

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP ĐẠI HỌC**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ SAU ĐIỀU TRỊ
HÓA CHẤT TIỀN PHẪU**

Mã số: ĐH2016-TN05-02

Chủ nhiệm đề tài: Ths Lê Phong Thu

Thái Nguyên, tháng 05/2018

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP ĐẠI HỌC**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN
DỊCH**

**UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ SAU ĐIỀU TRỊ
HÓA CHẤT TIỀN PHẪU**

Mã số: ĐH2016-TN05-02

Xác nhận của tổ chức chủ trì
(Ký, họ tên, đóng dấu)

Chủ nhiệm đề tài
(Ký, họ tên)

Thái Nguyên, Tháng 5/2018

Danh sách thành viên tham gia đề tài

1. Lê Phong Thu
2. Nguyễn Thu Thủy

Đơn vị tham gia phối hợp chính

1. Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử Bệnh viện K Hà Nội

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú	3
1.2. Phân loại mô bệnh học ung thư vú.....	4
1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập	5
1.4. Đánh giá đáp ứng lâm sàng sau điều trị hóa chất tiền phẫu	6
1.5. Đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh	7
1.6. Đặc điểm hóa mô miễn dịch.....	12
1.7. Điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư vú.....	15
1.8. Tiên lượng ung thư vú	- 16-
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	20
2.1. Đối tượng nghiên cứu	20
2.2. Phương pháp nghiên cứu	21
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	30
2.4. Xử lý số liệu	30
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	30
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	31
3.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học.....	32
3.2. Sự thay đổi dấu ấn miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu.	37
Chương 4. BÀN LUẬN.....	40
4.1. Liên quan giữa đáp ứng GPB với một số yếu tố lâm sàng và MBH.	40
4.2. Thay đổi bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị HCTP.	52
Chương 5. KẾT LUẬN.....	62
5.1. Liên quan giữa đáp ứng GPB với một số đặc điểm LS và MBH	62
5.2. Sự thay đổi dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị HCTP.	62
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC CÁC BẢNG – HÌNH - ẢNH

Bảng 1.1. Xếp loại giai đoạn theo AJCC tái bản lần thứ 7

Bảng 1.2. Hệ thống phân độ Nottingham

Bảng 2.1. Cách đánh giá kết quả nhuộm HMMD đối với Her2

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước điều trị

Bảng 3.3. Đáp ứng lâm sàng và mô bệnh học của UTBM tuyến vú sau điều trị HCTP

Bảng 3.4. Liên quan giữa đáp ứng GPB với nhóm tuổi

Bảng 3.5. Liên quan giữa đáp ứng GPB với giai đoạn u trước điều trị (T)

Bảng 3.6. Liên quan giữa đáp ứng GPB với đáp ứng lâm sàng

Bảng 3.7. Liên quan giữa đáp ứng GPB với tít mô bệnh học

Bảng 3.8. Liên quan giữa đáp ứng GPB với độ mô học

Bảng 3.9. Sự thay đổi của ER trước và sau điều trị

Bảng 3.10. Sự thay đổi của PR trước và sau điều trị

Bảng 3.11. Sự thay đổi của Her2 trước và sau điều trị

Bảng 3.12. Sự thay đổi của Ki67 trước và sau điều trị

Hình 2.1. Nguyên tắc nhuộm hóa mô miễn dịch

Hình 2.2. Cách đánh giá tỷ lệ và cường độ

Ảnh 1.1. Đáp ứng GPB theo Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007

Ảnh 2.1. Cách cho điểm Her2

Ảnh 2.2. Bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP

Ảnh 2.3. Phẫu tích bệnh phẩm

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC: American Joint Committee on Cancer - Ủy ban về Ung thư của Hoa Kỳ

ĐMH: Độ mô học

ĐUHT: Đáp ứng hoàn toàn

ĐUMP: Đáp ứng một phần

ER: Estrogen receptor – Thụ thể Estrogen

GPB: Giải phẫu bệnh

HCTP: Hóa chất tiền phẫu

HMMD: Hóa mô miễn dịch

MBH: Mô bệnh học

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Project – Dự án nghiên cứu điều trị ngoại khoa vú quốc gia.

PR: Progesteron receptor – Thụ thể Progesteron.

RCB: Residual Cancer Burden – Gánh nặng tế bào ung thư còn lại.

RECIST: Response evaluation criterion in solid tumor – Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng đối với các khối u đặc.

TA: Taxan + Anthracyclin (Docetaxel + Doxorubicin)

TTNT: Thụ thể nội tiết.

UICC: Union for International Cancer Control – Hiệp hội Quốc tế kiểm soát ung thư.

UTBM: Ung thư biểu mô.

UTV: Ung thư vú.

WHO: World Health Organization – Tổ chức Y tế Thế Giới.

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC.

THÔNG TIN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thông tin chung:

- Tên đề tài: Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

- Mã số: ĐH2016-TN05-02

- Chủ nhiệm đề tài: Ths Lê Phong Thu

- Tổ chức chủ trì: Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên

- Thời gian thực hiện: 02 năm (Từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2017)

2. Mục tiêu:

1. Xác định mối liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh sau điều trị hóa chất tiền phẫu với một số yếu tố lâm sàng, mô bệnh học.

2. Tìm hiểu sự thay đổi một số dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu so với trước điều trị.

3. Tính mới và sáng tạo:

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá đáp ứng mô bệnh học nhưng chưa được tiêu chuẩn hóa. Đồng thời có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự thay đổi các dấu ấn miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu giải phẫu bệnh chi tiết đối với ung thư vú có điều trị hóa chất tiền phẫu cũng như sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật.

4. Kết quả nghiên cứu:

Đáp ứng mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007 thu được kết quả độ 0, 1a, 1b, 2a, 2b, độ 3 không có thành phần nội ống và độ 3 có thành phần nội ống lần lượt tương ứng là 20,4%; 14,8%; 17,6%; 12%; 7,4%; 23,2% và 4,6%. Di căn hạch được đánh giá riêng.

Tác động của hóa chất điều trị làm thay đổi bộc lộ thụ thể nội tiết. Trong đó, ER âm tính chuyển dương tính là 33,3%, ER dương tính chuyển âm tính là 10,3% ($p < 0,001$). PR âm tính chuyển dương tính là 17,6%, PR dương tính chuyển âm tính là 33,3% ($p < 0,001$). Tương tự, tình trạng Her2 âm tính chuyển dương tính là 28,9%, dương tính chuyển âm tính 19,2% ($p < 0,001$). Tỷ lệ Ki67 thay đổi trước và sau điều trị HCTP: 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bộc lộ Ki67, 31 trường hợp không đổi ($p = 0,07$).

5. Sản phẩm

5.1. Sản phẩm khoa học: 04 bài báo

1. Lê Phong Thu, Tạ Văn Tờ, (2016), “Đặc điểm thụ thể nội tiết và tình trạng Her2 trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư biểu mô tuyến vú”, *Tạp chí Y học thực hành*, 1030 (12), tr. 249-252.
2. Lê Phong Thu, Nguyễn Thu Thủy, Tạ Văn Tờ, (2017), “Tổng quan đáp ứng mô bệnh học ung thư vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu”, *Tạp chí Khoa học công nghệ, chuyên san Khoa học nông nghiệp – Lâm nghiệp – Y dược*, 164 (04), tr. 201 – 205.
3. Lê Phong Thu, Tạ Văn Tờ, (2017), “Đặc điểm mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn II-III sau điều trị hóa chất tiền phẫu tại Bệnh viện K Hà Nội”, *Tạp chí nghiên cứu y học*, 106 (1), tr. 56-63.
4. Lê Phong Thu, Nguyễn Thu Thủy, Tạ Văn Tờ, (2017), “Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki67 trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư biểu mô tuyến vú”, *Tạp chí y học Việt Nam*, 455 (1), tr. 143-146.

5.2. Sản phẩm đào tạo

1. Lê Phong Thu, (2018), *Nghiên cứu đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu:

- Áp dụng phân loại đáp ứng mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu theo phân loại của Hiệp hội Ung thư vú Nhật Bản năm 2007 tại các cơ sở giải phẫu bệnh trong nước.

- Cần thiết phải đánh giá lại sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật để có hướng điều trị tiếp theo tại các cơ sở có điều trị hóa chất và phẫu thuật ung thư vú.

Ngày 7 tháng 5 năm

2018

Tổ chức chủ trì

(ký, họ và tên, đóng dấu)

Chủ nhiệm đề tài

(ký, họ và tên)

INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

1. General information:

Project title: Study histopathological and immunohistochemical characteristics of breast cancer following neoadjuvant chemotherapy.

Code number: ĐH2016-TN05-02

Coordinator: MD Le Phong Thu

Implementing institution: Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

Duration: from January, 2016 to December, 2017

2. Objective(s):

1. Determine the relationship between pathological response after neoadjuvant chemotherapy with some clinical and pathological factors

2. To investigate the change of some immunohistochemical markers post-treatment chemotherapy versus pre-treatment.

3. Creativeness and innovativeness:

In the world there have been many studies evaluating histopathological response but not standardized. At the same time, many studies have shown that there is a change in immunohistochemical markers after chemotherapy.

In Vietnam, there is no detailed histopathological study of breast cancer with pre-operative chemotherapy as well as the disclosure of some immunohistochemical markers on surgical specimens.

4. Research results:

Evaluate histopathological response in surgical specimens according to response classification of Japanese Breast Cancer Society 2007, the results were: Grade 0, 1a, 1b, 2a, 2b, Grade 3 without carcinoma in situ and grade 3 with carcinoma in situ were respectively 20.4%; 14.8%; 17.6%; 12%; 7.4%; 23.2% and 4.6%. Nodal metastasis was assessed separately.

The study show that the effect of the therapeutic agent changes the endocrine receptor expression. Of these, ER negative change positive was 33.3%, ER positive change negative was 10.3% ($p < 0.001$). PR negative change positive was 17.6%, PR positive change negative was 33.3% ($p < 0.001$). Similarly, Her2 negative change positive was 28.9%, Her2 positive change negative was 19.2% ($p < 0.001$). Ki67 index

changed before and after neoadjuvant chemotherapy: 17 cases increased, 30 cases decreased Ki67 incidence and 31 cases were unchanged ($p = 0.07$).

5. Products:

5.1. Product science: 04 articles were published in scientific journals

1. Le Phong Thu, Ta Van To, (2016), “Characteristics of hormone receptor and Her2 status before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer”, *Journal of practical medicine*, 1030 (12), pp. 55-57.
2. Le Phong Thu, Nguyen Thu Thuy, Ta Van To, (2017), “Review pathological response of breast cancer following neoadjuvant chemotherapy”, *Journal of science and technology, agriculture – forestry – medicine & pharmacy*, 164 (4), pp.201 – 205.
3. Le Phong Thu, Ta Van To, (2017), “Pathological changes following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer stage II – III at Hanoi K hospital”, *Journal of Medical research*, 106 (1), pp. 56-63.
4. Le Phong Thu, Nguyen Thu Thuy, Ta Van To, (2017), “Characteristic of Ki67 expressions before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer”, *Vietnam Medical Journal*, 455 (1), pp. 143-146.

5.2. Product training

1. Le Phong Thu, (2018), *Study pathology of breast cancer following neoadjuvant chemotherapy*, Philosopher doctor thesis, Ha Noi Medical University.

6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results:

- Application of histopathology for histopathological diagnosis of breast cancer following neoadjuvant chemotherapy according to Japanese Breast Cancer Society 2007 in pathology facilities in the country.

- It's necessary to reassess the expression of immunohistochemical markers on surgical specimens for further treatment at facilities with chemotherapy and breast cancer surgery.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh phổ biến đứng hàng thứ 2 trên thế giới, là bệnh ung thư phổ biến nhất ở nữ giới. Trên thế giới, ước tính 1,7 triệu ca ung thư mới mắc được chẩn đoán năm 2012 (chiếm tỷ lệ 25% tất cả các loại ung thư). Ung thư vú (UTV) phổ biến ở cả những nước phát triển và kém phát triển [62].

Trước đây, việc đánh giá các yếu tố như: kích thước u, tình trạng hạch, được coi là tiêu chí chính để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp nhất. Hiện nay, thái độ điều trị này đã thay đổi vì trên thực tế lâm sàng cho thấy, có những bệnh nhân cùng giai đoạn, cùng loại mô học nhưng lại có đáp ứng điều trị khác nhau. Các nhà khoa học đã đi sâu vào nghiên cứu những đặc tính sinh học của khối u vú ở mức độ phân tử, đó chính là các dấu ấn hóa mô miễn dịch.

Hiện nay, trên thế giới cũng như tại Việt Nam, xu hướng điều trị hóa chất tiên phẫu (HCTP) được mở rộng đối với cả UTV giai đoạn sớm. Một số trường hợp sau điều trị HCTP có thể phẫu thuật bảo tồn. Mức độ đáp ứng GPB với điều trị có sự khác nhau giữa các trường hợp. Đã có nhiều hệ thống phân độ đáp ứng GPB với điều trị HCTP được đưa ra [39],[37]. Mặc dù chưa được tiêu chuẩn hóa nhưng hầu hết các hệ thống phân loại đáp ứng GPB với điều trị đã cho thấy có sự liên quan giữa mức độ đáp ứng với thời gian sống của bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu cho thấy, đáp ứng lâm sàng cũng như đáp ứng GPB sau điều trị HCTP của bệnh nhân UTV ở các mức độ khác nhau. Phần lớn các nghiên cứu đã đưa ra tỷ lệ đáp ứng GPB hoàn toàn sau điều trị hóa chất từ 10% – 25% [54],[5],[11]. Việc đánh giá đáp ứng với điều trị và đo lường các tế bào ung thư còn lại ở mô nguyên phát và hạch vùng rất quan trọng, điều này giúp cho việc tiên lượng bệnh cũng như đưa ra phương pháp điều trị phối hợp tiếp theo. Việc nghiên cứu mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật sau

điều trị HCTP vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng cho việc đánh giá đáp ứng với điều trị hoàn toàn hay không hoàn toàn.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu mô bệnh học ung thư vú sau điều trị HCTP đồng thời đánh giá sự bộc lộ của các dấu ấn miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy tác động của hóa chất điều trị làm biến đổi đặc tính sinh học của khối u, do vậy làm thay đổi sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch. Sự thay đổi đó có liên quan đến việc lựa chọn phác đồ điều trị tiếp theo cũng như thời gian sống của bệnh nhân. Chính vì vậy, các nhà nghiên cứu đều cho rằng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch này cần được đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật.

Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu giải phẫu bệnh chi tiết đối với UTV có điều trị HCTP cũng như sự bộc lộ một số dấu ấn HMMD trên bệnh phẩm phẫu thuật.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu”** với các mục tiêu sau:

1. Xác định mối liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học.

2. Tìm hiểu sự thay đổi một số dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu so với trước điều trị.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú

Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo hệ thống TNM (UICC – 2010):

*T: U nguyên phát.

- Tx: Chưa xác định được u nguyên phát.

- T0: Không có bằng chứng về u nguyên phát.

- Tis: Ung thư tại chỗ: ung thư nội ống (DCIS), hoặc ung thư thể tiêu thụ tại chỗ (LCIS), hoặc bệnh Paget của núm vú không thấy u.

- T1: U có đường kính ≤ 2 cm.

- T2: Đường kính lớn nhất của u từ 2cm đến ≤ 5 cm.

- T3: Đường kính lớn nhất của u > 5 cm.

- T4: U mọi kích thước xâm lấn trực tiếp đến thành ngực hoặc da (Ung thư vú thể viêm hoặc có nhân vệt tinh trên da).

*N : Hạch vùng.

- Nx: không đánh giá được hạch vùng (ví dụ: đã bị lấy bỏ trước đó).

- N0: Không có di căn hạch vùng.

- N1: Di căn hạch nách cùng bên còn di động.

- N2: Di căn hạch nách cùng bên, dính nhau hoặc dính vào tổ chức xung quanh hoặc di căn hạch vú trong rỗ trên lâm sàng mà không có biểu hiện di căn hạch nách trên lâm sàng.

- N3: Di căn tới hạch hạ đòn cùng bên hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách trên lâm sàng hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không kèm theo di căn hạch vú trong.

*M: Di căn xa.

- Mx: Không thể đánh giá được di căn xa.

- Mo: Không có di căn xa.

- M1: Có di căn xa [24].

Bảng 1. 1. Xếp loại giai đoạn theo AJCC tái bản lần thứ 7 [24].

Giai đoạn	T	N	M
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn IA	T1	N0	M0
Giai đoạn IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Giai đoạn IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Giai đoạn IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Giai đoạn IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Giai đoạn IIIC	Bất kỳ T	N3	M0
Giai đoạn IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

1.2. Phân loại mô bệnh học ung thư vú

Có rất nhiều hệ thống phân loại mô học UTV đã được đưa ra dựa vào đặc điểm hình thái học của mô và/hoặc tế bào u. Gần đây nhất, năm 2012 WHO đã cập nhật nhiều thể mới dựa trên phân loại tái bản lần thứ 3 năm 2003. Bên cạnh đó, phân loại mô bệnh học UTV của WHO – 2012 đã thay đổi một số thuật ngữ. Trong đó, không dùng UTBM thể ống xâm nhập mà gọi là UTBM

xâm nhập không phải dạng đặc biệt. Tất cả các tít mô học không phân loại được thành các dạng đặc biệt thì sẽ xếp vào nhóm này [38]. Người ta cũng đã ứng dụng hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử trong phân loại mô bệnh học. Mặc dù có nhiều phân loại UTV nhưng phân loại MBH vẫn là cơ bản.

1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập

Hệ thống phân độ được áp dụng phổ biến nhất ở Mỹ là hệ thống Scarff Bloom Richardson [15]. Ở Châu Âu, các tác giả lại áp dụng hệ thống phân độ Nottingham [26]. Hệ thống Nottingham này ngày càng được áp dụng phổ biến ở các nước trên thế giới.

Hệ thống độ mô học Nottingham

Nhược điểm của hệ thống Bloom Richardson đã được sửa đổi bởi Elston và Ellis thể hiện ở hệ thống phân độ mô học Nottingham [26].

Bảng 1.2. Hệ thống phân độ Nottingham

Đặc điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
A. Dạng ống	>75%	10-75%	<10%
B. Số nhân chia/1vi trường ở độ phóng đại cao	< 7	7-12	>12
C. - Kích thước nhân - Sự đa hình thái nhân	- Gần bình thường - Ít biến đổi	- Khá to - Biến đổi vừa phải	- Rất to - Đa hình thái

*Đánh giá độ mô học: Tính tổng điểm A+B+C

- 3 – 5 điểm: Độ 1 – Biệt hóa rõ.
- 6 – 7 điểm: Độ 2 – Biệt hóa vừa.
- 8 – 9 điểm: Độ 3 – Biệt hóa kém.

Độ mô học của UTBM xâm nhập cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng, có thể đánh giá đơn độc hoặc cùng với kích thước khối u, tình trạng hạch như các yếu tố trong chỉ số tiên lượng Nottingham, đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu về UTV. Độ mô học cao có tiên lượng xấu.

Nghiên cứu của Frkovic-Grazio cũng đã khẳng định giá trị tiên lượng của hệ thống phân độ Nottingham và chỉ ra yếu tố cấu trúc dạng ống và tỷ lệ nhân chia là những yếu tố tiên lượng độc lập, còn yếu tố đa hình thái không phải là yếu tố tiên lượng độc lập. Nghiên cứu này cũng gợi ý việc cắt giảm điểm đánh giá nhân chia đối với những nhóm u đặc biệt [28].

Một nghiên cứu khác của Thomas và CS, phân độ mô học trên 1812 trường hợp UTBM tuyến vú giai đoạn T1, T2 dựa vào hệ thống của Elston Ellis cho kết quả độ mô học 1: 23,7%, độ mô học 2: 41,3%, độ mô học 3: 26%. Tỷ lệ sống còn sau 10 năm đối với độ 1, 2, 3 tương ứng là 95,6%, 87,7% và 86,4% [61].

1.4. Đánh giá đáp ứng lâm sàng sau điều trị hóa chất tiền phẫu

Phân loại đáp ứng lâm sàng của tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa ra năm 1981 và nhanh chóng được chấp nhận. Tiêu chuẩn này dựa trên việc đo 2 đường kính lớn nhất của khối u. Dựa vào phần trăm tỷ lệ thay đổi của 2 đường kính này để đưa ra 4 mức độ đáp ứng:

- Đáp ứng hoàn toàn (Complete response - CR): Hoàn toàn không thấy khối u sau ít nhất sau 4 tuần điều trị.

- Đáp ứng một phần (Partial response –PR): Giảm $\geq 50\%$ toàn bộ kích thước khối u. Đo hai đường kính, tổn thương đơn độc, giảm $\geq 50\%$ kích thước khối u. Trường hợp có nhiều tổn thương: giảm 50% tổng thể tích các tổn thương, tính bởi tổng hai đường kính lớn nhất của các tổn thương.

- Không đáp ứng (Stable Disease - SD): Kích thước u giảm không quá 50% hoặc tăng kích thước dưới 25% của 1 hoặc nhiều tổn thương.

- Bệnh tiến triển (Progressive Disease PD): tăng $\geq 25\%$ kích thước của một hoặc nhiều tổn thương hoặc xuất hiện tổn thương mới [42].

