

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

**BÁO CÁO TÓM TẮT
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: DH2016-TN05-02

Chủ nhiệm đề tài: Ths Lê Phong Thu

Thái Nguyên, tháng 5/2018

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

BÁO CÁO TÓM TẮT
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: DH2016-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
1. Lý do chọn đề tài	1
2. Mục tiêu của đề tài	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	1
1.1. Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú	1
1.2. Phân loại mô bệnh học ung thư vú	1
1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập	1
1.4. Đánh giá đáp ứng lâm sàng sau điều trị hóa chất tiền phẫu	1
1.5. Đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh	1
1.6. Đặc điểm hóa mô miễn dịch	2
1.7. Điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư vú	2
1.8. Các yếu tố tiên lượng	2
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	2
2.1. Đối tượng nghiên cứu	2
2.2. Phương pháp nghiên cứu	2
2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	3
2.4. Xử lý số liệu	3
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu	3
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	3
3.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học	3
3.2. Sự thay đổi dấu ấn miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu	6
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	7
4.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học	7
4.2. Sự thay đổi dấu ấn miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu	11
CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN	12
5.1. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh với một số yếu tố lâm sàng và mô bệnh học	12
5.2. Sự thay đổi dấu ấn miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu	12
KIẾN NGHỊ	12

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*, Phylosopher 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

1. Lý do chọn đề tài

Hiện nay, trên thế giới cũng như tại Việt Nam, xu hướng điều trị hóa chất tiền phẫu (HCTP) được mở rộng đối với cả UTV giai đoạn sớm. Mức độ đáp ứng giải phẫu bệnh với điều trị có sự khác nhau giữa các trường hợp. Đã có nhiều hệ thống phân độ đáp ứng giải phẫu bệnh (GPB) với điều trị HCTP được đưa ra. 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 giải phẫu bệnh 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 giải phẫu bệnh 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. 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. 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.

2. Mục tiêu của đề tài

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 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

1.1. Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú

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

Xếp loại giai đoạn theo AJCC tái bản lần thứ 7 năm 2010 dựa vào TNM

1.2. Phân loại mô bệnh học ung thư vú

Phân loại mô bệnh học UTV theo phân loại MBH năm 2012 của WHO.

1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập

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

Tiêu chuẩn RECIST 2000

1.5. Đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh

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.

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:**
- **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.

- **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.

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast Project).

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo Miller-Payne

1.5.3. **Biến đổi của tế bào u sau điều trị hóa chất**

Những thay đổi của tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật là do các tế bào u bị tổn thương do tác động của hóa chất điều trị.

1.5.4. **Đánh giá hạch sau điều trị hóa chất**

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

1.6. **Đặc điểm hóa mô miễn dịch**

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)**

1.6.1.2. **Đặc điểm yếu tố phát triển biểu bì Her2**

1.6.1.3. **Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki-67**

1.6.2. **Đặc điểm HMMD sau điều trị hóa chất tiền phẫu**

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

1.6.2.2. **Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki-67**

1.7. **Điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư vú**

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. **Các yếu tố tiên lượng**

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 tiền phẫu phác 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 tiền phẫu. 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 tiền 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.

- 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 quy trình.

2.2. **Phương pháp nghiên cứu**

2.2.1. **Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. **Cỡ mẫu.**

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:**

2.2.4. **Nghiên cứu mô bệnh học trước điều trị hóa chất tiền phẫu**

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

2.2.4.2. Phân độ mô học

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.

2.2.5. Nghiên cứu mô bệnh học sau điều trị HCTP

2.2.5.1. Nghiên cứu giải phẫu bệnh đại thể

2.2.5.2. Nghiên cứu giải phẫu bệnh vi thể

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

Phân loại theo Hiệp hội UTV Nhật Bản năm 2007. Tình trạng di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật được đánh giá riêng theo AJCC.

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.

2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân trong tiêu chuẩn nghiên cứu tại Bệnh viện K Hà Nội. Từ tháng 11/2013 đến tháng 7/2016.

2.4. Xử lý số liệu: Theo chương trình EPI-INFO 2002.

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.

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	<30	7	6,5	
	30 – 39	19	17,6	
	Mean: 49 ± 11	40- 49	24	22,2
	50- 59	42	38,9	
	Min: 26	60 – 69	14	13
	Max: 76	≥ 70	2	1,9
Tình trạng kinh nguyệt	Trước mãn kinh	55	50,9	
	Sau mãn kinh	53	49,1	
Kích thước u	≤5cm	53	49,1	
	Mean: 6,3 ± 3,4cm	> 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	39,8
IIIB	42	38,9
IIIC	9	8,3

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
	Thế nhầy	3	2,8
	Thế 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

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 giải phẫu bệnh	<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

