

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM HỒNG KHOA

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG  
PHƯƠNG PHÁP SINH THIẾT HẠCH CỦA  
TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ  
TUYẾN VÚ GIAI ĐOẠN SỚM**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

**BỘ GIÁO DỤC - ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**



**PHẠM HỒNG KHOA**

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG  
PHƯƠNG PHÁP SINH THIẾT HẠCH CỦA  
TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ  
TUYẾN VÚ GIAI ĐOẠN SỚM**

**Chuyên ngành : Ung thư**

**Mã số : 62720149**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học:*

- 1. PGS.TS. Bùi Diệu**
- 2. PGS.TS. Đoàn Hữu Nghị**

**HÀ NỘI - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận án. Mặc dù gặp nhiều khó khăn nhưng tôi đã nhận được sự quan tâm, động viên, giúp đỡ quý báu của các thầy cô, các anh chị, bạn bè đồng nghiệp và những người thân trong gia đình.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn chân thành tới:

Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội. Đảng ủy, Ban Giám đốc bệnh viện K cơ sở Tân Triều, Khoa Giải Phẫu Bệnh và các Phòng ban chức năng bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

GS.TS Bùi Diệu và PGS.TS Đoàn Hữu Nghị là những người Thầy đã định hướng, quan tâm, giúp đỡ và trực tiếp hướng dẫn tôi trong quá trình công tác, học tập và hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn tới các thầy cô trong Hội đồng cấp cơ sở, cấp Trường đã dành nhiều thời gian quý báu để góp ý, chỉnh sửa luận án của tôi được hoàn thiện.

Tôi cũng xin được bày tỏ tình cảm và lòng biết ơn chân thành tới bệnh nhân, gia đình họ luôn ủng hộ và giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

*Xin trân trọng cảm ơn!*

*Hà Nội, ngày 08 tháng 4 năm 2017*

**Phạm Hồng Khoa**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Phạm Hồng Khoa, Nghiên cứu sinh khóa 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 Thầy PGS. TS. Bùi Diệu và PGS.TS. Đoàn Hữu Nghị
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 08 tháng 4 năm 2017*

**Tác giả**

**Phạm Hồng Khoa**

## CHỮ VIẾT TẮT

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group	Nhóm Chuyên gia Ung thư Hội Ngoại Khoa Mỹ
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban liên Mỹ về Ung thư
ALND	Axillary Lymph Node Dissection	Vết hạch nách
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Hội Ung thư học lâm sàng Mỹ
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BN		Bệnh nhân
CS		Cộng sự
DCIS	Ductal Carcinoma In Situ	Ung thư biểu mô thể ống tại chỗ
DNA	Deoxy Nucleic Acid	Acid nhân
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu
ER	Estrogen Receptor	Thụ thể estrogen
H&E	Hematoxylin & Eosin	
IHC	Immunohistochemistry	Hóa mô miễn dịch
LCIS	Lobular Carcinoma In Situ	Ung thư biểu mô thể thùy tại chỗ
LEC	Lymphatic endothelial cell	Tế bào nội mô mạch bạch huyết
LVI	Lymphatic vascular invasion	Xâm lấn bạch mạch
MRM	Modify radical mastectomy	Cắt tuyến vú toàn bộ triệt căn biến đổi

NSABP	The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	Dự án Quốc gia Mỹ về Điều trị hỗ trợ Ung thư Vú và Ung thư Đại tràng
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	Kháng nguyên tăng sinh nhân tế bào
PR	Progesterone Receptor	Thụ thể progesterone
PET-CT	Positron Emission Tomography-Computed Tomography	
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results	Chương trình điều tra dịch tễ của Viện Ung thư quốc gia Mỹ
SLN	Sentinel lymph node	Hạch cửa
SLNB	Sentinel lymph node biopsy	Sinh thiết hạch cửa
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	Chụp cắt lớp vi tính đơn photon
SPF	S phase fraction	Tỷ lệ pha S
TNBC	Triple Negative Breast Cancer	Ung thư vú với 3 thành phần (ER, PR, Her2) âm tính
TNM	Tumor, Node and Metastasis	Hệ thống phân chia giai đoạn trong ung thư theo Khối u, Hạch và Di căn
UICC	Union for International Cancer Control	Hiệp Hội Phòng chống Ung thư Quốc tế
UTBM		Ung thư biểu mô
UT, UTV		Ung thư, Ung thư vú
Vs	Versus	So sánh với, so với

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Giải phẫu và cấu trúc tuyến vú ở phụ nữ trưởng thành .....	3
1.1.1. Giải phẫu.....	3
1.1.2. Cấu tạo .....	4
1.1.3. Mạch máu của vú.....	5
1.1.4. Hệ thống bạch huyết của vú.....	6
1.1.5. Mô học và sinh lý tuyến vú.....	6
1.2. Dịch tế học và những yếu tố nguy cơ gây ung thư vú .....	7
1.2.1. Tình hình mắc ung thư vú trên thế giới và Việt Nam.....	7
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ .....	8
1.3. Chẩn đoán .....	10
1.3.1. Chẩn đoán xác định.....	10
1.3.2. Đánh giá giai đoạn bệnh .....	11
1.3.3. Chẩn đoán mô học .....	13
1.4. Điều trị .....	14
1.4.1. Điều trị bằng phẫu thuật.....	14
1.4.2. Xạ trị trong ung thư vú .....	17
1.4.3. Hóa trị hỗ trợ ung thư vú .....	17
1.4.4. Điều trị nội tiết.....	18
1.4.5. Điều trị sinh học.....	19
1.5. Hạch nách trong ung thư vú và một số kết quả thử nghiệm lâm sàng về hạch cửa .....	19
1.5.1. Một số yếu tố liên quan đến di căn hạch nách trong ung thư vú....	19
1.5.2. Cơ chế di căn hạch trong ung thư vú .....	22
1.5.3. Vấn đề hạch cửa trong ung thư vú giai đoạn sớm .....	22
1.6. Cập nhật kết quả một số thử nghiệm lâm sàng lớn trên thế giới về hạch cửa trong ung thư vú .....	34

1.7. Một số nghiên cứu về di căn hạch trong ung thư vú và các biến chứng sau điều trị phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên có hoặc không tia xạ ở Việt Nam .....	37
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>39</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	40
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	40
2.2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu .....	40
2.3. Trình tự các bước nghiên cứu .....	41
2.3.1. Chọn bệnh nhân và ghi nhận các thông tin.....	41
2.3.2. Qui trình kỹ thuật tiến hành làm hiện hình và sinh thiết hạch cửa.....	44
2.3.3. Qui trình xét nghiệm bệnh phẩm .....	46
2.4. Kết quả của phương pháp sinh thiết hạch cửa trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách.....	51
2.4.1. Các chỉ số đánh giá vai trò của sinh thiết tức thì hạch cửa chẩn đoán di căn hạch nách trong ung thư vú .....	51
2.4.2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến di căn hạch .....	52
2.4.3. Nghiên cứu phù bạch huyết ở tay bên bệnh trên những bệnh nhân sinh thiết hạch cửa.....	52
2.4.4. Đánh giá tê bì mặt trong cánh tay .....	53
2.4.5. Đánh giá kết quả của phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm bằng phân tích sống thêm .....	53
2.5. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu.....	55
2.6. Khía cạnh đạo đức của đề tài .....	56
2.6.1. Rủi ro và nguy cơ của nghiên cứu .....	56
2.6.2. Lợi ích mà nghiên cứu có thể mang lại .....	56
2.6.3. Tính tự nguyện.....	56
2.7. Sơ đồ nghiên cứu .....	57



CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	58
3.1. Đặc điểm bệnh nhân.....	58
3.1.1. Tuổi.....	58
3.1.2. Vị trí u.....	59
3.1.3. Chỉ số khối cơ thể .....	60
3.1.4. Kích thước u.....	60
3.1.5. Kết quả chụp vú, tế bào học và sinh thiết chẩn đoán.....	61
3.1.6. Kết quả giải phẫu bệnh và độ mô học.....	62
3.1.7. Thụ thể nội tiết và yếu tố phát triển biểu mô .....	63
3.2. Kết quả kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene....	65
3.2.1. Tỷ lệ nhận diện hạch cửa .....	65
3.2.2. Kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh hạch cửa STTT .....	66
3.2.3. Các chỉ số đánh giá của phương pháp sinh thiết tức thì hạch cửa.....	66
3.2.4. Kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh hạch nách nghi ngờ* .....	67
3.2.5. Đặc điểm lâm sàng mô bệnh học và điều trị ở 2 nhóm phẫu thuật ....	68
3.2.6. Mối liên quan kích thước u và di căn hạch.....	70
3.2.7. Các yếu tố liên quan đến di căn hạch nách.....	71
3.2.8. Đặc điểm nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú và bảo tồn .....	72
3.3. Một số di chứng sau phẫu thuật vùng nách .....	74
3.3.1. Đau và phù tay .....	74
3.3.2. Tê bì mặt trong cánh tay .....	75
3.4. Tái phát, di căn và tử vong.....	76
3.4.1. Sự kiện xảy ra trong thời gian theo dõi .....	76
3.4.2. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tái phát, di căn và tử vong .....	77
3.5. Theo dõi sống thêm trong nhóm nghiên cứu .....	78
3.5.1. Sống thêm toàn bộ .....	78
3.5.2. Sống thêm không bệnh .....	79
3.5.3. Sống thêm theo kích thước u .....	80
3.5.4. Sống thêm theo tình trạng hạch .....	81
3.5.5. Sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết .....	82
3.5.6. Sống thêm theo phương pháp phẫu thuật .....	83

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	84
4.1. Đặc điểm bệnh nhân.....	84
4.1.1. Tuổi.....	84
4.1.2. Vị trí u.....	85
4.1.3. Chỉ số khối cơ thể.....	86
4.1.4. Kích thước khối u.....	87
4.1.5. Phương pháp chẩn đoán.....	87
4.1.6. Một số đặc điểm mô bệnh học.....	88
4.2. Kết quả sinh thiết hạch cửa.....	90
4.2.1. Tỷ lệ nhận diện hạch cửa.....	90
4.2.2. Số lượng hạch cửa và kết quả xét nghiệm mô học.....	93
4.2.3. Số lượng hạch nách nghi ngờ (non-sentinel lymph node) và âm tính giả của phương pháp.....	98
4.2.4. Kết quả các chỉ số đánh giá phương pháp sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene.....	101
4.3. Đánh giá kết quả theo dõi.....	102
4.3.1. Đánh giá di chứng đau, phù tay và tê bì mặt trong cánh tay sau phẫu thuật vùng nách.....	103
4.3.2. Tái phát, di căn và tử vong.....	106
4.3.3. Sống thêm.....	110
4.4. Một số hạn chế trong nghiên cứu.....	120
4.4.1. Hạch vú trong sinh thiết hạch cửa.....	120
4.4.2. Tỷ lệ âm tính giả.....	120
4.4.3. Phẫu thuật bảo tồn và chất lượng cuộc sống.....	121
4.4.4. Thời gian theo dõi.....	122
4.4.5. Thuốc nhuộm màu xanh:.....	122
KẾT LUẬN.....	123
KIẾN NGHỊ.....	125
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Đánh giá giai đoạn bệnh của ung thư vú theo UICC 2011 .....	11
Bảng 1.2:	Phân loại Luminal trong ung thư vú .....	13
Bảng 1.3:	Vị trí của u nguyên phát và dẫn lưu bạch huyết.....	20
Bảng 1.4:	Đặc điểm dẫn lưu bạch huyết theo các vị trí ¼ của vú .....	25
Bảng 1.5:	So sánh hiện hình hạch cửa bằng xanh methylene đơn thuần và kết hợp phóng xạ .....	29
Bảng 3.1:	Đặc điểm tuổi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu .....	58
Bảng 3.2:	Vị trí u theo các góc ¼ của vú.....	59
Bảng 3.3:	Phân loại chỉ số khối cơ thể theo BMI .....	60
Bảng 3.4:	Phân loại theo kích thước u .....	60
Bảng 3.5:	Kết quả chụp vú, tế bào và sinh thiết chẩn đoán của nhóm nghiên cứu.....	61
Bảng 3.6:	Kết quả giải phẫu bệnh và độ mô học của u vú.....	62
Bảng 3.7:	Kết quả đánh giá tình trạng nội tiết.....	63
Bảng 3.8:	Hạch cửa trong nghiên cứu.....	65
Bảng 3.9:	Tình trạng di căn theo số lượng hạch cửa STTT.....	66
Bảng 3.10:	Kết quả các giá trị của xét nghiệm STTT.....	66
Bảng 3.11:	Kết quả sinh thiết và xét nghiệm hạch nách nghi ngờ .....	67
Bảng 3.12:	Một vài đặc điểm lâm sàng ở 2 nhóm phẫu thuật .....	68
Bảng 3.13:	Một vài đặc điểm mô bệnh học và điều trị ở 2 nhóm phẫu thuật.....	69
Bảng 3.14:	Kết quả mối liên quan giữa kích thước u và di căn hạch nách ..	70
Bảng 3.15:	Một số yếu tố liên quan đến di căn hạch nách .....	71
Bảng 3.16:	Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú cải biên và bảo tồn.....	72
Bảng 3.17:	Một số đặc điểm mô bệnh học và điều trị hỗ trợ nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú cải biên và bảo tồn .....	73
Bảng 3.18:	Di chứng đau và phù tay trong nhóm nghiên cứu .....	74
Bảng 3.19:	Ước tính nguy cơ tương đối ở nhóm vết hạch gây đau và phù tay ...	74

Bảng 3.20:	Đánh giá chủ quan di chứng tê bì mặt trong cánh tay ở 2 nhóm có và không vết hạch nách .....	75
Bảng 3.21:	Ước tính nguy cơ tương đối ở nhóm vết hạch gây di chứng tê bì mặt trong cánh tay .....	75
Bảng 3.22:	Sự kiện xảy ra ở 2 nhóm phẫu thuật.....	76
Bảng 3.23:	Đặc điểm của 4 bệnh nhân tái phát, di căn xa và tử vong.....	77
Bảng 3.24:	Kết quả sống thêm toàn bộ .....	78
Bảng 3.25:	Thời gian theo dõi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu .....	79
Bảng 3.26:	Kết quả sống thêm theo kích thước u .....	80
Bảng 3.27:	Kết quả sống thêm theo tình trạng hạch.....	81
Bảng 3.28:	Kết quả sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết .....	82
Bảng 3.29:	Kết quả sống thêm theo phương pháp phẫu thuật .....	83
Bảng 4.1:	Tổng hợp của các tác giả về vị trí tiêm và tỷ lệ thành công các phương pháp hiện hình hạch cửa.....	91
Bảng 4.2:	Tổng hợp so sánh số lượng hạch cửa sinh thiết bằng phương pháp nhuộm màu của một số tác giả trong và ngoài nước .....	94
Bảng 4.3:	Tổng hợp so sánh các chỉ số đánh giá của một số tác giả trong và ngoài nước khi thực hiện sinh thiết hạch cửa bằng đơn chất hoặc kết hợp .....	97
Bảng 4.4:	So sánh cách đánh giá về các biến chứng giữa sinh thiết hạch cửa với vết hạch nách thường qui trong phẫu thuật ung thư vú.....	104
Bảng 4.5:	So sánh tỷ lệ mắc di chứng sau sinh thiết hạch cửa và vết hạch nách ở những bệnh nhân ung thư vú xâm lấn của một số tác giả.....	106
Bảng 4.6:	So sánh kết quả theo dõi các sự kiện với tác giả khác .....	107
Bảng 4.7:	So sánh với kết quả tái phát của các tác giả nước ngoài .....	112
Bảng 4.8:	So sánh với một số tác giả về kết quả điều trị.....	119

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi .....	58
Biểu đồ 3.2:	Vị trí u trong nhóm nghiên cứu .....	59
Biểu đồ 3.3:	Kết quả sống thêm toàn bộ .....	78
Biểu đồ 3.4:	Kết quả sống thêm không bệnh .....	79
Biểu đồ 3.5:	Kết quả sống thêm theo kích thước u .....	80
Biểu đồ 3.6:	Kết quả sống thêm theo tình trạng hạch cửa .....	81
Biểu đồ 3.7:	Kết quả sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết .....	82
Biểu đồ 3.8:	Kết quả sống thêm theo phương pháp phẫu thuật .....	83

## **DANH MỤC HÌNH**

Hình 1.1: Giải phẫu tuyến vú .....	3
Hình 1.2: Mạch máu và thần kinh của tuyến vú.....	5
Hình 1.3: Sơ đồ dẫn lưu bạch huyết của tuyến vú .....	26
Hình 1.4: Minh họa một số đường tiêm chất chỉ thị trong hiện hình hạch cửa....	34
Hình 2.1: Thuốc nhuộm xanh methylene dạng tiêm .....	45

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đánh giá hạch nách là bước không thể thiếu trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Tình trạng hạch nách có hoặc không di căn là yếu tố tiên lượng chính. Mức độ di căn hạch nách không chỉ đánh giá giai đoạn bệnh mà còn quyết định lựa chọn phác đồ điều trị trong thực hành lâm sàng [1],[2],[3]. Hội nghị Quốc tế về Ung thư Vú St Gallen năm 2003 đã thống nhất: “*không nạo vét hạch nách cho các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, có kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính*”. Sinh thiết hạch cửa trở thành một phương pháp thường quy trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm [4].

Hạch cửa trong ung thư vú được định nghĩa: “*là một hoặc một số hạch đầu tiên tiếp nhận dẫn lưu bạch huyết hoặc di căn ung thư từ vú đến*”. Khi hạch cửa âm tính thì hầu như các hạch nách còn lại cũng chưa có di căn. Vì thế, vét hạch nách triệt căn trở nên không cần thiết cho những trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm [5],[6].

Cắt tuyến vú với vét hạch nách theo các chặng được coi là “kinh điển” trong điều trị phẫu thuật ung thư vú từ nhiều năm qua, với một tỷ lệ hạch âm tính giả rất thấp dưới 2% [7],[8],[9],[10]. Tuy vét hạch nách giúp đánh giá chính xác nhất trong xếp giai đoạn, tiên lượng và giúp hướng dẫn điều trị hỗ trợ tiếp theo, nhưng vét hạch nách có thể gây ra biến chứng chảy máu, đờng dịch 10-52%, phù bạch huyết cánh tay 15-30% tổn thương thần kinh vùng nách, đau, tê bì 78% giảm chức năng vận động khớp vai và ảnh hưởng chất lượng sống của người bệnh [11],[12],[13]. Chỉ 20-30% ung thư vú với kích thước u dưới 20mm có di căn hạch, điều đó có nghĩa trên 70% vét hạch nách là không thực sự cần thiết ở giai đoạn này [14],[15],[16],[17],[18]. Như vậy ở giai đoạn sớm, vét hạch nách không cải thiện tỷ lệ sống thêm mà còn làm tăng biến chứng [19],[20],[21],[22],[23].

Tại Việt Nam, sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vú là một trong những trọng điểm của Chương trình Mục tiêu Quốc gia Phòng chống Ung thư. Nhờ tiến bộ của các chương trình trên, ngày càng có nhiều bệnh nhân được chẩn

đoán sớm, khi mà nguy cơ di căn hạch nách còn rất thấp, nhất là đối với các khối u có kích thước nhỏ, dưới 20mm.

Krag D.N (1993), Giuliano A.E (1994), Albertini J.J (1996) là những người đầu tiên ứng dụng phương pháp hiện hình và sinh thiết hạch cửa trong ung thư vú giai đoạn sớm [24],[25],[26]. Đến nay, phương pháp này đã trở thành thường quy ở nhiều nước trên thế giới, việc lựa chọn phương pháp lập bản đồ bạch huyết và hiện hình hạch cửa bằng nhuộm màu đơn thuần hay kết hợp với đánh dấu phóng xạ, tùy thuộc vào điều kiện mỗi quốc gia, kinh nghiệm của từng phẫu thuật viên. Tuy nhiên, kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy độ chính xác và tỷ lệ âm tính giả của cả hai phương pháp là không có sự khác biệt [5],[27],[28],[29],[30]. Một số tác giả nhận thấy chỉ cần phương pháp nhuộm màu đơn thuần đánh giá tình trạng hạch nách cũng đem lại hiệu quả cao, tỷ lệ âm tính giả và tỷ lệ nhận diện hạch cửa được cải thiện theo kinh nghiệm của phẫu thuật viên [31],[32],[33],[34].

Trên thế giới đã có nhiều công trình ứng dụng xanh methylene để hiện hình hạch cửa với mức thành công và biến chứng chấp nhận được [20],[35]. Tại Việt Nam đã có một số tác giả: Trần Tứ Quý (2008), Trần Văn Thiệp (2010), Lê Hồng Quang (2012) và Nguyễn Đỗ Thùy Giang (2014) nghiên cứu bước đầu và cho kết quả khích lệ về các chỉ số đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị của sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene [5],[27],[30],[36],[37]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về hạch cửa còn hạn chế về số lượng và các khía cạnh chuyên sâu để khảo sát kết quả sống thêm, tái phát, di căn ở nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm nghiên cứu ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa với các mục tiêu sau:

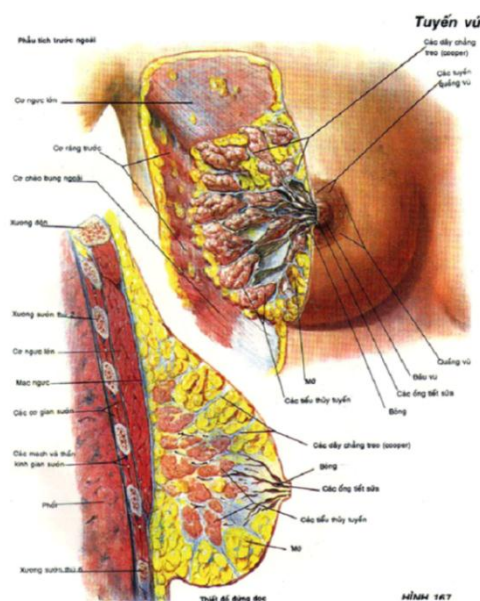
- 1. Khảo sát kết quả hiện hình hạch cửa, đánh giá tình trạng di căn hạch nách trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm bằng phương pháp nhuộm màu.***
- 2. Đánh giá kết quả ứng dụng sinh thiết hạch cửa trong điều trị phẫu thuật ung thư vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện K.***



## CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Giải phẫu và cấu trúc tuyến vú ở phụ nữ trưởng thành

#### 1.1.1. Giải phẫu



**Hình 1.1: Giải phẫu tuyến vú**

(Nguồn: Atlas Giải phẫu người, Frank H. Netter MD, NXB Y học, Nguyễn Quang Quyền dịch 1997) [38]

Ở phụ nữ trưởng thành, vú nằm giữa xương sườn 2- 6 theo trục ngang và giữa bờ ngoài xương ức với đường nách trước theo trục dọc. Trung bình, đường kính vú đo được là 10-12 cm, và dày 5-7 cm ở vùng trung tâm. Hình dạng và kích thước của vú rất thay đổi giữa các cá thể, khi mang thai và cho con bú, thường có hình nón ở phụ nữ chưa sinh. Tuyến vú nằm ngay trên cơ ngực lớn, ngăn cách với cân cơ bởi lớp mô mỡ mỏng, phía trước tuyến vú có cân xơ ngay sát dưới da gọi là dây chằng Cooper.

Núm vú thường nằm ở khoảng liên sườn 4, giao với đường 1/3 ngoài xương đòn, là nơi đổ ra của khoảng 5-10 ống dẫn sữa. Kích thước núm vú có thể thay đổi, trung bình dài 10-12mm, rộng khoảng 9-10mm, nằm trên nền da sẫm màu gọi là quầng vú. Núm vú có chứa các tận cùng thần kinh cảm giác, bao gồm các thể Ruffini và các hành tận cùng của Krause. Ngoài ra còn có các tuyến bã và tuyến bán hủy nhưng không có các nang lông.

Quầng vú có hình tròn, màu sẫm, cũng giống như núm vú, kích thước có thể thay đổi, trung bình đường kính từ 1,5-2,5cm. Các củ Morgagni nằm ở quanh quầng vú, được nhô cao lên do miệng các ống tuyến Montgomery (hạt Montgomery). Các tuyến Montgomery là những tuyến bã lớn, nó là dạng trung gian giữa tuyến mồ hôi và tuyến sữa. Toàn bộ vú được bao bởi cân ngực nông, cân này liên tục với cân nông Camper ở bụng. Mặt dưới của vú nằm trên cân ngực sâu, cân này che phủ phần lớn ngực và cơ răng trước. Hai lớp cân này nối với nhau bởi tổ chức xơ (dây chằng Cooper), là phương tiện nâng đỡ tự nhiên cho vú [39],[40].

### **1.1.2. Cấu tạo**

Cấu trúc vú gồm 3 thành phần: da, mô dưới da và mô vú, trong đó mô vú bao gồm cả mô tuyến và mô đệm.

- Phần mô tuyến được chia thành 15-20 thùy không đều, liên kết 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. Khi có hiện tượng tiết sữa, sữa từ các tiểu thùy sẽ được đổ vào các ống góp có ở mỗi thùy, rồi tới các xoang chứa sữa dưới quầng vú. Có tất cả khoảng 5 đến 10 ống dẫn sữa mở ra ở núm vú [41].

- Mô dưới da và mô đệm của vú bao gồm mỡ, các mô liên kết, mạch máu, sợi thần kinh và bạch huyết. Mô đệm nâng đỡ các tiểu thùy có cấu trúc giống như mô liên kết trong tiểu thùy và nối liền với mô xung quanh các ống dẫn. Trong thời kì không mang thai và không cho con bú, số lượng mô đệm nâng đỡ các tiểu thùy quyết định kích thước và độ chắc của vú [40].

- Da vùng vú mỏng, bao gồm các nang lông, tuyến bã và các tuyến mồ hôi. Núm vú và quầng vú có một cấu trúc chung là cơ và da, hai loại cơ chạy vòng và lan tỏa đan chéo vòng quanh để tạo lên cơ quầng vú, một mặt chúng tạo lên sườn núm vú, mặt khác chúng tỏa vào sâu bao lấy các ống dẫn sữa chính.

### 1.1.3. Mạch máu của vú

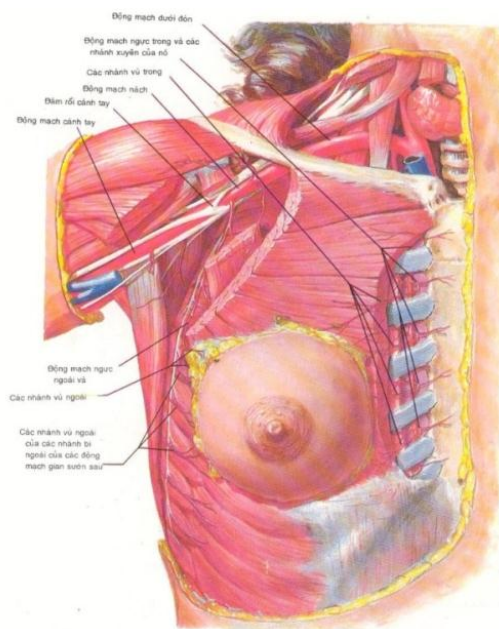
**1.1.3.1. Động mạch:** Vú được cấp máu chủ yếu từ các động mạch vú trong và động mạch vú ngoài.

- Động mạch vú ngoài: 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.

- Động mạch vú trong: tách từ động mạch dưới đòn, nuôi dưỡng phần còn lại của vú.

**1.1.3.2. Tĩnh 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 và tĩnh mạch cùng - vai - ngực.

**1.1.3.3. 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 [39],[40],[41].



**Hình 1.2: Mạch máu và thần kinh của tuyến vú**

(Nguồn: Atlas Giải phẫu người, Frank H. Netter MD, NXB Y học, Nguyễn Quang Quyền dịch 1997) [38].

#### **1.1.4. Hệ thống bạch huyết của vú**

##### **1.1.4.1. Mạng lưới bạch huyết của vú:** chia làm hai lớp

*i. Đám rối bạch huyết nông:* Nhận bạch huyết từ phần trung tâm tuyến vú, da, quầng và núm vú, từ đó đi qua nhóm hạch ngực ngoài rồi đổ vào hạch nách trung tâm sau đó đổ vào hạch dưới đòn.

*ii. Đám rối bạch huyết sâu:* Là một nhóm hạch lớn nằm dưới cơ ngực lớn, chia thành 2 phần, một phần trải dài từ cơ ngực lớn đến hạch Rotter, từ đó đổ vào hạch dưới đòn, phần còn lại trải dài dọc theo động mạch vú trong đến các hạch trung thất [39],[40],[41],[42],[43].

##### **1.1.4.2. Các nhóm hạch vùng của vú bao gồm:**

- **Hạch vùng nách:** Ước tính có khoảng 80-90% lượng bạch huyết của vú chạy đến vùng này, gồm có 5 nhóm: nhóm vú ngoài, nhóm vai, nhóm trung tâm, nhóm hạch tĩnh mạch nách, nhóm hạ đòn.

- **Hạch vú trong:** Nhận bạch huyết từ nửa trong và quầng vú theo đường bạch huyết vú trong, nhóm này gồm 6 - 8 hạch nằm dọc theo động mạch vú trong, tương ứng với khoang liên sườn 1, 2, 3.

- **Hạch Rotter:** Nằm giữa cơ ngực lớn và cơ ngực bé, nhận bạch huyết từ quầng vú, từ đó bạch huyết được dẫn đến các hạch trung tâm hoặc hạ đòn [39],[40],[41],[43].

#### **1.1.5. Mô học và sinh lý tuyến vú**

##### **1.1.5.1. Cấu trúc mô học**

Tuyến vú là tuyến chế tiết đơn bào. Các ống dẫn lớn được lót bởi các tế bào biểu mô lát tầng, lớp tế bào này nối tiếp với các tế bào hình trụ của các ống nhỏ hơn. Phần ngoại biên của các ống dẫn được lót bởi các tế bào hình trụ thấp thường được xếp thành 2 lớp xen lẫn với các tế bào hình lập phương của tiểu thùy. Ngay trong màng đáy của các tế bào ống dẫn có các tế bào sợi nhỏ chuyển dạng từ tế bào cơ biểu mô.

Mô đệm nâng đỡ các tiểu thùy có cấu trúc giống như mô liên kết trong tiểu thùy và nối liền với mô xung quanh các ống dẫn [44],[45],[46].

### ***1.1.5.2. Sinh lý tuyến vú***

Tuyến vú bắt đầu phát triển từ tuổi dậy thì dưới tác dụng của Estrogen và Progesteron, hai hormon này kích thích phát triển tuyến vú và chịu sự điều hoà của FSH và LH. Vú phát triển bình thường là kết quả của sự cân đối 2 hormon Estrogen và Progesteron trong cơ thể.

Estrogen làm tăng sinh ống tuyến sữa, phát triển và tăng cường phân bào tại nang sữa, tăng sự phân bào, tăng thẩm thấu qua thành mạch ở mô liên kết. Progesteron làm thay đổi biểu mô vú trong pha hoàng thể của chu kỳ rụng trứng. Các ống tuyến vú giãn ra, các tế bào biểu mô nang sẽ biệt hoá thành các tế bào chế tiết. Ngoài ra tuyến vú còn chịu ảnh hưởng của các nội tiết tố khác như prolactin, androgen, glucocorticoid.