Để phù hợp với những thay đổi trong phương pháp cũng như cách thức điều trị ung thư hiện nay, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng lâm sàng các khối u đặc RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) được đưa ra năm 2000 [60].

Tiêu chuẩn này dựa trên việc đo một đường kính lớn nhất của u để đánh giá mà vẫn giữ nguyên 4 mức độ đáp ứng như tiêu chuẩn của tổ chức Y tế Thế giới năm 1981. Tiêu chuẩn RECIST 2000 dễ áp dụng hơn và thuận tiện hơn trong việc đánh giá đáp ứng các khối u đặc, đặc biệt là UTV sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

Cụ thể:

- + Đáp ứng hoàn toàn: Hoàn toàn không sờ thấy khối u vú sau điều trị.
- + Đáp ứng một phần: Kích thước u giảm $\geq 50\%$.
- + Không thay đổi: Kích thước u giảm không quá 50%.
- + Bệnh tiến triển: Kích thước u tăng trên 25% hoặc xuất hiện tổn thương mới [60].

1.5. Đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh

Dưới tác dụng của hóa chất điều trị, các tế bào u và mô u bị biến đổi ở các mức độ khác nhau. Việc đánh giá mô bệnh học đáp ứng với điều trị tiền phẫu cung cấp cho các nhà lâm sàng biết về hiệu quả điều trị đối với từng bệnh nhân. Từ đó, các nhà lâm sàng có thể đưa ra phương pháp điều trị tiếp theo phù hợp với từng trường hợp.

1.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh

Các tiêu chuẩn đánh giá chủ yếu dựa vào so sánh quần thể tế bào u trên sinh thiết trước điều trị và bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị. Xác định mức độ đáp ứng dựa vào mức độ giảm hoặc hết hoàn toàn tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật. Hầu hết các tiêu chuẩn phân loại vào 2 nhóm: Đáp ứng hoàn toàn

và không đáp ứng. Một số phân loại được chia làm 4 nhóm dựa vào mức độ thay đổi của tế bào ung thư và tỷ lệ các vùng biến đổi [37].

Việc đánh giá đáp ứng GPB với điều trị phụ thuộc vào 2 yếu tố: đó là tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng GPB và phương pháp nghiên cứu GPB trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP. Cả 2 yếu tố này chưa được tiêu chuẩn hóa, dẫn đến những kết quả khác nhau từ những nghiên cứu GPB khác nhau trên cùng quần thể bệnh nhân.

1.5.2. Một số hệ thống đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh

*Hệ thống phân loại đáp ứng GPB theo Hiệp Hội UTV Nhật Bản năm 2007:

- **Độ 0: Không đáp ứng:**

Gần như không có thay đổi ở tế bào ung thư sau điều trị.

- **Độ 1: Đáp ứng một phần**

+ **Độ 1a: Đáp ứng nhẹ:** Thay đổi nhẹ ở tế bào ung thư và hoặc thay đổi rõ nhưng ít hơn 1/3 tế bào ung thư.

+ **Độ 1b: Đáp ứng vừa:** Biến đổi rõ 1/3-2/3 tế bào ung thư.

- **Độ 2: Đáp ứng rõ rệt.**

+ **Độ 2a: Thay đổi rõ rệt:** $\geq 2/3$ tế bào ung thư so với những tế bào ung thư còn lại.

+ **Độ 2b: Thay đổi đặc biệt rõ rệt:** Thay đổi đáp ứng gần hoàn toàn chỉ còn vài tế bào ung thư còn lại. (*Ảnh 1. 1*)

- **Độ 3: Đáp ứng hoàn toàn.** Hoại tử và/hoặc hết tế bào u và/hoặc thay thế các tế bào ung thư bởi mô hạt và xơ. Đáp ứng hoàn toàn bao gồm cả những trường hợp còn thành phần ung thư nội ống [37].

Lưu ý:

- Đáp ứng hoàn toàn, theo Fisher [27] là các tế bào ung thư hoàn toàn biến mất và sự hiện diện của thành phần ống không được đánh giá, được sử dụng trong nghiên cứu lâm sàng, nhìn chung được chấp nhận. Tuy nhiên, có những ý kiến cho rằng hoàn toàn biến mất thành phần ống, di căn hạch và tiêu chuẩn cho đáp ứng

hoàn toàn vẫn còn tranh cãi. Việc đánh giá đáp ứng hoàn toàn có thể theo nguyên tắc của mỗi nghiên cứu.

- Sự biểu hiện của thành phần ống còn lại trên bệnh phẩm phẫu thuật cần được mô tả. Di căn hạch cần được thông báo theo tiêu chuẩn di căn hạch. Nên mô tả các đặc điểm thấy được xuất hiện từ các vùng mắt tế bào ung thư.

- Những thay đổi nhẹ chỉ ra sự thoái hóa ít của các tế bào, đồng nghĩa với việc tế bào ung thư có thể sống (bao gồm cả các tế bào có bào tương thoái hóa hốc, bào tương ưa acid, nhân to).

- Thay đổi rõ rệt chỉ ra sự thoái hóa rõ rệt tế bào ung thư có nghĩa tế bào ung thư có thể khó sống (bao gồm thoái hóa lỏng, hoại tử và sự biến mất tế bào ung thư).

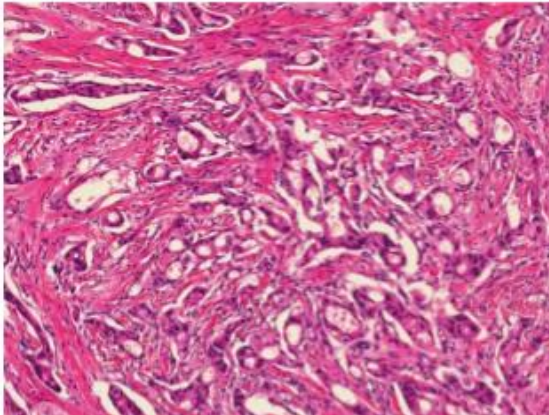
- Bệnh phẩm sinh thiết (bao gồm sinh thiết kim và sinh thiết mở) không nên sử dụng để đánh giá đáp ứng GPB cuối cùng mà phải đánh giá đáp ứng trên bệnh phẩm phẫu thuật.

- Nếu sự đáp ứng thể hiện ở cả 2 độ thì độ thấp hơn sẽ được chọn.

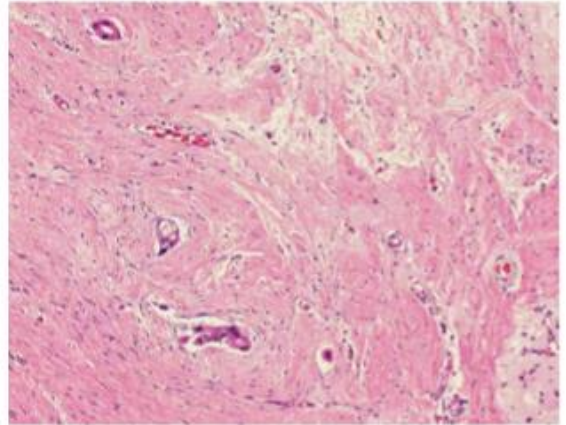
- Để đánh giá Độ 3, cần phải kiểm tra nhiều mảnh cắt u trên nền mô u nguyên phát. Tối thiểu 5 mảnh.

Theo nghiên cứu của Mukai và CS, phân loại theo hệ thống đáp ứng của Hiệp Hội UTV Nhật Bản cho kết quả: Độ 0: 5,2%; Độ 1a: 39,7%; Độ 1b: 21,4%; Độ 2a: 15,6%; Độ 2b: 3,1%; Độ 3 có UTBM ống tại chỗ: 6,6%; Độ 3 không có UTBM ống tại chỗ: 8,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với mỗi nhóm đáp ứng về thời gian sống không bệnh. Tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm đối với độ 3 là 88%, 95% đối với độ 2b, 80% đối với độ 2a, 73% đối với độ 1b, 67% đối với độ 1a và 59% đối với độ 0 [45].

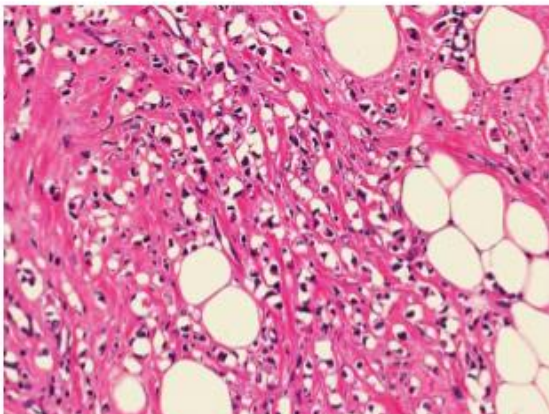
Theo hướng dẫn thực hành UTV năm 2013, được xuất bản bởi Hiệp hội UTV Nhật Bản, đáp ứng GPB với điều trị cần được đánh giá sau điều trị HCTP như một việc thường quy. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá đáp ứng GPB trên bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP theo hệ thống phân loại đáp ứng này.



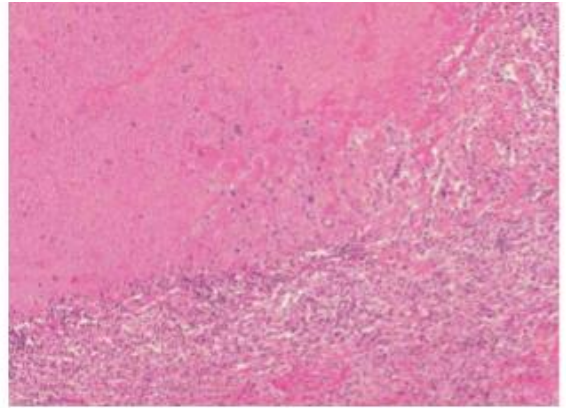
Độ 1. Đáp ứng nhẹ, bào tương tế bào u thoái hóa hắc



Độ 2. Đáp ứng rõ rệt, còn lại một số đám tế bào u trong mô đệm xơ



Độ 1. Đáp ứng nhẹ, bào tương tế bào u thoái hóa hắc, tế bào u co nhỏ



Độ 2. Đáp ứng rõ rệt, hoại tử rõ, nhiều tế bào bọt, tổ chức hạt

Ảnh 1. 1. Đáp ứng GPB theo Hiệp Hội UTV Nhật Bản 2007

“Nguồn Kurosumi – 2008” [37].

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast Project). Bao gồm 3 nhóm sau:

- **Đáp ứng hoàn toàn:** Hoàn toàn không còn tế bào ung thư xâm nhập.
- **Đáp ứng một phần:** Các tế bào ung thư còn lại sắp xếp riêng lẻ hoặc thành từng đám xen kẽ mô đệm xơ hoặc kính hóa.
- **Không đáp ứng:** Tế bào u không có thay đổi gì [68].

NSABP B-18 là nghiên cứu lớn nhất so sánh điều trị HCTP và hóa chất hỗ trợ. Di căn hạch được phân tích riêng. Nghiên cứu này có liên quan với sống toàn bộ và sống không bệnh.

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo Chevallier:

- **Nhóm 1** (Đáp ứng hoàn toàn): Các tế bào u mất hoàn toàn
- **Nhóm 2** (Đáp ứng hoàn toàn): Còn có ung thư biểu mô ống tại chỗ, không còn các tế bào ung thư xâm nhập và hạch âm tính.
- **Nhóm 3** (Đáp ứng một phần): Còn có tế bào ung thư xâm nhập trong mô đệm có sự biến đổi.
- **Nhóm 4** (Không đáp ứng): Có rất ít biến đổi của mô u [17].

Hệ thống này phân loại đáp ứng điều trị cho 45 bệnh nhân UTV thể viêm. Các tác giả tách những trường hợp UTV thể ống tại chỗ khỏi nhóm không còn tế bào ung thư [48].

1.5.6. Đánh giá hạch sau điều trị hóa chất

Tình trạng hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với bệnh nhân được điều trị HCTP. Việc đánh giá đáp ứng điều trị trên hạch phức tạp hơn và có thể không thực hiện được ở một số bệnh nhân vì những hạch vùng liên quan có thể được lấy đi cùng với sinh thiết hạch cửa trước khi điều trị hóa chất. Mặc dù vậy, việc đánh giá những hạch sờ thấy được khi khám lâm sàng hoặc siêu âm cùng với chọc hút tế bào bằng kim nhỏ hay được sử dụng hơn sinh thiết lõi kim nếu như đưa ra liệu trình điều trị hóa chất. Ở những bệnh nhân khi sinh thiết hạch cửa âm tính thường không cần vét hạch nách.

Đáp ứng với điều trị ở mô vú và ở hạch về cơ bản là giống nhau. Những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn ở cả vú và hạch có ý nghĩa về thời gian sống không bệnh và sống toàn bộ [6].

Không phải tất cả các hạch di căn đều đáp ứng với hóa chất điều trị. Một số hạch di căn có đáp ứng tốt có thể không để lại dấu vết của các tế bào u trước đó hoặc có thể để lại sẹo xơ cùng với ít hoặc không có tế bào u còn lại, trong khi có một số hạch lại có di căn rộng hơn sau khi điều trị.

*Giải phẫu bệnh hạch vùng sau điều trị (ypN) đánh giá theo AJCC:

- ypNx: Hạch vùng không thể đánh giá được.
- ypN0: Không di căn hạch về mô bệnh học, không có xét nghiệm thêm về các tế bào u biệt lập.
- ypN1: Di căn vào 1 đến 3 hạch nách và/hoặc Hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn.
- ypN2: Di căn vào 4 đến 9 hạch nách, hoặc có di căn hạch vú trong rõ trên lâm sàng mà không kèm theo di căn hạch nách.
- ypN3: Di căn hạch nách từ 10 hạch trở lên, hoặc di căn hạch hạ đòn, hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách, hoặc di căn trên 3 hạch nách kèm theo vi di căn hạch vú trong khi sinh thiết, hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên [24].

1.6. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Đặc điểm HMMD đóng vai trò quan trọng trong điều trị UTV. Điều trị UTV chủ yếu dựa vào sự bộc lộ thụ thể nội tiết (TTNT) Estrogen (ER), Progesteron (PR) và tình trạng yếu tố phát triển biểu bì (Her2/neu). Trong đó, việc xác định TTNT, tình trạng Her2, chỉ số nhân chia Ki-67 có liên quan đến việc lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh, nhất là đối với những trường hợp được điều trị HCTP.

1.6.1. Đặc điểm HMMD trước điều trị hóa chất tiền phẫu

1.6.1.1. Đặc điểm thụ thể nội tiết Estrogen (ER) và Progesteron (PR)

Sự bộc lộ thụ thể ER chiếm khoảng 2/3 các trường hợp UTV [13]. Sự biểu hiện của cả hai thụ thể PR và ER trên UTBM tuyến vú có liên quan mật thiết đến tiên lượng của bệnh nhân và cũng liên quan đến các yếu tố tiên lượng khác như độ mô học khối u, loại mô học và giai đoạn bệnh. Các u biệt hóa cao và ở giai đoạn thấp thường có thụ thể estrogen và progesteron dương tính.

1.6.1.2. Đặc điểm yếu tố phát triển biểu bì Her2

Ung thư vú nguyên phát có bộc lộ khuếch đại gen Her2 chiếm khoảng 25-30% các trường hợp. Biểu mô tuyến vú bình thường không bộc lộ gen Her2. Sự khuếch đại gen Her-2/neu tỷ lệ nghịch với sự bộc lộ thụ thể estrogen (ER) và progesteron (PR). Những bệnh nhân UTV dương tính với ER và PR có tỷ lệ Her-2/neu dương tính thấp hơn các bệnh nhân ER và PR âm tính. Sự bộc lộ của gen Her-2/neu cũng liên quan đến độ mô học của u. Tỷ lệ Her-2/neu dương tính cao ở những u có độ mô học cao [4].

Tình trạng Her2/neu được coi là chất chỉ điểm dự đoán có giá trị tiên lượng. Sự bộc lộ Her2 và/hoặc khuếch đại gen là chất chỉ điểm tiên lượng độc lập kết quả lâm sàng đối với cả trường hợp hạch âm tính và dương tính. Với lợi ích chính là chất chỉ điểm dự đoán, Her2 là chất chỉ điểm nhạy cảm dự đoán đáp ứng với Anthracyclin, liên quan đến kháng Cytosan và điều trị Tamoxifen trong trường hợp ER dương tính [20]. Quan trọng nhất của tình trạng Her2 trong UTV là điều trị đích với Trastuzumab – kháng thể đơn dòng ở người. Sự ra đời của thuốc điều trị đích đã làm tăng tỷ lệ sống thêm so với điều trị hóa chất đơn thuần.

1.6.1.3. Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki-67

Sự bộc lộ Ki-67 khác nhau giữa các chu kỳ phân chia tế bào, nó được bộc lộ ở pha G1, S và G2, không bộc lộ ở pha G0 và kỳ nghỉ của chu kỳ phân chia tế bào. Mức độ Ki67 thấp ở pha G1, S, và tăng cao nhất khi nhân chia. Muộn hơn ở kỳ phân chia (pha sau và pha cuối) mức độ Ki67 giảm mạnh.

Ki67 được đánh giá bằng cách tính tỷ lệ phần trăm tế bào u bất màu nhân trên tổng số tế bào u. Có nhiều nghiên cứu đã cho thấy Ki67 được sử dụng như một dấu ấn dự đoán và tiên lượng trong UTV.

Theo hội nghị đồng thuận tại St Gallen năm 2011, chỉ số Ki67 được chia thành 3 mức độ giống như nghiên cứu của tác giả Jalava [30].

1.6.2. Đặc điểm HMMD sau điều trị hóa chất tiên phẫu

1.6.2.1. Đặc điểm thụ thể nội tiết ER, PR và yếu tố phát triển biểu bì Her2

Phác đồ điều trị HCTP ngày càng mở rộng và phác đồ điều trị cơ bản dựa trên sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch với TTNT (ER, PR) và Her2 chủ yếu trên bệnh phẩm sinh thiết kim khối u vú. Sự hiểu biết về ảnh hưởng của hóa chất lên các thụ thể này cũng như kết quả của phác đồ điều trị hóa chất vẫn còn ít. Sự thay đổi tình trạng TTNT và Her2 có thể quan trọng với điều trị, tiên lượng và tài chính đối với cả bệnh nhân và thầy thuốc. Số liệu nghiên cứu về sự ảnh hưởng của HCTP và Trastuzumab lên sự bộc lộ của ER, PR và Her2 vẫn còn hạn chế cũng như sự tổng hợp các kết quả điều trị vẫn còn ít.

Có nghiên cứu cho thấy không có sự thay đổi về sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch TTNT, Her2 và Ki67 trên bệnh phẩm sinh thiết kim và bệnh phẩm mổ sau điều trị hóa chất [14]. Nhưng phần lớn các nghiên cứu đều cho thấy có sự thay đổi bộc lộ dấu ấn HMMD sau điều trị HCTP. Các kết quả này cho thấy sự bộc lộ thụ thể nội tiết trước điều trị hóa chất trên bệnh phẩm sinh thiết kim không đáng tin cậy cho việc quyết định hệ thống điều trị hóa chất hơn nữa. Tình trạng Her2 dường như bền vững hơn sau khi điều trị hóa chất nhưng có thể thay đổi khi điều trị Trastuzumab [63].

Kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy tình trạng Her2 cũng như sự bộc lộ của TTNT cần được đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật. Những công bố về sự thay đổi tình trạng TTNT và tình trạng Her2 cho thấy tác động

rõ ràng ở những bệnh nhân được điều trị HCTP. Hóa chất điều trị có thể làm thay đổi trực tiếp hoặc gián tiếp đặc tính sinh học của tế bào u hoặc có thể gây ra sự chọn lọc của các tế bào u kháng thuốc trên những tế bào u còn lại. Những thay đổi tình trạng thụ thể có ý nghĩa lâm sàng quan trọng đối với hệ thống điều trị hỗ trợ.

1.6.2.2. Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki-67

Mặc dù có nhiều nghiên cứu chỉ ra giá trị tiên lượng của Ki-67 trong UTV, nhưng số lượng các nghiên cứu sau điều trị HCTP vẫn còn hạn chế. Năm 2008, nghiên cứu của Ellis và CS đã cho kết quả Ki-67 sau điều trị nội tiết tiền phẫu có ý nghĩa và họ gợi ý sử dụng dấu ấn sinh học này như là chỉ số tiên lượng [25].

Trong một nghiên cứu hồi cứu Ki-67 trước và sau điều trị HCTP cho thấy Ki-67 là yếu tố dự đoán tốt nhất đối với tỷ lệ sống toàn bộ khi so sánh với các dấu ấn sinh học khác bao gồm Ki-67, ER, PR, Her2 trên bệnh nhân UTV [33]. Hơn thế nữa, giá trị tiên lượng của Ki-67 đã được đánh giá sau tăng đáp ứng GPB hoàn toàn thông qua điều trị đặc hiệu với Taxane và Anthracyclin và kết quả nghiên cứu cũng giống như các nghiên cứu trước đây về ý nghĩa tiên lượng của Ki-67 sau điều trị. Mặc dù chỉ số Ki-67 giảm đáng kể sau điều trị hóa chất thì mức độ tuyệt đối của Ki-67 vẫn là yếu tố đáp ứng điều trị, chỉ số tăng sinh Ki-67 cao sau điều trị hóa chất có liên quan với tỷ lệ tái phát cao [58].

