

ĐÁNH GIÁ SỰ BỘC LỘ THỤ THỂ ANDROGEN TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ XÂM NHẬP ER ÂM TÍNH

Nguyễn Văn Chủ¹✉, Mai Thị Nhung¹

¹Khoa GPB - TB Quán Sứ, Bệnh viện K

TÓM TẮT

Thụ thể androgen là một dấu ấn sinh học mới nổi trong ung thư vú. AR bộc lộ rộng rãi trong ung thư vú và đã được đề xuất để sử dụng điều trị nhắm trúng đích trong ung thư vú thụ thể estrogen âm tính có AR dương tính. Đề tài nhằm xác định sự bộc lộ AR và nhận xét một số mối liên quan giữa sự bộc lộ AR với một số đặc điểm GPB và thời gian sống thêm của ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập có ER âm tính.

Đối tượng và phương pháp: Mẫu mô u của 232 bệnh nhân ung thư vú xâm nhập có ER (-) được nhuộm hóa mô miễn dịch với dấu ấn AR để xác định kiểu hình miễn dịch và đánh giá mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh và thời gian sống thêm của bệnh nhân.

Kết quả: So với AR-ER-, kiểu hình miễn dịch AR+ER- chiếm tỷ lệ cao ở độ mô học I, II (9,0 và 32,4%) và chiếm tỷ lệ cao ở nhóm chưa di căn hạch (74,8%), NPI tốt và trung bình (23,4 và 57,7%), cũng như các ung thư vú chưa xâm nhập mạch máu (63,1%) ($p < 0,05$ hoặc $0,001$). Tỷ lệ OS, DFS 5 năm ở kiểu hình AR+ER- này lần lượt là $83,593 \pm 2,359$ và $82,909 \pm 2,422$ tháng ($p < 0,001$).

Kết luận: Sự bộc lộ AR trong ung thư vú ER- thường kết hợp với các đặc điểm giải phẫu bệnh tốt hơn và thời gian sống thêm dài hơn so với nhóm không bộc lộ AR.

Từ khóa: Thụ thể androgen, Giải phẫu bệnh, Sống thêm, Ung thư vú.

ABSTRACT

EVALUATION OF ANDROGEN RECEPTOR EXPRESSION IN INVASIVE BREAST CARCINOMA WITHOUT ER

Nguyen Van Chu¹✉, Mai Thi Nhung¹

Background: The androgen receptor has recently emerged as a useful marker for the further refinement of breast cancer subtype classification. Moreover, AR is widely expressed in breast cancers and has been proposed as a therapeutic target in estrogen receptor alpha negative breast cancers that retain AR. This study aims to determine AR expression and commenting on some relationships between AR expression and some pathological characteristics and survival of patients with ER - negative invasive breast carcinoma.

Methods: 232 ER - ve breast cancer patients were stained by AR marker to classify the BC immunophenotype and evaluating relations to pathological characteristics and survival of BC patients.

Results: Compared with AR-ER-, the AR+ER- immunophenotype was accounted for a high proportion in grade I and II (9.0 and 32.4%), the negative lymph node BCs (74.8%), good and moderate NPI (23.4 and 57.7%), the non - vascular invasion breast cancers (63.1%), as well ($p < 0.05$ or 0.001). The 5-year OS and DFS rates of this

Ngày nhận bài:

30/6/2022

Chấp thuận đăng:

04/8/2022

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Văn Chủ

Email: chunv@bvk.org.com

SĐT: 0916482277

phenotype were $83,593 \pm 2,359$ and $82,909 \pm 2,422$ months, respectively which were longer than AR-ER- BCs ($p < 0.001$).

Conclusions: AR expression of ER - ve breast cancer is often associated with better pathological characteristics and longer survival compared with the negative AR breast cancers.

