LYMPHO BÀO XÂM NHẬP U VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ VÚ BỘ BA ÂM TÍNH

Trần Trung Toàn[1,✉], Nguyễn Văn Thỉnh[2], Dương Thị Ngọc Ánh[2]
Tạ Văn Tờ[1,2]

[1]Trường Đại học Y Hà Nội
[2]Bệnh viện K

Nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ lympho bào xâm nhập u (Tumor infiltrating lymphocytes-TILs) và đối chiếu với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô vú bộ ba âm tính (Triple-negative breast cancer-TNBC). Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 214 bệnh nhân TNBC được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 12/2023. Tất các bệnh nhân đều là nữ, tuổi trung bình 53,6 ± 13,1 (khoảng tuổi 28 - 90). Tỷ lệ TILs có giá trị trung bình là 20,0 ± 25,7%, mẫu TILs 10% có tỷ lệ cao nhất với 37 trường hợp (chiếm 17,3%). Nhóm TILs trung bình (10 - 40%, nhóm B) chiếm tỷ lệ cao nhất (49,1%). Với điểm ngưỡng phân chia 50%, các bệnh nhân không nổi trội TILs (< 50%) chiếm chủ yếu trong nghiên cứu (76,2%), so sánh với đặc điểm về típ mô bệnh học và độ mô học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05. Cần đánh giá TILs một cách thường quy trong thực hành chẩn đoán giải phẫu bệnh TNBC.

Từ khóa: Lympho bào xâm nhập u, Ung thư vú, Ung thư vú bộ ba âm tính.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2020, lần đầu tiên ung thư vú trở thành loại ung thư có tỉ lệ mắc cao nhất trong các loại ung thư ở cả hai giới, chiếm tới 11,7% trong số các loại ung thư thường gặp và đứng thứ tư trong số 10 bệnh ung thư gây tử vong nhiều nhất. Trên toàn thế giới, có 2.261.419 trường hợp ung thư vú mới được chẩn đoán năm 2020, chiếm 24,5%. Tại Việt Nam, ung thư vú đứng thứ 3 trong các u phổ biến nhất ở cả hai giới với 21.555 trường hợp mới mắc (chiếm 11,8%).[1] Ung thư biểu mô vú bộ ba âm tính (TNBC) là nhóm ung thư vú có thụ thể estrogen (ER) âm tính, thụ thể progesterone (PR) âm tính và thụ thể biểu bì người 2 (Her2) âm tính. TNBC được đặc trưng bởi sự phát triển nhanh và tiên lượng xấu hơn so với các phân nhóm khác của UTV. Trong các phân loại về mô bệnh học UTV, phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) được sử dụng phổ biến nhất trên toàn thế giới. Phân loại mô bệnh học mới nhất hiện nay của WHO được ra đời năm 2019, có nhiều ưu điểm hơn so với phân loại năm 2012 với những cập nhật về bản chất và đặc điểm phân tử của các tế bào u.[2]

Từ lâu, TILs đã được nghiên cứu như là một đặc tính quan trọng trong điều trị và tiên lượng của nhiều loại ung thư. TILs là một dấu ấn sinh học liên quan đến tiên lượng và tiên đoán trong TNBC.[3,4] Sự gia tăng của TILs có liên quan tới cải thiện tỷ lệ sống không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân TNBC có hoặc không điều trị. Mặt khác, tỷ lệ TILs cao liên quan đến việc gia tăng đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn

Tác giả liên hệ: Trần Trung Toàn
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: trungtoanhmu89@gmail.com
Ngày nhận: 20/05/2024
Ngày được chấp nhận: 20/06/2024

trong điều trị tân bổ trợ các bệnh nhân TNBC.[5] Việc đánh giá TILs trong TNBC trên thế giới có khá nhiều nghiên cứu, tuy nhiên tại nước ta vẫn còn ít nghiên cứu về vấn đề này, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu sau: *Xác định tỷ lệ TILs và đối chiếu với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô vú bộ ba âm tính.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân TNBC, được chẩn đoán trên bệnh phẩm sinh thiết kim hoặc bệnh phẩm phẫu thuật vú và chưa điều trị tân bổ trợ trước đó, tại Bệnh viện K từ tháng 10/2021 đến tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân có đặc điểm mô bệnh học khẳng định là ung thư biểu mô (UTBM) nguyên phát tại vú trên bệnh phẩm sinh thiết kim hoặc phẫu thuật vú.