Ở mỗi phụ nữ, vú khác nhau về hình dáng, mật độ, thể tích, sự sắp xếp các thùy, các tiểu thùy bình thường cũng thay đổi theo tuổi, theo giai đoạn phát triển của cơ thể. Đặc biệt vú thay đổi theo chu kì kinh, mang thai, sinh đẻ, nuôi con bú cho đến lúc mãn kinh [46].

## **1.2. Dịch tễ học và những yếu tố nguy cơ gây ung thư vú**

### ***1.2.1. Tình hình mắc ung thư vú trên thế giới và Việt Nam***

Ung thư vú (UTV) không chỉ là bệnh ung thư hay gặp nhất mà còn là nguyên nhân chính gây tử vong đối với phụ nữ tại nhiều quốc gia trên thế giới. Theo ghi nhận của GLOBOCAN 2012, ung thư vú là bệnh phổ biến nhất ở phụ nữ với khoảng 1,7 triệu ca mới mắc (chiếm khoảng 1/4 các bệnh ung thư) và có 522.000 phụ nữ tử vong do ung thư vú. Tại Mỹ năm 2012, ghi nhận khoảng 230.000 ca mới mắc và 42.000 ca chết vì ung thư vú.

Bệnh có xu hướng tăng trên toàn cầu, với trung bình khoảng một nửa số ca mới mắc đến từ các quốc gia phát triển và một nửa từ các nước đang phát triển. Tỷ lệ chết do UTV tăng lên tương ứng cùng với tỷ lệ mắc, tuy nhiên ở các nước phát triển Mỹ, Tây Âu..., tỷ lệ chết có xu hướng giảm trong khi tỷ lệ mắc vẫn tăng cao. Ở Mỹ, tỷ lệ chết bắt đầu giảm từ năm 1989 và giảm trung bình gần 2% mỗi năm. Có sự giảm này là do những tiến bộ trong khám sàng

lọc và phát hiện sớm cũng như các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị UTV [47],[48],[49].

Ở Việt Nam, theo số liệu của Chương trình mục tiêu phòng chống ung thư cho thấy, năm 2010 UTV với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 29,9/100.000 dân, trong đó tại hai thành phố lớn tỷ lệ mắc UTV tại TP Hồ Chí Minh là 21,0/100.000 còn ở Hà Nội con số này là 39,4/100.000 dân, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ và tăng gần gấp đôi so với năm 2000 với số ca mới mắc là 12.533, trong đó có 5339 ca tử vong vì căn bệnh này [50].

### **1.2.2. Các yếu tố nguy cơ**

Cho đến thời điểm hiện nay, nguyên nhân của nhiều bệnh ung thư nói chung và ung thư vú nói riêng còn chưa được biết rõ ràng, vì thế việc phòng ngừa gặp rất nhiều khó khăn. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu đã tìm ra một số yếu tố nguy cơ gây ung thư vú. Việc nghiên cứu các yếu tố nguy cơ có ý nghĩa quan trọng trong phòng bệnh và phát hiện sớm bệnh ung thư [42].

Sự thay đổi về tỷ lệ mắc của ung thư vú đã được chứng minh trên thực tế là gắn liền với sự có mặt hoặc vắng mặt của một số yếu tố, trong đó có 2 yếu tố nổi trội là tuổi và các vấn đề nội tiết [51]. Ngoài ra, còn có một số yếu tố liên quan như: tiền sử gia đình, sinh sản, điều kiện sống...

**1.2.2.1. Tuổi:** Nguy cơ mắc ung thư vú tăng lên theo tuổi. Hiếm gặp bệnh nhân UTV tuổi dưới 20. Tỷ lệ mắc UTV tăng nhanh theo tuổi và tiếp tục tăng trong suốt cuộc đời, điều này gợi ý mối liên quan giữa tuổi tác và hormon sinh dục. Ở Mỹ, từ năm 1991 đến năm 1995, tỷ lệ mắc UTV ở phụ nữ tuổi từ 30-34 là 25/100.000, tăng lên 200/100.000 tuổi từ 45-49 và tăng lên tới gần 20 lần ở phụ nữ tuổi từ 70-75 (463/100.000) [49].

### **1.2.2.2. Thụ thể nội tiết estrogen, progesterone và tiền sử kinh nguyệt**

Estrogen thúc đẩy sự phát triển vú hoạt động tăng sinh của hệ thống, làm tăng nguy cơ UTV do việc kích thích sinh các tế bào ch-a biết hĩa. Nồng độ Estrogen nội sinh cao sẽ gây có kinh sớm, mạn kinh muộn, hình

thành những tế bào dễ bị mắc bệnh, dễ chuyển dạng ác tính làm tăng nguy cơ ung thư vú. Progesteron ảnh hưởng cả quá trình phát triển, biệt hóa của tế bào biểu mô và sau đó ảnh hưởng đến quá trình bảo vệ [42].

Tiền sử kinh nguyệt và thai sản: tuổi có kinh, tuổi mãn kinh và tiền sử mang thai là yếu tố liên quan nhiều đến UTV. Phụ nữ có kinh lần đầu trước tuổi 13 nguy cơ UTV cao gấp 2 lần so với những phụ nữ bắt đầu có kinh ở tuổi 13 hoặc lớn hơn. Phụ nữ mãn kinh ở sau tuổi 55 có nguy cơ cao gấp 2 lần so với phụ nữ mãn kinh trước tuổi 45. Phụ nữ chưa sinh đẻ lần nào nguy cơ mắc UTV cao hơn so với phụ nữ đã sinh đẻ một hoặc nhiều lần. Phụ nữ có thai lần đầu tiên trên 30 tuổi nguy cơ UTV tăng từ 4 - 5 lần so với phụ nữ đẻ con trước tuổi 20 tuổi. Phụ nữ không có con nguy cơ UTV cao gấp đôi ở những người có 1 - 2 con. Điều này cũng phản ánh sự thay đổi tình trạng nội tiết ở những giai đoạn khác nhau trong đời sống sinh sản của người phụ nữ có ảnh hưởng tới nguy cơ UTV và điều trị nội tiết có hiệu quả trên những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính [42],[51],[52].

### **1.2.2.3. Gen *c-erbB-2* (HER2)**

Sản phẩm của gen HER2 là một loại glycoprotein thuộc màng tế bào trong họ thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì, được tổng hợp từ proto-oncogen Her-2/neu nằm tại vị trí 21 trên nhánh dài nhiễm sắc thể 17 (ký hiệu 17q21). Có 4 loại thụ thể thuộc họ EGFR (Epidermal growth factor receptor, thụ thể yếu tố phát triển biểu bì) gồm: bản thân EGFR (HER1) và 3 thành viên là HER2, HER3 và HER4. Nhiều nghiên cứu cho rằng EGF và thụ thể của EGF được tìm thấy trong mô tuyến vú và có vai trò điều hoà nhiều cơ chế như: phân bào, tồn tại, và biệt hoá cho nhiều loại tế bào tại tuyến vú.

Bên cạnh chức năng là một thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì, HER2 còn có vai trò quan trọng trong các cơ chế biệt hoá tế bào, sự kết dính và di chuyển của tế bào, vì vậy có thể góp phần vào khả năng xâm lấn và di căn của tế bào ung thư [53]. Hầu hết, các nghiên cứu về vai trò của HER2 trong ung thư vú đều dựa vào mức độ bộc lộ của sản phẩm gen HER2 bằng phương

pháp HMMD. Có khoảng 20-30% các trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập có sự bộc lộ quá mức của HER2. Cùng với gen p53, HER2 được gọi ý là gen có vai trò trong tạo u. Nhiều nghiên cứu đã đánh giá ý nghĩa của xét nghiệm HMMD HER2. Không có sự bộc lộ HER2 trong các biểu mô lành tính hoặc các u biệt hoá cao [54]. Giá trị của Her-2/neu có vai trò trong tiên đoán và tiên lượng bệnh: bệnh nhân có lợi ích từ điều trị đích (Trastuzumab) khi Her-2 dương tính, nhạy cảm với hóa chất nhóm Taxan và Anthracyclin, kháng với điều trị nội tiết. Tuy nhiên tỷ lệ tái phát và tử vong cao nếu bệnh nhân không được điều trị hệ thống.

**1.2.2.4. Gen ung thư vú:** những loại gen có khả năng liên quan đến ung thư vú là Breast cancer 1 (BRCA1), Breast cancer 2 (BRCA2), p53 (gen ức chế tạo u nằm trên nhiễm sắc thể 17). Khi những gen này bị đột biến, tỷ lệ mắc ung thư vú cao. Ngoài ra sự đột biến gen BRCA liên quan mật thiết tới hội chứng ung thư vú và ung thư buồng trứng di truyền (Hereditary breast and ovarian cancer syndromes- HBOC) [55].

### **1.3. Chẩn đoán**

#### **1.3.1. Chẩn đoán xác định**

Chẩn đoán sớm bệnh ung thư vú nói riêng và một số bệnh ung thư khác, thì sàng lọc là một trong những biện pháp thực sự có hiệu quả, được thực hiện theo một mạng lưới từ tuyến y tế cơ sở. Ở Việt Nam, sàng lọc ung thư vú còn là Chương trình phòng chống ung thư quốc gia, nhằm mục đích phát hiện sớm, chẩn đoán sớm giai đoạn bệnh, đem lại hiệu quả điều trị cao nhất.

Trên thực tế lâm sàng, đối với những trường hợp sờ thấy u, UTV thường được chẩn đoán dựa vào bộ 3 kinh điển: lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú.

Với những tổn thương không sờ thấy trên lâm sàng có thể áp dụng một số phương pháp khác như định vị kim dây, sinh thiết định vị, sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm để thực hiện sinh thiết kim, sinh thiết mở... được áp dụng tùy theo từng trường hợp và hoàn cảnh cụ thể [56],[57],[58].



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

### 1.3.2. Đánh giá giai đoạn bệnh

**Bảng 1.1: Đánh giá giai đoạn bệnh của ung thư vú theo UICC 2011**

<b>U nguyên phát (T)</b>	
TX	U nguyên phát không thể đánh giá được
T0	Không có bằng chứng về u nguyên phát
Tis	Carcinom tại chỗ
Tis (DCIS)	Carcinom ống tại chỗ
Tis (LCIS)	Carcinom thùy tại chỗ
Tis (Paget)	Bệnh Paget của núm vú, không có u
T1	U có kích thước $\leq 2$ cm tính theo chiều lớn nhất
T1mic	Vi xâm nhập $\leq 0,1$ cm tính theo chiều lớn nhất
T1a	U từ trên 0,1 cm đến 0,5 cm tính theo chiều lớn nhất
T1b	U từ trên 0,5 cm đến 1 cm tính theo chiều lớn nhất
T1c	U từ trên 1 cm đến 2 cm tính theo chiều lớn nhất
T2	U từ trên 2 cm đến 5 cm tính theo chiều lớn nhất
T3	U trên 5 cm tính theo chiều lớn nhất
T4	U với bất kì kích thước nào nhưng có xâm lấn trực tiếp vào thành ngực, da, ung thư vú thể viêm
T4a	U xâm lấn thành ngực, không tính cơ ngực
T4b	U gây phù da (sần da cam), loét da hoặc có nhân vệ tinh trên da vú cùng bên
T4c	Gồm cả T4a và T4b
T4d	Ung thư vú thể viêm
<b>Hạch vùng (N)</b>	
NX	Hạch vùng không thể đánh giá được (VD: đã bị lấy bỏ trước đó)
N0	Không có di căn hạch vùng
N1	Di căn hạch nách cùng bên di động
N2	Di căn hạch nách cùng bên dính hoặc cố định hoặc Di căn hạch vú trong rõ ràng trên lâm sàng mà không có biểu hiện di căn hạch nách trên lâm sàng
N2a	Di căn hạch nách cùng bên dính nhau hoặc cố định vào các cấu trúc xung quanh
N2b	Di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng mà không có bằng chứng di căn hạch nách trên lâm sàng
N3	Di căn hạch hạ đòn cùng bên hoặc Di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách trên lâm sàng hoặc Di căn hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không kèm theo di căn hạch vú trong
N3a	Di căn hạch hạ đòn và hạch nách cùng bên

N3b	Di căn hạch vú trong và hạch nách cùng bên
N3c	Di căn hạch thượng đòn cùng bên
<b>Hạch vùng (pN)</b>	<b>(Hạch vùng theo giải phẫu bệnh sau mổ)</b> <i>Phân loại này dựa trên phẫu tích hạch nách kèm theo hay không kèm theo phẫu tích hạch cửa. Phân loại này chỉ dựa trên phẫu tích hạch cửa mà không kèm theo phẫu tích hạch nách thì phải được ghi rõ.</i>
pNX	Hạch vùng không thể đánh giá được
pN0	Không di căn hạch về mô bệnh học, không có xét nghiệm thêm về các tế bào u biệt lập
pN0 (i-)	Không di căn hạch về mô bệnh học, nhuộm hoá mô âm tính
pN0 (i+)	Không di căn hạch về mô bệnh học, nhuộm hoá mô dương tính nhưng không có đám tế bào nào >0,2 mm
pN0 (mol-)	Không di căn hạch mô bệnh học, xét nghiệm phân tử âm tính
pN0 (mol+)	Không di căn hạch về mô bệnh học, xét nghiệm phân tử dương tính
pN1	Di căn vào 1 đến 3 hạch nách và/hoặc Hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn
pN1mi	Vi di căn > 0,2 mm nhưng không quá 2 mm
pN1a	Di căn vào 1 đến 3 hạch nách
pN1b	Hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn
pN1c	Di căn vào 1 đến 3 hạch nách kèm theo Hạch vú trong không thấy rõ trên lâm sàng nhưng sinh thiết hạch cửa vú trong cho thấy vi di căn
pN2	Di căn vào 4 đến 9 hạch nách, hoặc có di căn hạch vú trong rõ trên lâm sàng mà không kèm theo di căn hạch nách
pN2a	Di căn vào 4 đến 9 hạch nách
pN2b	Di căn hạch vú trong rõ trên lâm sàng mà không kèm theo di căn hạch nách
pN3	Di căn hạch nách từ 10 hạch trở lên, hoặc Di căn hạch hạ đòn, hoặc Di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách, hoặc di căn > 3 hạch nách kèm theo di căn hạch vú trong phát hiện bằng sinh thiết hạch cửa, hoặc Di căn hạch thượng đòn cùng bên
pN3a	Di căn hạch nách từ 10 hạch trở lên, hoặc Di căn hạch hạ đòn cùng bên
pN3b	Di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng kèm theo di căn hạch nách, hoặc Di căn trên 3 hạch nách kèm theo vi di căn hạch vú trong phát hiện bằng sinh thiết hạch cửa.
pN3c	Di căn hạch thượng đòn cùng bên
<b>Di căn xa (M)</b>	
MX	Không thể đánh giá được di căn xa

M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

### 1.3.3. Chẩn đoán mô học

#### 1.3.3.1. Phân loại mô học

Phân loại ung thư biểu mô tuyến vú của Tổ chức Y tế Thế giới 2003, mã ICD-10/C (International Classification of Diseases-10/ Code) phân ra 2 loại lớn: ung thư không xâm nhập (tại chỗ) và ung thư xâm nhập [59].

#### 1.3.3.2. Quan điểm hiện đại về các phân nhóm của UTV

Hiện nay hóa mô miễn dịch và các kỹ thuật sinh học phân tử đã được sử dụng phổ biến để đánh giá các dấu ấn sinh học như: thụ thể estrogen và progesteron, protein u Her-2/neu, Ki67, p53.

Hội nghị đồng thuận quốc tế St. Gallen 2013 đã đưa ra phân loại mới trong ung thư vú dựa vào đặc điểm sinh học phân tử của ung thư biểu mô vú xâm nhập. Phân loại Luminal có giá trị trong việc phân nhóm bệnh nhân, đưa ra chỉ dẫn điều trị cụ thể với từng trường hợp và có giá trị tiên lượng bệnh [60],[61].

**Bảng 1.2. Phân loại Luminal trong ung thư vú [61]**

Phân loại	Tiêu chuẩn	Điều trị
<b>Luminal A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ER (+) và PR (+) <math>\geq 20\%</math></li> <li>Her2 (-)</li> <li>Ki-67 <math>\leq 14\%</math></li> <li>Yếu tố nguy cơ thấp dựa trên xét nghiệm bộc lộ gen</li> </ul>	Nội tiết đơn thuần ± Hóa trị nếu nguy cơ cao (di căn hạch, u lớn, BN trẻ, độ ác tính cao)
<b>Luminal B</b>	<b>Her2 (-)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER (+)</li> <li>Her2 (-)</li> <li>Và ít nhất có: Ki67 cao <math>&gt; 14\%</math> hoặc PR (-) hoặc PR (+) <math>&lt; 20\%</math> hoặc yếu tố nguy cơ cao dựa trên xét nghiệm sự bộc lộ gen</li> </ul>	Điều trị nội tiết + Hóa trị
	<b>Her2 (+)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ER (+)</li> <li>Her2/neu bộc lộ quá mức</li> <li>Ki67 bất kỳ</li> <li>PR bất kỳ</li> </ul>	Hóa trị + Kháng thể đơn dòng + Điều trị nội tiết
<b>Nhóm Her2/neu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Her2/neu bộc lộ quá mức</li> <li>ER và PR (-)</li> </ul>	Hóa trị + Kháng thể đơn dòng

<b>Nhóm</b> <b>Basal-like</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER và PR (-)</li> <li>• Her2/neu (-)</li> </ul>	Hóa trị Tiên lượng xấu
----------------------------------	--	---------------------------

## 1.4. Điều trị

### 1.4.1. Điều trị bằng phẫu thuật

Theo quan điểm trước đây ung thư vú là một bệnh tại chỗ tại vùng nên cần phẫu thuật càng rộng càng tốt thì nay được tiếp theo quan điểm ung thư vú là một bệnh hệ thống, đặc biệt khi hạch nách đã bị xâm lấn di căn cần áp dụng phương pháp điều trị toàn thân để hoàn thiện bổ sung cho sự điều trị tại chỗ. Điều trị ung thư vú là sự phối hợp điển hình giữa phương pháp điều trị tại chỗ và toàn thân bao gồm: phẫu thuật, tia xạ, hoá chất và nội tiết. Tuy nhiên phẫu thuật vẫn đóng vai trò chính trong điều trị ung thư vú đặc biệt ở giai đoạn chưa có di căn.

#### 1.4.1.1. 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 để giảm nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ có nguy cơ cao [62],[63].

*i. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú triệt căn:* (phẫu thuật Halsted) gồm cắt toàn bộ vú, da trên u, cơ ngực lớn và cơ ngực bé, và toàn bộ hạch nách (hạch chằng I, II, III) thành khối. Việc cắt bỏ rộng lớn này mang lại một cơ hội kiểm soát bệnh tốt hơn so với cắt u đơn thuần, và là điều trị chuẩn trong điều trị ung thư vú trong nhiều năm [64]. Mặc dù phương pháp này cải thiện được kiểm soát bệnh tại chỗ nhưng vai trò triệt căn còn hạn chế. Một nghiên cứu cho thấy, trong số 1438 phụ nữ được phẫu thuật triệt căn trong 30 năm thì chỉ có 13% sống không bệnh, 57% đã tử vong do ung thư [65]. Phương pháp phẫu thuật phổ biến nhất gọi là phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn mở rộng (extended radical mastectomy) được thực hiện ở một vài bệnh viện tại Châu Âu và Châu Mỹ vào những năm 50 và ngày nay chỉ còn lưu lại trong y văn. Người ta phẫu thuật lấy hạch vú trong vào quy trình cơ bản của phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn. Trong một nghiên cứu lớn được thực hiện ở nhiều nước, các nhà nghiên cứu thấy không có sự khác biệt gì về thời gian sống thêm đối với phương pháp phẫu thuật này [66].

ii. *Cắt tuyến vú triệt căn cải biên (MRM)*: là cắt bỏ toàn bộ tuyến vú, cân cơ dưới cơ ngực lớn (bảo tồn cơ ngực) 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 cải biên nhưng sự tàn phá ít hơn [67],[68].

Kết quả sống còn tương đương giữa hai phương pháp được minh chứng bằng một nghiên cứu ngẫu nhiên của một phân tích 7.941 phụ nữ [69],70]. Từ kết quả của nghiên cứu này thì phương pháp phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn ngày nay không sử dụng nữa.

iii. *Phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần*: Là lấy bỏ toàn bộ vú, bảo tồn cơ ngực và hạch nách. Sự khác biệt giữa cắt tuyến vú triệt căn cải biên 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 cải biên.

iv. *Phẫu thuật cắt tuyến vú tiết kiệm da và để lại quầng núm vú (Skin-Sparing and Nipple-Sparing Mastectomy)*: giống như phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần nhưng chỉ cắt bỏ phần da trên u kèm sẹo sinh thiết cũ, tiết kiệm da, để lại quầng và núm vú giúp tạo hình thì hai được thuận lợi hơn.

#### **1.4.1.2. Phẫu thuật bảo tồn tuyến vú**

Phẫu thuật bảo tồn vú là phẫu thuật cắt rộng u và một phần tuyến vú xung quanh u, nhằm mục đích giữ lại một phần 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 đạt được hiệu quả điều trị, thẩm mỹ và đảm bảo được tỷ lệ thấp tái phát tại chỗ đối với vú bên phẫu thuật.

Trong khi các kỹ thuật hiện đại sẽ ít tàn phá hơn cắt tuyến vú triệt căn, một câu hỏi được đặt ra là phẫu thuật bảo tồn giữ được vú nhưng có đảm bảo an toàn về mặt ung thư hay không? Có 7 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hiệu quả của phẫu thuật bảo tồn so với phẫu thuật cắt tuyến vú, kết quả đã cho thấy thời gian sống thêm tương đương giữa hai phương pháp [71],[72],[73],[74]. Một điều quan trọng thành công trong phẫu thuật bảo tồn là xạ trị sau mổ với liều trung bình để loại bỏ nốt những ổ vi tổn thương [75].

Từ kết quả của thử nghiệm NSABP-B06 và nghiên cứu của viện ung thư Italia khái niệm về phẫu thuật bảo tồn (Breast conserving surgery) ra đời và ngày càng được áp dụng rộng rãi trong ung thư vú giai đoạn sớm.

Thời gian gần đây, sự phát triển đồng bộ về mọi mặt của ngành ung thư cũng như những tiến bộ trong sàng lọc, chẩn đoán và điều trị cùng với sự quan tâm đến sức khỏe của người dân được nâng lên. Việc điều trị bảo tồn trong ung thư vú cũng đã bắt đầu được tiến hành một cách có hệ thống với những kết quả bước đầu cũng rất khả quan [76].

**1.4.1.3. Vết hạch nách:** Mục đích của vết hạch nách trong ung thư vú bao gồm: (1) cung cấp thông tin chính xác cho việc tiên lượng bệnh, (2) kiểm soát bệnh tại vùng, và (3) cung cấp căn cứ để đưa ra quyết định về điều trị bổ trợ sau phẫu thuật. Tuy nhiên, vết hạch 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 làm ảnh hưởng đến 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 xác định bằng các phương pháp khác như sinh thiết kim dưới hướng dẫn của siêu âm hay sinh thiết hạch cửa. Sinh thiết hạch cửa là phương pháp đánh giá giai đoạn ít gây tàn phá hơn so với vết hạch nách [77].

Quy trình chuẩn đối với ung thư vú xâm lấn còn mổ được là vết hạch nách chặng I, II (vết hạch ở bên ngoài và hạch sau cơ ngực bé). Một số tác giả cho rằng có thể bỏ qua việc vết hạch ở những bệnh nhân ung thư biểu mô thể ống tại chỗ hoặc ung thư biểu mô thể tiểu thùy tại chỗ và những ung thư giới hạn ở mức vi xâm nhập hạch cửa.

#### **1.4.1.4. Vấn đề tạo hình sau phẫu thuật ung thư vú**

Điều trị ung thư vú là sự phối hợp điển hình giữa phương pháp điều trị tại chỗ và toàn thân bao gồm: phẫu thuật, tia xạ, hoá chất và nội tiết. Ngày nay, với những nhu cầu về chất lượng cuộc sống ngày càng được nâng cao, vấn đề tạo hình lại vú sau phẫu thuật điều trị ung thư đã trở thành một nhu cầu ngày càng thiết yếu trong toàn bộ quá trình điều trị.

Trong những thập niên gần đây, phẫu thuật tạo hình vú đã trải qua một cuộc cách mạng to lớn. Với việc phục hồi cả về hình thức thẩm mỹ và chất

lượng của bên vú đã bị cắt bỏ do ung thư đã đạt được những kết quả rất khả quan nhờ có những tiến bộ về sử dụng các chất liệu tạo hình cây ghép cũng như việc áp dụng những kỹ thuật mới như: giãn tổ chức, ghép vi phẫu ...

#### ***1.4.2. Xạ trị trong ung thư vú***

Xạ trị gây phá hủy ADN của tế bào ung thư bằng cách ion hóa các phân tử cấu tạo nên chuỗi ADN. Quá trình ion hóa dẫn đến phá vỡ liên kết phân tử trong ADN và là yếu tố gây chết tế bào [78]. Mục đích của xạ trị là để loại trừ những ổ tế bào ung thư còn sót lại sau phẫu thuật vú bảo tồn hoặc cắt vú toàn bộ hay nói cách khác, cùng với phẫu thuật, xạ trị góp phần kiểm soát tốt tại chỗ, tại vùng [79].

Sau phẫu thuật bảo tồn vú, hầu hết các bệnh nhân 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 [80].

#### ***1.4.3. Hóa trị bổ trợ ung thư vú***

Điều trị bổ trợ là dùng các thuốc độc tế bào hoặc các phương pháp điều trị nội tiết hay liệu pháp nhắm trúng đích sau phẫu thuật ung thư vú nhằm mục đích tiêu diệt hay ngăn chặn vi di căn tiềm ẩn. Nguyên nhân chính dẫn đến tử vong trong ung thư vú là sự xuất hiện các vi di căn xa ngay ở thời điểm được chẩn đoán [81]. Sự xuất hiện vi di căn hiếm khi phát hiện được trên lâm sàng, đây cũng là nguyên do chính dẫn đến thất bại khi điều trị bằng phương pháp tại chỗ đơn thuần (phẫu thuật hoặc tia xạ).

Ở giai đoạn sớm của bệnh, điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật nhằm mục đích loại bỏ vi di căn và phòng tái phát, làm tăng thời gian sống thêm cho người bệnh. Hầu hết các thử nghiệm lâm sàng đầu tiên trong UTV được tiến hành ở các bệnh nhân đã có di căn hạch nách. Tuy nhiên ngày nay người ta áp dụng hoá trị bổ trợ cho cả những trường hợp chưa có di căn hạch nách và những trường hợp phẫu thuật bảo tồn vì quan niệm ung thư vú là một bệnh toàn thân. Nhìn chung, điều trị hóa chất bổ trợ được chỉ định trong các trường hợp  $u > 1\text{cm}$  hoặc có di căn hạch nách. Các trường hợp  $u 0,6 - 1\text{cm}$  có thể cân nhắc điều trị hóa chất nếu có các yếu tố tiên lượng xấu đi kèm (thụ thể nội tiết âm tính, độ mô học cao, Her-2/neu dương tính).

Trường hợp  $u < 0,5$  cm, không di căn hạch thường ít có lợi ích khi điều trị hóa chất hỗ trợ [42],[82].

Các thử nghiệm trong thời gian gần đây tập trung vào nghiên cứu hiệu quả của phác đồ có doxorubicine và không có doxorubicine, so sánh hiệu quả của điều trị hỗ trợ bằng hoá chất kết hợp với nội tiết và điều trị đích. Với sự phát triển vượt bậc của y học hiện đại rất nhiều loại thuốc mới ra đời, trong số các thuốc này phải kể tới nhóm taxane bao gồm palitaxel và docetaxel. Các thuốc này khi dùng đơn thuần hoặc phối hợp với các thuốc khác cho thấy sự ưu việt trong điều trị UTV tái phát di căn cũng như trong điều trị hỗ trợ UTV. Gần đây cùng với sự thành công của các taxan một loạt phác đồ mới trong điều trị hỗ trợ UTV được nghiên cứu và áp dụng tập trung vào ba hướng chính là taxan theo sau anthracyclin, taxan đồng thời với anthracyclin và taxan thay thế anthracyclin.

#### **1.4.4. Điều trị nội tiết**

##### **1.4.4.1. Tamoxifene**

Tamoxifen là chất điều biến chọn lọc trên thụ thể estrogen, được chỉ định cho bệnh nhân tiền mãn kinh và mãn kinh. So với placebo thì TAM giảm được 30-40% (RR 0,6 và 0,7) nguy cơ tái phát di căn và tỷ lệ tử vong [83]. Theo thống kê của Tổ chức y tế thế giới (WHO), Tamoxifen là thuốc được sử dụng nhiều nhất trong điều trị ung thư vú do tính hiệu quả và ít độc tính của nó. Đây là thuốc được đưa vào thử nghiệm lâm sàng từ những năm giữa của thập kỷ 70 thế kỷ 20, cho tới nay đã có tổng số 37.000 bệnh nhân được tiến hành trên 55 thử nghiệm lâm sàng.

Tại Việt Nam, từ năm 1993-2012 một nghiên cứu đa trung tâm đã được tiến hành giữa Bệnh viện K, một số cơ sở phòng chống ung thư ở Hải Phòng, Huế, Đà Nẵng, TP Hồ Chí Minh, một số bệnh viện ung bướu tại Trung Quốc và Trường đại học tổng hợp Wisconsin - Hoa Kỳ trên các bệnh nhân UTV tiền mãn kinh giai đoạn II-III cho thấy cắt buồng trứng kết hợp với uống Tamoxifen tăng được 17% tỷ lệ sống thêm không bệnh và 8% tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm cho bệnh nhân. Cũng từ nghiên cứu này cho thấy chỉ ở những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính thì điều trị hỗ trợ bằng phương pháp này mới có giá trị [46].



#### **1.4.4.2. Kháng Aromatase (AI)**

Các chất ức chế aromatase ngăn cản quá trình tổng hợp estrogen ở các mô có chứa enzym này, aromatase có mặt trong mô của vú, mỡ, cơ, não nó giúp chuyển hóa các androgen của tuyến thượng thận thành các estrogen [84]. Các AI không steroid bao gồm anastrozol và letrozol gần có thể đảo ngược với aromatase. AI steroid như exemestan gắn với aromatase tạo thành phức hợp không thể đảo ngược được. AI không có hiệu quả trên bệnh nhân tiền mãn kinh [85].

Ức chế Aromatase: được chỉ định cho bệnh nhân mãn kinh, so với TAM thì AIs giảm nguy cơ tái phát di căn và nguy cơ tử vong [86],[87].