Key words: Androgen receptor, Pathology, Survival, Breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thụ thể androgen (AR) bộc lộ rộng rãi trong ung thư biểu mô tuyến vú và đã được đề xuất điều trị nhắm trúng đích trong ung thư vú (UTV) thụ thể estrogen (ER) âm tính có AR dương tính. Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II khi điều trị ung thư vú ER-AR+ bằng bicalutamide (NCT00468715) đã đạt một số hiệu quả điều trị [1]. AR là một dấu ấn sinh học mới nổi trong ung thư vú. AR là một thụ thể nội tiết tố steroid thuộc đến họ thụ thể nhân cùng với ER, glucocorticoid, progesterone (PR) và thụ thể mineralcorticoid. Nó liên quan tới một yếu tố phiên mã kiểm soát các gen đặc hiệu liên quan đến các quá trình tế bào khác nhau, đôi khi ngược lại: nó có thể kích thích hoặc ức chế cả tăng sinh tế bào và apoptosis, tùy thuộc vào các con đường tín hiệu đồng thời được hoạt hóa [2 - 7]. AR được biểu hiện ở khoảng 70 - 90% trường hợp ung thư vú. Tuy nhiên, chỉ 31,8 - 49,0% UTV ER- bộc lộ với AR [8, 9].

Ở Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về bệnh ung thư vú cả về hình thái mô bệnh học (MBH) lẫn hóa mô miễn dịch (HMMD), tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về sự bộc lộ của AR, đặc biệt là trong UTV với ER âm tính. Vì vậy, chúng tôi chọn đề tài này với mục tiêu: Xác định sự bộc lộ AR trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập có ER âm tính và nhận xét một số mối liên quan giữa sự bộc lộ AR với một số đặc điểm giải phẫu bệnh và thời gian sống thêm của ung thư vú.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 232 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú được điều trị phẫu thuật tại bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

- Bệnh nhân được mổ cắt tuyến vú và không điều trị hóa chất và xạ trị tiền phẫu.

- Được chẩn đoán là ung thư biểu mô xâm nhập, khối nền đủ để nhuộm HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp không đáp ứng đủ tiêu chuẩn trên và

- Ung thư vú tái phát hoặc di căn từ nơi khác đến UTV tại chỗ. UTV nam.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp với theo dõi dọc.

Các thông tin cần thu thập

* Lâm sàng: ghi nhận các thông số tuổi mắc bệnh, vị trí u, kích thước u, pTNM

* Giải phẫu bệnh: Typ MBH theo WHO 2019, chia độ mô học (ĐMH) theo Bloom và Richardson cải biên, đánh giá chỉ số NPI theo Elston và Ellis, tình trạng hạch, sự xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết và chỉ số Ki67.

* Hóa mô miễn dịch: Mẫu mô u được nhuộm HMMD với dấu ấn AR trên máy tự động Benchmark XT. AR: nhuộm $\geq 1\%$ nhân tế bào là dương tính.

Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm

- Kiểm chứng dương: AR: Biểu mô tuyến vú lành.

- Kiểm chứng âm: Không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản đối với tất cả các trường hợp nhuộm tiêu bản chứng âm.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Thực hiện nghiên cứu tại Bệnh viện K từ năm 2012 - 2014.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16. Ước tính thời gian sống thêm, sử dụng phương pháp Kaplan - Meier. Áp dụng test χ^2 để so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống

2.4. Vấn đề y đức

Tất cả các thông tin khai thác từ bệnh nhân và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng khoa học và Ban Giám đốc Bệnh viện K thông qua và cho phép sử dụng số liệu của bệnh viện, theo quyết định số: 566/QĐ-BVK.

