

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ. Ung thư vú giai đoạn III với đặc điểm là bệnh lan rộng tại chỗ, di căn hạch vùng, còn được gọi là ung thư vú tiến triển tại chỗ. Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn này không mổ được. Nếu cố mổ sẽ không lấy hết được mô bị ung thư, bệnh tái phát và tiến triển nhanh hơn.

Trước đây, ung thư vú giai đoạn III không mổ được thường được xạ trị đơn thuần hoặc xạ trị kết hợp phẫu thuật. Tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 20-25%. Trong những năm gần đây, hoá trị trước phẫu thuật trở thành một bước tiến mới, giúp nhiều bệnh nhân chuyển từ không mổ được thành mổ được, thậm chí bảo tồn vú. Phương pháp giúp giảm tỷ lệ tái phát và đặc biệt tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt hơn 40% với các thuốc hoá chất thế hệ trước và lên đến 75% với các phác đồ thế hệ mới.

Adriamycin là thuốc quan trọng có mặt trong hầu hết các phác đồ hoá chất cho bệnh này. Trong những năm gần đây, paclitaxel cho hiệu quả vượt trội so với các thuốc thế hệ trước trong điều trị ung thư vú. Trong các nghiên cứu, phối hợp adriamycin với paclitaxel (phác đồ AP) cho tỷ lệ đáp ứng đạt 58-94% với thời gian giữ được đáp ứng kéo dài.

Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu đánh giá vai trò của phác đồ AP trong điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật ung thư vú. Ung thư vú giai đoạn III không mổ được có những yếu tố tiên lượng riêng biệt.

2. Mục tiêu của đề tài:

1. Đánh giá hiệu quả hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP trong ung thư vú giai đoạn III không mổ được.

2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

3. Những đóng góp của luận án:

- Khẳng định vai trò, hiệu quả, khả năng ứng dụng của phác đồ AP hỗ trợ trước phẫu thuật trong ung thư vú giai đoạn III không mổ được: giảm kích thước u nguyên phát và hạch vùng di căn, chuyển thành mổ được ở 94,2% trường hợp, 2 bệnh nhân đã được phẫu thuật bảo tồn. Các độc tính của phác đồ chủ yếu ở độ 1 và 2, có thể kiểm soát được.

- Với việc sử dụng phác đồ AP hỗ trợ trước phẫu thuật, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh của bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được được cải thiện. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 67,2%, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 40,9%.

- Luận án đã xác định được các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học dự báo đáp ứng trên lâm sàng và đáp ứng trên mô bệnh học với hoá trị AP, các yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh khi phân tích đơn biến và đa biến.

4. Cấu trúc của luận án:

Luận án gồm 128 trang với 4 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang, Chương 1 (Tổng quan) 32 trang, Chương 2 (Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu) 18 trang, Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 40 trang, Chương 4 (Bàn luận) 33 trang, Kết luận và Kiến nghị 3 trang.

Luận án có 39 bảng, 7 hình, ảnh và 18 biểu đồ, 141 tài liệu tham khảo (26 tài liệu tiếng Việt, 114 tài liệu tiếng Anh và 1 tài liệu tiếng Pháp).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học ung thư vú

1.1.1. Tình hình mắc ung thư vú trên thế giới

Ung thư vú (UTV) là loại bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ, chiếm 25% tỷ lệ chết do ung thư ở các nước phát triển. Ở những nơi được sàng lọc thường xuyên, UTV giai đoạn III hiếm khi vượt quá 5%. Những vùng có điều kiện y tế kém, UTV ở giai đoạn này chiếm từ 30% đến 50% số bệnh nhân.

1.1.2. Tình hình mắc ung thư vú tại Việt Nam

Tại Việt Nam, UTV cũng đứng đầu trong các ung thư ở nữ về tỷ lệ mắc. Tỷ lệ mắc UTV năm 2003 ước tính khoảng 17,4/100.000 người.

1.2. Bệnh sinh ung thư vú

1.3. Xếp giai đoạn ung thư vú

1.3.1. Hệ thống xếp giai đoạn theo khối u, hạch và di căn (TNM)

1.3.2. Xếp giai đoạn lâm sàng

1.3.3. Ung thư vú giai đoạn III mổ được và không mổ được

Trong điều trị, UTV giai đoạn III được chia ra mổ được và không mổ được. Loại không mổ được còn gọi là UTV tiến triển tại chỗ, phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn có kết quả thấp, nguy cơ tái phát cao. UTV giai đoạn III không mổ được gồm một trong các đặc điểm sau: Phù da lan rộng trên 1/3 vú, loét da rộng, có các nốt vệ tinh, ung thư vú viêm, khối u cố định thành ngực, khối u cạnh xương ức với nhiều khả năng di căn hạch vú trong, phù cánh tay, hạch nách từ 2,5 cm trở lên, hạch nách dính cấu trúc sâu của nách, di căn hạch thượng đòn cùng bên.

1.4. Điều trị ung thư vú

1.4.1. Các phương pháp tại chỗ, tại vùng

1.4.2. Các phương pháp toàn thân

1.5. Hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật trong ung thư vú

1.5.1 Điều trị hỗ trợ trước

Điều trị hỗ trợ trước là phương pháp điều trị trước phương pháp điều trị ban đầu (thường là phẫu thuật) làm cho điều trị ban đầu dễ dàng hơn. Trong điều trị UTV, hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật còn có tên “hoá trị tân hỗ trợ”, “hoá trị tiền phẫu”, “hoá trị tấn công” hoặc “hoá trị ban đầu”. Các phương pháp được sử dụng phổ

biến là hoá trị, xạ trị, điều trị nội tiết. Người ta đang nghiên cứu các phương pháp khác như kháng thể đơn dòng v.v.

1.5.2. Lịch sử phát triển hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật trong ung thư vú

Hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật được bắt đầu thử nghiệm vào cuối những năm 1960 trên bệnh nhân UTV không mổ được, đến những năm 1970 mới có báo cáo kết quả. Khi đó adriamycin có hoạt tính mạnh trong UTV được thử phối hợp với các thuốc khác. Nghiên cứu tiên phong do De Lena và cộng sự (CS) (1978) tiến hành đã có tỷ lệ đáp ứng tới 70% với phác đồ AV (adriamycin và vincristine), đáp ứng hoàn toàn 15,5%. Từ đó các báo cáo liên tiếp ra đời, ghi nhận hiệu quả của chiến lược điều trị này. Các thuốc được sử dụng kết hợp với adriamycin thường là cyclophosphamide và 5 fluorouracil (5 FU). Sau này, người ta sử dụng thuốc thuộc nhóm taxane (gồm paclitaxel và docetaxel) phối hợp với các thuốc hoá chất khác (thường là anthracycline).

1.5.3. Các ưu nhược điểm của hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

Hóa trị hỗ trợ trước mổ có một số ưu điểm và nhược điểm. Thực tế, các ưu điểm vượt xa nhược điểm, với một vài bệnh nhân bệnh tiến triển khi điều trị. Hai ưu điểm nổi bật trên lâm sàng của chiến lược này là:

1. Theo dõi được đáp ứng của bệnh với điều trị.
2. Giảm giai đoạn bệnh giúp phẫu thuật dễ dàng, thậm chí bảo tồn vú.

1.5.4. Đánh giá đáp ứng sau hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

1.5.4.1. Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng

Hiện nay, người ta sử dụng “Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc” (RECIST) để đánh giá đáp ứng với hoá trị liệu trên lâm sàng cho UTV.

1.5.4.2. Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học

Nhiều hệ thống phân loại đã được phát triển để tìm tương quan giữa đáp ứng mô bệnh học với thời gian sống thêm. Phần lớn hệ thống chia ra đáp ứng hoàn toàn và không đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

1.5.5. Thời gian cần thiết của hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

Các nghiên cứu thường ấn định số đợt hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật trong khoảng từ 3 đến 6 đợt. Bên cạnh vấn đề đáp ứng, người ta cần quan tâm đến độc tính khi dùng hoá chất kéo dài, đặc biệt là các anthracycline với độc tính tích lũy trên tim.

1.5.6. Phác đồ sử dụng trong hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

Các thuốc thuộc nhóm anthracycline (với 2 thuốc được sử dụng trong UTV là adriamycin và epirubicin) vẫn đóng vai trò quan trọng trong phần lớn các phác đồ. Phác đồ CMF (cyclophosphamide, methotrexate và 5 FU) không có anthracycline nên kết quả điều trị thường thấp hơn nhưng ít độc hơn đặc biệt là với tim. Paclitaxel, thuốc mới thuộc nhóm taxane, chiết xuất từ vỏ cây thông đỏ Thái Bình Dương (*Taxus brevifolia*). Thuốc không kháng chéo với nhóm anthracycline. Trong điều trị hỗ trợ trước mổ, paclitaxel đơn chất cho tỷ lệ đáp ứng tới 80,2% tương đương phác đồ 3 thuốc FAC (5 FU, adriamycin, cyclophosphamide). Khi

phối hợp paclitaxel với adriamycin, tỷ lệ đáp ứng lên tới 89%. Các thuốc hoá chất khác và kháng thể đơn dòng cũng được đưa vào nghiên cứu trong những năm gần đây.

1.5.7. Vị trí của hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật trong chiến lược điều trị ung thư vú giai đoạn III không mổ được

Chiến lược phối hợp các phương pháp phổ biến nhất cho UTV giai đoạn III không mổ được là bắt đầu bằng hoá trị tấn công, với phác đồ đa thuốc có anthracycline, tiếp theo bằng phẫu thuật, hoá trị sau mổ nếu trước mổ chưa đủ số đợt, xạ trị củng cố và điều trị nội tiết tùy theo tình trạng thụ thể nội tiết.

1.5.8. Bảo tồn vú sau hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

Nhiều bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được có thể bảo tồn vú sau khi đã hoá trị tấn công. Có rất ít chống chỉ định tuyệt đối cho bảo tồn vú dù mỗi yếu tố đưa ra có thể ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát tại vú.

1.5.9. Vai trò của vét hạch nách sau hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

Đánh giá tình trạng hạch nách sau mổ giúp cho tiên lượng bệnh nên nhiều tác giả đề xuất vét hạch nách hàng loạt.

1.5.10. Ung thư vú viêm và hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật

Với điều trị tại chỗ đơn thuần, tỷ lệ sống thêm 5 năm của UTV viêm dưới 5%. Hoá trị tấn công đã trở thành một cuộc cách mạng lớn trong UTV viêm. Tỷ lệ đáp ứng với hóa trị đạt tới 80% và tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt tới 50%.

1.5.11. Các yếu tố tiên lượng trong ung thư vú tiến triển tại chỗ

Các yếu tố dự báo đáp ứng với hóa trị hỗ trợ trước mổ: u nhỏ, tế bào u dị bội thể, thụ thể estrogen (ER) âm tính, độ 3, thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (HER2) âm tính.

Giai đoạn TNM, kích thước u, giai đoạn của hạch trên lâm sàng và khi mổ, độ mô học và đáp ứng với hoá trị trước phẫu thuật liên quan đến cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ.

1.6. Một số công trình về hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật cho ung thư vú

1.6.1. Trên thế giới

1.6.1.1. Ung thư vú không mổ được

Stearns và CS (2003) đã nghiên cứu 29 bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ, điều trị hoặc 3 đợt adriamycin (A) tiếp theo bằng 3 đợt paclitaxel (P) hoặc theo thứ tự ngược lại. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 42% (33% ở nhóm A→P và 50% ở nhóm P→A) và đáp ứng một phần 55% (60% ở nhóm A→P và 50% ở nhóm P→A). Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học ở 5 bệnh nhân (17%).

