

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Điều trị ung thư vú là sự kết hợp chặt chẽ giữa các phương pháp tại chỗ, tại vùng bằng phẫu thuật và xạ trị, toàn thân bằng hóa chất, nội tiết và sinh học. Mục đích của điều trị hóa chất hỗ trợ là kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ. Phác đồ TAC là phác đồ kết hợp 3 thuốc (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid) đã được chứng minh hiệu quả qua nhiều nghiên cứu, cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 87%, thời gian sống thêm không bệnh là 75% trong điều trị ung thư vú hỗ trợ có hạch nách dương tính. Tại Việt nam chưa có những nghiên cứu lớn đánh giá phác đồ này trong điều trị ung thư vú sớm với các dấu ấn hóa mô miễn dịch khác như: HER 2, ER, PR, cũng như ảnh hưởng của các dấu ấn trên đến kết quả điều trị. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

2. Mục tiêu của đề tài

2.1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIA hạch nách dương tính tại Bệnh viện K.*

2.2. *Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ TAC bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIA hạch nách dương tính.*

3. Những đóng góp của luận án

Khẳng định vai trò của phác đồ TAC trong điều trị ung thư vú hỗ trợ giai đoạn II, IIIA có hạch nách dương tính.

Với phác đồ TAC đạt được tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm là 74,6%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm là 85,6%.

Bằng phân tích đơn biến đề tài khẳng định được các yếu tố liên quan đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.

Phân tích đa biến đề tài tìm ra được yếu tố độc lập và yếu tố phụ thuộc đối với sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.

Các tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ ở mức an toàn khi áp dụng điều trị phác đồ.

4.Cấu trúc của luận án

Cấu trúc của luận án: Luận án dài 130 trang bao gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 41 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang; Kết quả nghiên cứu 32 trang; Bàn luận 37 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Tài liệu tham khảo có 161 tài liệu gồm 28 tài liệu tiếng Việt và 133 tài liệu tiếng Anh. Luận án có 42 bảng; 18 biểu đồ, 4 hình.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về ung thư vú

1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến vú

1.1.1.1. Giải phẫu tuyến vú

1.1.1.2. Sinh lý tuyến vú

1.1.2. Hạch vùng

Hạch nách

Hạch vú trong

Hạch cửa

Hạch thượng đòn

Được đánh giá là hạch vùng trong thư vú

1.1.3. Dịch tễ học bệnh ung thư vú

Ung thư vú là loại ung thư (UT) thường thấy nhất ở phụ nữ, chiếm 25% tỉ lệ chết do UT ở nữ tại các nước phát triển. Ở Mỹ từ 80/100.000 (1975) tới 105/100.000 (1985) và 178/100.000 (2012). Ở Pháp, tỉ lệ mắc UTV chuẩn theo tuổi là 77,4/100.000 dân, mỗi năm có thêm 20.000 trường hợp mới phát hiện. Tại Việt Nam, Năm 2010, tỷ lệ mắc ung thư nói chung là 134,9/100.000 dân, tỷ lệ ung thư vú là 29,9/100.000 dân, tỷ lệ ung thư ở nữ nói chung cũng như tỷ lệ ung thư vú tăng hơn so với năm 2000

1.2. Chẩn đoán ung thư vú

1.2.1. Sàng lọc và phát hiện sớm

1.2.1.1. Tự khám vú

1.2.1.2. Khám lâm sàng tuyến vú

1.2.1.3. Chụp X-quang tuyến vú

1.2.2. Chẩn đoán

1.2.2.1. Chẩn đoán xác định

1.2.2.2. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

1.2.2.3. Chẩn đoán TNM và giai đoạn trong ung thư vú.

Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú theo AJCC 2010

1.2.3. Quan điểm mới về các phân nhóm của ung thư vú.

Dựa trên các nghiên cứu sinh học phân tử cũng như kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả điều trị có các phân nhóm khác nhau:

Luminal A: ER và/hoặc PR (+), HER 2(-), Ki-67 (+) < 14%.

Luminal B: ER và/hoặc PR (+), HER 2 (-), Ki-67 > 14

Luminal C: ER và/hoặc PR (+), Ki-67 bất kỳ.

Ba phân nhóm này nằm trong nhánh thụ thể nội tiết (+) và có tiên lượng tốt hơn.

Phân nhóm HER 2 (+): gồm HER 2 (+) nhưng không thuộc Luminal C.

Phân nhóm Basal - like: gồm có các thụ thể nội tiết ER và PR (-), HER 2 (-), nhóm này có tên khác là triple negative và kháng với điều trị. Chỉ định điều trị hệ thống cho các bệnh nhân này là hóa chất.

Hai nhóm này nằm trong phân nhánh thụ thể nội tiết âm tính nên có tiên lượng xấu hơn.

1.2.4. Một số yếu tố tiên lượng bệnh trong ung thư vú

1.2.4.1. ER, PR. Giá trị của ER và PR là tiên đoán và tiên lượng

1.2.4.2. HER 2. HER 2 (+) cao, có lợi ích từ điều trị đích kháng HER 2: Trastuzumab. HER 2 (+) có giá trị dự đoán kháng hoặc nhạy với hóa chất đặc biệt nhóm Taxan và Anthracyclin. HER 2(+) dự đoán kháng với điều trị nội tiết. Khi HER 2 có tỷ lệ tái phát và tử vong cao nếu không có điều trị hệ thống.

1.2.4.3. Ki -67. Là yếu tố tiên lượng trong ung thư vú sớm đã được nghiên cứu thấy Ki 67 là yếu tố tiên lượng độc lập,

1.3. Điều trị ung thư vú giai đoạn II, IIIA

1.3.1. Phẫu thuật

1.3.1.1. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú.

1.3.1.2. Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn (phẫu thuật Halsted)

1.3.1.3. Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (Phẫu thuật Patey)

1.3.1.4. Phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần

1.3.1.5. Phẫu thuật bảo tồn tuyến vú

1.3.1.6. Hạch nách trong ung thư vú.

Đánh giá hạch nách. Hạch nách là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với ung thư vú, đánh giá mô bệnh học của hạch nách là phương pháp chính xác nhất để đánh giá sự lan tràn bệnh.

Vết hạch nách. Được chỉ định cho những phụ nữ có hạch nách được xác định trên lâm sàng và mô bệnh học.

Sinh thiết hạch cửa. Hạch cửa là chặng hạch đầu tiên nhận bạch huyết từ tuyến vú trước khi đổ vào các chặng hạch tiếp theo của vùng hạch nách. Để giảm những biến chứng liên quan đến vết hạch nách toàn bộ. Xác định hạch cửa bằng cách bơm một loại chất màu xanh hoặc dược chất phóng xạ vào quanh khối u trước khi phẫu thuật. Sinh thiết hạch cửa sẽ ngày càng được áp dụng rộng rãi và vết hạch nách toàn bộ sẽ ngày càng giảm.

1.3.2. Xạ trị. Chỉ định hệ thống cho ung thư vú giai đoạn II, IIIA có hạch nách dương tính với mục đích là để loại trừ những tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật bảo tồn vú hoặc cắt tuyến vú toàn bộ.

1.3.2.1. Các trường chiếu trong xạ trị ung thư vú gồm: trường chiếu vú, trường chiếu hệ hạch, trường chiếu vú trong.

1.3.2.2. Chỉ định xạ trị: sau phẫu thuật bảo tồn vú, sau cắt tuyến vú có u từ T3 trở lên, có hạch nách di căn trên giải phẫu bệnh, diện cắt dương tính.

1.3.3. Điều trị hỗ trợ và các tiến bộ trong điều trị hỗ trợ.

1.3.3.1. Điều trị hóa chất hỗ trợ cho bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính hoặc dương tính, yếu tố phát triển biểu mô (Her 2/neu) âm tính

Hóa chất kinh điển. Đã được chứng minh từ nghiên cứu lớn của Nhóm hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm năm 2011, gồm 100.000 phụ nữ từ 123 thử nghiệm nhỏ đã xác định: hóa chất hỗ trợ có Anthracyclin tốt hơn so với không điều trị hỗ trợ, hóa chất hỗ trợ CMF tốt hơn so với không điều trị, phác đồ CMF tương đương với phác đồ AC * 4 chu kỳ, phác đồ AC * 6 chu kỳ tốt hơn phác đồ CMF

Năm 2012, một đa phân tích của Nhóm hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm về vai trò của Taxan trong điều trị hỗ trợ cho thấy: giảm nguy cơ tái phát (RR 0,84; 95%; CI 0,78-0,91), lợi ích tuyệt đối sống thêm không tái phát là 4,6%, giảm nguy cơ tử vong ung thư vú (RR 0,86; 95%; CI 0,79-0,93), cải thiện 2,8% tỷ lệ tuyệt đối, giảm nguy cơ tử vong chung (RR 0,86; 95%; CI 0,79-0,93), cải thiện 3,2% tỷ lệ tuyệt đối.

Hóa chất liều mau. Hóa chất hỗ trợ kinh điển là mỗi 3 tuần, quan điểm mới là rút ngắn thời gian giữa hai chu kỳ xuống 2 tuần (tức là hóa chất liều mau) với mục đích cải thiện hơn thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ so với phác đồ hóa chất kinh điển.

Phác đồ không có Anthracyclin. Với những bệnh nhân chống chỉ định sử dụng anthracyclin các phác đồ không có anthracyclin gồm: TC (Docetaxel, Cyclophosphamid), CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-fluorouracil)...

1.3.3.2. Điều trị hóa chất hỗ trợ cho bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính hoặc dương tính, yếu tố phát triển biểu mô (Her 2/neu) dương tính.

Lợi ích của các phác đồ có kháng Her2 (trastuzumab). Được chứng minh từ kết quả đa phân tích năm 2012 từ 8 thử nghiệm lâm sàng gồm 12.000 bệnh nhân có thụ thể HER 2 (+) thấy rằng điều trị hóa chất và Trastuzumab cải thiện thời gian sống không bệnh, thời gian sống toàn bộ so với điều trị hóa chất đơn thuần.

Thời gian điều trị Trastuzumab. Nghiên cứu HERA với 5.090 bệnh nhân và thử nghiệm PHARE với 3.380 bệnh nhân ung thư vú có Her

2/neu dương tính đưa ra kết luận thời gian khuyên dùng Trastuzumab cho ung thư vú hỗ trợ là 1 năm.

Lapatinib. Là một kháng HER 2 đã được chứng minh có cải thiện trên bệnh nhân UTV giai đoạn muộn và tân bổ trợ nhưng không có hiệu quả khi điều trị bổ trợ. Lapatinib kết hợp với hóa chất và Trastuzumab không có lợi ích hơn hóa chất và Trastuzumab.

Pertuzumab. Là một kháng Her 2, được chứng minh lợi ích trên bệnh nhân ung thư vú di căn và ung thư vú tân bổ trợ. Năm 2014, theo hướng dẫn điều trị ung thư của Hoa Kỳ vẫn đưa Pertuzumab kết hợp Trastuzumab và hóa chất trong điều trị ung thư vú bổ trợ có Her 2 dương tính, mặc dù kết quả sống thêm toàn bộ vẫn chưa được ghi nhận.

1.3.4. Điều trị nội tiết

Phụ nữ tiền mãn kinh. Tamoxifen là lựa chọn điều trị kết hợp với cắt buồng trứng bằng ngoại khoa, xạ trị, thuốc nội khoa tùy thuộc vào nhu cầu sinh con và tuổi của bệnh nhân.

Phụ nữ hậu mãn kinh. Thuốc ức chế Aromatase tốt hơn Tamoxifen về thời gian sống thêm không bệnh, thuốc có thể dùng ngay từ đầu hoặc chuyển đổi sau 2-3 năm điều trị Tamoxifen.

Định nghĩa mãn kinh. NCCN được định nghĩa tình trạng mãn kinh là: phụ nữ 60 tuổi trở lên, dưới 60 tuổi mãn kinh nếu có kèm các yếu tố hoặc đã được cắt buồng trứng hai bên trước đó hoặc đã mất kinh 12 tháng hoặc hơn với sự vắng mặt của Tamoxifen, hóa chất, hoặc ức chế buồng trứng.