#### **1.4.4.3. Ức chế buồng trứng hoặc cắt bỏ**

Lợi ích của việc cắt buồng trứng được thông báo năm 2005 bởi Nhóm thử nghiệm lâm sàng ung thư vú sớm trên gần 8000 phụ nữ dưới 50 tuổi, có thụ thể nội tiết ER(+) hoặc không rõ, được cắt buồng trứng tạm thời hoặc vĩnh viễn kết quả cho thấy giảm nguy cơ tái phát và giảm có ý nghĩa tỷ lệ chết do ung thư vú [88].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc làm mất chức năng buồng trứng tạm thời không làm tăng hiệu quả khi dùng kết hợp với TAM, hoặc phác đồ hóa chất không anthracyclin [89],[90],[91].

#### **1.4.5. Điều trị sinh học**

Cùng với sự phát triển hiểu biết về sinh học của ung thư vú, một số thuốc trong điều trị đích UTV đã được đưa vào sử dụng như Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab... trong đó Trastuzumab được sử dụng rộng rãi trong điều trị bổ trợ hoặc điều trị di căn ở bệnh nhân có Her-2/neu dương tính làm tăng thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ [92],[93].

### **1.5. Hạch nách trong ung thư vú và một số kết quả thử nghiệm lâm sàng về hạch cửa**

#### **1.5.1. Một số yếu tố liên quan đến di căn hạch nách trong ung thư vú**

Tình trạng di căn hạch nách là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với ung thư vú sớm, 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. Di căn hạch nách liên quan đến nhiều yếu tố, trong đó liên quan với

vị trí u, kích thước u, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết và sự xâm lấn mạch bạch huyết:

#### **1.5.1.1. Vị trí u với hạch vùng**

Nghiên cứu dẫn lưu hạch bạch huyết để đánh giá tình trạng di căn hạch nách trong ung thư vú được nhiều tác giả đề cập và thống nhất cho rằng: vị trí u liên quan trực tiếp đến dòng chảy bạch huyết về hạch vùng. Estourgie và cộng sự (2004) đã cho thấy tỷ lệ khác nhau giữa các vị trí u liên quan đến hạch vùng qua nghiên cứu 700 bệnh nhân tại Bệnh viện Ung thư Quốc gia Hà Lan [94]:

**Bảng 1.3: Vị trí của u nguyên phát và dẫn lưu bạch huyết**

(Nguồn Estourgie và CS) [94]

Vị trí u chia theo 1/4	Tổn thương sờ thấy và không sờ thấy		Tổn thương sờ thấy		Tổn thương không sờ thấy	
	Hạch nách (%)	Hạch Vú trong (%)	Hạch nách (%)	Hạch vú trong (%)	Hạch nách (%)	Hạch vú trong (%)
Trên ngoài	95,8	10,4	97,7	6,9	89,2	23,0
Trên trong	93,1	32,4	94,1	31,4	88,9	37,0
Dưới ngoài	97,7	29,5	97,1	26,1	100	42,1
Dưới trong	88,0	52,0	91,7	50,0	78,6	57,1
Trung tâm	100	23,7	100	21,3	100	33,3

Hạch nách nhận hầu hết 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. Hay nói cách khác hạch nách là hạch vùng nhận dẫn lưu chủ yếu bạch huyết của vú.

#### **1.5.1.2. Kích thước u với di căn hạch**

Kích thước u là một yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng nhất liên quan đến di căn hạch vùng. Nghiên cứu của Reger (1989) và cộng sự cho thấy tỷ lệ di căn hạch tăng theo lần lượt là 3%; 10%; 21% và 35% tương ứng với kích thước u dưới 0,5cm; 0,6-1cm; 1,1-1,5cm và 1,6-2cm [95]. Melvin J và cộng sự (2001) trong một nghiên cứu hồi cứu trên 2.282 bệnh nhân ung thư vú xâm lấn hoặc ung thư biểu mô ống tại chỗ được phẫu thuật để đánh giá tình trạng di căn hạch nách, đã nhận thấy tỷ lệ di căn hạch theo giai đoạn: Tis: 0,8%, T1a: 5%, T1b: 16%, T1c: 28%, T2: 47%, T3: 68%, T4: 86% [96].

### **1.5.1.3. Độ mô học với tình trạng di căn hạch nách**

Độ mô học cao phản ánh sự phân chia tế bào nhanh, tăng khả năng hoại tử và tăng khả năng di căn. Khi nghiên cứu 1.143 ca ung thư vú có độ mô học từ 1-3, ở cả 2 nhóm có và không di căn hạch nách, Harrington (1952) nhận thấy rằng nhóm có độ mô học thấp (độ 1) kèm theo có di căn hạch nách thì kết quả sống thêm 5 năm và 10 năm như bệnh nhân nhóm có độ mô học 2 và 3 không di căn hạch. Qua khảo sát mô học 504 trường hợp carcinoma xâm nhập của vú, Hứa Thị Ngọc Hà và cộng sự đã nhận thấy: tỉ lệ di căn hạch nách ở độ mô học I là 14%, ở độ mô học II là 37% chứng tỏ độ mô học cao thì tỉ lệ di căn hạch nách nhiều hơn [97].

Theo Tạ Văn Tờ (2004) và CS, tỷ lệ di căn hạch tăng dần theo độ mô học I, II và III lần lượt là 33,8%, 57,2% và 84,9% [98]. Mối liên quan giữa di căn hạch với độ mô học đã được nhiều tác giả đề cập đến, cũng theo nhóm nghiên cứu này thấy rằng 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% ( $p < 0,05$ ). Cũng tương tự, di căn trên 3 hạch tăng theo độ mô học lần lượt là 8,5%, 26,0% và 50,3% ( $p < 0,05$ ) [98].

### **1.5.1.4. Xâm lấn mạch máu**

Các mạch máu, bạch mạch quanh u hoặc nằm trong u có thể bị xâm lấn bởi các tế bào ung thư. Xâm nhập mạch máu và mạch bạch huyết là một tiêu chuẩn quan trọng để tiên lượng tái phát sớm và di căn xa [99].

Naik (2004) nghiên cứu trên 4008 trường hợp, báo cáo tỷ lệ khối u có xâm nhiễm bạch mạch là 21,4% [100]. Năm 2005, Specht (2005) báo cáo tỷ lệ xâm lấn bạch mạch (LVI) lên đến 35,8% trong tổng số 106 BN nghiên cứu [101]. Choi và cộng sự trong một nghiên cứu về hạch cửa trong ung thư vú năm 2003, báo cáo tỷ lệ 28,1% khối u có xâm lấn bạch mạch. Các tác giả cũng cho thấy yếu tố này liên quan chặt chẽ với tỷ lệ di căn hạch cửa [102]. Lê Hồng Quang (2012) trong khi nghiên cứu 170 bệnh nhân được tiến hành sinh thiết hạch cửa, nhận thấy có 36 trường hợp xâm lấn mạch máu (21,2%) trong đó có 28 ca di căn hạch nách, chiếm tỷ lệ 77,8% [5]. Rõ ràng mức độ xâm lấn bạch mạch gợi ý đến tình trạng di căn hạch nách và đây cũng là một trong những yếu tố tiên lượng quyết định lựa chọn phác đồ điều trị hỗ trợ [103].

### ***1.5.2. Cơ chế di căn hạch trong ung thư vú***

Di căn từ khối u ác tính nguyên phát là một quá trình các tế bào ung thư rời khỏi vị trí ban đầu, xâm nhập vào hệ bạch huyết và di căn đến các hạch khu vực. Sự di căn từ khối u nguyên phát đến hạch vùng là một quá trình tuần tự qua các mao mạch bạch huyết đến các mạch bạch huyết lớn hơn. Khi đã có tế bào u hiện diện tại hạch đầu tiên, quá trình diễn tiến tiếp theo là sự xuất hiện di căn hạch ở các chặng tiếp theo và di căn vào tuần hoàn chung, rồi di căn đến các cơ quan khác như gan, phổi, xương, não... mặc dù vẫn tồn tại khả năng khối u di căn vào tuần hoàn chung đến các cơ quan khác ngay từ đầu và đây cũng là tiền đề của lý thuyết “systemic theory”, B. Fisher coi ung thư vú là bệnh toàn thân và di căn có thể xuất hiện sớm, từ lúc có u [81].

Di căn từ khối u nguyên phát vào hạch vùng là một quá trình tương tác phức tạp và còn nhiều điều chưa được biết rõ. Các vấn đề chính sau đây được thừa nhận tương đối rộng rãi của các tác giả về tính quan trọng và cần được quan tâm nghiên cứu: liên quan giải phẫu của quá trình di căn, vai trò của tân tạo mạch bạch huyết và vai trò của các thụ thể cytokin trong quá trình di chuyển có tính định hướng của các tế bào u về phía hạch vùng.

Di căn hạch vùng trong ung thư vú là một quá trình phức tạp, giống như hầu hết cơ chế di căn của các ung thư khác. Tầm quan trọng của vét hạch vùng đã được quan tâm từ rất lâu, các cơ chế di căn ngày càng được sáng tỏ bởi có nhiều ứng dụng tiên bộ trong nghiên cứu, quan sát, thực hành và ứng dụng kỹ thuật mới [104]. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tế bào ung thư di căn tới hạch vùng theo con đường có trình tự liên quan đến giải phẫu, áp lực và di chuyển trong lòng mạch, cuối cùng là hóa ứng động bởi các cytokine. Đây cũng là cách tiếp cận các tiên bộ mới để thực hiện vét hạch chọn lọc bằng phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú [104],[105].

### ***1.5.3. Vấn đề hạch cửa trong ung thư vú giai đoạn sớm***

Sinh thiết hạch cửa được thực hiện bởi Cabanas.R từ năm 1977 cho ung thư dương vật, sau đó được áp dụng điều trị ung thư hắc tố vào những năm 90

[106]. Đầu những năm 1990, Krag D.N và Giuliano A.E lần đầu tiên báo cáo những thành tựu sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm [3],[24]. Kết quả nghiên cứu này đã làm thay đổi hẳn thái độ xử trí trong phẫu thuật ung thư vú. Phương pháp sinh thiết hạch cửa nhanh chóng được chấp nhận và được tiến hành thường qui trên thế giới, thay thế cho nạo vét hạch nách kinh điển mặc dù lúc đó kết quả về lâu dài, nguy cơ tái phát tại hạch nách còn đang trong thời gian nghiên cứu [107].

Tỷ lệ phát hiện hạch cửa khoảng trên 90% (thay đổi từ 92-98% tùy theo từng nghiên cứu) [108]. Có 2 phương pháp được áp dụng để lập bản đồ đường bạch huyết và phát hiện hạch cửa: hoặc dùng đơn chất nhuộm màu hoặc tiêm đồng vị phóng xạ hoặc dùng kết hợp (nhuộm màu với tiêm đồng vị phóng xạ) [109],[110],[111],[112],[113]. Lợi ích lớn nhất của kĩ thuật hiện hình bằng nhuộm màu (xanh methylen, blue patent, xanh isosulfan...) là đơn giản, dễ thực hiện, giá thành rẻ, hiệu quả và có thể tiến hành ở các trung tâm phẫu thuật mà không có khoa Y học hạt nhân. Tuy nhiên có một số rất ít xảy ra tình trạng dị ứng, hoại tử da, sốc phản vệ (1-3%) [114],[115],[116],[117],[118].

Tỷ lệ âm tính giả của phương pháp sinh thiết hạch cửa thay đổi tùy từng trung tâm, tùy thuộc lựa chọn kĩ thuật và tùy thuộc vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên, theo nhiều nghiên cứu, tỷ lệ này thường dao động từ 0-10% [28],[108],[119].

#### ***1.5.3.1. Lịch sử nghiên cứu hạch cửa trong ung thư***

Gray và cộng sự đã tiến hành chụp hệ bạch huyết thông qua việc tiêm thorium dioxide vào bệnh phẩm tươi sau mổ. Năm 1939 tác giả nghiên cứu về mối liên quan giữa mạch bạch huyết với sự lan tràn của ung thư, khi phẫu tích mạch bạch huyết của vú, ông nhận thấy có sự kết nối phong phú giữa mạch bạch huyết dưới da và bạch huyết trong nhu mô vú, đổ vào thân chung rồi vào vùng nách [120].

Hạch cửa lần đầu tiên được công bố cách đây trên 50 năm bởi Ernest Gould và cộng sự, ông đề xuất “sinh thiết tức thì hạch cửa một cách thường quy để phẫu thuật chính xác triệt căn trong ung thư tuyến mang tai” [121].

Năm 1960, E.Gould và cộng sự cũng lần đầu tiên sử dụng khái niệm “hạch cửa” (Sentinel node) để mô tả hạch bạch huyết nằm ở vị trí cố định tại chỗ hợp lưu của tĩnh mạch mặt trước và tĩnh mạch mặt sau để dự báo tình trạng di căn hạch cổ trong ung thư giáp trạng.

Đến năm 1977, Ramon Cabanas đưa ra khái niệm “hạch cửa” trong ung thư dương vật - đó là trạm hạch di căn đầu tiên trong ung thư dương vật [106]. Theo khái niệm này, có sự lan tràn di căn, hạch cửa là hạch đầu tiên bị xâm lấn và gợi ý rằng nên căn cứ vào xét nghiệm mô bệnh học bằng sinh thiết tức thì hạch cửa trong mổ để quyết định có hay không tiến hành vét hạch bẹn. Tuy nhiên cho đến thời điểm này, việc xác định hạch cửa vẫn chỉ được xác định dựa vào giải phẫu chứ chưa sử dụng các chất nhuộm màu hoặc làm hiện hình.

Năm 1992, Morton và cộng sự nghiên cứu trên 500 trường hợp ung thư hắc tố: tác giả làm hiện hình hạch bạch huyết trong mổ, sinh thiết hạch cửa và vét trọn hạch vùng. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học sau mổ cho thấy, hạch cửa có khả năng dự báo tình trạng di căn hạch vùng với độ chính xác lên đến 99% [122].

Đến những năm 90 của thế kỷ trước, phương pháp sinh thiết hạch cửa mới được áp dụng trong ung thư vú, điển hình là các tác giả: Krag, Giuliano và Albertini. Phương pháp sinh thiết hạch cửa nhanh chóng được áp dụng và trở thành thường quy ở nhiều nước trên thế giới, thay thế cho việc vét hạch nách kinh điển mặc dù chưa có kết quả lâu dài về tỷ lệ tái phát hạch nách đã cho thấy tính ưu việt của phương pháp này lúc bấy giờ [123].

#### ***1.5.3.2. Cơ sở khoa học lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa***

Các tác giả đều thừa nhận, dẫn lưu bạch huyết từ vú có thể đổ vào hạch vùng tại nhiều vị trí khác nhau và thống nhất nách là nơi tập trung chủ yếu dẫn lưu bạch huyết của vú. Tuy nhiên vẫn còn bàn cãi về đường và cách thức lưu chuyển bạch huyết giữa mô vú và hạch. Hiện vẫn tồn tại hai quan điểm về dòng lưu chuyển của bạch huyết tuyến vú: Sappey, Rouvière và một số tác giả như Borgstein cho rằng bạch huyết vú đều tập trung ở đám rối dưới quầng vú trước khi đổ vào nhóm hạch nách; trong khi Turner-Warwick và gần đây là Tanis lại cho rằng bạch huyết chạy trong mô vú và đổ trực tiếp vào hạch vùng nách [5],[104],[124].

Tùy vị trí u nguyên phát theo các góc phân tư hay trung tâm thì các đường bạch huyết đổ về hạch vùng cũng khác nhau. Nghiên cứu trên 700 trường hợp dẫn lưu bạch huyết từ vú, Estourgie và cộng sự (2004) nhận thấy: đường dẫn lưu bạch huyết chủ yếu đổ về nhóm hạch nách là trên 80%, nhóm hạch vú trong và các nhóm hạ đòn, thượng đòn khoảng dưới 20% cho tất cả các trường hợp [94].

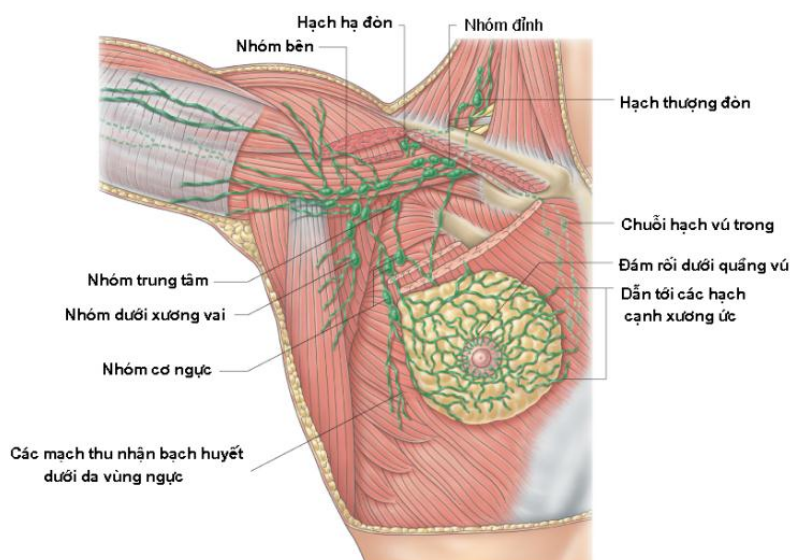
**Bảng 1.4: Đặc điểm dẫn lưu bạch huyết theo các vị trí ¼ của vú**  
(Nguồn Estourgie và CS) [94]

Vị trí u	¼ trên ngoài	¼ trên trong	¼ dưới ngoài	¼ dưới trong	U trung tâm
N	343	155	90	52	60
Không sờ thấy tổn thương (%)	22,2	18,7	22,2	28,8	20,0
Không thấy đường bạch huyết (%)	2,0	5,8	2,2	1,9	1,7
Chỉ thấy đường bạch huyết ra nách (%)	78,4	61,9	55,6	42,3	65,0
Đường bạch huyết nách và vú trong (%)	6,4	21,9	18,9	32,7	20,0
Đường bạch huyết nách và hạ đòn (%)	9,0	1,3	13,3	3,8	10,0
Đường bạch huyết vú trong (%)	1,5	2,6	1,1	5,8	0,0
Đường bạch huyết vú trong và hạ đòn (%)	0,0	1,9	0,0	0,0	0,0
Đường bạch huyết hạ đòn (%)	0,3	0,6	0,0	1,9	0,0
Nách, vú trong, hạ đòn (%)	2,3	3,9	8,9	11,5	3,3

Khi nghiên cứu giải phẫu mạch bạch huyết của vú trong việc xác định hạch cửa, Paul J. Borgstein và cộng sự (2000) nghiên cứu hơn 220 trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm, chia thành 2 nhóm: một nhóm được tiêm chất đồng vị phóng xạ vào quanh quầng vú và tiêm thuốc nhuộm màu xanh trên da bề mặt u còn nhóm kia ngược lại với mục đích là để kiểm định giả thiết đặt ra: bạch huyết da của vú có đổ cùng với bạch huyết của nhu mô tuyến vú về hạch nách và vú có đường bạch huyết riêng biệt đổ vào hạch xác định ở vùng nách thấp, từ đó đưa đến kết luận dùng thuốc nhuộm màu xanh quan sát tốt mạch bạch huyết đổ về hạch cửa và dẫn lưu bạch huyết dưới da là nhanh, đáng tin cậy và hiệu quả hơn ở trong nhu mô vú, rất có giá trị cho những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm [125]. Kết hợp nhuộm màu và tiêm đồng vị phóng xạ cung cấp chính xác và hiệu quả việc xác định hạch cửa trong ung thư vú.

Đồng quan điểm với Borgstein, Nathanson và các cộng sự đã sử dụng cả 2 phương pháp: tiêm đồng vị phóng xạ vào các vị trí trong da phía trên khối u và tiêm chất chỉ thị màu xanh vào mô vú quanh khối u trên cùng bệnh nhân, các tác giả đã đưa ra kết luận rất quan trọng là các mạng lưới bạch huyết trong da và trong mô vú đều dẫn đến cùng một số hạch nhất định ban đầu (hạch cửa) và bạch huyết của toàn bộ tuyến vú dường như đều đổ về một số nhất định các thân bạch huyết lớn để tới 1-2 hạch nách [126].

Việc nghiên cứu kỹ giải phẫu hệ bạch huyết của vú và cơ chế di căn hạch là cơ sở khoa học cho việc lập bản đồ hạch bạch huyết và sinh thiết hạch cửa trong việc đánh giá tình trạng hạch nách của bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. Các tác giả khi thực hiện các nghiên cứu khác nhau nhưng đều thống nhất vị trí hạch nách là nơi đổ vào chủ yếu của mạch bạch huyết tuyến vú, hạch tiếp nhận đầu tiên trước khi vào vòng tuần hoàn chung không phụ thuộc vào vị trí tiêm và có sự kết nối đường bạch huyết dưới da với nhu mô để đổ về thân bạch huyết chính, đám rối dưới quầng với các thân chính này rồi chủ yếu đổ về nhóm hạch vùng nách được minh chứng bằng sơ đồ của Gray [127],[128],[129].



**Hình 1.3: Sơ đồ dẫn lưu bạch huyết của tuyến vú**

(Nguồn: Gray's anatomy - 39<sup>th</sup> edition, 2008) [130]

### 1.5.3.3. Khái niệm hạch cửa trong ung thư vú

Hạch cửa được định nghĩa: “là một hoặc một số hạch đầu tiên tiếp nhận dẫn lưu bạch huyết hoặc di căn ung thư từ vú đến”. Đó là hạch có nguy cơ di



căn cao nhất khi có di căn hạch vùng nách. Nói cách khác, khi hạch cửa âm tính thì hầu như các hạch nách còn lại cũng chưa có di căn ung thư. Vì thế, hạch cửa phản ánh tình trạng của toàn bộ hạch nách. Hạch cửa thường là hạch nách nhóm I, nhưng cũng có thể ở nhóm II hoặc nhóm III hoặc hạch vú trong hay hạch gian cơ ngực (hạch Rotter) [5],[6].

Phương pháp sinh thiết hạch cửa là khái niệm theo nghĩa rộng của 1 quá trình bao gồm 3 bước: làm hiện hình hạch cửa, sử dụng kỹ thuật ngoại khoa để sinh thiết các hạch cửa và sử dụng các kỹ thuật mô học để đánh giá tình trạng di căn của hạch cửa.

#### ***1.5.3.4. Các phương pháp hiện hình hạch cửa trong ung thư vú***

Chất chỉ thị (các thuốc nhuộm xanh hoặc chất đồng vị phóng xạ) sau khi được tiêm vào các vị trí có cùng đặc điểm/hệ thống dẫn lưu bạch huyết với khối u sẽ lưu chuyển trong hệ mạch bạch huyết để tới hạch cửa. Sau một khoảng thời gian nhất định, hạch cửa được phát hiện bằng đo lường hoạt tính phóng xạ (trong trường hợp sử dụng đồng vị phóng xạ) hoặc nhận biết thông qua việc quan sát sự bắt màu trực tiếp (trong trường hợp sử dụng thuốc nhuộm xanh).

Các báo cáo đầu tiên về nhận biết hạch cửa tại Hoa Kỳ sử dụng được chất phóng xạ là technetium sulfur colloid 99m (Tc-99m) và được chất nhuộm màu là isosulfan blue, trong khi đó các tác giả châu Âu lại sử dụng technetium gắn albumin và patent blue. Hiện nay, hầu hết các tác giả đều cho rằng việc sử dụng kết hợp đồng thời cả 2 loại chất chỉ thị sẽ đem lại tỷ lệ phát hiện hạch cửa cao hơn, nhưng với những trung tâm có kinh nghiệm thì việc sử dụng một loại chỉ thị đơn thuần cũng đem lại tỷ lệ phát hiện hạch cửa cao, đảm bảo ứng dụng được trong thực hành lâm sàng.

Tùy từng phương pháp mà các kỹ thuật có thể khác nhau, các phương pháp hiện hình hạch cửa gồm có:

##### *i. Hiện hình bằng chất chỉ thị màu:*

Phát hiện bằng quan sát trực tiếp các đường dẫn lưu bạch huyết bắt màu xanh dẫn đến hạch cửa.

Isosulfan blue (lymphazurin) là chất chỉ thị màu phổ biến nhất trong y văn về sinh thiết hạch cửa trong giai đoạn đầu, hay được các tác giả vùng Bắc Mỹ thực hiện, có công thức hóa học  $C_{27}H_{31}N_2NaO_6S_2$ . Các tác giả châu Âu thường dùng Patent Blue để làm hiện hình hạch cửa, có công thức hóa học  $C_{27}H_{33}N_2O_7S_2$ . Hiệu quả và tính an toàn của 2 sản phẩm này là tương đương. Lợi ích lớn nhất của phương pháp này là đơn giản, dễ sử dụng ở các phòng mổ và có thể quan sát được đường bạch huyết đến tận hạch cửa vùng nách. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân gặp phản ứng nhẹ tại chỗ đến nặng là sốc phản vệ là từ 1-3% [115],[116],[117],[118]. Việc sử dụng chất nhuộm màu thu được thành công đầu tiên trên các bệnh nhân u hắc tố, sau đó được áp dụng trong ung thư vú bởi Giuliano A.E năm 1994. Từ năm 2001, do nguồn cung cấp của thuốc khan hiếm nên đã có nhiều nghiên cứu tìm kiếm hóa chất thay thế, trong đó nhiều tác giả đề nghị thay thế bằng xanh methylene vì tính an toàn [28],[119].

Isosulfan blue (lymphazurin) 1% được cơ quan FDA (Hoa Kỳ) cấp phép và lưu hành. Ứng dụng của lymphazurin đã được biết đến và đặc biệt ứng dụng làm hiện hình và sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm, tuy nhiên sử dụng lymphazurin đã gây một số tác dụng không mong muốn như da bị nhuộm màu xanh, dị ứng, sốc phản vệ [131],[132],[133].

Xanh methylene 1% cũng được FDA chấp thuận để điều trị bệnh methemoglobin, hơn nữa nó cũng được dùng để dự phòng bệnh não do quá liều ifosfamid gây ra. Ngoài ra xanh methylen cũng được dùng trong phẫu thuật nhuộm để phát hiện các ổ loét Barette thực quản cũng như phát hiện tuyến cận giáp trong phẫu thuật [134],[135],[136]. Tuy nhiên xanh methylene có thể làm tan máu trên những bệnh nhân thiếu hụt men G6PD nếu quá liều.

Cả 2 dược chất màu xanh này được sử dụng trong nghiên cứu để làm hiện hình bạch huyết và sinh thiết hạch cửa trong phẫu thuật ung thư vú và hắc tố giai đoạn sớm [17],[137],[138]. Những năm đầu ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa thì lymphazurin được dùng phổ biến với một tỷ lệ phát hiện hạch cửa dao động từ 66-94% [139], nhưng đến năm 2001 có tình trạng khan hiếm lymphazurin trên thị trường nên việc lựa chọn xanh methylen để thay thế cho việc sinh thiết hạch cửa sau này. Xanh methylene được đánh giá là một dược chất thay thế ít tốn kém hơn, phổ biến trên thị trường. Tuy nhiên cũng có một số ý kiến cho rằng chất này không phải là thuốc nhuộm tối

ưu trong hiện hình và sinh thiết hạch cửa. Tuy nhiên, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của xanh methylene và chứng minh được tính ưu việt, độ an toàn khi sử dụng thay thế lymphazurin [119],[139],[140].

• *Hiệu quả của xanh methylene cho việc lập bản đồ hạch bạch huyết:*

Trong một nghiên cứu hồi cứu 329 bệnh nhân có khối u kích thước nhỏ hơn 2cm được chọn ngẫu nhiên để tiêm xanh methylene 1% đơn thuần với xanh methylene có gắn đồng vị phóng xạ, Varghese và cộng sự công bố kết quả là không có sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện (96,5% nhuộm màu đơn thuần so với 98,7% phương pháp kết hợp với  $p=0,354$ ) và tỷ lệ âm tính giả của cả 2 nhóm (3,7% so với 4,1% với  $p=0,882$ ) [28].

**Bảng 1.5: So sánh hiện hình hạch cửa bằng xanh methylene đơn thuần và kết hợp phóng xạ [28]**

Chỉ số đánh giá	Nhóm A (Methylene đơn thuần)	Nhóm B (Methylene kết hợp ĐVPX)	P value
N	173	156	
Thất bại	6	2	
Tỷ lệ nhận diện (%)	167/173 (96,5)	154/156 (98,7)	0,354 (chi <sup>a</sup> 0,859)
Hạch cửa âm tính	136	122	
Dự báo âm tính (%)	131/136 (96,3)	117/122 (96)	0,882 (chi <sup>a</sup> 0,022)
Âm tính giả (%)	5/136 (3,7)	5/122 (4,1)	0,882 (chi <sup>a</sup> 0,022)
Hạch nách dương (%)	16/31 (51,6)	20/32 (62,5)	0,882 (chi 0,762)
Độ nhạy (%)	15/20 (75)	12/17 (70,6)	0,94 (chi <sup>a</sup> 0,005)
Độ đặc hiệu (%)	131/(131+ 16) (89,1)	117/(117+20) (85,4)	0,347 (chi 0,884)
Độ chính xác toàn bộ (%)	(131+15)/167 (87,4)	(117+12)/154 (83,8)	0,35 (chi 0,874)

<sup>a</sup> *Yates correction.*

Trong một thử nghiệm tương lai, xanh methylene và lymphazurin được so sánh để lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa, Blessing và cộng sự sau khi tiêm chất đồng vị phóng xạ đã sử dụng xanh methylene so sánh với

lymphazurin tiêm tại u [109]. Kết quả là tỷ lệ phù hợp giữa hạch cửa có hoạt tính phóng xạ và bắt màu xanh ở nhóm dùng lymphazurin và xanh methylen lần lượt là 88,5% và 92% với tỷ lệ hạch dương tính tương ứng là 29,9% và 33,9% ( $p>0,05$ ). Kết quả tương tự của các tác giả Simmons, Nour, Shirah khi so sánh tỷ lệ phát hiện và tỷ lệ âm tính giả là không có sự khác biệt giữa phương pháp dùng xanh methylene với phương pháp dùng lymphazurin hay đo đồng vị phóng xạ trong việc lập bản đồ và sinh thiết hạch cửa [119],[140],[141].

Ngoài việc sử dụng xanh methylene và lymphazurin trong ung thư vú, có nhiều tác giả sử dụng xanh methylen minh chứng tính ưu việt để phát hiện hạch cửa trong ung thư tiêu hóa và ung thư đầu cổ. Tác giả Soni và cộng sự cũng không thấy sự khác biệt về tỷ lệ nhận diện và tỷ lệ hạch dương tính của cả 2 phương pháp trong việc phát hiện hạch cửa của ung thư đường tiêu hóa (96,6% so với 96,7% với  $p=1$ ) [142]. Tác giả Liu Y và cộng sự nhận thấy trong ung thư hắc tố thì tỷ lệ nhận diện hạch cửa qua nhuộm màu xanh bằng xanh methylene và lymphazurin, sau khi tiêm đồng vị phóng xạ thì không có sự khác biệt nhưng họ nhận thấy tại vị trí hạch bẹn và hạch cổ thì tỷ lệ nhận diện bằng phương pháp xanh methylene cao hơn, có sự khác biệt với  $p<0,05$ , trái lại không có sự khác biệt khi hạch cửa ở vị trí vùng nách [143].

