

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU CẤP BỘ

**NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG HOÁ MÔ MIỄN DỊCH
ĐỂ XÁC ĐỊNH CÁC DẤU CHỨNG SINH HỌC
CÓ GIÁ TRỊ TRONG TIỀN LƯỢNG VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ
(ER, PR, HER-2/NEU, Ki-67, P53, PCNA)**

CHỦ NHIỆM ĐỀ TÀI:

PGS.TS. NGUYỄN SÀO TRUNG

CỘNG TÁC NGHIÊN CỨU:

PGS.TS. HỨA THỊ NGỌC HÀ

BS. LÊ QUỐC SỬ

ThS. ĐOÀN THỊ PHƯƠNG THẢO

ThS. ÂU NGUYỆT DIỆU

Thành phố Hồ Chí Minh – 2004

5079 =
112105

MỤC LỤC

Bảng đối chiếu thuật ngữ Việt - Anh

Bảng chữ viết tắt

Danh mục bảng

Danh mục hình

1. ĐẶT VẤN ĐỀ	1
2. TỔNG QUAN	4
2.1 Yếu tố tiên lượng và dự đoán điều trị ung thư vú	4
2.2 Các dấu chứng sinh học dùng trong tiên lượng và dự đoán điều trị ung thư vú.....	5
3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	15
3.1 Đối tượng nghiên cứu:.....	15
3.2 Phương pháp nghiên cứu:.....	15
3.3 Nội dung nghiên cứu	16
3.4 Kỹ thuật hoá-mô-miễn dịch được thực hiện.....	17
4. KẾT QUẢ	20
4.1 Đặc điểm lâm sàng.....	20
4.2 Đặc điểm vi thể	21
4.3 Đặc điểm của dấu chứng sinh học ER.....	24
4.4 Đặc điểm của PR.....	29
4.5 Đặc điểm của HER-2/Neu	32
4.6 Đặc điểm của p53.....	37
4.7 Đặc điểm của Ki-67	42
4.8 Đặc điểm của PCNA.....	45
5. BÀN LUẬN	50
5.1 Đặc điểm của ER, PR.....	50
5.2 Đặc điểm biểu hiện của thụ thể HER-2/Neu	54
5.3 Đặc điểm của protein 53	59
5.4 Đặc điểm của Ki-67	63
5.5 Đặc điểm của PCNA.....	65
5.6 Mối tương quan đa biến	66
6. KẾT LUẬN	67
6.1 Về đặc điểm biểu hiện của 6 dấu chứng sinh học	67
6.2 Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và tiên lượng kinh điển với sự biểu hiện của 6 dấu chứng sinh học	67
6.3 Hệ số tương quan và khả năng áp dụng các dấu chứng sinh học trong tiên lượng bệnh và dự đoán đáp ứng với hóa trị sau phẫu thuật:.....	69
7. ĐỀ NGHỊ:	71
8. CÁC TÁC ĐỘNG CỦA KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	72
9. TÀI LIỆU THAM KHẢO	73
10. PHỤ LỤC	81

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ VIỆT- ANH

TIẾNG VIỆT	TIẾNG ANH
Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ	Ductal carcinoma in situ
Dấu chứng sinh học	Biologic marker
Di căn	Metastasis
Điều trị dự phòng	Preventive treatment
Độ mô học	Histologic grade
Gen đè nén u	Tumor suppressor gene
Gen sinh u	Oncogene
Hạch	Node
Hoá trị tân hỗ trợ	Neo-adjuvant chemotherapy
Kháng nguyên nhân tế bào đang tăng sinh	Proliferating Cell Nuclear Antigen
Kháng thể đa dòng	Polyclonal antibody
Kháng thể đơn dòng	Monoclonal antibody
Không đặc hiệu (dạng mô học)	Not otherwised specific
Kiểm chứng âm	Negative control
Kiểm chứng dương	Positive control
Kỹ thuật lai tại chỗ gắn huỳnh quang	Fluorescent in situ hybridisation
Liệu pháp nhắm trúng đích	Targeted therapy
Phục hồi kháng nguyên	Antigen retrieval
Sự biểu hiện quá mức	Overexpression
Sự khuếch đại gen	Gene amplification
Tái phát tại chỗ -tại vùng	Loco-regional recurrence
Tế bào chết theo chương trình	Apoptosis
Thang điểm đánh giá	Scoring system
Thụ thể estrogen	Estrogen receptor
Thụ thể nội bào	Intracellular receptor
Thụ thể progesteron	Progesteron receptor
Thụ thể yếu tố phát triển thượng bì	Epidermal growth factor receptor
Thuốc độc tế bào	Cytotoxic drug
U	Tumor
Yếu tố nguy cơ	Risk factor
Yếu tố tiên lượng (bệnh)	Prognostic factor
Yếu tố tiên đoán (đáp ứng điều trị)	Predictive factor

