

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

### **1. Lý do chọn đề tài**

Hiện nay, trên thế giới cũng như tại Việt Nam, xu hướng điều trị hóa chất tiền phẫu (HCTP) được mở rộng đối với cả UTV giai đoạn sớm. Mức độ đáp ứng mô bệnh học với điều trị có sự khác nhau giữa các trường hợp. Đã có nhiều hệ thống phân độ đáp ứng mô bệnh học (MBH) với điều trị HCTP được đưa ra. Việc đánh giá đáp ứng với điều trị và đo lường các tế bào ung thư còn lại ở mô nguyên phát và hạch vùng rất quan trọng, điều này giúp cho việc tiên lượng bệnh cũng như đưa ra phương pháp điều trị phối hợp tiếp theo. Việc nghiên cứu giải phẫu bệnh trên bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị HCTP vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng cho việc đánh giá đáp ứng với điều trị hoàn toàn hay không hoàn toàn.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu giải phẫu bệnh ung thư vú sau điều trị HCTP đồng thời đánh giá sự bộc lộ của các dấu ấn miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy tác động của hóa chất điều trị làm biến đổi đặc tính sinh học của khối u, do vậy làm thay đổi sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch. Chính vì vậy, các nhà nghiên cứu đều cho rằng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch này cần được đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu giải phẫu bệnh chi tiết đối với UTV có điều trị HCTP cũng như sự bộc lộ một số dấu ấn HMMD trên bệnh phẩm phẫu thuật.

### **2. Mục tiêu của đề tài**

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

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

### **3. Những đóng góp của luận án**

Đáp ứng mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007 thu được kết quả: độ 0, 1a, 1b, 2a, 2b, độ 3 không có thành phần nội ống và độ 3 có thành phần nội ống lần lượt tương ứng là 20,4%; 14,8%; 17,6%; 12%; 7,4%; 23,2% và 4,6%. Di căn hạch được đánh giá riêng.

Một số thay đổi của mô đệm u sau điều trị HCTP bao gồm: hoại tử, mô đệm kính hóa, nhầy hóa, xuất hiện tinh thể canxi, cholesterol, đại thực bào, tế bào không lộ dị vật. Mô đệm xâm nhập lympho bào: Độ 1 chiếm tỷ lệ 62,8%, độ 2 chiếm tỷ lệ 29,5%, độ 3 chiếm tỷ lệ 7,7%.

Kết quả nghiên cứu của luận án cho thấy tác động của hóa chất điều trị làm thay đổi sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch. Trong đó, *ER* âm tính chuyển dương tính là 33,3%, *ER* dương tính chuyển âm tính là 10,3% ( $p < 0,001$ ). *PR* âm tính chuyển dương tính là 17,6%, *PR* dương tính chuyển âm tính là 33,3% ( $p < 0,001$ ). Tương tự, tình trạng *Her2* âm tính chuyển dương tính là 28,9%, dương tính chuyển âm tính 19,2% ( $p < 0,001$ ). Tỷ lệ *Ki67* thay đổi trước và sau điều trị HCTP: 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bộc lộ *Ki67*, 31 trường hợp không đổi ( $p = 0,07$ ).

#### **4. Cấu trúc của luận án**

Luận án gồm 122 trang với 5 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang, Chương 1 (Tổng quan) 33 trang, Chương 2 (Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu) 16 trang, Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 28 trang, Chương 4 (Bàn luận) 40 trang, Chương 5 (Kết luận) 2 trang và Kiến nghị 1 trang.

Luận án có 34 bảng, 27 ảnh và hình, 5 biểu đồ, 123 tài liệu tham khảo (5 tài liệu tiếng Việt, 118 tài liệu tiếng Anh).

### **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN**

#### **1.1. Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú**

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

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

#### **1.2. Phân loại ung thư vú**

##### **1.2.1. Phân loại mô bệnh học ung thư vú**

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

##### **1.2.2. Phân loại phân tử ung thư vú**

#### **1.3. Phân độ mô học ung thư vú xâm nhập**

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

Tiêu chuẩn RECIST 2000

#### **1.5. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học**

##### **1.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng mô bệnh học**

Các tiêu chuẩn đánh giá chủ yếu dựa vào so sánh quần thể tế bào u trên sinh thiết trước điều trị và bệnh phẩm phẫu thuật sau điều trị.

Xác định mức độ đáp ứng dựa vào mức độ giảm hoặc hết hoàn toàn tế bào u trên bệnh phẩm phẫu thuật.

### **1.5.2. Một số hệ thống đánh giá đáp ứng mô bệnh học**

\*Hệ thống phân loại đáp ứng MBH theo Hiệp Hội UTV Nhật Bản năm 2007:

- **Độ 0: Không đáp ứng:**
- **Độ 1: Đáp ứng một phần**
  - + **Độ 1a: Đáp ứng nhẹ:** Thay đổi nhẹ ở tế bào ung thư và hoặc thay đổi rõ nhưng ít hơn 1/3 tế bào ung thư.
  - + **Độ 1b: Đáp ứng vừa:** Biến đổi rõ 1/3-2/3 tế bào ung thư.
- **Độ 2: Đáp ứng rõ rệt.**
  - + **Độ 2a: Thay đổi rõ rệt:**  $\geq 2/3$  tế bào ung thư so với những tế bào ung thư còn lại.
  - + **Độ 2b: Thay đổi đặc biệt rõ rệt:** Thay đổi đáp ứng gần hoàn toàn chỉ còn vài tế bào ung thư còn lại.
- **Độ 3: Đáp ứng hoàn toàn.** Hoại tử và/hoặc hết tế bào u và/hoặc thay thế các tế bào ung thư bởi mô hạt và xơ. Đáp ứng hoàn toàn bao gồm cả những trường hợp còn thành phần ung thư nội ống.

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

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

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

\*Hệ thống RCB (Residual Cancer Burden)

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

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

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

Trong mô đệm u, có thể thấy thành mạch kính hóa, mô đệm thoái hóa nhầy, kính hóa.

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

Các tế bào viêm phản ứng phổ biến nhất là lympho hoặc bao gồm các tế bào viêm hỗn hợp: tương bào, mô bào, tế bào khổng lồ

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

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

### **1.5.6. Đánh giá hạch sau điều trị hóa chất**

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

## **1.6. Biểu hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch**

### **1.6.1. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước điều trị HCTP**

1.6.1.1. Đặc điểm thụ thể nội tiết Estrogen (ER) và Progesteron (PR)

1.6.1.2. Đặc điểm yếu tố phát triển biểu bì Her2

1.6.1.3. Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki-67

### **1.6.2. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch sau điều trị HCTP**

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

1.6.2.2. Đặc điểm chỉ số nhân chia Ki67

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

Anthracyclin và Taxan là hai hóa chất cơ bản thường được phối hợp trong điều trị HCTP ung thư vú. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ TA (Docetaxel + Doxorubicin), chu kỳ 21 ngày x 6 đợt.

## **CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 108 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn II, III được điều trị hóa chất tiền phẫu phác đồ TA tại Bệnh viện K từ tháng 11/2013 đến tháng 7/2016.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Những bệnh nhân được chẩn đoán UTBM tuyến vú xâm nhập, giai đoạn II – III, được điều trị hóa chất tiền phẫu. Chỉ bị ung thư một bên vú. Chưa được điều trị đặc hiệu (phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, nội tiết) cho ung thư vú. Bệnh nhân được điều trị HCTP: Phác đồ TA, chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ. Không được điều trị nội tiết tiền phẫu đối với những trường hợp TTNT dương tính và không điều trị kháng Her2 đối với những trường hợp tình trạng Her2 dương tính.

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

- Bệnh nhân có đầy đủ bệnh phẩm sinh thiết lõi kim trước điều trị: bệnh phẩm sinh thiết băng lõi kim số 14, ít nhất 5 mảnh. Bệnh phẩm sinh thiết kim phải đủ để làm hóa mô miễn dịch: ER, PR, Her2, Ki67.

- Bệnh phẩm sau phẫu thuật được pha u và hạch theo quy trình.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

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

**2.2.2. Cỡ mẫu.**

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 108 bệnh nhân, thỏa mãn cỡ mẫu nghiên cứu, đảm bảo kết quả nghiên cứu tin cậy.

### **2.2.3. Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng:**

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

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

#### **2.2.4.2. Phân độ mô học**

#### **2.2.4.3. Nghiên cứu HMMD trước điều trị hóa chất tiền phẫu trên bệnh phẩm sinh thiết.**

**\*Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch:** Tất cả các trường hợp nghiên cứu đều được nhuộm HMMD với các dấu ấn *ER*, *PR*, *Her2* và *Ki67*.

- Quy trình nhuộm HMMD được thực hiện trên máy nhuộm HMMD tự động Ventana.

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

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

### **2.2.5. Nghiên cứu mô bệnh học sau điều trị HCTP**

#### **2.2.5.1. Nghiên cứu giải phẫu bệnh đại thể**

#### **2.2.5.2. Nghiên cứu giải phẫu bệnh vi thể**

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

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

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

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

#### **\*Đánh giá tình trạng di căn hạch nách, phân loại theo AJCC**

#### **2.2.5.3. Nghiên cứu sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch ung thư vú sau điều trị hóa chất tiền phẫu.**

### **2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

### **2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

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

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

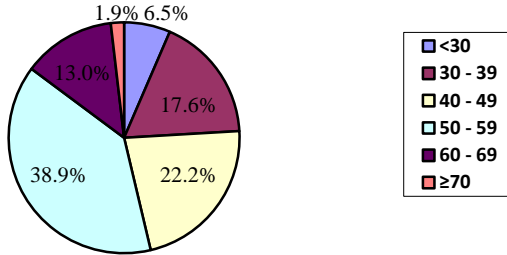
### **2.5. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Mẫu nghiên cứu là bệnh phẩm sinh thiết, bệnh phẩm phẫu thuật ung thư vú, các xét nghiệm này cũng nằm trong quy trình xét nghiệm được thực hiện tại Bệnh viện K nhằm nâng cao kết quả điều trị.

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

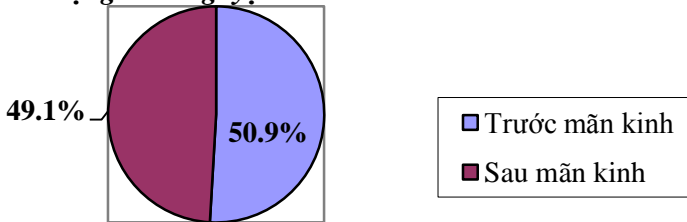
#### 3.1.1. Đặc điểm nhóm tuổi



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

**Nhận xét:** Bệnh nhân ở độ tuổi từ 50 – 59 chiếm tỷ lệ cao nhất. Trung bình tuổi:  $49 \pm 11$ . Tuổi nhỏ nhất là 26. Tuổi cao nhất là 76.