III. KẾT QUẢ

3.1. Sự bộc lộ AR và mối liên quan với một số đặc điểm giải phẫu bệnh

Bảng 1: Các phenotype miễn dịch AR ER và một số đặc điểm giải phẫu bệnh

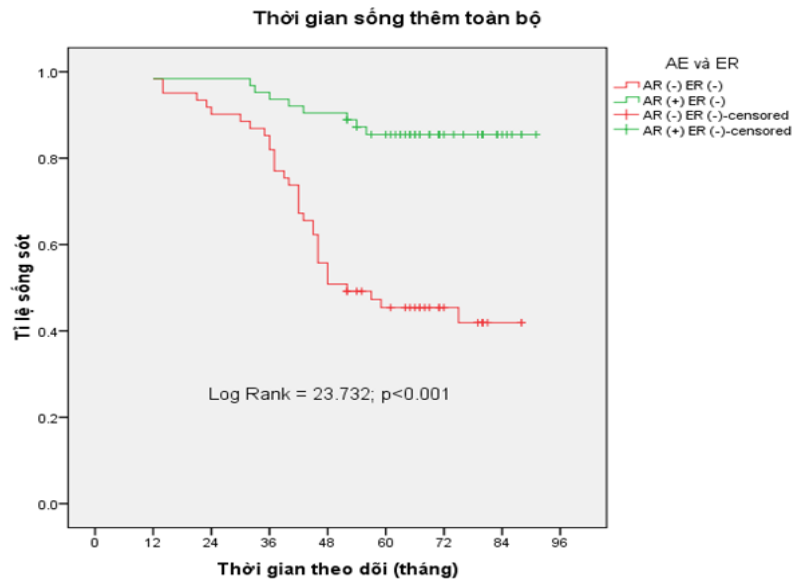
Đặc điểm GPB	N (%) 232 (100,0)	AR(-) ER(-) 121 (52,2)	AR(+) ER(-) 111 (47,8)	P
Typ MBH				
UTBM ống xâm nhập NOS	179 (72,2)	91 (75,2)	88 (79,3)	0,309 ^(a)
UTBM tiêu thụ	27 (11,6)	13 (10,7)	14 (12,6)	
UTBM thể nhầy	3 (1,3)	1 (0,8)	2 (1,8)	
Khác	23 (9,9)	16 (13,2)	7 (6,3)	
ĐMH				
Độ I	14 (6,0)	3 (2,5)	1 (9,0)	0,019
Độ II	67 (28,9)	31 (25,6)	36 (32,4)	
Độ III	151 (65,1)	87 (71,9)	64 (58,6)	
Tình trạng hạch				
Chưa di căn	126 (54,3)	43 (35,5)	83 (74,8)	< 0,001
Di căn 1 - 3 hạch	58 (25,0)	47 (38,8)	11 (9,9)	
Di căn > 3 hạch	48 (20,7)	31 (25,6)	17 (15,3)	
NPI				
Tốt	34 (14,7)	8 (6,6)	26 (23,4)	< 0,001
Trung bình	124 (53,4)	60 (49,6)	64 (57,7)	
Xấu	74 (31,9)	53 (43,8)	21 (18,9)	
Xâm nhập mạch máu				
Không	126 (54,3)	56 (46,3)	70 (63,1)	0,012
Có	106 (46,3)	65 (53,7)	41 (36,9)	
Xâm nhập mạch bạch huyết				
Không	48 (20,7)	21 (17,4)	27 (24,3)	0,187
Có	184 (79,3)	100 (82,6)	84 (75,7)	
Ki67 index				
Thấp ($\leq 20\%$)	90 (38,8)	42 (34,7)	48 (43,2)	0,214
Cao ($> 20\%$)	142 (61,2)	79 (65,3)	63 (56,8)	

Trong các ung thư vú ER(-), tỷ lệ bộc lộ AR chiếm 47,8%. So với AR-ER-, kiểu hình miễn dịch AR+ER- chiếm tỷ lệ cao ở ĐMH I, II (9,0 và 32,4%) và chiếm tỷ lệ cao ở nhóm chưa di căn hạch (74,8%), NPI tốt và trung bình (23,4 và 57,7%), cũng như các ung thư vú chưa xâm nhập mạch máu (63,1%); sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ hoặc 0,001. Tương tự, ung thư vú với AR+ER- cũng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm OXN NOS, TTXN, nhày (79,3%, 12,6 và 1,8%), cũng như các ung thư vú chưa xâm nhập bạch mạch và chỉ số Ki67 thấp (24,3% và 43,2%); tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2. Kiểu hình miễn dịch AR ER và thời gian sống thêm

