

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 [1].

UTV là một bệnh có tính phức tạp cao bởi các đặc điểm hình thái học rất đa dạng, kết quả lâm sàng cũng như sự đáp ứng của UTV với điều trị cũng rất khác nhau, tiên lượng cũng khác nhau.

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. Sự bộc lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch được phân thành các típ phân tử, có giá trị trong điều trị cũng như tiên lượng bệnh.

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 mô bệnh học với điều trị có sự khác nhau giữa các trường hợp. Đã có nhiều hệ thống phân độ đáp ứng mô bệnh học (MBH) với điều trị HCTP được đưa ra [2],[3]. Mặc dù chưa được tiêu chuẩn hóa nhưng hầu hết các hệ thống phân loại đáp ứng MBH 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 MBH 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 MBH

hoàn toàn sau điều trị hóa chất từ 10% – 25% [4],[5],[6]. 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. 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 giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu**” làm luận án Tiến sĩ Y học với các mục tiêu sau:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch ung thư vú trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu.

2. Tìm mối liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước điều trị hóa chất.

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 rõ 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 [7].

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

| 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 ung thư vú

1.2.1. 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. Phân loại mô bệnh học UTV được WHO đưa ra lần đầu tiên năm 1968 [8] sau đó được chỉnh sửa và tái bản lần 2 năm 1981 [9]. Cho đến năm 2003, WHO tái bản lần thứ 3 và được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng trên toàn thế giới [10]. Tuy nhiên, phân loại này vẫn còn có một số nhược điểm. Để khắc phục những nhược điểm đó, 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 típ mô học không phân loại được thành các dạng đặc biệt thì sẽ xếp vào nhóm này [11]. 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.

Bảng 1. 2. Ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập

(Không bao gồm tổn thương UTBM vi xâm nhập và nhú xâm nhập)

| Loại vi thể | ICD |
|--|------------|
| UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt | 8500/3 |
| UTBM đa hình | 8522/3 |
| UTBM tế bào khổng lồ mô đệm dạng hủy cốt bào | 8035/3 |
| UTBM với đặc điểm biểu mô màng đệm | |
| UTBM với đặc điểm hắc tố | |
| UTBM tiểu thùy xâm nhập | 8520/3 |
| UTBM tiểu thùy kinh điển | |
| UTBM tiểu thùy đặc | |
| UTBM tiểu thùy dạng nang | |
| UTBM tiểu thùy đa hình | |

| | |
|---|--------|
| UTBM ống tiêu thụ | |
| UTBM tiêu thụ hỗn hợp | |
| UTBM thể ống nhỏ | 8211/3 |
| UTBM dạng sàng | 8201/3 |
| UTBM nhày | 8480/3 |
| UTBM có đặc điểm thể tùy | |
| UTBM thể tùy | 8510/3 |
| UTBM thể tùy không điển hình | 8513/3 |
| UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt với đặc điểm thể tùy | 8500/3 |
| UTBM thể biệt hóa tiết hủy đầu | |
| UTBM thể biệt hóa tế bào nhân | |
| UTBM vi nhú xâm nhập | 8507/3 |
| UTBM thể dị sản không phải dạng đặc biệt | 8575/3 |
| UTBM dị sản tuyến vảy độ thấp | 8570/3 |
| UTBM dị sản dạng xơ | 8572/3 |
| UTBM dị sản tế bào vảy | 8070/3 |
| UTBM dị sản tế bào hình thoi | 8032/3 |
| UTBM dị sản biệt hóa trung mô | |
| Dị sản biệt hóa sụn | 8571/3 |
| Dị sản biệt hóa xương | 8571/3 |
| Các loại dị sản biệt hóa trung mô khác | 8575/3 |
| UTBM dị sản hỗn hợp | 8575/3 |
| UTBM dị sản cơ biểu mô | 8982/3 |
| <i>Các khối u biểu mô – cơ biểu mô</i> | |
| UTBM tuyến cơ biểu mô | 8983/3 |
| UTBM tuyến nang | 8200/3 |
| <i>Các tıp hiếm gặp</i> | |
| UTBM có đặc điểm thân kinh nội tiết | |

| | |
|--|--------|
| UTBM thần kinh nội tiết biệt hóa cao | 8246/3 |
| UTBM thần kinh nội tiết biệt hóa kém (UTBM tế bào nhỏ) | 8041/3 |
| UTBM biệt hóa thần kinh nội tiết | 8574/3 |
| UTBM bài tiết | 8502/3 |
| UTBM nhú xâm nhập | 8503/3 |
| UTBM tế bào chùm nang | 8550/3 |
| UTBM dạng biểu bì nhầy | 8430/3 |
| UTBM đa hình | 8525/3 |
| UTBM tế bào hạt | 8290/3 |
| UTBM giàu lipid | 8314/3 |
| UTBM tế bào sáng giàu glycogen | 8315/3 |
| UTBM tuyến bã | 8410/3 |

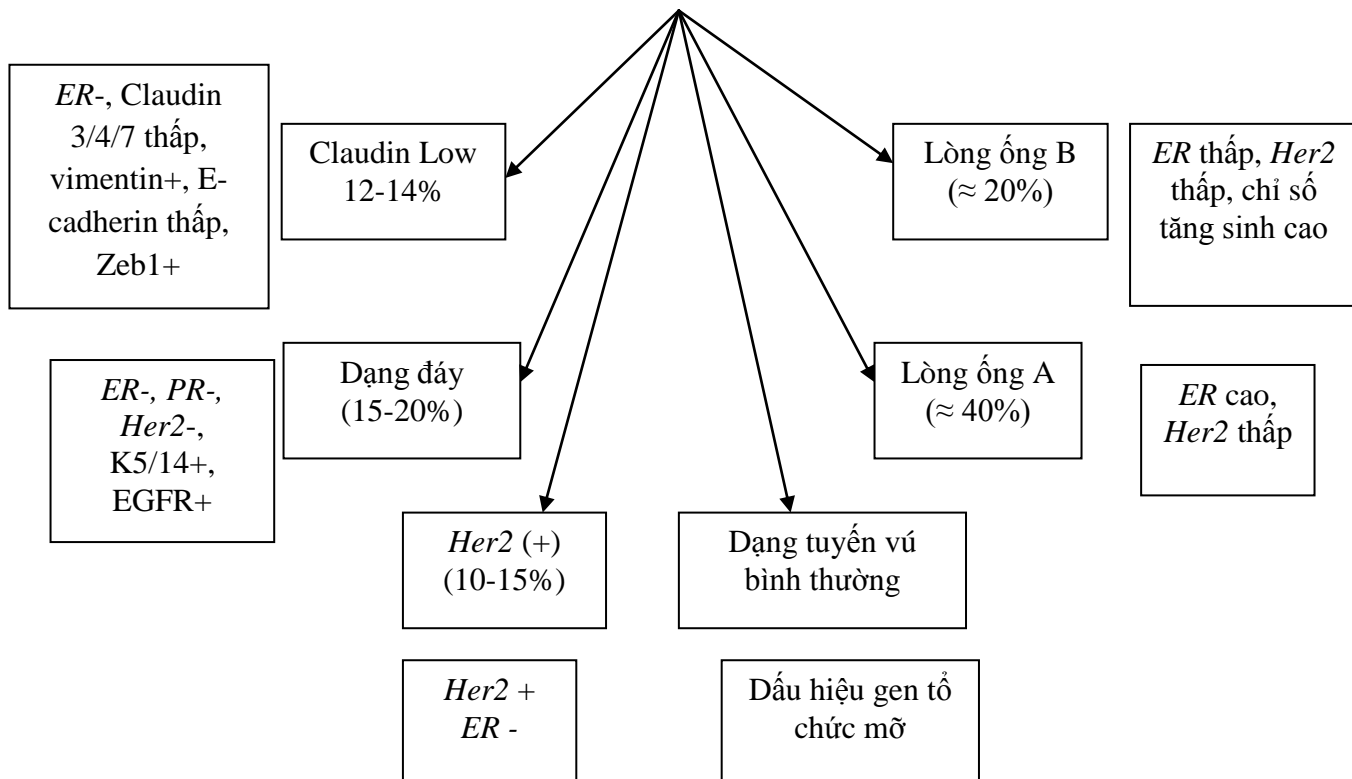
1.2.2. Phân loại phân tử ung thư vú

Bằng cách phân tích giải trình tự gen, Perou và CS đã xác định các nhóm phân tử UTV (lòng ống, tít *Her2*, dạng đáy và dạng tuyến vú bình thường) cùng với nguồn gốc sinh học và đặc điểm lâm sàng [12]. Phân loại phân tử này được đưa ra nhằm tiên lượng và dự đoán đáp ứng với hóa chất được điều trị.

Phân loại phân tử UTV trong thực hành lâm sàng đã xác định các dấu ấn miễn dịch thay thế mà vẫn cho phép xác định phân loại phân tử bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (HMMD). Theo đó, việc kết hợp đánh giá *ER*, *PR*, *Her2*, *Ki67* để phân loại phân tử lòng ống A, lòng ống B, tít *Her2* và tít dạng đáy UTV. Mặc dù vậy, HMMD và phân tử để xác định phân loại không thể phù hợp hoàn toàn [13]. Mặc dù còn thiếu sự phù hợp giữa phân loại phân tử và HMMD thay thế, các thành viên hội nghị đồng thuận St Gallen vẫn chấp nhận việc sử dụng HMMD để xác định các tít UTV và đưa

ra thông báo lựa chọn hệ thống điều trị [14]. Gần đây, típ phân tử mới đã được xác định là “Claudin-low”. Các típ phân tử có giá trị dự đoán thời gian sống toàn bộ cũng như sống không bệnh với típ dạng đáy/bộ ba âm tính (*ER*-, *PR*-, *Her2*-) có thời gian sống ngắn nhất. Hơn thế nữa, phân loại phân tử có thể phân nhóm *ER* dương tính vào một số loại cho thấy thời gian sống khác nhau. Ý nghĩa của phân loại thể ống xâm nhập kết hợp sử dụng dấu ấn *ER*, *PR*, *Her2* đã được lâm sàng đánh giá. Tuy nhiên, các dấu ấn này không giúp cho việc phân nhóm *ER*+ ra 2 típ (Lòng ống A và lòng ống B) mà 2 nhóm này lại có đặc điểm lâm sàng rất khác nhau. Ở típ lòng ống A có bộc lộ gen *ER* cao, chỉ số tăng sinh thấp và thường có độ mô học thấp, cho kết quả tốt. Trong khi đó Lòng ống B có độ mô học cao, chỉ số tăng sinh cao, tiên lượng xấu hơn lòng ống A [13],[15].

Bảng 1. 3. Phân loại phân tử ung thư vú [16]



Theo Hội nghị UTV Quốc tế lần thứ 12 tại Hội nghị đồng thuận St Gallen năm 2011, các nhà nghiên cứu UTV đã xác định típ phân tử UTV theo kết quả nhuộm HMMD như sau:

- Típ Lòng ống A: *ER* (+) và/hoặc *PR* (+), *Her2* (-), *Ki67* \leq 14%.
- Típ Lòng ống B, *Her2* (-): *ER* (+) và/hoặc *PR* (+), *Her2* (-), *Ki67* $>$ 14%.
- Típ Lòng ống B, *Her2* (+): *ER* (+) và/hoặc *PR* (+), *Her2* (+), *Ki67* bất kỳ.
- Típ *Her2*: *Her2* (+), *ER* (-) và *PR* (-).
- Dạng đáy: *ER* (-), *PR* (-), *Her2* (-)[14].

Nghiên cứu của Yoshioka và CS:

- *ER* (+), *Her2* (-):
 - Lòng ống A (*Ki67* $<$ 14%): chiếm tỷ lệ 13%.
 - Lòng ống B (*Ki67* \geq 14%): chiếm tỷ lệ 34%.
- *ER* (+), *Her2* (+): chiếm tỷ lệ 17%.
- *ER* (-), *Her2* (+): chiếm tỷ lệ 19%.
- *ER* (-), *Her2* (-): chiếm tỷ lệ 17% [17].

Tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn ở các phân nhóm này khác nhau. Nhóm lòng ống A không có trường hợp nào đáp ứng MBH hoàn toàn, còn nhóm *ER*(-), *Her2*(+) có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất là 33% [17].

Nghiên cứu của Pilar Eroles và CS phân loại phân tử UTV làm 6 loại:

- Lòng ống A: Tỷ lệ gặp 50 – 60%.
- Lòng ống B: Tỷ lệ gặp 10 – 20%.
- *Her2* (+): Tỷ lệ gặp 15 – 20%.
- Típ tế bào đáy: Tỷ lệ gặp 10 – 20%.
- Típ dạng vú bình thường : Tỷ lệ gặp 5 – 10%.

- Claudin-low: Bản chất của phân nhóm mới này được xác định vào năm 2007. Tiên lượng xấu, mặc dù có sự bộc lộ thấp các gen liên quan đến tăng sinh tế bào [18].

Tác giả Âu Nguyệt Diệu và CS đã phân nhóm 246 trường hợp UTV dựa vào sự bộc lộ của thụ thể nội tiết (TTNT) *ER*, *PR* và tình trạng *Her2* bằng phương pháp nhuộm HMMD. Kết quả tỷ lệ các phân nhóm trong nghiên cứu:

ER/PR+, *Her2* -: 27,6%

ER/PR+, *Her2* +: 31%

ER-, *PR-*, *Her2* +: 27,6%

ER-, *PR-*, *Her2* -: 13,8%

Các phân nhóm này có sự khác biệt về những đặc điểm GPB, có giá trị quan trọng trong điều trị và tiên lượng [19].

1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập

Độ mô học là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng đối với bệnh nhân UTV. 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.

Hệ thống phân độ được áp dụng phổ biến nhất ở Mỹ là hệ thống Scarff Bloom Richardson [20]. Ở Châu Âu, các tác giả lại áp dụng hệ thống phân độ Nottingham [21]. 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 [21].

Bảng 1.4. 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 [22].

Bane và CS đã áp dụng hệ thống phân độ mô học đối với UTBM tiêu thụ xâm nhập cho kết quả độ 1 chiếm tỷ lệ 20%, độ 2: 66% và độ 3: 14%. Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy độ mô học có liên quan đến kích thước khối u, tình trạng hạch nhưng không liên quan đến sự bộc lộ TTNT *ER*, *PR* hay tình trạng *Her2* [23].

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% [24].

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 phân 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 [25].

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 [26].

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 [26].

1.5. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học

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 mô bệnh học

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 [3].

Việc đánh giá đáp ứng MBH với điều trị phụ thuộc vào 2 yếu tố: đó là tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng MBH 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 mô bệnh học

*Hệ thống phân loại đáp ứng MBH 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 [3].

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 mất 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 hóc, 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 MBH 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 ồng tại chỗ: 6,6%; Độ 3 không có UTBM ồng 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 [28].

Theo hướng dẫn thực hành UTV năm 2013, được xuất bản bởi Hiệp hội UTV Nhật Bản, đáp ứng MBH 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 MBH trên bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP theo hệ thống phân loại đáp ứng này.

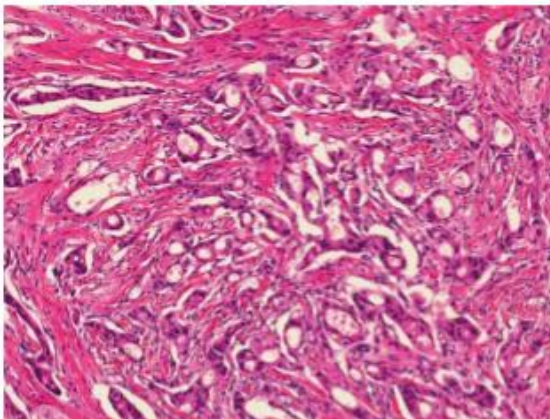
*Hệ thống phân loại đáp ứng theo NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast Project). Bao gồm 3 nhóm sau:

- **Đáp ứng hoàn toàn:** Hoàn toàn không còn tế bào ung thư xâm nhập.

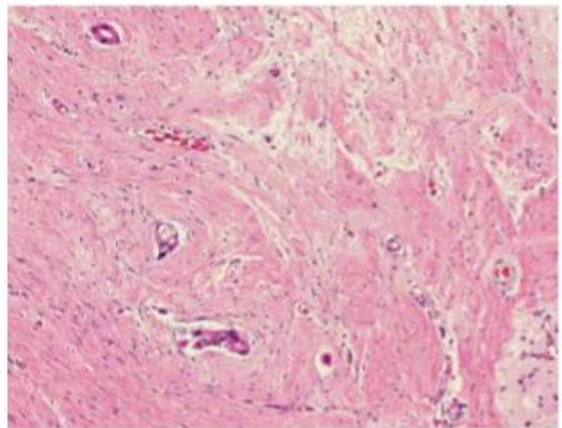
- **Đáp ứng một phần:** Các tế bào ung thư còn lại sắp xếp riêng lẻ hoặc thành từng đám xen kẽ mô đệm xơ hoặc kính hóa.

- **Không đáp ứng:** Tế bào u không có thay đổi gì [29].

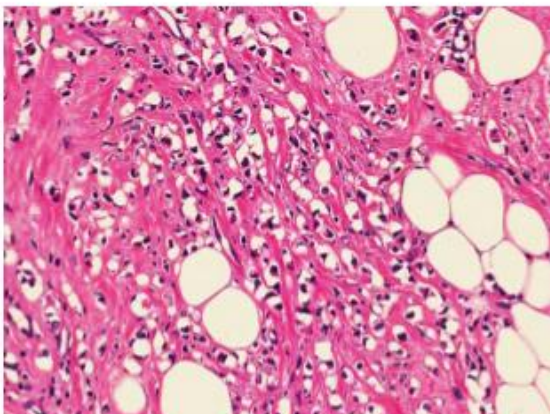
NSABP B-18 là nghiên cứu lớn nhất so sánh điều trị HCTP và hóa chất hỗ trợ. Di căn hạch được phân tích riêng. Nghiên cứu này có liên quan với sống toàn bộ và sống không bệnh.



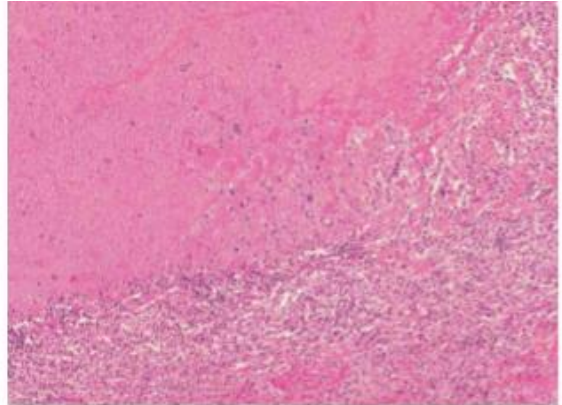
Độ 1. Đáp ứng nhẹ, bào tương tế bào u thoái hóa hốc



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 hốc, 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 MBH theo Hiệp Hội UTV Nhật Bản 2007

“Nguồn Kurosumi – 2008” [3].

*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 [30].

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 [31].

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo Miller-Payne:

- **Độ 1** (Không đáp ứng): Không có thay đổi hoặc thay đổi rất ít ở một số tế bào ác tính nhưng không làm giảm trên toàn bộ quần thể tế bào.

- **Độ 2** (Đáp ứng một phần): Các tế bào u bị mất một phần nhưng trên toàn bộ quần thể tế bào u vẫn cao, số lượng tế bào mất khoảng 30%.

- **Độ 3** (Đáp ứng một phần): Các tế bào u bị mất ước tính trong khoảng từ 30-90%.

- **Độ 4** (Đáp ứng gần hoàn toàn): Các tế bào u bị mất một cách rõ rệt, chỉ còn lại những đám nhỏ hoặc các tế bào u bị phân tán riêng rẽ. Các tế bào u bị mất trên 90%.

- **Độ 5** (Đáp ứng hoàn toàn): Hoàn toàn không còn tế bào ác tính trên bệnh phẩm mổ. Chỉ thấy mô đệm xơ, thường thấy đại thực bào. Tuy nhiên, có thể thấy thành phần ung thư nội ống.

Phân loại đáp ứng được chia làm 5 độ, trong đó có so sánh quần thể tế bào u trước điều trị và sau điều trị. Theo phân loại đáp ứng này, mức độ đáp ứng có liên quan với sống toàn bộ và sống không bệnh. Tuy nhiên, trong hệ

thống phân loại của Miller-Payne không đề cập đến việc đánh giá tình trạng di căn hạch [32],[33].

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo Pinder và CS:

- **Đáp ứng MBH hoàn toàn:** Hoàn toàn không còn tế bào ung thư xâm nhập nhưng có thể có thành phần ung thư biểu mô ống tại chỗ.

- **Đáp ứng một phần:**

+ Đáp ứng gần như hoàn toàn, còn rất ít tế bào u (<10% tế bào u còn lại).

+ Đáp ứng với điều trị nhưng còn từ 10-50% tế bào u.

+ Đáp ứng ít với điều trị, còn >50% tế bào u khi so sánh với mẫu sinh thiết kim trước đó, mặc dù có thể nhận thấy một số đặc điểm đáp ứng với điều trị.

- **Không có biểu hiện đáp ứng với điều trị** [34].

*Hệ thống phân loại đáp ứng theo Sataloff:

- **Mô u:**

+ T-A: Toàn bộ hoặc gần như toàn bộ đáp ứng với điều trị (Đáp ứng MBH hoàn toàn.

+ T-B: Trên 50% tế bào u đáp ứng với điều trị nhưng ít hơn là toàn bộ hoặc gần toàn bộ.

+ T- C: Dưới 50% tế bào u đáp ứng với điều trị nhưng có biểu hiện đáp ứng (đáp ứng một phần)

+ T-C: Không đáp ứng với điều trị

- **Hạch:**

+ N-A: Có biểu hiện đáp ứng với điều trị, không có di căn.

+ N-B: Không có di căn hạch hay đáp ứng với điều trị.

+ N-C: Có biểu hiện đáp ứng với điều trị nhưng có di căn hạch.

+ N-D: Di căn hạch, không đáp ứng với điều trị.

Hệ thống này phân loại đáp ứng điều trị trên 36 bệnh nhân bao gồm cả khối u nguyên phát và tình trạng hạch. Kết quả nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân nhóm T-A có thời gian sống sau 5 năm tốt hơn 3 nhóm khác nhưng không có sự khác biệt với nhóm đáp ứng một phần [35].

*Hệ thống RCB (Residual Cancer Burden):

- **RCB-0**: Điểm = 0. Không còn tế bào ác tính trên mô vú và hạch.
- **RCB-I**: Điểm 1,36. Đáp ứng một phần.
- **RCB-II**: Điểm 1,36- 3,26. Đáp ứng một phần.
- **RCB-III**: Điểm trên 3,26. Kháng hóa chất [36].

Hệ thống này phát triển dựa trên sự tính toán tế bào u còn lại trên mô vú ở 382 bệnh nhân trong 2 nghiên cứu thuần tập khác nhau để dự đoán thời gian sống không bệnh và tái phát. Hệ thống này sử dụng các tế bào u còn lại trên toàn bộ nền mô u, số hạch di căn và kích thước khối di căn lớn nhất kết hợp tính toán, xác định chỉ số phân loại vào trong 4 nhóm (từ RCB-0 đến RCB-III). Việc tính toán này dựa vào phần mềm có sẵn [36].