Nghiên cứu của Pháp với 200 bệnh nhân UTV có khối u lớn bắt thăm hoá trị trước mổ 4 đợt hoặc AP hoặc adriamycin kết hợp cyclophosphamide (AC). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và hoàn toàn ở nhóm AP là 89% và 15% so với nhóm AC là 70% và 7%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học tương ứng của hai nhóm là 8% so với 6%. Phẫu thuật bảo tồn thực hiện được tương ứng là 58% so với 45%. Tại thời điểm 18 tháng, tỷ lệ sống thêm không bệnh ở nhóm AP là 87% so với nhóm AC là 79%. Đáp

ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh. Nhóm nghiên cứu này tiếp tục tiến hành một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh 4 đợt với 6 đợt hoá trị AP trước mổ với các bệnh nhân theo tiêu chuẩn nói trên. Với phân tích trên 232 bệnh nhân, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 20% ở nhóm 4 đợt và 32% ở nhóm 6 đợt, đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học tương ứng là 17% và 24%, tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn tương ứng là 61% và 64%. Các độc tính không tăng lên đáng kể khi sử dụng 6 đợt AP. Kết quả rất nổi bật ở hai nghiên cứu hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP này là cơ sở cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

1.6.1.2. Ung thư vú mổ được

Có nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hoá trị hỗ trợ trước mổ và hoá trị hỗ trợ sau mổ cho UTV mổ được. Các tác giả đều thấy không có sự khác biệt về tái phát tại chỗ tại vùng, thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ giữa hai phương pháp. Hoá trị trước mổ có lợi ích giúp tăng tỷ lệ bảo tồn vú và biết được hoá trị có tác dụng trên bệnh nhân đó hay không.

1.6.2. Trong nước

Lê Thanh Đức và CS (2006) đã tiến hành nghiên cứu hoá trị phác đồ CAF (cyclophosphamide, 5 FU, adriamycin) hoặc AC trước phẫu thuật trên 74 bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần sau 3 đợt CAF so với AC tương ứng là 11,4% và 79,5% so với 10% và 73,3%. Hạ bạch cầu và bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu ở các bệnh nhân điều trị phác đồ CAF cao hơn ở các bệnh nhân điều trị phác đồ AC. Phác đồ AC gây nôn và chán ăn nhiều hơn ở phác đồ CAF. Không có bệnh nhân nào bị viêm miệng, ỉa chảy và các độc tính trên tim, thận ở cả hai phác đồ.

1.7. Đặc điểm các thuốc hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

1.7.1. Adriamycin

1.7.2. Paclitaxel

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu gồm 137 bệnh nhân UTV giai đoạn III được hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật bằng phác đồ AP tại Bệnh viện K từ tháng 10/2009 đến tháng 9/2012.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Phụ nữ ≤ 65 tuổi chỉ bị ung thư một bên vú, chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học loại ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vú xâm nhập, giai đoạn III theo hệ thống xếp giai đoạn của Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế (UICC) 2009.
- Bệnh không mổ được với một trong các đặc điểm sau: Khối u vú xâm lấn thành ngực (không di động được), gồm tất cả các trường hợp T_{4a}, T_{4c}, thở viêm, gồm tất cả các trường hợp T_{4d}, có các nốt vệ tinh trên da hoặc phù da lan rộng hoặc khối u xâm lấn da quá rộng trên 1/3 vú, chọn lọc trong các trường hợp T_{4b}, u cạnh xương ức có nhiều khả năng di căn hạch vú trong, hạch nách cùng bên xâm lấn mô xung

quanh (cổ định), hoặc khối hạch kích thước $\geq 2,5\text{cm}$, hoặc có phù cánh tay, chọn lọc trong các trường hợp N_{2a} , di căn tới hạch vú trong cùng bên (N_{2b} , N_{3b}), di căn hạch hạ đòn cùng bên (N_{3a}), di căn hạch thượng đòn (N_{3c}) cùng bên.

- Chỉ số toàn trạng $\geq 60\%$ theo thang Karnofsky hoặc ≤ 2 theo thang ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group-Nhóm Ung thư Hợp tác phía Đông), không có bệnh chống chỉ định với các thuốc anthracycline, các chỉ số về huyết học, sinh hoá, chức năng tim cho phép hoá trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các bệnh nhân không theo đủ, đúng thời gian liệu trình, dị ứng với các thuốc hoá chất trong phác đồ nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Can thiệp lâm sàng không đối chứng. Cỡ mẫu tính được tối thiểu là 73 bệnh nhân.

2.2.1. Đánh giá trước điều trị

- Đo đường kính lớn nhất (ĐKLN) các tổn thương (u, hạch) bằng thước hoặc compa (calipers) chia đến milimét (mm) ngay trước điều trị.

- Nghiên cứu mô bệnh học: Sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở (tại u hoặc hạch), cố định bệnh phẩm, đúc paraffin, nhuộm hematoxylin và eosin, xác định thể mô bệnh học, xếp độ mô học. Nhuộm hoá mô miễn dịch xác định ER, thụ thể progesteron (PR) và HER2. Xếp thể bệnh học UTV theo phân loại mới:

- Lòng ống A: ER(+) và/hoặc PR(+), HER2(-), độ 1 hoặc 2.
- Lòng ống B/HER2(-): ER(+) và/hoặc PR(+), HER2 (-), độ 3.
- Lòng ống B/HER2(+): ER(+) và/hoặc PR(+), HER2 (+), mọi độ mô học.
- HER2(+): ER(-) và PR(-), HER2 (+), mọi độ mô học.
- Ba âm tính: ER(-), PR(-) và HER2 (-), mọi độ mô học.

2.2.2. Điều trị can thiệp và đánh giá trong khi điều trị

- Bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn được hoá trị phác đồ AP:
+ Adriamycin 50 mg/m^2 (diện tích bề mặt cơ thể), pha với 200 ml dung dịch glucose 5%, truyền tĩnh mạch, ngày 1.

+ Paclitaxel 175 mg/m^2 , pha với 300 ml dung dịch glucose 5%, truyền tĩnh mạch, 1 giờ sau truyền adriamycin, trong hơn 3 giờ, ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày, điều trị tối đa 6 đợt.

- Bệnh nhân được sử dụng các thuốc để giảm tác dụng phụ, nâng cao khả năng chịu đựng điều trị.

- Vào đầu đợt kế tiếp, bệnh nhân được khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá các độc tính hoá chất của đợt trước theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới.

- Sau 3 và 6 đợt hoá trị đánh giá lại tổng thể. Các tổn thương được đo lại theo cùng phương pháp trước khi điều trị.

- Đánh giá đáp ứng theo RECIST với 4 mức: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

- Các trường hợp đáp ứng (một phần hoặc hoàn toàn) sau 3 đợt sẽ được hoá trị

tiếp phác đồ AP đến 6 đợt. Sau 6 đợt, đánh giá khả năng mổ được:

❖ Nếu bệnh mổ được, tiến hành phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên hoặc phẫu thuật bảo tồn (nếu đủ điều kiện). Xạ trị sau mổ và điều trị nội tiết nếu thụ thể nội tiết dương tính.

❖ Nếu bệnh vẫn không mổ được, hoá trị phác đồ khác hoặc xạ trị tiếp theo bằng phẫu thuật. Sau mổ, xạ trị bổ sung (nếu trước mổ chưa đủ liều) và điều trị nội tiết nếu thụ thể nội tiết dương tính. Nếu bệnh tiến triển di căn xa, điều trị toàn thân (hoá trị hoặc điều trị nội tiết), cân nhắc phẫu thuật u nguyên phát và xạ trị nếu loét, hoại tử, chảy máu.

- Các trường hợp không đáp ứng (giữ nguyên hoặc tiến triển) sau 3 đợt hoá trị, xử trí như các trường hợp không mổ được sau 6 đợt.

- Đánh giá mô bệnh học sau hoá trị phác đồ AP: Sử dụng bệnh phẩm sau mổ. Đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học theo tiêu chuẩn phân loại Chevallier:

Nhóm 1: Biến mất toàn bộ khối u trên cả đại thể lẫn vi thể.

Nhóm 2: Biểu hiện của UTBM tại chỗ, không có u xâm nhập, không còn tế bào ung thư ở hạch.

Nhóm 3: Biểu hiện của UTBM thể xâm nhập, có những thay đổi ở mô đệm như hoại tử hoặc xơ hoá.

Nhóm 4: Có ít thay đổi về diện mạo của khối u.

2.2.3. Theo dõi sau điều trị

Khám lại định kỳ 3 tháng/lần để phát hiện tái phát di căn. Bệnh nhân được dặn đi khám lại ngay nếu thấy bất thường. Những bệnh nhân không đến khám lại sẽ được theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại hoặc qua thư.

Thời gian sống thêm toàn bộ tính từ khi bắt đầu hoá trị AP đến khi tử vong hoặc có thông tin cuối. Thời gian sống thêm không bệnh tính từ khi phẫu thuật đến khi tái phát, di căn đầu tiên hoặc tử vong hoặc có thông tin cuối.

2.2.4. Nội dung- các biến số nghiên cứu

❖ Đánh giá hiệu quả hoá trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP trong UTV giai đoạn III:

- Các đặc điểm bệnh nhân.

- Thay đổi tổng ĐKLN của u, hạch sau hoá trị, các tỷ lệ đáp ứng trên lâm sàng với hoá trị, tỷ lệ chuyển từ không mổ được thành mổ được. Tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học, đối chiếu với đáp ứng trên lâm sàng.

- Thay đổi nồng độ CA 15-3 sau hoá trị.

- Tần xuất độc tính huyết học và ngoài huyết học của phác đồ AP. Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh trung bình, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm.

❖ Phân tích một số yếu tố tiên lượng lâm sàng và mô bệnh học của ung thư vú giai đoạn III

- Tìm mối liên quan của các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học với đáp ứng lâm sàng và đáp ứng mô bệnh học.

- Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố lâm sàng và mô bệnh học để tìm các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh.

2.2.5. Thu thập, phân tích số liệu: Các thông tin cần nghiên cứu được ghi vào mẫu bệnh án riêng, sử dụng phần mềm SPSS 15.0 để hỗ trợ tính toán.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu: Việc tiến hành nghiên cứu đề tài này là chấp nhận được về mặt y đức.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình 44,4, thấp nhất: 25 tuổi, cao nhất: 65 tuổi. Nhóm 46-50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (20,4%).

Tổng ĐKLN của u trung bình 69,8 mm, nhỏ nhất 15 mm, lớn nhất 180 mm.

Tổng ĐKLN của hạch trung bình 27,5 mm, nhỏ nhất 5 mm, lớn nhất 80 mm.

Bảng 3.1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
III _A	54	39,4
III _B	62	45,3
III _C	21	15,3

Bảng 3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thể mô bệnh học:		
UTBM thể ống xâm nhập	99	82,5
UTBM thể tiểu thủy xâm nhập	15	12,5
UTBM thể nhày	6	5,0
Độ mô học:		
1	7	7,1
2	78	79,6
3	13	13,3
ER:		
Âm tính	56	44,4
Dương tính	70	55,6
PR:		
Âm tính	66	52,4
Dương tính	60	47,6
HER2:		
Âm tính	51	54,8
Dương tính	42	45,2
Thể bệnh học theo phân loại mới:		
Lòng ống A	23	29,1

Lòng ống B/HER2 (-)	1	1,3
Lòng ống B/HER2 (+)	15	19,0
HER2 (+)	25	31,6
Ba âm tính	15	19,0

3.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ AP

3.2.1. Đáp ứng lâm sàng

Bảng 3.3. Tổng ĐKLN của các tổn thương trước và sau 3 đợt AP

	n	\bar{X}	SD	p
Tổng ĐKLN của các tổn thương trước điều trị	13	96,4	38	<0,001
Tổng ĐKLN của các tổn thương sau 3 đợt AP		37,7	27,2	
Hiệu số		58,7	30,8	

Sau 3 đợt có 4 bệnh nhân bệnh tiến triển, chuyển sang phác đồ khác. Do vậy có 133 bệnh nhân có thể đánh giá được tác dụng giảm kích thước u và hạch sau 6 đợt AP.

