt đáng kể về các đặc điểm giải phẫu bệnh giữa ung thư vú ở Việt Nam và ở Ý (Bảng 1). Các khối u vú của các bệnh nhân Việt Nam có độ mô học chủ yếu là độ III (44,3%), trong khi đó phần lớn các bệnh nhân ung thư vú của Ý có độ mô học II. Trong khi hầu hết bệnh nhân Việt Nam có khối u có kích thước > 2 cm (72,2%), các bệnh nhân ở Ý có chủ yếu có khối u ≤ 2 cm (65,5%). Sự khác biệt về các đặc điểm giải phẫu bệnh giữa nhóm bệnh nhân Việt Nam và bệnh

nhân Ý có thể là do bệnh được phát hiện muộn, chỉ có 14,8% các ung thư vú Việt Nam ở giai đoạn I so với 43,4% của Ý. Nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân Việt Nam nhập viện muộn với khối u có kích thước lớn, đã phát triển trong một thời gian dài và đã di căn (54,6%). Ngoài ra, sự khác biệt về chủng tộc và môi trường sống cũng góp phần tạo nên các khác biệt này [10],[11]. Những phát hiện của chúng tôi từ nghiên cứu này cũng tương tự với những báo cáo khác ở Việt Nam và Ý [2],[12],[11],[14].

4.2. Phân nhóm phân tử

Sự phân bố các phân nhóm phân tử trong ung thư vú ở Việt nam và ở Ý có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 2). Loại phân nhóm chủ yếu ở Việt Nam là lòng ống B (37,5%), trong khi đó ở Ý chủ yếu là lòng ống A (54%). Phân nhóm HER2 ở ung thư vú Việt nam cao hơn nhiều so với nhóm ung thư vú của Ý (22,7% vs 0,9%).

Bảng 3 và bảng 4 cho thấy phân nhóm lòng ống B hay gặp nhất ở độ tuổi < 50 ở cả hai nhóm nghiên cứu; phân nhóm HER2 của Việt nam có tỷ lệ cao hơn (24,1% vs 0,0%) ở nhóm mẫu ung thư vú của Ý. Ở độ tuổi ≥ 50 , phân nhóm chiếm chủ yếu ở Việt Nam là Lòng ống B (37,4%), trong khi đó ở nhóm Ý là lòng ống A (56,8%). Tuy nhiên, các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Tagliabue G. (2021) về phân nhóm phân tử trong ung thư vú của Ý với lòng ống A chiếm 66,2% [13]. Nghiên cứu của Vũ Hồng Thăng trên các bệnh nhân ung thư vú ở Việt Nam và Thụy Điển cũng cho thấy tỷ lệ lòng ống A ở quốc gia châu Âu này cao ở Việt Nam, ngược lại ở Việt nam, tỷ lệ phân nhóm lòng ống B và HER2 cao hơn nhiều [15]. Những khác biệt về phân bố các phân nhóm phân tử UTV giữa 2 quốc gia Việt Nam và Ý có thể là do UTV là một loại bệnh không đồng nhất [16]. Ngoài ra, sự khác nhau đặc tính sinh học của khối u, chủng tộc, môi trường sống, vị trí địa lý cũng tạo nên sự phân bố phân nhóm phân tử khác nhau giữa các quốc gia [10],[11]. Thêm vào đó, việc phát hiện và chẩn đoán muộn, khi khối u đã tiến triển trong một thời gian dài cũng làm cho tỷ lệ Ki67 dương tính tăng cao hơn, do đó tỷ lệ lòng ống B ở Việt Nam cũng tăng cao hơn.

4.3. Mối liên quan giữa phân nhóm phân tử và các đặc điểm giải phẫu bệnh

Bảng 5 và 6 cho thấy phân nhóm phân tử có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với độ mô học, tình trạng di căn hạch nách và giai đoạn bệnh ở cả 2 nhóm mẫu nghiên cứu Việt Nam và Ý. Phân nhóm lòng ống A và lòng ống B chủ yếu có độ mô học II, trong khi đó trong phân nhóm HER2 và bộ ba âm

tính, độ mô học chủ yếu là III. Các phân nhóm HER2 và bộ ba âm tính thường có độ ác tính cao hơn, thường biểu hiện ở một mức độ Ki67 cao, do đó sẽ có độ mô học cao [17]. Độ mô học là một yếu tố tiên lượng kinh điển trong ung thư vú, độ mô học cao phản ánh sự phân chia tế bào nhanh, tăng khả năng hoại tử và di căn. Theo sự khác biệt của tỷ lệ độ mô học trong các phân nhóm phân tử ta có thể nhận xét phân nhóm Lòng ống A nhìn chung có tiên lượng tốt, phân nhóm HER2 và bộ ba âm tính có tiên lượng xấu. Phần lớn các ung thư Lòng ống A có kích thước nhỏ (< 2 cm), ít di căn và ở giai đoạn sớm. Ngược lại phần lớn các khối u HER2 dương tính và bộ ba âm tính có độ mô học cao, kích thước lớn > 2 - 5 cm, tỷ lệ di căn hạch cao và thường ở giai đoạn muộn [13],[17]. Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư vú, nhìn chung giai đoạn càng sớm thì khả năng và hiệu quả điều trị càng cao, phân nhóm phân tử lòng ống A có tiên lượng tốt hơn, trong khi phân nhóm HER2, bộ ba âm tính có tiên lượng xấu hơn vì tỷ lệ thuộc giai đoạn III, IV cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đây về PNPT của Ý và của Việt nam [12],[13],[17],[18],[19]. Ngoài ra, chúng tôi tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PNPT và kích thước khối u ở nhóm mẫu ung thư vú của Ý. Tuy nhiên, ở nhóm bệnh nhân Việt Nam chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa PNPT ung thư vú với kích thước khối u (Bảng 4 và bảng 5). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của các nghiên cứu trước đây của Đặng Công Thuận (2018) và Nguyễn Văn Chủ (2016) [17],[18] có thể do cỡ mẫu nhỏ nên chưa mang tính đại diện.