Nghiên cứu của Patel và CS năm 2013 theo phân loại này cho kết quả: RCB-0: 14%, RCB-I: 2%, RCB-II: 30%, RCB-III: 54% [37].

Qua tiêu chuẩn phân loại đáp ứng mô bệnh học của các hệ thống trên cho thấy, khái niệm đáp ứng MBH hoàn toàn khác nhau giữa các hệ thống. Hầu hết các hệ thống phân loại đều cho rằng sự biến mất hoàn toàn tế bào ung thư trên bệnh phẩm phẫu thuật được coi là đáp ứng MBH hoàn toàn. Theo phân loại Sataloff, đáp ứng MBH hoàn toàn bao gồm cả trường hợp gần như hoàn toàn không còn tế bào ung thư xâm nhập trên mô vú [35]. Theo hệ thống phân loại của Hiệp Hội UTV Nhật Bản, xác định đáp ứng MBH 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 [3]. Trong phân loại 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 [30]. Cho dù đánh giá đáp ứng MBH theo hệ thống phân loại nào thì những trường hợp đáp ứng MBH hoàn toàn bao giờ cũng tiên lượng tốt hơn những trường hợp đáp ứng MBH không hoàn toàn.

Nghiên cứu của Von Minckwitz và CS đã phân tích 6.377 bệnh nhân UTV được lựa chọn ngẫu nhiên, được điều trị hóa chất tiên phẫu. Họ đã tìm hiểu giá trị tiên lượng trong số những bệnh nhân được xác định là đáp ứng MBH hoàn toàn theo các tiêu chuẩn khác nhau. Trong nghiên cứu, thời gian sống không bệnh đặc biệt có ý nghĩa trong nhóm bệnh nhân không còn tế bào ung thư xâm nhập và tại chỗ trên bệnh phẩm vú và hạch sau điều trị khi so sánh với nhóm bệnh nhân còn tế bào ung thư tại chỗ, không còn tế bào xâm nhập nhưng có di căn hạch cũng như nhóm có tế bào xâm nhập trên đại thể và vi thể. Bởi vậy Von Minckwitz và CS kết luận đáp ứng MBH hoàn toàn là không còn tế bào ung thư xâm nhập và ung thư tại chỗ trên mô vú và hạch có thể phân biệt một cách tốt nhất giữa những bệnh nhân khi có kết quả điều trị thuận lợi và không thuận lợi [38].

Nghiên cứu của Mazouni và CS phân tích hồi cứu 2.302 bệnh nhân UTV được điều trị HCTP tại Trung tâm ung thư M.D Anderson của Trường Đại học Texas. Trong nghiên cứu, 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 được coi là đáp ứng MBH hoàn toàn khi thời gian sống không bệnh được thay thế cho thời gian sống kéo dài [39].

Bảng 1. 5. So sánh kết quả đáp ứng lâm sàng hoàn toàn và đáp ứng MBH hoàn toàn của một số tác giả

| | Đáp ứng LS hoàn toàn | Đáp ứng MBH hoàn toàn |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Chevallier và [30] | 29% | 26% |
| Swain và [40] | 49% | 62% |
| Moon và [41] | 26% | 8% |
| Sethi D và [42] | 10% | 20% |
| Demaria và [43] | 24% | 4% |

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. Có thể thấy hình ảnh tổn thương ở cả tế bào ung thư xâm nhập và tại chỗ. Những thay đổi tế bào bao gồm dạng tế bào không lồ loại 1 và 2, hạt nhân lớn, xuất hiện dạng tiết hủy đầu, dạng vảy, bào tương và nhân thoái hóa hốc, chất nhiễm sắc đông vón ở các mức độ khác nhau [44]. Tế bào không lồ u được chia làm 2 loại. Tế bào không lồ u loại 1 kích thước $\leq 75\mu\text{m}$, nhân tròn hoặc bầu dục, chất nhiễm sắc có hốc, có 1 hay nhiều hạt nhân, bào tương ưa axit. Tế bào không lồ u loại 2 có kích thước nhỏ hơn, nhân đậm màu hơn, có thể có góc cạnh, méo mó với hạt nhân nhỏ hay không rõ, bào tương ưa axit. Loại 2 đôi khi là dạng thoái hóa của tế bào không lồ u loại 1. Đôi khi xuất hiện dạng chuyển tiếp của tế bào không lồ u loại 1 và 2 [45].

Các tế bào dị sản tiết hủy đầu cũng có bào tương ưa acid và nhỏ, nhân nằm lệch, ranh giới giữa các tế bào rõ, tỷ lệ gấp khoảng 36% [46]. Một số trường hợp có thể nhầm lẫn với mô bào. Thay đổi tiết hủy đầu có thể giống

với biệt hóa dạng vảy. Bào tương thường thoái hóa hóc, tỷ lệ gặp khoảng 48% các trường hợp. Đôi khi trong các hóc có thể thấy các mảnh vụn của nhân chết theo chu trình [47]. Thay đổi độ nhân xuất hiện $\leq 51\%$ số bệnh nhân của một số nghiên cứu và thường tăng ở hầu hết các ca bệnh. Sự thay đổi có thể phụ thuộc vào phác đồ hóa chất sử dụng điều trị. Ý nghĩa sinh học thực sự của những thay đổi tế bào UTV còn lại sau điều trị ít được các nhà nghiên cứu quan tâm và sự hiểu biết vẫn còn hạn chế. Đôi khi, một vài tế bào ung thư còn lại trong mô u, các nhà GPB không chắc chắn liệu những tế bào này có khả năng tái tạo hay có tiềm năng phát triển ác tính và di căn hay không [48].

1.5.4. Biến đổi mô đệm u sau điều trị hóa chất

Vùng đáp ứng MBH hoàn toàn được xác định bằng hình ảnh tăng sinh xơ và mạch, kèm theo hoại tử.

Trường hợp đáp ứng một phần, các tế bào u sắp xếp riêng lẻ hoặc thành đám nhỏ xen kẽ trong mô đệm xơ dày trên nền mô u. Những biến đổi mô học xảy ra thường xuyên hơn ở vùng không có u sau điều trị hóa chất bao gồm teo tiểu thùy, các tế bào tiểu thùy không điển hình, mô đệm thoái hóa xơ. Những thay đổi khác bao gồm canxi hóa tiểu thùy, hình ảnh ống không điển hình, bào tương có hóc, đại thực bào (tế bào bọt), thoái hóa, hoại tử mô đệm, canxi hóa, phù và xơ hóa tiểu thùy [47]. Việc nhận ra những thay đổi này quan trọng để khẳng định những biến đổi do hóa chất không nhầm lẫn với cấu trúc bình thường và ngược lại. Một số trường hợp, việc phân biệt giữa những biến đổi nặng của các tế bào biểu mô lành tính do điều trị với các tế bào ung thư còn lại khó khăn [47].

Trong mô đệm u, có thể thấy thành mạch kính hóa, mô đệm thoái hóa nhầy, kính hóa. Mô đệm collagen hóa liên quan có ý nghĩa với đáp ứng MBH hoàn toàn và độ thoái triển u với $p < 0,05$ [42].

Hiện tượng xơ hóa và kính hóa thường thấy ở vùng dưới vỏ của hạch nách sau điều trị hóa chất. Vùng di căn thường quan sát thấy ở trong hay xung quanh vùng kính hóa. Bởi vậy, việc lấy được hạch cửa ở những bệnh nhân này có thể khó. Những thay đổi tế bào học ở những tế bào di căn giống với những biểu hiện tế bào u còn lại trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị hóa chất.

***Đánh giá sự xuất hiện của các tế bào viêm:**

Các tế bào viêm phản ứng phổ biến nhất là lympho hoặc bao gồm các tế bào viêm hỗn hợp: tương bào, mô bào, tế bào khổng lồ. Sự xuất hiện tế bào khổng lồ phản ứng liên quan có ý nghĩa với tất cả các dạng đáp ứng khối u với $p < 0,05$ [42].

Có thể đánh giá sự xuất hiện của các tế bào viêm (lympho bào) gồm 2 dạng: lympho bào trong mô đệm u (stromal lymphocytes) và lympho bào giữa các tế bào u (intratumoral lymphocytes). Sự xuất hiện lympho bào được chia làm 3 mức độ: $\leq 10\%$, $10\% - 60\%$, $\geq 60\%$ [49].

Nghiên cứu của Sethi và CS phân loại lympho sau điều trị hóa chất làm 3 độ:

- **Độ 1:** Các tế bào lympho nằm rải rác giữa các tế bào u.
- **Độ 2:** Thấy các ổ nhỏ tế bào lympho.
- **Độ 3:** Các tế bào lympho dày đặc xâm lấn các tế bào u hay tạo thành đám lớn.

Trong nghiên cứu này, chủ yếu gặp lympho bào độ 2 [42].

Nghiên cứu của Wang và CS năm 2013 chia các trường hợp còn tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật thành 3 loại:

- **Loại 1:** Tổn thương đơn độc trên nền mô u xơ hóa cùng với sự xâm nhập nhiều tế bào lympho xung quanh các đám tế bào ung thư.

- **Loại 2:** Liên quan đến những biến đổi xơ hóa trên nền mô u, chia cắt các đám tế bào ung thư thành những đám to nhỏ khác nhau.

- **Loại 3:** Thấy các tế bào ung thư là tổn thương chính và có ít nhất 1 hoặc 2 tổn thương vệ tinh nhỏ trong khoảng bán kính 1cm từ vùng trung tâm có thể thấy được trên nền mô u xơ hóa [50].

Kết quả của nghiên cứu này trên 90 bệnh nhân cho thấy loại 1 chiếm 61%, loại 2 chiếm 33% và loại 3 chiếm 6%. Trong số những trường hợp loại 3, có 4 trường hợp có 1 tổn thương vệ tinh và 1 trường hợp có 2 tổn thương vệ tinh. Nghiên cứu này cũng tìm mối liên quan giữa phân loại tế bào u sau điều trị với một số yếu tố: tuổi, tình trạng mãn kinh, giai đoạn u và mức độ bộc lộ *ER*, *PR*, *Her2*. Tuy nhiên, chỉ có liên quan giữa phân loại tế bào u còn lại trên bệnh phẩm phẫu thuật với giai đoạn là có ý nghĩa với $p < 0,05$ [50].

1.5.5. Những biến đổi của mô vú bình thường sau điều trị hóa chất

Tác động của hóa chất điều trị gây độc cho tế bào cũng xuất hiện trong phần mô vú lành gây ra tăng sinh xơ xung quanh màng đáy của các ống dẫn sữa và ống tận tiểu thùy. Các tế bào biểu mô phân tán rải rác, tế bào và nhân to hơn. Không được nhầm lẫn những tế bào này với các tế bào trong UTBM tại chỗ.

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 [51].

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.

Ý nghĩa của kích thước vùng di căn ở hạch phụ thuộc vào việc bệnh nhân có được điều trị hay không. Trong thử nghiệm NSABP B-18, theo dõi 9 năm, những bệnh nhân có hạch âm tính hoặc vi di căn mà không được điều trị trước phẫu thuật có tỷ lệ sống giống nhau, trong khi những bệnh nhân có khối di căn lớn có tỷ lệ sống kém [46]. Tuy nhiên, tỷ lệ sống còn của những bệnh nhân có di căn nhỏ (<1.0mm) và vi di căn (<2.0mm) ở hạch cũng giống như ở những bệnh nhân có di căn lớn và có tiên lượng xấu hơn những bệnh nhân có hạch âm tính [46]. Mặc dù vậy, ý nghĩa tiên lượng của các hạch di căn nhỏ sau điều trị hóa chất, đặc biệt ở những hạch liên quan có kích thước lớn trước đó có sự khác nhau khi so sánh với những tổn thương giống như vậy ở hạch của những bệnh nhân không được điều trị hóa chất [46],[52]. Những bệnh nhân sau điều trị hóa chất có vi di căn hạch có thể biểu hiện di căn lớn ở trường hợp đáp ứng một phần với hóa chất điều trị.

Sau điều trị hóa chất, khó nhận ra các hạch nách bởi có hiện tượng xơ cứng và teo. Theo Sahoo và CS, có thể chia bệnh nhân thành 3 nhóm. Một là nhóm có hạch di căn, còn hoặc không còn tế bào u còn lại sau điều trị (đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng). Hai là nhóm không có di căn hạch, có biến đổi do điều trị nhưng không còn tế bào u trên mô vú sau điều trị (đáp ứng

hoàn toàn). Ba là nhóm không có di căn hạch, không có biến đổi do điều trị (đáp ứng hoàn toàn). Nếu hạch di căn đã được phẫu thuật trước điều trị mà hạch còn lại sau điều trị không thấy di căn thì không thể đánh giá một cách chính xác [53].

Những hạch di căn biểu hiện đáp ứng hoàn toàn với điều trị thường được thay thế bởi mô sẹo xơ kính hóa, đám chất nhầy hay các mô bào mà không thấy sự hiện diện của các tế bào u. Đáp ứng MBH hoàn toàn với tế bào u di căn hạch trước khi điều trị trong một số trường hợp không thể xác định được bởi nhiều khi các tế bào u di căn bị tiêu diệt mà không để lại sẹo xơ hoặc sẹo xơ rất nhỏ. Thường thì không thấy các sẹo xơ lớn ở những hạch của những bệnh nhân được phẫu thuật khối ung thư ngay từ đầu. Bởi vậy, sự xuất hiện của các sẹo lớn trong hạch mà không thấy tế bào u gần như chỉ ra đáp ứng hoàn toàn với điều trị.

Đáp ứng một phần ở hạch được xác định khi thấy các tế bào u nằm cách biệt hoặc được bao quanh bởi mô đệm xơ kính hóa dày hoặc mỏng. Nhuộm HMMD với Cytokeratin có thể sử dụng để xác định các tế bào u trong trường hợp khó phân biệt khi nhuộm Hematoxylin Eosin thường quy. Những bệnh nhân còn tế bào ung thư di căn ở hạch nhưng có bằng chứng tác động của điều trị có thời gian sống không bệnh tốt hơn và tỷ lệ tái phát thấp hơn những bệnh nhân có di căn hạch nhưng không có biểu hiện tác động của hóa chất điều trị. Bởi vậy, việc đánh giá hạch trên bệnh phẩm mổ sau điều trị cần chú ý đến những biến đổi do 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 [7].

1.6. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn 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 bộc lộ dấu ấn 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 [54]. 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. Như nghiên cứu của Nadji và CS, nghiên cứu gần 6000 u cho thấy hầu như tất cả các u ở giai đoạn I đều cho kết quả *ER* dương tính, gồm các loại thể ống nhỏ, thể nhày và UTBM thể tiểu thùy cổ điển. Thể tùy, thể tiết hủy đầu,

thể dị sản và UTBM độ nhân cao cho kết quả *ER* âm tính [55]. Nghiên cứu của Mukai và CS cho kết quả *ER* và/hoặc *PR* dương tính là 63% [28].

Các thử nghiệm chống thụ thể cho phép dự đoán đáp ứng điều trị UTV bằng nội tiết. Các u không biểu hiện thụ thể estrogen hay progesteron có khả năng đáp ứng thấp với điều trị nội tiết và ngược lại. Các thụ thể estrogen và progesteron nằm ở nhân tế bào, còn phản ứng dương tính ở bào tương là không đặc hiệu.

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 [56].

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 [57]. 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 *Ki67* 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 bắt 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.

Nghiên cứu của Nishimura và CS cho rằng, giá trị *Ki67* trước điều trị HCTP là yếu tố dự đoán mạnh đối với hiệu quả điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy đáp ứng MBH liên quan có ý nghĩa với giá trị *Ki67* khi phân tích đa biến. Sự bộc lộ *Ki67* cao có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn. Những bệnh nhân có tăng sinh tế bào cao ($Ki67 > 25\%$) được khuyến khích điều trị HCTP. Sau điều trị HCTP, giá trị *Ki-67* thấp có khả năng đáp ứng đối với đáp ứng MBH hoàn toàn kém nhưng lại có tiên lượng tốt hơn [58].

Ngược lại, nghiên cứu của Viale và CS năm 2008 cho kết quả tỷ lệ *Ki-67* cao không phải là yếu tố làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị hóa chất [59].

Trong nghiên cứu của Von Minckwitz và CS, những bệnh nhân có ít tế bào dương tính với *Ki-67* cho đáp ứng tốt hơn khi điều trị tamoxifen, không giống như những bệnh nhân có tỷ lệ dương tính với *Ki-67* cao không thể hiện đáp ứng với điều trị Tamoxifen [60]. Kết quả nghiên cứu này cũng giống như kết quả nghiên cứu của Penault-Llorca và CS, sự bộc lộ *Ki-67* là yếu tố dự đoán tốt nhất để điều trị hỗ trợ đối với bệnh nhân UTV [61].

Kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy, việc đánh giá chỉ số *Ki-67* có ý nghĩa đối với những bệnh nhân được 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 *Ki-67* thấp có tiên lượng

tốt với những bệnh nhân UTV có điều trị nội tiết. Tuy nhiên, điểm giới hạn tiêu chuẩn để đánh giá chỉ số *Ki67* vẫn chưa được thống nhất. Nhiều nghiên cứu lựa chọn điểm giới hạn để đánh giá chỉ số *Ki67* cao hay thấp là 14% [59] hay 25% [58]. Còn theo nghiên cứu của Jalava năm 2006, đánh giá chỉ số bộc lộ *Ki67* làm 3 mức độ: thấp $\leq 15\%$, trung bình 16-30%, cao $>30\%$ [62]. 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 [14].

1.6.2. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn 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

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.

Nghiên cứu của Arens và CS 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 [63].

Van De Ven và CS tổng hợp 32 nghiên cứu của các tác giả về sự bộc lộ *ER*, *PR* và *Her2* 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*. 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 [64].

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 [65].

Nghiên cứu của Kinsella và CS trên 38 trường hợp UTV cho kết quả *ER* dương tính cả trước và sau điều trị HCTP là 45%, *PR* dương tính 37% trước điều trị và 21% sau điều trị, *Her2* dương tính 32% trước điều trị và 22% dương tính sau điều trị [66].

Một nghiên cứu mới đây năm 2015 của Ozmen và CS trên 128 bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ, tình trạng TTNT thay đổi chiếm 28%. Trong đó, tỷ lệ *ER* dương tính trước và sau điều trị hóa chất là 44% và 32,8%. Tỷ lệ *PR* dương tính trước và sau điều trị hóa chất là 43% và 29,7%. Tỷ lệ *Her2* dương tính trước và sau điều trị hóa chất là 24% và 21%. Có 5 bệnh nhân có TTNT chuyển từ âm tính sang dương tính. Tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm là 76% ở những bệnh nhân có TTNT chuyển sang âm tính, được so sánh 91% bệnh nhân vẫn giữ nguyên TTNT dương tính. Nghiên cứu này cho thấy những thay đổi tình trạng TTNT từ dương tính sang âm tính có liên quan đến thời gian sống không bệnh ngắn hơn các trường hợp khác [67].

Tác giả Jin và CS 2015 cũng nghiên cứu sự thay đổi của các dấu ấn sinh học trên bệnh phẩm mổ UTV sau điều trị hóa chất so sánh với sự bộc lộ các dấu ấn này trên bệnh phẩm sinh thiết kim. Kết quả cho thấy sự bộc lộ các dấu ấn *ER*, *PR*, *Her2* có sự thay đổi ở nhóm 1 (điều trị 4 đợt Cyclophosphamid 500mg/m² và 50mg/m² Pirarubicin chu kỳ 21 ngày) là 28,6%; 22,9% và 17,1%, ở nhóm 2 (điều trị 4 đợt Cyclophosphamid 500mg/m² và 75mg/m² Docetaxel chu kỳ 21 ngày) tương ứng là 16,2%; 21,1% và 13,2% [68].

Nghiên cứu của Powles và CS cho thấy sự bộc lộ *ER* giảm sau điều trị HCTP trong khi sự bộc lộ của *PR* lại tăng trong nhóm điều trị có hiệu quả [69]. Còn Patel và CS thì cho rằng sự bộc lộ *ER* và/hoặc *PR* không có sự thay đổi trước và sau điều trị hóa chất [37]. Một số nghiên cứu khác cho kết quả sau điều trị hóa chất không có sự khuếch đại tình trạng *Her2* [63],[70].

Giá trị dự đoán và tiên lượng của các thụ thể thay đổi sau điều trị chưa được biết nhiều. Một số nghiên cứu cố gắng tìm hiểu mối liên quan về sự thay đổi này với đáp ứng điều trị nhưng những kết luận về sự không phù hợp đó đã không như mong muốn. TTNT chuyển sang dương tính có thể chỉ ra kết quả điều trị tốt và có kết quả nghiên cứu cho thấy có sự liên quan có ý nghĩa ở những bệnh nhân được điều trị nội tiết với những trường hợp chuyển dương tính mà không được điều trị nội tiết [71].

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 *Ki67*

Mặc dù có nhiều nghiên cứu 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 [72].

Trong một nghiên cứu hồi cứu *Ki67* trước và sau điều trị HCTP cho thấy *Ki67* 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 *Ki67*, *ER*, *PR*, *Her2* trên bệnh nhân UTV [73]. Hơn thế nữa, giá trị tiên lượng của *Ki67* đã được đánh giá sau tăng đáp ứng MBH 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 *Ki67* sau điều trị. Mặc dù chỉ số *Ki67* giảm đáng kể sau điều trị hóa chất thì mức độ tuyệt đối của *Ki67* vẫn là yếu tố đáp ứng điều trị, chỉ số tăng sinh *Ki67* cao sau điều trị hóa chất có liên quan với tỷ lệ tái phát cao [74].

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 ($p < 0,01$), liên quan có ý nghĩa với đáp ứng MBH sau điều trị HCTP [75].

Nghiên cứu của Jin và CS năm 2015 cho thấy sự thay đổi *Ki67* là 54,3% - 70,6% [68]. 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 [76].

1.7. Điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư vú

UTV được coi là bệnh toàn thân, do vậy việc điều trị phải dựa trên nguyên tắc phối hợp cả 3 phương pháp: tại chỗ bằng phẫu thuật, tại vùng bằng xạ trị và toàn thân bằng hóa trị, nội tiết, sinh học. Việc điều trị hóa chất có thể trước (hóa chất tiền phẫu hay tân bổ trợ) hoặc sau phẫu thuật (hóa chất bổ trợ).

Chỉ định điều trị HCTP được áp dụng từ đầu những năm 1970 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 [77], 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% [53].

Thử nghiệm lâm sàng NSABP B-18 và B-27, trong đó điều trị HCTP hay điều trị hóa chất tân bổ trợ được so sánh với điều trị hóa chất bổ trợ [78]. Hóa chất tân bổ trợ hay hóa chất bổ trợ vẫn được quan tâm tương đương nhau đối với lợi ích sống còn ở bệnh nhân UTV có thể mổ được.

Tuy nhiên, điều trị hóa chất tân bổ trợ đưa ra một số lợi thế khác ngoài những tiêu chuẩn điều trị hóa chất bổ trợ trong UTV.