1.7. Điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư vú

Chỉ định điều trị HCTP được áp dụng từ đầu những năm 1970 chủ yếu đối với giai đoạn III không mô được và UTV thể viêm với mục đích làm giảm kích thước khối u, giảm giai đoạn, tiêu diệt các tế bào vi di căn, làm cho diện cắt an toàn, hạn chế được những di chứng tàn phá nặng nề do phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư rộng rãi gây ra. Hiện nay, trên thế giới cũng như tại Việt Nam, xu

hướng điều trị HCTP được mở rộng đối với cả UTV giai đoạn sớm [64], một số trường hợp sau điều trị HCTP có thể phẫu thuật bảo tồn. Tỷ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn của một số nghiên cứu dao động từ 15-28% [51].

Anthracyclin và Taxan là hai hóa chất cơ bản thường được phối hợp trong điều trị HCTP ung thư vú. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ TA (Docetaxel + Doxorubicin), chu kỳ 21 ngày x 6 đợt.

1.8. Tiên lượng ung thư vú

1.8.1. Tiên lượng ung thư vú dựa vào tuổi

Một số nghiên cứu cho thấy mắc ung thư vú ở tuổi càng trẻ thì tiên lượng bệnh càng xấu. Độ mô học cao, xâm lấn mạch bạch huyết, hoại tử u gặp nhiều ở phụ nữ tuổi dưới 35 so với nhóm bệnh nhân ở trên độ tuổi này.

1.8.2. Tiên lượng ung thư vú dựa vào vị trí u

Mức độ di căn hạch nách khác nhau phụ thuộc vào vị trí giải phẫu của u. Vị trí u gặp ở ¼ trên ngoài cao nhất. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu tại Nhật Bản, ung thư vú gặp ở ¼ dưới cho tỷ lệ di căn hạch nách cao và tiên lượng xấu.

1.8.3. Tiên lượng ung thư vú dựa vào kích thước u.

Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất. Cùng với tình trạng hạch, kích thước u được dùng để đánh giá giai đoạn bệnh. Kích thước u càng lớn, nguy cơ di căn càng cao, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm giảm.

1.8.4. Tiên lượng ung thư vú dựa vào hạch vùng

- Hạch nách: Tình trạng hạch nách được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống thêm. Hạch nách có vai trò quan trọng trong tiên lượng các trường hợp ung thư vú xâm nhập được điều

trị bằng phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ. Số lượng hạch di căn càng tăng thì tiên lượng bệnh càng xấu.

- Hạch vú trong: Di căn vào hạch này đứng thứ hai sau di căn hạch nách.

- Hạch cửa: (sentinal lymph node) Hạch cửa là chặng hạch đầu tiên nhận bạch huyết từ tuyến vú trước khi đổ vào các chặng hạch tiếp theo của vùng hạch nách. Để giảm những biến chứng liên quan đến vét hạch nách toàn bộ, ngày nay người ta quan tâm nhiều đến việc xác định và lấy hạch cửa. Việc sinh thiết hạch cửa cũng sẽ cung cấp thêm những thông tin giúp điều trị hỗ trợ.

- Hạch thượng đòn: Di căn hạch thượng đòn có tiên lượng rất xấu, biểu hiện bệnh đã lan tràn và ở giai đoạn muộn. Tỷ lệ sống thêm 5 năm hiếm khi vượt quá 18%.

1.8.5. Tiên lượng ung thư vú dựa vào giai đoạn

Giai đoạn ung thư vú là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan đến tỷ lệ sống thêm và phương pháp điều trị.

1.8.6. Tiên lượng ung thư vú dựa vào loại mô bệnh học

- Ung thư biểu mô tại chỗ bao gồm cả ung thư ống và tiểu thùy tại chỗ có tiên lượng tốt, có thể chữa khỏi hoàn toàn.

- Ung thư biểu mô ống thể ống nhỏ, ung thư biểu mô thể nhầy, ung thư biểu mô dạng tuyến nang, ung thư biểu mô thể nhú, ung thư biểu mô thể ché tiết là những loại ung thư có độ ác tính thấp, tiên lượng tốt.

- Ung thư biểu mô thể viêm, thể tế bào nhẵn tiên lượng xấu.

1.8.7. Tiên lượng ung thư vú dựa vào độ mô học.

Độ mô học là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.

- Độ 1: Biệt hóa rõ – Tiên lượng tốt

- Độ 2: Biệt hóa vừa – Tiên lượng vừa phải

- Độ 3: Biệt hóa kém – Tiên lượng xấu.

1.8.8. Tiên lượng dựa vào chỉ số Nottingham – NPI

$NPI = 0,2 \times \text{kích thước u (cm)} + \text{giai đoạn hạch (1,2,3)} + \text{độ mô học (1,2,3)}$

Chỉ số này càng thấp thì tiên lượng càng tốt.

1.8.9. Tiên lượng ung thư vú dựa vào tình trạng xâm nhập mô đệm

Xâm nhập mô đệm là yếu tố có ý nghĩa liên quan đến di căn cũng như phương pháp phẫu thuật. Việc xác định xâm nhập mô đệm có vai trò quan trọng trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú mà hiện nay đang có xu hướng ngày càng tăng.

1.8.10. Tiên lượng ung thư vú dựa vào xâm nhập mạch máu, bạch mạch

Xâm nhập mạch máu và bạch mạch là một tiêu chuẩn quan trọng để đánh giá tái phát sớm và di căn xa.

1.8.11. Tiên lượng ung thư vú dựa vào hiện tượng hoại tử u

Hoại tử u có liên quan có ý nghĩa với sự tăng nhanh kích thước u và độ mô học cao. Sự có mặt của hoại tử u liên quan đến tỷ lệ sống thêm trong cả hai nhóm hạch nách âm tính và dương tính.

1.8.12. Tiên lượng ung thư vú dựa vào thụ thể nội tiết Estrogen và Progesteron

ER và PR đã được nghiên cứu rộng rãi trong nhiều năm qua. Những bệnh nhân có ER dương tính đáp ứng tốt với điều trị nội tiết. Sự có mặt của PR làm tăng đáp ứng điều trị nội tiết. Những ung thư biểu mô dương tính với ER, PR có tiên lượng tốt hơn với những loại u âm tính với hai thụ thể này.

1.8.13. Tiên lượng ung thư vú dựa vào Her2/neu

Sự bộc lộ gen Her2/neu liên quan đến giảm tỷ lệ sống thêm không bệnh tật và tỷ lệ sống thêm chung đặc biệt trong nhóm bệnh nhân hạch nách dương tính mặc dù nó không phải là yếu tố tiên lượng độc lập.

Những bệnh nhân có Her2 dương tính có tiên lượng xấu chủ yếu liên quan đến kháng điều trị một số loại hóa chất.

1.8.14. Tiên lượng ung thư vú dựa vào Ki67

Ki67 Có thể dự đoán cho đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn khi điều trị hóa chất tiền phẫu. Đây cũng là yếu tố tiên lượng độc lập cho sự sống còn của bệnh nhân ung thư vú. Ki67 bộc lộ cao ở khối u cho đáp ứng với hóa trị tốt. Hơn thế nữa, Ki67 bộc lộ cao ở những bệnh nhân còn u sau điều trị tiên lượng xấu, có liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ sống còn không bệnh của bệnh nhân. Sự thay đổi của Ki67 trước và sau điều trị lại là yếu tố tiên lượng độc lập.

1.8.15. Tiên lượng ung thư vú dựa vào gen p53

Có khoảng 14-26% ung thư vú có đột biến gen p53. Bệnh nhân ung thư vú có đột biến gen p53 liên quan đến giảm tỷ lệ sống thêm không tái phát và tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Giá trị tiên lượng của p53 còn nhiều tranh cãi.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 108 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn II, III được điều trị hóa chất tiên phẫu phúc đồ TA tại Bệnh viện K từ tháng 11/2013 đến tháng 7/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Những bệnh nhân được chẩn đoán UTBM tuyến vú xâm nhập, giai đoạn II – III, được điều trị hóa chất tiên phẫu. Một số bệnh nhân giai đoạn II được lựa chọn điều trị HCTP là những bệnh nhân có chỉ số Ki67 cao, tiên lượng đáp ứng với HCTP tốt, có khả năng phẫu thuật bảo tồn sau điều trị.

- Chỉ bị ung thư một bên vú.

- Chưa được điều trị đặc hiệu (phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, nội tiết) cho ung thư vú.

- Bệnh nhân được điều trị HCTP: Phác đồ TA, chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ. Không được điều trị nội tiết tiên phẫu đối với những trường hợp TTNT dương tính và không điều trị kháng Her2 đối với những trường hợp tình trạng Her2 dương tính.

Sau liệu trình điều trị hóa chất lần cuối từ 2 - 4 tuần, bệnh nhân được phẫu thuật theo phương pháp Patey.

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

- Bệnh nhân có đầy đủ bệnh phẩm sinh thiết lõi kim trước điều trị: bệnh phẩm sinh thiết bằng lõi kim số 14, ít nhất 5 mảnh.

- Bệnh phẩm sinh thiết kim phải đủ để làm hóa mô miễn dịch: ER, PR, Her2, Ki67.

- Bệnh phẩm sau phẫu thuật được pha u và hạch theo đúng quy trình.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân UTV là nam giới.
- Ung thư biểu mô thể nội ống (UTBM ống tại chỗ).
- Bệnh nhân không có bệnh phẩm sinh thiết lõi kim trước khi điều trị HCTP hoặc mảnh sinh thiết quá nhỏ không đủ làm HMMD.
- Bệnh nhân không được điều trị phác đồ TA hay có điều trị phối hợp với điều trị nội tiết hoặc kháng Her2.
- Bệnh nhân mắc bệnh ung thư cơ quan khác hoặc có bệnh mạn tính nặng kèm theo.
- Bệnh nhân đang nuôi con bú.
- Bệnh nhân UTV giai đoạn IV, di căn xa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu.

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính cho một tỷ lệ:

$$n = z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{e^2}$$

Trong đó:

n: Số bệnh nhân tối thiểu cần được nghiên cứu để đảm bảo số liệu có đủ độ tin cậy.

α : Mức ý nghĩa thống kê ($\alpha = 0,05$).

Z: Hệ số tin cậy ($Z = 1,96$ tương ứng với $\alpha = 0,05$)

e: Mức chênh lệch giữa mẫu và quần thể (chúng tôi chọn $e = 0,1$).

p: Tỷ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh hoàn toàn của ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị HCTP tham khảo của tác giả Provenzano và CS 2013, $p = 0,23$ [9].

Thay vào công thức trên ta có $n \geq 68$. Như vậy, nghiên cứu phải lấy ít nhất 68 bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 108 bệnh nhân, thỏa mãn cỡ mẫu nghiên cứu, đảm bảo kết quả nghiên cứu tin cậy.

2.2.3. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng:

2.2.3.1. Một số thông tin lâm sàng

- Tuổi mắc bệnh tại thời điểm được chẩn đoán.
- Tình trạng mãn kinh: Trước/sau. Xác định theo tác giả Dratva J và CS [23]. Trước mãn kinh: ≤ 51 tuổi. Sau mãn kinh: >51 tuổi.
- Kích thước u trước/sau điều trị: Lấy đường kính lớn nhất, làm tròn đến 0,5cm.
- Tình trạng hạch trước điều trị: vị trí, kích thước hạch lớn nhất, làm tròn đến 0,5cm.

2.2.3.2. Xếp loại giai đoạn TNM theo hệ thống TNM (UICC – 2010)

- Đánh giá T trước và sau điều trị.
- Đánh giá N trước và sau điều trị.
- Đánh giá giai đoạn lâm sàng theo TNM trước và sau điều trị.

2.2.3.3. Đánh giá đáp ứng lâm sàng sau khi điều trị hóa chất tiền phẫu

Đánh giá đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000. Bao gồm: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không thay đổi và bệnh tiến triển [26]. (Tổng quan trang 12).

2.2.4. Nghiên cứu giải phẫu bệnh trước điều trị hóa chất tiền phẫu

- Xử lý bệnh phẩm sinh thiết lõi kim: Bệnh phẩm sinh thiết được cố định trong Formol trung tính 10% và chuyên đúc trong Paraffin.
- + Cắt, nhuộm HE thường quy: tất cả các khối nên được cắt mảnh có độ dày từ 3-5 μ m và tiến hành nhuộm theo phương pháp Hematoxylin Eosin (HE)

2.2.4.1. Phân loại mô bệnh học theo phân loại của WHO-2012:

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 93 trường hợp UTBM thể xâm nhập không phải dạng đặc biệt, 10 trường hợp thể tiểu thùy xâm nhập, 3 trường hợp thể nhầy, 1 trường hợp thể nhú và 1 trường hợp thể dị sản.

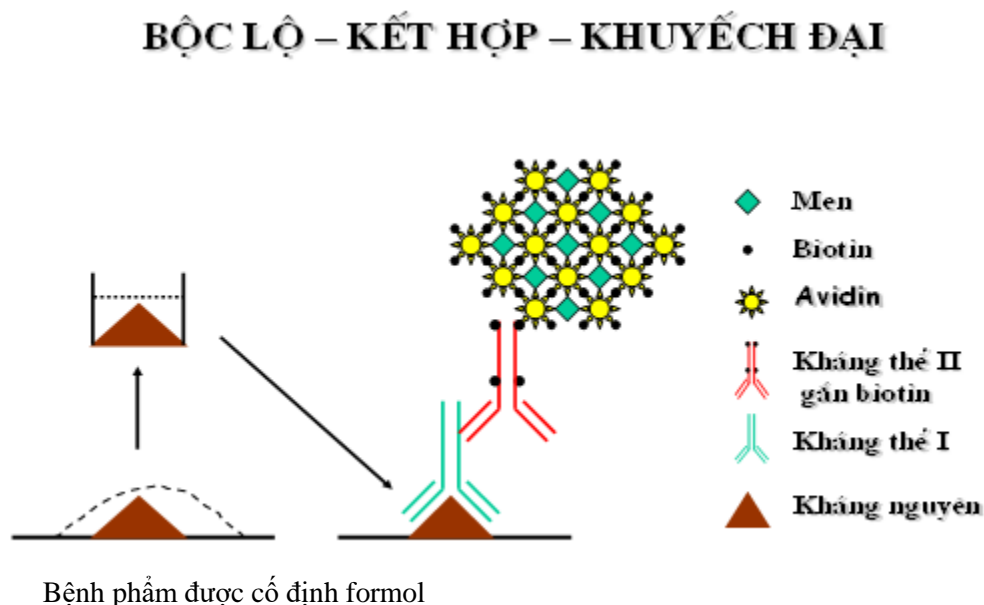
2.2.4.2. Phân độ mô học

- Áp dụng hệ thống độ mô học Nottingham đối với tất cả các trường hợp ung thư biểu mô xâm nhập (UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt, UTBM thể tiểu thùy xâm nhập, UTBM thể nhầy....) [26]. Bao gồm: Biệt hóa rõ, biệt hóa vừa và biệt hóa kém. (Tổng quan trang 10)

2.2.4.3. Nghiên cứu HMMD trước điều trị hóa chất tiền phẫu trên bệnh phẩm sinh thiết.

***Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch:** Tất cả các trường hợp nghiên cứu đều được nhuộm HMMD với các dấu ấn ER, PR, HER-2 và Ki-67.

- Quy trình nhuộm HMMD được thực hiện trên máy nhuộm HMMD tự động Ventana theo nguyên tắc sau:



Hình 2. 1. Nguyên tắc nhuộm hóa mô miễn dịch

Quy trình nhuộm hóa mô miễn dịch bằng máy nhuộm hóa mô miễn dịch tự động như sau:

- + Chuẩn bị tiêu bản: cắt mỏng mẫu mô 3-5 micromet rồi đặt vào khay đựng tiêu bản mang điện tích dương.
- + Khởi động máy vi tính, máy nhuộm HMMD tự động;
- + Chạy chương trình máy chung đã cài đặt sẵn trong máy;
- + Cài đặt chương trình xử lý và quy trình nhuộm HMMD cho máy;
- + Chọn kháng thể thứ nhất để nhuộm;
- + Khử Paraffin bằng dung dịch Ezpred (hóa chất chuyên dụng cho máy);
- + Bộc lộ kháng nguyên bằng dung dịch CC1 ở 95⁰C trong thời gian 30 phút;
- + Phủ kháng thể trên mô với từng loại và tỷ lệ kháng thể thích hợp;
- + Hiện thị màu bằng bộ kit DAB;
- + Sau khi kết thúc quy trình nhuộm, lấy tiêu bản ra và rửa bằng dung dịch xà phòng để loại bỏ lớp dầu LCS phủ trên tiêu bản;
- + Nhuộm nhân bằng Hematoxylin;
- + Dán la men;
- + Đọc kết quả.

Kiểm chứng dương và kiểm chứng âm:

- *Kiểm chứng dương:* Sử dụng tiêu bản đã chắc chắn là dương tính làm chứng dương. Đối với ER và PR lấy biểu mô vú lành và biểu mô ống cổ tử cung làm chứng dương. Đối với Her-2, ngoài việc sử dụng tiêu bản chứng dương nếu biểu mô vú lành không bộc lộ thì tiêu bản mới đạt yêu cầu.

- *Kiểm chứng âm:* Không phủ kháng thể thứ nhất vào tiêu bản.

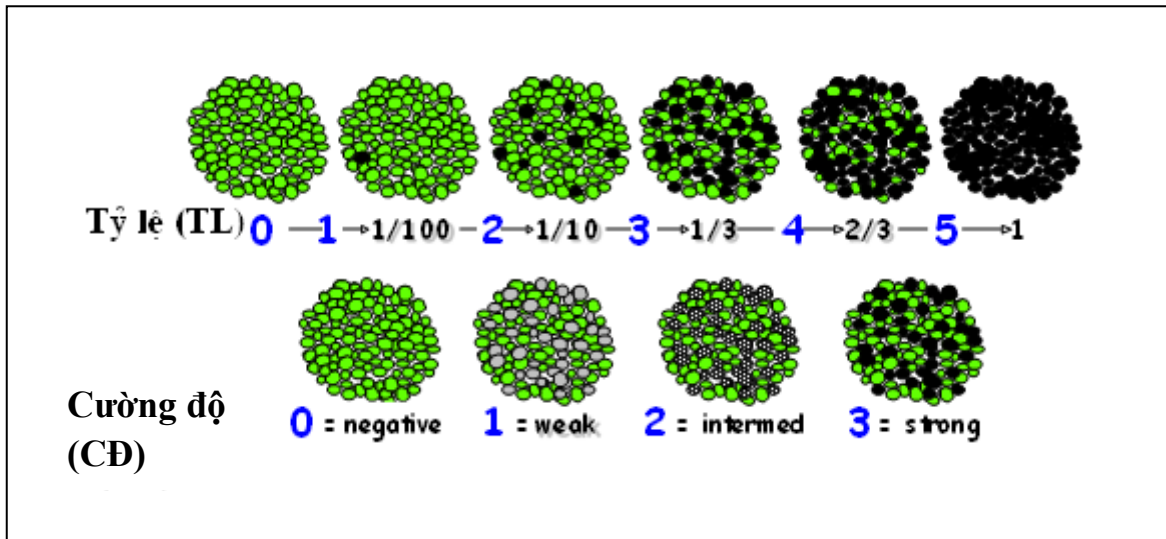
- Xác định tỷ lệ và cường độ bộc lộ của từng dấu ấn miễn dịch.

Tiêu chuẩn đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch

+ ***Đối với ER, PR:***

* Sử dụng tuyến vú lành làm chứng dương và âm.

* Sử dụng kháng thể đơn dòng ER1D5 và PR88, kháng chuột, nồng độ pha loãng là 1/100. Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Allred dựa vào tỷ lệ (TL) và cường độ (CĐ).



Hình 2. 2. Cách đánh giá tỷ lệ và cường độ

TL: 0, 1 = 1/100, 2 = 1/10, 3 = 1/3, 4 = 2/3, 5 = 1

CĐ: 0 = âm tính, 1 = yếu, 2 = vừa, 3 = mạnh

TĐ (Tổng điểm) = TL + CĐ (Xếp từ 0 đến 8). Phản ứng dương tính khi TĐ > 0.

Nếu biểu mô vú lành dương tính, tế bào u dương tính thì u được coi là dương tính, nhân tế bào bắt màu nâu rõ rệt. Nếu biểu mô vú lành dương tính, tế bào u âm tính thì u được coi là âm tính (Nhân tế bào biểu mô tuyến vú lành luôn có ER, PR).