- Bệnh nhân được khẳng định có thụ thể nội tiết ER, PR và Her2 đều âm tính trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết kim hoặc phẫu thuật, đồng thời chưa được điều trị trước xét nghiệm.

- Không có ung thư nào khác trên cơ thể.

- Có hồ sơ bệnh án cung cấp đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

- Có tiêu bản, khối nến đủ tiêu chuẩn nhuộm hematoxylin và eosin (HE), hóa mô miễn dịch (HMMD).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đủ các tiêu chuẩn trên.

- Bệnh nhân có khối nến, tiêu bản bị mốc, hoặc bệnh phẩm còn quá ít không đủ tiêu chuẩn cắt nhuộm HE và HMMD.

2. Phương pháp

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 11/2022 đến tháng 12/2023, trong đó thời gian lấy số liệu từ tháng 10/2021 đến tháng 12/2023, tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

• *Hồi cứu:* các bệnh nhân từ tháng 10/2021 đến hết tháng 10/2022.

• *Tiến cứu:* các bệnh nhân từ tháng 11/2022 đến hết tháng 12/2023.

Số mẫu thu thập được của nghiên cứu: 214 bệnh nhân.

Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

Thông tin chung về bệnh nhân:

- Tuổi bệnh nhân: tuổi, tuổi trung bình.

- Giới: nam; nữ.

Thông tin về mô bệnh học:

- Típ mô bệnh học theo phân loại WHO 2019.[2]

- Độ mô học 1, 2, 3; xâm nhập mạch bạch huyết (lymphovascular invasion-LVI).

- Mức độ xâm nhập lympho vào mô đệm u.

Thông tin về hóa mô miễn dịch:

• Sự bộ lộ Ki-67 phân chia mức độ theo St Gallen 2013 thành 2 mức thấp (< 20%) và cao (≥ 20%).[2]

Quy trình nghiên cứu

- Quy trình lấy mẫu

Hồi cứu: Thu thập tiêu bản HE và HMMD.

Tiến cứu: Bệnh phẩm được chuyển đúc cắt mảnh, nhuộm theo phương pháp HE thường quy và nhuộm HMMD với các dấu ấn: ER, PR, Her2, Ki67.

• Đọc và đánh giá tất cả các tiêu bản của bệnh nhân hồi cứu và tiến cứu để xác định đặc

điểm mô bệnh học theo WHO 2019, đặc điểm HMMD, TILs mô đệm u.

Bộ công cụ nghiên cứu và kĩ thuật thu thập số liệu

- Đánh giá mô bệnh học

+ Các tiêu bản được đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học ở các độ phóng đại khác nhau và phân loại mô học theo WHO 2019.

+ Độ mô học được đánh giá theo WHO cải biên từ hệ thống thang điểm của Bloom-Richardson và được Elton và Ellis sửa đổi bổ sung.[2]

- Đánh giá kết quả HMMD

+ Kĩ thuật nhuộm HMMD được thực hiện tự động trên máy BenchMark Ultra (Ventana). Các dấu ấn được sử dụng: ER (Clone SP1, Ventana), PR (Clone 1E2, Ventana), Her2 (clone 4B5, Ventana), Ki67 (Clone 30-9, Ventana).