#### 3.1.2. Tình trạng kinh nguyệt



**Biểu đồ 3. 2. Tình trạng kinh nguyệt**

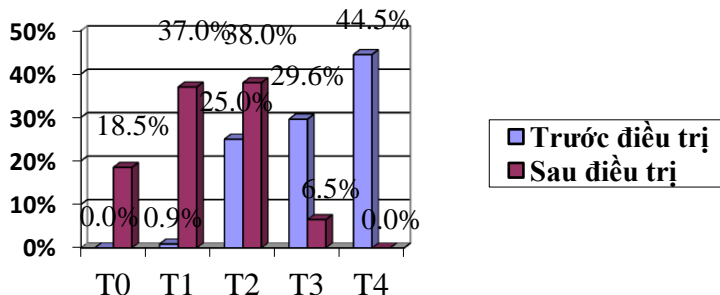
#### 3.1.3. Kích thước u trước và sau điều trị

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

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

**Nhận xét:** Sau điều trị, số bệnh nhân có kích thước u >5cm giảm đáng kể chỉ còn chiếm tỷ lệ 6,5%. Kích thước u trung bình trước điều trị là  $6,3 \pm 3,4$ cm, sau điều trị giảm còn  $2,2 \pm 1,9$ cm.  $p = 0,004$ .

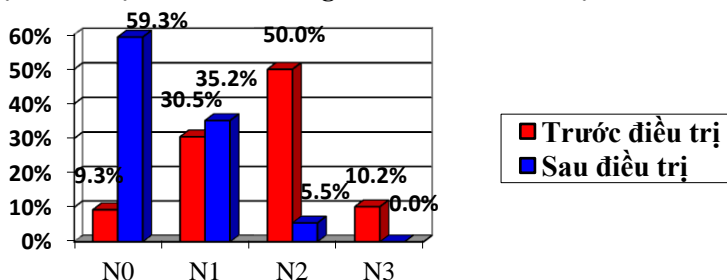
### 3.1.4. Đặc điểm giai đoạn u (T) trước và sau điều trị



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

**Nhận xét:** Sau điều trị T giảm chủ yếu về T1, T2 (37% và 38%), một số không đánh giá được u sau điều trị (18,5%), và không còn trường hợp nào ở nhóm T4.

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



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

**Nhận xét:** Sau điều trị không còn trường hợp nào N3.

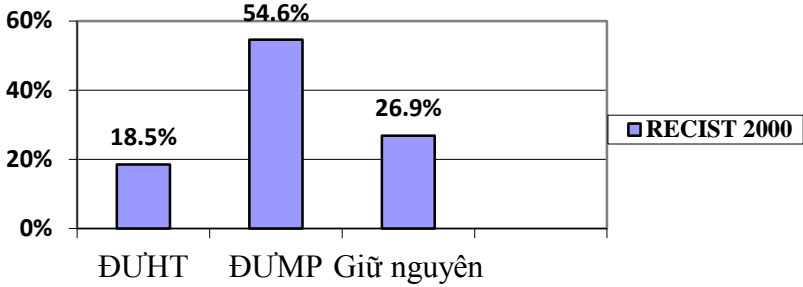
### 3.1.6. Giai đoạn lâm sàng trước và sau điều trị

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

Giai đoạn		Trước điều trị		Sau điều trị	
		n	%	n	%
Giai đoạn I	<i>I</i>	0	0	42	<u>38,9</u>
Giai đoạn II	<i>IIA</i>	7	6,5	37	<u>34,3</u>
	<i>IIB</i>	7	6,5	19	17,6
Giai đoạn III	<i>IIIA</i>	43	<u>39,8</u>	10	9,2
	<i>IIIB</i>	42	<u>38,9</u>	0	<u>0</u>
	<i>IIIC</i>	9	8,3	0	0
<b>Tổng</b>		<b>108</b>	<b>100</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Sau điều trị HCTP không còn trường hợp nào ở giai đoạn IIIB và IIIC.

### 3.1.5. Đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000



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

## 3.2. Một số đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu

### 3.2.1. Phân loại mô bệnh học theo WHO 2012

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

Loại MBH	n	Tỷ lệ (%)
Thể xâm nhập	93	86,1
Thể tiểu thùy xâm nhập	10	9,3
Thể nhày	3	2,8
Thể khác	2	1,8
<b>Tổng</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

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

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

Độ mô học	n	Tỷ lệ (%)
Độ 1	8	7,4
Độ 2	96	88,9
Độ 3	4	3,7
<b>Tổng</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

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



**Bảng 3. 5. Đặc điểm mô bệnh học sau điều trị hóa chất tiền phẫu**  
(Theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007).

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

**Nhận xét:** Đáp ứng MBH hoàn toàn trên khối u nguyên phát là 27,8%. Trong đó, số trường hợp đáp ứng hoàn toàn không có thành phần ung thư nội ống là 23,2%.

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

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

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

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

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

Lympho bào	n	Tỷ lệ %
Độ 1	69	63,9
Độ 2	31	28,7
Độ 3	8	7,4
<b>Tổng</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

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

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

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

<i>ER</i> trước điều trị	<i>ER</i> sau điều trị				Tổng	
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	26	66,7	13	33,3	39	50
Dương tính	4	10,3	35	89,7	39	50
<b>Tổng</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	

**Nhận xét:** Sau điều trị có 33,3% trường hợp *ER* âm tính chuyển dương tính, 10,3% trường hợp *ER* dương tính chuyển âm tính.  $p < 0,001$ .

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

PR trước điều trị	PR sau điều trị				Tổng	
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	42	82,4	9	17,6	51	65,4
Dương tính	9	33,3	18	66,7	27	34,6
<b>Tổng</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	

**Nhận xét:** Sau điều trị HCTP có 17,6% trường hợp PR âm tính chuyển dương tính, 33,3% trường hợp PR dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị hóa chất tiền phẫu.  $p < 0,001$

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

Her2 trước điều trị	Her2 sau điều trị				Tổng	
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	37	71,1	15	28,9	52	66,7
Dương tính	5	19,2	21	80,8	26	33,3
<b>Tổng</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	

**Nhận xét:** Có 15 trường hợp Her2 âm tính trước điều trị chuyển thành Her2 dương tính và 5 trường hợp Her2 dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị HCTP.  $p < 0,001$

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

Ki67 trước ĐT	Ki67 sau điều trị						Tổng	
	Thấp		Trung bình		Cao			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Thấp	14	63,6	2	9,1	6	27,3	22	28,2
Trung bình	18	60	3	10	9	30	30	38,5
Cao	10	38,5	2	7,7	14	53,8	26	33,3
<b>Tổng</b>	<b>42</b>	<b>53,8</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>37,2</b>	<b>78</b>	

**Nhận xét:** có 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bộc lộ Ki67 sau điều trị hóa chất. Trung bình Ki67 trước điều trị là  $36 \pm 25\%$ , sau điều trị giảm còn  $23 \pm 25\%$ .  $p=0,3$

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

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

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

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

Nhóm tuổi	Đáp ứng mô bệnh học								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<30	3	42,8	3	42,8	0	0	1	14,4	7	6,5
30-39	4	21,1	5	26,3	2	10,5	8	42,1	19	17,6
40-49	4	16,7	6	25	5	20,8	9	37,5	24	22,2
50-59	6	14,3	15	35,7	1	26,2	10	23,8	42	38,9
60-69	4	28,6	6	42,8	2	14,3	2	14,3	14	13
≥70	1	50	0	0	1	50	0	0	2	1,8
<b>Tổng</b>	<b>22</b>	<b>20,4</b>	<b>35</b>	<b>32,4</b>	<b>2</b>	<b>19,4</b>	<b>30</b>	<b>27,8</b>	<b>108</b>	

p = 0,47

**Bảng 3. 16. Liên quan giữa đáp ứng MBH và kích thước u trước điều trị**

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

p=0,31.

**Bảng 3. 17. Liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và giai đoạn u trước điều trị (T)**

T trước điều trị	Đáp ứng mô bệnh học								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T1	0	0	0	0	0	0	1	100	1	0,9
T2	2	7,4	9	33,3	5	18,5	11	40,7	27	25,1
T3	4	12,	8	25	9	28,1	11	34,4	32	29,6
T4	16	33,	18	37,5	7	14,6	7	14,6	48	44,4
<b>Tổng</b>	<b>22</b>	<b>20,</b>	<b>35</b>	<b>32,4</b>	<b>21</b>	<b>19,4</b>	<b>30</b>	<b>27,8</b>	<b>108</b>	

p= 0,04

**Bảng 3. 18. Liên quan giữa đáp ứng MBH và đáp ứng lâm sàng**

Đáp ứng lâm sàng	Đáp ứng mô bệnh học								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ĐUHT	1	5	2	10	7	35	10	50	20	18,5
ĐUMP	9	15,2	23	39	9	15,2	18	30,5	59	54,6
Không đổi	12	41,4	10	34,5	15	17,2	2	6,9	29	26,9
<b>Tổng</b>	<b>22</b>	<b>20,4</b>	<b>35</b>	<b>32,4</b>	<b>21</b>	<b>19,4</b>	<b>30</b>	<b>27,8</b>	<b>108</b>	

ĐUHT: Đáp ứng hoàn toàn. ĐUMP: Đáp ứng một phần. p = 0,0004

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

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

Tít MBH	Đáp ứng mô bệnh học								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thể XN	20	21,5	30	32,3	16	17,2	27	29	93	86,1
Tiểu thùy XN	2	20	2	20	3	30	3	30	10	9,3
Thể nhầy	0	0	2	66,7	1	33,3	0	0	3	2,8
Thể khác	0	0	1	50	1	50	0	0	2	1,8
<b>Tổng</b>	<b>22</b>	<b>20,4</b>	<b>35</b>	<b>32,4</b>	<b>21</b>	<b>19,4</b>	<b>30</b>	<b>27,8</b>	<b>108</b>	

*Nhận xét:* Típ nhảy không có trường hợp nào ĐUHT.  $p = 0,7$

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

Độ mô học	Đáp ứng mô bệnh học								Tổng	
	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Độ 1</b>	1	12,5	3	37,5	3	37,5	1	12,5	<b>8</b>	<b>7,4</b>
<b>Độ 2</b>	19	19,8	31	32,3	17	17,7	29	30,2	<b>96</b>	<b>88,9</b>
<b>Độ 3</b>	2	50	1	25	1	25	0	0	<b>4</b>	<b>3,7</b>
<b>Tổng</b>	<b>22</b>	<b>20,4</b>	<b>35</b>	<b>32,4</b>	<b>21</b>	<b>19,4</b>	<b>30</b>	<b>27,8</b>	<b>108</b>	

$p = 0,5$

**3.5. Liên quan giữa đáp ứng MBH và dấu ấn miễn dịch trước điều trị HCTP**

**Bảng 3. 21. Liên quan giữa đáp ứng MBH và thụ thể nội tiết ER.**

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

$p = 0,98$

**Bảng 3. 22. Liên quan giữa đáp ứng MBH và PR.**

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

$p = 0,92$

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

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

p = 0,11

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

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

p = 0,78

**Bảng 3. 25. Liên quan đáp ứng MBH và típ phân tử trước điều trị**

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

p = 0,68

## CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

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

#### *Về tuổi mắc bệnh*

So với một số nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài, kết quả nghiên cứu cũng có sự tương đồng. Như nghiên cứu của Yoshioka và CS trên 64 bệnh nhân, có tuổi trung bình 52, nhỏ nhất 28 tuổi, cao nhất 71 tuổi. Trong nghiên cứu của Sethi D và CS tuổi trung bình bệnh nhân là 46. Nghiên cứu của Jin và CS trong nhóm bệnh nhân giai đoạn IIB-IIIB cho tuổi trung bình là 46 (từ 28 đến 69 tuổi).