Bảng 2: Các phenotype miễn dịch AR ER và OS

Kiểu hình miễn dịch	OS (Tháng) 72,862 \pm 2,317	Tỷ lệ trung bình	p (Log rank)
AR(-) ER(-)	60,509 \pm 3,323	41,9 \pm 6,8	< 0,001
AR(+) ER(-)	83,593 \pm 2,359	85,5 \pm 4,5	

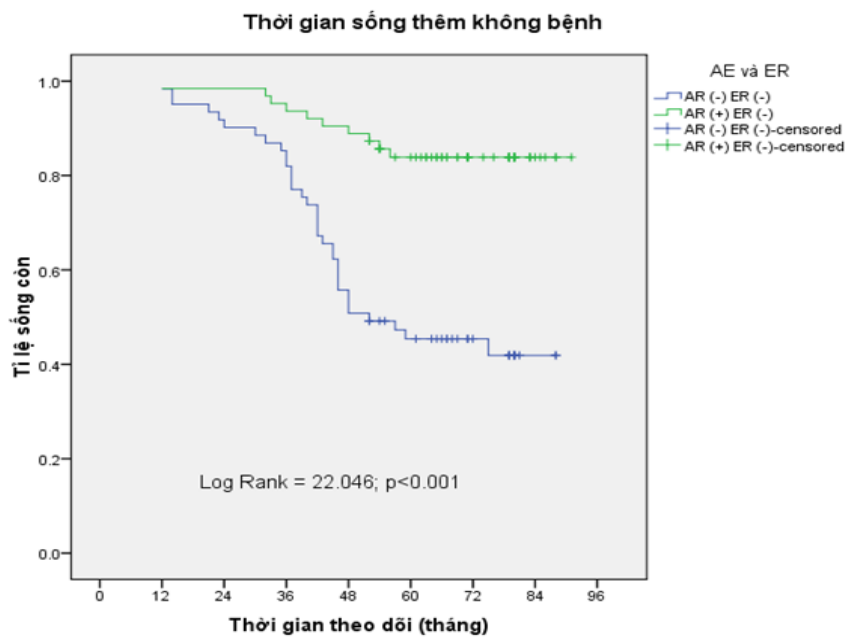


Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo kiểu hình miễn dịch AR và ER

Tỷ lệ OS 5 năm là $72,862 \pm 2,317$ tháng, trong đó kiểu hình miễn dịch AR+ER- là $83,593 \pm 2,359$ tháng chiếm tỷ lệ $85,5 \pm 4,5$ cao hơn nhiều so với kiểu hình AR-ER- là $60,509 \pm 3,323$ tháng với tỷ lệ trung bình là $41,9 \pm 6,8$. Sự khác biệt giữa kiểu hình miễn dịch AR và ER với OS rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3: Các phenotype miễn dịch AR ER và DFS

Kiểu hình miễn dịch	DFS (Tháng) $72,516 \pm 2,321$	Tỷ lệ trung bình	p (Log rank)
AR(-) ER(-)	$60,509 \pm 3,323$	$41,9 \pm 6,8$	< 0,001
AR(+)-ER(-)	$82,909 \pm 2,422$	$83,9 \pm 4,7$	



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) theo kiểu hình miễn dịch AR và ER

Tỷ lệ DFS 5 năm là $72,516 \pm 2,321$ tháng, tương tự OS, kiểu hình miễn dịch AR+ER- là $82,909 \pm 2,422$ tháng chiếm tỷ lệ $83,9 \pm 4,7$ cao hơn nhiều so với kiểu hình AR-ER- là $60,509 \pm 3,323$ tháng với tỷ lệ trung bình là $41,9 \pm 6,8$. Giống như trong OS, sự khác biệt giữa kiểu hình miễn dịch AR và ER với DFS rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

