định vi vệ tinh (MSI) với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: Có mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với: vị trí, kích thước u, típ mô bệnh học, độ biệt hoá u, mức độ xâm lấn u trên vi thể và tình trạng xâm nhập lympho bào vào mô u. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Không có mối liên quan giữa tình trạng mất ổn định vi vệ tinh với tuổi, giới, tình trạng di căn hạch, tình trạng di căn xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **C. Evrard, G. Tachon, V. Randrian, L. Karayan-Tapon, và D. Tougeron,** "Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer", Cancers, vol 11, số p.h 10, tr 1567, tháng 10 2019, doi: 10.3390/ cancers11101567.
2. **Chu Văn Đ.,** "Nghiên cứu bộc lộ một số dấu ấn hoá mô miễn dịch và mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học trong ung thư-- biểu mô đại trực tràng", Thesis, 2021. Truy cập: 12 Tháng Bảy 2023. [Online]. Available at: http://dulieuso.hmu.edu.vn/handle/hmu/1980
3. **A. Sasaki và c.s.,** "Endoscopic Scoring System for T2 Invasion in Colorectal Cancer", Tech. Innov. Gastrointest. Endosc., vol 24, số p.h 2, tr 121–126, tháng 1 2022, doi: 10.1016/ j.tige.2021.11.005.
4. **M. E. C. McFarlane, A. Rhoden, P. R. Fletcher, và R. Carpenter,** "Cancer of the colon and rectum in a Jamaican population: diagnostic implications of the changing frequency and subsite distribution", West Indian Med. J., vol 53, số p.h 3, tr 170–173, tháng 6 2004.
5. **D. Klingbiel, Z. Saridaki, A. D. Roth, F. T. Bosman, M. Delorenzi, và S. Tejpar,** "Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial", Ann. Oncol., vol 26, số p.h 1, tr 126–132, tháng 1 2015, doi: 10.1093/annonc/mdu499.
6. **A. Zaanan và c.s.,** "Defective Mismatch Repair Status as a Prognostic Biomarker of Disease-Free Survival in Stage III Colon Cancer Patients Treated with Adjuvant FOLFOX Chemotherapy", Clin. Cancer Res., vol 17, số p.h 23, tr 7470–7478, tháng 12 2011, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1048.
7. **R. Gafa và c.s.,** "Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability: Pathobiologic features, hMLH1 and hMSH2 expression, and clinical outcome", Cancer, vol 89, số p.h 10, tr 2025–2037, tháng 11 2000, doi: 10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2025::AID-CNCR1>3.0.CO;2-S.
8. **O. Suzuki và c.s.,** "Prevalence and clinicopathologic/molecular characteristics of mismatch repair-deficient colorectal cancer in the under-50-year-old Japanese population", Surg. Today, vol 47, số p.h 9, tr 1135–1146, tháng 9 2017, doi: 10.1007/s00595-017-1486-x.

ĐÁP ỨNG CỦA HÓA TRỊ TIỀN PHẪU PHÁC ĐỒ 4AC-4P TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN III TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU BẮC GIANG

Nguyễn Thị Thanh Huyền[1], Vũ Hồng Thăng[2], Nguyễn Công Hoàng[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng của hóa trị tiền phẫu phác đồ 4AC-4P trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III tại bệnh viện Ung bướu Bắc Giang. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 55 bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được ngay, được hóa trị tiền phẫu bằng phác đồ 4AC-4P tại bệnh viện Ung bướu Bắc Giang từ 1/2021 đến 6/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 49,0 ± 9,2, tất cả BN đều ở giai đoạn III, trong đó đa số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ 56,4%. Giai đoạn IIIA, IIIC lần lượt 38,2% và 5,5%. Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau 8 đợt hóa chất đạt 5,5%; đáp ứng một phần 94,5%. Tỷ lệ bệnh nhân chuyển từ không phẫu thuật được chuyển thành phẫu thuật được là 70,9%. Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đạt 20%. **Kết luận:** Phác đồ 4AC-4P cho thấy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học khá cao, do vậy có thể áp dụng trong điều trị tiền phẫu ung thư vú giai đoạn III không mổ được trong điều kiện hiện nay.

