

## CHARACTERISTICS OF MOLECULAR SUBTYPES OF BREAST CANCER AT THONG NHAT HOSPITAL

Nguyen Thi Mai Huong<sup>1</sup>, Ha Kieu Trang<sup>2</sup>, Tran Huynh Hanh Thao<sup>1</sup>, Phan Dang Anh Thu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Thong Nhat Hospital - 1 Ly Thuong Kiet, Ward 14, Tan Binh Dist, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>2</sup>University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city - 217 Hong Bang, Ward 11, Dist 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 04/09/2024

Revised: 10/09/2024; Accepted: 14/10/2024

### ABSTRACT

**Introduction:** A comprehensive understanding of the molecular characteristics of breast cancer is crucial for the development of more effective diagnostic and therapeutic strategies. Molecular classification of breast cancer provides valuable insights that can guide treatment decisions.

**Methods:** This study involved a cross-sectional description of invasive breast carcinoma cases treated at Thong Nhat Hospital in 2023. Histopathological evaluation and molecular subtyping were performed based on immunohistochemistry of ER, PR, HER2, and Ki-67 markers.

**Results:** In our 2023 study of 49 cases of breast carcinoma at Thong Nhat Hospital, the following distribution was observed: Luminal B subtype predominates with a rate of 55.1%. Luminal A subtype accounted for 28.6%. Triple-negative subtype: 8.2% HER2 subtype: 8.2%. Statistical analysis revealed a significant correlation between molecular subtype characteristics and the Ki-67 proliferation index ( $p < 0.001$ ). Triple-negative and HER2 subtypes exhibited a high Ki-67 mitotic index. No significant association was found between molecular subtypes and patient age or histological grade.

**Conclusion:** The molecular subtyping of breast cancer plays a crucial role in selecting precise and personalized treatment methods for each patient. Personalized treatment includes endocrine therapy and may consider adding neoadjuvant chemotherapy or targeted drugs to achieve the best treatment outcomes for the patient.

**Keywords:** Invasive breast carcinoma, immunohistochemistry, molecular subtype, HER2, ER, PR, Ki67.

---

\*Corresponding author

**Email:** phandanganhthu@ump.edu.vn **Phone:** (+84) 947877908 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1623**

## ĐẶC ĐIỂM PHÂN NHÓM PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Nguyễn Thị Mai Hương<sup>1</sup>, Hà Kiều Trang<sup>2</sup>, Trần Huỳnh Hạnh Thảo<sup>1</sup>, Phan Đăng Anh Thu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Thống Nhất - Số 1 Lý Thường Kiệt, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh - Số 217 Hồng Bàng, P. 11, Q. 5, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 04/09/2024

Chỉnh sửa ngày: 10/09/2024; Ngày duyệt đăng: 14/10/2024

### TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Đặc điểm phân tử của ung thư vú cần thiết trong chẩn đoán và cá thể hoá điều trị. Việc phân loại ung thư vú dựa trên các đặc điểm phân tử cung cấp thông tin quý giá trong việc hướng dẫn điều trị. Mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học và phân nhóm sinh học phân tử quần thể ung thư vú tại bệnh viện Thống Nhất.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn, được điều trị tại bệnh viện Thống Nhất trong năm 2023. Đánh giá mô bệnh học và phân nhóm phân tử dựa vào phương pháp hoá mô miễn dịch các dấu ấn ER, PR, HER2, Ki-67.

**Kết quả và bàn luận:** Nghiên cứu 49 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú tại Bệnh viện Thống Nhất năm 2023, chúng tôi ghi nhận: Phân nhóm Lòng ống B chiếm ưu thế nổi bật với tỉ lệ 55,1%, phân nhóm lòng ống A chiếm tỉ lệ 28,6%, phân nhóm tam âm chiếm tỉ lệ 8,2%, và phân nhóm HER2 chiếm tỉ lệ 8,2%. Đặc điểm phân nhóm phân tử liên quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số phân bào Ki-67 (Person chi square  $V=31,085^2$ ,  $R=0,001$ ), phân nhóm lòng ống B có chỉ số Ki67 cao nhất, phân nhóm tam âm và phân nhóm HER2 là hai phân nhóm có chỉ số phân bào Ki-67 cao. Chưa ghi nhận mối liên quan giữa phân nhóm phân tử với tuổi, độ mô học.

**Kết luận:** Phân nhóm phân tử của ung thư vú đóng vai trò quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị chính xác và cá nhân hóa cho từng bệnh nhân.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tuyến vú, Hóa mô miễn dịch, phân nhóm phân tử.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là một trong những bệnh ung thư hàng đầu ảnh hưởng đến phụ nữ trên toàn cầu và cũng không ngoại lệ tại Việt Nam. Sự hiểu biết về đặc điểm phân tử của ung thư vú là cần thiết để phát triển các phương pháp chẩn đoán và điều trị hiệu quả hơn. Ung thư vú được biết đến không chỉ với tần suất cao mà còn với sự đa dạng về mặt di truyền và phân tử. Việc phân loại ung thư vú dựa trên các đặc điểm phân tử cung cấp thông tin quý giá trong việc hướng dẫn điều trị. Các tip phân tử ung thư vú khác nhau về chủng tộc, phân bố các yếu tố nguy cơ, tiên lượng, đáp ứng với liệu pháp điều trị, giai đoạn bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh [12,13]. Các tip phân tử này có mức độ đáp ứng với điều trị tân bổ trợ, điều trị triệu chứng và tỷ lệ di căn, tái phát khác nhau [12]. Ung thư vú có thể được phân tip phân tử bằng nhuộm HMMD hoặc phân tích gen [14,15]. Hoá mô miễn dịch