1.4. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu

1.4.1. Docetaxel (hãng Aventis)

1.4.2. Doxorubicin (hãng Ebewe)

1.4.3. Cyclophosphamid (hãng Ebewe).

1.5. Một số nghiên cứu về phác đồ TAC trên thế giới và tại Việt Nam

Trên thế giới. BCIRG 001 (năm 2005) là một nghiên cứu lớn, Martin Miguel và Cs nghiên cứu so sánh phác đồ TAC và FAC trên 1.491 bệnh nhân ung thư vú, có hạch nách dương tính, tuổi từ 18-70, chỉ số Karnosky >80, sau phẫu thuật cắt tuyến vú. Với thời gian theo dõi 55

tháng có kết quả: Tỷ lệ STKB 5 năm nhóm TAC là 75%, nhóm FAC là 68%, giảm 28% nguy cơ tái phát $p < 0.001$. STTB 5 năm 87% nhóm TAC và 81% nhóm FAC, giảm 30% nguy cơ tử vong, $p = 0.008$. Tỷ lệ hạ bạch cầu độ $\frac{3}{4}$ là 65% nhóm TAC, nhóm FAC là 49,5%, nhưng trong nghiên cứu này không sử dụng các yếu tố tăng trưởng. *Nghiên cứu GEICAM 9805*, trên 1.060 bệnh nhân ung thư vú có độ tuổi từ 18-70 tuổi, u ở giai đoạn T1, T2, hoặc T3, hạch nách âm tính (>10 hạch), độ mô học 2-3 hoặc < 35 tuổi. Điều trị bằng phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC hoặc FAC với thời gian theo dõi trung bình 77 tháng. STKB 5 năm nhóm TAC là 87,8%, nhóm FAC 81,8%, giảm 32% nguy cơ tái phát (HR: 0,68; 95%; CI, 0,49-0,93), $p = 0,01$. Tác dụng phụ: Hạ bạch cầu độ $\frac{3}{4}$ là 28.2% nhóm TAC, 17% nhóm FAC, $p < 0,001$.

Tại Việt Nam. Tác giả Nguyễn Thị Sang (2007) nghiên cứu phác đồ TAC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn muộn mang lại hiệu quả đáp ứng cao và tác dụng phụ ở mức chấp nhận được. Tác giả Nguyễn Diệu Linh (2012) nghiên cứu phác đồ TAC và AC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau mổ cả hạch nách âm tính và dương tính cũng mang lại hiệu quả cao và an toàn.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau PT cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi (PT Patey), hạch nách (+), điều trị 6 chu kỳ TAC, xạ trị, nội tiết nếu TTNT (+) tại bệnh K từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 6 năm 2011.

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân. Tuổi từ 18 đến 70. Giai đoạn II, IIIA. PT cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi. Mô bệnh học là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, u có kích thước T_1 , T_2 , T_3 sau khi phẫu tích, ER, PR bất kỳ, HER 2 bất kỳ, hạch nách từ 1-9 hạch. Chỉ số Karnofsky $>80\%$. Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn bình thường. Không có điều kiện điều trị bằng Herceptin khi có HER 2 (+). Không suy tim. Có hồ sơ ghi chép đầy đủ.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân. Giai đoạn II, IIIA, hạch nách (-) hoặc thể giải phẫu bệnh khác của UTV. Mắc ung thư thứ hai. Mắc các bệnh mạn tính trầm trọng. Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu. Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiền cứu có theo dõi dọc.

2.5. Nội dung nghiên cứu

2.5.1. Chẩn đoán. Theo AJCC 2010

2.5.2. Điều trị.

2.5.2.1. Điều trị phẫu thuật. Cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi *Xử lý bệnh phẩm vú và hạch sau mổ*: đo kích thước u (cm), đếm số lượng hạch nách di căn, mô bệnh học, độ mô học, thụ thể nội tiết ER, PR, HER 2.

Nhóm theo các yếu tố tiên lượng. Nhóm I: ER/PR+, HER2+. *Nhóm II:* ER/PR+, HER2-. *Nhóm III:* ER/PR-, HER2+ . *Nhóm IV:* ER/PR-, HER2-.

2.5.2.2. Điều trị hóa chất phác đồ TAC. Sau 4-6 tuần PT, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, chức năng tủy xương và gan thận bình thường, chỉ số toàn trạng Karnofsky tốt $\geq 80\%$.

Phác đồ TAC gồm: Docetaxel (hãng Aventis) $75\text{mg}/\text{m}^2$, truyền TM trong 3 giờ vào ngày 1, Doxorubicin (hãng Ebewe) $50\text{mg}/\text{m}^2$, truyền TM ngày 1, Endoxan (hãng Ebewe) $500\text{mg}/\text{m}^2$, truyền TM ngày 1, Chu kỳ 21 ngày $\times 6$ chu kỳ.

2.5.2.3. Điều trị thuốc tăng bạch cầu dự phòng và theo dõi, xử trí hạ bạch cầu, hồng cầu

2.5.2.4. Điều trị xạ. Sau xạ trị.

Tổng liều xạ: Tia liều 2 Gy/ngày $\times 5$ ngày/tuần, tổng liều 45-50 Gy

Xạ trị cắt buồng trứng

Tổng liều 17 Gy chia thành 5 đến 9 phân liều

2.5.2.5. *Điều trị nội tiết.* Khi kết thúc xạ trị nếu ER và/PR (+), Tamoxifen 20mg/ ngày trong 5 năm. Bệnh nhân còn kinh nguyệt được cắt buồng trứng bằng hoặc xạ trị hoặc PT hoặc nội khoa.

2.5.3. *Theo dõi và đánh giá hiệu quả của phác đồ sau điều trị.* Khám định kỳ 3 tháng một lần gồm: lâm sàng, chỉ điểm u CA 15.3, XQ tim phổi, SA ổ bụng. Tamoxifen đủ 5 năm cho bệnh nhân có ER và/hoặc PR (+).

Chỉ nhận tổn thương tái phát, ngày tái phát di căn, ngày mất theo dõi, ngày tử vong để đánh giá thời gian STTB tích lũy 5 năm, thời gian STKB tích lũy 5 năm, ghi nhận thời gian sống thêm theo một số đặc điểm của bệnh nhân: kích thước u, số lượng hạch nách di căn, tình trạng thụ thể nội tiết ER PR và yếu tố phát triển biểu mô Her-2, độ mô học của u, giai đoạn bệnh

2.5.4. *Thu thập số liệu.* Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án in sẵn gồm

2.5.5. *Một số tiêu chí đánh giá.* Đánh giá thời gian sống thêm. STKB là khoảng thời gian được ước tính từ khi bệnh nhân vào nghiên cứu tới khi tái phát di căn hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân gì. STTB là khoảng thời gian được ước tính từ khi bệnh nhân vào nghiên cứu cho tới khi bệnh nhân tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

Phân tích đơn biến. Test Log – rank.

Phân tích đa biến. hồi quy Cox

Đánh giá độc tính trên hệ huyết học và chức năng gan thận (WHO năm 2000)

2.5.6. *Phân tích và xử lý số liệu.* Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để xử lý số liệu.

Sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.5.7. *Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.*

Thông tin về tình trạng bệnh và cá nhân khác của bệnh nhân được giữ bí mật. Các công trình nghiên cứu trên thế giới khẳng định điều trị ung thư vú hỗ trợ có hạch nách (+) bằng phác đồ TAC mang lại hiệu quả cao và an toàn.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học.

3.1.1. Tuổi

TB: 49.96 ± 8.2 , tuổi hay gặp từ 40 - 49 tuổi, nhỏ nhất: 33, cao nhất: 68

3.1.2. Một số đặc điểm khác

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

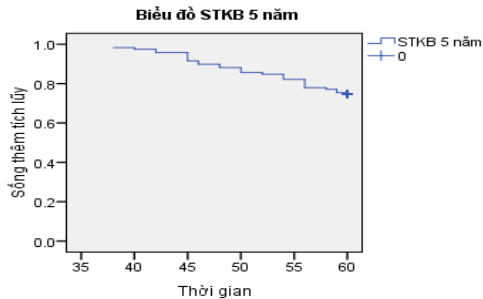
Đặc điểm	n	%
Khám sàng lọc		
Có	21	17,8
Không	97	82,2
Khám lần cuối cùng		
Trên 1 năm	12	57,1
Dưới 1 năm	9	42,9
Đánh giá hạch nách		
Sinh thiết hạch cửa	53	44,9
Vết hạch nách	65	55,1
Vị trí u		
Trên trong	13	11,2
Trên ngoài	47	39,9
Dưới trong	15	12,6
Dưới ngoài	31	26,5
U trung tâm	12	9,8
Kích thước u	<i>n</i>	%
< 2cm	17	14,4
2 - ≤ 5cm	88	74,6
> 5cm	13	11
SL hạch di căn		
1-3 hạch	95	80,5
4-9 hạch	23	19,5
Độ mô học		
Độ 1	17	14,4
Độ 2	83	70,3

Độ 3	18	15,3
Thụ thể nội tiết ER, PR		
ER và/PR (+)	73	61,8
ER và/PR (-)	45	38,2
HER 2		
HER 2 (+)	40	33,8
HER 2 (-)	78	66,1
ER, PR, HER 2		
Nhóm I	36	30,5
Nhóm II	40	33,9
Nhóm III	18	15,3
Nhóm IV	24	20,3
Giai đoạn	n	%
Giai đoạn II	86	72,9
Giai đoạn IIIA	32	27,1

3.2. Kết quả về hiệu quả của phác đồ hóa trị hỗ trợ TAC.

3.2.1. Kết quả về hiệu quả của phác đồ

Biểu đồ 3.1. Đường biểu diễn kết quả sống thêm không bệnh 5 năm.

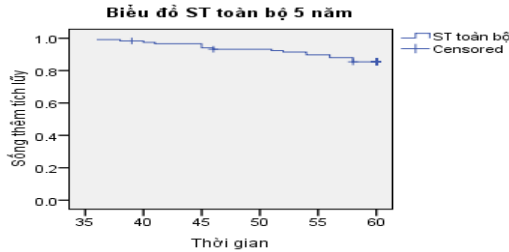


Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 74,6%.

Bảng 3.2. Kết quả STKB 5 năm theo một số đặc điểm bệnh nhân

ĐD bệnh nhân	Số bn	STKB		95% CI	p (Log-rank test)
		n	%		
Kích thước u					
< 2cm	17	14	82,4	0,86 - 1,2	0,0018
2 - ≤ 5cm	88	67	76,1	0,58 - 0,98	
> 5cm	13	7	53,8	0,26 - 0,78	
SL hạch DC					
1-3 hạch	95	76	80	0,35 - 1,3	0,003
4-9 hạch	23	12	52,2	0,46 - 0,79	
Độ mô học					
Độ 1	17	13	76,5	0,37 - 0,96	0,001
Độ 2	83	62	74,7	0,57 - 0,94	
Độ 3	18	13	72,2	2, 36 - 3,2	
ER, PR					
ER và/PR (+)	73	59	80,8	0,29 - 0,96	0,004
ER và/PR (-)	45	29	64,4	1,02 -1,09	
HER 2					
HER 2 (+)	40	24	60	0,38 - 0,96	0,003
HER 2 (-)	78	64	82,1	0,36 - 0,92	
MDộ (+) HER 2					
(-)	78	63	80,8	0,28 - 2,85	0,0001
(+)	6	5	78,3	0,35 - 0,75	
(++)	11	8	72,7	0,46 - 1,95	
(+++)	23	12	55,1	0,21 - 0,94	
Giai đoạn					
Giai đoạn II	86	76	88,4	0,31 - 0,76	0,013
Giai đoạn IIIA	32	25	78,1	0,29 - 0,82	
ER, PR, HER 2					
Nhóm I	36	26	72,2	0,10 - 0,91	0,037
Nhóm II	40	37	92,5	0,23 - 1,65	
Nhóm III	18	11	61,1	0,17 - 0,83	
Nhóm IV	24	14	58,3	0,17 - 1,94	

Biểu đồ 3.2. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm



Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm là 85,6%.