- *Tác dụng phụ và tính an toàn của xanh methylene so với lymphazurin:*

Nhược điểm chính của lymphazurin là nguy cơ dị ứng và sốc phản vệ, tỷ lệ này gặp khoảng 1-3% [35],[116],[132],[144],[145]. Ngược lại, dị ứng hay sốc phản vệ với xanh methylene là hiếm, hầu như không gặp sốc phản vệ, chỉ gặp phản ứng da tại chỗ tiêm đến hoại tử da, dao động từ 0-5% [20],[140]. Trong nghiên cứu 398 bệnh nhân bị ung thư vú (3 trường hợp bị 2 bên) trong tổng số 401 thủ thuật dùng xanh methylene để làm hiện hình hạch cửa, Shaheen Zakaria và cộng sự chia làm 3 nhóm với độ pha loãng khác nhau, tác giả nhận thấy ở nồng độ pha loãng 1:7 cho tỷ lệ phát hiện cao nhất và phản ứng phụ là thấp nhất [20].

Tính an toàn còn được phân tích trong nghiên cứu của S. Pruthi và cộng sự qua nghiên cứu dược động học của xanh methylene trên 10 phụ nữ, định lượng trong máu và nước tiểu sau tiêm xanh methylene vào da vùng vú, tác giả nhận thấy có sự khuếch tán nhanh vào hệ tuần hoàn chung [146]. Sau 48h thải trừ qua nước tiểu 32%, kết hợp với thời gian tồn tại trong tổ chức của xanh methylene, tác giả ước tính tối đa có khoảng 0,25mg (5% liều dùng) trong thai nhi. Từ đó khuyến cáo đối với phụ nữ có thai, dùng xanh methylen an toàn hơn đồng vị phóng xạ và có thể dùng cho phụ nữ khi mang thai với nguy cơ giảm thiểu nhất nếu phải dùng để sinh thiết hạch cửa.

Simmon và CS (2003) báo cáo kết quả sử dụng xanh methylen cho thấy tỷ lệ phát hiện hạch cửa đạt 93% và độ phù hợp với phương pháp sử dụng đồng vị phóng xạ là gần 95% [119]. Năm 2002, Blessing và CS so sánh trực tiếp giữa 2 chất cho thấy đều đạt tỷ lệ nhận diện trên 98% [109]. Ưu điểm của việc sử dụng xanh methylen là giá thành rẻ hơn và ít bị tai biến nặng (sốc phản vệ), tuy nhiên cần lưu ý trong kỹ thuật tiêm, nếu tiêm trong da có thể gây biến chứng hoại tử da [6]. Lợi ích lớn nhất của phương pháp sinh thiết hạch cửa [107]:

- *Giảm tỷ lệ di chứng vùng nách sau điều trị do vết hạch gây ra*: tỷ lệ mắc các di chứng sau sinh thiết hạch cửa so với vết hạch nách đã được công bố trong y văn và nhiều công trình nghiên cứu. Tỷ lệ phù bạch huyết (0-6%) trong nhóm sinh thiết hạch cửa nhưng cao hơn nhiều trong nhóm vết hạch nách thường quy (20-30%) tùy từng nghiên cứu. Tương tự, đau cánh tay, rối loạn cảm giác... cũng gặp cao hơn ở nhóm vết hạch nách (8-20% nhóm sinh thiết hạch cửa so với 23-53% nhóm có vết hạch) [147],[148],[149],[150],[151],[152]. Điều này được giải thích là sinh thiết hạch cửa sẽ bảo tồn được tối đa các mạch bạch huyết và làm tổn thương các nhánh thần kinh cảm giác là tối thiểu. Điều ít được biết đến là tại hội nghị ung thư vú ở San Antonio lần thứ 29, Goyal và cộng sự cho thấy không có sự khác biệt ở nhóm sinh thiết hạch cửa kết hợp vết hạch nách ngay với nhóm vết hạch nách thì 2 sau khi sinh thiết hạch cửa dương tính trong thử nghiệm ALMANAC [153].

- *Xếp giai đoạn mức độ phân tử*: xét nghiệm mô học bằng nhuộm HE để đánh giá hạch cửa phản ánh tình trạng hạch nách là thường quy. Tuy nhiên, nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) cho phép cắt cúp hàng loạt, đánh giá được tình trạng hạch cửa một cách chính xác hơn về mức độ di căn mà xét nghiệm mô học thông thường không phát hiện được, như vi di căn (micrometastase) kích thước ổ di căn 0,2-2mm, di căn kích thước lớn (macrometastase) với kích thước trên 2mm hay di căn tế bào đơn lẻ (cellules isolées) với quần thể tế bào di căn dưới 0,2mm [107].

- *Dự đoán tình trạng hạch nách khi hạch cửa dương tính*:

Khi hạch cửa có sự xâm lấn tế bào ung thư thì việc vét hạch nách để biết được tình trạng hạch còn lại sẽ được đặt ra và để kiểm soát thật tốt hạch vùng trong ung thư vú. Nhiều nghiên cứu cho thấy khoảng 40%-70% các trường hợp chỉ có hạch cửa di căn mà các hạch còn lại không có xâm nhập tế bào ung thư [107]. Những yếu tố tiên đoán di căn độc lập của hạch nách trong trường hợp hạch cửa dương tính đã được làm sáng tỏ bởi các phân tích đa biến. Các yếu tố chính hay gặp là: kích thước u, kích thước di căn hạch cửa, số lượng hạch cửa di căn, tỷ lệ hạch cửa di căn trên số lượng hạch cửa sinh thiết, tình trạng phá vỡ vỏ... Coutant và cộng sự đánh giá tình trạng hạch nách khi hạch cửa dương tính báo cáo có khoảng 8,3% hạch nách di căn với kích thước khối u dưới 1cm và 15% với u có kích thước dưới 2cm [154].

Việc tiên đoán nguy cơ cao hạch nách di căn rất cần thiết để giúp bệnh nhân và bác sĩ quyết định phẫu thuật vét hạch nách sau khi sinh thiết hạch cửa dương tính. Tại Trung tâm Ung thư Memorial Sloan - Kettering (MSKCCZ), Van Zee và cộng sự đã đưa ra toán đồ tiên đoán nguy cơ di căn hạch nách ngoài hạch cửa trên bệnh nhân ung thư vú có di căn hạch cửa [27],[155]. Tại Trung tâm Ung thư MD Anderson, Turner và cộng sự thấy rằng, xu hướng hạch nách di căn ngoài hạch cửa liên quan với các yếu tố: (1) Kích thước u nguyên phát, (2) Tính chất của hạch cửa (kích thước lớn nhất, di căn đại thể, xâm lấn ngoài hạch, số lượng hạch di căn, vi di căn), (3) Xâm lấn mạch bạch huyết. Khảo sát kết hợp 3 yếu tố này, phát triển phương pháp tính liên quan các yếu tố tiên đoán và xác định bệnh nhân nào có lợi khi vét hạch nách. Và ở đây cũng có toán đồ tương tự như MSKCC, nhưng có một ít điểm khác trong các yếu tố đưa vào dự đoán [156].

*ii. Hiện hình bằng chất đồng vị phóng xạ:*

Phát hiện hạch cửa nhờ chụp hình hệ bạch huyết (scintigraphy) và đầu dò tia gamma (gamma probe).

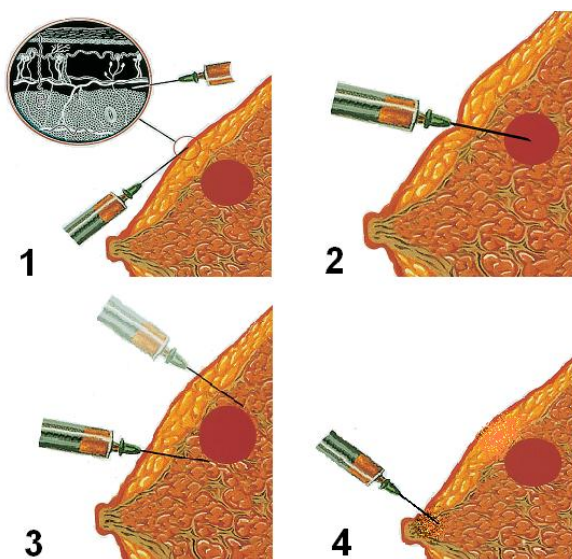
Khả năng nhận diện hạch cửa trong phương pháp sử dụng đồng vị phóng xạ hoàn toàn tùy thuộc vào quá trình vận chuyển chất phóng xạ từ mô vú qua các kênh bạch huyết để đến hạch cửa. Điều này lại phụ thuộc vào 2 yếu tố là kích thước và số lượng hạt đồng vị phóng xạ (số ml dược chất phóng xạ tiêm vào bệnh nhân). Một cách đại cương thì các hạt nhỏ sẽ di chuyển đến hạch nhanh hơn và khi tiêm thể tích dược chất phóng xạ lớn thì khả năng đến hạch cũng cao hơn. Kích thước của các hạt Tc<sup>99m</sup>-sulfur colloid dùng cho người bệnh bị quyết định bởi việc sử dụng các màng lọc. Kích thước hạt sulfur colloid thay đổi trong khoảng 50-1000nm, khi sử dụng màng lọc có kích cỡ 0,22 micromet sẽ duy trì được kích thước hạt dưới 200 nm. Do kích thước hạt như vậy nên về lý thuyết, khi dùng loại đã lọc thì khả năng nhận diện hạch cửa cao hơn, số hạch được hiện hình cũng cao hơn, nhưng cũng tiềm ẩn nhiều biến chứng hơn do phải lấy lượng mô nhiều hơn [6]. Krag D.N là người đầu tiên công bố kết quả về nghiên cứu hạch cửa trong ung thư vú sử dụng đồng vị phóng xạ. Tác giả đã sử dụng Tc<sup>99m</sup> sulfur colloid chưa lọc với tổng liều 1,0 mCi (37MBq) pha trong 4ml dung dịch. Tác giả báo cáo tỷ lệ chính xác là 97% và tỷ lệ âm tính giả chung là 11,4% [24]. Winchester và cộng sự năm 1999 đã so sánh hiệu quả của Tc<sup>99m</sup> sulfur colloid lọc và chưa lọc, với loạt bệnh nhân đầu tiên, tác giả sử dụng liều 0,5 - 1mCi pha trong 1ml dung dịch và chỉ đạt tỷ lệ phát hiện 50%, sau đó, tác giả chuyển sang liều 1mCi pha trong 8ml dung dịch [157]. Linehan cũng cho rằng sử dụng đồng vị phóng xạ chưa lọc thì kết quả sẽ tốt hơn loại đã lọc. Các tác giả tại châu Âu như Veronesi sử dụng Tc<sup>99m</sup> gắn với huyết thanh với liều 5-10MBq pha trong 0,2ml huyết thanh, tác giả này đạt được tỷ lệ nhận diện 98,7% và tỷ lệ âm tính giả là 6,7%. Tương tự Borgstein sử dụng 40 MBq <sup>99m</sup>Tc colloidal albumin trong 4ml huyết thanh và cho kết quả tỷ lệ phát hiện 89% và 1,7% âm tính giả [5],[21],[158],[159].

*iii. Phương pháp kết hợp: là sự kết hợp của hai kỹ thuật nêu trên.*

### 1.5.3.5. Vị trí tiêm

Đã có rất nhiều báo cáo về phương pháp tiêm đồng vị phóng xạ được công bố gồm tiêm quanh u, tiêm trong khối u, tiêm dưới da, tiêm trong da và tiêm quanh quầng vú.

Những báo cáo đầu tiên về sinh thiết hạch cửa đều sử dụng phương pháp tiêm quanh u [3],[24],[25]. Tuy nhiên trên thực tế có nhiều bệnh nhân không có u trên lâm sàng hoặc tổn thương đa ổ sẽ gây khó khăn về kỹ thuật tiêm, do đó nhiều tác giả đặt vấn đề tiêm dưới da, trong da hay dưới quầng vú để lợi dụng đặc điểm đại bộ phận bạch huyết của vú đều hòa với đám rối bạch huyết dưới quầng vú (đám rối Sappey). Trên thực tế lâm sàng cũng đã có một số nghiên cứu chứng minh được rằng bạch huyết của vú đều đổ về một số thân chung trước khi dẫn vào một số hạch cửa nhất định cũng theo Rodier và cộng sự có vẻ như vị trí tiêm ở quầng vú sẽ tìm được nhiều hạch cửa hơn [126],[160],[161].



**Hình 1.4: Minh họa một số đường tiêm chất chỉ thị trong hiện hình hạch cửa;  
1 - tiêm dưới da, 2 - tiêm trong khối u, 3 - tiêm quanh khối u**

(Nguồn: M.R.S.Keshtgar - *The Sentinel Node in Surgical Oncology* [161])

## 1.6. Cập nhật kết quả một số thử nghiệm lâm sàng lớn trên thế giới về hạch cửa trong ung thư vú

**NSABP B-32** (*National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project*): thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên thu nhận 5611 bệnh nhân từ 80 trung tâm điều trị ung thư tại Bắc Mỹ. Mục đích của thử nghiệm là so sánh về kết



quả sống thêm và khả năng kiểm soát tại chỗ giữa sinh thiết hạch cửa và vét hạch nách ở những bệnh nhân có hạch cửa âm tính. Bắt đầu từ năm 1999, hiện đã kết thúc lấy bệnh nhân và đang trong quá trình theo dõi, đã có các báo cáo kết quả về các chi tiết kỹ thuật cũng như so sánh bệnh nhân 2 nhóm. Tỷ lệ phát hiện là 97,1%, tỷ lệ hạch cửa dương tính là 26% và tỷ lệ âm tính giả là 9,8% trong nhóm có vét hạch nách [162]. Báo cáo gần đây nhất về kết quả sống thêm của thử nghiệm này cho thấy sống thêm 8 năm toàn bộ ở nhóm vét hạch nách thường qui là 91,8% và nhóm vét hạch nách khi hạch cửa dương tính là 90,3%, tỷ lệ sống không bệnh 8 năm tương ứng là 82,4% và 81,5% [33]. Kết luận của nghiên cứu là: (i) Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh và kiểm soát tại vùng là tương tự giữa các nhóm; (ii) Đối với các trường hợp giai đoạn lâm sàng hạch nách không sờ thấy, bệnh nhân được xác định hạch cửa âm tính thì sinh thiết hạch cửa đơn thuần và vét hạch nách thường quy là có hiệu quả tương đương [33].

**ALMANAC** (*Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance trial*): thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm tại Anh từ 1999, so sánh giữa sinh thiết hạch cửa và vét hạch nách trên các bệnh nhân có hạch âm tính trên lâm sàng. Qua nghiên cứu 1031 bệnh nhân, các kết luận rút ra là: sinh thiết hạch cửa đem lại ít biến chứng hơn và chi phí thấp hơn so với vét hạch nách [18].

**GIVOM** (*Sentinella*): nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm tại Italia từ 1999-2004 đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phương pháp sinh thiết hạch cửa với vét hạch nách trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. Với 749 bệnh nhân được lựa chọn nghiên cứu, tỷ lệ nhận diện hạch cửa 95%, âm tính giả 16,7%. Thời gian theo dõi trung bình 56 tháng, tỷ lệ sống toàn bộ sau 5 năm không bệnh và toàn bộ ở 2 nhóm là không có sự khác biệt (sống thêm không bệnh là 89,9% ở nhóm vét hạch nách và 87,6% ở nhóm sinh thiết hạch cửa, sống thêm toàn bộ tương ứng: 95,5% so với 94,8%,  $p > 0,05$ ). Tái phát tại nách và thượng đòn: không có trường hợp nào ở nhóm vét hạch nách, 1 ca tái phát hạch nách và 3 ca tái phát hạch thượng đòn ở nhóm sinh thiết hạch cửa [163].

**ACOSOG Z0011** (*American College of Surgeons Oncology Group*): thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm những bệnh nhân hạch âm tính trên lâm sàng và khi xét nghiệm có 1-2 hạch cửa dương tính. Các bệnh nhân này được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm được và không được vét hạch nách. Thử nghiệm này thu nhận được 891 bệnh nhân từ 1999 đến 2004, báo cáo ban đầu cho thấy nhóm vét hạch nách có tỷ lệ biến chứng cao hơn [164],[165]. Thời gian theo dõi trung bình là 6,2 năm, kết quả cho thấy: (i) Tỷ lệ tái phát tại thành ngực sau 5 năm ở nhóm BN được vét hạch nách và không vét lần lượt là 3,7% và 2,1% ( $p=0,16$ ). (ii) Tỷ lệ tái phát hạch nách sau 5 năm ở nhóm được vét hạch và không lần lượt là 0,6% với 1,3% ( $p=0,44$ ). Tại Hội nghị ASCO 2016 công bố kết quả sống thêm 10 năm trong nhóm nghiên cứu: Sống thêm không tái phát tại chỗ SLNB+ALND 93,2% vs SLNB 94,1% ( $p=0,36$ ). Sống thêm toàn bộ của nhóm vét hạch 83,6% so với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 86,3% ( $p=0,4$ ). Sống thêm không bệnh tương ứng 78,3% vs 80,3% ( $p=0,3$ ). Nghiên cứu này tuy kết thúc sớm do tỷ lệ tái phát thấp, nhưng đây vẫn là một nghiên cứu pha III lớn nhất đánh giá về vai trò của vét hạch nách ở nhóm bệnh nhân hạch cửa dương tính. Nó chứng minh không có ý nghĩa lâm sàng khi tiến hành vét hạch nách ở BN UTV có hạch nách chưa rõ ràng.

**EORTC AMAROS** (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*): thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, pha III tại châu Âu từ 2001, so sánh 2 nhóm bệnh nhân được vét hạch nách hoặc xạ trị vùng nách khi có hạch cửa dương tính, các tiêu chí so sánh gồm khả năng kiểm soát tại chỗ, các biến chứng, chất lượng sống và tỷ lệ sống thêm không tái phát, số lượng bệnh nhân dự kiến là 3485. Đến năm 2010 đã thu nhận được 2000 bệnh nhân vào nghiên cứu. (i) Kết quả tái phát tại nách sau 5 năm: vét hạch nách 0,43% so với nhóm xạ trị nách 1,19%, thấp hơn tỷ lệ cho phép dao động 2-4%. (ii) Sống thêm 5 năm không bệnh và 5 năm toàn bộ ở 2 nhóm vét hạch và xạ trị nách lần lượt là 87% vs 83% và 93% vs 93% (không có ý nghĩa thống kê). (iii) Tỷ lệ phù bạch huyết và to tay sau 5 năm lần lượt là 11% vs 23% và 6% vs 13%, sự khác biệt có ý nghĩa. Tác giả Donker và cộng sự đi đến kết luận: *Vét hạch hoặc xạ trị sau khi sinh thiết hạch cửa dương tính ở nhóm u T1-2, cNo cho kết quả tái phát, sống thêm là tương đương. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc di chứng phù bạch mạch sau điều trị thì xạ trị vùng nách thấp hơn có ý nghĩa* [164],[166].

### **1.7. Một số nghiên cứu về di căn hạch trong ung thư vú và các biến chứng sau điều trị phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên có hoặc không tia xạ ở Việt Nam**

Nghiên cứu về ung thư vú được tiến hành rộng rãi tại Việt Nam, trong đó có các nghiên cứu đề cập đến vấn đề di căn hạch trong ung thư vú. Tô Anh Dũng (1996) nghiên cứu trên 615 trường hợp bệnh nhân ung thư vú đã đánh giá tình trạng hạch nách như là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư vú. Trần Văn Công (1997) qua nghiên cứu 259 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn 0 - IIIA đã cho thấy thực trạng di căn hạch nách trong ung thư vú và ảnh hưởng của tình trạng hạch nách đến kết quả điều trị. Vũ Hồng Thăng (1999) đã 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 cho thấy tình trạng và số lượng di căn hạch nách có liên quan trực tiếp đến các yếu tố trên [167],[168],[169].

Theo tác giả Nguyễn Đại Bình và cộng sự (2002), khi nghiên cứu 114 trường hợp ung thư vú được phẫu thuật và vét hạch nách tại Bệnh viện K, cơ sở Tam Hiệp cho thấy: mối liên quan giữa di căn hạch và xếp loại T, N khi khối u càng to thì tỷ lệ di căn hạch nách càng lớn. Điều quan tâm nhất là tình huống lâm sàng xếp nhóm hạch N1 là khó đoán biết hạch di căn hay chưa. 90 bệnh nhân được xếp hạch N1 nhưng có 39 người không di căn (N0) chiếm 43,3%. Như vậy, gần 50% xếp loại lâm sàng hạch N1 không tương xứng với giải phẫu bệnh [170].

Phân tích hồi cứu 3.195 trường hợp ung thư vú giai đoạn I và II được điều trị phẫu thuật ban đầu tại khoa Ngoại 4 BV Ung bướu Tp.HCM từ tháng 1/2004 đến tháng 12/2007, Nguyễn Đỗ Thùy Giang và cộng sự ghi nhận tỉ lệ di căn hạch nách và xét các mối tương quan di căn hạch nách với các yếu tố lâm sàng và bệnh học. Kết quả: tỉ lệ di căn hạch nách là 40,1%, di căn hạch nách tương quan với kích thước u, độ mô học, loại GPB, giai đoạn bệnh, hạch sờ được trên lâm sàng. Hạch không sờ thấy trên lâm sàng là 22,1%, trong đó có 23,7% có di căn hạch sau mổ và giai đoạn I (T1N0) có 18,4% di căn hạch [171].

Các nghiên cứu về hạch cửa cho thấy, nếu chỉ đánh giá trong nhóm u T1, T2 và N0 trên lâm sàng thì theo tác giả Trần Tứ Quý (2008) và cộng sự có tỷ lệ phát hiện hạch cửa là 89,3%, tỷ lệ âm tính giả là 20%, độ nhạy đạt 80%, giá trị

dự báo âm tính đạt 95,2%. Nguyễn Đỗ Thùy Giang và cộng sự tại TP HCM ghi nhận từ 10/2009-10/2014 có 225 trường hợp ung thư vú giai đoạn I-II được sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp xanh methylen đơn thuần, kết quả là: (i) di căn hạch nách 17,3%, (ii) tỷ lệ nhận diện hạch cửa 98,6%, (iii) âm tính giả 15,6% và chỉ có 1 ca bị phản ứng dị ứng tại chỗ tiêm. Một nghiên cứu mới đây có sử dụng xanh methylene đơn thuần và phối hợp sử dụng đầu dò gama và dược chất phóng xạ để chụp hiện hình hạch cửa (scintigraphie), Lê Hồng Quang và cộng sự (2010) cho thấy giá trị của sinh thiết tức thì hạch cửa để chẩn đoán di căn hạch nách là rất cao: độ nhạy là 93,8%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác toàn bộ đạt 98%, tỷ lệ âm tính giả chỉ có 6,2% điều đó cũng có nghĩa là khẳng định tính đúng đắn cách tiếp cận vấn đề nghiên cứu hạch cửa trong chẩn đoán và trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm [20],[27],[36],[37].

Vấn đề biến chứng sau điều trị ung thư vú bằng phương pháp phẫu thuật và tia xạ cũng được nhiều tác giả đề cập. Theo Trần Văn Công và cộng sự (1999), khi đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến vú nữ giai đoạn 0, I, II, IIIA trên 259 bệnh nhân tại bệnh viện K từ 1989 đến 1992 cho thấy: di chứng phù bạch huyết sau điều trị phẫu thuật và tia xạ là 7,8%, trong đó, di chứng tay nề to 6,9%, tay to + viêm mãn tính vết mổ 0,8%, tê bì giảm vận động tay bên mổ 1,3%. Theo tác giả Bùi Diệu và cộng sự (1999), khi đánh giá biến chứng của tia xạ phối hợp với phẫu thuật Patey trên 608 bệnh nhân ung thư vú nữ giai đoạn I, II từ 1993 đến 1997 tại Bệnh viện K cho thấy sự phối hợp giữa điều trị tia xạ và phẫu thuật nhằm giảm khả năng tái phát tại chỗ nhưng đồng thời sự phối hợp này lại đem lại biến chứng cho người bệnh như: tay to, xơ hóa tại chỗ, hoại tử phần mềm, hoại tử xương sườn... Các biến chứng thường xuất hiện trong 24 - 36 tháng sau điều trị, hiếm gặp hơn ở những năm sau [168],[172].

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

- Bệnh nhân nữ mắc ung thư vú, đánh giá giai đoạn lâm sàng T1, T2 ( $u \leq 3\text{cm}$ ), N0, M0 theo phân loại của UICC 2011. Chẩn đoán ung thư vú trước mổ bằng bộ ba kinh điển (bao gồm khám lâm sàng, chụp x-quang tuyến vú và xét nghiệm tế bào học khối u vú) hoặc có kết quả giải phẫu bệnh khẳng định là ung thư vú qua sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở.

- Có kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ đối với u và hạch, khẳng định ung thư biểu mô tuyến vú.

- Được làm đầy đủ các xét nghiệm đánh giá tổng thể trước phẫu thuật: huyết học, sinh hóa, siêu âm ổ bụng, chụp x-quang tim phổi, chức năng đông máu...

- Bệnh nhân có điều kiện quay lại cơ sở điều trị để khám theo dõi định kỳ, kết quả sau mỗi lần khám định kỳ được ghi nhận vào hồ sơ bệnh án.

- Bệnh nhân không có phẫu thuật hay can thiệp trước đó vùng hố nách, tay hai bên.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân từ chối phương pháp sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene hoặc có tiền sử dị ứng với chất này.

- UTV có tính chất gia đình, có mẹ và/hoặc chị gái bị ung thư vú.

- Ung thư vú tiên triển tại chỗ, được chẩn đoán UTV đang trong quá trình mang thai và cho con bú, cần phải điều trị hỗ trợ trước.

- Các trường hợp tổn thương da ổ trên lâm sàng và trên film chụp vú.

- Các bệnh lý phối hợp cũng loại khỏi nghiên cứu: mắc các bệnh nội khoa nặng nề, suy tim, bệnh lý về máu và rối loạn đông máu...
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

### **2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \times \frac{p(1-p)}{\varepsilon^2}$$

Trong đó:

- n : Cỡ mẫu
- $\alpha$  : Mức ý nghĩa thống kê lựa chọn = 0,05
- $Z_{1-\alpha/2}$  : Hệ số tin cậy = 1,96
- p : Tỷ lệ hạch cửa không có di căn dự kiến = 0,7
- $\varepsilon$  : Giá trị tương đối, lựa chọn ở mức 0,06

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 225 bệnh nhân số bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu là 243 trường hợp.

### **2.2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu**

Từ tháng 3 năm 2012 đến tháng 6 năm 2014 có 243 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và đưa vào nghiên cứu, theo dõi thu thập thông tin đến tháng 6 năm 2016.

Địa điểm: bệnh nhân vào viện, được phẫu thuật tại Phòng Mổ và làm xét nghiệm giải phẫu bệnh, nhuộm hóa mô miễn dịch tại Khoa Giải Phẫu Bệnh - Bệnh viện K.

## 2.3. Trình tự các bước nghiên cứu

### 2.3.1. Chọn bệnh nhân và ghi nhận các thông tin

Khai thác các thông tin về lâm sàng theo mẫu thu thập thông tin định sẵn. Các thông tin khai thác bao gồm: tuổi, chiều cao, cân nặng, vị trí khối u, kích thước khối u trên lâm sàng, phương pháp chẩn đoán ung thư vú... được trình bày ở biểu mẫu nghiên cứu phân phụ lục.

#### 2.3.1.1. **Phẫu thuật:** phẫu thuật trong ung thư vú giai đoạn sớm bao gồm

*i. Phẫu thuật sinh thiết hạch cửa hiện hình bằng xanh methylene:* trình bày kỹ ở mục “Quy trình kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa”.

*ii. Cắt tuyến vú có hoặc không vét hạch nách* (dựa theo kết quả sinh thiết tức thì hạch cửa):

- Vú có tổn thương: thực hiện một trong hai kỹ thuật
  - Phẫu thuật bảo tồn tuyến vú: lấy rộng u kèm theo da trên u (bao gồm cả đường sinh thiết hay chọc tế bào), lấy tổ chức tuyến phía dưới đủ rộng để tránh mất thẩm mỹ sau phẫu thuật, nên cắt cách rìa u ít nhất 2cm.
    - Bệnh nhân đồng ý phẫu thuật.
    - Tổn thương một ổ trên lâm sàng và trên film chụp vú.
    - Ổ lắng đọng vi vôi hóa khu trú trên film chụp vú.
    - Không có tổn thương kèm theo chảy dịch máu đầu vú cùng bên.
  - Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên (MRM): cắt bỏ toàn bộ tuyến vú và da vị trí u khỏi thành ngực. Đường rạch tùy theo vị trí u, tuy nhiên da còn lại phải đủ để đóng kín vết mổ thành ngực.
- Hạch nách: dựa vào kết quả nhận diện và sinh thiết tức thì hạch cửa
  - Vết hạch nách chạng I và II cùng bên: nếu kết quả STTT hạch cửa dương tính hoặc không tìm thấy hạch cửa.
  - Không vét hạch nách khi kết quả STTT hạch cửa âm tính.

### 2.3.1.2. Xạ trị: sử dụng máy gia tốc

Được áp dụng cho các trường hợp:

- Phẫu thuật bảo tồn
- Di căn hạch cửa hoặc hạch nách
- Đường mổ tiếp cận u

#### *i. Các trường chiếu trong điều trị ung thư vú*

\* *Trường chiếu vú*: được thực hiện bằng hai trường chiếu lướt đối xứng, diện được chiếu xạ là vú (đối với điều trị bảo tồn), các tổ chức dưới cơ ngực, một phần thành ngực.

\* *Trường chiếu hệ hạch*: bao gồm các nhóm hạch khác nhau trong hố nách và thượng, hạ đòn. Nhóm hạch thường bị xâm nhiễm là nhóm hạch vú ngoài (không nằm trong trường chiếu vú), phía trên là nhóm hạch hạ đòn.

\* *Trường chiếu vú trong*:

Do hạch vú trong nằm 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 khi đã có di căn hạch nách và người ta sử dụng trường chiếu trực tiếp.

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

Xạ trị trong phẫu thuật bảo tồn vú thường dùng xạ toàn bộ vú bằng chùm tia ngoài, phương pháp xạ trị này áp dụng cho bệnh nhân sau phẫu thuật bảo tồn sẽ làm giảm nguy cơ tái phát và tử vong do ung thư vú, xạ trị nâng liều tại giường u làm giảm nguy cơ tái phát tại diện u.



iii. *Liều và lịch trình*: Thông thường liều xạ toàn bộ vú là phân bố trên toàn bộ trường chiếu gồm toàn bộ vú và hạch vùng: 2 Gy/ngày, 5 ngày 1 tuần trong 5 tuần, tổng liều 50 Gy.

- *Xạ trị nâng liều tại giường u*: Xạ trị nâng liều tại giường u sau khi bảo tồn tuyến vú và xạ toàn vú được khuyến cáo cho những bệnh nhân trẻ có nguy cơ cao dưới 50 tuổi, hạch nách dương tính, xâm lấn mạch máu, hoặc diện cắt dương tính.

