

PGS. TS. LÊ ĐÌNH ROANH  
TS. ĐẶNG TIẾN HOẠT

# BỆNH HỌC UNG THƯ VÚ



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

**PGS.TS. LÊ ĐÌNH ROANH**

**TS. ĐẶNG TIẾN HOẠT**

# **BỆNH HỌC UNG THƯ VÚ**

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2004**

**THAM GIA BIÊN SOẠN:**

**PGS. TS. LÊ ĐÌNH ROANH**

Bộ môn giải phẫu bệnh

Trường Đại học Y Hà Nội

**TS. ĐẶNG TIẾN HOẠT**

Bộ môn giải phẫu bệnh và ung bướu

Trường Đại học Y Thái Nguyên

## LỜI NÓI ĐẦU

Ung thư vú là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Tại Việt Nam theo ghi nhận ung thư ở Hà Nội năm 1998, tỷ lệ mắc ung thư vú chuẩn theo tuổi là 20,3/100.000 dân, đứng đầu trong các ung thư ở phụ nữ. Tại thành phố Hồ Chí Minh tỷ lệ này là 17,1/100.000 dân, đứng hàng thứ hai sau ung thư cổ tử cung. Tỷ lệ mắc ung thư vú đang tăng không chỉ ở Việt Nam mà ở hầu hết các nước trên thế giới. Vì vậy ung thư vú chiếm vị trí rất quan trọng trong việc chăm sóc sức khỏe cộng đồng.

Ở nhiều nước, chương trình sàng lọc ung thư vú đã được thực hiện. Sự kết hợp giữa khám lâm sàng, chụp X quang vú và tế bào học chọc hút bằng kim nhỏ đã thực sự giúp nâng cao hiệu quả của công tác chẩn đoán và điều trị bệnh.

Nhiều công trình nghiên cứu đã đề cập đến các khía cạnh khác nhau của ung thư biểu mô tuyến vú, đặc biệt trong vài thập kỷ qua, rất nhiều tác giả đã tập trung nghiên cứu về tình trạng thụ thể nội tiết nhằm mục đích lựa chọn biện pháp điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh.

Ở trong nước đã có nhiều công trình nghiên cứu về ung thư biểu mô tuyến vú. Các nghiên cứu trên chủ yếu đề cập đến các khía cạnh dịch tế học, lâm sàng hoặc giải phẫu bệnh của bệnh. Việc đánh giá tình trạng thụ thể nội tiết estrogen progesteron và Her-2/neu (c-erbB-2) trên các mô ung thư vú được chuyển đúc trong paraffin cũng đã được chúng tôi nghiên cứu và công bố trên một số tạp chí trong và ngoài nước. Trong cuốn sách này chúng tôi trình bày một số khía cạnh về bệnh học hiện đại của ung thư vú với mong muốn được cung cấp cho độc giả một số kiến thức cơ bản và cập nhật về ung thư vú. Cuốn sách phục vụ

cho việc đào tạo trong và sau đại học, đồng thời cũng là tài liệu tham khảo hữu ích cho các bác sĩ quan tâm đến việc nghiên cứu ung thư vú. Rất mong nhận được sự đóng góp ý kiến phê bình của độc giả.

Tôi xin chân thành cảm ơn Nhà Xuất bản Y học đã tận tình giúp đỡ tôi trong việc xuất bản cuốn sách này.

*Hà Nội, tháng 12 năm 2003*

**PGS.TS. Lê Đình Roanh**

**Phó trưởng Bộ môn GPB**

# MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
<i>Cơ sở di truyền của ung thư vú</i>	7
<i>Sinh học phân tử và tế bào của ung thư vú</i>	28
<i>Sinh học của thụ thể hormon trong các mô vú bình thường và ung thư</i>	50
<i>Dịch tế học và những yếu tố nguy cơ của ung thư vú</i>	71
<i>Phân loại mô bệnh học</i>	85
<i>Ung thư biểu mô tại chỗ</i>	96
<i>Ung thư biểu mô xâm nhập</i>	116
<i>Phân độ mô học ung thư biểu mô tuyến vú</i>	154
<i>Hoá mô miễn dịch</i>	166
<i>Chẩn đoán ung thư vú</i>	181
<i>Xác định giai đoạn của ung thư vú</i>	193
<i>Tiên lượng bệnh</i>	212
<i>Phụ bản</i>	239