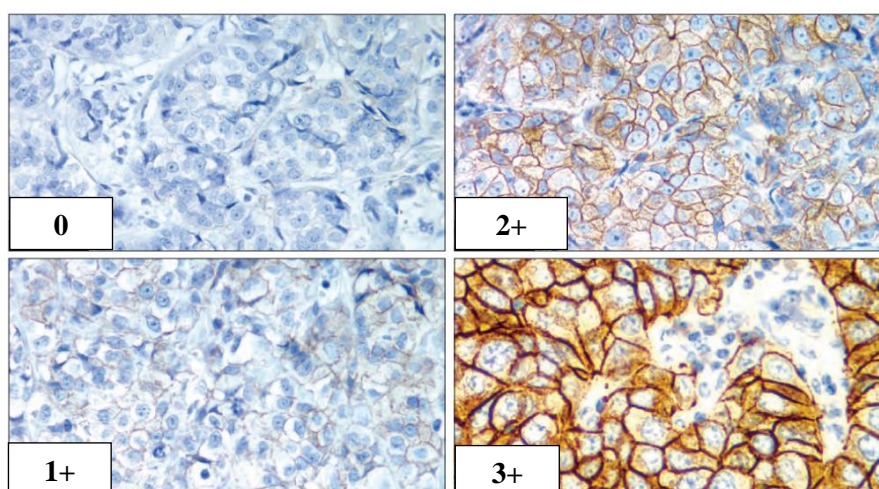
+ Đối với Her-2:

Đánh giá theo tiêu chuẩn của Hội Giải phẫu bệnh và Hội Ung thư Hoa Kỳ 2013 (ASCO/CAP) [67] theo tiêu chuẩn sau:

Bảng 2. 1. Cách đánh giá kết quả nhuộm HMMD đối với Her2

Cho điểm Her2	Đặc điểm bắt màu
0 (Âm tính)	Không phản ứng. Nhuộm màng tế bào không hoàn toàn hầu như mờ nhạt $\leq 10\%$ tế bào ung thư xâm nhập.
1+ (Âm tính)	Nhuộm màng tế bào không hoàn toàn hầu như mờ nhạt $> 10\%$ tế bào u.
2+ (Dương tính yếu)	Nhuộm màng tế bào không hoàn toàn và/hoặc từ yếu/vừa $> 10\%$ các các tế bào u. Nhuộm màng tế bào đậm hoàn toàn $\leq 10\%$ các tế bào u.
3+ (Dương tính)	Bắt màu đậm hoàn toàn màng tế bào $> 10\%$ tế bào u.

Theo tiêu chuẩn nhuộm HMMD, trong nghiên cứu này, những trường hợp Her2 dương tính 2+ và 3+ thì được coi là dương tính.

**Ảnh 2. 1. Cách cho điểm Her2**

(Nguồn:Dako HercepTestTM Interpretation Manual – Breast Cancer US Version.)

Sử dụng kháng thể đa dòng kháng Her-2/neu, pha loãng 1/200, sử dụng mô vú lành vùng cạnh u làm chứng. Nếu tế bào vú lành âm tính, tế bào u dương tính thì u được coi là dương tính. Nếu tế bào u âm tính, tiêu bản chứng

dương dương tính thì tế bào u được coi là âm tính. Nếu tế bào vú lành dương tính, tế bào u dương tính thì coi là dương tính giả, phải nhuộm lại (bình thường tế bào vú lành không bộc lộ gen Her2/neu). Nếu bào tương bắt màu nâu, phản ứng coi như không đặc hiệu.

- Đối với chỉ số tăng sinh nhân Ki67:

Sử dụng kháng thể đơn dòng MIB5 của hãng Dako, tỷ lệ pha loãng 1/150. Chỉ số tăng sinh nhân Ki67 được tính bằng tỷ lệ phần trăm tế bào bắt màu nhuộm trên tổng số tế bào ác tính. Tính tỷ lệ phần trăm nhân tế bào bắt màu. Tỷ lệ phần trăm bộc lộ Ki67 được xác định trong 10 vi trường ở độ phóng đại 400 lần. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự bộc lộ Ki67 theo 3 mức độ: Thấp: $\leq 15\%$, trung bình: 16-30%, cao: $> 30\%$ [30,31].

2.2.5. Nghiên cứu mô bệnh học sau điều trị HCTP

2.2.5.1. Nghiên cứu giải phẫu bệnh đại thể

- Xác định nền mô u nguyên phát.
- Cắt qua diện cắt lớn nhất của mô u, xác định đường kính lớn nhất.
- Mỗi khối u được lấy từ 2-3 mảnh, dày 2-3 mm, kích thước 1-2cm.

Trường hợp không rõ u (đáp ứng lâm sàng hoàn toàn), pha nhiều mảnh trên nền mô u nguyên phát ban đầu (ít nhất 5 mảnh nghi ngờ).

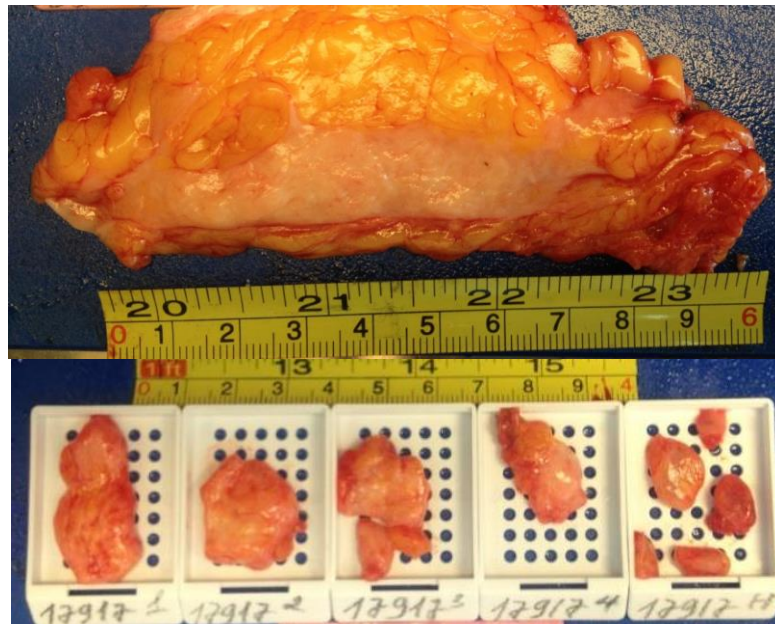


Ảnh 2. 2. Bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP

- Đếm số lượng hạch, pha toàn bộ hạch, cắt qua diện cắt lớn nhất, đo đường kính hạch lớn nhất.

Các bệnh phẩm được cố định trong formol trung tính 10%, sau đó chuyển, đúc trong paraffin, cắt nhuộm tiêu bản theo phương pháp HE (Hematoxylin Eosin) thường quy.

Đọc và phân tích kết quả trên kính hiển vi quang học.



Ảnh 2. 3. Phẫu tích bệnh phẩm.

2.2.5.2. Nghiên cứu giải phẫu bệnh vi thể

***Đánh giá đáp ứng GPB sau điều trị hóa chất tiền phẫu.**

Trên thế giới có nhiều hệ thống phân loại đáp ứng GPB UTV sau điều trị HCTP nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn cách phân loại theo Hiệp hội UTV Nhật Bản năm 2007 vì dễ áp dụng trong thực hành lâm sàng. Tình trạng di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật được đánh giá riêng theo AJCC.

***Đánh giá tình trạng di căn hạch nách, phân loại theo AJCC**

Giải phẫu bệnh hạch vùng sau điều trị hóa chất tiền phẫu trên bệnh phẩm phẫu thuật (ypN) [24].

2.2.5.3. Nghiên cứu sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch ung thư vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

Trong tổng số 108 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn II, III được điều trị HCTP, có 30 trường hợp đáp ứng GPB hoàn toàn. Còn lại 78 trường hợp đáp ứng không hoàn toàn được nhuộm HMMD với các dấu ấn: **ER, PR, Her2/neu, Ki67**. Cách đánh giá sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch như với bệnh phẩm sinh thiết lõi kim trước điều trị.

Tất cả nghiên cứu mô bệnh học và HMMD đều được đánh giá độc lập bởi 2 nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm tại nơi nghiên cứu.

Các kết quả này được thẩm định bởi Thầy hướng dẫn khoa học hoặc các chuyên gia có nhiều kinh nghiệm tại nơi nghiên cứu.

2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.6.1. Các biến số được chọn để khảo sát

- Tuổi tại thời điểm chẩn đoán: Chia thành các nhóm tuổi: <30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, >70. Tính tuổi trung bình, tuổi nhỏ nhất, tuổi cao nhất.
- Tình trạng mãn kinh: trước/sau.
- Phân nhóm kích thước u: $\leq 2\text{cm}$, 2-5cm và $>5\text{cm}$ trước điều trị.
- Phân nhóm theo T, N trước điều trị.
- Giai đoạn lâm sàng theo TNM trước điều trị HCTP.
- Phân loại mô bệnh học, độ mô học trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim.
- Đặc điểm HMMD: ER, PR, Her2, Ki67 trên bệnh phẩm sinh thiết kim và bệnh phẩm phẫu thuật các trường hợp còn tế bào u.
- Đáp ứng lâm sàng theo RESIST 2000.
- Đáp ứng GPB sau điều trị HCTP trên bệnh phẩm phẫu thuật.
- Đặc điểm di căn hạch phân loại ypN, số hạch di căn trung bình.

2.2.6.2. Nghiên cứu liên quan.

- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng GPB với một số yếu tố lâm sàng: tuổi, giai đoạn lâm sàng, kích thước u.

- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng GPB và đáp ứng lâm sàng.
- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng GPB và đặc điểm mô bệnh học trước điều trị: loại mô bệnh học, độ mô học.
- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng GPB và tình trạng TTNT, Her2, Ki67 trước điều trị.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân trong tiêu chuẩn nghiên cứu tại Bệnh viện K Hà Nội.

Thời gian tiến hành nghiên cứu: Tiến hành thu thập số liệu từ tháng 11/2013 đến tháng 7/2016.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, theo chương trình EPI-INFO 2002.

- Tính các tỷ lệ, trị số trung bình.
 - Áp dụng test khi bình phương (X^2) để so sánh 2 tỷ lệ, tính giá trị p.
- Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

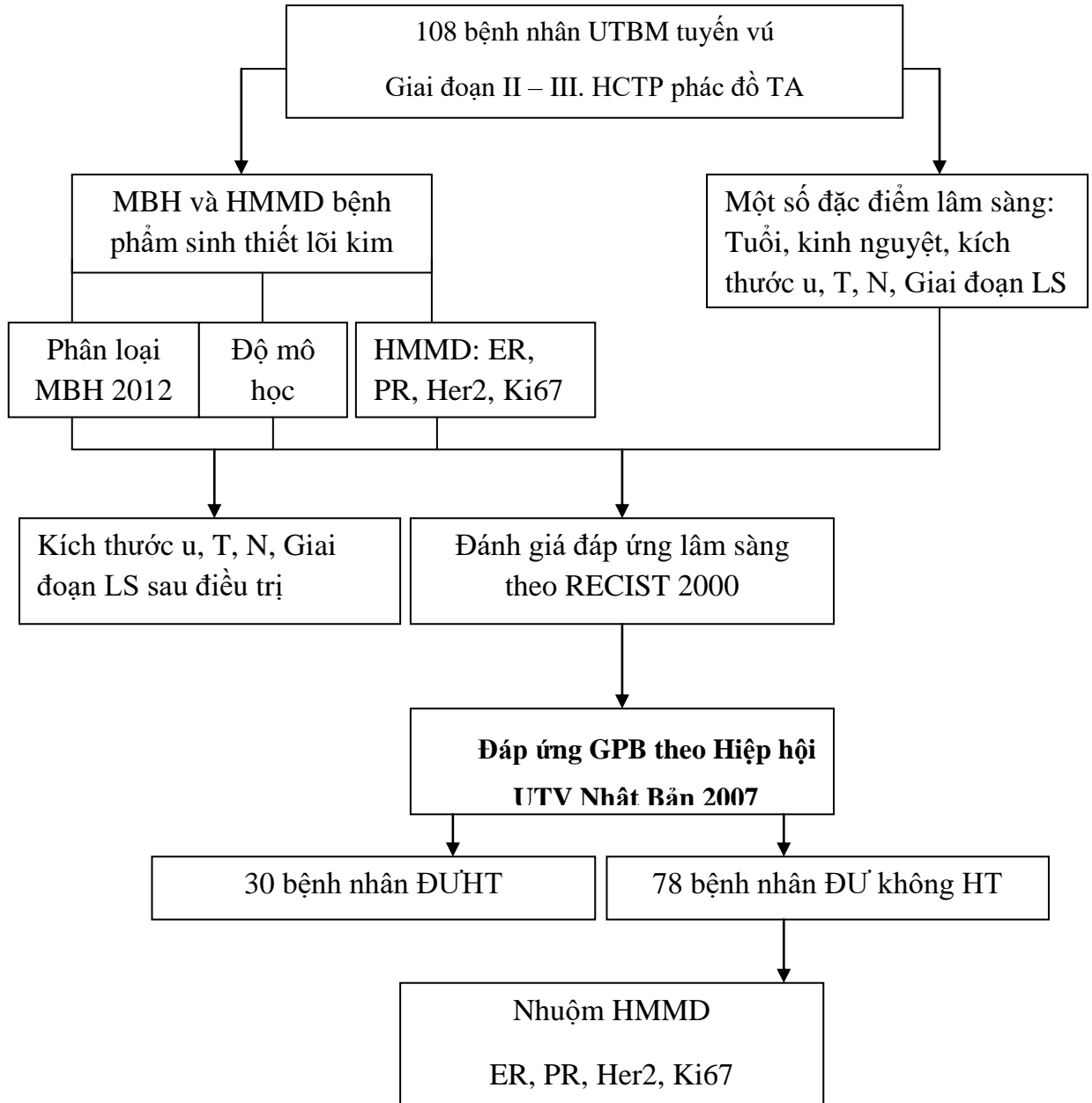
- Mẫu nghiên cứu là bệnh phẩm sinh thiết, bệnh phẩm phẫu thuật ung thư vú, các xét nghiệm này cũng nằm trong quy trình xét nghiệm được thực hiện tại Bệnh viện K nhằm nâng cao kết quả điều trị.

- Tôn trọng đối tượng nghiên cứu. Bảo mật thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu.

- Chúng tôi cam đoan nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích duy nhất là nâng cao khả năng chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh, phục vụ người bệnh, không nhằm mục đích nào khác. Không gây ảnh hưởng đến người bệnh.

- Nghiên cứu được tiến hành một cách trung thực, chính xác, khoa học.
- Không có sự phân biệt giữa bệnh nhân nghiên cứu và bệnh nhân không nghiên cứu.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học.

Bảng 3. 1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng		n/108	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi Mean: 49 ± 11 Min: 26 Max: 76	<30	7	6,5
	30 – 39	19	17,6
	40- 49	24	22,2
	50- 59	42	38,9
	60 – 69	14	13
	≥ 70	2	1,9
Tình trạng kinh nguyệt	Trước mãn kinh	55	50,9
	Sau mãn kinh	53	49,1
Kích thước u Mean: 6,3 ± 3,4cm	≤5cm	53	49,1
	> 5cm	55	50,9
Giai đoạn T	T1	1	0,9
	T2	27	25
	T3	32	29,6
	T4	48	44,5
Tình trạng hạch	N0	10	9,3
	N1	33	30,5
	N2	54	50
	N3	11	10,2
Giai đoạn lâm sàng	IIA	7	6,5
	IIB	7	6,5
	IIIA	43	<u>39,8</u>
	IIIB	42	<u>38,9</u>
	IIIC	9	8,3

- **Nhận xét:** Nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là từ 50-59 tuổi (38,9%). Tình trạng mãn kinh ở nhóm trước và sau mãn kinh là như nhau. Số bệnh nhân có kích thước u ở 2 nhóm $\leq 5\text{cm}$ và $> 5\text{cm}$ tương đương nhau. Đường kính nhỏ nhất là 2cm, lớn nhất là 18cm. Giai đoạn khối u chủ yếu gặp ở nhóm T3, T4. Tình trạng hạch chủ yếu ở nhóm N1, N2. Giai đoạn lâm sàng chủ yếu ở gặp ở nhóm IIIA, IIIB.

Bảng 3. 2. Đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước điều trị

Đặc điểm mô bệnh học và HMMD	n/108	Tỷ lệ (%)	
Loại mô bệnh học	Xâm nhập không phải dạng đặc biệt	93	86,1
	Tiểu thùy xâm nhập	10	9,3
	Thể nhầy	3	2,8
	Thể khác	2	1,8
Độ mô học	Độ 1	8	7,4
	Độ 2	96	88,9
	Độ 3	4	3,7
ER	Âm tính	53	49,1
	Dương tính	55	50,9
PR	Âm tính	72	66,7
	Dương tính	36	33,3
Her2	Âm tính	65	60,2
	Dương tính	43	39,8
Ki67	Thấp	28	25,9
	Trung bình	39	36,1
	Cao	41	38

- **Nhận xét:** Loại mô học gặp nhiều nhất là UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt. Chủ yếu gặp độ mô học 2. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn miễn

dịch trước điều trị ER âm tính và dương tính có tỷ lệ tương đương. PR âm tính có tỷ lệ cao hơn PR dương tính. Tình trạng Her2 âm tính chiếm tỷ lệ cao hơn Her2 dương tính. Ki67 phần lớn có tỷ lệ bộc lộ ở mức trung bình.

Bảng 3. 3. Đáp ứng lâm sàng và mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị HCTP

Đáp ứng điều trị		n (108)	Tỷ lệ %
Đáp ứng lâm sàng	<i>Đáp ứng hoàn toàn</i>	20	18,5
	<i>Đáp ứng một phần</i>	59	54,6
	<i>Không đáp ứng</i>	29	26,9
Đáp ứng GPB	<i>G0</i>	22	20,4
	<i>G1a</i>	16	14,8
	<i>G1b</i>	19	17,6
	<i>G2a</i>	13	12
	<i>G2b</i>	8	7,4
	<i>G3 không có nội ống</i>	25	23,2
	<i>G3 có nội ống</i>	5	4,6

- **Nhận xét:** Đáp ứng lâm sàng hoàn toàn chiếm tỷ lệ 18,5%, 26,9% không đáp ứng, không có trường hợp nào tiến triển. Đáp ứng GPB theo phân loại của Hiệp hội UTV Nhật Bản cho kết quả: Đáp ứng hoàn toàn không còn thành phần nội ống là 23,2%, còn thành phần nội ống là 4,6%. Đáp ứng GPB không hoàn toàn chiếm tỷ lệ 20,4%.

Bảng 3. 4. Liên quan giữa đáp ứng GPB với nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Đáp ứng GPB								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<30	3	42,8	3	42,8	0	0	1	14,4	7	6,5
30-39	4	21,1	5	26,3	2	10,5	8	42,1	19	17,6
40-49	4	16,7	6	25	5	20,8	9	37,5	24	22,2
50-59	6	14,3	15	35,7	11	26,2	10	23,8	42	38,9
60-69	4	28,6	6	42,8	2	14,3	2	14,3	14	13
≥70	1	50	0	0	1	50	0	0	2	1,8
Tổng	22	20,4	35	32,4	21	19,4	30	27,8	108	

$$\chi^2 = 14,8$$

$$p = 0,47$$

- *Nhận xét:* Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khác nhau giữa các nhóm tuổi nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,47$.

Bảng 3. 5. Liên quan giữa đáp ứng GPB với giai đoạn u trước điều trị (T)

T trước điều trị	Đáp ứng GPB								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T1	0	0	0	0	0	0	1	100	1	0,9
T2	2	7,4	9	33,3	5	18,5	11	40,7	27	25,1
T3	4	12,5	8	25	9	28,1	11	34,4	32	29,6
T4	16	33,3	18	37,5	7	14,6	7	14,6	48	44,4
Tổng	22	20,4	35	32,4	21	19,4	30	27,8	108	

$$\chi^2 = 17,7$$

$$p = 0,04$$

- **Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng GPB khác nhau giữa các giai đoạn khối u. Giai đoạn khối u càng cao, đáp ứng GPB càng kém. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$.

Bảng 3. 6. Liên quan giữa đáp ứng GPB với đáp ứng lâm sàng

Đáp ứng lâm sàng	Đáp ứng GPB								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ĐUHT	1	5	2	10	7	35	10	50	20	18,5
ĐUMP	9	15,2	23	39	9	15,2	18	30,5	59	54,6
Không đổi	12	41,4	10	34,5	15	17,2	2	6,9	29	26,9
Tổng	22	20,4	35	32,4	21	19,4	30	27,8	108	

$$\chi^2 = 24,6$$

$$p = 0,0004$$

Ghi chú: ĐUHT: Đáp ứng hoàn toàn. ĐUMP: Đáp ứng một phần.

- **Nhận xét:** Đáp ứng GPB và đáp ứng lâm sàng có liên quan chặt chẽ. Tuy nhiên, không phải trường hợp nào đáp ứng lâm sàng hoàn toàn thì cũng đáp ứng GPB hoàn toàn. Ngược lại, có trường hợp đáp ứng lâm sàng không hoàn toàn nhưng lại cho kết quả đáp ứng GPB hoàn toàn.

Bảng 3. 7. Liên quan giữa đáp ứng GPB với típmô bệnh học

Típmô GPB	Đáp ứng GPB								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thể xâm nhập	20	21,5	30	32,3	16	17,2	27	29	93	86,1
Tiểu thùy XN	2	20	2	20	3	30	3	30	10	9,3
Thể nhày	0	0	2	66,7	1	33,3	0	0	3	2,8
Thể khác	0	0	1	50	1	50	0	0	2	1,8
Tổng	22	20,4	35	32,4	21	19,4	30	27,8	108	

$$\chi^2 = 6,4$$

$$p = 0,7$$

- **Nhận xét:** Đáp ứng GPB khác nhau giữa các típ GPB, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,7$.

