

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ. Năm 2012 (GLOBOCAN) trên toàn thế giới có 1.670.000 ca mới mắc và 521.907 ca chết vì ung thư vú. Tại Mỹ năm 2012, khoảng 408.200 ca mới mắc và 92.000 ca chết vì ung thư vú. Ở Việt Nam, theo số liệu của chương trình mục tiêu phòng chống ung thư năm 2010, có 12.533 trường hợp mới mắc UTV với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 29,9/100.000 dân. Trong ung thư vú, loại có bộ ba thụ thể âm tính chiếm khoảng 15% các trường hợp ung thư vú. Thuật ngữ ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính được định nghĩa như một thể sinh học ung thư vú do thiếu sự biểu hiện của thụ thể nội tiết ER và PR cũng như không có sự bộc lộ quá mức của thụ thể yếu tố phát triển biểu bì 2 (Her 2) trên bề mặt tế bào. Ung thư vú có bộ ba âm tính có khoảng 75% là ung thư dạng đáy (basal – like carcinoma). Ngược lại, có khoảng 75% ung thư dạng đáy là ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. Ung thư dạng đáy với đặc tính xâm lấn và tiên lượng sống thêm kém, thường có độ mô học cao và biệt hoá kém khi khảo sát về hình thái học của tế bào.

Về đặc điểm lâm sàng, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính thường xuất hiện ở phụ nữ trẻ tuổi, thời kỳ tiền mãn kinh, liên quan với kích thước u lớn, giai đoạn lâm sàng muộn, tình trạng di căn xa, độ mô học cao.

Điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính, ngoài phẫu thuật, đây là loại ung thư có đáp ứng hoá trị tốt vì vậy có thể điều trị hóa chất ngay cả giai đoạn sớm T1N0. Các thuốc cho tỷ lệ đáp ứng cao là anthracycline và taxane, đây là các thuốc điều trị chuẩn cho các phác đồ tân bổ trợ và bổ trợ, cho đáp ứng lâm sàng và bệnh học tốt. Tuy nhiên đây vẫn là loại ung thư vú có tiên lượng xấu, với thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ kém hơn các nhóm ung thư vú khác.

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về thể bệnh này, nhưng tại Việt Nam các nghiên cứu về UTV có bộ ba âm tính còn rất hạn chế về tất cả các mặt như lâm sàng, phương pháp điều trị cũng như đánh giá kết quả điều trị và tiên lượng. Vì vậy, chúng tôi chọn đề tài này với mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư vú có bộ ba thụ thể ER, PR và Her 2 âm tính.
2. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật kết hợp hoá chất hỗ trợ trong ung thư vú có bộ ba thụ thể ER, PR, HER âm tính và tiên lượng của bệnh

Ý nghĩa thực tiễn và những đóng góp mới của luận án

Đây là nghiên cứu đầu tiên trong nước áp dụng phác đồ chuẩn phẫu thuật kết hợp hóa chất hỗ trợ trong điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, nghiên cứu áp dụng cho tất cả các trường hợp được xác định ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính ngay cả ung thư giai đoạn sớm T1N0. Nghiên cứu mô tả toàn diện các đặc điểm bệnh học, tiên lượng và kết quả điều trị. Nghiên cứu đạt được kết quả khích lệ: tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy 3, 4 và 5 năm lần lượt là 91,3%; 87,6% và 82,0%, tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 3, 4 và 5 năm lần lượt là 85,9%; 79,0% và 72,7%. Phân tích đơn biến đã xác định được các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Phân tích đa biến xác định được các yếu tố tiên lượng độc lập đối với sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.

Nghiên cứu được tiến hành tại cơ sở điều trị ung thư có uy tín trong Ngành. Số liệu được thu thập và xử lý bằng thuật toán hợp lý. Do vậy, đề tài mang tính khoa học, mang tính mới và có ý nghĩa thực tiễn rất quan trọng trong điều trị ung thư vú.

Cấu trúc của luận án

Luận án dài 130 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (37 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (16 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (35 trang); Chương 4: Bàn luận (37 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang). Trong luận án có 56 bảng, 20 biểu đồ. Tài liệu tham khảo có 178 tài liệu (8 tài liệu tiếng Việt và 170 tài liệu tiếng Anh). Phụ lục bao gồm danh sách bệnh nhân, bệnh án nghiên cứu, hồ sơ bệnh nhân và phụ lục một số hình ảnh.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Cơ sở lợi ích trong điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính

Là ung thư có tiên lượng xấu so với các loại ung thư vú khác, phương pháp điều trị ban đầu là phẫu thuật triệt căn, hóa trị là phương pháp điều trị toàn thân duy nhất có hiệu quả cho đến nay. Các tác giả Sorlie & cs. (2001), Nielson & cs. (2004), Carey & cs. (2006), Morris & cs. (2007), Liedtke & cs. (2008), Dent & cs. (2007), Kennecke & cs. (2010) đã có những đúc kết về các đặc điểm phân tử của ung thư vú có bộ ba âm tính đó là: độ mô học cao, chỉ số gián phân cao, biệt hóa kém nên nhạy cảm với hóa trị.

Lợi ích đạt được từ các thử nghiệm bao gồm các đúc kết như sau:

- Tỷ lệ đáp ứng cao trong điều trị tân bổ trợ với anthracyclin và taxane
- Phối hợp anthracycline và taxane tăng kết quả điều trị
- Kết hợp hóa trị với phẫu thuật làm tăng kết quả điều trị
- Các thử nghiệm thuốc mới chưa cho thấy lợi ích rõ ràng

Trong các nghiên cứu của Liedtke & cs. (2008), Dent & cs. (2007), Hayes và cs. 2007, Isakoff & cs. (2010) và các thử nghiệm MA 5, GEICAM 9805, BCIRG 001, CALGB-40.603, đã làm nền tảng cho việc áp dụng phác đồ phẫu thuật kết hợp hóa chất trong điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính

1.2. Các nghiên cứu trong nước về ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính

Nghiên cứu của Nguyễn Việt Dũng và cs. (2011) đã bước đầu xác định các yếu tố tiên lượng trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

Nghiên cứu của Phùng Thị Huyền và cs. (2011) đã bước đầu xác định một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

Nghiên cứu của Vũ Hồng Thăng và cs. (2012) đã đánh giá hiệu quả của hóa chất bổ trợ trong ung thư vú có bộ ba âm tính so với không hóa trị đã có những ghi nhận bước đầu về thời gian sống thêm

Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ và cs. (2016) đã xác định các đặc điểm phân tử của ung thư vú có bộ ba âm tính trên hóa mô miễn dịch.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú được điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất tại khoa Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/2009 đến hết tháng 03/ 2016

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- UT vú có GD lâm sàng I, II, III theo phân loại AJCC 2010.
- Có MBH là UT biểu mô xâm lấn, thể MBH theo phân loại của WHO 2003
- Được phẫu thuật kết hợp hóa trị.
- Có xếp độ mô học theo Scarff-Bloom-Richardson với UT biểu mô thể ống xâm lấn
- Có kết quả nhuộm HMMD: ER, PR và Her2/neu âm tính

Tiêu chuẩn loại trừ

- Hồ sơ không đầy đủ
- UT biểu mô tại chỗ
- Các UT trước đó tái phát và di căn trong thời gian NC
- Di căn xa tại thời điểm chẩn đoán
- Không hoàn thành phác đồ điều trị PT kết hợp sáu hoặc tám đợt hóa trị.
- BN có thai hoặc ung thư vú thể viêm
- Mất thông tin sau điều trị

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

* **Thời gian và địa điểm nghiên cứu:**

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 03/2009 đến tháng 03/ 2016, tại Bệnh viện Trung ương Huế.

* **Cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả:**

Được xác định theo công thức:

$$d = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

Trong đó

n là cỡ mẫu

Z là hệ số tin cậy thu được từ bảng Z ứng với giá trị α được chọn (thường chọn Z là 95% tương ứng với $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ và $\alpha = 0,05$),

- α là mức ý nghĩa thống kê,
- p là hiệu quả giả định,
- d là sai số ước lượng sao cho sự biến thiên của kết quả nghiên cứu không quá lớn ($d=0,1$)

Chúng tôi chọn $p=0,64$ tương đương tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm (64%) của ung thư vú có bộ ba âm tính theo nghiên cứu của Liedkle và cs. (2008). Chúng tôi tính toán được cỡ mẫu là $n=88$

2.3. Các tiêu chuẩn nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu các đặc điểm chung

- Phân bố ung thư theo tuổi.
- Một số yếu tố nguy cơ.

2.3.2. Nghiên cứu các đặc điểm bệnh học

2.3.2.1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước và trong phẫu thuật

- Vị trí u, kích thước u
- Tính chất khối u, tình trạng xâm lấn của u
- Tình trạng hạch vùng (nách, thượng đòn)
- Tính chất của hạch
- Các xét nghiệm tế bào học, nhuộm ảnh

Khối u và hạch được đánh dấu giải phẫu và xét nghiệm giải phẫu bệnh

❖ Giai đoạn ung thư vú

- Phân loại TNM- AJCC 2010
- Xếp loại giai đoạn theo AJCC 2010
- Các BN được điều trị trước đó được xếp lại giai đoạn theo AJCC 2010

❖ Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng dựa trên đánh giá trước, trong mổ

❖ Đối chiếu với chẩn đoán giải phẫu bệnh (pTNM) để có chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Giải phẫu bệnh:

Kết quả giải phẫu bệnh được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh lý - Bệnh viện TW Huế

BN được điều trị từ 2009 đến cuối 2010 được XN hóa mô miễn dịch tại Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện K

Xác định loại mô học của đối tượng NC: Phân loại mô học dựa vào phân loại của WHO 2003 gồm 20 loại.

Xác định độ mô học: áp dụng cho ung thư- biểu mô ống xâm nhập.

Độ mô học được tính như sau:

Độ I: Biệt hoá rõ: 3-5 điểm

Độ II: Biệt hoá vừa: 6-7 điểm

Độ III: Biệt hoá kém: 8-9 điểm

Xác định bộ ba ER, PR, HER2 (-) Trên hóa mô miễn dịch

2.3.3. Quy trình điều trị: phẫu thuật kết hợp hóa chất: PT cắt vú triệt để cải biên hoặc bảo tồn kết hợp với phác đồ hóa chất:

Anthracyclin (FAC, AC, FEC) Chu kỳ mỗi 3 tuần, 6 chu kỳ (CK)

Anthracyclin +Taxane:

+ TA: 6 CK, mỗi 3 tuần

+ AC-T: 4 CK AC mỗi 3 tuần, tiếp theo là 4 CK Paclitaxel, mỗi 3 tuần

ĐT hỗ trợ sau PT 3 - 4 tuần

Các trường hợp ung thư giai đoạn IIIC được điều trị hóa chất trước phẫu thuật, sau đó đánh giá phẫu thuật triệt căn

Xạ trị phổi hợp cho các trường hợp hạch nách dương tính và khối u 5cm trở lên.

2.3.4. Đánh giá kết quả của điều trị PT kết hợp hóa chất hỗ trợ:

Đáp ứng điều trị, biến chứng, độc tính:

- Các biến chứng sau PT

- Đánh giá độc tính: theo tiêu chuẩn đánh giá của WHO (2000) bao gồm độc tính trên hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết, độc tính trên hệ tiêu hóa.