***Lợi ích của điều trị HCTP**

Khi so sánh điều trị HCTP với điều trị hóa chất bổ trợ cổ điển có thể thấy một số lợi ích sau:

- Điều trị HCTP cho cơ hội theo dõi tình trạng đáp ứng trong quá trình điều trị và cho phép thay đổi hay dừng điều trị trong một số trường hợp không đáp ứng. Thậm chí thuận lợi do thay đổi điều trị mang lại chưa được chứng minh, nhưng độc tính của việc điều trị không hiệu quả có thể tránh được. Những trường hợp điều trị có hiệu quả, thúc đẩy những bệnh nhân tiếp tục điều trị cho dù có độc tính.
- Điều trị HCTP có thể tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn trong UTV, và trong trường hợp điều trị bảo tồn có thể làm giảm diện tích phẫu thuật. Thêm vào đó, các khối u nguyên phát không thể mổ được sau điều trị HCTP sẽ làm giảm kích thước cho phép can thiệp điều trị.
- Đánh giá các tế bào u còn lại sau điều trị là yếu tố tiên lượng đặc biệt giá trị, đôi khi làm thay đổi yếu tố tiên lượng ban đầu theo một hướng khác.
- Trong các thử nghiệm điều trị HCTP, nghiên cứu các yếu tố dự đoán, sinh bệnh học khối u, cơ chế kháng thuốc, và phương thức điều trị mới có

thể được nghiên cứu nhanh chóng hơn, đối tượng bệnh nhân nghiên cứu ít hơn so với những nghiên cứu hóa chất hỗ trợ.

Theo xu hướng chung, tại Bệnh viện K cũng đã áp dụng điều trị HCTP đối với những trường hợp UTV giai đoạn II, III chưa di căn hạch và một số trường hợp này có thể phẫu thuật bảo tồn sau điều trị HCTP.

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.

Trước đây, đã có nghiên cứu điều trị HCTP phác đồ AP của tác giả Lê Thanh Đức và CS năm 2014 trên bệnh nhân UTV giai đoạn 3 không mổ được cho kết quả đáp ứng lâm sàng hoàn toàn là 31,4%, đáp ứng MBH hoàn toàn là 25,6%, trong đó 16,8% hoàn toàn không còn tế bào ung thư, 8,8% còn thành phần ung thư biểu mô nội ống [79].

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. 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 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.

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.



Ảnh 2. 1. Kim sinh thiết



Ảnh 2. 2. Bệnh phẩm sinh thiết lõi kim.

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, tiến 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, $p = 0,23$ [80].

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 [81]. 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)

(Tổng quan trang 2-4)

- 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 mô bệnh học 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 chuyển 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:

(Tổng quan trang 5-7)

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 nhày, 1 trường hợp thể nhú và 1 trường hợp thể dị sản.

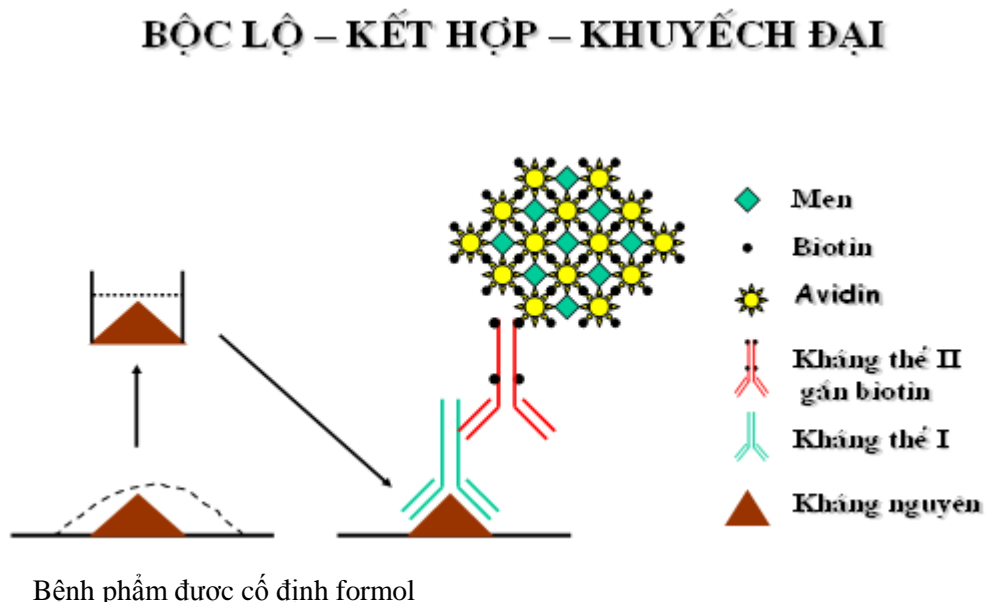
2.2.4.2. Phân độ mô học

- 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 nhày....) [21]. Bao gồm: Biệt hóa rõ, biệt hóa vừa và biệt hóa kém. (Tổng quan trang 10)

2.2.4.3. Nghiên cứu bộc lộ dấu ấn 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*, *HER2* và *Ki67*.

- 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:

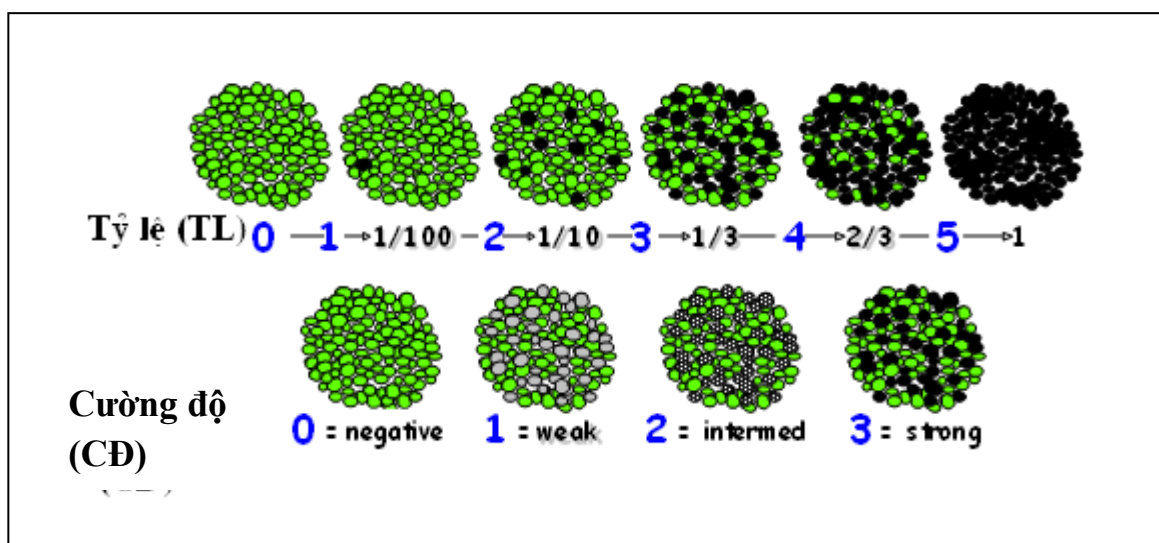
- *Kiểm chứng dương:* Sử dụng tiêu bản đã chắc chắn là dương tính làm chứng dương. Đối với *ER* và *PR* lấy biểu mô vú lành làm chứng dương. Đối với *Her2*, ngoài việc sử dụng tiêu bản chứng dương nếu biểu mô vú lành không bộc lộ thì tiêu bản mới đạt yêu cầu.

- *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 = 1/1

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).

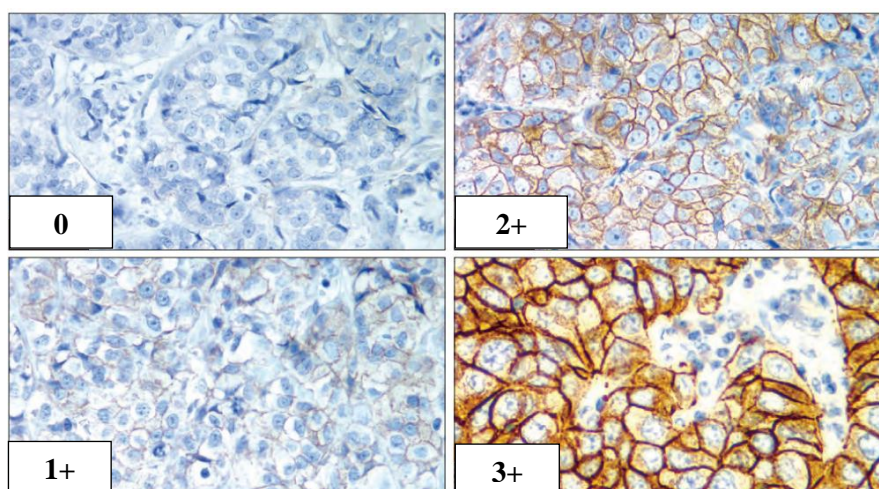
+ **Đối với Her-2:**

Đánh giá theo tiêu chuẩn của Hội Giải phẫu bệnh và Hội Ung thư Hoa Kỳ 2013 (ASCO/CAP) [82] 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. 3. Cách cho điểm Her2

(Nguồn:Dako HercepTest™ 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: $> 30\%$ [14],[62].

2.2.4.4. Phân nhóm phân tử dựa vào sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch:

Theo hướng dẫn của hội nghị đồng thuận St Gallen 2011 [14], chấp nhận việc sử dụng HMMD thay thế để xác định các tí phân tử UTV.

Phân nhóm phân tử được chia làm 5 nhóm:

Bảng 2. 2. Phân nhóm phân tử theo HMMD

| Nhóm phân tử | | Đặc điểm HMMD |
|--------------|----------|---|
| Lòng ống A | | - ER (+) và/hoặc PR (+). - Her2 (-). - Ki67 ≤ 14% (thấp). |
| Lòng ống B | Her2 (-) | - ER (+) và/hoặc PR (+). - Her2 (-). - Ki67 >14% (cao). |
| | Her2 (+) | - ER (+) và/hoặc PR (+). - Her2 (+). - Ki67 bất kỳ |
| Her2 | | - Her2 (+). - ER (-) và PR (-). |
| Dạng đáy | | - ER (-), PR (-). - Her2 (-). |

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, nhận xét mật độ, màu sắc.

- 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).

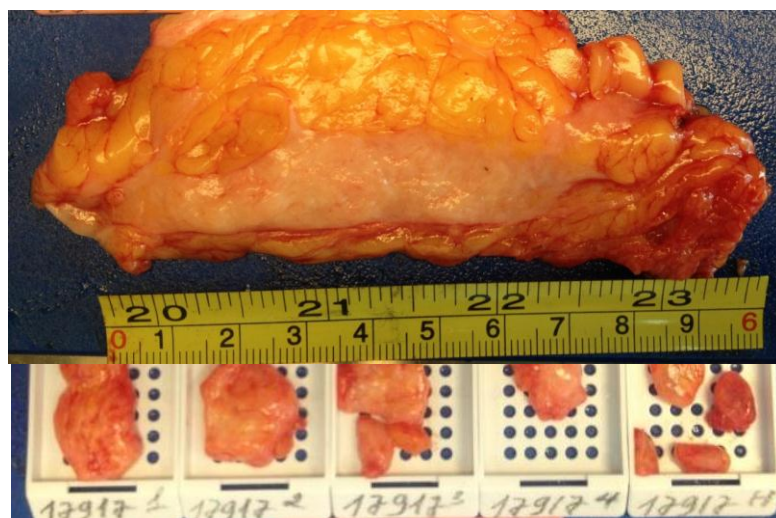


Ảnh 2. 4. Bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP

- 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. 5. Phẫu tích bệnh phẩm.

2.2.5.2. Nghiên cứu giải phẫu bệnh vi thể

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

Trên thế giới có nhiều hệ thống phân loại đáp ứng mô bệnh học 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. (Tổng quan trang 13 - 14). Tình trạng di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật được đánh giá riêng theo AJCC.

***Đánh giá mức độ xâm nhập của các tế bào viêm, chủ yếu là lympho bào.**

Đáp ứng của hệ lympho được chia làm 3 mức độ [42]:

- Độ 1: Sự xuất hiện lympho bào rải rác giữa các đám tế bào u
- Độ 2: Lympho bào tập hợp thành đám nhỏ.
- Độ 3: Lympho bào xâm nhập dày đặc (phá hủy các đám tế bào u hoặc biểu hiện thành khối)

***Đánh giá sự biến đổi của mô đệm u sau điều trị HCTP**

Bao gồm các biểu hiện:

- Hoại tử.
- Mô đệm thoái hóa kính.
- Mô đệm thoái hóa nhầy.
- Tế bào khổng lồ.
- Tế bào bọt (Đại thực bào).
- Tinh thể Canxi.
- Tinh thể Cholesterol.

***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) [7]:

(Tổng quan trang 26)

2.2.5.3. Nghiên cứu sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch ung thư vú sau điều trị hóa chất tiên 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 MBH hoàn toàn. Còn lại 78 trường hợp đáp ứng không hoàn toàn được nhuộm HMMD với các dấu ấn: **ER, PR, Her2, 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 và sau điều trị. Tính trị số trung bình, kích thước nhỏ nhất, kích thước lớn nhất.
- Phân nhóm theo T, N trước và sau điều trị.
- Giai đoạn lâm sàng theo TNM trước và sau 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.
- Phân loại phân tử theo HMMD trước và sau điều trị.
- Đáp ứng lâm sàng theo RESIST 2000.
- Đáp ứng mô bệnh học sau điều trị HCTP trên bệnh phẩm phẫu thuật.

- Đặc điểm thâm nhập lympho bào trên bệnh phẩm phẫu thuật.
- Đặc điểm biến đổi mô đệm u sau điều trị HCTP.
- 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 MBH với một số yếu tố lâm sàng: tuổi, giai đoạn lâm sàng, kích thước u.
- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng MBH và đáp ứng lâm sàng.
- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng MBH và đặc điểm mô bệnh học trước điều trị: loại mô bệnh học, độ mô học.
- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng MBH và tình trạng TTNT, *Her2*, *Ki67* trước điều trị.
- Tìm mối liên quan giữa đáp ứng MBH và phân loại phân tử 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.

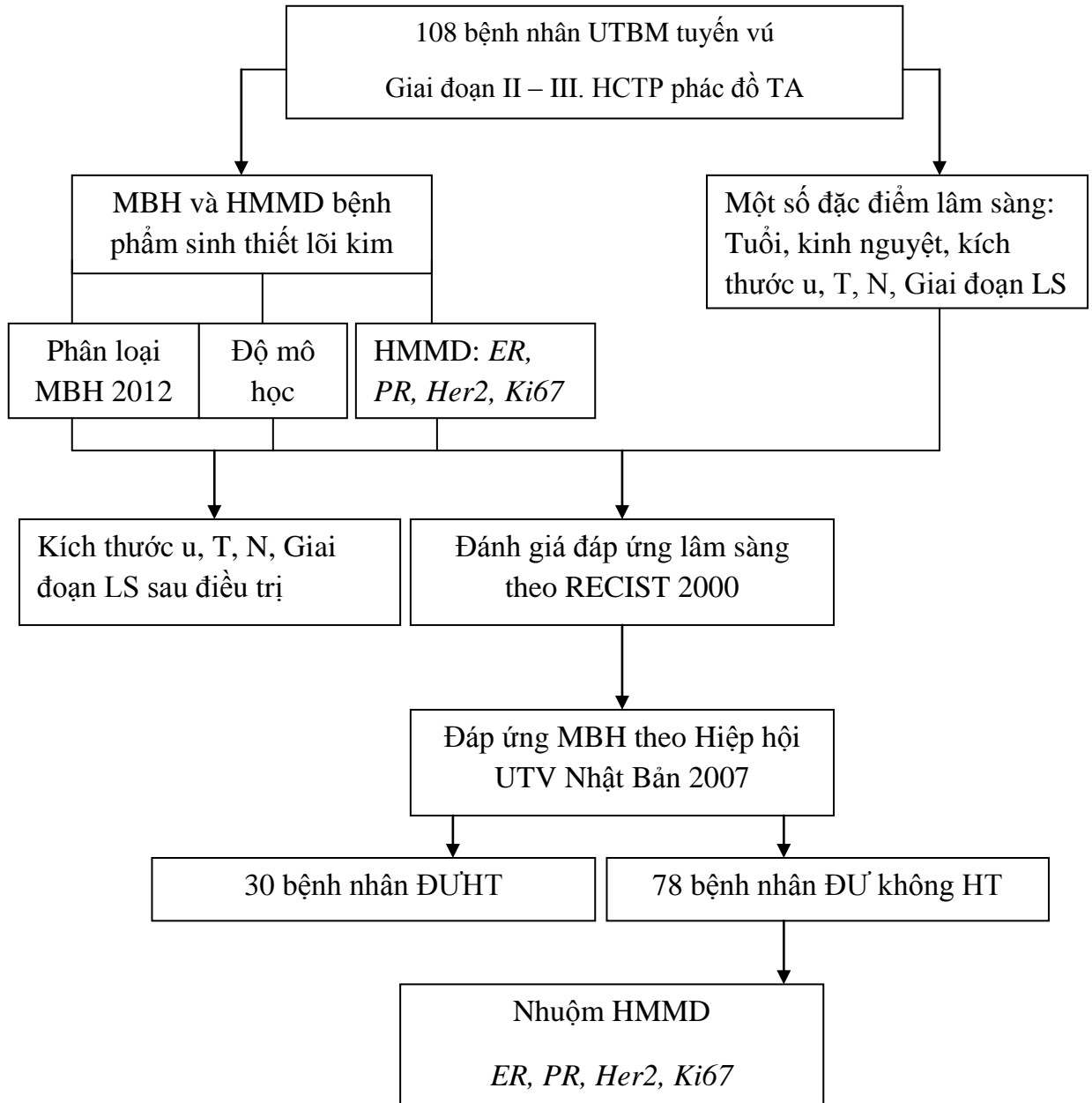
- Tôn trọng đối tượng nghiên cứu. Bảo mật thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu.

- 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.

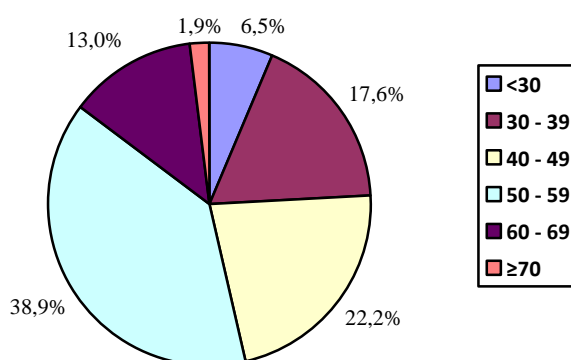
SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

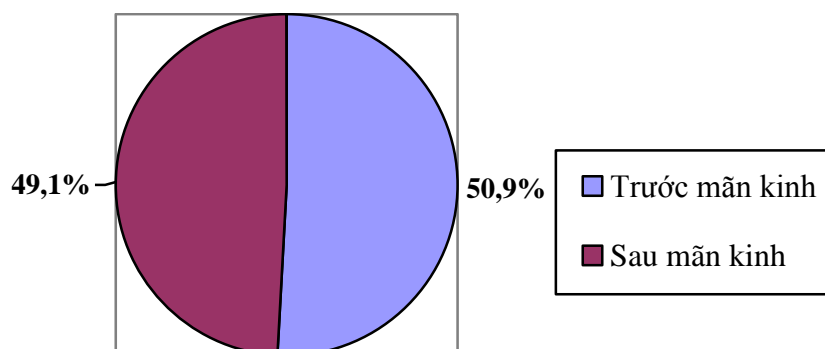
3.1.1. Đặc điểm nhóm tuổi



Biểu đồ 3. 1. Đặc điểm nhóm tuổi trong nhóm nghiên cứu.

Nhận xét: Bệnh nhân ở độ tuổi từ 50 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,9%. Trung bình tuổi: 49 ± 11 . Tuổi nhỏ nhất là 26. Tuổi cao nhất là 76.

3.1.2. Tình trạng kinh nguyệt



Biểu đồ 3. 2. Tình trạng kinh nguyệt

Nhận xét: Tình trạng kinh nguyệt ở hai nhóm trước mãn kinh và sau mãn kinh gần tương đương nhau: 55 bệnh nhân (49,1%) so với 53 bệnh nhân (50,9%).

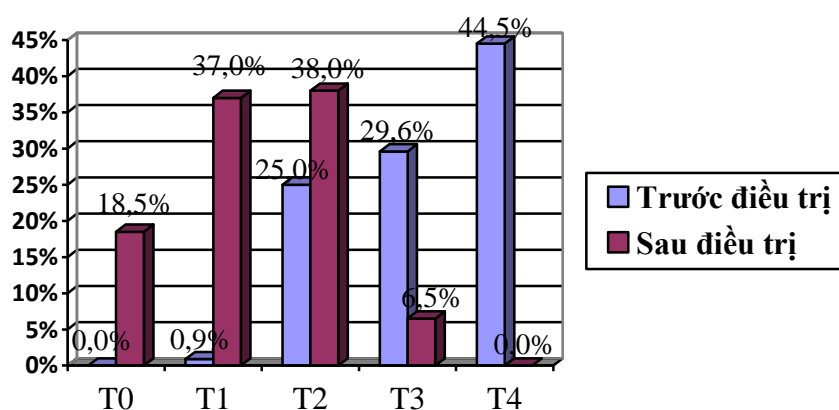
3.1.3. Kích thước u trước và sau điều trị

Bảng 3. 1. Kích thước u trước và sau điều trị

| Kích thước trước điều trị | Kích thước sau điều trị | | | | Tổng | |
|---------------------------|-------------------------|-------------|----------|------------|------------|------|
| | ≤5cm | | >5cm | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| ≤5cm | 53 | 100 | 0 | 0 | 53 | 49,1 |
| >5cm | 48 | 87,3 | 7 | 12,7 | 55 | 50,9 |
| Tổng | 101 | 93,5 | 7 | 6,5 | 108 | |

Nhận xét: Trước điều trị kích thước u ở hai nhóm $\leq 5\text{cm}$ và $> 5\text{cm}$ là tương đương (49,1% và 50,9%). Sau điều trị, số bệnh nhân có kích thước u $>5\text{cm}$ giảm đáng kể chỉ còn chiếm tỷ lệ 6,5%. Kích thước u trung bình trước điều trị là $6,3 \pm 3,4\text{cm}$, sau điều trị giảm còn $2,2 \pm 1,9\text{cm}$. Kích thước u giảm sau điều trị có ý nghĩa với $p = 0,004$.

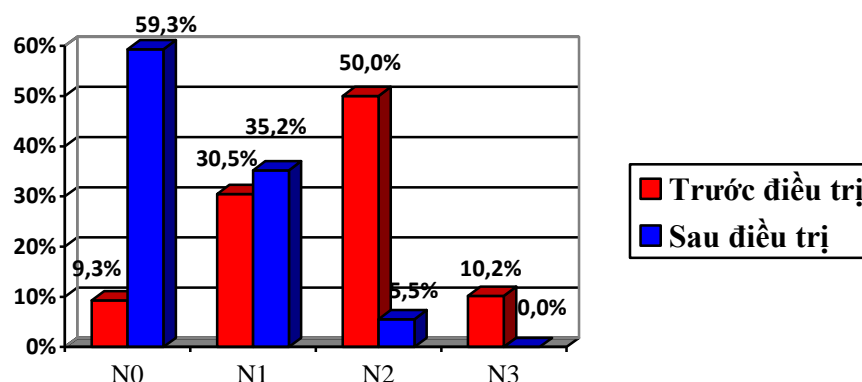
3.1.4. Đặc điểm giai đoạn u (T) trước và sau điều trị



Biểu đồ 3. 3. Đặc điểm giai đoạn u trước và sau điều trị

Nhận xét: Trước điều trị phần lớn bệnh nhân ở nhóm T3, T4 (29,6% và 44,5%). Sau điều trị T giảm chủ yếu về T1, T2 (37% và 38%), một số không đánh giá được u sau điều trị (18,5%), và không còn trường hợp nào ở nhóm T4.