Bảng 3.4. Tổng ĐKLN của các tổn thương trước và sau 6 đợt AP

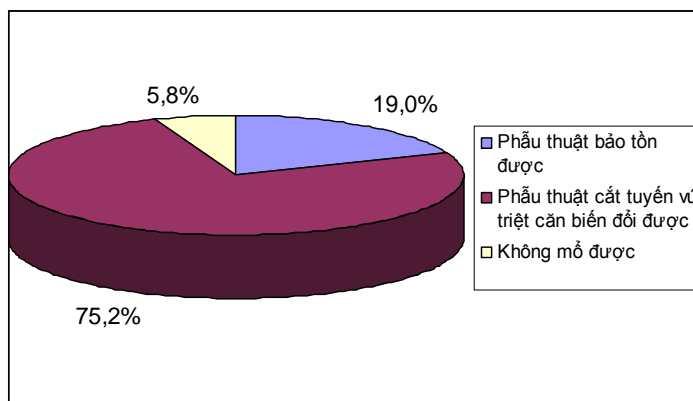
	n	\bar{X}	SD	p
Tổng ĐKLN của các tổn thương trước điều trị	13	96,7	38,1	<0,001
Tổng ĐKLN của các tổn thương sau 6 đợt AP		20,3	20,2	
Hiệu số		76,5	34,6	

Bảng 3.5. Kết quả đáp ứng lâm sàng

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	43	31,4
Đáp ứng một phần	83	60,6
Bệnh giữ nguyên	7	5,1
Bệnh tiến triển	4	2,9

3.2.2. Bệnh chuyển từ không mổ được thành mổ được

Sau hóa trị AP, đã có 129 trường hợp (94,2%) chuyển từ không mổ được sang mổ được. Có 8 bệnh nhân (5,8%) không cải thiện về khả năng mổ được sau hóa trị phác đồ này.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ chuyển thành mổ được sau hóa trị AP

3.2.3. Đáp ứng mô bệnh học

Bảng 3.6. Kết quả đáp ứng mô bệnh học

Đáp ứng theo phân loại Chevallier	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhóm 1: Biến mất hoàn toàn tế bào ung thư (đáp ứng hoàn toàn)	23	16,8
Nhóm 2: Biểu hiện của UTBM tại chỗ	12	8,8
Nhóm 3: Còn UTBM xâm nhập, có biến đổi hoại tử, xơ hoá	85	62,0
Nhóm 4: Có ít thay đổi diện mạo u	5	3,6
Không xác định (không mổ sau hoá trị AP)	12	8,8

Bảng 3.7. Mối liên quan đáp ứng mô bệnh học tại u và tình trạng hạch nách sau mổ

Đáp ứng mô bệnh học tại u	Hạch nách sau mổ				p
	Âm tính		Dương tính		
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Đáp ứng hoàn toàn	2	77,4	7	22,6	0,006
Không đáp ứng hoàn toàn	4	48,9	4	51,1	
	6		8		

Bảng 3.8. Đối chiếu đáp ứng trên mô bệnh học với đáp ứng lâm sàng

Mô bệnh học / Lâm sàng	Đáp ứng hoàn toàn	Không đáp ứng hoàn toàn	Tổng
Đáp ứng hoàn toàn	13	25	38
Không đáp ứng hoàn toàn	10	77	87

Tổng	23	102	125
-------------	----	-----	-----

Mối liên quan đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và mô bệnh học có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$).

3.2.4. Thay đổi chất chỉ điểm khối u CA 15-3 sau hoá trị AP

Nồng độ CA15-3 trung bình trước điều trị là 31,8 U/mL, sau 3 đợt còn 25,3 U/mL, giảm chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,072$). Sau 6 đợt, nồng độ CA15-3 trung bình còn 19,9 U/mL, giảm có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$).

3.2.5. Độc tính của phác đồ AP

Bảng 3.9. Các độc tính trên huyết học

	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Hạ bạch cầu	38 (27,7)	10 (7,3)	2 (1,5)	1 (0,7)
Hạ bạch cầu hạt	28 (20,4)	17 (12,4)	5 (3,6)	8 (5,8)
Hạ tiểu cầu	7 (5,1)	0	1 (0,7)	0
Giảm hemoglobin	69 (50,4)	11 (8)	3 (2,2)	0

Bảng 3.10. Các độc tính ngoài huyết học

	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Nôn	83 (60,6)	12 (8,8)	0	0
Chán ăn	96 (70,1)	14 (10,2)	0	0
Rụng tóc	97 (70,8)	39 (28,5)	-	-
Độc tính trên gan	41 (29,9)	5 (3,6)	1 (0,7)	0
Độc tính trên thận	4 (2,9)	1 (0,7)	0	0
Độc tính trên tim	3 (2,2)	1 (0,7)	0	0
Độc tính trên thần kinh	64 (46,7)	29 (21,2)	0	0

3.2.6. Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của các bệnh nhân là 40,6 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 95,5%, 81,8%, 67,2%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của các bệnh nhân mổ được là 26,4 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 74,4%, 59,2%, 40,9%.

3.3. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng, mô bệnh học

3.3.1. Các yếu tố dự báo đáp ứng lâm sàng với hoá trị

Bảng 3.11. Các yếu tố có liên quan với đáp ứng lâm sàng

Yếu tố	Đáp ứng hoàn toàn		Không đáp ứng hoàn toàn		p (χ^2)
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Tổng ĐKLN của u:					

- ≤5 cm	19	42,2	26	57,8	0,044
- >5 cm	24	26,1	68	73,9	
Tính chất di động u:					
- Di động	41	35,3	75	64,7	0,013
- Cố định	2	9,5	19	90,5	
U dính da:					
- Có	13	21,7	47	78,3	0,03
- Không	30	39	47	61	

3.3.2. Các yếu tố dự báo đáp ứng mô bệnh học với hoá trị

Bảng 3.12. Các yếu tố có liên quan đáp ứng mô bệnh học

Yếu tố	Đáp ứng hoàn toàn		Không đáp ứng hoàn toàn		p (χ^2)
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Độ mô học:					
- Độ 1 hoặc 2	11	13,4	71	86,6	0,011
- Độ 3	6	46,2	7	53,8	
ER:					
- Âm tính	15	29,4	36	70,6	0,007
- Dương tính	7	10,1	62	89,9	
PR:					
- Âm tính	16	26,7	44	73,3	0,016
- Dương tính	6	10	54	90	

3.3.3. Các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.13. Phân tích đơn biến các yếu tố với thời gian sống thêm toàn bộ

Yếu tố	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm (%)	Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình (tháng)	p (log-rank)
Tổng ĐKLN của u:			
- ≤5 cm	78,8	42,7	0,034
- >5 cm	65,4	39,2	
Độ mô học:			
- Độ 1 hoặc 2	65,6	39	<0,001
- Độ 3	25,6	22,6	
Hạch nách sau mổ:			
- Âm tính	72,2	41,6	0,046
- Dương tính	59,7	36,6	

ER:			
- Âm tính	39,1	33,5	<0,001
- Dương tính	87,1	44,4	
PR:			
- Âm tính	51	36,3	0,003
- Dương tính	84,7	43,9	
Thể bệnh học theo phân loại mới:			
- Lòng ống A	86,8	41,9	0,014
- Lòng ống B/HER2 (+)	84,4	44,3	
- HER2 (+)	28,2	30,1	
- Ba âm tính	54,2	34,1	
Đáp ứng trên mô bệnh học:	95,2	46,4	
- Đáp ứng hoàn toàn	61,7	37,3	
- Không đáp ứng hoàn toàn			0,047

Bảng 3.14. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm toàn bộ

Biến số	Tỷ xuất nguy cơ	Khoảng tin cậy 95% của tỷ xuất nguy cơ	P
Tổng ĐKLN của u	1,307	0,534 - 2,014	3,199
Độ mô học	0,701	0,139 - 3,537	0,667
Tình trạng hạch nách sau mổ	0,222	0,012 - 4,232	0,317
Tình trạng ER	12,061	1,945 - 74,798	0,007
Tình trạng PR	0,522	0,095 - 2,857	0,453
Thể bệnh học phân loại mới	0,686	0,146 - 3,212	0,632
Đáp ứng trên mô bệnh học	0,05	0,099 - 0,280	0,001

3.3.4. Các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 3.15. Phân tích đơn biến các yếu tố với thời gian sống thêm không bệnh

Yếu tố	Tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm (%)	Thời gian sống thêm không bệnh trung bình (tháng)	p (log-rank)
Tính chất di động u:			
- Di động	58,4	28,3	0,002
- Cố định	37,1	16,7	
Độ mô học:			0,001

- Độ 1 hoặc 2	54,3	26,8	
- Độ 3	23,1	11,8	
Hạch nách sau mổ:			
- Âm tính	66,7	30,7	0,004
- Dương tính	41,9	20,5	
ER:			
- Âm tính	46,4	21,4	0,006
- Dương tính	64,4	30,2	
Đáp ứng trên mô bệnh học:	66,7	30,3	
- Đáp ứng hoàn toàn	53,2	24,7	0,026
- Không đáp ứng hoàn toàn			

Bảng 3.16. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm không bệnh

Biến số	Tỷ xuất nguy cơ	Khoảng tin cậy 95% của tỷ xuất nguy cơ	p
Tính chất di động u	1,247	0,485 – 3,206	0,647
Độ mô học	0,176	0,066- 0,47	0,001
Tình trạng hạch nách sau mổ	0,37	0,188 – 0,73	0,004
Tình trạng ER	2,063	1,106 – 3,847	0,023
Đáp ứng trên mô bệnh học	0,327	0,166- 0,643	0,001

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 44,4; thấp nhất 25; cao nhất 65. Độ tuổi thường gặp nhất là 46-50 tuổi (20,4%). Nghiên cứu bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được tại Bệnh viện K những năm 2003-2005 cho thấy tuổi trung bình 49,7 với lứa tuổi thường gặp nhất 50-55. Chúng ta thấy tuổi bệnh nhân thời kỳ sau có xu hướng trẻ hơn.

Kích thước u của các bệnh nhân trong nghiên cứu này khá lớn. Nghiên cứu của Anderson và CS (2003) trên 7985 trường hợp UTV tiến triển tại chỗ thấy kích thước u trung bình > 5cm. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu có hạch nách cùng bên sờ thấy được. Carter và CS (1989) tổng kết trên 24.740 bệnh nhân UTV cũng thấy khả năng di căn hạch nách tăng lên cùng kích thước u.

Các bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu ở giai đoạn III không mổ được với 39,4% ở giai đoạn III_A, 45,3% ở giai đoạn III_B và 15,3% ở giai đoạn III_C. Nghiên

cứu về UTV giai đoạn III không mổ được tại Bệnh viện K giai đoạn 2003-2005, tỷ lệ các giai đoạn III_A, III_B, III_C lần lượt là 13,5%, 31,1%, 55,4%.

Các đặc điểm mô bệnh học trong nghiên cứu này tương đương hầu hết các nghiên cứu trên UTV trong nước. Thở mô bệnh học theo phân loại mới được xếp ở 79 bệnh nhân có thông tin đầy đủ về tình trạng ER, PR, HER2.

4.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ AP

4.2.1. Đáp ứng lâm sàng

Hóa trị AP đã giúp giảm kích thước và biến mất các tổn thương với tổng ĐKLN trung bình của các tổn thương giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 và 6 đợt hoá trị ($p < 0,001$). Một số bệnh nhân có sự thoái lui pha trộn tức có thoái lui ở khối u nhưng không thoái lui ở hạch và ngược lại đã được thấy ở nghiên cứu này và nhiều nghiên cứu khác.

- Phác đồ hoá trị có adriamycin thế hệ trước Cance và CS (2002) điều trị trước mổ bằng adriamycin đơn thuần cho bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ được tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 84%. De Lena và CS (1978) nghiên cứu 4 đợt AV trước mổ thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 70%, đáp ứng hoàn toàn 15,5%. Phác đồ AV có vincristine ít nhạy cảm đối với UTV nên các tỷ lệ đáp ứng thấp hơn AP.

Bảng 4.1. Kết quả đáp ứng của các nghiên cứu

Tác giả	Phác đồ hóa chất	Số bệnh nhân	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (%)	Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)
De Lena và CS (1978)	AV x 3	132	53	15
Hortobagyi và CS (1988)	FAC x 3	52	83	15
	FAC x 3	36	72	8
Horba và CS (1988)	CAF x 3	44	90,9	11,4
Lê Thanh Đức và CS (2006)	AC x 3	30	83,3	10

Các nghiên cứu 3 đợt hoá trị có adriamycin cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt từ 53- 90,9% với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt từ 8-15% (Bảng 4.1). Sử dụng paclitaxel và tăng số đợt đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu này.