Bảng 3. 8. Liên quan giữa đáp ứng GPB với độ mô học

Độ mô học	Đáp ứng GPB								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Độ 1	1	12,5	3	37,5	3	37,5	1	12,5	8	7,4
Độ 2	19	19,8	31	32,3	17	17,7	29	30,2	96	88,9
Độ 3	2	50	1	25	1	25	0	0	4	3,7
Tổng	22	20,4	35	32,4	21	19,4	30	27,8	108	

$$\chi^2 = 5,6$$

$$p = 0,5$$

- **Nhận xét:** Đáp ứng GPB không liên quan với độ mô học của khối u với $p = 0,5$.

3.2. Sự thay đổi dấu ấn miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

Bảng 3. 9. Sự thay đổi của ER trước và sau điều trị

ER trước điều trị	ER sau điều trị				Tổng	
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	26	66,7	13	33,3	39	50
Dương tính	4	10,3	35	89,7	39	50
Tổng	30	100	48	100	78	

$$\chi^2 = 23,9$$

$$p < 0,001$$

Nhận xét: Sau điều trị có 33,3% trường hợp ER âm tính chuyển dương tính, 10,3% trường hợp ER dương tính chuyển âm tính. Sự thay đổi ER trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3. 10. Sự thay đổi của PR trước và sau điều trị

PR trước điều trị	PR sau điều trị				Tổng	
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	42	82,4	9	17,6	51	65,4
Dương tính	9	33,3	18	66,7	27	34,6
Tổng	51	27	27	100	78	

$$\chi^2 = 16,6$$

$$p < 0,001$$

Nhận xét: Sau điều trị HCTP có 17,6% trường hợp PR âm tính chuyển dương tính, 33,3% trường hợp PR dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị hóa chất tiền phẫu. Sự thay đổi PR trước và sau điều trị có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Bảng 3. 11. Sự thay đổi của Her2 trước và sau điều trị

Her2 trước ĐT	Her2 sau điều trị				Tổng	
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	37	71,1	15	28,9	52	66,7
Dương tính	5	19,2	21	80,8	26	33,3
Tổng	42	100	36	100	78	

$$\chi^2 = 16,8$$

$$p < 0,001$$

Nhận xét: Sau điều trị 37 trường hợp Her2 âm tính và 21 trường hợp Her2 dương tính không thay đổi. Có 15 trường hợp Her2 âm tính trước điều trị chuyển thành Her2 dương tính và 5 trường hợp Her2 dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị HCTP. Sự thay đổi Her2 trước và sau điều trị có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Bảng 3. 12. Sự thay đổi của Ki67 trước và sau điều trị

Ki67 trước ĐT	Ki67 sau điều trị						Tổng	
	Thấp		Trung bình		Cao			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Thấp	14	63,6	2	9,1	6	27,3	22	28,2
Trung bình	18	60	3	10	9	30	30	38,5
Cao	10	38,5	2	7,7	14	53,8	26	33,3
Tổng	42	53,8	7	9	29	37,2	78	

$$\chi^2 = 4,8$$

$$p=0,3$$

Nhận xét: Có 31 trường hợp không thay đổi mức độ bộc lộ Ki67. Còn lại có 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bộc lộ Ki67 sau điều trị hóa chất. Sự thay đổi của Ki67 trước và sau điều trị không có ý nghĩa với $p = 0,3$. Trung bình Ki67 trước điều trị là $36 \pm 25\%$, sau điều trị giảm còn $23 \pm 25\%$.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học.

Về tuổi mắc bệnh

Trong ung thư vú, tuổi là một yếu tố tiên lượng quan trọng, đặc biệt đối với các trường hợp được điều trị HCTP. Tuổi còn liên quan đến tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân cũng như liên quan đến sự bộc lộ thụ thể nội tiết ER, PR. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tuổi trung bình mắc bệnh: 49 ± 11 , nhỏ nhất 26 tuổi, cao nhất 76 tuổi. Các bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn II-III được điều trị hóa chất tiền phẫu tập trung cao ở nhóm tuổi 50-59 với tỷ lệ 38,9% (Bảng 3. 1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Thị Giang An và CS với kết quả nhóm tuổi bị bệnh cao nhất là 50-59 chiếm tỷ lệ 40% [3].

So với một số nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài, kết quả nghiên cứu cũng có sự tương đồng. Như nghiên cứu của Yoshioka và CS trên 64 bệnh nhân, có tuổi trung bình 52, nhỏ nhất 28 tuổi, cao nhất 71 tuổi [69]. Trong nghiên cứu của Sethi D và CS tuổi trung bình bệnh nhân là 46 [53]. Nghiên cứu của Jin và CS trong nhóm bệnh nhân giai đoạn IIB-IIIB cho tuổi trung bình là 46 (từ 28 đến 69 tuổi) [32].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi được chọn ngẫu nhiên trong nhóm những bệnh nhân UTV giai đoạn II – III được điều trị HCTP phác đồ TA. Tuy nhiên, với tuổi trung bình mắc bệnh là 49 cũng phù hợp với lứa tuổi trung bình thường gặp ở các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Về tình trạng kinh nguyệt

Tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân có liên quan đến điều trị nội tiết và quyết định cắt buồng trứng, đặc biệt là những trường hợp có thụ thể nội tiết dương tính. Việc đánh giá tình trạng kinh nguyệt có thể dựa trên lâm sàng hay theo như Dratva và CS [23], những trường hợp trên 51 tuổi được coi là mãn

kinh. Trong nghiên cứu này chúng tôi phân loại tình trạng mãn kinh theo Dratva và CS. Theo cách phân loại này, số lượng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tương đương nhau: trước mãn kinh chiếm tỷ lệ 49,1%; Sau mãn kinh chiếm tỷ lệ 50,9% (Bảng 3. 1).

Trong nghiên cứu của Miglietta và CS, trước mãn kinh 38%, sau mãn kinh 62% [7]. Sự khác biệt này có thể do lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu khác nhau và có liên quan đến tuổi. Nghiên cứu của Miglietta chỉ có 55 bệnh nhân với tuổi trung bình là 55 dần trải từ 30 tuổi đến 75 tuổi [7].

So với kết quả nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Văn Chủ và CS, tỷ lệ bệnh nhân trước mãn kinh là 48,3%, sau mãn kinh là 51,7% [1]. Kết quả của chúng tôi có sự chênh lệch không nhiều (Bảng 3. 1).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được điều trị HCTP phác đồ TA, không có trường hợp nào điều trị nội tiết tiền phẫu đối với những trường hợp trước mãn kinh, có TTNT dương tính nên yếu tố mãn kinh không liên quan đến điều trị trước phẫu thuật.

Về đặc điểm hạch trên lâm sàng

Hạch là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng. Các hạch nách là con đường lan tràn chủ yếu của ung thư vú nguyên phát. Tình trạng hạch nách được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống thêm. Hạch nách có vai trò quan trọng trong tiên lượng các trường hợp ung thư vú xâm nhập được điều trị bằng phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ. Số lượng hạch di căn càng tăng thì tiên lượng bệnh càng xấu. Ngoài ra, tình trạng hạch vú trong, hạch cửa, hạch thượng đòn cũng liên quan đến tiên lượng bệnh. Việc điều trị HCTP có thể làm giảm giai đoạn di căn hạch 30% - 40%[50].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị HCTP, chủ yếu tình trạng hạch trên lâm sàng được đánh giá N2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%, trong khi N0 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 9,3%. Nghiên cứu của tác giả Avcı và CS năm 2015,

trước điều trị HCTP đặc điểm hạch nhóm bệnh nhân nghiên cứu lần lượt N0, N1, N2, N3 là 63%, 35%, 1%, 1%. Tuy nhiên, đây mới chỉ là đánh giá hạch trên lâm sàng. Việc đánh giá GPB tình trạng di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật mới được coi là tiêu chuẩn để đánh giá tình trạng di căn. Có trường hợp đánh giá N0 trên lâm sàng sau điều trị HCTP nhưng khi vét hạch làm GPB vẫn còn tình trạng di căn hay vi di căn hạch [19],[22].

Về giai đoạn lâm sàng trước điều trị

Trước đây, việc điều trị HCTP được chỉ định cho UTV chủ yếu đối với giai đoạn III không mổ được và UTV thể viêm với mục đích làm giảm kích thước khối u, giảm giai đoạn, tiêu diệt các tế bào vi di căn, làm cho diện cắt an toàn, hạn chế được những di chứng tàn phá nặng nề do phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư rộng rãi gây ra. Hiện nay, trên thế giới cũng như tại Việt Nam, xu hướng điều trị HCTP được mở rộng đối với cả UTV giai đoạn sớm [64],[35]. Một số trường hợp UTV sau điều trị HCTP có thể phẫu thuật bảo tồn. Theo xu hướng chung, tại Bệnh viện K lựa chọn điều trị HCTP cho cả những bệnh nhân UTV giai đoạn II và giai đoạn III mổ được và không mổ được.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả Bảng 3.1 cho thấy phần lớn bệnh nhân UTV có điều trị HCTP ở giai đoạn IIIA và IIIB (39,8% và 38,9%), không có trường hợp nào được điều trị ở giai đoạn I như một số nghiên cứu khác [64],[35]. Trong nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức, phần lớn bệnh nhân được điều trị HCTP cũng ở giai đoạn IIIA và IIIB với tỷ lệ tương ứng là 39,4% và 43,5% [2].

Qua một số nghiên cứu trong và ngoài nước nêu trên cho thấy việc điều trị HCTP chủ yếu áp dụng đối với giai đoạn III không mổ được hay ung thư vú tiến triển. Dưới tác dụng của hóa chất điều trị đã làm cho các trường hợp UTV giảm được giai đoạn, phần lớn chuyển từ không mổ được thành mổ được. Từ đó cho thấy diện cắt sẽ được an toàn hơn.

Về phân loại mô bệnh học trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim

UTV là một bệnh đa dạng và phức tạp. Trên thế giới đã có nhiều phân loại, từ phân loại mô bệnh học đến phân loại phân tử, phân loại chức năng. Tuy nhiên, phân loại mô bệnh học vẫn là cơ bản nhất.

Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng phân loại mô bệnh học của WHO năm 2012. Trong đó, tít mô bệnh học có tỷ lệ cao nhất là UTBM thể ống xâm nhập không phải loại đặc biệt theo phân loại GPB của WHO 2003 mà được bỏ qua thuật ngữ “ống” trong phân loại.

Tỷ lệ UTBM xâm nhập loại không đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất 86,1%, UTBM thể tiêu thụ xâm nhập chiếm tỷ lệ 9,3% (Bảng 3. 2). Cũng như nhiều nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ UTBM thể xâm nhập không phải loại đặc biệt luôn chiếm tỷ lệ cao nhất [1,2,31].

Về độ mô học

Độ mô học của khối u là một trong các yếu tố tiên lượng quan trọng đối với bệnh nhân UTV. Độ mô học càng cao, tiên lượng càng xấu. Các hệ thống phân độ mô học hiện tại đối với UTV chủ yếu dựa vào sự kết hợp độ nhân, dạng cấu trúc ống và tỷ lệ nhân chia.

Bảng 4. 1. Đặc điểm độ mô học của một số nghiên cứu

Nghiên cứu	Độ 1 (TL%)	Độ 2 (TL%)	Độ 3 (TL%)
Kinsella và CS [35]	3	37	58
Zhang và CS [70]	5,6	75,1	19,3
Pedrini và CS [47]	11,1	44,4	44,4
Tan và CS [57]	8,2	24,4	67,4
Chúng tôi (Bảng 3. 2)	6,2	89,1	4,7

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao 88,9%, độ mô học 3 có tỷ lệ thấp nhất là 3,7%. Tỷ lệ độ mô học cao hơn so với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ và CS, phân độ mô học theo hệ thống Bloom-Richardson và được cải

biên bởi Elston và Ellis (1991), cho kết quả ĐMH III chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,9%, độ II là 35,2% và độ I là 10,9% [1]. Tỷ lệ độ mô học khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do quần thể bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, hệ thống phân độ mô học được áp dụng khác nhau.

Về đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000

Phân loại đáp ứng lâm sàng của tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa ra năm 1981 và nhanh chóng được chấp nhận. Tuy nhiên, dễ phù hợp với những thay đổi trong phương pháp cũng như cách thức điều trị ung thư hiện nay, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng lâm sàng các khối u đặc RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) được đưa ra năm 2000 [60]. Tiêu chuẩn RECIST 2000 dễ áp dụng hơn và thuận tiện hơn trong việc đánh giá đáp ứng các khối u đặc, đặc biệt là UTV sau điều trị hóa chất tiên phẫu. Do vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phân loại đáp ứng khối u vú sau điều trị HCTP theo RECIST 2000.

Theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị đối với các khối u đặc RECIST 2000, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả đáp ứng lâm sàng hoàn toàn là 18,5%, đáp ứng lâm sàng một phần chiếm tỷ lệ 54,6%, bệnh giữ nguyên 26,9% và không có trường hợp nào tiến triển (Bảng 3. 3).

Trong nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức, sử dụng phác đồ điều trị HCTP là phác đồ AP (Adriamicin + Paclitaxel) 6 chu kỳ nằm trong nhóm phác đồ Anthracyclin và Taxan đồng thời 6 chu kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng khi điều trị phác đồ AP là 31,4% [2].

Nghiên cứu của Sethi D và CS, nghiên cứu điều trị HCTP bằng phác đồ CAF (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Fluouracil) hoặc CEF (Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluouracil) chu kỳ 21 ngày từ 2 đến 6 chu kỳ phụ thuộc vào kích thước ban đầu của khối u giảm xuống mức có thể mổ được. Kết quả đáp ứng lâm sàng hoàn toàn chỉ được thấy ở 10%, đáp ứng một

phần là 30%, 60% bệnh nhân có kích thước u giữ nguyên và không có bệnh nhân nào tiến triển [53].

Nghiên cứu của Jin G và CS năm 2015 sử dụng 2 phác đồ điều trị HCTP cho 2 nhóm bệnh nhân giai đoạn II – III. Nhóm 1 sử dụng phác đồ 500mg/m² cyclophosphamid và 50 mg/m² pirarubicin chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Nhóm 2 sử dụng phác đồ 500mg/m² cyclophosphamid và 75 mg/m² docetaxel chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Nhóm 1: Đáp ứng lâm sàng hoàn toàn 12,9%, đáp ứng lâm sàng một phần 65,7%, bệnh giữ nguyên và tiến triển chiếm tỷ lệ 21,4%. Nhóm 2: Đáp ứng lâm sàng hoàn toàn 10,3%. Đáp ứng lâm sàng một phần 60,3%, không đổi và tiến triển chiếm tỷ lệ 29,4% [32].

Nghiên cứu của Kawajiri và CS trên 90 bệnh nhân UTV có thể mô được (giai đoạn II – III) với phác đồ điều trị HCTP: FEC100 (Fluorouracil, cyclophosphamid và Epirubicin) chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ, sau đó dùng Paclitaxel trong 12 tuần, điều trị Trastuzumab với bệnh nhân có Her2 dương tính [34].

Trên thế giới đã có một số thử nghiệm điều trị nội tiết tiền phẫu nổi bật và ứng dụng lâm sàng đã được công nhận. Trong hội nghị UTV Quốc Tế St. Gallen lần thứ 13, 94% các chuyên gia UTV đồng thuận về điều trị nội tiết tiền phẫu với những trường hợp UTV có thụ thể nội tiết dương tính [29]. Trong những năm gần đây, một số hệ thống điều trị đích đã phát triển, dựa vào đặc điểm phân tử và sinh học khối u để quyết định điều trị. Điều trị hóa chất hỗ trợ ít hiệu quả hơn trong trường hợp khối u có thụ thể nội tiết dương tính hơn là thụ thể nội tiết âm tính. Chính vì vậy, điều trị nội tiết tiền phẫu đã trở nên phổ biến và trở thành tiêu chuẩn trong điều trị. Tamoxifen vẫn là chất kháng Estrogen truyền thống được sử dụng điều trị hiện tại trong điều trị nội tiết UTV. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào được điều trị nội tiết tiền phẫu. Đây có thể là một hướng nghiên cứu mới, áp dụng điều trị cho những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính.

Các kết quả điều trị HCTP của các nghiên cứu trong và ngoài nước cũng như nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cũng như mô bệnh học khác nhau giữa các phác đồ điều trị hóa chất, khác nhau giữa các quần thể bệnh nhân nghiên cứu. Điều này cũng thể hiện cho chúng ta thấy ung thư vú là một bệnh đa dạng và phức tạp.

Về phân loại đáp ứng GPB sau điều trị HCTP theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007

Trên thế giới có nhiều hệ thống phân loại đáp ứng GPB sau điều trị. Cho đến nay, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng GPB vẫn chưa được tiêu chuẩn hóa. Các phân loại đáp ứng chủ yếu dựa vào so sánh quần thể tế bào trước điều trị trên bệnh phẩm sinh thiết và sau điều trị trên bệnh phẩm phẫu thuật. Một số hệ thống phân loại đáp ứng dựa vào mức độ giảm hoặc hết hoàn toàn tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP. Khái niệm đáp ứng GPB hoàn toàn cũng có sự khác nhau giữa các hệ thống. Hầu hết, sự biến mất hoàn toàn tế bào ung thư trên bệnh phẩm phẫu thuật được coi là đáp ứng GPB hoàn toàn. Theo phương pháp Sataloff, đáp ứng GPB hoàn toàn bao gồm cả trường hợp gần như hoàn toàn không còn tế bào ung thư xâm nhập trên mô vú [52]. Theo hệ thống phân loại của Hiệp Hội UTV Nhật Bản xác định đáp ứng GPB hoàn toàn khi hoàn toàn không thấy tế bào UTV xâm nhập nhưng lại bao gồm cả những trường hợp UTV tại chỗ và có di căn hạch. Trong phương pháp Chevallier, nhóm 1 được xác định là mất hoàn toàn tế bào u, bao gồm cả các tế bào ung thư xâm nhập, UTBM tại chỗ và hạch liên quan [17]. Trong bất cứ cách xác định nào, đáp ứng GPB hoàn toàn bao giờ cũng tiên lượng tốt hơn đáp ứng không hoàn toàn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phân loại của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007 vì dễ áp dụng trong thực hành GPB và lâm sàng. Theo phân loại này chúng tôi thu được kết quả như sau: đáp ứng GPB hoàn toàn trên khối u nguyên phát là 30/108 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 27,8%, bao gồm cả

những trường hợp còn thành phần nội ống. Trong đó, số trường hợp đáp ứng hoàn toàn (Độ 3) không có thành phần nội ống là 25/108 chiếm tỷ lệ 23,2%. Số bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn tại tổn thương nguyên phát trên bệnh phẩm phẫu thuật là 78/108 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 72,2%. Trong đó, độ 0: 20,4%, độ 1a: 14,8%, độ 1b: 17,6%, độ 2a: 12%, độ 2b: 7,4% (Bảng 3. 3)

Cũng theo hệ thống phân loại của Hiệp Hội UTV Nhật Bản, nghiên cứu của Mukai và CS [45] cho kết quả: Độ 0: 5,2%; Độ 1a: 39,7%; Độ 1b: 21,4%; Độ 2a: 15,6%; Độ 2b: 3,1%; Độ 3 có UTBM ống tại chỗ: 6,6%; Độ 3 không có UTBM ống tại chỗ: 8,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với mỗi nhóm đáp ứng về thời gian sống không bệnh. Tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm đối với độ 3 là 88%; 95% độ 2b; 80% độ 2a; 73% độ 1b; 67% độ 1a; 59% độ 0 [45]. So với kết quả nghiên cứu của chúng tôi phần lớn cũng gặp ở nhóm đáp ứng nhẹ (độ 1- 32,4%). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ độ 0 (không đáp ứng) và độ 3 (đáp ứng hoàn toàn) cao hơn có thể do quần thể bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, phác đồ điều trị HCTP cũng khác nhau. Do điều kiện về thời gian nghiên cứu, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa có điều kiện để đánh giá thời gian sống không bệnh trong mỗi nhóm đáp ứng GPB.

Tìm hiểu một số nghiên cứu khác trong và ngoài nước khi áp dụng các phân loại đáp ứng GPB theo các hệ thống khác nhau cho kết quả khác nhau. Nghiên cứu của Sethi D và CS nghiên cứu mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP theo phân loại UICC cho kết quả đáp ứng GPB hoàn toàn là 20%; 37,5% đáp ứng GPB một phần; 42,5% không thay đổi, không có trường hợp nào tiến triển [53].

Nghiên cứu của Mazouni và CS, đối với nhóm bệnh nhân không còn tế bào ung thư xâm nhập, tại chỗ và nhóm chỉ còn tế bào ung thư tại chỗ, tỷ lệ thời gian sống không bệnh như nhau. Bởi vậy, Mazouni và CS kết luận những bệnh nhân còn ung thư tại chỗ trong khái niệm đáp ứng GPB hoàn toàn được

chứng minh khi thời gian sống không bệnh được sử dụng như là sự thay thế sớm cho thời gian sống kéo dài [41].