Bảng 3.3. Kết quả STTB 5 năm theo các đặc điểm của bệnh nhân

ĐD bệnh nhân	Số bn	STTB		95% CI	p (Log-rank test)
		n	%		
Kích thước u					
< 2 cm	17	15	88,2	0,32 - 0,95	0,034
2 - ≤ 5cm	88	75	85,2	0,16 - 1,27	
> 5 cm	13	11	84,2	0,59 - 1,36	
SL hạch DC					
1-3 hạch	95	85	89,5	0,21 - 0,95	0,026
4-9 hạch	23	16	69,6	0,43 - 0,95	
Độ mô học					
Độ 1	17	15	88,2	0,25 - 1,24	0,06
Độ 2	83	71	85,5	0,35 - 1,26	
Độ 3	18	15	83,3	0,46 - 0,95	
ER, PR					
ER,PRvà/ (+)	73	65	89,1	0,64 - 1,03	0,004
ER,PRvà/ (-)	45	36	80	0,37 - 0,95	
HER2					
Dương tính	40	32	80,0	0,25 - 0,96	0,002
Âm tính	78	69	88,5	0,46 - 1,23	
Giai đoạn					
Giai đoạn II	86	80	93,0	0,48 - 0,85	0,012
Giai đoạn IIIA	32	21	65,6	0,36 - 1,36	
ER, PR, HER2					
Nhóm I	36	32	88,9	0,28 - 0,95	0,017
Nhóm II	40	38	95	0,46 - 1,04	
Nhóm III	18	14	77,7	0, 50 - 0,86	
Nhóm IV	24	17	70,8	0,36 - 1,02	

Bảng 3.4. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm không bệnh

Biến cố	Tỷ suất nguy cơ	Khoảng tin cậy 95% của tỷ suất nguy cơ	P
Hạch nách di căn	1,58	1,19-2,07	0,001
Kích thước u	1,12	0,35-3,36	0,673
Độ mô học	1,09	0,47-2,04	0,563
Tình trạng ER, PR	0,67	0,25-0,97	0,004
Tình trạng HER2	0,57	0,25-1,09	0,516
Giai đoạn	1,28	0,76-1,75	0,509

Bảng 3.5. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm toàn bộ

Biến cố	Tỷ suất nguy cơ	CI 95% của tỷ suất nguy cơ	P
Hạch nách di căn	0,78	0,49-3,05	0,501
Kích thước u	1,03	0,27-2,53	0,702
Độ mô học	1,12	0,56-1,89	0,542
Tình trạng ER, PR	1,31	0,46-1,84	0,004
Tình trạng Her- 2/neu	0,79	0,34-1,16	0,525
Giai đoạn	1,23	0,54-1,98	0,518

3.2.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ TAC.

Bảng 3.6. Kết quả về độc tính bạch cầu, huyết sắc tố, tiểu cầu, ALT AST theo số chu kỳ điều trị hóa chất.

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu				
Số chu kỳ	156	189	79	56
%	22,1	26,7	11,1	7,9
Hạ BC hạt				
Số chu kỳ	210	120	87	61
%	29,7	16,9	12,3	8,6
Hạ Hb				
Số chy kỳ	307	179	69	62
%	43,4	25,2	9,8	8,7
Hạ TC				
Số chy kỳ	114	55	30	15
%	16,1	7,8	4,2	2,1
Tăng AST, ALT				
Số chu kỳ	189	108	55	33
%	26,7	15,3	7,8	4,6

Bảng 3.7. Kết quả hạ BC, Hb, TC, AST, ALT theo số lượng bệnh nhân

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		Chung
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hạ BC chung	45	37,8	16	13,4	20	17,2	18	15,5	83,9
Hạ BC hạt	42	35,9	21	17,5	21	17,8	20	16,6	88,1
Hạ Hb	62	52,2	31	25,9	7	5,8	6	5,4	89,8
Hạ TC	30	25,1	14	11,6	3	2,1	2	1,8	40,6
TăngALT,AST	39	33,2	33	27,9	4	3,2	2	2,1	66,1

Bảng 3.8. Một số độc tính khác

Một số tác dụng phụ khác	<i>n</i>	%
Rụng tóc	118	100
Suy nhược cơ thể	25	30
Viêm dạ dày	46	54
Mất kinh	52	86,7
Nôn, buồn nôn	85	72
Tiêu chảy	30	35,2
Phù ngoại vi	8	9
Dị ứng	12	13,4
Rối loạn sắc tố móng	51	60
UT nội mạc tử cung	0	0

Độc tính trên thận. Không có bệnh nhân nào có độc tính trên chức năng thận.

Độc tính trên tim. Có 1 bệnh nhân có độc tính trên tim biểu hiện bằng chỉ số tổng máu thất trái EF là 48%, phì đại cơ tim toàn bộ chiếm tỷ lệ 0,08% tại thời điểm 38 tháng.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

4.1.1. Tuổi. Tuổi trung bình là $49,96 \pm 8,2$, tuổi hay gặp là 40-49 tuổi. Vũ Hồng Thăng (1999) có độ tuổi trung bình là 47, tuổi hay gặp nhất là 40-49. Lê Hồng Quang (2012) tuổi trung bình là 51,5 tuổi. Miguel Martin (2005) có độ tuổi trung bình là 49.

4.1.2. Khám sàng lọc. 97 bn không được khám sàng lọc chiếm tỷ lệ (82,2%). 12 bệnh nhân được khám sàng lọc nhưng thời gian trên 1 năm, 9 bệnh nhân khám sàng lọc dưới 1 năm. *Cần phải* có chương trình khám sàng lọc tại địa phương và hướng dẫn người dân tự khám vú.

4.1.3. Bàn luận về sinh thiết hạch cửa và vét hạch nách. Vét hạch nách được định nghĩa là phương pháp chẩn đoán hạch nách di căn nhưng sinh thiết hạch cửa được gọi là một thủ thuật để đánh giá hạch nách ban đầu trong các trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm và sinh thiết hạch cửa có tỷ lệ di chứng, âm tính giả thấp hơn vét hạch nách. Có 53 bệnh nhân đánh giá hạch nách qua sinh thiết hạch cửa chiếm 44,9%, 65 bệnh nhân vét hạch nách chiếm 55,1%. Gần đây thì Nhóm phẫu thuật ung thư Mỹ (American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)) với nghiên cứu mang mã số Z0011 cho thấy không có lợi ích sống còn về việc vét hạch nách ở những bệnh nhân được chẩn đoán hạch nách dương tính qua sinh thiết hạch cửa và nghiên cứu này vẫn đang còn tranh cãi nhưng có thể nó là một gợi ý trong tương lai là không cần vét hạch nách ở những bệnh nhân sinh thiết hạch cửa dương tính

4.1.4. Kích thước u và di căn hạch nách.

Tỷ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn I-II-III-IV tương ứng là 95%, 85%, 70%, 52%, 48% và 18%. Ước tính thời gian sống thêm 5 năm cho nhóm hạch âm tính là 82,8%, 1-3 hạch là 73%, 4-9 hạch là 45,7%, 10 hạch trở lên là 28,4%. Trong nghiên cứu kích thước u từ 2 - $\leq$ 5cm chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,6% sau đó là nhóm $u \leq 2$ cm là 14,4%, và kích thước u trên 5cm chỉ là 11%, ở đây tỷ lệ kích thước u dưới 2cm tương đối thấp có lẽ nó cũng phản ánh mối liên quan tới tình trạng di căn hạch. Đánh giá hạch nách trong nghiên cứu là vét hạch nách chằng I, II, sinh thiết hạch cửa. Tỷ lệ di căn từ 1-3 hạch chiếm tỷ lệ cao hơn 80,5%, tỷ lệ di căn từ 4-9 hạch là 19,5%, số lượng hạch nách di căn trung bình là $2,47 \pm 1,67$ hạch.

4.1.5. Bàn luận về vị trí u và di căn hạch. U ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên ngoài là hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 39,9% sau đó là u ở vị trí dưới ngoài chiếm 26,5%. Theo Sohn VY và Cs thì tỷ lệ u ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên ngoài cũng cho tỷ lệ cao nhất là 58%. Lê Hồng Quang (2012), có kết quả tỷ lệ u ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên ngoài là cao nhất chiếm 51,2%.

4.1.6. Bàn luận về chặng hạch di căn. Trong nghiên cứu phương pháp đánh giá hạch nách là vết hạch chặng I và II, số hạch nách được vết trung bình chặng I là 18 ± 2 , có 114 bệnh nhân có di căn hạch chặng I (96,6%), có 4 bệnh nhân di căn hạch chặng II (3,4%), đây là tỷ lệ hạch nách nhảy cóc sang chặng II mà không có di căn chặng I và số hạch nách trung bình lấy ra là $16 \pm 1,8$, cả 2 chặng hạch là 74 (lệ 62,7%) và số hạch nách trung bình lấy ra là $20 \pm 4,3$. Theo Danforth DN Jr và Cs với 39% di căn hạch chặng I, 41% di căn hạch chặng II, 20% di căn hạch chặng III, tác giả tính chung trên cả bệnh nhân hạch âm tính nên tỷ lệ thấp hơn so với kết quả của chúng tôi. Số hạch nách mỗi chặng vết ra trung bình là 23, tỷ lệ này cao hơn so với kết quả của tôi có thể do bệnh nhân phẫu thuật trong ngày quá đông nên phần sử lý đếm hạch nách còn hơi sơ sài.

4.1.7. Bàn luận về độ mô học và di căn hạch nách. Độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 70,3%, độ 3 chiếm 15,3% và độ 1 chỉ chiếm 14,4%. Lê Thanh Đức (2013), độ mô học 2 chiếm chủ yếu là 78,6%, sau đó là độ 3 chiếm 13,3%, và độ 1 chỉ chiếm 7,1%. Theo Đặng Bá Hiệp (2012), có tỷ lệ độ mô học 1 là 4,2%, độ 2 là 81,9%, độ 3 là 13,9%. Độ mô học càng cao thì di căn hạch càng nhiều, nhóm di căn từ 1-3 hạch chủ yếu độ mô học 2 chiếm tỷ lệ 66,5%, độ mô học 1 tỷ lệ ít hơn với 13,3%, độ mô học 3 là 0,7%. Đối với trên 3 hạch độ mô học 3 chiếm 14,6% trong tổng số 15,3%, độ 1 rất ít gặp với 1,1%, và độ 2 chiếm 3,8%, với $p = 0.002$.

4.1.8. Bàn luận về thụ thể nội tiết ER PR. Tỷ lệ ER (+) là 9,3%, PR (+) là 4,2%, ER và/hoặc PR (+) là 61,8%, ER PR (-) là 38,2%, cả ER và PR (+) tỷ lệ 48,3%. Miguel Martin và Cs có tỷ lệ ER và/ PR (+) là 71,6% ở nhóm TAC ER và/ PR (+) là 75,7% ở nhóm FAC.

4.1.9. Bàn luận về protein HER2. 33,9% có HER2(+), trong đó 2 (+) là 5,1%, HER2 (++) là 9,3% và HER2 (+++) chiếm 19,5%. Bệnh nhân có HER2 (++) không được làm xét nghiệm FISH. Miguel Martin và Cs (2005) có HER2 (+) 20,8% của nhóm TAC và 22% ở nhóm FAC, Klark và Cs thấy tỷ lệ HER2 (+) là 20-30% . Tác giả Sjogren có tỷ lệ Her 2 (+) là 34%.

4.1.10. Nhóm theo các yếu tố tiên lượng ER, PR, Her -2/neu. Nhóm I (ER/PR +, HER2 +): 30,5%, nhóm II (ER/PR +, HER2 -): 33,9%. Nhóm III (ER/PR -, HER2 +): 15,3%. Nhóm IV (ER/PR-, HER2- = triple negative): 20,3%. Theo Adedayo A và Cs cho thấy nhóm I có tỷ lệ 10%, nhóm II: 68,9%, nhóm III: 7,5%, nhóm IV: 13,4%. Phân nhóm Luminal thì nhóm A (ER/PR +, HER2 -, Ki67 thấp): 30-70%. Nhóm B (ER/PR +, HER2 +, Ki67): 10-20%. Nhóm Triple negative (ER/PR -, HER2 -): 15-20%. Nhóm HER2 (ER/PR -, HER2 +): 5-15%.