Từ khóa: Ung thư vú giai đoạn III, hóa trị chất tiền phẫu, phác đồ 4AC-4P

[1]*Bệnh viện Ung Bướu Bắc Giang*
[2]*Trường Đại học Y Hà Nội*
[3]*Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hồng Thăng
Email: vuhongthang@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 28.7.2023
Ngày phản biện khoa học: 12.9.2023
Ngày duyệt bài: 29.9.2023

SUMMARY

RESPONSE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH 4AC-4P REGIMEN IN STAGE III BREAST CANCER AT BAC GIANG CANCER HOSPITAL

Aims: to evaluate the response of neoadjuvant chemotherapy with 4AC-4P regimen in breast cancer stage III patients at Bac Giang Oncology Hospital. **Subjects and methods:** Cross-sectional study on 55 patients with stage III breast cancer who received preoperative chemotherapy with 4AC-4P regimen at Bac Giang cancer Hospital from January 2021 to June

2022. Results: The average age of the patients was 49.0 ± 9.2 years old, all patients were in stage III, in which the majority of patients in stage IIIB accounted for 56.4%. Phase IIIA, IIIC 38.2% and 5.5% respectively. Clinically completed response after 8 courses of chemotherapy reached 5.5%; 94.5% partial response. The rate of patients converting from non-surgical to operable was 70.9%. Complete response on histopathology reached 20%. **Conclusion:** Chemotherapy by 4AC-4P is feseable regimen for stage III breast cancer and actually confident choice in cancer hospitals in Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ [1].

UTV giai đoạn III còn gọi là UTV tiến triển tại chỗ (locally advanced breast cancer), có nghĩa là UTV đã xâm lấn ra các mô bên ngoài như: da, cơ, xương sườn, hoặc với mọi kích thước u, kèm theo có di căn hạch nách dính nhau, hoặc di căn hạch các vùng khác gần vú (thượng đòn, hạ đòn, vú trong). Nhóm BN này thường không mổ được ngay, Vì vậy, điều trị hóa chất bổ trợ trước cho nhóm này trở thành điều trị tiêu chuẩn, giúp làm giảm giai đoạn bệnh, làm tăng tỉ lệ từ không mổ được thành mổ được [2].

Điều trị hoá chất tiền phẫu hay còn gọi là hoá chất bổ trợ trước là phương pháp sử dụng hoá chất trước mổ để làm giảm lượng tế bào u tại chỗ, tại vùng và tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật [3,4]. Phác đồ 4AC-4P được sử dụng rộng rãi trên thế giới, cũng như Việt Nam. Tại bệnh viện Ung bướu Bắc Giang việc điều trị hóa chất bổ trợ trước cho bệnh nhân ung thư vú cũng được tiến hành trong những năm gần đây, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá đáp ứng của hóa trị tiền phẫu phác đồ 4AC-4P trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Giang.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Gồm 55 bệnh nhân UTV giai đoạn III không mổ được ngay, được hóa trị tiền phẫu bằng phác đồ 4AC-4P tại bệnh viện Ung bướu Bắc Giang từ tháng 1/2021 đến tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ UTV giai đoạn III theo AJCC 2017 không phẫu thuật được ngay
- Chẩn đoán xác định mô bệnh học bằng sinh thiết kim khối u vú.
- Tuổi ≤ 70 tuổi được điều trị bằng phác đồ 4AC-4P bổ trợ trước
- HER2 âm tính, HER2 dương tính với các trường hợp từ chối điều trị đích.
- Siêu âm tim: Tỷ số tống máu thất trái (LVEF) ≥55%.
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- UTV hai bên, bệnh nhân đang mang thai.
- Mắc các bệnh khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.
- Không theo đầy đủ, đúng thời gian liệu trình.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu

Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn

Bước 2: Thu thập thông tin về đặc điểm bệnh nhân: Lâm sàng, cận lâm sàng, xếp vào giai đoạn III đã thực hiện tại bệnh viện Ung bướu Bắc Giang trước điều trị:

Tuổi, đặc điểm khối u nguyên phát và hạch: kích thước, vị trí, số lượng, tính chất, giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch

- Hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật: Phác đồ 4AC- 4P bao gồm 4 chu kỳ hóa chất AC: Doxorubicin 60 mg/m^2, Cyclophosphamide 600mg/m^2 và 4 chu kỳ sau dùng Paclitaxel 175mg/m^2. Chu kỳ 21 ngày.
- Đánh giá lại sau 4 và 8 chu kỳ hóa chất: khám lâm sàng, xét nghiệm máu, siêu âm tuyến vú chụp xquang phổi, siêu âm ổ bụng, siêu âm tim.

Đánh giá đáp ứng: Đáp ứng lâm sàng theo "Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho khối đặc" – RECIST 1.1. Đáp ứng mô bệnh học: Đánh giá đáp ứng mô bệnh học sau phẫu thuật theo phân loại Chevallier. Tỉ lệ BN chuyển từ không mổ được sang mổ được.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Phân bố tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu

Nhóm tuổi	Tỷ lệ (%)
< 30 tuổi	1,8
30-39 tuổi	16,4
40-49 tuổi	36,4
50-59 tuổi	30,9
>60 tuổi	14,5
Tổng số	**100**

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 49,0 ± 9,2 tuổi, tuổi thấp nhất là 28 tuổi và tuổi cao nhất là 67 tuổi. Nhóm tuổi 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 36,4% và nhóm tuổi < 30 là ít nhất với 1,8%.

