

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ SANG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ  
PHÁC ĐỒ TÁC TRONG BỆNH UNG THƯ  
VÚ GIAI ĐOẠN II, IIIA HẠCH NÁCH  
DƯƠNG TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành : UNG THƯ

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

*Cán bộ hướng dẫn* : PGS.TS.TRẦN VĂN THUẬN

## **HÀ NỘI - 2016**

### **LỜI CẢM ƠN**

*Luận án này được hoàn thành bằng sự cố gắng nỗ lực của tôi cùng với sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Nhân dịp luận án được hoàn thành tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới:*

*GS.TS.Trần Văn Thuận - Phó Giám đốc Bệnh viện K, Giám đốc Trung tâm Nghiên cứu và Phòng chống Ung thư đã tận tình hướng dẫn chỉ bảo, đóng góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.*

*PGS.TS. Lê Văn Quảng, chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn tới:*

*Ban Giám đốc Bệnh viện K, Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ Khoa Nội Tổng hợp, Khoa Nội 4 Bệnh viện K cùng các Thầy Cô giáo trong Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu để hoàn thành bản luận án này.*

*Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý đào tạo Sau đại học và các Bộ môn của Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến các bệnh nhân, gia đình bệnh nhân đã tin tưởng tôi giúp đỡ tôi cho tôi cơ hội, điều kiện để thực hiện bản luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn các bạn bè đồng nghiệp và những người thân trong gia đình đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn nhất, chia sẻ động viên khích lệ tôi trong suốt những năm tháng học tập, nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.*

*Hà Nội, ngày 10 tháng 05 năm 2016*

**Nguyễn Thị Sang**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Sang, nghiên cứu sinh khoá 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thày Trần Văn Thuấn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 20 tháng 7 năm 2016*

**Người viết cam đoan**

Nguyễn Thị Sang

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| AJCC (American Joint Committee Cancer)            | Hiệp hội ung thư hoa kỳ          |
| BMI (Body mass index)                             | Chỉ số cơ thể                    |
| BIRADS(Breast Imaging Reporting and Data System)  | Hệ thống dữ liệu hình ảnh của vú |
| ER (Estrogen Receptor)                            | Thụ thể estrogen                 |
| FSH (Follicle Stimulating Hormon)                 | Hormon kích thích nang trứng     |
| HMMD  | Hóa mô miễn dịch                 |
| LH (Luteinizing Hormone)                          | Hormon kích thích thể vàng       |
| MRI (Magnetic Resonance Imaging)                  | Chụp cộng hưởng từ               |
| PR (Progesteronl Receptor)                        | Thụ thể progesteron              |
| RNA (Deoxyribonucleic acid)                       | Nguyên liệu di truyền            |
| RR (Risk Ratio)                                   | Tỷ suất nguy cơ                  |
| SEER (Surveillance, Epidemioogy, and End Results) | Khảo sát, dịch tễ học và kết quả |
| TM  | Tĩnh mạch                        |
| TNM (Tumor Node Metastatic)                       | Phân loại u hạch và di căn       |
| UT  | Ung thư                          |
| UTV   | Ung thư vú                       |
| WHO (World Health Organization)                   | Tổ chức y tế thế giới            |
| X-Q   | X- Quang                         |

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Bệnh chiếm 25% tỉ lệ chết do ung thư ở các nước phát triển [1], [2]. Theo số liệu của Globocan 2012, ung thư vú là bệnh phổ biến đứng hàng thứ 1 trên toàn thế giới và ước tính khoảng 1,671,149 triệu ca mới mắc, số ca tử vong là 521,907. Tại Việt nam UTV đứng hàng số 1 ở nữ, số ca mắc mới là 11,087, số ca tử vong là 4,671 [3]. Theo ghi nhận UT tại Việt Nam, năm 2010 nữ giới có tỷ lệ mắc ung thư chung là 134,9/100.000 dân, tăng hơn so với năm 2000 có 101.6/100.000 dân, tỷ lệ ung thư vú là 29.9/100.000 dân tăng hơn so với năm 2000 có 17.4/100.000 dân [4]. Tỷ lệ mắc ung thư vú ngày càng tăng do các yếu tố về môi trường, chế độ ăn, di truyền và nội tiết.

Tuy nhiên, kết quả điều trị căn bệnh này đang từng bước được cải thiện nhờ những thành tựu đạt được trong phòng bệnh, sàng lọc phát hiện sớm và điều trị, đặc biệt là các tiến bộ trong điều trị hệ thống bao gồm hóa chất, nội tiết và sinh học [1], [5].

Điều trị ung thư vú là sự kết hợp chặt chẽ giữa các phương pháp tại chỗ, tại vùng bằng phẫu thuật và xạ trị, toàn thân bằng hóa chất, nội tiết và sinh học.

Điều trị hóa chất hỗ trợ có nhiều thay đổi trong hai thập kỷ qua. Các phác đồ hóa chất hỗ trợ không có Doxorubicin (CMF: Methotrexat, Fluorouracil, Cyclophosphamid) hoặc có Doxorubicin (AC: Doxorubicin, Cyclophosphamid ...) làm giảm nguy cơ tái phát và tử vong đáng kể trong ung thư giai đoạn sớm [6]. Theo kết quả đa phân tích của Nhóm hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm cho thấy cả hai loại phác đồ này làm giảm nguy cơ tái phát là 11%, giảm nguy cơ tử vong là 12%. Thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân được điều trị

6 đợt CMF tương đương với 4 đợt AC (Doxorubicin và Cyclophosphamid) [7]. Phác đồ FAC (Fluorouracil, Cyclophosphamid, Doxorubicin) 6 chu kỳ tốt hơn phác đồ CMF 6 chu kỳ, cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 86%, thời gian sống thêm không bệnh là 79% [6], [8], [9]. Phác đồ FEC 6 chu kỳ tốt hơn phác đồ FEC 3 chu kỳ [10]. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu năm 2000, phác đồ FAC được chấp nhận là phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm [11].

Docetaxel là một hoạt chất điều trị ung thư vú [12], được chứng minh không có hiện tượng kháng chéo với Doxorubicin [13], và có tác dụng tốt hơn Doxorubicin [14], thuốc không tương tác dược lực học với Doxorubicin [15], [16]. Khác với Paclitaxel, Docetaxel không tác dụng phụ với Doxorubicin trên tim mạch [17], vì vậy rất an toàn khi kết hợp với Doxorubicin trong phác đồ TAC (Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamid).

Phác đồ TAC đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu, cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 87%, thời gian sống thêm không bệnh là 75% trong điều trị ung thư vú hỗ trợ có hạch nách dương tính. Phác đồ đã được coi như là phác đồ chuẩn cho điều trị ung thư vú giai đoạn sớm có hạch nách dương tính từ năm 2005 và đã được chứng minh có tác dụng vượt trội so với phác đồ không có Taxan (phác đồ FAC...) [18].

Tại Việt Nam phác đồ TAC bắt đầu được sử dụng rộng rãi đối với ung thư vú hỗ trợ có hạch nách dương tính trong một số năm trở lại đây nhưng trên thực tế chưa có những nghiên cứu lớn đánh giá phác đồ trong điều trị ung thư vú sớm với các dấu ấn hóa mô miễn dịch khác như: HER2, ER, PR, cũng như ảnh hưởng của các dấu ấn trên đến kết quả điều trị. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIA hạch nách dương tính tại Bệnh viện K.***
- 2. Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ TAC bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIA hạch nách dương tính.***

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

### 1.1. Đại cương về ung thư vú

#### 1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến vú

##### 1.1.1.1. Giải phẫu tuyến vú

Tuyến vú nữ giới khi phát triển thuộc loại đơn chế tiết, nằm trong tổ chức mỡ và tổ chức liên kết trên cơ ngực lớn và trải từ xương sườn II đến sườn VI, giới hạn hai bên từ bờ xương ức tới đường nách giữa, kích thước từ 10 cm -12 cm, dày 5-7 cm. Mặt sau tuyến vú có lớp mỡ làm nó trượt dễ dàng trên bề mặt cân cơ ngực lớn, phía trước tuyến vú có cân xơ ngay sát dưới da gọi là dây chằng Cooper. Tuyến vú bao gồm từ 15-20 thùy không đều, không độc lập với nhau tạo thành. Giữa các thùy được ngăn cách bởi các vách liên kết, mỗi thùy chia ra nhiều tiểu thùy được tạo nên từ nhiều nang tuyến tròn hoặc dài, đứng thành đám hoặc riêng rẽ. Cấu trúc 2-3 nang tuyến đổ chung vào các nhánh cuối cùng của ống bài xuất trong tiểu thùy. Các ống này đổ vào các nhánh gian tiểu thùy và tập hợp lại thành các ống lớn hơn. Cuối cùng các ống của mọi tiểu thùy đều đổ vào núm vú qua ống dẫn sữa (Hình 1.1). Các lỗ tiết sữa có thể thấy rõ ở núm vú. Một phần mô tuyến vú kéo dài tới tận vùng nách trước, có khi vào tận trong nách gọi là phần đuôi nách tuyến vú.

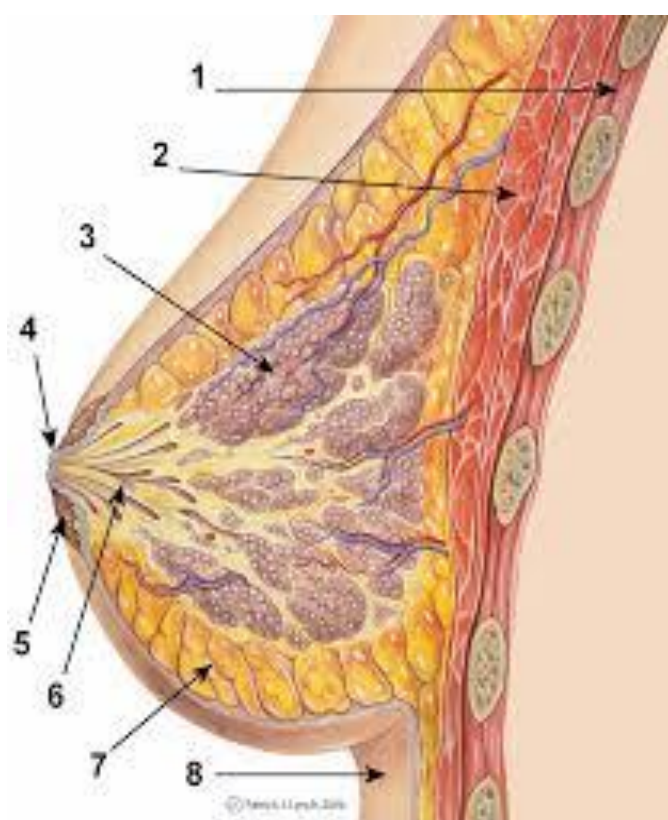
Tuyến vú được nuôi bởi 2 nguồn chính: (a) Động mạch vú ngoài hay động mạch ngực dưới: tách từ động mạch nách, đi từ trên xuống dưới sát bờ trong của hõm nách đến cơ răng to cho các nhánh nuôi dưỡng mặt ngoài vú, phần ngoài cơ ngực và nhánh tiếp nối với động mạch vú trong. (b) Động mạch vú trong: tách từ động mạch dưới đòn, nuôi dưỡng phần còn lại của vú; động mạch vú trong tách ra từ động mạch liên sườn, cho các nhánh đi xuyên qua cơ ngực cấp máu cho mặt sau tuyến vú.

Tĩnh mạch thường đi kèm động mạch, đổ vào tĩnh mạch nách, tĩnh mạch vú trong và tĩnh mạch dưới đòn. Tĩnh mạch nách ở nông tạo thành mạng tĩnh

mạch Haller. Mạng tĩnh mạch nông này chảy vào tĩnh mạch sâu, rồi đổ vào tĩnh mạch vú trong, tĩnh mạch vú ngoài, tĩnh mạch cùng - vai.

Thần kinh: Nhánh thần kinh bì cánh tay trong của đám rối cổ nông chi phối phần nửa ngoài của vú. Các nhánh nhỏ từ thần kinh liên sườn II, III, IV, V, VI chi phối nửa trong của vú.

Đường bạch mạch của vú đổ vào 3 nhóm hạch gồm hạch nách, hạch vú trong, hạch trên đòn [19].



- 1: Thành ngực
- 2: Cơ liên sườn
- 3: Tiểu thùy
- 4: Núm vú
- 5: Quầng vú
- 6: Ống tuyến sữa
- 7: Tổ chức mỡ
- 8: Da

Hình 1.1. Cấu trúc tuyến vú ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

(Nguồn: Jatoi, Kaufmann, Petit – 2006 [19])

#### 1.1.1.2. Sinh lý tuyến vú

Những thay đổi có tính chất chu kỳ về nồng độ hormon sinh dục trong chu kỳ kinh nguyệt có ảnh hưởng rất lớn đến hình thái vú.



Dưới ảnh hưởng của FSH và LH trong pha nang noãn của chu kỳ kinh nguyệt, nồng độ estrogen tăng lên do được tiết nhiều từ nang De Graff sẽ kích thích biểu mô vú tăng sinh. Trong pha tăng sinh này, biểu mô dài ra, tăng tổng hợp RNA, tăng tỷ trọng nhân, nở to các hạt nhân và những thay đổi các thành phần khác trong tế bào. Đặc biệt, các thể Golgi, ribosome và các ty lạp thể tăng cả về kích thước và số lượng. Trong pha nang, ở thời điểm giữa chu kỳ, khi mà estrogen được tổng hợp và tiết ra nhiều nhất thì sẽ xảy ra rụng trứng. Một đỉnh thứ hai xảy ra ở giữa pha hoàng thể, khi tổng hợp progesteron dẫn tới những thay đổi của biểu mô vú trong pha hoàng thể của chu kỳ rụng trứng. Các ống tuyến vú giãn ra và các tế bào biểu mô nang sẽ hoạt hóa thành các tế bào tiết, với một phần là cấu trúc một hàng tế bào. Kết quả của sự kết hợp các hormon sinh dục này với các hormon khác là sự tạo thành các giọt lipid nhỏ li ti trong các tế bào nang và sự tiết trong lòng ống.

Những thay đổi biểu mô vú do các hormon điều chỉnh qua các thụ thể steroid trong tế bào hoặc các thụ thể peptid gắn với màng tế bào. Người ta đã tìm thấy các thụ thể của estrogen và progestogen trong dịch bào tương của biểu mô vú bình thường. Thông qua sự gắn các hormon này với các thụ thể đặc hiệu, sẽ có sự thay đổi phân tử, dẫn đến những thay đổi về hình thái cũng như về sinh lý. Tương tự, các thụ thể màng cũng có thể điều chỉnh tác dụng của prolactin. Nồng độ estrogen nội sinh tăng có thể có tác dụng giống histamin trên vi tuần hoàn vú, hậu quả làm tăng tối đa dòng máu từ 3-4 ngày trước khi có kinh, với sự tăng trung bình thể tích vú 15-30 cm<sup>3</sup>. Cảm giác đầy tức trước khi có kinh là do tăng phù khoảng giữa các thùy và tăng sinh các ống tận nang tuyến dưới tác dụng của estrogen và progesteron. Khi có kinh, có sự giảm đột ngột nồng độ hormon sinh dục lưu thông và hoạt động chế tiết của biểu mô cũng giảm xuống. Sau khi hết kinh, phù nhu mô giảm xuống, sự xếp biểu mô ngừng lại và bắt đầu 1 chu kỳ mới với sự tăng nồng độ estrogen.

Thể tích vú nhỏ nhất vào ngày thứ 5-7 sau khi hết kinh. Những thay đổi tốc độ phát triển mô vú có tính chất chu kỳ và liên quan đến sự thay đổi hormon trong pha nang và liên quan đến sự thay đổi của hormon trong pha nang và pha hoàng thể [20].

### **1.1.2. Hạch vùng**

#### ***Hạch nách***

Hạch nách được chia làm 3 tầng dựa vào vị trí cơ ngực nhỏ. Tầng I gọi là hạch nách thấp gồm các hạch nằm bên cạnh bó bên cơ ngực bé. Tầng II gọi là tầng nách giữa gồm các hạch nằm trên bó giữa và bó bên của cơ ngực bé và hạch trong cơ ngực (Hạch Rotters). Tầng III là tầng đỉnh nách gồm các hạch nằm trên bó trên cơ ngực bé, bao gồm cả hạch hạ đòn và hạch đỉnh hố nách.

Tình trạng hạch nách được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất liên quan đến tỷ lệ tái phát và sống thêm.

Hạch nách có vai trò quan trọng trong các trường hợp ung thư vú xâm nhập được điều trị bằng phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ. Tỷ lệ sống thêm, tái phát, thời gian tái phát, thất bại trong điều trị đều liên quan đến số lượng hạch nách di căn [21].

Nghiên cứu của Osborne (1990) cho thấy số lượng hạch di căn càng tăng thì tiên lượng bệnh càng xấu. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở những bệnh nhân không có bằng chứng di căn hạch là 82,8%, tỷ lệ này giảm xuống còn 80,1% nếu có 1 hạch di căn, 70% nếu có 2 hạch di căn, 64% nếu có 3 hạch di căn, 54,1% nếu có 4 hạch đến 6 hạch di căn [22].

Nghiên cứu của Fisher B và Cs nghiên cứu trên 1.741 bệnh nhân cũng cho thấy tỷ lệ sống thêm trên 10 năm giảm dần là 75%, 62%, 42%, và 20% theo số lượng hạch di căn tương ứng là 0 hạch, 1-3 hạch, 4-9 hạch, và trên 10 hạch. Nghiên cứu của Tô Anh Dũng cho kết quả như sau: những bệnh nhân

không có di căn hạch sống thêm sau 5 năm là 73%, di căn 1-3 hạch là 38,7%, nếu di căn trên 4 hạch không có bệnh nhân nào sống thêm sau 5 năm [23].

Vì những lý do trên, việc phẫu thuật lấy được hết nhóm hạch tầng 2 là rất cần thiết để có được những thông tin chính xác về di căn hạch.

Tình trạng di căn hạch nách cũng liên quan tới tái phát. Theo Mc Guire, tỷ lệ tái phát sau 10 năm đối với bệnh nhân có hạch nách âm tính là 24% và 76% trong nhóm bệnh nhân có hạch nách dương tính [24].

Những bệnh nhân hạch âm tính vẫn có tái phát và di căn xa có thể do xét nghiệm mô bệnh học thường quy phát hiện được những di căn thâm lặng. Ngày nay nhờ kỹ thuật hóa mô miễn dịch sử dụng các kháng thể đơn dòng, người ta đã tìm được các di căn thâm lặng [25].

Một nhóm nghiên cứu đánh giá tình trạng di căn hạch nách dựa trên tiêu bản cắt hàng loạt từ khối nền nhu mô HMMD của 921 bệnh nhân ung thư vú hạch nách âm tính, kết quả cho thấy 9% có di căn hạch. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở bệnh nhân có vi di căn thấp hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không có vi di căn [26].

Sự có mặt của vi di căn còn liên quan tới xâm nhập huyết quản ngoại vi và kích thước u. Những u có xâm nhập huyết quản với kích thước  $> 2\text{cm}$  thì chắc chắn có vi di căn. Tỷ lệ sống thêm không tái phát sau khi xem xét lại bằng cắt tiêu bản hàng loạt khối nền hạch nách tìm thấy có hạch nách di căn là 58%, so với 74% bệnh nhân vẫn được coi là hạch nách âm tính. Tỷ lệ sống thêm chung giữa 2 nhóm này tương ứng là 79% và 88% [27].

Nghiên cứu của Fisher và CS theo dõi bệnh nhân trong 6 năm cho thấy tỷ lệ sống thêm không tái phát trong nhóm có vi di căn là 53% so với bệnh nhân hạch nách âm tính là 71%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ cho 2 nhóm tương ứng là 79% và 86% [21].

Hạch Rotter là một nhóm nhỏ của hạch nách và chỉ di căn 0,5% trong các trường hợp hạch nách âm tính và 82% trong các trường hợp hạch nách dương tính. Nói chung, hạch Rotter không phải là yếu tố tiên lượng độc lập [28].

Kích thước của hạch di căn, sự xâm nhập của tế bào u ra vỏ hạch và sự di căn vào các hạch tầng cao nhất làm tăng nguy cơ tái phát và di căn xa [29].

Smith cho rằng số lượng hạch di căn càng lớn thì nguy cơ xâm lấn ra ngoài hạch càng cao [30].

Nghiên cứu của Donegen và CS cho thấy 38,5% xâm lấn vỏ hạch ở bệnh nhân có 1 đến 3 hạch dương tính, 77,5% ở những bệnh nhân có 4-7 hạch dương tính và 92% ở những bệnh nhân có trên 9 hạch dương tính. Bệnh nhân có hạch di căn đường kính 2 cm có 82% phá vỡ vỏ hạch. Tỷ lệ sống thêm thấp hơn ở những bệnh nhân có hạch di căn có phá vỡ vỏ hạch so với những bệnh nhân có di căn hạch không bị phá vỡ vỏ [31].

### ***Hạch vú trong***

Hạch vú trong gồm 6-8 hạch nhỏ (0,1- 0,3 cm) nằm dọc theo động mạch vú trong, tương ứng với các khoang liên sườn 1,2. Nhóm hạch này nhận bạch huyết từ nửa trong và một phần quầng vú. Các ung thư ở trung tâm và 1/4 trong thường di căn hạch vú trong hơn các vị trí khác.

Hạch vú trong ít được đánh giá nhưng di căn vào hạch này chỉ đứng thứ hai sau di căn hạch nách và có ý nghĩa tiên lượng của nó cũng giống như hạch nách. Hầu hết bệnh nhân có di căn hạch vú trong cũng di căn hạch nách. Nghiên cứu của Veronesi và Cs cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 5 năm đối với bệnh nhân di căn hạch nách hoặc di căn hạch vú trong đơn thuần là 56% và 52%, nhưng giảm xuống chỉ còn 24% nếu cả hai hạch này có di căn. Một nghiên cứu khác cho thấy khi hạch nách âm tính, hạch vú trong dương tính, tỷ lệ sống thêm 10 năm từ 56% - 69% và khi cả hai nhóm này đều di căn, tỷ lệ sống thêm 10 năm giảm xuống chỉ còn 37,3% [32].

### ***Hạch cửa***

Hạch cửa là chặng hạch đầu tiên nhận bạch huyết từ tuyến vú trước khi đổ vào các chặng hạch tiếp theo của vùng hạch nách. Để giảm những biến chứng liên quan đến vét hạch nách toàn bộ, ngày nay người ta quan tâm nhiều đến việc xác định và lấy hạch cửa. Hạch cửa có thể xác định trong khi mổ bằng cách bơm một chất chỉ thị màu hoặc được chất phóng xạ vào xung quanh u. Nghiên cứu của Albertini và Cs cho thấy 92% các trường hợp có thể xác định được hạch này và chỉ có từ 1-4 hạch [33]. Người ta quan niệm rằng hạch cửa là chặng đầu tiên ngăn cản hoặc làm hạn chế các tế bào ung thư lan vào các chặng hạch tiếp theo của hạch nách. Nếu chặng hạch đầu tiên không tìm thấy di căn thì hầu hết các chặng hạch phía sau cũng không có di căn và như vậy cũng không cần thiết phải vét toàn bộ hạch nách, điều này có ý nghĩa quan trọng trong điều trị bệnh nhân. Việc sinh thiết hạch cửa cũng sẽ cung cấp thêm những thông tin giúp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Người ta cho rằng trong những thập kỷ tới sinh thiết hạch cửa ngày càng được mở rộng và như vậy số lượng bệnh nhân được tiến hành vét hạch nách toàn bộ sẽ ngày càng giảm. Việc hạn chế vét hạch nách quá kỹ trong quá trình phẫu thuật sẽ giảm được các biến chứng lâu dài sau mổ như phù bạch mạch, hạn chế vận động và cảm giác của cánh tay bên phẫu thuật góp phần nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

### ***Hạch thượng đòn***

Là hạch vùng trong ung thư vú nhưng có tiên lượng xấu hơn so với các nhóm hạch vùng khác, tỷ lệ sống thêm 5 năm dưới 18% [34].

#### **1.1.3. Dịch tễ học bệnh ung thư vú**

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư (UT) thường thấy nhất ở phụ nữ, chiếm 25% tỉ lệ chết do UT ở nữ tại các nước phát triển. Tỉ lệ mắc UTV có xu

hướng tăng đều đặn trong các thập kỉ qua. Ở Mỹ từ 80/100.000 (1975) tới 105/100.000 (1985) và 178/100.000 (2012). Ở Pháp, tỉ lệ mắc UTV chuẩn theo tuổi là 77,4/100.000 dân, mỗi năm có thêm 20.000 trường hợp mới phát hiện [18].

Nhìn chung trên thế giới, UTV có tỉ lệ mắc cao nhất ở các nước Châu Âu, Châu Phi, Châu Á có tỉ lệ mắc thấp nhất. Theo báo cáo những năm gần đây tỉ lệ mắc UTV ở một số nước châu Á có xu hướng tăng nhanh, đặc biệt ở Nhật Bản và Singapore, nơi có lối sống đang được phương Tây hóa, điều này gợi ý các yếu tố môi trường, lối sống và đặc biệt là chế độ ăn đóng vai trò quan trọng trong phát triển UTV. Tỉ lệ mắc UTV tăng theo tuổi: Ở Âu Mỹ, UTV tăng vọt ở tuổi mãn kinh, đỉnh cao của tỉ lệ mắc tập trung vào lứa tuổi 40-60. Tính riêng tại Mỹ tỉ lệ mắc UTV tăng từ 30/100.000 ở nhóm dưới 35 tuổi đến 150/100.000 dân ở nhóm trên 55 tuổi. Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1988-2007, tỉ lệ mắc UTV chuẩn theo tuổi là 26,5/100.000 dân, đứng đầu trong các loại UT ở nữ. Tại Thành phố Hồ Chí Minh, thống kê cuối những năm 1990 tỉ lệ này là 17,1/100.000 dân đứng hàng thứ hai sau UT cổ tử cung [35]. Năm 2000 tỷ lệ mắc ung thư nói chung ở nữ giới là 101,6/100.000 dân, tỷ lệ ung thư vú là 17,4/100.000 dân. Năm 2010, tỷ lệ mắc ung thư nói chung là 134,9/100.000 dân, tỷ lệ ung thư vú là 29,9/100.000 dân, tỷ lệ ung thư ở nữ nói chung cũng như tỷ lệ ung thư vú tăng hơn so với năm 2000 [4].

So với các nước phương Tây, tuổi mắc UTV trung bình ở phụ nữ Việt Nam trẻ hơn, tập trung chính ở độ tuổi từ 41-50 chiếm 42,4%, hiếm gặp hơn trước tuổi 30 và sau 60 tuổi.

## **1.2. Chẩn đoán ung thư vú**

### **1.2.1. Sàng lọc và phát hiện sớm**

Ba phương pháp chính để sàng lọc và phát hiện sớm UTV bao gồm:

- Tự khám vú
- Khám lâm sàng
- Chụp X-quang tuyến vú

#### ***1.2.1.1. Tự khám vú***

Tuyên truyền giáo dục cho phụ nữ biết cách tự khám vú, đặc biệt phụ nữ sau tuổi 35 nên được tiến hành đều đặn mỗi tháng 1 lần, khám ngay sau khi hết chu kỳ kinh nguyệt.

#### ***1.2.1.2. Khám lâm sàng tuyến vú***

Phụ nữ trên 35 tuổi nên được khám lâm sàng ít nhất mỗi năm 1 lần, khám tốt nhất vào ngày 7-10 của chu kỳ kinh nguyệt, đây là khoảng thời gian vú mềm nhất để cho phát hiện các khối u

*Một số dấu hiệu của ung thư vú:*

- Một khối u, cục thường là đơn độc nhưng cũng có khi phát hiện thấy 2 hoặc 3 u, rấn ranh giới không hẳn, không rõ ràng phân biệt với tổ chức tuyến lành xung quanh, thường không gây đau, một số người chỉ cảm giác nhói ở một bên vú khi thăm khám kỹ mới phát hiện ra tổn thương u.

- Tụ nướu vú trên một tuyến vú bình thường trước đây.

- Da lồi lên, biến dạng, có thể thấy sần như vỏ cam ở một phần của da tuyến vú.

- Da vú cũng có thể lõm xuống ở một vùng nào đó của tuyến vú khi nhìn trực diện hoặc nhìn qua gương khi tự thăm khám.

- Các tĩnh mạch ở bề mặt da vú nổi rõ hơn hẳn so với bên kia.

- Một số bệnh nhân có thể thấy chảy dịch máu tại đầu vú.

Ở giai đoạn muộn hơn thấy hạch nách to lên, có thể thấy cả hạch thượng đòn. Ở một số ít bệnh nhân xuất hiện hạch nách lớn không tương xứng với u tại vú hoặc thậm chí không tìm thấy nguyên nhân của vú bằng thăm khám lâm sàng. Ở giai đoạn muộn hơn nữa đôi khi u tại vú vỡ loét, tiết dịch hôi hoặc thậm chí chảy máu [1].

### **1.2.1.3. Chụp X-quang tuyến vú**

Phụ nữ tuổi từ trên 35 nên được chụp X-quang tuyến vú hàng năm, việc tiến hành sàng lọc UTV bằng chụp vú giảm được 50% tỉ lệ chết do bệnh này. Chụp vú có thể phát hiện được UTV thể ống tại chỗ bởi sự xuất hiện các hạt canxi nhỏ trên phim [35].

\* Hệ thống đánh giá BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) [35].

BIRADS 0: đánh giá chưa hoàn thiện

BIRADS 1: âm tính, hình ảnh âm tính hoàn toàn.

BIRADS 2: u lành tính

BIRADS 3: tổn thương có thể lành tính. Phân loại này được sử dụng khi tổn thương không

đặc điểm lành tính nhưng khả năng ác tính dưới 2%.

BIRADS 4: tổn thương bất thường nghi ngờ ác tính. Sinh thiết nên được xem xét, tổn thương có đặc điểm nghi ngờ ác tính, nguy cơ ác tính là 2-94%.

BIRADS 4A: cơ hội ác tính là 2-9%

BIRADS 4B: cơ hội ác tính 10-49%.

BIRADS 4C: cơ hội ác tính 50-94%.

BIRADS 5: tổn thương xu hướng ác tính cao, mức độ nghi ngờ ác tính 95-100%.

BIRADS 6: tổn thương ác tính được xác chẩn bằng sinh thiết.



## 1.2.2. Chẩn đoán

### 1.2.2.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định UTV nhất thiết phải có sự khẳng định của tế bào học và/hoặc giải phẫu bệnh học.

Trên thực tế lâm sàng UTV thường được chẩn đoán dựa vào 3 phương pháp: lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú, nếu một trong ba yếu tố này còn nghi ngờ thì bệnh nhân sẽ được tiến hành làm sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định hoặc sinh thiết kim, sinh thiết mở, sinh thiết 48 giờ được áp dụng tùy theo từng trường hợp [36].

Ngoài ra siêu âm và chụp cộng hưởng từ vú đánh giá tổn thương một ổ hay nhiều ổ.

#### *Siêu âm tuyến vú và nách*

Phân biệt giữa u nang hay u đặc.

Là phương tiện hướng dẫn thủ thuật can thiệp sinh thiết tại u và/hoặc hạch nách.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm tính cho khám lâm sàng + chụp XQ tuyến vú + siêu âm là 96,9; 94,8; 39,2 và 99,9%, trong khi giá trị tương ứng cho khám lâm sàng + chụp XQ tuyến vú là 91,5; 87;19,7 và 99,7% tương ứng [37].

#### *Chụp cộng hưởng từ trong chẩn đoán ung thư vú.*

- Phát hiện ung thư vú nguyên phát ở những phụ nữ có di căn hạch nách mà không sờ thấy u vú trên lâm sàng.

- Đánh giá trước phẫu thuật của bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán.

- Đánh giá đáp ứng đối với hóa chất tân bổ trợ.

- Sàng lọc đối với phụ nữ có nguy cơ cao ung thư vú là phụ nữ có đột biến gen BRCA, hoặc tiền sử gia đình có người mang đột biến gen BRCA, có tiền sử xạ trị vào thành ngực như xạ trị Mantle trong u lympho. Chụp cộng hưởng từ tuyến vú có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn chụp XQ tuyến vú và siêu âm vú, vì vậy được khuyến cáo cho sàng lọc phát hiện ung thư trên những đối tượng này, mặc dù chưa có bằng chứng giảm tỷ lệ tử vong do ung thư vú hoặc cải thiện thời gian sống thêm nếu sàng lọc bằng chụp cộng hưởng từ tuyến vú [38], [39].

Y học hạt nhân cũng có vai trò quan trọng với các kỹ thuật: PET scan, Bone scan... trong chẩn đoán các tổn thương di căn do UTV.

### **1.2.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh**

*Ung thư biểu mô tại chỗ:* là sự tăng sinh các tế bào bất thường trong lòng ống tuyến và không có bằng chứng xâm nhập ra mô xung quanh [40].

*Ung thư biểu mô xâm nhập:*

- Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập là loại phổ biến nhất trong ung thư vú, chiếm tỷ lệ 70 - 80%.

- Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập là phân loại phổ biến đứng hàng thứ hai sau ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, chiếm tỷ lệ 5 - 10%.

So với ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập có xu hướng đa ổ, 2 bên vú, biệt hóa hơn, có tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính cao, xuất hiện nhiều ở phụ nữ lớn tuổi, di căn muộn, hay di căn đến các vị trí bất thường: màng não, màng bụng, đường tiêu hóa [41].

*Các thể giải phẫu bệnh ít gặp khác:* Ung thư biểu mô thể ống, ung thư biểu mô thể nhày, ung thư biểu mô thể tủy...[42].

#### 1.2.4. Chẩn đoán TNM và giai đoạn trong ung thư vú.

Chẩn đoán giai đoạn ung thư vú theo AJCC 2010 [43].

##### 1.2.4.1. Chẩn đoán TNM

###### *T. Khối u nguyên phát*

|               |  |
|---------------|--|
| TX            | U nguyên phát không đánh giá được  |
| T0            | Không có bằng chứng của khối u nguyên phát   |
| Tis           | Ung thư biểu mô tại chỗ  |
| Tis (DCIS)    | Ung thư biểu mô ống tại chỗ  |
| Tis (LCIS)    | Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ  |
| Tis (Paget's) | Bệnh Paget của núm vú không liên quan đến ung thư xâm lấn và / hoặc ung thư biểu mô tại chỗ (DCIS và / hoặc LCIS) trong nhu mô vú phía dưới. Ung thư trong nhu mô vú liên quan với bệnh Paget được phân loại dựa trên kích thước và đặc điểm của bệnh nhu mô, mặc dù sự hiện diện của bệnh Paget vẫn cần ghi nhận. |
| T1            | U có đường kính lớn nhất $\leq 20$ mm  |
| T1mi          | U có đường kính lớn nhất $\leq 1$ mm   |
| T1a           | U có đường kính lớn nhất $> 1$ mm nhưng $\leq 5$ mm  |
| T1b           | U có đường kính lớn nhất $> 5$ mm nhưng $\leq 10$ mm   |
| T1c           | U có đường kính lớn nhất $> 10$ mm nhưng $\leq 20$ mm  |
| T2            | U có đường kính lớn nhất $> 20$ mm nhưng $\leq 50$ mm  |
| T3            | U có đường kính lớn nhất $> 50$ mm   |
| T4            | U với kích thước bất kỳ có xâm lấn trực tiếp thành ngực và/hoặc da (viêm và nốt ở da)  |
| T4a           | Xâm lấn tới thành ngực, chỉ không bao gồm dính/ xâm lấn cơ ngực.   |
| T4b           | Loét và/hoặc các nốt vệ tinh cùng bên và/hoặc phù nề (bao gồm da cam) của da, mà không đủ tiêu chuẩn của viêm  |

- T4c Cả T4a và T4b  
 T4d Ung thư biểu mô thể viêm  
*N: Hạch vùng*

***N trên lâm sàng trước mổ***

- NX Hạch vùng không đánh giá được (ví dụ, đã lấy đi trước đó)  
 N0 Không có di căn hạch vùng  
 N1 Di căn hạch nách cùng bên chặng I, II  
 Di căn hạch nách cùng bên chặng I, II dính hoặc cố định trên lâm sàng,  
 N2 hoặc có di căn hạch vú trong nhưng không có hạch nách trên lâm sàng.  
 N2a Di căn hạch nách cùng bên chặng I, II dính vào nhau hoặc dính vào tổ chức khác.  
 N2b Di căn hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng nhưng không di căn hạch nách chặng I, II.  
 Di căn hạch hạ đòn cùng bên (hạch nách nhóm III ) có hoặc không có hạch chặng I,II, hoặc di căn hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng và di căn hạch nách chặng I, II; hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không có di căn hạch nách hoặc di căn hạch vú trong.  
 N3  
 N3a Di căn hạch hạ đòn cùng bên  
 N3b Di căn hạch vú trong và hạch nách cùng bên  
 N3c Di căn hạch thượng đòn cùng bên.

***N sau mổ trên giải phẫu bệnh (pN)***

- pN Hạch vùng không đánh giá được (ví dụ đã được lấy bỏ trước đó, hoặc không gửi giải phẫu bệnh)  
 pN0 Không có di căn hạch vùng

- pN0(i-) Không có di căn hạch vùng trên GPB, hoá mô miễn dịch âm tính.
- pN0(i+) Hạch vùng không lớn hơn 0,2mm
- pN0(mol-) Không di căn hạch vùng trên giải phẫu bệnh, kết quả phân tử âm tính (RT-PCR)
- pN0(mol+) Kết quả phân tử dương tính (RT-PCR), nhưng không có hạch vùng di căn được xác định bởi giải phẫu bệnh hoặc IHC
- pN1 Vi di căn, hoặc di căn 1-3 hạch nách và hoặc có di căn hạch vú trong được xác định bởi sinh thiết hạch cửa nhưng không sờ thấy trên lâm sàng
- pN1mi Vi di căn (lớn hơn 0,2 mm và/hoặc hơn 200 tế bào, nhưng không lớn hơn 0,2mm)
- pN1a Di căn 1-3 hạch nách, ít nhất một hạch lớn hơn 2mm
- pN1b Di căn hạch vú trong vi thể hoặc đại thể được xác định qua sinh thiết hạch cửa nhưng không sờ thấy trên lâm sàng
- pN1c Di căn 1-3 hạch nách và hạch vú trong vi thể hoặc đại thể được xác định qua sinh thiết hạch cửa nhưng không sờ thấy trên lâm sàng.
- pN2 Di căn 4-9 hạch nách; hoặc hạch vú trong trên lâm sàng nhưng không có di căn hạch nách.
- pN2a Di căn 4-9 hạch nách (ít nhất 1 hạch lớn hơn 2,0mm)
- pN2b Di căn hạch vú trong trên lâm sàng và không có hạch nách di căn
- pN3 Di căn lớn hơn hoặc bằng 10 hạch nách; hoặc hạch hạ đòn (nhóm III); hoặc di căn hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng cùng với di căn một hay nhiều hạch nách nhóm I, II; hoặc di căn nhiều hơn 3 hạch nách và hạch vú trong di căn vi thể hoặc đại thể qua sinh thiết hạch cửa nhưng không sờ thấy trên lâm sàng, hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên

- pN3a Di căn  $\geq 10$  hạch nách (ít nhất 1 hạch lớn hơn 2,0mm); hoặc di căn tới hạch hạ đòn (hạch nách nhóm III)
- pN3b Di căn hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng cùng với 1 hay nhiều hạch nách dương tính; hoặc di căn  $> 3$  hạch nách và hạch vú trong căn vi thể đại thể xác định bởi sinh thiết hạch cửa nhưng không sờ thấy trên lâm sàng.
- pN3c Di căn hạch thượng đòn cùng bên

*M: Di căn xa*

- M0 Không có di căn xa trên lâm sàng và trên chẩn đoán hình ảnh  
Không có bằng chứng di căn xa trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, nhưng sự lắng đọng của các tế bào u trong tuần hoàn được phát hiện ở mức phân tử hoặc soi hiển vi. Hoặc tổn thương hạch xa không quá 0,2mm trên bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng của di căn.
- cM0(i+)
- M1 Di căn có thể phát hiện bằng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh và/hoặc mô bệnh chứng minh lớn hơn 0,2mm.