4.1.11. Bàn luận về giai đoạn bệnh

GD II chiếm tỷ lệ 72,9%, GD IIIA: 27,1%. GD IIIA chủ yếu là $T_3 N_1$, $T_3 N_2$, $T_2 N_2$. Theo Nguyễn Thị Thu Hiền GD II là 95%, GD III: 5%, tác giả lựa chọn bệnh nhân cả hạch âm tính và hạch dương tính nên số bệnh nhân giai đoạn II cao hơn so với đề tài của chúng tôi. Theo Sepideh Saadatmand và Cs có GD I là 35,4%, GD II là 38,2%, GD III chiếm 19,4%, giai đoạn IV chỉ có 7%

4.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ TAC.

4.2.1. Bàn luận về hiệu quả STKB và STTB.

Với mục đích làm tăng thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ cho ung thư vú giai đoạn sớm thì các tiến bộ trong trong điều trị hóa chất đã được nghiên cứu qua các giai đoạn, khởi đầu là phác đồ không có Anthracyclin là CMF (Methotrexat, Cyclophosphamid, 5 Fluorouracil) sau 10 năm có 47% tỷ lệ sống còn so với 22% nhóm chứng. Phác đồ CMF 6 chu kỳ tương đương với 12 chu kỳ. Nhóm Hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm năm 2011 chứng minh phác đồ CMF tương đương với phác đồ AC 4 chu kỳ nhưng kém hơn phác đồ AC 6 chu kỳ, *Phác đồ có anthracyclin* Buzdar nghiên cứu Phác đồ FAC trên bệnh nhân giai đoạn II, III có hạch hạch dương tính có thời gian sống thêm không bệnh 10 năm GD II là 58%, GD III là 36%, STTB cho GD II là 62% và giai đoạn III là 40%. Phác đồ FEC (liều epirubicin 100mg) tốt hơn so với phác đồ FEC (liều Epirubicin liều 50mg) trên cả đối tượng

hạch âm tính và dương tính. Vì sau thời gian theo dõi 10 năm: STKB 45,3% cho nhóm FEC 50mg/m², STTB 50,7% cho nhóm FEC 100mg/m² ($p = 0,03$), thời gian STTB là 50% cho nhóm FEC 50mg/m², 54,8% cho nhóm FEC 100mg/m² ($p = 0,03$). *Phác đồ có Taxan* (Taxan kế tiếp). Phác đồ FEC – P tốt hơn phác đồ FEC trên bệnh nhân hạch âm tính và dương tính bằng một nghiên cứu so sánh phác đồ FEC và FEC - P cho thấy tỷ lệ STKB 5 năm là 78,5% ở nhóm FEC - P và 72,1% ở nhóm FEC, phác đồ FEC -P giảm 22% tỷ lệ tử vong so với phác đồ FEC. Phác đồ 3FEC 3D tốt hơn FEC 6 chỵ kỳ trên bệnh nhân hạch âm tính và dương tính, STKB 5 năm là 78,3% cho phác đồ 3FEC 3D, 73,2% cho phác đồ FEC với $p = 0,012$, và giảm 17% nguy cơ tái phát di căn với $p = 0,004$. Thời gian STTB 5 năm là 90,7% cho phác đồ 3FEC 3D, 86,7% cho phác đồ FEC, $p = 0,013$. Phác đồ AC -T có TGSTKB tốt hơn phác đồ AC trên bệnh nhân hạch âm tính và dương tính, STKB 5 năm là $76\% \pm 2\%$ cho phác đồ AC - T và $72,2\% \pm 2\%$ cho phác đồ AC, STTB 5 năm thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm là $85\% \pm 2\%$, sống thêm độc lập với tình trạng thụ thể nội tiết. *Phác đồ Taxan đồng thời với hóa chất kết hợp* trong phác đồ TAC được chứng minh ưu việt trên bệnh nhân hạch nách dương tính qua nghiên cứu BCIRG 001, nghiên cứu so sánh phác đồ TAC và FAC trên 1.491 bệnh nhân ung thư vú sau mổ được chia thành hai nhóm, Với thời gian theo dõi trung bình 55 tháng, ước tính thời gian sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm là 75% cho phác đồ TAC, 68% cho phác đồ FAC, phác đồ TAC giảm tỷ lệ tái phát 28% với $p = 0,001$. Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm 87% cho phác đồ TAC và 81% cho phác đồ FAC, phác đồ TAC giảm 30% nguy cơ tử vong so với phác đồ FAC ($p = 0,008$). Nghiên cứu của chúng tôi trên 118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau khi đã được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi có độ tuổi trung bình $49,96 \pm 8,2$, u ở giai đoạn T1, T2 hoặc T3, hạch nách N₁-N₂, độ mô học 1-3, thụ thể nội tiết dương tính và/ hoặc âm tính. HER 2 âm tính và/hoặc dương tính, được điều trị hóa

chất phác đồ TAC $\times$ 6 chu kỳ, sau kết thúc hóa chất bệnh nhân được điều trị xạ trị, điều trị nội tiết Tamoxifen 5 năm nếu thụ thể nội tiết dương tính. Tỷ lệ STKB tích lũy 5 năm là 74,6%, và tỷ lệ STTB tích lũy 5 năm trên là 85,6%. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đương với kết quả của Miguel Martin, và khẳng định được phối hợp 3 thuốc trên bệnh nhân hạch nách dương tính. Nghiên cứu GEICAM 9805, nghiên cứu so sánh phác đồ TAC và phác đồ FAC trên 1.060 bệnh nhân ung thư vú sau mổ, tuổi từ 18-70, có hạch nách âm tính, u ở giai đoạn T₁, T₂ hoặc T₃, nhưng kèm theo một số yếu tố tiên lượng xấu (tuổi trẻ <35 tuổi, độ mô học 2 hoặc 3, thụ thể nội tiết âm tính, yếu tố phát triển biểu mô dương tính. Với thời gian theo dõi trung bình 77 tháng, thời gian STKB là 87,8% cho phác đồ TAC, 81,8% cho phác đồ FAC. Tỷ lệ thời gian STTB là 95,2% cho phác đồ TAC và 93,5% cho phác đồ FAC, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, qua nghiên cứu này một lần nữa khẳng định hiệu quả của phác đồ 3 thuốc TAC trong ung thư vú sớm.

4.2.2. Bàn luận về thời gian STKB và STTB với một số đặc điểm của bệnh nhân.

Sống thêm theo kích thước u. Kích thước u càng lớn thì sống thêm càng giảm, STKB nhóm u < 2cm: 82,4%, 2 - ≤ 5cm là 76,1%, > 5 cm: 53,8%, p<0,002. STTB nhóm u < 2cm: 88,2%, u 2 - ≤ 5 cm: 85,2%, u > 5cm: 84,2%, p = 0,034. Lê Thanh Đức (2013) STTB đối với u < 5cm là 78,5%, nhóm > 5cm chỉ có 65,4%, (p<0.05).

Sống thêm theo tình trạng di căn hạch. Di căn hạch càng nhiều thì sống thêm càng giảm, di căn từ 1-3 hạch có tỷ lệ STKB 5 năm là 80%, > 3 hạch là 52,2% p < 0,05, STTB tích lũy 5 năm thì nhóm di căn từ 1-3 hạch: 89,5%, 4-9 hạch: 69,6%, với p < 0,05. Fisher và Cs thấy khi di căn từ 1-3 hạch thì tỷ lệ tử vong sau 10 năm là 65%, nếu di căn trên 4 hạch thì tỷ lệ này lên đến 86%.

Sống thêm theo độ mô học. Độ mô học càng cao thì sống thêm càng giảm, cụ thể STKB tích lũy 5 năm độ 1 là 76,5%, độ 2 là 74,7%, và độ 3 chỉ là 72,2%, p < 0,05. STTB tích lũy 5 năm thì 3 tỷ lệ này là

88,2%, 85,5%, 83,3% với $p > 0,05$, có lẽ là do đối tượng bệnh nhân toàn bộ là hạch dương tính nên chưa thấy có sự liên quan mạnh mẽ STTB với yếu tố độ mô học. Contesso và Cs (1999) thấy độ mô học liên quan đến sống thêm 10 năm, độ 1 có tỷ lệ sống thêm 10 năm là 85%, độ 3 giảm xuống chỉ còn là 43%.

Sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết ER PR. ER, PR (+) có tiên lượng tốt hơn so với âm tính, STKB nhóm ER và/hoặc PR (+) là 80,8% trái lại ở nhóm ER PR(-) là 64,4%, $p < 0,05$. STTB tích lũy 5 năm nhóm ER và/PR (+) là 89,1%, nhóm ER PR (-) là 80%, với $p < 0,05$.

Miguel Martin và Cs thấy đối với nhóm ER và/PR (+) thì phác đồ TAC giảm 28% nguy cơ tái phát so với nhóm FAC (HR 0,56, 95%CI, 0,49-0,92), ở nhóm thụ thể nội tiết âm tính thì phác đồ TAC giảm 31% nguy cơ tái phát so với phác đồ FAC (HR 0.69, 95% CI, 0,49-0.97), nhưng sống thêm toàn bộ thì không thấy có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Sống thêm theo HER 2. HER 2 (+) có tiên lượng tồi hơn so với HER 2 (-), STKB nhóm HER 2 (-) là 82,1%, nhóm HER 2 (+) là 60%. HER 2 (++) là 55,1%, nhóm HER 2 (+) là 78,3% với $p < 0,05$. STTB nhóm HER 2 (-) là 88,5%, nhóm (+) là 80%, với $p < 0,05$. Miguel Martin và Cs phác đồ TAC làm giảm nguy cơ tái phát lên tới 40% so với phác đồ FAC (HR 0,60, 95% CI, 0,41-0,88) trên bệnh nhân có HER 2 (+) với $p < 0,005$, giảm nguy cơ tái phát 34% so với phác đồ FAC (HR 0,69, 95% CI, 0,49-0,97) trên bệnh nhân có HER 2 (-) với $p < 0,005$.

Sống thêm theo Her-2/neu và ER, PR. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm có II (ER/PR (+), HER2 (-)) có tỷ lệ STKB tích lũy 5 năm cao nhất là 92,5%, nhóm có I (ER/PR (+), HER2 (+)) là 72,2%, và Nhóm III (ER/PR (-), HER2 (+)) là 61% gần tương đương với nhóm IV (ER/PR (-), HER2 (-)) là 58,3%, $p < 0,05$. STKB cũng cho kết quả tương tự, nhóm II có tỷ lệ STTB tích lũy 5 năm là 95%, nhóm I là 88,9%, nhóm III là 83,3%, và nhóm IV là 66,7%, $p < 0,05$.

Adedayo A và Cs nghiên cứu 1.134 bệnh nhân ung thư vú với nhóm triple negative (tương đương với nhóm IV) có tiên lượng tồi nhất. Tác giả Tạ Văn Tờ, trên 275 bệnh nhân ung thư vú với hạch âm tính và dương tính, tác giả phân chia theo nhóm các yếu tố tiên lượng, nhóm I là nhóm có 3 yếu tố tiên lượng tốt ER/PR (+), HER2 (-). Nhóm II là nhóm có 2 yếu tố tiên lượng tốt ER và/hoặc PR (+), HER2 âm tính, ER/PR (-), HER2 (-). Nhóm III là nhóm có 1 yếu tố tiên lượng tốt ER và/hoặc PR (+), HER2 (+), ER/PR (-), HER2 (+), Kết quả của tác giả cho thấy nhóm IV có tỷ lệ sống thêm tồi nhất, có lẽ là do tác giả đã gộp chung nhóm triple negative vào 2 phân nhóm thuộc nhóm III nên nhóm IV có tỷ lệ tồi nhất. Qua các kết quả nghiên cứu, ER (+), PR (+), HER2 (-) là những yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô tuyến vú. Dựa vào đánh giá các yếu tố này, các nhà lâm sàng có thể dự đoán được khả năng đáp ứng với điều trị trên mỗi bệnh nhân nhằm đưa ra một phác đồ điều trị tối ưu.