Tái phát:

- Tỷ lệ tái phát

- Thời gian xuất hiện tái phát

Di căn xa:

- Tỷ lệ DC xa

- Vị trí DC xa

- Thời gian xuất hiện DC xa

Đánh giá sống thêm

- Thời gian sống thêm không bệnh

- Thời gian sống thêm toàn bộ

Đánh giá tiên lượng ung thư vú có bộ ba âm tính:

- | | |
|-----------------------|---------------------|
| + Tuổi | + Xạ trị bổ trợ |
| + Tình trạng mãn kinh | + Độ mô học |
| + Kích thước u | + Giai đoạn ung thư |
| + Di căn hạch | + Di căn xa |
| + Phác đồ hóa trị | |

Xác định các yếu tố tiên lượng độc lập trong phân tích đa biến

2.4. Xử lý số liệu

Thu thập, mã hoá, quản lý, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

Các thuật toán sử dụng: Tần suất, tỷ lệ, số trung bình, so sánh hai số trung bình, so sánh số liệu tính cặp; sử dụng kiểm định tương quan χ^2

Thời gian ST tính theo phương pháp Kaplan- Meier, sử dụng kiểm định Log rank

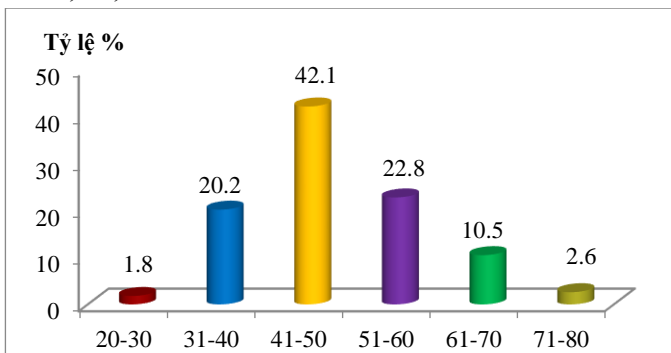
Sử dụng phương trình hồi quy Cox trong phân tích đa biến để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.1. Tuổi

- Tuổi mắc bệnh từ 24 đến 76 tuổi.
- Tuổi mắc trung bình 48,18 (SD = 0,97)
- Tuổi trẻ, 64,1% \leq 50 tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

3.1.2. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Số BN	%
Các yếu tố nguy cơ	Gia đình ung thư	9	7,9
	Có kinh sớm	11	9,6
	Mãn kinh muộn	5	4,4
	Không con	7	6,1
Lý do nhập viện	U vú	106	93,0
	Khác	8	7,0
Tình trạng mãn kinh	Còn kinh	70	61,4
	Mãn kinh	44	38,6
Tê bì học	(+)	97	85,1
	(-)	5	4,4
	Nghi ngờ	12	10,5
Mammography	(+)	44/87	50,6
	(-)	43/87	49,4
Sinh thiết lõi	(+)	23/25	92,0
	(-)	2/25	8,0

3.1.3. Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.6. Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng		Số BN	Tỷ lệ %
Vị trí u vú	1/4 trên trong	15	13,1
	1/4 dưới trong	9	7,9
	1/4 trên ngoài	51	44,7
	1/4 dưới ngoài	38	33,3
	Trung tâm	25	21,9
	Toàn vú	6	5,3
Đặc điểm u, hạch	U đặc, cứng	114	100
	U đơn độc	108	94,7
	Trên 2 khối	6	5,3
	U giới hạn rõ	65	57
	U giới hạn không rõ	49	43
	Sần da cam	8	2,6
	Loét da vú	3	2,6
	Đau vú	14	12,3
	Hạch nách LS	55	48,2
	Hạch thượng đòn	4	3,5

Nhận xét:

- Các khối u chủ yếu ở vị trí 1/4 trên ngoài
- Phần lớn là các khối u đơn độc, giới hạn rõ. Nhưng có đến 43% các khối u có bờ nhám, ranh giới với mô vú không rõ.

3.1.4. Thể mô bệnh học

Bảng 3.9. Thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số BN	Tỷ lệ %
UT biểu mô ống xâm nhập	94	82,5
UT biểu mô tủy	1	0,9
UT biểu mô tiểu thùy xâm nhập	6	5,3
UT biểu mô nhầy	3	2,6
UT biểu mô nhú	2	1,8
UT biểu mô dị sản	4	3,5
UT biểu mô khác	4	3,5
Tổng cộng	114	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm chủ yếu.

3.1.5. Độ mô học

Bảng 3.10. Độ mô học

Độ mô học	Số BN	Tỷ lệ %
Độ I	5	5,4
Độ II	45	48,9
Độ III	42	45,7
Tổng cộng	92	100

Nhận xét: Chủ yếu ung thư có độ mô học cao.

3.1.6. Các loại hình phẫu thuật

Bảng 3.11. Các loại hình phẫu thuật

Các loại hình phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phẫu thuật bảo tồn	4	3,5
Cắt vú triệt để cải biên	110	96,5
Tổng số	114	100

Nhận xét: Các trường hợp phẫu thuật bảo tồn áp dụng cho khối u có kích thước dưới 2cm

3.1.7. Giai đoạn ung thư sau phẫu thuật

Bảng 3.12. Giai đoạn ung thư sau phẫu thuật

Giai đoạn ung thư	n	Tỷ lệ %
I	6	5,3
IIA	48	42,1
IIB	30	26,3
IIIA	16	14,0
IIIB	10	8,8
IIIC	4	3,5
Tổng cộng	114	100

Nhận xét: 4 BN ở giai đoạn IIIC có xâm lấn hạch thượng đòn (N3).

3.1.8. Phác đồ hóa trị

Bảng 3.17. Phác đồ hóa trị

Phác đồ hóa trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Anthracyclin đơn thuần	25	21,9
Taxane kết hợp Anthracyclin	89	78,1
Tổng số	114	100

Nhận xét:

- Phác đồ điều trị chủ yếu là phác đồ phối hợp Taxane và Anthracycline
- Phác đồ điều trị tuần tự Taxane sau Anthracyclin được áp dụng sau năm 2013.

- Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật cho 96,5% BN, 4 trường hợp ung thư có tiến triển tại vùng (xâm lấn hạch thượng đòn, chưa có di căn xa) được điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật nhằm tăng khả năng cắt bỏ triệt căn.

3.1.9. Xạ trị hỗ trợ

Bảng 3.18. Xạ trị hỗ trợ

Xạ trị hỗ trợ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có xạ trị	69	62,3
Không xạ trị	45	37,7
Tổng cộng	114	100

Nhận xét: Các BN có chỉ định xạ trị được xạ trị hỗ trợ sau hóa trị, chỉ định xạ trị cho các BN có khối u T3, hoặc khối u T2 nhưng có di căn hạch nách và 4 trường hợp phẫu thuật bảo tồn.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Các biến chứng phẫu thuật

Bảng 3.19. Các biến chứng phẫu thuật

Biến chứng phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không có biến chứng	59	51,7
Tụ dịch vết mổ tại vú, nách	22	19,3
Đau vùng mổ, cánh tay, thành ngực	11	9,6
Hạn chế vận động	5	4,4
Phù bạch mạch	2	1,8
> Hai biến chứng	15	13,2
Tổng cộng	114	100

Nhận xét: Chủ yếu gặp các biến chứng nhẹ, không ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị hỗ trợ

3.2.2. Các độc tính hóa trị

3.2.2.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Tất cả các bệnh nhân đều hoàn thành liệu trình hóa trị; bệnh nhân không xảy ra độc tính trên tim mạch

Mức độ độc tính	Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)
	Độ 0	Độ I	II	III	IV	
Giảm bạch cầu	56 (49,1)	31 (27,2)	21 (18,4)	4 (3,5)	2 (1,7)	114
Giảm bạch cầu hạt	58 (50,9)	25 (21,9)	18 (15,8)	5 (4,4)	8 (7,0)	114
Giảm Huyết sắc tố	43 (37,7)	51 (44,7)	19 (16,7)	1 (0,9)	0 (0)	114
Giảm tiểu cầu	95 (83,3)	9 (7,9)	5 (4,4)	5 (4,4)	0 (0)	114

Nhận xét: Không có độc tính nghiêm trọng ảnh hưởng đến liệu trình hóa trị.

3.2.2.2. Độc tính trên gan - thận

Bảng 3.21. Độc tính trên gan - thận

Mức độ độc tính	Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)
	Độ 0	Độ I	II	III	IV	
SGOT	79 (69,3)	22 (19,3)	11 (9,6)	1 (0,9)	1 (0,9)	114
SGPT	79 (69,3)	22 (19,3)	11 (9,6)	1 (0,9)	1(0,9)	114
Ure	106 (93,0)	6 (5,3)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	114
Creatinin	106 (93,0)	6 (5,3)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	114

Nhận xét: Không có độc tính nghiêm trọng ảnh hưởng đến liệu trình hóa trị.

3.2.2.3. Độc tính trên da, niêm mạc, hệ tiêu hóa

Bảng 3.22. Độc tính trên da, niêm mạc, hệ tiêu hóa

Mức độ độc tính	Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)
	Độ 0	Độ I	II	III	IV	
Da	99 (86,8)	15 (13,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	114
Niêm mạc họng, miệng	83 (72,8)	19 (16,7)	8 (7,0)	4 (3,5)	0 (0)	114
Nôn mửa	20 (17,5)	81 (71,1)	2 (1,8)	1 (0,9)	0 (0)	114

Nhận xét: Không có độc tính nghiêm trọng ảnh hưởng đến liệu trình hóa trị.

3.2.3. Tái phát sau điều trị

Bảng 3.23. Tỷ lệ tái phát

Tỷ lệ tái phát	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tái phát	9	7,9
Không có tái phát tại vùng	105	92,1
Tổng cộng	114	100

Nhận xét: Thời gian xuất hiện tái phát tại vùng sớm nhất là 11 tháng, muộn nhất là 48 tháng

3.2.4. Di căn xa sau điều trị

Bảng 3.24. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện di căn xa sau điều trị

Tỷ lệ di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Di căn xa	32	28,1
Chưa di căn xa	82	71,9
Tổng cộng	114	100

Nhận xét: Tỷ lệ di căn xa sau điều trị cao trong nghiên cứu

Bảng 3.25. Các vị trí di căn xa

Vị trí di căn	Tần số di căn	Tỷ lệ số di căn/ tổng số BN (%)
Phổi	18	15,8
Xương	3	2,6
Não	10	8,8
Gan	10	8,8
Tổng cộng	41/32 BN	

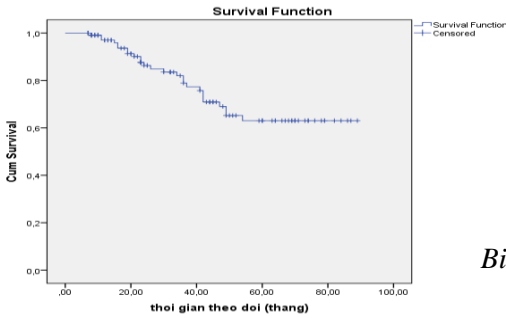
Nhận xét: Chủ yếu là các di căn tạng đặc biệt là di căn phổi sau đó là di căn não và gan

3.2.5. Sống thêm sau điều trị

3.2.5.1. Sống thêm toàn bộ

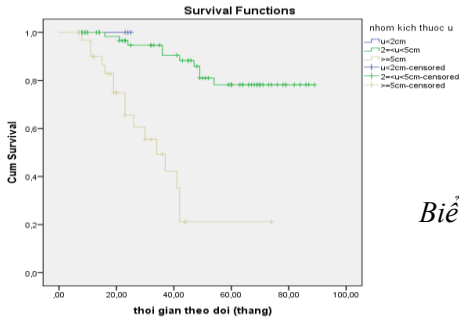
Bảng 3.26. Sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm, 5 năm