IV. BÀN LUẬN

Cho đến nay, các nghiên cứu đã phát hiện ra vai trò tiên lượng có giá trị của AR đối với các UTV xâm nhập, đặc biệt UTV thụ thể nội tiết âm tính gồm typ HER2 và UTV bộ ba âm tính. Hầu hết các UTV có ER- được xem là ác tính cao, nhưng khi có bộc lộ của AR có thể được sử dụng để tiên lượng những loại u này [10]. Trong UTV bộ ba âm tính nếu có AR+ được phân loại là nhóm thụ thể androgen lòng ống (luminal androgen receptor: LAR+) [11, 12] là nhóm tiên lượng tốt và liên quan đến các đặc điểm tốt của khối u như độ mô học thấp hơn, chỉ số nhân chia thấp, giai đoạn lâm sàng sớm [13 - 18]. Trái ngược với LAR+, UTV bộ ba âm tính không bộc lộ AR (LAR-), theo 2 nghiên cứu của Rakha và Sutton và các cộng sự, cho thấy loại u này liên quan với việc tăng nguy cơ tái phát và di căn xa ở các UTV có di căn hạch [19, 20].

Đánh giá sự bộc lộ AR trong các ung thư vú ER (-), theo bảng 1 cho thấy tỷ lệ bộc lộ AR chiếm 47,8% và tỷ lệ AR (-) là 52,2%. Một số nghiên cứu cho thấy rằng chỉ 31,8 - 49,0% UTV ER- bộc lộ với AR [8, 9], tương tự kết quả của nghiên cứu này. Một nghiên cứu trước đây của chúng tôi cho thấy tỷ lệ AR-ER- cao nhất 36,2%, tiếp đến là tỷ lệ AR+ER-: 29,8% [21]. Ở typ phân tử HER2, nhóm AR-ER- chiếm tỷ lệ cao nhất (55,9%) và ung thư vú dạng đáy, kiểu hình AR+ER- chiếm tỷ lệ phổ biến nhất là 52,9% [21].

Khi đánh giá tình trạng bộc lộ AR với một số đặc điểm GPB (**bảng 1**), Chúng tôi nhận thấy rằng ung thư vú kiểu hình miễn dịch AR+ER- chiếm tỷ lệ cao ở ĐMH I, II (lần lượt là 9,0 và 32,4% so với 2,5% và 25,6%), trong khi đó ung thư vú với cả 2 dấu ấn này âm tính chiếm tỷ lệ cao hơn ở ĐMH III (71,9% so với 58,6%) ($p < 0,05$). Sự khác biệt cũng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012 < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Abdelaal và cs [22]. Khi tìm hiểu mối liên quan giữa sự xâm nhập mạch máu trong ung thư vú với các kiểu hình miễn dịch AR và ER. Chúng tôi nhận thấy rằng ung