Mối tương quan giữa sống thêm và một số yếu tố tiên lượng. Phân tích đa biến STKB với các yếu tố tiên lượng thì di căn hạch nách, ER PR là các yếu tố độc lập, di căn hạch nách làm tăng nguy cơ tái phát và làm giảm thời gian sống thêm ở bệnh nhân. Đối với STTB thì TTNT là yếu tố độc lập.

4.2.3. Bàn luận về một số tác dụng phụ của phác đồ TAC. Với sự hỗ trợ ít nhất là 2 ống thuốc tăng bạch cầu sau mỗi đợt hóa chất, thì tỷ lệ hạ bạch cầu độ $\frac{3}{4}$ là 32,7%, hạ BCH độ 3,4 là 34,4%, tỷ lệ này thấp hơn so với tác giả Miguel Martin về phác đồ TAC, tỷ lệ hạ Hb độ $\frac{3}{4}$ là 11,2%, hiện tại với sự phát triển của thuốc tăng trưởng bạch cầu và tăng trưởng hồng cầu thì độc tính hạ BC và hạ Hb không phải là vấn đề lớn nữa. Hạ TC độ $\frac{3}{4}$ chỉ chiếm 6,3%, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị và độc tính tăng men gan độ $\frac{3}{4}$ là 12,3%, không có bệnh nhân nào có độc tính trên thận, độc tính trên tim là 0,008%.

KẾT LUẬN

Đặc điểm của bệnh nhân. Tuổi TB là $49,96 \pm 8,2$, u từ 2- $\leq$ 5cm cao nhất 74,6%. u ở $\frac{1}{4}$ trên ngoài chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,9%. 1-3 hạch là cao nhất 80,5%, độ mô học càng cao thì di căn hạch càng nhiều. ER và PR (+): 62,2%. HER2 (+): 37,8%, (+++) là 19,5%. Nhóm I: 20,3%, nhóm II: 15,3%, nhóm III: 33,9%, nhóm IV: 30,5%. GĐ II chiếm 72,9%.

Kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ TAC. STKB tích lũy 5 năm 74,6%. STTB tích lũy là 85,6%. STKB và STTB giảm dần theo sự tăng lên của kích thước u, hạch di căn càng nhiều thì sống thêm càng giảm, độ mô học càng cao thì sống thêm càng tồi, ER và PR (+) có tiên lượng tốt hơn ER và PR (-), HER 2 (+) tiên lượng tồi hơn HER 2 (-), GĐ II tốt hơn GĐ IIIA, Hạch nách di căn và thụ thể nội tiết ER, PR là yếu tố độc lập đối với STKB, Thụ thể nội tiết là yếu tố độc lập đối với STTB

Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ. Tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 67,8%, hạ độ 3,4 là 22,1%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 67,4%, hạ độ 3,4 là 20,9%. Tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 87,1%, hạ độ 3,4 là 18,5%. Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 30,2%, hạ độ 3,4 là 6,3%. Tỷ lệ tăng men gan là 54,3%, tăng độ 3,4 là 12,3%. Rụng tóc chiếm 100%, suy nhược cơ thể là 30%, Viêm dạ dày là 54%, vô kinh là 61,7%, nôn và buồn nôn chiếm 26%, tiêu chảy là 35,5%, phù ngoại vi chỉ 9%, dị ứng là 13,4%, rối loạn sắc tố móng là 60%. *Phác đồ TAC mang lại hiệu quả cao trong điều trị ung thư vú bổ trợ có hạch nách dương tính và độc tính ở mức độ chấp nhận được.*

KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu của đề tài, phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cylophosphamid) nên được sử dụng là một lựa chọn hàng đầu trong điều trị bổ trợ cho bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch nách dương tính và kèm theo sử dụng thuốc tăng trưởng bạch cầu dự phòng.

INTRODUCTION

Globally, breast cancer is the most frequently diagnosed cancer and the leading cause of death cancer in women. Base on data from Globocan 2012, breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women and the second most deasease in the world. Breast cancer is treated with a multidisciplinary approach involving surgical oncology, radical oncology, and medical oncology. The adjuvant chemotherapy of breast cancer has been demonstrated to improve disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). The TAC regimen including docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamid was the combination that showed the efficacy in adjuvant therapy of node-positive breast cancer: OS and DFS was 87%, 75%, respectively.

Recent years, in Vietnam, the TAC regimen began to be widely used for adjuvant therapy of node-positive breast cancer, but in fact no large studies evaluated the efficacy of this regimen in treatment early breast cancer as well as the impact of the markers such as: HER 2, ER, PR on the outcome of patients. Therefore, we studied this subject with the aim:

1.The clinical and pathology features of positive axillary nodes breast cancer stage II, IIIA at K hospital.

2.Evaluation effectiveof the TAC regimen for stage II, IIIA breast cancer with positive axillary lymph nodes in adjuvant therapy at K hospital .

The contributions of the study:

- Confirmed the role of the TAC regimen for adjuvant therapy of breast cancer stage II, IIIA with positive axillary lymph nodes.
- The TAC regimen showed the rate of 5-year disease-free survival (DFS) and overall survival(OS) was 74,6% and 85,6%.
- The univariate analysis confirmed the factors related to outcome.
- Multivariate analysis found the independent and dependence factors for overall survival and disease-free survival.
- The regimen TAC was well tolerated with the side effects was acceptable.

- **The structure of the thesis:**

The thesis includes all 130 pages: 2 pages introduction; overview 41pages; subjects and Methods study 15 pages; results 32 pages; discussed 37 pages; conclusion 2 pages; recommendation 1 page. 161 reference documents includes 28 Vietnamese documents and 133English documents. The thesis has 42 tables; 18 charts, 4 images.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1.Breast cancer overview .

1.1.1. Anatomy and physiology of the breast.

1.1.1.1. Anatomy

1.1.1.2. Physiology

1.1.2. Regional lymph nodes in breast cancer including: axillary lymph nodes, mammary nodes, sentinel lymph nodes, supraclavicular lymph nodes. Supraclavicular lymph node which is considered a worse prognosis than other groups of lymph nodes.

1.1.3. Epidemiology of breast cancer

1.2. Diagnosis

1.2.1. Screening and early detection

1.2.2. Diagnose

1.2.2.1.Primary diagnosis

1.2.2.2.Diagnostic Pathology

1.2.2.3. TNM staging of breast cancer.

1.2.3. New breast cancer subgroups identified

1.2.4. Prognostic factors in breast cancer: ER, PR; HER 2; Ki-67.

1.3. Treatment of breast cancer stage II, IIIA:

Breast cancer is considered systemic disease should incorporate local treatments in areas with surgery and radiotherapy, systemic treatment with chemicals, hormonal and biological.

1.3.1. Surgery

1.3.1.1. Mastectomy

1.3.1.2. Radical mastectomy (Halsted mastectomy)

1.3.1.3. Modified radical mastectomy (Patey surgery)

1.3.1.4. Simple mastectomy

1.3.1.5. Breast-conserving surgery

1.3.1.6. Evaluation and management of the axilla.

The initial evaluation of the axilla:

- *The axillary lymph node dissection(ALND)*

Axillary dissection has been the standard technique used in the treatment of early breast cancer. The benefits of ALND include its impact on disease control (ie, axillary recurrence and survival), its prognostic value, and its role in treatment . However, the anatomic disruption caused by ALND may result in lymphedema, nerve injury, and shoulder dysfunction, which compromise functionality and quality of life.

- *Sentinel lymph node biopsy (SLNB)*

SLNB is done to give information is used to determine the stage and plan treatment. The surgeon injects a radioactive substance (radiotracer), a blue dye or both into the tissue around the tumour or into the area from where the tumour was removed. Over the next decade, sentinel node biopsy will increasingly be expanded and axillary dissection will significantly reduced.

1.3.2. Radiotherapy.

Postmastectomy RT is indicated for patients with breast cancer stage II, IIIA have positive axillary lymph nodes. The purpose of RT is to eliminate cancer cells after breast-conserving surgery or mastectomy.

1.3.2.1. External beam radiation in breast cancer.

- * whole breast radiation
- * regional nodal radiation

1.3.2.1. Indication radiotherapy

After breast-conserving surgery

After mastectomy with positive axillary lymph nodes or primary tumors greater T3.

1.3.3. Adjuvant treatment. With the aim of reducing mortality cause of breast cancer

1.3.3.1. Adjuvant chemotherapy in patients with negative or positive hormone receptor, negative epithelial growth factor (HER 2)

- CMF regimen better than no treatment.
- CMF regimen equivalent to 4 cycles AC
- Regimen AC * 6 cycles is better CMF regimen
- Anthracycline-based combination greater than a non-anthracycline-based treatment
- Taxane-base combination with doxorubicin better without taxane
 - Dose-dense is typically administered on an every-week or every-two-week, is associated with better DFS outcomes and similar tolerability compared with standard dosing. In addition, it does shorten the duration of treatment.

1.3.3.2. Adjuvant chemotherapy for patients with negative or positive hormone receptor, epithelial growth factor (HER 2) positive.

- Trastuzumab

Benefits of trastuzumab regimens. Improved disease-free survival and Improved overall survival compare with non trastuzumab regiment.

Duration of treatment trastuzumab. Based on the results of the HERA trial with 5090 women and PHARE trial with 3380 women, give conclusion duration of treatment trastuzumab was recommend one year in the adjuvant setting.

- Lapatinib

Lapatinib is a tyrosine-kinase inhibitor, is used to treat HER2-positive metastatic breast cancer

Lapatinib should not be administered in the adjuvant setting.

- Pertuzumab

Based on benefits of pertuzumab in both the neoadjuvant and metastatic settings, the 2014 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines added pertuzumab into the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer alongside trastuzumab and chemotherapy. However, the benefit for overall survival is not known, and randomized trials evaluating the role of pertuzumab in the adjuvant setting are ongoing.

1.3.4. Endocrine therapy.

Premenopausal women: indications for treatment with tamoxifen and/or oophorectomy by surgical or radiotherapy or medical.

Postmenopausal women: the aromatase inhibitor (AI) is better than tamoxifen on disease-free survival. Tamoxifen is also selected for women who are not candidates for an AI for whatever reason

- *The definition of menopause*
women 60 years and older

women less than 60 years if one of the following conditions is met:

- They previously underwent a bilateral oophorectomy
- They have not had any menstrual periods for 12 months or more in the absence of tamoxifen, chemotherapy, or ovarian suppression

1.4. The drugs used in the study

1.4.1. Docetaxel (Aventis)

1.4.2. Doxorubicin (Ebewe)

1.4.3. Cyclophosphamide (Ebewe)

1.5. Some studies of the TAC regimen in the world and in Vietnam

In the world: TAC regimen showed superior results for breast cancer patients after surgery with axillary lymph node-positive or negative axillary lymph nodes but with some poor prognostic factors: young age, ER, PR negative, epithelial growth factor-positive...

In Vietnam: TAC regimen has proven superiority effect on hormone receptor-positive breast cancer metastatic and on axillary nodes positive and negative breast cancer patients after surgery.

CHAPTER 2: MATERIALS AND METHODS.

1.1. Materials

118 patients for stage II, IIIA breast cancer with positive axillary lymph nodes who underwent modified radical mastectomy enroll in this study. The patients received 6 cycles chemotherapy with TAC regimen, radiation, TAM if ER, PR positive at K hospital, between January 2009- June 2011.

2.1.1. Inclusion criteria.

Eligible patients with aged 18 to 70; stage II, IIIA breast cancer; the histopathology is tube invasive carcinoma; tumor size T1, T2, T3, any hormone receptor, any HER 2, at least one of positive axillary lymph node, a Karnofsky Performance Status greater or equal to 80%, and normal hematologic, hepatic, renal, bone marrow and cardiac function; no treated with Herceptin.