**1.2.4.2. Chẩn đoán giai đoạn**

| <b>Giai đoạn</b> | <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> |
|------------------|----------|----------|----------|
| 0                | Tis      | N0       | M0       |
| IA               | T1       | N0       | M0       |
| IB               | T0       | N1mi     | M0       |
|                  | T1       | N1mi     | M0       |
| IIA              | T0       | N1       | M0       |
|                  | T1       | N1       | M0       |
| IIB              | T2       | N0       | M0       |
|                  | T2       | N1       | M0       |

|      |       |       |    |
|------|-------|-------|----|
|      | T3    | N0    | M0 |
|      | T0    | N2    | M0 |
|      | T1    | N2    | M0 |
| IIIA | T2    | N2    | M0 |
|      | T3    | N1    | M0 |
|      | T3    | N2    | M0 |
|      | T4    | N0    | M0 |
| IIIB | T4    | N1    | M0 |
|      | T4    | N2    | M0 |
| IIIC | Any T | N3    | M0 |
| IV   | Any T | Any N | M1 |

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

Dựa trên các nghiên cứu sinh học phân tử cũng như kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả điều trị, người ta phân ung thư vú thành các phân nhóm khác nhau căn cứ theo các dấu ấn về sinh học phân tử và hóa mô miễn dịch. Quan điểm phân loại mới này cho thấy 2 vấn đề cơ bản về bệnh học ung thư vú: Khẳng định lại ung thư vú là bệnh toàn thân và cơ sở của những khác biệt về tiên lượng trên lâm sàng và đưa ra các chỉ dẫn điều trị sâu sát hơn với từng bệnh nhân. Các phân nhóm cụ thể là:

- Phân nhóm lòng ống loại A (Luminal A): ER và/hoặc PR dương tính, HER2 âm tính, Ki-67 dương tính dưới 14%. Nếu không có xét nghiệm Ki-67 thì có thể sử dụng thông tin khác như đánh giá độ mô học. Chỉ định điều trị hệ thống cho các bệnh nhân thuộc nhóm này là dùng nội tiết đơn thuần.

- Phân nhóm lòng ống loại B (Luminal B): ER và/hoặc PR dương tính, HER2 âm tính, Ki-67 trên 14%, chỉ định điều trị hệ thống cho các bệnh nhân này là hóa chất kết hợp với nội tiết.

- Phân nhóm lòng ống loại C (Luminal C): ER và/hoặc PR dương tính, Ki-67 bất kỳ. Chỉ định điều trị hệ thống cho các bệnh nhân này là dùng hóa chất kết hợp với kháng HER2 và nội tiết.

Ba phân nhóm này nằm trong nhánh thụ thể nội tiết dương tính và có tiên lượng tốt hơn.

- Phân nhóm HER2 dương tính: bao gồm các trường hợp có HER2 dương tính nhưng không thuộc nhóm Luminal C. Chỉ định điều trị hệ thống cho các bệnh nhân này là hóa chất kết hợp với kháng thể đơn dòng kháng HER2.

- Phân nhóm giống tế bào đáy (Basal - like): bao gồm các trường hợp có các thụ thể nội tiết ER và PR âm tính, HER2 âm tính, nhóm này còn được gọi tên khác là (triple negative) và rất kháng với điều trị. Chỉ định điều trị hệ thống cho các bệnh nhân này là hóa chất.

Hai nhóm này nằm trong phân nhánh thụ thể nội tiết âm tính nên có tiên lượng xấu hơn [44], [45].

## **1.2.6. Một số yếu tố tiên lượng bệnh trong ung thư vú**

### **1.2.6.1. ER, PR**

Là hai thành viên của liên gia đình thụ thể hormon hạt nhân, những thụ thể này nằm trong bào tương của tế bào đích và hoạt động như là các yếu tố phiên mã ligand phụ thuộc. Sự gắn hormon hòa tan trong mỡ với miền liên kết ligand dẫn đến mở ra các vị trí liên kết ADN trên receptor sau đó di chuyển vào trong nhân và liên kết với các yếu tố đáp ứng hormon đặc hiệu gắn với những gen mà có vai trò trong hoạt động sinh lý của hormon. Bước tiếp theo gồm phiên mã của ARN truyền tin và ARN ribosom và cuối cùng là



tổng hợp protein mới. Hai đồng phân của ER là alpha và beta, chúng giống nhau hầu hết các khía cạnh nhưng khác nhau về thuộc tính phiên mã.

Giá trị của ER và PR là tiên đoán và tiên lượng

Tiên đoán: ER bộc lộ giá trị dự đoán là các bệnh nhân có lợi ích từ điều trị nội tiết, PR cũng có vai trò tiên đoán những bệnh nhân dương tính cũng hưởng lợi từ điều trị nội tiết nhưng nó không phải là yếu tố độc lập mà phụ thuộc vào ER.

Tiên lượng: Những nghiên cứu đa trung tâm mô tả mối liên quan giữa mức độ bộc lộ hormon với lợi ích của bệnh nhân. Thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống không tiến triển, thời gian sống không bệnh, đáp ứng với điều trị nội tiết liên quan với mức độ bộc lộ ER và PR [46].

#### **1.2.6.2. HER2**

Gen HER2 mã hóa cho thụ thể glycoprotein 185 KD xuyên màng với các hoạt động tyrosine kinase trong tế bào. HER2 thuộc về gia đình thụ thể yếu tố phát triển biểu bì của các thụ thể mà nó có vai trò trong việc kích hoạt các con đường truyền tín hiệu dưới tế bào biểu mô kiểm soát sự tăng trưởng và biệt hóa của tế bào biểu mô và sự tăng sinh mạch máu. HER2, yếu tố phát triển biểu bì 2 được gọi là HER2, hoặc ERBB2 khuyếch đại của HER2 hoặc bộc lộ quá mức của sản phẩm protein, chiếm tỷ lệ 18-20% ở người [47].

HER2 dương tính cao, bệnh nhân có lợi ích từ điều trị đích HER2: Trastuzumab.

HER2 dương tính có giá trị dự đoán kháng hoặc nhạy với hóa chất đặc biệt nhóm Taxan và Anthracyclin.

HER2 dương tính dự đoán kháng với điều trị nội tiết.

Khi HER2 dương tính có tỷ lệ tái phát và tử vong cao nếu không có điều trị hệ thống.

### *Một số phương pháp xét nghiệm HER2*

- Khuyếch đại gen HER 2 bằng phương pháp ISH (in situ hybridization), FISH (Fluorescence in situ hybridization), CISH (chromogenic in situ hybridization), SISH (silver-enhanced in situ hybridization), PCR (differential polymerase chain reaction).

- Bộc lộ sản phẩm protein HER 2 bằng ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), IHC (immunohistochemistry).

- Bộc lộ HER2 RNA bằng xét nghiệm PCR (RT-PCR) [48].

### **1.2.6.3. Ki -67**

Là yếu tố tiên lượng trong ung thư vú sớm đã được nghiên cứu thấy rằng Ki 67 là yếu tố tiên lượng độc lập, được minh chứng bằng một nghiên cứu trên 12.000 bệnh nhân có Ki67 cao thấy:

Nguy cơ tái phát cao ở cả nhóm hạch dương tính (RR 1,59. 95%, CI 1,35-1,97), nhóm hạch âm tính (RR 2,3, 95%, CI 1,83-1,92).

Sống thêm thấp ở cả hai nhóm, hạch dương tính (RR cho tỷ lệ chết 2,33. 95%, CI 1,83-2,95), nhóm hạch âm tính (HR 2,54, 95%, CI 1,65-2,91) [49].

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

Ung thư vú được coi là bệnh toàn thân cần kết hợp các phương pháp điều trị tại chỗ tại vùng bằng phẫu thuật và xạ trị, điều trị toàn thân bằng hóa chất, nội tiết và sinh học.

### **1.3.1. Phẫu thuật**

#### **1.3.1.1. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú.**

Phẫu thuật cắt tuyến vú được định nghĩa là lấy bỏ toàn bộ mô vú, là một lựa chọn phẫu thuật cho bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư vú và phẫu thuật cắt vú dự phòng làm giảm nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ có nguy cơ cao [50], [51].

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

Là phẫu thuật cắt toàn bộ vú thành một khối gồm da trên u, cơ ngực lớn và cơ ngực bé, và toàn bộ hạch nách (hạch chặng I, II, III). Halsted cho rằng ung thư vú là bệnh tại chỗ nên phẫu thuật mở rộng này mang lại một cơ hội kiểm soát bệnh tốt hơn so với cắt u đơn thuần và là điều trị chuẩn phẫu thuật ung thư vú trong nhiều năm [52].

Sau một thời gian người ta thấy rằng phương pháp này cải thiện được kiểm soát bệnh tại chỗ nhưng vai trò triệt căn còn hạn chế. Trong một nghiên cứu 1.438 phụ nữ mà được phẫu thuật triệt căn trong 30 năm thì chỉ có 13% sống không bệnh, 57% đã tử vong do ung thư [53], [54]. Hơn nữa phương pháp phẫu thuật triệt này có thể gây tàn phá nặng nề, để lại nhiều di chứng sau mổ như phù tay, đi vẹo người nhưng tỷ lệ tử vong do ung thư vẫn còn cao nên ngày nay không sử dụng nữa.

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

Cắt bỏ toàn bộ tuyến vú, cân cơ dưới cơ ngực lớn (bảo tồn cơ ngực lớn và cơ ngực bé) và vét hạch chặng I, II. Một số thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy tỷ lệ sống còn tương đương giữa cắt tuyến vú triệt căn và cắt tuyến vú triệt căn biến đổi nhưng sự tàn phá ít hơn [55], [56].

### ***1.3.1.4. Phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần***

Cắt bỏ toàn bộ vú và bảo tồn cơ ngực và hạch nách. Sự khác biệt giữa cắt tuyến vú triệt căn biến đổi và cắt vú đơn thuần là trước đây bao gồm vét hạch nách (vét hạch nách chặng I, II là phẫu thuật chuẩn). Với sự tiến bộ của sinh thiết hạch cửa thì phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần được thực hiện thường quy hơn cắt tuyến vú triệt căn biến đổi khi sinh thiết hạch cửa âm tính, vẫn đảm bảo được an toàn về mặt ung thư mà ít biến chứng tại chỗ [57].

### ***1.3.1.5. Phẫu thuật cắt u và bảo tồn tuyến vú***

Phẫu thuật cắt u và bảo tồn tuyến vú sau đó xạ trị để loại bỏ những tổn thương vi thể còn lại sau phẫu thuật.

Mục đích của phẫu thuật bảo tồn vú phải đạt được hiệu quả sống thêm, tỷ lệ tái phát thấp tại chỗ đối với vú bên phẫu thuật và đảm bảo về mặt thẩm mỹ.

Các nghiên cứu cho thấy thời gian sống thêm tương đương giữa hai phương pháp cắt tuyến vú và bảo tồn vú [58].

### ***1.3.1.6. Hạch nách trong ung thư vú.***

#### *Đánh giá hạch nách*

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

Dẫn lưu hạch bạch huyết của vú (hạch nách, vú trong, và nhóm hạch thượng đòn) là những hạch vùng.

Hạch nách nhận 85% dẫn lưu hạch bạch huyết từ tất cả các phần tư của vú, phần dẫn lưu còn lại là hạch vú trong, hạch hạ đòn, hạch thượng đòn.

Di căn hạch nách liên quan với kích thước u, vị trí u, độ mô học, và sự xâm lấn mạch bạch huyết.

- Kích thước u: Ở một nghiên cứu 2.282 bệnh nhân ung thư vú xâm lấn hoặc ung thư biểu mô ống tại chỗ thấy tỷ lệ di căn hạch: Tis: 0, .028%, T1a: 5%, T1b: 16%, T1c: 28%, T2: 47%, T3: 68%, T4: 86% [59].

- Độ mô học: Độ 1 tỷ lệ di căn hạch thấp hơn so với độ 2, độ 3 [60]. Theo SEER, với kích thước u đồng nhất tỷ lệ di căn hạch nách ở độ 1 là 3,4%, độ 3 là 21%.

- Vị trí u: U ở vị trí bên có tỷ lệ di căn hạch nách nhiều hơn vị trí giữa vú do dẫn lưu hạch bạch huyết của u phần giữa của vú liên quan đến hạch vú trong [61].

#### *Vết hạch nách*

Là phương pháp điều trị thường quy đối với ung thư vú giai đoạn sớm. Lợi ích của vết hạch nách đó là kiểm soát bệnh tại chỗ (tái phát hạch nách, sống thêm), giá trị tiên lượng, nhưng quá trình vết hạch nách làm phá hủy cấu trúc giải phẫu của nách dẫn đến phù bạch huyết, tổn thương thần kinh, mất chức năng khớp vai, tổn thương chức năng và chất lượng cuộc sống.

Vết hạch nách được chỉ định cho những phụ nữ có hạch nách được sờ thấy trên lâm sàng hoặc dương tính khi sinh thiết kim dưới hướng dẫn của siêu âm. Ngày nay sinh thiết hạch cửa là phương pháp đánh giá giai đoạn ít gây tàn phá hơn là vết hạch nách [62].

#### *Sinh thiết hạch cửa*

Hạch cửa là chặng hạch đầu tiên nhận bạch huyết từ tuyến vú trước khi đổ vào các chặng hạch tiếp theo của vùng hạch nách. Để giảm những biến chứng liên quan đến vết hạch nách toàn bộ, ngày nay người ta quan tâm nhiều đến việc xác định và lấy hạch cửa. Hạch cửa có thể xác định trong khi mổ bằng việc bơm một loại chất màu xanh hoặc dược chất phóng xạ vào quanh khối u. Trong một nghiên cứu cho thấy 92% số các trường hợp có thể xác định được hạch này và thường có từ 1 đến 4 hạch. Người ta quan niệm rằng, hạch cửa là chặng đầu tiên ngăn cản hoặc làm hạn chế các tế bào ung thư lan vào các chặng hạch tiếp theo của hạch nách. Nếu chặng hạch đầu tiên không tìm thấy di căn thì coi như các chặng hạch phía sau cũng không có di căn và như vậy cũng không cần thiết phải vét toàn bộ hạch nách. Việc sinh thiết hạch cửa sẽ quyết định cho việc điều trị bổ trợ. Trong những thập kỷ tới, sinh thiết hạch cửa sẽ ngày càng được mở rộng và như vậy số lượng bệnh nhân được tiến hành vét hạch nách toàn bộ sẽ ngày càng giảm [63].

### 1.3.2. Xạ trị

Được chỉ định hệ thống cho ung thư vú giai đoạn II, IIIA có hạch nách dương tính với mục đích điều trị xạ trị là để loại trừ những tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật bảo tồn vú hoặc cắt tuyến vú toàn bộ [64].

#### 1.3.2.1. Các trường chiếu trong xạ trị ung thư vú

\* Trường chiếu vú: được thực hiện bằng hai trường chiếu lướt đối xứng.

Giới hạn trên: dưới 1-2cm của diện nằm ngang, không vượt quá giới hạn dưới của đầu trong xương đòn.

Giới hạn dưới: dưới nếp lằn vú.

Giới hạn ngoài: là giới hạn của đường chạy phía trước kéo dài xuống dưới của thành sau hố nách.

Giới hạn trong: là phía trong đường giữa ức 4cm.

Khi chiếu xạ xương sườn, cơ gian sườn, liều xạ càng ít càng tốt.

Cần chú ý bảo vệ tim (bên trái), nhu mô phổi, và ngay cả tổ chức xung quanh diện chiếu xạ để tránh xơ hoá.

\* Trường chiếu hệ hạch: bao gồm các nhóm hạch khác nhau trong hố nách và thượng, hạ đòn.

Giới hạn trên: phần dưới thanh quản.

Giới hạn ngoài: 1/3 trong của xương cánh tay (cần phải che chì đầu xương cánh tay).

Giới hạn dưới: tiếp giáp với giới hạn trên của trường chiếu vú

Giới hạn trong: đường giữa xương ức.

Thực hiện chiếu xạ vùng hạch nách, thượng đòn, hạ đòn bằng trường chiếu trực tiếp.

\* Trường chiếu vú trong:

Do hạch vú trong hơi ở phía ngoài đường giữa trong 4 khoang gian sườn và vùng sau đòn, khi xuống phía dưới mũi ức, hạch toả ra phía ngoài rồi biến

mất ở các mức khác nhau. Hạch vú trong ở nông 2,5-3cm sau tấm ức sườn, vị trí chính xác và chiều sâu của hạch vú trong có thể khác nhau tùy theo từng trường hợp. Do vậy trường chiếu hạch vú trong được xác định tùy từng trường hợp và người ta sử dụng trường chiếu trực tiếp [65].

### ***1.3.2.1. Chỉ định xạ trị***

#### *Xạ trị sau phẫu thuật bảo tồn vú*

Hầu hết các bệnh nhân sau phẫu thuật bảo tồn vú đều có chỉ định xạ trị, ngoại trừ bệnh nhân cao tuổi  $\geq 70$  tuổi, giai đoạn I và có chỉ định điều trị nội tiết, đối tượng bệnh nhân này thường tái phát tại chỗ thấp [66].

#### *Xạ trị đối với phụ nữ sau cắt tuyến vú*

Giai đoạn tiên xa tại chỗ, đặc biệt là u T4

Có hạch nách di căn trên giải phẫu bệnh

Diện cắt dương tính [67].

#### *Các biến chứng do xạ trị*

Viêm da do tia xạ (có thể điều trị bằng mỡ corticoid, nếu nặng hơn cần phải xem xét lại liều lượng, kỹ thuật, thời gian điều trị).

Phù nề cánh tay sau phẫu thuật và xạ trị chiếm tỷ lệ từ 15-20%. Với liều xạ càng cao thì biến chứng này càng tăng lên. Phù nề cánh tay có liên quan tới vết hạch nách và xạ trị hố nách. Nếu xạ trị sau vết hạch nách triệt căn thì tỷ lệ nguy cơ phù nề cánh tay là 40%.

Viêm phổi do xạ trị chiếm khoảng 1% (điều trị bằng Corticoid)

Tổn thương về tim mạch, đặc biệt trong các trường hợp xạ trị vào thành ngực sau cắt tuyến vú, nhất là khi sử dụng chùm photon trong điều trị hạch vú trong.

Nguy cơ gãy xương có tỷ lệ từ 2-5%.

Hiêm gặp hơn là tổn thương đám rối thần kinh cánh tay sau xạ trị.

Ung thư thứ phát (sarcoma) hoặc angiosarcoma tại tổ chức tuyến vú sau điều trị xạ [68].

### **1.3.3. Điều trị bổ trợ**

Điều trị hệ thống bổ trợ sau mổ nhằm mục đích giảm tỷ lệ tử vong do ung thư vú, kết quả đã được chứng minh ở các nước phương tây. Đối với bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính hay âm tính thì phác đồ hóa chất bổ trợ là giống nhau, bệnh nhân có bộc lộ quá mức yếu tố phát triển biểu mô HER2 có chỉ định dùng thuốc kháng yếu tố tăng trưởng biểu bì [69].

#### ***1.3.3.1. Điều trị hóa chất hỗ trợ cho bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính hoặc dương tính, yếu tố phát triển biểu mô (HER2) âm tính***

##### ***Hóa chất kinh điển***

\* Nghiên cứu lớn của Nhóm hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm năm 2011, gồm 100.000 phụ nữ từ 123 thử nghiệm nhỏ đã xác định được [7].

- Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ có Anthracyclin tốt hơn so với không điều trị với kết quả 10 năm, cụ thể: Cải thiện nguy cơ tái phát có ý nghĩa (RR 0,73; 95%; CI 0,68-0,79). Giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong chung (RR 0,79; 95%; CI 0,72 - 0,85) Giảm có ý nghĩa tỷ lệ tử vong toàn bộ (RR 0,84; 95%; CI 0,78- 0,91).

- Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ CMF tốt hơn so với không điều trị, cụ thể kết quả 10 năm: Cải thiện có ý nghĩa nguy cơ tái phát (RR 0,70; 95%; CI 0,63-0,77), giá trị tuyệt đối là 10,2%. Giảm tỷ lệ tử vong có ý nghĩa (RR 0,76; 95%; CI 0,68-0,84), giá trị tuyệt đối là 6,2%. Giảm tỷ lệ tử vong chung (RR 0,84; 95%; CI 0,76-0,93).

- Phác đồ CMF tương đương với phác đồ AC \* 4 chu kỳ, kết quả nghiên cứu 10 năm trên 5122 bệnh nhân: Không cải thiện nguy cơ tái phát



(RR 0,99; 95%; CI 0,90-1,08). Không cải thiện tỷ lệ tử vong do ung thư vú (RR 0,98; 95%; CI 0,89-1,08). Không cải thiện tỷ lệ tử vong chung (RR 0,97; 95%; CI 0,89-1,07).

- Phác đồ AC \* 6 chu kỳ tốt hơn phác đồ CMF, kết quả nghiên cứu 10 năm trên 9527 phụ nữ, cụ thể: Giảm nguy cơ tái phát (RR 0,89; 95%; CI 0,82-0,96), lợi ích tuyệt đối là 2,6%. Giảm nguy cơ tử vong do ung thư vú (RR 0,80; 95%; CI 0,72-0,88), lợi ích tuyệt đối là 4,1%. Giảm tỷ lệ tử vong chung (RR 0,84; 95%; CI 0,76-0,92), lợi ích tuyệt đối là 3,9%.

\* Năm 2012, kết quả từ nghiên cứu đa phân tích của Nhóm hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm về vai trò của Taxan trong điều trị hỗ trợ trên 11.167 bệnh nhân ung thư vú với 8 năm theo dõi, cho thấy vai trò của Taxan: Giảm nguy cơ tái phát (RR 0,84; 95%; CI 0,78-0,91), lợi ích tuyệt đối trong sống thêm không tái phát là 4,6%. Giảm nguy cơ tử vong ung thư vú (RR 0,86; 95%; CI 0,79-0,93), cải thiện 2,8% tỷ lệ tuyệt đối. Giảm nguy cơ tử vong chung (RR 0,86; 95%; CI 0,79-0,93), cải thiện 3,2% tỷ lệ tuyệt đối [7].

### ***Hóa chất liều mau***

Trước đây hóa chất điều trị hỗ trợ theo lịch mỗi 3 tuần, gần đây một số quan điểm mới giảm thời gian giữa hai chu kỳ xuống 2 tuần (tức là hóa chất liều mau) với mục đích cải thiện hơn kết quả điều trị so với phác đồ hóa chất 3 tuần [73]. Để trả lời câu hỏi này thì kết quả đa phân tích với 10 thử nghiệm lâm sàng, trên 11.000 phụ nữ, so sánh điều trị hóa chất liều mau với điều trị hóa chất 3 tuần, cho thấy [70].

- Trong 3 thử nghiệm đánh giá so sánh với hóa chất liều 3 tuần, hóa chất liều mau cải thiện thời gian sống thêm không bệnh (DFS) (HR 0,83; 95%; CI 0,73-0,94) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) (HR 0,84; 95%; CI 0,72-0,98).

- Lợi ích thời gian sống thêm không bệnh được thấy trên bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính (HR 0,71; 95%; CI 0,56-0,98), nhưng không thấy lợi ích trên bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính (HR 0,92; 95%; CI 0,75-1,12).

- Một nghiên cứu khác được điều trị với phác đồ AC sau đó hoặc tiếp tục bằng Paclitaxel hoặc Docetaxel chu kỳ 3 tuần hoặc hàng tuần, Khi so sánh giữa sử dụng Paclitaxel 3 tuần thì Paclitaxel hàng tuần cho kết quả [71].

Cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm không bệnh tại 5 năm (81,5% so với 76,9%, HR 1,27; 95%; CI 1,03-1,57).

Cải thiện có ý nghĩa thời gian sống toàn bộ tại 5 năm (89,7% so với 86,5%; HR 1,32; 95%; CI 1,02-1,72).

### **Phác đồ không có Anthracyclin**

Đối với những bệnh nhân không có chỉ định sử dụng anthracyclin thì phác đồ không có anthracyclin như sau:

TC: TC - Docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) + cyclophosphamid ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) cho 4 chu kỳ, chu kỳ mỗi 3 tuần.

CMF - Cyclophosphamid ( $100 \text{ mg/m}^2$  uống ngày 1-14, methotrexat ( $40 \text{ mg/m}^2$  TM, ngày 1 + 8), và 5-fluorouracil ( $600 \text{ mg/m}^2$  TM ngày 1 + 8) cho 6 chu kỳ, chu kỳ 4 tuần.

Không có nghiên cứu nào trực tiếp so sánh phác đồ TC và CMF, nhưng dựa trên kết quả đa phân tích của Nhóm hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm năm 2011 ở trên thì cho thấy phác đồ CMF không tốt hơn phác đồ AC, phác đồ có Taxan tốt hơn phác đồ không Taxan, và một thử nghiệm cho thấy phác đồ TC hiệu quả hơn phác đồ AC, do vậy phác đồ TC tốt hơn phác đồ CMF [72].

Cũng trong một thử nghiệm 9735 tại Mỹ trên 1.016 bệnh nhân giai đoạn I-III, HER2 âm tính, được điều trị phác đồ AC hoặc TC.

Với thời gian theo dõi trung bình 7 năm, phác đồ TC có thời gian sống không bệnh cao hơn có ý nghĩa (81% so với 75%) và thời gian sống toàn bộ (87% so với 82%) [73].

*1.3.3.2. Điều trị hóa chất hỗ trợ cho bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính hoặc dương tính, yếu tố phát triển biểu mô (HER2) dương tính.*

HER2 dương tính được định nghĩa là nhuộm IHC dương tính 3+, hoặc tỷ lệ khuếch đại FISH (fluorescent in situ hybridization)  $\geq 2$ .

Bệnh nhân có HER2 dương tính có lợi ích từ điều trị kháng HER2.

***Lợi ích của các phác đồ có kháng HER2 (trastuzumab).***

Kết quả đa phân tích năm 2012 từ 8 thử nghiệm lâm sàng gồm 12.000 bệnh nhân có thụ thể HER2 dương tính được điều trị hóa chất và Trastuzumab so với điều trị hóa chất đơn thuần [74].

- Cải thiện thời gian sống không bệnh (DFS, hazard ratio cho tái phát 0,60; 95%; CI 0,50-0,71), (Trastuzumab có thể dùng đồng thời với hóa chất hoặc dùng kế tiếp hóa chất).

- Cải thiện thời gian sống toàn bộ (HR cho tỷ lệ tử vong là 0,66; 95%; CI 0,57-0,77).

***Thời gian điều trị Trastuzumab***

Nghiên cứu HERA, với 5.090 bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính, đã hoàn thiện điều trị hóa chất, bệnh nhân được phân vào hai nhóm, một nhóm điều trị Trastuzumab 1 năm, một nhóm 2 năm [75], [76], [77]. Với 8 năm theo dõi không có sự khác biệt về thời gian sống không bệnh giữa hai nhóm 1 năm và hai năm, (76% cho cả 2 nhánh, HR 0,99; 95%; CI 0,85-1,14). Không có sự khác biệt về thời gian sống còn toàn bộ (HR 1,05; 95%; CI 0,86-1,28).

- Trong thử nghiệm PHARE, với 3.380 bệnh nhân chia thành hai nhóm, một nhóm điều trị 12 tháng, 1 nhóm điều trị 6 tháng, với thời gian theo dõi

42,5 tháng, nhóm điều trị 6 tháng có tỷ lệ sống không bệnh 2 năm ngắn hơn so với nhóm dùng 1 tháng (91 so với 94%, HR 1,28; 95%; CI 1,05-1,56), hơn nữa nhóm 6 tháng tỷ lệ tử vong nhiều hơn (93 so với 66 bệnh nhân HR 1,46; 95%; CI 1,06-2,01 và di căn xa tại lần đầu nhiều hơn (141 so với 108 bệnh nhân HR 1,33; 95%; CI 1,04-1,71) [78].

Từ những kết quả này thời gian được khuyên dùng Trastuzumab cho ung thư vú hỗ trợ là 1 năm.

### ***Lapatinib***

Là một kháng kháng HER2

*Lapatinib có vai trò gì trong điều trị ung thư vú hỗ trợ có HER2 dương tính không?*

Một thử nghiệm pha III trên 3.147 phụ nữ ung thư vú giai đoạn I, II, III sau phẫu thuật, có HER2 dương tính, sau khi kết thúc điều trị hóa chất bệnh nhân được điều trị hoặc Lapatinib hoặc theo dõi đơn thuần, với thời gian theo dõi 47-48 tháng, khi so sánh với placebo, lapatinib cho kết quả:

Không có sự khác biệt tỷ lệ tử vong, (6% cho mỗi nhánh), (HR 0,99; 95%; CI 0,74-1,31).

Không có sự khác biệt tái phát tại chỗ (2% so với 3%), tái phát tại vùng (2% cho cả 2 nhánh), di căn xa (8% so với 10%) [79].

*Lapatinib kết hợp với hóa chất và Trastuzumab có lợi ích hơn hóa chất và Trastuzumab không?*

Nghiên cứu Adjuvant Lapatinib And / Or Trastuzumab Treatment Optimisation Study (ALTTO), được công bố tại hội nghị Ung thư học lâm sàng Mỹ năm 2014, bệnh nhân có HER2 dương tính được điều trị hỗ trợ bằng Lapatinib kết hợp với hóa chất có Anthracyclin và/ hoặc Trastuzumab, với thời gian theo dõi 4,5 năm, cho thấy khi thêm Lapatinib với Trastuzumab kết hợp với hóa chất có Anthracyclin không tốt hơn về thời gian sống không bệnh so với Trastuzumab kết hợp hóa chất [80].

***Pertuzumab***

Là một kháng HER2

Được chứng minh lợi ích trên bệnh nhân ung thư vú di căn và ung thư vú tân bổ trợ [81], [82].

Năm 2014, theo hướng dẫn điều trị ung thư của Hoa Kỳ vẫn đưa Pertuzumab kết hợp Trastuzumab và hóa chất trong điều trị ung thư vú bổ trợ có HER2 dương tính, mặc dù kết quả sống thêm toàn bộ vẫn chưa được ghi nhận.

**1.3.4. Điều trị nội tiết*****Phụ nữ tiền mãn kinh.***

Tamoxifen được chỉ định cho phụ nữ tiền mãn kinh [83].

Cắt buồng trứng: Ngoại khoa, Xạ trị, Thuốc

Thuốc kháng Aromatase không có hiệu quả trên bệnh nhân tiền mãn kinh [84], vì khi giảm nồng độ Estrogen dẫn đến quá trình điều hòa ngược lên tuyến yên và tuyến dưới đồi dẫn đến tăng cường sản xuất các Hormon hướng dục từ đó kích thích buồng trứng phát triển, tăng cường sản xuất các Androgen và các Aromatase chính vì vậy các thuốc ức chế Aromatase chỉ được chỉ định cho bệnh nhân đã mãn kinh vì chức năng buồng trứng có thể trở lại bình thường trong thời gian theo dõi hoặc có thể kích hoạt trở lại chức năng buồng trứng [85].

***Phụ nữ hậu mãn kinh***

Thuốc ức chế Aromatase được chứng minh tốt hơn Tamoxifen vì thuốc ức chế Aromatase đáp ứng được hai yêu cầu vừa cải thiện về nguy cơ tái phát di căn và sống thêm so với Tamoxifen.

Thuốc ức chế Aromatase có thể dùng ngay từ đầu hoặc chuyển đổi sau 2-3 năm điều trị Tamoxifen.

Đối với phụ nữ từ chối dùng thuốc ức chế Aromatase (do loãng xương phát hiện trước đó hay do bệnh tim mạch) hoặc không dung nạp với thuốc do tác dụng phụ thì chỉ định dùng Tamoxifen ít nhất 5 năm.

### *Định nghĩa mãn kinh*

NCCN được định nghĩa tình trạng mãn kinh như sau [86].

Phụ nữ 60 tuổi trở lên

Dưới 60 tuổi mãn kinh nếu có kèm các yếu tố sau:

+ Đã được cắt buồng trứng hai bên trước đó

+ Mất kinh 12 tháng hoặc hơn với sự vắng mặt của Tamoxifen, hóa chất, hoặc ức chế buồng trứng.

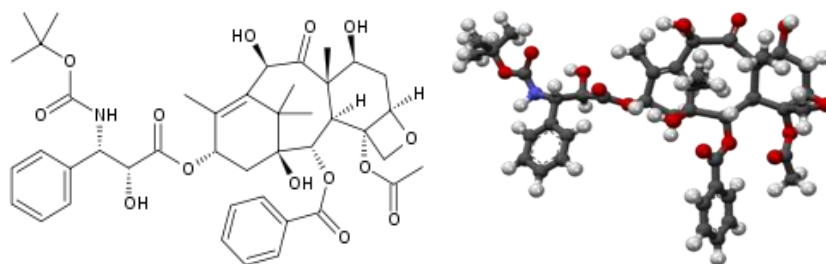
## **1.4. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu**

### **1.4.1. Docetaxel (hãng Aventis)**

Taxan là một cacbon không no được tạo thành bởi một loại thực vật có tên gọi là Taxuos. Ngay từ khi ra đời như tên gọi đây là chiết xuất từ cây thông đỏ. Sau đó người ta đã tổng hợp ra hoạt chất này. Taxan bao gồm Palitaxel (Taxol) và Docetaxel (Taxotere). Palitaxel là thuốc được chiết xuất từ cây thông đỏ vùng Thái Bình dương.

#### *1.4.1.1. Công thức hóa học của Docetaxel*

Công thức hóa học của Docetaxel.



*Hình 1.2. Công thức hóa học của Docetaxel: 1,7 $\beta$ ,10 $\beta$ -trihydroxy-9-oxo-5 $\beta$ ,20-epoxytax-11-ene-2 $\alpha$ ,4,13 $\alpha$ -triyl -acetate 2-benzoate 13-{(2R,3S)-3-[(tert-butoxycarbonyl) amino]-2-hydroxy-3-phenylpropanoate}[87].*

#### *1.4.1.2. Cơ chế tác dụng*

Docetaxel kích thích sự bó chặt các tubulin thành sợi vi ống bền vững, và ức chế sự tách rời của chúng, do đó ức chế sự gián phân tế bào.

#### 1.4.1.3. Chỉ định

Liều điều trị cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm và giai đoạn tiến xa.

Chống chỉ định: Dị ứng với các thành phần của thuốc, không nên dùng trên bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính ban đầu  $< 1.500 \text{tb/mm}^3$ , phụ nữ có thai hoặc nuôi con bằng sữa mẹ, suy gan nặng.

#### 1.4.1.4. Liều dùng và cách dùng

Liều được khuyến dùng là 75-100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, mỗi 3 tuần.

Để điều trị ung thư vú tiến xa, có thể dùng Taxotere đơn độc hoặc phối hợp với doxorubicin, hoặc trastuzumab hoặc capecitabin và Docetaxel. Để điều trị ung thư giai đoạn sớm có tổn thương hạch bạch huyết, có thể dùng Docetaxel phối hợp với doxorubicin và cyclophosphamid.

\* Dạng trình bày: Thuốc tiêm 20 mg x hộp 1 ống + 1 ống dung môi.

Thuốc tiêm 80 mg x hộp 1 ống + 1 ống dung môi.

#### 1.4.1.5. Các tác dụng phụ của Docetaxel

Tỷ lệ phần trăm phản ứng phụ được báo cáo trong truyền docetaxel đơn thuần, phụ thuộc nhiều vào chuẩn đoán, liều lượng, chức năng gan, thời gian điều trị và các thuốc hỗ trợ.

- Tỷ lệ  $>10\%$  các biến chứng đối với:

Thần kinh trung ương: gây độc thần kinh trung ương 20 - 58%, nặng: 6%

Nội tiết và chuyển hóa: Ứ dịch 13-60%, nặng: 7-9%, phụ thuộc vào liều.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày 19-53%, nặng: 1-8%, tiêu chảy 23-43%, nặng: 5-6%, nôn nao 34-42%, nôn 22-23%.

Huyết học và ung thư: Giảm bạch cầu hạt 84-99%, độ 4: 75% đến 86%, thời điểm thấp nhất: sau 7 ngày, kéo dài: 7 ngày và phụ thuộc liều điều trị, giảm bạch cầu 84-99%, giảm độ 4: 32-44%, thiếu máu 65-97%, phụ thuộc

liều điều trị, giảm độ 3,4: 8-9%, giảm tiêu cầu 8-14%, độ 4: 1%, phụ thuộc liều điều trị, sốt hạ bạch cầu 4-14%, phụ thuộc liều điều trị.

Gan: Tăng Transaminase huyết thanh 4-19%

Tăng cảm: 1-21%, khi dùng thuốc hỗ trợ: 15%

Nhiễm khuẩn: 1-34%, phụ thuộc liều

Thần kinh cơ-xương: yếu cơ 53-66%, nặng: 13-18%, đau cơ 3-23%, phản ứng thần kinh-cơ: 16%

Hô hấp: Phản ứng hô hấp: 41%

Khác: Sốt 31-35%

- Tỷ lệ 1%-10% các biến chứng đối với:

Tim mạch: Giảm áp lực tổng máu thất trái 8-10%, cao huyết áp 3%.

Thần kinh trung ương: giảm vận động thần kinh ngoại biên 4%, nặng, chủ yếu là yếu cơ ngoại biên.

Tiêu hóa: Rối loạn vị giác 6%.

Gan: tăng bilirubin huyết thanh 9%, tăng alkaline phosphate 4-7%.

Tại chỗ: Phản ứng vị trí tiêm truyền 4%, bao gồm: tăng sắc tố da, viêm, tấy đỏ, khô da, thoát mạch, sưng tĩnh mạch, viêm tĩnh mạch.

Thần kinh cơ và xương: đau khớp 3-9%.

Mắt: chảy nước mắt đi kèm với tắc ống lệ  $\leq 77%$  trong trường hợp điều trị hàng tuần và  $\leq 1%$  trong trường hợp điều trị mỗi 3 tuần.

- Tỷ lệ  $<1%$  các biến chứng đối với:

Bệnh bạch cầu tủy cấp, suy hô hấp cấp, tràn dịch màng phổi, rung nhĩ, block nhĩ thất, nhịp chậm, rối loạn nhịp tim.

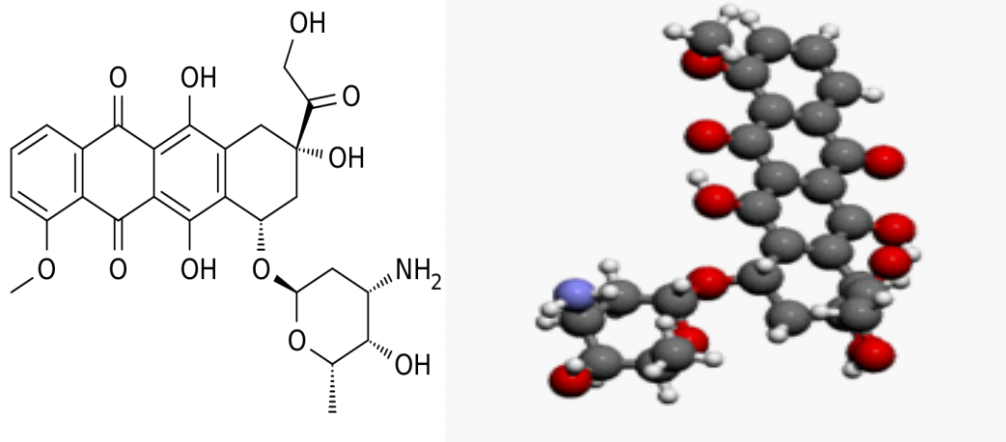
#### **1.4.2. Doxorubicin (hãng Ebewe)**

Là một kháng sinh chống u thuộc nhóm Anthracyclin.