* Tiêu chuẩn xác định TNBC trên HMMD: ER âm tính, PR âm tính và Her2 âm tính. Đánh giá kết quả HMMD theo hướng dẫn của Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology - ASCO) và hiệp hội các nhà Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (College of American Pathologists - CAP)[6]

+ ER và PR âm tính (tỷ lệ bộc lộ với nhân tế bào u < 1%).

+ Her2 âm tính với điểm ASCO/CAP là: **0**; **1+**; **2**+ và kết quả xét nghiệm lai tại chỗ không có khuếch đại gen.

Phân chia kết quả Her2 âm tính thành hai nhóm: Her2-0 (0 điểm) và Her2-thấp (có điểm là 1+ hoặc 2+ cùng với kết quả lai tại chỗ không có khuếch đại gen). Theo hướng dẫn cập nhập mới nhất của CAP năm 2023.[7]

Dấu ấn Ki-67

Ki-67 dương tính khi có bất kỳ nhân tế bào u bắt màu. Theo hội nghị đồng thuận tại St Gallen năm 2013, chỉ số Ki-67 được chia thành 2 mức độ: thấp (< 20%) và cao (≥ 20%).[2]

- Đánh giá lympho bào xâm nhập u:

Đánh giá TILs theo hướng dẫn của Hội đồng quốc tế về TILs:[8]

• TILs được đánh giá trên tiêu bản nhuộm hai màu HE thường quy.

• Chọn độ phóng đại của kính là 200 - 400x để quan sát.

• Đánh giá tất cả các tế bào một nhân (tế bào lympho, tương bào). Không đánh giá các tế bào bạch cầu đa nhân, tế bào hạt, đại thực bào, tế bào tua gai.

• TILs được đánh giá cho mô đệm u, dưới dạng % mô đệm có xâm nhập tế bào một nhân (tế bào lympho, tương bào), không phải là số tế bào xâm nhập.

• TILs được đánh giá giới hạn trong vùng mô u xâm nhập.

• Không đánh giá TILs ngoài ranh giới u, xung quanh UTBM ống tại chỗ và tiểu thùy bình thường.

• Không đánh giá TILs trong vùng u có các mảnh vụn, hoại tử, hyaline hóa, vùng đã sinh thiết trước đó.

Các bước phân tích TILs

Tiến hành phân tích TILs trên tiêu bản nhuộm HE thường qui qua 5 bước gồm:[8]

Bước 1: Xác định vùng mô u.

Bước 2: Xác định vùng mô đệm u.

Bước 3: Đánh giá ở vật kính độ phóng đại thấp.

Bước 4: Xác định loại xâm nhập viêm.

Bước 5: Xác định phần trăm mô đệm xâm nhập lympho.

* Mức độ lympho bào xâm nhập vào mô đệm u: chia làm các mốc theo khuyến cáo của Hội đồng nghiên cứu TILs quốc tế:[8]

1. Thấp (nhóm A): < 10%.

2. Trung bình (nhóm B): 10 - 40%.

3. Cao (nhóm C): > 40%.

* Các trường hợp TILs ≥ 50% được xếp vào nhóm nổi trội TILs, các trường hợp TILs < 50% xếp vào nhóm không nổi trội TILs.

Xử lý số liệu

- Thông tin và các biến số nghiên cứu của đối tượng được ghi vào phiếu nghiên cứu có sẵn. Lưu trữ dữ liệu bằng Excel.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 và phần mềm R 4.2.2.

- Số liệu được mô tả bằng các tỷ lệ và giá trị trung bình. Sử dụng test χ^2 để so sánh sự khác biệt giữa hai hay nhiều tỷ lệ. Sử dụng kiểm định Phi and Cramer'sV test.