### 2.3.1.3. *Hóa trị*

Các BN sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm theo có hoặc không vét hạch nách quy chuẩn, thời gian sau mổ ổn định, có chỉ định điều trị hóa chất bổ trợ trong các trường hợp:

- Di căn hạch cửa hoặc hạch nách (pN1)
- Tuổi trẻ, dưới 35
- Hạch không di căn (pN0)
  - Kích thước  $u \geq 1\text{cm}$
  - Kích thước  $u < 1\text{cm}$ : khi có ít nhất 1 trong 3 yếu tố
    - Thụ thể nội tiết âm tính
    - Độ mô học cao
    - Her-2/neu (3+)

Áp dụng một trong các phác đồ theo hướng dẫn tại Bệnh viện K và NCCN như sau:

- Phác đồ 3FAC/FEC + 3D\* hoặc 6FAC/FEC

<i>5-Fluorouracil</i>	500mg/m <sup>2</sup>	TM	ngày 1, 5
<i>Doxorubicin (Epirubicin)</i>	50mg/ m <sup>2</sup>	TM	ngày 1
<i>Cyclophosphamide</i>	500mg/ m <sup>2</sup>	TM	ngày 1
<i>Docetaxel*</i>	75mg/ m <sup>2</sup>	TM	ngày 1

Nhắc lại mỗi đợt sau 21 ngày, điều trị 6 đợt.

- Phác đồ 4AC + 4T\* hoặc 4AC:

<i>Doxorubicin</i>	50mg/ m <sup>2</sup>	TM	ngày 1 sau đó
<i>Cyclophosphamide</i>	500mg/ m <sup>2</sup>	TM	ngày 1
<i>Docetaxel*</i>	75mg/ m <sup>2</sup>	TM	ngày 1

Nhắc lại mỗi đợt sau 21 ngày.

Yếu tố kích thích tăng bạch cầu hạt được dùng vào ngày 5-12.

Đánh giá đáp ứng sau mỗi 4 đợt điều trị.

Có thể dùng kháng sinh dự phòng bằng ciprofloxacin.

Phác đồ không có Docetaxel\* khi bệnh nhân không có điều kiện kinh tế.

#### **2.3.1.4. Điều trị nội tiết:**

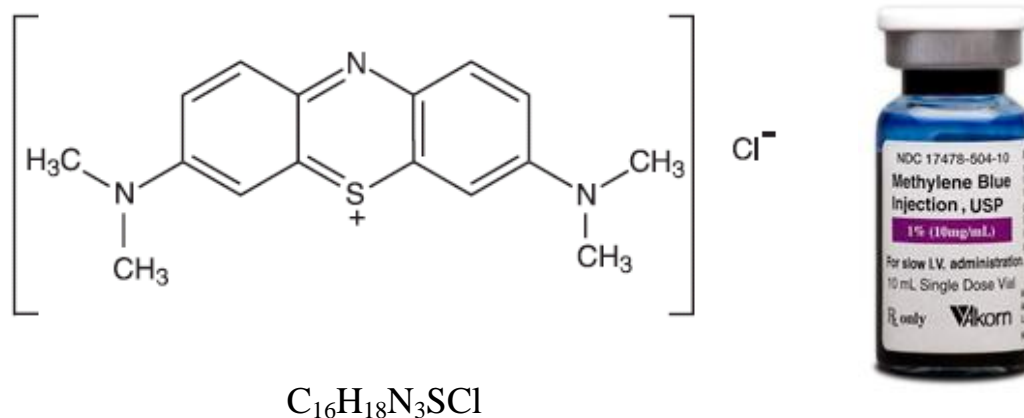
Được chỉ định cho các trường hợp xét nghiệm thụ thể nội tiết dương tính: ER và hoặc PR ở tổ chức u vú.

Tamoxifen: 20 mg/ngày, dùng trong 5 năm, được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân còn hoặc mãn kinh.

#### **2.3.2. Quy trình kỹ thuật tiến hành làm hiện hình và sinh thiết hạch cửa**

- Chất chỉ thị màu sử dụng là xanh methylen dạng tiêm (Methylen blue injection, Akorn, Hoa Kỳ). Thuốc được đóng dưới dạng lọ dung dịch 10ml nồng độ 1%. Lượng thuốc sử dụng cho một bệnh nhân là 2-5ml.

- Công thức hóa học và công thức cấu tạo của xanh methylene:



**Hình 2.1: Thuốc nhuộm xanh methylene dạng tiêm**

- Bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa trên bàn mổ, tay cùng bên vú có u dạng ngang, vuông góc với thân mình.

- Gây mê nội khí quản, sát khuẩn vùng vú, nách vai trên cánh tay và nửa trên thân mình.

- Tiêm xanh methylene vào 5 vị trí: 1 vị trí ở trong da tại bề mặt phía trước khối u; 4 vị trí trong, ngoài, trên dưới quanh quầng hoặc quanh vị trí khối u đã bị cắt bỏ. Lưu ý không để thuốc rây ra ngoài da để tránh nhầm lẫn khi nhận định. Nếu gạc, găng mổ có dính chất màu cần phải được thay ra.

- Xoa bóp nhẹ vùng tiêm trong 5 phút.

- Rạch da vùng nách:

Với những bệnh nhân dự định tiến hành phẫu thuật bảo tồn tuyến vú: lựa chọn đường rạch ngang hố nách ở khoảng 1/3 dưới theo độ cao của hố nách. Độ dài đường rạch có thể mở ra để thuận lợi cho việc vét hạch nách sau này.

Với những bệnh nhân dự định tiến hành phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên: lựa chọn đường rạch 3cm dọc theo bờ cơ ngực lớn. Lưu ý chọn vị trí đường rạch không thấp quá làm khó khăn cho việc lần tìm hạch cửa và cũng không cao quá để sau này đường mổ cắt tuyến vú có thể dễ dàng bao trọn đường sinh thiết hạch cửa theo nguyên tắc phẫu thuật ung thư.

- Phẫu tích qua lớp mỡ dưới da và lớp cân (cân đòn - quạ - nách) để phát hiện đường dẫn lưu bạch huyết bắt màu xanh. Quá trình này cần tiến hành nhẹ nhàng, tỉ mỉ, cầm máu kỹ để tạo thuận lợi tối đa cho việc quan sát. Lần theo tất cả các đường bạch huyết phát hiện được để đến các hạch bắt màu xanh (hạch cửa). Lấy gọn tất cả các hạch cửa, ghi nhận hạch theo chặng, nhóm.

- Nhận diện và phát hiện các hạch cạnh hạch cửa hoặc các hạch dính vào hạch cửa mà không bắt màu xanh. Các hạch này cũng được sinh thiết, đếm số lượng và đánh dấu ghi nhận như hạch cửa (hạch nách nghi ngờ) nếu có.

- Thời gian tiến hành từ 5-30 phút, tính từ lúc rạch da. Quá thời gian trên mà không phát hiện được kênh dẫn lưu bạch huyết hay hạch cửa màu xanh thì thủ thuật được xếp loại là không nhận diện được hạch cửa.

- Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên (MRM) hoặc phẫu thuật bảo tồn tuyến vú được tiến hành như thường qui trong tiêu chuẩn phẫu thuật hiện tại đối với ung thư vú. Nếu kết quả sinh thiết tức thì hạch cửa dương tính thì vét hạch nách theo các chặng được đặt ra như qui chuẩn.

- Bệnh phẩm lấy ra được phẫu tích tươi để xác định số lượng hạch nách vét được trong trường hợp kết quả hạch cửa dương tính.

- Sau mổ bệnh nhân được theo dõi các biến chứng như dị ứng chất chỉ thị, nước tiểu xanh, phản ứng phản vệ. Khi xuất hiện các dấu hiệu đỏ da, mề đay, bông nước tại chỗ tiêm... được xử trí như dị ứng thuốc.

### **2.3.3. Qui trình xét nghiệm bệnh phẩm**

#### **2.3.3.1. Đối với hạch cửa và hạch nách nghi ngờ làm sinh thiết tức thì**

- Hạch cửa (màu xanh) và hạch nách nghi ngờ (non-sentinel lymph node) sau khi phát hiện, sẽ được phẫu thuật viên lấy ra nguyên vẹn và đánh dấu riêng từng hạch và gửi ngay đến khoa giải phẫu bệnh.

- Chuẩn bị bệnh phẩm: tại khoa giải phẫu bệnh, nhà giải phẫu bệnh loại

bỏ hết tổ chức mỡ xung quanh hạch và cắt đôi hạch theo trục chính. Với các hạch có kích thước  $\leq 5\text{mm}$  sẽ giữ nguyên lát cắt đó để làm tiêu bản, còn với các hạch  $> 5\text{mm}$  sẽ cắt tiếp các lát cắt với độ dày 2 mm để làm tiêu bản.

- Sinh thiết tức thì hạch cửa và hạch nách nghi ngờ (không phải hạch cửa) để đánh giá tình trạng di căn:

Bệnh phẩm hạch cửa và hạch nách nghi ngờ di căn, sau khi đã chuẩn bị được đưa vào máy làm lạnh với nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$  đến  $-30^{\circ}\text{C}$  (Microm HM525 UV Cryostat, Rankin Biomedical Corporation, Hoa Kỳ). Khi đã đạt độ lạnh tối ưu để cố định, bệnh phẩm được cắt và nhuộm H&E để đánh giá tình trạng di căn. Khi dãn, cố định và cắt sao cho lát cắt đầu tiên phải trình bày được toàn bộ bề mặt đánh giá. Phần bệnh phẩm đối xứng sẽ được chuyển nhuộm H&E thường qui và hóa mô miễn dịch.

Các nhà Giải phẫu bệnh trả lời kết quả sau 20-30 phút trong mổ để quyết định có hay không vét hạch nách.

- Nhuộm H&E thường qui: bệnh phẩm được cố định bằng formalin trung tính trong 8-12 giờ, sau đó được chuyển đúc khối nén và nhuộm H&E thường qui theo qui trình chuẩn hiện hành.

#### **2.3.3.2. Đối với hạch nách**

- Hạch nách được tiến hành vét theo các chặng trong các trường hợp: sinh thiết tức thì hạch cửa hoặc hạch nách nghi ngờ dương tính, các trường hợp không nhận diện được hạch cửa sau 30 phút thực hiện thủ thuật.

- Phẫu tích hạch nách, đếm số lượng hạch đã vét cho từng ca. Chuyển cùng bệnh phẩm lên Khoa Giải phẫu bệnh.

- Cố định và nhuộm H&E thường qui để đánh giá tình trạng di căn hạch nách, số lượng hạch di căn trên tổng số hạch nách đã phẫu tích.

- Kết quả trả lời xét nghiệm giải phẫu bệnh thường qui và hóa mô miễn dịch được ghi theo mẫu thống nhất theo qui định.

### **2.3.3.3. Đối với khối u**

Nhuộm H&E thường qui để đánh giá các đặc điểm mô bệnh học.

Các tiêu chí cụ thể về chẩn đoán mô bệnh học:

Loại mô học xếp theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới. Độ mô học xếp theo hệ thống phân độ Scarff-Bloom-Richardson.

➤ **Phân loại ung thư biểu mô tuyến vú của Tổ chức Y tế Thế giới 2003, mã ICD-10/C** (International Classification of Diseases-10/ Code) [59]. Chia 2 loại chính là ung thư không xâm nhập (tại chỗ) và ung thư xâm nhập. Phân loại mô học u ở vú theo WHO:

#### **Không xâm nhập**

- Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ 8520/2
- Ung thư biểu mô ống tại chỗ 8500/2
- Ung thư biểu mô nhú nội ống 8503/2
- Ung thư biểu mô nhú nội nang 8504/2

#### **Xâm nhập**

- Ung thư biểu mô ống xâm nhập loại không đặc biệt 8500/3
- Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập 8520/3
- Ung thư biểu mô ống nhỏ 8511/3
- Ung thư biểu mô tủy 8510/3
- Ung thư biểu mô nhày 8480/3
- Ung thư biểu mô tế bào nhẵn 8490/3
- U carcinoid không điển hình 8249/3
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ 8041/3

- Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn	8013/3
- Ung thư biểu mô nhú/vi nhú xâm nhập	8507/3
- Ung thư biểu mô tuyến tiết rujung đầu	8401/3
- Ung thư biểu mô dị sản	8575/3
+ Dị sản vẩy	8070/3
+ Dị sản tế bào hình thoi	8572/3
+ Dị sản nhầy biểu bì	8430/3
+ Dị sản tuyến vẩy	8560/3
+ Ung thư biểu mô dị sản hỗn hợp biểu mô/trung mô	8573/3
- Ung thư biểu mô giàu lipid	8314/3
- Ung thư biểu mô chế tiết	8502/3
- Ung thư biểu mô tế bào hạt	8290/3
- Ung thư biểu mô dạng tuyến nang	8200/3
- Ung thư biểu mô tế bào chùm nang	8550/3
- Ung thư biểu mô tế bào sáng giàu glycogen	8315/3
- Ung thư biểu mô tuyến bã	8410/3
- Ung thư vú thể viêm	8530/3

➤ ***Phân độ mô học theo Scarff-Bloom - Richardson.***

Trong hệ thống này độ mô học được đánh giá dựa trên 3 thành phần: sự hình thành ống nhỏ, đa hình thái của nhân và số lượng nhân chia. Mỗi thành phần này được cho điểm từ 1-3 và tổng số điểm cuối cùng từ 3-9. Cụ thể:

\* *Sự hình thành ống nhỏ:*

- 1 điểm: > 75% ống nhỏ
- 2 điểm: 10 - 75% ống nhỏ

- 3 điểm: < 10% ống nhỏ

\* *Đa hình thái của nhân*: kích thước và hình dạng của nhân

- 1 điểm: nhân nhỏ, đồng đều.

- 2 điểm: kích thước tăng, đa dạng, trung gian giữa 1 và 3.

- 3 điểm: đa hình thái, có nhiều nhân quái.

\* *Nhân chia*: đánh giá ở những vùng ngoại vi hoặc ở những vùng nhiều hoạt động nhân chia nhất, quan sát 10 vi trường ở vật kính x40.

- 1 điểm: 0 đến 9 nhân chia

- 2 điểm: 10 đến 19 nhân chia

- 3 điểm: trên 20 nhân chia

Phân độ mô học được tính bằng tổng điểm của 3 yếu tố trên

- Độ 1 (biệt hóa cao): 3-5 điểm

- Độ 2 (biệt hóa vừa): 6-7 điểm

- Độ 3 (kém biệt hóa): 8-9 điểm

- Độ mô học thấp: bao gồm độ 1 và các loại ung thư có tiên lượng tốt: ung thư thể nhú, thể nhày, thể vi nhú, tiểu thùy tại chỗ...

- Độ mô học cao: độ 2, độ 3.

➤ ***Tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR và yếu tố phát triển biểu mô Her-2neu:***

- Tình trạng ER và PR được đánh giá bằng kỹ thuật nhuộm hoá mô miễn dịch trên các lát cắt khối nén. Kết quả được đánh giá dưới kính hiển vi quang học theo các tiêu chí đánh giá như sau:

- Ghi điểm theo tỷ lệ ước lượng (tỷ lệ %):

0: không

1: < 1/100



2: 1/100 - 1/10

3: 1/10 - 1/3

4: 1/3 - 2/3

5: > 2/3

- Cường độ được đánh giá theo 3 mức:

1: yếu

2: vừa

3: mạnh

- Her-2/neu: Đánh giá kết quả, theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất, được chia từ 0 đến (3+): 0-(1+) âm tính; (2+) nghi ngờ; (3+) dương tính.

0: Hoàn toàn không bắt màu.

(1+): Không nhìn thấy hoặc nhuộm màng bào tương dưới 10% tế bào u.

(2+): Màng bào tương bắt màu từ yếu đến trung bình ở > 10% tế bào u.

(3+): Màng bào tương bắt màu toàn bộ với cường độ mạnh được quan sát thấy trên 10% các tế bào u. Chỉ (3+) mới được coi là dương tính để điều trị đích.

#### **2.4. Kết quả của phương pháp sinh thiết hạch cửa trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách**

##### **2.4.1. Các chỉ số đánh giá vai trò của sinh thiết tức thì hạch cửa chẩn đoán di căn hạch nách trong ung thư vú**

- Tỷ lệ phát hiện = Số ca phát hiện được hạch cửa / tổng số ca làm thủ thuật.

- Độ nhạy = Số hạch cửa STTT (+) / Số BN có di căn hạch cửa thường qui

- Độ đặc hiệu = Số hạch của STTT (-) / Số BN không có di căn hạch cửa thường qui.
- Giá trị dự báo dương tính = Số BN có di căn hạch cửa STTT / Số hạch cửa STTT (+).
- Giá trị dự báo âm tính = Số BN không có di căn hạch cửa STTT / Số hạch cửa STTT (-).
- Độ chính xác toàn bộ = (Số hạch cửa dương tính thật STTT+ âm tính thật STTT) / Số hạch cửa được phát hiện
- Tỷ lệ âm tính giả = Số hạch cửa STTT (-) / Số BN có di căn hạch cửa

#### ***2.4.2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến di căn hạch***

- Tuổi
- Vị trí u
- Độ mô học
- Kích thước u
- BMI (chỉ số khối cơ thể), đơn vị tính: kg/m<sup>2</sup>

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng (kg)} / [\text{Chiều cao(m)}]^2$$

Theo khuyến nghị của tổ chức Y tế thế giới (WHO), nếu BMI:

- Dưới 18,5: gày, thiếu cân.
- Từ 18,5 đến 24,9: bình thường
- Từ 25 đến 29,9: thừa cân
- Trên 30: béo phì

#### ***2.4.3. Nghiên cứu phù bạch huyết ở tay bên bệnh trên những bệnh nhân sinh thiết hạch cửa***

Bệnh nhân tự lượng giá mức độ đau và phù tay qua bộ câu hỏi:

- *Mức độ nhẹ*: cảm giác tay nặng nề hơn và khó khăn khi vận động hơn so với bên lành. Chỉ nhận thấy thay đổi kích thước khi quan sát, so sánh kỹ hoặc đo chu vi cánh tay so với bên lành. Hết hoặc giảm nhiều sau khi kê cao tay khi ngủ bên bệnh. Đau khi làm các động tác như bên lành, không phải dùng thuốc giảm đau.

- *Mức độ vừa*: da cánh tay bên bệnh giảm sự đàn hồi, phù mềm, ấn lõm, dễ dàng nhìn thấy sự thay đổi chu vi cánh tay so với bên lành. Cảm giác tay luôn nặng nề và khó khăn khi vận động. Giảm ít hoặc không đáng kể khi kê cao tay, đau chỉ giảm khi uống thuốc giảm đau thông thường.

- *Mức độ nặng*: cánh tay bên bệnh biến dạng, da cánh tay căng, có thể phù cứng, kèm theo rối loạn cảm giác do chèn ép, vận động cánh tay bên bệnh giảm nhiều. Khi kê cao tay, không có sự thay đổi hoặc cải thiện tình trạng phù, không giảm đau khi dùng thuốc giảm đau thông thường.

#### **2.4.4. Đánh giá tê bì mặt trong cánh tay (tê bì MTCT): so với tay bên lành và qua thăm khám của thầy thuốc**

Dựa vào bộ câu hỏi thiết kế theo các tiêu chí:

- Không có rối loạn cảm giác tê bì, kiến bò.
- Cảm giác tê bì, kiến bò.
- Cảm giác đau, rát, bỏng, buốt.
- Không còn cảm giác (mất cảm giác).

#### **2.4.5. Đánh giá kết quả của phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm bằng phân tích sống thêm**

Kết quả dựa trên phân tích toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu trong khoảng thời gian từ 3/2012 đến 6/2016. Các bệnh nhân này có đủ tiêu chuẩn được lựa chọn tham gia nghiên cứu, có đủ điều kiện theo dõi để đánh giá tái phát, di căn và tính toán các tỷ lệ.

Ước tính thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier, thông tin

ngày mổ được tính bắt đầu lấy vào nghiên cứu, thời gian sống thêm ước tính đến thông tin cuối cùng biết bệnh nhân còn sống (mất thông tin hoặc tử vong). Sự kiện nghiên cứu là các bệnh nhân tái phát, di căn và tử vong do ung thư vú. So sánh sống thêm bằng kiểm định Logrank. Bản chất của kiểm định Logrank là so sánh  $\chi^2$  cho số đối tượng quan sát với số đối tượng chết trong các nhóm khác nhau tại thời điểm tương ứng. Sự khác biệt được xác lập có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

Chúng tôi phân tích:

- Sống thêm toàn bộ.
- Sống thêm không bệnh.
- Sống thêm toàn bộ theo:
  - Kích thước u.
  - Tình trạng nội tiết.
  - Tình trạng hạch.
  - Phương pháp phẫu thuật.

Kết quả ghi nhận theo mẫu thống nhất bao gồm tái phát, thời gian sống thêm không có tái phát, thời gian sống thêm toàn bộ và các triệu chứng xuất hiện ở người bệnh trong quá trình điều trị. Thông tin thu thập bằng cách gửi thư hoặc gọi điện thoại, điền theo mẫu (phụ lục), qua khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp x quang, CT scanner, MRI, PET Scan...) và kết quả chọc hút tế bào hoặc xét nghiệm giải phẫu bệnh. Các khái niệm trong nghiên cứu về sống thêm được hiểu:

**2.4.5.1. Thời gian sống thêm toàn bộ:** được tính từ thời điểm mổ tới lúc tử vong hoặc thời điểm cuối cùng biết thông tin bệnh nhân còn sống.

**2.4.5.2. Thời gian sống thêm không tái phát, di căn (sống thêm không bệnh):** được tính từ thời điểm mổ tới thời điểm bệnh xuất hiện tái phát, di căn hoặc chết trước khi tái phát, di căn.

**2.4.5.3. Tái phát tại chỗ, tại vùng:** bao gồm tái phát tại hạch nách, thành ngực, di căn hạch thượng đòn, hạch vú trong... cùng bên được tính là tái phát tại vùng.

**2.4.5.4. Di căn xa:** bao gồm các cơ quan khác như: xương, phổi, gan, hạch nách đối bên, hạch thượng đòn đối bên.

**2.4.5.5. Bệnh nhân tái phát:** được khám lâm sàng và chụp X-quang phổi, xạ hình xương, CA 15.3... định kỳ để theo dõi tiến triển của bệnh, được ghi vào mẫu riêng (phụ lục kèm theo). Nếu tổn thương nghi ngờ được chụp CT scanner, MRI, PET-scan, chọc tế bào... hoặc làm sinh thiết kim để xác chẩn.

Các triệu chứng xuất hiện trong quá trình theo dõi, điều trị được đánh giá theo một tiêu chuẩn thống nhất.

## **2.5. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu**

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

- Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu:

- + Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất.

- + Kiểm định so sánh:

Đối với biến định tính: sử dụng test so sánh  $\chi^2$  cho hai hay nhiều tỷ lệ, các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test so sánh  $\chi^2$  có hiệu chỉnh Fisher.

Đối với biến định lượng: sử dụng T-student để so sánh trung bình hai nhóm, test Anova một chiều để so sánh trung bình nhiều hơn hai nhóm, các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- + Ước tính thời gian sống thêm sử dụng phương pháp Kaplan-Meier.

- + Sử dụng hồi quy logistic và kiểm định log-rank để phân tích mối

tương quan giữa các yếu tố nguy cơ với kết quả sinh thiết hạch cửa và kết quả sống thêm.

## **2.6. Khía cạnh đạo đức của đề tài**

### **2.6.1. *Rủi ro và nguy cơ của nghiên cứu***

Nguy cơ lớn nhất có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là phản ứng quá mẫn với chất chỉ thị màu, tuy nhiên tỷ lệ này là rất thấp, bên cạnh đó, thời gian tính từ khi tiêm thuốc vào tuyến vú đến lúc vết xong hạch nách cũng không quá dài, và khi đó toàn bộ tuyến vú, hạch nách và lượng chất chỉ thị màu vừa được tiêm đã được loại ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên, để tăng thêm tính an toàn, những bệnh nhân có cơ địa dị ứng sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

### **2.6.2. *Lợi ích mà nghiên cứu có thể mang lại***

Nếu kết quả sinh thiết hạch cửa phản ánh đúng tình trạng di căn hạch nách, thì sẽ có một số lượng đáng kể bệnh nhân ung thư vú - những người có kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính - tránh được việc vét hạch nách một cách không cần thiết, từ đó làm giảm các biến chứng của điều trị như phù bạch huyết, tê bì, liệt cánh tay cùng bên. Khi đó chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống của người bệnh sẽ được nâng cao.

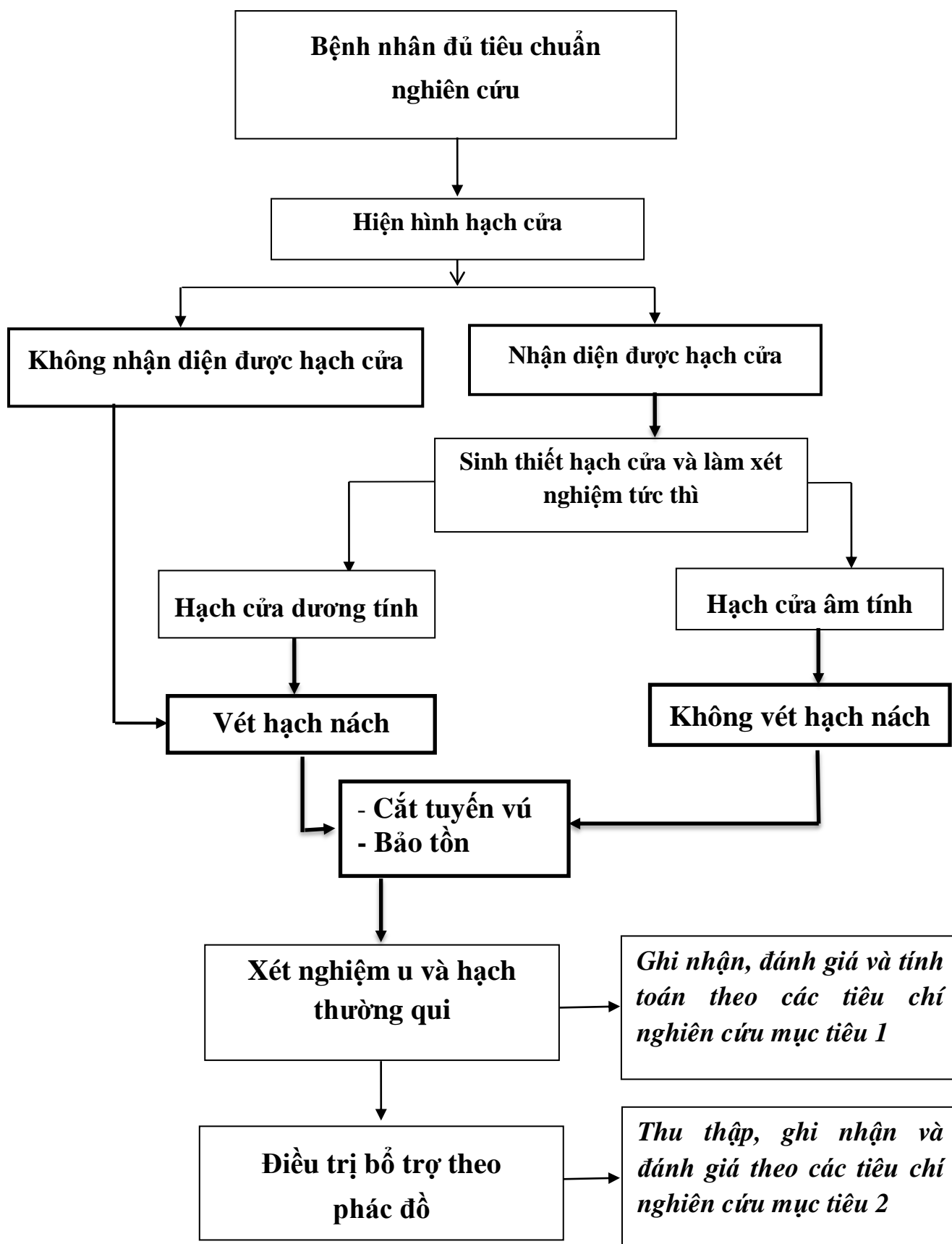
Hiệu quả của sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm: đánh giá có hay không sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm, tái phát, di căn và di chứng sau điều trị so với vét hạch nách thường quy để từ đó đưa ra chỉ định phù hợp trên từng cá thể người bệnh.

### **2.6.3. *Tính tự nguyện***

Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị và chất lượng sống, không nhằm một mục đích nào khác. Những bệnh nhân hội đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi

tiết về nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hoá và bảo mật kĩ càng.

## 2.7. Sơ đồ nghiên cứu



## CHƯƠNG 3

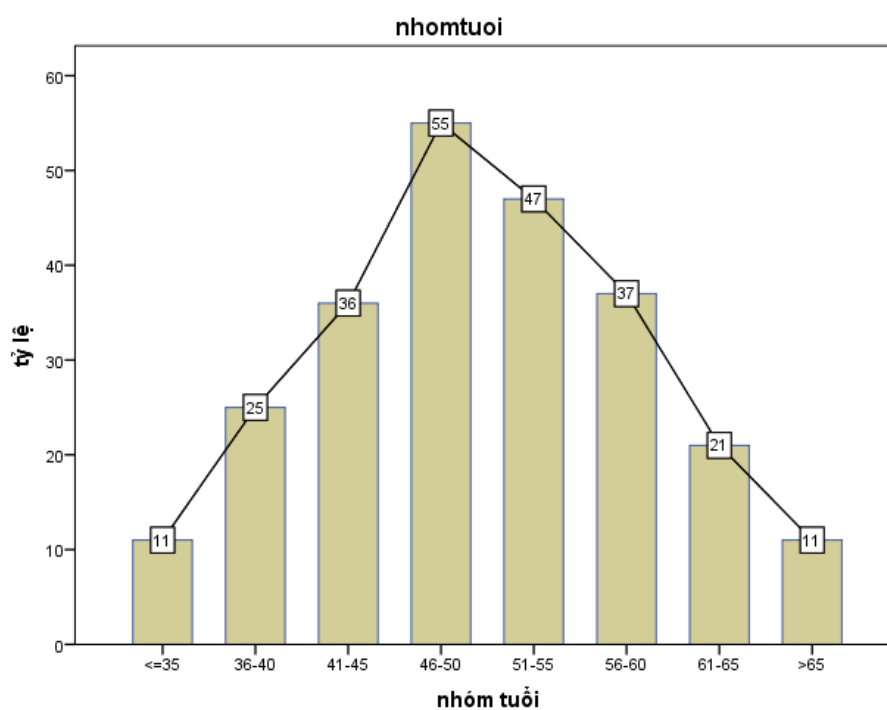
### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

##### 3.1.1. Tuổi

*Bảng 3.1: Đặc điểm tuổi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu*

Tuổi	Lớn nhất	Nhỏ nhất	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Số BN
	81	28	50,5	9,1	243



*Biểu đồ 3.1: Đặc điểm phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi*

Nhận xét:

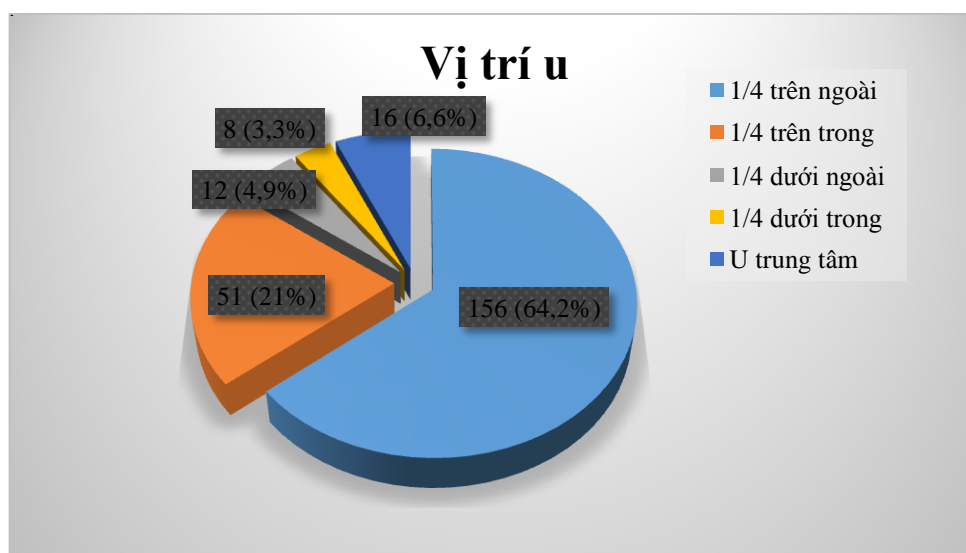


Trong số 243 bệnh nhân của nhóm nghiên cứu, tuổi cao nhất 81, thấp nhất 28, tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu 50,5. Nhóm tuổi hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là 46-50 tuổi (22,6%).