Sống thêm toàn bộ	Thời gian		
	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ sống thêm tích lũy	91,3	87,6	82,0
Thời gian sống trung bình	68,1 tháng (SE= 3,35)		
Thời gian theo dõi trung bình	36,85 ± 2,28 tháng (7 - 89)		

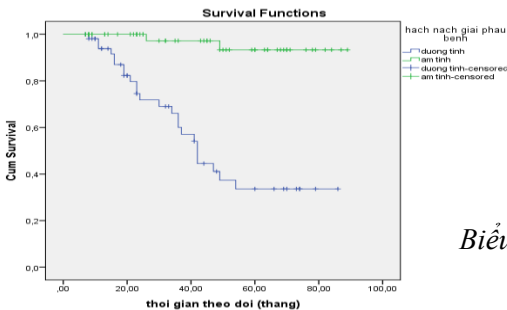


Biểu đồ 3.1. Sống thêm toàn bộ

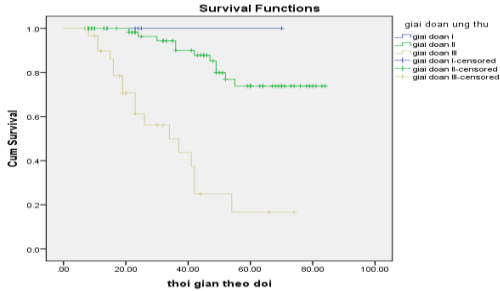
3.2.5.2. Sống thêm theo các yếu tố liên quan có ý nghĩa trong phân tích đơn biến



Biểu đồ 3.4. Sống thêm theo kích thước u ($p < 0,001$)



Biểu đồ 3.6. Sống thêm theo di căn hạch



Biểu đồ 3.7. Sống thêm theo giai đoạn ung thư

*** Các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ trong phân tích đa biến**

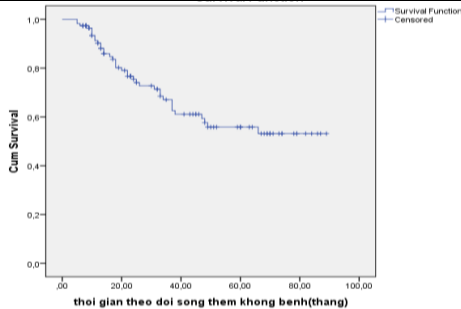
Yếu tố	p	OR	KTC 95 %	
Tuổi	0,678	0,724	0,158	3,314
TT mãn kinh	0,525	1,561	0,395	6,163
Hạch nách GPB	0,005	20,293	2,434	169,186
ĐMĐH	0,039	14,722	1,150	188,509
Giai đoạn UT	0,083	8,081	0,401	10,798
Phác đồ hóa trị	0,526	2,224	0,188	26,330
Kích thước u	0,003	15,178	2,525	91,226

Nhận xét: Xâm lấn hạch nách trên giải phẫu bệnh, độ mô học và kích thước u là các yếu tố tiên lượng độc lập.

3.2.5.2. Sống thêm không bệnh

Bảng 3.43. Sống thêm không bệnh

Sống thêm không bệnh	Thời gian		
	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ sống thêm tích lũy	85,9	79,0	72,7
Thời gian sống trung bình	59,87 tháng (SE= 3,67)		



Biểu đồ 3.10. Sống thêm không bệnh

*** Các yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh trong phân tích đa biến**

Yếu tố	p	OR	KTC 95 %	
Tuổi	0,167	0,482	0,171	1,356
TT mãn kinh	0,063	2,639	0,948	7,348
Hạch nách GPB	0,009	5,420	1,538	19,093
Độ mô học	0,028	16,169	1,349	193,865
Giai đoạn ung thư	0,886	0,910	0,252	3,291
Phác đồ hóa trị	0,594	0,698	0,186	2,614
Kích thước u	0,002	0,125	0,033	0,479

Nhận xét: Xâm lấn hạch nách trên giải phẫu bệnh, độ mô học và kích thước u là các yếu tố tiên lượng độc lập.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Các đặc điểm chung

Ung thư vú là ung thư có thể gặp ở các lứa tuổi khác nhau ở phụ nữ, chúng tôi đã từng điều trị cho các bệnh nhân ung thư có tuổi đời còn rất trẻ, dưới 20. Theo các nghiên cứu trên thế giới, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính thường gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi, thời kỳ tiền mãn kinh.

Theo một phân tích của Dent và cộng sự, tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 53, thấp hơn có ý nghĩa so với các loại ung thư vú không phải bộ ba âm tính (các loại ung thư vú này có tuổi trung bình là 57,7, với $p < 0,0001$).

Nghiên cứu của Liedkle và cộng sự cho thấy tuổi mắc trung bình của ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính là 48, trẻ hơn so với tuổi mắc trung bình của ung thư vú ngoài bộ ba âm tính (50, với $p = 0,002$), ung thư vú có bộ ba âm tính chủ yếu xảy ra trong độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi, có tỷ lệ 60,4%, và lứa tuổi từ 40 đến 49 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 34,1%.

Nghiên cứu của tôi cũng có tuổi mắc trung bình là 48 tuổi, và lứa tuổi từ 40 đến 60 chiếm chủ yếu (64,9%), đỉnh cao là 41 đến 50 tuổi (42,1%). Tuổi dưới 50 có tỷ lệ 64,1% trong nghiên cứu.

Phần lớn các nghiên cứu cũng xác nhận điều này, trong nghiên cứu của Cai, tuổi mắc trung bình của UTVBBAT là 50 tuổi, thấp hơn so với tuổi mắc trung bình của ung thư vú ngoài bộ ba âm tính, ở các nhóm ung thư vú này, tuổi mắc bệnh trung bình là 57,5 tuổi. Nghiên cứu của

Yuan và cs., cho thấy rằng 57,8% số bệnh nhân UTVBBAT là phụ nữ tiền mãn kinh với tuổi mắc trung bình là 49,8 tuổi. Còn Yang cũng xác định rằng, so với các bệnh nhân thuộc nhóm ung thư vú khác, các bệnh nhân UTVBBAT thường có tuổi mắc dưới 35 tuổi nhiều hơn.

Trong nhiều nghiên cứu, tình trạng mãn kinh cũng là một yếu tố đánh giá tiên lượng của ung thư vú nói chung và ung thư vú có bộ ba âm tính nói riêng, bởi lẽ sự khác biệt về mặt sinh học của hai nhóm bệnh nhân còn kinh và mãn kinh có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và tiên lượng. Carey và cs., đã phát hiện ra có một tỷ lệ cao bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính trên đối tượng bệnh nhân người Mỹ gốc Phi ở thời kỳ tiền mãn kinh và có đến 39% bệnh nhân ung thư vú người Mỹ gốc Phi này là ung thư vú có bộ ba âm tính, tỷ lệ này ở phụ nữ da trắng chỉ 16%.

Các yếu tố nguy cơ thông thường của ung thư vú như tình trạng kinh nguyệt, tình trạng hôn nhân và sinh sản cũng được khảo sát trong nghiên cứu; chúng tôi cũng gặp một tỷ lệ bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này.

Theo Anders và cs, ung thư vú có bộ ba thụ thể nội tiết có một số đặc điểm trái ngược với ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính (các thể luminal) như nguy cơ tăng lên theo số lần sinh nở và tuổi mang thai lần đầu tiên càng trẻ, tuổi hành kinh càng muộn cũng làm giảm nguy cơ ung thư vú này. Một số yếu tố khác làm giảm nguy cơ của ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính (thể dạng đáy) như kéo dài thời gian cho con bú mẹ, tăng số lần nuôi con bằng sữa mẹ. Tình trạng béo phì đặc biệt là béo bụng ở hai nhóm tuổi tiền mãn kinh và hậu mãn kinh cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh, có mối liên quan chặt chẽ giữa chỉ số BMI và nguy cơ ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

Một tỷ lệ nhỏ ung thư gia đình trong nghiên cứu của tôi (7,9%) cũng gợi ý đến bản chất phân tử; theo các nghiên cứu, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính có liên quan đến một tỷ lệ đột biến gen BRCA1.

Một số báo cáo cho rằng UTVBBAT có tỷ lệ ung thư vú gia đình cao hơn so với ung thư vú ngoài bộ ba âm tính. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ những người có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư vú trong nhóm UTVBBAT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm UTVKBBAT. Kết quả cho thấy rằng UTVBBAT có xu hướng thừa kế từ gia đình.

Theo các nghiên cứu, ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện ở lứa tuổi trẻ hơn, và ở lứa tuổi này, ý thức khám bệnh định kỳ cũng khá cao.

Thông qua thăm khám định kỳ, phần lớn được phát hiện qua chương trình tầm soát ung thư vú có tổ chức trên các đối tượng có nguy cơ và do đó hầu hết các bệnh nhân khi phát hiện ban đầu với khối u được sờ thấy trên lâm sàng. Trong số những phụ nữ trải qua sàng lọc ung thư vú thường xuyên, ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện trong khoảng thời gian theo dõi trung gian giữa hai lần thăm khám (giữa hai lần chụp nhũ ảnh) có thể cho thấy phần nào đặc tính tiến triển nhanh của bệnh trên lâm sàng.

4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Trong nghiên cứu, vị trí u thường gặp là 1/4 trên ngoài (44,7%), đây là vị trí mà tổ chức tuyến vú đạt độ dày và thể tích cao nhất; cũng như ung thư vú nói chung, về vị trí u, ung thư vú có bộ ba âm tính cũng có kết quả tương đồng. Nghiên cứu của Nguyễn Đình Tùng, cũng cho thấy 1/4 trên ngoài là vị trí thường gặp (41,7%). Có khác biệt về các vị trí 1/4 khác; nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ khối u ở vị trí 1/4 dưới ngoài và vị trí trung tâm cũng khá cao, các vị trí khác như 1/4 trên trong và 1/4 dưới trong ít gặp hơn so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Tùng.

Vị trí u cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng, có liên quan đến di căn hạch, vị trí 1/4 trên ngoài cho di căn hạch nách nhanh hơn nhưng ngược lại, vị trí u 1/4 trên trong cho nguy cơ di căn hạch vú trong, chuỗi hạch rất khó kiểm soát trong điều trị và có tiên lượng xấu. Các vị trí khối u ở 1/2 trong có xu hướng xâm lấn thành ngực nhanh hơn gây bất lợi trong điều trị triệt căn.

Tính chất khối u được phát hiện trong nghiên cứu cũng không có khác biệt cơ bản so với khối u ác tính vú nói chung, phần lớn là các khối u đơn độc (94,7%), cứng giới hạn rõ (57%); không phát hiện khối u dạng nang; ở giai đoạn triển triển khi u lớn, có thể thấy khối u xâm nhiễm vào mô vú xung quanh, cứng và bờ không đều (43%), một số trường hợp có thể gặp nhiều khối (5,3%). Ở giai đoạn muộn, khối u xâm lấn da cho hình ảnh co kéo da hoặc loét da vú, trong nghiên cứu chúng tôi gặp 6 trường hợp khối u có đặc điểm này, hạch nách lâm sàng sờ thấy trong 48,2% trường hợp, phần lớn các hạch khi sờ thấy đều có tính chất nghi ngờ ung thư xâm lấn, tất cả các trường hợp này đều được xét nghiệm tế bào tại hạch. Các trường hợp muộn hơn được phát hiện hạch thượng đòn trước điều trị. Tất cả 4 trường hợp này được sinh thiết u chẩn đoán mô học và hóa mô miễn dịch có kết quả ung thư vú bộ ba âm tính và được điều trị hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật sau đó được phẫu thuật cắt vú triệt để và xạ trị.