- Phác đồ phối hợp adriamycin với paclitaxel (AP) Phác đồ AP đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao trong UTV di căn. Moliterni và CS (1997) sử dụng AP điều trị tiền phẫu với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 88%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 92% với 31,4% đáp ứng hoàn toàn đã khẳng định hiệu quả của phác đồ.

Nghiên cứu của Anelli và CS (2003) trên bệnh nhân UTV giai đoạn III_B được hoá trị trước mổ phác đồ AP cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 83,5%, thấp hơn kết quả của chúng tôi, nhưng đáp ứng hoàn toàn cao hơn (34,2%) và đặc biệt không có trường hợp nào bệnh tiến triển.

4.2.2. Bệnh chuyển từ không mổ được thành mổ được

Tỷ lệ từ không mổ được chuyển thành mổ được trong nghiên cứu đạt 94,2%, khá cao đối với UTV giai đoạn III. Horbar và CS (1988) nghiên cứu 3 đợt FAC trước mổ cho UTV tiến triển tại chỗ, tỷ lệ chuyển thành mổ được là 68,2%. Nghiên cứu trong nước với 3 đợt FAC hoặc AC tiền phẫu UTV không mổ được, tỷ lệ chuyển thành mổ được đạt 55,4%.

4.2.3. Đáp ứng mô bệnh học

Nhiều nghiên cứu cho thấy đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học dao động 10-20% bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này đạt 16,8% ở các bệnh nhân có kích thước u và hạch lớn là tỷ lệ khá cao, có lẽ do sử dụng những thuốc có hiệu quả cao nhất hiện nay với UTV.

Nghiên cứu của Anelli và CS (2003) với phác đồ AP trên UTV giai đoạn III_B, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học là 15,1% gần với kết quả của chúng tôi. Angelucci và CS (2013) nghiên cứu UTV tiến triển tại chỗ được hóa trị tiền phẫu, các bệnh nhân sử dụng phác đồ có anthracycline và taxane có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học 12,6%. Krishnan và CS (2013) nghiên cứu hóa trị tiền phẫu UTV giai đoạn II, III, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học ở khi điều trị bằng anthracycline và taxane là 14,2%.

Nghiên cứu đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học tại u với tình trạng hạch nách sau mổ, liên quan giữa đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và mô bệnh học chúng tôi thấy có sự tương quan rõ. Gajdos và CS (2002) thấy bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học tại u có tỷ lệ hạch nách dương tính thấp hơn các trường hợp không đáp ứng hoàn toàn tại u.

4.2.4. Thay đổi chất chỉ điểm khối u CA 15-3 sau hoá trị AP

Nồng độ CA15-3 của các bệnh nhân đã giảm đáng kể sau điều trị. Giá trị trung bình trước điều trị là 31,8 U/ml và sau 3 đợt hoá trị là 25,3 U/ml và sau 6 đợt hoá trị là 19,9 U/mL với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu với 3 đợt hoá trị FAC hoặc AC trên UTV GD III không mổ được, các tác giả cũng thấy kết quả tương tự.

4.2.5. Độc tính của phác đồ AP

Độc tính huyết học

Tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1 và 2 ở nghiên cứu này tương ứng là 27,7% và 7,3%. Hạ bạch cầu độ 3 là 7,3% và chỉ có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu độ 4. Moliterni và CS (1997) sử dụng phác đồ AP trên bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ, giảm bạch cầu có sốt xảy ra ở 5 trên 79 bệnh nhân. Nghiên cứu của Anelli và CS (2003) trên bệnh nhân UTV giai đoạn III_B được hoá trị trước mổ phác đồ AP, giảm bạch cầu độ 3 hoặc 4 là 12,8%.

Đòng tiểu cầu chủ yếu là hạ độ 1 (>74 G/l) với tỷ lệ 5,1% ở nghiên cứu này, độ 3 chỉ có 1 bệnh nhân (0,7%), không có bệnh nhân nào hạ độ 2 và 4. Nghiên cứu trong nước về hoá trị trước mổ gặp hạ tiểu cầu độ 1 ở 11,4% ở phác đồ CAF và 3,3% ở phác đồ AC. Độ 2 chỉ gặp ở 1 bệnh nhân (2,3%) điều trị phác đồ CAF và

không có bệnh nhân nào điều trị phác đồ AC bị độc mức độ này. Như vậy tỷ lệ hạ tiểu cầu với phác đồ AP thấp hơn.

Trong nghiên cứu, giảm hemoglobin thường gặp nhưng nhẹ với đa số hạ độ 1 (50,4%). Nghiên cứu của Lê Thanh Đức và CS (2006) có tỷ lệ giảm hemoglobin độ 1 là 40,9% ở nhóm CAF và 43,3% ở nhóm AC.

Độc tính ngoài huyết học

Nôn là độc tính dễ nhận thấy và thường gặp. Tỷ lệ nôn độ 1 và 2 trong nghiên cứu là 60,6% và 8,8%. Không có bệnh nhân nào nôn ở độ 3 và 4. Nghiên cứu trên phác đồ FAC và AC với UTV giai đoạn III, tỷ lệ bệnh nhân nôn độ 1 và 2 của phác đồ AC tới 40% và 30% trong khi phác đồ CAF có các tỷ lệ này là 18,2% và 13,6%.

Nghiên cứu của Moliterni và CS (1997) sử dụng phác đồ AP liều cao hơn (adriamycin 60mg/m² và paclitaxel 200mg/m²) có tỷ lệ nôn độ 3 là 12%. Độc tính trên thần kinh với biểu hiện là tê bì là thường gặp với 61,6% ở độ 1 và 28,8% ở độ 2.

Tỷ lệ chán ăn độ 1 và 2 trong nghiên cứu này là 70,1% và 10,2%, không có bệnh nhân nào chán ăn độ 3 và 4. Trong nghiên cứu của Lê Thanh Đức và CS (2006), với phác đồ AC có tới 40% bệnh nhân chán ăn độ 1 và 60% chán ăn độ 2 trong khi với phác đồ CAF có tỷ lệ chán ăn độ 1 tới 70,4% và độ 2 chỉ có 25%.

Các độc tính khác trên đường tiêu hoá như viêm miệng và ỉa chảy đã không xảy ra trên các bệnh nhân được hoá trị tiền phẫu phác đồ AP. Chúng tôi chỉ gặp độc tính trên gan với biểu hiện tăng các men gan chủ yếu ở độ 1, không có bệnh nhân nào bị độc tính trên thận.

Adriamycin có khả năng gây độc với cơ tim theo liều tích lũy. Trong nghiên cứu chỉ có 3 bệnh nhân (2,2%) có biểu hiện độc với tim ở độ 1 và 1 bệnh nhân (0,7%) độc với tim ở độ 2. Nghiên cứu của Moliterni và CS (1997) sử dụng liều adriamycin 60mg/m² kết hợp với paclitaxel trước mổ nhưng giới hạn ở 4 đợt nên không thấy có độc tính với tim trên lâm sàng.

4.2.6. Thời gian sống thêm

Haagensen và Stout đã cho thấy phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn đơn thuần ở những trường hợp UTV lan rộng tại vùng đem lại kết quả rất thấp với tỷ lệ sống 5 năm chỉ đạt 6%. Xạ trị đơn thuần hoặc xạ trị kết hợp phẫu thuật cho các bệnh nhân này, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm chỉ đạt 20-25%. Việc đưa hóa trị trước mổ vào điều trị UTV tiến triển tại chỗ tại vùng đã không những làm cho phẫu thuật và xạ trị dễ dàng hơn mà còn tăng thời gian sống thêm. Trong nghiên cứu của De Lena và CS (1978), hóa trị AV kết hợp xạ trị, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 52,8%. Cance và CS (2002) báo cáo tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm 76% ở bệnh nhân UTV tiến triển tại vùng được hóa trị adriamycin tiền phẫu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được hóa trị phác đồ AP, sau đó được điều trị đầy đủ phẫu thuật, xạ trị và nội tiết nếu thụ thể nội tiết dương tính, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm 81,8%, 3 năm 67,2%, cao hơn nghiên cứu của De Lena khi chưa có paclitaxel. Moliterni và CS (1997) cũng nghiên cứu phác đồ AP

tiền phẫu trên UTV tiến triển tại chỗ, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 17 tháng là 74%, thấp hơn kết quả của chúng tôi.

Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi phẫu thuật, loại bỏ hết các tổn thương đại thể. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm và 2 năm tương ứng là 74,4% và 59,2%.

4.3. Các yếu tố tiên lượng lâm sàng, mô bệnh học

4.3.1. Các yếu tố dự báo đáp ứng lâm sàng với hoá trị

Kích thước u là yếu tố quan trọng liên quan đến khả năng đáp ứng của bệnh. Khối u càng lớn, thuốc hoá chất thâm nhập vào trung tâm khối u càng khó, khả năng loại bỏ được hoàn toàn khối u càng thấp. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của các trường hợp tổng ĐKLN u ≤ 5 cm là 42,2%, tổng ĐKLN u > 5 cm là 26,1% với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Gajdos và CS (2002) phân tích cũng thấy có mối liên quan giữa đáp ứng lâm sàng với kích thước u. Tuổi, thể mô bệnh học, độ mô học cũng không ảnh hưởng tới đáp ứng, tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Khối u cố định và dính da là biểu hiện của giai đoạn muộn hơn bởi phần lớn (không phải tất cả) các trường hợp, khối u phải đạt đến một kích thước đủ lớn mới dính da và/hoặc cố định vào thành ngực. Các bệnh nhân có khối u cố định và dính da có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng thấp hơn các trường hợp u di động và không dính da trong nghiên cứu của chúng tôi.

Kuerer và CS (1999) thấy tỷ lệ đáp ứng với hóa chất hỗ trợ trước phẫu thuật là 87% ở nhóm ER âm tính trong khi tỷ lệ này chỉ đạt 51% ở nhóm ER dương tính tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.2. Các yếu tố dự báo đáp ứng mô bệnh học với hoá trị

Các yếu tố có giá trị dự báo đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi là độ mô học 3 ($p=0,011$), ER âm tính ($p=0,007$) và PR âm tính ($p=0,016$). Độ mô học liên quan chặt chẽ với tỷ lệ tăng sinh với độ mô học cao có tỷ lệ tăng sinh cao. Khối u có độ mô học thấp thường có tình trạng thụ thể nội dương tính.

Von Minckwitz và CS (2012) phân tích 6377 bệnh nhân UTV được hóa trị tiền phẫu phác đồ anthracycline-taxane trong 7 thử nghiệm lâm sàng. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học ở nhóm UTBM thể ống xâm nhập là 16,1%, nhóm thể thùy xâm nhập là 6,0%, các thể khác là 20,3% ($p<0,001$), độ mô học 1 là 4,3%, độ 2 là 9,6%, độ 3 là 22,3% ($p<0,001$), ER dương tính là 7,6% trong khi nhóm ER âm tính là 26% ($p<0,001$), PR dương tính là 7,4% trong khi PR âm tính là 22,9% ($p<0,001$).

Số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này còn nhỏ để phân tích đáp ứng mô bệnh học theo thể bệnh học theo phân loại mới. Phân tích tổng hợp 20 nghiên cứu hoá trị trước mổ của Houssami và CS (2012) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học của nhóm lòng ống A và lòng ống B/HER2 âm tính là 8,3%, nhóm lòng ống B/HER2 dương tính là 18,7%, nhóm HER2 dương tính là 38,9% và nhóm ba âm tính là 31,1%.

4.3.3. Các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ

Khi phân tích đơn biến, các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi là kích thước u, độ mô học, tình trạng hạch nách sau mổ, tình trạng thụ thể nội tiết, thể bệnh học theo phân loại mới và đáp ứng trên mô bệnh học.

Nghiên cứu của Carter và CS (1989) phân tích 24.740 trường hợp UTV thấy kích thước u càng nhỏ, tỷ lệ sống 5 năm càng cao. Trong nghiên cứu của Shet và CS (2007), các bệnh nhân có độ mô học thấp và ER dương tính có tiên lượng tốt hơn trong khi các bệnh nhân có hạch dương tính có tiên lượng xấu hơn.