Nghiên cứu của Lê Thanh Đức, phân loại đáp ứng GPB theo hệ thống phân loại Chevallier cho kết quả đáp ứng hoàn toàn không còn tế bào ung thư là 16,8%, còn UTBM tại chỗ là 8,8% [2]. Như vậy, nếu theo phân loại của chúng tôi thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn bao gồm cả trường hợp còn thành phần nội ống là 25,6%. Kết quả này có sự khác biệt không lớn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi (27,8%).

Có một số nghiên cứu đã so sánh mối liên quan giữa các hệ thống đánh giá đáp ứng GPB UTBM tuyến vú được điều trị HCTP với thời gian sống không bệnh và sống toàn bộ. Như nghiên cứu của Shien và CS [10], so sánh 3 hệ thống phân loại đáp ứng GPB: Phân loại của Fisher, phân loại của Chevallier và hệ thống phân loại của Hiệp hội UTV Nhật Bản và liên quan với thời gian sống không bệnh 5 năm. Tuy nhiên, không có hệ thống đáp ứng GPB nào có được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Corben và CS [18] cũng so sánh hệ thống đánh giá đáp ứng GPB của NSABP B18, Miller Payne, Sataloff và hệ thống RCB với thời gian sống. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa các hệ thống này cũng không có ý nghĩa thống kê.

Các kết quả nghiên cứu trên cho tỷ lệ đáp ứng GPB khác nhau giữa các nghiên cứu. Việc đánh giá đáp ứng GPB với điều trị phụ thuộc vào tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng GPB trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị hóa chất tiền phẫu. Tiêu chuẩn đánh giá khác nhau ảnh hưởng đến kết quả đánh giá đáp ứng với điều trị từ những nghiên cứu giải phẫu bệnh khác nhau trên cùng quần thể bệnh nhân. Chính vì vậy, việc đánh giá đáp ứng GPB với điều trị cần được tiêu chuẩn hóa, thống nhất.

Mặc dù các hệ thống phân loại cũng như hệ thống đáp ứng chưa được tiêu chuẩn hóa nhưng hầu hết các hệ thống phân loại đáp ứng đã cho thấy liên quan giữa mức độ đáp ứng với thời gian sống của bệnh nhân.

Về liên quan giữa đáp ứng GPB với nhóm tuổi.

Mặc dù tuổi làm một trong những yếu tố tiên lượng, nhưng khi khảo sát mối liên quan giữa nhóm tuổi và đáp ứng GPB lại cho kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu của Kawajiri và CS, đáp ứng hoàn toàn theo nhóm tuổi ≤ 49 và ≥ 50 không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,87$ [34]. Nghiên cứu của Kołacińska và CS so sánh đáp ứng GPB ở 2 nhóm tuổi ≤ 40 và ≥ 70 cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm ≤ 40 tuổi là 3/9 bệnh nhân cao hơn ở nhóm ≥ 70 tuổi (3/12 bệnh nhân) [36].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ đáp ứng GPB khác nhau giữa các nhóm tuổi, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao nhất ở nhóm 30-39 tuổi (42,1%) và nhóm 40 – 49 tuổi (37,5%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,47$ (Bảng 3. 4). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS năm 2014 [2].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác cho thấy đáp ứng GPB khác nhau giữa các nhóm tuổi, mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Về liên quan giữa đáp ứng GPB với kích thước u trước điều trị.

Đánh giá liên quan giữa đáp ứng GPB và đặc điểm kích thước u theo T, kết quả Bảng 3. 5 cho thấy đáp ứng GPB khác nhau giữa các đặc điểm T trước khi điều trị. Trong đó, đáp ứng GPB hoàn toàn cao nhất ở T1 và giảm dần đến T4 có tỷ lệ đáp ứng GPB hoàn toàn thấp nhất. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,04$.

Sự thay đổi kích thước u trước và sau điều trị HCTP có ý nghĩa thống kê cho thấy hiệu quả điều trị cũng như ý nghĩa của phác đồ hóa chất tiên phẫu có thể làm giảm kích thước khối u, giảm giai đoạn, làm cho diện cắt an toàn và một số trường hợp có thể phẫu thuật bảo tồn. Đáp ứng GPB hoàn toàn

ở nhóm có kích thước u nhỏ cho thấy được lợi ích của hóa chất điều trị đối với UTV ngay từ giai đoạn sớm.

Về liên quan giữa đáp ứng GPB với đáp ứng lâm sàng.

Nghiên cứu của Lê Thanh Đức về liên quan giữa đáp ứng lâm sàng và đáp ứng GPB có 38 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng nhưng chỉ có 13 bệnh nhân (34,2%) đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Trong khi đó, có 11,5% bệnh nhân đáp ứng GPB hoàn toàn trong số các trường hợp đáp ứng lâm sàng không hoàn toàn. Sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$ [2]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ ĐUHT trên lâm sàng nhưng không ĐUHT về GPB là 50%. Tỷ lệ ĐUMP trên lâm sàng nhưng ĐUHT về GPB là 30,5%. Tỷ lệ ĐUHT trên lâm sàng phù hợp với ĐUHT về GPB là 50%. Liên quan giữa đánh giá đáp ứng lâm sàng và đáp ứng GPB có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ (Bảng 3. 6).

Bảng 4. 2. So sánh đáp ứng lâm sàng và đáp ứng GPB của một số nghiên cứu.

	Đáp ứng LS hoàn toàn	Đáp ứng GPB hoàn toàn
Swain và CS [55]	49%	62%
Moon và CS [44]	26%	8%
Chevallier vàCS[17]	29%	26%
Sethi D và CS [53]	10%	20%
Demaria và CS [21]	24%	4%
NC của chúng tôi Bảng 3. 6	18,5%	27,8%

Các kết quả về đáp ứng lâm sàng và đáp ứng GPB của các nghiên cứu trên cũng cho thấy không có sự phù hợp hoàn toàn về đáp ứng lâm sàng và đáp ứng GPB.

Kết quả của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác cho thấy có trường hợp đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng nhưng không đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Ngược lại, đáp ứng một phần trên lâm sàng nhưng có thể đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Do vậy, đánh giá đáp ứng GPB trên bệnh phẩm phẫu thuật vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá đáp ứng để quyết định phương pháp điều trị tiếp theo cũng như tiên lượng đối với bệnh nhân, mặc dù liên quan giữa đáp ứng lâm sàng và đáp ứng GPB có ý nghĩa thống kê. Những trường hợp được đánh giá đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng nhưng không đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học bệnh phẩm phẫu thuật có thể do tác động của hóa chất điều trị làm cho một số tế bào u bị chết, các tế bào u còn lại nằm rải rác không tập trung thành khối, dẫn đến trên lâm sàng được đánh giá đáp ứng lâm sàng hoàn toàn. Một số trường hợp được đánh giá đáp ứng một phần trên lâm sàng nhưng lại đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học, có thể do tác động của hóa chất lên nền mô u nguyên phát làm tăng sinh xơ, xâm nhập các tế bào viêm mạn tính làm thay đổi mật độ. Do vậy, trên lâm sàng đánh giá những trường hợp này là đáp ứng một phần.

Về liên quan đáp ứng GPB với loại mô bệnh học trước điều trị.

Nghiên cứu của Vasudevan và CS (2015) cho thấy tỷ lệ đáp ứng GPB hoàn toàn cao nhất ở nhóm UTBM thể tiêu thụ xâm nhập. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [66]. Trong khi nghiên cứu của Nagao và CS (2012) lại cho kết quả đáp ứng GPB hoàn toàn trong nhóm UTBM xâm nhập cao hơn nhóm UTBM thể tiêu thụ xâm nhập (22,6% và 7,1%), sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,032$ [46]. Cũng trong nghiên cứu này, không có trường hợp UTBM thể nhầy nào đáp ứng hoàn toàn [46].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở Bảng 3. 7 cho thấy tít tiêu thụ xâm nhập và UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt có tỷ lệ đáp ứng GPB gần như nhau (30% và 29%), trong khi tít nhầy không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng GPB khác nhau giữa các tít

không có ý nghĩa thống kê với $p= 0,7$. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS [2]. Liên quan đáp ứng GPB giữa các típ không có ý nghĩa thống kê có thể do số lượng bệnh nhân ở một số nhóm còn thấp.

Qua nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu điều trị HCTP khác cho thấy tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn khác nhau giữa các nghiên cứu. Điều này một phần thể hiện đặc tính đa dạng của ung thư vú.

Về liên quan giữa đáp ứng GPB với độ mô học

Nghiên cứu của Vasudevan và CS (2015) phân độ mô học khối u trước và sau điều trị hóa chất theo hệ thống Bloom Richardson cho kết quả đáp ứng GPB hoàn toàn không phụ thuộc vào độ mô học ($p=0,24$) [66]. Tương tự nghiên cứu của Nagao và CS, đáp ứng GPB không liên quan với độ mô học với $p = 0,069$ [46].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả ở Bảng 3.8 cho thấy độ mô học 2 có tỷ lệ đáp ứng GPB hoàn toàn cao nhất, độ mô học 3 không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác có thể do quần thể bệnh nhân nghiên cứu khác nhau cũng như phác đồ điều trị HCTP khác nhau. Hơn nữa, số lượng bệnh nhân theo độ mô học 1, 3 chưa đủ lớn nên việc đánh giá không có ý nghĩa. Mặc dù có sự khác nhau về đáp ứng GPB giữa các nhóm độ mô học ở các nghiên cứu nhưng sự khác biệt của các nghiên cứu trên đều không có ý nghĩa thống kê.

4.2. Thay đổi bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị HCTP

Về thụ thể nội tiết

Thụ thể nội tiết ER và PR là hai thụ thể nội tiết quan trọng trong UTV. Hai thụ thể nội tiết này ít có giá trị tiên lượng kết quả nhưng lại là chất chỉ điểm có ý nghĩa đặc biệt quan trọng đối với đáp ứng điều trị nội tiết. Sự bộc lộ thụ thể ER chiếm khoảng 70% các trường hợp UTV. Sự biểu hiện của cả

hai thụ thể PR và ER trên UTBM tuyến vú có liên quan mật thiết đến tiên lượng của bệnh nhân và cũng liên quan đến các yếu tố tiên lượng khác như độ mô học khối u, loại mô học và giai đoạn bệnh. Các u biệt hóa cao và ở giai đoạn thấp thường có thụ thể estrogen và progesteron dương tính.

Về sự thay đổi thụ thể nội tiết trước và sau điều trị HCTP còn có nhiều kết quả trái ngược nhau. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của ER và PR trước và sau điều trị HCTP.

Trong một loạt nghiên cứu của Taucher và CS [59], trên tổng số 214 bệnh nhân được điều trị HCTP, có 14% bệnh nhân trước điều trị có ER dương tính trên bệnh phẩm sinh thiết thì sau điều trị chuyển thành âm tính trên bệnh phẩm phẫu thuật. Bên cạnh đó, có 51,7% bệnh nhân PR dương tính trước điều trị thì sau điều trị chuyển thành âm tính. Những kết quả này đã được so sánh với nghiên cứu có đối chứng ở nhóm bệnh nhân không được điều trị HCTP. Ở nhóm đối chứng, 5,4% bệnh nhân có ER dương tính và 26,8% PR dương tính trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết thành âm tính khi đánh giá trên bệnh phẩm phẫu thuật. Sự khác biệt về sự thay đổi thụ thể hormone giữa nhóm được điều trị HCTP và nhóm đối chứng không được điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết và bệnh phẩm phẫu thuật có ý nghĩa thống kê. Sự ảnh hưởng của thời kỳ mãn kinh cũng như kết quả của việc điều trị có thể là căn nguyên như của hiện tượng giảm sự bộc lộ ER [59].

Van De Ven và CS cũng đã tổng hợp 32 nghiên cứu của các tác giả về sự bộc lộ ER, PR trước và sau điều trị hóa chất cho thấy tình trạng bộc lộ các thụ thể này có sự thay đổi. Sự thay đổi của TTNT sau điều trị HCTP từ 8% – 33%. Trong đó, sự thay đổi PR nhiều hơn so với ER. Từ các kết quả này, Van De Ven và CS cho rằng sự bộc lộ hormone nội tiết trước điều trị hóa chất trên bệnh phẩm sinh thiết kim không đáng tin cậy cho việc quyết định hệ thống điều trị hóa chất tiếp sau [63].

Tác giả Tan và CS nghiên cứu sự thay đổi thụ thể nội tiết trước và sau điều trị HCTP cho kết quả: tỷ lệ TTNT nội tiết chuyển từ dương tính sang âm tính là 17,2%, TTNT chuyển từ âm tính sang dương tính là 13,5%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy dưới tác động của hóa chất điều trị đã làm thay đổi tình trạng TTNT. Với các trường hợp TTNT chuyển âm tính cho kết quả xấu, ngược lại những trường hợp TTNT chuyển dương tính cho kết quả tốt hơn [57].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với nghiên cứu của Taucher [59] và một số nghiên cứu khác [14,49],[57]. Mặc dù có sự thay đổi về sự bộc lộ thụ thể nội tiết trước và sau điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết kim và bệnh phẩm phẫu thuật nhưng nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số nghiên cứu khác đều cho thấy sự thay đổi thụ thể nội tiết không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, sự thay đổi này cũng gợi ý các mẫu mô đóng vai trò quan trọng đối với sự thay đổi thụ thể nội tiết giữa bệnh phẩm sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm mô.

Một nghiên cứu của Aren và CS đã so sánh 2 nhóm, 1 nhóm được điều trị hóa chất tiền phẫu và nhóm đối chứng không được điều trị trước phẫu thuật. Sự khác biệt về sự bộc lộ của thụ thể nội tiết trên bệnh phẩm sinh thiết kim và bệnh phẩm mô ở 2 nhóm trên không có ý nghĩa thống kê. Rất ít bệnh nhân ở cả 2 nhóm được điều trị HCTP và nhóm đối chứng có biểu hiện tăng hay giảm sự bộc lộ thụ thể nội tiết trên bệnh phẩm phẫu thuật khi so sánh với bệnh phẩm sinh thiết kim. Nhưng cho dù có thay đổi thì sự thay đổi này cũng không có ý nghĩa thống kê [14].

Nghiên cứu của Piper và CS 2004 cũng đã nghiên cứu so sánh sự thay đổi thụ thể nội tiết ở 2 nhóm có điều trị HCTP và không điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm mô. Có 8/43 bệnh nhân (19%) được điều trị HCTP đáp ứng GPB hoàn toàn, còn lại 35 bệnh nhân còn tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật. Trong số đó, có 9 bệnh nhân (25,7%) có sự thay đổi bộc lộ thụ thể nội tiết trước và sau điều trị. Có trường hợp ER, PR từ

dương tính chuyển thành âm tính và ngược lại. Trong khi đó, ở nhóm không được điều trị HCTP có 2 bệnh nhân (5,9%) có sự thay đổi bộc lộ TTNT trên bệnh phẩm sinh thiết kim và bệnh phẩm phẫu thuật. Sự không phù hợp về bộc lộ thụ thể nội tiết trước và sau mổ trong nhóm không được điều trị HCTP được cho là có liên quan đến kỹ thuật nhuộm HMMD [49].

Nghiên cứu mới đây năm 2015 của Jin và CS trên 2 nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hóa chất khác nhau, khảo sát sự thay đổi ER, PR, Her2 và Ki67 trước và sau điều trị. Trong nhóm 1 có 28,6% bệnh nhân có biểu hiện ER thay đổi, 22,9% bệnh nhân có PR thay đổi. Kết quả nghiên cứu này cho thấy sự thay đổi tình trạng thụ thể nội tiết trước và sau điều trị có ý nghĩa với $p < 0,05$. Trong nhóm 2 có 16,2% bệnh nhân có thay đổi tình trạng ER, 22,1% thay đổi tình trạng PR. Sự thay đổi tình trạng thụ thể nội tiết trước và sau điều trị có liên quan với hiệu quả điều trị với $p < 0,05$ [32].

Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự so sánh bộc lộ thụ thể nội tiết trên bệnh phẩm sinh thiết kim và bệnh phẩm phẫu thuật ở nhóm không được điều trị HCTP như một số nghiên cứu khác [14],[59],[49] nhưng có thể thấy dưới tác động của hóa chất điều trị đã làm biến đổi đặc tính sinh học của các tế bào u.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ER dương tính trước và sau điều trị tương ứng là 50,9% và 61,5% (Bảng 3. 9). Sau điều trị HCTP 108 trường hợp UTBM tuyến vú, còn lại 78 bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn được tiếp tục đánh giá sự bộc lộ TTNT. Trong số các trường hợp ER âm tính trước điều trị trên bệnh phẩm sinh thiết kim có 13 trường hợp (33,3%) ER âm tính chuyển thành ER dương tính sau điều trị trên bệnh phẩm phẫu thuật. Trong số các trường hợp ER dương tính trước điều trị có 4/39 trường hợp (10,9%) ER dương tính trước điều trị chuyển thành âm tính sau điều trị (**Bảng 3. 9**). Tỷ lệ bộc lộ PR trước và sau điều trị là 33,3% và 34,6%. Trong số những trường hợp PR âm tính trước điều trị có 9/51 trường hợp (17,6%) PR âm tính chuyển

dương tính. Trong số những trường hợp dương tính trước điều trị có 9/27 trường hợp (33,3%) PR dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị hóa chất tiên phẫu (**Bảng 3. 10**). Sự thay đổi ER và PR trước và sau điều trị đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu của các tác giả trên cho thấy sau điều trị HCTP có sự thay đổi TTNT. Một số trường hợp TTNT âm tính chuyển dương tính và ngược lại. Sự thay đổi TTNT rõ rệt ở những trường hợp được điều trị nội tiết tiên phẫu. Sự thay đổi bậc lộ TTNT có liên quan đến việc điều trị nội tiết. Đối với những trường hợp TTNT âm tính chuyển dương tính có thể điều trị nội tiết cho bệnh nhân. Đối với những trường hợp dương tính chuyển âm tính có thể dừng điều trị nội tiết nếu như trước đó bệnh nhân được điều trị nội tiết tiên phẫu. Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào được điều trị nội tiết tiên phẫu. Sự thay đổi TTNT trước và sau điều trị HCTP cũng cho thấy việc cần thiết phải đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật đối với những trường hợp đáp ứng không hoàn toàn để có thể đưa ra phác đồ điều trị tiếp theo một cách phù hợp nhất. Với những trường hợp TTNT âm tính chuyển dương tính sau điều trị HTCTP, bệnh nhân có cơ hội điều trị nội tiết.

Về đặc điểm yếu tố phát triển biểu bì Her2 trước và sau điều trị HCTP

Cũng giống như thụ thể nội tiết ER và PR, đã có nhiều nghiên cứu trả lời câu hỏi nghiên cứu có hay không sự tác động của hóa chất điều trị lên sự thay đổi tình trạng Her2 khi đánh giá trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm phẫu thuật. Nghiên cứu của Symmans và CS về tình trạng Her2 bằng phương pháp HMMD cho thấy hiếm có sự thay đổi khi so sánh nhóm được điều trị HCTP với nhóm đối chứng không được điều trị HCTP và hơn hết là sự thay đổi đó không có ý nghĩa thống kê [56]. Nhưng khi nghiên cứu sự thay đổi tình trạng Her2 bằng phương pháp lai miễn dịch huỳnh quang tại chỗ (FISH) thì tình trạng Her2 dường như bền vững hơn [59],[56].

Nghiên cứu của Varga và CS năm 2005 về sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị HCTP bằng cả 2 phương pháp HMMD và FISH có 8 trong số 23 trường hợp có thay đổi tình trạng Her2 sau điều trị HCTP bằng phương pháp HMMD thì chỉ có 3 trường hợp thay đổi khi nghiên cứu bằng phương pháp FISH [65]. Nghiên cứu của Piper và CS cho kết quả ở nhóm điều trị HCTP có 25% thay đổi tình trạng Her2 trong khi nhóm không được điều trị cho kết quả tình trạng Her2 phù hợp hoàn toàn [49].

Nghiên cứu của Van De Ven và CS [63] về sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị HCTP dường như bền vững hơn sau khi điều trị hóa chất nhưng có thể thay đổi khi điều trị Trastuzumab. Sự không phù hợp chỉ được công bố trong 1/7 nghiên cứu được làm Her2 FISH. Ngược lại, nếu điều trị hóa chất kết hợp với Trastuzumab thì có tới 43% bệnh nhân không có biểu hiện khuếch đại gen Her2 trên các tế bào u [43]. Nghiên cứu của Kawajiri và CS cho kết quả Her2 dương tính 23,3%, âm tính 76,7%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo sự bộc lộ Her2 không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,13$ [34]. Nghiên cứu của Adams và CS, mặc dù sự thay đổi của ER, PR trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê nhưng sự thay đổi Her2 HMMD ở 2 nhóm lại có ý nghĩa với $p=0,027$ [12]. Nghiên cứu của Kinsella và CS cũng cho kết quả tương tự đối với tình trạng Her2 [35].