### 3.1.2. Vị trí u

**Bảng 3.2: Vị trí u theo các góc  $\frac{1}{4}$  của vú**

Đặc điểm		Số BN	%
<b>Bên vú có u</b>	<i>Trái</i>	138	56,8
	<i>Phải</i>	105	43,2
	<b>Tổng số</b>	<b>243</b>	<b>100</b>
<b>Vị trí u trong tuyến vú</b>	<i>Trên ngoài</i>	156	64,2
	<i>Trên trong</i>	51	21,0
	<i>Dưới ngoài</i>	12	4,9
	<i>Dưới trong</i>	8	3,3
	<i>Trung tâm</i>	16	6,6
	<b>Tổng số</b>	<b>243</b>	<b>100</b>



**Biểu đồ 3.2: Vị trí u trong nhóm nghiên cứu**

**Nhận xét:**

Trong nhóm nghiên cứu, vị trí u hay gặp ở ¼ trên ngoài chiếm tỷ lệ 64,2%. Vị trí ¼ dưới trong ít gặp nhất, chiếm tỷ lệ 3,3%. Tỷ lệ ung thư vú trái 56,8% cao hơn vú phải 43,2%.

### 3.1.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

**Bảng 3.3: Phân loại chỉ số khối cơ thể theo BMI**

Phân loại BMI	n	%
Gầy	18	7,4
Trung bình	198	81,5
Thừa cân	26	10,7
Béo phì	1	0,4
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>

#### Nhận xét:

Dựa vào các chỉ số BMI chia thành các nhóm: nhóm bệnh nhân gầy chiếm 7,4%, nhóm trung bình chiếm 81,5% và nhóm thừa cân béo phì chiếm 11,1%.

### 3.1.4. Kích thước u

**Bảng 3.4: Phân loại theo kích thước u**

Kích thước u (cm)	n	%
T1a ( $U \leq 0,5$ )	12	4,9
T1b ( $0,5 < U \leq 1$ )	56	23,1
T1c ( $1 < U \leq 2$ )	122	50,2
<b>T1</b> ( $U \leq 2$ )	<b>190</b>	<b>78,2</b>
<b>T2</b> ( $2 < U \leq 3$ )	<b>53</b>	<b>21,8</b>
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>

Kích thước u đại thể (cm)			n
<b>Tối thiểu</b>	<b>Tối đa</b>	<b>Trung bình</b>	
0,2	3,0	$1,7 \pm 0,7$	243

**Nhận xét:**

Kích thước u ở giai đoạn T1 hay gặp nhất (190 trường hợp) chiếm tỷ lệ 78,2%, kích thước trung bình u trong nhóm nghiên cứu là  $1,7 \pm 0,7$  (cm).

**3.1.5. Kết quả chụp vú, tế bào học và sinh thiết chẩn đoán**

**Bảng 3.5: Kết quả chụp vú, tế bào và sinh thiết chẩn đoán của nhóm nghiên cứu**

<b>Kết quả chụp vú</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Âm tính</i>	30	12,3
<i>Dương tính</i>	163	67,1
<i>Nghi ngờ</i>	50	20,6
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>
<b>Kết quả tế bào học</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Âm tính</i>	23	9,5
<i>Dương tính</i>	200	82,3
<i>Nghi ngờ</i>	20	8,2
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>
<b>Kết quả sinh thiết</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Dương tính</i>	111	45,7
<i>Không làm</i>	132	54,3
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

- Chúng tôi tiến hành sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở cho những bệnh nhân có ít nhất một trong các dấu hiệu nghi ngờ: lâm sàng, hình thái tế bào học và chẩn đoán hình ảnh.

- Bộ 3 chẩn đoán rõ trên 132 ca chiếm tỷ lệ 54,3% và bệnh nhân được làm sinh thiết 111 ca chiếm tỷ lệ 45,7%.

### 3.1.6. Kết quả giải phẫu bệnh và độ mô học

**Bảng 3.6: Kết quả giải phẫu bệnh và độ mô học của u vú**

<b>Kết quả giải phẫu bệnh</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>UT tại chỗ</i>	8	3,3
<i>UT thể ống xâm nhập</i>	205	84,4
<i>UT thể tiểu thùy xâm nhập</i>	16	6,6
<i>UT thể nhú</i>	4	1,6
<i>UT thể nhày</i>	6	2,5
<i>Khác</i>	4	1,6
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>
<b>Kết quả độ mô học</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Độ 1</i>	70	28,8
<i>Độ 2</i>	154	63,4
<i>Độ 3</i>	19	7,8
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>

#### **Nhận xét:**

- Loại mô học hay gặp nhất: ung thư thể ống xâm nhập, nếu tính chung độ xâm lấn cả ống tuyến và tiểu thùy thì tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 91%.

- Độ mô học thấp (độ 1) chiếm 28,8%, độ mô học cao chiếm (độ 2 và 3) 71,2%.
- Phân độ mô học chủ yếu áp dụng cho loại thể ống xâm nhập.

### 3.1.7. Thụ thể nội tiết và yếu tố phát triển biểu mô

**Bảng 3.7: Kết quả đánh giá tình trạng nội tiết**

<b>ER</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Âm tính</i>	107	44,0
<i>Dương tính</i>	136	56,0
<b>PR</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Âm tính</i>	114	46,9
<i>Dương tính</i>	129	53,1
<b>HER-2/NEU</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Âm tính</i>	51	21,0
<i>Dương tính 1+</i>	62	25,5
<i>Dương tính 2+</i>	85	35,0
<i>Dương tính 3 +</i>	45	18,5
<b>Nhóm thụ thể nội tiết</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>ER và/hoặc PR dương tính</i>	148	60,9
<i>ER và PR âm tính</i>	95	39,1
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

- Nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính (ER và/hoặc PR dương tính) chiếm tỷ lệ 60,9%.
- Nhóm Her-2/neu âm tính (bao gồm nhóm âm tính thực sự và nhóm có cường độ yếu 1+) chiếm tỷ lệ 46,5%, nhóm dương tính (3+): 18,5%.

### 3.2. Kết quả kĩ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene

#### 3.2.1. Tỷ lệ nhận diện hạch cửa

**Bảng 3.8: Hạch cửa trong nghiên cứu**

Một số kết quả của thủ thuật	n	%	
<b>Tỷ lệ nhận diện hạch cửa</b>			
<i>Không</i>	4	1,6	
<i>Có</i>	239	98,4	
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100</b>	
Số lượng hạch cửa (cái)	n	%	
1	165	69,04	
2	33	13,81	
3	38	15,9	
4	3	1,25	
<b>Tổng</b>	<b>239</b>	<b>100</b>	
<b>Biến chứng của thủ thuật</b>			
<i>Sốc phản vệ</i>	0		
<i>Mê đay và bông nước</i>	0		
<b>Số lượng hạch cửa (cái): 357</b>			
<i>Tối thiểu</i>	<i>Tối đa</i>	<i>Trung bình</i>	<i>Lệch chuẩn</i>
1	4	1,5	0,8
<b>n</b>			
239			

#### Nhận xét:

Hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi nhận diện được 239/243 ca, chiếm tỷ lệ 98,4% trong đó:

- Số lượng 1 hạch cửa chiếm tỷ lệ 69%, từ 2 hạch cửa trở lên 31%.
- Tổng số hạch cửa màu xanh sinh thiết được 357 hạch, số hạch cửa trung bình  $1,5 \pm 0,8$ .

### 3.2.2. Kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh hạch cửa STTT

**Bảng 3.9: Tình trạng di căn theo số lượng hạch cửa STTT**

Tình trạng hạch cửa	1 hạch		Trên 1 hạch		n	p
	n	%	n	%		
Di căn	<b>16</b>	9,7	<b>8</b>	10,8	<b>24</b>	
Không di căn	<b>149</b>	90,3	<b>66</b>	89,2	<b>215</b>	0,79
<b>Tổng số</b>	<b>165</b>	69	<b>74</b>	31	<b>239</b>	

**Nhận xét:**

Trong số 24 trường hợp sinh thiết tức thì hạch cửa có kết quả dương tính:

- Nhóm 1 hạch cửa có tỷ lệ 9,7% di căn hạch.
- Nhóm từ 2 hạch cửa trở lên: có 10,8% di căn hạch.

### 3.2.3. Các chỉ số đánh giá của phương pháp sinh thiết tức thì hạch cửa:

**Bảng 3.10: Kết quả các giá trị của xét nghiệm STTT**

Kết quả phương pháp sinh thiết hạch cửa		Kết quả hạch cửa thường qui		Tổng
		Dương tính	Âm tính	
Kết quả hạch cửa STTT	Dương tính	24	0	24
	Âm tính	3	212	215
<b>Tổng</b>		27	212	<b>239</b>

**Nhận xét:** các chỉ số được tính toán theo công thức

$$\text{Độ nhạy (Sn)} = 24/27 = 88,9\%$$

$$\text{Độ đặc hiệu (Sp)} = 212/212 = 100\%$$

$$\text{Độ chính xác toàn bộ (Acc)} = (212+24)/239 = 98,7\%$$

$$\text{Âm tính giả (FNR)} = 3/27 = 11,1\%$$



### 3.2.4. Kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh hạch nách nghi ngờ\*

**Bảng 3.11: Kết quả sinh thiết và xét nghiệm hạch nách nghi ngờ**

Số lượng hạch nách nghi ngờ 1033				N	
Trung bình		Lệch chuẩn			
4,80		2,44		215	
Kết quả hạch nách nghi ngờ				n	%
Không di căn				212	98,6
Có di căn				3	1,4
<b>Tổng</b>				<b>215</b>	<b>100</b>

Kết quả	Tình trạng hạch			N	
	Hạch cửa dương tính STTT	Hạch cửa âm tính STTT			
		Âm tính	Hạch nách nghi ngờ	Không thấy hạch cửa	
Âm tính	0	209	0	3	<b>212</b>
Dương tính	24	3	3	1	<b>31</b>
<b>N</b>	<b>24</b>	<b>212</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>243</b>

Hạch nách nghi ngờ\*: non-sentinel lymph nodes

#### Nhận xét:

Trong số 239 trường hợp nhận diện được hạch cửa, có 215 ca kết quả STTT âm tính, chúng tôi lấy thêm một số hạch nách nằm trên đường đi của kênh dẫn lưu bạch huyết màu xanh hoặc các hạch nằm cạnh hạch cửa nhưng không hiện màu cho thấy:

- Có 3 trường hợp di căn khi sinh thiết thêm một số hạch nách nghi ngờ mà không phải hạch cửa (non-sentinel lymph node). Đây được coi là bỏ sót hạch nách di căn mà phương pháp nhuộm màu bằng xanh methylene không phát hiện được.
- Số lượng hạch nách nghi ngờ trong lúc phẫu tích hạch cửa trung bình là  $4,80 \pm 2,44$ .

### 3.2.5. Đặc điểm lâm sàng mô bệnh học và điều trị ở 2 nhóm phẫu thuật

**Bảng 3.12: Một vài đặc điểm lâm sàng ở 2 nhóm phẫu thuật**

Đặc điểm lâm sàng	Không vết hạch (n = 212)		Có vết hạch (n = 31)		P
	n	%	n	%	
<b>Tuổi</b>					
<i>Trung bình</i>	50,6 ± 9,3		49,3 ± 7,2		0,472
<i>Khoảng</i>	(28-81)		(33-70)		
<b>Tình trạng kinh nguyệt</b>					
<i>Còn kinh</i>	88	41,5	15	48,4	> 0,1
<i>Mặn kinh</i>	123	58	16	51,6	
<i>Không rõ</i>	1	0,5	0	0	
<b>BMI</b>	21,7 ± 2,5		22,3 ± 2,7		0,348
<b>Sản khoa</b>					
<i>Chưa có con</i>	4	1,9	0	0	0,441
<i>Đã có con</i>	208	98,1	31	100	
<b>Vị trí u</b>					
<i>¼ trên ngoài</i>	136	64,2	20	64,4	> 0,1
<i>¼ trên trong</i>	44	20,7	7	22,6	
<i>¼ dưới ngoài</i>	10	4,7	2	6,5	
<i>¼ dưới trong</i>	8	3,8	0	0	
<i>U trung tâm</i>	14	6,6	2	6,5	
<b>Kích thước u</b>					
<i>Trung bình</i>	1,7 ± 0,7		1,7 ± 0,6		0,931
<i>Khoảng</i>	(0,2-3,0)		(0,5-2,5)		
<b>Kích thước u sau mổ</b>					
<i>T1a</i>	11	5,2	1	3,2	0,9
<i>T1b</i>	50	23,6	6	19,4	
<i>T1c</i>	105	49,5	17	54,8	
<i>T2</i>	46	21,7	7	22,6	

**Bảng 3.13: Một vài đặc điểm mô bệnh học và điều trị ở 2 nhóm phẫu thuật**

Đặc điểm bệnh học	Không vét hạch (N = 212)		Có vét hạch (N = 31)		P
	n	%	n	%	
<b>Mô bệnh học</b>					
Tại chỗ	8	3,8	0	0	
Ổng xâm nhập	179	84,4	26	83,9	> 0,1
Tiểu thùy xâm nhập	12	5,7	4	12,9	
Khác	13	6,1	1	3,2	
<b>Độ mô học</b>					
Độ 1	66	31,1	4	12,9	0,112
Độ 2	130	61,3	24	77,4	
Độ 3	16	7,6	3	9,7	
<b>ER và hoặc PR</b>					
Âm tính	85	40,1	10	32,3	0,404
Dương tính	127	59,9	21	67,7	
<b>Her-2/neu</b>					
Dương tính 1+	51	24,1	11	35,5	
Dương tính 2+	77	36,3	8	25,8	> 0,1
Dương tính 3+	36	17,0	9	29	
Âm tính	48	22,6	3	9,7	
<b>Phẫu thuật</b>					
Cắt tuyến vú	135	63,7	24	77,4	> 0,1
Bảo tồn	77	36,3	7	22,6	
<b>Hóa trị</b>					
Có	177	83,5	29	93,5	> 0,1
Không	35	16,5	2	6,5	
<b>Xạ trị</b>					
Có	82	38,7	28	90,3	< 0,001
Không	130	61,3	3	9,7	
<b>Nội tiết</b>					
Có	127	59,9	21	67,7	0,404
Không	85	40,1	10	32,3	

### 3.2.6. Môi liên quan kích thước u và di căn hạch

**Bảng 3.14: Kết quả môi liên quan giữa kích thước u và di căn hạch nách**

Kích thước u	Tình trạng hạch nách				Tổng	P
	Âm tính		Dương tính			
	n	%	n	%	n	
<b>T1</b>	<b>166</b>	<b>87,4</b>	<b>24</b>	<b>12,6</b>	<b>190</b>	<b>&gt;0,05</b>
<i>T1a</i>	<i>11</i>	<i>91,7</i>	<i>1</i>	<i>8,3</i>	<i>12</i>	
<i>T1b</i>	<i>50</i>	<i>89,3</i>	<i>6</i>	<i>10,7</i>	<i>56</i>	
<i>T1c</i>	<i>105</i>	<i>86,1</i>	<i>17</i>	<i>13,9</i>	<i>122</i>	
<b>T2</b>	<b>46</b>	<b>86,8</b>	<b>7</b>	<b>13,2</b>	<b>53</b>	
<b>Tổng</b>	<b>212</b>	<b>87,2</b>	<b>31</b>	<b>12,8</b>	<b>243</b>	

**Nhận xét:**

- Trong số 31 trường hợp hạch nách dương tính gồm: 27 trường hợp hạch cửa dương tính (24 tức thì và 3 thường qui), 3 trường hợp hạch nách nghi ngờ trong quá trình sinh thiết hạch cửa và 1 trường hợp không nhận diện được hạch cửa (hạch nách dương tính sau nạo vét).
- Di căn gặp ở nhóm T1 12,6% và T2 13,2% với  $p > 0,05$ .

### 3.2.7. Các yếu tố liên quan đến di căn hạch nách

**Bảng 3.15: Một số yếu tố liên quan đến di căn hạch nách**

Yếu tố	Di căn hạch nách		OR	CI 95%	p
	n=31	%			
<b>Tuổi</b>					
$\geq 50$ tuổi	13	11,2	1		
<50 tuổi	18	14,2	1,41	0,64-3,10	0,386
<b>Chỉ số khối cơ thể (BMI)</b>					
Bình thường	27	12,5	1		
Quá cân	4	14,8	1,25	0,39-4,00	0,70
<b>Vị trí u</b>					
Vị trí khác	12	13,8	1		
1/4 trên ngoài	19	12,2	0,75	0,34-1,67	0,492
<b>Độ mô học</b>					
Thấp	5	7,1	1		
Cao	26	15,0	2,42	0,88-6,68	0,086
<b>Kích thước u</b>					
T1	24	12,6	1		
T2	7	13,2	1,116	0,46-2,90	0,749

**Nhận xét:**

Không thấy yếu tố nào có liên quan đến tình trạng di căn hạch nách trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

### 3.2.8. Đặc điểm nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú và bảo tồn

**Bảng 3.16: Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú cải biên và bảo tồn**

Đặc điểm lâm sàng	PT cắt tuyến vú (n = 159)		PT bảo tồn (n = 84)		P
	No	%	No	%	
<b>Tuổi</b>					
Trung bình	51,7 ± 9,02		48,1 ± 8,9		0,003
Khoảng	(30-81)		(28-70)		
<b>Kinh nguyệt</b>					
Còn kinh	54	34	49	58,3	< 0,05
Mặn kinh	104	65,4	35	41,7	
Không rõ	1	0,6	0	0	
<b>BMI</b>	21,6 ± 2,6		22,1 ± 2,3		0,136
<b>Sản khoa</b>					
Chưa có con	4	2,5	0	0	> 0,1
Đã có con	155	97,5	84	100	
<b>Vị trí u</b>					
¼ trên ngoài	98	61,6	58	69,0	0,009
¼ trên trong	32	20,1	19	22,6	
¼ dưới ngoài	10	6,3	2	2,4	
¼ dưới trong	3	1,9	5	6,0	
U trung tâm	16	10,1	0	0	
<b>Kích thước u</b>					
Trung bình	1,84 ± 0,66		1,41 ± 0,61		< 0,001
Khoảng	(0,5-3,0)		(0,2-2,5)		
<b>Giai đoạn T sau mổ</b>					
T1a	2	1,3	10	11,9	< 0,001
T1b	32	20,1	24	28,6	
T1c	82	51,6	40	47,6	
T2	43	27	10	11,9	
<b>Hạch cửa</b>					
Không thấy	4	2,6	0	0	< 0,001
1 hạch	136	85,5	29	34,5	
Trên 1 hạch	19	11,9	55	65,5	
<b>Vết hạch nách</b>					
Có vết	24	15,1	7	8,3	0,133
Không vết	135	84,9	77	91,7	

**Bảng 3.17: Một số đặc điểm mô bệnh học và điều trị hỗ trợ nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tuyến vú cải biên và bảo tồn**

Đặc điểm bệnh học và điều trị hỗ trợ	PT cắt tuyến vú (n = 159)		PT bảo tồn (n = 84)		P
	No	%	No	%	
<b>Mô bệnh học</b>					
Tại chỗ	8	5,0	0	0	
Ống xâm nhập	128	80,5	77	91,7	> 0,05
Tiểu thùy xâm nhập	12	7,5	4	4,7	
Khác	11	7,0	3	3,6	
<b>Độ mô học</b>					
Độ 1	54	34	16	19	0,049
Độ 2	94	59,1	60	71,5	
Độ 3	11	6,9	8	9,5	
<b>ER và hoặc PR</b>					
Âm tính	68	42,8	27	32,1	0,106
Dương tính	91	57,2	57	67,9	
<b>Her-2/neu</b>					
Dương tính 1+	31	19,5	31	36,9	
Dương tính 2+	69	43,4	16	19	< 0,001
Dương tính 3+	39	24,5	6	7,2	
Âm tính	20	12,6	31	36,9	
<b>Điều trị hóa chất</b>					
Có	131	82,4	75	89,3	> 0,1
Không	28	17,6	9	10,7	
<b>Điều trị tia xạ</b>					
Có	26	16,4	84	100	< 0,001
Không	133	83,6	0	0	
<b>Điều trị nội tiết</b>					
Có	91	57,2	57	67,9	0,106
Không	68	42,8	27	32,1	

### 3.3. Một số di chứng sau phẫu thuật vùng nách

#### 3.3.1. Đau và phù tay

**Bảng 3.18: Di chứng đau và phù tay trong nhóm nghiên cứu**

Mức độ	n	%
<i>Bình thường</i>	221	90,9
<i>Đau và phù nhẹ</i>	22	9,1
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>100,0</b>

Tình trạng	Đau và phù tay		Tổng
	Có	Không	
<b>Vết hạch</b> <b>Có</b>	14	17	31
<b>nách</b> <b>Không</b>	8	204	212
<b>Tổng</b>	<b>22</b>	<b>221</b>	<b>243</b>

**Bảng 3.19: Ước tính nguy cơ tương đối ở nhóm vết hạch gây đau và phù tay**

Ước tính nguy cơ	Giá trị trung bình	95% CI		p
		Thấp nhất	Cao nhất	
<i>OR vết hạch</i> (Không/có) với:	21,000	7,728	57,066	< 0,001
<i>Không đau và phù tay</i>	1,755	1,273	2,418	
<i>Đau và phù tay nhẹ</i>	0,084	0,038	0,183	

#### **Nhận xét:**

- Trong số 22 ca đau và phù tay (9,1%) có: 8 trường hợp sinh thiết hạch cửa (3,8%) và 14 trường hợp (45,2%) có vết hạch ( $p < 0,001$ ).

- Không đau và không phù tay ở nhóm vết hạch có OR = 1,755 lần so với không vết hạch, với  $p < 0,001$ .



### 3.3.2. Tê bì mặt trong cánh tay (tê bì MTCT)

**Bảng 3.20: Đánh giá chủ quan di chứng tê bì mặt trong cánh tay ở 2 nhóm có và không vết hạch nách**

Tê bì mặt trong cánh tay		n	%
Không		223	91,8
Có		20	8,2
<b>Tổng</b>		<b>243</b>	<b>100</b>

Tình trạng	Tê bì MTCT		Tổng	P
	Có	Không		
Vết hạch	Có	12	19	31
	Không	8	204	212
<b>Tổng</b>		<b>20</b>	<b>223</b>	<b>243</b>

**Bảng 3.21: Ước tính nguy cơ tương đối ở nhóm vết hạch gây di chứng tê bì mặt trong cánh tay**

Ước tính nguy cơ	Giá trị trung bình	95% CI		p
		Thấp nhất	Cao nhất	
OR vết hạch (Không/có) với:	16,105	5,862	44,245	< 0,001
Không tê bì MTCT	1,570	1,185	2,079	
Tê bì, kiến bò	0,097	0,043	0,219	

#### **Nhận xét:**

- Trong số 20 ca (8,2%) có tê bì mặt trong cánh tay thì nhóm vết hạch có 12 trường hợp (38,7%) so với 8 trường hợp ở nhóm không vết hạch (3,8%),  $p < 0,001$ .
- Không có tê bì mặt trong cánh tay ở nhóm không vết hạch có tỷ suất chênh OR = 1,57, nhóm có vết hạch OR = 0,097.

### 3.4. Tái phát, di căn và tử vong

#### 3.4.1. Sự kiện xảy ra trong thời gian theo dõi

**Bảng 3.22: Sự kiện xảy ra ở 2 nhóm phẫu thuật**

Tình trạng BN	Loại phẫu thuật		Tổng (N=243)
	Bảo tồn (n=84)	MRM (n=159)	
Tái phát tại vú cùng bên	2	0	2
Tái phát hạch nách cùng bên	0	0	0
Di căn xa	1	1	2
Mất thông tin	2	3	5
Tử vong do bệnh UTV	1	1	2
Tử vong do nguyên nhân khác	0	1	1
<b>Tổng các sự kiện</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>12</b>

#### Nhận xét:

- Trong suốt thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, có 12 sự kiện xảy ra trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

- Tái phát trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi gặp 2 trường hợp: tái vú cùng bên ở nhóm bảo tồn. Không có bệnh nhân nào tái phát tại nách cùng bên.

- Di căn xa gặp 2 trường hợp: di căn phổi và di căn gan.

- Tử vong gặp 3 trường hợp trong đó có một trường hợp tử vong không liên quan đến bệnh lý ung thư.

### 3.4.2. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tái phát, di căn và tử vong

**Bảng 3.23: Đặc điểm của 4 bệnh nhân tái phát, di căn xa và tử vong**

Đặc điểm bệnh nhân	Loại phẫu thuật	
	Cắt tuyến vú (n=1)	Bảo tồn (n=3)
<b>Tái phát, di căn và tử vong</b>		
<i>Tái phát tại vú</i>	0	2
<i>Di căn và tử vong</i>	1	1
<b>Kích thước u (cm)</b>		
<i>U ≤ 1cm</i>	0	1
<i>U &gt; 1cm</i>	1	2
<b>Số lượng hạch cửa (cái)</b>		
1	1	1
2	0	2
<b>Kết quả sinh thiết hạch cửa</b>		
<i>Âm tính</i>	1	2
<i>Dương tính</i>	0	1
<b>Vết hạch nách</b>	<i>Có</i>	<i>Không</i>
<b>Kết quả GPB</b>	<i>OXN</i>	<i>OXN</i>
<b>Độ mô học</b>		
1	0	1
2	1	2
<b>ER và hoặc PR</b>		
<i>Âm tính</i>	1	3
<i>Dương tính</i>	0	0
<b>Her-2/neu</b>		
<i>Âm tính</i>	1	2
<i>Dương tính</i>	0	1
<b>Chẩn đoán sau mổ</b>	<i>T1N1M0</i>	<i>T1N0M0</i>
<b>Điều trị hóa chất</b>	<i>Không</i>	<i>Có</i>
<i>Có</i>	1	2
<i>Không</i>	0	1
<b>Điều trị tia xạ</b>		
<i>Có</i>	0	3
<i>Không</i>	1	0

**Nhận xét:**

- Có 2 ca tái phát tại chỗ, gặp trong nhóm phẫu thuật bảo tồn.
- Trong số 2 ca di căn xa tử vong có 1 ca di căn gan và 1 ca di căn phổi.

### 3.5. Theo dõi sống thêm trong nhóm nghiên cứu

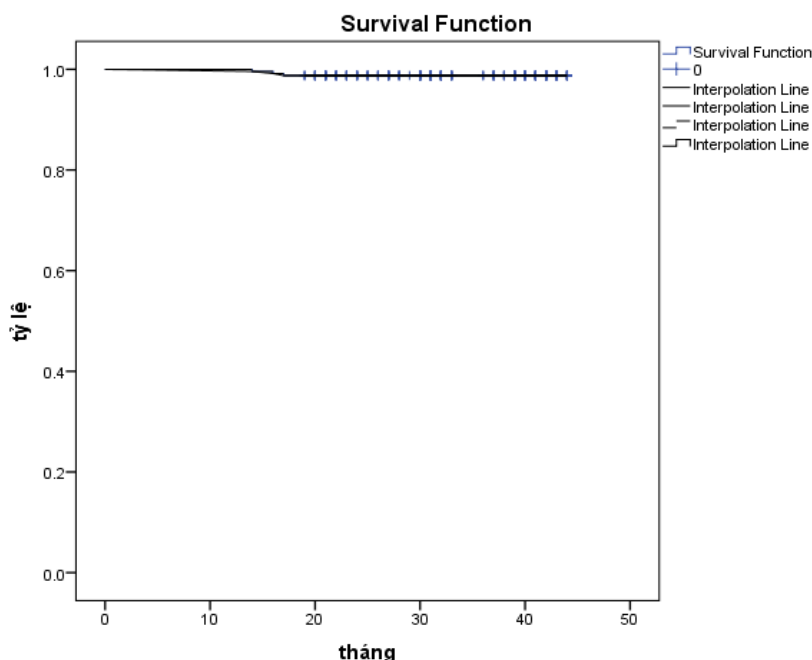
#### 3.5.1. Sống thêm toàn bộ

**Bảng 3.24: Kết quả sống thêm toàn bộ**

Thời gian theo dõi (tháng)				N
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Lệch chuẩn	
14	44	33,24	7,86	243
Tình trạng	Số bệnh nhân		Còn sống	
	N	Sự kiện chết	n	%
Sống thêm toàn bộ	243	3	240	98,7%

**Nhận xét:**

Với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, tính từ lúc bệnh nhân được phẫu thuật đến khi có thông tin cuối cùng. Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ ước tính đạt 98,7%.