- Tên khác: Adriblastin, Adriamycin.



#### 1.4.2.1. Công thức hóa học



Hình 1.3. Công thức hóa học của Doxorubicin:  $C_{27}H_{29}NO_{11}$  [88]

Doxorubicin là một kháng sinh thuộc nhóm anthracyclin gây độc tế bào được phân lập từ môi trường nuôi cấy streptomycin peuceius var.caecius.

#### 1.4.2.2. Cơ chế tác dụng

Thuốc gián tiếp phá vỡ chuỗi ADN bởi tác dụng của Anthracycline trên topoisomerase II, xen vào giữa ADN, ức chế men trùng hợp ADN.

#### 1.4.2.3. Chỉ định

Ung thư vú, u xương ác tính, u xương Ewing, u mô mềm, u khí phế quản, u lympho ác tính cả 2 dạng: Hodgkin và không Hodgkin, ung thư biểu mô tuyến giáp.

#### 1.4.2.4. Chống chỉ định

Có biểu hiện suy giảm chức năng tủy xương rõ.

Suy tim.

Người bệnh đã điều trị bằng Doxorubicin hoặc Daunorubicin đủ liều tích lũy.

Quá mẫn với Doxorubicin.

#### 1.4.2.5. Tác dụng không mong muốn

- Điều trị bằng Doxorubicin thường có nhiều tác dụng không mong muốn. Một vấn đề cần lưu ý là sự tích lũy thuốc gây độc cho tim, tổng liều tối đa không nên vượt quá giới hạn  $550/m^2$  da.

- Thường gặp, ADR (tai biến về dược) > 1/100
- Toàn thân: Chán ăn, sốt, chóng mặt
- Hệ tạo máu: Suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu
- Tuần hoàn: Bệnh cơ tim (2%), thay đổi điện tâm đồ trong thời gian ngắn
- Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc dạ dày, ỉa chảy, chán ăn
- Da: rụng tóc, ban đỏ dọc theo tĩnh mạch tiêm thuốc, sẫm màu móng tay, bong móng.

• Các loại khác: Phản ứng tại chỗ gây kích ứng bằng quang, đặc biệt ngay sau khi bơm thuốc vào bằng quang.

• Ít gặp,  $1/1000 < \text{ADR}$  (tác dụng không mong muốn)  $< 1/100$ .

• Trên da: Phát ban, ban đỏ, mào đay lan rộng.

• Tiết niệu- sinh dục: Tăng acid uric máu.

• Tiêu hóa: dùng cùng với cytarabin đôi khi gây loét và hoại tử đại tràng

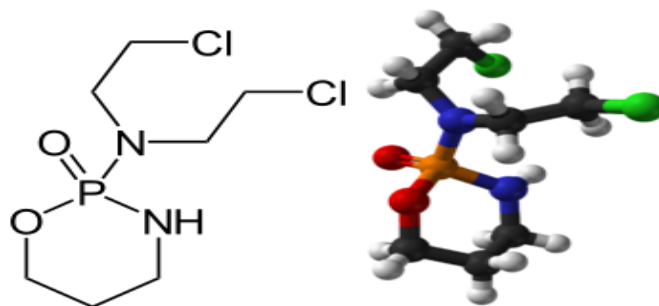
\* Dạng trình bày:

Lọ 10mg, 20mg, 50mg doxorubicin bột đông khô, tá dược lactose và methylparaben để cho hoạt chất dễ tan.

### 1.4.3. Cyclophosphamid (hãng Ebewe).

Cyclophosphamide là tác nhân alkyl hoá chống ung thư, thuốc giảm miễn dịch

#### 1.4.3.1. Công thức hóa học của Cyclophosphamid.



Hình 1.4. Công thức hóa học của Cyclophosphamid: (RS)-N,N-bis(2-chloroethyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine 2-oxide [89].

#### 1.4.3.2. Cơ chế tác dụng

Cyclophosphamid là một tác nhân alkyl hóa kìm tế bào, thuộc nhóm oxazaphosphorin, một hợp chất tương tự với khí mù-tạt nitơ. Bản thân cyclophosphamid không có hoạt tính, vì vậy không có tác dụng tại chỗ, chẳng hạn như không có tác dụng trên da. Tuy nhiên trong gan (và trong các mô khác) cyclophosphamid biến đổi sinh học thành các sản phẩm chuyển hóa ion aziridinium có hoạt tính alkyl hóa. Chúng phản ứng và liên kết đồng hóa trị với những gốc guanin trên DNA tạo thành liên kết chéo giữa hai dải DNA. Nhờ alkyl hóa DNA, thuốc có tác dụng ngăn chặn sự sao chép và phiên mã DNA. Tác dụng mạnh nhất của cyclophosphamid là tác dụng ức chế chu kỳ tế bào trong các giai đoạn G2 và S. Cyclophosphamid ức chế chung sự phân chia của tất cả các tế bào đang tăng sinh, vì vậy gây ra những tác dụng không mong muốn trên nhiều cơ quan và mô [89].

#### 1.4.3.3. Chỉ định

Cyclophosphamid được sử dụng đa hoá trị liệu hoặc đơn trị liệu trong:

Các bệnh bạch cầu cấp

Bệnh bạch cầu dòng lympho bào và dòng tuỷ bào cấp hay mãn

U hạch ác tính

Bệnh Hodgkin, ung thư hạch không Hodgkin, u tương bào

U tạng đặc ác tính có di căn và không di căn

Ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh, Sarcom Ewing.

Các bệnh tự miễn tiến triển: viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp do vẩy nến, Lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm mạch máu hệ thống (kèm hội chứng thận hư), bệnh nhược cơ nặng, thiếu máu tán huyết tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh.

Điều trị ức chế miễn dịch trong ghép tạng.

#### 1.4.3.4. Chống chỉ định

Cyclophosphamid không nên chỉ định trong những trường hợp bệnh nhân sau:

Được biết có quá mẫn cảm với cyclophosphamide.

Chức năng tủy xương bị suy giảm trầm trọng (đặc biệt những bệnh nhân đã được điều trị bằng các thuốc độc tế bào và hoặc xạ trị).

Viêm bàng quang.

Tắc nghẽn đường dẫn tiểu.

Nhiễm trùng giai đoạn hoạt động.

Có thai và cho con bú.

#### 1.4.3.5. Tác dụng phụ của Cyclophosphamid.

##### **Ức chế tủy xương**

Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, thiếu máu có thể liên quan với liều điều trị. Suy tủy xương và suy giảm miễn dịch nặng có thể dẫn đến nghiêm trọng (và gây tử vong), bao gồm nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng, hoặc có thể phản ứng nhiễm trùng tiềm ẩn. Không dùng thuốc khi bạch cầu trung tính  $\leq 1500 /\text{mm}^3$  và tiểu cầu  $< 50.000 /\text{mm}^3$ . Xem xét sử dụng các yếu tố tăng trưởng (dự phòng nguyên phát hoặc thứ phát) ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bị biến chứng do giảm bạch cầu. Hạ tiểu cầu và bạch cầu trung tính thường xảy ra ở tuần 1 và 2 của điều trị và phục hồi khoảng sau 20 ngày.

**Tim:** thường là với liều cao kết hợp với phác đồ điều trị ghép tủy, hiếm khi xảy ra với liều thấp, gồm chứng loạn nhịp tim (nhịp trên thất và thất), suy tim sung huyết, block tim, xuất huyết viêm cơ tim, xuất huyết màng ngoài tim (thứ phát xuất huyết hoại tử cơ tim và viêm cơ tim), viêm màng ngoài tim, tràn dịch màng ngoài tim bao gồm chèn ép tim, và nhịp tim nhanh.

**Ảnh hưởng khả năng sinh sản:** Có thể làm giảm khả năng sinh sản, cản trở sinh noãn và sinh tinh.

**Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa:** Viêm miệng, viêm niêm mạc. Buồn nôn và nôn thường xảy ra, nôn vừa đến nôn nặng (tùy thuộc vào liều lượng, phác đồ, hoặc đường truyền), thuốc chống nôn được khuyến cáo để ngăn ngừa buồn nôn và nôn.

**Nhiễm độc gan:** hội chứng tắc nghẽn hình sin (SOS), trước đây được gọi là bệnh tắc tĩnh mạch gan (veno-occlusive: VOD), đã được báo cáo ở những bệnh nhân được sử dụng phác đồ hóa trị liệu có chứa cyclophosphamid. Một yếu tố nguy cơ chính cho SOS là phác đồ điều trị ghép tủy với cyclophosphamid sử dụng kết hợp với xạ trị lên cơ thể hoặc busulfan (hoặc thuốc khác).

**Quá mẫn cảm:** sốc phản vệ đã được báo cáo. Phản ứng chéo với các tác nhân alkyl hóa khác có thể xảy ra.

**Hạ natri máu:** hạ natri máu liên quan với tăng tổng lượng nước cơ thể, nhiễm độc nước cấp tính, và một hội chứng giống SIADH (hội chứng tiết không phù hợp của hormone chống bài niệu) đã được báo cáo, một số người đã tử vong.

**Ức chế miễn dịch:** ức chế miễn dịch và nhiễm trùng nặng có thể xảy ra.

**Độc tính tại phổi:** gồm viêm phổi, xơ phổi, bệnh tắc TM phổi, và hội chứng suy hô hấp cấp tính đã được báo cáo.

**Khối u ác tính thứ phát:** gồm ung thư bàng quang, rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu cấp tính, u lympho, ung thư tuyến giáp, và sacôm đã được báo cáo với cả đơn trị liệu và đa trị liệu.

**Độc tính trên hệ tiết niệu:** liên quan đến viêm bàng quang xuất huyết, viêm bể thận, viêm đường tiết niệu, và đái máu.

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

### *Trên thế giới*

- BCIRG 001 (năm 2005) là một nghiên cứu lớn, Martin Miguel và Cs nghiên cứu so sánh phác đồ TAC và FAC trên bệnh nhân ung thư vú, có hạch nách dương tính.

Nghiên cứu được tiến hành trên 1.491 bệnh nhân, tuổi từ 18-70, chỉ số Karnosky >80, sau phẫu thuật cắt tuyến vú, có hạch nách dương tính, được điều trị bằng phác đồ TAC hoặc FAC.

Thời gian theo dõi 55 tháng

Kết quả: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm nhóm TAC là 75%, nhóm FAC là 68%, giảm 28% nguy cơ tái phát  $p < 0,001$ .

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm 87% nhóm TAC và 81% nhóm FAC, giảm 30% nguy cơ tử vong,  $p = 0,008$ .

Tỷ lệ hạ bạch cầu độ  $\frac{3}{4}$  là 65% nhóm TAC, nhóm FAC là 49,5%, nhưng trong nghiên cứu này không sử dụng các yếu tố tăng trưởng [18].

Khi phác đồ TAC được đánh giá là ưu việt trên bệnh nhân có hạch nách dương tính thì tác giả nghiên cứu tiếp trên bệnh nhân ung thư vú sau mổ hạch nách âm tính nhưng kèm theo một số yếu tố nguy cơ cao, kết quả được công bố năm 2010 bởi cùng tác giả Martin Miguel và Cs. Cũng so sánh hai phác đồ TAC và phác đồ FAC trên bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch nách âm tính, nhưng kèm theo một số yếu tố nguy cơ cao.

- Nghiên cứu GEICAM 9805, được tiến hành trên 1.060 bệnh nhân ung thư vú có độ tuổi từ 18-70 tuổi, u ở giai đoạn T1, T2, hoặc T3, hạch nách âm tính (>10 hạch), độ mô học 2-3 hoặc < 35 tuổi.

Điều trị bằng phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC hoặc FAC.

Thời gian theo dõi trung bình 77 tháng.

Kết quả: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm nhóm TAC là 87,8%, nhóm FAC 81,8%, giảm 32% nguy cơ tái phát (HR: 0,68; 95%; CI, 0,49-0,93),  $p = 0,01$ .

Tác dụng phụ: Hạ bạch cầu độ  $\frac{3}{4}$  là 28,2% nhóm TAC, 17% nhóm FAC,  $p < 0,001$  [89].

### ***Tại Việt Nam***

- Tác giả Nguyễn Thị Sang (2007) nghiên cứu phác đồ TAC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn muộn cũng mang lại hiệu quả đáp ứng cao và tác dụng phụ ở mức chấp nhận được [90].

- Tác giả Nguyễn Diệu Linh (2012) nghiên cứu phác đồ TAC và AC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau mổ cả hạch nách âm tính và dương tính cũng mang lại hiệu quả cao và an toàn [91].

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi (phẫu thuật Patey), có hạch nách dương tính được điều trị hóa chất 6 chu kỳ phác đồ TAC, xạ trị, nội tiết TAM nếu thụ thể ER và/hoặc PR (+) tại bệnh K từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 6 năm 2011.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân**

- Tuổi từ 18 đến 70
- Chẩn đoán là ung thư vú nguyên phát giai đoạn II, IIIA
- Được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi
- Mô bệnh học là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, u có kích thước T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> sau khi phẫu tích, u không xâm lấn thành ngực, không xâm lấn da. Có đầy đủ các thông tin về tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR, HER2, số lượng hạch nách di căn từ 1-9 hạch.
- Thể trạng bệnh nhân tốt, chỉ số Karnofsky >80%.
- Chức năng gan thận trong giới hạn bình thường.
- Chức năng tủy xương trong giới hạn bình thường.
- Không có điều kiện điều trị bằng Herceptin khi có HER2(+++)
- Không suy tim
- Có hồ sơ ghi chép đầy đủ.



### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.

- Ung thư vú giai đoạn II, IIIA nhưng hạch nách âm tính hoặc thể giải phẫu bệnh khác của ung thư vú. U T<sub>4</sub> có xâm lấn thành ngực hoặc xâm lấn da, những trường hợp này thường phải điều trị hóa chất tân bổ trợ rồi sau đó mới phẫu thuật.

- Mắc ung thư thứ hai.
- Mắc các bệnh mạn tính trầm trọng.
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

### 2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

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

### 2.2.2. Tính cỡ mẫu

Theo công thức 
$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times \frac{p(1-p)}{(p \cdot \epsilon)}$$

Trong đó:

- $\alpha$  : Mức ý nghĩa thống kê lựa chọn = 0,05
- $Z_{1-\alpha/2}$  : Hệ số tin cậy = 1,96
- P : Dự kiến tỷ lệ sống thêm 5 năm = 0,81 [7].
- $\epsilon$  : Giá trị tương đối, lựa chọn ở mức = 0,01

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 69 bệnh nhân.

## 2.3. Nội dung nghiên cứu

### 2.3.1. Chẩn đoán.

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú bằng khám lâm sàng khối u, đo kích thước bằng thước đo cm và ghi nhận vào hồ sơ bệnh án.

- Chụp Xquang tuyến vú: xác định ung thư vú qua hệ thống đánh giá điểm BIRADS [35].
- Siêu âm tuyến vú: đánh giá ung thư vú một hay nhiều ổ.
- Xét nghiệm tế bào bằng chọc hút kim nhỏ hoặc mô bệnh học bằng sinh thiết kim.
- Các xét nghiệm đánh giá balance: siêu âm ổ bụng, chụp XQ tim phổi, xạ hình xương.
- Chẩn đoán ung thư vú giai đoạn II, IIIA theo AJCC 2010.

### **2.3.2. Điều trị.**

*2.3.2.1. Điều trị phẫu thuật.* Cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biên đôi (phẫu thuật Patey).

*Kỹ thuật [92].*

- Rạch da quanh u, núm vú và quầng vú
- Lấy hết toàn bộ mô tuyến vú bảo tồn cơ ngực
- Vét toàn bộ mô hạch nách cùng bên thành một khối bao gồm hạch mức I (phía dưới ngoài cơ ngực bé) và hạch mức II (bên dưới cơ ngực bé) với giới hạn trên là bờ dưới tĩnh mạch nách.

*Xử lý bệnh phẩm vú và hạch sau mổ.*

Toàn bộ bệnh phẩm vú có chứa khối u và hạch nách được chuyển lên Khoa Giải phẫu bệnh. Tại khoa Giải Phẫu bệnh tiến hành phẫu tích đo kích thước của u và ghi nhận đường kính lớn nhất của u (đơn vị cm) trên đại thể, nếu số lượng u vú trên 2 thì lấy u có đường kính lớn nhất, phẫu tích đếm số lượng hạch nách trước khi xử lý Formol.

- U trong tiêu chuẩn nghiên cứu là T<sub>1</sub> -T<sub>3</sub>, không xâm lấn thành ngực, không xâm lấn da.

- Đếm số lượng hạch nách và số lượng hạch nách di căn, hạch theo tiêu chuẩn nghiên cứu là  $N_1$ ,  $N_2$ .
- Thể mô bệnh học là ung thư biểu mô thể ống xâm lấn.  
*Tiêu chuẩn phân loại mô bệnh học:* Các tiêu bản nhuộm H-E được phân type mô bệnh học theo bảng phân loại của WHO-2003 [93].
- Xét nghiệm độ mô học.  
*Phân loại độ mô học.* Độ mô học được đánh giá dựa vào hệ thống Bloom-Richardson và được cải biên bởi Elston và Ellis (1991), áp dụng cho các ung thư biểu mô thể ống xâm nhập [94], [95].

*Độ mô học được tính như sau:*

- + Độ I: biệt hoá rõ: 3-5 điểm
- + Độ II: biệt hoá vừa: 6-7 điểm
- + Độ III: biệt hoá kém: 8-9 điểm.
- Xét nghiệm thụ thể nội tiết ER, PR, HER2.  
*Tiêu chuẩn kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch và đọc kết quả đánh giá thụ thể nội tiết ER, PR và HER2 theo Hội Phòng chống Ung thư Hoa Kỳ [96].*

*Nhóm theo các yếu tố tiên lượng*

- Nhóm I: ER/PR+, HER2+ = ER+/PR+, HER2+; ER-/PR+, HER2+; ER+/PR-, HER2.
- Nhóm II: ER/PR+, HER2- = ER+/PR+, HER2-; ER-/PR+, HER2-; ER+/PR-, HER2-
- Nhóm III: ER/PR-, HER2+ = ER-/PR-, HER2+
- Nhóm IV: ER/PR-, HER2- = ER-/PR-, HER2-

### 2.3.2.2. Điều trị hóa chất phác đồ TAC [97]

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, sau 4-6 tuần phẫu thuật được đánh giá chức năng tủy xương và chức năng gan thận để điều trị hóa chất (Sở dĩ điều trị hóa chất bắt đầu sau 4-6 tuần phẫu thuật là an toàn vì nếu điều trị sớm hơn 4 tuần thì hiệu quả không cao hơn, nếu trì hoãn trên 12 tuần thì không những không có hiệu quả gì mà còn có hại. Nếu bệnh nhân có cả chỉ định hóa chất và xạ trị thì điều trị hóa chất trước, xạ trị sau. Hóa xạ trị đồng thời không những không có hiệu quả mà còn tăng độc tính [98], [99]).

Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng Karnofsky tốt  $\geq 80\%$ .

*Phác đồ TAC gồm:*

Docetaxel (*hãng Aventis*)  $75\text{mg}/\text{m}^2$ , truyền TM trong 3 giờ vào ngày 1

Doxorubicin (*hãng Ebewe*)  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , truyền TM ngày 1.

Endoxan (*hãng Ebewe*)  $500\text{mg}/\text{m}^2$ , truyền TM ngày 1

Chu kỳ 21 ngày  $\times$  6 chu kỳ.

*Cách sử dụng Docetaxel*

Ngày hôm trước điều trị hóa chất (ngày 0) và liên tục trong 3 ngày tiếp theo, bệnh nhân được uống Dexamethazon  $20\text{mg}/\text{ngày}$ . Trước truyền hóa chất 30 - 60 phút bệnh nhân được dùng Depersolon  $30\text{mg}$ , Dimedrol  $30\text{mg}$ , Histodin  $400\text{mg}$ , Ondansetron  $8\text{mg}$  pha trong  $100\text{ml}$  huyết thanh ngọt 5% truyền TM trong 1 giờ.

Dung môi pha loãng Docetaxel gồm: dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%, hỗn dịch natri clorid 0,9% và glucose 5% hoặc hỗn hợp dung dịch glucose 5% và dung dịch ringerlactat.

Thuốc được pha vào một trong các dung môi trên sao cho dịch truyền có nồng độ 0,3-1,2 mg/ml. Truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ. Chỉ dùng

các lọ, chai truyền làm bằng thủy tinh, polypropylen hay polyolefin. Bộ dây truyền phải được làm bằng polyethylen. Không dùng dụng cụ làm từ vật liệu PVC (polyvinyl clorid) vì chất dẻo PVC có thể bị phá hủy và giải phóng ra di-(2-ethyl - hexyl) phtalat (DEHP) khi tiếp xúc với docetaxel.

Dịch truyền chuẩn bị như trên ổn định về mặt lý hóa trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ phòng (khoảng 25<sup>0</sup>C) và có ánh sáng. Tiến hành truyền thuốc đã được pha ngay hoặc trong vòng 3 giờ sau khi pha xong, không để dịch truyền vào trong tủ lạnh.

Trong quá trình pha chế, dịch truyền có thể trở nên hơi đục, điều này là do dung môi của chế phẩm nên dù lọc cũng không làm cho trong lại được. Khi truyền nên cho dịch chảy qua một bầu lọc không lớn hơn 0,22 micromet trên đường truyền, điều này không ảnh hưởng đến chất lượng thuốc.

Docetaxel có thể gây dị ứng tại chỗ với triệu chứng như phỏng rộp da, cần tránh thoát mạch trong khi truyền, để đảm bảo thì vị trí kim truyền hoặc vị trí catheter được cố định hợp lý. Nếu xảy ra tình trạng thoát mạch, lập tức ngừng truyền và tháo dây truyền ra khỏi kim (vẫn để kim nguyên tại chỗ) nhẹ nhàng hút ra dung dịch bị thoát mạch (không bơm lại đường truyền), tháo kim ra, nâng chi lên, đắp gạc ấm hoặc gạc lạnh 15-20 phút, 2-4 giờ lặp lại một lần trong 24 tiếng.

#### *Cách sử dụng Doxorubicin.*

Các loại dung dịch pha tiêm với Doxorubicin là dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch glucose 5%.

Thuốc được pha với nồng độ 2mg/ml. Thuốc được tiêm tĩnh mạch ít nhất 3-10 phút hoặc bằng cách truyền liên tục. Không dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Tỷ lệ theo từng phác đồ, tránh ánh sáng cho đến khi kết thúc điều trị. Tránh tiếp xúc với dung dịch kiềm.

Tác dụng phụ tại chỗ là đỏ da dọc theo ven tại nơi tiêm và hoặc đỏ mắt (có thể do tốc độ truyền nhanh), nếu xảy ra tình trạng này thì giảm tốc độ truyền.

#### *Cách sử dụng Cyclophosphamid*

Dung dịch pha truyền là glucose 5%. Sau khi pha dung dịch pha chế có nồng độ 20 mg/ml (1mg = 0,05ml) dung dịch có thể ổn định ở nhiệt độ phòng trong 2 - 3 giờ. Thuốc được truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút.

Để giảm độc tính trên bàng quang, lượng dịch truyền phải tăng lên trong khi truyền hóa chất trung bình khoảng 2 lít và kéo dài 1-2 ngày sau truyền.

Khi bệnh nhân kết thúc truyền cả 3 loại hóa chất trên thì được truyền tráng ven 100ml huyết thanh ngọt 5% cùng với một ống thuốc chống nôn Ondansetron 8mg.

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

Thuốc tăng bạch cầu Filgrastim 3MUI dự phòng được tiêm ít nhất là 2 lọ vào ngày thứ 4 và thứ 5 sau truyền hóa chất.

Sau truyền 1 tuần hoặc khi có dấu hiệu bất thường: sốt, đi ngoài... bệnh nhân được xét nghiệm lại công thức máu, sinh hóa máu.

Nếu bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3,4 kèm theo sốt, bệnh nhân được tiếp tục dùng thuốc tăng bạch cầu Filgrastim 3MUI với liều 1 lọ/ ngày cho tới khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trên  $2.000/mm^3$  máu, và kèm theo dùng kháng sinh đường tĩnh mạch cho tới khi hết sốt.

Nếu bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3, 4 mà không có sốt bệnh nhân được tiêm thuốc tăng bạch cầu Filgrastim 3MUI với liều 1 lọ/ ngày cho tới khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trên  $2.000/mm^3$  máu và dùng kèm theo kháng sinh đường uống.

Nếu bệnh nhân có lượng Hb < 80g/L, có chỉ định truyền máu tới khi lượng Hb trên 100g/L.

Nếu bệnh nhân có lượng tiểu cầu dưới 100.000G/L, kèm theo xuất huyết hoặc dưới 20.000 G/L, có chỉ định truyền tiểu cầu tới khi hết xuất huyết hoặc số lượng tiểu cầu trên 50.000G/L.

Trước mỗi chu kỳ hóa chất bệnh nhân được kiểm tra lại xét nghiệm máu và xét nghiệm sinh hóa.

Ghi nhận lại toàn bộ các thông số máu và sinh hóa của các lần kiểm tra.

Đánh giá độc tính trên tim bằng theo dõi nhịp tim và siêu âm tim một năm một lần.

Sau mỗi 3 chu kỳ hóa chất bệnh nhân được làm xét nghiệm siêu âm ổ bụng và chụp tim phổi để đánh giá lại balance, nếu có dấu hiệu bất thường bệnh nhân được làm thêm xét nghiệm chuyên sâu để đánh giá, ví dụ: chụp cắt lớp, chụp cộng hưởng từ...

#### 2.3.2.4. Điều trị xạ

Được chỉ định cho tất cả bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch dương tính (theo hướng dẫn điều trị NCCN guideline 2010).

*Tiêu chuẩn kỹ thuật xạ trị hậu phẫu và cắt buồng trứng [100].*

##### **Trường chiếu vú**

Được thực hiện bằng hai trường chiếu lướt đối xứng, diện được chiếu xạ là các tổ chức dưới cơ ngực, một phần thành ngực.

+ Giới hạn trên: dưới 1-2cm của diện nằm ngang, không vượt quá giới hạn dưới của đầu trong xương đòn.

+ Giới hạn dưới: dưới nếp lằn vú (trừ trường hợp khối u nằm ngay nếp lằn vú).

+ Giới hạn ngoài: là giới hạn của đường chạy phía trước kéo dài xuống dưới của thành sau hố nách (thực tế tùy trường hợp mà ta chọn đường nách trước, nách giữa hay nách sau).

+ Giới hạn trong: là phía trong đường giữa ức 4cm (đối với trường hợp điều trị hạch vú trong).

Cần chú ý bảo vệ tim (bên trái), nhu mô phổi, và ngay cả tổ chức xung quanh diện chiếu xạ để tránh xơ hoá.

### ***Trường chiếu hệ hạch***

+ Giới hạn trên: phần dưới thanh quản.

+ Giới hạn ngoài: 1/3 trong của xương cánh tay (cần phải che chì đầu xương cánh tay).

+ Giới hạn dưới: tiếp giáp với giới hạn trên của trường chiếu vú

+ Giới hạn trong: đường giữa xương ức.

### ***Trường chiếu hạch vú trong***

Do hạch vú trong hơi ở phía ngoài đường giữa trong 4 khoang gian sườn và vùng sau đòn, khi xuống phía dưới mũi ức, hạch toả ra phía ngoài rồi biến mất ở các mức khác nhau. Hạch vú trong ở nông 2,5-3cm sau tầm ức sườn, vị trí chính xác và chiều sâu của hạch vú trong có thể khác nhau tùy theo từng trường hợp. Do vậy trường chiếu hạch vú trong được xác định tùy từng trường hợp và người ta sử dụng trường chiếu trực tiếp.

Đối với xạ trị đơn thuần, khi muốn tăng liều tại diện u hay bổ sung liều xạ tại hạch vú trong, ta thường sử dụng chùm điện tử electron với mức năng lượng 12MV-15MV bằng trường chiếu trực tiếp.

Đối với hạch nách có thể thực hiện tăng liều bằng trường chiếu phía sau nách.



**Tổng liều xạ:** Tia liều 2 Gy/ngày x 5 ngày/tuần, tổng liều 45-50 Gy

*Xạ trị cắt buồng trứng*

**Trường chiếu xạ trong xạ trị cắt buồng trứng**

+ Giới hạn trên: Ranh giới phía dưới của khớp cùng chậu

+ Giới hạn dưới: Giữa lỗ bịt

+ Giới hạn hai bên: cách thành khung chậu 1 cm

Tổng liều 17 Gy chia thành 5 đến 9 phân liều

#### 2.3.2.5. Điều trị nội tiết [101], [102].

Sau khi kết thúc xạ trị, các bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính sẽ được điều trị Tamoxifen 20mg/ ngày trong 5 năm.

Với bệnh nhân còn kinh nguyệt được cắt buồng trứng bằng một trong 3 phương pháp sau tùy theo độ tuổi, nguyện vọng sinh con:

+ Xạ trị buồng trứng, được chỉ định cho bệnh nhân còn kinh sau khi kết thúc hóa trị, xạ trị và không còn nguyện vọng sinh con.

+ Cắt buồng trứng bằng nội khoa, sử dụng Zoladex 3,6mg tiêm dưới da mỗi 28 ngày trong 2 năm, được chỉ định cho bệnh nhân còn nguyện vọng sinh con.

+ Cắt buồng trứng bằng phẫu thuật, được chỉ định cho bệnh nhân có buồng trứng ở vị trí bất thường, nguyện vọng của bệnh nhân.

Cả 3 phương pháp cắt buồng trứng đều có hiệu quả tương đương nhau.

#### 2.3.2.6. Theo dõi và đánh giá hiệu quả của phác đồ sau điều trị

Khi bệnh nhân kết thúc xạ trị được khám định kỳ 3 tháng một lần tại phòng khám do chính NCS hẹn và trực tiếp khám, đánh giá, gồm: khám lâm sàng, xét nghiệm chỉ điểm u CA 15.3, chụp XQ tim phổi, siêu âm ổ bụng.

Bệnh nhân liên lạc lại với bác sỹ nếu có bất cứ dấu hiệu gì bất thường.

Bệnh nhân có chỉ định dùng Tamoxifen thì thời gian sử dụng đủ 5 năm.

Theo dõi các tổn thương tái phát di căn, ngày tái phát di căn, ngày mất theo dõi, ngày tử vong để đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm, thời gian sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm, ghi nhận lại thời gian sống thêm theo một số đặc điểm của bệnh nhân: kích thước u, số lượng hạch nách di căn, tình trạng thụ thể nội tiết ER PR và yếu tố phát triển biểu mô HER2, độ mô học của u.

#### 2.3.2.7. Thu thập số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án in sẵn gồm:

Tên, tuổi, địa chỉ và điện thoại liên hệ.

Kích thước u, < 2 cm, 2 - ≤ 5cm, > 5cm, không xâm lấn da, không xâm lấn thành ngực.

Số hạch nách di căn, 1-3 hạch, 3-9 hạch

Tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR, ER (+), PR (+), ER và/hoặc PR (+), ER, PR (-)

Tình trạng yếu tố phát triển biểu mô HER2, HER2 (-), HER2 (+), HER2 (+), HER2 (++) , HER2 (+++).

Các thông số sinh hóa và xét nghiệm máu của 6 chu kỳ điều trị.

Bệnh nhân được xạ trị và dùng Tamoxifen nếu có chỉ định.

Thời gian vào nghiên cứu (được tính từ ngày bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chuẩn vào nghiên cứu và được lập kế hoạch điều trị cho ngày hôm sau bắt đầu truyền hóa chất).

Thời gian kết thúc điều trị (là ngày sau khi xạ trị bệnh nhân được đánh giá lại balance).

Tình trạng bệnh sau các lần khám lại định kỳ bằng các thông số qua khám lâm sàng, chụp X-quang tim phổi, siêu âm ổ bụng.

Thời gian tái phát di căn, tử vong hoặc thời gian có thông tin cuối cùng.

### ***Đánh giá***

*Đánh giá thời gian sống thêm [103].*

- Thời gian sống thêm không bệnh là khoảng thời gian được ước tính từ khi bệnh nhân vào nghiên cứu tới khi tái phát di căn.

- Thời gian sống thêm toàn bộ là khoảng thời gian được ước tính từ khi bệnh nhân vào nghiên cứu cho tới khi bệnh nhân tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

- Các mốc thời gian nghiên cứu

Ngày vào nghiên cứu là ngày làm thuốc cho bệnh nhân điều trị.

Sự kiện nghiên cứu là tử vong do ung thư vú.

Ngày mất theo dõi là ngày khám bệnh cuối cùng còn sống sau đó không còn thông tin nào khác.

Các bệnh nhân đã chết nhưng có thời gian sống trên 60 tháng thì vẫn coi là còn sống 60 tháng.

Thời gian nghiên cứu: được tính toán dựa vào thời điểm gốc, ngày chết, ngày mất thông tin, kết thúc quan sát.

Nếu đối tượng đã chết: thời gian nghiên cứu là số tháng sống thêm sau ngày làm thuốc điều trị.

Nếu đối tượng sống thêm trên 60 tháng thì nghiên cứu tính 60 tháng.

- Tính tỷ lệ sống thêm tích lũy theo Kaplan Meier.

*Phân tích đơn biến.* Sử dụng phương pháp kiểm định test Log - rank là so sánh đường cong sống thêm để khảo sát các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

*Phân tích đa biến.* Sử dụng mô hình hồi quy tỷ suất nguy cơ Cox (Cox Proportional Hazards model) để phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị.

Trong nghiên cứu này là phân tích một số yếu tố tiên lượng có ảnh hưởng cùng một lúc tới sống thêm sau điều trị của người bệnh

*Phân tích kết quả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm theo một số đặc điểm của bệnh nhân:* kích thước u, độ mô học, số lượng hạch nách di căn, thụ thể nội tiết ER PR, thụ thể yếu tố phát triển biểu mô HER2, và mức độ dương tính của HER2. Nhóm các yếu tố tiên lượng ER, PR và HER2 theo kiểm định Log - rank.

2.3.2.8. *Đánh giá độc tính trên hệ huyết học và chức năng gan thận (theo WHO năm 2000) [104].*

+ Độc tính trên hệ huyết học

| Độ                 | Độ 0     | Độ 1    | Độ 2    | Độ 3    | Độ 4  |
|--------------------|----------|---------|---------|---------|-------|
| Bạch cầu (G/L)     | $\geq 4$ | 3-3,9   | 2-2,9   | 1-1,9   | < 1,0 |
| Bạch cầu hạt (G/L) | $\geq 2$ | 1,5-1,9 | 1-1,4   | 0,5-0,9 | < 0,5 |
| Hemoglobin(g/l)    | 120-140  | 100-120 | 80-100  | 65-79   | < 65  |
| Tiểu cầu (G/L)     | 150-300  | 75-150  | 50-74,9 | 25-49,9 | < 25  |

+ Độc tính trên gan thận

| Độ                    | Độ 0   | Độ 1           | Độ 2         | Độ 3             | Độ 4       |
|-----------------------|--------|----------------|--------------|------------------|------------|
| SGOT(U/L)             | <40    | <2,5 lần<br>bt | 2,6-5lần bt  | 5,1-20 lần<br>bt | >20 lần bt |
| SGPT(U/L)             | <40    | <2,5 lầnbt     | 2,6-5 lần bt | 5,1-20lầnbt      | >20 lần bt |
| Ure (mmol/l)          | <7,5   | 7,6-10,9       | 11-18        | >18              | >20        |
| Creatinin<br>(mmol/l) | 96-106 | >1,5lần bt     | 1,5-3 lần bt | 3,1-6 lần bt     | >6 lần bt  |

## **2.4. Phân tích và xử lý số liệu.**

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để xử lý số liệu. Gồm các thuật toán:

Kiểm định T

với mẫu độc lập (Independent - samples T Test) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giá trị trung bình của cùng một thông số giữa các nhóm.

Phân tích phương sai (Analysis of variance = ANOVA) được sử dụng để so sánh trung bình của các biến định lượng khi mẫu số lớn hơn 2.

Sử dụng Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ.

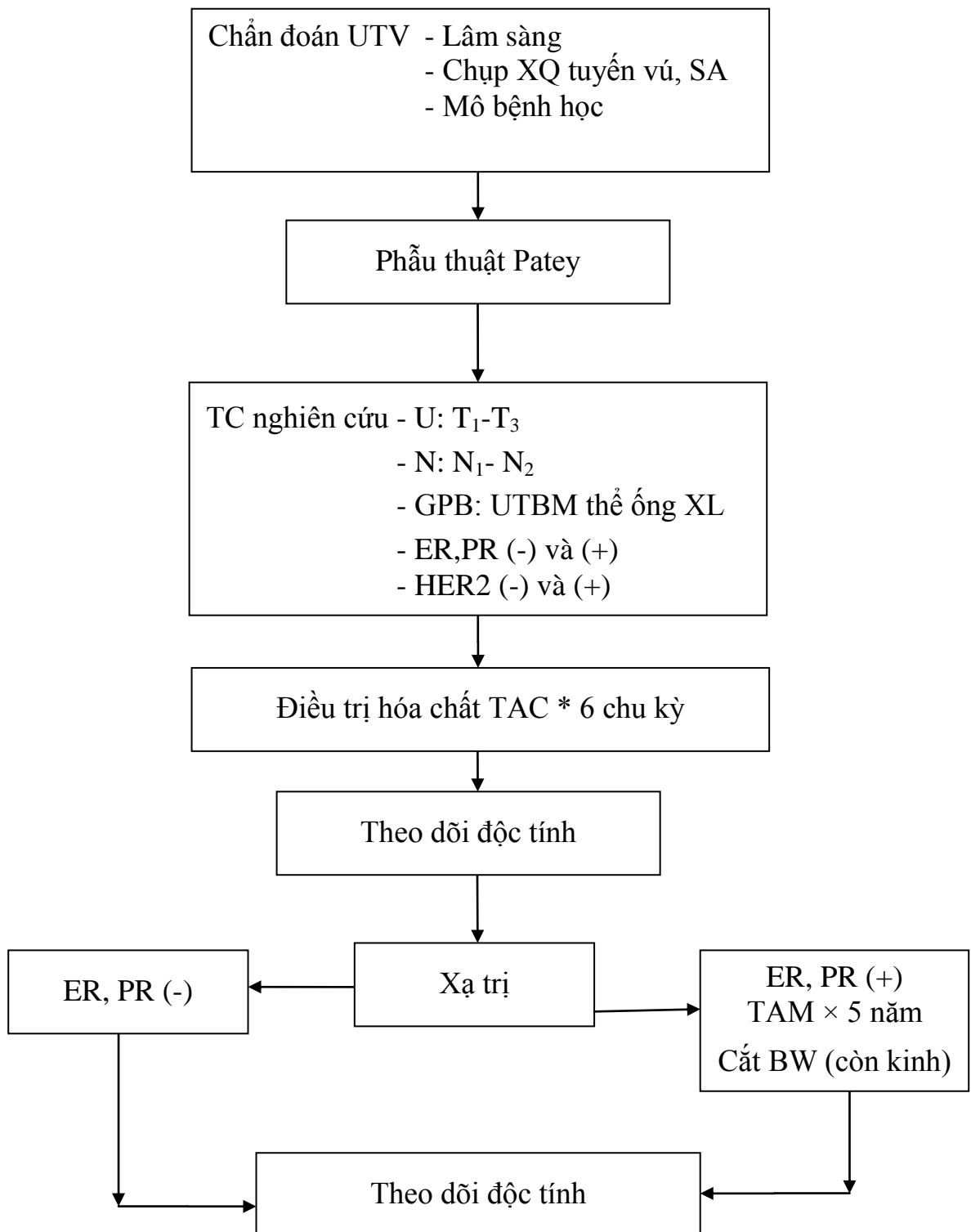
Kiểm định test Log - rank để so sánh thời gian sống thêm giữa các nhóm. Sự khác biệt có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

## **2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.**

Các thông tin về tình trạng bệnh và thông tin cá nhân khác của bệnh nhân được giữ bí mật.