thư vú có kiểu hình AR+ER- ít xâm nhập mạch máu hơn nhóm AR-ER- với tỷ lệ 63,1% so với 46,3%. Trái lại các ung thư vú AR-ER- có xu hướng xâm nhập mạch máu cao hơn kiểu hình AR+ER- với tỷ lệ là 53,7% so với 36,9%. Dựa vào kích thước u, tình trạng hạch và độ mô học là những yếu tố quan trọng nhất. Dựa vào các mức điểm ung thư vú được chia thành 3 mức độ tiên lượng: tốt, trung bình và xấu. Chỉ số NPI có ưu thế đáng kể về tính đơn giản, dễ áp dụng trong hoàn cảnh cần phải tìm kiếm các yếu tố khách quan hơn có thể phản ánh tính chất sinh học riêng biệt của các ung thư vú, chính xác hơn so với chỉ dựa vào hình thái học đơn thuần của u. Sự phân nhóm tiên lượng tốt hơn sẽ giúp bệnh nhân được điều trị ở giai đoạn sớm hơn, đồng thời tránh cho họ các nguy cơ phải nhận các điều trị hỗ trợ không cần thiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi (**bảng 1**) cho thấy, tương tự như ĐMH, chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI) tốt và trung bình chiếm tỷ lệ cao hơn ở kiểu hình miễn dịch AR+ER- so với nhóm AR-ER- lần lượt là 23,4% so với 6,6% (NPI tốt) và 57,7% so với 49,6% (NPI trung bình). Trong khi đó ở nhóm NPI xấu, kiểu hình miễn dịch AR-ER- chiếm tỷ lệ cao hơn rõ rệt so với nhóm AR+ER- là 43,8% so với 18,9% ($p < 0,001$). Trong một nghiên cứu trước đây của chúng tôi cũng cho thấy AR-ER- chiếm tỷ lệ cao nhất ở ung thư vú NPI xấu (52,9%) [21]. Tương tự, trong nghiên cứu của Niemeier và cs cũng cho thấy rằng UTV NPI xấu chiếm tỷ lệ cao rõ rệt ở nhóm AR-ER- (90,0%), trong khi đó ở nhóm AR+ER- chỉ chiếm 38,0% [23]. Các kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Abdelaal và cs [22]. Các yếu tố tiên lượng quan trọng nhất cho bệnh nhân ung thư vú là có hay không có di căn hạch nách. Hơn nữa, có mối liên quan trực tiếp giữa số lượng hạch bị di căn và nguy cơ di căn xa, vì vậy bệnh nhân chưa di căn hạch là những bệnh nhân bị bệnh có nguy cơ thấp. Chúng tôi cũng nhận thấy rằng ở các ung thư vú chưa di căn hạch, kiểu hình miễn dịch AR+ER- chiếm tỷ lệ cao hơn rõ ràng so với nhóm AR-ER- (74,8% so với 35,5%). Trong khi đó các ung thư vú với AR-ER- đều chiếm tỷ lệ cao ở các nhóm di căn hạch, như nhóm di căn 1 - 3 hạch là 38,8% so 9,9% và nhóm di căn > 3 hạch là 25,6% so với 15,3% ($p < 0,001$). Niemeier và cs cũng nhận thấy rằng các UTV với kiểu hình AR-ER- có tỷ lệ di căn hạch cao hơn kiểu hình AR+ER-, lần lượt là

Bệnh viện Trung ương Huế

31,0% và 0,0% [23]. Mọi liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ AR ở nhóm UTV với ER- với một số đặc điểm GPB tốt như ĐMH thấp, chỉ số NPI trung bình hoặc tốt, ít hoặc không di căn hạch nách trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước.

Chúng tôi nhận thấy rằng ung thư vú với AR+ER- cũng chiếm tỷ lệ cao ở nhóm OXN NOS, TTXN, nhày (lần lượt là 79,3%, 12,6 và 1,8% so với 75,2%, 10,7 và 0,8%). Trái lại, các ung thư vú với AR-ER- chiếm tỷ lệ cao hơn ở các typ MBH khác (ví như, thể dị sản,...) với tỷ lệ 13,2% so với 6,3% ($p > 0,05$). Tương tự, ung thư vú với AR+ER- chưa xâm nhập bạch mạch cũng chiếm tỷ lệ cao hơn nhóm AR-ER- với tỷ lệ là 24,3% so với 17,4%. Ngược lại, ung thư vú với kiểu hình miễn dịch AR-ER- có xu hướng xâm nhập bạch mạch nhiều hơn AR+ER-, chiếm tỷ lệ là 82,6% so với 75,7% ($p > 0,05$). Sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,214 > 0,05$ khi quan sát mối liên quan giữa chỉ số Ki67 với kiểu hình miễn dịch AR và ER. Các ung thư vú với chỉ số Ki67 thấp chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm AR+ER- so với kiểu hình AR-ER- (43,2% so với 34,7%). Trong khi đó, ở nhóm Ki67 cao, kiểu hình AR-ER- lại chiếm tỷ lệ cao hơn kiểu hình AR+ER- với tỷ lệ là 65,3% so với 56,8%. Nghiên cứu của Abdelaal và cs cũng nhận thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa Ki67 và sự bộc lộ AR trong UTV ER âm tính [22].