Đây là nghiên cứu đầu tiên chỉ ra những sự khác biệt về phân nhóm phân tử ung thư vú giữa Việt Nam và Ý cũng như mối liên quan giữa phân nhóm phân tử với các đặc điểm giải phẫu bệnh. Phân nhóm phân tử có đặc điểm và tiên lượng xấu chiếm tỷ lệ cao trong ung thư vú ở Việt Nam, trong khi đó, ở Ý chủ yếu là những phân nhóm có tiên lượng tốt. Sự khác nhau về vị trí địa lý và chủng tộc là những yếu tố quan trọng đưa đến sự khác biệt trong phân nhóm phân tử ung thư vú giữa hai quốc gia.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 323 mẫu ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập, trong đó 88 mẫu của các bệnh nhân được phẫu thuật tại Bệnh viện Trung ương Huế và Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, Việt Nam từ tháng 4/2016 đến tháng 4/2017 và 235 mẫu của bệnh nhân được phẫu thuật tại Bệnh viện Đại học Sassari, Ý từ 1/2016 đến 12/2016 chúng tôi rút ra

một số kết luận sau:

- Có sự khác biệt có ý nghĩa trong phân nhóm phân tử ung thư vú giữa Việt Nam và Ý. Hai phân nhóm phổ biến hơn ở Việt Nam là Lòng ống B và HER2, trong khi đó ở Ý là lòng ống A và lòng ống B. Tỷ lệ phân nhóm HER2 ở Việt nam cao hơn rất nhiều so với Ý.

- Có mối liên quan có ý nghĩa giữa phân nhóm phân tử và các đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư vú Việt Nam cũng như Ý.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài khoa học công nghệ cấp Đại học Huế (DHH 2020-04-123).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Feng F, Wei Y, Zheng K, Li Y, Zhang L, Wang T, et al. Comparison of epidemiological features, clinicopathological features, and treatments between premenopausal and postmenopausal female breast cancer patients in western China: a retrospective multicenter study of 15,389 female patients. *Cancer Medicine*. 2018;7(6):2753-63.
2. Pathmanathan N, Geng Js, Li W, Nie X, Veloso J, Hill J, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 status of breast cancer patients in Asia: results from a large, multicountry study. *J Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2016;12(4):369-79.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *J CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*. 2011;22(8):1736-47.
5. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006;295(21):2492-502.
6. Tavassoli FA. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours*. 2003.
7. Elston C, Ellis I. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 2002;41(3A):154-61.
8. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allison LM, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(7):48-72.
9. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Archives of Pathology Laboratory Medicine*. 2014;138(2):241-56.
10. Fancellu A, Zhao XY, Cottu P, Sanna V, Li YP, Zhu Q, et al. Comparing Clinicopathologic Features and Surgical Treatment of Premenopausal Breast Cancer across Italy and China: Report from a Medical Exchange Program. *J Breast Care*. 2020;15(5):511-8.
11. Nguyen SM, Nguyen QT, Nguyen LM, Pham AT, Luu HN, Tran HT, et al. Delay in the diagnosis and treatment of breast cancer in Vietnam. *J Cancer medicine*. 2021;10(21):7683-91.
12. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, et al. Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups. *Journal of cancer research clinical oncology*. 2013;139(4):617-23.
13. Tagliabue G, Fabiano S, Contiero P, Barigilletti G, Castelli M, Mazzoleni G, et al. Molecular subtypes, metastatic pattern and patient age in breast cancer: An analysis of italian network of cancer registries (airtum) data. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5873.
14. Mangone L, Bisceglia I, Michiara M, Musolino A, Mazzoleni G, Caldarella A, et al. Breast Cancer in Italy: Stage and Region Distribution. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2022;14:125.
15. Thang VH, Skoog L, Duc NB, Van TT, Tani E. Cell proliferation measured by Ki67 staining and correlation to clinicopathological parameters in operable breast carcinomas from Vietnamese and Swedish patients. *Journal of Analytical Oncology*. 2015;4(2):58-68.
16. Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *J Frontiers in medicine*. 2017;4:227.
17. Thuận ĐC, Bảo Song NT. Nghiên cứu phân nhóm phân tử và mối liên quan với các yếu tố tiên lượng kinh điển. *Tạp chí Y Dược học, Đại học Y Dược Huế*. 2018; 8(4), 13-22.
18. Chủ NV, Roanh LĐ, Tờ TV. Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. *Tạp chí Y Dược học, Đại học Y Dược Huế*. 2016; 6,119-125.
19. Thuận ĐC, Bảo Song NT. Nghiên cứu phân nhóm phân tử và mối liên quan với độ mô học và giai đoạn bệnh trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập. *Y học Việt Nam*. 2018; 8,57-61.