Các công trình nghiên cứu trên thế giới khẳng định việc điều trị ung thư vú hỗ trợ bằng phác đồ TAC trên bệnh nhân ung thư vú có hạch nách dương tính mang lại hiệu quả cao và an toàn.

## 2.6. Sơ đồ nghiên cứu

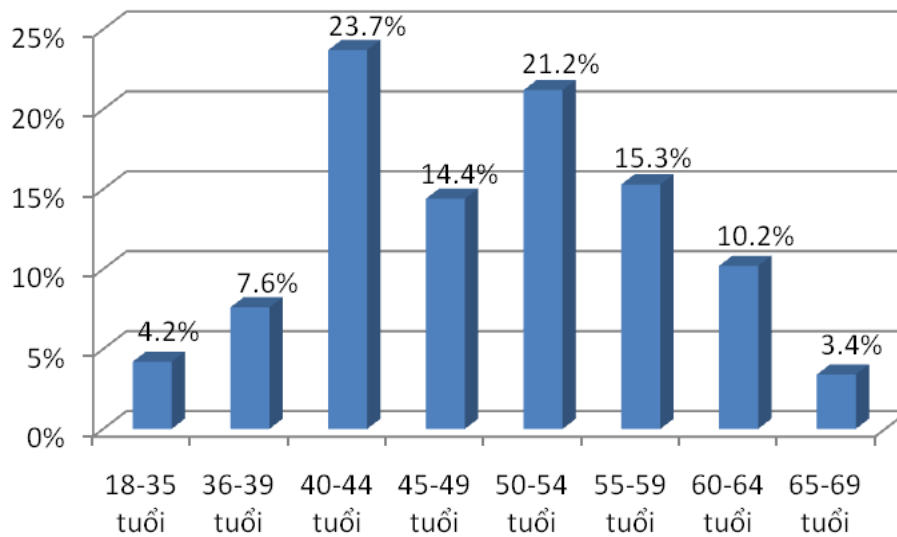


## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi (phẫu thuật Patey), có thể giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô thể xâm nhập, có ít nhất 1 hạch nách di căn, được điều trị hóa chất 6 chu kỳ phác đồ TAC, xạ trị, nội tiết TAM đủ 5 năm nếu thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 6 năm 2011, có kết quả nghiên cứu sau đây.

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

#### 3.1.1. Tuổi



*Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi trong nghiên cứu*

- Nhận xét:**
- Tuổi trung bình:  $49,96 \pm 8.2$
  - Nhóm tuổi hay gặp từ 40 - 49 tuổi
  - Tuổi nhỏ nhất là 33 tuổi, tuổi cao nhất là 68 tuổi.

### 3.1.2. Kết quả khám sàng lọc

*Bảng 3.1. Kết quả khám sàng lọc*

| <b>Khám sàng lọc</b>      | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---------------------------|----------|----------|
| Có                        | 21       | 17,8     |
| Không                     | 97       | 82,2     |
| <b>Khám lần cuối cùng</b> | <b>n</b> | <b>%</b> |
| Trên 1 năm                | 12       | 57,1     |
| Dưới 1 năm                | 9        | 42,9     |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân không được khám sàng lọc chiếm đại đa số với tỷ lệ 82,2%, số bệnh nhân so khám sàng lọc nhưng thời gian trên 1 năm là 57,1%.

### 3.1.3. Vết hạch nách và sinh thiết hạch cửa

*Bảng 3.2. Kết quả đánh giá hạch nách*

| <b>Tỷ lệ</b>        | <b>n</b> | <b>%</b> |
|---------------------|----------|----------|
| <b>ĐG hạch nách</b> |          |          |
| ST hạch cửa         | 53       | 44,9     |
| Vết hạch nách       | 65       | 55,1     |

**Nhận xét:** Số bệnh nhân được đánh giá hạch nách qua sinh thiết hạch cửa là 53 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 44,9%. Số bệnh nhân được đánh giá hạch nách qua vết hạch nách là 65 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 55,1%.



### 3.1.4. Kích thước u.

*Bảng 3.3. Kết quả về đặc điểm kích thước u*

| Kích thước u (cm) | n   | %    |
|-------------------|-----|------|
| < 2cm             | 17  | 14,4 |
| 2 - ≤ 5cm         | 88  | 74,6 |
| > 5cm             | 13  | 11   |
| Tổng (bn)         | 118 | 100  |

**Nhận xét:**

- Kích thước u trung bình  $3,613 \pm 1,04$
- Kích thước u 2 - ≤ 5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất 88%, Kích thước u dưới 2cm chỉ chiếm 14,4%. Kích thước u > 5cm là 11%.

### 3.1.5. Vị trí u

*Bảng 3.4. Kết quả về đặc điểm vị trí u*

| Vị trí u    | n   | %    |
|-------------|-----|------|
| Trên trong  | 13  | 11,2 |
| Trên ngoài  | 47  | 39,9 |
| Dưới trong  | 15  | 12,6 |
| Dưới ngoài  | 31  | 26,5 |
| U trung tâm | 12  | 9,8  |
| Tổng        | 118 | 100  |

**Nhận xét:** Vị trí u trên ngoài là hay gặp nhất chiếm 39,9%, u vị trí dưới ngoài là 26,5%, và u ở vị trí dưới trong là 12,6%.

### 3.1.6. Độ mô học.

*Bảng 3.5. Kết quả về độ mô học trong nghiên cứu*

| Độ mô học | n   | %    |
|-----------|-----|------|
| Độ 1      | 17  | 14,4 |
| Độ 2      | 83  | 70,3 |
| Độ 3      | 18  | 15,3 |
| Tổng (bn) | 118 | 100  |

**Nhận xét:** Độ mô học 2 chiếm tỷ lệ lớn 70,3%, sau đó là độ 3 chiếm 15,3%, và độ 1 là 14,4%.

### 3.1.7. Đặc điểm di căn hạch nách

*Bảng 3.6. Kết quả về đặc điểm di căn hạch*

| Số lượng hạch di căn | n   | %    |
|----------------------|-----|------|
| 1-3 hạch             | 95  | 80,5 |
| 4-9 hạch             | 23  | 19,5 |
| Tổng (bn)            | 118 | 100  |

**Nhận xét:** - Số lượng hạch nách di căn trung bình:  $2,47 \pm 1,67$

- Số bệnh nhân có tỷ lệ di căn từ 1-3 hạch là nhiều nhất chiếm 80,5%.

### 3.1.8. Chặng hạch di căn

*Bảng 3.7. Kết quả về chặng hạch di căn.*

| Tỷ lệ         | n   | %    | Số hạch TB mỗi chặng |
|---------------|-----|------|----------------------|
| Chặng hạch    |     |      |                      |
| Chặng I       | 114 | 96,6 | $18 \pm 2$           |
| Chặng II      | 4   | 3,4  | $16 \pm 1,8$         |
| Chặng I và II | 74  | 62,7 | $20 \pm 4,3$         |

**Nhận xét:** Số bệnh nhân di căn hạch chặng 1 là 114 bệnh nhân chiếm 96,6%, số hạch trung bình của chặng I là  $18 \pm 2$ . Số bệnh nhân chỉ di căn chặng II mà không di căn chặng I là 4 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 3,4%, số hạch vét trung bình cho chặng II là  $16 \pm 1,8$ . Số bệnh nhân vừa có hạch di căn chặng I vừa có hạch di căn chặng II là 74 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 62,7%, số hạch nách trung bình vét cả chặng I và II là  $20 \pm 4,3$ .

### 3.1.9. Liên quan đặc điểm di căn hạch nách với độ mô học.

*Bảng 3.8. Kết quả về mối liên quan giữa di căn hạch nách và độ mô học.*

| <b>Độ mô học</b>   | <b>Độ 1</b> | <b>Độ 2</b> | <b>Độ 3</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| <b>Di căn hạch</b> | <b>(%)</b>  | <b>(%)</b>  | <b>(%)</b>  |          |
| 1-3 hạch           | 13,3        | 66,5        | 0,7         | 0,002    |
| 4 - 9 hạch         | 1,1         | 3,8         | 14,6        |          |
| <b>Tổng (bn)</b>   | 14,2        | 70,3        | 15,3        |          |

**Nhận xét:** Di căn hạch nách 1-3 hạch chủ yếu ở độ mô học 2 chiếm tỷ lệ 66,5%, di căn trên 3 hạch chủ yếu gặp ở độ mô học 3 chiếm tỷ lệ 14,6%,  $p = 0,002$ .

### 3.1.10. Liên quan đặc điểm di căn hạch nách với vị trí u.

*Bảng 3.9. Kết quả về mối liên quan giữa đặc điểm di căn hạch nách và vị trí u.*

| <b>Vị trí u</b>    | <b>TN</b>  | <b>TrênT</b> | <b>DN</b>  | <b>DT</b>  | <b>TT</b>  | <b>p</b> |
|--------------------|------------|--------------|------------|------------|------------|----------|
| <b>Di căn hạch</b> | <b>(%)</b> | <b>(%)</b>   | <b>(%)</b> | <b>(%)</b> | <b>(%)</b> |          |
| 1-3 hạch           | 32,8       | 10           | 20,6       | 11         | 6,1        | 0,0018   |
| 4 - 9 hạch         | 7,1        | 1,2          | 5,9        | 1,6        | 3,7        |          |
| <b>Tổng (bn)</b>   | 39,9       | 11,2         | 26,5       | 12,6       | 9,8        |          |

**Nhận xét:** Trong nhóm bệnh nhân di căn nhiều 4-9 hạch tỷ lệ u ở vị trí trên ngoài và dưới ngoài chiếm tỷ lệ cao 7,1% và 5,9%.

### 3.1.11. Đặc điểm về tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR

*Bảng 3.10. Kết quả về đặc điểm tình trạng thụ thể nội tiết ER PR.*

| Tình trạng ER PR      | n  | %    |
|-----------------------|----|------|
| ER (+), PR (-)        | 11 | 9,3  |
| ER (-), PR (+)        | 5  | 4,2  |
| ER (+), PR (+)        | 57 | 48,3 |
| ER (+) và/hoặc PR (+) | 73 | 61,8 |
| ER (-),PR (-)         | 45 | 38,2 |

**Nhận xét:** Tỷ lệ ER và PR dương tính là 48,3%, ER và/ hoặc PR dương tính là 61,8%, ER và PR âm tính là 38,2%.

### 3.1.12. Đặc điểm về tình trạng thụ thể HER2.

*Bảng 3.11. Kết quả về đặc điểm HER2 trong nghiên cứu.*

| Tình trạng HER2 | n   | %    |
|-----------------|-----|------|
| HER2 (-)        | 78  | 66,1 |
| HER2 (+)        | 40  | 33,9 |
| HER2 (+)        | 6   | 5,1  |
| HER2 (++)       | 11  | 9,3  |
| HER2 (+++)      | 23  | 19,5 |
| <i>Tổng</i>     | 118 | 100  |

**Nhận xét:** Tỷ lệ HER2 (-) là 66,1%, dương tính là 33,9%, trong đó tỷ lệ HER2 (+++) là 19,5%.

Trong nghiên cứu này các bệnh nhân có HER2 (++) không được làm xét nghiệm FISH vì tại thời điểm nghiên cứu bệnh nhân không có điều kiện điều trị thuốc kháng HER2.

### 3.1.13. Đặc điểm bệnh nhân theo nhóm yếu tố ER, PR và HER2.

*Bảng 3.12. Kết quả về mối liên quan ER PR và HER2*

| <b>Đặc điểm ER, PR, HER2</b> | <b>n</b>   | <b>%</b>   |
|------------------------------|------------|------------|
| Nhóm I                       | 36         | 30,5       |
| Nhóm II                      | 40         | 33,9       |
| Nhóm III                     | 18         | 15,3       |
| Nhóm IV                      | 24         | 20,3       |
| <b>Tổng (bn)</b>             | <b>118</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:**

- Nhóm II: chiếm tỷ lệ cao nhất 33,9%.
- Nhóm IV: thấp hơn với tỷ lệ 20,3%.
- Nhóm III: Chỉ chiếm 15,3%.
- Nhóm I: có tỷ lệ là 30,5%.

### 3.1.14. Đặc điểm về giai đoạn bệnh.

*Bảng 3.13. Kết quả về giai đoạn bệnh.*

| <b>Giai đoạn</b> | <b>n</b>   | <b>%</b>   |
|------------------|------------|------------|
| Giai đoạn II     | 86         | 72,9       |
| Giai đoạn IIIA   | 32         | 27,1       |
| <b>Tổng (bn)</b> | <b>118</b> | <b>100</b> |

**Nhận xét:** Số liệu của đề tài chủ yếu giai đoạn II chiếm tỷ lệ 72,9%. Giai đoạn IIIA chỉ chiếm tỷ lệ 27,1%.

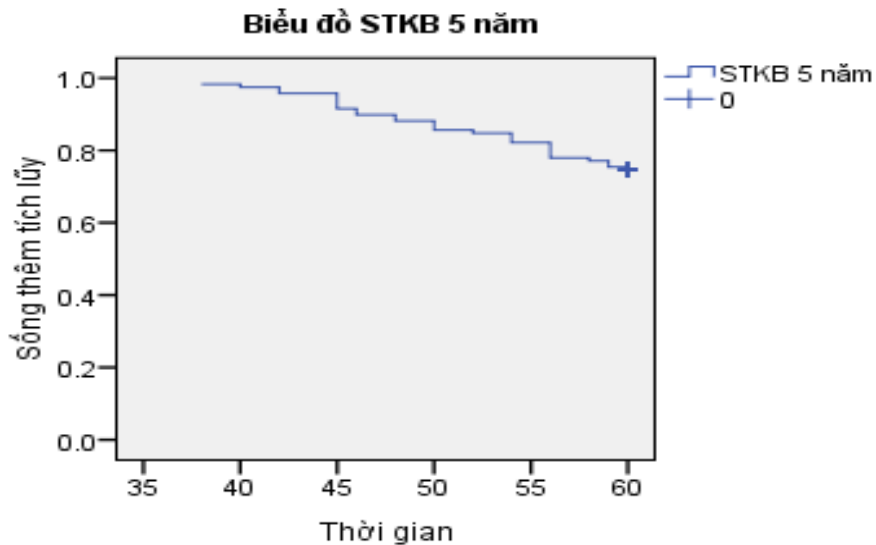
## 3.2. Kết quả về hiệu quả của phác đồ hóa trị hỗ trợ TAC.

### 3.2.1. Kết quả về hiệu quả của phác đồ

Các bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu từ tháng 01 năm 2009 đến tháng 06 năm 2011. Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị hóa chất 6 chu kỳ phác đồ TAC với liều > 85%, xạ trị, nội tiết TAM × 5 năm nếu thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính. Với thời gian theo dõi trung bình 54 tháng, bệnh nhân theo dõi dài nhất là 72 tháng, bệnh nhân có thời gian theo dõi ít nhất là 41 tháng. Kết thúc số liệu theo dõi vào 30 tháng 12 năm 2014, có 17 bệnh nhân tử vong và 30 bệnh nhân tái phát di căn.

Kết quả sống thêm được trình bày sau đây.

#### 3.2.1.1. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm



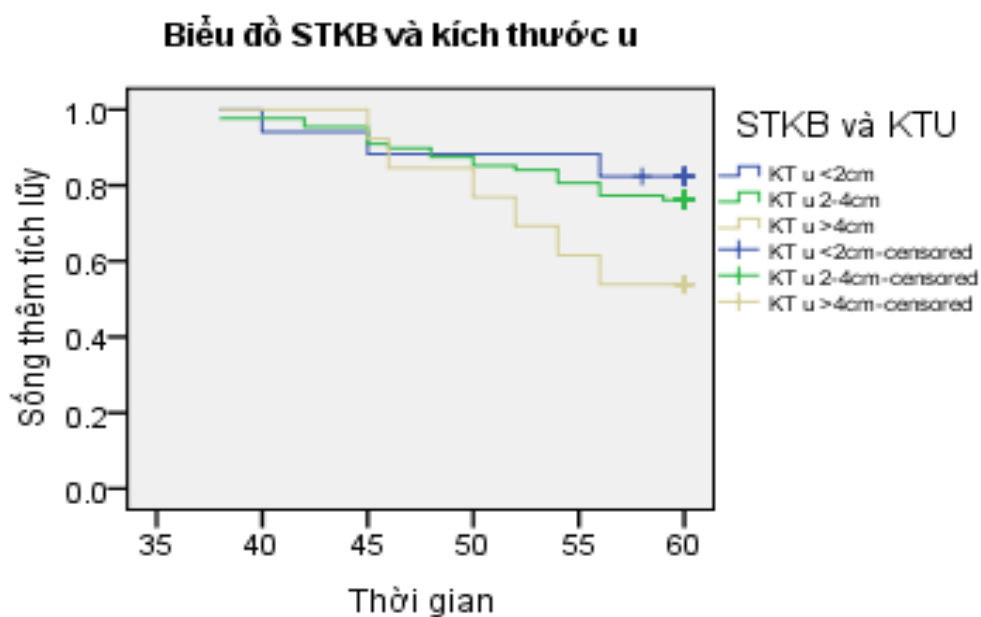
Biểu đồ 3.2. Đường biểu diễn kết quả sống thêm không bệnh 5 năm.

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 74,6%.

3.2.1.2. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và kích thước u.

Bảng 3.14. Phân tích đơn biến kết quả sống thêm không bệnh 5 năm theo kích thước u.

| Kích thước u | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|--------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|              |       | n    | %    |                    |                   |
| < 2cm        | 17    | 14   | 82,4 | 0,86 - 1,2         | 0,0018            |
| 2 - ≤ 5cm    | 88    | 67   | 76,1 | 0,58 - 0,98        |                   |
| > 5cm        | 13    | 7    | 53,8 | 0,26 - 0,78        |                   |



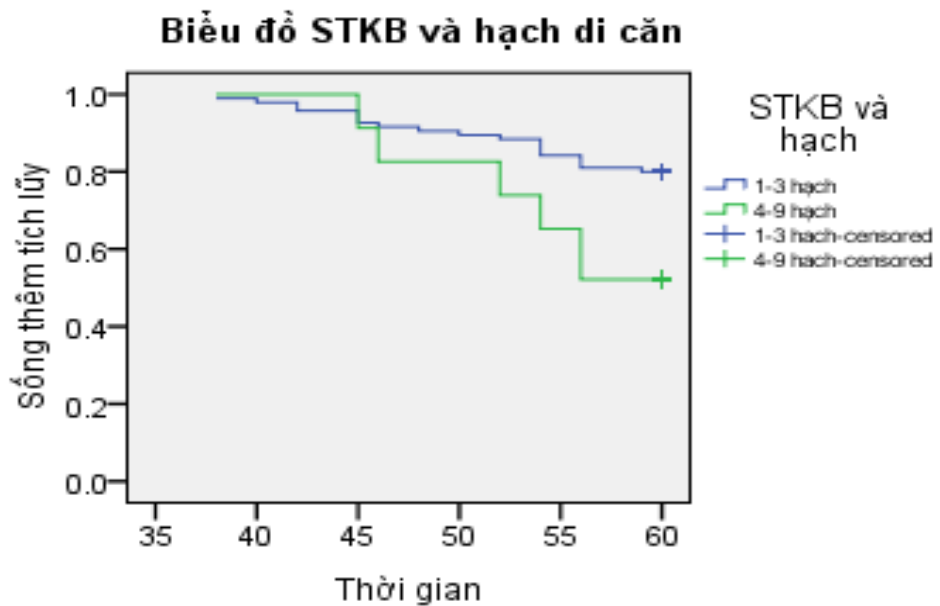
Biểu đồ 3.3. Kết quả về sống thêm không bệnh 5 năm theo kích thước u

**Nhận xét:** Tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ở nhóm có kích thước u < 2cm là 82,4%, nhóm có kích thước u 2-4 cm là 76,1%, nhóm có kích thước u > 4cm là 53,8%,  $p < 0,002$ .

3.2.1.3. Kết quả về mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và tình trạng di căn hạch.

Bảng 3.15. Phân tích đơn biến tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo số lượng hạch hạch di căn

| SL hạch di căn | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|----------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|                |       | n    | %    |                    |                   |
| 1-3 hạch       | 95    | 76   | 80   | 0,35 - 1,3         | 0,003             |
| 4-9 hạch       | 23    | 12   | 52,2 | 0,46 - 0,79        |                   |



Biểu đồ 3.4. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và di căn hạch

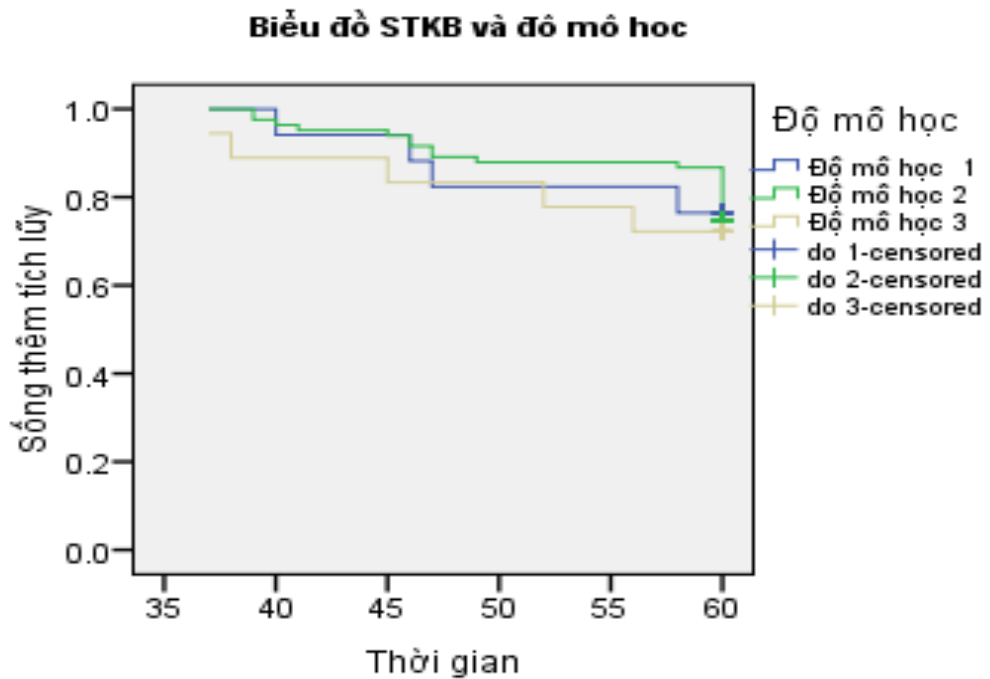
**Nhận xét:** Nhóm  $\leq 3$  hạch di căn có thời gian sống thêm không bệnh là 80%, nhóm  $> 3$  hạch là 52,2%,  $p = 0,003$ .



3.2.1.4. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và độ mô học.

Bảng 3.16. Bảng tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo độ mô học

| Độ mô học | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | P (Log-rank test) |
|-----------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|           |       | n    | %    |                    |                   |
| Độ 1      | 17    | 13   | 76,5 | 0,37 - 0,96        | 0,001             |
| Độ 2      | 83    | 62   | 74,7 | 0,57 - 0,94        |                   |
| Độ 3      | 18    | 13   | 72,2 | 2,36 - 3,2         |                   |



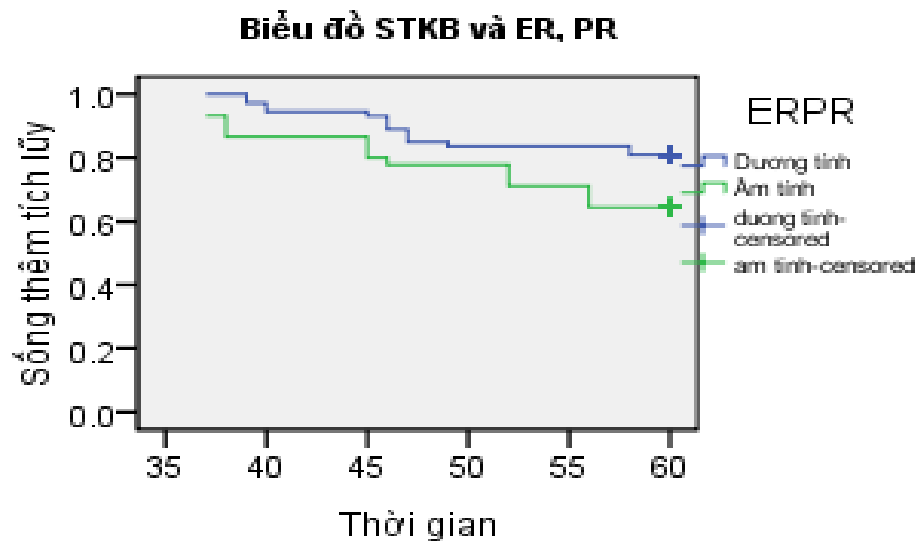
Biểu đồ 3.5. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm theo độ mô học.

**Nhận xét:** Độ mô học 1 có thời gian sống thêm không bệnh 5 năm là 76,5%, độ 2 là 74,7%, độ 3 là 72,2%,  $p = 0,001$ .

3.2.1.5. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER PR.

Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết

| ER, PR               | Số bn | STKB |      | 95%<br>khoảng tin<br>cậy | p<br>(Log-rank<br>test) |
|----------------------|-------|------|------|--------------------------|-------------------------|
|                      |       | n    | %    |                          |                         |
| ER và/hoặc<br>PR (+) | 73    | 59   | 80,8 | 0,29 - 0,96              | 0,004                   |
| Âm tính              | 45    | 29   | 64,4 | 1,02 - 1,09              |                         |



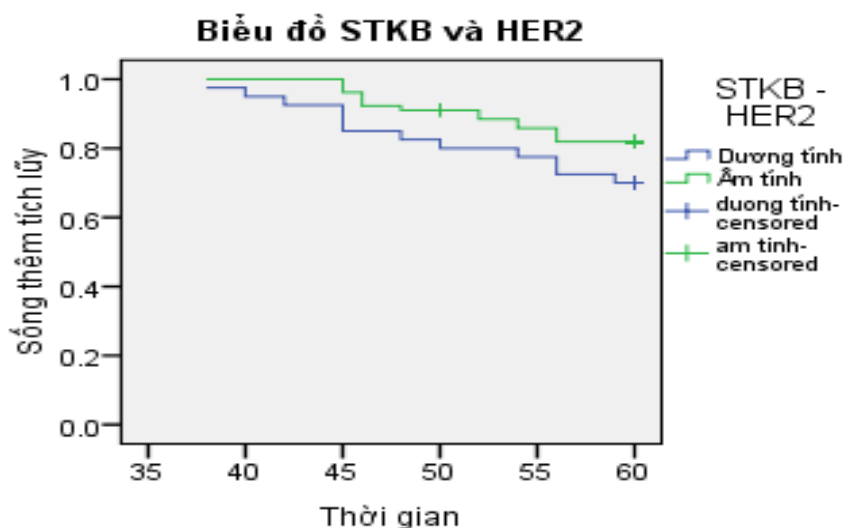
Biểu đồ 3.6. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết ER PR.

**Nhận xét:** Nhóm ER (-), PR (-) có tỷ lệ sống thêm không bệnh là 64,4%, Nhóm ER và hoặc PR (+) là 80,8%, với  $p < 0,005$ .

3.2.1.6. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và yếu tố phát triển biểu mô HER2.

Bảng 3.18. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo HER2.

| HER2       | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|            |       | n    | %    |                    |                   |
| Dương tính | 40    | 24   | 60   | 0,38 - 0,96        | 0,003             |
| Âm tính    | 78    | 64   | 82,1 | 0,36 - 0,92        |                   |



Biểu đồ 3.7. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và HER2 dương tính và âm tính

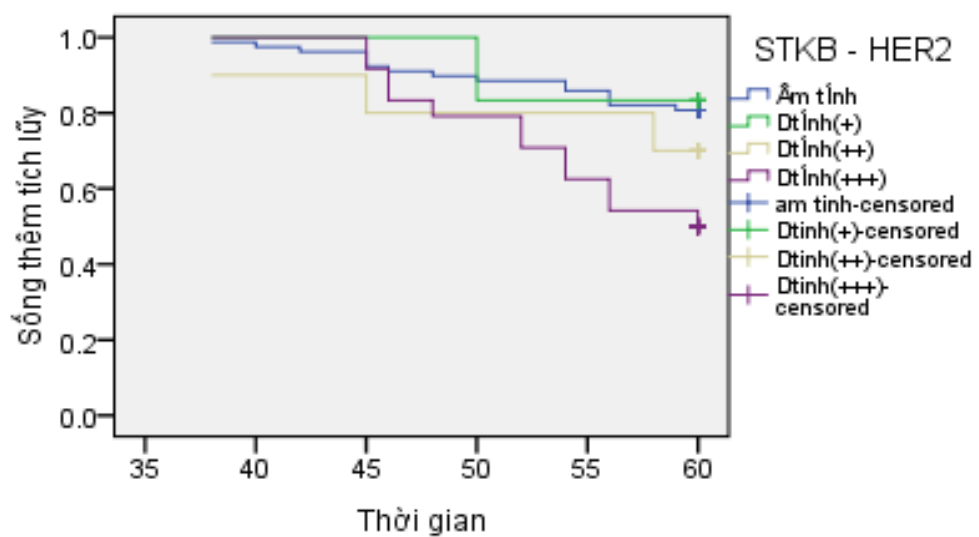
**Nhận xét:** Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm nhóm HER2 âm tính là 82,1% cao hơn so với nhóm HER2 dương tính là 60%,  $p = 0,003$ .

3.2.1.7. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và mức độ dương tính của HER2.

Bảng 3.19. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo mức độ dương tính của HER2

| HER2  | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|-------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|       |       | n    | %    |                    |                   |
| (-)   | 78    | 63   | 80,8 | 0,28 - 2,85        | 0,0001            |
| (+)   | 6     | 5    | 78,3 | 0,35 - 0,75        |                   |
| (++)  | 11    | 8    | 72,7 | 0,46 - 1,95        |                   |
| (+++) | 23    | 12   | 55,1 | 0,21 - 0,94        |                   |

Biểu đồ STKB và HER2



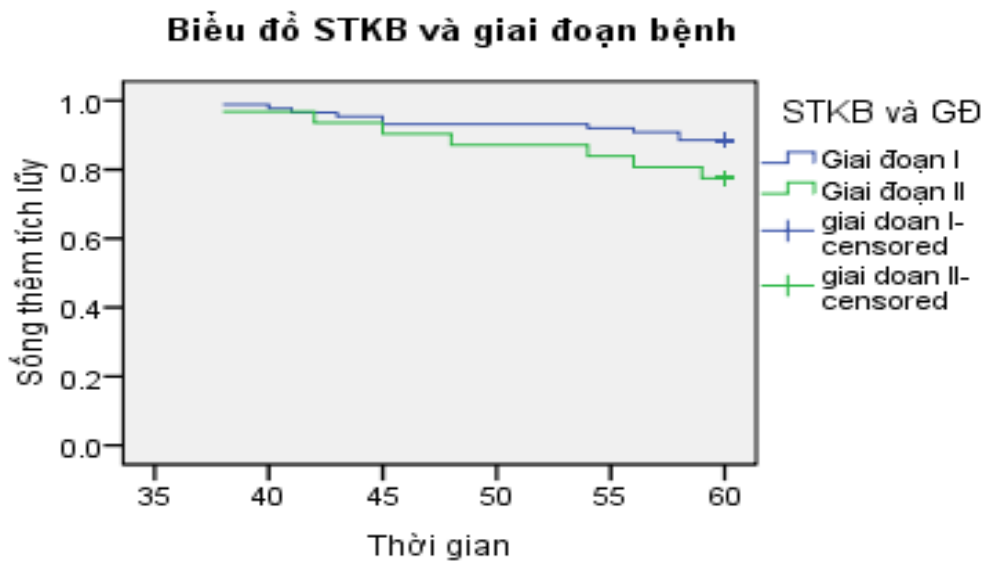
Biểu đồ 3.8. Đường biểu diễn sống thêm giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm với mức độ dương tính của HER2.

**Nhận xét:** Nhóm HER2 âm tính có tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 80,8%, trong khi đó nhóm HER2 (+++) chỉ là 55,1%, với  $p = 0,0001$ .

3.2.1.8. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và giai đoạn bệnh.

Bảng 3.20. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo giai đoạn bệnh.

| Giai đoạn      | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|----------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|                |       | n    | %    |                    |                   |
| Giai đoạn II   | 86    | 76   | 88,4 | 0,31 - 0,76        | 0,013             |
| Giai đoạn IIIA | 32    | 25   | 78,1 | 0,29 - 0,82        |                   |



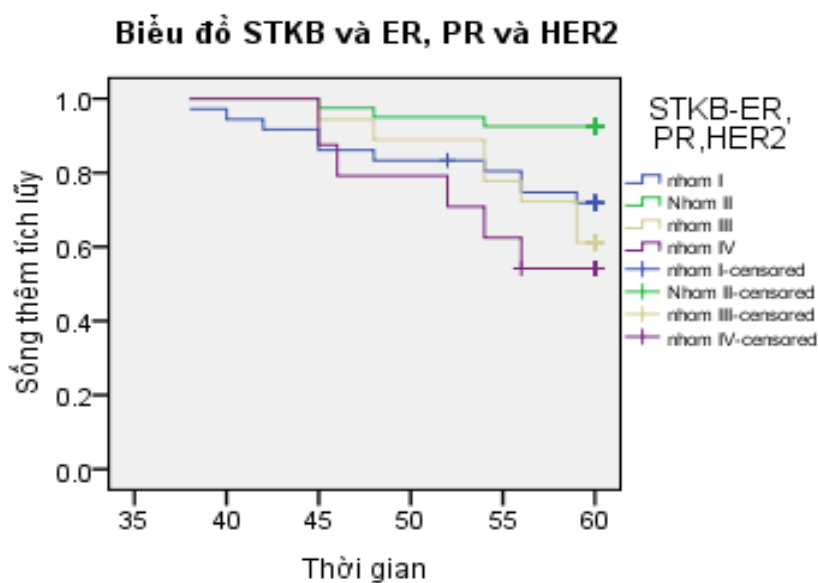
Biểu đồ 3.9. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và giai đoạn.

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm ở giai đoạn II là 86%, giai đoạn IIIA là 34,8%.

3.2.1.9. Liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR, yếu tố phát triển biểu mô HER2.

Bảng 3.21. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm và ER, PR, HER2.

| ER, PR, HER2 | Số bn | STKB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|--------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|              |       | n    | %    |                    |                   |
| Nhóm I       | 36    | 26   | 72,2 | 0,10 - 0,91        | 0,037             |
| Nhóm II      | 40    | 37   | 92,5 | 0,23 - 1,65        |                   |
| Nhóm III     | 18    | 11   | 61,1 | 0,17 - 0,83        |                   |
| Nhóm IV      | 24    | 14   | 58,3 | 0,17 - 1,94        |                   |



Biểu đồ 3.10. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER PR, HER2

**Nhận xét:** Nhóm II có tỷ lệ sống thêm không bệnh là 92,5%, nhóm I có tỷ lệ 72,2%, nhóm III là 61,1%, nhóm IV là 58,3%, với  $p = 0,037$ .

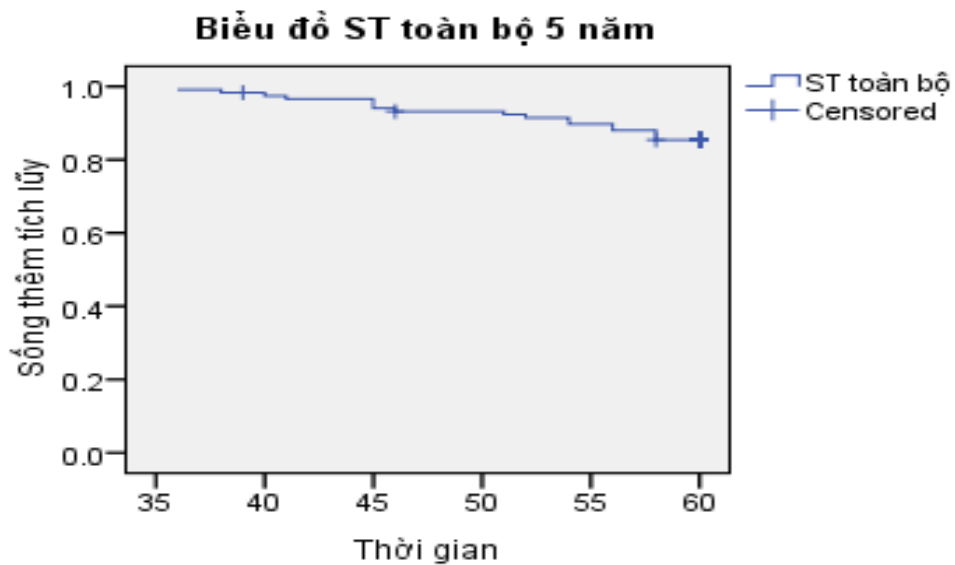
### 3.2.1.10. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm không bệnh

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

*Nhận xét:* Yếu tố hạch nách di căn làm tăng nguy cơ tái phát bệnh với tỷ số R=1,58 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,001$ , tình trạng thụ thể nội tiết làm giảm tỷ lệ tái phát với chỉ số R = 0,67 với  $p = 0,004$ . Đây là 2 yếu tố độc lập.

### 3.2.1.11. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm.



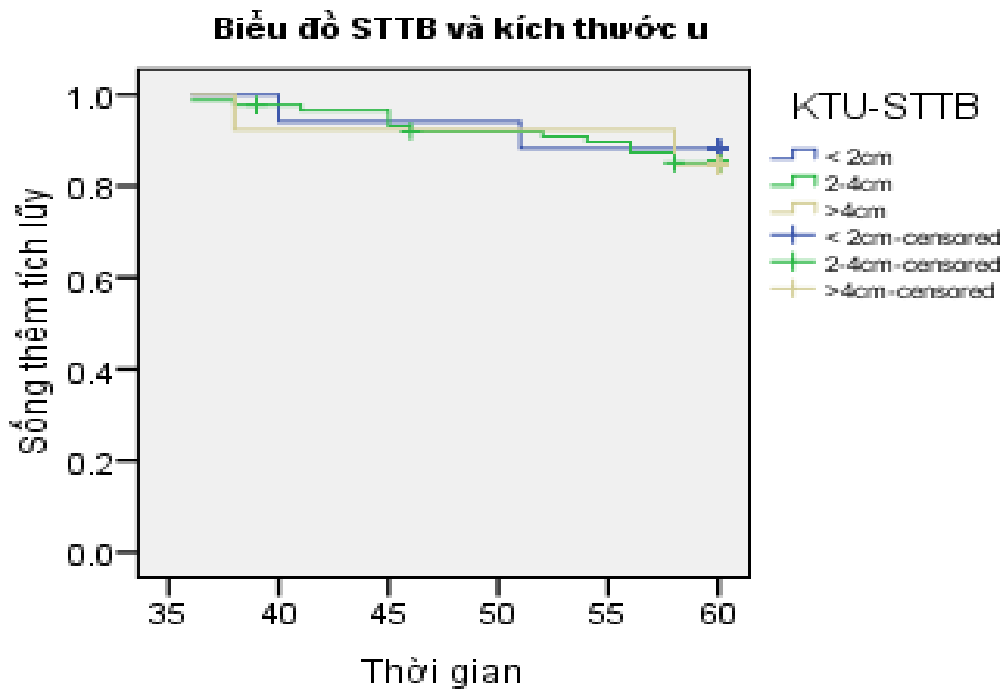
Biểu đồ 3.11. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm.