3.1.5. Đặc điểm hạch trên lâm sàng trước và sau điều trị



Biểu đồ 3. 4. Đặc điểm hạch trước và sau điều trị

Nhận xét: Trước điều trị, chủ yếu tình trạng hạch N2 (50%). Sau điều trị phần lớn hạch N0 (59,3%) và không còn trường hợp nào N3.

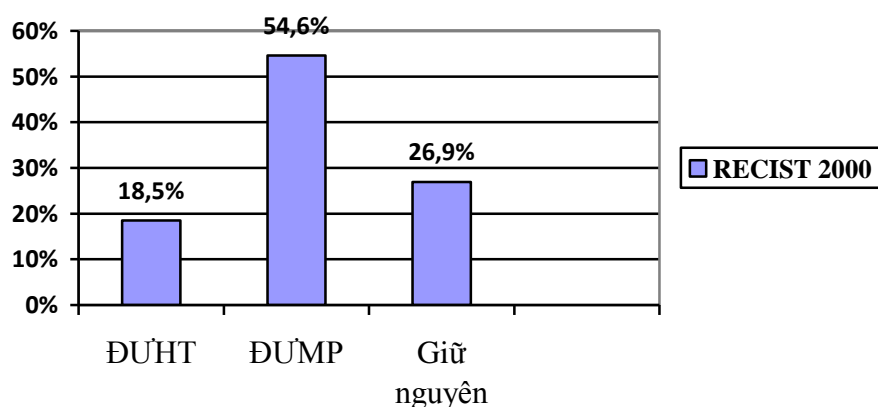
3.1.6. Giai đoạn lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3. 2. Giai đoạn lâm sàng trước và sau điều trị

| Giai đoạn | | Trước điều trị | | Sau điều trị | |
|---------------|--------------|----------------|-------------|--------------|-------------|
| | | n | % | n | % |
| Giai đoạn I | <i>I</i> | 0 | 0 | 42 | <u>38,9</u> |
| | Giai đoạn II | <i>IIA</i> | 7 | 6,5 | 37 |
| <i>IIB</i> | | 7 | 6,5 | 19 | 17,6 |
| Giai đoạn III | <i>IIIA</i> | 43 | <u>39,8</u> | 10 | 9,2 |
| | <i>IIIB</i> | 42 | <u>38,9</u> | 0 | <u>0</u> |
| | <i>IIIC</i> | 9 | 8,3 | 0 | 0 |
| Tổng | | 108 | 100 | 108 | 100 |

Nhận xét: Trước điều trị HCTP, chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng IIIA và IIIB (39,8% và 38,9%). Sau điều trị HCTP làm giảm giai đoạn lâm sàng, trong đó phần lớn bệnh nhân giảm từ giai đoạn II, III về giai đoạn I và IIA (38,9% và 34,3%), không còn trường hợp nào ở giai đoạn IIIB và IIIC.

3.1.7. Đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000



Biểu đồ 3. 5. Đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000.

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

Nhận xét: Biểu đồ trên cho thấy sau điều trị HCTP, phần lớn bệnh nhân đáp ứng một phần trên lâm sàng 54,6% (59/108). Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng chiếm tỷ lệ 18,5% (20/108).

3.2. Một số đặc điểm mô bệnh học và bộc lộ dấu ấn HMMD trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu

3.2.1. Phân loại mô bệnh học theo WHO 2012

Bảng 3. 3. Đặc điểm mô bệnh học theo WHO 2012

| Loại MBH | n | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------------|------------|------------|
| Thể xâm nhập | 93 | 86,1 |
| Thể tiêu thùy xâm nhập | 10 | 9,3 |
| Thể nhày | 3 | 2,8 |
| Thể khác | 2 | 1,8 |
| Tổng | 108 | 100 |

Nhận xét: Kết quả bảng trên cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô thể xâm nhập không phải dạng đặc biệt chiếm tỷ lệ cao là 86,1% (93/108 bệnh nhân). Đứng hàng thứ hai là ung thư biểu mô thể tiêu thùy xâm nhập chiếm tỷ lệ 9,3%.

3.2.2. Phân độ mô học trước điều trị trên bệnh phẩm sinh thiết kim

Bảng 3. 4. Đặc điểm độ mô học theo hệ thống Nottingham

| Độ mô học | n | Tỷ lệ (%) |
|-------------|------------|------------|
| Độ 1 | 8 | 7,4 |
| Độ 2 | 96 | 88,9 |
| Độ 3 | 4 | 3,7 |
| Tổng | 108 | 100 |

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 88,9%. Độ mô học 3 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 3,7%.

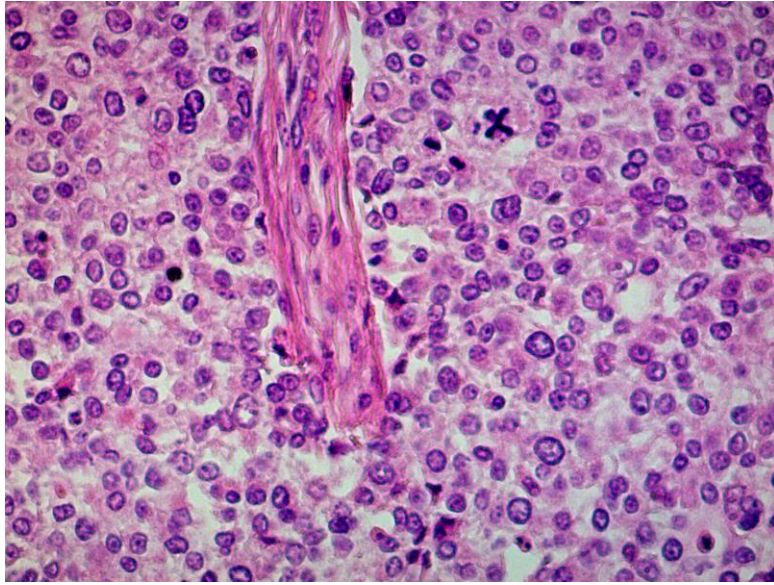
3.2.3. Đặc điểm mô bệnh học sau điều trị hóa chất tiền phẫu

Bảng 3. 5. Đáp ứng mô bệnh học sau điều trị hóa chất tiền phẫu

(Theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007).

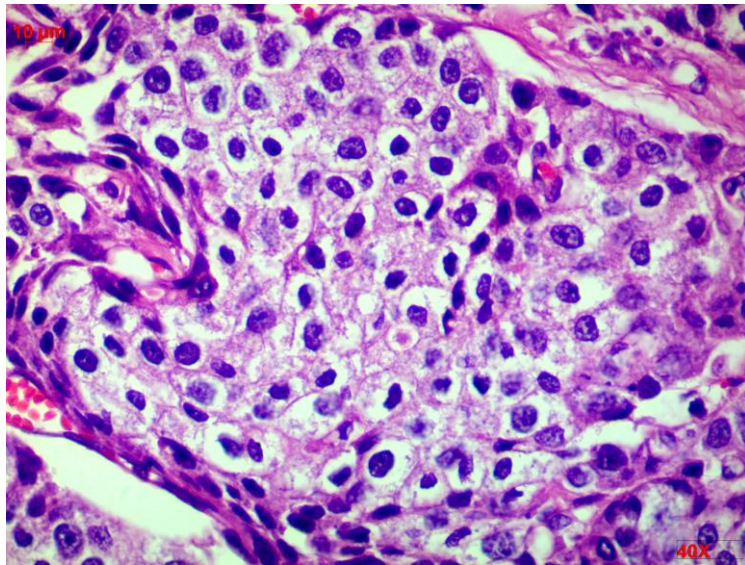
| Đáp ứng MBH | | n | % | n | % |
|-------------|------------------------------|------------|------------|------------|--------------------|
| Độ 0 | | 22 | 20,4 | 22 | 20,4 |
| Độ 1 | <i>Độ 1a</i> | 16 | 14,8 | 35 | <u>32,4</u> |
| | <i>Độ 1b</i> | 19 | 17,6 | | |
| Độ 2 | <i>Độ 2a</i> | 13 | 12 | 21 | 19,4 |
| | <i>Độ 2b</i> | 8 | 7,4 | | |
| Độ 3 | <i>Độ 3 không có nội ống</i> | 25 | 23,2 | 30 | 27,8 |
| | <i>Độ 3 còn nội ống</i> | 5 | 4,6 | | |
| Tổng | | 108 | 100 | 108 | 100 |

Nhận xét: Theo phân loại đáp ứng mô bệnh học của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007, sau điều trị hóa chất tiền phẫu, đáp ứng MBH hoàn toàn trên khối u nguyên phát là 20/108 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 27,8%, bao gồm cả những trường hợp còn thành phần ung thư nội ống. Trong đó, số trường hợp đáp ứng hoàn toàn không có thành phần ung thư nội ống là 25/108, chiếm tỷ lệ 23,2%. Số trường hợp đáp ứng không hoàn toàn là 78 trường hợp. Theo phân loại này di căn hạch được đánh giá riêng.



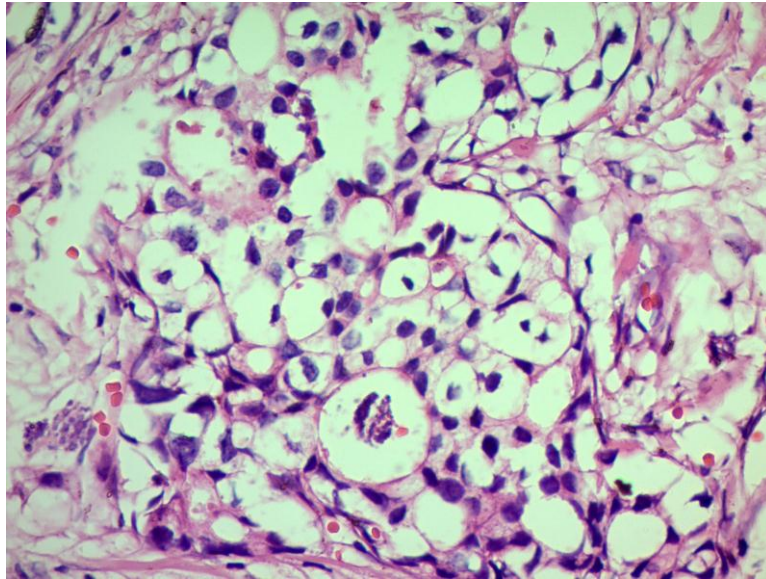
Ảnh 3. 1. G0 – Không đáp ứng mô bệnh học. Nhuộm HE x 400.

BN Phan Thị L. 65 tuổi (03 – 8983)



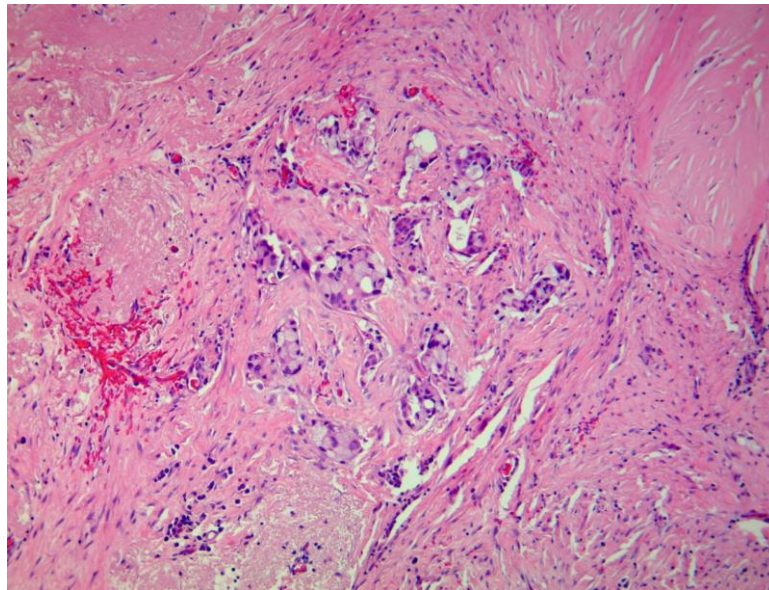
Ảnh 3. 2. G1a – Đáp ứng nhẹ. Nhuộm HE x 400

BN Phạm Thị L. 54 tuổi (03-14866)



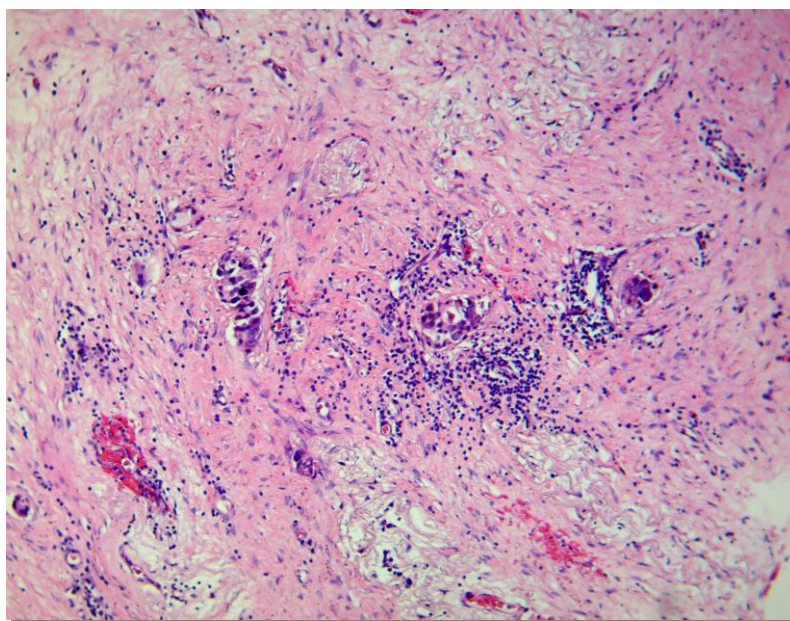
Ảnh 3. 3. G1b – Đáp ứng nhẹ. Nhuộm HE x 400

BN Hoàng Thị Nh. 69 tuổi (03-14315)



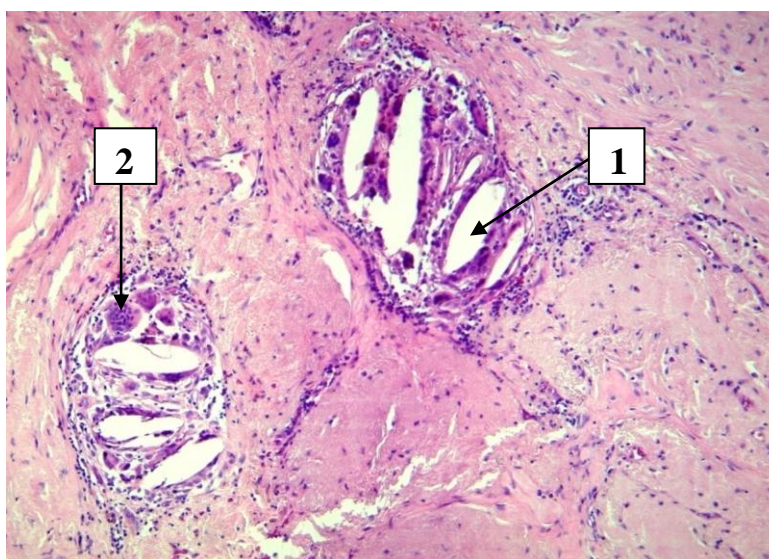
Ảnh 3. 4. G2a – Đáp ứng rõ rệt. Nhuộm HE x 100

BN Dương Thị Ngh. 58 tuổi (03-20004)



Ảnh 3. 5. G2b – Đáp ứng rõ rệt. Nhuộm HE x 100

BN Ngô Thị L. 51(03-17916)

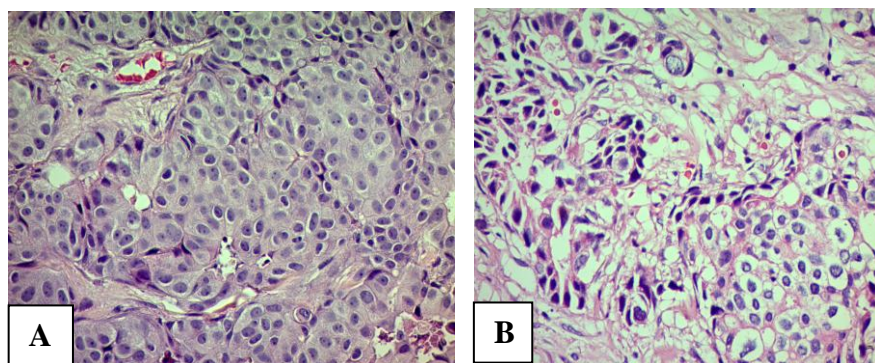


Ảnh 3. 6. G3 – Đáp ứng hoàn toàn. Nhuộm HE x 100.

BN Vũ Thị Thu Th. 56 tuổi(03-22215)

1. Tinh thể Cholesterol.

2. Tế bào khổng lồ.

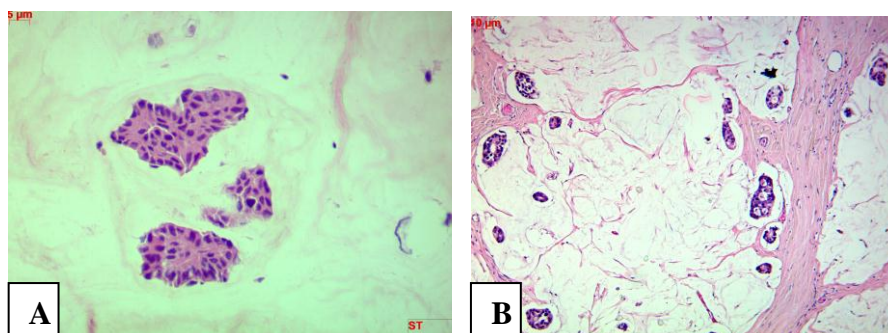


Ảnh 3. 7. Sự biến đổi của tế bào ung thư biểu mô thể xâm nhập không phải dạng đặc biệt trước và sau điều trị. Nhuộm HE x 400

BN Thái Thị H. 48 tuổi

A. Trước điều trị (03-08594)

B. Sau điều trị (03-17815)

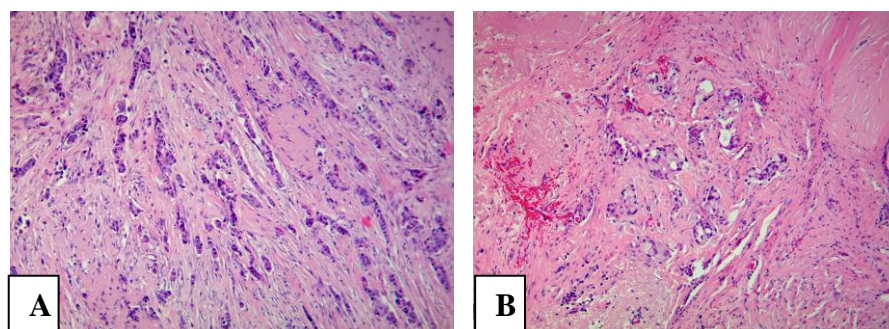


Ảnh 3. 8. UTBM thể nhầy trước và sau điều trị. Nhuộm HE x 100

BN Hoàng Thị Nh, 69 tuổi

A. Trước điều trị (03-05039)

B. Sau điều trị (03-14315)



Ảnh 3. 9. UTBM thể tiểu thùy trước và sau điều trị. Nhuộm HE x 100

BN Dương Thị Ngh. 58 tuổi.

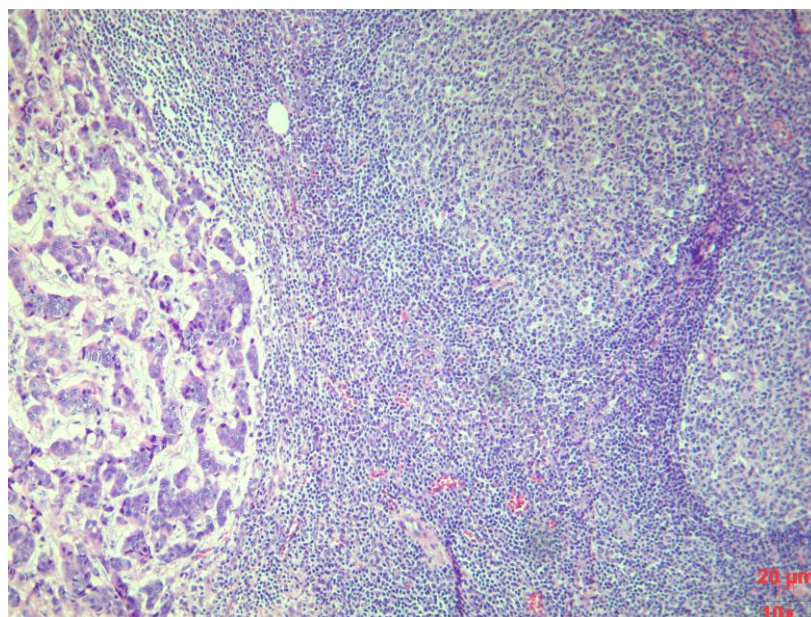
A. Trước điều trị (03-12658)

B. Sau điều trị (03-20004)

Bảng 3. 6. Đặc điểm di căn hạch vùng sau điều trị HCTP

| Hạch di căn | n | Tỷ lệ % |
|-------------|------------|-------------|
| ypN0 | 57 | <u>52,8</u> |
| ypN1 | 32 | 29,6 |
| ypN2 | 15 | 13,9 |
| ypN3 | 4 | 3,7 |
| Tổng | 108 | 100 |

Nhận xét: Phần lớn sau điều trị HCTP không thấy di căn hạch vùng, chiếm tỷ lệ 52,8%. Số các trường hợp di căn trên 10 hạch chiếm tỷ lệ thấp 3,7%.