Bên cạnh khám lâm sàng, việc chẩn đoán trước mổ bằng chọc hút tế bào kim nhỏ, chụp nhũ ảnh (mammography), siêu âm cũng được chúng tôi thực hiện tốt và đây được xem như là các tiêu chuẩn bắt buộc nhằm nâng cao kết quả chẩn đoán chính xác trước điều trị. Trong nghiên cứu, xét nghiệm tế bào học phát hiện được 85,1% dương tính, tất cả các trường hợp này đều có kết quả mô bệnh học khẳng định. Các trường hợp âm tính và nghi ngờ được sinh thiết lõi hoặc sinh thiết mở để xác chẩn. Việc thực hiện nhũ ảnh trong nghiên cứu của chúng tôi không được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân bởi lẽ có các thời gian máy ngưng hoạt động do sửa chữa hoặc do bảo trì máy; trên nhũ ảnh, các tổn thương đặc hiệu để chẩn đoán ung thư vú như tình trạng vi vôi hóa tập trung, tổn thương hình sao hoặc co cụm gập gẫy không tìm thấy hình ảnh điển hình trong 49,4% các trường hợp, chúng tôi xếp loại các tổn thương theo BIRAD và chỉ các trường hợp BIRAD 5 mới được xem là tổn thương ác tính, tỷ lệ này trong nghiên cứu là 50,6%. Một số các tổn thương được xem là có nguy cơ ác tính cao cũng được xếp vào nhóm tổn thương không đặc hiệu, các trường hợp này cũng được chúng tôi sinh thiết u trước phẫu thuật triệt căn. Theo các nghiên cứu, có thể thấy được lý do của nó. Ung thư vú có bộ ba âm tính có các đặc điểm khác biệt trên nhũ ảnh so với các trường hợp ung thư vú có HER2 dương tính và ER dương tính. Mặc dù có kích thước u lớn khi chẩn đoán so với các phân nhóm ung thư vú khác, nhưng có đến 18% các ung thư bộ ba âm tính không bộc lộ rõ khi chụp nhũ ảnh ban đầu. Trên phim nhũ ảnh, ung thư vú có bộ ba âm tính là một khối với bờ rõ trong 20-24% trường hợp, không gặp tổn thương vi vôi hóa trong 49% đến gần 100% các trường hợp (thay đổi trong các nghiên cứu) và thiếu các đặc tính nghi ngờ điển hình của bệnh ung thư vú như hình dạng bờ không đều của khối và tổn thương vi vôi hóa tập trung trong khối.

Tỷ lệ hạch nách dương tính trên giải phẫu bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 49,1%, đây là một con số khá khiêm tốn nếu so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu 180 trường hợp ung thư vú có bộ ba âm tính, Dent và cs., đã xác định tỷ lệ di căn hạch cao 54,4% so với 45,6% ở nhóm ung thư không phải bộ ba âm tính ($p=0,02$). Jingdan và cs., cũng cho thấy một tỷ lệ di căn hạch cao trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính 64,6% so với 48,1% trong ung thư vú không bộ ba âm tính với khác biệt có ý nghĩa.

Cũng trong nghiên cứu của Dent và cs., kích thước u trung bình ở nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính là 3 cm, cao hơn so với các nhóm ngoài bộ ba âm tính (2,1 cm, với $p < 0,001$); trong nghiên cứu của tôi, kích thước u trung bình là 3,8 cm trên giải phẫu bệnh, đối chiếu kích thước u trên lâm sàng và trên giải phẫu bệnh không có sự khác biệt. Sau mỗi trường hợp phẫu thuật, kích thước u được chúng tôi đánh giá trong mổ và sau mổ một cách chính xác sau khi phẫu tích u và hạch ra khỏi tổ chức tuyến vú và nách rồi gửi bệnh phẩm về Khoa Giải phẫu bệnh.

Về thể mô bệnh học, chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu. Thể mô học chiếm đại đa số là loại ung thư thể ống xâm nhập, có tỷ lệ 82,5%; ung thư thể tiểu thùy xâm nhập có tỷ lệ thấp 5,3%; ngoài ra, chỉ có một số ít các thể mô bệnh học khác. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở các vùng khác nhau trên thế giới trong bảng dưới đây, có thể thấy tỷ lệ ung thư gia đình cao trong nghiên cứu của Li Zang (2012). Nghiên cứu của Liedkle (2008) và Dent (2007) cho tỷ lệ mô học độ III cao so với các nghiên cứu khác. Tỷ lệ di căn hạch nách khá tương đồng giữa các nghiên cứu, tỷ lệ trội hơn gấp trong nghiên cứu của Jingdan Qiu (2016). Mô bệnh học thể ống chiếm ưu thế trong phần lớn các nghiên cứu; tỷ lệ mô học thể ống cao trong nghiên cứu của Liedkle (2008).

Nghiên cứu của Jingdan Qiu (2016) và Li Zang (2011) cho các kết quả tương đương nhau như tỷ lệ ung thư gia đình cao và cao hơn so với ung thư vú ngoài bộ ba âm tính, tuổi mắc bệnh trẻ hơn ung thư ngoài bộ ba âm tính. Cả hai nghiên cứu này cũng chỉ ra các đặc điểm lâm sàng tiến triển hơn so với các ung thư vú ngoài bộ ba âm tính như: khối u trên 5cm có tỷ lệ cao hơn, di căn hạch nách có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa, ung thư giai đoạn III có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa, mô học độ III cũng cao hơn có ý nghĩa, tái phát và di căn sớm hơn sau điều trị. Nghiên cứu của Liedkle (2008) là một điển hình về tiến triển và tiên lượng xấu với 32,5% ung thư có u trên 5cm; 85,1% ung thư có mô học độ III.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Các biến chứng phẫu thuật

Chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên trong 96,5% trường hợp, bệnh nhân được cắt vú đồng thời vét hạch nách, các biến chứng chủ yếu do vét hạch nách gây ra. Chúng tôi chủ trương phẫu thuật vét hạch bảo tồn tốt các cơ quan như mạch máu và thần kinh vận động, cảm giác

vùng nách, thắt cắt mạch máu, ống bạch mạch cẩn thận và có chọn lọc nhằm hạn chế tối đa các biến chứng do phẫu thuật vét hạch nách gây ra.

Có gần 50% bệnh nhân có biến chứng sau mổ, tuy vậy không gặp các biến chứng trầm trọng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và ảnh hưởng đến các liệu pháp toàn thân hỗ trợ tiếp theo. Các biến chứng sớm xuất hiện trong thời gian hậu phẫu và không gây kéo dài thời gian quá mức có thể làm chậm thời gian điều trị hóa chất hỗ trợ. Các biến chứng sau phẫu thuật không nghiêm trọng và đều được khắc phục tốt, chủ yếu là tụ dịch bạch huyết, đau vùng vai, cánh tay và da thành ngực, chăm sóc vết mổ và phục hồi chức năng vận động giúp cải thiện tốt các biến chứng và điều này không ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Tỷ lệ các biến chứng sau phẫu thuật khá tương đồng so với nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật Scanlon, một loại phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên được áp dụng khá phổ biến trong điều trị ung thư vú tại Bệnh viện Trung ương Huế.

4.3.2. Độc tính hóa trị

Có hai loại phác đồ hóa chất được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: thứ nhất là, phác đồ đa hóa chất trên nền tảng anthracyclin như FAC, AC và FEC với 6 chu kỳ mỗi 3 tuần; thứ hai là, phác đồ phối hợp taxane với anthracyclin bao gồm: AP (paclitaxel với doxorubicin hoặc epirubicin) với 6 chu kỳ mỗi 3 tuần và AC-T với 4 chu kỳ AC mỗi 3 tuần tiếp theo là 4 chu kỳ paclitaxel mỗi 3 tuần. Phác đồ phối hợp taxane và anthracyclin nhằm đạt hiệu quả điều trị tối ưu dựa trên các bằng chứng của các nghiên cứu. Đây là các phác đồ khá an toàn, ít gây độc tính trong điều trị bệnh nhân ung thư vú.

Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy phần lớn các trường hợp có độc tính huyết học, độc tính trên tạng và da, niêm mạc hoặc toàn thân khác chủ yếu ở mức độ I và II, một số có độc tính độ III, IV được điều chỉnh nội khoa tốt và đảm bảo duy trì đúng phác đồ điều trị, đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. So sánh với một số nghiên cứu, chúng tôi ít gặp các độc tính độ III và độ IV hơn. Nghiên cứu của Francesco và Cs. (2012) cho tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3 và 4 cao, 53% trong phác đồ hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật với liều tăng cường Doxetaxel kết hợp epirubicin và phác đồ CMF.

Các nghiên cứu về độc tính của hóa trị cho ung thư vú nói chung với phác đồ tương tự trong nghiên cứu cũng cho các kết quả khác nhau.

Nghiên cứu của Lê Thanh Đức, áp dụng phác đồ AP trong điều trị tân bổ trợ ung thư vú giai đoạn III cũng cho thấy độc tính gặp chủ yếu ở độ I và II.

4.3.3. Tái phát và di căn sau điều trị

4.3.3.1. Tái phát

Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của tôi là 7,9%. Thời gian xuất hiện tái phát trung bình là 24,33 tháng. Tỷ lệ tái phát khá tương đồng với nghiên cứu của Jingdan và cs. (7,45%). Một số nghiên cứu cho tỷ lệ tái phát cao hơn, Dent và cs. (13%), Kyndy và cs. (18%), Rodiriguez và cs. (17,4%). Tỷ lệ tái phát tại chỗ trong các nghiên cứu này cao hơn ý nghĩa so với ung thư vú không bộ ba âm tính. Tỷ lệ tái phát cao trong các nghiên cứu do ảnh hưởng của một số yếu tố như kích thước u lớn, giai đoạn muộn, độ mô học cao và phác đồ điều trị.

Tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu xảy ra trong 3 năm đầu sau điều trị, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới.

4.3.3.2. Di căn sau điều trị

Tỷ lệ di căn xa trong nghiên cứu của tôi là 28,1%, cao hơn so với nghiên cứu của Jingdan và cs. (20,5%), tuy vậy lại thấp hơn nghiên cứu của Dent và cs. (34%).

Các vị trí di căn thường gặp lần lượt là phổi, não và gan, di căn xương rất ít gặp (3 trường hợp), đặc điểm di căn này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Theo Liedkle, khuynh hướng di căn tạng và di căn não cao trong thể bệnh này

Trong nhiều nghiên cứu trên thế giới, bên cạnh so sánh đánh giá các đặc điểm của ung thư vú có bộ ba âm tính, các nghiên cứu còn so sánh sự khác biệt giữa ung thư vú có bộ ba âm tính so với các nhóm ung thư vú không bộ ba âm tính và đặc điểm di căn xa là một trong những khác biệt.