Nghiên cứu của Precht và CS (2010) với thời gian theo dõi 6,5 năm thấy các yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống thêm toàn bộ ở nghiên cứu này là tình trạng thụ thể nội tiết và đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Nghiên cứu của Von Minckwitz và CS (2012) với 6377 bệnh nhân UTV được hóa trị tiền phẫu phác đồ anthracycline-taxane cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn đáng kể ở những trường hợp đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ rõ rằng số lượng hạch sau mổ dương tính tăng sẽ làm thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ giảm và đều kém hơn những bệnh nhân có hạch âm tính.

Angelucci và CS (2013) cho thấy các bệnh nhân thể lòng ống A và và lòng ống B/HER2 âm tính có tiên lượng tốt hơn. Giai đoạn và tình trạng thụ thể nội tiết là yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm toàn bộ cả khi phân tích đơn biến và đa biến.

Chúng tôi đã thử phân tích đa biến thấy chỉ có ER dương tính và đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là các yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn.

4.3.4. Các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh

Chúng tôi đã tìm ra tính chất di động của u, độ mô học, tình trạng hạch nách sau mổ, tình trạng ER và đáp ứng mô bệnh học là các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh khi phân tích đơn biến. Khi phân tích đa biến, các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không bệnh là độ mô học, tình trạng hạch nách sau mổ, tình trạng ER và đáp ứng mô bệnh học.

Nghiên cứu của Shet và CS (2007) thấy các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh là độ mô học (khi gộp độ 1 và 2 so sánh với độ 3) và tình trạng ER. Các tác giả cũng thấy tình trạng PR và HER2 không có ý nghĩa tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh.

Precht và CS (2010) thấy các bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học có tỷ lệ tái phát thấp hơn các trường hợp không đạt đáp ứng hoàn toàn. Nghiên cứu của Gajdos và CS (2002) thấy số lượng hạch nách sau mổ là yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh.

Von Minckwitz và CS (2012) tổng hợp 6377 bệnh nhân UTV được hóa trị tiền phẫu phác đồ anthracycline-taxane. Trong số đó có 759 trường hợp UTV tiến triển

tại chỗ (giai đoạn III). Thời gian sống thêm không bệnh cao hơn đáng kể ở những trường hợp không còn tế bào ác tính cả tại vú và hạch so với các trường hợp còn tế bào u ($p < 0,001$).

Krishnan và CS (2013) theo dõi kết quả 15 năm điều trị bệnh nhân UTV giai đoạn II, III được hóa trị tiền phẫu cũng thấy đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học vẫn là yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh.

Đối với hoá trị tiền phẫu cho UTV mổ được, Bonadonna và CS (1998) cũng thấy mức độ xâm lấn hạch nách sau mổ và mức độ đáp ứng với hoá trị là yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm không bệnh 8 năm.

Nghiên cứu của Angelucci và CS (2013) trên 409 bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ được hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật cho thấy giai đoạn III và thụ thể nội tiết âm tính là yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm không bệnh cả khi phân tích đơn biến và đa biến.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 137 bệnh nhân ung thư vú thể xâm nhập giai đoạn III không mổ được, được hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Về hiệu quả điều trị:

- Kích thước u nguyên phát và hạch vùng di căn phần lớn đều giảm sau hóa trị. Trên lâm sàng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 31,4%, đáp ứng một phần 60,6%, đáp ứng toàn bộ 92%.

- Tỷ lệ chuyển thành mổ được 94,2%, trong đó có 2 bệnh nhân đã được phẫu thuật bảo tồn.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 16,8%. Khả năng đáp ứng hoàn toàn tại u có liên quan đến hạch nách âm tính. Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng có liên quan với đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

- Nồng độ CA15-3 giảm có ý nghĩa thống kê sau hóa trị.

- Các độc tính chủ yếu ở độ 1 và 2, có thể kiểm soát được.

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 40,6 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 95,5%, 81,8%, 67,2%.

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của các bệnh nhân mổ được là 26,4 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 74,4%, 59,2%, 40,9%.

2. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị:

- Kích thước u lớn ($> 5\text{cm}$), u cố định thành ngực, u dính da là các yếu tố dự báo khả năng đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng giảm.

- Độ mô học 3, thụ thể nội tiết âm tính là các yếu tố dự báo đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học.

- Kích thước u lớn ($> 5\text{cm}$), độ mô học 3, không đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học, hạch nách sau mổ dương tính, thụ thể estrogen âm tính, thụ thể

progesteron âm tính, thể bệnh học HER2 dương tính và ba âm tính là các yếu tố tiên lượng xấu đối với thời gian sống thêm toàn bộ khi phân tích đơn biến. Khi phân tích đa biến, chỉ có tình trạng thụ thể estrogen và đáp ứng trên mô bệnh học là các yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ.

- Khối u di động, độ mô học 1 hoặc 2, hạch nách sau mổ âm tính, thụ thể estrogen dương tính và đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là các yếu tố tiên lượng tốt đối với thời gian sống thêm không bệnh khi phân tích đơn biến. Khi phân tích đa biến, độ mô học, tình trạng hạch nách sau mổ, tình trạng thụ thể estrogen và đáp ứng mô bệnh học là các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống thêm không bệnh.

KIẾN NGHỊ

Phác đồ AP có thể ứng dụng trong điều trị tiền phẫu ung thư vú giai đoạn III không mổ được trong điều kiện hiện nay ở nước ta.

Cần có các nghiên cứu thêm về các phương pháp phối hợp thuốc adriamycin với paclitaxel cũng như với các thuốc điều trị nhắm đích sao cho đạt hiệu quả cao nhất.

ABBREVIATIONS

5 FU	5 fluorouracil
AC	Adriamycin –Cyclophosphamide
AP	Adriamycin – Paclitaxel
AV	Adriamycin- Vincristine
CA15-3	Carcinoma antigen 15-3
CAF	Cyclophosphamide-Adriamycin-5 FU
CI	Confidence interval
CMF	Cyclophosphamide- Methotrexate- 5 FU
CR	Complete response
DFS	Disease-free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Estrogen receptor
Et al	And others
FAC	5 FU –Adriamycin- Cyclophosphamide
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor-2
HR	Hazard risk
LD	longest diameter
NAC	Neoadjuvant chemotherapy
OR	Overall response
OS	Overall survival
pCR	Pathologic complete response
PR	Progesterone receptor
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TNM	Tumor, Node and Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
Vs.	Versus

INTRODUCTION

5. Reason of study

Breast cancer is the most common malignancy in women. Stage III breast cancer with characteristics of locally extensive invasion, regionally nodal metastases, so-called locally advanced breast cancer. Most of patients with this stage are inoperable. If trying to operate , the cancer tissue will not be removed totally, the disease will relapse and progress more quickly.

In the past, inoperable stage III breast cancer often received irradiation alone or irradiation combined with surgery. The rate of 5 year-survival was only of 20-25%. Recently, preoperative chemotherapy became a new advance, made many patients changing from inoperable into operable disease, even breast-conserving surgery. The

method reduced the rate of recurrence, and especially the rate of 5-year survival was more than 40% with old drugs and elevated to 75% with new generation of regimens.

Adriamycin is an important cytotoxic agent, presents in most of regimens for this disease. In recent years, paclitaxel brought a dominated efficacy compare to old generation of agents in breast cancer. In the studies, adriamycin and paclitaxel combination (AP regimen) gave response rates of 58-94% with long-term response.

There was no study to evaluate the role of AP regimen as neoadjuvant chemotherapy in breast cancer in Vietnam. Stage III breast cancer also has particularly prognostic factors.

6. Purpose:

1. To evaluate the efficacy of AP regimen as neoadjuvant chemotherapy in inoperable stage III breast cancer.
2. To analyse some factors related to treatment outcome.

7. Contributions of the thesis:

- Confirmed the role, efficacy, feasibility of neoadjuvant AP regimen in inoperable stage III breast cancer: shrinkage of primary tumors and regional lymph nodes, changing into operable disease in 94.2% cases, 2 patients received breast-conserving surgery. Major toxicities of the regimen were grade 1 and 2 and controlled.

- By using AP regimen as neoadjuvant chemotherapy (NAC), overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of the patients with inoperable stage III breast cancer were improved. The OS rate at 3 years was 67.2%, the DFS rate at 3 years was 40.9%.

- The thesis determined clinical and pathologic factors predicting clinical and pathologic response to AP chemotherapy, prognostic factors for OS and DFS in univariate and multivariate analysis.

8. The structure of the thesis:

The thesis consists of 128 pages with 4 main chapters: Introduction 2 pages, Chapter 1 (Overview) 32 pages, Chapter 2 (Patients and Methods) 18 pages, Chapter 3 (Results) 40 pages, Chapter 4 (Discussion) 33 pages, Conclusion and Recommendation 3 pages.

The thesis has 39 tables, 7 pictures, 18 charts, and 141 references (26 Vietnamese, 114 English, and 1 French).

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Epidemiology of breast cancer

1.1.1. Breast cancer incidence in the world

Breast cancer is the most common women cancer, accounts for 25% cancer deaths in developed countries. In areas that breast cancer is screened regularly, the rate of stage III breast cancer rarely gets over 5%. In low health care areas, this stage presents in 30% to 50% of patients.

1.1.2. Breast cancer incidence in Vietnam

In Vietnam, breast cancer also has the highest incidence among cancers in women. The incidence of breast cancer estimated about 17.4/100,000 women in 2003.

1.2. Pathogenesis of breast cancer

1.3. Staging of breast cancer

1.3.1. Staging system by tumor, lymph node, and metastasis (TNM)

1.3.2. Clinical staging

1.3.3. Operable and inoperable breast cancer

In practical treatment, stage III breast cancer can be divided into operable and inoperable disease. The inoperable disease is also called locally advanced breast cancer, that radical mastectomy could give less effectiveness and high risk of recurrence. Inoperable breast cancer has one of following features: Skin edema extends over 1/3 of the breast, widening skin ulceration, satellite nodules, inflammatory breast cancer, tumor fixation to the chest wall, tumor nearby sternum that likely metastases to internal mammary lymph nodes, arm edema, axillary lymph node(s) size 2.5cm or more, axillary lymph nodes fixed to other structure, supraclavicular lymph nodes metastasis.

1.4. Treatment of breast cancer

1.4.1. Locoregional treatment

1.4.2. Systemic treatment

1.5. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

1.5.1 Neoadjuvant therapy

Neoadjuvant therapy is therapy given before primary therapy (commonly surgery) to make primary therapy easier. In breast cancer, NAC also called “preoperative chemotherapy”, “induction chemotherapy”, or “primary chemotherapy”. The common neoadjuvant therapies are chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. Other methods such as monoclonal antibodies, etc are being studied.

1.5.2. History of neoadjuvant chemotherapy development in breast cancer

Neoadjuvant chemotherapy was first investigated on patients with inoperable breast cancer in late 1960s, and results reported until 1970s. At that time, adriamycin with high activity in breast cancer was tried to combine with other agents. Leading study conducted by De Lena et al (1978) had response rate of 70% with AV (adriamycin and vincristine), with 15.5% complete response (CR). Subsequently, many reports were published continuously, documented the efficacy of this therapeutic strategy. The drugs usually combined with adriamycin were cyclophosphamide and 5 fluorouracil (5 FU). Afterwards, the taxanes (paclitaxel and docetaxel) were combined with other chemotherapeutic agents (usually anthracycline).

1.5.3. Advantages and disadvantages of neoadjuvant chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy has some advantages and disadvantages. In fact, the advantages far outweigh the disadvantages except some patients have progression disease during treatment. Two outstanding advantages in practice of this strategy are:

1. Response of the disease to treatment can be observed.
2. Disease downstaging makes surgery easier, even breast conservation.

1.5.4. Evaluation of response after neoadjuvant chemotherapy

1.5.4.1. Evaluation of clinical response

Today, "Response Evaluation Criteria in Solid Tumor" (RECIST) often used to evaluate clinical response to chemotherapy in breast cancer.

1.5.4.2. Evaluation of pathologic response

Many classification systems were developed to find the relationship between pathologic response and survival. Most of systems divided into pathologic complete response (pCR) and no pCR.

1.5.5. Necessary duration of neoadjuvant chemotherapy

Studies often fixed number of cycles of NAC ranging from 3 to 6 cycles. Beside the response issue, they need to pay attention to toxicities when prolonging administration of chemotherapy, especially anthracyclines have cumulative cardiac toxicity.