#### *Về tình trạng kinh nguyệt*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được điều trị HCTP phác đồ TA, không có trường hợp nào điều trị nội tiết tiền phẫu đối với những trường hợp trước mãn kinh, có TTNT dương tính nên yếu tố mãn kinh không liên quan đến điều trị trước phẫu thuật.

#### *Về kích thước u trước và sau điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước u được chia làm 2 nhóm  $\leq 5\text{cm}$  và  $> 5\text{cm}$  với tỷ lệ gặp tương ứng trước điều trị là 51,9% và 48,1%; sau điều trị là 93,8% và 6,2% (**Bảng 3. 1**). Kết quả trên cho thấy số lượng bệnh nhân có kích thước u  $> 5\text{cm}$  đặc biệt giảm sau điều trị (từ 48,1% xuống còn 6,2%). Sau điều trị HCTP, số bệnh nhân có kích thước u  $< 5\text{cm}$  tăng đáng kể. Kích thước u trung bình giảm đáng kể từ  $6,2\text{ cm} \pm 3,2\text{ cm}$  xuống còn  $2,2\text{cm} \pm 1,8\text{cm}$  sau điều trị HCTP. Tỷ lệ kích thước giảm sau điều trị là 64,5% (**Bảng 3. 1**).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS, Sethi D và CS, von Minckwitz và CS: kích thước u giảm đáng kể sau điều trị HCTP

Kích thước u giảm sau điều trị HCTP cho thấy hiệu quả điều trị rõ rệt. Kích thước u giảm đồng nghĩa với giảm giai đoạn trên lâm sàng.

#### *Về giai đoạn u theo T*

**Biểu đồ 3. 3** trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự thay đổi rõ rệt T trước và sau điều trị. Sau điều trị HCTP có 18,5% trường hợp T0 (Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng) và không còn trường hợp nào ở T4. Trong khi trước điều trị số lượng bệnh nhân ở T4 chiếm tỷ lệ cao là 44,5%.

Avcı và CS năm 2015 cũng cho thấy T thay đổi đáng kể trước và sau điều trị HCTP. Trước điều trị lần lượt T1, T2, T3, T4 là 16%, 64%, 12% và 8%. Sau điều trị tương ứng là 62%, 28%, 10% và 0%.



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

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

Nghiên cứu của chúng tôi: sau điều trị HCTP, chủ yếu tình trạng hạch là N0 chiếm tỷ lệ 59,3%, không còn trường hợp nào được đánh giá N3. Nghiên cứu của tác giả Avci và CS năm 2015, trước điều trị HCTP đặc điểm hạch nhóm bệnh nhân nghiên cứu lần lượt N0, N1, N2, N3 là 63%, 35%, 1%, 1%. Sau điều trị N0 tăng lên 77%. Tương tự, Diego và CS năm 2016 cho kết quả 55% giảm giai đoạn hạch từ N1 về N0 sau điều trị HCTP. Một số kết quả nghiên cứu khác cho kết quả giảm giai đoạn hạch từ 30% - 40% sau điều trị HCTP.

Các kết quả đánh giá tình trạng hạch trên lâm sàng trước và sau điều trị HCTP đều cho thấy vai trò của hóa chất điều trị trên hạch.

#### ***Về giai đoạn lâm sàng trước và sau điều trị***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy phần lớn bệnh nhân UTV có điều trị HCTP ở giai đoạn IIIA và IIIB (39,8% và 38,9%), không có trường hợp nào được điều trị ở giai đoạn I như một số nghiên cứu khác. Sau điều trị HCTP, số bệnh nhân giảm về giai đoạn I chiếm tỷ lệ cao 38,9%. Không còn trường hợp nào ở giai đoạn IIIB và IIIC. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Avci và CS cũng cho kết quả các trường hợp UTV sau điều trị HCTP đều giảm giai đoạn. Một nghiên cứu khác về ung thư vú có điều trị HCTP trong nhóm bệnh nhân trước mãn kinh, đặc điểm giai đoạn bệnh nhân nghiên cứu như sau: giai đoạn IIIA 25%, IIIB 57%, IIIC 18%.

Dưới tác dụng của hóa chất điều trị đã làm cho các trường hợp UTV giảm được giai đoạn, phần lớn chuyển từ không mổ được thành mổ được. Từ đó cho thấy diện cắt sẽ được an toàn hơn.

#### ***Về đáp ứng lâm sàng theo RECIST 2000***

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả đáp ứng lâm sàng hoàn toàn là 18,5%, đáp ứng lâm sàng một phần chiếm tỷ lệ 54,6%, bệnh giữ nguyên 26,9% và không có trường hợp nào tiến triển (Biểu đồ 3. 5). Nghiên cứu của Jin G và CS: Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cũng như mô bệnh học khác nhau giữa các phác đồ điều trị hóa chất, khác nhau giữa các quần thể bệnh nhân nghiên cứu. Điều này cũng thể hiện cho chúng ta thấy ung thư vú là một bệnh đa dạng và phức tạp.

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

##### ***Về phân loại mô bệnh học trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim***

Tỷ lệ UTBM xâm nhập loại không đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất 86,1%, UTBM thể tiêu thùy xâm nhập chiếm tỷ lệ 9,3% (**Bảng 3. 3**). Cũng như nhiều nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ UTBM thể xâm nhập không phải loại đặc biệt luôn chiếm tỷ lệ cao nhất.

#### **Về độ mô học**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao 88,9%, độ mô học 3 có tỷ lệ thấp nhất là 3,7%. Tỷ lệ độ mô học cao hơn so với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Chủ và CS, phân độ mô học theo hệ thống Bloom-Richardson và được cải biên bởi Elston và Ellis (1991), cho kết quả ĐMH III chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,9%, độ II là 35,2% và độ I là 10,9%. Tỷ lệ ĐMH khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do quần thể bệnh nhân nghiên cứu khác nhau, hệ thống phân ĐMH được áp dụng khác nhau.

#### **Về phân loại đáp ứng mô bệnh học sau điều trị HCTP theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007**

Nghiên cứu của Mukai và CS cho kết quả: Độ 0: 5,2%; Độ 1a: 39,7%; Độ 1b: 21,4%; Độ 2a: 15,6%; Độ 2b: 3,1%; Độ 3 có UTBM ở tại chỗ: 6,6%; Độ 3 không có UTBM ở tại chỗ: 8,4%. So với kết quả nghiên cứu của chúng tôi phần lớn cũng gặp ở nhóm đáp ứng nhẹ (độ 1-32,4%).

Mặc dù các hệ thống phân loại cũng như hệ thống đáp ứng chưa được tiêu chuẩn hóa nhưng hầu hết các hệ thống phân loại đáp ứng đã cho thấy liên quan giữa mức độ đáp ứng với thời gian sống của bệnh nhân. Đáp ứng MBH hoàn toàn bao giờ cũng tiên lượng tốt hơn đáp ứng MBH không hoàn toàn.

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

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

Một nghiên cứu khác của Shien và CS có kết quả ypN0 là 47%, ypN1 là 28%, ypN2 là 15% và ypN3 là 10%. Nghiên cứu của Zhao và CS: tỷ lệ pN0 là 32,95%, pN1 là 29,55%, pN2 là 22,73% và pN3 là 14,77%. Tỷ lệ di căn hạch sau điều trị có liên quan đến thời gian tái phát tại chỗ với  $p = 0,03$ . Hay như nghiên cứu của ERbes và CS năm

2014: nhóm không điều trị HCTP có tỷ lệ di căn hạch cao gấp 4 lần so với nhóm được điều trị HCTP.

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

Trong mô đệm u, có thể thấy thành mạch kính hóa, mô đệm thoái hóa nhầy. Mô đệm collagen hóa liên quan có ý nghĩa với đáp ứng MBH hoàn toàn và độ thoái triển u với  $p < 0,05$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3. 7) cũng cho kết quả tương tự về một số biến đổi mô đệm thường gặp sau điều trị hóa chất bao gồm: hiện tượng hoại tử (38,9%), kính hóa mô đệm (64,8%), nhầy hóa (17,6%). Bên cạnh đó, xuất hiện các tinh thể canxi (15,7%), cholesterol (3,7%) và các đại thực bào 14,8%, tế bào khổng lồ dị vật 12%.

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

Các nghiên cứu đánh giá mức độ xâm nhập lympho bào trong mô đệm u còn đa dạng, chưa thống nhất và tiêu chuẩn hóa. Như nghiên cứu của Ohtani và CS, chọn điểm giới hạn là 30% và 50. Nghiên cứu của Sethi và CS phân loại lympho sau điều trị hóa chất làm 3 độ. Kết quả của nghiên cứu này trên 90 bệnh nhân cho thấy loại 1 chiếm 61%, loại 2 chiếm 33% và loại 3 chiếm 6%.

Các nghiên cứu đã gợi ý rằng sự xuất hiện của các tế bào lympho trong mô đệm có liên quan đến miễn dịch chống lại tế bào ung thư.

### **4.3. Biểu hiện của các dấu ấn miễn dịch trước và sau điều trị HCTP** ***Về thụ thể nội tiết trước và sau điều trị***

Về sự thay đổi TTNT trước và sau điều trị HCTP còn có nhiều kết quả trái ngược nhau. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của ER và PR trước và sau điều trị HCTP.

Trong một loạt nghiên cứu của Taucher và CS, Van De Ven và CS, Tan và CS; có sự thay đổi bậc lộ TTNT trước điều trị và sau điều trị HCTP. Tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3. 9). Sau điều trị HCTP 108 trường hợp UTBM tuyến vú, còn lại 78 bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn được tiếp tục đánh giá sự bậc lộ TTNT. Trong số các trường hợp ER âm tính trước điều trị trên bệnh phẩm sinh thiết kim có 33,3% ER âm tính chuyển thành ER dương tính sau điều trị trên bệnh phẩm phẫu thuật. Trong số các trường hợp ER dương tính trước điều trị có 10,9% ER dương tính trước điều trị chuyển thành âm tính sau điều trị (Bảng 3. 10). Tỷ lệ bậc lộ PR trước và sau điều trị là 33,3% và 34,6% (Bảng 3. 9). Trong số những trường hợp PR âm tính trước điều trị có 17,6% PR âm tính chuyển dương tính. Trong số những trường hợp dương tính trước điều trị có 33,3% PR dương tính chuyển thành âm tính

sau điều trị hóa chất tiền phẫu (**Nhận xét:** Sau điều trị có 33,3% trường hợp *ER* âm tính chuyển dương tính, 10,3% trường hợp *ER* dương tính chuyển âm tính.  $p < 0,001$ ).