Ảnh 3. 10. UTBM tuyến vú di căn hạch. Nhuộm HE x 100

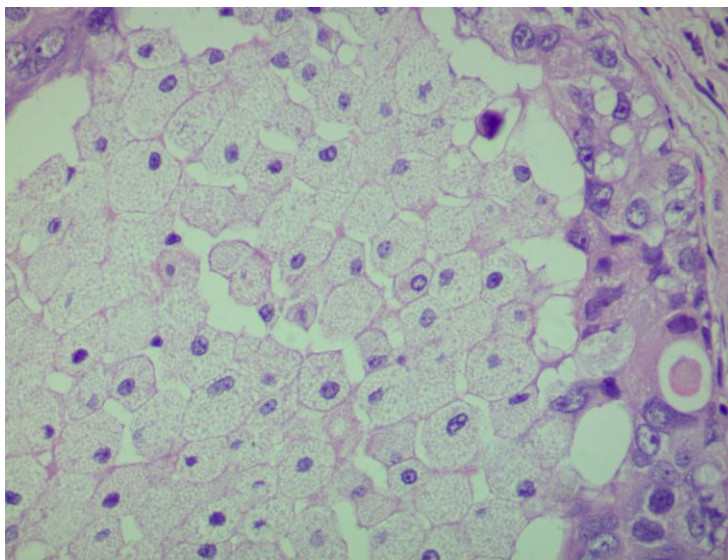
BN Nguyễn Thúy H. 40 tuổi (03-14143)

Bảng 3. 7. Một số biến đổi mô đệm u sau điều trị HCTP

| Mô đệm | n/108 | % |
|-----------------|------------|------|
| Hoại tử | 42 | 39,2 |
| Kính hóa | 70 | 64,8 |
| Nhầy | 19 | 17,6 |
| Canxi hóa | 17 | 15,7 |
| Cholesterol | 4 | 3,7 |
| Đại thực bào | 16 | 14,8 |
| Tế bào khổng lồ | 13 | 12 |
| Tổng | 108 | |

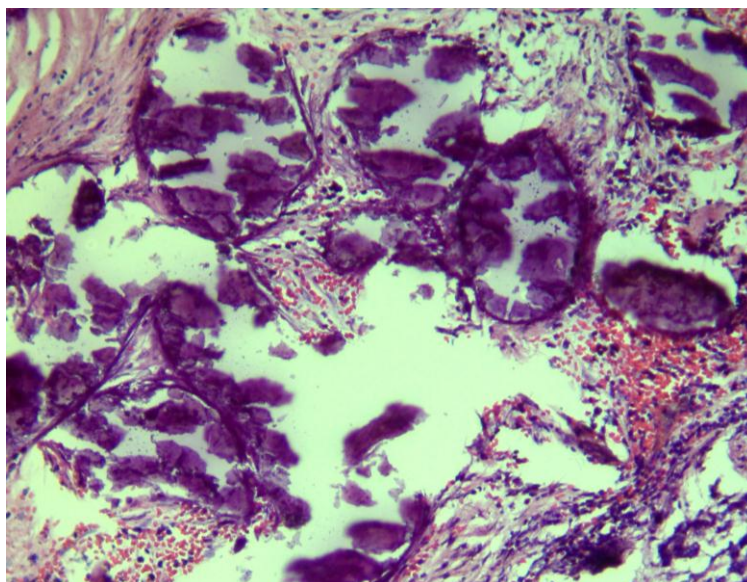
Nhận xét: Sau điều trị hóa chất những biến đổi của mô đệm thường gặp là: kính hóa mô đệm, hoại tử (64,8% và 39,2%). Một số trường hợp mô

đệm thoái hóa nhầy, xuất hiện các tinh thể canxi, cholesterol và các đại thực bào, tế bào khổng lồ dị vật với tần suất ít hơn.



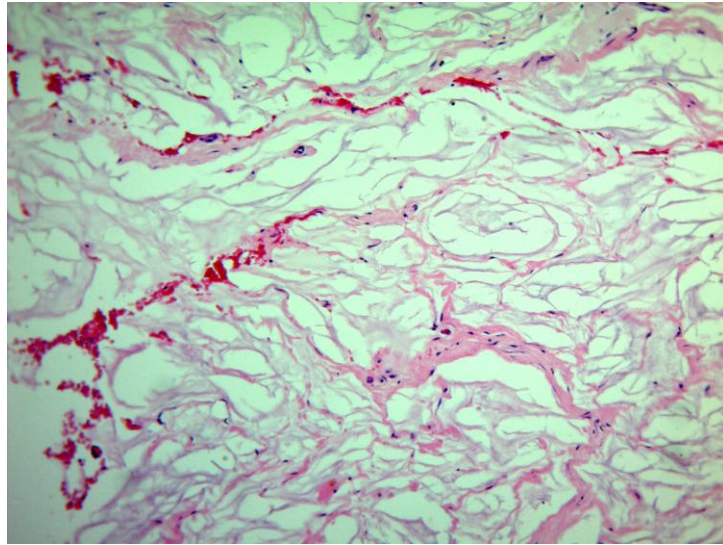
Ảnh 3. 11. Đại thực bào (Tế bào bọt). Nhuộm HE x 400

BN Nguyễn Thị Đ. 48 tuổi (03-22942)

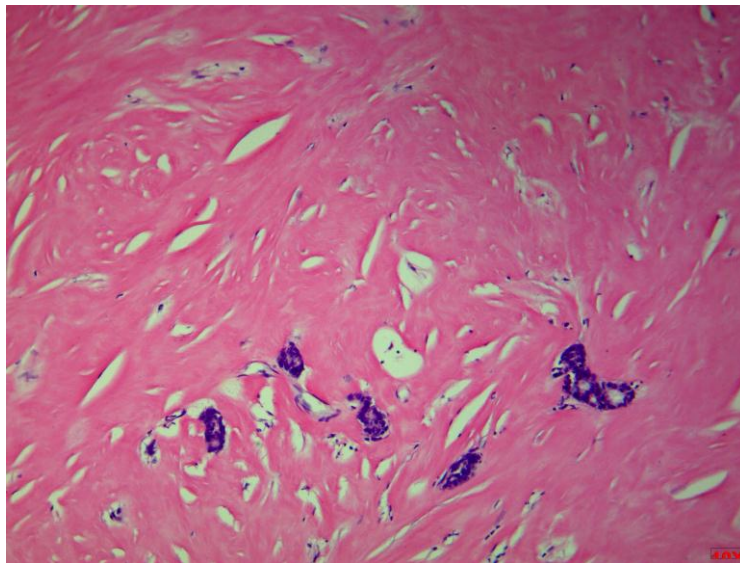


Ảnh 3. 12. Canxi hóa trong mô đệm. Nhuộm HE x 100

BN Dương Thị Qu. 38 tuổi (14-56639)



***Ảnh 3. 13. Mô đệm thoái hóa nhầy sau điều trị hóa chất tiền phẫu UTV.
Nhuộm HE x 100. BN Vũ Thị Thu Th. 46 tuổi (03-22215)***

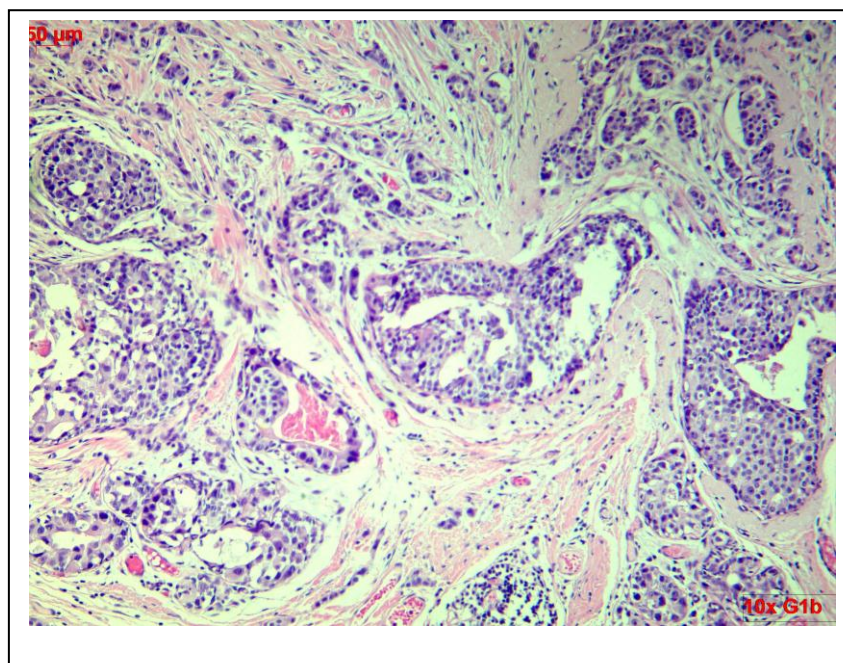


***Ảnh 3. 14. Mô đệm kính hóa, đáp ứng MBH hoàn toàn. Nhuộm HE x 100
BN Đỗ Bích H. 59 tuổi (16-37376)***

Bảng 3. 8. Đặc điểm xâm nhập lympho bào sau điều trị HCTP

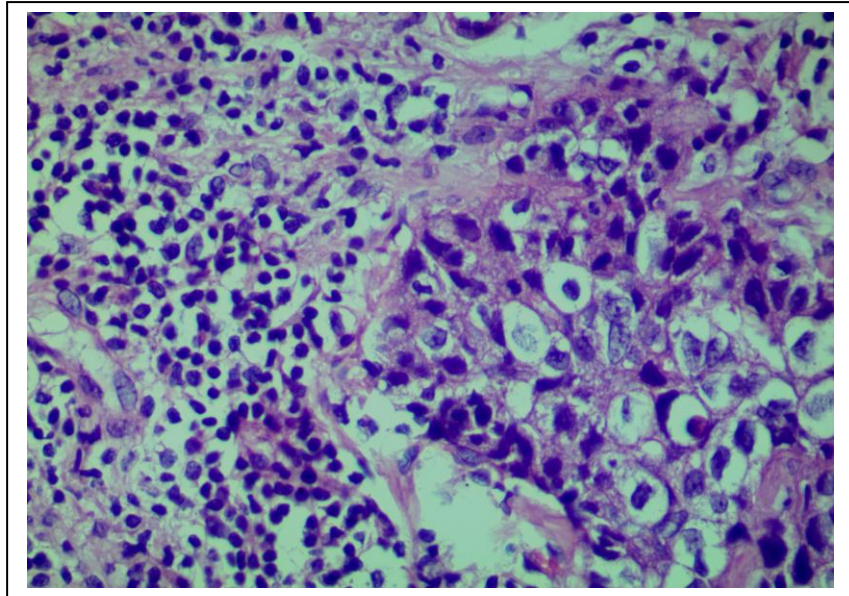
| Lympho bào | n | Tỷ lệ % |
|-------------------|------------|----------------|
| Độ 1 | 69 | 63,9 |
| Độ 2 | 31 | 28,7 |
| Độ 3 | 8 | 7,4 |
| Tổng | 108 | 100 |

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, chủ yếu gặp lympho bào xâm nhập ở độ 1 (63,9%) với đặc điểm tế bào lympho nằm rải rác trong mô đệm.



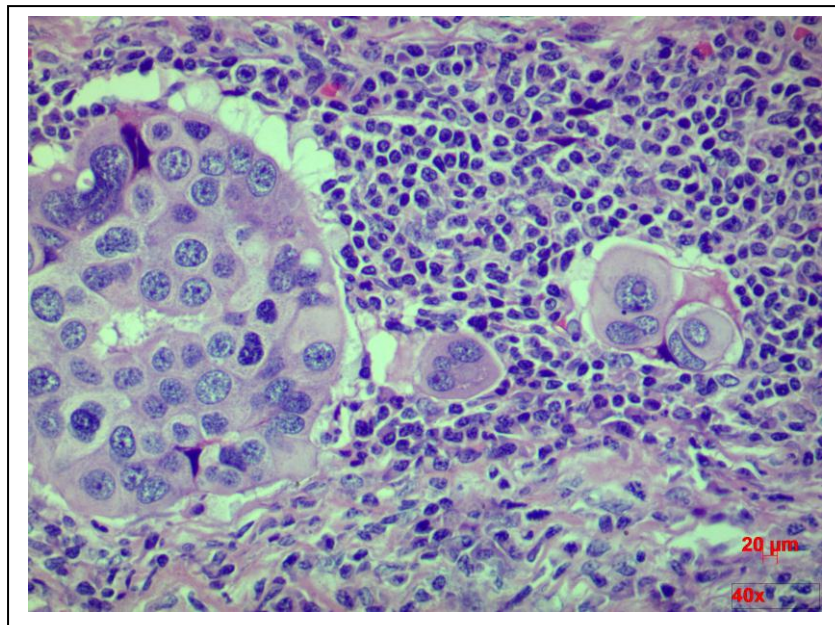
Ảnh 3. 15. Lympho bào độ 1; Nhuộm HE x 100

BN Đinh Thị Đ. 37 tuổi(03-15214)



Ảnh 3. 16. Lympho bào độ 2; Nhuộm HE x 400

BN Nguyễn Thị Th. 52 tuổi (14-55139)



Ảnh 3. 17. Lympho bào độ 3; Nhuộm HE x 400

BN Nguyễn Thị Th. 55 tuổi (14-52767)

3.2.4. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị

Bảng 3. 9. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị

| Dấu ấn miễn dịch | Kết quả | Trước điều trị | | Sau điều trị | |
|------------------|-------------------|----------------|------|--------------|------|
| | | n/108 | % | n/78 | % |
| ER | Âm | 53 | 49,1 | 30 | 38,5 |
| | Dương | 55 | 50,9 | 48 | 61,5 |
| PR | Âm | 72 | 66,7 | 51 | 65,4 |
| | Dương | 36 | 33,3 | 27 | 34,6 |
| Her2 | Âm | 65 | 60,2 | 47 | 60,3 |
| | Dương | 43 | 39,8 | 31 | 39,7 |
| Ki67 | Thấp | 28 | 25,9 | 42 | 53,8 |
| | Trung bình | 39 | 36,1 | 7 | 9 |
| | Cao | 41 | 38 | 29 | 37,2 |

Nhận xét: Sau điều trị HCTP 108 bệnh nhân có 78 bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn được nhuộm HMMMD với 4 dấu ấn: *ER*, *PR*, *Her2*, *Ki67*. Kết quả bảng trên cho thấy sau điều trị HCTP, tỷ lệ *ER* âm tính giảm, tỷ lệ *ER* dương tính tăng. Tỷ lệ *PR*, *Her2* âm tính và dương tính trước và sau điều trị không thay đổi nhiều. Chỉ số tăng sinh nhân *Ki67* giảm nhiều sau điều trị. Trước điều trị nhóm có chỉ số tăng sinh nhân cao >30% chiếm tỷ lệ cao nhất (38%) thì sau điều trị phần lớn (53,8%) có chỉ số tăng sinh nhân $\leq 14\%$.

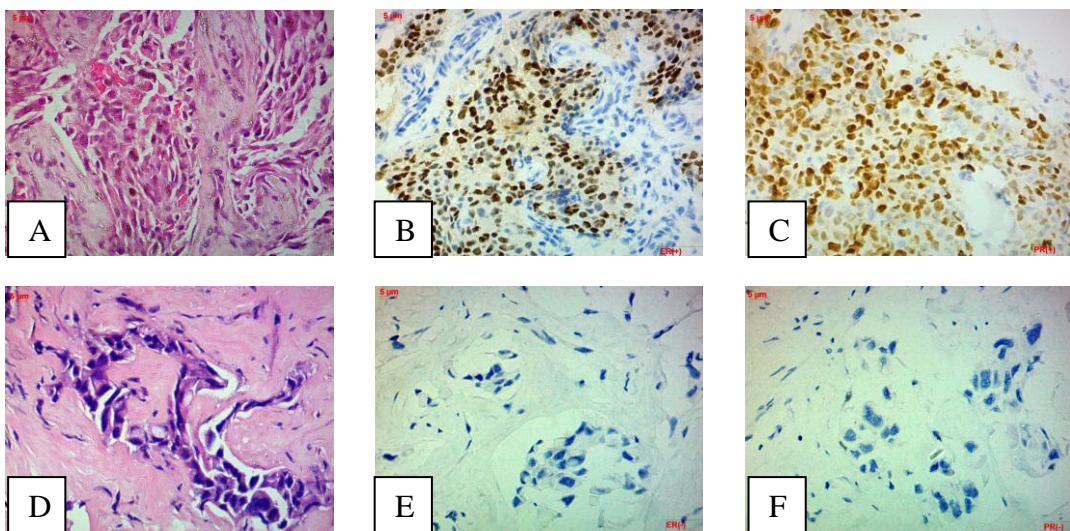
Bảng 3. 10. Sự thay đổi của ER trước và sau điều trị

| 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 $p < 0,001$.



Ảnh 3. 18. 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 (-)

Bảng 3. 11. 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 $p < 0,001$.

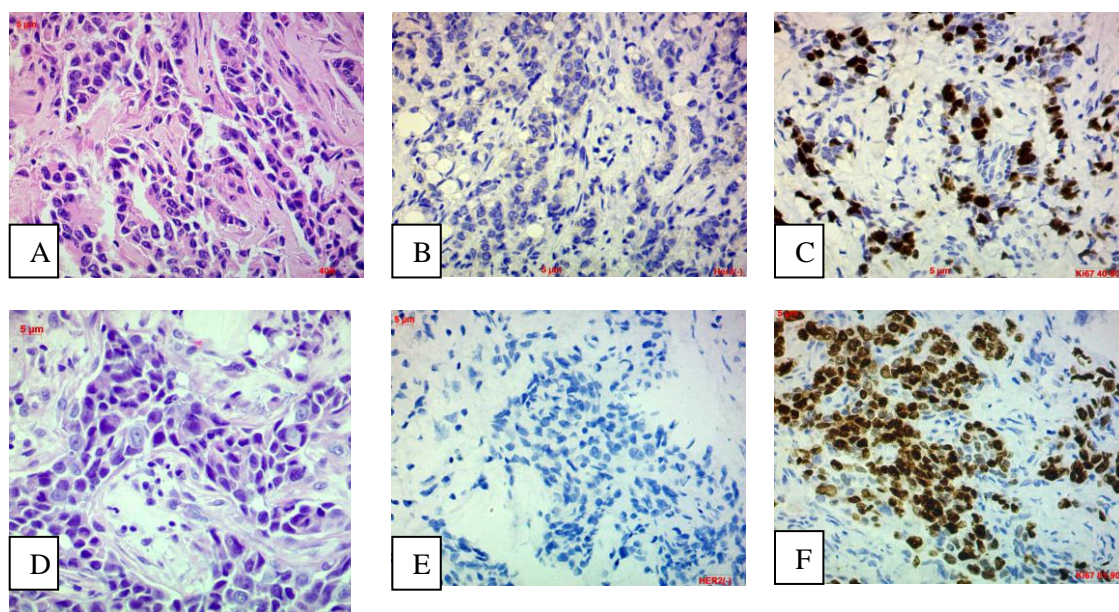
Bảng 3. 12. Sự thay đổi của Her2 trước và sau điều trị

| 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 $p < 0,001$.



Ảnh 3. 19. Sự thay đổi bậc độ 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%

Bảng 3. 13. 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 bậc độ Ki67. Còn lại có 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bậc độ 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 $23 \pm 25\%$.

Bảng 3. 14. Phân nhóm phân tử theo HMMD trước và sau điều trị HCTP

| Típ phân tử | Trước điều trị | | Sau điều trị | |
|----------------------------|----------------|------------|--------------|------------|
| | n/108 | % | n/78 | % |
| Lòng ống A | 9 | 8,3 | 18 | 23,1 |
| Lòng ống B <i>Her2</i> (-) | 23 | 21,3 | 9 | 11,6 |
| Lòng ống B <i>Her2</i> (+) | 23 | 21,3 | 21 | 26,9 |
| Típ <i>Her2</i> | 20 | 18,5 | 15 | 19,2 |
| Dạng đáy | 33 | 30,6 | 15 | 19,2 |
| Tổng | 108 | 100 | 78 | 100 |

Nhận xét: Bảng trên cho thấy tỷ lệ nhóm lòng ống A sau điều trị tăng (8,3% và 23,1%). Tỷ lệ nhóm lòng ống B *Her2* (-) giảm (21,3% và 11,6%). Tỷ lệ nhóm dạng đáy giảm đáng kể từ 30,6% xuống còn 19,2% sau điều trị HCTP.

3.3. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và một số đặc điểm lâm sàng trước điều trị

Bảng 3. 15. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và nhóm tuổi

| Nhóm tuổi | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | 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 MBH 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. 16. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và kích thước u trước điều trị

| Kích thước u | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | Tổng | |
|--------------|---------------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|------|
| | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| ≤5cm | 9 | 17 | 15 | 28,3 | 10 | 18,9 | 19 | 35,8 | 53 | 49,1 |
| >5cm | 13 | 23,6 | 20 | 36,4 | 11 | 20 | 11 | 20 | 55 | 50,9 |
| Tổng | 22 | 20 | 35 | 32,4 | 21 | 19,4 | 30 | 27,8 | 108 | |

$$\chi^2 = 3,6$$

$$p = 0,31$$

Nhận xét: Đáp ứng MBH hoàn toàn ở nhóm kích thước $u \leq 5\text{cm}$ có tỷ lệ cao hơn nhóm kích thước $u > 5\text{cm}$ (35,8% so với 20%). Trường hợp không đáp ứng với điều trị gặp tỷ lệ cao ở nhóm u có kích thước $> 5\text{cm}$. Tuy nhiên,

sự khác biệt về đáp ứng MBH giữa 2 nhóm kích thước u không có ý nghĩa thống kê $p=0,31$.

Bảng 3. 17. Liên quan giữa đáp ứng MBH và đặc điểm giai đoạn u trước điều trị (T)

| T trước điều trị | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | 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 MBH hoàn toàn tỷ lệ nghịch với T. Tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm T1, thấp nhất ở nhóm T4. Nhóm T4 cũng là nhóm có tỷ lệ không đáp ứng cao nhất là 33,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. 18. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và đáp ứng lâm sàng

| Đáp ứng lâm sàng | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | 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 | |

$$\chi^2 = 24,6 \quad p = 0,0004$$

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

Nhận xét: Bảng trên cho thấy, trong tổng số 20 trường hợp ĐUHT trên lâm sàng có 15 trường hợp không ĐUHT trên MBH chiếm tỷ lệ 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 mô bệnh học có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và đặc điểm mô bệnh học trước điều trị HCTP

Bảng 3. 19. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và tít mô bệnh học

| Tít MBH | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | 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 | |

$$\chi^2 = 6,4 \quad p = 0,7$$

Nhận xét: Tít MBH tiểu thùy xâm nhập và UTBM thể xâm nhập có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao gần như nhau (30% và 29%). Còn lại 3 trường hợp tít nhày và 1 trường hợp UTBM thể nhú và UTBM thể dị sản, không có trường hợp nào đáp ứng MBH hoàn toàn. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng MBH khác nhau giữa các tít không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,7$.

Bảng 3. 20. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và độ mô học

| Độ mô học | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | 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: Độ 2 có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất là 30,2%. Độ 3 không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Đáp ứng MBH khác nhau giữa các nhóm độ mô học không có ý nghĩa, $p = 0,5$

3.5. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và dấu ấn miễn dịch trước điều trị HCTP

Bảng 3. 21. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thụ thể nội tiết ER.

| ER | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | Tổng | |
|-------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|------|
| | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Âm tính | 11 | 20,8 | 18 | 33,9 | 10 | 18,9 | 14 | 26,4 | 53 | 49,1 |
| Dương tính | 11 | 20 | 17 | 30,9 | 11 | 20 | 16 | 29,1 | 55 | 50,9 |
| Tổng | 22 | 20,4 | 35 | 32,4 | 21 | 19,4 | 30 | 27,8 | 108 | |

$$\chi^2 = 0,17$$

$$p = 0,98$$

Nhận xét: Nhóm thụ thể ER âm tính có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn gần tương đương với nhóm thụ thể ER dương tính (26,4% và 29,1%). Mức độ đáp

ứng mô bệnh học ở 2 nhóm với điều trị HCTP gần như không có sự khác biệt với $p = 0,98$.

Bảng 3. 22. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thụ thể nội tiết PR.

| PR | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | Tổng | |
|-------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Âm tính | 14 | 19,4 | 24 | 33,3 | 13 | 18,1 | 21 | 29,2 | 72 | 66,7 |
| Dương tính | 8 | 22,2 | 11 | 30,6 | 8 | 22,2 | 9 | 25 | 36 | 33,3 |
| Tổng | 22 | 20,4 | 35 | 32,4 | 21 | 19,4 | 30 | 27,8 | 108 | |

$$\chi^2 = 0,51$$

$$p = 0,92$$

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn ở 2 nhóm PR âm tính và dương tính có sự khác biệt không nhiều (29,2% và 25%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,92$.