BẢNG CÁC CHỮ VIẾT TẮT

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH
ER	Estrogen receptor
EGF	Epidermal Growth Factor
FAC	Fluorouracil- adriamycine- cyclophosphamide
FMC	Fluorouracil- methotrexate- cyclophosphamide
HE	Hematoxylin-Eosin
HER-2/Neu	Human epidermal (Growth Factor) receptor-2/ Neuregulin
mRNA	Message ribonucleotide acids
NOS	Not otherwised specific
PR	Progesteron receptor
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen
SEER	Survey, epidemiology, end results
TBS	Tris buffered saline
TNM	Tumor, node, metastasis

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 4.1: Phân bố nhóm tuổi	20
Bảng 4.2: Phân bố giai đoạn lâm sàng	21
Bảng 4.3: Phân loại mô học	21
Bảng 4.4: Độ mô học	22
Bảng 4.5: Tương quan giữa nhóm tuổi và độ mô học	23
Bảng 4.6: Tình trạng di căn hạch	24
Bảng 4.7: Biểu hiện của ER	24
Bảng 4.8: Tương quan giữa nhóm tuổi và mức độ biểu hiện của ER	25
Bảng 4.9: Tương quan giữa loại mô học và mức độ biểu hiện của ER	26
Bảng 4.10: Tương quan giữa độ mô học và mức độ biểu hiện của ER	27
Bảng 4.11: Tương quan giữa tình trạng hạch và mức độ biểu hiện ER	27
Bảng 4.12: Liên quan giữa ER và PR	29
Bảng 4.13: Biểu hiện của PR	30
Bảng 4.14: Tương quan nhóm tuổi và mức độ biểu hiện của PR	30
Bảng 4.15: Tương quan loại mô học và mức độ biểu hiện của PR	31
Bảng 4.16: Tương quan độ mô học và mức độ biểu hiện của PR	31
Bảng 4.17: Tương quan tình trạng hạch và mức độ biểu hiện PR	32
Bảng 4.18: Biểu hiện của HER-2/Neu	32
Bảng 4.19: Tương quan nhóm tuổi và mức độ biểu hiện HER-2/Neu	33
Bảng 4.20: Tương quan loại mô học & biểu hiện HER-2/Neu	34
Bảng 4.21: Tương quan-độ mô học và mức độ biểu hiện HER-2/Neu	34
Bảng 4.22: Tương quan giữa tình trạng hạch và mức độ HER-2/Neu	35
Bảng 4.23: Tương quan giữa mức độ biểu hiện HER-2/Neu và ER, PR	36
Bảng 4.24: Biểu hiện của p53	37
Bảng 4.25: Tương quan nhóm tuổi và mức độ biểu hiện của p53	38
Bảng 4.26: Tương quan giữa loại mô học và mức độ biểu hiện của p53	38
Bảng 4.27: Tương quan giữa độ mô học và mức độ biểu hiện của p53	40
Bảng 4.28: liên quan giữa p53 và hạch di căn vi thể	40
Bảng 4.29 : Liên quan giữa p53 với ER và PR	41
Bảng 4.30: Biểu hiện của Ki-67	42
Bảng 4.31: Tương quan giữa nhóm tuổi và mức độ biểu hiện của Ki-67	42
Bảng 4.32: Tương quan giữa loại mô học và mức độ biểu hiện của Ki-67	43

Bảng 4.33: Tương quan giữa độ mô học và mức độ biểu hiện của Ki-67	43
Bảng 4.34: Tương quan giữa tình trạng hạch và mức độ biểu hiện Ki-67	44
Bảng 4.35: Biểu hiện của PCNA	45
Bảng 4.36: Tương quan giữa nhóm tuổi và mức độ biểu hiện của PCNA.....	45
Bảng 4.37: Tương quan giữa loại mô học và mức độ biểu hiện PCNA.....	46
Bảng 4.38: Tương quan giữa độ mô học và mức độ biểu hiện PCNA.....	46
Bảng 4.39: Tương quan giữa tình trạng hạch và mức độ biểu hiện PCNA.....	48
Bảng 4.40: Tương quan đa biến	49
Bảng 5.1: So sánh tỉ lệ ER (+) và PR (+) với các nghiên cứu khác	51
Bảng 5.2: So sánh kết quả nghiên cứu về HER-2/Neu.....	55
Bảng 5.3 : So sánh tỉ lệ p53(+) trong ung thư vú với các tác giả khác.....	60