1.5.6. Regimens used in neoadjuvant chemotherapy

Anthracyclines (2 agents used in breast cancer are adriamycin and epirubicin) still play important role in most of regimens. The combination of cyclophosphamide, methotrexate, and 5 FU (CMF) without anthracycline is less effective but less toxic, especially cardiac toxicity.

Paclitaxel, a new drug, in taxane class, was isolated from the bark of the Pacific yew tree (*Taxus brevifolia*). It has no cross-resistance to anthracyclines. In

neoadjuvant treatment, single-agent paclitaxel showed response rate of 80.2% comparable to the three-agent combination of 5 FU, adriamycin, and cyclophosphamide (FAC). When combining paclitaxel with adriamycin, the response rate increased to 89%. Other cytotoxic agents and monoclonal antibodies also have been investigated in recent years.

1.5.7. Neoadjuvant chemotherapy in treatment strategy of inoperable stage III breast cancer

The most common strategy of combining the methods for inoperable stage III breast cancer begins by NAC with multi-drug regimens containing an anthracycline, followed by surgery, postoperative chemotherapy if not completed preoperatively, radiation therapy as consolidation and endocrine therapy depends on hormonal receptor status.

1.5.8. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy

Many patients with inoperable stage III breast cancer could receive breast-conserving surgery after induction chemotherapy. There are very few absolute contraindications for breast-conserving surgery although each factor could increase the risk of local recurrence.

1.5.9. The role of axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy

Axillary lymph node assessment can help us to know the prognosis, so many authors recommend a systematic axillary lymph node dissection.

1.5.10. Inflammatory breast cancer and neoadjuvant chemotherapy

With local treatment alone, the rate of 5-year survival of inflammatory was less than 5%. Induction chemotherapy became a huge revolution in inflammatory breast cancer. The response rate to chemotherapy was of 80% and 5-year survival reached to 50%.

1.5.11. Prognostic factors in locally advanced breast cancer

Factors predict the response to NAC: small tumor, aneuploidy, estrogen receptor (ER) negative, grade 3, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative.

TNM stage, tumor size, clinical and postoperative lymph node stage, tumor grade, and response to preoperative chemotherapy have relationship with both DFS and OS.

1.6. Some studies of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

1.6.1. Foreign studies

1.6.1.1. Inoperable breast cancer

Stearns et al (2003) studied on 29 patients with locally advanced breast cancer, received or 3 cycles of adriamycin (A) followed by 3 cycles of paclitaxel (P) or the reverse. The CR was of 42% (33% in A→P group and 50% in P→A group) and partial response was of 55% (60% in A→P group and 50% in P→A group). Five (17%) patients had pCR.

A French study with 200 breast cancer patients with large tumors randomized to 4 cycles of preoperative AP or adriamycin plus cyclophosphamide (AC). Overall response (OR) and CR rates in AP group were 89% and 15%, compared to those in AC group were 70% and 7%, respectively. The pCR in two groups were 8% versus (vs.) 6%. Breast-conserving surgery was carried out in 58% vs. 45% patients. At 18 months, the DFS was of 87% in AP group and 79% in AC group. The pCR was prognostic factor for DFS. This group continued to conduct a randomized trial comparing 4 with 6 cycles of preoperative AP on patients with the same criteria. Analysis on 232 patients, clinical CR rates were of 20% in 4-cycle group and 32% in 6-cycle group, pCR rate were of 17% and 24%, respectively. Breast-conserving surgery rates were of 61% and 64%, respectively. The toxicities were not increased when using 6 cycles of AP. The outstanding results in two trials of NAC with AP regimen is basic for this study.

1.6.1.2. Operable breast cancer

There were many clinical randomized trials comparing NAC to adjuvant chemotherapy in operable breast cancer. All authors found no difference in locoregional recurrence, DFS and OS between two methods. Preoperative chemotherapy is useful for us to increase the rate of breast conservation and to know whether chemotherapy had effectiveness on the patient.

1.6.2. Domestic studies

Le Thanh Duc et al (2006) conducted a study of CAF (cyclophosphamide, 5 FU, adriamycin) or AC regimen as NAC on 74 patients with inoperable stage III breast cancer. The CR and partial response rates after 3 cycles of CAF vs. AC were 11.4% and 79.5% vs. 10% and 73.3%, respectively. Leukopenia and neutropenia, thrombocytopenia in patients received CAF were higher than those in patients received AC. AC regimen caused more vomiting and nausea than CAF. No patient had mucositis, diarrhea, cardiac and renal toxicities in both groups.

1.7. Characteristics of therapeutic agents used in the study

1.7.1. Adriamycin

1.7.2. Paclitaxel

CHAPTER 2: PATIENTS AND METHODS

2.1. Patients

137 patients with stage III breast cancer received AP regimen as neoadjuvant chemotherapy at K hospital from October 2009 to September 2012.

2.1.1. Inclusion criteria

- Women ≤ 65 years old with unilateral breast cancer, confirmed by pathology as invasive carcinoma of the breast, stage III by the 2009 UICC staging system.

- Inoperable disease with one of the following features: Fixation of tumor to chest wall (immovable) including all cases of T_{4a}, T_{4c}, inflammatory including all cases of T_{4d}, satellite nodules on the skin or skin edema extended over one third of the breast, selected among the cases of T_{4b}, tumor nearby sternum that likely metastases to internal mammary lymph nodes, ipsilateral axillary lymph nodes invaded to surrounding tissues (fixed), or lymph nodes $\geq 2,5$ cm, or caused arm edema, selected among the cases of N_{2a}, metastased to ipsilateral internal mammary (N_{2b}, N_{3b}), or to ipsilateral infraclavicular (N_{3a}), or to ipsilateral supraclavicular lymph nodes (N_{3c}).

- Performance status $\geq 60\%$ by Karnofsky or ≤ 2 by ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), no condition which contraindicates the use of anthracyclines, the hematology and chemistry parameters, cardiac function permitted the use of chemotherapy.

2.1.2. Exclusion criteria

The patients who could not adhere the schedule of treatment, allergy to chemotherapeutic agents in study regimen.

2.2. Methods:

Uncontrolled clinical intervention. Sample size was calculated at least 73 patients.

2.2.1. Pre-treatment assessments

- Measuring the longest diameter (LD) of lesions (tumors, lymph nodes) by ruler or calipers in millimeters (mm) right before treatment.

- Pathologic studies: A core biopsy or open surgical biopsy (from tumors or lymph nodes) was done, the sample was fixed, paraffin embedded, hematoxylin and eosin staining, determined pathological types, classified tumor grade. Immunohistochemistry staining to evaluate ER, progesteron receptor (PR), and HER2. Classified the pathologic pattern by new subtypes:

- Luminal A: ER(+) and/or PR(+), HER2(-), grade 1 or 2.
- Luminal B/HER2(-): ER(+) and/or PR(+), HER2 (-), grade 3.
- Luminal B/HER2(+): ER(+) and/or PR(+), HER2 (+), all grades.
- HER2(+): ER(-) and PR(-), HER2 (+), all grades.

- Tripple negative: ER(-), PR(-), and HER2 (-), all grades.

2.2.2. *Interventive treatment and assessing during tretment*

- Patients fulfilled all incusion criteria would receive AP chemotherapy:
 - + Adriamycin 50 mg/m² (body surface area), diluted in 200 ml of glucose 5%, intravenous infusion, day 1.
 - + Paclitaxel 175 mg/m² , diluted in 300 ml glucose 5%, intravenous infusion, 1 hour after adriamycin adriamycin, over 3 hours , day 1.Every 21 days, to maximal 6 cycles.
- The patients were given the drugs to reduce side effects, enhance tolerability.
- Before the next cycles, the patients were examined and had tests to assess toxicities of the last cycle by World Health Organization's criteria.
- After 3 and 6 cycles of chemotherapy, workup to re-evaluate overall. The lesions were re-measured with the same method used before treatment.
- Evaluating the response by RECIST with 4 categories: CR, partial response, stable disease, and progressive disease.
- The responders (CR or partial response) after 3 cycles would continue to receive AP chemotherapy until 6 cycles. After 6 cycles, evaluating the operability:
 - ❖ If disease became operable, carrying out modified radical mastectomy or breast-conserving surgery (if applicable). Postoperative irradiation and endocrine therapy if hormonal receptors positive.
 - ❖ If disease was still inoperable, giving other regimen of chemotherapy or irradiation followed by surgery. Postoperatively, additional irradiation (if not reached full dose preoperatively) and endocrine therapy if hormonal receptors positive. If developing distant metastases, systemic therapy (chemotherapy or endocrine therapy), considering surgery and irradiation for primary tumor if it had ulceration, necrosis, hemorrhage.
- Non-responders (stable or progressive disease) after 3 cycles would be treated as inoperable cases after 6 cycles.
- Pathologic assessing after AP chemotherapy: Using postoperative tissue samples. Evaluating pathologic response by Chevallier's classification:
 - Class 1: Disappearance of all tumors both on macroscopic and microscopic assessment.
 - Class 2: *In situ* carcinoma present, but no residual invasive carcinoma, and no tumor cell in lymph nodes.
 - Class 3: Invasive carcinoma present with stromal changes such as necrosis or fibrosis.
 - Class 4: Very few modifications of tumor appearance.

2.2.3. *Follow-up after treatment*

Periodic checkups every 3 months for recurrence or metastasis. The patients were informed to come back right away if feeling abnormalities. The patients could not go for checkups would be followed up and collected her information by telephone or mail.

The OS time was calculated from beginning of the AP chemotherapy until death or last information. The DFS time was calculated from surgery until the first recurrence or metastasis or death or last information.

2.2.4. Endpoints and variables of study

❖ Evaluating the efficacy of AP regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer:

- Patient characteristics.
- Changing in the sum of the LD of tumors, nodes after chemotherapy, clinical response rates, the rates of changing from inoperable to operable disease. Pathologic response rates, collating it with clinical response.
- Changing in CA15-3 levels after chemotherapy.
- Frequencies of hematologic and non-hematologic toxicities of AP.
- Means of OS and DFS time, 1-year, 2-year, 3-year OS and DFS.

❖ Analysing some clinical and pathologic prognostic factors of stage III breast cancer

- Determining the relationship between clinical and pathologic factors and clinical and pathologic response.
- Univariate and multivariate analyzing the clinical and pathologic factors to find prognostic factors for OS and DFS.

2.2.5. Data collection and analysis: Necessary information was recorded in the study records, using SPSS 15.0 soft ware for statistics.

2.2.6. Ethical issue in the study: This study was ethically acceptable.

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. Patient characteristics

Mean age 44.4 years, the youngest: 25, the oldest: 65. Group of 46-50 years old had highest rate (20.4%).

Mean sum of LD of tumors 69.8 mm, smallest 15 mm, biggest 180 mm.

Mean sum of LD of lymph nodes 27.5mm, smallest 5mm, biggest 80mm.

Table 3.1. Disease stage

Stage	No. of patients	%
III _A	54	39.4
III _B	62	45.3
III _C	21	15.3

Table 3.2. Pathologic characteristics

Characteristics	No. of patients	%
Pathologic type:		
Invasive ductal carcinoma	99	82.5
Invasive lobular carcinoma	15	12.5
Mucinous carcinoma	6	5.0
Grade:		
1	7	7.1
2	78	79.6
3	13	13.3
ER:		
Negative	56	44.4
Positive	70	55.6
PR:		
Negative	66	52.4
Positive	60	47.6
HER2:		
Negative	51	54.8
Positive	42	45.2
New subtype:		
Luminal A	23	29.1
Luminal B/HER2 (-)	1	1.3
Luminal B/HER2 (+)	15	19.0
HER2 (+)	25	31.6
Tripple negative	15	19.0

3.2. Efficacy of AP regimen

3.2.1. Clinical response

Table 3.3. Sum of LD of lesions before and after 3 cycles of AP regimen

	n	\bar{X}	SD	p
Sum of LD of lesions before treatment	137	96.4	38	< 0.001
Sum of LD of lesions after 3 cycles of AP		37.7	27.2	
Difference		58.7	30.8	

After 3 cycles, there were 4 patients with progressive disease, changed to other regimens. So, 133 patients were evaluated the effect of 6 cycles of AP in reducing the size of tumors and nodes.