Bảng 3. 11). Sự thay đổi *ER* và *PR* trước và sau điều trị đều có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Sự thay đổi TTNT trước và sau điều trị HCTP cũng cho thấy việc cần thiết phải đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật đối với những trường hợp đáp ứng không hoàn toàn để có thể đưa ra phác đồ điều trị tiếp theo một cách phù hợp nhất.

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

Nghiên cứu của Symmans và CS: hiếm có sự thay đổi khi so sánh nhóm được điều trị HCTP với nhóm đối chứng không được điều trị HCTP. Kết quả này ngược với nghiên cứu của Varga và CS (2005), Piper và CS. Nghiên cứu của chúng tôi về tình trạng *Her2* cho thấy có sự thay đổi tình trạng *Her2* trước và sau điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết lõi kim và bệnh phẩm phẫu thuật cho kết quả sau điều trị 71,1% trường hợp *Her2* âm tính và 80,8% trường hợp *Her2* dương tính không thay đổi. Có 28,9% trường hợp *Her2* âm tính trước điều trị chuyển thành *Her2* dương tính và 19,2% trường hợp *Her2* dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị HCTP (**Nhận xét:** Sau điều trị HCTP có 17,6% trường hợp *PR* âm tính chuyển dương tính, 33,3% trường hợp *PR* dương tính chuyển thành âm tính sau điều trị hóa chất tiền phẫu.  $p < 0,001$

Bảng 3. 12). Sự thay đổi *Her2* trước và sau điều trị HCTP có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

Kết quả của các nghiên cứu trên cho thấy tình trạng *Her2* cũng như sự bộc lộ của TTNT cần được đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật.

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

Nghiên cứu của Neubauer và CS, Jin và CS: có sự thay đổi chỉ số *Ki67* trước và sau điều trị HCTP. Nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị, chỉ số *Ki67* thấp là 25,9%, trung bình là 36,1% và có 38% chỉ số *Ki67* ở mức cao. Sau điều trị HCTP tỷ lệ *Ki67* chủ yếu ở mức thấp chiếm 53,8%, mức trung bình chỉ chiếm 9%, trong khi chỉ số *Ki67* mức cao vẫn còn chiếm tỷ lệ cao 37,2% (**Bảng 3. 9**). Kết quả trung bình

*Ki67* trước và sau điều trị ở những trường hợp đáp ứng không hoàn toàn cho kết quả: trước điều trị là  $36 \pm 25\%$ , sau điều trị giảm còn  $23 \pm 25\%$ . Trong số 78 trường hợp đáp ứng không hoàn toàn có 17 trường hợp có chỉ số *Ki67* tăng sau điều trị HCTP, có 30 trường hợp chỉ số *Ki67* giảm sau điều trị HCTP, số còn lại không thay đổi.

Sự thay đổi chỉ số *Ki67* trên bệnh phẩm phẫu thuật so với trên bệnh phẩm sinh thiết kim khi chưa điều trị HCTP một lần nữa cho thấy sự cần thiết phải đánh giá lại trên bệnh phẩm phẫu thuật để có thể tiên lượng bệnh cũng như có hướng điều trị tiếp theo.

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

##### ***Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học theo nhóm tuổi.***

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

##### ***Về liên quan giữa đáp ứng MBH và kích thước u trước điều trị.***

Đánh giá mối liên quan giữa đáp ứng MBH với 2 nhóm kích thước u cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn ở nhóm kích thước  $u \leq 5\text{cm}$  có tỷ lệ cao hơn nhóm kích thước  $u > 5\text{cm}$  (35,8% so với 20%) với  $p = 0,31$  (**Bảng 3. 16**). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức và CS, sự khác nhau về đáp ứng MBH hoàn toàn ở 2 nhóm kích thước  $u \leq 5\text{cm}$  và  $> 5\text{cm}$  không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tuy nhiên, khi đánh giá liên quan giữa đáp ứng MBH và giai đoạn u theo T, kết quả  $p = 0,31$ .

**Bảng 3. 17** cho thấy đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở T1 và giảm dần đến T4 có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn thấp nhất với  $p = 0,04$ .

Sự thay đổi kích thước u trước và sau điều trị HCTP có ý nghĩa thống kê cho thấy hiệu quả điều trị cũng như ý nghĩa của phác đồ HCTP.

##### ***Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và đáp ứng lâm sàng.***

Tương tự, nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tỷ lệ ĐUHT trên lâm sàng nhưng không ĐUHT về MBH là 50%. Tỷ lệ ĐUMP trên lâm sàng nhưng ĐUHT về MBH là 30,5%. Tỷ lệ ĐUHT trên lâm sàng phù hợp với ĐUHT về

MBH là 50%. Liên quan giữa đánh giá đáp ứng lâm sàng và đáp ứng MBH có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  ( $p = 0,04$

Bảng 3. 18).

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

***Về liên quan đáp ứng MBH với loại mô bệnh học trước điều trị.***

Nghiên cứu của Vasudevan và CS (2015) cho thấy tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm UTBM thể tiểu thùy xâm nhập. Trong khi nghiên cứu của Nagao và CS (2012) lại cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn trong nhóm UTBM xâm nhập cao hơn nhóm UTBM thể tiểu thùy xâm nhập (22,6% và 7,1%), sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,032$ . Cũng trong nghiên cứu này, không có trường hợp UTBM thể nhầy nào đáp ứng hoàn toàn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở **Bảng 3. 19** cho thấy tỉ lệ tiểu thùy xâm nhập và UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt có tỷ lệ đáp ứng MBH gần như nhau (30% và 29%), trong khi tỉ lệ nhầy không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn ( $p = 0,7$ ).

***Về liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và độ mô học***

Nghiên cứu của Vasudevan và CS (2015), Nagao và CS, đáp ứng MBH không liên quan với độ mô học. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả Bảng 3. 20 cho thấy độ mô học 2 có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất, độ mô học 3 không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn,  $p > 0,05$ . Mặc dù có sự khác nhau về đáp ứng MBH giữa các nhóm độ mô học ở các nghiên cứu nhưng sự khác biệt của các nghiên cứu trên đều không có ý nghĩa thống kê.

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

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

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

Qua tham khảo một số nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy đáp ứng MBH hoàn toàn ở các nhóm Her2 âm tính và dương tính là khác nhau. Nghiên cứu khác của Kawajiri cho thấy nhóm Her2 dương tính có tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn cao hơn nhóm Her2

âm tính (57% so với 38%)  $p = 0,13$ . Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi đáp ứng MBH hoàn toàn trong nhóm *Her2* dương tính cao hơn trong nhóm *Her2* âm tính,  $p=0,11$ . Kết quả này có thể do trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào *Her2* dương tính được điều trị đích *Her2* như một số nghiên cứu khác. Điều này ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn.

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

Nishimura và CS: Sự bộc lộ Ki67 cao có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn. Nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở nhóm có chỉ số Ki67 cao (36,6%), thấp nhất ở nhóm có chỉ số Ki67 thấp  $\leq 14\%$  (21,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,78$  (**Bảng 3. 24**).

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (**Bảng 3. 25**) cho thấy, tỷ lệ đáp ứng MBH hoàn toàn ở tít lòng ống A thấp nhất là 11,1%. Đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở tít *Her2* chiếm tỷ lệ 40%. Kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn theo tít phân tử của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Niikura, Yoshioka, Kawajiri và Ooe đều cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn cao ở tít *Her2* (+), hiệu quả điều trị thấp nhất ở tít lòng ống A. Nghiên cứu của Andrade và CS về liên quan giữa đáp ứng MBH hoàn toàn với tít phân tử trước điều trị HCTP cho kết quả tỷ lệ đáp ứng MBH cao ở nhóm bộ ba âm tính và nhóm TTNT âm tính (31,5% và 31,7%). Tương tự, một nghiên cứu trong nước của tác giả Lê Thanh Đức và CS lại cho kết quả đáp ứng MBH hoàn toàn cao nhất ở tít dạng đáy.

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

**CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN**

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

Tuổi trung bình mắc bệnh:  $49 \pm 11$ . Tỷ lệ gặp cao nhất ở nhóm tuổi 50-59 (38,9%). Sau điều trị HCTP, kích thước u trung bình giảm đáng kể từ  $6,3 \pm 3,4$  cm xuống còn  $2,2 \text{ cm} \pm 1,9 \text{ cm}$ ,  $p = 0,004$ . Trước điều trị giai đoạn u chủ yếu ở T3, T4 (29,6% và 44,5%), sau điều trị không còn trường hợp nào ở T4. Tình trạng hạch trước điều trị chủ yếu N2 (50%), sau điều trị không còn trường hợp nào N3.

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

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

Đáp ứng MBH trên bệnh phẩm phẫu thuật theo phân loại đáp ứng của Hiệp hội UTV Nhật Bản 2007 có kết quả độ 0, 1a, 1b, 2a, 2b, độ 3 không có thành phần nội ống và độ 3 có thành phần nội ống lần lượt tương ứng là 20,4%; 14,8%; 17,6%; 12%; 7,4%; 23,2% và 4,6%.

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

Một số thay đổi của mô đệm u sau điều trị HCTP bao gồm: hoại tử, mô đệm kính hóa, nhầy hóa, xuất hiện tinh thể canxi, cholesterol, đại thực bào, tế bào khổng lồ dị vật. Mô đệm xâm nhập lympho bào: Độ 1 chiếm tỷ lệ 62,8%, độ 2 chiếm tỷ lệ 29,5%, độ 3 chiếm tỷ lệ 7,7%.

Có sự thay đổi TTNT trước và sau điều trị. Trong đó, *ER* âm tính chuyển dương tính là 33,3%, *ER* dương tính chuyển âm tính là 10,3% với  $p < 0,001$ . *PR* âm tính chuyển dương tính là 17,6%, *PR* dương tính chuyển âm tính là 33,3% với  $p < 0,001$ . Tình trạng *Her2* có 28,9% trường hợp *Her2* âm tính chuyển dương tính, 19,2% trường hợp dương tính chuyển âm tính với  $p < 0,001$ . Tỷ lệ Ki67 thay đổi trước và sau điều trị HCTP: 17 trường hợp tăng, 30 trường hợp giảm mức độ bậc lộ Ki67, 31 trường hợp không đổi. ( $p = 0,07$ ).