DANH MỤC CÁC HÌNH

NỘI DUNG		Trang
Hình 4.1	Carcinôm ống tuyến vú dạng NOS	22
Hình 4.2	Carcinôm tiểu thùy	22
Hình 4.3	Carcinôm ống tuyến vú dạng NOS , độ 3	22
Hình 4.4	Carcinôm ống tuyến vú dạng NOS , độ 2	23
Hình 4.5	ER (+) (2+1= 3 điểm)	28
Hình 4.6	ER (++) (2+3= 5 điểm)	28
Hình 4.7	ER (+++) (5+3= 8 điểm)	28
Hình 4.8	PR (+) (2+1= 3 điểm)	28
Hình 4.9	PR (++) (3+2= 5 điểm)	28
Hình 4.10	PR (+++) (5+3= 8 điểm)	28
Hình 4.11	HER-2/Neu (+)	39
Hình 4.12	HER-2/Neu (++)	39
Hình 4.13	HER-2/Neu (+++)	39
Hình 4.14	p53 (+)	39
Hình 4.15	p53 (++)	39
Hình 4.16	p53 (+++)	39
Hình 4.17	Ki-67 (-)	47
Hình 4.18	Ki-67 (+)	47
Hình 4.19	PCNA (-)	47
Hình 4.20	PCNA (+)	47

MỞ ĐẦU

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Carcinôm của tuyến vú có vai trò đặc biệt quan trọng: chiếm > 95% - 99% các loại ung thư vú, do đó khi nói ung thư vú tức nói đến carcinôm của tuyến vú. Đây là loại ung thư gây tử vong nhiều nhất trong các ung thư ở phụ nữ.

Tính chung trên toàn thế giới, carcinôm tuyến vú chiếm tỉ lệ khoảng 18%, cao nhất trong số các loại ung thư ở phụ nữ. Tần suất khác nhau theo vùng địa lý từ 24,3/100.000 ở Nhật bản đến 90,7/100.000 tại Mỹ. Hằng năm, xuất độ ung thư vú trên toàn thế giới tăng trung bình khoảng 1,5%. Tại các nước phát triển, ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất cho phụ nữ dưới 50 tuổi. Các quốc gia trong khu vực Châu Á như Ấn độ, Malaysia, Indonesia, Thái lan, Sri Lanka,..., ung thư vú có tần suất cao thứ hai sau ung thư cổ tử cung. Ở Việt Nam, trong số 10 vị trí ung thư thường gặp nhất ở nữ giới, ung thư vú là ung thư có xuất độ cao nhất 20,3/100.000 theo ghi nhận của Bệnh viện K Hà nội năm 1998 và đứng hàng thứ hai với tỉ lệ là 16,0/100.000, sau ung thư cổ tử cung, theo ghi nhận của Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh năm 1998. Ngược lại, ung thư vú ở đàn ông rất hiếm gặp, với tỉ lệ nữ/nam là 200/1^[41, 43,44, 47].

Ung thư vú là loại ung thư được tập trung khảo sát về mọi mặt liên quan đến nguyên nhân, yếu tố thuận lợi, phương pháp chẩn đoán, tiên lượng và điều trị. Những kết quả thu được nhờ chẩn đoán sớm và điều trị vẫn không làm giảm xuất độ bệnh.

Có nhiều phương pháp điều trị ung thư vú: phẫu trị, xạ trị, hoá trị và liệu pháp nội tiết tố. Để điều trị ung thư vú, tùy theo giai đoạn bệnh,

người ta thường phối hợp các phương pháp trên. Riêng liệu pháp nội tiết tố chỉ được dùng sau khi đã xác định sự biểu hiện của thụ thể estrogen và thụ thể progesteron.

Việc đánh giá tiên lượng và điều trị bệnh ung thư vú, trước đây thường dựa vào những yếu tố kinh điển như: Kích thước u, tình trạng hạch nách, tình trạng di căn xa, loại mô học, độ mô học, đặc điểm nhân.

Nhiều công trình nghiên cứu cho thấy sự hiện diện của các dấu chứng sinh học sau đây trong tế bào ung thư vú có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh: thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesteron (PR), HER-2/Neu, p53, Ki-67 và PCNA.

Có nhiều phương pháp định tính hoặc và định lượng các dấu chứng sinh học kể trên trong tế bào u. Trong đó, phương pháp hoá- mô- miễn dịch có nhiều ưu điểm hơn vì vừa khảo sát được mô bệnh học vừa đánh giá được vị trí và hoạt tính của các dấu chứng này ở mức độ tế bào và dưới tế bào.

Cho đến nay, tại Thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh phía Nam, để chọn lựa phương thức điều trị sau phẫu thuật và tiên lượng bệnh, các bác sĩ lâm sàng thường chỉ dựa vào các yếu tố kinh điển sau đây: Tuổi, kích thước u, tình trạng hạch nách, loại mô học, độ mô học của u^[45,69]. Riêng Bệnh viện K-Hà nội đang bổ sung thêm đánh giá tình trạng thụ thể estrogen, progesteron và HER-2/Neu nhưng chưa nhiều. Sự biểu hiện của thụ thể estrogen và progesteron chưa được sử dụng thường quy để tiên lượng và dự đoán điều trị bệnh nhân ung thư vú. Các dấu chứng sinh học khác như HER-2/Neu, p53, PCNA và Ki-67 vẫn chưa được nghiên cứu ở Thành phố Hồ Chí Minh.