(IHC) là phương pháp phổ biến để phân tích biểu hiện protein, giúp xác định đặc điểm của khối u. Nhuộm HMMD với các dấu ấn sinh học để phân nhóm phân tử ung thư vú nhằm xác định chính xác phương thức điều trị và cung cấp các thông tin dự báo tiên lượng bệnh chính xác [14]. Hội nghị ung thư vú Quốc tế lần thứ 12 năm 2011 tại St Gallen, Thụy Sĩ đã đề cập tới phân loại phân tử để đi đến các khuyến nghị về điều trị ung thư vú, như phân nhóm lòng ống A có thể chỉ cần điều trị nội tiết đơn thuần, trong khi đó phân nhóm lòng ống B có thể kết hợp điều trị nội tiết và hóa chất, phân nhóm HER2 kết hợp giữa điều trị hóa chất và nhắm trúng đích (trastuzumab) [16,17]. Việc xác định phân nhóm phân tử ung thư vú khác nhau cũng liên quan với ý nghĩa tiên lượng khác nhau [16]. Phân nhóm lòng ống cho thấy tiên lượng tốt, tuy nhiên, phân nhóm lòng ống B có tiên lượng xấu hơn phân nhóm lòng ống A vì sự khác nhau

\*Tác giả liên hệ

Email: phandanganhthu@ump.edu.vn Điện thoại: (+84) 947877908 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD10.1623>

trong đáp ứng điều trị [17]. Phân nhóm HER2 có sự bộc lộ quá mức HER2 ở các tế bào u, kích thích tế bào ung thư phát triển nhanh mạnh, tiên lượng xấu nếu không điều trị kháng HER [16,17]. Phân nhóm tam âm rất ác tính và ít đáp ứng hoá trị [16,17]. Nhằm tổng hợp lại tỉ lệ các nhóm và tìm mối liên quan giữa các kiểu hình sinh học phân tử ung thư vú chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đặc Điểm phân nhóm phân tử của ung thư vú tại bệnh viện Thống Nhất”, bước đầu đánh giá đặc điểm mô bệnh học và phân tử của ung thư vú tại bệnh viện trong năm 2023.

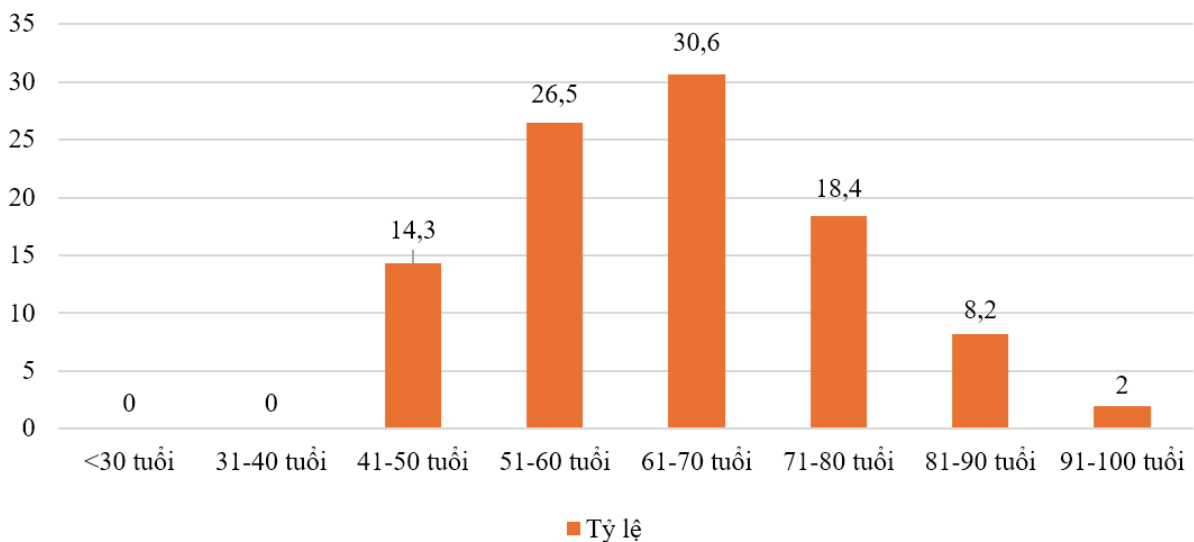
## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu sử dụng mẫu mô ung thư vú từ các bệnh nhân đã được phẫu thuật tại bệnh viện Thống Nhất bao gồm 49 trường hợp ung thư vú xâm nhập chẩn đoán tại bệnh viện Thống Nhất trong năm 2023. Các mẫu được nghiên cứu được thực hiện kỹ thuật hoá mô miễn dịch để phát hiện biểu hiện của các protein ER, PR, HER2, và Ki-67, từ đó xác định phân nhóm phân tử theo phân loại St Gallen International Breast Cancer Conference [18]. Đánh giá biểu hiện ER, PR dựa trên tiêu chuẩn của Allred và nhà sản xuất dựa vào tỷ lệ các tế bào dương tính và cường độ bắt màu của tế bào u [19]. Đánh giá biểu hiện của HER2 dựa theo hướng dẫn ASCO / CAP guidelines 2023 được chia từ 0 đến 3+:

Kết quả	Tiêu chuẩn
0	Hoàn toàn không bắt màu hoặc màng bắt màu không hoàn chỉnh và mờ nhạt, không thể nhìn thấy <10% tế bào u.
1+	Nhuộm màng không hoàn chỉnh và mờ nhạt, không thể nhìn thấy >10% tế bào u.
2+	Nhuộm màng hoàn chỉnh ở mức yếu đến trung bình ở >10% tế bào khối u hoặc Nhuộm màng hoàn chỉnh với cường độ cao nhưng <10% tế bào khối u.
3+	Nhuộm màng toàn bộ với cường độ cao và >10% tế bào khối u

Ki-67 dương tính khi có bất kì nhân tế bào u bắt màu. Theo hội nghị đồng thuận tại Saint Gallen năm 2015, chỉ số Ki67 được chia thành 2 mức độ thấp chỉ số Ki67 <20%, và cao chỉ số Ki67 ≥20%[18]. Theo đó các phân nhóm phân tử được xác định như sau phân nhóm lòng nhóm A với kiểu hình HER2 (-) và ER (+)/PR (+), phân nhóm lòng nhóm B với kiểu hình HER2 (+) và ER (+)/PR (+) hoặc kiểu hình HER2 (-) và ER(+)/PR(+) và Ki67 ≥20%, phân nhóm HER2 với kiểu hình HER2 dương mạnh(+++) hoặc HER2(++) và FISH (+) và ER (-)/PR (-), phân nhóm tam âm với kiểu hình HER2 (-) và ER (-)/PR (-) [18]. Các số liệu được thống kê và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 và so sánh sự tương quan giữa các phân nhóm phân tử và nhóm tuổi, phân nhóm phân tử và mô bệnh học, phân nhóm phân tử và độ mô học, phân nhóm phân tử và chỉ số Ki67.

## 3. KẾT QUẢ



**Biểu đồ 1. Phân bố tuổi của mẫu nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình là  $62,5 \pm 12,1$ . Tuổi trung vị là 63. Tuổi nhỏ nhất là 40. Tuổi lớn nhất là 90. Tuổi ≤35 có 0 trường hợp. Tuổi từ 35 - 50 tuổi có 7 trường 13,2%. Tuổi >50 chiếm phần lớn với 46 trường hợp chiếm 86,8%. Tất cả các phân nhóm đều có tỉ lệ cao mắc ung thư ở tuổi ≥50, độ tuổi trung bình của nghiên cứu là  $62,5 \pm 12,5$ , phân nhóm lòng ống B và phân nhóm lòng ống A có tỉ lệ cao nhất lần lượt là 54,8% và 28,6%.

**Bảng 1. Một số đặc điểm mô bệnh học của mẫu nghiên cứu**

		Lòng ống A		Lòng ống B		HER2		Tam âm		Tổng n=49	P
		Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ %	Số ca	Tỷ lệ %		
Loại mô học	NST	12	24,5	26	53,1	4	8,2	4	8,2	46	0,427
	Car dạng nhầy	2	4,1	0	0	0	0	0	0	2	
	Car dạng nhú	0	0	1	2	0	0	0	0	1	
Độ mô học	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,283
	II	7	14,3	12	24,5	0	0	1	2	20	
	III	7	14,3	15	30,6	4	8,2	3	6,1	29	
HER2	-	14	28,5	11	22,4	0	0	4	8,2	29	0,004
	+	0	0	16	32,7	4	8,2	0	0	20	
ER	-	0	0	0	0	4	8,2	4	8,2	8	0,001
	+	14	28,6	27	55,1	0	0	0	0	41	
PR	-	0	0	6	12,2	4	8,2	4	8,2	14	0,001
	+	14	28,5	21	42,9	0	0	0	0	35	
Ki67	<20%	14	28,6	5	10,2	0	0	1	2	20	Person chi square V=31,085 <sup>2</sup> R=0,001
	≥20%	0	0	22	44,9	4	8,2	3	6,1	29	
Tuổi	<35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,790
	35-50	2	4,1	4	8,2	1	2	0	0	7	
	>50	12	24,5	23	46,9	3	6,1	4	8,2	42	

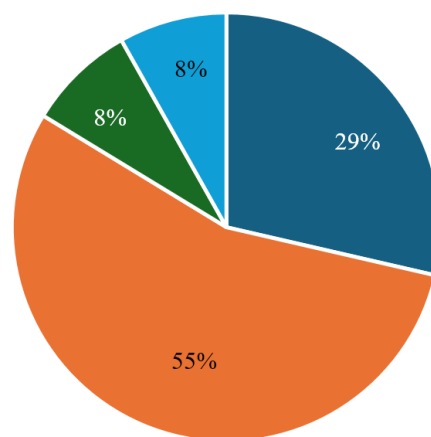
Đặc điểm mô học trong nghiên cứu chúng tôi khảo sát gồm: Loại mô học, độ mô học, biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch ER, PR, HER2, Ki67.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Carcinom ống tuyến vú dạng không đặc hiệu NST nhiều nhất với 46 trường hợp chiếm 93,9%. Carcinom dạng nhầy với 2 trường hợp chiếm 4,1%. Carcinom dạng nhú với 1 trường hợp chiếm 2%. Trong 49 trường hợp carcinom xâm nhập có 20 trường hợp grade 2 chiếm 40,8%, grade 3 có 29 trường hợp chiếm 59,2%. Ung thư biểu mô tuyến vú có độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 59,18% trong đó, HER2 chiếm tỉ lệ 100%. Phân nhóm lòng ống B có độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 51,7%.