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

Đáp ứng mô bệnh học sau điều trị HCTP có liên quan với giai đoạn khối u, đáp ứng lâm sàng với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, đáp ứng lâm sàng hoàn toàn nhưng không có nghĩa là đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn và ngược lại.

Ngoài ra, đáp ứng mô bệnh học không có sự liên quan có ý nghĩa với một số yếu tố lâm sàng như nhóm tuổi, nhóm kích thước u;



một số yếu tố mô bệnh học như loại mô học, độ mô học cũng như đặc điểm HMMD: TTNT, *Her2*, *Ki67*, tít phân tử trước điều trị HCTP trên bệnh phẩm sinh thiết kim

### **KIẾN NGHỊ**

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

2. Cần đánh giá lại sự bộc lộ dấu ấn hoá mô miễn dịch trên bệnh phẩm phẫu thuật với trường hợp đáp ứng không hoàn toàn để giúp các nhà lâm sàng định hướng điều trị tiếp.

## INTRODUCTION

### 1. The reason to choose the thesis

Currently, in the world as well as in Vietnam, trend to neoadjuvant chemotherapy is extended to event early stage breast cancer. The level of pathological response to treatment is different from each patient. There are many systems evaluate level of pathological response to neoadjuvant chemotherapy were given. Evaluation of response to treatment and measurement of residual cancer cells in primary tumor and lymph is very important, which helps to prognose the disease as well as to provide the next therapy. Pathological investigate on surgical specimens after neoadjuvant chemotherapy is considered as gold standard for evaluating complete response or not.

There are some studies about pathology of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and evaluate the expression of immunological markers in surgical specimens. The results of several studies show that the effects of chemotherapy can change the biological properties of the tumor cells, thus altering the expression of immunological markers. Therefore, the researchers said that the expression of immunological markers should be re-evaluated in surgical specimens. In Vietnam, there are no detailed pathological studies for breast cancer following neoadjuvant chemotherapy as well as for the expression of immunological markers in surgical specimens.

### 2. Aims

*1. Comment some clinical features, histopathology and immunohistochemistry of breast cancer before and after preoperative chemotherapy.*

*2. Find the relationship between histopathology and some clinical features, histopathology and immunohistochemistry before chemotherapy.*

### 3. The contribution of the thesis

Evaluate histopathological response in surgical specimens according to response classification of Japanese Breast Cancer Society 2007, the results were: Grade 0, 1a, 1b, 2a, 2b, Grade 3 without carcinoma in situ and grade 3 with carcinoma in situ were respectively 20.4%; 14.8%; 17.6%; 12%; 7.4%; 23.2% and 4.6%. Nodal metastasis was assessed separately.

Some changes of stromal breast cancer after neoadjuvant chemotherapy include: necrosis, hyalinization, mucinization, calcification, cholesterol crystal, macrophages, giant cells. Lympho infiltrate in the stromal tumor: Grade 1 was 62.8%, Grade 2 was 29.5% and Grade 3 was 7.7%.

The study show that the effect of the therapeutic agent changes the endocrine receptor expression. Of these, ER negative change positive was 33.3%, ER positive change negative was 10.3% ( $p < 0.001$ ). PR negative change positive was 17.6%, PR positive change negative was 33.3% ( $p < 0.001$ ). Similarly, Her2 negative change positive was 28.9%, Her2 positive change negative was 19.2% ( $p < 0.001$ ). Ki67 index changed before and after neoadjuvant chemotherapy: 17 cases increased, 30 cases decreased Ki67 incidence and 31 cases were unchanged ( $p = 0.07$ ).

#### **4. The structure of the thesis**

The thesis contain 122 pages with 5 chapters: Introduction 2 pages, Chapter 1 (Review) 33 pages, Chapter 2 (Patients and methods) 16 pages, Chapter 3 (Results) 28 pages, Chapter 4 (Discussion) 40 pages, Chapter 5 (Conclusions) 2 pages and 1 page proposal.

There are 34 tables, 27 photos and figures, 5 charts, 123 references (5 Vietnam documents, 118 English documents)

### **CHAPTER 1. REVIEW**

#### **1.1. Diagnose stage of breast cancer**

Diagnose stage according to TNM system (UICC – 2010).  
Classify clinical stage according to AJCC, the 7th edition, 2010.

#### **1.2. Classify breast cancer**

##### ***1.2.1. Classification histopathology of breast cancer***

WHO Classification of Tumour of the Breast, 4th ed, 2012

##### ***1.2.2. Molecular classification of breast cancer***

#### **1.3. Histopathological grade of invasive carcinoma**

#### **1.4. Evaluate clinical response following neoadjuvant chemotherapy: RECIST 2000**

#### **1.5. Evaluate the pathological response**

##### ***1.5.1. Standards of pathological response***

Most of criteria is based on comparison of tumor cell populations on pre-treatment biopsies and surgical specimens. Evaluate

the level of response based on the level of reduction or complete removal of tumor cells in surgical specimens.

### ***1.5.2. Some systems assess the pathological response***

\*Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer was established by Japanese Breast Cancer Society (2007 version):

- **Grade 0: No response:** Almost no change in cancer cells after treatment
  - **Grade 1: Slight response**
    - + **Grade 1a: Mild response:** Mild changes in cancer cells regardless of the extent, and/or marked changes in less than 1/3 of cancer cell.
    - + **Grade 1b: Moderate response:** Marked changes in 1/3 or more but less than 2/3 of cancer cells.
  - **Grade 2: Marked response.**
    - + **Grade 2a: High grade changes:** Marked changes in 2/3 or more of tumor cells with apparent remaining cancer cells.
    - + **Grade 2b: Extremely high grade:** Marked changes approaching a complete response with only a few remaining cells.
  - **Grade 3: Complete response:** Necrosis and/or disappearance of all tumor cells, and/or the replacement of cancer cells by granulation and/or fibrosis.

\*Other systems for response to treatment.

- NSABP B-18 (National Surgical Adjuvant Breast Project).
- Miller-Payne System
- Chevallier Method
- Sataloff Method
- RCB system (Residual Cancer Burden)

### ***1.5.3. Changes of tumor cell after chemotherapy***

The changes of tumor cells in surgical specimens after chemotherapy is due to tumor cell being damaged by the chemotherapeutic agent.

### ***1.5.4. Changes of stromal tumor after chemotherapy***

The wall of the vessel was hyalinization, mucinization and hyalinization in the stromal tumor.

\* ***Assess the presence of inflammatory cells***

The most common inflammatory cells are lymphoma or include inflammatory cells that mix: plasma cells, giant cells, foamy cells and macrophages.

#### ***1.5.5. Changes of normal breast tissue after chemotherapy***

The effects of cytotoxic chemotherapy also appear in the normal breast tissue that causes fibrosis surrounding the basal membrane of the ducts and lobules. The scattered epithelial cells, cells, and nuclei are larger.

#### ***1.5.6. Assess lymph node after chemotherapy***

Pathology of lymph node after chemotherapy is assessed according to AJCC (ypN).

### **1.6. Immunohistochemical biomarker of breast cancer**

#### ***1.6.1. Immunohistochemical biomarker of breast cancer pre-chemotherapeutic***

1.6.1.1. Endocrine receptor Estrogen (ER) and Progesterone (PR)

1.6.1.2. Human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)

1.6.1.3. Ki-67 index

#### ***1.6.2. Immunohistochemical biomarker of breast cancer post-chemotherapeutic***

1.6.2.1. Endocrine receptor and Her2 status

1.6.2.2. Ki-67 index

### **1.7. Neoadjuvant chemotherapy**

Anthracyclin and Taxan are two basic chemicals commonly used in the preoperative treatment of breast cancer. In this study we selected patients, who was treated with TA (Docetaxel + Doxorubicin), a 21-day x 6 cycles.

## **CHAPTER 2. PATIENTS AND METHODS**

### **2.1. Patients in research**

There are 108 patients with adenocarcinoma of the breast, stage II, III, were treated with chemotherapy pre-operative TA regimen at K Hospital from November 2013 to July 2016

#### ***2.1.1. Criteria to choose patient***

- Patients were diagnosed invasive adenocarcinoma of breast, stage II – III, were treated with chemotherapy pre-operative.

Patients have only one side breast cancer. No specific treatment (surgery, radiotherapy, chemotherapy, endocrine) for breast cancer. Patients were treated with neoadjuvant chemotherapy: TA regimen, 21

day cycle x 6 cycles. Preoperative endocrine therapy should not be used in cases where endocrine receptor is positive and without targeted therapy for cases of Her2-positive status.

- Patient have full record

- Patient have needle core biopsy specimens preoperative: specimen core biopsy needle 14, at least 5 pieces. Needle biopsy must be sufficient for immunohistochemistry: ER, PR, Her2, Ki67.

- The specimens after the surgery are cut and processed according to the procedure.

## **2.2. Methods**

**2.2.1. Methods:** Prospective observation

**2.2.2. Number of patients:** 108 patients

**2.2.3. Study some clinical characteristics**

**2.2.4. Study pathology of breast cancer before neoadjuvant chemotherapy**

2.2.4.1. Classify histopathological types of breast cancer according to WHO-2012

2.2.4.2. Classify histological tumor grade

2.2.4.3. Immunohistochemistry before neoadjuvant chemotherapy in needle biopsies specimens

**\*Immunohistochemical staining technique:** all of biopsies were stained with Immunohistochemical with markers: ER, PR, Her2 and Ki67. The process Immunohistochemical stain is performed on Ventana automated machine.

2.2.4.4. Classify molecular subtype base on expression of immunological markers:

Under the guidance of St Gallen consensus conference in 2011, accept the use of alternative Immunohistochemic to identify the molecular subtype of breast cancer.

**2.2.5. Pathology of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.**

**\*Evaluate pathological response after neoadjuvant chemotherapy**

Classify under guidance of Japanese Breast Cancer Society (2007 version). Status of nodal metastasis in surgical specimens assessed separately according to AJCC.

**\*Assess the level of infiltration of inflammatory cells, mainly lymphocytes.**

**\*Assess changes of stromal tumor after neoadjuvant chemotherapy.**

**\*Evaluate the status of axillary lymph node metastasis, classified by AJCC**

2.2.5.3. Study of the expression of some immunological markers of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.

**2.2.6. Research indicators**

**2.3. Location and time of study**

All patients who meet study criteria in Hanoi K Hospital. From November 2013 to July 2016.

**2.4. Data processing:** According to the EPI-INFO 2002 program.

**2.5. Ethics in research**

- The samples are biopsy specimens, surgical specimens in breast cancer patients, and these tests are also in process at K Hospital.

### **CHAPTER 3. THE RESULTS**

**3.1. Clinical characteristics**

**3.1.1. Age groups**

Patients aged 50-59 account for the highest proportion. The average age is  $49 \pm 11$ . The smallest age is 26. The highest age is 76.