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

3.2.1.12. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm và kích thước u.

Bảng 3.23. Kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm theo kích thước u.

| Kích thước u | Số bn | STTB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|--------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|              |       | n    | %    |                    |                   |
| < 2 cm       | 17    | 15   | 88,2 | 0,32 - 0,95        | 0,034             |
| 2 - ≤ 5cm    | 88    | 75   | 85,2 | 0,16 - 1,27        |                   |
| > 5 cm       | 13    | 11   | 84,2 | 0,59 - 1,36        |                   |



Biểu đồ 3.12. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và kích thước u.

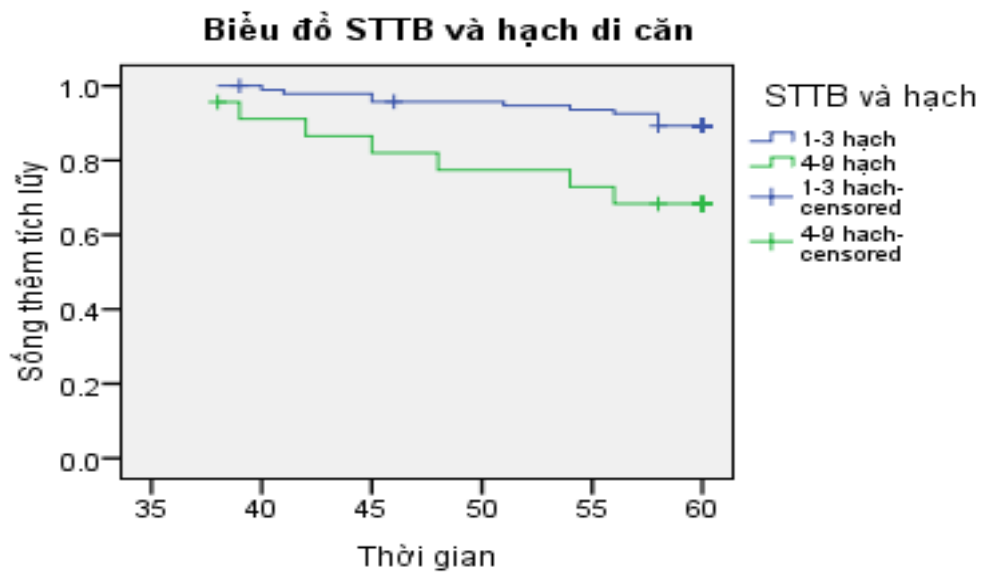
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm có kích thước u < 2cm là 88,2%, nhóm có kích thước u 2 - ≤ 5cm là 85,2%, nhóm có kích thước u > 5 cm là 84,2%, p = 0,034.



3.2.1.13. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng di căn hạch.

Bảng 3.24. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo số lượng hạch nách di căn

| SL hạch di căn | Số bn | STTB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|----------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|                |       | n    | %    |                    |                   |
| 1-3 hạch       | 95    | 85   | 89,5 | 0,21 - 0,95        | 0,026             |
| 4-9 hạch       | 23    | 16   | 69,6 | 0,43 - 0,95        |                   |



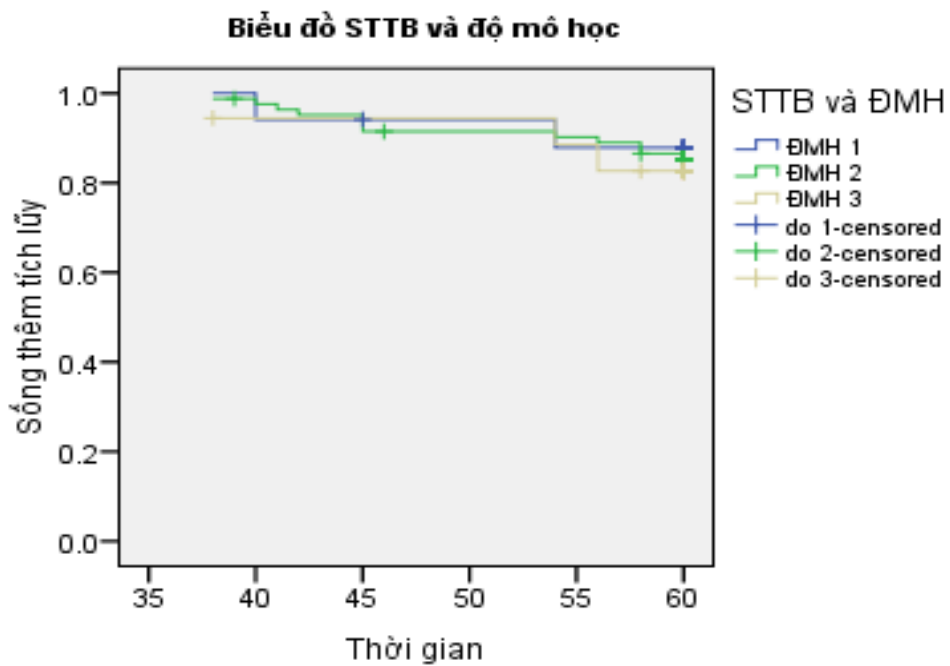
Biểu đồ 3.13. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng di căn hạch.

**Nhận xét:** Nhóm di căn 1-3 hạch có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 89,5%, nhóm di căn trên 4 hạch là 69,6%,  $p = 0,026$ .

3.2.1.14. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo độ mô học.

Bảng 3.25. Bảng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo độ mô học.

| Độ mô học | Số bn | STTB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|-----------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|           |       | n    | %    |                    |                   |
| Độ 1      | 17    | 15   | 88,2 | 0,25 - 1,24        | 0,06              |
| Độ 2      | 83    | 71   | 85,5 | 0,35 - 1,26        |                   |
| Độ 3      | 18    | 15   | 83,3 | 0,46 - 0,95        |                   |



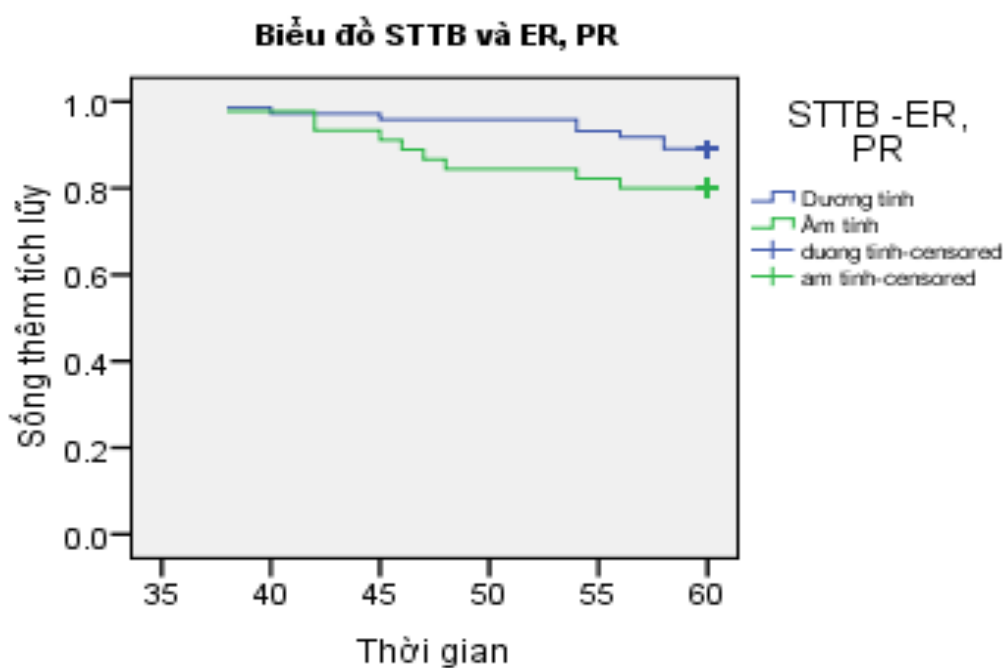
Biểu đồ 3.14. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và độ mô học

**Nhận xét:** Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm có độ mô học 1 là 88,2%, độ 2 là 85,5%, độ 3 là 83,3%,  $p = 0,06$ .

3.2.1.15. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR.

Bảng 3.26. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết

| ER, PR             | Số bn | STTB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|--------------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|                    |       | n    | %    |                    |                   |
| ER, PR và/hoặc (+) | 73    | 65   | 89,1 | 0,64 - 1,03        | 0,004             |
| Âm tính            | 45    | 36   | 80   | 0,37 - 0,95        |                   |



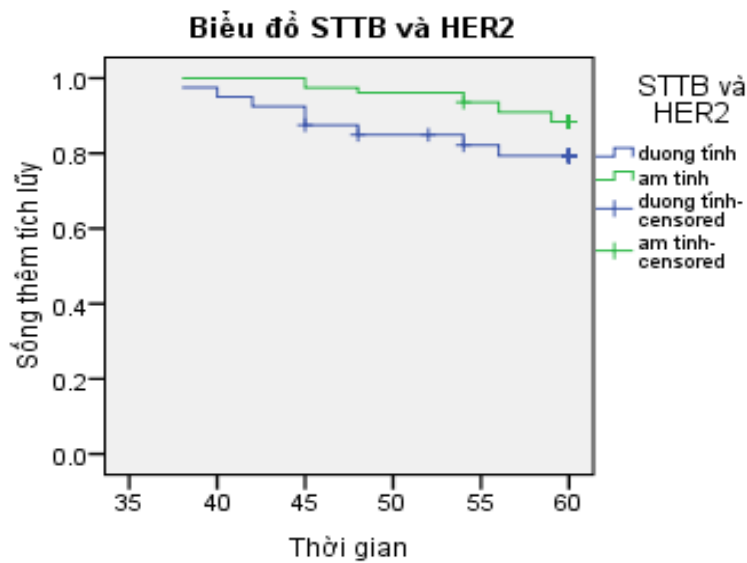
Biểu đồ 3.15. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER PR.

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm nhóm ER, PR âm tính là 80%. Nhóm ER PR dương tính là 89,1%,  $p = 0,004$ .

3.2.1.16. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng dương tính và âm tính của HER2.

Bảng 3.27. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo HER2.

| HER2       | Số bn | STTB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|            |       | n    | %    |                    |                   |
| Dương tính | 40    | 32   | 80,0 | 0,25 - 0,96        | 0,002             |
| Âm tính    | 78    | 69   | 88,5 | 0,46 - 1,23        |                   |



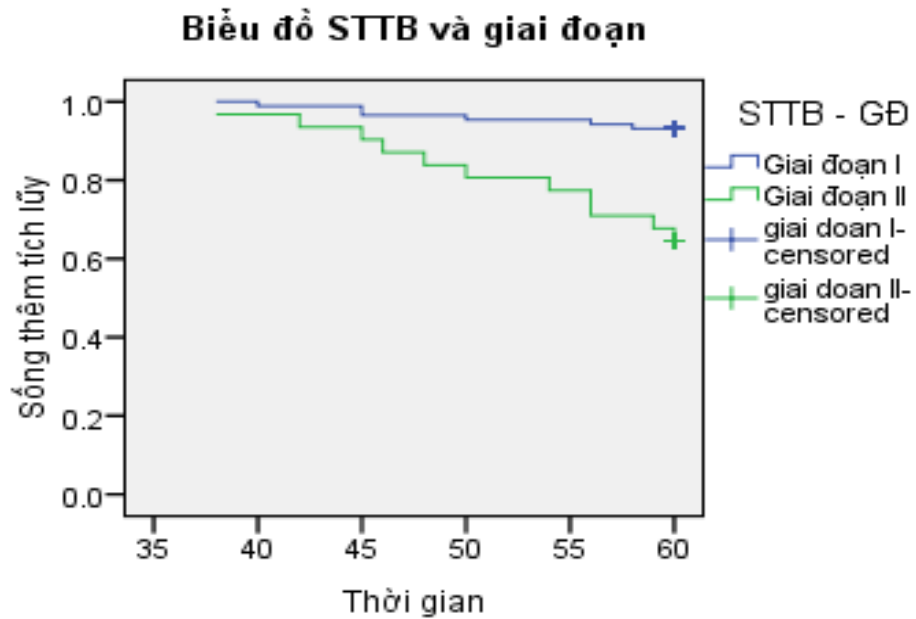
Biểu đồ 3.16. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng dương tính và âm tính của HER2.

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm HER2 âm tính là 88,5%, nhóm HER2 dương tính là 80%,  $p = 0,002$ .

3.2.1.17. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và giai đoạn bệnh

Bảng 3.28. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và giai đoạn bệnh

| Giai đoạn      | Số bn | STTB |      | 95% khoảng tin cậy | p (Log-rank test) |
|----------------|-------|------|------|--------------------|-------------------|
|                |       | n    | %    |                    |                   |
| Giai đoạn II   | 86    | 80   | 93,0 | 0,48 - 0,85        | 0,012             |
| Giai đoạn IIIA | 32    | 21   | 65,6 | 0,36 - 1,36        |                   |



Biểu đồ 3.17. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và giai đoạn bệnh

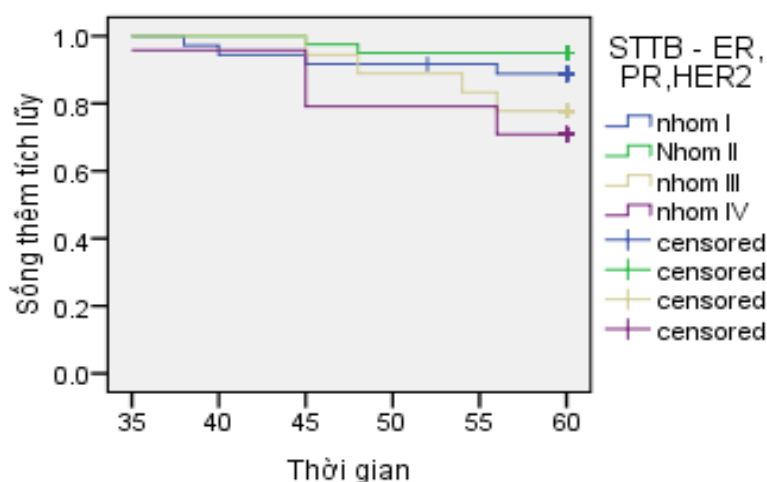
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm bệnh nhân giai đoạn II là 93%, giai đoạn I là 65,6%, với  $p < 0,05$ .

3.2.1.18. Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER PR và HER2.

Bảng 3.29. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và ER, PR, HER2.

| ER, PR<br>HER2 | Số bn | STTB |      | 95% khoảng<br>tin cậy | p<br>(Log-rank<br>test) |
|----------------|-------|------|------|-----------------------|-------------------------|
|                |       | n    | %    |                       |                         |
| Nhóm I         | 36    | 32   | 88,9 | 0,28 - 0,95           | 0,017                   |
| Nhóm II        | 40    | 38   | 95   | 0,46 - 1,04           |                         |
| Nhóm III       | 18    | 14   | 77,7 | 0, 50 - 0,86          |                         |
| Nhóm IV        | 24    | 17   | 70,8 | 0,36 - 1,02           |                         |

Biểu đồ STTB và ER, PR, HER2



Biểu đồ 3.18. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết, HER2.

**Nhận xét:**

- *Nhóm II*: có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 95%.
- *Nhóm I*: là 88,9%.
- *Nhóm III*: là 83,3%.
- *Nhóm IV*: tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm xuống còn 66,7%,  $p = 0,017$ .

### 3.2.1.17. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm toàn bộ

*Bảng 3.30. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm toàn bộ*

| Biến cố           | Tỷ suất nguy cơ | Khoảng tin cậy 95% của tỷ suất nguy cơ | P     |
|-------------------|-----------------|--|-------|
| Hạch nách di căn  | 0,78            | 0,49-3,05                              | 0,501 |
| Kích thước u      | 1,03            | 0,27-2,53                              | 0,702 |
| Độ mô học         | 1,12            | 0,56-1,89                              | 0,542 |
| Tình trạng ER, PR | 1.31            | 0,46-1,84                              | 0,004 |
| Tình trạng HER2   | 0,79            | 0,34-1,16                              | 0,525 |
| Giai đoạn         | 1,23            | 0,54-1,98                              | 0,518 |

*Nhận xét:* Yếu tố thụ thể nội tiết là yếu tố độc lập.

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

#### 3.2.2.1. Trên hệ huyết học và trên chức năng gan, thận

#### **Độc tính hạ bạch cầu trên tổng số chu kỳ điều trị**

*Bảng 3.31. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu*

| Mức độ hạ bạch cầu | Số chu kỳ  | %          |
|--------------------|------------|------------|
| Độ 0               | 228        | 32,2       |
| Độ 1               | 156        | 22,1       |
| Độ 2               | 189        | 26,7       |
| Độ 3               | 79         | 11,1       |
| Độ 4               | 56         | 7,9        |
| <b>Tổng</b>        | <b>708</b> | <b>100</b> |

*Nhận xét:* Tỷ lệ hạ bạch cầu của phác đồ TAC là chiếm 67,8%, chủ yếu hạ độ 1, chiếm tỷ lệ 48,8%, độ 3 và độ 4 chỉ chiếm 19%.

**Độc tính hạ bạch cầu qua các chu kỳ hóa chất.***Bảng 3.32. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu qua các chu kỳ hóa chất*

| Mức độ      | Đợt 1   | Đợt 2    | Đợt 3    | Đợt 4    | Đợt 5    | Đợt 6    |
|-------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
|             | Số ck % | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  |
| Độ 0        | 48 6,7  | 39 5,5   | 37 5,5   | 38 5,4   | 28 4     | 38 5,4   |
| Độ 1        | 24 3,3  | 26 3,7   | 22 3,1   | 27 3,8   | 29 4,1   | 28 4     |
| Độ 2        | 20 2,7  | 24 3,4   | 30 4,3   | 32 4,5   | 34 4,7   | 49 6,9   |
| Độ 3        | 9 1,7   | 7 0,9    | 14 2     | 15 2,1   | 16 2,3   | 18 2,5   |
| Độ 4        | 5 0,6   | 7 0,9    | 8 1,1    | 10 1,4   | 12 1,7   | 14 2     |
| <b>Tổng</b> | 106 15  | 103 14,5 | 111 15,7 | 122 17,2 | 119 16,8 | 147 20,8 |

**Nhận xét:** Hạ bạch cầu xảy ra ở tất cả các chu kỳ nhưng chủ yếu ở các chu kỳ cuối tỷ lệ cao hơn đặc biệt là chu kỳ 6 chiếm tỷ lệ 15,4% và chu kỳ 1 chỉ có 8,3%.

**Độc tính hạ bạch cầu hạt trên tổng số chu kỳ điều trị.***Bảng 3.33. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu hạt.*

| Mức độ | Số chu kỳ | %    |
|--------|-----------|------|
| Độ 0   | 230       | 32,5 |
| Độ 1   | 210       | 29,7 |
| Độ 2   | 120       | 16,9 |
| Độ 3   | 87        | 12,3 |
| Độ 4   | 61        | 8,6  |
| Tổng   | 708       | 100  |

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt chung là 64,5%, hạ độ 4 chiếm tỷ lệ 8,6%. Không có bệnh nhân nào có biến chứng nhiễm khuẩn phải ngừng điều trị.



**Độc tính hạ bạch cầu hạt qua các chu kỳ điều trị.***Bảng 3.34. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu hạt qua các chu kỳ điều trị.*

| Mức độ      | Đợt 1    | Đợt 2    | Đợt 3    | Đợt 4    | Đợt 5    | Đợt 6    |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|             | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  | Số ck %  |
| Độ 0        | 40 5,6   | 38 5,4   | 36 5,1   | 38 5,4   | 42 5,9   | 36 5,1   |
| Độ 1        | 32 4,5   | 34 4,8   | 36 5,1   | 32 4,5   | 37 5,2   | 39 5,5   |
| Độ 2        | 18 2,5   | 16 2,3   | 19 2,7   | 21 3     | 26 3,7   | 20 2,8   |
| Độ 3        | 11 1,6   | 13 1,8   | 15 2,1   | 16 2,3   | 16 2,3   | 16 2,3   |
| Độ 4        | 8 1,1    | 9 1,8    | 10 1,4   | 12 1,7   | 10 1,4   | 12 16,9  |
| <b>Tổng</b> | 109 15,4 | 110 15,5 | 116 16,4 | 124 17,5 | 126 17,8 | 123 17,4 |

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt cũng xảy ra ở tất cả các chu kỳ nhưng tỷ lệ ở những chu kỳ cuối cao hơn, 12,1% ở chu kỳ 4, 11,9% ở chu kỳ 5 và 12,3% ở chu kỳ 6.

**Độc tính thiếu máu, hạ huyết sắc tố trên tổng số chu kỳ điều trị.***Bảng 3.35. Kết quả về độc tính hạ huyết sắc tố.*

| Mức độ | Số chu kỳ | %    |
|--------|-----------|------|
| Độ 0   | 91        | 12,9 |
| Độ 1   | 307       | 43,4 |
| Độ 2   | 179       | 25,2 |
| Độ 3   | 69        | 9,8  |
| Độ 4   | 62        | 8,7  |
| Tổng   | 708       | 100  |

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 87,1% trong đó hạ huyết sắc tố độ 1 chiếm tỷ lệ 43,4%; độ 2 là 25,2%, độ 3,4 chiếm tỷ lệ 18,5%, có 8 bệnh nhân phải truyền máu nhưng không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do hạ huyết sắc tố.

**Độc tính thiếu máu, giảm huyết sắc tố qua các chu kỳ điều trị.***Bảng 3.36. Kết quả về độc tính hạ huyết sắc tố qua các chu kỳ hóa chất.*

| Mức độ      | Đợt 1 |      | Đợt 2 |      | Đợt 3 |      | Đợt 4 |      | Đợt 5 |      | Đợt 6 |      |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|             | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    |
| Độ 0        | 25    | 3,5  | 23    | 3,2  | 16    | 2,2  | 17    | 2,4  | 6     | 0,9  | 4     | 0,6  |
| Độ 1        | 43    | 6,2  | 45    | 6,4  | 50    | 7,1  | 55    | 7,8  | 56    | 7,9  | 58    | 8,2  |
| Độ 2        | 19    | 2,7  | 25    | 3,6  | 31    | 4,3  | 33    | 4,7  | 35    | 4,9  | 36    | 5,1  |
| Độ 3        | 6     | 0,8  | 7     | 0,9  | 11    | 1,6  | 13    | 1,8  | 14    | 1,9  | 18    | 2,5  |
| Độ 4        | 7     | 0,9  | 9     | 1,3  | 11    | 1,6  | 13    | 1,4  | 13    | 1,8  | 12    | 1,7  |
| <b>Tổng</b> | 100   | 14,1 | 109   | 15,4 | 119   | 16,8 | 128   | 18,1 | 124   | 17,5 | 128   | 18,1 |

**Nhận xét:** Hạ huyết sắc tố cũng xảy ra chủ yếu chu kỳ cuối, chu kỳ 6 chiếm tỷ lệ cao nhất 17,5%, trong khi chu kỳ 1 chỉ 10,6%.

**Độc tính hạ tiểu cầu trên tổng số chu kỳ điều trị***Bảng 3.37. Tỷ lệ bệnh nhân hạ tiểu cầu.*

| Mức độ | Số chu kỳ | %    |
|--------|-----------|------|
| Độ 0   | 494       | 69,8 |
| Độ 1   | 114       | 16,1 |
| Độ 2   | 55        | 7,8  |
| Độ 3   | 30        | 4,2  |
| Độ 4   | 15        | 2,1  |
| Tổng   | 780       | 100  |

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 30,2%, trong đó chủ yếu là hạ độ 1 chiếm 16,1%, độ 2 chiếm 7,8%, độ 3, 4 là 6,3%, có 4 bệnh nhân phải truyền tiểu cầu nhưng không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do hạ tiểu cầu.

**Độc tính hạ tiểu cầu qua các chu kỳ điều trị hóa chất.**

*Bảng 3.38: Tỷ lệ bệnh nhân hạ tiểu cầu qua các chu kỳ.*

| Mức độ      | Đợt 1 |      | Đợt 2 |      | Đợt 3 |      | Đợt 4 |      | Đợt 5 |      | Đợt 6 |      |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|             | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    |
| Độ 0        | 98    | 13,8 | 94    | 13,1 | 86    | 12,1 | 86    | 12,1 | 72    | 10,2 | 58    | 8,2  |
| Độ 1        | 21    | 2,9  | 18    | 2,5  | 17    | 2,4  | 17    | 2,4  | 18    | 2,5  | 23    | 3,2  |
| Độ 2        | 6     | 0,7  | 5     | 0,7  | 7     | 0,9  | 8     | 1,1  | 14    | 1,9  | 15    | 2,1  |
| Độ 3        |       | 0,8  | 3     | 0,9  | 5     | 0,7  | 6     | 0,8  | 8     | 1,1  | 7     | 0,9  |
| Độ 4        | 1     | 0,1  | 1     | 0,4  | 1     | 0,4  | 4     | 0,6  | 4     | 0,6  | 5     | 0,7  |
| <b>Tổng</b> | 126   | 17,6 | 121   | 17,6 | 116   | 16,5 | 121   | 17   | 116   | 16,2 | 108   | 15,1 |

**Nhận xét:** Hạ tiểu cầu cũng xảy ra chủ yếu chu kỳ cuối, chu kỳ 6 chiếm tỷ lệ cao nhất 20,7%.

**Độc tính trên chức năng gan, thận trên tổng số chu kỳ điều trị**

*Độc tính tăng men gan AST, ALT.*

*Bảng 3.39. Tỷ lệ bệnh nhân tăng AST, ALT.*

| Mức độ | Số chu kỳ | %    |
|--------|-----------|------|
| Độ 0   | 323       | 45,6 |
| Độ 1   | 189       | 26,7 |
| Độ 2   | 108       | 15,3 |
| Độ 3   | 55        | 7,8  |
| Độ 4   | 33        | 4,6  |
| Tổng   | 780       | 100  |

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng men gan là 54,4%, chủ yếu tăng độ 1 chiếm tỷ lệ 26,7%, độ 3,4 chiếm 12,4%.

*Độc tính tăng men gan qua các chu kỳ điều trị.*

*Bảng 3.40. Kết quả tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan qua các chu kỳ điều trị.*

| Mức độ      | Đợt 1 |      | Đợt 2 |      | Đợt 3 |      | Đợt 4 |      | Đợt 5 |      | Đợt 6 |      |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
|             | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    | Số ck | %    |
| Độ 0        | 66    | 9,3  | 58    | 8,2  | 54    | 7,7  | 51    | 7,2  | 50    | 7,3  | 44    | 6,2  |
| Độ 1        | 22    | 3,1  | 25    | 3,6  | 28    | 3,9  | 34    | 4,8  | 39    | 5,7  | 41    | 5,7  |
| Độ 2        | 10    | 1,4  | 11    | 1,5  | 13    | 1,8  | 18    | 2,6  | 26    | 3,8  | 30    | 4,3  |
| Độ 3        | 6     | 0,8  | 7     | 0,9  | 8     | 1,2  | 10    | 1,4  | 11    | 1,6  | 13    | 1,9  |
| Độ 4        | 1     | 0,2  | 3     | 0,5  | 5     | 0,7  | 6     | 0,8  | 6     | 0,8  | 12    | 1,7  |
| <b>Tổng</b> | 105   | 14,8 | 104   | 14,7 | 108   | 15,1 | 119   | 16,7 | 132   | 19,1 | 140   | 19,6 |

**Nhận xét:** Tăng men gan chủ yếu xảy ra ở các chu kỳ cuối của điều trị, độ 3,4 chiếm 3,6% so với chỉ có 1% ở chu kỳ đầu, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì men gan cao.

*Độc tính trên thận*

Không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ trên chức năng thận.

**Kết quả về độc tính trên hệ tạo huyết và trên chức năng gan thận theo số lượng bệnh nhân**

*Bảng 3.41: Bảng độc tính trên hệ huyết học và chức năng gan thận theo số lượng bệnh nhân.*

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

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 83,9% nhưng chủ yếu độ 1 chiếm 37,8%, độ 3,4 là 32,7%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 88,1% và độ 1 chiếm 35,9%, độ 3,4 là 34,4%. Tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 89,8%, độ 1 chiếm tới 52,2%, độ 3,4 có tỷ lệ 11,2%. Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 40,6%, tỷ lệ hạ độ 3, 4 là 3,9%. Tỷ lệ tăng men gan là 66,1% và độ 1 là 33,2%, độ 3,4 chỉ chiếm 5,3%.

**Độc tính trên tim.**

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

**Một số tác dụng phụ khác***Bảng 3.42. Kết quả về một số tác dụng phụ ngoại ý khác.*

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

**Nhận xét:** Tỷ lệ rụng tóc là 100%, suy nhược cơ thể là 30%, viêm dạ dày chiếm 54%, bệnh nhân mất kinh sau điều trị là 86,7%, tỷ lệ nôn và buồn nôn là 52%, tỷ lệ tiêu chảy là 35,2%, số bệnh nhân phù ngoại vi là 9%, dị ứng chiếm 3,4%, rối loạn sắc tố móng là 60%.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

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

#### 4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là  $49,96 \pm 8,2$ , nhóm tuổi hay gặp nhất là 40-49 tuổi (biểu đồ 3.1), trong nghiên cứu này độ tuổi không đại diện được cho quần thể bệnh nhân ung thư vú vì có sự lựa chọn ban đầu về tuổi và thể trạng cho một phác đồ mạnh TAC trên bệnh nhân Việt Nam, Tuổi có nhiều ý nghĩa trong một nghiên cứu, nó phản ánh độ tuổi trung bình mắc bệnh. Tại Việt Nam, Trần Văn Công nghiên cứu trên 259 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 0-IIIa từ năm 1989 - 1992 cho thấy độ tuổi trung bình là 45,2 [105]. Vũ Hồng Thăng (1999) báo cáo độ tuổi trung bình là 47, độ tuổi hay gặp nhất là 40-49 [106]. Nguyễn Chấn Hùng và Trần Văn Thiệp nghiên cứu trên 2.158 bệnh nhân ung thư vú, tuổi hay gặp là từ 40-49 tuổi [107]. Lê Hồng Quang (2012) nghiên cứu trên 168 bệnh nhân ung thư vú, tuổi trung bình mắc bệnh là 51,5 tuổi [108], có thể nói tuổi hay gặp những năm gần đây cao hơn so với trước. Miguel Martin nghiên cứu so sánh phác đồ TAC và FAC trên 1.491 bệnh nhân ung thư vú có hạch nách dương tính, tuổi mắc ung thư trung bình là 49 tuổi cho cả hai nhóm, sau đó tác giả nghiên cứu trên 1.060 bệnh nhân có hạch nách âm tính thì tuổi trung bình là 50 tuổi [18]. Joseph A và cs nghiên cứu trên 4.950 bệnh nhân ung thư vú có độ tuổi trung bình là 50 tuổi [109], và tuổi mắc bệnh ung thư vú theo các nghiên cứu trong và ngoài nước nói chung qua các năm khoảng 40-49 tuổi là độ tuổi hay gặp.

Tuổi còn phản ánh là một yếu tố tiên lượng bệnh, một nghiên cứu tại Viện Trường Malmö, Thụy Sĩ, trên 4.453 bệnh nhân ung thư vú từ năm 1961-1991, với thời gian theo dõi trung bình là 10 năm, khi so sánh tỷ lệ tử

vong ở độ tuổi 45-49 với độ tuổi dưới 40 tuổi thì độ tuổi dưới 40 có tỷ lệ tử vong cao hơn cụ thể là (RR: 1,40; 95% CI: 1,04 -1,88), khi so sánh độ tuổi 80 và trên 80 thì độ tuổi trên 80 có tỷ lệ tử vong cao hơn, cụ thể là (RR: 1,80; 95% CI: 1,45 - 2,25) [110]. Livis F và cộng sự nghiên cứu trên 4.199 bệnh nhân ung thư vú từ năm 1974-1988, với thời gian theo dõi 10 năm cho thấy, tỷ lệ sống thêm < 35 tuổi là 62%, 45-49 tuổi là 78%, 50-59 tuổi là 66-68%, 65-69 tuổi là 76%, 80-84 tuổi thì giảm xuống 69%, Tại Anh một nghiên cứu tỷ lệ tử vong theo độ tuổi trên bệnh nhân ung thư vú từ năm 2007-2011, cho kết quả, 15-39 tuổi là 84,8%, 40-49 tuổi là 89,4%, 50-59 tuổi là 90,9%, 60-69 tuổi là 90,8%, 70-79 tuổi là 81,3%, 80-99 tuổi là 64,1% [111]. Qua các nghiên cứu thấy rằng tuổi càng trẻ thì tiên lượng càng xấu.

Tuổi liên quan tới độc tính của điều trị, một nghiên cứu trên 299 bệnh nhân ung thư vú thấy rằng tỷ lệ độc tính cao hơn ở nhóm dưới 65 tuổi so với nhóm trên 65 tuổi ( $p < 0,004$ ), độc tính độ 3 ở nhóm tuổi dưới 65 là 17% so với 7% ở nhóm tuổi trên 65 tuổi, độ 3 trên hệ huyết học 9% so với 5%, viêm niêm mạc độ 3 là 4% so với 1% [112].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi không phải là ngẫu nhiên nên chúng tôi không có điều kiện để đánh giá tiên lượng bệnh và độc tính theo tuổi.

#### **4.1.2. Bàn luận về khám sàng lọc**

Theo khuyến cáo của tổ chức Y tế thế giới đối với phụ nữ trên 35 tuổi nên được khám vú 1 năm 1 lần tại cơ sở y tế, và tự khám vú 1 tháng một lần. Trong nghiên cứu này số bệnh nhân không được khám sàng lọc chiếm tỷ lệ khá cao là 97 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 82,2%, tôi thấy *thứ nhất* là cần phải có nhiều chương trình khám sàng lọc tại các cơ sở y tế địa phương, *thứ hai* song song với việc khám sàng lọc là tuyên truyền cho bệnh nhân cách tự khám vú tại nhà và khi nào cần đến cơ sở chuyên khoa ung thư để khám. Có 12 bệnh



nhân có được khám sàng lọc nhưng thời gian trên 1 năm so với khi phát hiện bệnh, còn 9 bệnh nhân có được khám sàng lọc dưới 1 năm nhưng có thể do *thứ nhất* là do bệnh lý ác tính phát triển nhanh, *thứ hai* là do bệnh nhân khám tại phòng khám quá đông nên có thể bỏ sót tổn thương không phát hiện được những u dưới 1cm nhưng tỷ lệ này là ít vì không thể bỏ sót tổn thương qua 3 khâu: khám lâm sàng, siêu âm tuyến vú và chụp vú.

#### **4.1.3. Bàn luận về sinh thiết hạch cửa và vét hạch nách.**

Hạch nách và kích thước u là 2 yếu tố tiên lượng chính được sử dụng trên lâm sàng để đánh giá bệnh nhân ung thư vú [113]. Chẩn đoán hạch nách di căn là rất quan trọng cho việc quyết định phẫu thuật, điều trị hệ thống, xạ trị sau phẫu thuật. Vét hạch nách được định nghĩa là phương pháp chẩn đoán hạch nách di căn nhưng sinh thiết hạch cửa được gọi là một thủ thuật để đánh giá hạch nách ban đầu trong các trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm và sinh thiết hạch cửa có tỷ lệ di chứng, âm tính giả thấp hơn vét hạch nách [114]. Trong quá khứ thì việc vét hạch nách và phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn được coi như là cần thiết trong điều trị ung thư vú [115]. Và chưa thấy có nghiên cứu nào nghiên cứu sâu về lợi ích của việc vét hạch nách. Hiện nay trên thực tế lâm sàng thì đối với trường hợp hạch nách dương tính trên lâm sàng thì đánh giá hạch nách bằng vét hạch nách còn những trường hợp hạch nách âm tính trên lâm sàng và u ở T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> thì tiến hành sinh thiết hạch cửa, nếu hạch cửa âm tính thì không vét hạch nách, nếu hạch cửa dương tính thì vét hạch nách [114], [116]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đánh giá hạch nách qua sinh thiết hạch cửa là 53 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 44,9%, tỷ lệ đánh giá hạch nách qua vét hạch nách là 65 bệnh nhân chiếm 55,1% (bảng 3.2). Gần đây thì Nhóm phẫu thuật ung thư Mỹ (American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)) đưa ra một kết quả từ thử nghiệm lâm sàng mang mã số Z0011 cho thấy không thấy có lợi ích sống còn về việc vét hạch

nách ở những bệnh nhân được chẩn đoán hạch nách dương tính qua sinh thiết hạch cửa và nghiên cứu này vẫn đang còn tranh cãi nhưng có thể nó là một gợi ý trong tương lai là không cần vét hạch nách ở những bệnh nhân sinh thiết hạch cửa dương tính [117].

#### **4.1.4. Bàn luận về kích thước u và di căn hạch nách.**

Ung thư vú được phân chia giai đoạn theo kích thước của u, hạch và tình trạng di căn, tỷ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn I-II-III-IV tương ứng là 95%, 85%, 70%, 52%, 48% và 18%. Kích thước u được định nghĩa là đường kính của u vú nguyên phát lớn nhất, nó được coi là một trong những yếu tố tiên lượng trong ung thư vú. Yếu tố tiên lượng có ý nghĩa hơn trong ung thư vú giai đoạn sớm đó là hạch nách âm tính hay dương tính, và mối liên quan trực tiếp giữa số lượng hạch nách và nguy cơ di căn xa [118], [119].

Tất cả các thử nghiệm đều phân chia hạch nách thành 4 nhóm theo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) là hạch nách âm tính, di căn từ 1-3 hạch, di căn từ 4-9 hạch, di căn từ 10 hạch trở lên, ước tính thời gian sống thêm 5 năm cho nhóm hạch âm tính là 82,8%, 1-3 hạch là 73%, 4-9 hạch là 45,7%, 10 hạch trở lên là 28,4% [120].

Từ mối liên quan này hạch nách được cho là một yếu tố đủ mạnh để chỉ định điều trị hệ thống, đối với những trường hợp hạch nách âm tính thì phải kết hợp nhiều yếu tố khác. Kinh điển, hạch nách được đánh giá bằng cách vét hạch chặng I, II, gần đây với kỹ thuật sinh thiết hạch cửa thì kỹ thuật này càng được áp dụng rộng rãi, nghiên cứu đầu tiên về sinh thiết hạch cửa được tác giả Guiliano và cộng sự nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư hắc tố và chất chỉ thị mầu được ông sử dụng trong nghiên cứu [121], đến năm 1996 thì sinh thiết hạch cửa và lập bản đồ hạch nách trong ung thư vú đã được áp dụng [122].

Tình trạng di căn hạch vùng đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập, tỷ lệ sống 5 năm đối với bệnh tại vú là 99%, so với bệnh tại vùng (có di căn hạch) là 84%. Đối với những u nhỏ dưới 2 cm có tiên lượng xấu nếu có hạch nách di căn. Trong một nghiên cứu trên 25.000 ca bệnh, tỷ lệ sống 5 năm ở nhóm hạch âm tính là 96%, nhóm di căn từ 1-3 hạch là 86%, nhóm di căn trên 4 hạch chỉ còn 66% [123].