Trong NC này tỉ lệ biểu hiện HER2 dương tính là 20/49 trường hợp, chiếm 40,8%. Tỉ lệ biểu hiện HER2 âm tính là 29/49 trường hợp, chiếm 59,2%. Tỉ lệ biểu hiện của ER, PR khác nhau: ER dương trong 41 trường hợp, chiếm 83,7%. PR dương trong 35 trường hợp, chiếm 71,4%. Có 7 trường hợp ER (-) và PR (-) chiếm 14,28%. Có 7 trường hợp ER (+) và PR (-) chiếm 14,28%. Có 35 trường hợp ER (+) và PR (+) chiếm phần lớn 71,4%. Không có trường hợp nào ER (-) và PR (+).

Chỉ số phân bào Ki67 dương tính <20% tế bào u là 20/49 trường hợp, chiếm tỉ lệ 40,8%. Chỉ số phân bào

Ki67 dương tính ≥20% tế bào u là 26/49 trường hợp, chiếm tỉ lệ 59,2%. Trong nhóm Ki-67 ≥ 20%, phân nhóm lòng ống B có tỉ lệ cao nhất 44,9%. Trong nhóm Ki-67 <20%, phân nhóm lòng ống A có tỉ lệ cao với 28,6%.



■ Lòng ống A ■ Lòng ống B ■ HER2 ■ Tam âm

**Biểu đồ 2. Tỷ lệ phân nhóm phân tử ung thư vú**



Dựa vào kết quả các dấu ấn sinh học HER2, ER, PR và Ki67 của thành phần ung thư vú xâm lấn, chúng tôi xác định các nhóm phân tử ung thư vú. Trong nghiên cứu này có 1 trường hợp có kết quả HER2 HMMD khác với kết quả HER2 FISH. Chúng tôi lựa chọn kết quả HER2 FISH để phân loại nhóm phân tử của ung thư vú. Phân loại thành các phân nhóm phân tử: Phân nhóm lòng nhóm B với kiểu hình HER2 (+) và ER (+)/PR (+) hoặc kiểu hình HER2 (-) và ER(+)/PR(+) và Ki67  $\geq 20\%$  gồm 27 trường hợp, chiếm 55,1% ưu thế so với các phân nhóm khác. Phân nhóm lòng nhóm A với kiểu hình HER2 (-) và ER (+)/PR (+) gồm 14 trường hợp, chiếm 28,6%. Phân nhóm HER2 với kiểu hình HER2 (+) và ER (-)/PR (-) gồm 4 trường hợp, chiếm 8,2%. Phân nhóm tam âm với kiểu hình HER2 (-) và ER (-)/PR (-) gồm 4 trường hợp, chiếm 8,2%.

#### 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là  $62,5 \pm 12,1$  tuổi; tuổi thấp nhất là 40; tuổi cao nhất là 90. Kết quả này khác biệt so với kết quả của Rubina Gulzar và cộng sự (2018) nghiên cứu 285 bệnh nhân ung thư vú với độ tuổi trung bình là 43,3 tuổi [1]. Nghiên cứu của Park Seho và cộng sự (2012) ghi nhận độ tuổi trung bình mắc ung thư vú là 47 tuổi [2]. So với các nghiên cứu trong nước nghiên cứu của chúng tôi có nhiều điểm tương đồng. Nguyễn Thị Tuyền và cộng sự (2023) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân ung thư vú ghi nhận tuổi mắc bệnh trung bình là  $54,29 \pm 14,32$  tương tự nghiên cứu của chúng tôi, đồng thời có sự tương tự với nhóm tuổi mắc ung thư vú có tỷ lệ cao nhất (50-59 tuổi) [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các phân nhóm đều có tỉ lệ cao mắc ung thư ở tuổi  $\geq 50$ , phân nhóm lòng ống B và phân nhóm lòng ống A có tỉ lệ cao nhất lần lượt là 54,8% và 28,6%. Trong nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo (2012) ghi nhận, phân nhóm HER2 có tuổi trung bình cao nhất 52 tuổi, kế đến là nhóm lòng ống A 51,3 tuổi, lòng ống B 50,3, giống đày 49,9 và không phân loại 43 [10]. Theo nghiên cứu của Rasmi và cộng sự (2018) ghi nhận, phân nhóm HER2 có tuổi mắc ung thư trung bình cao nhất  $53,43 \pm 10,01$  tuổi, kế đến là phân nhóm lòng ống A  $53,29 \pm 11,6$ , thấp nhất là nhóm tam âm  $45,91 \pm 10,08$  [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Đoàn Thị Phương Thảo và Rashmi ở phân nhóm tam âm có tuổi mắc ung thư trung bình thấp nhất. Các nghiên cứu ngoài nước có độ tuổi mắc ung thư vú trung bình ở các phân nhóm khác biệt với nghiên cứu chúng tôi và các tác giả trong nước, lý giải sự khác biệt này là do hệ thống y tế, vấn đề tuyên truyền, tầm soát hoạt động tốt và hiệu quả.