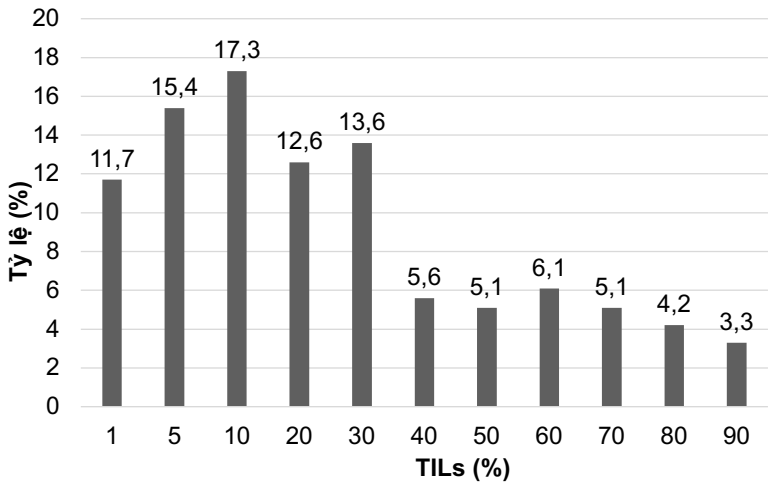
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội, số 804/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 3 tháng 3 năm 2023.

III. KẾT QUẢ

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi gồm 214 trường hợp TNBC được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K từ 10/2021 đến 12/2023, tất cả các bệnh nhân đều là nữ. Tuổi trung bình của bệnh nhân TNBC trong mẫu nghiên cứu là 53,6 ± 13,1 tuổi, tuổi thấp nhất là 28, tuổi cao nhất là 90.

Đặc điểm lympho bào xâm nhập u



Biểu đồ 1. Sự phân bố TILs của mẫu nghiên cứu

Về sự phân bố TILs của mẫu nghiên cứu, biểu đồ 1 cho thấy tỷ lệ TILs của mẫu nghiên cứu có các giá trị từ 1% đến 90% theo mẫu chẩn đoán của Hội nghiên cứu lympho bào xâm nhập u thế giới. TILs trong mẫu nghiên cứu có giá trị trung bình là 20,0 ± 25,7%. Mẫu TILs 10% có tỷ lệ cao nhất với 37 trường hợp (chiếm 17,3%). Mẫu TILs 90% có tỷ lệ thấp nhất với 7 trường hợp (chiếm 3,3%).

Bảng 1. Tỷ lệ các nhóm TILs

Nhóm	n	%
Phân 3 nhóm		
TILs thấp (nhóm A)	58	27,1
TILs trung bình (nhóm B)	105	49,1

Nhóm	n	%
TILs cao (nhóm C)	51	23,8
Phân 2 nhóm		
Không nổi trội TILs (< 50%)	163	76,2
Nổi trội TILs (≥ 50%)	51	23,8

Kết quả bảng 1 cho thấy TNBC có TILs ở mức trung bình (10 - 40% mô đệm u có lympho xâm nhập) chiếm tỷ lệ cao nhất (49,1%). Nhóm TILs cao (> 40% mô đệm u có lympho xâm nhập) có tỷ lệ thấp nhất (23,8%). Số lượng các trường hợp không nổi trội TILs (< 50%) chiếm chủ yếu trong mẫu nghiên cứu với 163 trường hợp (76,2%).

Mối liên quan giữa đặc điểm lympho bào xâm nhập u và một số đặc điểm mô bệnh học

Bảng 2. Sự liên quan giữa TILs và các đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học

Đặc điểm	Không nổi trội TILs		Nổi trội TILs		p
	n	%	n	%	
Tuổi					
≤ 50	66	71,7%	26	28,3%	0,187
> 50	97	79,5%	25	20,5%	
Típ mô bệnh học					
UTBM xâm nhập NST	139	73,9%	49	26,1%	**0,039**
Các típ mô bệnh học khác	24	92,3%	2	7,7%	
Độ mô học					
Độ 1	1	100%	0	0%	**0,029**
Độ 2	40	90,9%	4	9,1%	
Độ 3	122	72,2%	47	27,8%	
LVI					
Không có LVI	148	75,5%	48	24,5%	0,456
Có LVI	15	83,3%	3	16,7%	
Chỉ số Ki67					
Ki67 thấp (< 20%)	3	100%	0	0%	0,329
Ki 67 cao (≥ 20%)	160	75,8%	51	24,2%	
Her2					