**Biểu đồ 3.3: Kết quả sống thêm toàn bộ**

### 3.5.2. Sống thêm không bệnh

**Bảng 3.25: Thời gian theo dõi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu**

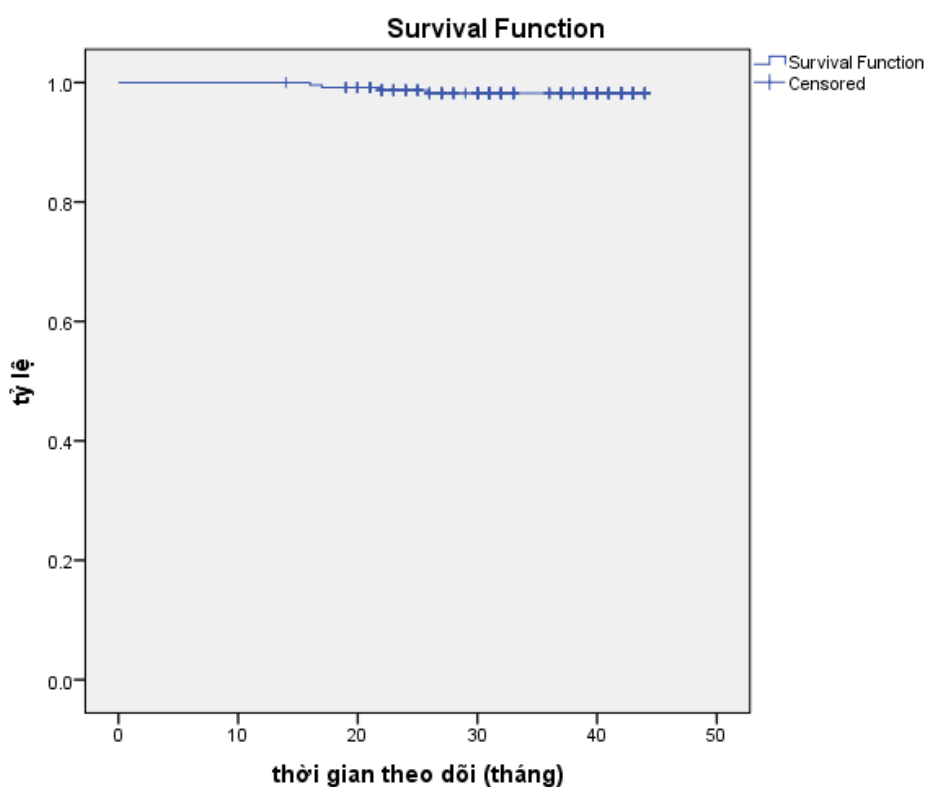
Thời gian theo dõi (tháng)				n
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Lệch chuẩn	
1	4	33,24	7,86	243

Tình trạng	Số bệnh nhân N	Sự kiện tái phát, di căn	Sống không bệnh	
			n	%
Sống thêm không bệnh	243	4	239	98,3%

**Nhận xét:**

Với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh ước tính đạt 98,3%.



**Biểu đồ 3.4: Kết quả sống thêm không bệnh**

### 3.5.3. Sống thêm theo kích thước u

**Bảng 3.26: Kết quả sống thêm theo kích thước u**

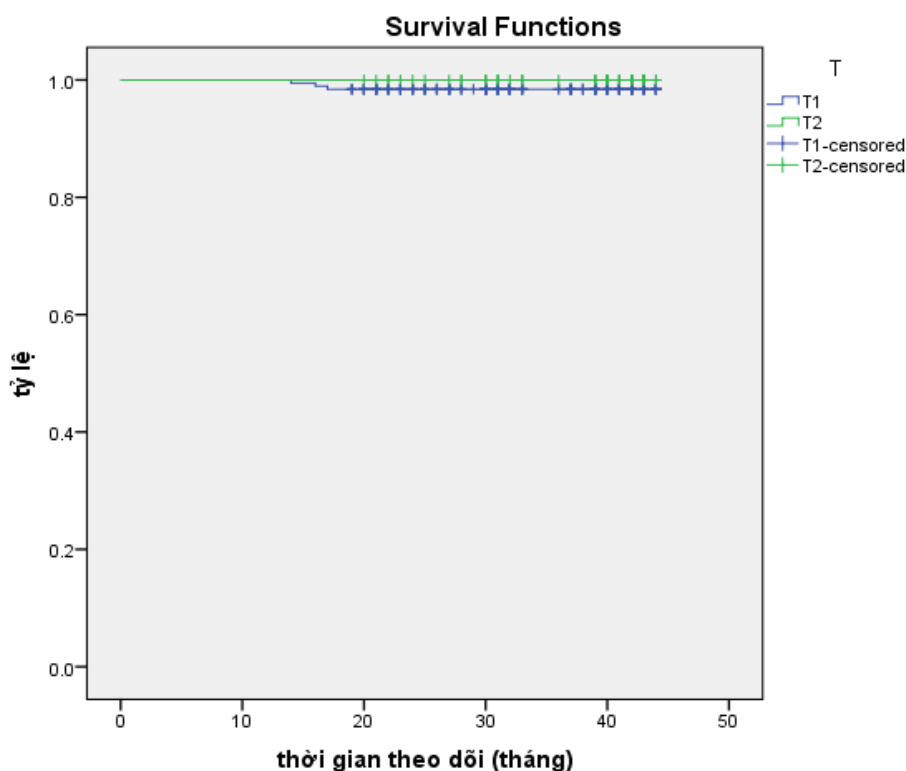
Kích thước u	Số bệnh nhân N	Sự kiện chết	Còn sống		P (Log-Rank)
			n	%	
T1	190	3	187	98,4%	0,359
T2	53	0	53	100%	
<b>Sống thêm toàn bộ</b>	<b>243</b>	<b>3</b>	<b>240</b>	<b>98,7%</b>	

**Nhận xét:**

- Nhóm u có kích thước T1 ( $\leq 2\text{cm}$ ) 190 ca, chiếm tỷ lệ 78,2%. Có 3 bệnh nhân tử vong đều thuộc nhóm u T1.

- Nhóm u có kích thước T2 ( $2\text{cm} < U \leq 3\text{cm}$ ) 53 trường hợp, chiếm tỷ lệ 21,8% và không có bệnh nhân nào tử vong trong nhóm này.

- Test log-rank P = 0,359.



**Biểu đồ 3.5: Kết quả sống thêm theo kích thước u**

### 3.5.4. Sống thêm theo tình trạng hạch

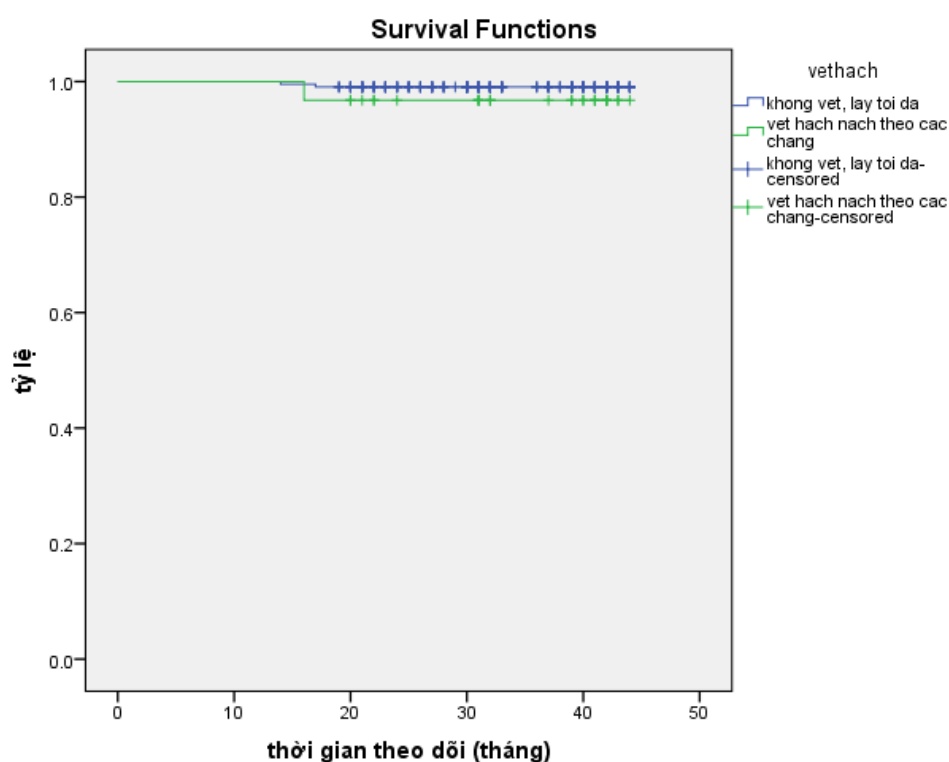
**Bảng 3.27: Kết quả sống thêm theo tình trạng hạch**

Tình trạng hạch của STTT	Số bệnh nhân N	Sự kiện chết	Còn sống		P (Log- Rank)
			n	%	
<i>Không di căn</i>	212	2	210	99,1%	0,282
<i>Có di căn</i>	31	1	30	96,8%	
<b><i>Sống thêm toàn bộ</i></b>	<b>243</b>	<b>3</b>	<b>240</b>	<b>98,7%</b>	

#### Nhận xét:

- Với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, ước tính tỷ lệ sống thêm ở nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 99,1%. Nhóm sinh thiết hạch cửa kèm theo vét hạch nách 96,8%.

- Test log-rank P = 0,282.



**Biểu đồ 3.6: Kết quả sống thêm theo tình trạng hạch cửa**

### 3.5.5. Sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết

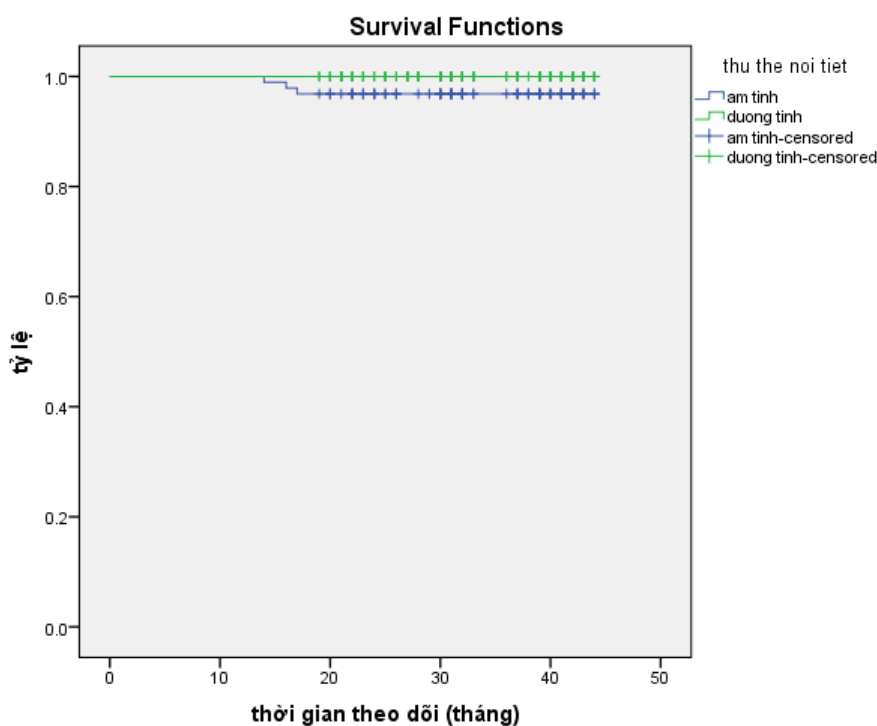
**Bảng 3.28: Kết quả sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết**

Tình trạng thụ thể nội tiết	n	Số chết	Còn sống	%	P (log-rank)
Âm tính	95	3	92	96,8%	0,03
Dương tính	148	0	148	100,0%	
<b>Tổng</b>	<b>243</b>	<b>3</b>	<b>240</b>	<b>98,7%</b>	

#### Nhận xét:

- Tình trạng thụ thể nội tiết trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi xác định để có hay không điều trị nội tiết, chia thành 2 nhóm: nhóm thứ nhất dương tính được xác định là có ít nhất một trong 2 yếu tố ER (+) và hoặc PR (+). Nhóm còn lại thì cả 2 yếu tố ER (-) và PR (-).

- Tỷ lệ sống thêm ở 2 nhóm có sự khác biệt rõ rệt: 100% ở nhóm có thụ thể nội tiết dương tính so với 96,8% nhóm âm tính với  $P = 0,03$ .



**Biểu đồ 3.7: Kết quả sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết**



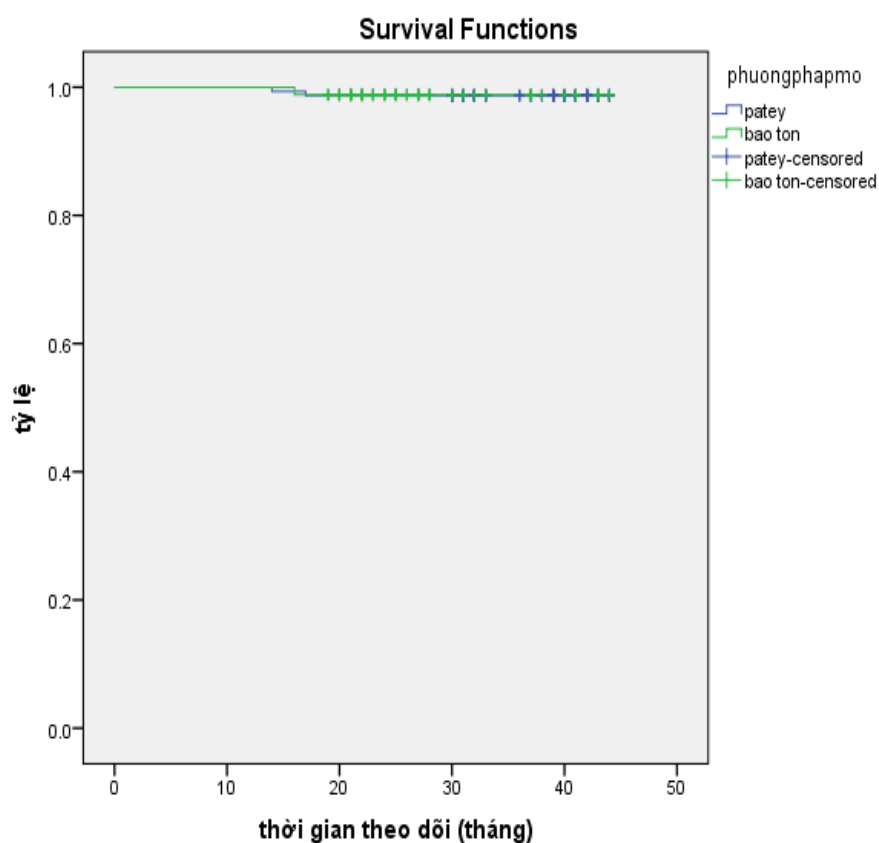
### 3.5.6. Sống thêm theo phương pháp phẫu thuật

**Bảng 3.29: Kết quả sống thêm theo phương pháp phẫu thuật**

Phẫu thuật	Bệnh nhân	Chết	Còn sống		P
			n	%	
Cắt tuyến vú cải biên	159	2	157	98,7%	0,943
Bảo tồn	84	1	83	98,8%	
<b>Toàn bộ</b>	<b>243</b>	<b>3</b>	<b>240</b>	<b>98,7%</b>	

**Nhận xét:**

Ước tính tỷ lệ sống thêm 3 năm ở nhóm phẫu thuật cắt tuyến vú cải biên và phẫu thuật bảo tồn tuyến vú là 98,7% và 98,8%. Test Log-Rank P = 0,943.



**Biểu đồ 3.8: Kết quả sống thêm theo phương pháp phẫu thuật**

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân

##### 4.1.1. Tuổi

Độ tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là khá trẻ với tuổi trung bình là 50,5 (biểu đồ 3.1). Tác giả Lê Hồng Quang khi nghiên cứu sinh thiết hạch cửa trong việc đánh giá tình trạng di căn hạch nách đối với ung thư vú giai đoạn sớm cũng nhận thấy độ tuổi trung bình hay gặp là 51,5, trình bày ở bảng 3.1 và biểu đồ 3.1. Điều này cũng phản ánh một thực tế là ở nước ta, bệnh nhân mắc ung thư vú nói chung có độ tuổi trung bình tương đối trẻ [5]. Nguyễn Đỗ Thùy Giang (2009) và cộng sự qua hồi cứu 3195 ca ung thư vú giai đoạn I và II trong 4 năm từ tháng 01/2004 đến tháng 12/2007 tại khoa ngoại 4, BV Ung bướu Tp.HCM, bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tuổi trung bình 48,6 [171]. Nguyễn Chấn Hùng và Trần Văn Thiệp (1999) nghiên cứu trên 2158 trường hợp ung thư vú cho thấy độ tuổi 40-49 hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 31,5% [173].

Các nghiên cứu tương tự về hạch cửa trong ung thư vú của các tác giả Âu, Mỹ có thể phần nào thấy được rằng so với các nước phát triển thì độ tuổi trung bình của phụ nữ nước ta thấp hơn. Một nghiên cứu để đánh giá di căn hạch không phải hạch cửa trong ung thư vú tại Pháp, Emmanuel Barranger và cộng sự (2005) cho thấy tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu 57 (29-85) [152], Giuliano (2000) báo cáo độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của tác giả là 58, Choi (2003) báo cáo độ tuổi trung bình là 59 [102]. McMaster (2000) báo cáo độ tuổi trung bình là 63 [174],[175]. Số liệu thống kê của chương trình SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ cho thấy nhóm tuổi hay gặp nhất của ung thư vú là từ 60-69 tuổi, chiếm 24,8% [176].

Bệnh ung thư vú ngày càng có xu hướng trẻ hóa ở nước ta, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về độ tuổi của bệnh nhân ngoài việc góp thêm

những số liệu về đặc điểm bệnh học của ung thư vú còn bao gồm một vấn đề khác nữa, đó là ý nghĩa thực tiễn của độ tuổi sàng lọc cho những phụ nữ trẻ để phát hiện sớm ung thư vú, đồng thời ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị cho những bệnh nhân giai đoạn sớm để tránh việc vét hạch nách không cần thiết, giảm thiểu các di chứng và xóa bỏ mặc cảm sẽ giúp họ có cái nhìn tích cực hơn về bệnh tật cũng như đời sống xã hội, đem lại cho người bệnh chất lượng sống tốt hơn với thời gian sống dài hơn với các nhu cầu cao hơn ở những phụ nữ trẻ.

#### **4.1.2. Vị trí u**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 138 bệnh nhân ung thư vú trái chiếm tỷ lệ 56,8% và 105 bệnh nhân ung thư vú phải chiếm tỷ lệ 43,2%. Về vị trí của khối u trong tuyến vú, nhóm hay gặp nhất là vị trí 1/4 trên ngoài với 156 trường hợp, chiếm tỷ lệ 64,2%, được trình bày ở bảng 3.2 và biểu đồ 3.2. Kết quả này cũng tương đồng với các tác giả khác khi nghiên cứu về đặc điểm của ung thư vú. Nghiên cứu của Tô Anh Dũng nghiên cứu trên 615 trường hợp, báo cáo tỷ lệ 50,4% u vú trái, 49,6% trường hợp u vú phải và 48% u ở vị trí 1/4 trên ngoài, Lê Hồng Quang (2012) tỷ lệ ung thư vú bên trái so với bên phải là 52,4% và 47,6%, vị trí 1/4 trên ngoài với các vị trí khác tương ứng 58,8% và 41,2% [5],[167]. Các tác giả nước ngoài cũng cho các kết quả tương tự, Umberto Veronesi (2010) khi nghiên cứu 516 bệnh nhân nhận thấy vị trí u ở 1/4 trên ngoài là 72%, vị trí khác 28% [19]. Barranger.E và cộng sự (2005) cho thấy có 70,3% gặp u ở 1/4 trên ngoài [152]. Martin nghiên cứu đa trung tâm với 1332 trường hợp cho thấy tỷ lệ u ở 1/4 trên ngoài là 53,2% [177]. Giuliano cho kết quả 64% u ở 1/4 trên ngoài trên 133 trường hợp [3], McMasters và CS nghiên cứu trên 806 trường hợp cũng cho thấy khối u ở 1/4 trên ngoài chiếm 53% [175].

Có 2 điểm đáng lưu ý về vị trí của khối u trong tuyến vú, (i) điểm thứ nhất về liên quan giữa giải phẫu của tuyến vú và bệnh học, do tuyến vú có phần đuôi nách trải dài về phía hố nách nên phần thể tích tuyến vú nằm ở góc

1/4 trên ngoài là nhiều hơn các vị trí khác, Jatoi ước tính tỷ lệ lên đến 45%, do đó vị trí xuất hiện khối u ở 1/4 trên ngoài cũng chiếm ưu thế; (ii) thứ hai là theo một số tác giả vị trí u ở 1/4 trên ngoài có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của phương pháp sinh thiết hạch cửa [41]. Keshtgar cho rằng nếu sử dụng phương pháp hiện hình bằng đồng vị phóng xạ, có thể xuất hiện hiện tượng nhiễu trong trường hợp u ở 1/4 trên ngoài, tác giả cũng đề xuất 1 số biện pháp phòng tránh tác động này [161]. Một số tác giả khác cho rằng vị trí u ở 1/4 trên ngoài cũng có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ nhận diện và tỷ lệ âm tính giả do liên quan đến đường bạch huyết cũng như số lượng hạch cửa [175],[177].

#### **4.1.3. Chỉ số khối cơ thể (BMI)**

Chỉ số khối cơ thể trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là  $21,48 \pm 2,51$ . Nghiên cứu của Lê Hồng Quang (2012) con số này là  $21,16 \pm 2,35$ , có 18,24% gặp thừa cân và béo phì trong số 170 ca sinh thiết hạch cửa. Tác giả đưa ra nhận xét trong nghiên cứu của mình: “*Những bệnh nhân có BMI thuộc nhóm thừa cân béo phì có tỷ lệ phát hiện hạch cửa 93,55% thấp hơn khá cách biệt so với nhóm gầy và bình thường (tỷ lệ phát hiện 99,28%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,89$* ” [5]. Theo một số tác giả, béo phì có mối liên quan nhất định với độ chính xác của phương pháp sinh thiết hạch cửa, tuy nhiên, cũng như đối với yếu tố tuổi cao, béo phì không phải là chống chỉ định của phương pháp, mặc dù tình trạng béo phì cũng đồng nghĩa với việc có nhiều tổ chức mỡ được tập trung ở hố nách và gây khó khăn cho việc phát hiện hạch cửa bằng kỹ thuật ngoại khoa [178],[179]. Số liệu của chúng tôi trình bày ở bảng 3.3 cho thấy nhóm thừa cân, béo phì 27 ca chiếm tỷ lệ 11,1%, hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có thể trạng trung bình và gầy 216 trường hợp (88,9%), đây cũng là một điều kiện thuận lợi để thầy thuốc có thể khám và phát hiện được tổn thương nhỏ của vú cũng như phát hiện được hạch nách một cách dễ dàng hơn trên lâm sàng. Phát hiện u với giai đoạn T1 78,2% và tỷ lệ di căn hạch trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng rất thấp dưới 15%.

#### **4.1.4. Kích thước khối u**

Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân có giai đoạn u lâm sàng bao gồm T1, T2 với kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 3cm theo khuyến cáo của ASCO, hội nghị đồng thuận St-Galen và hướng dẫn của Saint-Paul-de-Vence (2011), sinh thiết hạch cửa đạt được độ tối ưu khi chỉ định trên các trường hợp với khối u có kích thước từ 3cm trở xuống [6],[180],[181]. Kết quả bảng 3.4; 3.12 cho thấy: trong số 243 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá kích thước u cho thấy có 190 bệnh nhân ở giai đoạn T1 (78,2%) trong đó T0-1a: 12 (4,9%); T1b: 56 (23,1%); T1c: 122 bệnh nhân (50,2%) và 53 bệnh nhân có u kích thước trên 2cm (21,8%). Lê Hồng Quang và CS (2012) thực hiện sinh thiết hạch cửa trên 170 trường hợp T1-3, N0 trên lâm sàng để đánh giá tình trạng hạch nách, tỷ lệ kích thước u tương ứng 33,5%, 62,4% và 4,1% [5]. Nguyễn Đỗ Thùy Giang và CS (2014) trong báo cáo 225 ca sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene cũng lựa chọn bệnh nhân T1 50,8% và T2 là 49,2% [27]. Các tác giả trong nước và trên thế giới cũng báo cáo các kết quả nghiên cứu chủ yếu trên nhóm bệnh nhân T1 và T2: Trần Văn Thiệp (2010) cho thấy 60,8% T1 và 36,5% T2 [36], Trần Tứ Quý (2009): 19,7% T1 và 76,3% T2 [182]. Một nghiên cứu đa trung tâm ở Thụy Sĩ, Igor Langer (2007) so sánh kết quả của 2 phương pháp sinh thiết hạch cửa đơn thuần và vét hạch trên 659 bệnh nhân với kích thước u trong nhóm nghiên cứu T1 là 467 bệnh nhân trong đó T1a: 18 (2,7%); T1b: 75 (11,4%); T1c: 374 (56,8%) và T2 là 192 (29,1%) [183]. McMasters và CS (2000) nghiên cứu trên 806 bệnh nhân thì có 72% là T1 và 25% là T2 [175]. Với giai đoạn kích thước u nhỏ, tỷ lệ di căn hạch nách thấp và chúng tôi sẽ bàn luận trong mục các yếu tố liên quan đến di căn hạch nách.

#### **4.1.5. Phương pháp chẩn đoán**

Trong số bệnh nhân của chúng tôi có 111 bệnh nhân (45,7%) được chẩn đoán bằng sinh thiết u làm giải phẫu bệnh trước mổ (sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở tức thì) và 132 bệnh nhân (54,3%) được chẩn đoán bằng bộ 3 thăm khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào học và chụp x-quang tuyến vú, trình bày ở

bảng 3.5. Trong những năm gần đây do yêu cầu ngày càng cao trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú mà tỷ lệ bệnh nhân được sinh thiết kim chẩn đoán ung thư vú trước mổ này càng được nâng lên, giá trị cơ bản của sinh thiết kim trong chẩn đoán ung thư vú là ở chỗ bên cạnh việc đưa ra tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán còn xác định được tình trạng thụ thể nội tiết để giúp người thầy thuốc chủ động lên kế hoạch điều trị toàn diện và chi tiết hơn. Đối với phương pháp sinh thiết hạch cửa nói riêng, chẩn đoán ung thư vú bằng sinh thiết kim cũng thể hiện giá trị ở chỗ giúp đưa ra các thông tin tham khảo quan trọng cho người thầy thuốc lâm sàng trong chỉ định và quá trình thực hiện kỹ thuật sinh thiết hạch cửa, các thông tin đó bao gồm loại mô học, độ mô học và đặc tính xâm lấn bạch mạch của khối u.

#### **4.1.6. Một số đặc điểm mô bệnh học**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô thể ống xâm nhập vẫn chiếm đại đa số với 205 trường hợp, chiếm tỷ lệ 84,4%. Các thể hay gặp khác chiếm tỷ lệ từ cao đến thấp lần lượt là ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập có 16 trường hợp, chiếm tỷ lệ 6,6%, ung thư biểu mô thể nhày 6 trường hợp, chiếm tỷ lệ 2,5% (bảng 3.6; 3.13). Kết quả này cũng tương đồng với các công bố trước đây của một số tác giả trong nước về các thể mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến vú: Hoàng Thanh Quang (2011) đánh giá kết quả bảo tồn ung thư vú giai đoạn I-II tại Bệnh viện K nhận thấy ung thư biểu mô thể ống xâm nhập 82,8%, ung thư thể nội ống trội chiếm tỷ lệ 2,1%, ung thư thể tiểu thùy xâm nhập 4,7% [184]. Vũ Hồng Thăng báo cáo tỷ lệ ung thư biểu mô thể ống xâm lấn là 86,9%, Nguyễn Đăng Đức (1995) 76,16%, Tạ Văn Tờ (2004) khi nghiên cứu 2207 trường hợp UT biểu mô tuyến vú cho thấy loại mô học ung thư biểu mô thể ống xâm nhập hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 79%, thể tiểu thùy xâm nhập 2,9% và thể nhày 2,3% [98],[169],[185].

Các tác giả nước ngoài với mẫu nghiên cứu lớn cũng cho các kết quả tương tự: Fisher nghiên cứu trên 1000 trường hợp ung thư vú cũng báo cáo kết quả tỷ lệ ung thư biểu mô thể ống xâm nhập là 80,6% [186]. Veronesi và

CS (2010) nghiên cứu với mẫu 526 bệnh nhân cũng cho thấy ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tới 82% [19]. Giuliano (2000) báo cáo kết quả nghiên cứu hạch cửa với 87,2% bệnh nhân thuộc nhóm ung thư biểu mô thể ống xâm nhập [174]. Bauer (2002) cũng báo cáo tỷ lệ ung thư biểu mô thể ống xâm nhập là 69,9% trên 332 bệnh nhân sinh thiết hạch cửa [187]. Igor Langer (2007) với 659 bệnh nhân nghiên cứu thì nhóm ung thư biểu mô thể ống xâm nhập là chủ yếu 86,8% [182]. Dù kết quả mô học của các tác giả khác nhau nhưng đều có sự thống nhất trong các nghiên cứu, loại mô học hay gặp nhất là ung thư thể ống xâm nhập và chiếm một tỷ lệ cao nhất trong các nghiên cứu.

Về phân độ mô học, trong số 243 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ độ mô học 1,2,3 lần lượt 28,8%, 63,4% và 7,8% (bảng 3.6; 3.13). Trong nghiên cứu của Lê Hồng Quang (2012) 133 bệnh nhân thuộc nhóm ung thư biểu mô thể ống xâm nhập (có hoặc không kết hợp với thành phần nội ống trội), trong đó độ 1 có 10 trường hợp, chiếm tỷ lệ 7,5%, độ 2 có 89 trường hợp, chiếm tỷ lệ 66,9% và độ 3 có 30 trường hợp, chiếm tỷ lệ 22,6% [5]. Việc phân độ mô học theo Scarff -Bloom - Richardson dựa trên 3 tiêu chí như sự hình thành ống nhỏ, tính đa hình của nhân và hoạt động phân bào, phản ánh mức độ ác tính cũng như sự tiến triển của khối u và qua đó phản ánh tiên lượng bệnh [51]. Kết quả của Vũ Hồng Thăng (1999) báo cáo tỷ lệ độ mô học 1, 2, và 3 tương ứng là 15%, 68,7% và 16,3% [169], Nguyễn Đăng Đức (1995) nghiên cứu trên 495 trường hợp cho kết quả 65,9% độ mô học 2 [185]. Kết quả nghiên cứu của Tạ Văn Tờ (2004), độ 1: 12,2%; độ 2: 71,4% và độ 3 là 16,4% trong tổng số 1744 bệnh nhân [98]. Veronesi và CS nghiên cứu trên 421 bệnh nhân cho thấy độ mô học 1 chiếm tỷ lệ 31,9%, độ 2 chiếm tỷ lệ 48,3% và độ 3 chiếm tỷ lệ 19,8% [151], D'Eredta và CS (2003) báo cáo tỷ lệ độ mô học 1, 2, 3 tương ứng là 18,7%, 40% và 41,3% trong số 155 bệnh nhân nghiên cứu [33]. Báo cáo của Igor Langer (2007) cho thấy tỷ lệ độ mô học lần lượt 1; 2 và 3 là 19,1%; 59,3% và 21,6% [182].

## **4.2. Kết quả sinh thiết hạch cửa**

Sử dụng xanh methylene để làm hiện hình sinh thiết hạch cửa trong ung thư vú giai đoạn sớm đã được nhiều tác giả đề cập đến và coi đây là một trong 2 phương pháp cơ bản để phát hiện hạch cửa (phương pháp đơn chất và kết hợp). Với kết quả nhận diện tốt, tỷ lệ âm tính giả không quá cao, an toàn cho người bệnh, dễ thực hiện trong lúc mổ, chi phí hợp lý, nhiều tác giả khuyến cáo được áp dụng ở những cơ sở, bệnh viện mà khoa Y học Hạt nhân chưa phát triển và điều kiện kinh tế còn hạn chế [31],[188].