**3.1.2. Menstrual status**

**3.1.3. Tumor size before and after chemotherapy**

**Table 3. 1. Tumor size before and after chemotherapy**

Pre-chemotherapy	Post-chemotherapy				Total	
	$\leq 5\text{cm}$		$> 5\text{cm}$			
	n	%	n	%	n	%
$\leq 5\text{cm}$	53	100	0	0	<b>53</b>	<b>49.1</b>
$> 5\text{cm}$	48	87.3	7	12.7	<b>55</b>	<b>50.9</b>
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>93.5</b>	<b>7</b>	<b>6.5</b>	<b>108</b>	

**Comment:** The average tumor size before treatment was  $6.3 \pm 3.4$  cm, after treatment reduced to  $2.2 \pm 1.9$  cm.  $p = 0.004$ .

**3.1.4. Tumor stage before and after chemotherapy**

After treatment, T was reduced in T1, T2 (37% and 38%), some clinical complete response (18.5%), and none of cases in T4 group.

**3.1.5. Clinical lymph node before and after chemotherapy**

After treatment, there is no case in N3 group.

**3.1.6. Clinical stage pre- and post - chemotherapy**

**Table 3. 2. Clinical stage pre- and post - chemotherapy**

Clinical stage		Pre-chemotherapy		Post-chemotherapy	
		n	%	n	%
Stage I	<i>I</i>	0	0	42	<u>38.9</u>
Stage II	<i>IIA</i>	7	6.5	37	34.3
	<i>IIB</i>	7	6.5	19	17.6
Stage III	<i>IIIA</i>	43	<u>39.8</u>	10	9.2
	<i>IIIB</i>	42	<u>38.9</u>	0	<u>0</u>
	<i>IIIC</i>	9	8.3	0	0
<b>Total</b>		<b>108</b>	<b>100</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

*Comment:* There is no case in stage IIIB and IIIC after neoadjuvant chemotherapy

### 3.1.5. Clinical response according to RECIST 2000

Clinical complete response 18.5%, partial response: 54.6%, stable response: 26.9%

## 3.2. Some histopathological and immunohistochemical characteristics before and after chemotherapy

### 3.2.1. Histopathological classification of WHO 2012

**Table 3. 3. Histopathological classification of WHO 2012**

Histopathological types	n	%
Invasive ductal carcinoma NOS	93	86.1
Invasive lobular carcinoma	10	9.3
Mucinous carcinoma	3	2.8
Others	2	1.8
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

### 3.2.2. Histological grade before treatment on needle biopsy specimens

**Table 3. 4. Histological grade according to Nottingham system**

Histological grade	n	%
Grade 1	8	7.4
Grade 2	96	88.9
Grade 3	4	3.7
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

### 3.2.3. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy



**Table 3. 5. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy  
(According to Japanese Breast Cancer Society, version 2007).**

<b>Pathological response</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Grade 0</b>		22	20.4	22	<b>20.4</b>
<b>Grade 1</b>	<b>Grade 1a</b>	16	14.8	35	<b>32.4</b>
	<b>Grade 1b</b>	19	17.6		
<b>Grade 2</b>	<b>Grade 2a</b>	13	12	21	<b>19.4</b>
	<b>Grade 2b</b>	8	7.4		
<b>Grade 3</b>	<b>Grade 3 without car in situ</b>	25	23.2	30	<b>27.8</b>
	<b>Grade 3 with car in situ</b>	5	4.6		
<b>Total</b>		<b>108</b>	<b>100</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

*Comment:* Pathological complete response (pCR) is 27.8%. Inside, the cases with pCR without carcinoma in situ is 23.2%.

**Table 3. 6. Regional nodal metastasis post chemotherapy**

<b>Nodal metastasis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
ypN0	57	<u>52.8</u>
ypN1	32	29.6
ypN2	15	13.9
ypN3	4	3.7
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

**Table 3. 7. Some changes of stromal tumor post chemotherapy**

<b>Stromal</b>	<b>n/108</b>	<b>%</b>
Necrosis	42	39.2
Hyalinization	70	64.8
Mucinization	19	17.6
Calcification	17	15.7
Cholesterol crystal	4	3.7
Macrophage	16	14.8
Giant cell	13	12
<b>Total</b>	<b>108</b>	

**Table 3. 8. Lymphocyte infiltrate in stromal tumor post- chemotherapy**

Lymphocyte	n	%
Grade 1	69	63.9
Grade 2	31	28.7
Grade 3	8	7.4
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

**3.2.4. Immunohistochemistry pre- and post-chemotherapy****Table 3. 9. Immunohistochemistry pre- and post-chemotherapy**

Immune markers	Result	Pre-		Post-chemotherapy	
		n/108	%	n/78	%
ER	<i>Negative</i>	53	49.1	30	38.5
	<i>Positive</i>	55	50.9	48	61.5
PR	<i>Negative</i>	72	66.7	51	65.4
	<i>Positive</i>	36	33.3	27	34.6
Her2	<i>Negative</i>	65	60.2	47	60.3
	<i>Positive</i>	43	39.8	31	39.7
Ki67	<i>Low</i>	28	25.9	42	53.8
	<i>Medium</i>	39	36.1	7	9
	<i>High</i>	41	38	29	37.2

**Table 3. 10. The changes of ER expression pre- and post-chemotherapy**

ER pre-chemotherapy	ER post-chemotherapy				Total	
	Negative		Positive			
	n	%	n	%	n	%
Negative	26	66.7	13	33.3	39	50
Positive	4	10.3	35	89.7	39	50
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	

**Comment:** After neoadjuvant chemotherapy, there are 33.3% ER negative change positive, 10.3% ER positive change negative.  $p < 0.001$ .

**Table 3. 11. The changes of PR expression pre- and post-chemotherapy**

PR pre-chemotherapy	PR post-chemotherapy				Total	
	Negative		Positive			
	n	%	n	%	n	%
Negative	42	82,4	9	17.6	51	65.4
Positive	9	33.3	18	66.7	27	34.6
<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	

*Comment:* After neoadjuvant chemotherapy, there are 17.6% PR negative change positive, 33.3% PR positive change negative.  $p < 0.001$

**Table 3. 12. The changes of Her2 status pre- and post-chemotherapy**

Her2 pre-chemotherapy	Her2 post-chemotherapy				Total	
	Negative		Positive			
	n	%	n	%	n	%
Negative	37	71.1	15	28.9	<b>52</b>	<b>66.7</b>
Positive	5	19.2	21	80.8	<b>26</b>	<b>33.3</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	

*Comment:* After neoadjuvant chemotherapy, there are 15 cases Her2 negative change positive and 5 cases Her2 positive change negative.  $p < 0.001$

**Table 3. 13. The changes of Ki67 index pre- and post-chemotherapy**

Ki67 pre-chemotherapy	Ki67 post-chemotherapy						Total	
	Low		Medium		High			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Low</i>	14	63.6	2	9.1	6	27.3	<b>22</b>	<b>28.2</b>
<i>Medium</i>	18	60	3	10	9	30	<b>30</b>	<b>38.5</b>
<i>High</i>	10	38.5	2	7.7	14	53.8	<b>26</b>	<b>33.3</b>
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>53.8</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>37.2</b>	<b>78</b>	

*Comment:* Ki67 index increased in 17 cases, decreased in 30 cases. The median of Ki67 pre-chemotherapy was  $36 \pm 25\%$ , after treatment reduced to  $23 \pm 25\%$ .  $p = 0.3$

*Table 3. 14. Classify molecular subtype pre- and post-chemotherapy*

Molecular subtype	pre-chemotherapy		post-chemotherapy	
	n/108	%	n/78	%
<b>Luminal A</b>	9	8.3	18	23.1
<b>Luminal B, Her2 (-)</b>	23	21.3	9	11.6
<b>Luminal B, Her2 (+)</b>	23	21.3	21	26.9
<b>Her2 enriched</b>	20	18.5	15	19.2
<b>Basal like</b>	33	30.6	15	19.2
<b>Total</b>	<b>108</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

### 3.3. Relationship between pathological response and some clinical characteristics before treatment

*Table 3. 15. Relationship between pathological response and age groups*

Age group	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>&lt;30</b>	3	42.8	3	42.8	0	0	1	14.4	<b>7</b>	<b>6.5</b>
<b>30-39</b>	4	21.1	5	26.3	2	10.5	8	42.1	<b>19</b>	<b>17.6</b>
<b>40-49</b>	4	16.7	6	25	5	20.8	9	37.5	<b>24</b>	<b>22.2</b>
<b>50-59</b>	6	14.3	15	35.7	1	26.2	10	23.8	<b>42</b>	<b>38.9</b>
<b>60-69</b>	4	28.6	6	42.8	2	14.3	2	14.3	<b>14</b>	<b>13</b>
<b>≥70</b>	1	50	0	0	1	50	0	0	<b>2</b>	<b>1.8</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>2</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

p = 0.47

*Table 3. 16. Relationship between pathological response and tumor size before treatment*

Tumor size	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>≤5cm</b>	9	17	15	28.3	10	18.9	19	35.8	<b>53</b>	<b>49.1</b>
<b>&gt;5cm</b>	13	23.6	20	36.4	11	20	11	20	<b>55</b>	<b>50.9</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

p=0.31.

**Table 3. 17. Relationship between pathological response and tumor stage (T) before treatment.  $p= 0.04$**

T	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>T1</b>	0	0	0	0	0	0	1	100	<b>1</b>	<b>0.9</b>
<b>T2</b>	2	7.4	9	33.3	5	18.5	11	40.7	<b>27</b>	<b>25.1</b>
<b>T3</b>	4	12.5	8	25	9	28.1	11	34.4	<b>32</b>	<b>29.6</b>
<b>T4</b>	16	33.3	18	37.5	7	14.6	7	14.6	<b>48</b>	<b>44.4</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

**Table 3. 18. Relationship between pathological and clinical response**

Clinical response	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Complete response</b>	1	5	2	10	7	35	10	50	<b>20</b>	<b>18.5</b>
<b>Partial response</b>	9	15.2	23	39	9	15.2	18	30.5	<b>59</b>	<b>54.6</b>
<b>Stable</b>	12	41.4	10	34.5	15	17.2	2	6.9	<b>29</b>	<b>26.9</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

$p = 0.0004$

### **3.4. Relationship between pathological response and pathological characteristics before treatment**

**Table 3. 19. Relationship between pathological response and pathological type**

Histopathological type	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Invasive ductal carcinoma NOS</b>	20	21.5	30	32.3	16	17.2	27	29	<b>93</b>	<b>86.1</b>
<b>Invasive lobular carcinoma</b>	2	20	2	20	3	30	3	30	<b>10</b>	<b>9.3</b>
<b>Mucinous</b>	0	0	2	66.7	1	33.3	0	0	<b>3</b>	<b>2.8</b>
<b>Others</b>	0	0	1	50	1	50	0	0	<b>2</b>	<b>1.8</b>