2.1.2. Exclusion criteria.

Stage II, IIIA with negative axillary lymph nodes; not tube invasive carcinoma; Tumor with T4, a second cancer or with other second cancer, the function of hematology and hepatic is abnormal, heart disease, refused to participate in the study.

2.2. Methods.

2.2.1. Methods: retrospective plus prospective with follow-up.

2.2.2. Sample size: At least 69 patients.

2.3. Research Steps

2.3.1. Diagnose.

Diagnosis of stage II, IIIA breast cancer based on AJCC 2010 include: Clinical examination, tumor size measured by centimeters, X-ray mammography and ultrasound to evaluate one or multifocal, fine needle

aspiration or needle biopsy for histology, balance test: abdominal ultrasound, X-ray chest, bone scan.

2.3.2. Treatment.

2.3.2.1. Surgical: modified radical mastectomy.

- Handling of specimens of breast and lymph nodes after surgery.
Complete clinical breast containing the tumor and axillary lymph nodes was transferred to the department of Pathology. Measuring the size of tumor and recorded the largest diameter of the tumor (in cm) in macroscopic, if more than one tumors is taking the largest diameter tumors, dissection of axillary lymph node count before fix them in formalin. In this study, tumor with T1 -T3, axillary lymph node with N1, N2. Histopathology is ductal invasion carcinoma. Histological classification, identifying mark on ER, PR, HER2 by immunohistochemistry.

- Grouped by prognostic factors

Group I: ER/PR+, HER2+ = ER+/PR+, HER2+; ER-/PR+, HER2+; ER+/PR-, HER2-.

Group II ER/PR+, HER2- = ER+/PR+, HER2-; ER-/PR+, HER2-; ER+/PR-, HER2-

Group III: ER/PR-, HER2+ = ER-/PR-, HER2+

Group IV: ER/PR-, HER2- = ER-/PR-, HER2-

2.3.2.2. Chemotherapy with regimen TAC

TAC regimen include:

Docetaxel (Aventis) 75mg / m², intravenous for 3 hours on day 1

Doxorubicin (Ebewe) 50mg / m², intravenous day 1.

Endoxan (Ebewe) 500mg / m², intravenous day 1

21 day for cycle × 6 cycles.

2.3.2.2 Prophylactic G-CFS. Prophylaxis Filgrastim 3MUI was administered at least 2 times on the 4th and 5th days after chemotherapy or until the leukocytes back to normal .

2.3.2.3. Radiotherapy

NCCN recommended radiotherapy to all breast cancer with lymph node-positive postoperative (2010).

2.3.2.4. Hormone therapy.

After the end of radiotherapy, patients with ER or/and PR positive will receive Tamoxifen 20mg / day for 5 years.

In young and premenopausal women, ovarian function suppression by one of 3 methods: Surgery, radiation, medical depending on age, childbearing aspirations.

2.3.3. Monitor and evaluate the effectiveness of treatment regimens.

Patients were examined every 3 months by myself including physical examination, Chest -Xray, abdominal ultrasound, tumor marker CA 15.3.

2.3.4. Data collection

Data collection from the form of medical record

2.3.5. Evaluation

Assessment of 5 years overall survival and disease-free survival

Univariate survival analysis with some characteristics of the patient.

Multivariate analysis using Cox regression to analyze a number of factors that affect treatment outcomes.

Evaluate some side effects of therapy on hematological system and liver and kidney function, on the heart, and the others.

2.3.6. Analysis and processing of data.

Using SPSS 16.0 software for data processing.

Algorithms include: Accreditation T independent form. Analysis of variance.

Kaplan - Meier, Inspection test Log - rank , Cox Proportional Hazards modelsignificant difference when $p < 0.05$

2.3.7. Ethical issues in research.

The information about the disease and other personal informations of the patient is kept confidential.

The study on the world confirms the adjuvant therapy of breast cancer by the TAC regimen in patients with positive axillary lymph nodes bring high efficiency and safety.

CHAPTER 3. RESULTS

3.1. The clinical and histopathological characteristics.

3.1.1. Age: The median age of patients was 49.96 ± 8.2 and the most common of age group was 40-49, the minimum age is 33, the highest age is 68 years old.

3.1.2. The others clinical and histopathological features

Table 3.1. Results others clinical and histopathological features

Characteristics	n	%
<i>Screening</i>		
Yes	21	17,8
No	97	82,2
<i>Final examination of breast</i>		
over 1 year	12	57,1
less than 1 year	9	42,9
<i>Evaluation of the axilla</i>		
SLNB	53	44,9
ALNB	65	55,1
<i>Tumor size (cm)</i>		
< 2cm	17	14,4
2 - ≤ 5cm	88	74,6
> 5cm	13	11
<i>Number of positive node</i>		
1-3 node	95	80,5

4-9 node	23	19,5
----------	----	------

Tumor location

Superior lateral	47	39,9
------------------	----	------

Inferior lateral	31	26,5
------------------	----	------

Superior medial	13	11,2
-----------------	----	------

Inferior medial	15	12,6
-----------------	----	------

Centre	12	9,8
--------	----	-----

Histological grade

Grade 1	17	14,4
---------	----	------

Grade 2	83	70,3
---------	----	------

Grade 3	18	15,3
---------	----	------

Axillary lymph nodes

1-3	95	80,5
-----	----	------

4-9	23	19,5
-----	----	------

Level of Axillary lymph nodes	<i>n</i>	<i>Mean of lymph node</i>
--------------------------------------	-----------------	----------------------------------

Level 1	114	18±2
---------	-----	------

Level II	4	16±1,8
----------	---	--------

Level I + II	74	20±4,3
--------------	----	--------

<i>ER/ PR status</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
-----------------------------	-----------------	-----------------

ER (+)/ PR (+)	73	61,8
----------------	----	------

ER (-),PR (-)	45	38,2
---------------	----	------

Her 2 status

Her 2 (-)	78	66,1
-----------	----	------

Her 2 (+)	40	33,9
-----------	----	------

Her 2 (+++)	23	19,5
-------------	----	------

ER, PR, Her 2

Group I	40	20,3
---------	----	------

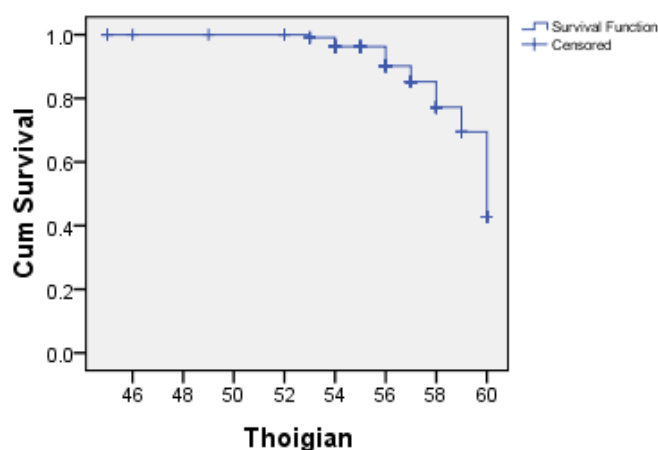
Group II	36	15,3
Group III	18	33,9
Group IV	24	30,5
Stage	n	%
II	86	72,9
IIIA	32	27,1

3.2. Results of the TAC regimen on adjuvant therapy.

3.2.1. Results of the efficacy of regimens

Time to recruit patients from 01/2009 to 06/2011 in research. 118 patients have completed 6 cycles of TAC regimen with doses > 85%. The median follow-up time of 54 months, the longest is 72 months, at least 41 months. The end of follow-up time on December 30, 2014, there are 17 patients died and 30 patients with metastatic recurrence.

Figure 3.1. 5-year disease –free survival rates.



Cumulation 5-year disease free survival rates is 74,6%

Table 3.2. Relationship between 5-year disease-free survival and some characteristics of patients

Tumor size	No of pts	DFS		95% CI	p (Log-rank test)
		n	%		

< 2cm	17	14	82,4	0,86 - 1,2	0,0018	
2 - ≤ 5cm	88	67	76,1	0,58 - 0,98		
> 5cm	13	7	53,8	0,26 - 0,78		
<i>No of positive nodes</i>						
1-3 nodes	95	76	80	0,35 - 1,3	0,003	
4-9 nodes	23	12	52,2	0,46 - 0,79		
Grade						
Grade 1	17	13	76,5	0,37 - 0,96		
Grade 2	83	62	74,7	0,57 - 0,94	0,001	
Grade 3	18	13	72,2	2, 36 - 3,2		
ER, PR						
ER or/and PR (+)	73	59	80,8	0,29 - 0,96	0,004	
ER or/and PR (-)	45	29	64,4	1,02 -1,09		
<i>HER 2</i>						
HER 2 (+)	40	24	60	0,38 - 0,96		
HER 2 (-)	78	64	82,1	0,36 - 0,92	0,003	
<i>Level (+) of HER 2</i>						
(-)	78	63	80,8	0,28 - 2,85	0,0001	
(+)	6	5	78,3	0,35 - 0,75		
(++)	11	8	72,7	0,46 - 1,95		
(+++)	23	12	55,1	0,21 - 0,94		
<i>Stage</i>						
Stage II	86	76	88,4	0,31 - 0,76	0,013	
Stage IIIA	32	25	78,1	0,29 - 0,82		
<i>Group ER, PR,</i>						
<i>HER 2</i>						
Group I	36	26	72,2	0,10 - 0,91	0,037	
Group II	40	37	92,5	0,23 - 1,65		

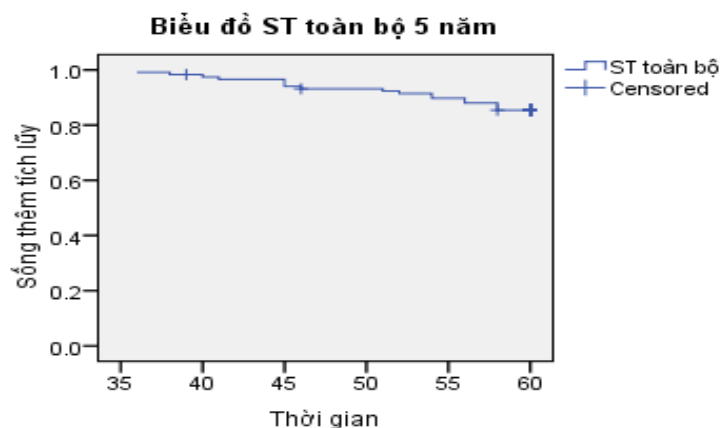
Group III	18	11	61,1	0,17 - 0,83
Group IV	24	14	58,3	0,17 - 1,94

Table 3.3. Multivariate analysis factors that affect treatment outcomes

Factor	OS	CI 95%	p
Positive node	1,08	0,39-2,07	0,001
Tumor size	1,12	0,35-3,36	0,673
Histological grading	1,09	0,47-2,04	0,563
ER, PR status	0.67	0,25-0,97	0,004
Her-2/neu status	0,57	0,25-1,09	0,516
Stage	1,28	0,76 - 1,15	0,059

Comment: Positive node and AI status as an independent factor.

Chart 3.2. 5 years OS



The 5 years OS is 85.6%.

Table 3.4. Relationship OS and some characteristics of patients

Tumor size	No of pts	OS		95% CI	p(Log-rank test)
		n	%		

< 2 cm	17	15	88,2	0,32 - 0,95	0,034
2 - ≤ 5cm	88	75	85,2	0,16 - 1,27	
> 5 cm	13	11	84,2	0,59 - 1,36	
No of positive nodes					
1-3 nodes	95	85	89,5	0,21 - 0,95	0,026
4-9 nodes	23	16	69,6	0,43 - 0,95	
Grade					
Grade 1	17	15	88,2	0,25 - 1,24	0,06
Grade 2	83	71	85,5	0,35 - 1,26	
Grade 3	18	15	83,3	0,46 - 0,95	
ER, PR					
ERor/and PR (+)	73	65	89,1	0,64 - 1,03	0,004
ER or/and PR (-)	45	36	80	0,37 - 0,95	
HER2					
Negative	40	32	80,0	0,25 - 0,96	0,002
Positive	78	69	88,5	0,46 - 1,23	
Stage					
Stage II	86	80	93,0	0,48 - 0,85	0,012
Stage IIIA	32	21	65,6	0,36 - 1,36	
Groupof ER, PR, HER2					
Group I	36	32	88,9	0,28 - 0,95	0,017
Group II	40	38	95,0	0,46 - 1,04	
Group III	18	14	77,7	0, 50 - 0,86	
Group IV	24	17	70,8	0,36 - 1,02	

Table 3.5. Multivariate analysis of factors correlate to OS.