Table 3.4. Sum of LD of lesions before and after 6 cycles of AP regimen

	n	\bar{X}	SD	p
Sum of LD of lesions before treatment	133	96,7	38,1	<0.001
Sum of LD of lesions after 6 cycles of AP		20,3	20,2	
Difference		76,5	34,6	

Table 3.5. Results of clinical response

Response	No. of patients	%
CR	43	31.4
Partial response	83	60.6
Stable disease	7	5.1
Progressive disease	4	2.9

3.2.2. Changing from inoperable to operable disease

After AP chemotherapy, there were 129 cases (94.2%) changing from inoperable to operable disease. Eight patients (5.8%) had no improvement in operability after this regimen of chemotherapy.

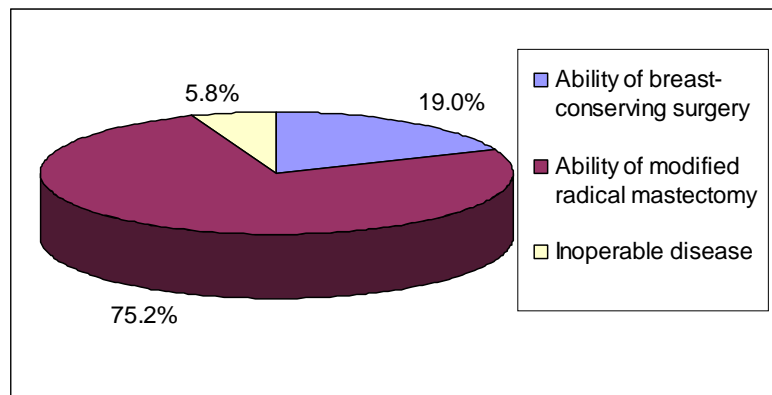


Chart 3.1. The rates of operability after AP chemotherapy

3.2.3. Pathologic response

Table 3.6. Results of pathologic response

Response by Chevallier's classification	No. of patients	%
Class 1: Complete disappearance of tumor cells (pCR)	23	16.8
Class 2: <i>In situ</i> carcinoma presence	12	8.8
Class 3: Invasive carcinoma present with necrosis, fibrosis.	85	62.0
Class 4: few changes of in tumor appearance	5	3.6
Not defined (no surgery after AP chemotherapy)	12	8.8

Table 3.7. Relationship between pathologic response in tumors and axillary lymph node status

Pathologic response in tumors	Axillary lymph node				p
	Negative		Positive		
	No. of patients	%	No. of patients	%	
CR	24	77.4	7	22.6	0.006
No CR	46	48.9	48	51.1	

Table 3.8. Collating pathologic response with clinical response

Pathologic \ Clinical	CR	No CR	Total
CR	13	25	38
No CR	10	77	87
Total	23	102	125

The relationship between clinical CR and pCR was statistically significant (p=0.005).

3.2.4. Changing the CA 15-3 levels after AP chemotherapy

Mean of CA15-3 levels before treatment was 31.8 U/mL, after 3 cycles was 25.3 U/mL, reduced not significant ($p=0.072$). After 6 cycles, mean of CA15-3 levels reduced to 19.9 U/mL with statistical significance ($p=0.005$).

3.2.5. Toxicities of AP regimen

Table 3.9. Hematologic toxicities

	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Leukopenia	38 (27.7)	10 (7.3)	2 (1.5)	1 (0.7)
Neutropenia	28 (20.4)	17 (12.4)	5 (3.6)	8 (5.8)
Thrombocytopenia	7 (5.1)	0	1 (0.7)	0
Hemoglobin reduction	69 (50.4)	11 (8)	3 (2.2)	0

Table 3.10. Non-hematologic toxicities

	Grade 1 (%)	Grade 2 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Vomiting	83 (60.6)	12 (8.8)	0	0
Nausea	96 (70.1)	14 (10.2)	0	0
Alopecia	97 (70.8)	39 (28.5)	-	-
Hepatic toxicity	41 (29.9)	5 (3.6)	1 (0.7)	0
Renal toxicity	4 (2.9)	1 (0.7)	0	0
Cardiac toxicity	3 (2.2)	1 (0.7)	0	0
Neurotoxicity	64 (46.7)	29 (21.2)	0	0

3.2.6. Survival

The mean of OS time of the patients was 40.6 months. The OS rates at 1 year, 2 years, and 3 years were of 95.5%, 81.8%, and 67.2%, respectively. Mean of DFS time of the operable patients was 26.4 months. The DFS rates at 1 year, 2 years, and 3 years were 74.4%, 59.2%, and 40.9%, respectively.

3.3. Clinical, pathologic factors of prognosis

3.3.1. The factors predicted clinical response to chemotherapy

Table 3.11. The factors related to clinical response

Factors	Complete response		No complete response		p (χ^2)
	No. of patients	%	No. of patients	%	
Sum of LD of tumors:					
- ≤ 5 cm	19	42.2	26	57.8	0.044

- >5 cm	24	26.1	68	73.9	
Tumor movability:					
- Movable	41	35.3	75	64.7	0.013
- Fixed	2	9.5	19	90.5	
Tumor adhered to the skin:					
- Yes	13	21.7	47	78.3	0.03
- No	30	39	47	61	

3.3.2. The factors predicted pathologic response to chemotherapy

Table 3.12. The factors related to pathologic response

Factors	Complete response		No complete response		p (χ^2)
	No. of patients	%	No. of patients	%	
Grade :					
- Grade 1 or 2	11	13.4	71	86.6	0.01
- Grade 3	6	46.2	7	53.8	
ER:					
- Negative	15	29.4	36	70.6	0.00
- Positive	7	10.1	62	89.9	
PR:					
- Negative	16	26.7	44	73.3	0.01
- Positive	6	10	54	90	

3.3.3. The factors prognosed overall survival

Table 3.13. Univariate analysis of factors with OS

Factors	3-year OS rates (%)	Mean of OS time (months)	p (log-rank)
Sum of LD of tumors:	78.8	42.7	0.034
- ≤5 cm	65.4	39.2	
- >5 cm			
Grade :			<0.001
- Grade 1 or 2	65.6	39	
- Grade 3	25.6	22.6	
Postoperative axillary lymph node:	72.2	41.6	0.046
	59.7	36.6	

- Negative			
- Positive			
ER:			
- Negative	39.1	33.5	<0.001
- Positive	87.1	44.4	
PR:			
- Negative	51	36.3	0.003
- Positive	84.7	43.9	
New subtype:			
- Luminal A	86.8	41.9	0.014
- Luminal B/HER2 (+)	84.4	44.3	
- HER2 (+)	28.2	30.1	
- Tripple negative	54.2	34.1	
Pathologic response:			
- CR	95.2	46.4	0.047
- No CR	61.7	37.3	

Table 3.14. Multivariate analysis of factors with OS

Variable	HR	95% CI for HR	p
Sum of LD of tumors	1.307	0.534 – 2.014	3.199
Grade	0.701	0.139 – 3.537	0.667
Postoperative axillary lymph node	0.222	0.012 – 4.232	0.317
ER	12.061	1.945 – 74.798	0.007
PR	0.522	0.095 – 2.857	0.453
New subtype	0.686	0.146 – 3,212	0.632
Pathologic response	0.05	0,099 – 0.280	0.001

3.3.4. The factors prognosed disease-free survival

Table 3.15. Univariate analysis of factors with DFS

Factors	2-year DFS rates (%)	Mean of DFS time (months)	p (log-rank)
Tumor movability:			
- Movable	58.4	28.3	0.002
- Fixed	37.1	16.7	

Grade :			
- Grade 1 or 2	54.3	26.8	0.001
- Grade 3	23.1	11.8	
Postoperative axillary lymph node:			
- Negative	66.7	30.7	0.004
- Positive	41.9	20.5	
ER:			
- Negative	46.4	21.4	0.006
- Positive	64.4	30.2	
Pathologic response:			
- CR	66.7	30.3	0.026
- No CR	53.2	24.7	

Table 3.16. Multivariate analysis of factors with DFS

Variable	HR	95% CI for HR	p
Tumor movability	1.247	0.485 – 3.206	0.6
Grade	0.176	0.066- 0.47	47
Postoperative axillary lymph node	0.37	0.188 – 0.73	0.0
ER	2.063	1.106 – 3.847	01
Pathologic response	0.327	0.166- 0.643	0.0
			04
			0.0
			23
			0.0
			01

CHAPTER 4. DISCUSSION

4.1. Patient characteristics

The mean age in the study was 44.4; the youngest 25; the oldest 65. Most frequent ages were 46-50 (20,4%). Other study on patients with inoperable stage III breast cancer at K hospital from 2003 to 2005 showed the mean age of 49.7 with most frequent ages were 50-55. We could see that patients' age in later period tends to be younger.

The sizes of tumors in this study were rather large. The study of Anderson et al (2003) on 7985 cases of locally advanced breast cancer observed that mean size of tumors > 5cm. Most of patients in the study had palpable ipsilateral axillary lymph nodes. Carter et al (1989) reviewed 24,740 patients with breast cancer also noted that probability of axillary lymph node metastasis increased with tumor size.

Patients enrolled in the study were inoperable stage III with 39.4% of stage III_A, 45.3% of stage III_B, and 15.3% of stage III_C. The study on inoperable stage III breast cancer at K hospital period 2003-2005 had the rates of stage III_A, III_B, and III_C were 13.5%, 31.1%, and 55.4%, respectively.

The pathologic characteristics in the study is comparable to other domestic studies on breast cancer. The new subtypes were classified in 79 patients who had adequate information of ER, PR, and HER2 status.

4.2. Efficacy of AP regimen

4.2.1. Clinical response

The AP combination was useful in shrinkage of size and disappearance of lesions. Mean sum of LD reduced significantly after 3 and 6 cycles of chemotherapy (p<0.001). Some patients had mixed response that means remission in tumor but no remission in lymph nodes and reverse were seen in this study and many others.

- The old adriamycin-containing regimens

Cance et al (2002) treated preoperatively with adriamycin alone for locally advanced breast cancer patients achieved OR rate of 84%. De Lena et al (1978) studied 4 cycles of AV preoperatively showed OR rate of 70%, CR rate of 15.5%. The AV regimen has vincristine that less sensitive with breast cancer so the response rates were lower than that of AP.

Table 4.1. Results of response in the studies

Authors	Regimen	No. of patients	OR (%)	CR (%)
De Lena et al (1978)	AV x 3	132	53	15
Hortobagyi et al (1988)	FAC x 3	52	83	15
Horba et al (1988)	FAC x 3	36	72	8
Le Thanh Duc et al (2006)	CAF x 3	44	90.9	11.4
	AC x 3	30	83.3	10

The studies with 3 cycles of adriamicin-containing chemotherapy gave OR rates of 53- 90.9% with CR rates of 8-15% (Table 4.1). Using paclitaxel and increasing number of cycles made the response rates increased in this study.

- Adriamycin and paclitaxel combination (AP)

The AP combination showed high response rates in metastatic breast cancer. Moliterni et al (1997) used AP regimen as NAC and achieved OR rate of 88%. Our study had OR rate of 92% with CR rate of 31.4% confirmed the efficacy of the regimen.

The study conducted by Anelli et al (2003) on patients with stage III_B received preoperative AP regimen showed OR rate of 83.5%, lower than that of our results but higher CR rate (34.2%) and especially no case of progressive disease.

4.2.2. Changing from inoperable to operable disease

The rate of changing from inoperable to operable disease in the study was of 94.2%, relatively high for stage III breast cancer. Horbar et al (1988) studied 3 cycles of preoperative FAC for locally advanced breast cancer, the rate of changing to operable disease was of 68.2%. A domestic study with 3 cycles of preoperative FAC or AC for inoperable breast cancer had the rate of changing to operable disease achieved 55.4%.

4.2.3. Pathologic response

Many studies reported pCR rates ranging from 10% to 20% patients. In our study, this rate achieved 16.8% in patients with large tumors and lymph nodes were relatively high, might be the results from the most effective drugs were used.