Kích thước u liên quan tới di căn hạch nách và cũng là yếu tố tiên lượng độc lập, tỷ lệ di căn xa tăng lên theo kích thước của u, Theo một dữ liệu của SEER gồm 13.464 phụ nữ ung thư vú có hạch nách âm tính, bệnh nhân có kích thước u < 1 cm có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 99%, 89% đối với u có kích thước từ 1-3 cm, 86% đối với u có kích thước 3-5 cm. Rosen và cộng sự cũng nghiên cứu mối liên quan giữa kích thước u và sống thêm không tái phát 20 năm và thấy liên quan có ý nghĩa thống kê, sống thêm không tái phát 20 năm 88% đối với u dưới 1 cm, 72% đối với u từ 1,1 – 3 cm, 59% đối với u từ 3,1-5 cm, hơn nữa thời gian sống thêm trung bình tới khi bệnh di căn cũng ngắn nếu kích thước u lớn. Vì vậy đối với trường hợp hạch âm tính thì yếu tố kích thước u đủ mạnh để quyết định việc điều trị hệ thống [123].

Trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước u được đo bằng cm trên đại thể khi phẫu tích khối u sau khi gửi lên Khoa Giải phẫu bệnh, kích thước u có đường kính 2 - ≤ 5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,6% sau đó là nhóm kích thước u ≤ 2 cm là 14,4%, và tỷ lệ kích thước u trên 5cm là 11% (bảng 3.3), trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng bệnh nhân là có hạch nách dương tính nên tỷ lệ kích thước u ≤ 2 cm tương đối thấp có lẽ nó cũng phản ánh mối liên quan tới tình trạng di căn hạch.

Phương pháp đánh giá hạch nách trong nghiên cứu là vét hạch nách chặng I, II và tiêu chuẩn nghiên cứu là có hạch nách dương tính, tỷ lệ di căn

từ 1-3 hạch chiếm tỷ lệ cao hơn 80,5%, tỷ lệ di căn từ 4-9 hạch là 19,5%, số lượng hạch nách di căn trung bình là  $2,47 \pm 1,67$  hạch.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hiền trên 40 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III sau mổ cho thấy tỷ lệ kích thước  $u \leq 3$  cm là 15%, tỷ lệ kích thước  $u > 3$  cm là 85%. Tỷ lệ hạch nách âm tính là 70%, di căn 1 hạch là 22,5%, 5 hạch là 5%, 7 hạch là 2,5% [124].

Nghiên cứu của Rotche và cộng sự, tỷ lệ di căn 1-3 hạch 62,4%,  $> 3$  hạch là 37,6% [125].

Nghiên cứu của Miguel Martin trên 1.491 bệnh nhân ung thư vú, tỷ lệ kích thước  $u \leq 2$  cm là 39,7%, 3-5 cm là 52,6%,  $> 5$  cm là 7,7% của nhóm điều trị phác đồ TAC và tương ứng là 42,9%, 51,3%, 5,8% của nhóm điều trị bằng phác đồ FAC. Tỷ lệ di căn  $< 9$  hạch là 62,7%,  $> 9$  hạch là 37,3% của nhóm điều trị phác đồ TAC và tương ứng 61,5%, 38,5% của nhóm được điều trị bằng phác đồ FAC [18].

#### **4.1.5. Bàn luận về vị trí u và di căn hạch**

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì u ở vị trí  $\frac{1}{4}$  trên ngoài là hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 39,9% sau đó là u ở vị trí dưới ngoài chiếm 26,5% (bảng 3.4). Theo Sohn VY và Cs nghiên cứu trên 13.984 bệnh nhân thì tỷ lệ u ở vị trí  $\frac{1}{4}$  trên ngoài cũng cho tỷ lệ cao nhất là 58% [126]. Theo Lê Hồng Quang (2012), có kết quả tỷ lệ u ở vị trí  $\frac{1}{4}$  trên ngoài là cao nhất chiếm 51,2% [108]. Một số nghiên cứu trước đây cũng cho thấy tỷ lệ u ở  $\frac{1}{4}$  trên ngoài là hay gặp nhất có lẽ do thể tích tuyến vú nằm ở góc  $\frac{1}{4}$  trên ngoài là nhiều nhất, Jatoi ước tính tỷ lệ này lên đến 45% [127]. Theo Tô Anh Dũng (1999) tỷ lệ u ở  $\frac{1}{4}$  trên ngoài cho tỷ lệ cao nhất là 38% [23]. Theo Phạm Thụy Liên (1991) thì tỷ lệ u ở  $\frac{1}{4}$  trên ngoài cũng hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 47% [128]. U ở vị trí  $\frac{1}{4}$  trên ngoài thì tỷ lệ di căn hạch nhiều hơn đã được chứng minh bằng một nghiên cứu lớn với 3.472 bệnh nhân cho thấy OR là 1,31 (1,11-1,55) và u ở trung tâm

cũng có tỷ lệ di căn hạch cao hơn với OR là 2,61(2,08-3,27) [129], trong nghiên cứu của tôi thì u ở vị trí ¼ trên ngoài cũng có tỷ lệ di căn hạch nhiều nhất với 39,9% đặc biệt là nhóm di căn 4-9 hạch với 7,1%.

#### **4.1.6. Bàn luận về chặng hạch di căn.**

Trong nghiên cứu của tôi phương pháp đánh giá hạch nách là vết hạch chặng I và II, số hạch nách được vét trung bình chặng I là  $18 \pm 2$ , có 114 bệnh nhân có di căn hạch chặng I có tỷ lệ 96,6%, có 4 bệnh nhân di căn hạch chặng II chiếm 3,4%, đây là tỷ lệ hạch nách nhảy cóc sang chặng II mà không có di căn chặng I và số hạch nách trung bình lấy ra là  $16 \pm 1,8$ . Bệnh nhân di căn cả 2 chặng hạch là 74 chiếm tỷ lệ 62,7 và số hạch nách trung bình lấy ra là  $20 \pm 4,3$  (bảng 3.5). Theo tác giả Danforth DN Jr và Cs nghiên cứu trên 1.136 bệnh nhân cho kết quả là 39% di căn hạch chặng I, 41% di căn hạch chặng II, 20% di căn hạch chặng III, tác giả tính chung trên cả bệnh nhân hạch âm tính nên tỷ lệ thấp hơn so với kết quả của chúng tôi. Số hạch nách mỗi chặng vét ra trung bình là 23 [130], tỷ lệ này cao hơn so với kết quả của tôi có thể do bệnh nhân phẫu thuật trong ngày quá đông nên phần sử lý đếm hạch nách còn hơi sơ sài.

#### **4.1.7. Bàn luận về độ mô học và di căn hạch nách**

Trong nghiên cứu của chúng tôi độ mô học được đánh giá dựa vào hệ thống Bloom-Richardson được cải biên bởi Elston và Ellis (1991) là hệ thống tính điểm hiện nay được áp dụng rộng rãi trên thế giới cũng như tại Việt Nam cho ung thư biểu mô thể ống xâm nhập. Trên Bảng 3.7 với 118 bệnh nhân khi phân tích về độ mô học thì cho kết quả độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 70,3% sau đó là độ 3 chiếm 15,3% và độ mô học 1 chỉ chiếm 14,4%.

Tác giả Nguyễn Diệu Linh (2013) nghiên cứu trên 90 bệnh nhân ung thư vú sau mổ cũng cho thấy tỷ lệ độ mô học 2 chiếm chủ yếu với tỷ lệ 75,3%,

sau đó là độ mô học 1 là 14,8% và độ 3 là 9,9%, kết quả cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [91].

Lê Hồng Quang (2012) nghiên cứu trên 168 bệnh nhân ung thư vú sau mổ được đánh giá hạch nách bằng sinh thiết hạch cửa thì tỷ lệ độ mô học 1 chiếm khá cao là 33,5%, độ mô học 2 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất là 62,4% nhưng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, và độ 3 là 4,1%, tỷ lệ này chứng tỏ có liên quan đến hạch nách di căn [108].

Lê Thanh Đức (2013), nghiên cứu phác đồ hóa chất tân bổ trợ AP trên 137 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được thì độ mô học 2 cũng chiếm chủ yếu là 78,6%, sau đó là độ 3 chiếm 13,3%, và độ mô học 1 chỉ chiếm 7,1% [131]. Theo Đặng Bá Hiệp (2012), nghiên cứu trên 70 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, có tỷ lệ độ mô học 1 là 4,2%, độ 2 là 81,9%, độ 3 là 13,9% [132].

Khi phân tích mối liên quan giữa độ mô học và di căn hạch nách, độ mô học càng cao thì di căn hạch càng nhiều, ở đây nhóm di căn từ 1-3 hạch chủ yếu độ mô học 2 chiếm tỷ lệ 66,5%, độ mô học 1 chiếm tỷ lệ ít hơn cụ thể là 13,3%, độ mô học 3 là 0,7%. Nhóm di căn trên 3 hạch chủ yếu gặp ở độ mô học 3 chiếm tỷ lệ 14,6% trong tổng số 15,3%, độ 1 rất ít gặp với tỷ lệ chỉ 1,1%, và độ 2 cũng chỉ chiếm 3,8%, với  $p = 0,002$ .

Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy tỷ lệ di căn hạch tăng theo độ mô học I, II, III là lượt là 33,8%, 57,2% và 84,9%. Độ mô học còn liên quan đến số lượng hạch di căn, cụ thể là tỷ lệ di căn từ 1-3 hạch tăng theo độ mô học I, II, III lần lượt là 25,4%, 31,2% và 34,6%. Tỷ lệ di căn trên 3 hạch cũng tăng theo độ mô học I, II, III là 8,5%, 26,0% và 50,3% ( $p < 0,0001$ ) [101]. Nghiên cứu của Elston CW và Cs nghiên cứu trên 1.830 bệnh nhân ung thư vú thì tỷ lệ độ mô học 1 là 19,0%, độ 2 là 34%, độ 3 là 47% [133]. Mối liên

quan giữa độ mô học và di căn hạch nách được nhiều tác giả trong và ngoài nước đề cập tới. Nghiên cứu của Vũ Hồng Thăng (1999) độ mô học 1 chỉ có 25% di căn, độ II và III tỷ lệ tăng lên là 65,5% và 69,2% [106]. Nghiên cứu của Nguyễn Đăng Đức (1999) cũng cho thấy tỷ lệ di căn hạch tăng lên theo độ mô học, ở độ mô học I tỷ lệ di căn hạch là 41,4%, độ II là 60,3%, trong khi đó độ 3 lên đến 74,3% [94]. Theo Baselga và Cs cũng cho thấy độ mô học càng cao thì di căn hạch càng nhiều [134]. Độ mô học cao phản ánh sự phân chia tế bào nhanh, tăng khả năng hoại tử làm tăng khả năng di căn.

#### **4.1.8. Bàn luận về thụ thể nội tiết ER PR.**

Hai hormon này có vai trò quan trọng trong phát triển tế bào biểu mô tuyến vú bình thường và ung thư vú. Người ta thấy rằng estrogen tác dụng trực tiếp lên tế bào khối u gây kích thích phát triển, có hai cơ chế ảnh hưởng của chúng tới tuyến vú:

- Estrogen tương tác trực tiếp với các tế bào ung thư vú và có thể thay thế trực tiếp các gen được bộc lộ tại thời điểm phiên mã. Kết quả của sự tương tác này làm tăng hoạt động của các men tham gia vào sự phát triển của tế bào cũng như tăng hoạt động của các protein trong các tế bào khác.

- Một phần gen bị thay thế sẽ giảm do kết quả của việc thay thế các protein đặc hiệu được tiết ra từ các tế bào ung thư vú đáp ứng với hormon. Một số protein này được tiết ra sẽ kích thích phát triển tiếp những tế bào còn đang im lặng, ngoài ra nó còn kích thích chu kỳ tăng sinh tế bào [135].

ER là thụ thể của estrogen và PR là thụ thể của progesterol trên tế bào u cũng như tế bào lành. ER đóng vai trò như là một Marker tiên đoán và tiên lượng, nó dự đoán có lợi ích từ điều trị nội tiết. PR dương tính cũng có lợi ích từ điều trị nội tiết nhưng nó phụ thuộc vào ER và không phải là yếu tố tiên lượng độc lập đặc biệt là khi ER đã biết. Tiên lượng lợi ích của bệnh nhân về

thời gian sống còn toàn bộ, thời gian sống không tiến triển, thời gian sống không bệnh, đáp ứng với điều trị nội tiết liên quan với mức độ bộc lộ của thụ thể ER và PR [136].

Các trường hợp có thụ thể estrogen dương tính có tỷ lệ đáp ứng với điều trị nội tiết là 60% và tiên lượng tốt hơn so với các trường hợp có thụ thể estrogen âm tính, nếu cả hai thụ thể estrogen và progesteron đều dương tính thì tỷ lệ đáp ứng với điều trị nội tiết là 85% và được xếp vào nhóm tiên lượng tốt [137].

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch ER PR đã được làm tại bệnh viện K gần 30 năm nay, và là một xét nghiệm thường quy cho tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư vú, nó mang lại cơ hội cho bệnh nhân được sử dụng thuốc nội tiết và một phần đánh giá được tiên lượng bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân chỉ có thụ thể ER dương tính là 9,3%, tỷ lệ bệnh nhân chỉ có PR dương tính là 4,2%, tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 61,8%, tỷ lệ ER PR âm tính là 38,2%, cả ER và PR dương tính với tỷ lệ 48,3% (bảng 3.10). Tất cả các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính đều được sử dụng Tamoxifen 20 mg/ngày trong 5 năm sau khi điều trị hóa chất.

Nghiên cứu của Miguel Martin và cộng sự (2005), trên 1.491 bệnh nhân ung thư vú sau mổ có tỷ lệ ER và/ hoặc PR dương tính là 71,6% ở nhóm được điều trị bằng phác đồ TAC và tỷ lệ dương tính ER và/ hoặc PR là 75,7% ở nhóm điều trị bằng phác đồ FAC, kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả trên [18].

Theo nghiên cứu của Tạ Văn Tờ, nghiên cứu trên 2.207 bệnh nhân ung thư vú thấy rằng tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 63,3%, trong đó ER dương tính là 59,1%, PR dương tính là 51,4%, tỷ lệ cả ER và PR dương tính là 47,2% [112]. Theo Nguyễn Văn Định (2010) tỷ lệ ER (+) là 55,7%, PR (+)



là 63,1%. Tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà (2004) tỷ lệ ER (+) là 52,2%, PR (+) là 47,5%, tỷ lệ ER và/PR (+) là 57,3% [138].

Nghiên cứu của Đặng Thế Căn và cs (2001) là nghiên cứu đầu tiên được triển khai tại bệnh viện K trên 88 bệnh nhân tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 46,59%, tỷ lệ này thấp hơn so với các nghiên cứu khác và thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [139]. Nghiên cứu của Lê Đình Roanh (2001), tỷ lệ ER và PR dương tính là 53,3%, ER, PR âm tính là 30,3%, ER và/hoặc PR dương tính là 69,6%, ER dương tính là 60,7%, PR dương tính là 61,7% [140]. Nguyễn Diệu Linh (2013) tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 64,9%, ER PR âm tính là 35,1% [91].

Theo tác giả Love Richard (2001) nghiên cứu 5 năm trên 652 bệnh nhân ung thư vú tại Việt Nam và 47 bệnh nhân ung thư vú tại Trung Quốc, mục tiêu nghiên cứu là so sánh cắt buồng trứng và điều trị Tamoxifen sau phẫu thuật ung thư vú với nhóm phẫu thuật ung thư vú đơn thuần, thấy rằng tỷ lệ ER và PR dương tính là 54%, ER, PR âm tính là 30%, ER và/hoặc PR dương tính là 70%, tỷ lệ này cũng tương đương kết quả của chúng tôi [141].

Trong nghiên cứu của Lê Thanh Đức trên 137 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, tỷ lệ ER (+) là 48,6%, ER (-) là 51,4%, tỷ lệ PR (+) là 47,2%, PR (-) là 52,8%, kết quả này cũng tương đương với một số tác giả ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú có ER (+) chiếm trong khoảng 50-85% đối với u nguyên phát và 45-55% đối với các u di căn [131]. Một nghiên cứu của Đặng Bá Hiệp (2012), trên 73 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, có tỷ lệ ER (+) là 48,6%, ER (-) là 51,4%, tỷ lệ PR (+) là 47,2%, PR (-) là 52,8% [132].

#### **4.1.9. Bàn luận về protein HER2.**

Gen ung thư HER2 mã hóa cho thụ thể glycoprotein 185 KD xuyên màng với các hoạt động Tyrosine Kinase trong tế bào. HER2 thuộc về gia

đình thụ thể yếu tố phát triển biểu bì của các thụ thể mà nó có vai trò trong việc kích hoạt các con đường truyền tín hiệu dưới tế bào biểu mô kiểm soát sự tăng trưởng và biệt hóa của tế bào biểu mô và sự tăng sinh mạch máu. HER2, yếu tố phát triển biểu bì 2 được gọi là HER2, chiếm tỷ lệ 30% ở người [142]. Mối liên quan giữa bất thường của tiền gen này với tiên lượng, dự đoán đáp ứng điều trị trong ung thư vú đã được nhiều tác giả nghiên cứu [143].

Tại bệnh viện K xét nghiệm HER2 đã được làm thường quy cho tất cả các bệnh nhân ung thư vú để bệnh nhân được tiếp cận với điều trị đích và một phần tiên lượng bệnh cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 33,9% bệnh nhân có HER2 dương tính, trong đó tỷ lệ HER2 (+) là 5,1%, tỷ lệ HER2 (++) là 9,3% và đa số là HER2 (+++) chiếm 19,5% (bảng 3.11). Tại thời điểm này tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu có HER2 (++) không được làm xét nghiệm FISH.

Trong nghiên cứu của Miguel Martin và cộng sự (2005) thấy rằng tỷ lệ HER2 (+) 20,8% cho nhóm được điều trị bằng phác đồ TAC và 22% cho nhóm được điều trị bằng phác đồ FAC, kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu này [18]. Klark và cộng sự nghiên cứu trên 628 bệnh nhân ung thư vú sau mổ thấy tỷ lệ HER2 dương tính là 20-30% [144]. Sjogren nghiên cứu trên 415 bệnh nhân ung thư vú cũng có tỷ lệ HER2 dương tính là 34% [145].

Nghiên cứu của Tạ Văn Tò trên 1.359 bệnh nhân ung thư vú sau mổ thấy tỷ lệ HER2 dương tính là 35,1% [96]. Nguyễn Diệu Linh (2013) nghiên cứu trên 90 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II - III có tỷ lệ HER2 (+) là 28,7% [91]. Trần Văn Thuận nghiên cứu 346 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III sau mổ cho tỷ lệ HER2 dương tính là 26%, tỷ lệ trong nghiên cứu này tương đối thấp vì đối tượng bệnh nhân chọn là có thụ thể nội tiết dương tính [104].

#### 4.1.10. Bàn luận về nhóm các yếu tố tiên lượng ER, PR, HER2

Có rất nhiều cách phân nhóm theo các yếu tố tiên lượng, nhưng mục tiêu của các cách phân loại là nhóm các yếu tố tiên lượng ER, PR và HER2 để xem nhóm yếu tố nào là tiên lượng tốt, nhóm nào là tiên lượng xấu đặc biệt là nhóm triple negative. Theo phân loại của chúng tôi nhóm I (ER/PR +, HER2 +) có tỷ lệ là 30,5%, nhóm II (ER/PR +, HER2 -) tỷ lệ thấp hơn là 33,9%. Nhóm III (ER/PR -, HER2 +) với tỷ lệ 15,3%. Nhóm IV (ER/PR-, HER2- = triple negative) chiếm 20,3%. Theo Adedayo A và Cs nghiên cứu trên 1.134 bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch nách âm tính và dương tính cho thấy nhóm I có tỷ lệ 10%, nhóm II có tỷ lệ 68,9%, nhóm III là 7,5%, nhóm IV là 13,4% [146], tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu này vì nghiên cứu của chúng tôi là hạch nách dương tính nên khuynh hướng tỷ lệ cao ở 2 yếu tố HER2 (+) và yếu tố triple negative. Phân nhóm theo Luminal thì nhóm A có yếu tố ER/PR +, HER2 -, Ki67 thấp có tỷ lệ từ 30-70%. Nhóm B là ER/PR +, HER2 +, Ki67 cao có tỷ lệ 10-20%. Nhóm Triple negative là ER/PR -, HER2 - có tỷ lệ 15-20%. Nhóm HER2 là ER/PR -, HER2 + có tỷ lệ 5-15% [147].

#### 4.1.11. Bàn luận về giai đoạn bệnh

Tiêu chuẩn nghiên cứu là hạch dương tính nên đề tài chủ yếu là giai đoạn II chiếm tỷ lệ 72,9%, tỷ lệ giai đoạn IIIA là 27,1%. Giai đoạn IIIA chủ yếu là bệnh nhân  $T_3 N_1$ ,  $T_3 N_2$ ,  $T_2 N_2$ . Theo tác giả Nguyễn Thị Thu Hiền nghiên cứu 40 bệnh nhân ung thư vú chủ yếu giai đoạn II chiếm tới 95%, giai đoạn III chỉ chiếm 5%, tác giả lựa chọn bệnh nhân cả hạch âm tính và hạch dương tính nên số bệnh nhân giai đoạn II cao hơn so với đề tài của chúng tôi [124]. Theo Sepideh Saadatmand và Cs nghiên cứu 173.797 bệnh nhân ung thư vú cho tỷ lệ giai đoạn I là 35,4%, giai đoạn II là 38,2%, giai đoạn III chiếm 19,4%, giai đoạn IV chỉ có 7% (bảng 3.13) [148].

## **4.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ TAC.**

### **4.2.1. Bàn luận về hiệu quả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.**

Đối với các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, mặc dù các phương pháp điều trị tại chỗ ban đầu bao gồm phẫu thuật, xạ trị tối ưu song vẫn có một số lượng bệnh nhân tái phát sau điều trị. Lý do điều trị hóa chất hỗ trợ đã được nói tới trong một số giả thuyết và một vài quan sát từ rất sớm cho thấy phần lớn các bệnh nhân ung thư vú tử vong là do bệnh di căn xa, không phải do bệnh tái phát tại chỗ. Các tế bào ung thư có thể vào máu tại thời điểm phẫu thuật, mặt khác người ta cho rằng có thể tồn tại các ổ vi di căn ở các cơ quan ngay từ thời điểm chẩn đoán ban đầu mà bằng các phương pháp chẩn đoán hiện tại chưa thể phát hiện ra được. Việc điều trị hóa chất hỗ trợ với mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư ở các ổ vi di căn này để kéo dài thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ cho người bệnh [149], [150].

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đầu tiên về nghiên cứu hiệu quả của hóa chất hỗ trợ sau phẫu thuật UTV được tiến hành vào cuối những năm 60 và đầu những năm 70 của thế kỷ 20 trên các bệnh nhân đã có di căn hạch nách.

Nghiên cứu mang tính mốc lịch sử đầu tiên là phác đồ không có Doxorubicin đó là phác đồ CMF (Methotrexat, Cyclophosphamid, 5 Fluorouracil) được thực hiện bởi Bonadoma và Cs từ Milan trên 386 bệnh nhân ung thư vú có hạch nách dương tính sau phẫu thuật cắt tuyến vú, Với thời gian theo dõi 10 năm khẳng định hóa chất phác đồ CMF đã đem lại sự khác biệt có ý nghĩa về cải thiện thời gian sống thêm 47% so với 22% ở nhóm chứng. Một thử nghiệm sau đó cũng từ Milan thì khẳng định điều trị CMF hỗ trợ 12 tháng không tốt hơn điều trị CMF 6 tháng (6 chu kỳ CMF) mà độc tính lại cao hơn [151], [152]. Ngày nay phác đồ CMF vẫn được sử dụng cho những bệnh không có chỉ định dùng Doxorubicin.

Khi Anthracyclin ra đời, sau khi được chứng minh có vai trò trong điều trị ung thư vú di căn thì được nghiên cứu trong ung thư vú bổ trợ và được đánh giá cải thiện sống thêm cao hơn so với phác đồ CMF, qua một số nghiên cứu:

*Thứ nhất*, là so sánh phác đồ CMF và phác đồ AC của đa phân tích từ Hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm năm 2011, nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú sau mổ, có hạch nách âm tính hoặc dương tính, được điều trị bổ trợ với phác đồ CMF và phác đồ AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid)  $\times$  4 chu kỳ hoặc phác đồ AC  $\times$  6 chu kỳ, với thời gian theo dõi 10 năm cho thấy phác đồ CMF tương đương với phác đồ AC  $\times$  4 chu kỳ, phác đồ AC  $\times$  6 chu kỳ tốt hơn phác đồ CMF [7].

*Thứ hai*, một phác đồ khác có Doxorubicin đó là FAC (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Fluorouracil) được tác giả Buzdar nghiên cứu trên 220 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II - III có hạch nách dương tính, với thời gian theo dõi 133 tháng, ước tính thời gian sống thêm không bệnh 10 năm cho giai đoạn II là 58%, giai đoạn III là 36%. Thời gian sống thêm toàn bộ 10 năm cho giai đoạn II là 62%, giai đoạn III là 40% và cũng là phác đồ được áp dụng rộng rãi hiện nay [153].

*Thứ ba*, Epirubicin là một kháng sinh kháng u thuộc nhóm Anthracyclin nó có ưu điểm giảm độc tính trên tim mạch và được sử dụng thay thế Doxorubicin trong một số phác đồ nhưng với liều cao hơn và hiệu quả tương đương với Doxorubicin, phác đồ FEC (Epirubicin  $50\text{mg}/\text{m}^2$  hoặc  $100\text{mg}/\text{m}^2$ , Cyclophosphamid  $500\text{mg}/\text{m}^2$ , 5Fluouracil  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ) được nghiên cứu 2 liều Epirubicin khác nhau là liều  $50\text{mg}/\text{m}^2$  và liều  $100\text{mg}/\text{m}^2$  trên 537 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn mổ được, thụ thể nội tiết bất kỳ, hạch âm tính hoặc dương tính, cho thấy rằng với liều Epirubicin  $100\text{mg}/\text{m}^2$  tốt hơn liều Epirubicin  $50\text{mg}/\text{m}^2$  [154], [155].

Tại Việt Nam, Trần Văn Thuận nghiên cứu trên 346 bệnh nhân ung thư vú sau mổ có thụ thể nội tiết dương tính, hạch nách âm tính hoặc dương tính từ tháng 1 năm 2000 đến tháng 12 năm 2002 chia làm 2 nhóm, nhóm 1 gồm 173 bệnh được điều trị phác đồ AC  $\times$  6 chu kỳ, nhóm 2 gồm 173 bệnh nhân là nhóm chứng không điều trị hóa chất, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị Tamoxifen 5 năm, cho tỷ lệ sống thêm không bệnh qua 4 năm của nhóm được điều trị hóa chất AC tại năm thứ nhất là 97,58% và nhóm chứng là 90,56%, với  $p < 0,05$ . Năm thứ hai tương ứng là 88,38% và 74,77%. Năm thứ ba tương ứng là 80,05% và 59,28%, với  $p < 0,05$ . Năm thứ tư tương ứng là 75,51% và 51,64%, với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ sống thêm toàn bộ qua 4 năm của nhóm được điều trị bằng phác đồ AC tại năm thứ nhất là 100% và 93,89%, với  $p < 0,05$ . Năm thứ hai tương ứng là 96,01% và 87,99% với  $p < 0,05$ . Năm thứ ba tương ứng là 88,98% và 84,56%, với  $p < 0,05$ . Năm thứ tư tương ứng là 87,09% và 80,53% với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu kết luận, trên đối tượng bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính thì điều trị hóa chất phác đồ có Anthracyclin kết hợp Tamoxifen tốt hơn điều trị Tamoxifen đơn thuần [104].

Một số kết quả nghiên cứu cho phác đồ hóa chất Taxan kế tiếp: Miguel Martin nghiên cứu trên 1.246 bệnh nhân ung thư vú sau mổ, hạch nách âm tính hoặc dương tính, thụ thể nội tiết dương tính hoặc âm tính được điều trị bằng phác đồ FEC hoặc FEC - P, xạ trị nếu hạch dương tính, TAM nếu thụ thể nội tiết dương tính, có kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 78,5% ở nhóm FEC - P và 72,1% ở nhóm FEC ( $p = 0,006$ ). Phác đồ FEC - P giảm 23% nguy cơ tái phát so với phác đồ FEC (HR = 0,77, 95% CI = 0,62 - 0,95;  $p = 0,022$ ), giảm 22% nguy cơ tử vong (HR = 0,78, 95% CI = 0,57-1,06;  $p = 0,003$ ). Sống thêm liên quan với hạch nách ( $p < 0,001$ ), liên quan tới kích thước u ( $p = 0,020$ ), liên quan với tình trạng nội tiết ( $p = 0,004$ ). Nghiên cứu cũng chứng minh được vai trò khi thêm Taxan có hiệu quả tốt hơn so với

phác đồ không có Taxan, và khác biệt có ý nghĩa liên quan đến hạch nách, kích thước u, tình trạng thụ thể nội tiết [156].

Nghiên cứu PACS 01 trên 1.999 bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch nách âm tính hoặc dương tính, tuổi trung bình là 50 tuổi, được điều trị bằng phác đồ hóa chất hoặc FEC  $\times$  6 chu kỳ, mỗi chu kỳ 3 tuần hoặc phác đồ FEC  $\times$  3 chu kỳ kế tiếp Docetaxel  $\times$  3 chu kỳ, mỗi chu kỳ 3 tuần, xạ trị nếu hạch nách dương tính, bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER và/ hoặc PR dương tính thì điều trị Tamoxifen 5 năm. Khi so sánh hiệu quả của hai phác đồ cho thấy, thời gian sống thêm không bệnh 5 năm là 78,3% cho phác đồ 3FEC 3D, 73,2% cho phác đồ FEC với  $p = 0,012$ , và giảm 17% nguy cơ tái phát di căn với  $p = 0,004$ . Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 90,7% cho phác đồ 3FEC 3D, 86,7% cho phác đồ FEC,  $p = 0,013$ , khi điều chỉnh theo tuổi thì phác đồ 3FEC 3 Docetaxel cho lợi ích cao hơn ở nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi so với bệnh nhân dưới 50 tuổi và lợi ích cao hơn ở nhóm bệnh nhân mạn kinh so với nhóm bệnh nhân tiền mạn kinh, nghiên cứu này cũng khẳng định thêm vai trò của Taxan trong điều trị ung thư vú hỗ trợ [157].

Eleftherios và Cs nghiên cứu so sánh phác đồ AC  $\times$  6 chu kỳ (Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>) và phác đồ AC - T (AC  $\times$  4 chu kỳ sau đó Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>  $\times$  4 chu kỳ), trên 3.060 bệnh nhân ung thư vú sau phẫu thuật, hạch nách âm tính hoặc dương tính, thụ thể nội tiết âm tính hoặc dương tính, 1.529 bệnh nhân được điều trị phác đồ AC và 1.531 bệnh nhân được điều trị phác đồ AC - T, xạ trị nếu có hạch nách dương tính, bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính sau khi kết thúc hóa chất được điều trị Tamoxifen 5 năm, cho thấy phác đồ AC - T giảm 17% nguy cơ tái phát so với phác đồ AC (RR = 0,83, 95% CI, 0,72 - 0,95,  $p = 0,006$ ), thời gian sống thêm không bệnh 5 năm là 76%  $\pm$  2% cho phác đồ AC - T và 72,2%  $\pm$  2% cho phác đồ AC, sống thêm toàn bộ 5 năm thì không

có sự khác biệt giữa 2 nhóm là  $85\% \pm 2\%$ , sống thêm độc lập với tình trạng thụ thể nội tiết [158].

Một nghiên cứu tổng hợp so sánh Docetaxel và Paclitaxel kế tiếp, trên 4.950 bệnh nhân tuổi từ 19-84 tuổi, tuổi trung bình là 51 tuổi, 12% bệnh nhân hạch âm tính, 56% bệnh nhân có di căn 1-3 hạch nách, 32% bệnh nhân di căn >4 hạch nách, 70% bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 dương tính 19%, bệnh nhân được điều trị hóa chất phác đồ AC  $\times$  4 chu kỳ (Doxorubicin  $60\text{mg}/\text{m}^2$ , Cyclophosphamid  $600\text{mg}/\text{m}^2$ ) chu kỳ 21 ngày, sau đó điều trị Taxan hoặc Paclitaxel  $175\text{mg}/\text{m}^2$  (truyền TM trong 3 giờ)  $\times$  4 chu kỳ, hoặc Paclitaxel  $80\text{mg}/\text{m}^2$  (truyền TM trong 1 giờ) hàng tuần  $\times$  12 tuần, hoặc Docetaxel  $100\text{mg}/\text{m}^2$  (truyền TM trong 3 giờ)  $\times$  4 chu kỳ, hoặc Docetaxel  $35\text{mg}/\text{m}^2$  (truyền TM trong 1 giờ) hàng tuần  $\times$  12 tuần, bệnh nhân được xạ trị nếu hạch nách dương tính và TAM nếu thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR (+), thì thấy rằng tỷ lệ sống thêm không bệnh là 76,9% cho nhóm Paclitaxel chu kỳ 3 tuần, 81,5% cho nhóm Paclitaxel hàng tuần, 81,2% cho nhóm Docetaxel chu kỳ 3 tuần, 77,6% cho nhóm Docetaxel hàng tuần, khi so sánh với nhóm Paclitaxel chu kỳ 3 tuần thì có sự khác biệt thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm Paclitaxel hàng tuần với odds ratio: 1,27;  $p = 0,006$ , khác biệt với nhóm Docetaxel chu kỳ 3 tuần với odds ratio: 1,23;  $p = 0,02$ , nhưng không có sự khác biệt ở nhóm điều trị Docetaxel hàng tuần odds ratio: 1,09;  $p = 0,29$ . Kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 86,5% cho nhóm điều trị Paclitaxel chu kỳ 3 tuần, 89,7% cho nhóm Paclitaxel hàng tuần, 87,3% cho nhóm điều trị Docetaxel 3 tuần, 86,2% cho nhóm điều trị Docetaxel hàng tuần. Khi so sánh với nhóm điều trị Paclitaxel 3 tuần thì tốt hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị Paclitaxel hàng tuần với odds ratio: 1,32;  $p = 0,01$  nhưng không tốt hơn ở nhóm được điều trị Docetaxel 3 tuần với odds ratio: 1,13;  $p = 0,25$  và nhóm được điều trị Docetaxel hàng tuần với odds ratio: 1,02;  $p = 0,80$ . Từ nghiên



cứu này cho thấy Paclitaxel kế tiếp chu kỳ hàng tuần thì cho kết quả tốt hơn phác đồ Paclitaxel kế tiếp chu kỳ 3 tuần, lợi ích của hóa chất trên bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính hay dương tính, yếu tố phát triển biểu mô âm tính hay dương tính không có sự khác biệt [159].

Khi Taxan dùng đồng thời với hóa chất đi kèm trở thành phác đồ bộ 3, hiện tại mới chỉ có phác đồ TAC được chứng minh ưu việt cả trên bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch nách dương tính cũng như trên bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch âm tính nhưng có một số yếu tố tiên lượng xấu. Chưa có nghiên cứu đối đầu nào so sánh hiệu quả của phác đồ Taxan đồng thời với phác đồ Taxan kế tiếp nên chúng ta chỉ nhận định kết quả qua từng nghiên cứu, hoặc chỉ so sánh mang tính chất bắc cầu.

Nghiên cứu của chúng tôi trên 118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau khi đã được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi có độ tuổi trung bình  $49,96 \pm 8,2$ , u ở giai đoạn T1, T2 hoặc T3, hạch nách N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>, độ mô học 1-3, thụ thể nội tiết dương tính và/ hoặc âm tính. HER2 neu âm tính và/hoặc dương tính, được điều trị hóa chất phác đồ TAC  $\times$  6 chu kỳ, sau kết thúc hóa chất bệnh nhân được điều trị xạ trị, điều trị nội tiết Tamoxifen 5 năm nếu thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính. Đề tài phân tích thời gian sống thêm không bệnh tích lũy tại thời điểm 5 năm bằng phương pháp Kaplan - Maier được biểu thị trên Biểu đồ 3.2 cho tỷ lệ là 74,6%, và tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm trên biểu đồ 3.11 là 85,6%.

Nghiên cứu BICRG 001, là một nghiên cứu lớn với số lượng bệnh nhân là 1.491 so sánh phác đồ TAC và FAC trên bệnh nhân ung thư vú được chia thành hai nhóm, một nhóm gồm 745 bệnh nhân được điều trị phác đồ TAC và một nhóm gồm 746 bệnh nhân được điều trị phác đồ FAC, độ tuổi từ 18-70, điểm Karnofsky  $> 80\%$ , có ít nhất 1 hạch nách dương tính, thể giải phẫu bệnh

là ung thư biểu mô thể xâm lấn, được điều trị hóa chất trong vòng 60 ngày sau mổ, sau kết thúc hóa chất bệnh nhân có chỉ định xạ trị và dùng Tamoxifen nếu thụ thể nội tiết dương tính. Với thời gian theo dõi trung bình 55 tháng, ước tính thời gian sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm là 75% cho phác đồ TAC, 68% cho phác đồ FAC, phác đồ TAC giảm tỷ lệ tái phát 28% với  $p = 0,001$ . Ước tính thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm 87% cho phác đồ TAC và 81% cho phác đồ FAC, phác đồ TAC giảm 30% nguy cơ tử vong so với phác đồ FAC ( $p = 0,008$ ), và đây là một nghiên cứu chỉ trên các đối tượng bệnh nhân có hạch dương tính [18]. Nghiên cứu BICRG 001 lựa chọn các bệnh nhân có hạch nách dương tính, đối tượng bệnh nhân có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 85,6%, bệnh nhân sống thêm không bệnh 5 năm là 74,6%, kết quả này phù hợp với kết quả BICRG 001, cho thấy những bệnh nhân được điều trị TAC trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nghiên cứu BIRCG 001, qua đó đóng góp dữ liệu về hiệu quả của TAC trong quần thể bệnh nhân Việt Nam nói riêng, và châu Á nói chung. Do nghiên cứu của chúng tôi dừng lại với quy mô nghiên cứu can thiệp không đối chứng, nên cần phát triển các nghiên cứu lớn hơn, như thử nghiệm lâm sàng để kiểm định kết luận này.

Một nghiên cứu nữa về phác đồ TAC đó là nghiên cứu GEICAM 9805, đây cũng là một nghiên cứu so sánh để khẳng định thêm sự ưu việt của phác đồ TAC so với phác đồ FAC nhưng trên đối tượng là bệnh nhân hạch âm tính kèm theo một số yếu tố nguy cơ cao. Số lượng bệnh nhân là 1.060 bệnh nhân ung thư vú sau mổ, tuổi từ 18-70, có hạch nách âm tính, u ở giai đoạn T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> hoặc T<sub>3</sub>, nhưng kèm theo một số yếu tố tiên lượng xấu (tuổi trẻ <35 tuổi, độ mô học 2 hoặc 3, thụ thể nội tiết âm tính, yếu tố phát triển biểu mô dương tính....), trong đó 539 bệnh nhân được điều trị phác đồ TAC (Docetaxel

75mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500mg/m<sup>2</sup>, 5Fluouracil 500mg/m<sup>2</sup>) × 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ 21 ngày, 521 bệnh nhân được điều trị phác đồ FAC (Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 500mg/m<sup>2</sup>, 5Fluouracil 500mg/m<sup>2</sup>) × 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ 21 ngày, kết thúc hóa chất nếu bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính sẽ được điều trị Tamoxifen 5 năm. Với thời gian theo dõi trung bình 77 tháng, thời gian sống không bệnh tích lũy là 87,8% cho phác đồ TAC, 81,8% cho phác đồ FAC. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy là 95,2% cho phác đồ TAC và 93,5% cho phác đồ FAC, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [89]. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh 5 năm cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do trong nghiên cứu này đối tượng bệnh nhân là hạch nách âm tính, qua đây có thể thấy rằng yếu tố di căn hạch nách rất quan trọng trong tiên lượng bệnh và nó khẳng định một lần nữa vai trò quyết định cho chỉ định điều trị hỗ trợ.