Tỷ lệ OS 5 năm của UTV xâm nhập với ER- là $72,862 \pm 2,317$ tháng, trong đó kiểu hình miễn dịch AR+ER- là $83,593 \pm 2,359$ tháng dài hơn so với nhóm AR-ER- ($60,509 \pm 3,323$ tháng) (**bảng 2 và biểu đồ 1**). Tỷ lệ trung bình của ung thư vú AR+ER- là $85,5 \pm 4,5$ cao hơn nhiều so với kiểu hình AR-ER- là $41,9 \pm 6,8$ ($p < 0,001$). Tỷ lệ DFS 5 năm là $72,516 \pm 2,321$ tháng gần bằng thời gian sống thêm toàn bộ (**bảng 3 và biểu đồ 2**). Tương tự OS, DFS ở kiểu hình miễn dịch AR+ER- là $82,909 \pm 2,422$ tháng chiếm tỷ lệ $83,9 \pm 4,7$ cao hơn nhiều so với kiểu hình AR-ER- là $60,509 \pm 3,323$ tháng với tỷ lệ trung bình là $41,9 \pm 6,8$ ($p < 0,001$). Theo 1 số nghiên cứu trước đây, nói chung LAR+ có xu hướng với chỉ số nhân chia thấp hơn và đáp ứng kém với hóa trị bổ trợ và tân bổ trợ, nhưng cũng kết hợp với OS và DFS cao hơn rõ rệt [24 - 28]. Trong nghiên cứu của Luo et al. cho thấy rằng với phân tích đa biến chỉ ra kích thước khối u, di căn hạch và bộc lộ AR kết hợp chặt chẽ với OS của

bệnh nhân UTV bộ ba âm tính [15]. Wang et al. cũng nhận thấy các trường hợp có AR+ đã cải thiện cả OS và DFS. Nghiên cứu của họ cho thấy tỷ lệ OS 5 năm tăng rõ ở các bệnh nhân UTV typ HER2 có AR+ so với nhóm không bộc lộ AR (65,3 so với 36,2%, $p < 0,001$). Tương tự nghiên cứu của Luo et al., trong phân tích đa biến trong nghiên cứu của Wang et al. cho thấy AR+ kết hợp có ý nghĩa và độc lập với thời gian sống thêm tăng cả OS và DFS [29]. Kết quả nghiên cứu về sự cải thiện OS và DFS của các UTV với AR+ so với AR- phù hợp với các nghiên cứu trên.

Tóm lại, thật lý thú, các tác giả đều nhận thấy sự bộc lộ AR có thể là một dấu ấn đại diện thích hợp cho tiên lượng và dự đoán ở UTV. Do đó, việc xét nghiệm tình trạng AR ngay khi chẩn đoán lần đầu có thể giúp việc lựa chọn tốt hơn những bệnh nhân có khả năng được hưởng lợi từ điều trị tân bổ trợ. Đánh giá AR thường quy bằng cách nhuộm HMMD toàn bộ ác typ UTV, đặc biệt là đối với UTV bộ ba âm tính và HER2+ có thể cung cấp thêm nhiều thông tin về sự định hướng điều trị này.

V. KẾT KUẬN

Qua nghiên cứu sự bộc lộ AR của 232 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập với ER- chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

- Kiểu hình miễn dịch AR+ER- kết hợp với các đặc điểm GPB tốt như ĐMH thấp, chưa di căn hạch nách, NPI tốt và trung bình, cũng như các ung thư vú chưa xâm nhập mạch máu.