Factors	OR	OS 95%	p
---------	----	--------	---

Positive nodes	0,78	0,49-3,05	0,501
Tomur size	1,03	0,27-2,53	0,702
Histological grading	1,12	0,56-1,89	0,542
ER, PR status	1.31	0,46-1,84	0,004
Her-2/neu status	0,79	0,34-1,16	0,525
Stage	1,23	0,54-1,98	0,518

Comment: Hormone receptor is an independent factor.

3.2.2. Side effects of the TAC regimen.

Table 3.6. Side effects on the hematological system and on the hepatic, renal function.

Leukopenia	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Number of cycles	156	189	79	56
%	22,1	26,7	11,1	7,9
Neutropenia				
Number of cycles	210	120	87	61
%	29,7	16,9	12,3	8,6
Anemia				
Number of cycles	307	179	69	62
%	43,4	25,2	9,8	8,7
Thrombopenia				
Number of cycles	114	55	30	15
%	16,1	7,8	4,2	2,1
Hepatotoxicity				
Number of cycles	189	108	55	33
%	26,7	15,3	7,8	4,6

Table 3.7. Other Side effects

Other Side effects	<i>n</i>	%
--------------------	----------	---

Alopecia	118	100
Asthenia	25	30
Stomatitis	46	54
Amenorrhea	52	86,7
Nausea, vomiting	85	72
Diarhea	30	35,2
Peripheraledema	8	9
Allergic	12	13,4
Nail disorder	51	60
Secondary endometrial cancer	0	0
Congestive heart failure	1	0,08

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Discuss about clinical and histopathological characteristics

4.1.1. Age

In our study the median of age was 49.96 ± 8.2 , the most common age group was 40-49 years old, a study by Tran Van Cong median age is 45.2. In the study of Vu Hong Thang the median age is 47, the most common age is 40-49.

4.1.2. Screening

In this study, patients who were not screened 97 patients with the rate of 82.2%, So should have screening programs at the local health facility and promote patient self breast exam at home. There are 12 patients have been screened but the time of over 1 year, 9 patients have been screened under 1 year because due to rapid development of malignant cells.

4.1.3. Sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection

In the past, the axillary lymph node dissection and radical mastectomy regarded as standard treatment of breast cancer, Currently in clinical practice, axillary lymph nodes dissection is applied for positive axillary lymph nodes positive on clinic assessing by clinical examination and histology, if axillary lymph nodes is

negative and tumors in clinical T1, T2, the sentinel node biopsy is applied, if sentinel lymph node node is negative don't need axillary lymph node dissection, if the sentinel lymph node is positive need axillary lymph node dissection. Our study has 53 patients with SLNB and the rate is 44,9%, has 65 patients ALND and the rate of 55,1%. Recently, the American Cancer Surgical Team (American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)) gives a result of clinical trials carried Z0011 code indicates there was no survival benefit of axillary in patients were diagnosed positive axillary sentinel node biopsy and the study is still controversial, but maybe it's a hint of the future is without axillary in patients with positive sentinel node biopsy.

4.1.4. Tumor size and axillary lymph node metastasis.

Some studies in the world showed that 5-year survival rates in stages I-II-III-IV respectively 95%, 85%, 70%, 52%, 48% and 18%. Time estimated 5-year survival for node-negative group was 82.8%, 73% for positive lymph node 1-3, 4-9 metastatic nodes was 45.7%, 10 nodes or more is 28.4%.

In our study, tumor size with a diameter of $2 - \leq 5\text{cm}$ is highest with rate is 74.6% , then the group size $\leq 2\text{ cm}$ tumor is 14.4%, and the rate of tumor size gater 5cm is 11%. whethe the rate of tumor size 2 cm is relatively low it probably also related to the status of lymph node metastasis.

All of the patients in study underwent level I and II axillary dissection because positive axillary lymph nodes. The rate of positive 1-3 nodes was 80.5%, positive 4-9 nodes was 19.5% from 4-9, the number of positive axillary lymph nodes of 2.47 ± 1.67 nodes.

4.1.5. Histological grades

The grades 2 tumor was highest with 70.3%, grade 3 tumor was 15.3% and grade 1 tumor was only 14.4% . Accoding to Nguyen Dieu Linh (2013), the study on 90 patients with breast cancer after surgery also showed that the rate of grade 2 tumor was 75.3%, the result is also consistent with our study.

Grade tumor have relationship with the rate of axillary lymph node metastases, the higher histologic the more lymph node metastasis, in the group of grade 2, grade 1, grade 3 tumor, the rate positive 1-3 lymph node was 66.5%, 13.3%, 0.7%. The rate of lymph node metastasis > 3 seen in the grade 3 tumor with 14.6% of 15.3%, a very rare at grade 1 tumor with only 1.1%, and grade 2 tumor is only 3, 8% ($p = 0.002$)

4.1.6. The level of lymph node

In my research evaluation methods of axillary lymph nodes are axillary lymph node dissection level I and II, the average dredging axillary lymph nodes for level I is 18 ± 2 and the rate of lymph node metastasis is 96.6% , 4 patients had only lymph node metastasis level II accounted for 3.4%, this is the rate of axillary lymph nodes of level II leapfrogging without metastatic level I and the average number of axillary lymph nodes removed was 16 ± 1.8 . Patients with lymph node metastasis at level II is 74 accounted for 62.7% and the average number of axillary lymph nodes removed was 20 ± 4.3 . Danforth DN Jr et al studied 1,136 patients for the results of lymph node metastasis was 39% level I, 41% level II lymph node metastasis, 20% level III lymph node metastasis, The average of axillary lymph nodes at each level is 23, this ratio is higher than my results may be due to our patient overcrowded so that we can't dissect all of the axillary lymph node that the surgery removed

4.1.7. Histological grades and axillary lymph node metastasis

Our result, Histological grades 2 is highest with 70.3%, accounting for 15.3% grade 3 and grade 1 only 14.4%. Le Thanh Duc (2013), histological grades 2 occupied mainly 78.6%, followed by about 13.3% grade 3, and accounted for only 7.1% for G 1. According to Dang Ba Hiep (2012), with histological grades 1 was 4.2%, 81.9% of G 2, grade 3 is 13.9%. The higher degree histologic the more lymph node metastasis, 1-3 nodes metastasis group occupied mainly histological grades 2 with 66.5%, G 1 is less than with 13.3%, the G 3 is 0.7%.

For > 3 lymph nodes, G 3 is 14,6% of 15,3%, G 1 is rare with only 1,1%, and 3,8% of G 2, with $p = 0,002$.

4.1.8. Endocrine receptor ER, PR.

The ER or/and PR positive rate was 61,8%, the proportion of ER, PR negative was 38,2%. The patients with positive endocrine receptor was used tamoxifen 20 mg / day for 5 years after chemotherapy.

Miguel Martin et al (2005), the study on 1.491 breast cancer patients after surgery showed ER and / or PR positive was 71,6% in the group treated with the TAC regimen and positive ER and / or PR rate was 75,7% in patients treated with FAC regimen, our results are similar to results.

4.1.9. HER 2 protein

HER 2 (-): 61,1%, HER 2 (+) was 33,9%, in which HER 2 (+++) was 19,5%, all of the patients with HER 2 (++) in the study had no the test FISH because patients don't have money for trastuzumab.

Miguel Martin et al (2005) found that the HER 2 (+) was 20,8% for the group treated with the TAC regimen and 22% in FAC regimen, our results was higher than this study. Klark and colleagues studied on 628 breast cancer patients after surgery gave HER 2(+) was 20-30%. Sjogren studied on 415 breast cancer had also HER 2(+) 34%.

4.1.10. Grouped by prognostic factors ER, PR, HER 2.

Group I (ER / PR +, HER2 +): 30.5%, group II (ER / PR +, HER2 -): 33.9%.

Group III (ER / PR -, HER2 +): 15.3%. Group IV (ER / PR, HER2- triple negative): 20.3%. According Adedayo A et al indicates group I have 10%, Group II: 68.9%, Group III: 7.5%, Group IV: 13.4%. Grouping according to luminal, the luminal A (ER / PR +, HER2 -, low Ki67): 30-70%. Group B (ER / PR +, HER2 +, Ki67): 10-20%. Group Triple negative (ER / PR -, HER2 -): 15-20%. HER2 groups (ER / PR -, HER2 +): 5-15%.

4.1.11. Discuss the stage of the disease

Stage II: 72.9%, stage IIIA: 27.1%. Stage IIIA mainly T3 N1, T3N2, T2N2. According to Nguyen Thi Thu Hien is 95% stage II, stage III: 5%, the authors selected patients with negative nodes and node-positive patients, the number of stage II is higher than our study. According to Sepideh Saadatmand et al, stage I is 35.4%, stage II was 38.2%, accounting for 19.4% stage III, stage IV only 7%.

4.2. The results of the TAC regimen.

4.2.1. Discuss overall survival and disease-free survival .

With the aim of increasing OS and DFS for breast cancer early, the advances in the chemotherapy has been studied over the periods, *beginning with no Anthracyclin regimen* is CMF (Methotrexate, cyclophosphamide, 5-Fluorouracil) after 10 years with 47% survival compared to 22% of the control group. CMF regimen 6 cycles equivalent to 12 cycles. Cooperation group clinical trials for early breast cancer in 2011 demonstrated CMF regimen equivalent regimen AC 4 cycles but less than 6 cycles AC regimen. *Next is the regimen base on anthracyclin*, Buzdar studied **FAC** regimen in breast cancer patients stage II and III with positive axillary lymph nodes, after 10 years follow up, DFS 58% for stage II, stage III is 36%, OS for stage II is 62% and 40% stage III. **FEC** regimen (epirubicin 100 mg dose) better than FEC regimen (epirubicin dose 50mg dose) on both negative and positive axillary lymph nodes. Because after 10 years follow-up, DFS was 45.3% for FEC 50mg /m², 50.7% for FEC 100mg / m² (p = 0.03), while OS was 50% for FEC 50mg group /m², 54.8% for the FEC 100mg / m² (p = 0.03). *Regimens base on Taxan (taxane consequence)*. **FEC - P** regimen is better FEC regimen on patients with axillary lymph node-negative and positive breast cancer, It demonstrated by a study comparing FEC regimen and FEC - P showed that OS 5 year is 78.5% for the FEC - P and 72.1% for the FEC, FEC-P regimen reduced mortality 22% compared with the FEC regimen, p<0,05. **3D-3FEC** regimen is better than FEC 6 cycles in patients with lymph node-negative and positive, DFS 5 year is 78.3%

for 3D-3FEC regimen, 73.2% for the FEC regimen, $p = 0.012$, and reduce 17 % of metastatic recurrence risk compare with FEC, $p = 0.004$. OS 5 year is 90.7% for 3D-3FEC regimen, 86.7% for the FEC regimen, $p = 0.013$. *Concurrent taxane regimen*, **TAC** regimen was demonstrated superiority on positive axillary lymph nodes by the study BCIRG 001, comparative study between TAC regimen and FAC regimen on 1,491 breast cancer patients after surgery were divided into two groups, with average follow-up time of 55 months, estimated DFS 5 years is 75% for TAC regimen, 68% for FAC regimen, TAC regimen reduced the relapse rate by 28% with $p = 0.001$. Estimated OS 5-year is 87% for TAC regimen and 81% for FAC regimen, TAC regimen reduced the risk of death by 30% compared with FAC regimen ($p = 0.008$). **Our study**, 118 breast cancer patients stage II and IIIA underwent modified radical mastectomy, average age is 49.96 ± 8.2 , tumor with T1, T2 or T3, N1-N2 axillary lymph nodes, histological grades 1-3, any ER, PR, any HER 2, patients received 6 cycles TAC, and then radiation, and then TAM if ER or/and PR (+), *the results* : DFS 5 year is 74.6%, and OS 5 years is 85.6%. Our results is equivalent with results of Miguel Martin, and confirmed the effectiveness of the 3 drug regimen on positive axillary lymph node patients. *One more study of TAC regimen*, GEICAM 9805 study, researchers compared regimens TAC and FAC regimen on 1,060 breast cancer patients after surgery, aged 18-70, with negative axillary lymph nodes, tumor stage T1, T2 or T3, but have one or more poor prognostic factors (age children <35 years, histological grades 2 or 3, hormone receptor-negative, epithelial growth factor positive. With a mean follow-up time of 77 months, DFS is 87.8% for TAC regimen, 81.8% for FAC regimen. OS is 95.2% for TAC and 93.5% for FAC regimen, $p < 0.05$, this study again confirms the efficacy of 3-drug regimen TAC in early breast cancer.