Bảng 3. 23. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và Her2.

| Her2 | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | Tổng | |
|-------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Âm tính | 15 | 23 | 25 | 38,5 | 12 | 18,5 | 13 | 20 | 65 | 60,2 |
| Dương tính | 7 | 16,3 | 10 | 23,3 | 9 | 20,9 | 17 | 39,5 | 43 | 39,8 |
| Tổng | 22 | 20,4 | 35 | 32,4 | 21 | 19,4 | 30 | 27,8 | 108 | |

$$\chi^2 = 6,07$$

$$p = 0,11$$

Nhận xét: Đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn sau điều trị có sự khác nhau giữa 2 nhóm *Her2* âm tính và dương tính (20% và 39,5%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,11$.

Bảng 3. 24. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và chỉ số nhân chia *Ki67*.

| Chỉ số <i>Ki67</i> | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | Tổng | |
|-----------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Thấp | 6 | 21,4 | 11 | 39,3 | 5 | 17,9 | 6 | 21,4 | 28 | 25,9 |
| Trung bình | 9 | 23,1 | 12 | 30,7 | 9 | 23,1 | 9 | 23,1 | 39 | 36,1 |
| Cao | 7 | 17,1 | 12 | 29,2 | 7 | 17,1 | 15 | 36,6 | 41 | 38 |
| Tổng | 22 | 20,4 | 35 | 32,4 | 21 | 19,4 | 30 | 27,8 | 108 | |

$$\chi^2 = 3,2$$

$$p = 0,78$$

Nhận xét: Đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm có chỉ số *Ki67* cao (36,6%), thấp nhất ở nhóm có chỉ số *Ki67* thấp $\leq 14\%$ (21,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,78$.

Bảng 3. 25. Liên quan đáp ứng mô bệnh học và tít phân tử trước điều trị

| Tít phân tử | Đáp ứng mô bệnh học | | | | | | | | Tổng | |
|-----------------------------|---------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------|-------------|
| | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Lòng ống A | 3 | 33,3 | 4 | 44,4 | 1 | 11,1 | 1 | 11,1 | 9 | 8,3 |
| Lòng ống B Her2- | 4 | 17,4 | 8 | 34,8 | 6 | 26,1 | 5 | 21,7 | 23 | 21,3 |
| Lòng ống B Her2+ | 5 | 21,7 | 5 | 21,7 | 4 | 17,4 | 9 | 39,2 | 23 | 21,3 |
| Tít Her2 | 2 | 10 | 5 | 25 | 5 | 25 | 8 | 40 | 20 | 18,5 |
| Dạng đày | 8 | 24,2 | 13 | 39,4 | 5 | 15,2 | 7 | 21,2 | 33 | 30,6 |
| Tổng | 22 | 20,4 | 35 | 32,4 | 21 | 19,4 | 30 | 27,8 | 108 | |

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

$$p = 0,68$$

Nhận xét: Khảo sát mức độ đáp ứng MBH theo phân loại phân tử cho thấy tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn khác nhau giữa các nhóm phân tử. Trong đó, tỷ lệ đáp ứng MBH cao nhất ở tít *Her2* với tỷ lệ 40%, thấp nhất ở nhóm lòng ống A với tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn là 11,1%. Mức độ đáp ứng MBH khác nhau giữa các phân nhóm phân tử, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,68$.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

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. 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. Những trường hợp có tuổi tại thời điểm chẩn đoán dưới 35 được coi là UTV ở người trẻ.

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 tiên phẫu tập trung cao ở nhóm tuổi 50-59 với tỷ lệ 38,9% (**Biểu đồ 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% [83].

Còn theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ và CS trên một số lượng gần 500 bệnh nhân có tuổi trung bình cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi $52,2 \pm 11,0$. Trong đó, thấp nhất là 14 tuổi, cao nhất là 87 tuổi [84]. Có sự chênh lệch này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ.

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 [17]. Trong nghiên cứu của Sethi D và CS tuổi trung bình bệnh nhân là 46 [42].

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) [68].

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 [81], 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% (***Biểu đồ 3. 2***).

Trong nghiên cứu của Miglietta và CS, trước mãn kinh 38%, sau mãn kinh 62% [85]. 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 [85].

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% [84]. Kết quả của chúng tôi có sự chênh lệch không nhiều (***Biểu đồ 3. 2***).

So với một nghiên cứu khác trong nước của tác giả Lê Thanh Đức và CS, tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm trước mãn kinh cao 73,7%, phù hợp với tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (44,4 tuổi và 49 tuổi).

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 tiên 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 kích thước u trước và sau điều trị

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. Đối với điều trị HCTP, kích thước u giảm sau điều trị có ý nghĩa đối với đánh giá đáp ứng điều trị. Dưới tác dụng của hóa chất điều trị, một số trường hợp kích thước khối u giảm hoặc đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng, có thể chuyển từ giai đoạn không mổ được thành mổ được, thậm chí có thể phẫu thuật bảo tồn. Trường hợp sau 3 phác đồ điều trị HCTP đánh giá lại nếu không đáp ứng phải đổi phác đồ điều trị.

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%; sau điều trị là 93,8% và 6,2% (**Bảng 3. 1**). Kết quả trên cho thấy số lượng bệnh nhân có kích thước u $>5\text{cm}$ đặc biệt giảm sau điều trị (từ 48,1% xuống còn 6,2%). Sau điều trị HCTP, số bệnh nhân có kích thước u $< 5\text{cm}$ tăng đáng kể. Kích thước u trung bình giảm đáng kể từ $6,2\text{ cm} \pm 3,2\text{ cm}$ xuống còn $2,2\text{cm} \pm 1,8\text{cm}$ sau điều trị HCTP. Tỷ lệ kích thước giảm sau điều trị là 64,5% (**Bảng 3. 1**).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS cũng cho thấy sau 6 đợt điều trị hóa chất phác đồ AP, kích thước u trung bình giảm đáng kể từ $7\text{ cm} \pm 3,1\text{cm}$ xuống còn $1,8\text{ cm} \pm 1,8\text{cm}$ với $p < 0,001$ [79]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu này.

Nghiên cứu của Sethi D và CS, kích thước trung bình đo được trước điều trị hóa chất là $22,16\text{cm}^2$ và sau điều trị là $11,75\text{cm}^2$ [42]. Như vậy, kích

thước u trung bình giảm 47%, giảm ít hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (65%). Sự khác biệt này có thể do nhóm bệnh nhân nghiên cứu của Sethi đều ở giai đoạn III không mổ được và được sử dụng phác đồ khác nghiên cứu của chúng tôi.

Một nghiên cứu khác của tác giả von Minckwitz và CS cũng cho thấy kích thước khối u vú giảm đáng kể sau điều trị HCTP với Doxorubicin và Docetaxel. Kích thước trung bình giảm có ý nghĩa từ 4cm xuống còn 2cm [86]. Một nghiên cứu khác về hiệu quả điều trị hóa chất tiền phẫu đối với ung thư vú cũng cho kết quả trung bình kích thước u trước điều trị là 41,6mm giảm xuống còn 25,3mm sau điều trị [87].

Kích thước u giảm sau điều trị HCTP cho thấy hiệu quả điều trị rõ rệt. Kích thước u giảm đồng nghĩa với giảm giai đoạn trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước khối u giảm sau điều trị cho thấy đáp ứng của khối u với điều trị rõ rệt. Kích thước u góp phần giảm giai đoạn chúng tôi bàn luận trong phần sau. Nhờ điều trị HCTP, kích thước u giảm nên đã chuyển những trường hợp từ không mổ được thành mổ được, làm cho diện cắt an toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào phẫu thuật bảo tồn sau điều trị HCTP.

Về đặc điểm giai đoạn u (T)

Việc đánh giá giai đoạn u theo T dựa chủ yếu vào kích thước u và đặc điểm xâm lấn. ***Biểu đồ 3. 3*** trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự thay đổi rõ rệt T trước và sau điều trị. Sau điều trị HTCP có 18,5% trường hợp T0 (Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng) và không còn trường hợp nào ở T4. Trong khi trước điều trị số lượng bệnh nhân ở T4 chiếm tỷ lệ cao là 44,5%.

Trong một nghiên cứu của tác giả Avci và CS năm 2015 cũng cho thấy T thay đổi đáng kể trước và sau điều trị HCTP. Trước điều trị lần lượt T1, T2,

T3, T4 là 16%, 64%, 12% và 8%. Sau điều trị tương ứng là 62%, 28%, 10% và 0% [88]. Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy sau điều trị HCTP phần lớn bệnh nhân ở T2 và không còn trường hợp bệnh nhân nào ở T4.

Hay như nghiên cứu của Miglietta và CS cũng cho kết quả sau điều trị HCTP không còn gặp bệnh nhân ở T4 [85].

Sự thay đổi của khối u theo T trước và sau điều trị cũng cho thấy hiệu quả rõ rệt của việc điều trị HCTP trong việc làm giảm kích thước u, làm giảm giai đoạn, làm cho diện cắt được an toàn khi phẫu thuật.

Về đặc điểm hạch trên lâm sàng trước và sau điều trị

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%[89].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả ở ***Biểu đồ 3. 4*** cho thấy đặc điểm hạch trên lâm sàng trước và sau điều trị HCTP. 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%. Sau điều trị HCTP, chủ yếu tình trạng hạch là N0 chiếm tỷ lệ 59,3%, không còn trường hợp nào được đánh giá N3. Kết quả trên cho thấy hiệu quả điều trị HCTP trong việc làm giảm giai đoạn hạch, giảm di căn hạch vùng một cách rõ rệt.

Nghiên cứu của tác giả Avci 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%. Sau điều trị N0 tăng lên 77% [88]. Tương tự, một nghiên cứu mới đây của Diego và CS năm 2016 cho kết quả 55% giảm giai đoạn hạch từ N1 về N0 sau điều trị HCTP [90]. Một số kết quả nghiên cứu khác cho kết quả giảm giai đoạn hạch từ 30% - 40% sau điều trị HCTP [27],[91].

Các kết quả đánh giá tình trạng hạch trên lâm sàng trước và sau điều trị HCTP đều cho thấy vai trò của hóa chất điều trị trên hạch. Hóa chất điều trị giúp giảm giai đoạn hạch kéo theo giảm giai đoạn trên lâm sàng. 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 [90],[92].

Về giai đoạn lâm sàng trước và sau 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 [66],[77]. 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.

Dưới tác dụng của HCTP làm cho đặc điểm T cũng như tình trạng hạch giảm giai đoạn. Sự thay đổi T, N trước và sau điều trị HCTP kéo theo việc thay đổi giai đoạn trước và sau điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả Bảng 3. 2 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 [66],[77]. Sau điều trị HCTP, số bệnh nhân giảm về giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao 38,9%. Không còn trường hợp nào ở giai đoạn IIIB và IIIC. Trong số những trường hợp được điều trị HCTP không có trường hợp nào phẫu thuật bảo tồn. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Avcı và CS cũng cho kết quả các trường hợp UTV sau điều trị HCTP đều giảm giai đoạn [88]. Một nghiên cứu khác về ung thư vú có điều trị HCTP trong nhóm bệnh nhân trước mãn kinh, đặc điểm giai đoạn bệnh nhân nghiên cứu như sau: giai đoạn IIIA 25%, IIIB 57%, IIIC 18% [93].

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% [79].

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 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 [26]. 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 (Biểu đồ 3. 5).

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% [79].

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 [42].

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% [68].

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 [94].

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 [95]. 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.

4.2. Đặc điểm mô bệnh học trước và sau điều trị

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, tip 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. 3**). 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 [62],[79],[84].

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 [66] | 3 | 37 | 58 |
| Zhang và CS [96] | 5,6 | 75,1 | 19,3 |
| Pedrini và CS [97] | 11,1 | 44,4 | 44,4 |
| Tan và CS [98] | 8,2 | 24,4 | 67,4 |
| Chúng tôi (<i>Bảng 3. 4</i>) | 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% [84]. 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 phân loại đáp ứng mô bệnh học 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 mô bệnh học sau điều trị. Cho đến nay, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng mô bệnh học 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 MBH 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 MBH hoàn toàn. Theo phương pháp Sataloff, đáp ứng MBH hoàn toàn bao gồm cả trường hợp gần như hoàn toàn không còn tế bào ung thư xâm nhập trên mô vú [35]. Theo hệ thống phân loại của Hiệp Hội UTV Nhật Bản xác định đáp ứng MBH 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 [30]. Trong bất cứ cách xác định nào, đáp ứng MBH 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 MBH 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. 5**)

Cũng theo hệ thống phân loại của Hiệp Hội UTV Nhật Bản, nghiên cứu của Mukai và CS [28] 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 [28]. 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 MBH.

Tìm hiểu một số nghiên cứu khác trong và ngoài nước khi áp dụng các phân loại đáp ứng MBH 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 mô bệnh học hoàn toàn là 20%; 37,5% đáp ứng mô bệnh học một phần; 42,5% không thay đổi, không có trường hợp nào tiến triển [42].

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 MBH 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 [39].

Nghiên cứu của Lê Thanh Đức, phân loại đáp ứng mô bệnh học 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% [79]. 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 mô bệnh học UTBM tuyên vù được điều trị HCTP với thời gian sống không bệnh và sống toàn bộ. Như nghiên cứu của Shien và CS [99], so sánh 3 hệ thống phân loại đáp ứng MBH: 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 MBH nào có được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Corben và CS [100] cũng so sánh hệ thống đánh giá đáp ứng MBH 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 mô bệnh học khác nhau giữa các nghiên cứu. Việc đánh giá đáp ứng mô bệnh học với điều trị phụ thuộc vào tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng mô bệnh học 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 mô bệnh học 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. Đáp ứng MBH hoàn toàn bao giờ cũng tiên lượng tốt hơn đáp ứng MBH không hoàn toàn.

Về đặc điểm di căn hạch vùng trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP

Tình trạng hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với bệnh nhân được điều trị HCTP. Trên lâm sàng đã đánh giá tình trạng hạch trước và sau điều trị cho thấy dưới tác dụng của hóa chất điều trị đã làm giảm giai đoạn hạch. 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. Tuy nhiên, đánh giá tình trạng hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP mới có thể đánh giá chính xác đáp ứng với điều trị trên hạch. Việc đánh giá đáp ứng điều trị trên hạch phức tạp hơn đánh giá đáp ứng trên mô u nguyên phát. 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 [51]. 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.

Việc đánh giá di căn hạch khác nhau giữa các phân loại đáp ứng. Có hệ thống phân loại đáp ứng mô bệnh học bao gồm cả tình trạng mô u nguyên phát và tình trạng di căn hạch như hệ thống Chevallier và Sataloff, có hệ

thống phân loại đáp ứng lại tách riêng phân loại di căn hạch như hệ thống phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản, hệ thống NSABP – B18, hệ thống Miller Payne. Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng phân loại đáp ứng mô bệnh học trên khối u nguyên phát theo phân loại của Hiệp hội UTV Nhật Bản, đánh giá tình trạng di căn hạch theo hệ thống AJCC [7] về giải phẫu bệnh hạch vùng sau điều trị HCTP (ypN)

Kết quả **Bảng 3. 6** cho thấy sau điều trị HCTP, số các trường hợp không di căn hạch vùng (ypN0) chiếm tỷ lệ 52,8%. Số các trường hợp di căn trên 10 hạch (ypN3) chiếm tỷ lệ thấp 3,7%. Trong số những trường hợp di căn hạch này còn có 5 trường hợp được đánh giá đáp ứng MBH hoàn toàn trên khối u nguyên phát theo phân loại của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Zhang và CS: ypN0 chiếm tỷ lệ 59,1%, ypN1 23,9%, ypN2 11,6% và ypN3 5,3% [96].

Một nghiên cứu khác của Shien và CS có kết quả ypN0 là 47%, ypN1 là 28%, ypN2 là 15% và ypN3 là 10%. Tỷ lệ sống không bệnh 5 năm theo tình trạng di căn hạch ypN0, ypN1, ypN2 và ypN3 lần lượt là 86%, 64%, 44% và 25%. Sự liên quan giữa tình trạng di căn hạch và thời gian sống không bệnh 5 năm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ [99].

Nghiên cứu của Zhao và CS, đánh giá tình trạng di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP có kết quả: tỷ lệ pN0 là 32,95%, pN1 là 29,55%, pN2 là 22,73% và pN3 là 14,77%. Tỷ lệ di căn hạch sau điều trị có liên quan đến thời gian tái phát tại chỗ với $p = 0,03$ [101].

Trong thử nghiệm NSABP B-18, theo dõi 9 năm, những bệnh nhân có hạch âm tính hoặc vi di căn mà không được điều trị trước phẫu thuật có tỷ lệ sống giống nhau, trong khi những bệnh nhân có khối di căn lớn có tỷ lệ sống kém [46]. Tuy nhiên, tỷ lệ sống còn của những bệnh nhân có di căn nhỏ

(<1.0mm) và vi di căn (<2.0mm) ở hạch cũng giống như ở những bệnh nhân có di căn lớn và có tiên lượng xấu hơn những bệnh nhân có hạch âm tính [46].

Một nghiên cứu khác của tác giả Cox và CS năm 2013 cho kết quả di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật những trường hợp UTV giai đoạn 3 sau điều trị HCTP khá cao là 68% [92]. Hay như nghiên cứu của Erbes và CS năm 2014 đã so sánh tình trạng di căn hạch ở 2 nhóm được điều trị HCTP và không điều trị HCTP. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm không điều trị HCTP có tỷ lệ di căn hạch cao gấp 4 lần so với nhóm được điều trị HCTP [102]. Trong nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ đánh giá được tỷ lệ di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật những bệnh nhân được điều trị HCTP, chưa có điều kiện so sánh với nhóm phẫu thuật ngay mà không điều trị HCTP.

Các kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy tỷ lệ di căn hạch sau điều trị HCTP khác nhau giữa các nghiên cứu. Nhưng các nghiên cứu đều chỉ ra tình trạng di căn hạch sau điều trị HCTP trên bệnh phẩm phẫu thuật có giá trị tiên lượng, liên quan đến thời gian sống không bệnh và sống toàn bộ của bệnh nhân. Những bệnh nhân còn tế bào ung thư di căn ở hạch nhưng có bằng chứng tác động của điều trị có thời gian sống không bệnh tốt hơn và tỷ lệ tái phát thấp hơn những bệnh nhân có di căn hạch nhưng không có biểu hiện tác động của hóa chất điều trị. Bởi vậy, việc đánh giá hạch trên bệnh phẩm mổ sau điều trị cần chú ý đến những biến đổi do điều trị. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ dừng ở mức độ đánh giá tỷ lệ di căn hạch trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP do không đủ thời gian nghiên cứu để có thể theo dõi đánh giá thời gian sống không bệnh và sống toàn bộ. Hơn nữa, việc đánh giá đáp ứng trên hạch một phần hay đáp ứng hoàn toàn khó thực hiện do sau điều trị hóa chất, khó nhận ra các hạch nách bởi có hiện tượng xơ cứng và teo. Đáp ứng MBH hoàn toàn với tế bào u di căn hạch trước khi điều

trị trong một số trường hợp không thể xác định được bởi nhiều khi các tế bào u di căn bị tiêu diệt mà không để lại sẹo xơ hoặc sẹo xơ rất nhỏ.

Về những biến đổi của mô đệm u sau điều trị HCTP

Dưới tác động của hóa chất điều trị có thể thấy vùng đáp ứng MBH hoàn toàn được xác định bằng mô xơ và tăng sinh mạch, hoại tử. Nghiên cứu của Kennedy và CS từ 1990 đã cho thấy trường hợp đáp ứng một phần, các tế bào u sắp xếp riêng lẻ hoặc thành đám nhỏ xen kẽ trong mô đệm xơ dày trên nền mô u. Những biến đổi mô học xảy ra thường xuyên hơn ở vùng không có u sau điều trị hóa chất bao gồm teo tiểu thùy, các tế bào tiểu thùy không điển hình, mô đệm thoái hóa xơ. Những thay đổi khác bao gồm canxi hóa tiểu thùy, ống không điển hình, bào tương có hốc, đại thực bào (tế bào bọt), thoái hóa, hoại tử mô đệm, canxi hóa, phù và xơ hóa tiểu thùy [47]. Việc nhận ra những thay đổi này quan trọng để khẳng định những biến đổi do hóa chất không nhầm lẫn với cấu trúc bình thường và ngược lại. Một số trường hợp, việc phân biệt giữa những biến đổi nặng của các tế bào biểu mô lành tính do điều trị với các tế bào ung thư còn lại khó khăn [47].

Trong mô đệm u, có thể thấy thành mạch kính hóa, mô đệm thoái hóa nhầy. Mô đệm collagen hóa liên quan có ý nghĩa với đáp ứng MBH hoàn toàn và độ thoái triển u với $p < 0,05$ [42].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3. 7**) cũng cho kết quả tương tự về một số biến đổi mô đệm thường gặp sau điều trị hóa chất bao gồm: hiện tượng hoại tử (38,9%), kính hóa mô đệm (64,8%), nhầy hóa (17,6%). Bên cạnh đó, xuất hiện các tinh thể canxi (15,7%), cholesterol (3,7%) và các đại thực bào 14,8%, tế bào khổng lồ dị vật 12%. Đây là những biến đổi thường gặp trong mô đệm u sau điều trị do tác động của hóa chất.

Đặc điểm xâm nhập tế bào viêm trên mô đệm u sau điều trị HCTP

Phần lớn các nghiên cứu về các tế bào viêm trên mô đệm u sau điều trị HCTP đều cho thấy phổ biến nhất là lympho hoặc bao gồm các tế bào viêm hỗn hợp: tương bào, mô bào, tế bào khổng lồ [42],[50],[58]. Nghiên cứu của Sethi và CS (2013) còn cho kết quả sự xuất hiện tế bào khổng lồ phản ứng liên quan có ý nghĩa với tất cả các dạng đáp ứng khối u với $p < 0,05$ [42].

Việc đánh giá xuất hiện các tế bào viêm trong mô đệm cũng có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Các nghiên cứu đánh giá mức độ xâm nhập lympho bào trong mô đệm u còn đa dạng, chưa thống nhất và tiêu chuẩn hóa. Như nghiên cứu của Ohtani và CS, khi đánh giá mức độ xâm nhập lympho bào trong mô đệm u chọn điểm giới hạn là 30% và 50% [103].

Nghiên cứu của Denkert và CS đánh giá sự xuất hiện của các tế bào viêm (lympho bào) gồm 2 dạng: lympho bào trong mô đệm u (stromal lymphocytes) và lympho bào giữa các tế bào u (intratumoral lymphocytes). Sự xuất hiện lympho bào được chia làm 3 mức độ: $\leq 10\%$, $10\% - 60\%$, $\geq 60\%$ [49]. Nghiên cứu của Sethi và CS phân loại lympho sau điều trị hóa chất làm 3 độ:

- **Độ 1:** Các tế bào lympho nằm rải rác giữa các tế bào u.
- **Độ 2:** Thấy các ổ nhỏ tế bào lympho.
- **Độ 3:** Các tế bào lympho dày đặc xâm lấn các tế bào u hay tạo thành đám lớn. Trong nghiên cứu này, chủ yếu gặp lympho bào độ 2 [42].