- Tương tự, các bệnh nhân ung thư vú với AR+ER- có OS và DFS 5 năm dài hơn so với nhóm âm tính với cả 2 dấu ấn này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff S, Ingle J, Liu M, Carey L, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2013;19:5505-5512.
2. Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, Bianco-Miotto T, Centenera MM, Harris JM, et al. Androgen Receptor Inhibits Estrogen Receptor- α Activity and Is Prognostic in Breast Cancer. Cancer Res. 2009;69:6131-6140.
3. Vasiliou SK, Diamandis EP. Androgen receptor: a promising therapeutic target in breast cancer. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019;56:200-223.
4. Need EF, Selth LA, Harris TJ, Birrell SN, Tilley WD, Buchanan G. Research resource: interplay between the

- genomic and transcriptional networks of androgen receptor and estrogen receptor alpha in luminal breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2012;26:1941-1952.
5. Rahim B, O'Regan R. AR signaling in breast cancer. *Cancers.* 2017;9:21.
 6. McNamara KM, Moore NL, Hickey TE, Sasano H, Tilley WD. Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer.* 2014;21:T161-T181.
 7. Giovannelli P, Donato MD, Galasso G, Zazzo ED, Bilancio A, Migliaccio A. The Androgen Receptor in Breast Cancer. *Front Endocrinol.* 2018;9:492.
 8. Vera - Badillo FE, Templeton AJ, Gouveia Pd, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jan;106:djt319.
 9. Agoff SN, Swanson PE, Linden H, Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003;120:725-731.
 10. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Modern Pathology.* 2010;23:205-212.
 11. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121:2750-67.
 12. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple - Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One.* 2016;11:e0157368.
 13. Hu R, Dawood S, Holmes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Cole K, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1867-1874.
 14. Ogawa Y, Hai E, Kanako Matsumoto, Ikeda K, Tokunaga S, Nagahara H, et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2008 Oct;13:431-435.
 15. Luo X, Shi Y-X, Li Z-M, Jiang W-Q. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer. *Chin J Cancer.* 2010;29:585-590.
 16. Park S, Koo J, Park HS, Kim J-H, Choi S-Y, Lee JH, et al. Expression of androgen receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:488-492.
 17. Mrklíč I, Pogorelič Z, Capkun V, Tomić S. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas. *Acta Histochem.* 2013;15:344-348.
 18. Loibl S, Müller BM, Minckwitz Gv, Schwabe M, Roller M, Darb-Esfahani S, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:477-487.
 19. Bhattarai S, Klimov S, Mittal K, Krishnamurti U, Li XB, Oprea - Ilies G, et al. Prognostic Role of Androgen Receptor in Triple Negative Breast Cancer: A Multi-Institutional Study. *Cancers.* 2019;11: 995.
 20. Sutton LM, Cao D, Sarode V, Molberg KH, Torgbe K, Haley B, et al. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor - expressing triple - negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:511-516.
 21. Chủ NV. Sự bộc lộ thụ thể androgen và estrogen trong ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập. *Y học Việt Nam.* 4-2021;501:58-62.
 22. Abdelaal SE, Gabal SM, Din AAGe, Hosni HN, Sharaf HA. Immunohistochemical Study of Androgen Receptor Expression in Estrogen Receptor - Negative Invasive Breast Carcinoma and its Relation with Clinicopathologic Factors. *Access Maced J Med Sci.* 2020 Sep 10;8:615-622.
 23. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor - negative tumors with apocrine differentiation. *Modern Pathology.* 2010;23:205-212.
 24. Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, Cittelly DM, Howe EN, D'Amato NC, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. *Breast Cancer Research.* 2014;166:R7.
 25. Gerratanaa L, Basilea D, Buonob G, Placidob SD, Giulianob M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;68:102-110.
 26. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez - Angulo AM, Meric - Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple - negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct 1;19:5533-5540.
 27. Santonja A, Sánchez - Muñoz A, Lluch A, Chica-Parrado MR, Albanell J, Chacón JI, et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget.* 2018 May 29;9:26406-26416.
 28. He J, Peng R, Yuan Z, Wang S, Peng J, Lin G, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol.* 2012 Jun;29:406-410.
 29. Wang X, Bi X, Huang Z, Huang J, Xia W, Shi W, et al. The prognostic value of AR in HER2 - enriched metastatic breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27:199-208.