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3 típ mô bệnh học. Trong đó UTBM xâm nhập NST là típ mô bệnh học có tỷ lệ cao nhất với 46 trường hợp chiếm 93,88%. Tiếp theo là ung thư biểu mô dạng nhầy với 2 trường hợp chiếm 4,1%, Ung thư biểu mô dạng nhú với 1 ca

chiếm 2%. UTBM xâm nhập NST chiếm tỷ lệ rất cao trong quần thể các trường hợp ung thư vú cũng được ghi nhận ở rất nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước. Trên thế giới, Zhao S và cộng sự (2018) đánh giá 19828 bệnh nhân mắc ung thư vú ghi nhận 7 típ mô bệnh học trong đó UTBM xâm nhập NST chiếm tỷ lệ cao nhất với 18152 ca chiếm 91,5% tương tự kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi (93,88%) [3]. Kết quả này cũng tương đồng so với kết quả của Rubina Gulzar và cộng sự (2018) nghiên cứu 285 bệnh nhân ung thư vú với 258 trường hợp UTBM xâm nhập NST chiếm tỉ lệ 90,52% [1]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Tuyền (2023) cũng chỉ ra các típ mô bệnh học tương tự nghiên cứu của chúng tôi ngoài ra có một số típ hiếm gặp như ung thư biểu mô vi nhú, ung thư biểu mô chuyển sản [8]. Tỷ lệ ung thư biểu mô xâm nhập NST trong nghiên cứu này là 90,6% tương đồng so với kết quả của chúng tôi [8].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, phần lớn các trường hợp có độ mô học III (29 ca chiếm 59,2% còn lại là các trường hợp có độ mô học II (20 ca chiếm 40,8%), không có trường hợp nào có độ mô học I. Kết quả trên là phù hợp với đặc điểm mô bệnh học của các trường hợp ung thư biểu mô vú đã được mô tả trong y văn. Rubina Gulzar và cộng sự (2018) trong nghiên cứu của mình ghi nhận 80,7% các trường hợp có độ mô học III, tỷ lệ vượt trội so với các trường hợp có độ mô học I và II [1]. Sự vượt trội về tỷ lệ của các trường hợp có độ mô học III cũng được quan sát thấy trong nghiên cứu của Pruneri cùng cộng sự (2016) với tỷ lệ 88% [4]. Các kết quả này đều khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Tuyền (2023) ghi nhận ung thư biểu mô vú có độ mô học III có tỷ lệ 63,8%, tương ứng với nghiên cứu của chúng tôi [8]. Số liệu giữa các nghiên cứu có sự khác nhau có thể do nguyên nhân chênh lệch về cỡ mẫu hay các đánh giá độ mô học của từng nghiên cứu tuy nhiên nhìn chung, xu hướng các trường hợp có độ mô học III luôn chiếm ưu thế, và các trường hợp có độ mô học I luôn có tỷ lệ rất nhỏ hoặc không có.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, ung thư biểu mô tuyến vú có độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 59,18% trong đó, phân nhóm HER2 100% độ mô học III. Phân nhóm lòng ống B có độ mô học III chiếm tỉ lệ cao nhất 30,6%.

Nghiên cứu của Lê Phong ghi nhận, ung thư biểu mô tuyến vú có độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất 95,7% trong đó nhóm HER2 có tỉ lệ 100% [11]. Trong nhóm độ mô học III, phân nhóm Tam âm có tỉ lệ cao nhất 7,7% [11]. Trong nghiên cứu của Anna và cộng sự (2021) cho thấy, độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất 48,7% trong đó nhóm lòng ống B có tỉ lệ cao nhất 47,9%, trong nhóm độ mô học III, phân nhóm Tam âm chiếm tỉ lệ cao nhất 80,9% [2]. Qua so sánh với các tác giả trong và ngoài nước, chúng tôi có cùng quan điểm với tác giả Lê Phong về nhóm HER2 có độ mô học II chiếm tỉ lệ cao nhất, chiếm 100%. Sự khác biệt này là do đặc tính sinh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

**Bảng 2. So sánh tỷ lệ phân nhóm phân tử so với các nghiên cứu liên quan**

Tác giả	Lòng ống A	Lòng ống B	HER2	Tam âm
Nghiên cứu này	28,6%	55,1%	8,2%	8,2%
Park Seho [2]	53,1%	21,7%	9%	16,2%
Robert Kornegoor1 [6]	75%	21%	4%	0%
Nguyễn Văn Chủ [9]	33,3%	14,9%	20%	20,8%
Lê Phong [11]	39,3%	17,5%	18,5%	24,6%

Chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt giữa tỉ lệ phân nhóm phân tử của nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi phân nhóm phân tử lòng ống B chiếm ưu thế nổi trội với tỉ lệ 55,1%. Với những bệnh nhân có phân nhóm phân tử lòng ống cho thấy tiên lượng tốt, tuy nhiên phân nhóm lòng ống B có tiên lượng xấu hơn phân nhóm lòng ống A vì sự khác nhau trong đáp ứng điều trị[17]. Điều trị đối với bệnh nhân có phân nhóm phân tử lòng ống B có nhiều khác biệt so với phân nhóm lòng ống A, đối với phân nhóm lòng ống A bệnh nhân có thể chỉ được điều trị bằng nội tiết, trong khi đó phân nhóm lòng ống B có thể điều trị bằng nội tiết, hoá trị hoặc liệu pháp nhắm trúng đích [16,17]. Vì vậy chẩn đoán đúng phân nhóm phân tử rất quan trọng và giúp cho bệnh nhân được điều trị có hiệu quả. Lý giải sự khác nhau giữa tỉ lệ phân nhóm phân tử chúng tôi so với các nghiên cứu khác có thể do cỡ mẫu khác nhau của các nghiên cứu, đặc tính của mẫu nghiên cứu khác nhau.

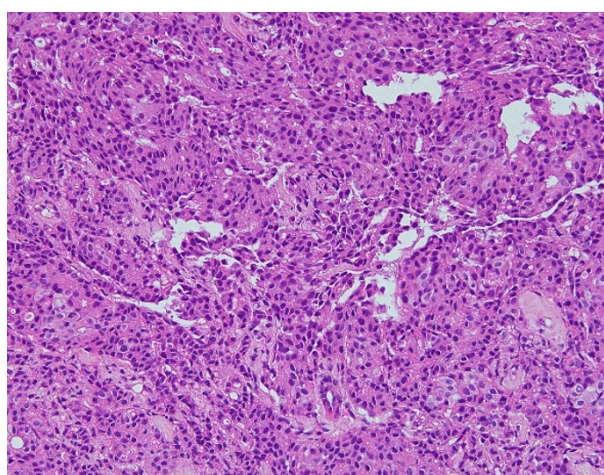
Trong nghiên cứu của chúng tôi biểu hiện HER2 dương tính chiếm tỷ lệ 40,8%, HER2 âm tính chiếm tỷ lệ 58,2%. Tác giả Nguyễn Văn Chủ (2020) nhận thấy rằng tỷ lệ HER2 dương tính chiếm tỷ lệ , và HER2 âm tính chiếm 53,9% [9]. Đoàn Thị Phương Thảo (2012) cho thấy tỷ lệ % HER2 dương tính là 27,24 và tỷ lệ HER2 âm tính cao nhất là 60,82% [10]. Theo nghiên cứu của Park Seho và cộng sự (2010) ở tỷ lệ HER âm tính là 74,45%, HER2 dương tính chiếm tỷ lệ 25,55% [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trong nước và nước ngoài.

Để đánh giá sự bộc lộ thụ thể nội tiết, chúng tôi sử dụng cách tính điểm theo thang điểm Allred, thang điểm này được tính dựa vào tổng cường độ và tỷ lệ sự bộc lộ của thụ thể nội tiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ER dương trong 41 trường hợp, chiếm 83,7%. PR dương trong 35 trường hợp, chiếm 71,4%.

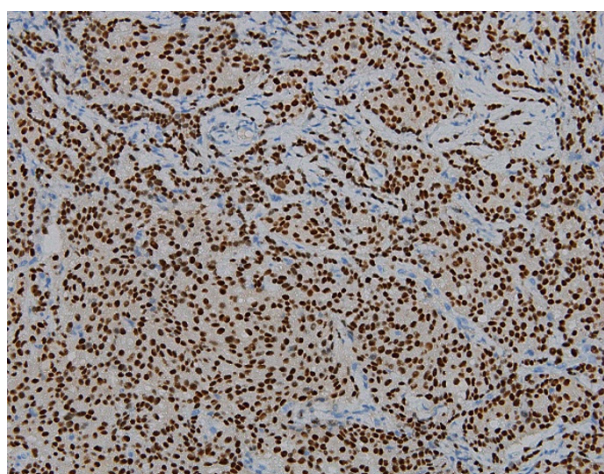
**Bảng 3. So sánh tỷ lệ biểu hiện thụ thể ER, PR so với các nghiên cứu liên quan**

Tác giả	ER+PR+	ER+PR-	ER-PR+	ER-PR-
Nghiên cứu này	71,4%	14,28%	0%	14,28%
Carey	49,0%	11,0%	7,0%	33,0%
Nguyễn Văn Chủ	43,8%	8,9%	6,5%	40,8%

Chúng tôi thấy có sự khác nhau về tỷ lệ giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả trong và ngoài nước, tuy nhiên sự chênh lệch về tỷ lệ không nhiều và thứ tự kiểu hình ER+PR+ đến ER-PR- không thay đổi.