Nghiên cứu của Jin và CS năm 2015 trên 2 nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hóa chất khác nhau. Nhóm 1 có 17,1% bệnh nhân có thay đổi Her2. Nhóm 2 có 13,2% thay đổi tình trạng Her2. Sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị không liên quan với đáp ứng GPB [32].

Nghiên cứu của chúng tôi về tình trạng Her2 bằng phương pháp HMMD, cho thấy tỷ lệ Her2 dương tính trước và sau điều trị là 39,8% và 39,7%. Về sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm phẫu thuật cho kết quả sau điều trị 71,1% trường hợp Her2 âm tính và 80,8% trường hợp Her2 dương tính không

thay đổi. Có 28,9% trường hợp Her2 âm tính trước điều trị chuyển thành Her2 dương tính và 19,2% trường hợp Her2 dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị HCTP (**Bảng 3. 11**). Sự thay đổi Her2 trước và sau điều trị HCTP có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Có sự khác nhau về tỷ lệ bộc lộ Her2 giữa các nghiên cứu trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim, bệnh phẩm phẫu thuật cũng như liên quan với đáp ứng GPB có thể quần thể nghiên cứu khác nhau, quy trình cố định bệnh phẩm cũng như kỹ thuật nhuộm và đánh giá HMMD khác nhau. Những thay đổi này cũng có thể liên quan đến sự bộc lộ của gen khi đánh giá trên mảnh bệnh phẩm nhỏ khác với đánh giá trên mảnh cắt mô lớn. Nói chung, sự phù hợp được cho là tốt nhất giữa mảnh sinh thiết nhỏ và mảnh cắt mô lớn khi không có tác động của hóa chất điều trị, hiếm khi có sự khác biệt [16]. Cũng có thể đổi với tình trạng Her2, tác động của hóa chất sau sinh thiết kim ảnh hưởng đến khả năng bắt màu nhuộm chỉ nhẹ nhưng đủ để đánh giá cho những thay đổi có ý nghĩa thống kê trong một số nghiên cứu.

Một giả thuyết khác về sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị cũng có thể do sự lựa chọn các khối u có liên quan đến kháng hóa chất của các tế bào u, liên quan đến việc sử dụng thuốc điều trị đích Her2 [12]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu phần lớn các tác giả, đều cho thấy có sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị. Kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy tình trạng Her2 cũng như sự bộc lộ của TTNT cần được đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật. Những công bố về sự thay đổi tình trạng TTNT và tình trạng Her2 cho thấy tác động rõ ràng ở những bệnh nhân được điều trị HCTP. Hóa chất điều trị có thể làm thay đổi trực tiếp hoặc gián tiếp đặc tính sinh học của tế bào u hoặc có thể gây ra sự chọn lọc của các tế bào u kháng thuốc trên những tế bào u còn lại. Những thay đổi tình trạng thụ thể có ý nghĩa lâm sàng quan trọng đối với hệ thống điều trị hỗ trợ.

Sự không phù hợp về sự bộc lộ thụ thể nội tiết, tình trạng Her2 trên bệnh phẩm sinh thiết kim trước điều trị và trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị có thể do: Sự nhạy cảm các tế bào u với hóa chất điều trị khác nhau dẫn đến sự khác nhau giữa các tế bào u còn lại sau điều trị. Sự thay đổi thụ thể và các tổ chức tế bào u dẫn đến các tế bào u kháng điều trị đặc hiệu. Hoặc do sự thoái triển của các thụ thể hormone dương tính dưới ảnh hưởng của điều trị hóa chất. Hay do sự thay đổi của estrogen sau điều trị liên quan đến tình trạng mãn kinh.

Kết quả của phần lớn các nghiên cứu đều cho thấy sự thay đổi tình trạng Her2 trước và sau điều trị HCTP. Chính vì vậy, cũng như việc đánh giá sự bộc lộ TTNT, tình trạng Her2 cũng cần được đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật để có thể quyết định điều trị đích Her2 hay không. Đối với những trường hợp sau điều trị HCTP Her2 dương tính (+++) khuyến khích điều trị đích Her2. Riêng đối với trường hợp Her2 (++) cần được làm FISH để xác định âm tính hay dương tính mới điều trị đích Her2.

Về đặc điểm chỉ số tăng sinh nhân Ki67 trước và sau điều trị HCTP

Có nhiều nghiên cứu đã cho thấy Ki67 được sử dụng như một dấu ấn dự đoán và tiên lượng trong UTV. Đánh giá chỉ số Ki67 có ý nghĩa đối với những bệnh nhân được lựa chọn điều trị HCTP vì có giá trị tiên lượng, thể hiện sự đáp ứng với điều trị hóa chất. Giá trị của một số dấu ấn sinh học đã được biết đến trong một số nghiên cứu. Chỉ số Ki67 cao đáp ứng tốt với điều trị HCTP, nhưng chỉ số Ki67 thấp lại có tiên lượng tốt với những bệnh nhân UTV có điều trị nội tiết.

Sau điều trị HCTP, tương tự TTNT và tình trạng Her2, chỉ số Ki67 cũng có sự thay đổi dưới tác dụng của hóa chất điều trị. Mặc dù có nhiều nghiên cứu đã chỉ ra giá trị tiên lượng của Ki67 trong UTV, nhưng số lượng các nghiên cứu sau điều trị HCTP vẫn còn hạn chế. Năm 2008, nghiên cứu của Ellis và CS

đã cho kết quả Ki67 sau điều trị nội tiết tiền phẫu có ý nghĩa và họ gợi ý sử dụng dấu ấn sinh học này như là chỉ số tiên lượng [25].

Trong một nghiên cứu hồi cứu Ki-67 trước và sau điều trị HCTP cho thấy Ki-67 là yếu tố dự đoán tốt nhất đối với tỷ lệ sống toàn bộ khi so sánh với các dấu ấn sinh học khác bao gồm Ki-67, ER, PR, Her2 trên bệnh nhân UTV [33]. Hơn thế nữa, giá trị tiên lượng của Ki-67 tăng được đánh giá sau đáp ứng GPB hoàn toàn thông qua điều trị đặc hiệu với Taxane và Anthracyclin. Kết quả nghiên cứu cũng giống như các nghiên cứu trước đây về ý nghĩa tiên lượng của Ki-67 sau điều trị. Mặc dù chỉ số Ki-67 giảm đáng kể sau điều trị hóa chất thì mức độ tuyệt đối của Ki-67 vẫn là yếu tố đáp ứng điều trị, chỉ số tăng sinh Ki-67 cao sau điều trị hóa chất có liên quan với tỷ lệ tái phát cao [58].

Nghiên cứu của Neubauer và CS cho thấy trung bình chỉ số Ki67 giảm từ 30% trước điều trị xuống còn 13% sau điều trị ($p < 0,01$), sự thay đổi này có liên quan ý nghĩa với đáp ứng GPB sau điều trị HCTP [8].

Nghiên cứu của Jin và CS năm 2015, ở nhóm 1 sự thay đổi Ki67 là 54,3% còn ở nhóm 2 là 70,6% [32]. Matsubara và CS báo cáo kết quả tỷ lệ phần trăm tế bào dương tính với Ki67 thay đổi trước và sau điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập (theo dõi 56 tháng) khi xét nghiệm dấu ấn miễn dịch với Ki67 qua sinh thiết kim và bệnh phẩm mổ sau điều trị hóa chất ở 385 trường hợp [40].

Nghiên cứu của Jin và CS năm 2015 trên 2 nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hóa chất khác nhau. Nhóm 1 có 54,3% bệnh nhân có thay đổi Ki67. Nhóm 2 có 70,6% thay đổi Ki67 [32].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị, chỉ số Ki67 thấp là 25,9%, trung bình là 36,1% và có 38% chỉ số Ki67 ở mức cao. Sau điều trị HCTP tỷ lệ Ki67 chủ yếu ở mức thấp chiếm 53,8%, mức trung bình chỉ chiếm 9%, trong khi chỉ số Ki67 mức cao vẫn còn chiếm tỷ lệ cao 37,2%. Kết quả trung bình Ki67 trước và sau điều trị ở những trường hợp đáp ứng không hoàn

toàn cho kết quả: trước điều trị là $36 \pm 25\%$, sau điều trị giảm còn $23 \pm 25\%$. Trong số 78 trường hợp đáp ứng không hoàn toàn có 17 trường hợp có chỉ số Ki67 tăng sau điều trị HCTP, có 30 trường hợp chỉ số Ki67 giảm sau điều trị HCTP, số còn lại không thay đổi. Sự thay đổi của Ki67 trước và sau điều trị không có ý nghĩa với $p=0,3$.

Như nghiên cứu của Matsubara và CS cũng cho thấy có sự thay đổi chỉ số Ki67 trước và sau điều trị HCTP. Trong đó, 69,8% các trường hợp có Ki67 giảm, 18,2 có chỉ số Ki67 tăng, còn lại 12% giữ nguyên chỉ số Ki67 sau điều trị [40].

Qua một số nghiên cứu của các tác giả và nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số Ki67 sau điều trị HCTP đều giảm, tuy nhiên mức độ giảm khác nhau giữa các nghiên cứu. Điều này có thể do phác đồ hóa chất điều trị khác nhau, quần thể nghiên cứu khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù cũng có sự thay đổi trước và sau điều trị HCTP nhưng sự thay đổi này chưa đạt được mức có ý nghĩa như một số nghiên cứu, có thể do cỡ mẫu chưa đủ hoặc do phác đồ điều trị hóa chất khác với một số nghiên cứu. Nhưng sự thay đổi chỉ số Ki67 trên bệnh phẩm phẫu thuật so với trên bệnh phẩm sinh thiết kim khi chưa điều trị HCTP một lần nữa cho thấy sự cần thiết phải đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật để có thể tiên lượng bệnh cũng như có hướng điều trị tiếp theo.

Chương 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 108 trường hợp ung thư vú giai đoạn II-III được điều trị hóa chất tiền phẫu phác đồ TA, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

5.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học.

Đáp ứng GPB trên bệnh phẩm phẫu thuật theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007 có kết quả độ 0, 1a, 1b, 2a, 2b, độ 3 không có thành phần nội ống và độ 3 có thành phần nội ống lần lượt tương ứng là 20,4%; 14,8%; 17,6%; 12%; 7,4%; 23,2% và 4,6%.

Đáp ứng GPB sau điều trị HCTP có liên quan với giai đoạn khối u, đáp ứng lâm sàng với $p < 0,05$. Tuy nhiên, đáp ứng lâm sàng hoàn toàn nhưng không có nghĩa là đáp ứng GPB hoàn toàn và ngược lại.

Ngoài ra, đáp ứng GPB không có sự liên quan có ý nghĩa với một số yếu tố lâm sàng như nhóm tuổi, nhóm kích thước u; một số yếu tố mô bệnh học như loại mô học, độ mô học.

5.2. Sự thay đổi dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

Có sự thay đổi TTNT trước và sau điều trị. Trong đó, ER âm tính chuyển dương tính là 33,3%, ER dương tính chuyển âm tính là 10,3% với $p < 0,001$. PR âm tính chuyển dương tính là 17,6%, PR dương tính chuyển âm tính là 33,3% với $p < 0,001$.

Tương tự, tình trạng Her2 cũng có sự thay đổi trước và sau điều trị. Trong đó, có 28,9% trường hợp Her2 âm tính chuyển dương tính, 19,2% trường hợp dương tính chuyển âm tính với $p < 0,001$.

Tỷ lệ Ki67 thay đổi trước và sau điều trị HCTP: 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bộc lộ Ki67, 31 trường hợp không đổi. ($p = 0,07$).

KIẾN NGHỊ

Cần đánh giá lại sự bộc lộ dấu ấn hoá mô miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật với những trường hợp đáp ứng giải phẫu bệnh không hoàn toàn để giúp các nhà lâm sàng định hướng điều trị tiếp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Nguyễn Văn Chủ, (2016), *Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Lê Thanh Đức, (2014), *Nghiên cứu hiệu quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật bóc bỏ AP trong ung thư vú giai đoạn III*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 364-370.
3. Nguyễn Thị Giang An, Trần Thị Truyền, Phạm Thị Như Quỳnh và cs (2014), "Ứng dụng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán, phân loại ung thư vú và định hướng điều trị", *Tạp chí y học Việt Nam*, (Tháng 8), tr. 137-142.
4. Tạ Văn Tờ, (2002), *Hóa mô miễn dịch men và ứng dụng trong chẩn đoán mô bệnh học*, Tài liệu lớp tập huấn về ứng dụng hóa mô miễn dịch xác định thụ thể học môn trong ung thư vú, Bệnh viện K, tr. 111-126.

Tiếng Anh

5. Connolly, R. M. and Stearns, V. (2013), "Current approaches for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer", *Eur J Pharmacol*, 717(1-3), pp. 58-66.
6. Kuerer, H. M., et al. (1999), "Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy", *J Clin Oncol*, 17(2), pp. 460-469.
7. Miglietta, L., et al. (2009), "Clinical and pathological response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to hormonal receptors, Her2 status, grading and Ki-67 proliferation index", *Anticancer Res*, 29(5), pp. 1621-1625.
8. Neubauer, H., et al. (2008), "Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST)", *Anticancer Res*, 28(3B), pp. 1797-1804.
9. Provenzano, E., et al. (2013), "A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial", *Br J Cancer*, 108(4), pp. 866-872.
10. Shien, T., et al. (2009), "Comparison among different classification systems regarding the pathological response of preoperative chemotherapy in relation to the long-term outcome", *Breast Cancer Res Treat*, 113(2), pp. 307-313.

11. Aapro, M. S. (2001), "Neoadjuvant therapy in breast cancer: can we define its role?", *Oncologist*, 6 Suppl 3, pp. 36-39.
12. Adams, A. L., et al. (2008), "The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast carcinoma", *Breast J*, 14(2), pp. 141-146.
13. Anderson, W. F., et al. (2002), "Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database", *Breast Cancer Res Treat*, 76(1), pp. 27-36.
14. Arens, N., Bleyl, U., and Hildenbrand, R. (2005), "HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer", *Virchows Arch*, 446(5), pp. 489-496.
15. Bloom, H. J. and Richardson, W. W. (1957), "Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years", *Br J Cancer*, 11(3), pp. 359-377.
16. Burge, C. N., Chang, H. R., and Apple, S. K. (2006), "Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens?", *Breast*, 15(2), pp. 167-172.
17. Chevallier, B., et al. (1993), "Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate", *Am J Clin Oncol*, 16(3), pp. 223-228.
18. Corben, A. D., et al. (2013), "Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application", *Arch Pathol Lab Med*, 137(8), pp. 1074-1082.
19. Cox, C., et al. (2013), "What is the burden of axillary disease after neoadjuvant therapy in women with locally advanced breast cancer?", *Curr Oncol*, 20(2), pp. 111-117.
20. De Laurentiis, M., et al. (2005), "A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer", *Clin Cancer Res*, 11(13), pp. 4741-4748.
21. Demaria, S., et al. (2001), "Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy", *Clin Cancer Res*, 7(10), pp. 3025-3030.
22. Diego, E. J., et al. (2016), "Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes", *Ann Surg Oncol*, 23(5), pp. 1549-1553.
23. Dratva J, Zemp E, Staedele P, et al (2007), "Variability of reproductive history across the Swiss SAPALDIA cohort—patterns and main determinants", *Ann Hum Biol*, 34(4), pp. 437-453.

24. Edge, S. B. and Compton, C. C. (2010), "The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM", *Ann Surg Oncol*, 17(6), pp. 1471-1474.
25. Ellis, M. J., et al. (2008), "Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics", *J Natl Cancer Inst*, 100(19), pp. 1380-1388.
26. Elston, C. W. and Ellis, I. O. (1991), "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up", *Histopathology*, 19(5), pp. 403-410.
27. Fisher, B., et al. (1998), "Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer", *J Clin Oncol*, 16(8), pp. 2672-2685.
28. Frkovic-Grazio, S. and Bracko, M. (2002), "Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma", *J Clin Pathol*, 55(2), pp. 88-92.
29. Goldhirsch, A., et al. (2013), "Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013", *Ann Oncol*, 24(9), pp. 2206-2223.
30. Goldhirsch, A., et al. (2011), "Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011", *Ann Oncol*, 22(8), pp. 1736-1747.
31. Jalava, P., et al. (2006), "Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index", *Histopathology*, 48(6), pp. 674-682.
32. Jin, G., et al. (2015), "Evaluation of biomarker changes after administration of various neoadjuvant chemotherapies in breast cancer", *Int J Clin Exp Pathol*, 8(1), pp. 914-921.
33. Jones, R. L., et al. (2009), "The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer", *Breast Cancer Res Treat*, 116(1), pp. 53-68.
34. Kawajiri, H., et al. (2014), "Prognostic significance of pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer", *Oncol Lett*, 7(3), pp. 663-668.
35. Kinsella, M. D., et al. (2012), "Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and HER2 expression pre- and post- neoadjuvant chemotherapy in primary breast carcinoma: a single institutional experience", *Int J Clin Exp Pathol*, 5(6), pp. 530-536.

36. Kołacińska A., Chałubińska J., Błasińska-Morawiec M. (2012), "Pathological complete response in younger and older breast cancer patients", *Arch Med Sci*, 8, pp. 310-315.
37. Kurosumi, M., et al. (2008), "Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version)", *Breast Cancer*, 15(1), pp. 5-7.
38. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al (2012), *WHO Classification of Tumour of the Breast, 4th ed*, Lyon, IARC Press.
39. Marchio, C. and Sapino, A. (2011), "The pathologic complete response open question in primary therapy", *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2011(43), pp. 86-90.
40. Matsubara, N., et al. (2013), "Different prognostic significance of Ki-67 change between pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in various subtypes of breast cancer", *Breast Cancer Res Treat*, 137(1), pp. 203-212.
41. Mazouni, C., et al. (2007), "Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome", *J Clin Oncol*, 25(19), pp. 2650-2655.
42. Miller, A. B., et al. (1981), "Reporting results of cancer treatment", *Cancer*, 47(1), pp. 207-214.
43. Mittendorf, E. A., et al. (2009), "Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes", *Clin Cancer Res*, 15(23), pp. 7381-7388.
44. Moon, Y. W., et al. (2005), "Neoadjuvant chemotherapy with infusional 5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide (iFAC) in locally advanced breast cancer: an early response predicts good prognosis", *Ann Oncol*, 16(11), pp. 1778-1785.
45. Mukai, H., et al. (2015), "Stratifying the outcome after neoadjuvant treatment using pathological response classification by the Japanese Breast Cancer Society", *Breast Cancer*, 23(1), pp. 73-77.
46. Nagao, T., et al. (2012), "The differences in the histological types of breast cancer and the response to neoadjuvant chemotherapy: the relationship between the outcome and the clinicopathological characteristics", *Breast*, 21(3), pp. 289-295.
47. Pedrini, J. L., et al. (2011), "The effect of neoadjuvant chemotherapy on hormone receptor status, HER2/neu and prolactin in breast cancer", *Tumori*, 97(6), pp. 704-710.
48. Penault-Llorca, F., et al. (2008), "Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer", *Hum Pathol*, 39(8), pp. 1221-1228.

49. Piper, G. L., et al. (2004), "Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status", *Am Surg*, 70(12), pp. 1103-1106.
50. Precht, L. M., et al. (2010), "Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival", *Breast J*, 16(4), pp. 362-368.
51. Sahoo, S. and Lester, S. C. (2009), "Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy: an overview with recommendations on specimen processing and reporting", *Arch Pathol Lab Med*, 133(4), pp. 633-642.
52. Sataloff, D. M., et al. (1995), "Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome", *J Am Coll Surg*, 180(3), pp. 297-306.
53. Sethi, D., et al. (2013), "Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer", *Indian J Cancer*, 50(1), pp. 58-64.
54. Siegel, R., Naishadham, D., and Jemal, A. (2012), "Cancer statistics, 2012", *CA Cancer J Clin*, 62(1), pp. 10-29.
55. Swain, S. M., et al. (1987), "Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer", *Cancer Res*, 47(14), pp. 3889-3894.
56. Symmans, W. F., et al. (2000), "Paclitaxel-induced apoptosis and mitotic arrest assessed by serial fine-needle aspiration: implications for early prediction of breast cancer response to neoadjuvant treatment", *Clin Cancer Res*, 6(12), pp. 4610-4617.
57. Tan, Q. X., et al. (2014), "Prognostic value of hormone receptor status conversion following neoadjuvant chemotherapy in a series of operable breast cancer patients", *Int J Clin Exp Pathol*, 7(7), pp. 4086-4094.
58. Tanei, T., et al. (2011), "Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer", *Eur J Surg Oncol*, 37(2), pp. 155-161.
59. Taucher, S., et al. (2003), "Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy", *Endocr Relat Cancer*, 10(1), pp. 91-98.
60. Therasse, P., et al. (2000), "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada", *J Natl Cancer Inst*, 92(3), pp. 205-216.
61. Thomas, J. S., et al. (2009), "Histological grading of invasive breast carcinoma--a simplification of existing methods in a large conservation series with long-term follow-up", *Histopathology*, 55(6), pp. 724-731.