<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>
--------------	-----------	-------------	-----------	-------------	-----------	-------------	-----------	-------------	------------

*Comment:* There was no mucinous carcinoma type had pCR.  $p = 0.7$

**Table 3. 20. Relationship between pathological response and histological grade**

Histological grade	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Grade 1</b>	1	12.5	3	37.5	3	37.5	1	12.5	<b>8</b>	<b>7.4</b>
<b>Grade 2</b>	19	19.8	31	32.3	17	17.7	29	30.2	<b>96</b>	<b>88.9</b>
<b>Grade 3</b>	2	50	1	25	1	25	0	0	<b>4</b>	<b>3.7</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

$p = 0.5$

### 3.5. Relationship between pathological response and Immunohistochemistry before treatment

**Table 3. 21. Relationship between pathological response and ER.**

ER	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Negative</b>	11	20.8	18	33.9	10	18.9	14	<b>26.4</b>	<b>53</b>	<b>49.1</b>
<b>Positive</b>	11	20	17	30.9	11	20	16	<b>29.1</b>	<b>55</b>	<b>50.9</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

$p = 0.98$

**Table 3. 22. Relationship between pathological response and PR.**

PR	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Negative</b>	14	19.4	24	33.3	13	18.1	21	29.2	<b>72</b>	<b>66.7</b>
<b>Positive</b>	8	22.2	11	30.6	8	22.2	9	25	<b>36</b>	<b>33.3</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

$p = 0.92$

*Table 3. 23. Relationship between pathological response and Her2.*

Her2	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Negative</b>	15	23	25	38.5	12	18.5	13	20	<b>65</b>	<b>60.2</b>
<b>Positive</b>	7	16.3	10	23.3	9	20.9	17	39.5	<b>43</b>	<b>39.8</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

p = 0.11

*Table 3. 24. Relationship between pathological response and Ki67.*

Chi số Ki67	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Low</b>	6	21.4	11	39.3	5	17.9	6	21.4	<b>28</b>	<b>25.9</b>
<b>Medium</b>	9	23.1	12	30.7	9	23.1	9	23.1	<b>39</b>	<b>36.1</b>
<b>High</b>	7	17.1	12	29.2	7	17.1	15	36.6	<b>41</b>	<b>38</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

p = 0.78

*Table 3. 25. Relationship between pathological response and molecular subtype*

Molecular subtype	Pathological response								Total	
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Luminal A</b>	3	33.3	4	44.4	1	11.1	1	11.1	<b>9</b>	<b>8.3</b>
<b>Luminal B. Her2 (-)</b>	4	17.4	8	34.8	6	26.1	5	21.7	<b>23</b>	<b>21.3</b>
<b>Luminal B. Her2 (+)</b>	5	21.7	5	21.7	4	17.4	9	39.2	<b>23</b>	<b>21.3</b>
<b>Her2 enriched</b>	2	10	5	25	5	25	8	40	<b>20</b>	<b>18.5</b>
<b>Basal like</b>	8	24.2	13	39.4	5	15.2	7	21.2	<b>33</b>	<b>30.6</b>
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>20.4</b>	<b>35</b>	<b>32.4</b>	<b>21</b>	<b>19.4</b>	<b>30</b>	<b>27.8</b>	<b>108</b>	

p = 0.68

## CHAPTER 4. DISCUSSION

### 4.1. Some clinical characteristics of the research group

#### *The age:*

Compared with some research of some foreign authors, the research results are similar. As in research of Yoshioka et al with 64 patients who were at the age of average 52, min 28 and max 71. In research of Sethi D et al, the average age of the patients was 46. The research of Jin et al in the group with patients at IIB – IIB stage showed that the average age was 46 (28 to 69).

#### *The menstrual status*

In our research, patients who were treated preoperative chemotherapy with TA regimen, did not have any case of preoperative hormonal treatment for premenopausal women with positive endocrine receptors so the premenopausal factors did not correlate with preoperative treatment.

#### *The tumor size before and after treatment*

In our research, the tumor size was divided into 2 groups  $\leq 5$ cm and  $>5$  cm, and the pre-treatment appearance rates was 51.9% and 48.1% and after treatment were 93.8% and 6.2% . The results showed that the number of patients with tumor size  $>5$ cm decreased significantly after treatment (from 48.1% to 6.2%). After neoadjuvant chemotherapy, the number of patients with tumor size  $<5$ cm increased significantly. The average tumor size decreased significantly from  $6.2\text{cm} \pm 3.2\text{cm}$  to  $2.2\text{ cm} \pm 1.8\text{ cm}$  after preoperative chemotherapy treatment. The rate of decreasing size after treatment was 64.5% .

Research results of Le Thanh Duc et al, Sethi D et al, von Minckwitz et al: tumor size decreased significantly following neoadjuvant chemotherapy.

The decrease in tumor size after neoadjuvant chemotherapy showed a significant treatment effect. The decrease in tumor size was associated with the decrease of the clinical stage.

#### *The tumor stage following T*

In our research, there was obvious change in tumor stage (T) before and after treatment. After preoperative chemotherapy treatment, 18.5% patients had T0 (clinical complete response) and no patients had T4. In the pre-treatment, the number of patients in T4 was high at 44.5% .



Avci et al in 2015 also showed significant changes before and after preoperative chemotherapy treatment. Before treatment, T1, T2, T3 and T4 were respectively 16%, 64%, 12% and 8%. After treatment these were respectively 62%, 28%, 10% and 0%. As the same research of Miglietta et al, the results after preoperative chemotherapy treatment did not have patients with T4.

***The clinical characteristics before and after treatment***

Our research : after preoperative chemotherapy treatment, mainly node state was N0 with 59.3%, no case was evaluated N3. The research of Avci et al in 2015, before preoperative chemotherapy treatment, nodal characteristics in research patients group at N0, N1, N2, N3 were respectively 63%, 35%, 1%, 1%. After treatment, No increased 77%. Similarly, Diego et al in 2016 showed 55% decreased results in node stage from N1 to N0 after preoperative chemotherapy treatment. Several other researches showed decrease results in node stage from 30% - 40% after preoperative chemotherapy treatment

The results of nodal status assessment before and after preoperative chemotherapy treatment revealed the role of chemotherapy on nodes.

***The clinical stage before and after treatment***

In our research, it was found that most breast cancer patients had preoperative chemotherapy treatment at IIIA and IIIB stage (39.8% and 38.9%), none of patients was treated at I stage as other researches. After neoadjuvant chemotherapy, the number of patients reduced to I stage was high rate of 38.9%. There was no cases at IIIB and IIIC stage. Similarly, the research of Avci et al also showed that UTV cases after preoperative chemotherapy treatment were all reduced stage. Another research on breast cancer had preoperative chemotherapy treatment in premenopausal patients group, the research stage characteristics were as follows: IIIA stage 25%, IIIB 57%, IIIC 18%.

Under the effect of chemotherapy, this made breast cancer cases reducing the stage, most from non-surgery to surgery. So this shows that the cut area will be safer.

***The clinical response according to RECIST 2000***

Our research showed that the result of complete clinical response was 18.5%, a incomplete clinical response had rate of 54.6%, unchanged disease was 26.9%, and no case had progression. The

research of Jin G et al: Clinical response rates as well as histopathology had differences in chemotherapy regimens, among research patient population. This also showed that breast cancer was a various and complex disease.

#### **4.2. Histopathological characteristics before and after treatment**

##### ***On histopathology classification in biopsy specimens***

Non-specific invasive carcinoma had the highest rate of 86.8%. Invasive lobular carcinoma had rate of 9.3%. As many other researches of authors at home and abroad, the rate of non-specific types of invasive lobular carcinoma was always the highest.

##### ***About histological grade***

In our research, Grade 2 had a high rate of 88.9%, Grade 3 had the lowest rate of 3.7%. The histological rates are higher than those of foreign authors. The research of Nguyen Van Chu et al, histological classification according to the Bloom-Richardson system and was modified by Elston and Ellis (1991), the histological grade had the highest rate about 53.9%, Grade 2 was 35.2% and Grade 1 was 10.9%. The rates of histological grade were different may be due to the different research patient populations, the different histological grade classification systems used.

##### ***The classification of pathological response following neoadjuvant chemotherapy according to the classification of the Japanese Breast Cancer Society version 2007***

The results of Mukai et al showed: grade 0: 5.2%; grade 1a: 39.7%; grade 1b: 21.4%; 2a grade: 15.6%; 2b grade: 3.1%; 3 grade had ductal carcinoma in situ: 6.6%; 3 grade did not have ductal carcinoma in situ: 8.4%. Compared to the results of our research, these were nearly in the mild response group (1- 32.4%).

Although classification systems as well as response systems have not been standardized, most response classification systems have shown a relationship between patient response and more survival. The complete histopathology response was always better than the incomplete histopathology response.

##### ***The characteristics of regional nodal metastasis in surgical specimens after preoperative chemotherapy***

The results of our research were similar to that of Zhang et al: ypN0 was 59.1%, ypN1 was 23.9%, ypN2 was 11.6% and ypN3 was

5.3%. Shien et al showed that ypN0 was 47%, ypN1 was 28%, ypN2 was 15% and ypN3 was 10%. The research of Zhao et al: the pN0 rate was 32.95%, pN1 was 29.55%, pN2 was 22.73% and pN3 was 14.77%. The rate of nodal metastasis after treatment was related to recrudescence time in situ with  $p = 0.03$  Erbes et al in 2014: preoperative non-chemotherapy patient group had nodal metastasis rate which was higher than those treated with preoperative chemotherapy.

***The changes of stroma tumor after preoperative chemotherapy treatment***

In the stroma tumor, it was possible to see hyaline vessels, mucinous stroma. Collagen stroma was significantly associated with complete histopathology response and tumor regression with  $p < 0.05$ . In our research, there were similar results for some common stromal changes after chemotherapy including: the phenomenon of necrosis (38.9%), hyaline stroma (64.8%), mucinous stroma (17.6%). In addition, there were calcification (15.7%), cholesterol crystal (3.7%) and macrophages (14.8%), giant cells (12%).

***The characteristics of inflammatory cell infiltration on tumor stroma after preoperative chemotherapy treatment***

The researches evaluate that the level of lymphocytic infiltration in stroma tumor are diversified, inconsistent and standardized. As the research of Ohtani et al, selecting limit point is 30% and 50%. The research of Sethi et al, they classified lymphocytes after treatment at 3 grades. The results of this research in 90 patients showed that type 1 accounted for 61%, type 2 accounted for 33% and type 3 accounted for 6%.

The researches suggested that the presence of lymphocytes in tumor stroma was associated with immunity against cancer cells.