Đặc điểm	Không nổi trội TILs		Nổi trội TILs		p
	n	%	n	%	
Her2-0	107	74,3%	37	25,7%	0,359
Her2-thấp	56	80%	14	20%	

Trong các típ MBH của TNBC đều có các trường hợp không nổi trội TILs chiếm chủ yếu. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,039 < 0,05; Chi-Square test). Sự khác biệt về tỷ lệ các trường hợp nổi trội TILs và không nổi trội TILs trong các nhóm độ mô học có ý nghĩa thống kê (p=0,029 < 0,05; Chi-Square test). So sánh sự nổi trội TILs hay không nổi trội TILs và một số đặc điểm như tuổi bệnh nhân, LVI, chỉ số Ki67, phân nhóm Her2, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05; Chi-Square test) (Bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

Hội đồng nghiên cứu xâm nhập lympho vào mô u thế giới đưa ra các mẫu hình ảnh để các nhà bệnh học có thể sử dụng để tham chiếu trong việc đánh giá TILs, các mẫu chia theo thang điểm % và đơn vị chia là 10%, ngoại trừ mẫu 5%.[8] Dựa theo hướng dẫn này chúng tôi tiến hành đánh giá và ghi nhận tỷ lệ các mẫu TILs trong quần thể nghiên cứu như sau: mẫu TILs 10% chiếm tỷ lệ cao nhất với 37 trường hợp (chiếm 17,3%), mẫu TILs 90% chiếm tỷ lệ thấp nhất với 7 trường hợp (chiếm 3,3%). Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của S. Adam và cộng sự (2014) khi nghiên cứu sự xâm nhập lympho vào mô nội u và ngoại u ở 481 bệnh nhân TNBC cũng nhận thấy các mẫu TILs 5%, 10% chiếm tỷ lệ cao trong quần thể (trong đó mẫu TILs 10% chiếm tỷ lệ cao nhất là 49%), mẫu TILs 80% và 90% chiếm tỷ lệ rất thấp hoặc không có (với tỷ lệ tương ứng là < 1% và 0%) .[9]

Mặt khác, theo hướng dẫn của Hội đồng nghiên cứu lympho bào xâm nhập u thế giới, mức độ xâm nhập lympho vào mô u có thể được chia theo 3 nhóm: Nhóm A (thấp, < 10%), Nhóm B (trung bình, 10 - 40%), nhóm C (cao, > 40%).[8] Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm B có tỷ lệ cao nhất với 105 trường hợp chiếm 49,1%, tiếp theo là nhóm A với 58 trường hợp chiếm 27,1% và thấp nhất là nhóm C với 51 trường hợp chiếm 23,8%.

Kết quả của chúng tôi có khác biệt với kết quả của Kurozumi và cộng sự (2019) cho thấy tỷ lệ các nhóm TILs trong các bệnh nhân TNBC (51 bệnh nhân) là: nhóm A (50,9%); nhóm B (17,6%); nhóm C (31,4%).[10] Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân TNBC lớn hơn và có sự khác biệt trong lựa chọn đối tượng bệnh nhân TNBC, trong nghiên cứu của tác giả Kurozumi tập trung trên nhóm TNBC chưa có di căn hạch, còn nghiên cứu của chúng tôi không phân biệt bệnh nhân có di căn hạch hay không.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới lấy điểm ngưỡng là 50% trong việc phân chia các trường hợp TILs thành hai nhóm nổi trội và không nổi trội, như trong nghiên cứu của Pruneri và cộng sự (2016) trên mẫu 647 bệnh nhân TNBC để khảo sát vai trò của TILs trong các trường hợp TNBC; S. Loi và cộng sự (2014) nghiên cứu TILs trên 1010 trường hợp ung thư vú khảo sát vai trò tiên lượng của TILs với TNBC và lợi ích của Trastuzumab trên các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm.[11,12]