The study of Anelli et al (2003) with AP regimen on stage III_B breast cancer had pCR of 15.1% close to our result. Angelucci et al (2013) investigated locally advanced breast cancer given preoperative chemotherapy, the patients received anthracycline and taxane regimens had pCR of 12.6%. Krishnan et al (2013) studied preoperative chemotherapy for stage II, III breast cancer. The pCR rate was of 14.2% when using anthracycline and taxane.

When studying the relationship between pCR in tumors and axillary lymph node status, between clinical CR and pCR, we found they had statistically significant correlations. Gajdos et al (2002) reported the patients with pCR in tumors had the rate of positive lymph nodes lower than that of non pCR in tumors.

4.2.4. Changing the CA 15-3 levels after AP chemotherapy

CA15-3 levels of patients decreased significant after treatment. The mean at pretreatment time was of 31.8 U/ml, after 3 cycles of chemotherapy was of 25.3 U/ml, and after 6 cycles was of 19.9 U/mL, with the statistically significant differences. Study with 3 cycles of FAC or AC in inoperable stage III breast cancer, the authors also observed the same results.

4.2.5. Toxicities of AP regimen

Hematologic toxicities

The rates of grade 1 and 2 leukopenia in the study were of 27.7% and 7.3%, respectively. Grade 3 leukopenia was in 7.3% patients and only 1 patient with grade 4 of this toxicity. Moliterni et al (1997) used AP regimen in patients with locally advanced breast cancer, febrile leukopenia happened in 5 of 79 patients. The study of

Anelli et al (2003) on stage III_B breast cancer received preoperative AP, grade 3 or 4 leukopenia was of 12.8%.

Most of thrombocytopenia was grade 1 (>74 G/l) with the rate of 5.1% in the study, grade 3 seen in only 1 patient (0.7%), no patient with grade 2 and 4. The domestic study about preoperative chemotherapy showed grade 1 thrombocytopenia of 11.4% in CAF regimen and 3.3% in AC regimen. Grade 2 seen in 1 patient (2.3%) received CAF and no patient in AC group had this grade. So the thrombocytopenia with AP regimen was lower.

In the study, hemoglobin reduction was common but mild with majority in grade 1 (50.4%). The study of Le Thanh Duc et al (2006) had the grade 1 hemoglobin reduction was 40.9% in CAF group and 43.3% in AC group.

Non-hematologic toxicities

Vomiting is easily realized and common toxicity. Grade 1 and 2 vomiting in the study were 60.6% and 8.8%, respectively. No patient had grade 3 and 4 vomiting. In the study with FAC and AC regimen in stage III breast cancer, grade 1 and 2 vomiting of AC group were of 40% and 30%, respectively, of CAF group were of 18.2% and 13.6%, respectively.

The study of Moliterni et al (1997) using higher doses in AP regimen (adriamycin 60mg/m² and paclitaxel 200mg/m²) had grade 3 vomiting of 12%. Neurotoxicity presented with numbness was frequent with 61.6% at grade 1 and 28.8% at grade 2.

Grade 1 and 2 nausea in the study were of 70.1% and 10.2%, no patient had grade 3 và 4 nausea. The study of Le Thanh Duc et al (2006) showed that, with AC regimen 40% of patients had grade 1 nausea and 60% had grade 2, and with CAF regimen, up to 70.4% of patients had grade 1 and only 25% of them had grade 2 nausea.

Other gastro-intestinal toxicities like mucositis and diarrhea did not happen in the patients received preoperative AP regimen. We only saw the hepatic toxicity with elevated hepatic enzymes in grade 1, no patient had renal toxicity.

Adriamycin had a potential toxicity to cardiac by accumulative dose. There were 3 patients (2.2%) with grade 1 and 1 patient (0.7%) with grade 2 cardiac toxicity in the study. Moliterni et al (1997) used the dose of adriamycin 60mg/m² combining with paclitaxel as NAC but confined to 4 cycles, hence, no cardiac toxicity was clinically observed.

4.2.6. Survival

Haagensen and Stout had shown that radical mastectomy alone in locally advanced breast cancer had a very poor outcome with 5-year survival rate only of 6%. Radiotherapy alone or combined with surgery for these patients resulted to 5-year OS rates of 20-25%. The integration of preoperative chemotherapy into treatment of locally advanced breast cancer not only made surgery and radiotherapy

easier but also increased survival. In the study of De Lena et al (1978), AV chemotherapy combining with radiotherapy, 3-year OS rate reached 52.8%. Cance et al (2002) reported a 5-year OS of 76% in locally advanced breast cancer patients received adriamycin preoperatively.

In our study, the patients were given AP chemotherapy, then underwent adequately surgery, radiotherapy, and endocrine therapy if hormonal receptors positive, the OS rate was of 81.8% at 2 years and 67.2% at 3 years, higher than that in the De Lena's study which they had not have paclitaxel yet. Moliterni et al (1997) also investigated AP regimen as NAC in locally advanced breast cancer. The OS rate at 17 months was 74%, lower than that of our results.

The DFS was calculated from surgery, in which, all macroscopic lesions were removed. In this study, the 1-year and 2year DFS rates were of 74.4% and 59.2%, respectively.

4.3. Clinical, pathologic factors of prognosis

4.3.1. The factors predicted clinical response to chemotherapy

Tumor size is an important factor relating to responsive possibility of the disease. The bigger tumor, the harder cytotoxic drugs penetrate to the center of the tumor, and the less likely tumor is eradicated completely. The CR rate of cases with the sum of LD of tumors ≤ 5 cm was of 42.2%, >5 cm was of 26.1% with significant difference. Gajdos et al (2002) also reported the relationship between clinical response and tumor size. Age, pathologic type, grade did not affect to response, similar to our study.

Fixed tumor and tumor adhered to the skin are manifestations of later stage because majority of cases (not all), the tumor has to grow large enough to adhere to the skin and/or fixe to the chest wall. Patients with fixed tumor and tumor adhere to the skin had lower CR than that of patients with movable tumor and tumor not adhered to the skin in our study.

Kuerer et al (1999) reported the response rate to NAC was of 87% in ER negative group whereas this rate was only of 51% in ER positive group, similar to our study.

4.3.2. The factors predict pathologic response to chemotherapy

The factors played the role of predicting pCR in our study were grade 3 (p=0.011), ER negative (p=0.007), and PR negative (p=0.016). Tumor grade closely relates to proliferative fraction, higher grade means higher proliferation. The low grade tumor often has hormonal receptors positive.

Von Minckwitz et al (2012) analysed 6377 patients with breast cancer received NAC by anthracycline-taxane regimen in 7 clinical trials. The results showed pCR rate in invasive ductal carcinoma was of 16.1%, in invasive lobular carcinoma was of 6.0%, other types were of 20.3% (p<0.001), grade 1 was of 4.3%, grade 2 was of

9.6%, grade 3 was of 22.3% ($p < 0.001$), ER positive was of 7.6% whereas ER negative was of 26% ($p < 0.001$), PR positive was of 7.4% whereas PR negative was of 22.9% ($p < 0.001$).

The number of patients in this study was small to analyse pathologic response by new subtypes. Meta-analysis of 20 studies of NAC conducted by Houssami et al (2012) showed subtype-specific pCR rate was 8,3% in luminal A and luminal B/HER2 (-), 18.7% in luminal B/HER2 (+), 38.9% in HER2 (+) and 31.1 in tripple negative.

4.3.3. The factors prognosed overall survival

In univariate analysis, the factors prognosed the OS in the study was tumor size, grade, postoperative axillary lymph node status, hormonal receptor status, new subtype, and pathologic response.

Carter et al (1989) analysed 24,740 cases of breast cancer and found that the smaller tumor size, the higher rate of 5-year survival. In the study of Shet et al (2007), the patients with low grade and ER positive had better prognosis while the patients with lymph node positive had worse outcome.

Study of Precht et al (2010) with median follow-up of 6.5 years showed the prognostic factors for OS were hormonal receptor status and pCR. Analysis of Von Minckwitz et al (2012) with 6377 breast cancer patients given anthracycline-taxane regimens as NAC showed better OS in pCR cases with statistical significance.

Most studies clearly showed that the more numbers of positive axillary lymph nodes after surgery the patients had, the shorter time of DFS and OS they got and they all had worse prognosis than that of patients with lymph node negative.

Angelucci et al (2013) reported that patients with luminal A and luminal B/HER2 (-) had better prognosis. Stage and hormonal receptor status were independent prognostic factors for OS in both univariate and multivariate analysis.

We tried to use multivariate analysis and found that just ER positive and pCR were independent prognostic factors for better OS.

4.3.4. The factors prognosed disease-free survival

We found that tumor movability, grade, postoperative axillary lymph node status, ER status, and pathologic response were prognostic factors for DFS in univariate analysis. When using multivariate analysis, the independent prognostic factors for DFS were grade, postoperative axillary lymph node status, ER status, and pathologic response.

The study of Shet et al (2007) found that the prognostic factors for DFS were grade (grade 1 and 2 vs. grade 3) and ER status. The authors also observed that PR and HER2 status were not statistically significant prognosis for DFS.

Precht et al (2010) recognised the patients who achieved pCR had lower rate of recurrence in comparison with the patients could not get pCR. The study of Gajdos et

al (2002) reported that the number of postoperative axillary lymph nodes was a prognostic factor for DFS.

Von Minckwitz et al (2012) did a meta-analysis on 6377 patients with breast cancer received anthracycline-taxane combination as NAC. Among them, 759 cases were locally advanced breast cancer (stage III). The DFS was significant better in cases without malignant cell in both breast and lymph nodes in comparison with the cases who still had tumor cells ($p < 0.001$).

Krishnan et al (2013) reported the 15-year follow-up results in patients with stage II, III breast cancer received NAC found that pCR was persistently prognostic factor for DFS.

In term of preoperative chemotherapy for operable breast cancer, Bonadonna et al (1998) also observed that the extent of axillary lymph node involvement after surgery and response to chemotherapy were factors affecting to 8-year DFS.

Study of Angelucci et al (2013) on 409 patients with locally advanced breast cancer given NAC showed that stage III and hormonal receptors negative were worse prognosis for DFS in both univariate and multivariate analysis.

CONCLUSION

By studying 137 patients with invasive inoperable stage III breast cancer received AP regimen as neoadjuvant chemotherapy, we have some conclusions:

1. In term of treatment efficacy:

- Sizes of primary tumors and metastatic regional lymph nodes mostly reduced after chemotherapy. Clinically, complete response rate was of 31.4%, partial response was of 60.6%, overall response was of 92%.

- The rate of changing into operable disease was of 94.2%, among them 2 patients underwent the breast-conserving surgery.

- Pathologic complete response rate was of 16.8%. The probability of pathologic complete response in tumor related to negative axillary lymph nodes. Clinical complete response related to pathologic complete response.

- CA15-3 levels reduced after chemotherapy with statistical significance.

- The major toxicities were in grade 1 and 2, and manageable.

- The mean of overall survival time was 40.6 months. The overall survival rates at 1 year, 2 years, and 3 years were of 95.5%, 81.8%, and 67.2%, respectively.

- The mean of disease-free survival time of the operable patients was 26.4 months. The disease-free survival rates at 1 year, 2 years, and 3 years were 74.4%, 59.2%, and 40.9%, respectively.

2. The factors related to treatment outcome:

- Large tumor in size ($>5\text{cm}$), tumor fixed to the chest wall, tumor adhered to the skin were predictors for reduced likelihood of clinical complete response.

- Grade 3, hormonal receptors negative were predictors for pathologic complete response.

- Large tumor in size (>5cm), grade 3, without pathologic complete response, postoperative axillary lymph node positive, ER negative, PR negative, new subtypes of HER2 positive and tripple negative were adverse prognostic factors for overall survival in univariate analysis. In multivariate analysis, just ER status and pathologic response were independent prognostic factors for overall survival.

- Movable tumor, grade 1 or 2, postoperative axillary lymph node negative, ER positive, and pathologic complete response were prognostic factors for better disease-free survival in univariate analysis. In multivariate analysis, grade, postoperative axillary lymph node status, ER status, and pathologic response were independent prognostic factors for disease-free survival.

RECOMMENDATIONS

The AP regimen can be put into practice as preoperative treatment for inoperable stage III breast cancer in present context of our country.

It is necessary to have further studies on methods of combining adriamycin with paclitaxel, as well as with targeted drugs in order to get the most effectiveness.