**4.3. The characteristics of immunohistochemistry before and after preoperative chemotherapy treatment**

***The endocrine receptors before and after treatment***

In a series of researches by Taucher et al, Van De Ven et al, Tan et al; there was a change in endocrine receptors exposure before and after preoperative chemotherapy treatment which was similar to the results of our research. In some negative ER cases before treatment in the needle biopsy, there were 33.3% of negative ER which were positive after treatment in surgical specimens. In some cases positive

ER before treatment, there were 10.9% positive ER before treatment which were negative after treatment. The rate of PR exposure before and after treatment was 33.3% and 34.6%. Among negative PR cases before treatment, there were 17.6% negative PR which was changed to be positive. Among the positive cases before treatment, there were 33.3% positive PR which were converted to be negative after preoperative chemotherapy,  $p < 0.001$ .

The change of endocrine receptors before and after preoperative chemotherapy treatment showed that it was necessary to reassess in surgical specimens with incomplete responses to give the most suitable next treatment

***The characteristics of epidermal growth factor Her2 before and after preoperative chemotherapy treatment***

The research of Symmans et al: there was little change when the group with preoperative chemotherapy treatment were compared to the group without preoperative chemotherapy treatment. This results were in contrast to the research of Varga et al (2005), Piper et al. Our research on Her2 status showed that there was a change in Her2 before and after preoperative chemotherapy treatment in needle biopsy specimens and surgical specimens that showed that the result after treatment was 71.1% negative Her2 cases and 80.8% unchanged positive Her2 cases. There were 28.9% negative Her2 cases before treatment turned into positive Her2 and 19.2% positive Her2 cases turned into negative Her2 after preoperative chemotherapy treatment,  $p < 0.001$ .

The results of these researches showed that Her2 status as well as endocrine receptor exposure need to be reassessed in surgical specimens.

***The characteristics of Ki67 proliferation index before and after preoperative chemotherapy treatment***

The research of Neubauer et al, Jin et al: there was change in Ki67 index before and after preoperative chemotherapy treatment. Our research before treatment showed that a low Ki67 index was 25.9%, average index was 36.1% and high Ki67 index was 38%. After preoperative chemotherapy treatment Ki67 rate was mainly low with 53.8%, the average rate was only 9% while high Ki67 index was still high with 37.2%. The average result of Ki67 before and after treatment in incomplete response cases showed the results: before treatment this

was  $36 \pm 25\%$ , after treatment this was reduced to  $23 \pm 25\%$ . In 78 cases of incomplete response, 17 cases had Ki67 index increased after preoperative chemotherapy treatment; 30 cases had Ki67 decreased after neoadjuvant chemotherapy, the others were unchanged.

The changes in Ki67 index on surgical specimens compared to those in needle biopsy specimens without preoperative chemotherapy treatment showed again that it was necessary for reassessment in surgical specimens for prognosis as well as next treatment.

#### **4.4. The relevance between pathological response and some clinical characteristics, histopathology and immunohistochemistry before chemotherapy.**

##### ***The relevance between pathological responses according to age.***

The relevance between age and pathological response showed that the results had differences between researches. The results of our research and other authors showed that histopathological response were different between age groups, although the difference was not statistically significant.

##### ***The relevance between pathological response and tumor size before treatment.***

The evaluation of the relevance between pathological response and tumor size group showed that pCR in tumor size  $\leq 5\text{cm}$  had higher rate than tumor size  $> 5\text{cm}$  (35.8% and 20%),  $p = 0.31$ . The results of our research were similar to that of Le Thanh Duc et al, the differences in histopathological response of both 2 groups in tumor size  $\leq 5\text{cm}$  and  $> 5\text{cm}$ ,  $p > 0.05$ .

However, when assessing the relevance between pathological response and tumor stage according to T, the our results showed that the complete histopathological response was the highest at T1 and decreased to T4 with the lowest complete histopathological response rate at  $p = 0.04$ .

The change in tumor size before and after preoperative chemotherapy treatment was statistically significant, indicating the therapeutic effect as well as the significance of preoperative chemotherapy treatment.

##### ***The relevance between pathological response and clinical response.***

Similarly, the research of Le Thanh Duc, our research showed that the rate of clinical complete response without complete

pathological response was 50%. The rate of clinical partial response and pCR is 30.5%. The clinical complete response which was suitable with pCR was 50%. The relevance between clinical response assessment and pathological response was statistically significant with  $p < 0.05$ .

The results of the clinical response and pathological response in these researches also showed that there was not suitability between clinical response and pathological response.

***The relevance between pathological response and histopathology before treatment.***

The research of Vasudevan et al (2015) showed that the histopathological response rate was highest in the invasive lobar carcinoma. In the research of Nagao et al (2012), the results showed that pCR in invasive carcinoma group was higher than that in invasive lobar carcinoma group (22.6% and 7.1%), the difference was significant with  $p = 0.032$ . Also in this research, there was no mucosal carcinoma cases with complete response. The our research showed that the invasive lobular carcinoma and non-specific invasive carcinoma had same pathological response rate (30% and 29%), whereas mucinous type had no complete response ( $p = 0.7$ ).

***The relevance between pathological response and histological grade***

The research of Vasudevan et al (2015), Nagao et al, the histopathological response was not correlated with histological grade. In our research, the our results showed that histological grade 2 had the highest rate of pCR, and histological grade 3 had no complete response case,  $p > 0.05$ . Although there was a difference in pathological response among histological grade groups in the researches, the differences in the researches were not statistically significant.

***The relevance between pathological response and endocrine receptor ER, PR***

Our research did not show statistically significant results for the complete response to the exposure of endocrine receptor ER, PR as the research of Kawajiri et al. Probably because exposure rate of ER, PR and histopathological response rate were different in other research population or in our research group, patients were treated with another preoperative chemotherapy regimen and no case was treated with preoperative hormonal treatment.

***The relevance between pathological response and Her2 status***

Referred to a number of researches at home and abroad, we found that the pCR in negative and positive Her2 groups was totally different. Another research of Kawajari showed that the positive Her2 group with pCR was higher than that in the negative Her2 group (57% and 38%),  $p = 0.13$ . Similarly, our research showed that the pCR in positive Her2 was higher than that in the negative Her2 group,  $p = 0.11$ . This results were due to the fact that in our research group, no case of positive Her2 was treated with Her2 as the other researches. This affected the pCR rate.

***The relevance between pathological response and Ki67 before treatment.***

Nishimura et al: High Ki67 exposure was associated with pCR. In our research, the pCR was highest in the high Ki67 index group (36.6%), the lowest in the low Ki67 index group was  $\leq 14\%$  (21.4%). However, the difference was not statistically significant with  $p = 0.78$ .

***The relevance between pathological response and molecular subtype***

The results of our showed that the pCR rate in luminal A type was the slowest about 11.1%. The highest pCR in Her2 type was 40%. The results of pCR according to molecular type were suitable with the researches of Niikura, Yoshioka, Kawajiri and Ooe which the results showed that high pCR was in Her2 (+), the lowest therapeutic effect was in luminal A type. The research of Andrade et al on the relevance between pCR and molecular type before preoperative chemotherapy treatment showed that the high rate of pCR was in negative triad group and negative endocrine receptor group (31.5% and 31.7%). Similarly, a domestic research by Le Thanh Duc et al showed that the pCR was the highest at the basal type.

Most researches showed that Her2 enriched type had the highest pCR rate, luminal A type had the lowest pCR rate. Luminal A type had the lowest pCR rate with immunohistochemistry characteristics: ER (+) and / or PR (+), Her2 (-),  $Ki67 \leq 14\%$  were characteristics of high differentiated tumor, most same as normal mammary epithelial cells. Therefore, the tumors in the Luminal A were responsive to the chemical treatment which was suitable. However, in our research, the difference in pCR in the molecular group was not statistically significant with  $p = 0.86$ . This may be due to the fact that patients in the research group who had not endocrine treatment for the

cases of positive endocrine receptors and patients with positive Her2 state were also not treated for the preoperative Her2.

## CHAPTER 5. CONCLUSIONS

### 5.1. Some clinical characteristics and histopathology, immunohistochemistry before and after chemotherapy

The average age of disease:  $49 \pm 11$ . The highest rate in the age group was 50-59 (38.9%). After neoadjuvant chemotherapy, the average tumor size decreased significantly from  $6.3 \pm 3.4$  cm to  $2.2 \text{ cm} \pm 1.9$  cm,  $p = 0.004$ . Before treatment, tumors stage were mainly in T3, T4 (29.6% and 44.5%), after treatment no case was in T4. Nodal state before treatment was mainly N2 (50%), after treatment no case was in N3.

Before treatment, patients clinical stage were in IIIA, IIIB (39.8% and 38.9%), after treatment no case was in IIIB and IIIC.

The clinical complete response was 18.5%. Pathological response in surgical specimens according to the Japanese Breast Cancer Society 2007 with the results of grade 0, 1a, 1b, 2a, 2b, grade 3 without carcinoma insitu and grade 3 with carcinoma in situ were respectively, 20.4%; 14.8%; 17.6%; 12%; 7.4%; 23.2% and 4.6% .

The pathological characteristics of nodal metastasis after treatment with results: pN0, pN1, pN2, pN3 were respectively 52.8%; 29.6%; 13.9% and 3.7%.

Some changes in stromal tumor after preoperative chemotherapy treatment include: necrosis, hyalinization, mucinization, calcification, cholesterol crystal, macrophages, and giant cells. Lympho infiltrate in the stromal tumor: Grade 1 was 62.8%, Grade 2 was 29.5% and Grade 3 was 7.7%.

There was a change in endocrine receptor before and after treatment. Negative ER turned into positive ER was 33.3%, positive ER turned into negative was 10.3% with  $p < 0.001$ . Negative PR turned into positive PR was 17.6%, positive PR turned into negative was 33.3% with  $p < 0.001$ . Her2 status had 28.9% negative her2 turned into positive cases, 19.2% positive case turned into negative with  $p < 0.001$ . The rate of Ki67 changed before and after preoperative chemotherapy treatment: 17 cases increased, 30 cases decreased Ki67 exposure level, 31 cases were unchanged. ( $p = 0.07$ ).



## **5.2. The relevance between pathological response and some clinical characteristics, histopathology and immunohistochemistry before treatment.**

Pathological response after preoperative chemotherapy treatment was associated with tumor stage, clinical response with  $p < 0.05$ . However, complete clinical response did not mean complete histopathological response and vice versa.

In addition, histopathological response was not significantly associated with some clinical factors such as age group, tumor size group; some histopathological factors such as histology, histological grade as well as immunohistochemistry characteristics: endocrine receptor, Her2, Ki67, molecular subtypes before preoperative chemotherapy treatment in biopsy specimens

### **REQUEST**

1. The evaluation of pathological response in surgical specimens of breast cancer before the preoperative chemotherapy of the Japanese Breast Cancer Society should be regularly used to help clinicians to have further treatment strategy for patients.

2. It was necessary to reassess the immunohistochemical characteristics in surgical specimens with cases of incomplete response to help clinicians to orient treatment.