4.3.4. Sống thêm sau điều trị và tiên lượng

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 91,3%, 87,6% và 82,1%. Tương đồng hoặc thấp hơn với các nghiên cứu gần đây tại Châu Á như Trung Quốc, Đài Loan. Cao hơn một số nghiên cứu Âu Mỹ. Tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của Liedkle và cs. Trong nghiên cứu của Liedkle (2008), trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính, có thể thấy được bên cạnh một số điểm tương đồng về bệnh học với nghiên cứu của chúng tôi như là mô bệnh học thể ống, tương đồng về độ tuổi và tình trạng mãn kinh. Tuy

vậy, có thể thấy một số khác biệt như ung thư giai đoạn III có tỷ lệ cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, mô học độ III chiếm 85,1% và điều trị chủ yếu là điều trị tân bổ trợ; điều trị không thống nhất giữa các phác đồ, phẫu thuật cắt vú triệt để chỉ thực hiện trong 59,6% trường hợp; và những yếu tố này có thể dẫn đến kết quả sống thêm kém. Nghiên cứu của Liedkle cũng đã xác định được các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng bệnh học bao gồm tuổi tại thời điểm chẩn đoán, tình trạng mãn kinh, thể mô bệnh học, độ mô học, kích thước u, tình trạng hạch nách, phác đồ hóa trị tân bổ trợ, số chu kỳ hóa trị và loại hình phẫu thuật (bảo tồn hoặc cắt vú). Kết quả điều trị trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính cũng đã cho thấy phần nào tiên lượng xấu khi đối chiếu với các nhóm ngoài bộ ba âm tính, cụ thể đã cho các kết quả như sau: mặc dù có tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao nhưng lại giảm thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 3 năm ($p < 0,0001$) và sống thêm toàn bộ 3 năm ($p < 0,0001$). Các yếu tố làm giảm sống thêm không bệnh bao gồm tuổi trẻ ($p = 0,015$), mô học thể ống ($p = 0,0022$), độ mô học cao ($p = 0,0016$) và giai đoạn u cao ($p = 0,0056$). Thời gian sống thêm không bệnh 1, 3 và 5 năm trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính lần lượt là 81%, 63% và 61%. Sống thêm toàn bộ 1, 3 và 5 năm lần lượt là 90%, 74% và 64%. NC còn chỉ ra nguy cơ di căn tạng cao hơn ($p = 0,0005$) và nguy cơ di căn xương thấp hơn ($p = 0,027$); thời gian sống thêm sau tái phát cũng ngắn hơn ($p < 0,0001$) so với các phân nhóm ngoài bộ ba âm tính. Tỷ lệ tái phát và chết cao chỉ trong 3 năm đầu sau điều trị.

Các nghiên cứu của Âu - Mỹ trong cùng khoảng thời gian này cũng cho các kết quả tương tự.

Nghiên cứu của Dent (2007), cho chiều hướng sống thêm xấu trong nhóm ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, tỷ lệ di căn xa cao, tỷ lệ chết trong 5 năm sau điều trị là 70%. Kết quả này phụ thuộc vào các yếu tố tiên lượng bao gồm tuổi, độ mô học, di căn hạch, kích thước u và phác đồ hóa trị. Có thể thấy rõ tỷ lệ di căn hạch cao (54,4%) và ưu thế độ mô học III (66%) trong nghiên cứu của Dent để giải thích cho tiên lượng xấu của thể bệnh ung thư vú này.

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là kích thước u, độ mô học, di căn hạch nách, giai đoạn ung thư.

Tại Trung Quốc, nghiên cứu của Jingdan cho kết quả sống thêm kém hơn trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính, tuy vậy tỷ lệ sống thêm

toàn bộ 5 năm cũng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (88,51%). Nghiên cứu xác định các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh bao gồm tuổi, kích thước u, tình trạng hạch nách, giai đoạn lâm sàng, độ mô học, thể mô bệnh học, phương pháp phẫu thuật. Nghiên cứu cũng xác định các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ là kích thước u, tình trạng hạch nách, và giai đoạn lâm sàng.

Trước đó, cũng tại Trung quốc, nghiên cứu của Li Zhang (2012) trên 356 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính cũng cho kết quả sống thêm tương đương nghiên cứu của Jingdan. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 5 năm lần lượt là 75,7% và 86,6%. Sở dĩ có kết quả khá tốt như vậy là do mẫu nghiên cứu có một số đặc điểm bệnh học thuận lợi hơn nếu so sánh với nghiên cứu của chúng tôi như: độ mô học III chỉ 21,4%, kích thước u trên 5 cm chỉ 13,8%; mặc dù có tỷ lệ di căn hạch cao hơn (56,5% so với 49,1%) nhưng chỉ có 21,9% ung thư giai đoạn III. Nghiên cứu này cũng xác định được các yếu tố tiên lượng cho thời gian sống thêm toàn bộ là ung thư giai đoạn III, u trên 5 cm và di căn hạch.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất cho 114 trường hợp ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính tôi xin rút ra các kết luận sau:

1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng:

- Bệnh nhân chủ yếu trong độ tuổi trước 50 tuổi, chiếm 64,1%, cao nhất là 41- 50 tuổi

- Chủ yếu ở thời kỳ tiền mãn kinh

- Tuổi trung bình là $48,17 \pm 0,97$ (24 - 74)

- Bệnh nhân nhập viện có triệu chứng u vú chiếm chủ yếu (93%)

- Khối u thường 1 khối, hạch nách sờ thấy trong 48,2% trường hợp

- Chẩn đoán trước mổ có độ chính xác cao, kết hợp khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào học và sinh thiết lõi chẩn đoán chính xác toàn bộ các trường hợp.

- Bệnh nhân ung thư giai đoạn II có tỷ lệ cao nhất (68,4%), nhưng vẫn còn nhiều bệnh nhân ở giai đoạn III (26,3%)

- Độ mô học II và III chiếm chủ yếu (84,6%)

- Ung thư biểu mô ống xâm nhập có tỷ lệ 82,5%

- Có mối liên quan ý nghĩa giữa các yếu tố kích thước u và di căn hạch, di căn xa và giai đoạn ung thư.

- 96,5% bệnh nhân được cắt vú triệt để cải biên, phẫu thuật bảo tồn có xạ trị diện vú đối với 4 trường hợp kích thước u nhỏ dưới 2cm và hạch nách âm tính.

- Hóa trị hầu hết được điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật (96,5%)

2. Kết quả điều trị và tiên lượng

- Không có các biến chứng phẫu thuật trầm trọng ảnh hưởng lớn đến bệnh nhân và phác đồ điều trị.

- Độc tính hóa trị trên hệ huyết học, gan thận, da niêm mạc chủ yếu là độ I và II. Không có độc tính quan trọng ảnh hưởng đến phác đồ điều trị

- Tỷ lệ tái phát thấp 7,9%

- Tỷ lệ di căn xa 28,1%

- Di căn tạng và di căn não thường gặp, ít gặp di căn xương

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm lần lượt là 91,3%; 87,6% và 82,0%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm, 4 năm và 5 năm lần lượt là 85,9%; 79,0% và 72,7%.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh sau điều trị là kích thước u, di căn hạch và độ mô học trong phân tích đa biến.

KIẾN NGHỊ

1. Cần xác định ung thư vú có bộ ba âm tính là thể bệnh ung thư vú đặc thù, có tiến triển nhanh và tiên lượng xấu để chỉ định điều trị chính xác, điều trị sớm cho bệnh nhân.
2. Tiếp tục nghiên cứu với thời gian dài trên đối tượng bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính. Nghiên cứu đặc điểm sinh học bằng cách tăng cường các dấu ấn hóa mô miễn dịch để xác định mối tương quan lâm sàng và đặc điểm phân tử trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer in women in the world and the highest cause of death among cancer deaths in women. In 2012, (GLOBOCAN) There was 1.670.000 new cases and 521.907 deaths of breast cancer. In United States, 2012, there was about 408.200 new cases and 92.000 deaths of breast cancer. In Vietnam, according to data of Cancer target control Project 2010, there was 12.533 new cases of breast cancer, with incidence by age was 29.9/100.000. In breast cancer, types with triple negative hormone receptor was about 15% of cancer cases. The term Triple negative breast cancer (TNBC) has been determined as a breast cancer biology type caused by the expression lacking of hormone receptors ER and PR as well as no excessive expression of epithelial human epidermal growth factor receptor 2 on cells surface. Triple negative breast cancer includes about 75% was basal – like carcinoma. In contrary, there is about 75% of basal – like carcinoma is triple negative. Basal – like carcinoma with extension characteristic and poor survival prognosis, is usually has high histology grade and poor differentiation when analysing cell morphology.

In clinical characteristic, triple negative breast cancer is usually in young women, pre-menopause, relating to bulky tumor, late clinical stage, distant metastasis, high histology grade.

In management of triple negative breast cancer, beside surgery, this is the cancer type which has good response to chemotherapy, therefore it can be treated by chemotherapy even early stage T1N0. Regimens give high response rate are anthracycline and taxanes, these are standard regimens for neo-adjuvant and adjuvant protocols with good clinical and pathology response. However, this is still a poor prognosis cancer, with disease free survival and overall survival worse than other breast cancer types.

In the world, there were many studies about this type of breast cancer, but in Vietnam, studies in triple negative breast cancer was still very limited on clinical, treatments and prognosis. Therefore we choose this thesis with following purposes:

Purposes:

1. *Considering clinical, sud-clinical of breast cancers with negative triple hormone receptors ER, PR and Her 2.*
2. *Evaluating results of surgery associating with adjuvant chemotherapy in breast cancer with triple negative ER, PR, HER receptors and prognosis*

Reality significance and new contribution of thesis:

This is the first study in country which applies standard protocol as surgery associating with adjuvant chemotherapy in breast cancer with triple negative, our study applies for all cases diagnosed of triple negative breast cancer even early stage T1N0. Study describes overall characteristics of pathology, prognosis and treatment results. Study achieves encouraging results: Acumulative overall survival 3, 4 and 5 years was 91.3%; 87.6% and 82.0%, respectively; acumulative disease free survival 3, 4 and 5 years was 85.9%; 79.0% and 72.7%, respectively. The univariate analysis defined factors relating to overall survival and disease free survival. The multivariate analysis defined independent factors to overall survival and disease free survival.

Study was done at prestige cancer treatment hospital. Data was collected and analysed by appropriate statistic fomulars. Therefore our thesis is scientific, new result and reality significance, which are very important in breast cancer treatment.

The structure of thesis:

The thesis consists of 130 pages with 4 main chapters: introduction (2 pages), chapter 1. Overview (37 pages), chapter 2. Patients and Method (16 pages), Chapter 3. Results (35 pages), Chapter 4. Discussion (37 pages), Conclusion and Recommendation (3 pages). The thesis has 56 tables, 20 charts and 178 references (8 Vietnamese and 170 English)

Chapter 1. OVERVIEW**1.1. Benefit rationals in management of triple negative breast cancer**

Triple negative breast cancer is the poorest prognosis of breast cancer, initial treatment is radical surgery, chemotherapy is the unique effective systemic treatment until now. Authors Sorlie et al. (2001),

Nielson et al. (2004), Carey et al. (2006), Morris et al. (2007), Liedtke et al. (2008), Dent et al. (2007), Kennecke et al. (2010) concluded of molecular characteristics of triple negative breast cancer were: high histology grade, high meiosis index, poor differentiation so that it is sensitive to chemotherapy.

Benefits achieved from trails has been concluded as following:

- ❖ High responde rate in neo-adjuvant with anthracyclin taxanes
- ❖ Combination of anthracycline and taxane improves outcomes
- ❖ Combination of chemotherapy and surgery improves outcomes
- ❖ New regimens trials have not show apparent benefits

In studies of Liedtke et al. (2008), Dent et al. (2007), Hayes et al. 2007, Isakoff et al. (2010) and MA 5, GEICAM 9805, BCIRG 001, CALGB-40.603 trials, has made foundation of aplying combination protocol of surgery and chemotherapy in management of triple negative breast cancer

1.2. Studies in country about TNBC:

Study of Nguyen Viet Dung et al. (2011) initially defined prognosis factors in TNBC.