62. Torre, L. A., et al. (2015), "Global cancer statistics, 2012", *CA Cancer J Clin*, 65(2), pp. 87-108.
63. van de Ven, S., et al. (2011), "Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer", *Cancer Treat Rev*, 37(6), pp. 422-430.
64. van der Hage, J. A., et al. (2001), "Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902", *J Clin Oncol*, 19(22), pp. 4224-4237.
65. Varga, Z., Caduff, R., and Pestalozzi, B. (2005), "Stability of the HER2 gene after primary chemotherapy in advanced breast cancer", *Virchows Arc*, 446(2), pp. 136-141.
66. Vasudevan, D., et al. (2015), "Assessment of Pathological Response of Breast Carcinoma in Modified Radical Mastectomy Specimens after Neoadjuvant Chemotherapy", *Int J Breast Cancer*, 2015, pp. 536-545.
67. Wolff, A. C., et al. (2013), "Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update", *J Clin Oncol*, 31(31), pp. 3997- 4013.
68. Wolmark, N., et al. (2001), "Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18", *J Natl Cancer Inst Monogr*, (30), pp. 96-102.
69. Yoshioka, T., et al. (2015), "Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer", *Breast Cancer*, 22(2), pp. 185-191.
70. Zhang, G. C., et al. (2013), "Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer", *Curr Oncol*, 20(3), pp. e180-e192.

Phụ lục

MẪU PHIẾU NGHIÊN CỨU

SỐ BỆNH ÁN

I. HÀNH CHÍNH

- Họ và tên:

Tuổi:

- Địa chỉ:

- Điện thoại liên hệ:

- Ngày vào viện:

- Ngày phẫu thuật:

STT

II. THÔNG TIN LÂM SÀNG TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ

- Tình trạng kinh nguyệt: 1. Còn 2. Hết

- Kích thước u trước điều trị: Đường kính lớn nhất: cm

1. T1 2. T2 3. T3 4. T4

- Tình trạng hạch: Đường kính lớn nhất: cm

1. N0 2. N1 3. N2 4. N3

- Chẩn đoán giai đoạn TNM trước điều trị:

1. IIA 2. IIB 3. IIIA 4. IIIB 5. IIIC

- Đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000:

1. Đáp ứng hoàn toàn 2. Đáp ứng một phần

3. Không thay đổi 4. Bệnh tiến triển

III. SINH THIẾT TRƯỚC ĐIỀU TRỊ. SỐ TB:

- Phân loại mô bệnh học:

1. UTBM xâm nhập 2. UTBM tiểu thùy xâm nhập

3. Car nhày 4. UTBM ống tại chỗ.

5. Khác

b

- Phân độ mô học: 1. Độ 1 2. Độ 2 3. Độ 3

- Đặc điểm hóa mô miễn dịch

+ ER:	1. Âm tính	2. Dương tính	
+ PR:	1. Âm tính	2. Dương tính	
+ Her2:	1. Âm tính, (+)	2. Dương tính (++, +++)	
+ Ki67:	1.Thấp	2.Trung bình	3.Cao

Tỷ lệ % Ki67:

IV. MÔ BỆNH HỌC SAU HÓA CHẤT. Số tiêu bản MBH:

- Đáp ứng mô bệnh học:

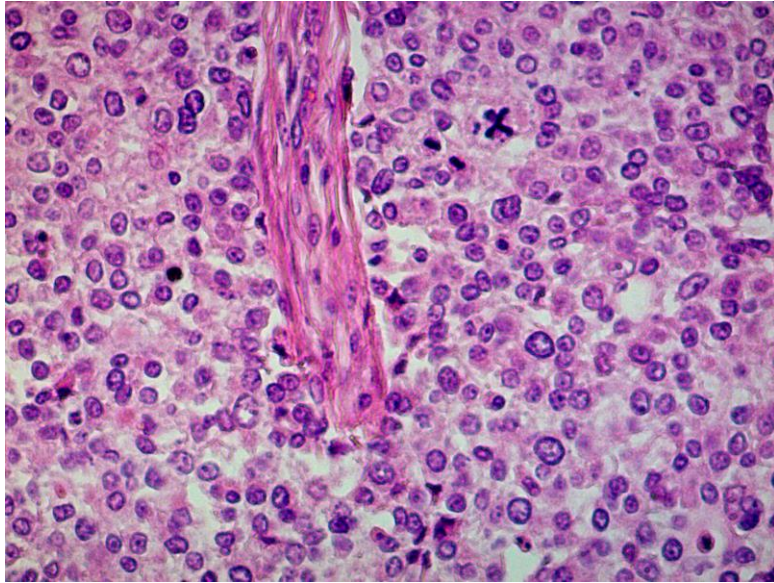
1. G0	2. G1a	3. G1b	4. G2a
5. G2b	6. G3 còn nội ống.	7. G3 không nội ống	

HÓA MÔ MIỄN DỊCH

+ ER:	1. Âm tính	2. Dương tính	
+ PR:	1. Âm tính	2. Dương tính	
+ Her2:	1. Âm tính, (+)	2. Dương tính (++, +++)	
+ Ki67:	1.Thấp	2.Trung bình	3.Cao

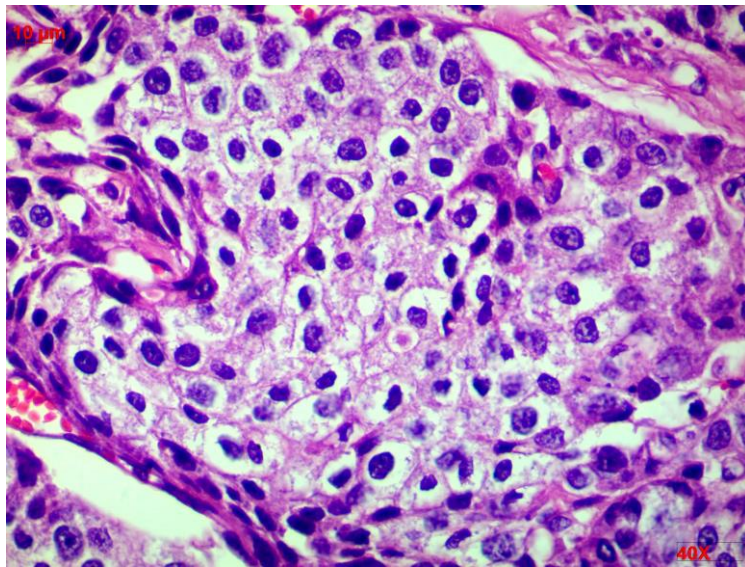
Tỷ lệ % Ki67:

HÌNH ẢNH MINH HỌA



Ảnh 1. G0 – Không đáp ứng mô bệnh học. HE x 400.

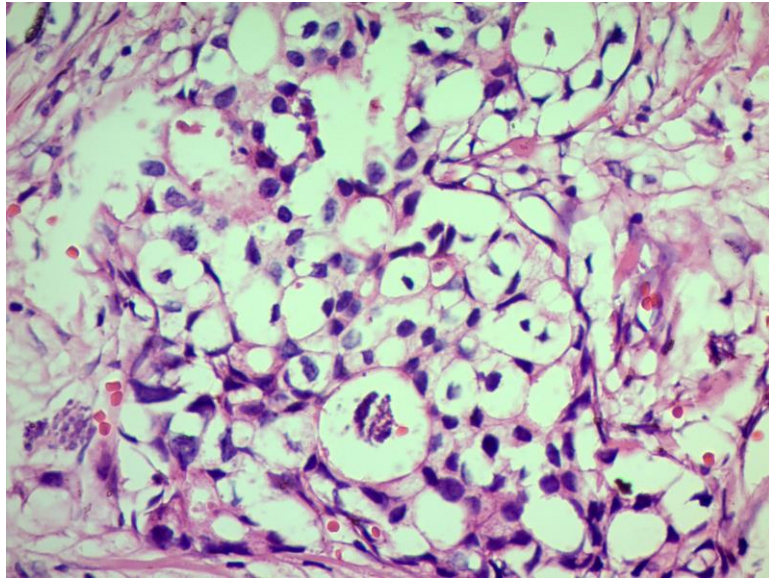
(03 – 8983)



Ảnh 2. G1a – Đáp ứng nhẹ. HE x 400

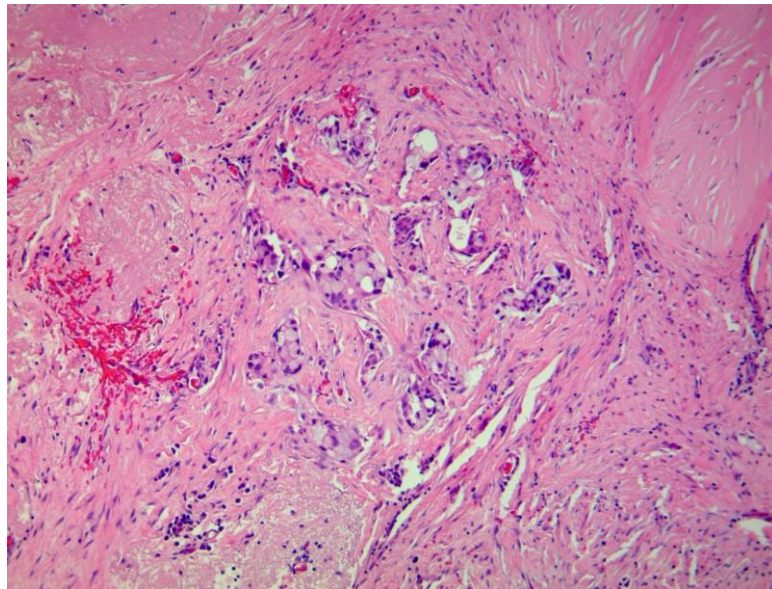
(03-14866)

d



Ảnh 3. G1b – Đáp ứng nhẹ. HE x 400

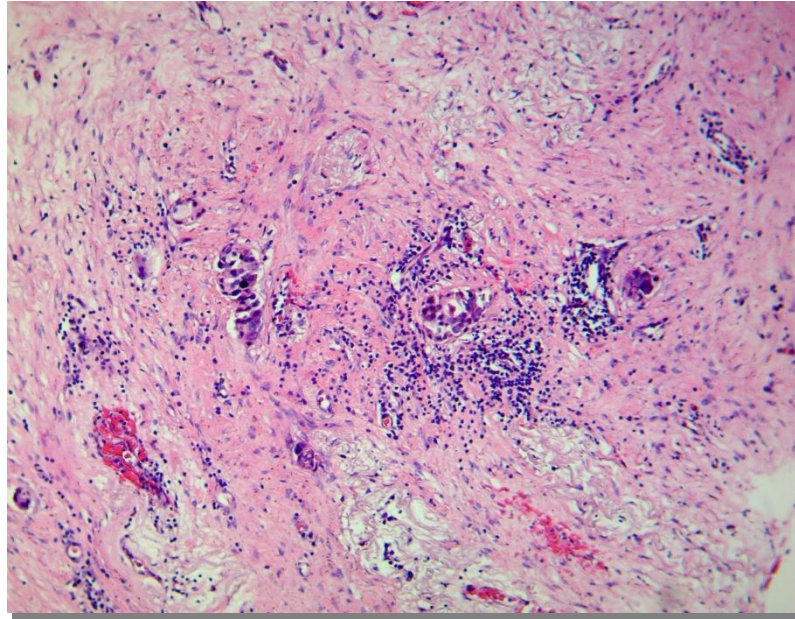
(03-14315)



Ảnh 4. G2a – Đáp ứng rõ rệt. HE x 100

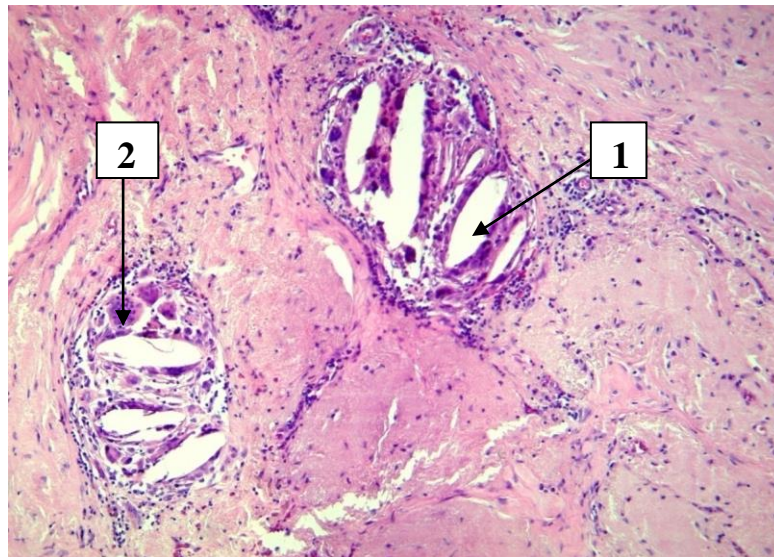
(03-20004)

e



Ảnh 5. G2b – Đáp ứng rõ rệt. HE x 100

(03-17916)

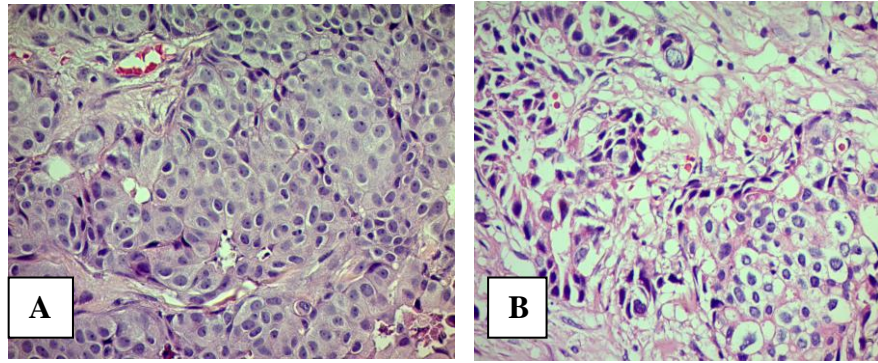


Ảnh 6. G3 – Đáp ứng hoàn toàn. HE x 100. (03-22215)

1. Tinh thể Cholesterol.

2. Tế bào khổng lồ.

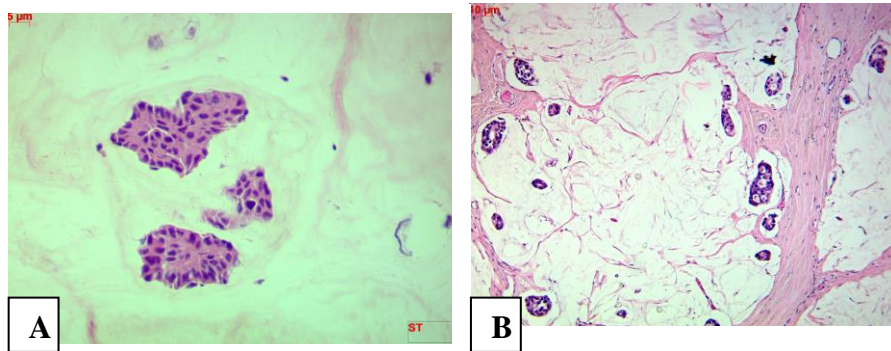
f



Ảnh 7. Sự biến đổi của tế bào ung thư biểu mô thể xâm nhập không phải dạng đặc biệt trước và sau điều trị.

BN Thái Thị H, 48 tuổi

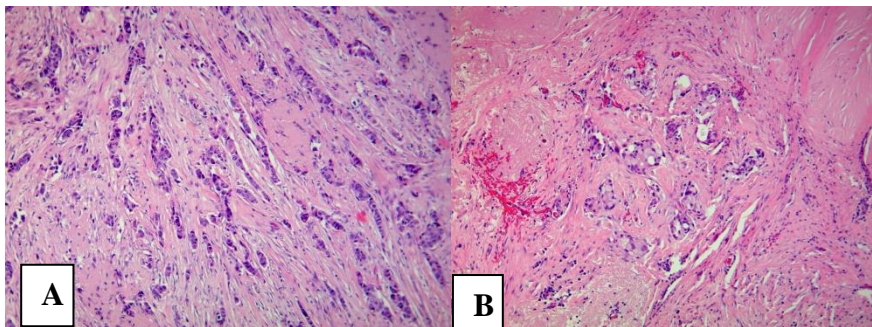
A. Trước điều trị HE x 400 (03-08594) B. Sau điều trị HE x 400 (03-17815)



Ảnh 8. UTBM thể nhầy trước và sau điều trị. HE x 100

BN Hoàng Thị Nh, 69 tuổi

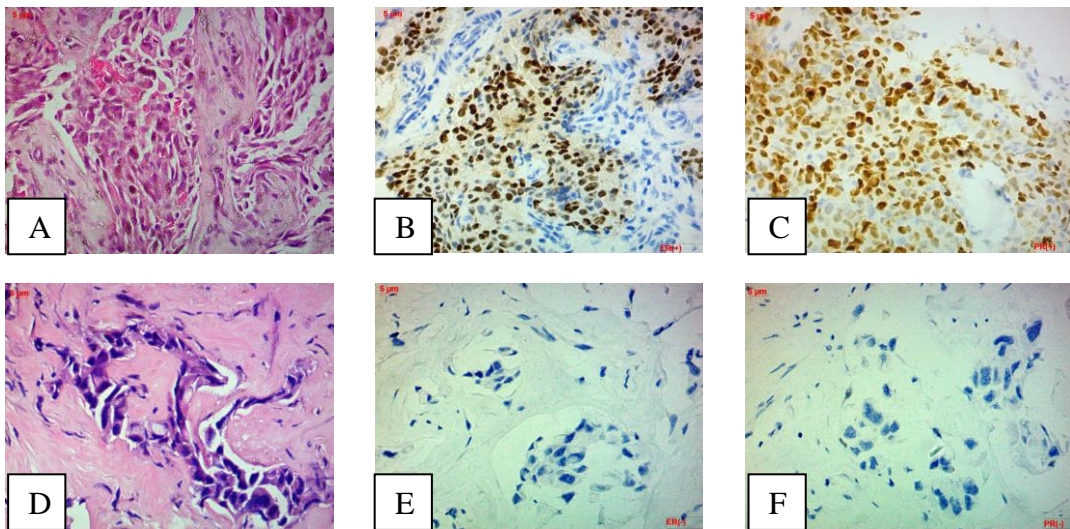
A. Trước điều trị (03-05039) B. Sau điều trị (03-14315)



Ảnh 9. UTBM thể tiểu thùy trước và sau điều trị. HE x 100

BN Dương Thị Ngh, 58 tuổi.

A. Trước điều trị (03-12658) B. Sau điều trị (03-20004)

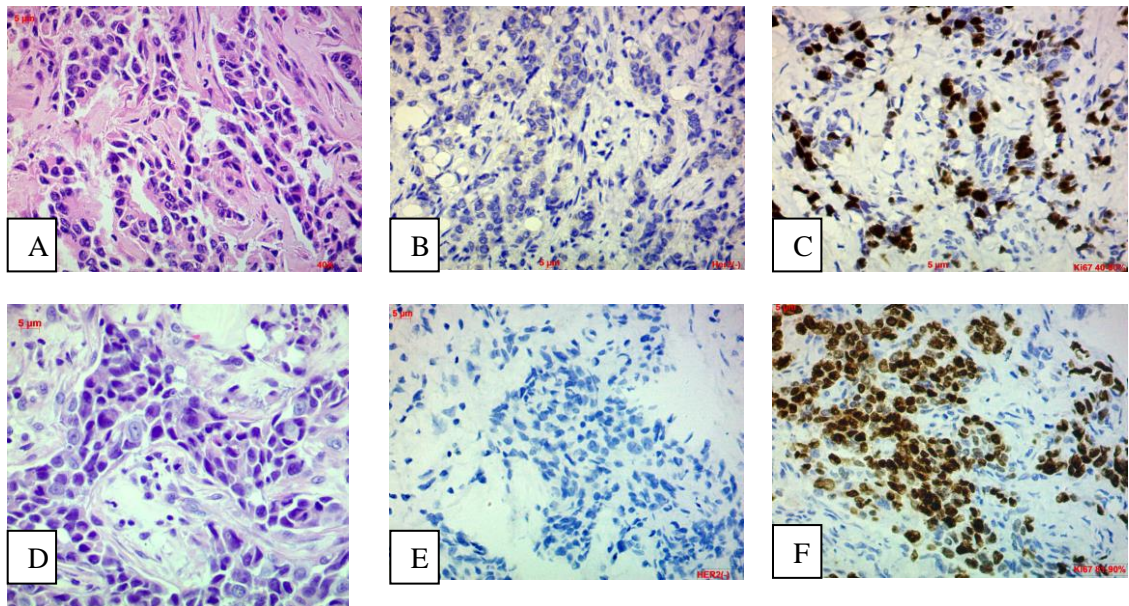


Ảnh 10. Thay đổi thụ thể nội tiết trước và sau điều trị

BN Nguyễn Thị L, 53 tuổi

A,B,C: Trước điều trị (03-05303) x100 **D, E, F:** Sau điều trị (03-15157)x400

A: HE **B:** ER (+) **C:** PR (+) **D:** HE **E:** ER (-) **F:** PR (-)



Ảnh 11. Sự thay đổi bộc lộ Her2, Ki67 trước và sau điều trị

BN Đoàn Thị L, 52 tuổi.

A,B,C: Trước điều trị (03-06635) x400 **D, E, F:** Sau điều trị (03-15153)x400

A: HE **B:** Her2 (-) **C:** Ki67- 45% **D:** HE **E:** Her2 (-) **F:** Ki67-85%