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu can thiệp không đối chứng, ước tính thời gian sống thêm theo Kaplan Meier cho tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 5 năm tương đương với kết quả trong nghiên cứu BCIRG 001. Kết quả cho thấy ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao, mặc dù hạch nách âm tính, nhưng các đặc điểm như, thụ thể nội tiết âm tính, thụ thể phát triển biểu mô dương tính, độ mô học II, III dự báo các bệnh nhân này sẽ tái phát sớm. Kết quả của nghiên cứu cho thấy phác đồ TAC là một phác đồ mạnh, có hiệu quả trên các bệnh nhân có nguy cơ cao. Kết quả của chúng tôi trùng hợp với nghiên cứu này qua đó, gián tiếp cho thấy giá trị của phác đồ này đối với nhóm bệnh nhân châu Á, cụ thể hơn là ở Việt Nam.

Tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh (2012), trên 94 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA sau mổ, hạch nách âm tính hoặc dương tính tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2008 đến tháng 12 năm 2011, được điều trị bằng phác đồ TAC và AC và so sánh 2 phác đồ này. Tác giả ước tính thời

gian sống thêm tích lũy tại 48 tháng là 90,3% cho nhóm TAC và 74,6% cho nhóm AC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong nghiên cứu này đã chứng minh được phác đồ TAC tốt hơn phác đồ AC trên cả đối tượng hạch âm tính và hạch dương tính. Nghiên cứu kết thúc ở 48 tháng nên tỷ lệ sống thêm cao hơn so với nghiên cứu của tôi [91].

#### **4.2.2. Bàn luận về thời gian sống thêm và một số đặc điểm của bệnh nhân.**

##### ***Sống thêm theo kích thước u***

Kích thước u là một yếu tố để đánh giá giai đoạn bệnh, có thể được coi là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng, kích thước u càng lớn khả năng di căn hạch càng cao và giảm tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân.

Nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đơn biến thời gian sống thêm và kích thước u thấy rằng khi kích thước u càng lớn thì cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ giảm đi. Đối với nhóm kích thước  $u < 2$  cm tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm là 82,4%, tỷ lệ này giảm xuống còn 76,1% đối với nhóm có kích thước u từ  $2 - \leq 5$  cm và nhóm kích thước u trên 5 cm thì có tỷ lệ là 53,8%, sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,002$  (biểu đồ 3.3). Tương tự đối với thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm thì nhóm có kích thước  $u < 2$ cm cho tỷ lệ là 88,2%, nhóm kích thước u từ  $2 - \leq 5$  cm là 85,2%, nhóm kích thước  $u > 5$ cm là 84,2%, sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,034$ .

Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) trên 1.744 bệnh nhân ung thư vú sau mổ cũng cho thấy mối liên quan này, đối với kích thước  $u < 2$ cm tỷ lệ sống thêm 5 năm là 81,97%, nhóm kích thước  $u 2 - \leq 4$  cm chỉ còn 65,28%, nhóm  $u > 4$  cm là 56,89% [96]. Nghiên cứu của Tô Anh Dũng (1996) cũng có kết quả tương tự, đối với u nhỏ  $< 2$  cm tỷ lệ sống thêm 5 năm là 75%, u từ  $2 - \leq 5$ cm là 63,8%, u có kích thước trên 5 cm chỉ còn 17,9% [23]. Tác giả Rosen và Cs (1993) nghiên cứu bệnh nhân ung thư vú, hạch nách âm tính, tỷ lệ sống

thêm có tái phát sau 10 năm đối với  $u < 1\text{ cm}$  là 91%, tỷ lệ này tăng lên 97% đối với  $u > 1\text{ cm}$  [160]. Theo Bonadona (1985) tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 65% đối với  $u$  có kích thước  $< 5\text{ cm}$ , 35% đối với  $u$  có kích thước 5-10 cm, 15% đối với  $u$  có kích thước  $> 10\text{ cm}$  [160].

Những nghiên cứu gần đây, nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh (2013) trên 94 bệnh nhân ung thư vú sau mổ được điều trị bổ trợ phác đồ TAC cho tỷ lệ sống thêm 4 năm đối với nhóm có kích thước  $u < 5\text{ cm}$  là 11,11%, đối với nhóm  $u$  kích thước  $> 5\text{ cm}$  là 50%. Phác đồ AC cho tỷ lệ sống thêm 4 năm đối với nhóm có kích thước  $u < 5\text{ cm}$  là 16,67%, đối với nhóm  $u$  kích thước  $> 5\text{ cm}$  là 55,56% [91]. Tác giả Lê Thanh Đức (2013) nghiên cứu trên 137 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đối với nhóm có kích thước  $u < 5\text{ cm}$  là 78,5%, nhóm  $> 5\text{ cm}$  chỉ có 65,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0.05$ ) [131].

### ***Sống thêm theo tình trạng di căn hạch***

Hạch nách là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất, có di căn hạch nách tiên lượng xấu hơn so với chưa có di căn hạch. Dựa vào tình trạng hạch nách, người ta đánh giá được giai đoạn lâm sàng và lập kế hoạch điều trị, dự đoán khả năng sống thêm.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ di căn hạch càng nhiều thì sống thêm càng giảm, nhóm di căn từ 1-3 hạch có tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm là 80% giảm xuống chỉ còn 52,2% ở nhóm di căn trên 3 hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (biểu đồ 3.4). Đối với thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm thì nhóm di căn từ 1-3 hạch có tỷ lệ là 89,5%, nhóm từ 4-9 hạch cũng chỉ còn 69,6%, với  $p < 0,05$ .

Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ cho thấy nhóm không di căn hạch tỷ lệ sống thêm 5 năm là 91,96% trong khi đó nhóm bệnh nhân có hạch di căn tỷ lệ sống

thêm giảm xuống chỉ còn 53,03%, với  $p < 0,05$ , phân tích sâu thêm theo nhóm hạch, nhóm di căn từ 1-3 hạch có tỷ lệ sống thêm 5 năm là 60,59%, trên 3 hạch là 43,25%, với  $p < 0,05$  [96]. Nghiên cứu của Trần Văn Thuận cho tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 4 năm giảm từ 87,16% và 99,47% ở các trường hợp di căn từ 1-3 hạch xuống còn 64,48% và 75,92% ở nhóm di căn trên 3 hạch, với  $p < 0,05$  [104]. Tác giả Nemoto và Cs cũng cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 4 năm giảm từ 85,4% ở nhóm di căn từ 1-3 hạch xuống còn 64,1% ở nhóm đã di căn trên 3 hạch [119]. Tác giả Tô Anh Dũng cũng cho thấy các bệnh nhân chưa có di căn hạch tỷ lệ sống 5 năm là 73,3%, di căn 1-3 hạch là 38,7%, không có bệnh nhân nào sống sau 5 năm nếu di căn trên 4 hạch, tỷ lệ sống thêm trong nghiên cứu này tương đối thấp có thể do tại thời điểm nghiên cứu các phương thức điều trị hóa chất, nội tiết vẫn chưa được bài bản [23]. Theo tác giả Nguyễn Bá Đức (2003) kết luận là hạch nách là yếu tố quan trọng nhất, gần 75% bệnh nhân có di căn hạch nách xuất hiện tái phát trong vòng 10 năm so với 25% ở các trường hợp hạch nách âm tính [5].

Fisher B và Cs nghiên cứu 620 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III cho tỷ lệ tái phát sau 10 năm lên tới 76% so với nhóm chưa có di căn hạch chỉ có 24%. Khi số lượng di căn từ 1-3 hạch thì tỷ lệ tử vong sau 10 năm là 65%, nếu di căn trên 4 hạch thì tỷ lệ này lên đến 86%. Ngoài ra tỷ lệ tái phát tại chỗ cũng liên quan đến di căn hạch nách, tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm tăng từ 11% khi chưa có di căn hạch lên 21% khi di căn 1-2 hạch, 36% khi di căn từ 3-4 hạch và 49% khi di căn từ 5 hạch trở lên [121].

### ***Sống thêm theo độ mô học***

Độ mô học là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Ngày nay, đánh giá độ mô học trở thành một công việc thường quy của hầu hết các nhà Giải Phẫu

bệnh. Phương pháp chia độ được áp dụng phổ biến nhất là phương pháp Scaff - Bloom - Richardson cho ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, độ mô học được chia từ độ 1 đến độ 3. Độ mô học càng cao có nghĩa là độ ác tính càng cao và hoạt động nhân chia càng tăng. Độ mô học là sự kết hợp chi tiết các yếu tố hình thái nhân, sự biệt hóa và tăng sinh tế bào để phản ánh hình thái mô học, vì vậy nó có ý nghĩa tiên lượng quan trọng. Ngoài ra, người ta còn dựa vào độ mô học, kết hợp với kích thước u và tình trạng hạch đưa ra một chỉ số tiên lượng bệnh ung thư vú:  $PI$  (Prognostic Index) =  $0,2 \times$  kích thước u + tình trạng hạch (1-3) + độ mô học (1-3). Chỉ số này càng tăng tiên lượng càng xấu.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm giảm dần theo độ mô học, độ 1 là 76,5%, độ 2 là 74,7%, và độ 3 chỉ là 72,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (biểu đồ 3.5). Nhưng khi phân tích về thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm thì 3 tỷ lệ này là 88,2%, 85,5%, 83,3% khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (Biểu đồ 3.18), có lẽ là do đối tượng bệnh nhân toàn bộ là hạch dương tính nên chưa thấy có sự liên quan mạnh mẽ đối với yếu tố độ mô học.

Nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) với cỡ mẫu là 1.744 bệnh nhân ung thư vú sau mổ cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm giảm dần theo độ mô học, độ 1 là 82,55%, độ 2 là 66,5%, và độ 3 chỉ còn 19,23% với  $p < 0,05$  [96]. Nghiên cứu của Trần Văn Thuần (2005) có kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 4 năm giảm đi từ 90,92%, 100% ở độ mô học I xuống còn 77,26% và 87,01% ở độ 2, 51,3% và 80,86% ở độ III, nhưng trong nghiên cứu này tác giả cũng chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [104]. Tác giả Lê Thanh Đức nghiên cứu trên 137 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ giảm theo độ mô học, độ I hoặc II là 65,6% trong khi đó độ III chỉ còn 25,6%, sự khác biệt không có

ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , và thời gian sống thêm không bệnh cũng giảm theo độ mô học, độ I hoặc II, độ III tương ứng là 54,5%, 23,1% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [131].

Một nghiên cứu hợp tác giữa bệnh viện K và Trường Đại học Tổng hợp Wisconsin trên 236 bệnh nhân ung thư vú được điều trị hỗ trợ bằng nội tiết sau phẫu thuật cũng cho thấy tỷ lệ sống sau 5 năm giảm dần theo độ mô học, độ mô học I là 82,52%, còn 66,5% ở độ mô học II và độ mô học III là 19,23%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [158]. Kết quả nghiên cứu của Davis (1986) trên 1.573 bệnh nhân cho tỷ lệ sống thêm với độ mô học I là 86%, độ II là 70%, độ III là 57%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [154]. Nghiên cứu của Elston và Cs (1991) trên 2.000 bệnh nhân ung thư vú còn mô được cũng chỉ ra mối liên quan rõ rệt giữa độ mô học và tiên lượng bệnh. Độ mô học I có tỷ lệ sống cao nhất có ý nghĩa thống kê so với độ II và độ III [133]. Contesso và Cs (1999) nghiên cứu trên 612 bệnh nhân ung thư vú cũng cho kết quả mối liên quan thời gian sống thêm và độ mô học tương tự, độ mô học 1 chiếm tỷ lệ 17%, độ 2 là 37%, độ 3 là 46%, và độ mô học liên quan đến sống thêm 10 năm, độ 1 có tỷ lệ sống thêm 10 năm là 85%, độ 3 giảm xuống chỉ còn là 43%.

Độ mô học càng cao có nghĩa là độ ác tính càng cao và hoạt động nhân chia càng tăng và sống thêm càng giảm.

### ***Sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết ER PR.***

Các thụ thể nội tiết là dấu ấn quan trọng nhất trong ung thư vú, việc xác định thụ thể này không những có giá trị về mặt tiên lượng mà còn giúp cho các nhà lâm sàng đưa ra được kế hoạch điều trị cụ thể trên từng bệnh nhân. Các trường hợp có thụ thể Estrogen dương tính tỷ lệ đáp ứng với điều trị nội tiết là 60% và tiên lượng tốt hơn so với các trường hợp có thụ



thể Estrogen âm tính. Nếu cả 2 thụ thể Estrogen và Progesteron đều dương tính thì tỷ lệ đáp ứng với liệu pháp nội tiết trên lên tới 85% và ở đây là nhóm tiên lượng tốt nhất.

Giá trị tiên lượng của ER được chứng minh bởi nhóm Hợp tác các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm nghiên cứu trên 10.645 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể ER dương tính được điều trị Tamoxifen, được chứng minh giảm tỷ lệ tái phát trong 10 năm đầu, với RR 0,53 trong 0-4 năm và RR 0,68 trong năm 5-9,  $p < 0,0001$  cho cả 2 nhóm, nhưng RR 0,97 trong năm 10-14. Tỷ lệ chết do ung thư vú giảm khoảng 1/3 trong 15 năm đầu, RR 0,71 trong năm 0-4, RR 0,66 trong 5-9 năm, RR 0,68 trong 10-14 năm,  $p < 0,0001$  cho cả 4 nhóm. Tỷ lệ chết không phải do ung thư vú thì ít thay đổi. Tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 62,2% [157].

Nghiên cứu của chúng tôi nhóm thụ thể nội tiết ER và/ hoặc PR dương tính có tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm cao hơn so với nhóm cả 2 yếu tố âm tính, cụ thể nhóm ER và/hoặc PR dương tính là 80,8% trái lại ở nhóm ER PR âm tính tỷ lệ chỉ là 64,4%, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (Biểu đồ 3.6). Trên Biểu đồ 3.14 phân tích thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm cũng cho kết quả tỷ lệ ở nhóm ER và/hoặc PR dương tính là 89,1%, còn ở nhóm ER PR âm tính là 80%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Theo nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với các trường hợp ER âm tính là 50,6%. Số bệnh nhân có ER dương tính được điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng kết hợp Tamoxifen tỷ lệ sống thêm tăng lên là 75,5%, với  $p < 0,05$ . Đối với PR cũng có sự khác biệt có ý nghĩa với tỷ lệ sống thêm 5 năm trong 2 nhóm PR âm tính và dương tính, đối với PR âm tính là 50,33%, PR dương tính là 73,71%, với  $p < 0,05$ . Khi kết hợp cả

ER và PR dương tính thì tỷ lệ sống thêm cao hơn 79,36% [96]. Theo Nguyễn Văn Định (2010) tỷ lệ ER (+) là 55,7%, PR (+) là 63,1%, tỷ lệ sống thêm không bệnh và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm ưu thế trên bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [138]. Nghiên cứu của Nguyễn Diệu Linh (2013) khi so sánh hai phác đồ TAC và AC cho thấy nhóm điều trị TAC giảm nguy cơ tử vong khi có mặt của thụ thể nội tiết dương tính là 52% so với nhóm điều trị bằng phác đồ AC, với  $p < 0,05$  [91]. Tác giả Nguyễn Bá Đức (2002) kết luận nghiên cứu là bệnh nhân có ER dương tính sẽ đáp ứng với điều trị bằng Tamoxifen khoảng 60%, giảm tỷ lệ tái phát là 50% và giảm tỷ lệ tử vong là 26%, thời gian đáp ứng với điều trị nội tiết thường lâu hơn so với hóa chất khoảng thời gian kéo dài từ 12-24 tháng [5].

Theo Miguel Martin và Cs (2005), nghiên cứu trên 1.491 bệnh nhân ung thư vú sau mổ có tỷ lệ ER PR dương tính là 71,6% ở nhóm được điều trị bằng phác đồ TAC và tỷ lệ dương tính ER PR là 75,7% ở nhóm điều trị bằng phác đồ FAC. Khi phân tích sống thêm không bệnh thấy đối với nhóm thụ thể nội tiết dương tính thì phác đồ TAC giảm 28% nguy cơ tái phát so với nhóm FAC (HR 0,56, 95%CI, 0,49-0,92), ở nhóm thụ thể nội tiết âm tính thì phác đồ TAC giảm 31% nguy cơ tái phát so với phác đồ FAC (HR 0,69, 95% CI, 0,49-0,97), nhưng sống thêm toàn bộ thì không thấy có sự khác biệt với  $p > 0,05$  [18]. Nghiên cứu của tác giả Richard Love (2002) tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 75% ở nhóm can thiệp và 58% ở nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0003$ , thời gian sống thêm toàn bộ là 78% ở nhóm can thiệp và 70% ở nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,041$ , và đề tài đưa ra kết luận rằng những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính thì có lợi ích từ điều trị nội tiết [157]. Một nghiên cứu của Thor AD và Cs (1998) cho rằng tỷ lệ tái phát và tử vong 20-30% với những khối u

có ER dương tính được điều trị hỗ trợ bằng nội tiết. Trong những bệnh nhân có ER dương tính, tỷ lệ đáp ứng với điều trị nội tiết khoảng 70 - 80% trong khi đó khoảng 85% không đáp ứng với liệu pháp nội tiết với những u có ER âm tính [158]. Một nghiên cứu khác thấy rằng bệnh nhân có ER và PR dương tính kèm theo có pS2 dương tính (là một protein tham gia điều hòa và ức chế tiết Estrogen), tỷ lệ sống thêm 5 năm lên tới 97% [161].

### ***Sống thêm theo HER2***

Các nghiên cứu cho thấy bộc lộ HER2 liên quan có ý nghĩa với giảm tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Ravdin và Cs tóm tắt từ kết quả của 18 nghiên cứu cũng chỉ ra bộc lộ quá mức HER2 trong ung thư biểu mô tuyến vú liên quan đến tiên lượng xấu, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân có hạch nách dương tính [58].

Nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích đơn biến liên quan giữa sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm và HER2 thấy rằng hai nhóm HER2 âm tính và dương tính tách biệt xa nhau có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  khi giá trị tỷ lệ nhóm HER2 âm tính là 82,1%, nhóm dương tính là 60%. Khi phân tích sâu hơn thành phân nhóm nhỏ HER2 dương tính (+), (++) , (+++) thấy rằng tỷ lệ sống thêm nhóm HER2 (+++) là 55,1%, trong khi đó nhóm HER2 (+) là 78,3% với  $p < 0,05$  (Biểu đồ 3.7). Tương tự khi phân tích thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm với HER2 trên biểu đồ 3.14 thấy rằng nhóm HER2 âm tính có tỷ lệ là 88,5%, nhóm âm tính là 80%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Trong nghiên cứu của Miguel Martin và Cs (2005) thấy rằng phác đồ TAC làm giảm nguy cơ tái phát lên tới 40% so với phác đồ FAC (HR 0,60, 95% CI, 0,41-0,88) trên bệnh nhân có HER2 (+) với  $p < 0,005$ , giảm nguy cơ

tái phát 34% so với phác đồ FAC (HR 0,69, 95% CI, 0,49-0,97) trên bệnh nhân có HER2 (-), với  $p < 0,005$  [18].

Theo Tạ Văn Tờ (2004) nghiên cứu trên 1.744 bệnh nhân ung thư vú sau mổ cho kết quả tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm HER2 dương tính là 51,8%, nhóm âm tính là 72,9% khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [96]. Trần Văn Thuận khi phân tích đơn biến về ảnh hưởng của HER2 đến kết quả sống thêm sau 4 năm thì tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ ở nhóm HER2 âm tính là 82,1% và 98,51% so với 57,81% và 77,37% ở nhóm HER2 dương tính, với  $p < 0,05$  [104].

Một số tác giả nhận định rằng can thiệp điều trị hệ thống cũng ảnh hưởng tới dự báo của HER2 và ngược lại HER2 cũng là yếu tố dự báo về khả năng đáp ứng hay kháng với điều trị hệ thống. Tác giả Thor đã chứng minh qua thực nghiệm và lâm sàng về vai trò của HER2 đối với hóa trị liệu. Các trường hợp có di căn hạch vùng mà có HER2 dương tính nhạy cảm hơn đối với hóa chất phác đồ có Doxorubicin so với nhóm HER2 âm tính. Đồng thời khi HER2 dương tính cũng là yếu tố dự báo kháng với hóa chất phác đồ CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU) và kháng với điều trị nội tiết [159].

### ***Sống thêm theo ER, PR,HER2***

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm có II (ER/PR (+), HER2 (-)) có tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm cao nhất là 92,5%, trong khi đó nhóm có I (ER/PR (+), HER2 (+)) có tỷ lệ là 72,2%, và Nhóm III (ER/PR (-), HER2 (+)) có tỷ lệ sống thêm là 61% gần tương đương với nhóm IV (ER/PR (-), HER2 (-)) chỉ còn 58,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Đối với thời gian sống thêm toàn bộ cũng cho kết quả tương tự, nhóm II có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm là 95%, nhóm I là 88,9%, nhóm III là 83,3%, và nhóm IV là 66,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

(Biểu đồ 3.10). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Adedayo A và Cs nghiên cứu 1.134 bệnh nhân ung thư vú thấy rằng với nhóm triple negative (tương đương với nhóm IV) có tiên lượng tồi nhất [146]. Theo nghiên cứu của Tạ Văn Tờ, nghiên cứu trên 275 bệnh nhân ung thư vú với hạch âm tính và dương tính, tác giả phân chia theo nhóm các yếu tố tiên lượng, nhóm I là nhóm có 3 yếu tố tiên lượng tốt ER/PR (+), HER2 (-). Nhóm II là nhóm có 2 yếu tố tiên lượng tốt ER và/hoặc PR (+), HER2 âm tính, ER/PR (-), HER2 (-). Nhóm III là nhóm có 1 yếu tố tiên lượng tốt ER và/hoặc PR (+), HER2 (+), ER/PR (-), HER2 (+). Kết quả của tác giả cho thấy nhóm IV có tỷ lệ sống thêm tồi nhất, có lẽ là do tác giả đã gộp chung nhóm triple negative vào 2 phân nhóm thuộc nhóm III nên nhóm IV có tỷ lệ tồi nhất [96].

Qua các kết quả nghiên cứu có thể nói rằng ER (+), PR (+), HER2 (-) là những yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô tuyến vú. Dựa vào đánh giá các yếu tố này, các nhà lâm sàng có thể dự đoán được khả năng đáp ứng với điều trị trên mỗi bệnh nhân nhằm đưa ra một phác đồ điều trị tối ưu.

### ***Sống thêm theo giai đoạn bệnh***

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm của bệnh nhân giai đoạn II là 86%, giai đoạn IIIA tỷ lệ sống thêm tồi hơn chỉ đạt được 34,8%, với  $p < 0,05$ . Đối với sống thêm toàn bộ cũng tương tự tỷ lệ sống thêm 93% đối với giai đoạn II và 65,6% đối với giai đoạn IIIA, với  $p < 0,05$ . Theo tác giả Trần Văn Thuận cũng cho kết quả sống thêm không bệnh giai đoạn IIIA là 63% tồi hơn so với giai đoạn II là 91,54%,  $p < 0,05$  [104]. Theo kết quả nghiên cứu của Saez RA và Cs cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn I-II-III-IV tương ứng là 95%, 85%, 70%, 52%, 48% và 18% [118].

### ***Mối tương quan giữa sống thêm và một số yếu tố tiên lượng***

Khi phân tích đa biến sống thêm không bệnh với các yếu tố tiên lượng của bệnh nhân thì thấy yếu tố di căn hạch nách, tình trạng thụ thể nội tiết ER PR là các yếu tố độc lập, di căn hạch nách làm tăng nguy cơ tái phát và làm giảm thời gian sống thêm ở bệnh nhân. Đối với sống thêm toàn bộ thì thấy yếu tố thụ thể nội tiết là yếu tố độc lập, có thể thấy rằng trong phân tích đa biến để tìm ra yếu tố độc lập và yếu tố phụ thuộc thì cỡ mẫu là yếu tố rất quan trọng.

#### **4.2.3. Bàn luận về một số tác dụng phụ của phác đồ TAC.**

Bên cạnh tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư của hóa chất, thuốc còn ảnh hưởng nhất định đến các tế bào lành đặc biệt là các tế bào lành phân chia nhanh như tủy xương, niêm mạc đường tiêu hóa, lông tóc móng.... Tuy nhiên, các tế bào lành có khả năng phục hồi tốt hơn tế bào ung thư. Về lý thuyết cũng như trên thực nghiệm liều thuốc dùng càng cao thì khả năng đáp ứng càng cao nhưng khi dùng với liều thuốc càng cao thì phản ứng phụ của thuốc xuất hiện càng nhiều và nặng. Bên cạnh việc lựa chọn liều thuốc thích hợp, độc tính của các thuốc khi dùng phối hợp cũng cần được cân nhắc. Khi phối hợp thuốc, nguyên tắc là phải lựa chọn các thuốc có độc tính khác nhau bên cạnh hiệu quả của mỗi thuốc đã được chứng minh trên lâm sàng [1].

Bạch cầu là một phần hệ thống miễn dịch của cơ thể có tác dụng chống lại vi khuẩn, khi bạch cầu càng thấp thì khả năng nhiễm khuẩn càng cao. Hóa trị sẽ làm giảm số lượng bạch cầu sau mỗi chu kỳ và nó sẽ giảm thấp nhất vào khoảng ngày thứ 7-14 và sau đó nó sẽ được phục hồi vào những ngày tiếp theo để có thể bắt đầu vào chu kỳ hóa chất kế tiếp. Khi bạch cầu hạ bệnh nhân cảm thấy rất mệt, có thể có sốt hoặc không sốt, có thể kèm theo nhiễm khuẩn nặng hơn có thể gây shock nhiễm khuẩn. Vì vậy khi bạch cầu hạ thấp có chỉ

định dùng thuốc kích thích tăng trưởng bạch cầu để làm tăng số lượng bạch cầu trở về bình thường, kèm theo dùng kháng sinh đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch dự phòng hoặc điều trị nhiễm khuẩn.

Hồng cầu có chứa Hemoglobin và mang oxy đi khắp cơ thể, nếu lượng hemoglobin thấp được gọi là thiếu máu, nếu nhẹ có thể gây nên mệt mỏi nếu nặng có thể gây khó thở. Hóa trị hoặc các liệu pháp sinh học có thể gây nên thiếu máu vì vậy trong quá trình điều trị bạn phải xét nghiệm thường xuyên.

Nhóm Anthracyclin và Taxan được chứng minh có độc tính hạ bạch cầu nhiều hơn và nặng hơn so với các nhóm khác nhưng hiện nay với sự phát triển của các thuốc tăng trưởng bạch cầu thì độc tính hạ bạch cầu không phải là quá khó khăn phức tạp đối với các bệnh nhân khi có chỉ định sử dụng hai nhóm thuốc này.

Trong nghiên cứu của Miguel Martin và Cs khi so sánh hai phác đồ TAC và FAC, thì tác giả dùng thuốc tăng bạch cầu dự phòng ở nhóm điều trị TAC từ chu kỳ thứ 2 trở đi sau khi chu kỳ thứ nhất có hạ bạch cầu, và tác giả ghi nhận độc tính hạ bạch cầu trên số lượng bệnh nhân thì cho kết quả lạtỷ lệ độc tính độ 3,4 trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết là 36,3% cho phác đồ TAC và 26,6% cho phác đồ FAC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3,4 là 65,5% cho phác đồ TAC và 49,3% cho phác đồ FAC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Hạ bạch cầu có sốt là 24,7% ở nhóm TAC và 2,5% ở nhóm FAC với  $p < 0,05$  có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ thiếu máu là 91,5% cho phác đồ TAC trong đó tỷ lệ thiếu máu độ 3,4 là 4,3%, tỷ lệ phải truyền máu là 4,6% và 71,7% cho phác đồ FAC trong đó tỷ lệ thiếu máu độ 3,4 là 1,6%, tỷ lệ phải truyền máu là 1,5%. Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 39,4% cho phác đồ TAC trong đó hạ nặng độ 3,4 là 2% và 27,7% cho phác đồ FAC trong đó hạ độ 3,4 là 1,2% [18].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi kết thúc mỗi đợt điều trị hóa chất bệnh nhân được tiêm dự phòng ít nhất 2 lọ thuốc tăng bạch cầu vào ngày thứ 3 và thứ 5, và dùng dự phòng ngay từ chu kỳ đầu tiên và ghi nhận độc tính hạ bạch cầu theo 2 cách, *nếu theo số lượng bệnh nhân* thì tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 83,9% trong đó chủ yếu là độ 1 chiếm tỷ lệ 37,8%, độ 3,4 của chúng tôi thấp hơn là 32,7%, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 88,1%, độ 1 chiếm tới 35,5%, độ 3,4 là 34,4% có lẽ do chúng tôi dùng thuốc tăng bạch cầu dự phòng ngay từ đầu. Ngày nay với sự phát triển của các chế phẩm kích thích tăng trưởng bạch cầu (ví dụ: Pegfilgrastrim, filgrastrim...) thì độc tính tăng bạch cầu của phác đồ không phải là vấn đề nan giải. Tỷ lệ hạ Hemoglobin là 89,8% trong đó hạ độ 3,4 là 11,2%, có 8 bệnh nhân phải truyền máu chiếm tỷ lệ 6,7%, tỷ lệ này cao hơn so với Miguel Martin có thể do thể trạng bệnh nhân, nhưng ngày nay với sự hỗ trợ của các Erythropoietin thì bệnh nhân không phải lo ngại về tác dụng phụ này. Tỷ lệ tăng men gan là 66,1%, nhưng chủ yếu là độ 1 chiếm tới 33,2%, độ 3,4 chỉ chiếm 5,3%. Độc tính hạ tiểu cầu chiếm 40,6%, độ 3,4 chỉ chiếm 3,9%. Không có bệnh nhân, nào phải ngừng điều trị vì các tác dụng phụ này. *Nếu ghi nhận theo số lượng chu kỳ điều trị* thấy tỷ lệ hạ bạch cầu là 76,8%, trong đó hạ bạch cầu độ 3,4 chỉ chiếm 19%, độc tính tích lũy hóa chất càng thấy rõ ở những chu kỳ điều trị cuối trên Bảng số liệu 3.22, độ 3,4 xảy ra ở chu kỳ cuối chiếm tỷ lệ số chu kỳ là 4,5%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 67,4% trên Bảng kết quả 3.23 và chủ yếu hạ độ 1,2, độ 3,4 là 20,9%, tất cả các bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3,4 ngoài dùng thuốc tăng bạch cầu còn dùng thuốc kháng sinh đường tĩnh mạch để dự phòng nhiễm khuẩn, không có bệnh nhân nào nhiễm khuẩn nặng phải ngừng điều trị và hạ bạch cầu hạt nặng cũng xảy ra chủ yếu ở những chu kỳ cuối chiếm tỷ lệ 34,3% (trên bảng kết quả 3.29). Hạ huyết sắc tố xảy ra ở 87,1% số chu kỳ điều trị hóa chất, độ 1,2 chiếm chủ yếu và độ 3,4 chỉ 18,5%, (bảng kết quả 3.30), khi



theo dõi cả quá trình điều trị dưới sự tích lũy của hóa chất thì thiếu máu cũng xảy ra chủ yếu những đợt sau và thiếu máu độ 3,4 chủ yếu xảy ở chu kỳ cuối của V, VI chiếm tỷ lệ 4,2%. Hạ tiểu cầu thì ít xảy ra hơn chiếm 30,2%, hạ độ 3,4 chiếm 6,3%, không có bệnh nhân nào giảm tiểu cầu có xuất huyết nên chỉ cần tạm ngừng điều trị tùy xương sẽ phục hồi trở lại và hạ tiểu cầu cũng xảy ra chủ yếu ở chu kỳ cuối của hóa chất, chu kỳ 6 tỷ lệ hạ độ 3,4 là 4,2%. Độc tính trên gan và thận cũng là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến liệu trình điều trị cho bệnh nhân.

Một nghiên cứu pha III trên 1.246 bệnh nhân ung thư vú, được điều trị hỗ trợ bằng phác đồ FEC \* 6 chu kỳ hoặc FEC \* 4 chu kỳ sau đó Paclitaxel hàng tuần \* 9 tuần, cho thấy tỷ lệ độc tính chung độ 3,4 chiếm > 40% tổng số bệnh nhân trong đó phác đồ FEC chiếm 25% cao hơn so với phác đồ FEC-P chỉ có 19,1%. Tỷ lệ hạ bạch cầu có sốt 9,5% cho phác đồ FEC và 5,1% cho phác đồ FEC - P, trong nghiên cứu này bệnh nhân không được dùng thuốc tăng bạch cầu dự phòng [156].

Đối với bệnh nhân Việt nam tác giả Trần Văn Thuận nghiên cứu trên 173 bệnh nhân ung thư vú sau mổ được điều trị bằng phác đồ AC (Doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamid 600mg/m<sup>2</sup>, chu kỳ 21 ngày \* 6 chu kỳ), tỷ lệ hạ bạch cầu tương đối cao 74,6% nhưng chủ yếu là hạ độ 1, hạ bạch cầu độ 3,4 chỉ chiếm 4,7%, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 70,5%, nhưng độ 3,4 chiếm 12,2%, trong nghiên cứu này bệnh nhân không được dùng thuốc tăng bạch cầu dự phòng, tất cả bệnh nhân hạ bạch cầu có sốt đều được dùng thuốc tăng bạch cầu và kháng sinh đường tĩnh mạch, bệnh nhân hạ bạch cầu không sốt chỉ dùng thuốc tăng bạch cầu và thuốc kháng sinh đường uống, không có bệnh nhân nào bị nhiễm trùng nặng phải ngừng điều trị. Tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 94,2% hạ chủ yếu độ 1, độ 3,4 chỉ chiếm 3,4%, có 5 bệnh nhân phải truyền máu nhưng không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì thiếu máu, tại thời

điểm nghiên cứu chưa có sản phẩm của thuốc tăng trưởng hồng cầu nên chỉ có truyền máu khi có chỉ định. Độc tính trên gan thì ít hơn tỷ lệ khoảng 52%, tỷ lệ tăng men gan độ 3,4 chỉ có 2,9%. Độc tính trên thận là 4,6% tỷ lệ độc tính độ 3 là 0,6%, không có bệnh nhân nào độc tính độ 4 [104].

Một nghiên cứu khác của Martin cũng điều trị bằng phác đồ TAC và FAC trên 1.060 bệnh nhân ung thư vú sau mổ có hạch nách âm tính nhưng kèm một số yếu tố tiên lượng xấu, chia làm 2 nhóm, một nửa của nhóm TAC được dùng thuốc tăng bạch cầu dự phòng thì thấy tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 71,1% cho phác đồ TAC và 80,3% cho phác đồ FAC, trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3,4 là 50,8% cho phác đồ TAC và 39,5% cho phác đồ FAC, với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ hạ bạch cầu có sốt là 9,6% cho phác đồ TAC và 2,3% cho phác đồ FAC,  $p < 0,05$  có ý nghĩa thống kê. Tình trạng thiếu máu xảy ra tương đối cao chiếm 94,7% cho phác đồ TAC nhưng chủ yếu độ 1,2. Độ 3,4 là 1,3% cho phác đồ TAC và 0,8% cho phác đồ FAC nhưng  $p > 0,05$  không có sự khác biệt giữa hai phác đồ. Hạ tiểu cầu cũng ít xảy ra tỷ lệ là 12% cho phác đồ TAC và 5% cho phác đồ FAC, tỷ lệ hạ độ 3,4 là 1,1% cho phác đồ TAC và 0,6% cho phác đồ FAC [89]. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ độc tính trên bạch cầu thấp hơn so với hai nghiên cứu này do đã được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng sau mỗi đợt điều trị, và có thể thấy rằng đối với các phác đồ mạnh (những phác đồ 3 thuốc) việc chỉ định sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng là đúng đắn.

Các thuốc hóa chất cũng như nội tiết được dùng trong nghiên cứu chủ yếu được chuyển hóa qua gan và thải trừ qua thận. Trong đó, Doxorubicin được chuyển hóa ở gan nhờ men *cyt.P450* và được thải trừ tới 50% qua đường mật. Vì vậy, gan phải chịu một cường độ làm việc rất cao khi điều trị hóa chất phác đồ có Doxorubicin. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tăng men gan xảy ra khá cao chiếm tỷ lệ là 54,3% nhưng chủ yếu tăng độ 1,2 ít ảnh

hưởng đến điều trị và độ 3,4 chỉ chiếm 12,3% và tỷ lệ tăng men gan độ 3,4 chủ yếu xảy ra ở chu kỳ cuối của điều trị chiếm tỷ lệ 3,6% trên Bảng 3.34 và 3.35, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì tăng men gan.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào độc tính trên thận.

Có một bệnh nhân ung thư vú phải có độc tính trên tim mạch đó là suy tim ở thời điểm theo dõi 38 tháng chiếm tỷ lệ 0,08%, hiện tại chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam quan tâm tới độc tính trên tim, theo nghiên cứu của Miguel Martin (2005) ghi nhận suy tim sung huyết xảy ra với tỷ lệ 1,6%, độ 3,4 là 0,1%, qua kết quả thấy rằng biến chứng trên tim mạch là rất thấp [18].

Một số tác dụng phụ khác, *rụng tóc* thường xảy ra nhất chiếm tới 100% bệnh nhân, tóc có thể mọc lại sau khi ngừng hóa chất từ 2-3 tháng ở Việt Nam cũng như trên thế giới chưa có phương pháp nào khắc phục được vấn đề này, trong quá trình điều trị bệnh nhân có thể mang tóc giả để cải thiện ngoại hình. *Suy ngược cơ thể* xảy ra ở 30% bệnh nhân, có thể do hóa chất gây mệt mỏi chán ăn, có thể do tâm lý bị bệnh gây nên ăn uống không ngon miệng, mất ngủ. *Viêm dạ dày* xảy ra ở 54% bệnh nhân do rối loạn niêm mạc đường tiêu hóa. *Mất kinh* sau điều trị hóa chất chiếm tỷ lệ 86,7%, có thể mất kinh vĩnh viễn nếu sắp đến tuổi mãn kinh hoặc mất kinh tạm thời, sau khi dừng hóa chất một vài tháng bệnh nhân có kinh trở lại. *Nôn và buồn nôn* chiếm tỷ lệ 72%, Docetaxel và Doxorubicin là hai thuốc gây nôn mạnh nhưng hiện tại với sự phát triển của thuốc chống nôn vấn đề kiểm soát nôn dễ dàng. *Tiêu chảy* chiếm tỷ lệ 35,5%. *Phù ngoại vi* chiếm 9% thường liên quan tới Docetaxel. *Dị ứng* chiếm 13,4%. *Rối loạn sắc tố móng* chiếm tỷ lệ 60%, khi ngừng điều trị hóa chất thì rối loạn này giảm. Không có bệnh nhân nào bị ung thư nội mạc tử cung do TAM. Theo nghiên cứu của Miguel Martin thấy rằng tỷ lệ rụng tóc là 97,8%, viêm dạ dày là 69,4%, nôn và buồn nôn chiếm 80%, tiêu chảy là 35,2%, dị ứng là 13,4%, phù ngoại vi chiếm 8%, rối loạn sắc tố móng chiếm 18,5%, suy tim sung huyết chiếm 1,6% [18].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, IIIA được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biên đôi, có thể giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, có ít nhất một hạch nách dương tính, được điều trị bằng phác đồ TAC, xạ trị, nội tiết nếu thụ thể ER và/hoặc PR (+) thu được kết quả như sau:

### **1. Một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIA tại bệnh viện K.**

Tuổi trung bình là  $49,96 \pm 8,2$ , nhóm tuổi hay gặp là 40-49. Tỷ lệ kích thước u từ 2-4 cm là cao nhất chiếm 74,6%. Vị trí u ở  $\frac{1}{4}$  trên ngoài chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,9%. Tỷ lệ di căn từ 1-3 hạch là cao nhất chiếm 80,5%, và độ mô học càng cao thì di căn hạch càng nhiều. Thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR (+) chiếm 62,2% số bệnh nhân. Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô HER2 dương tính là 37,8% trong đó tỷ lệ dương tính (+++) là 19,5%. Nhóm I (ER/PR+, HER2+) có tỷ lệ là 20,3%, nhóm II (ER/PR+, HER2-: 15,3%, nhóm III (ER/PR-, HER2+): 33,9%, nhóm IV (ER/PR-, HER2-) với tỷ lệ 30,5%. Giai đoạn II chiếm tỷ lệ nhiều hơn với 72,9%.