# CƠ SỞ DI TRUYỀN CỦA UNG THƯ VÚ

## Nguyên nhân ung thư vú

Nguyên nhân của ung thư vú không thể được cắt nghĩa bởi một yếu tố bệnh căn đơn độc. Hơn nữa, tạo ung thư vú có thể coi là hậu quả của sự tích lũy các tổn thương qua nhiều năm với các tế bào trong một vú. Nói một cách ngắn gọn, có hai loại chấn thương phân tử gây nên ung thư vú: đột biến của ADN và kích thích tăng sinh tế bào. Các đột biến xảy ra trong các gen quan trọng chịu trách nhiệm điều hoà phát triển, chết, biệt hoá và phiên mã nhiễm sắc thể của tế bào. Các đột biến có thể hoạt hoá hoặc làm mất hoạt hoá các gen bị ảnh hưởng. Mặt khác, tăng sinh làm tăng hiệu quả tạo thành u của các tế bào bằng cách khởi động sự bành trướng của một quần thể tế bào. Kích thích tăng sinh hoạt động theo hai cơ chế. Các tác nhân sinh phân bào tác động trực tiếp đến sự phân chia và tăng sinh trong khi các tác nhân độc gây tăng sinh trên các tế bào sống để tạo lại quần thể tế bào trong một mô bị tổn thương.

## Mô hình di truyền của sự phát triển ung thư vú

Mô hình di truyền của sự phát triển ung thư vú dựa trên lý thuyết là sự chuyển dạng của một tế bào vú bình thường thành một u vú phụ thuộc vào những biến đổi gen tìm thấy trong tế bào bình thường. Những biến đổi di truyền này gây nên bởi các yếu tố nội sinh hay ngoại sinh. Theo lý thuyết này, tất cả các ung thư vú có cơ sở di truyền cho bệnh sinh của chúng. Vì vậy tất cả các tổn hại tế bào có thể dẫn đến ung thư vú bao gồm đột biến, kích thích tăng sinh, cảm ứng chết tế bào và sau đó dẫn đến những biến đổi gen kiểm soát sự phát triển tế bào. Trong khi kích thích tăng sinh không gây hậu quả đột biến của các gen

kiểm soát sự phát triển tế bào, nó tạo môi trường cho các tế bào đột biến tăng sinh, thu được các đột biến phụ thêm và phát triển nhanh hơn các tế bào lân cận bình thường.

### **Các tác nhân dẫn đến những thay đổi di truyền trong ung thư vú**

Vấn đề này chưa được biết rõ. Một mô hình giản đơn chia các nguyên nhân tiềm năng mạnh của ung thư vú thành các nguyên nhân nội và ngoại sinh. Các nguyên nhân ngoại sinh được xác định là phát sinh từ bên ngoài cơ thể, thuộc nhiều loại tiếp xúc với môi trường. Tuy nhiên việc xác định các tác nhân môi trường đặc hiệu kết hợp với ung thư vú còn chậm. Hơn nữa các tác nhân bên ngoài vừa được xác định chỉ kết hợp với một tỷ lệ nhỏ các ung thư vú. Những tác nhân này bao gồm tiếp xúc với phóng xạ trong thời kỳ thơ ấu (tiếp xúc với liều cao trong quá trình điều trị bệnh Hodgkin và bom nguyên tử ở Nhật Bản) và hút thuốc lá (ở những phụ nữ có khả năng acetyl hoá chậm các tác nhân sinh ung thư của khói thuốc lá).

Các tác nhân môi trường được xác định cũng ảnh hưởng tới tỷ lệ ung thư vú. Tỷ lệ ung thư vú thay đổi lớn qua các vùng của thế giới. Nói chung tỷ lệ ung thư vú tăng kết hợp với nếp sinh hoạt ở châu Âu. Các gia đình di cư từ các nước có tỷ lệ ung thư vú thấp tới Mỹ có tăng tỷ lệ ung thư vú trong một số thế hệ.

Các tác nhân nội sinh của ung thư vú được xác định là những tác nhân gây ung thư phát sinh từ bên trong cơ thể bao gồm nhiều quá trình ngoài và trong tế bào. Tác nhân ngoài tế bào chính kết hợp với ung thư vú là estrogen. Sự kéo dài tiếp xúc với estrogen qua diễn biến đời sống của người phụ nữ là quan trọng.

Hành kinh sớm, mãn kinh muộn và không sinh đẻ kết hợp với nguy cơ ung thư vú tăng. Đó là do đáp ứng tăng sinh của các tế bào biểu mô vú với estrogen qua thụ thể estrogen. Các nguyên nhân nội sinh khác cũng tồn tại. Chúng bao gồm những sai sót trong tổng hợp ADN xảy ra trong mỗi lần phân chia tế



bào. Một cách ngẫu nhiên, một đột biến xảy ra ở một gen quan trọng cho phép một u bắt đầu phát triển. Vì vậy các tác nhân đã biết kết hợp với nguy cơ tăng của ung thư vú gây nên đột biến hoặc tăng sinh của các tế bào.