Study of Phung Thi Huyen et al. (2011) initially defined some clinical and sub-clinical characteristics of TNBC.

Study of Vu Hong Thang et al. (2012) evaluated effect of neo-adjuvant chemotherapy in TNBC compared to no chemotherapy, documented initial benefits for survivals.

Study of Nguyen Van Chu et al. (2016) defined molecular characteristics of TNBC on immuno-histology.

Chapter 2. ELIGIBILITY AND METHODS

2.1. Eligibility

Breast cancer patients treated by combination of surgery and chemotherapy at oncology center – Hue central hospital from March 2009 to March 2016

Inlude criteria

- Breast cancers with clinical stage I, II, III by AJCC 2010 classification.
- Pathology was infiltrative carcinoma by WHO 2003 classification
- Treated by surgery and chemotherapy.

- Pathology classification by Scarff-Bloom-Richardson with infiltrative ductal carcinoma
- Immunohistochemistry result was: ER, PR and Her2/neu are negative

Exclude criteria

- Unadequate documentation
- In situ carcinoma
- Previous cancers which were recurrent and metastasis during research period
- Distant metastasis at time of diagnosis
- Unfinished treatment with surgery and 6 or 8 cycles of chemotherapy.
- Pregnants or inflamative BC
- Unable to collect data after treatment

2.2. Methods

*** Study design**

Describing study with clinical intervention, no comparison.

*** Time and location of study**

From March 2009 to March 2016, at Hue central hospital.

*** Population seize for describing study**

Defined by fomular:

$$d = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

n is population seize

Z is respective ratio achieved from Z table relatiing to selected α (usually chose Z is 95% relating to $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ and $\alpha = 0,05$),

α is significant level of statitis,

p is assume effect,

d is estimative error in which gradient of study results are not so different ($d = 0,1$)

We chose $p = 0.64$ equivalent to 5 years overall survival (64%) TNBC of Liedkle et al.'s study (2008). We calculated population seize was $n = 88$

2.3. Criteria of study

2.3.1. General characteristics

- Cancer distribution by aged.
- Some risk factors.

2.3.2. Pathology characteristics

2.3.2.1. Clinical and sub-clinical characteristics before and during surgery

- Seize and sites of tumors
- Tumor characteristics, extension status
- Regional lymph nodes (axillary, supra-clavicle)
- Characteristics of lymph nodes
- Cytology tests, mamography

Tumors and lymph nodes were marked anatomically and analysed for pathology

❖ **BC stage**

- TNM- AJCC 2010 classification
- Staging by AJCC 2010 classification
- Previous treated patients were re-classified by AJCC 2010

❖ **Clinical stage diagnosis** based on evaluations before and during surgery

❖ **Comparing to pathology diagnosis** (pTNM) for staging.

Pathology:

Pathology results were performed at Pathology Department – Hue Central Hospital

Patients treated from 2009 to 2010 were tested immuno-histology at Pathology Department – National cancer hospital

Defining histology types of candidates: histology classification by WHO 2003 including of 20 types.

Defining histology grades: applied to infiltrative ductal carcinoma.

Histology grades has been calculated as following:

Grade I:	Well differentiated :	3-5 points
Grade II:	Moderate differentiated:	6-7 points
Grade III:	Poor differentiated:	8-9 points

Defining ER, PR, HER2 (-) on immunohistochemistry

2.3.3. Treatment protocol: surgery in combination of chemotherapy: modified radical or conservative mastectomy combined with chemotherapy protocol:

Anthracyclin (FAC, AC, FEC) every 3 weeks, 6 cycles

Anthracyclin +Taxane:

+ TA: 6 cycles, every 3 weeks

+ AC-T: 4 cycles AC every 3 weeks, followed by 4 of Paclitaxel, every 3 weeks

Adjuvant treatment after 3 - 4 weeks of surgery

BC stage IIIC cases were treated by chemotherapy before surgery, then considered radical surgery

Adjuvant radiotherapy for positive axillary lymph nodes and tumor size 5cm or above.

2.3.4. Evaluating combination result of surgery and adjuvant chemotherapy

Responds, complications, toxicities:

- Postoperative complications

- Evaluating toxicities: according to evaluation criteria by WHO (2000) including toxicities of hematology, non-hematology, digestive toxicities.

Recurrence:

- Recurrence rate

- Recurrence time

Distant metastasis:

- Distant metastasis rate

- Distant metastasis sites

- Distant metastasis time

Survivals

- Disease free survival

- Overall survival

Evaluating prognosis of TNBC:

- + Ages

- + Postoperative radiation

- + Menopausal status

- + Histology grade

- + Tumor size

- + Cancer stage

- + Lymph node metastasis

- + Distant metastasis

- + Chemotherapy protocol

Defining prognosis factors independently in multivariate analysis

2.4. Data analysis

Collected, coded, managed, analysed data by SPSS 16.0 software

Used algorithms: Frequency, ratio, average value, comparison of two average values, comparison of couple data; use of relating verification χ^2

Survival calculated by Kaplan- Meier method, use of Log rank verification

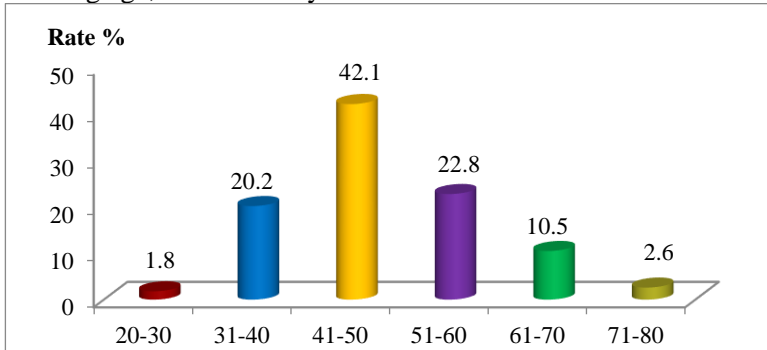
Use Cox progression model in multivariate analysis to define independent prognosis factors

Chapter 3. RESULTS

3.1. Clinical and subclinical characteristics

3.1.1. Ages

- Ages range 24 to 76 years old.
- Average age was 48.18 (SD = 0.97)
- Young age, 64.1% \leq 50 years old



3.1.2. Clinical and sub-clinical characteristics

Characteristic		No of Pts	%
Risk factors	Family history	9	7.9
	Early menstruation	11	9.6
	Late menopause	5	4.4
	Having no child	7	6.1
Reason of hospitalization	Breast tumor	106	93.0
	Others	8	7.0
Menopause status	Premenopausal	70	61.4
	Postmenopausal	44	38.6
Cytology	(+)	97	85.1
	(-)	5	4.4
	Suspected	12	10.5
Mammography	(+)	44/87	50.6
	(-)	43/87	49.4
Core Biopsy	(+)	23/25	92.0
	(-)	2/25	8.0

3.1.3. Clinical symptoms

Clinical symptoms		No of Pts	Rate %
Sites of tumor	Upper – inner quadrant	15	13.1
	Lower – inner quadrant	9	7.9
	Upper – outer quadrant	51	44.7
	Lower – outer quadrant	38	33.3
	Central	25	21.9
	Whole breast	6	5.3
Characteristics of tumors, lymph nodes	Solid tumor	114	100
	Single tumor	108	94.7
	2 tumors or above	6	5.3
	Clear boundary	65	57
	Unclear boundary	49	43
	Orange rough	8	2.6
	Skin ulcer	3	2.6
	Breast pain	14	12.3
	Clinical axillary LN	55	48.2
	Supraclavicle LN	4	3.5

- Tumors were mostly at upper – outer quadrant site
- Most tumor is single, clear boundaries. There was 43% tumors with rigid boundaries, unclear exposure to breast tissue.

3.1.4. Histology types

Histology types	No of Pts	Rate %
Infiltrative ductal carcinoma	94	82.5
Medullary carcinoma	1	0.9
Infiltrative lobular carcinoma	6	5.3
Mucinous carcinoma	3	2.6
Papillary carcinoma	2	1.8
Metaplastic carcinoma	4	3.5
Other carcinomas	4	3.5
Total	114	100

Infiltrative ductal carcinoma is the most common.

3.1.5. Histology grade

Histology grade	No of Pts	Rate %
Grade I	5	5.4
Grade II	45	48.9
Grade III	42	45.7
Total	92	100

Most is high grade histology.

3.1.6. Procedures of surgery

Procedures of surgery	No of Pts	Rate %
Conservative surgery	4	3.5
Modified radical mastectomy	110	96.5
Total	114	100

Conservative surgery was applied for tumor size under 2cm

3.1.7. Staging after surgery

Stage	No of Pts	Rate %
I	6	5.3
IIA	48	42.1
IIB	30	26.3
IIIA	16	14.0
IIIB	10	8.8
IIIC	4	3.5
Total	114	100

4 Pts at stage IIIC with supraclavicle extension (N3).

3.1.8. Chemotherapy protocol

Chemotherapy protocol	No of Pts	Rate %
Single Anthracyclin	25	21.9
Taxane combined with Anthracyclin	89	78.1
Total	114	100

- Major protocol was combination of Taxane and Anthracycline
 - Sequencing protocol Anthracyclin followed by Taxane sau has been applied after 2013.

- Adjuvant treatment after surgery was used for 96.5% Pts, 4 cases of loco-regional progression (supraclavicle extension, without distant metastasis) was treated by neo-adjuvant chemotherapy in order to increase possibility of radical mastectomy.

3.1.9. Adjuvant radiotherapy

Adjuvant radiotherapy	No of Pts	Rate %
With Adjuvant radiotherapy	69	62.3
Without Adjuvant radiotherapy	45	37.7
Total	114	100

Radiotherapy - indicated - Pts received adjuvant radiotherapy after chemotherapy, radiotherapy indications were for Pts with T3, or T2 with axillary LN metastasis and 4 cases were operated conservatively.

3.2. Outcomes

3.2.1. Surgery complications

Surgery complications	No of Pts	Rate %
No complication	59	51.7
Swelling at operative site (axilla, breast)	22	19.3
Pain at operative site (arm, chest wall)	11	9.6
Movement restriction	5	4.4
Lymphedema	2	1.8
> 2 complications	15	13.2
Total	114	100

Mostly were mild complications, caused no affect to adjuvant treatments

3.2.2. Chemotherapy toxicities

3.2.2.1. Hematological Toxicities

All patients finished chemotherapy processes; There was no cardiovascular toxicity

Toxicity grade	Number of Patients (%)					Total (100%)
	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
Leukopenia	56 (49.1)	31 (27.2)	21 (18.4)	4 (3.5)	2 (1.7)	114
Neutropenia	58 (50.9)	25 (21.9)	18 (15.8)	5 (4.4)	8 (7.0)	114
Anemia	43 (37.7)	51 (44.7)	19 (16.7)	1 (0.9)	0 (0)	114
Thrombocytopenia	95 (83.3)	9 (7.9)	5 (4.4)	5 (4.4)	0 (0)	114

There was no severe toxicity to hematology affecting to chemotherapy processes.

3.2.2.2. Liver and renal fuction disorders

Disorder grade	No of Pts (%)					Total (100%)
	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
SGOT	79 (69.3)	22 (19.3)	11 (9.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	114
SGPT	79 (69.3)	22 (19.3)	11 (9.6)	1 (0.9)	1(0.9)	114
Ure	106 (93.0)	6 (5.3)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	114
Creatinin	106 (93.0)	6 (5.3)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	114

There was no severe disorders affecting to chemotherapy processes.