### **2. Kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ TAC.**

#### ***2.1. Hiệu quả của phác đồ***

Tỷ lệ sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm chung là 74,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tích lũy là 85,6%. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh giảm dần theo sự tăng lên của kích thước u, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Hạch di căn càng nhiều thì tiên lượng càng tồi, Độ mô học càng cao thì sống thêm không bệnh và toàn bộ càng giảm, nhưng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở phân tích sống thêm không bệnh và không có ý nghĩa thống kê ở phân tích sống thêm toàn bộ. Đối với nhóm ER, PR dương tính có tiên lượng tốt

hơn so với nhóm âm tính, với  $p < 0,05$ . Nhóm có HER2 âm tính tiên lượng tốt hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nhóm triple negative có tiên lượng tồi nhất, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Giai đoạn II có tiên lượng tốt hơn cả về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.

Kết quả phân tích đa biến thấy yếu tố hạch nách di căn và thụ thể nội tiết ER, PR là yếu tố độc lập đối với sống thêm không bệnh. Di căn hạch nách làm tăng tỷ lệ 58% nguy cơ tái phát ( $p=0,001$ ). ER, PR dương tính giảm nguy cơ tái phát 37% ( $p = 0,004$ ). Yếu tố thụ thể nội tiết ER, PR là yếu tố độc lập đối với sống thêm toàn bộ. Thụ thể nội tiết dương tính làm giảm nguy cơ tử vong.

## ***2.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ***

Tỷ lệ hạ bạch cầu chung là 67,8%, trong đó hạ độ 3,4 là 22,1%, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 67,4%, trong đó hạ độ 3,4 là 20,9%, tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 87,1%, trong đó hạ độ 3,4 là 18,5%, tỷ lệ hạ tiểu cầu là 30,2%, trong đó tỷ lệ hạ độ 3,4 là 6,3%. Tỷ lệ tăng men gan là 54,3%, trong đó tăng độ 3,4 là 12,3%. Độc tính trên tim chiếm tỷ lệ 0,08%. Rụng tóc chiếm 100%, suy nhược cơ thể là 30%, Viêm dạ dày là 54%, vô kinh là 61,7%, nôn và buồn nôn chiếm 26%, tiêu chảy là 35,5%, phù ngoại vi chỉ 9%, dị ứng là 13,4%, rối loạn sắc tố móng là 60%.

*Phác đồ TAC mang lại hiệu quả cao trong điều trị ung thư vú bổ trợ có hạch nách dương tính và độc tính ở mức độ chấp nhận được.*

## **KHUYẾN NGHỊ**

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

## MỤC LỤC

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1. Đại cương về ung thư vú .....                                       | 3         |
| 1.1.1. Giải phẫu và sinh lý tuyến vú.....                                | 3         |
| 1.1.2. Hạch vùng.....  | 6         |
| 1.1.3. Dịch tế học bệnh ung thư vú .....                                 | 9         |
| 1.2. Chẩn đoán ung thư vú.....   | 11        |
| 1.2.1. Sàng lọc và phát hiện sớm.....                                    | 11        |
| 1.2.2. Chẩn đoán.....  | 13        |
| 1.2.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh .....                                    | 14        |
| 1.2.4. Chẩn đoán TNM và giai đoạn trong ung thư vú. ....                 | 15        |
| 1.2.5. Quan điểm mới về các phân nhóm của ung thư vú.....                | 19        |
| 1.2.6. Một số yếu tố tiên lượng bệnh trong ung thư vú.....               | 20        |
| 1.3. Điều trị ung thư vú giai đoạn II, IIIA .....                        | 22        |
| 1.3.1. Phẫu thuật.....   | 22        |
| 1.3.2. Xạ trị.....   | 26        |
| 1.3.3. Điều trị hỗ trợ.....  | 28        |
| 1.3.4. Điều trị nội tiết .....   | 33        |
| 1.4. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu .....                            | 34        |
| 1.4.1. Docetaxel .....   | 34        |
| 1.4.2. Doxorubicin .....   | 36        |
| 1.4.3. Cyclophosphamid .....   | 38        |
| 1.5. Một số nghiên cứu của phác đồ TAC trên thế giới và tại Việt Nam.... | 42        |
| <b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>               | <b>44</b> |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....  | 44        |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....                                    | 44        |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....                                | 45        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu. ....                               | 45        |
| 2.2.1. Phương pháp nghiên cứu.....                              | 45        |
| 2.2.2. Tính cỡ mẫu.....   | 45        |
| 2.3. Nội dung nghiên cứu .....                                  | 45        |
| 2.3.1. Chẩn đoán.....   | 45        |
| 2.3.2. Điều trị.....  | 46        |
| 2.4. Phân tích và xử lý số liệu.....                            | 57        |
| 2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....                       | 57        |
| 2.6. Sơ đồ nghiên cứu .....                                     | 58        |
| <b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>                       | <b>59</b> |
| 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học.....               | 59        |
| 3.1.1. Tuổi .....   | 59        |
| 3.1.2. Kết quả khám sàng lọc .....                              | 60        |
| 3.1.3. Vết hạch nách và sinh thiết hạch cửa.....                | 60        |
| 3.1.4. Kích thước u.....  | 61        |
| 3.1.5. Vị trí u .....   | 61        |
| 3.1.6. Độ mô học.....   | 62        |
| 3.1.7. Đặc điểm di căn hạch nách.....                           | 62        |
| 3.1.8. Chặng hạch di căn .....                                  | 62        |
| 3.1.9. Liên quan đặc điểm di căn hạch nách với độ mô học.....   | 63        |
| 3.1.10. Liên quan đặc điểm di căn hạch nách với vị trí u.....   | 63        |
| 3.1.11. Đặc điểm về tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR.....     | 64        |
| 3.1.12. Đặc điểm về tình trạng thụ thể HER2.....                | 64        |
| 3.1.13. Đặc điểm bệnh nhân theo nhóm yếu tố ER, PR và HER2..... | 65        |
| 3.1.14. Đặc điểm về giai đoạn bệnh.....                         | 65        |
| 3.2. Kết quả về hiệu quả của phác đồ hóa trị hỗ trợ TAC.....    | 66        |
| 3.2.1. Kết quả về hiệu quả của phác đồ.....                     | 66        |
| 3.2.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ TAC.....     | 83        |



|   |            |
|---|------------|
| <b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>   | <b>91</b>  |
| 4.1. Bàn luận về một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học .....              | 91         |
| 4.1.1. Tuổi .....   | 91         |
| 4.1.2. Bàn luận về khám sàng lọc.....                                       | 92         |
| 4.1.3. Bàn luận về sinh thiết hạch cửa và vết hạch nách.....                | 93         |
| 4.1.4. Bàn luận về kích thước u và di căn hạch nách. ....                   | 94         |
| 4.1.5. Bàn luận về vị trí u và di căn hạch.....                             | 96         |
| 4.1.6. Bàn luận về chặng hạch di căn. ....                                  | 97         |
| 4.1.7. Bàn luận về độ mô học và di căn hạch nách .....                      | 97         |
| 4.1.8. Bàn luận về thụ thể nội tiết ER PR. ....                             | 99         |
| 4.1.9. Bàn luận về protein HER2. ....                                       | 101        |
| 4.1.10. Bàn luận về nhóm các yếu tố tiên lượng ER, PR, HER2.....            | 103        |
| 4.1.11. Bàn luận về giai đoạn bệnh .....                                    | 103        |
| 4.2. Hiệu quả điều trị của phác đồ TAC. ....                                | 104        |
| 4.2.1. Bàn luận về hiệu quả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ.104   |            |
| 4.2.2. Bàn luận về thời gian sống thêm và một số đặc điểm của bệnh nhân. .. | 112        |
| 4.2.3. Bàn luận về một số tác dụng phụ của phác đồ TAC. ....                | 122        |
| <b>KẾT LUẬN .....</b>   | <b>128</b> |
| <b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>   | <b>130</b> |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>   |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>  |            |

## DANH MỤC BẢNG

|  |    |
|--|----|
| Bảng 3.1. Kết quả khám sàng lọc.....   | 60 |
| Bảng 3.2. Kết quả đánh giá hạch nách.....  | 60 |
| Bảng 3.3. Kết quả về đặc điểm kích thước u .....   | 61 |
| Bảng 3.4. Kết quả về đặc điểm vị trí u.....  | 61 |
| Bảng 3.5. Kết quả về độ mô học trong nghiên cứu.....   | 62 |
| Bảng 3.6. Kết quả về đặc điểm di căn hạch .....  | 62 |
| Bảng 3.7. Kết quả về chặng hạch di căn. ....   | 62 |
| Bảng 3.8. Kết quả về mối liên quan giữa di căn hạch nách và độ mô học. ....                            | 63 |
| Bảng 3.9. Kết quả về mối liên quan giữa đặc điểm di căn hạch nách và vị trí u. .                       | 63 |
| Bảng 3.10. Kết quả về đặc điểm tình trạng thụ thể nội tiết ER PR. ....                                 | 64 |
| Bảng 3.11. Kết quả về đặc điểm HER2 trong nghiên cứu. ....   | 64 |
| Bảng 3.12. Kết quả về mối liên quan ER PR và HER2.....   | 65 |
| Bảng 3.13. Kết quả về giai đoạn bệnh. ....   | 65 |
| Bảng 3.14. Phân tích đơn biến kết quả sống thêm không bệnh 5 năm theo<br>kích thước u. ....            | 67 |
| Bảng 3.15. Phân tích đơn biến tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo số<br>lượng hạch nách di căn ..... | 68 |
| Bảng 3.16. Bảng tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo độ mô học .....                                  | 69 |
| Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết ...                       | 70 |
| Bảng 3.18. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo HER2.....   | 71 |
| Bảng 3.19. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo mức độ dương tính<br>của HER2 .....                   | 72 |
| Bảng 3.20. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm theo giai đoạn bệnh. ....                                  | 73 |
| Bảng 3.21. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm và ER, PR, HER2.....                                       | 74 |
| Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm không bệnh.....                        | 75 |
| Bảng 3.23. Kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm theo kích thước u. ....                                     | 76 |

|  |    |
|--|----|
| Bảng 3.24. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo số lượng hạch nách di căn..                        | 77 |
| Bảng 3.25. Bảng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo độ mô học. ....                               | 78 |
| Bảng 3.26. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết....                    | 79 |
| Bảng 3.27. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo HER2.....  | 80 |
| Bảng 3.28. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và giai đoạn bệnh .....                                 | 81 |
| Bảng 3.29. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và ER, PR, HER2.....                                    | 82 |
| Bảng 3.30. Phân tích đa biến các yếu tố với thời gian sống thêm toàn bộ .....                    | 83 |
| Bảng 3.31. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu .....   | 83 |
| Bảng 3.32. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu qua các chu kỳ hóa chất .....                         | 84 |
| Bảng 3.33. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu hạt. ....   | 84 |
| Bảng 3.34. Kết quả về độc tính hạ bạch cầu hạt qua các chu kỳ điều trị. ....                     | 85 |
| Bảng 3.35. Kết quả về độc tính hạ huyết sắc tố. ....   | 85 |
| Bảng 3.36. Kết quả về độc tính hạ huyết sắc tố qua các chu kỳ hóa chất. ....                     | 86 |
| Bảng 3.37. Tỷ lệ bệnh nhân hạ tiểu cầu. ....   | 86 |
| Bảng 3.38: Tỷ lệ bệnh nhân hạ tiểu cầu qua các chu kỳ. ....                                      | 87 |
| Bảng 3.39. Tỷ lệ bệnh nhân tăng AST, ALT. ....   | 87 |
| Bảng 3.40. Kết quả tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan qua các chu kỳ điều trị. ....                    | 88 |
| Bảng 3.41: Bảng độc tính trên hệ huyết học và chức năng gan thận theo số<br>lượng bệnh nhân..... | 89 |
| Bảng 3.42. Kết quả về một số tác dụng phụ ngoại ý khác.....                                      | 90 |

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

|   |    |
|---|----|
| Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi trong nghiên cứu.....  | 59 |
| Biểu đồ 3.2. Đường biểu diễn kết quả sống thêm không bệnh 5 năm. ....   | 66 |
| Biểu đồ 3.3. Kết quả về sống thêm không bệnh 5 năm theo kích thước u....  | 67 |
| Biểu đồ 3.4. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và di căn hạch..  | 68 |
| Biểu đồ 3.5. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm theo độ mô học..  | 69 |
| Biểu đồ 3.6. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết ER PR. ....                  | 70 |
| Biểu đồ 3.7. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và HER2 dương tính và âm tính .....                           | 71 |
| Biểu đồ 3.8. Đường biểu diễn sống thêm giữa thời gian sống thêm không bệnh 5 năm với mức độ dương tính của HER2. .... | 72 |
| Biểu đồ 3.9. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và giai đoạn. .   | 73 |
| Biểu đồ 3.10. Đường biểu diễn sống thêm không bệnh 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER PR, HER2 .....             | 74 |
| Biểu đồ 3.11. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm.....  | 75 |
| Biểu đồ 3.12. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và kích thước u....   | 76 |
| Biểu đồ 3.13. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng di căn hạch. ....                                 | 77 |
| Biểu đồ 3.14. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và độ mô học .....  | 78 |
| Biểu đồ 3.15. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết ER PR. ....                      | 79 |
| Biểu đồ 3.16. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng dương tính và âm tính của HER2. ....              | 80 |
| Biểu đồ 3.17. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và giai đoạn bệnh   | 81 |
| Biểu đồ 3.18. Đường biểu diễn sống thêm toàn bộ 5 năm và tình trạng thụ thể nội tiết, HER2. ....                      | 82 |

## DANH MỤC HÌNH

|  |    |
|--|----|
| Hình 1.1. Cấu trúc tuyến vú ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản..... | 4  |
| Hình 1.2. Công thức hóa học của Docetaxel.....                   | 34 |
| Hình 1.3. Công thức hóa học của Doxorubicin.....                 | 37 |
| Hình 1.4. Công thức hóa học của Cyclophosphamid.....             | 38 |

## CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. **Bài báo:** “Đánh giá tính an toàn của phác đồ TAC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II có hạch nách dương tính”. Đăng trên *Tạp chí Y học lâm sàng* (Journal of clinical medicine), số đặc biệt - Hội nghị Ung thư Huế, số 21 năm 2014.
2. **Bài báo:** “Đánh giá sống thêm 3 năm và tính an toàn của phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II có hạch nách dương tính”. Đăng trên *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2 năm 2014.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2004). Bệnh ung thư vú. Nhà xuất bản y học, 67-69.
2. Greenlee RT, Hill - Harmon MB, Murray T et al (2001). Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 51; 15-36.
3. Globocan (2012). Breast Cancer - Estimated Incidence, mortality and prevalence Worldwide 2012.
4. Nguyễn Bá Đức và cs (2010). Báo cáo kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008 - 2010. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 18-21.
5. Nguyễn Văn Định, Nguyễn Bá Đức, Trần Tứ Quý và cs (2003). Tuổi trẻ là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi đối với ung thư vú còn mổ được ở phụ nữ còn kinh nguyệt. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 327-333.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998). Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 352; 930-42.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J et al (2012), Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials, *Lancet*, 379 (9814), 432.
8. Hutchins L, Green S, Ravdin P, et al (1998). CMF versus CAF with and without tamoxifen in high - risk node negative breast cancer patients and a natural history follow - up study in low risk node negative patients: first results of intergroup Trial INT 0102. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17.

9. Martin M, Villar A, Sole - Calvo A. Et al (2003). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (iv. FAC regiment, day 1, day 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v, CMF regiment, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*, 833-42.
10. Fumoleau P, Kerbrat P, et al (2003). Randomized trial comparing six versus three cycle of epirubicin based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node positive breast cancer patients: 10 year follow up results of the French Ajuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol*, 298-305.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS et al (2003). Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol*; 3357 - 65.
12. Nabholz JM, Riva A, Lindsay MA et al (2003). The taxan: paclitaxel and docetaxel. In: Nabholz J-M, Tonkin K, Reese DM, Aapro M, Buzdar AU, eds. Breast cancer management: application of clinical and translational evidence to patient care. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 147-68.
13. Ravdin PM, Burris HA III, Cook G, et al (1995). Phase II trial of docetaxel in advanced anthracyclin resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J Oncol*; 2879-85.
14. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al (1999). Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Oncol*; 2341-54.
15. Schuller J, Czejka M, Kletzl H, et al (1998). Doxorubicin (DOX) and Taxotere (TXT) - a pharmacokinetic (PK) study of the combination in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 17 abstract. 22.



16. Bellot R, Robert J, Dieras V, et al (1998). Taxotere (T) does not change the pharmacokinetic (PK) profile of doxorubicin (DOX) and doxorubicin (Dx-ol). *Proc Am Soc. Clin Oncol*; 221.
17. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al (1995). Paclitaxel by 3 hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose finding and sequence - finding study. *J Oncol*; 2688-99.
18. Miguel Martin, M.D, Tadeusz Pienkowski, M.D, John Mackey, M.D et al (2005). Adjuvant docetaxel for node - positive breast cancer. *N Engl J Med*; 352-22.
19. Jatoi I, Kaufmann M, Petit J.Y (2006). Atlas of breast surgery. Springer - Verlag, Berlin.
20. Nguyễn Bá Đức, Đặng Thế Căn, Nguyễn Văn Định, Bùi Diệu, Tạ Văn Tò (2003). *Bệnh ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 87-91.
21. Fisher B, Skack NH et al ( 1970), "Number of node examined and the prognosis of breast carcinoma", *Surg Gynecol Obstet*, **131**, tr. 79-88.
22. Osborne CK (1990). Prognostic factor in breast cancer. *Princ Pract Oncol*, 4, 1-11.
23. Tô Anh Dũng (1996). *Đặc điểm lâm sàng ung thư biểu mô tuyến vú và đánh giá một số yếu tố tiên lượng trên 615 bệnh nhân tại bệnh viện K (1987-1990)*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ Y học, trường Đại Học Y Hà Nội. 97-99, 24.
24. McGuire WL, Clark GM (1992). Prognostic factor and treatment decisions in axillary node negative breast cancer. *N Engl Med*, 326, 1756-61.
25. Bettelheim R, Price KN, Gelber RD, et al (2009). Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet*, 335, 1565-68.

26. Chen ZL, Wen DR, et al (1991), Occult metastases in the axillary lymph node of patients with breast cancer node negative by clinical and histologic examination and conventional histology, *Dis Marker*, 9, 239-43.
27. Bettelheim R, Penman HG (1984), Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer. *Br J Cancer*; 50,771-77.
28. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, et al (1984), Pathologic predictor of early local recurrence in stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy, *Cancer*, 53, 1049-57.
29. Smith JA (1977), Carcinoma of the breast: Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer*, 38, 527-32.
30. Donengian WL, Stine SB, Samter TG (1993). Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer*, 72, 778-82.
31. Urban JA, Marjani MA (1991), Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer, *AJR*, 111, 130-6.
32. Albertini JJ, Lyman, et al (1996). Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer, *JAMA*, 276, 1818-22.
33. Beahrs OH, Henson EH, Hutter R VP (1992). Manual for staging of cancer. *Philadelphia JB*, 34, 149-54.
34. Nguyễn Bá Đức, Đào Ngọc Phong và Cs (2008). *Lịch sử nghiên cứu và tình hình ung thư Việt nam - Dịch tễ học bệnh ung thư*. Nhà xuất bản y học. 14-21.
35. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al (2013). American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, 5th ed, (Eds), *American College of Radiology*, Reston, VA, 5; 758-61.

36. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al (2003). The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med*, 163: 1194.
37. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL et al (2009). Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. *Breast J.* 5(4): 230.
38. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al (2004). Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 351(5): 427.
39. Alfred C .Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK et all (2009). Ductal carcinoma in situ. In: Diseases of the Breast, 4th, (Eds), Lippincott-Raven, *Philadelphia*. 321.
40. Elston CW, Ellis IO et all (2002). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*; 41(3A): 154-61.
41. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr, Zarbo RJ et all. (1995) Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol*; 8(1):31.
42. Goldhirsch A, Wood W.C, Coates A.S et al (2011). Strategies for subtypes - dealing with thr diversity of breast cancer: hightlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 55, 468-71.
43. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (2010). *Springer-Verlag, New York*. p.347.

44. Reruo CM, Sorlie T, Eisen MB et al (2000). Molecular portraits of human breast tumor. *Nature*, 406, 747-52.
45. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC et al (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 17(5): 1474.
46. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM et al (2004). HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*; 5(1):63.
47. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al (2013). Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*; 31(31): 3997.
48. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr et al (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*, 7; 96(10): 1504.
49. Feigelson HS, James TA, Single RM, Onitilo AA et al (2013). Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*, 216(5): 966.
50. Chung A, Huynh K, Lawrence C, Sim MS, Giuliano A et al (2012). Comparison of patient characteristics and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*; 19(8): 2600.
51. Chung A, Huynh K, Lawrence C, Sim MS, Giuliano A et al (2012). Comparison of patient characteristics and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*; 19(8): 2600.

52. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF et al (1974). Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. *Cancer*; 33:1145.
53. Veronesi U, Valagussa P et al (1981). Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer*; 47: 170.
54. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al (1981). Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*; 63: 239.
55. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al (2002). Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*; 347: 567.
56. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P et al (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 366(9503): 2087.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C et al (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 378: 1707-16. .
58. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM et al (1994). Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst*; 86(23): 1771.
59. Colleoni M, Zahrieh D, Gelber RD, Holmberg SB, et al (2005). Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol*; 23(7): 1390.

60. Morrow M, Foster RS Jr et al (1981). Staging of breast cancer: a new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg*; 116(6): 748.
61. Sabel MS, Degnim A, Wilkins EG, Diehl KM et al (2004). Mastectomy and concomitant sentinel lymph node biopsy for invasive breast cancer. *Am J Surg*; 187(6): 673.
62. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM et al (2007). Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*; 8(10): 881.
63. Basco VE, Jackson SM et al (1996). Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation: *Radiother Oncol*; 41(1): 7.
64. Basco VE, Jackson SM et al (1996). Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation: *Radiother Oncol*; 41(1): 7.
65. Lim M, Bellon JR, Gelman R et al (2006). A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with Stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 65(4): 1149.
66. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C et al (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 366(9503): 2087.
67. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, Vlastos G et al (2002). Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol*; 9(6): 543.
68. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al (2005). Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*; 353(17): 1784.

69. Citron ML et al (2008). Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. *Breast Care* (Basel); 3(4): 251-255.
70. Citron M, Berry D, Cirrincione C, Carpenter J, Hudis C et al (2002). Superiority of dose-dense (DD) over conventional scheduling (CS) and equivalence of sequential (SC) combination adjuvant chemotherapy (CC) for node-positive breast cancer (CALGB 9741, INT C9741). *San Antonio Breast Cancer Symposium*; 378-81.
71. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA et al (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(34): 5381.
72. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL et al (2009). Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*; 27(8): 1177.
73. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, et al (2012). Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 4: CD006243.
74. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*; 353(16): 1659.
75. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E et al (2011). Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 12(3): 236.

76. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al (2013). 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; 382 (9897): 1021.
77. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P et al (2013). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(8): 741.
78. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlertsen B et al (2013). Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 14(1): 88-96.
79. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al (2014). First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*; 32: 5.
80. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R et al (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*; 366(2): 109-19.
81. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V et al (2015). Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*; 372(8): 724-734.
82. Bustein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, et all (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor - positive breast cancer: American society of clinical oncology practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 32(21): 2255-69.



83. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J et al (2010). Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 28(3): 509.
84. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J et al (2010). Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 28(3): 509.
85. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines), Breast cancer version 1.2014. Accessed on January 28, 2014.
86. International Union of Pure and Applied Chemistry (1993). Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry, 2nd edition, Oxford: Blackwell Science. ISBN 0; 632; 03583-8.
87. International Union of Pure and Applied Chemistry (1993). Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry, 2nd edition, Oxford: Blackwell Science. ISBN 0; 632; 03583-8.
88. International Union of Pure and Applied Chemistry (1993). Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry, 2nd edition, Oxford: Blackwell Science. ISBN 0; 632; 03593-8.
89. Miguel Martin, M.D, Ph.D, Miguel A. Segui, M.D et al (2010). Adjuvant Docetaxel for high - risk, Node negative Breast Cancer. *N Engl J Med*; 2200-10.
90. Nguyễn Thị Sang (2008). *Đánh giá kết quả phác đồ TAC kết hợp Anastrozole trong điều trị ung thư vú di căn có thụ thể nội tiết dương tính*. Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội. 53-5, 94.
91. Nguyễn Diệu Linh (2013). *Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn II, IIIA bằng phác đồ hóa chất bổ trợ TAC và AC tại bệnh viện K*. Luận án tiến sỹ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội. 87-89.

92. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al (1981). Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*; 63: 239.
93. Cleator S, Ashworth A (2004), "Molecular profiling of breast cancer: clinical implications", *Br J Cancer*; 90: 1120-4.
94. Nguyễn Đăng Đức (1999). *Nghiên cứu mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và siêu cấu trúc ung thư biểu mô vú. Luận án tiến sĩ y học*. Trường Đại học Y Hà Nội; 79-83.
95. Lê Đình Roanh, Tạ Văn Tờ, Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng (2001). *Hóa mô miễn dịch thụ thể estrogen và progesteron trong ung thư vú. Y học Việt Nam*. Chuyên đề giải phẫu bệnh - Y pháp, 7-22.
96. Tạ Văn Tờ (2004), *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*. Luận án Tiến sĩ Y học, 34 - 6.
97. Trần Văn Thuấn (2011). *Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 126-28.
98. Shannon C, Ashley S, Smith IE et all (2003). Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival. *J Clin Oncol*; 21(20): 3792.
99. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmin K et all (2006). Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(30): 4888.
100. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Hữu Thời, Bùi Công Toàn và cs (2003). *Thực hành xạ trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 289-93.
101. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M et all (2011). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*; 378(9793):771.

102. Forbes JF, Dowsett M, Bradley R, et al (2014). "Patient-level meta-analysis of randomized trials of aromatase inhibitors (AI) versus tamoxifen (Tam)". *J Clin Oncol* 32: 5, 529.
103. Forbes JF, Dowsett M, Bradley R, et al (2014). "Patient-level meta-analysis of randomized trials of aromatase inhibitors (AI) versus tamoxifen (Tam)". *J Clin Oncol* 32:5, 529.
104. Trần Văn Thuấn và cs, (2005), "*Đánh giá kết quả hỗ trợ hóa chất phác đồ Adriamycin - Cyclophosphamid trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II -III với ER dương tính có điều trị nội tiết*", Luận án tiến sỹ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội, 85 - 87.
105. Công, Trần Văn (1997), "*Góp phần đánh giá kết quả điều trị ung thư vú nữ ở giai đoạn 0-IIIa trên 259 bệnh nhân tại bệnh viện K từ 1989-1992. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện*", Trường Đại học y Hà Nội, tr. 97-99.
106. Vũ Hồng Thăng (1999). *So sánh đặc điểm lâm sàng với tổn thương giải phẫu bệnh, mức độ di căn hạch nách của ung thư vú giai đoạn I-II-III. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú các bệnh viện*, Trường Đại học Y Hà Nội; 76-79.
107. Nguyễn Chân Hùng, Trần Văn Thiệp (1999). Chẩn đoán và điều trị ung thư vú tại Trung Tâm Ung bướu TP. Hồ Chí Minh, *Y học TP Hồ Chí Minh*, 4 (3), 297-306.
108. Lê Hồng Quang (2012). *Ứng dụng kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách của bệnh nhân ung thư vú*. Luận văn tiến sỹ y khoa, Đại học Y Hà Nội, 79-82, 112.
109. Joseph A, Sparano, M.D., Molin Wang, Ph.D, et al (2008). Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med*; 358: 1663-167.

110. Jasmine Brandt, Jens Peter Garne, Ingrid Tengrup et al. (2015). Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World Journal of Surgical Oncology*, 13: 33.
111. Levi F1, Randimbison L, La Vecchia C. Breast cancer survival in relation to sex and age. *Oncology*; 49(6): 413-7.
112. Crivellari D1, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M et al (2000). Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol*. 18(7): 1412-22.
113. Kleeer CG, Sabel MS et al (2010). Prognostic and predictive factors in breast cancer. In: , Kuerer HM, ed. *Kuerer's breast surgical oncology*. New York, NY: McGraw-Hill ; 244.
114. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. (2005). American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 23(30): 7703–7720.
115. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. (2005). American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*; 23(30): 7703–7720.
116. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al (2007). Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*; 8(10):881–888.

117. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. (2011). Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*; 305(6): 569–575.
118. Saez RA, McGuire WL, Clark GM et al (1999). Prognostic factors for breast cancer. *Semin Surg Oncol*, 5: 102-110.
119. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R et al (1998). Breast cancer in the medial results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer 51*: 1333-38.
120. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al (1998). Relation of the number of positive axillary nodes to the prognostic of patient with primary breast cancer. *Cancer 52*: 1551-1557.
121. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al (1998). Relation of the number of positive axillary nodes to the prognostic of patient with primary breast cancer. *Cancer 52*: 1551-57.
122. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al (1998). Relation of the number of positive axillary nodes to the prognostic of patient with primary breast cancer. *Cancer 52*: 1551-57.
123. Carter CL, Allen C, Henson DE et all (2008). Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*; 63(1): 181.
124. Nguyễn Thị Thu Hiền (2003), *Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ hóa chất cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II III bằng phác đồ 3FEC - 3Docetaxel*, Luận văn thạc sỹ y khoa, Đại học Y Hà Nội, 67-69.
125. Rotche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al (2009). Sequential adjuvant epirubicin based and docetaxel chemotherapy for node positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol*; 24: 5664 - 5671.

126. Sohn VY1, Arthurs ZM, Sebesta JA et all (2008). Primary tumor location impacts breast cancer survival. *Am J Surg*. 195(5):641-4.
127. Jotoi I, Kauffman M, Petit J.Y (2006). Atlas of breast surgery. *Springer – Verlag*, Berlin.
128. Phạm Thụy Liên (1991). *Ung thư vú, Bách khoa thư bệnh học*. Nhà xuất bản y học tập 1, 311-6.
129. J Manier, G Balldin, J.P Garne et all (2005). Tumor location and axillary lymph node involvement in breast cancer: a series of 3472 cases from Sweden. *J Clin Oncol*; 30,6; 610-617.
130. Danforth DN Jr, Findlay PA, McDonald HD et all (1998). Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J Clin Oncol*. 4(5):655-62.
131. Lê Thanh Đức (2013). *Nghiên cứu hiệu quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật phúc đồ AP trong ung thư vú giai đoạn IIIY học*, Luận văn tiến sỹ, Trường Đại Học Y Hà Nội, 72-74.
132. Đặng Bá Hiệp (2012), *Đánh giá hiệu quả của hóa trị bổ trợ trước trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội*. Luận văn thạc sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội, 76 - 78.
133. Elston CW, Ellis IO et all (1991). Pathological prognostic factor in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long term followup. *Histopathology* 19, 403-10.
134. Baselga J, Mendelsohn J et all (1994). The epidermal growth factor receptor as a target for therapy in breast carcinoma, *Breast Cancer Res Treat*, 29, 127-9.
135. Lê Đình Roanh, Đặng Tiến Hoạt (2004). *Bệnh học ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 87 - 89.

136. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC et al (1999). Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 17(5): 1474.
137. Nguyễn Bá Đức, Đặng Thế Căn, Nguyễn Văn Định, Bùi Diệu, Tạ Văn Tờ (2003). *Bệnh ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội; 98-99.
138. Nguyễn Văn Định (2010), *Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ bằng phẫu thuật cắt buồng trứng và Tamoxifen trên bệnh nhân đã mổ ung thư vú giai đoạn II III, Luận văn tiến sĩ y học*. Trường Đại học Y Hà Nội, 67-69.
139. Đặng Thế Căn, Lê Đình Roanh, Phạm Thị Luyên và cs (2000). Nghiên cứu thụ thể Estrogen và Progesterol trong ung thư biểu mô tuyến vú bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 4; 85-9.
140. Lê Đình Roanh, Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng (2001). Hóa mô miễn dịch Estrogen và Progesterol trong ung thư vú. *Y học Việt Nam. Đặc san Giải phẫu bệnh*, 17-22.
141. Love RR, Duc NB, Allred DC et al (2002), Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 20, 2559-66.
142. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*; 235: 177-182.
143. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, et al (2012). Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; 4: 6243.
144. Clark GM Harris JM, Lippman ME, et al (1996), Prognostic and predictive factor in diseases of the breast. Lippincott - Raven Publishers, *Philadelphia*, 461 - 85.

145. Sjogreen S, Ingaman M, Lindgren A et al (1998), Prognostic and predictive value of C - erb B-2 over - expression in primary breast cancer, alone and in combination with other prognostic marker, *J Clin Oncol*; 16, 462-9.
146. Adedayo A. Onitilo, MD, MSCR et al (2009). Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clin Med Res. Jun*; 7(1-2): 4–13.
147. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK et al (2014). Clinical and pathologic prognostic and predictive factors. Diseases of the Breast, *Lippincott Williams & Wilkins*. 28, 1256-58.
148. Sepideh Saadatmand, Reini Bretveld et al (2015). Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *BMJ*, 351.
149. Weigelt B., Mackay A, A'Hern R, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*; 11: 339-349.
150. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al (2005). Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer, *Cancer Res*; 65: 9155-8.
151. Chan A, Willsher PC, Hastrich DJ et al. (2012). Preoperative taxane-based chemotherapy in a standardized protocol for locally advanced breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*, 8(1): 62-70.
152. Clarke M, Coates AS, Darby SC et al (2008). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), *Lancet*, 5; 371: 29-40.



153. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL et al (2005). Ten year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 12(2): 123-8.
154. French Adjuvant study Group (2001). Benefit of a higher dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node - positive breast cancer patient with poor prognostic factors: 5years. *J Clin Oncol*; 19(3): 602-11.
155. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P et al (2003). French Adjuvant study group 05 trial (FEC 50 vs FEC 100): 10 - year update of benefit/risk ratio after adjuvant chemotherapy (CT) in node positive (N+), early breast cancer (EBC) patient. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 22-24.
156. Nguyễn Thế Thu (2008). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị ung thư vú ở phụ nữ < 40 tuổi tại bệnh viện K*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú, Trường Đại Học Y Hà Nội, 79-81.
157. Love RR, Duc NB, Allred DC et al (2002), Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 20, 2559-66.
158. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al (1998): erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node- positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 90(18): 1346-1360.
159. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al (1998): erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node- positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 90(18): 1346-1360.
160. Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, et al (1985). Ten - year experience with CMF - based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 5, 95-115.
161. Scottish Cancer Trials Group (1993): Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish trial. *Lancet*; 341; 1293-98.

## MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

**Đề tài:** Đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II có hạch nách dương tính

### I. Hành chính

Họ và tên:..... Tuổi:.....

Địa chỉ: .....

Điện thoại:.....

Số hồ sơ:.....

### II. Chẩn đoán.

Thể GBP.....

|              |      |                          |       |                          |       |                          |
|--------------|------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
| Độ mô học    | Độ 1 | <input type="checkbox"/> | Độ 2  | <input type="checkbox"/> | Độ 3  | <input type="checkbox"/> |
| ER           | (+)  | <input type="checkbox"/> | (-)   | <input type="checkbox"/> |       |                          |
| PR           | (+)  | <input type="checkbox"/> | (-)   | <input type="checkbox"/> |       |                          |
| Her 2        | (+)  | <input type="checkbox"/> | (-)   | <input type="checkbox"/> |       |                          |
| Her 2        | (+)  | <input type="checkbox"/> | (++)  | <input type="checkbox"/> | (+++) | <input type="checkbox"/> |
| Hạch di căn  | 1-3  | <input type="checkbox"/> | 4-9   | <input type="checkbox"/> |       |                          |
| Kích thước u | <2cm | <input type="checkbox"/> | 2-5cm | <input type="checkbox"/> | >5 cm | <input type="checkbox"/> |

### III. Điều trị

Điều trị hóa chất phác đồ TAC (Doxorubicin, Cyclophosphamid, 5Flourouracil)

Xạ trị  Có  Không   
Nội tiết TAM  Có  Không

### IV. Kết quả CTM và Sinh hóa

|              |              |
|--------------|--------------|
| Đợt 1        | Đợt 2        |
| Bạch cầu     | Bạch cầu     |
| Bạch cầu hạt | Bạch cầu hạt |
| Hemoglobine  | Hemoglobine  |
| Tiểu cầu     | Tiểu cầu     |

|              |              |
|--------------|--------------|
| Đợt 3        | Đợt 4        |
| Bạch cầu     | Bạch cầu     |
| Bạch cầu hạt | Bạch cầu hạt |
| Hemoglobine  | Hemoglobine  |
| Tiểu cầu     | Tiểu cầu     |

|              |              |
|--------------|--------------|
| Đợt 5        | Đợt 6        |
| Bạch cầu     | Bạch cầu     |
| Bạch cầu hạt | Bạch cầu hạt |

|             |       |             |       |
|-------------|-------|-------------|-------|
| Hemoglobine | ..... | Hemoglobine | ..... |
| Tiểu cầu    | ..... | Tiểu cầu    | ..... |

### **Sinh hóa**

| Đợt 1     |       | Đợt 2     |       |
|-----------|-------|-----------|-------|
| SGOT      | ..... | SGOT      | ..... |
| SGPT      | ..... | SGPT      | ..... |
| Creatinin | ..... | Creatinin | ..... |
| Ure       | ..... | Ure       | ..... |
| Đợt 3     |       | Đợt 4     |       |
| SGOT      | ..... | SGOT      | ..... |
| SGPT      | ..... | SGPT      | ..... |
| Creatinin | ..... | Creatinin | ..... |
| Ure       | ..... | Ure       | ..... |
| Đợt 5     |       | Đợt 6     |       |
| SGOT      | ..... | SGOT      | ..... |
| SGPT      | ..... | SGPT      | ..... |
| Creatinin | ..... | Creatinin | ..... |
| Ure       | ..... | Ure       | ..... |

### **V. Theo dõi**

Ngày chẩn đoán:.....

Ngày làm thuốc điều trị.....

Ngày tái phát di căn.....

Ngày có thông tin cuối cùng.....

Ngày tử vong .....