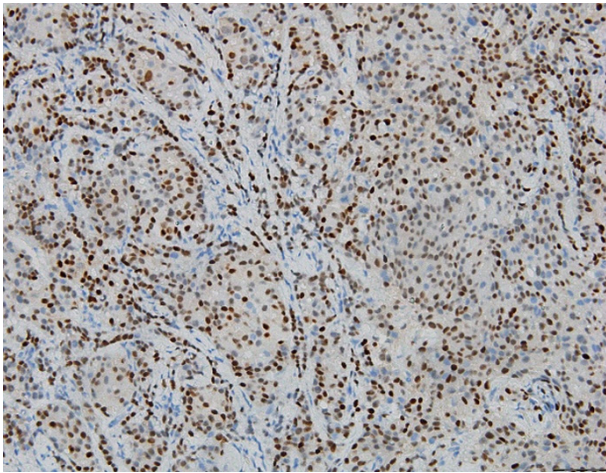


A

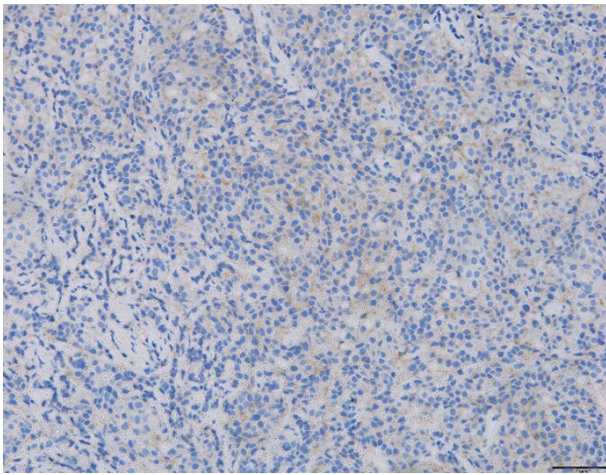


B

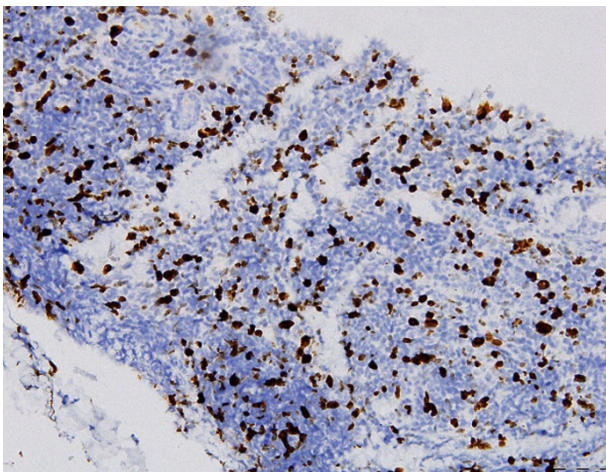




C



D



E

**Hình 1. Ung thư biểu mô vú xâm nhập**

A. Ung thư biểu mô vú xâm nhập NST độ II (H&E x100), nhóm lòng ống B; B. ER dương tính (H&E x100); C. PR dương tính (H&E x100); D. HER2 âm tính (H&E x100); E. Ki67 40% (H&E x100).

Mức độ tăng sinh của tế bào ung thư vú có liên quan trực tiếp với tiến triển và tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư vú có chỉ số phân bào Ki67 dương tính <20% tế bào u là 20/49 trường hợp, chiếm tỉ lệ 40,8%. Chỉ số phân bào Ki67 dương tính  $\geq 20\%$  tế bào u là 29/49 trường hợp, chiếm tỉ lệ 59,2%. Biểu hiện Ki-67 có thể được coi là một dấu ấn sinh học tiềm năng có giá trị, quan trọng trong ung thư vú. Biểu hiện Ki-67 cao có liên quan đáng kể đến việc tái phát và tử vong do ung thư vú. Nghiên cứu của chúng tôi Ki-67 phân nhóm lòng ống B có trung bình cao nhất 44,9%, kế đến là phân nhóm lòng ống A 28,6%. Trong nhóm HER2 và tam âm, tỉ lệ nhóm Ki67 >20% chiếm tỉ lệ cao, nhóm HER2 chỉ số Ki67 >20% chiếm 100%. Theo tác giả Lê Phong, trung bình của Ki-67, phân nhóm Tam âm có trung bình cao nhất  $30,85 \pm 25,84$ , kế đến là HER2  $25,92 \pm 17,54$  [11]. Theo tác giả Borislav và cộng sự (2018) cho thấy, phân nhóm HER2 có tỉ lệ Ki-67 >15% chiếm tỉ lệ cao nhất 84%, kế đến là phân nhóm Tam âm chiếm 66,7%. Kết quả của chúng tôi cho thấy phân nhóm lòng ống B có chỉ số phân bào Ki-67 cao nhất, kế đó hai phân nhóm tam âm và phân nhóm HER2 cũng có chỉ số phân bào Ki-67 cao. Tuy nhiên có sự khác biệt giữa các tỷ lệ này do cỡ mẫu nghiên cứu, cũng như đặc tính sinh học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

## 5. KẾT LUẬN

Phân tích hoá mô miễn dịch đã cung cấp cái nhìn đầy đủ về các phân nhóm phân tử của ung thư vú. Kết quả từ nghiên cứu này góp phần vào việc cá thể hoá điều trị, dựa trên đặc điểm phân tử của từng bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu khác ở tỉ lệ phân nhóm phân tử ung thư vú. Phân nhóm phân tử lòng ống B chiếm ưu thế nổi trội dẫn đến lựa chọn kế hoạch điều trị phù hợp và tiên lượng chính xác cho bệnh nhân ung thư vú. Những bệnh nhân có phân nhóm phân tử lòng ống B ngoài điều trị bằng thuốc nội tiết, có thể cân nhắc thêm lựa chọn điều trị bằng hoá chất và phương pháp nhắm trúng đích để mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.