4.2.2. Discuss outcome and several characteristics of the patient.

- Survival correlated to size tumor

Univariate analysis showed that the larger tumor size related to the lower DFS and OS. The DFS 5-year for tumor sizes $< 2\text{cm}$, $2 - \leq 5\text{cm}$, and $> 5\text{cm}$ was 82,4%, 76,1%, 53,8% ($p < 0,002$). Similarly, the OS 5 year for tumor sizes $< 2\text{cm}$, $2 - \leq 5\text{cm}$, and $> 5\text{cm}$ was 88,2%, 85,2%, 84,2% ($p = 0,034$). Ta Van To (2004) studied 1,744 patients with breast cancer after surgery also have OS for tumor sizes $< 2\text{cm}$, $2 - 4\text{cm}$, and $> 4\text{cm}$ was 81.97%, 65.28 %, 56.89%.

- Survival correlate to the status of lymph node metastasis

Study results showed that lymph node metastasis has been associated with decreased survival, DFS 5-year for 1-3, 4-9 lymph nodes metastasis was 80%, 52.2% ($p < 0.05$). the OS 5-year DFS was 89.5% ; 69.6% ($p < 0.05$). According Ta Van To, in negative lymph node group, OS the 5 years was 91.96%, only 53.03% for positive lymph node group ($p < 0.05$).

- Survival correlated to the histological

The higher histological grades the more worse survival, The DFS 5-year for grade 1, 2, 3 was 76,5%, 74,7% 72,2% ($p < 0,05$). But OS 5 years was 88,2%, 85,5%, 83,3% ($p > 0,05$). Maybe because the patient in study had positive nodes, so no strong correlation with the histologic. Tran Van Thuan (2005), DFS, OS 4 years was 90,92%, 100% in grade 1, decreased 77,26% and 87,01% in the grade 2 group, 51,3% and 80.86% in the grade 3 group ($P < 0,05$)

- Survival correlated to endocrine receptor status ER, PR.

Outcome was worse in negative endocrine receptor compare with positive endocrine receptor . *Our study*, DFS 5-year for ER and /or PR(+) was 80,8%, only 64,4% in ER and /or PR(-) ($p < 0,05$) Similarly, the 5-year OS in positive endocrine receptor was 89,1%, while the group of ER, PR (-) was 80% ($p < 0,05$). *Miguel Martin et all*, the TAC regimen reduced the risk of recurrence by 28% compared to the FAC group (HR 0.56, 95% CI, .49-.92) in ER and /or PR (+) group, the same in ER and / or PR (-), TAC regimen reduced the risk of recurrence by 31% compared with FAC regimen (HR 0.69, 95% CI, 0,49-0.97), but no difference in OS $p > 0.05$. *Nguyen Dieu Linh* (2013) when comparing the

two regimens TAC and AC on breast cancer showed to the group treated with TAC regimen reduced the risk of death in positive endocrine receptor group was 52% compared to the group treated with AC regimen ($p < 0.05$).

- Survival correlated to HER 2

Positive HER 2 group had worse prognosis than those with negative HER 2, *Our result:* the 5-year DFS was estimated as 82.1% for negative HER 2 group, 60% for positive HER 2 group ($p < 0.05$). Similarly, the 5-year OS was estimated as 88.5% for negative HER 2 and 80% for positive HER 2 group ($p < 0.05$). *Miguel Martin et al (2005)*, the TAC regimen reduced the risk of recurrence of up to 40% compared with FAC regimen (HR 0.60, 95% CI, 0.41 to 0.88) in the positive HER 2 group ($p < 0.005$), reduced the risk of recurrence by 34% compared with FAC regimen (HR 0.69, 95% CI, .49-.97) in negative HER 2 group, ($p < 0.005$).

- Survival correlated to HER 2 and ER, PR status.

Patients with ER, PR (-), HER (+) group and triple negative have worst survival, DFS for group I (ER, PR (+), HER 2 (+)) was 72,2%, for group II (ER, PR(+), HER2 (-)) was 92,5%, for group III (ER, PR (-), HER 2(-)) was 61,1%, for group IV was 58,3%. OS for group I (ER, PR (+), HER 2 (+)) was 88,9%, for group II (ER, PR(+), HER2 (-)) was 95,0%, for group III (ER, PR (-), HER 2(-)) was 77,1%. For group IV was 70,8%.

- Multivariate analysis with factors.

The correlation between survival and prognostic factors. Multivariate analysis DFS with prognostic factors, the axillary lymph node metastasis, ER PR is an independent factor, axillary lymph node metastasis increased risk of recurrence and reduced survival time in patients. For OS the ER, PR is independent factors. In multivariate analysis the sample size is very important factor.

4.3. Discuss about the side effects of the TAC regimen.

In our study, after the end of each cycle of chemotherapy, all of the patients received prophylactic G-CFS at least 2 injection on day 3 and 5, the level of

toxicity in the bone marrow is much reduced, leukopenia was 76.8%, only 3,4 degrees was 19%, the neutropenia rate was 67.4%, 3,4 degrees was 20.9%. The patients with 3/4 degrees neutropenia also used intravenous antibiotics to prevent infection, no case with severe infections had to stop treatment. Low hemoglobin level occurred in 87.1% of cycles of chemotherapy, only 18.5% with 3.4 degrees, at the time of the study no growth preparations red blood cell, in study 8 patients had a blood transfusion because of anemia treatment, after hemoglobin return to normal, patient continued chemotherapy and no patients stopped treatment because of anemia. Thrombocytopenia occurred less than 30,2%, accounting for 6,3% in 3/4 degrees, not patient has thrombocytopenia with hemorrhage had to stop the treatment, so bone marrow recovered . Hepatic toxicity occurs but acceptable. In our study, patients had used at least 2 injection of G-CSF after each treatment cycle , the neutropenia rate was relatively safe compared to other research studies around the world. In the study by Miguel Martin et al, comparing the two regimens TAC and FAC, the author use drug prevention leukopenia in TAC group from cycle 2 after the first cycle with low WBC , and authors noted leukopenia according to the number of patients, the result of grade 3/4 on the hematology system and non hematology was 36.3% for the TAC regimen and 26, 6% for FAC regimen, the difference was statistically significant at $p < 0.05$. The leukopenia grade 3/4 was 65,5% for TAC regimen, 49,3% for FAC regimen, $p < 0,05$. anemia was 91,5% in which grade 3/4 was 4,3%, 4,6% have to blood transfusion for TAC regimen, and 71,7% for FAC regimen, grade 3/4 was 1,6%, 1,5% patients have to transfusion. The low platelet level was 39,4%, in which grade 3/4 was 2% and 27,7% for FAC regimen in which grade 3/4 was 1,2%

Some other side effects, hair loss occurs most often accounted for 100% of patients, the hair may grow back after stopping the chemical from 2-3 months in Vietnam as well as in the world do not have any method to overcome this problem, in the process of treating patients with wigs can bring to improve

appearance. *Asthenia* occurs in 30% of patients, probably due to chemical causes fatigue anorexia, can be caused by psychological illness caused eating appetite, insomnia. Stomatitis occurred in 54% of patients with abnormalities of the gastrointestinal tract mucosa. Stop periods after chemotherapy proportion of 86,7%, Stop periods may be permanent if the impending menopause or menopause temporarily, after stopping a few months chemicals business back patients. Nausea and vomiting proportion of 72%, docetaxel and doxorubicin are two powerful emetic drug, but now with the development of antiemetic vomiting control problems easily. *Diarrhea* 35.5% occupancy rate. *Peripheral edema* generally 9% related to docetaxel. *Allergies* 13.4%. *Nail discolouration* proportion 60%, at the end of chemotherapy, the reduction disorders. No patient with *endometrial cancer* by TAM. According to research by Miguel Martin found that the rate of hair loss is 97.8%, 69.4% is gastritis, nausea and vomiting 80%, diarrhea 35.2%, 13.4% allergy , peripheral edema accounted for 8%, clearly the nail pigmentation accounted for 18.5%, congestive heart failure accounted for 1.6%

CONCLUDE

We performed this study on 118 patients for stage II, IIIA breast cancer with positive axillary lymph nodes at K hospital, between january 2009-june 2011.

1. The clinical and histopathological characteristics.

The median age of patients was 49.96 ± 8.2 , the mostcommon of age group was 40-49and97% patients don't have screening before diagnose, 44, 9% patient had SLNB, 55,1 % patients had ALNB,.The tumor size from 2 cm to ≤ 5 cm was most common, which was present in 74,6% of the patients.1-3 lymph node metastasis group was highest whit 80.5%,The grade 2 was 70.3% which was the most common presentation of histological grade. Higher histologic degree realated to the risk of developing lymph node metastases. Tumor location of Superior lateral has hightest rate with 39,9%, median lymph node after disection

for level I, II, I+II is 18 ± 2 , $16\pm 1,8$, $20\pm 4,3$. The rate of endocrine receptor and Her-2 positive was 61,8% and 33,9%, respectively. In patients with HER2 positive, 19,5% had three points. The group with 3 favorable prognostic factors: 33.9%, with 2 favorable prognostic factors: 30.5%, with 1 favorable prognostic factors: 15.3%, and the group with no favorable prognosis factor : 20.3%.

2.Results of treatment.

- Overall Survival.

The TAC regimen showed DFS and OS was 74,6% and 85,6%. At the time follow up, results indicated improvement in DFS (82,4% vs. 52,8%), OS (88,2% vs. 84,2%) in favour of tumor size $< 2\text{cm}$ vs. $> 5\text{cm}$ ($p<0,05$). The results showed statistically significant differences of survival related to number of positive nodes. The DFS was 80% vs. 52,2%; OS was 89,6% vs. 69,6% between patients had one to three positive nodes compared to more than three positive nodes. The grade 1, 3 histologic showed OS 76,5% vs. 72,2%; DFS 88,2% vs. 83,3%. The endocrine receptor positive was one of favorable outcome factor for breast cancer. Our results also indicated OS 80% vs. 64,4%; DFS 89% vs. 80% ($p<0,05$) in favour of positive endocrine receptor. This benefit of survival was seen in patients with negative Her-2 status. The rate of DFS was 82,1% vs. 60%; OS was 88,5% vs. 80% ($p<0,05$) between two groups negative Her-2 and positive Her-2.

- Overall Toxicities

The most common toxicities included: neutropenia (64,7% of patients), grade 3,4 neutropenia 20,9 %, anemia 87,1%, incidence of grade 3 or 4 anemia 18,5%, thrombocytopenia 30,2%, incidence of grade 3 or 4 thrombocytopenia 6,3%, incidence of AST and ALT elevation 54,3% with grade 3-4 12,3% (using the National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events, version 3). The regimen TAC was well tolerated, grade 3-4 serious adverse events were uncommon.

These results confirm that the TAC regimen should remain one of the standard treatments in adjuvant therapy of node-positive breast cancer patients.

RECOMMENDATIONS

From the results of the research study, the TAC regimen (docetaxel, doxorubicin, Cyclophosphamid) should be choice applied to treat breast cancer patients after surgery with axillary lymph node-positive