Có lẽ nguyên nhân nội sinh cơ bản nhất là sự có được do di truyền một gen đột biến làm tăng nguy cơ của cá thể mắc ung thư vú. Trong trường hợp này mỗi tế bào trong cơ thể có biến đổi di truyền giống nhau làm tăng nguy cơ của cá thể mắc ung thư vú suốt quá trình sống. Tuy nhiên đáng chú ý là tiền tố di truyền không phải là quyết định, khoảng 20% những người mang gen đột biến không bao giờ mắc ung thư vú. Tuy nhiên sự phát triển ung thư vú ở những cá thể có tiền tố phát sinh bệnh cũng đòi hỏi những tác động của môi trường.

## **Gen u**

Từ gen u tiếng anh (oncogene) có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp: onkos nghĩa là khối và genos nghĩa là sinh ra. Một gen u có ý nghĩa đặc hiệu hơn. Các gen u là một nhóm các gen gây phát triển u khi bị hoạt hoá. Các gen này là các gen trội vì chúng gây kích thích sự lớn lên của các u.

Các gen u lần đầu tiên được tìm thấy trong các retrovirus. Ví dụ đầu tiên của một retrovirus được phát hiện bởi Peyton Rous cách đây khoảng một thế kỷ. Các virus này có khả năng gây các u ở gà và được gọi là sarcom Rous (Rous sarcoma virus - RSV). Khoảng hơn 20 năm trước đây, gen *src* là một gen trong RSV có khả năng sinh u là một thể hoạt động của gen bình thường được tìm thấy ở gà. Đương nhiên virus tiếp nhận gen *src* của tế bào, biến đổi nó để gây u.

## **Các gen u được hoạt hoá ở người**

Ở người hiếm khi gen u bị hoạt hoá bởi virus. Thay vào đó sự hoạt hoá bị kích thích một cách điển hình bởi đột biến gen theo một trong ba cơ chế chính.

Cơ chế đầu tiên của sự hoạt hoá được xác định trong nhóm *ras* của các gen u, các gen này bị đột biến trong nhiều u ở người. Một biến đổi của một acid amin hoạt hoá sản phẩm của protein *ras* tiếp tục truyền tín hiệu cho tế bào phân chia. Gen *K-ras* bị đột biến trong một nửa số ung thư đại tràng.

Cơ chế thứ hai của hoạt hoá gen u xảy ra qua sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể lần đầu tiên được phát hiện trong bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính. Kết quả cuối cùng của sự chuyển đoạn là sự bộc lộ quá mức của một protein hoặc kích thích sự phân chia tế bào hoặc ngăn cản sự chết của tế bào. Trong trường hợp bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính, sự chuyển đoạn của các nhiễm sắc thể 9 và 22 dẫn tới sự bộc lộ quá mức của protein hoà hợp *bcr-abl*, đó là một tyrosine kinase hoạt động truyền tín hiệu cho tế bào tăng sinh. Một ví dụ quan trọng khác là sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể 14 và 18 tìm thấy trong u lympho nang. Sự chuyển đoạn này dẫn tới sự bộc lộ quá mức gen u *bcl-2*, nó có chức năng ngăn cản sự chết của tế bào. Nói chung, bằng sự thay thế một yếu tố kích thích phiên mã gen mạnh gần một gen u, các chuyển đoạn dẫn đến sự bộc lộ quá mức của gen và sự phát triển u.

Cơ chế thứ ba của sự hoạt hoá các gen u là sự khuếch đại trong đó nhiều bản sao của một gen được sản xuất ra trong một nhiễm sắc thể duy nhất. Do tăng lượng gen, sản phẩm protein của gen bị bộc lộ quá mức trong một tế bào. Các gen được hoạt hoá theo con đường này trong ung thư vú gồm thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì (EGFR), *erbB-2/HER2/neu*, *c-myc* và *cyclin D1*, tất cả các gen này kích thích sự phân chia tế bào. Các gen này được khuếch đại trong ung thư vú, vì vậy *sự khuếch đại là cơ chế chính của hoạt hoá gen u trong ung thư vú.*

### **Hoạt động của gen u trong tế bào**

Các gen u có thể kích thích sự tăng sinh tế bào hoặc ngăn cản sự chết của tế bào. Tất cả các gen kích thích sự phân chia có