3.2.2.3. Toxicities to dermatology, mucous membrane, digestive tracts

Grade	No of Pts (%)					Total (100%)
	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	
Dermatology	99 (86.8)	15 (13.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	114
Oral mucosa	83 (72.8)	19 (16.7)	8 (7.0)	4 (3.5)	0 (0)	114
Vomitting	20 17.5)	81(71.1)	12(10.5)	1(0.9)	0(0)	114

There was no severe toxicity affecting to chemotherapy processes.

3.2.3. Loco-regional recurrence after treatment

Recurrent	No of Pts	Rate %
Yes	9	7.9
No	105	92.1
Total	114	100

Earliest time of loco-regional recurrence was 11months, latest was 48 months

3.2.4. Distant metastasis after treatment

Distant metastasis	No of Pts	Rate %
Yes	32	28.1
No	82	71.9
Total	114	100

Distant metastasis rate was high in our study

Site of metastasis	Frequency	Metastasis/Total No of Pts (%)
Lung	18	15.8
Bone	3	2.6
Brain	10	8.8
Liver	10	8.8
Total	41/32 pts	

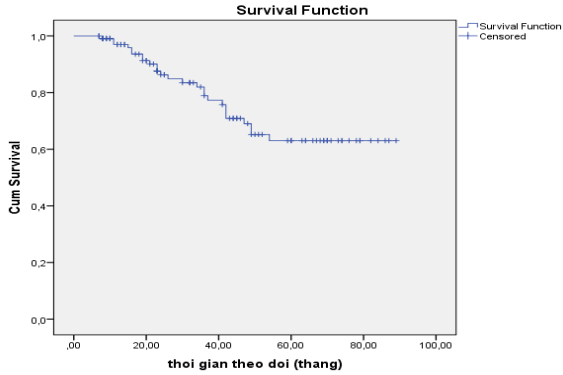
Mostly were solid metastasis, especially was lung, then brain and liver

3.2.5. Survival after treatment

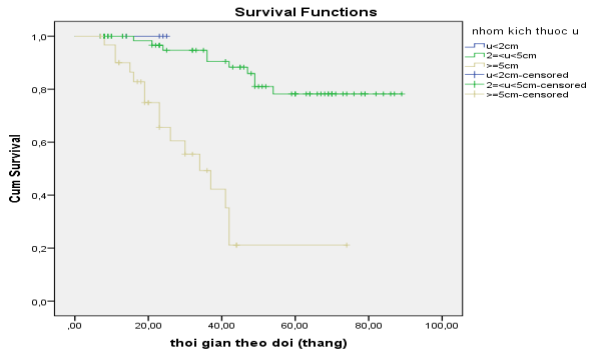
3.2.5.1. Overall survival

Table 3.26. 3 years, 4 years and 5 years overall survival

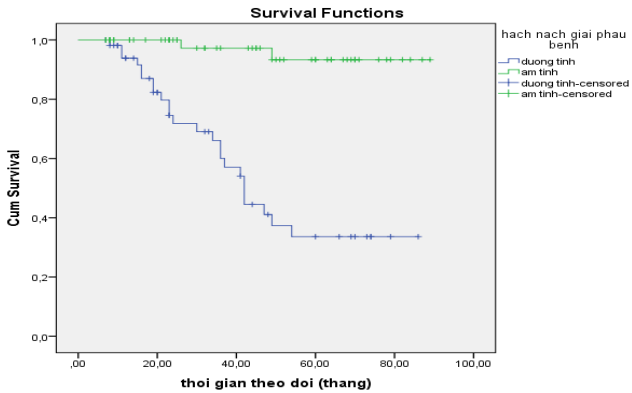
Overall survival	Time		
	3 years	4 years	5 years
Cumulative survival rate	91.3	87.6	82.0
Average survival	68.1 months (SE= 3.35)		
Average following up time	36.85 ± 2.28 months (7 - 89)		



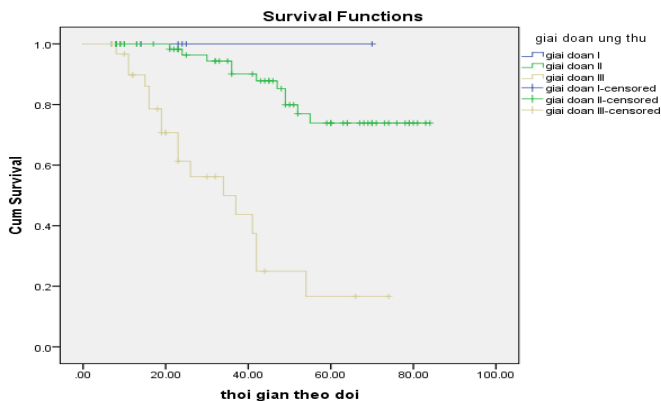
3.2.5.2. Survival by relating factors which are significant in univariate analysis



Survival by tumor size ($p < 0.001$)



Survival by LN metastasis ($p < 0.001$)



Survival by cancer stage ($p < 0.001$)

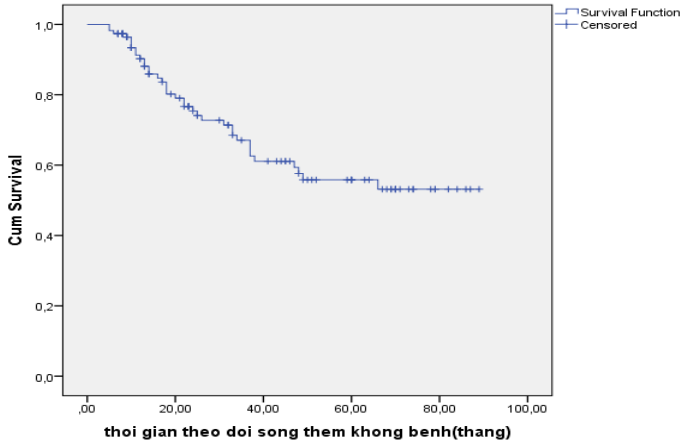
***Prognostic factors of overall survival in multivariate analysis**

Factor	p	OR	CI 95%	
Ages	0.678	0.724	0.158	3.314
Menopause status	0.525	1.561	0.395	6.163
Axillary LN's Histopathology	0.005	20.293	2.434	169.186
Histology grade	0.039	14.722	1.150	188.509
Cancer stage	0.083	8.081	0.401	10.798
Chemo Protocol	0.526	2.224	0.188	26.330
Tumor size	0.003	15.178	2.525	91.226

Axillary LN extension on histopathology, histology grade and tumor size were independent prognostic factors.

3.2.5.2. Disease free survival

Disease free survival	Time		
	3 years	4 years	5 years
Cumulative DFS	85.9	79.0	72.7
Average DFS	59.87 months (SE= 3.67)		



Disease free survival

*** Prognostic factors of disease free survival in multivariate analysis**

Factors	p	OR	CI 95%	
Age	0.167	0.482	0.171	1.356
Menopause status	0.063	2.639	0.948	7.348
Axillary LN's Histopathology	0.009	5.420	1.538	19.093
Histology grade	0.028	16.169	1.349	193.865
Cancer stage	0.886	0.910	0.252	3.291
Chemo Protocol	0.594	0.698	0.186	2.614
Umor size	0.002	0.125	0.033	0.479

Axillary LN involvement, histology grade and tumor size were independent prognostic factors.

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. Patients' Characteristics

4.1.1. General characteristics

Breast cancer (BC) is the cancer type in different aged group of women, we used to treated many BC patients who were very young, under 20 years old. According to worldwide studies, triple negative breast cancer (TNBC) was common in young, pre-menopausal patients.

According to an analysis of Dent et al., average age at diagnosis was 53 y.o, significantly lower than other BC which was not TNBC (These BC was in average age 57.7, with $p < 0.0001$).

Study of Liedkle et al. showed average age of TNBC was 48, younger than which was not TNBC (50, with $p = 0.002$), TNBC was mostly in 40 to 60 years old, was 60.4%, and highest age was 40 to 49 y.o, 34.1%.

Average age of TNBC in our study was 48 y.o, and mostly was in 40 to 60 (64.9%), highest interval was 41 to 50 y.o (42.1%). Pts under 50 y.o was 64.1%.

Most study confirmed the same result, in Cai study, average age of TNBC was 50 y.o, lower than average age of BC not Triple negative, in these BC group, average age was 57.5 y.o. Study of Yuan et al. Showed 57.8% of TNBC patients was pre-menopausal women, average age was 49.8 y.o. Yang also confirmed that, in comparison to other BC, TNBC patients usually was more common in under 35 y.o group.

In many studies, pre-menopausal status was one of prognostic factors of BC in general and TNBC in particular, because the biological difference of both maintaining menstruation and menopause patients affects treatment response and prognosis. Carey et al. found that there was a high rate of TNBC in American of Africa descent who were in pre-menopausal and there was 39% of these patients was TNBC, this rate was only 16% in Caucasian.

Common risk factors of BC such as menstrual status, marital status and pregnancy were also observed in our study; and there was some patients with these risk factors.

According to Anders et al., TNBC has some contrary characteristics to Positive hormone receptors (luminal types) such as: risk increasing by number of delivering; the younger as first pregnancy (or the later first menstrual period), the lower risk of BC they were. Some other factors decreased risk of TNBC (basal-like type) such as: prolonging breast-feed time, increasing number of breast-feeding. Obesity, especially abdominal obesity in pre-menopausal and post menopausal groups also increased risk, there was a closed relationship between BMI and risk of TNBC.

There was a low rate of familial cancer in our study (7.9%) suggesting to molecular nature; according to studies, TNBC related to BRCA1 mutation rate.

Some reports suggested TNBC had higher family cancer rate than not triple negative BC. In those studies, patients had family history of TNBC was higher than ones in not TNBC. This result showed that, TNBC has tendency to be family heretic.

According to studies, TNBC usually appeared in younger ages, their health examination awareness is quite high. By routine examination, most was discovered by organized breast cancer screening program on dedicatives at risk, therefore most patients was initially discovered by clinically palpated tumors. Among women were screened frequently for BC, TNBC usually appeared in intermediate following up time between two examinations (between two times of mamography), this partially showed rapidly progressive property of disease.

4.1.2. Clinical and sub-clinical characteristics

In our study, common site of tumor was upper outer quadrant, this is the site that breast tissue reaches thickest and biggest volume; as well as breast cancer in general, by sites, triple negative breast cancer (TNBC) has similar property. Study of Nguyen Dinh Tung showed upper outer quadrant was common (41.7%). There was difference about other quadrads; our study had quite high site rates of lower outer quadrant and central, other sites such as upper inner quadrant and lower inner quadrant was lower than Nguyen Dinh Tung's study.

Tumor site is an important prognostic factor, relating to LN metastasis, upper outer quadrant associates to more rapidly axillary

metastasis; in contrary, upper inner quadrant associates to internal mammary LN metastasis, LN chain is difficult to control and has poor prognosis. Tumors at 1/2 internal has tendency to extent to chest wall more rapidly, causing disadvantages in radical treatment.

Tumor characteristics discovered in our study was not basically different malignant breast tumor in general, most was single tumors (94.7%), solid, clear boundary (57%); no cystic tumor; bulky tumor in progressive stage, tumor could be found infiltrating to surround breast tissues, solid and unclear boundary (43%), some cases with multi lumps (5.3%). In late stage, tumor invades skin showing skin spams image or breast skin ulcer, there was 6 cases with these properties in our study, clinically palpated axillary lymph node (LN) was 48.2% cases, most palpable LN had invasive cancer suspicion, all cases were tested by LN cytology. Later cases were discovered supraclavicle LN before treatment. These 4 cases were biopsied for histology and immunohistology, results showed TNBC and treated neo-adjuvant chemotherapy before surgery, after that they were treated by radical mastectomy and radiotherapy.