Bảng 2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Phân bố giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
IIIA	21	38,2
IIIB	31	56,4
IIIC	3	27,6

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn bệnh IIIA và IIIB, có tỷ lệ lần lượt là 38,2% và 56,4%.

Bảng 3. Các đặc điểm về hạch vùng di căn

Hạch nách		Số bệnh nhân n=55	Tỷ lệ (%)
Số lượng hạch sờ thấy	0	6	10,9
	1	13	23,6
	≥2	36	65,5
Tính chất di động	Di động, không dính nhau	13	23,6
	Dính nhau hoặc cố định	36	65,5
Hạch thượng đòn (sờ thấy)			
Có di căn		5	9,1
Không di căn		50	90,9

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 6 bệnh nhân không sờ thấy hạch nách chiếm 10,9%, số hạch nách sờ thấy ≥2 hay gặp nhất chiếm 65,5%. Trong đối tượng nghiên cứu có 5 bệnh nhân có di căn hạch thượng đòn có 5 bệnh nhân chiếm 9,1%.

Bảng 4. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Loại mô bệnh học	UTBM thể ống xâm nhập	50	90,9
	UTBM thể tiểu thùy xâm nhập	5	9,1

Nhận xét: Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập thường gặp nhất chiếm 90,9%, không gặp ở thể tủy và thể nhầy.

Bảng 5. Thể bệnh học theo phân nhóm sinh học

Thể bệnh học theo phân loại mới	Số bệnh nhân n=55	Tỷ lệ (%)
Luminal A	3	5,5
Luminal B/HER 2 âm tính	25	45,5
Luminal B/HER 2 dương tính	12	21,8
HER2 dương tính (không lòng ống)	6	10,9
Bộ ba âm tính	9	16,3
Tổng số	**55**	**100**

Nhận xét: Trong nghiên cứu bệnh nhân ở nhóm Luminal B/HER-2 âm tính hay gặp nhất với 25 bệnh nhân chiếm 45,5%, tiếp đến là nhóm Luminal B/HER-2 dương tính với 12 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 21,8%.

3.2. Đáp ứng của phác đồ

Bảng 6. Đáp ứng lâm sàng sau 4 đợt hóa trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	3	5,5
Đáp ứng một phần	52	94,5
Bệnh giữ nguyên	0	0
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng	**55**	**55**

Nhận xét: Sau 4 đợt hóa trị, có 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng, chiếm 5,5%. Tỷ lệ đáp ứng một phần đạt 94,5% và không có trường hợp nào bệnh tiến triển.

Bảng 7. Đáp ứng lâm sàng sau 8 đợt hóa trị

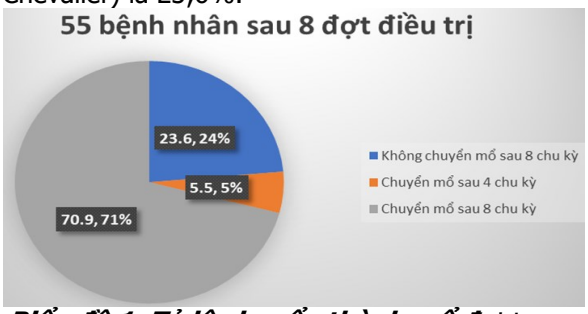
Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	13	23,6
Đáp ứng một phần	39	70,9
Bệnh giữ nguyên	2	3,6
Bệnh tiến triển	1	1,8
Tổng	**55**	**100**

Nhận xét: sau 8 đợt hóa trị có 13 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ 23,6%, có 39 trường hợp đáp ứng một phần chiếm 70,9%. Có 1 trường hợp bệnh tiến triển gặp với tỷ lệ 1,8%.

Bảng 8. 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)	11	20
Nhóm 2: Biểu hiện của UTBM tại chỗ	2	3,6
Nhóm 3: Còn UTBM xâm nhập, có biến đổi hoại tử, xơ hóa	29	52,7
Nhóm 4: Có ít thay đổi diện mạo u	0	0
Không xác định: Bệnh nhân từ chối phẫu thuật hoặc bệnh không mổ được sau hóa trị	13	23,7
Tổng	**55**	**100**

Nhận xét: Có 11 bệnh nhân không còn tổ chức ung thư trên bệnh phẩm u vú (20%), có 2 bệnh nhân còn tổ chức ung thư tại chỗ chiếm 3,6%. Tỷ lệ đạt pCR (nhóm 1 và nhóm 2 theo Chevaller) là 23,6%.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ chuyển thành mổ được sau

8 đợt điều trị

Nhận xét: Trong nghiên cứu trên 55 bệnh nhân sau 4 chu kỳ có 3 bệnh nhân đáp ứng tốt đã chuyển mổ được chiếm 5.5%. Sau 8 đợt có 70,9% bệnh nhân có đáp ứng tốt chuyển thành mổ có 23,6% bệnh nhân không mổ được

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 49,6 ± 9,2 tuổi, thấp nhất là 28 tuổi, cao nhất là 67 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp từ 40-49 tuổi, chiếm 35,6%. Trong 55 BN nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IIIB (56,4%), giai đoạn IIIA, IIIC lần lượt là 38,2% và 5,5%.