Nghiên cứu của Wang và CS 2013 chia các trường hợp còn tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật thành 3 loại:

- **Loại 1:** Tổn thương đơn độc trên nền mô u xơ hóa cùng với sự xâm nhập nhiều tế bào lympho xung quanh các đám tế bào ung thư.
- **Loại 2:** Liên quan đến những biến đổi xơ hóa trên nền mô u, chia cắt các đám tế bào ung thư thành những đám to nhỏ khác nhau.

- **Loại 3:** Thấy các tế bào ung thư là tổn thương chính và có ít nhất 1 hoặc 2 tổn thương vệ tinh nhỏ trong khoảng bán kính 1cm từ vùng trung tâm có thể thấy được trên nền mô u xơ hóa [50].

Kết quả của nghiên cứu này trên 90 bệnh nhân cho thấy loại 1 chiếm 61%, loại 2 chiếm 33% và loại 3 chiếm 6% [50].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá sự xâm nhập của tế bào viêm, chủ yếu là lympho bào, chia làm 3 mức độ: chủ yếu gặp độ 1 tỷ lệ 63,9%, độ 2 chiếm tỷ lệ 28,7%, độ 3 chiếm tỷ lệ 7,4% (**Bảng 3. 8**).

Có nhiều nghiên cứu đã cho thấy vai trò của lympho bào trong mô đệm các loại ung thư nói chung và UTV nói riêng. Các nghiên cứu đã gợi ý rằng sự xuất hiện của các tế bào lympho trong mô đệm có liên quan đến miễn dịch chống lại tế bào ung thư [104],[105]. Đối với UTV, đã có nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy sự xâm nhập của tế bào lympho có liên quan đến đáp ứng MBH hoàn toàn đối với những trường hợp được điều trị HCTP [49],[106]. Ngay cả với những trường hợp UTV bộ ba âm tính cũng có tỷ lệ sống liên quan với sự xâm nhập tế bào lympho [107].

Sự xâm nhập các tế bào lympho trong mô đệm và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đang được các nghiên cứu quan tâm. Hiện nay, người ta nhận thấy trên bề mặt các tế bào u có các thụ thể PD-L1 sẽ kết hợp với PD-1 của tế bào lympho T làm bất hoạt tế bào T. Hiện nay, đã có kháng thể đơn dòng ngăn chặn sự kết hợp PD-L1 của tế bào u và PD-1 của tế bào lympho T [108]. Đây là cơ chế tác dụng của thuốc miễn dịch trong điều trị ung thư theo xu hướng mới hiện nay. Trong nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ đánh giá mức độ tế bào lympho trong mô đệm trên bệnh phẩm phẫu thuật. Do thời gian nghiên cứu hạn hẹp nên chưa có điều kiện tìm mối liên quan giữa mức độ

xâm nhập tế bào lympho với thời gian sống của bệnh nhân để đánh giá yếu tố tiên lượng.

4.3. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị HCTP

Về thụ thể nội tiết trước và sau điều trị

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 [109], 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 hormon 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* [109].

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 hocmon 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 [64].

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 [98].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với nghiên cứu của Taucher [109] và một số nghiên cứu khác [63],[110]. 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 mổ 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 [63].

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 mổ. Có 8/43 bệnh nhân (19%) được điều trị HCTP đáp ứng MBH 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 [110].

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 $p < 0,05$ [68].

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 [63],[109],[110] 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. 10**). Tỷ lệ bộc lộ *PR* trước và sau điều trị là 33,3% và 34,6% (**Bảng 3. 9**). 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 tiền phẫu (**Bảng 3. 11**). 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 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

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 [111]. 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 [109],[111].

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 [112]. 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 [110].

Nghiên cứu của Van De Ven và CS [64] 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 [65]. 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 $p = 0,13$ [94]. 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 $p=0,027$ [113]. Nghiên cứu của Kinsella và CS cũng cho kết quả tương tự đối với tình trạng *Her2* [66].

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 mô bệnh học [68].

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% (**Bảng 3. 9**). 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. 12**). 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 mô bệnh học 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 [114]. 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* [113]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu phân 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 hocmon 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 phân 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 [72].

Trong một nghiên cứu hồi cứu *Ki67* trước và sau điều trị HCTP cho thấy *Ki67* 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 *Ki67*, *ER*, *PR*, *Her2* trên bệnh nhân UTV [73]. Hơn thế nữa, giá trị tiên lượng của *Ki67* tăng được đánh giá sau đáp ứng MBH 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 *Ki67* sau điều trị. Mặc dù chỉ số *Ki67* giảm đáng kể sau điều trị hóa chất thì mức độ tuyệt đối của *Ki67* vẫn là yếu tố đáp ứng điều trị, chỉ số tăng sinh *Ki67* cao sau điều trị hóa chất có liên quan với tỷ lệ tái phát cao [74].

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 MBH sau điều trị HCTP [75].

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% [68]. 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 [76].

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* [68].

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% (**Bảng 3. 9**). 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 [76].

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.

Về phân nhóm phân tử theo HMMD trước, sau điều trị HCTP

Mặc dù còn thiếu sự phù hợp giữa phân loại phân tử và HMMD thay thế, các thành viên hội nghị đồng thuận St Gallen Consensus vẫn chấp nhận việc sử dụng HMMD để xác định các tíu ung thư vú và đưa ra thông báo lựa chọn phác đồ điều trị [14].

Nghiên cứu của Yoshioka và CS: tíu lòng ống A chiếm tỷ lệ 13%, lòng ống B chiếm tỷ lệ 34%, tíu *ER* (+), *Her2* (+) chiếm tỷ lệ 17%, Tíu *ER* (-), *Her2* (+) chiếm tỷ lệ 19%, tíu *ER* (-), *Her2* (-) chiếm tỷ lệ 17% [17].

Nghiên cứu của Pilar Eroles và CS phân loại phân tử UTV làm 6 loại: Tíu Lòng ống A (50 – 60%), lòng ống B (10 – 20%), tíu *Her2* (+) (15 – 20%), tíu dạng đáy (10 – 20%), tíu dạng vú bình thường (5 – 10%) và tíu Claudin-low [18].

Nghiên cứu của Kawajiri và CS dựa vào HMMD chia làm 3 tíu phân tử: Tíu lòng ống chiếm tỷ lệ 53,3%, tíu dạng đáy 30%, tíu *Her2* 16,7%. [94].

Nghiên cứu trong nước của tác giả Âu Nguyệt Diệu và CS đã phân nhóm 246 trường hợp UTV dựa vào sự bộc lộ của thụ thể nội tiết (TTNT) *ER*, *PR* và tình trạng *Her2* bằng phương pháp nhuộm HMMD. Kết quả tỷ lệ các phân nhóm trong nghiên cứu:

ER/PR+, *Her2* -: 27,6%

ER/PR+, *Her2* +: 31%

ER-, *PR-*, *Her2* +: 27,6%

ER-, *PR-*, *Her2* -: 13,8%

Các phân nhóm này có sự khác biệt về những đặc điểm GPB có ý nghĩa tiên lượng [19].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả trước điều trị HCTP, tỷ lệ tít lòng ống A 8,3%, lòng ống B/*Her2*(-) 21,3%, tít Lòng ống B/*Her2*(+) 21,3%, tít *Her2* 18,5%, tít dạng đáy 30,6%. Cùng với sự thay đổi TTNT, tình trạng *Her2* và chỉ số *Ki67* dẫn đến những thay đổi tỷ lệ nhóm phân tử sau điều trị HCTP (**Bảng 3. 14**). Sau điều trị, phân loại phân tử trên 78 trường hợp đáp ứng không hoàn toàn trên bệnh phẩm phẫu thuật cho kết quả: Tít lòng ống A: 23,1%; Tít lòng ống B, *Her2* (-): 11,6%; Tít lòng ống B, *Her2* (+): 26,9%; Tít *Her2*: 19,2%; Tít dạng đáy: 19,2%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và kết quả của một số nghiên cứu trên cho thấy tỷ lệ phân nhóm phân tử dựa vào HMMD khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do quần thể bệnh nhân nghiên cứu khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tít dạng đáy cao hơn so với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước có thể một phần do quần thể nghiên cứu, một phần do cỡ mẫu còn hạn chế.

4.4. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và các dấu ấn miễn dịch trước điều trị hóa chất.

Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học 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 mô bệnh học 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 $p = 0,87$ [94]. Nghiên cứu của Kołacińska và CS so sánh đáp ứng mô bệnh học 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) [115].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học 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 3.15**

Bảng 3. 15). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS năm 2014 [79].

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

Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và kích thước u trước điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sự thay đổi kích thước u trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ($p = 0,004$) (**Bảng 3. 1**). Trung bình kích thước u trước điều trị là 6,3cm, sau điều trị giảm còn 2,2cm. Kết quả này cho thấy hiệu quả của hóa chất điều trị làm cho kích thước u giảm một cách rõ rệt. Đánh giá mối liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với 2 nhóm kích thước u cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn ở nhóm kích thước $u \leq 5\text{cm}$ có tỷ lệ cao hơn nhóm kích thước $u > 5\text{cm}$ (35,8% so với 20%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,31$ (**Bảng 3. 16**). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một nghiên cứu trong nước của tác giả Lê Thanh Đức và CS, sự khác nhau về đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn ở 2 nhóm kích thước $u \leq 5\text{cm}$ và $> 5\text{cm}$ không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [79].

Tuy nhiên, khi đánh giá liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và đặc điểm kích thước u theo T, kết quả **Bảng 3. 17** cho thấy đáp ứng MBH khác nhau giữa các đặc điểm T trước khi điều trị. Trong đó, đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở T1 và giảm dần đến T4 có tỷ lệ đáp ứng MBH 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 tiền 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 MBH 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 mô bệnh học và đáp ứng lâm sàng.

Nghiên cứu của Lê Thanh Đức về liên quan giữa đáp ứng lâm sàng và đáp ứng mô bệnh học 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 mô bệnh học hoàn toàn trong số các trường hợp đáp ứng lâm sàng không hoàn toàn. Sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $p=0,005$ [79]. 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 mô bệnh học có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ (**Bảng 3. 18**).

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

| | Đáp ứng LS hoàn toàn | Đáp ứng MBH hoàn toàn |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| Swain và CS [40] | 49% | 62% |
| Moon và CS [41] | 26% | 8% |
| Chevallier vàCS[30] | 29% | 26% |
| Sethi D và CS [42] | 10% | 20% |
| Demaria và CS [43] | 24% | 4% |
| NC của chúng tôi Bảng 3. 18 | 18,5% | 27,8% |

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

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 mô bệnh học 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 mô bệnh học 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 mô bệnh học với loại mô bệnh học trước điều trị.

Nghiên cứu của Vasudevan và CS (2015) cho thấy tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm UTBM thể tiêu thụ xâm nhập. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [116]. Trong khi nghiên cứu của Nagao và CS (2012) lại cho kết quả đáp ứng MBH 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 $p = 0,032$ [117]. Cũng trong nghiên cứu này, không có trường hợp UTBM thể nhầy nào đáp ứng hoàn toàn [117].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở **Bảng 3. 19** cho thấy tít tiêu thụ xâm nhập và UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt có tỷ lệ đáp ứng MBH 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 MBH 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 [79]. Liên quan đáp ứng MBH 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 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 mô bệnh học 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 MBH hoàn toàn không phụ thuộc vào độ mô học ($p=0,24$) [116]. Tương tự

ngiên cứu của Nagao và CS, đáp ứng MBH không liên quan với độ mô học với $p = 0,069$ [117].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả (**Bảng 3. 20**) cho thấy độ mô học 2 có tỷ lệ đáp ứng MBH 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 MBH 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.

Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thụ thể nội tiết ER, PR

Khảo sát sự liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thụ thể nội tiết ER, nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3. 21**) cho thấy nhóm thụ thể ER âm tính có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn gần tương đương với nhóm thụ thể ER dương tính (26,4% và 29,1%). Mức độ đáp ứng mô bệnh học ở 2 nhóm với điều trị HCTP gần như không có sự khác biệt ($p=0,98$).

Kết quả **Bảng 3. 22** cho thấy tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn ở 2 nhóm PR âm tính và dương tính có sự khác biệt không nhiều (29,2% và 25%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,92$.

Nghiên cứu của Kawajiri và CS, ER dương tính 47,8%, âm tính 52,2%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo sự bộc lộ ER có ý nghĩa thống kê với $p = 0,028$. PR dương tính 42,2%, âm tính 57,8%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo sự bộc lộ PR có ý nghĩa thống kê với $p = 0,029$ [94].

Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS cũng cho kết quả đáp ứng MBH khác nhau giữa các nhóm TTNT âm tính hay dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [79].

Nghiên cứu của chúng tôi lại không cho kết quả có ý nghĩa thống kê về đáp ứng hoàn toàn theo sự bộc lộ của thụ thể nội tiết *ER*, *PR* như nghiên cứu của Kawajiri và CS, có thể do tỷ lệ bộc lộ *ER*, *PR* và tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học khác nhau trong một quần thể nghiên cứu khác hoặc do trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hóa chất tiên phẫu khác cũng như không có trường hợp nào điều trị nội tiết tiên phẫu.

Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và tình trạng Her2

Tình trạng *Her2* không chỉ là chất chỉ điểm có giá trị tiên lượng mà còn có giá trị dự đoán đáp ứng với hóa trị liệu, đặc biệt là điều trị đích *Her2* như Trastuzumab và là yếu tố nhạy cảm dự đoán đáp ứng với Anthracyclin.

Qua tham khảo một số nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy đáp ứng MBH hoàn toàn ở các nhóm *Her2* âm tính và dương tính là khác nhau.

Nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn trong nhóm *Her2* âm tính và dương tính là 22,9% và 14,6%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,32$)[79].

Nghiên cứu của Guarneri và CS cho kết quả tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao hơn ở nhóm *Her2* dương tính, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [118].

Một nghiên cứu khác của tác giả Kawajiri cho thấy nhóm *Her2* dương tính có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao hơn nhóm *Her2* âm tính (57% so với 38%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,13$ [94].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn sau điều trị có sự khác nhau giữa 2 nhóm *Her2* âm tính và dương tính (20% và 39,5%) (**Bảng 3. 23**). Trong đó, đáp ứng MBH hoàn toàn trong nhóm *Her2*

dương tính cao hơn trong nhóm *Her2* âm tính. Kết quả này cũng giống như một số nghiên cứu trên [94],[118]. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,11$. Kết quả này có thể do trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào *Her2* dương tính được điều trị đích *Her2* như một số nghiên cứu khác. Điều này ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn.

Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và chỉ số Ki67 trước điều trị.

Nghiên cứu của Nishimura và CS cho rằng, giá trị *Ki67* trước điều trị HCTP là yếu tố dự đoán mạnh đối với hiệu quả điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy đáp ứng MBH liên quan có ý nghĩa với giá trị *Ki67* khi phân tích đa biến. Sự bộc lộ *Ki67* cao có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn. Những bệnh nhân có tăng sinh tế bào cao ($Ki67>25\%$) được khuyến khích điều trị HCTP. Sau điều trị HCTP, giá trị *Ki-67* thấp có khả năng đáp ứng đối với đáp ứng MBH hoàn toàn kém nhưng lại có tiên lượng tốt hơn [58].

Nghiên cứu của Viale và CS 2008 cho kết quả tỷ lệ *Ki-67* cao không phải là yếu tố làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị hóa chất [59].

Trong nghiên cứu của Von Minckwitz và CS, những bệnh nhân có ít tế bào dương tính với *Ki-67* cho đáp ứng tốt hơn khi điều trị tamoxifen, không giống như những bệnh nhân có tỷ lệ dương tính với *Ki-67* cao không thể hiện đáp ứng với điều trị Tamoxifen [60]. Kết quả nghiên cứu này cũng giống như kết quả nghiên cứu của Penault-Llorca và CS, sự bộc lộ *Ki-67* là yếu tố dự đoán tốt nhất để điều trị hỗ trợ đối với bệnh nhân UTV [61].

Đánh giá chỉ số *Ki-67* có ý nghĩa đối với những bệnh nhân được chọn điều trị hóa chất tiền phẫu vì có giá trị tiên lượng, thể hiện sự đáp ứng với điều trị hóa chất. Trong một số nghiên cứu trước đây đã cho thấy những trường hợp đáp ứng tốt với điều trị hóa chất tiền phẫu có tỷ lệ bộc lộ *Ki67* ở mức cao [119],[120]. Tương tự, nghiên cứu của Nishimura và CS cho rằng, giá trị *Ki67*

trước điều trị HCTP là yếu tố dự đoán mạnh đối với hiệu quả điều trị. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy đáp ứng mô bệnh học liên quan có ý nghĩa với giá trị *Ki67* khi phân tích đa biến. Sự bộc lộ *Ki67* cao có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng, mô bệnh học hoàn toàn. Những bệnh nhân có tăng sinh tế bào cao ($Ki67 > 25\%$) được khuyến khích điều trị hóa chất tiền phẫu [58]. Tương tự các nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn có sự khác nhau giữa các nhóm tỷ lệ *Ki67*. Trong đó, đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm có chỉ số *Ki67* cao (36,6%), thấp nhất ở nhóm có chỉ số *Ki67* thấp $\leq 14\%$ (21,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,78$ (**Bảng 3. 24**).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên đều cho thấy tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm có tỷ lệ *Ki67* cao. Điều này cho thấy chỉ số *Ki67* cao có ý nghĩa đối với những bệnh nhân được điều trị HCTP.

Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và tít phân tử

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3. 25**) cho thấy, tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn ở tít lòng ống A thấp nhất là 11,1%. Đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở tít *Her2* chiếm tỷ lệ 40%. Kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn theo tít phân tử của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Niikura [121], Yoshioka [17], Kawajiri [94] và Ooe [122] đều cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn cao ở tít *Her2* (+), hiệu quả điều trị thấp nhất ở tít lòng ống A. Nghiên cứu của Yoshioka và CS: Tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn ở các phân nhóm này khác nhau. Nhóm lòng ống A không có trường hợp nào đáp ứng MBH hoàn toàn, còn nhóm *ER- Her2+* có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất là 33% [17]. Tương tự, nghiên cứu của Ooe và CS cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn lần lượt ở các tít phân tử lòng ống A, Lòng ống B *Her2*

(-), Lòng ống B *Her2*(+), típ *Her2* và típ dạng đáy là 10%, 19%, 42%, 59% và 38%. Như vậy, kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy típ *Her2* có hiệu quả điều trị cao, trong khi típ Lòng ống A cho hiệu quả điều trị kém [122].

Nghiên cứu của Kawajiri và CS dựa vào HMMD chia làm 3 típ phân tử: Típ lòng ống chiếm tỷ lệ 53,3%, típ dạng đáy 30%, típ *Her2* 16,7%. Đáp ứng hoàn toàn ở típ Luminal là 31%, típ *Her2* là 67%, típ dạng đáy là 48%. Liên quan giữa đáp ứng MBH hoàn toàn với típ phân tử có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$ [94].

Nghiên cứu của Zhao và CS (2015) về tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn theo hệ thống Miller Payne giữa các típ phân tử. Kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn là 0% đối với típ lòng ống A, 20% típ lòng ống B/*Her2* âm, 14,3% típ lòng ống B/*Her2* dương, 20% típ *Her2* và 25% típ dạng đáy. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Khi đánh giá đáp ứng MBH hoàn toàn trên cả u nguyên phát và hạch cũng liên quan có ý nghĩa với các típ phân tử ($p=0,03$) [101].

Niikura và CS nghiên cứu trên 300.000 trường hợp bệnh nhân UTV ở Nhật. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 5,7% đối với UTV típ lòng ống, 24,6% đối với típ *Her2* và 18,9% đối với típ dạng đáy. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm *Her2* dương tính cao hơn nhóm có bộ ba âm tính và nhóm lòng ống. Trong đó, trường hợp *Her2* dương tính và *ER* âm tính có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao hơn nhóm *Her2* dương tính và *ER* dương tính ($p<0,0001$). Nhóm được điều trị đích *Her2* với Trastuzumab có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao hơn nhóm không được điều trị đích ($p<0,0001$) [121].

Nghiên cứu của Andrade và CS về liên quan giữa đáp ứng MBH hoàn toàn với típ phân tử trước điều trị HCTP cho kết quả tỷ lệ đáp ứng MBH cao ở nhóm bộ ba âm tính và nhóm thụ thể nội tiết âm tính (31,5% và 31,7%)

[123]. Tương tự, một nghiên cứu trong nước của tác giả Lê Thanh Đức và CS lại cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở tít dạng đáy [79].

Qua một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng như kết quả nghiên cứu của chúng tôi đều cho thấy đáp ứng MBH hoàn toàn khác nhau giữa các tít phân tử. Phần lớn các nghiên cứu cho kết quả tít *Her2* có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất, tít lòng ống A có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn thấp nhất. Tít lòng ống A có tỷ lệ đáp ứng MBH thấp nhất bởi với đặc điểm HMMD: *ER* (+) và/hoặc *PR* (+), *Her2* (-), $Ki67 \leq 14\%$ là đặc điểm của khối u có độ biệt hóa cao nhất, gần giống với tế bào biểu mô tuyến vú bình thường. Chính vì vậy, các khối u ở tít lòng ống A đáp ứng kém với điều trị hóa chất là phù hợp. Ngược lại, tít *Her2* với đặc điểm HMMD: *Her2* (+), *ER* (-) và *PR* (-) đáp ứng tốt với điều trị hóa chất. Do vậy, những trường hợp có đặc điểm HMMD phù hợp với tít *Her2* được khuyến khích điều trị HCTP. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt về đáp ứng MBH hoàn toàn ở các phân nhóm phân tử không có ý nghĩa thống kê với $p=0,86$. Điều này có thể do các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu chưa được điều trị nội tiết đối với những trường hợp TTNT dương tính và những bệnh nhân có tình trạng *Her2* dương tính cũng chưa được điều trị đích *Her2* tiên phẫu.

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. Một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học, dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu

Tuổi trung bình mắc bệnh: 49 ± 11 . Tỷ lệ gặp cao nhất ở nhóm tuổi 50-59 (38,9%). Trước mãn kinh 49,1%, sau mãn kinh 50,9%.

Sau điều trị HCTP, kích thước u trung bình giảm đáng kể từ $6,3 \pm 3,4$ cm xuống còn $2,2\text{cm} \pm 1,9\text{cm}$, $p = 0,004$. Trước điều trị giai đoạn u chủ yếu ở T3, T4 (29,6% và 44,5%), sau điều trị chủ yếu T1, T2 (37% và 38%), không còn trường hợp nào ở T4.

Tình trạng hạch trước điều trị chủ yếu N2 (50%), sau điều trị chủ yếu về N0 (59,3%), không còn trường hợp nào N3.

Trước điều trị chủ yếu bệnh nhân có giai đoạn lâm sàng chủ yếu ở IIIA, IIIB (39,8% và 38,9%), sau điều trị phần lớn giảm về giai đoạn I và II (38,9% và 34,3%), không còn trường hợp nào ở giai đoạn IIIB và IIIC.

Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng hoàn toàn theo RECIST là 18,5%.

Tỷ lệ ung thư biểu mô thể xâm nhập không phải dạng đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất là 86,1% (93/108 bệnh nhân), phần lớn có độ mô học 2.

Đáp ứng mô bệnh học 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%.