## 6. KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu tương lai cần tập trung vào việc tối ưu hóa kỹ thuật và phát triển các chiến lược điều trị mới dựa trên cơ sở phân tử để cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân. Các nghiên cứu tương lai ngoài các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki-67, nên đánh giá thêm các dấu ấn sinh học khác như PD-L1, MMR, hoặc các đột biến gen (BRCA1/2, PIK3CA,...) để có cái nhìn toàn diện hơn về đặc điểm sinh học của khối u. Ngoài ra, có thể so sánh kết quả điều trị của các bệnh nhân có các phân nhóm phân tử khác nhau để đánh giá hiệu quả của các phác đồ điều trị hiện tại và xác định các nhóm bệnh nhân có thể hưởng lợi từ các liệu pháp mới.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Gulzar, R., Shahid, R., & Saleem, O. (2018). Molecular subtypes of breast cancer by immunohistochemical profiling. *Int J Pathol*, 16(2), 129-134.
- [2] Park, S., Koo, J. S., Kim, M. S., Park, H. S., Lee, J. S., Lee, J. S., ... & Park, B. W. (2012). Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *The Breast*, 21(1), 50-57.
- [3] Zhao, S., Ma, D., Xiao, Y., Jiang, Y. Z., & Shao, Z. M. (2018). Clinicopathologic features and prognoses of different histologic types of triple-negative breast cancer: a large population-based analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 44[4], 420-428.
- [4] Pruneri, G., Gray, K. P., Vingiani, A., Viale, G., Curigliano, G., Criscitiello, C., ... & Colleoni, M. (2016). Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00. *Breast cancer research and treatment*, 158(2), 323-331.
- [5] Carey, L. A., Dees, E. C., Sawyer, L. R., Gatti, L., Moore, D., Collichio, F., ... & Perou, C. M. (2004, January). The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of the basal-like breast cancer (BBC) phenotype. In *BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT* (Vol. 88, pp. S48-S49). 233 SPRING STREET, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.
- [6] Kornegoor, R., Verschuur-Maes, A. H., Buerger, H., Hogenes, M. C., De Bruin, P. C., Oudejans, J. J., ... & Van Diest, P. J. (2012). Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Modern Pathology*, 25[3], 398-404.
- [7] Rashmi, S., Kamala, S., Murthy, S. S., Kotha, S., Rao, Y. S., & Chaudhary, K. V. (2018). Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian Journal of Radiology and imaging*, 28(03), 354-361.
- [8] Nguyễn Thị Tuyền (2023), Đặc điểm mô bệnh học ung thư vú có bộ ba dấu ấn hóa mô miễn dịch âm tính tại Bệnh viện ung bướu Đà Nẵng, *Tạp chí y dược học Cần Thơ – số 58/2023*.
- [9] Nguyễn Văn Chủ (2017), Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng hương pháp hóa mô miễn dịch, *Đại học Y Hà Nội*.
- [10] Đoàn Thị Phương Thảo. Nghiên cứu gen HER2 và phân nhóm phân tử ung thư vú. *Đề tài tiền sĩ y học*. Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2012.
- [11] Lê Phong (2021), Nghiên cứu đặc điểm phân nhóm phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn tại Bệnh viện ung bướu Thành phố Cần Thơ năm 2021-2022, *Tạp chí y dược học Cần Thơ – số 61/2023*.
- [12] Sotiriou, C., Neo, S. Y., McShane, L. M., Korn, E. L., Long, P. M., Jazaeri, A., ... & Liu, E. T. (2003). Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100[18], 10393-10398.
- [13] Millikan, R. C., Newman, B., Tse, C. K., Moorman, P. G., Conway, K., Smith, L. V., ... & Perou, C. M. (2008). Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 109, 123-139.
- [14] Cheang, M. C., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., ... & Nielsen, T. O. (2009). Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 101[10], 736-750.
- [15] Hicks, D. G., Short, S. M., Prescott, N. L., Tarr, S. M., Coleman, K. A., Yoder, B. J., ... & Weil, R. J. (2006). Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *The American journal of surgical pathology*, 30[9], 1097-1104.
- [16] Adly, S., Hewedi, I. H., & Mokhtar, N. M. (2010). Clinicopathologic significance of molecular classification of breast cancer: relation to nottingham prognosis index. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 22[4], 209-215.
- [17] Rouzier, R., Perou, C. M., Symmans, W. F., Ibrahim, N., Cristofanilli, M., Anderson, K., ... & Pusztai, L. (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research*, 11[16], 5678-5685.
- [18] Coates, A. S., Winer, E. P., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Gnant, M., Piccart-Gebhart, M., ... & Xu, B. (2015). Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology*, 26[8], 1533-1546.
- [19] Ahmad Fauzi, M. F., Wan Ahmad, W. S. H. M., Jamaluddin, M. F., Lee, J. T. H., Khor, S. Y., Looi, L. M., ... & Aldahoul, N. (2022). Allred scoring of ER-IHC stained whole-slide images for hormone receptor status in breast carcinoma. *Diagnostics*, 12[12], 3093.