4.2. Kết quả điều trị. Phân loại dưới nhóm sinh học phân tử theo St Gallen: nhóm luminal B/Her2 âm tính là nhóm hay gặp nhất, chiếm tỉ lệ 45,5%, sau đó đến nhóm Her 2 dương tính chiếm 21,8%. Loại mô bệnh học: Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô xâm nhập tip NST hay gặp nhất chiếm đến 90,9%, thể tiểu thùy xâm nhập chiếm 9,1%. Không có trường hợp nào thể tủy hoặc thể nhày.

Sau 8 đợt điều trị hóa chất, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng là 94,5%, trong đó ĐƯHT là 23,6%, tỉ lệ ĐƯMP là 70,9%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy sau 8 chu kỳ hóa chất (6). Sau 8 đợt điều trị hóa chất bổ trợ trước, có 70,9% bệnh nhân có đáp ứng tốt được chuyển mổ, có 23,6% bệnh nhân không chuyển mổ được. Sau 8 đợt điều trị hóa chất, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 23,6%, tỉ lệ đáp ứng một phần là 70,9%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy sau 8 chu kỳ hóa chất (7). Sau điều trị hóa chất bổ trợ trước, tất cả BN của chúng tôi đều được chuyển mổ (phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi). Sau mổ 11 BN hoàn toàn không còn tổ chức ung thư trên bệnh phẩm u vú và hạch nách (chiếm 20%), có 2 người bệnh còn tổ chức ung thư tại chỗ (chiếm 3,6%). Tỷ lệ đạt pCR (nhóm 1 và nhóm 2 theo Chevallier) là 23,6%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy: tỉ lệ pCR đạt 18,6%7. Có sự khác biệt này có thể giải thích do Nguyễn Thị Thủy sử dụng phác đồ 4AC-4Palitacel cho nhóm BN nghiên cứu và đánh giá pCR chỉ bao gồm nhóm 1 theo phân loại của Chevallier (nhóm 1: 18,6% và nhóm 2: 5,1%). Hai thử nghiệm lâm sàng lớn phase III chỉ ra sự tăng đáng kể của pCR khi thêm Docetacel vào sau 4 chu kỳ nền tảng Anthracyclin so với điều trị 4 chu kỳ này đơn thuần: nghiên cứu của Aberdeen8 đạt pCR 34% so với 16% (p=0,04) và nghiên cứu NSABP-B27(9) tỉ lệ pCR đạt 26% thay vì 14% (p< 0,001). Trong thử nghiệm lâm sàng phase III E1199 trên 4954 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II và III đánh giá tác dụng của loại Taxan và chu kỳ của chúng cho thấy sau khi điều trị 4 chu kỳ AC, phác đồ tiếp theo chứa Paclitacel hàng tuần và Docetaxel mỗi 3 tuần làm tăng đáng kể DFS và tăng nhẹ OS so với phác đồ Paclitacel 3 tuần một lần và Docetacel hàng tuần.

V. KẾT LUẬN

Nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, được điều trị hóa chất tiền phẫu phác đồ 4AC-4P tại bệnh viện Ung bướu Bắc Giang có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng tăng từ 5,5% sau 4 đợt điều trị hóa chất lên 23,6% sau 8 đợt điều trị hóa chất. Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đạt 20%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Estimated Incidence.** Mortality and Prevalence Worldwide 2020
2. **Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và cs** (2012). Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. Tạp chí Ung thư học, Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI, Số 1 (2012), 13-19.
3. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** Version 1.2020
4. **Bùi Diệu và cộng sự** (2015). Dịch tễ học ung thư vú, Phẫu thuật UTV, Nhà xuất bản Y học Hà Nội
5. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** new response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2009;45(2):228-247.
6. **Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, et al.** Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006;24(7):1037-1044.
7. **Nguyễn Thị Thủy** (2016). Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ trước phác đồ 4AC-4T trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội
8. **Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group.** Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2003;79 Suppl 1: S19-24.
9. **Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Preoperative or Postoperative Docetaxel.** Accessed June 15, 2023. https://www.cancernetwork.com/view/preoperative-doxorubicin plus cyclophosphamide
10. **Ngô Trường Sơn, Vũ Hồng Thăng** (2021). Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ trước ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh. Y Dược học, số 31, tháng 9/2021, tr 92-5.