Với điểm ngưỡng là 50%, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 163 trường hợp có TILs dưới 50% chiếm 76,2%; 51 trường hợp có TILs từ 50% trở lên chiếm 23,8%. Tỷ lệ các trường

hợp nổi trội TILs của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Pruneri và cộng sự (2016) (18,4%), Dieci và cộng sự (2014) (14,8%), S. Loi và cộng sự (2014) (11,6%).[11-13] Nhóm nổi trội TILs chiếm tỷ lệ thấp hơn nhiều so với nhóm không nổi trội TILs trong các nghiên cứu.

Về mối liên quan giữa TILs với một số đặc điểm mô bệnh học của TNBC, trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm UTBM xâm nhập NST, tỷ lệ các trường hợp nổi trội TILs thấp hơn tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs (26,1% so với 73,9%). Trong nhóm các típ UTBM còn lại tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs đều cao hơn nhiều so với tỷ lệ các trường hợp nổi trội TILs. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,039 < 0,05). Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Pruneri và cộng sự (2016), cho thấy trong nhóm UTBM xâm nhập NST có 80,8% là tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs, ở các típ MBH còn lại cũng cho thấy sự chênh lệch giữa các nhóm không nổi trội và nổi trội TILs (93% so với 7%).[11]

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các trường hợp có độ mô học 3 chiếm ưu thế trong quần thể (79,0%). Trong nhóm độ mô học 3 có 72,2% các trường hợp không nổi trội TILs, 27,8% các trường hợp nổi trội TILs. Trong nhóm có độ mô học 2, tỷ lệ của nhóm không nổi trội TILs cao hơn nhiều so với nhóm nổi trội TILs (lần lượt là 90,9 % và 9,1%). Trong nhóm độ mô học 2, sự chênh lệch về tỷ lệ các trường hợp không nổi trội TILs và nổi trội TILs là lớn hơn nhiều so với độ mô học 3. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p = 0,029 < 0,05. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ nhóm không nổi trội cao hơn trong các phân độ mô học của TNBC, như nghiên cứu của Pruneri và cộng sự (2016), Dieci và cộng sự (2014).[11,13]

Chỉ số nhân chia Ki-67 là một trong những yếu tố tiên lượng bệnh quan trọng trong ung thư vú nói chung và các trường hợp TNBC nói riêng. Theo hội nghị đồng thuận St Gallen năm 2013, chỉ số Ki-67 được chia thành hai mức độ: cao với Ki-67 ≥ 20% và thấp với Ki-67 < 20%.[2] Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số Ki-67 trung bình là 60,00 ± 17,03. Trong 214 bệnh nhân của nghiên cứu, tỷ lệ Ki-67 thấp gặp ở 3 trường hợp chiếm 1,4%; tỷ lệ Ki-67 cao gặp ở 211 trường hợp chiếm 98,6%. Hầu hết, các trường hợp TNBC trong mẫu nghiên cứu đều có Ki67 cao. Trong các trường hợp Ki67 cao của mẫu nghiên cứu thì đa số các trường hợp thuộc nhóm không nổi trội TILs (chiếm 75,8%) hơn là nhóm nổi trội TILs (chiếm 24,2%).

Theo các cập nhật mới về nhóm Her2-thấp trong ung thư vú, đây là nhóm các bệnh nhân có sự bộc lộ Her2 là 1+ hoặc 2+ đồng thời kết quả lai tại chỗ âm tinh.[7] Khi phân chia kết quả bộc lộ Her2 trong TNBC thành 2 nhóm Her2-0 và Her2-thấp, ta thấy cả 2 nhóm đều có tỷ lệ không nổi trội TILs chiếm chủ yếu (lần lượt là 74,3% và 80%).