Beside clinical examination, preoperative diagnosis by fine needle aspiration (FNA), mammography, ultrasound were well performed and were obligatory criteria in order to improve accuracy of diagnosis result before treatment. In study, cytology showed 85.1% positive case, all these cases were confirmed by histology. Negative and suspective cases were core biopsied or opened biopsied to confirm diagnosis. Mammography in our study was not used for all patients because mammography X-ray machine stopped working due to repairing or maintainance; on mammography, specific lesions for diagnosis such as focused - micro-calcification, star-like lesions or atypical focuses in 49.4% cases, we classified lesions by BIRAD and only BIRAD 5 cases were considered malignant lesions, this rate in our study was 50.6%. Some lesions were considered high risk of malignancy which were classified as atypical lesions, these cases were biopsied before radical surgery. According to studies, TNBC had different properties on mammography in comparison to BC with positive HER2 and positive ER. Despite of bulky tumor at diagnosis, 18% TNBC expresses

unclear on initial mammography. On mammography, TNBC is a mass with clear boundary in 20-24% cases, no micro-calcification in 49% to 100% cases (ranging in studies) and was lack of typical suggestive properties of BC such as unclear mass boundary and central micro-calcification.

Histologically positive axillary lympho node (LN) rate in pathology of our study was 49.1%, this is a quite low result in comparision to other studies. Researching on 180 TNBC cases, Dent et al. defined 54.4% of LN metastasis in comparion to 45.6% of not TNBC ($p=0.02$). Jingdan et al. showed high rate of LN metastasis in TNBC group 64.6% vs 48.1% of not TNBC, significant difference.

In study of Dent et al., average tumor size in TNBC group was 3 cm, higher than not TNBC group (2.1 cm, $p < 0.001$); in our study, average tumor size was 3,8 cm on histology, comparing to tumor size in clinical and histology showed no difference. After every operation case, we evaluated inter-operation and postoperation tumor size exactly after expossuring and removing off tumor and LN then sent specimens to Pathology department.

About histology types, we had similar results. Most histology type was infiltrative ductal carcinoma, 82.5%; infiltrative lobular carcinoma was low rate, 5.3%; beside, there was very less of other histology types. Clinical, sub-clinical characteristics at other sites in the worlds listed as table below, also showed high rate of family cancer in Li Zang's study (2012). Study of Liedkle (2008) and Dent (2007) showed histology grade III was higher than other studies. Axillary LN metastasis rate was quite similar between studies, higher rate was in Jingdan Qiu's study (2016). Ductal histology was prominent in most studies; ductal histology rate was high in Liedkle's study (2008).

Study of Zingdan Qiu (2016) và Li Zang (2011) showed similar results such as: high rate of family cancer and higher in not TNBC; younger age in not TNBC group. Both studies indicated progressive clinical characteristics was higher than not TNBC as: higher rate of tumor 5cm or above, axillary LN metastasis was significantly higher, stage III was significantly higher, histology grade III was significantly higher, recurrence and metastasis was earlier after treatment. Study of

Liedkle (2008) is a typical about progression and poor prognosis with 32.5% tumor at 5cm or above; 85.1% tumor with histology grade III.

4.2. Outcomes

4.2.1. Surgery complications

We performed modified radical mastectomy in 96.5% cases, patients was treated by mastectomy and axillary LN dissection, complications mostly caused by axillary LN dissection. We advocated well conservative LN dissection for organs as vessels, motor and sensory nerves of axillary region; carefully and selectively tied vessels, lymphatic ducts in order to minimize complications of axillary LN dissection.

There was about 50% patients with postoperative comlications; however, there was no severe complications affecting to patient's quality of life and following systemic therapy. Early complications appeared during postoperative period and did not exsessively delay time of adjuvant chemotherapy. Postoperative complications were not severe and well controlled, most was lymphatic swelling, pain at shoulders, arms and chest wall skin; Incision care and movement function rehabilitation helped well improvement of complications and did not cause severe affects to patient's quality of life.

Rate of postoperative complications was quite similar to Scanlon applying research, one kind of modified radical mastectomy perfomed quite popular in BC treatment at Hue central hospital.

4.3.2. Chemotherapy toxicities

There were two chemotherapy protocols applied in our study including: Anthracyclin based - multi drugs chemotherapy as FAC, AC and FEC with 6 cycles for every 3 weeks; Combination protocol of taxane and anthracyclin: AP (paclitaxel with doxorubicin or epirubicin) 6 cycles for every 3 weeks and AC-T with 4 cycles AC for every 3 weeks followed by 4 cycles paclitaxel for every 3 weeks. Combination protocol of taxane and anthracyclin is for achieving optimize treatment effect based on researchs' evidences. These are quite safe protocols, less toxicities in BC treatment.

In study, we found most toxicity cases of hematology, organs and dermatology, epithelium or other systemic were at grade I and II, some

at grade III, IV and were well controlled by medication and ensured maintaining protocol, safety to patients. Comparing to some studies, we had lesser toxicity grade III and IV. Study of Francesco et al. (2012) showed high rate of neutropenia grade III and IV, 53% of postoperative concurrent chemoradiotherapy protocol with intensifying Doxetaxel combine with epirubicin and CMF.

Studies about chemotherapy toxicities for BC in general with similar protocol as our study showed different results.

Study of Le Thanh Duc, applied AP protocol in neo-adjuvant treatment for BC stage III showed major toxicities was at grade I and II.

4.3.3 Recurrence and metastasis after treatment

4.3.3.1 Recurrence

The recurrence rate in our study was 7.9%. Average recurrence time was 24.33 months. The recurrence rate is quite similar to that of Jingdan et al. (7.45%). Some studies have reported higher rates of recurrence, Dent et al. (13%), Kyndy et al. (18%), Rodiriguez et al. (17.4%). The local recurrence rate in these studies was significantly higher than non-triple negative breast cancer.

Recurrence in our study mainly occurred in the first 3 years after treatment, this result is in line with studies in the world.

4.3.3.2 Metastasis after treatment

The distant metastasis rate of my study was 28.1%, higher than that of Jingdan et al. (20.5%), however, was lower than that of Dent et al (34%).

The most common metastatic sites are lung, brain, and liver, and bone metastases are very rare (3 cases). This metastasis is similar to many studies in the world.

Some similarities in the world are comparable to ours. In these studies, in addition to evaluating the characteristics of triple negative breast cancer, the study also compared the differences between triple negative breast cancer compared to non- triple negative breast cancer

4.3.4. Survival after the treatment and prognosis

Overall survival rates of 3, 4 and 5 year in our study were 91.3%, 87.6% and 82.0%, respectively; similar or lower than those of recent

studies in Asia such as China, Taiwan; higher than some American or European studies.

These rates are quite higher than those of Liedkle et al. In Liedkle's study, in the triple negative breast cancer group, there were some similarities with clinicopathology to us, such as ductal carcinoma type, similarities in age and menopause. However, some differences, such as stage III cancer, were found to be higher than those in our study. Grade III histology accounts for 85.1% and treatments are mainly neoadjuvant ones, inconsistent treatments between regimens, radical mastectomy was only performed in 59.6% of cases. Liedkle's study also identified factors affecting the level of pathological response including age at diagnosis time, menopause status, histopathology, histological grade, tumor size, axillary lymph nodes, neoadjuvant chemotherapy regimens, the number of chemotherapy cycles and the type of surgery (conservation or mastectomy). Treatment outcomes in the triple negative breast cancer group have also shown some of the bad prognosis in comparison to the non-triple negative group. Specifically, the results were as follows: despite a very high rate of pathological response, there is a decrease in the free-disease survival of three years ($p < 0.0001$) and overall survival of 3 years ($p < 0.0001$).

The factors that reduce disease free survival include younger age ($p = 0.015$), ductal carcinoma type ($p = 0.0022$), high grade ($p = 0.0016$) and high tumor stage ($p = 0.0056$). The disease free survivals of 1, 3 and 5 years in the TNBC groupe were 81%, 63% and 61%, respectively. Overall survival of 1, 3 and 5 years were 90%, 74% and 64%, respectively.

Furthermore, triple negative breast cancer is associated with a higher risk of visceral metastasis ($p = 0.0005$) and a lower risk of bone metastases ($p = 0.027$); The survival after recurrent is also shorter ($p < 0.0001$). High rate of recurrent and death is only in the first 3 years after the treatment.

American or European studies also showed similar results at the same time. Dent's study showed a tendency toward poorer survival in TNBC with high distal metastasis rate and death rate within 5 years of treatment was 70%. The results depend on the prognostic factor

including age, grade, nodal involvement, tumor size and chemotherapy regimens. Clearly can be seen a high lymph node metastase rate and predominantly grade 3.

Our research has identified factors that affect the survival are tumor size, histology grade and axillary lymph node metastasis.

Jingdan's study shows poorer survival in the triple negative breast cancer group, but the overall 5 year survival rate is also higher than that of our study (88.51%). The study identifies factors affecting the disease-free survival, including age, tumor size, axillary lymph node status, clinical stage, histology, histopathology and surgical methods. The study also identifies factors that affect overall survival which are tumor size, axillary lymph node status, and clinical stage.

CONCLUSION

After a study on surgery combined with adjuvant chemotherapy for 114 triple negative breast cancers, I would like to draw the following conclusions:

1. Clinical and sub-clinical features:

- Patients are predominantly aged less than 50, accounting for 64.1%, the highest is 41 - 50 years old
- Mainly in premenopausal period
- Average age was 48.17 ± 0.97 (24-74)
- Patients hospitalized with breast cancer symptoms account for the majority (93%).
- The tumor is usually a block, axillary lymph nodes seen 48.2% of cases
- Preoperative diagnosis with high accuracy, combined with clinical examination, FNA cytology and core biopsy for accurate diagnosis of all cases.
- Patients with stage II cancer have the highest rate (68.4%), but there are still many patients in stage III (26.3%).
- Histopathology II and III account for the majority (84.6%)
- Infiltrative ductal carcinoma was 82.5%
- There was a significant correlation between tumor size and lymph nodal metastasis, distant metastasis factors and cancer stage.

- 96.5% of patients underwent modified radical mastectomy, breast conserving surgery in 4 cases of tumor size less than 2cm and negative axillary lymph nodes.

- Most chemotherapy is given adjuvant treatment (96.5%)

2. Treatment outcomes and prognosis

- There are no serious surgical complications affecting the patients and the treatment regimen.

- Chemotherapy toxicities in hematological system, liver and kidney, mucosal skin mainly in degrees I and II. No significant toxicity affects the treatment regimen

- Relapse rate was low at 7.1%

- The rate of distant metastasis was 28.9%

- Visceral and brain metastasis were common, few bone metastases

- Overall survival rates of 3 years, 4 years and 5 years were 86.1%, 74.3% and 64.6%, respectively. Disease free survival rates of years, 4 years and 5 years were 85.9%, 79.0% and 72.7%, respectively.

Factors that affect survival after treatment were tumor size, lymph node metastases and histology grade. There were independent prognostic factors for survival.

RECOMMENDATION

1. It is necessary to identify triple negative breast cancer as a specific type of breast cancer, with rapid progression and poor prognosis to indicate the precise treatment and early treatment for the patient.
2. Continued long-term studies on patients with triple negative breast cancer. Research on biological characteristics by enhancing immunohistochemistry mackers to determine clinical and molecular characterizations in breast cancer with triple negative