Đặc điểm giải phẫu bệnh di căn hạch sau điều trị cho kết quả: pN0, pN1, pN2, pN3 lần lượt tương ứng là 52,8%; 29,6%; 13,9% và 3,7%.

Một số thay đổi của mô đệm u sau điều trị HCTP bao gồm: hoại tử, mô đệm kính hóa, nhầy hóa, xuất hiện tinh thể canxi, cholesterol, đại thực bào, tế bào khổng lồ dị vật.

Mô đệm xâm nhập lympho bào: Độ 1 chiếm tỷ lệ 62,8%, độ 2 chiếm tỷ lệ 29,5%, độ 3 chiếm tỷ lệ 7,7%.

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. ($p = 0,07$).

Phân loại phân tử theo HMMD cho kết quả tỷ lệ nhóm lòng ống A sau điều trị tăng (8,3% và 23,1%). Tỷ lệ nhóm lòng ống B *Her2* (-) giảm (21,3% và 11,6%). Tỷ lệ nhóm dạng đáy giảm đáng kể từ 30,6% xuống còn 19,2% sau điều trị HCTP.

5.2. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và các dấu ấn miễn dịch trước điều trị.

Đáp ứng mô bệnh học 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 mô bệnh học hoàn toàn và ngược lại.

Ngoài ra, đáp ứng mô bệnh học 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*, tít phân tử trước điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết kim.

KIẾN NGHỊ

1. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật ung thư vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu theo phân loại của Hiệp hội UTV Nhật Bản nên áp dụng thường quy để giúp các nhà lâm sàng có chiến lược điều trị tiếp cho bệnh nhân.

2. Cần đánh giá lại đặc điểm bộc lộ dấu ấn 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 65 (2): p. 87-108.
2. Marchio C. and Sapino A. (2011). The pathologic complete response open question in primary therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011 (43): p. 86-90.
3. Kurosumi M., Akashi-Tanaka S., Akiyama F., et al. (2008). Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007 version). *Breast Cancer.* 15 (1): p. 5-7.
4. Siegel R., Naishadham D. and Jemal A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 62 (1): p. 10-29.
5. Connolly R.M. and Stearns V. (2013). Current approaches for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Pharmacol.* 717 (1-3): p. 58-66.
6. Aapro M.S. (2001). Neoadjuvant therapy in breast cancer: can we define its role? *Oncologist.* 6 Suppl 3 36-9.
7. 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): p. 1471-4.
8. Scarff R.W. T.H. (1968). Histological typing of breast tumors, International histological classification of tumour. *Geneva: WHO.* No 2
9. WHO (1981). Histological typing of breast tumor, International histological classification of tumors. *2nd ed. Geneva: WHO.* 19 (2): p. 35-62.
10. Tavassoli P.D.F.A. (2003). World Health Organization: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *Oxford University Press.* 10
11. Lakhani S E.I., Schnitt S, et al (2012). WHO Classification of Tumour of the Breast, 4th ed. *Lyon, IARC Press.*
12. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 406 (6797): p. 747-52.
13. Carey L., Winer E., Viale G., et al. (2010). Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? *Nat Rev Clin Oncol.* 7 (12): p. 683-92.
14. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., 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): p. 1736-47.

15. Weigelt B., Baehner F.L. and Reis-Filho J.S. (2010). The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol.* 220 (2): p. 263-80.
16. Malhotra G.K., Zhao X., Band H., et al. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.* 10 (10): p. 955-60.
17. Yoshioka T., Hosoda M., Yamamoto M., et al. (2015). Prognostic significance of pathologic complete response and Ki67 expression after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer.* 22 (2): p. 185-91.
18. Eroles P., Bosch A., Perez-Fidalgo J.A., et al. (2012). Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 38 (6): p. 698-707.
19. Âu Nguyệt Diệu (2011). Phân nhóm carcinôm tuyến vú dựa trên tình trạng biểu hiện của thụ thể estrogen, progesteron và Her2 nhuộm bằng phương pháp hóa mô miễn dịch – khảo sát một số đặc điểm giải phẫu bệnh. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam.* (3): p. 449-456.
20. 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): p. 359-77.
21. 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): p. 403-10.
22. 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): p. 88-92.
23. Bane A.L., Tjan S., Parkes R.K., et al. (2005). Invasive lobular carcinoma: to grade or not to grade. *Mod Pathol.* 18 (5): p. 621-8.
24. Thomas J.S., Kerr G.R., Jack W.J., 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): p. 724-31.
25. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., et al. (1981). Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 47 (1): p. 207-14.
26. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., 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): p. 205-16.

27. Fisher B., Bryant J., Wolmark N., et al. (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 16 (8): p. 2672-85.

28. Mukai H., Arihiro K., Shimizu C., et al. (2015). Stratifying the outcome after neoadjuvant treatment using pathological response classification by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer.* 23(1) 73-77.

29. Wolmark N., Wang J., Mamounas E., 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): p. 96-102.

30. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P., 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): p. 223-8.

31. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I., 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): p. 1221-8.

32. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W., et al. (2002). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 20 (6): p. 1456-66.

33. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S., et al. (2003). A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 12 (5): p. 320-7.

34. Pinder S.E., Provenzano E., Earl H., et al. (2007). Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology.* 50 (4): p. 409-17.

35. Sataloff D.M., Mason B.A., Prestipino A.J., 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): p. 297-306.

36. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., et al. (2007). Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 25 (28): p. 4414-22.

37. Patel T., Gupta A. and Shah M. (2013). Pathological predictive factors for tumor response in locally advanced breast carcinomas treated with anthracyclin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Ther.* 9 (2): p. 245-9.
38. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. (2012). Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 30 (15): p. 1796-804.
39. Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S., 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): p. 2650-5.
40. Swain S.M., Sorace R.A., Bagley C.S., et al. (1987). Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res.* 47 (14): p. 3889-94.
41. Moon Y.W., Rha S.Y., Jeung H.C., 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): p. 1778-85.
42. Sethi D., Sen R., Parshad S., et al. (2013). Histopathologic changes following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Indian J Cancer.* 50 (1): p. 58-64.
43. Demaria S., Volm M.D., Shapiro R.L., et al. (2001). Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 7 (10): p. 3025-30.
44. Rajan R., Esteva F.J. and Symmans W.F. (2004). Pathologic changes in breast cancer following neoadjuvant chemotherapy: implications for the assessment of response. *Clin Breast Cancer.* 5 (3): p. 235-8.
45. Rasbridge S.A., Gillett C.E., Seymour A.M., et al. (1994). The effects of chemotherapy on morphology, cellular proliferation, apoptosis and oncoprotein expression in primary breast carcinoma. *Br J Cancer.* 70 (2): p. 335-41.
46. Fisher E.R., Wang J., Bryant J., et al. (2002). Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer.* 95 (4): p. 681-95.

47. Kennedy S., Merino M.J., Swain S.M., et al. (1990). The effects of hormonal and chemotherapy on tumoral and nonneoplastic breast tissue. *Hum Pathol.* 21 (2): p. 192-8.
48. Moll U.M. and Chumas J. (1997). Morphologic effects of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Pathol Res Pract.* 193 (3): p. 187-96.
49. Denkert C., Loibl S., Noske A., et al. (2010). Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 28 (1): p. 105-13.
50. Wang S., Zhang Y., Yang X., et al. (2013). Shrink pattern of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and its correlation with clinical pathological factors. *World J Surg Oncol.* 11 (1): p. 166.
51. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L., 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): p. 460-9.
52. Klauber-Demore N., Ollila D.W., Moore D.T., et al. (2006). Size of residual lymph node metastasis after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients is prognostic. *Ann Surg Oncol.* 13 (5): p. 685-91.
53. 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): p. 633-42.
54. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B., et al. (2002). Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat.* 76 (1): p. 27-36.
55. Nadji M., Gomez-Fernandez C., Ganjei-Azar P., et al. (2005). Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol.* 123 (1): p. 21-7.
56. Tạ Văn Tò (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.* 111-126.
57. De Laurentiis M., Arpino G., Massarelli E., 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): p. 4741-8.

58. Nishimura R., Osako T., Okumura Y., et al. (2010). Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis. *Breast Cancer*. 17 (4): p. 269-75.
59. Viale G., Giobbie-Hurder A., Regan M.M., et al. (2008). Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*. 26 (34): p. 5569-75.
60. Von Minckwitz G., Sinn H.P., Raab G., et al. (2008). Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*. 10 (2): p. R30.
61. Penault-Llorca F., Andre F., Sagan C., et al. (2009). Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 27 (17): p. 2809-15.
62. Jalava P., Kuopio T., Juntti-Patinen L., 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): p. 674-82.
63. 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): p. 489-96.
64. Van De Ven S., Smit V.T., Dekker T.J., et al. (2011). Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 37 (6): p. 422-30.
65. Mittendorf E.A., Wu Y., Scaltriti M., et al. (2009). Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res*. 15 (23): p. 7381-8.
66. Kinsella M.D., Nassar A., Siddiqui M.T., 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): p. 530-6.

- 67.Ozmen V., Atasoy A., Bozdogan A., Dincer A., Eralp Y., Tuzlali S. (2015). Prognostic value of receptor status change following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Treatment Communications*. 4 89-95.
- 68.Jin G., Han Y., Liu C., et al. (2015). Evaluation of biomarker changes after administration of various neoadjuvant chemotherapies in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 8 (1): p. 914-21.
- 69.Makris A., Powles T.J., Allred D.C., et al. (1999). Quantitative changes in cytological molecular markers during primary medical treatment of breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 53 (1): p. 51-9.
- 70.Dagrada G.P., Mezzelani A., Alasio L., et al. (2003). HER-2/neu assessment in primary chemotherapy treated breast carcinoma: no evidence of gene profile changing. *Breast Cancer Res Treat*. 80 (2): p. 207-14.
- 71.Hirata T., Shimizu C., Yonemori K., et al. (2009). Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer*. 101 (9): p. 1529-36.
- 72.Ellis M.J., Tao Y., Luo 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): p. 1380-8.
- 73.Jones R.L., Salter J., A'hern R., et al. (2009). The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 116 (1): p. 53-68.
- 74.Tanei T., Shimomura A., Shimazu K., et al. (2011). Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 37 (2): p. 155-61.
- 75.Neubauer H., Gall C., Vogel U., et al. (2008). Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST). *Anticancer Res*. 28 (3B): p. 1797-804.
- 76.Matsubara N., Mukai H., Fujii S., 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): p. 203-12.
- 77.Van Der Hage J.A., Van De Velde C.J., Julien J.P., 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): p. 4224-37.
- 78.Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D., et al. (2008). Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 26 (5): p. 778-85.
79. Lê Thanh Đức, (2014). Nghiên cứu hiệu quả hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP trong ung thư vú giai đoạn III. *Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.*
- 80.Provenzano E., Vallier A.L., Champ R., et al. (2013). A central review of histopathology reports after breast cancer neoadjuvant chemotherapy in the neo-tango trial. *Br J Cancer.* 108 (4): p. 866-72.
- 81.Dratva J Z.E., Staedele P, et al (2007). Variability of reproductive history across the Swiss SAPALDIA cohort—patterns and main determinants. *Ann Hum Biol.* 34(4) 437-453.
- 82.Wolff A.C., Hammond M.E., Hicks D.G., 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): p. 3997-4013.
- 83.Nguyễn Thị Giang An, 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): p. 137-142.
- 84.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.*
- 85.Miglietta L., Vanella P., Canobbio 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): p. 1621-5.
- 86.Von Minckwitz G1 C.S., Eiermann W et al (1999). Maximized reduction of primary breast tumor size using preoperative chemotherapy with doxorubicin and docetaxel. *J Clin Oncol.* 17(7) 1999-2005.
- 87.Barranger E., Antomarchi J., Chamorey E., et al. (2015). Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer.* 15 (5): p. e231-5.

88. Avci N., Deligonul A., Tolunay S., et al. (2015). Neoadjuvant chemotherapy-induced changes in immunohistochemical expression of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, and Ki-67 in patients with breast cancer. *J BUON*. 20 (1): p. 45-9.
89. Precht L.M., Lowe K.A., Atwood M., et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer: tumor markers as predictors of pathologic response, recurrence, and survival. *Breast J*. 16 (4): p. 362-8.
90. Diego E.J., Mcauliffe P.F., Soran A., 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): p. 1549-53.
91. Bear H.D., Anderson S., Brown A., et al. (2003). The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 21 (22): p. 4165-74.
92. Cox C., Holloway C.M., Shaheta A., et al. (2013). What is the burden of axillary disease after neoadjuvant therapy in women with locally advanced breast cancer? *Curr Oncol*. 20 (2): p. 111-7.
93. Anyanwu S.N., Nwose P., Ihekwoaba E., et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced premenopausal breast cancer in Nigerian women: early experience. *Niger J Clin Pract*. 13 (2): p. 215-7.
94. Kawajiri H., Takashima T., Aomatsu N., et al. (2014). Prognostic significance of pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncol Lett*. 7 (3): p. 663-668.
95. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., 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): p. 2206-23.
96. Zhang G.C., Zhang Y.F., Xu F.P., 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): p. e180-92.

97. Pedrini J.L., Francalacci Savaris R., Casales Schorr M., et al. (2011). The effect of neoadjuvant chemotherapy on hormone receptor status, HER2/neu and prolactin in breast cancer. *Tumori*. 97 (6): p. 704-10.
98. Tan Q.X., Qin Q.H., Yang W.P., 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): p. 4086-94.
99. Shien T., Shimizu C., Seki K., 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): p. 307-13.
100. Corben A.D., Abi-Raad R., Popa I., 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): p. 1074-82.
101. Zhao Y., Dong X., Li R., et al. (2015). Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther*. 8 1511-21.
102. Erbes T., Orłowska-Volk M., Zur Hausen A., et al. (2014). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly reduces number of yielded lymph nodes by axillary dissection. *BMC Cancer*. 14 4.
103. Ohtani H., Mori-Shiraishi K., Nakajima M., et al. (2015). Defining lymphocyte-predominant breast cancer by the proportion of lymphocyte-rich stroma and its significance in routine histopathological diagnosis. *Pathol Int*. 65 (12): p. 644-51.
104. Uppaluri R., Dunn G.P. and Lewis J.S., Jr. (2008). Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancers. *Cancer Immun*. 8 16.
105. Oble D.A., Loewe R., Yu P., et al. (2009). Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. *Cancer Immun*. 9 3.
106. Denkert C., Von Minckwitz G., Brase J.C., et al. (2015). Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 33 (9): p. 983-91.

107. Adams S., Gray R.J., Demaria S., et al. (2014). Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 32 (27): p. 2959-66.
108. Zou W., Wolchok J.D. and Chen L. (2016). PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med.* 8 (328): p. 328rv4.
109. Taucher S., Rudas M., Gnant M., et al. (2003). Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 10 (1): p. 91-8.
110. Piper G.L., Patel N.A., Patel J.A., et al. (2004). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status. *Am Surg.* 70 (12): p. 1103-6.
111. Symmans W.F., Volm M.D., Shapiro R.L., 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): p. 4610-7.
112. Varga Z., Caduff R. and Pestalozzi B. (2005). Stability of the HER2 gene after primary chemotherapy in advanced breast cancer. *Virchows Arch.* 446 (2): p. 136-41.
113. Adams A.L., Eltoum I., Krontiras H., 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): p. 141-6.
114. 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): p. 167-72.
115. Kołacińska A. C.J., Błasińska-Morawiec M. (2012). Pathological complete response in younger and older breast cancer patients. *Arch Med Sci,* 6, p. 310-315.
116. Vasudevan D., Jayalakshmy P.S., Kumar S., et al. (2015). Assessment of Pathological Response of Breast Carcinoma in Modified Radical Mastectomy Specimens after Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Breast Cancer.* Article ID 536145. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/536145>

- 117.Nagao T., Kinoshita T., Hojo 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): p. 289-95.
- 118.Guarneri V., Broglio K., Kau S.W., et al. (2006). Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 24 (7): p. 1037-44.
- 119.Assersohn L., Salter J., Powles T.J., et al. (2003). Studies of the potential utility of Ki67 as a predictive molecular marker of clinical response in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 82 (2): p. 113-23.
- 120.Von Minckwitz G., Schmitt W.D., Loibl S., et al. (2013). Ki67 measured after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Clin Cancer Res*. 19 (16): p. 4521-31.
- 121.Niikura N., Tomotaki A., Miyata H., et al. (2016). Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptors status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol*. 27 (3): p. 480-7.
- 122.Ooe A., Takahara S., Sumiyoshi K., et al. (2012). Relationship between intrinsic subtypes and tumor responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Breast Dis*. 34 (1): p. 9-17.
- 123.Andrade D.A., Zucca-Matthes G., Vieira R.A., et al. (2013). Neoadjuvant chemotherapy and pathologic response: a retrospective cohort. *Einstein (Sao Paulo)*. 11 (4): p. 446-50.

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 ung thư vú | - 4 - |
| 1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập | - 10 - |
| 1.4. Đánh giá đáp ứng lâm sàng sau điều trị hóa chất tiền phẫu | - 12 - |
| 1.5. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học | - 13 - |
| 1.6. Đặc điểm bộc lộ dấu ấn hóa mô miễn dịch | - 27 - |
| 1.7. Điều trị hóa chất tiền phẫu ung thư vú | - 33 - |
| Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | - 36 - |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | - 36 - |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu | - 38 - |
| 2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu | - 49 - |
| 2.4. Xử lý số liệu | - 49 - |
| 2.5. Đạo đức trong nghiên cứu | - 49 - |
| Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | - 51 - |
| 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu | - 52 - |
| 3.2. Một số đặc điểm mô bệnh học và dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu | - 55 - |
| 3.3. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và một số đặc điểm lâm sàng trước điều trị | - 72 - |
| 3.4. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và đặc điểm mô bệnh học trước điều trị HCTP | - 75 - |
| 3.5. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và biểu hiện dấu ấn miễn dịch trước điều trị HCTP | - 76 - |
| Chương 4. BÀN LUẬN | - 80 - |
| 4.1. Một số đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu | - 80 - |

| | |
|---|----------------|
| 4.2. Đặc điểm mô bệnh học trước và sau điều trị | - 88 - |
| 4.3. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị HCTP | - 99 - |
| 4.4. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và các dấu ấn miễn dịch trước điều trị hóa chất. | - 109 - |
| Chương 5. KẾT LUẬN..... | - 121 - |
| 5.1. Một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học, dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu | - 121 - |
| 5.2. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và các dấu ấn miễn dịch trước điều trị..... | - 122 - |
| KIẾN NGHỊ..... | - 123 - |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |

DANH MỤC CÁC BẢNG

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

Bảng 1. 2. Ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập.

Bảng 1. 3. Phân loại phân tử ung thư vú [16].

Bảng 1.4. Hệ thống phân độ Nottingham.

Bảng 1. 5. So sánh kết quả đáp ứng lâm sàng hoàn toàn và đáp ứng MBH hoàn toàn của một số tác giả.

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

Bảng 2. 2. Phân nhóm phân tử theo HMMD

Bảng 3. 1. Kích thước u trước và sau điều trị

Bảng 3. 2. Giai đoạn lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3. 3. Đặc điểm mô bệnh học theo WHO 2012

Bảng 3. 4. Đặc điểm độ mô học theo hệ thống Nottingham

Bảng 3. 5. Đáp ứng mô bệnh học sau điều trị hóa chất tiền phẫu

Bảng 3. 6. Đặc điểm di căn hạch vùng sau điều trị HCTP

Bảng 3. 7. Một số biến đổi mô đệm u sau điều trị HCTP

Bảng 3. 8. Đặc điểm xâm nhập lympho bào sau điều trị HCTP

Bảng 3. 9. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị

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

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

Bảng 3. 12. Sự thay đổi của Her2 trước và sau điều trị

Bảng 3. 13. Sự thay đổi của Ki67 trước và sau điều trị

Bảng 3. 14. Phân nhóm phân tử theo HMMD trước và sau điều trị HCTP

- Bảng 3. 15. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và nhóm tuổi
- Bảng 3. 16. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và kích thước u
- Bảng 3. 17. Liên quan giữa đáp ứng MBH và đặc điểm giai đoạn u
- Bảng 3. 18. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và đáp ứng lâm sàng
- Bảng 3. 19. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và tít mô bệnh học
- Bảng 3. 20. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và độ mô học
- Bảng 3. 21. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thụ thể nội tiết ER.
- Bảng 3. 22. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thụ thể nội tiết PR.
- Bảng 3. 23. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và Her2.
- Bảng 3. 24. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và chỉ số nhân chia Ki67.
- Bảng 3. 25. Liên quan đáp ứng mô bệnh học và tít phân tử trước điều trị
- Bảng 4. 1. Đặc điểm độ mô học của một số nghiên cứu

Bảng 4. 2. So sánh đáp ứng lâm sàng và đáp ứng mô bệnh học

DANH MỤC CÁC HÌNH VÀ ẢNH

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 MBH theo Hiệp Hội UTV Nhật Bản 2007

Ảnh 2. 1. Kim sinh thiết

Ảnh 2. 2. Bệnh phẩm sinh thiết lõi kim.

Ảnh 2. 3. Cách cho điểm Her2

Ảnh 2. 4. Bệnh phẩm phẫu thuật UTV sau điều trị HCTP

Ảnh 2. 5. Phẫu tích bệnh phẩm.

Ảnh 3. 1. G0 – Không đáp ứng mô bệnh học. Nhuộm HE x 400.

Ảnh 3. 2. G1a – Đáp ứng nhẹ. Nhuộm HE x 400

Ảnh 3. 3. G1b – Đáp ứng nhẹ. Nhuộm HE x 400

Ảnh 3. 4. G2a – Đáp ứng rõ rệt. Nhuộm HE x 10

Ảnh 3. 5. G2b – Đáp ứng rõ rệt. Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 6. G3 – Đáp ứng hoàn toàn. Nhuộm HE x 100.

BN Vũ Thị Thu Th. 56 tuổi(03-22215)Ảnh 3. 7. Sự biến đổi của tế bào ung thư biểu mô thể xâm nhập không phải dạng đặc biệt trước và sau điều trị.

Ảnh 3. 8. UTBM thể nhày trước và sau điều trị. Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 9. UTBM thể tiểu thùy trước và sau điều trị. Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 10. UTBM tuyến vú di căn hạch. Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 11. Đại thực bào (Tế bào bọt). Nhuộm HE x 400

Ảnh 3. 12. Canxi hóa trong mô đệm.Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 13. Mô đệm thoái hóa nhày sau điều trị hóa chất tiền phẫu UTV. Nhuộm HE x 100. **BN Vũ Thị Thu Th. 46 tuổi (03-22215)**

Ảnh 3. 14. Mô đệm kính hóa, đáp ứng MBH hoàn toàn.Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 15. Lympho bào độ 1;Nhuộm HE x 100

Ảnh 3. 16. Lympho bào độ 2; Nhuộm HE x 400

Ảnh 3. 17. Lympho bào độ 3; Nhuộm HE x 400

Ảnh 3. 18. Thay đổi thụ thể nội tiết trước và sau điều trị

Ảnh 3. 19. Sự thay đổi bộc lộ Her2, Ki67 trước và sau điều trị

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3. 1. Đặc điểm nhóm tuổi trong nhóm nghiên cứu.

Biểu đồ 3. 2. Tình trạng kinh nguyệt.

Biểu đồ 3. 3. Đặc điểm giai đoạn u trước và sau điều trị

Biểu đồ 3. 4. Đặc điểm hạch trước và sau điều trị

Biểu đồ 3. 5. Đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000.