So sánh đặc điểm nổi trội TILs và sự bộc lộ Ki67, cũng như Her2, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p > 0,05.

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế như: cỡ mẫu không quá lớn, thời gian theo dõi bệnh nhân ngắn. Vì vậy, trong tương lai có thể phát triển một số hướng nghiên cứu thêm như: Sự liên quan giữa TILs và thời gian sống thêm của bệnh nhân TNBC hoặc sự liên quan giữa TILs (đánh giá trên bệnh phẩm sinh thiết trước điều trị tân bổ trợ) và sự đáp ứng với điều trị tân bổ trợ của bệnh nhân TNBC.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các trường hợp TNBC có giá trị TILs trung bình là 20,0 ± 25,7%, mức độ TILs trung bình (10 - 40%, nhóm B) hay gặp nhất chiếm 49,1%. Phần lớn các trường hợp TNBC thuộc nhóm không nổi trội TILs (76,2%). Có mối liên quan

giữa phân nhóm TILs theo mức độ nổi trội với típ mô bệnh học và độ mô học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.

2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours*. International Agency for Research on Cancer; 2019. https://publications.iarc.fr/581.

3. Wein L, Savas P, Luen SJ, Virassamy B, Salgado R, Loi S. Clinical Validity and Utility of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Routine Clinical Practice for Breast Cancer Patients: Current and Future Directions. *Front Oncol*. 2017; 7:156. doi:10.3389/fonc.2017.00156.

4. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 40-50. doi:10.1016/S1470-2045(17)30904-X.

5. García-Teijido P, Cabal ML, Fernández IP, Pérez YF. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clin Med Insights Oncol*. 2016; 10(Suppl 1): 31-39. doi:10.4137/CMO.S34540.

6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(11): 1364-1382. doi:10.5858/arpa.2018-0902-SA.

7. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2024; 484(1): 3-14. doi:10.1007/s00428-023-03656-w.

8. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015; 26(2): 259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450.

9. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014; 32(27): 2959-2966. doi:10.1200/JCO.2013.55.0491.

10. Kurozumi S, Matsumoto H, Kurosumi M, et al. Prognostic significance of tumour-infiltrating lymphocytes for oestrogen receptor-negative breast cancer without lymph node metastasis. *Oncol Lett*. 2019; 17(3): 2647-2656. doi:10.3892/ol.2019.9938.

11. Pruneri G, Gray KP, Vingiani A, et al. 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 Res Treat*. 2016; 158(2): 323-331. doi:10.1007/s10549-016-3863-3.

12. Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014; 25(8): 1544-1550. doi:10.1093/annonc/mdu112.

13. Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A,

et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014; 25(3): 611-618. doi:10.1093/annonc/mdt556.

Summary

TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES AND RELATIONSHIP WITH HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CARCINOMA

This study aims to determine the rate of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) and compare it with histopathological features of triple-negative breast cancer (TNBC). We conducted a study on 214 TNBC patients diagnosed and treated at K hospital from October 2021 to December 2023. All patients were female, average age 53.6 ± 13.1 years (range 28-90 years). The average rate of TILs is 20.0 ± 25.7%, the TILs 10% has the highest rate with 37 cases (accounting for 17.3%). The intermediate TILs group (10 - 40%, group B) accounts for the highest proportion (49.1%). With a dividing threshold of 50%, patients with non-predominant TILs (< 50%) accounted for the majority in the study (76.2%), compared with the characteristics of histopathological type and histological grade, the difference statistically significant difference $p < 0.05$. Consequently, we suggest that it is necessary to routinely evaluate TILs in the practice of pathological diagnosis for TNBC.

Keywords: Tumor infiltrating lymphocytes, Breast cancer, Triple-negative breast carcinoma.