Bảng 3. 4. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh và nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Đáp ứng giải phẫu bệnh								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
-------------	-----------	-------------	-----------	-------------	-----------	-------------	-----------	-------------	------------

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

$$p = 0,47$$

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

T trước điều trị	Đáp ứng giải phẫu bệnh								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	

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

$$p = 0,04$$

Bảng 3. 6. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh và đáp ứng lâm sàng

Đáp ứng lâm sàng	Đáp ứng giải phẫu bệnh								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	

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

$$p = 0,0004$$

Bảng 3. 7. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh và tít mô bệnh học

Tít MBH	Đáp ứng giải phẫu bệnh								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 nhầy	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	

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

$$p = 0,7$$

Bảng 3. 8. Liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh và độ mô học

Độ mô học	Đáp ứng giải phẫu bệnh								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	

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

$$p = 0,5$$

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. $p < 0,001$.

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. $p < 0,001$.

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. $p < 0,001$.

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

Một số đặc điểm lâm sàng

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 và của nước ngoài.

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, 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).

Kích thước u là một trong các yếu tố để phân loại giai đoạn theo hệ thống TNM. Kích thước u càng lớn, tiên lượng càng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước u được chia làm 2 nhóm $\leq 5\text{cm}$ và $> 5\text{cm}$ với tỷ lệ gặp tương ứng trước điều trị là 51,9% và 48,1%; (Bảng 3. 1). Việc đánh giá giai đoạn u theo T dựa chủ yếu vào kích thước u và đặc điểm xâm lấn. Trước điều trị số lượng bệnh nhân ở T4 chiếm tỷ lệ cao là 44,5%.

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. Việc điều trị HCTP có thể làm giảm giai đoạn di căn hạch 30% - 40%. 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%. Tuy nhiên, đây mới chỉ là đánh giá hạch trên lâm sàng. Việc đánh giá MBH 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 MBH vẫn còn tình trạng di căn hay vi di căn hạch.

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. 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.

Về đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

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 MBH 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.

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%. 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 đặc điểm hóa mô miễn dịch chúng tôi bàn luận trong mục 4.3.

Về đáp ứng lâm sàng 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).

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 giải phẫu bệnh sau điều trị HCTP theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007

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)

Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy tỷ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh khác nhau giữa các nghiên cứu. Việc đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh với điều trị phụ thuộc vào tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng giải phẫu bệnh 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 giải phẫu bệnh với điều trị cần được tiêu chuẩn hóa, thống nhất.

Về liên quan giữa đáp ứng giải phẫu bệnh theo 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 giải phẫu bệnh lại cho kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ đáp ứng giải phẫu bệnh 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. 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 giải phẫu bệnh và đáp ứng lâm sàng.

Bảng 4. 1. So sánh đáp ứng lâm sàng và đáp ứng giải phẫu bệnh của một số nghiên cứu.

	Đáp ứng LS hoàn toàn	Đáp ứng GPB hoàn toàn
Swain và CS	49%	62%
Moon và CS	26%	8%
Chevallier và CS	29%	26%
Sethi D và CS	10%	20%
Demaria và CS	24%	4%
NC của chúng tôi	18,5%	27,8%

Bảng 3. 6

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 giải phẫu bệnh 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 giải phẫu bệnh có ý nghĩa thống kê.

Về liên quan đáp ứng giải phẫu bệnh 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 tiểu thùy xâm nhập. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. 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 tiểu thùy xâm nhập (22,6% và 7,1%), sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,032$. Cũng trong nghiên cứu này, không có trường hợp UTBM thể nhầy nào đáp ứng hoàn toàn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở **Bảng 3. 7** cho thấy tít tiểu thùy 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. Liên quan đáp ứng GPB giữa các tít 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 GPB 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 giải phẫu bệnh và 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 ($p=0,24$). Tương tự nghiên cứu của Nagao và CS, đáp ứng GPB không liên quan với độ mô học với $p = 0,069$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả Bảng 3.9 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 dấu ấn hóa mô miễn dịch sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

Về thụ thể nội tiết

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.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu của các tác giả khác 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 tiền phẫu. Sự thay đổi bộc 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 tiền phẫu. Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào được điều trị nội tiết tiền 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.

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

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 giải phẫu bệnh 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. Cũng có thể đối với tình trạng Her2, tác động của hóa chất sau sinh thiết kim ảnh

hường 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.

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

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.

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, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước điều trị.

Đáp ứng giải phẫu bệnh 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 giải phẫu bệnh hoàn toàn và ngược lại.

Ngoài ra, đáp ứng giải phẫu bệnh 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 cũng như đặc điểm HMMD: TTNT, Her2, Ki67, tỉp phân tử trước điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết kim.

5.2. Sự thay đổi 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 đặc điểm bộc lộ dấu ấn hoá mô miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật với trường hợp đáp ứng không hoàn toàn để giúp các nhà lâm sàng định hướng điều trị tiếp.