### **4.2.1. Tỷ lệ nhận diện hạch cửa**

Việc áp dụng phương pháp nào để làm hiện hình và sinh thiết hạch cửa phụ thuộc vào điều kiện thực tế tại mỗi trung tâm phẫu thuật, tại mỗi quốc gia và kinh nghiệm của từng phẫu thuật viên. Mỗi phương pháp đều có các ưu và nhược điểm riêng, nhưng tựu trung lại dù thực hiện bằng phương pháp nào thì tỷ lệ nhận diện hạch cửa phải cao và âm tính giả mức thấp nhất. Kết quả nghiên cứu của Mathelin. C và cộng sự (2009) khi so sánh hiện hình hạch cửa bằng nhuộm màu xanh đơn thuần với phương pháp kết hợp, tác giả nhận thấy cả 2 phương pháp đều cho kết quả tương đương. Kết quả còn được minh chứng bởi Lê Hồng Quang (2012) khi thực hiện bằng 2 phương pháp nhuộm màu đơn thuần và nhuộm màu kết hợp với đo hoạt tính phóng xạ (bảng 4.1) [5],[111].

Với kỹ thuật hiện hình bằng xanh methylen đơn thuần, trong số 243 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi được trình bày ở bảng 3.8, tỷ lệ nhận diện hạch cửa 98,4% (239 trường hợp). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với Lê Hồng Quang (2012) với 170 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ nhận diện 98,2%, Nguyễn Đỗ Thùy Giang và CS (2014) tỷ lệ này là 98,6% [5],[27]. Trần Tứ Quý nghiên cứu trên 76 bệnh nhân, báo cáo tỷ lệ phát hiện 90,8% khi sử dụng xanh methylene.



**Bảng 4.1: Tổng hợp của các tác giả về vị trí tiêm và tỷ lệ thành công các phương pháp hiện hình hạch cửa**

(Nguồn: Mathelin C, Croce S, Brasse D et al 2009) [111]

Tác giả	Số lượng BN (n)	Vị trí tiêm	Độ sâu tiêm	Số lượng thuốc (ml)	Nồng độ (mg/ml)	Xoa nhẹ vị trí tiêm (phút)	Tỷ lệ thành công (%)	
							Nhuộm màu đơn thuần	Kỹ thuật kết hợp
Blessing 2002 [109]	112	Quanh u	-	3-5	-	5	-	99,0
Simmons 2003 [119]	112	Quanh u	Nhu mô	5	10	5	92,0	95,5
Nour 2004 [189]	54	Quầng vú	-	5	-	5	83,0	-
Golshan 2006 [190]	141	Quầng vú	-	5	10	5	96,5	-
Varghese 2008 [139]	329	Quầng vú	Dưới da	1	10	1-2	96,5	98,7
	43	Quanh u			10	-	74,0	
Zakaria 2008 [20]	236	Quầng	Dưới da		Tb	-	88,0	99,7
	102	Quầng		3-4	1,25	-	92,0	
Saha 2008 [191]	72	Quầng	Cả hai	3-5	10	-	100	-
Mathelin 2009 [111]	100	Quầng		2		Không	65,0	
	75	Quầng	Nhu mô	4	1,25	không	90,0	99
Lê H. Quang 2010 [5]	170	Kết hợp	Cả hai	3-5	-	5	98,2	100
Nguyễn Đ.T Giang 2014 [27]	225	Kết hợp	Cả hai	3-5	-	5	98,6	-
Phạm Hồng Khoa, 2016	243	Kết hợp	Dưới da	3-5	-	5	98,4	-

Trần Văn Thiệp (2010) báo cáo tỷ lệ phát hiện 98,6% [36]. Giuliano (2000) báo cáo tỷ lệ phát hiện bằng xanh methylen đơn thuần là 99% trong nghiên cứu có 133 bệnh nhân [174], Simmons (2003) phát hiện được 97,2% hạch cửa bằng nhuộm xanh đơn thuần, tương tự, tỷ lệ của các tác giả Naik (2004) là 81,5%, Kern (1999) là 98% [100],[119],[192]. Năm 2001, trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp từ 10 nghiên cứu với số bệnh nhân là 886, Cody III đưa ra tỷ lệ phát hiện hạch cửa bằng xanh methylene là 81% [193].

Việc phát hiện được hạch cửa là một trong 2 công việc quan trọng trong quy trình làm hiện hình và sinh thiết hạch cửa để đánh giá tình trạng di căn hạch nách của bệnh nhân ung thư vú. Sự thành công trong phát hiện và sinh thiết đúng và đủ số lượng hạch cửa là sự kết hợp chuẩn mực của 2 quá trình: (1) làm hiện hình hệ bạch huyết và hạch cửa bằng việc sử dụng chất màu xanh methylen, bước này đòi hỏi nhóm nghiên cứu phải xử lý và làm chủ các thông tin liên quan đến việc lựa chọn kỹ thuật tiêm, vị trí tiêm thuốc, nồng độ thuốc; (2) thực hiện kỹ thuật ngoại khoa để bộc lộ và tiếp cận một cách trực tiếp và toàn diện đến các hạch cửa. Theo nhiều tác giả, để đạt được sự thành thạo về kỹ thuật, các phẫu thuật viên cần trải qua một giai đoạn làm quen với kỹ thuật (learning curve), trong giai đoạn này phẫu thuật viên được yêu cầu nạo vét hạch nách tiêu chuẩn sau khi tiến hành sinh thiết hạch cửa để tránh cho người bệnh khỏi những nguy cơ do sai sót trong sinh thiết hạch cửa gây ra [17], [181]. Đa số các tác giả đều đồng thuận về số lượng thủ thuật mà mỗi phẫu thuật viên phải thực hiện để trải qua giai đoạn này là 20-30 ca [5],[107],[179],[181]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, do những điều kiện thực tế tại Khoa ngoại Vú, Bệnh viện K mà toàn bộ 243 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được thực hiện bởi các phẫu thuật viên có kinh nghiệm trong giảng dạy và thực hành lâm sàng về sinh thiết hạch cửa.

Vị trí tiêm chất màu cũng có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ phát hiện hạch cửa: theo y văn, có 3 vị trí tiêm thuốc để làm hiện hình hạch cửa:

- Tiêm vào mô vú quanh khối u: phương pháp này có ưu điểm là hạch

cửa khi phát hiện được thì sẽ phản ánh rất sát thực tình trạng dẫn lưu bạch huyết/di căn ung thư từ khối u đến.

- Tiêm vào dưới da, trong da: ưu điểm là lợi dụng được mạng lưới bạch huyết dày đặc của tuyến vú ở dưới da, bên cạnh đó kỹ thuật này còn áp dụng rất tốt cho các trường hợp không có u trên lâm sàng (T0).

- Tiêm vào dưới quầng vú: ưu điểm là lợi dụng đám rối bạch huyết Sappey, kỳ vọng có một cái nhìn tổng thể nhất về các hạch cửa của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, như trong phần Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu đã trình bày, lựa chọn kỹ thuật tiêm kết hợp quanh u, trong da trên khối u và quanh quầng vú để tận dụng được ưu điểm của các phương pháp. Các tác giả trên thế giới khi sử dụng kết hợp các kỹ thuật tiêm cũng thường cho kết quả nhận diện hạch cửa rất cao, Boolbol và CS (2001), Linehan và CS (1999) kết hợp tiêm quanh u và trong da cho tỷ lệ phát hiện 100% và 99% tương ứng [21],[194]. McMasters (2001) kết hợp tiêm dưới da và quanh u cho tỷ lệ phát hiện 95,3%, Borgstein (2000) kết hợp tiêm quanh u và quanh quầng vú cho tỷ lệ phát hiện là 96,9% [11],[125]. Trong thử nghiệm FRANSENODE (2007), Rodier và cộng sự công bố kết quả tỷ lệ nhận diện hạch cửa trong mổ với vị trí tiêm khác nhau ở quanh quầng và quanh u bằng phương pháp nhuộm màu và đo hoạt tính phóng xạ là 99,1%, sự tương hợp hạch màu xanh với hạch có hoạt tính phóng xạ cao “hot spot” ở vị trí quanh quầng đạt 95,6% và quanh u tương ứng là 91,5%, dường như tỷ lệ phát hiện ở hạch cửa khi tiêm ở quanh quầng vú có vẻ cao hơn tiêm quanh u nhưng tác giả không thấy có sự khác biệt giữa 2 vị trí với  $P = 0,08$  [161].

#### **4.2.2. Số lượng hạch cửa và kết quả xét nghiệm mô học**

##### **- Số lượng hạch cửa**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch cửa phẫu tích nhiều nhất là 4, số lượng hạch trung bình thu được  $1,5 \pm 0,8$  (bảng 3.8). Kết quả này cũng tương đồng với các kết quả đã công bố của các tác giả trong và ngoài nước, được trình bày bảng 4.2. Trong nghiên cứu của Lê Hồng Quang (2012)

số hạch cửa trung bình là  $1,53 \pm 0,77$ , của Trần Tứ Quý (2010) con số này là  $1,62 \pm 0,8$ , theo số liệu của Trần Văn Thiệp (2010) là  $2,5 \pm 0,8$  [5],[36],[182]. Số lượng hạch cửa của chúng tôi thấp hơn của Nguyễn Đ.T. Giang (2014) số hạch cửa trung bình là 2,9 trên 225 ca được sinh thiết hạch cửa vì nhóm nghiên cứu lấy cả những “hạch cửa không bắt màu xanh” mà trong nghiên cứu của chúng tôi gọi là hạch nách nghi ngờ (non-sentinel lymph nodes) [27]. Choi (2003) báo cáo kết quả với số hạch cửa trung bình lấy được ở mỗi bệnh nhân là 2,7 [102]. Kết quả của Albertini là 2,2 hạch, Giuliano là 1,8 hạch và Veronesi là 1,4 hạch [25],[26],[34].

**Bảng 4.2: Tổng hợp so sánh số lượng hạch cửa sinh thiết bằng phương pháp nhuộm màu của một số tác giả trong và ngoài nước**

Tác giả	Số lượng BN (n)	Vị trí tiêm	Số lượng hạch cửa (cái)			Tỷ lệ nhận diện (%)	
			1 (n)	> 1 (n)	Trung bình		
Yu [195]	(2002)	218	Quàng	-	-	2,8	85,5
Simmons [119]	(2003)	112	Quanh u	-	-	2	92,8
Karen [112]	(2005)	700	-	290	357	1,8	92,4
Varghese [28]	(2007)	329	Quàng	-	-	1,5	96,5
Adnan [123]	(2007)	90	Quàng+u	-	-	1,54	98,9
Langer [183]	(2007)	659	Quàng+u	-	-	2	98,3
Zavagno [22]	(2008)	697	-	-	-	1,6	95,0
Sara [196]	(2010)	50	Quàng	-	-	3	100
Lê H. Quang [5]	(2012)	170	Quàng+u	101	67	1,53	98,2
Takamaru [31]	(2013)	374	Quàng	149	213	-	96,8
N.Đ.T Giang [27]	(2014)	225	Quàng +u	-	-	2,9	98,6
Phạm H. Khoa	(2016)	243	Quàng+u	165	74	1,5	98,4

**- Kết quả xét nghiệm sinh thiết tức thì hạch cửa**

Sinh thiết tức thì (cắt lạnh) là qui trình xét nghiệm cho phép rút ngắn thời gian cố định bệnh phẩm tươi bằng cách sử dụng nhiệt độ lạnh, từ đó đánh giá bệnh phẩm về vi thể một cách nhanh chóng. Phương pháp này được sử dụng nhiều trong ung thư và giúp cho phẫu thuật viên đưa ra các quyết định ngay khi bệnh nhân còn đang trên bàn mổ. Tuy nhiên đây cũng là một “test” chẩn đoán nên việc xác định các giá trị của “test” cũng rất quan trọng để ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Tỷ lệ nhận diện hạch cửa và âm tính giả là 2 vấn đề mà được nhiều tác giả quan tâm và nhiều báo cáo cho thấy tỷ lệ âm tính giả lý tưởng trong sinh thiết hạch cửa đạt dưới 5%, cho phép dao động từ 5-10%. Để đạt được mục tiêu như vậy, khâu lựa chọn bệnh nhân cũng rất quan trọng để thực hiện qui trình này. Trong số 243 ca, nhóm bệnh nhân có thể trạng trung bình và gầy 216 ca (88,9%), việc khám và phát hiện hạch nách trên lâm sàng khá dễ dàng so với bệnh nhân thừa cân hay béo phì, loại trừ hầu hết các trường hợp sờ thấy hạch nách nên điều đó cũng giải thích tỷ lệ di căn hạch trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Hơn nữa, trong các báo cáo của hầu hết tác giả nước ngoài tỷ lệ hạch cửa di căn được đánh giá cả trên nhuộm H&E và IHC (tính cả các trường hợp vi di căn).

Sinh thiết tức thì cũng được sử dụng rộng rãi để đánh giá tình trạng di căn hạch cửa và thông tin thu được sẽ giúp ích cho phẫu thuật viên đưa ra quyết định có hay không nạo vét hạch nách. Kết quả kiểm tra các hạch cửa trên số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả bảng 3.9:

- Với nhóm bệnh nhân có 1 hạch cửa: 16 trường hợp có di căn chiếm tỷ lệ 9,7%; 149 trường hợp không di căn chiếm tỷ lệ 90,3% trong tổng số 165 trường hợp (69%).

- Với nhóm bệnh nhân có nhiều hơn 1 hạch cửa: trong tổng số 74 trường hợp (21%) có 8 trường hợp di căn (10,8%) và 66 trường hợp không di căn (89,2%).

So sánh 2 nhóm cho thấy tỷ lệ di căn hạch ở nhóm có trên 2 hạch cửa cao hơn ở nhóm có 1 hạch nhưng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $P = 0,79$  bảng 3.9. Hay nói cách khác việc phát hiện được nhiều hạch cửa cũng không có nghĩa là sẽ tốt hơn, phản ánh chính xác hơn so với việc phát hiện được ít hạch cửa đối với những trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm, không sờ thấy hạch nách trên lâm sàng và khái niệm về hạch cửa đã minh chứng, phản ánh đúng bản chất của vấn đề.

Kết quả tương tự như nghiên cứu của Lê Hồng Quang và CS (2010) với nhóm bệnh nhân có 1 hạch cửa: di căn chiếm tỷ lệ 32,7%, không di căn chiếm tỷ lệ 67,3% so với nhóm bệnh nhân có từ 2 hạch cửa trở lên có tỷ lệ tương ứng là: 32,8% và 67,2%. Không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

Nghiên cứu của Kennedy (2003) công bố khi nghiên cứu 236 trường hợp được sinh thiết hạch cửa rồi tiến hành vét hạch nách theo các chặng, tác giả nhận thấy trong số bệnh nhân nhận diện được hạch cửa ở nhóm có số lượng nhiều hơn 2 thì tỷ lệ âm tính giả không khác biệt với nhóm sinh thiết được 2 hạch cửa (7,9% so với 8,7%) và có cải thiện ở nhóm sinh thiết được 1 hạch cửa (8,7% so với 16,5%). Tác giả khuyến cáo để hạn chế âm tính giả, nên sinh thiết 2 hạch cửa là đủ [197].

So sánh với các kết quả của các tác giả khác đã công bố cho thấy kết quả chúng tôi đạt được là tương đương. Hầu hết các nghiên cứu đều được thực hiện trên các bệnh nhân u nhỏ và chưa có di căn hạch theo đánh giá lâm sàng (cN0), các kết quả công bố về di căn hạch cửa qua xét nghiệm sinh thiết tức thì cũng thay đổi tùy theo tác giả: Trần Văn Thiệp (2010) báo cáo kết quả sinh thiết tức thì dương tính là 7,1% trong số 70 bệnh nhân T1-2 [36], Menes (2003) thấy có 21/67 (31,3%) bệnh nhân N0 có di căn hạch cửa qua sinh thiết tức thì [198], kết quả của Weiser (2000) là 231/890 (25,9%) trên các bệnh nhân T1-2 [199] và Karen K (2005) là 312/1012 (30,8%) các trường hợp T1,2,3N0 [112].

**Bảng 4.3: Tổng hợp so sánh các chỉ số đánh giá của một số tác giả trong và ngoài nước khi thực hiện sinh thiết hạch cửa bằng đơn chất hoặc kết hợp**

Tác giả, (năm)	N	PP hiện hình	Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	TAcc (%)	FNR (%)	IdR (%)
Giuliano (1994) [3]	174	Xanh	88	100	100	93,5	95,7	2,8	65,5
Albertini (1996) [26]	62	Kết hợp	-	-	-	-	-	-	91,9
Rubio (1998) [200]	124	ĐVPX	95,7	100	100	99	-	0,8	-
O’Hea (1998) [201]	60	Kết hợp	-	-	-	-	94,5	15	93,2
Krag (1998) [202]	443	ĐVPX	88,6	100	100	95,7	96,8	11,4	93,2
Veronesi (1999) [158]	376	ĐVPX	93,3	100	100	94,1	96,8	6,7	98,7
Kern (1999) [192]	40	Xanh	100	100	-	-	100	0	97,5
McMasters (2000) [175]	562	Kết hợp	94,2	100	100	97,5	98,2	5,8	90
Haigh (2000)[203]	284	Xanh	96,7	100	100	97,9	98,7	3,2	81
Henry-Tillman (2002)[204]	115	Kết hợp	-	-	-	-	97,1	9	94,8
D’Eredita (2003) [205]	59	Xanh	100	-	-	100	100	-	87
Martin (2005) [177]	4117	Kết hợp	92,1	100	100	96	97,3	7,9	94
Hung WK (2005) [206]	57	Xanh	-	-	-	-	-	5	86
Varghese (2007) [28]	173	Xanh	75	89,1	-	96,3	87,4	3,7	96,5
Varghese (2007) [28]	156	Kết hợp	70,6	85,4	-	96	83,8	4,1	98,7
Krag (2007) [162]	2807	ĐVPX	-	-	-	-	97,1	9,8	97,2
Trần V Thiệp (2010)[36]	74	Xanh	83,3	100	-	98,5	98,6	2,9	98,6
Lê H Quang (2012) [5]	170	Xanh	96,7	100	100	98,2	98,8	3,3	98,2
Takamaru (2013) [31]	374	Xanh	87,1	100	-	-	97,8	12,9	96,8
NĐT Giang (2014) [27]	225	Xanh	86,4	99,5	-	97,4	97,3	13,5	98,6
Vũ Kiên (2016) [207]	116	ĐVPX	100	98,8	97,3	100	99,1	0	98,3
Phạm Hồng Khoa (2016)	243	Xanh	88,9	100	-	-	98,7	11,1	98,4

*Sn: Độ nhạy, Sp: Độ đặc hiệu, PPV: giá trị dự báo dương tính, NPV: giá trị dự báo âm tính, TAccT: Độ chính xác toàn bộ, FNR: tỷ lệ âm tính giả, IdR: tỷ lệ phát hiện*

Với các tiêu chuẩn và qui trình ổn định trong cố định, cắt, nhuộm bệnh phẩm và quan sát đánh giá tiêu bản, kết quả xét nghiệm bằng nhuộm H&E thường qui là tiêu chuẩn trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả nhuộm H&E phát hiện thêm 3 trường hợp hạch cửa di căn trong tổng số 215 bệnh nhân có kết quả hạch cửa âm tính. Đây là số âm tính giả do kết quả sinh thiết tức thì trong lúc mổ, kết quả bảng 3.10 tính được tỷ lệ này là 11,1% (3/27).

#### ***4.2.3. Số lượng hạch nách nghi ngờ (non-sentinel lymph node) và âm tính giả của phương pháp***

Theo khuyến cáo của nhiều tác giả, ngoài các hạch cửa được sinh thiết trọn vẹn, chúng tôi sinh thiết thêm những hạch không phải hạch cửa (non-sentinel lymph nodes) để đánh giá tình trạng hạch và hạn chế thấp nhất âm tính giả (bỏ sót hạch di căn) và cũng là khía cạnh đạo đức của đề tài [188],[208],[209]. Hạch không phải hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định là những hạch cạnh hạch cửa hoặc hạch dính với hạch cửa mà không bắt màu xanh, trên lâm sàng có nghi ngờ. Trên thực tế lâm sàng, trong lúc phẫu tích tìm các hạch cửa theo đường bạch huyết màu xanh, những hạch này được sinh thiết thêm, làm xét nghiệm mô học để đánh giá vi thể. Trong số 239 ca nhận diện được hạch cửa, có 24 ca di căn khi làm sinh thiết tức thì và được vét hạch nách theo thiết kế nghiên cứu, 215 ca hạch cửa âm tính, được tiến hành sinh thiết lấy thêm các hạch nách nghi ngờ. Toàn bộ hạch cửa, hạch nách nghi ngờ và hạch nách vét được làm xét nghiệm H&E để đánh giá tình trạng có di căn hay không. Chỉ có 3 ca hạch nách nghi ngờ dương tính trong tổng số 215 ca hạch cửa âm tính, nâng tổng số hạch dương tính trong sinh thiết tức thì của nhóm hạch cửa là 27 và đây chính là số âm tính giả của phương pháp hiện hình bằng cách nhuộm màu. Kết quả bảng 3.11 cho thấy mặc dầu hạch cửa âm tính, vẫn còn 3 ca sẽ bị bỏ sót hạch nách di căn nếu không sinh thiết thêm các hạch nghi ngờ.



Tỷ lệ âm tính giả trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi còn khá cao (11,1%) so với nhiều tác giả khác (5-10%) do tỷ lệ nhóm di căn hạch nách trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp, chỉ có 31 ca trong tổng số 243 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 12,8%, trong khi tỷ lệ di căn hạch cửa trong các nghiên cứu của các tác giả khác như Lê Hồng Quang, Veronesi, Giuliano... dao động trong khoảng 30-35% như trình bày ở bảng 4.3. Kết quả của chúng tôi tương tự như Takamaru, Nguyễn Đỗ Thùy Giang ở cả tỷ lệ di căn hạch cửa và âm tính giả [27],[31]. Với tỷ lệ âm tính giả 11,1% thì nguy cơ bỏ sót hạch trong nghiên cứu của chúng tôi ước tính là:  $11,1\% \times 12,8\% = 1,42\%$  và tỷ lệ này được chấp nhận khi nguy cơ tái phát tại nách sau vét toàn bộ hạch dưới 2% [28].

Theo lý thuyết, tỷ lệ âm tính giả dưới 5% là lý tưởng về thống kê sinh học để có thể đưa ra quyết định không nạo vét hạch nách khi kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính [17],[181]. Tuy nhiên trên thực tế lâm sàng hiện nay, điều này cũng không phải là một tiêu chuẩn bắt buộc vì 2 lý do chính (a) quan điểm bệnh học hiện đại coi ung thư vú là bệnh lý toàn thân nên hầu hết các bệnh nhân đều được điều trị hệ thống hỗ trợ (hóa chất hay nội tiết), điều đó làm lu mờ ảnh hưởng của tình trạng di căn hạch đến kết quả sống thêm, và bên cạnh đó là (b) sinh thiết hạch cửa chỉ được chỉ định cho các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm nên sự khác biệt về giai đoạn chi phối bởi tình trạng di căn hạch là không nhiều. Y văn cũng đã ghi nhận các thử nghiệm lâm sàng lớn, có uy tín kể cả khi có tỷ lệ âm tính giả cao: Veronesi và CS (2003) thử nghiệm lâm sàng chia nhóm có hoặc không vét hạch nách khi hạch cửa âm tính với tỷ lệ âm tính giả 8,8% [147]. Krag (2007) trong thử nghiệm lâm sàng mã số NSABP B32 cũng phân nhóm để quyết định vét hay không vét hạch nách khi hạch cửa âm tính với tỷ lệ âm tính giả là 9,8% [162].

Gần đây nhất còn có cả thử nghiệm lâm sàng về sinh thiết hạch cửa như ACOSOG - Z0011, đây là thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm trên những bệnh nhân hạch âm tính trên lâm sàng và khi xét nghiệm có 1-2 hạch cửa dương tính, các bệnh nhân này được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm có và không vét

hạch nách. Báo cáo về sống thêm với thời gian theo dõi trung vị 6,3 năm cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm nạo vét hạch nách thường qui là 91,8% và nhóm sinh thiết hạch cửa đơn thuần là 92,5%, thời gian sống thêm 5 năm không bệnh tương ứng là 82,2% và 83,9% [210].

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy số lượng hạch nách nghi ngờ trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là  $4,80 \pm 2,44$ . Trong tổng số 27 trường hợp vét hạch nách theo các chặng, chỉ có 5 trường hợp di căn cả hạch cửa và di căn hạch nách, 22 trường hợp còn lại chỉ có hạch cửa dương tính, như vậy với giai đoạn sớm, u nhỏ tỷ lệ di căn hạch là không cao.

Từ khái niệm hạch cửa đã gợi ý lấy bỏ hạch đầu tiên dẫn lưu từ u tới hạch, tuy nhiên còn nhiều báo cáo mô tả đường rạch để lấy được nhiều hạch [11],[12],[208],[211],[212],[213],[214]. Một số báo cáo cho thấy lấy ngẫu nhiên 4-5 hạch nách cho kết quả chính xác tương đương như sinh thiết hạch cửa [12],[208],[213],[214]. Trong nghiên cứu của mình, Adwani và CS (2005) khi nghiên cứu 142 thủ thuật sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu xanh blue dye, nhóm nghiên cứu nhận thấy trong số 109 trường hợp hạch cửa âm tính (số hạch cửa trung bình 1,47), có 3 trường hợp hạch không phải hạch cửa dương tính khi lấy ngẫu nhiên tối thiểu 4 hạch nách (số hạch nách trung bình 4,65) làm xét nghiệm mô học. Tác giả cũng đi sâu tìm hiểu các đặc tính lâm sàng, kinh nghiệm phát hiện, hay đo kích thước trên siêu âm và trên chụp vú, tỷ lệ không phù hợp là 18% (25 ca trên 142 thủ thuật), thậm chí còn đánh giá xâm lấn mạch máu và đánh giá tình trạng thụ thể nội tiết trên bệnh phẩm sinh thiết kim trước mổ nhưng nhóm nghiên cứu nhận thấy cũng không có hiệu quả nhiều trong việc xác định tình trạng di căn hạch nách trong nghiên cứu này. Từ kết quả đó, nhóm nghiên cứu khuyến cáo nên lấy thêm 4 hạch nách để làm tăng độ chính xác của phương pháp sinh thiết hạch cửa [208]. Trong một nghiên cứu quan sát, T. Ishikawa và CS (2005) khi so sánh 1 nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa, (33 trường hợp với số hạch cửa trung bình 1,7) và 1 nhóm sinh thiết hạch cửa kết hợp lấy thêm ít nhất 4

hạch nách ngẫu nhiên (101 trường hợp, số hạch nách trung bình là 3,4). Kết quả là phương pháp sinh thiết hạch cửa kết hợp lấy thêm ít nhất 4 hạch nách đã cải thiện rõ rệt độ chính xác (100% so với 88,9%) cũng như âm tính giả (0% so với 37,5%). Nhóm nghiên cứu cũng đề xuất sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu đơn thuần nên được kết hợp với sinh thiết thêm 4 hạch nách ở những trung tâm chưa có đơn vị y học hạt nhân, làm hạn chế tỷ lệ âm tính giả [188].

#### ***4.2.4. Kết quả các chỉ số đánh giá phương pháp sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene***

Sinh thiết hạch cửa để đánh giá tình trạng hạch nách trong ung thư vú giai đoạn sớm được coi là một “test” chẩn đoán. Kết quả của “test” này không những phụ thuộc vào chỉ số cơ bản như độ nhạy, độ đặc hiệu, âm tính giả... mà còn phụ thuộc vào sự thành thạo và kinh nghiệm của phẫu thuật viên. Ngay từ đầu khi áp dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa trong ung thư vú, Giuliano (1994) và cộng sự báo cáo giai đoạn bắt đầu và giai đoạn thành thạo kỹ thuật là có sự khác biệt rõ rệt với tỷ lệ thành công tương ứng 58,6% so với 72,4%, chung cho cả 2 giai đoạn 65,5%, tỷ lệ âm tính giả tương ứng là 5,7% so với 0%, chung cho cả 2 giai đoạn là 2,8% trên 174 bệnh nhân nghiên cứu [3]. Tương tự như báo cáo của Giuliano, C.H.Ang (2013) tại Singapore khi thực hiện kỹ thuật hiện hình sinh thiết hạch cửa bằng thuốc nhuộm màu xanh giai đoạn 2001-2005 trên 170 bệnh nhân, tỷ lệ thất bại (không nhận diện được hạch cửa) 8,4%, tỷ lệ âm tính giả 13%, tuy nhiên đến giai đoạn 2006-2010, tiến hành sinh thiết hạch cửa bằng thuốc nhuộm màu xanh đơn thuần trên 610 bệnh nhân, tỷ lệ thất bại chỉ còn dưới 2% (12 ca trên tổng số 610 bệnh nhân), tỷ lệ âm tính giả 1,5% (2 ca dương tính trên tổng số 130 ca). Nhóm nghiên cứu theo dõi sống thêm thời gian trung bình 60 tháng, chỉ có 1 ca duy nhất tái phát tại hạch trong nhóm sinh thiết hạch cửa âm tính [32].

Trong các nghiên cứu về sinh thiết hạch cửa, một trong các vấn đề được quan tâm nhất chính là tỷ lệ âm tính giả, vì âm tính giả trong sinh thiết hạch

cửa có nghĩa là chúng ta bỏ sót, không phát hiện được di căn hạch như trong thực tế, đánh giá giai đoạn không đầy đủ và từ đó có thể dẫn đến thiếu sót trong chỉ định điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân.

Kết quả các chỉ số đánh giá xét nghiệm giải phẫu bệnh sinh thiết tức thì của chúng tôi như sau: độ nhạy là 88,9%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác toàn bộ 98,6% và âm tính giả 11,1%. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó của Trần Văn Thiệp (2010), Lê Hồng Quang (2012), Nguyễn Đỗ Thùy Giang (2014) khi thực hiện sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu trên 225 bệnh nhân với tỷ lệ tương ứng là: độ nhạy 84,4%, độ đặc hiệu 99,5%, độ chính xác toàn bộ 97,3% và âm tính giả 13,5% [5],[27],[36].

#### **4.3. Đánh giá kết quả theo dõi**

Số liệu được thu thập từ tháng 3 năm 2012 đến tháng 6 năm 2014 kết thúc, thông tin thu được tính đến tháng 6 năm 2016. Số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu 243, tỷ lệ nhận diện 239 trường hợp chiếm tỷ lệ 98,4%. Trong số 31 trường hợp hạch nách dương tính: có 27 ca hạch cửa, 3 ca hạch nách nghi ngờ có kết quả dương tính trong mổ với 1 trường hợp hạch nách dương tính trong số 4 ca không nhận diện được hạch cửa. Tổng số 243 bệnh nhân được điều trị theo phác đồ và theo dõi định kỳ tại phòng khám. Chúng tôi đã thu thập thông tin của bệnh nhân bằng cách gửi thư, điện thoại trực tiếp. Có 238 trường hợp (97,9%) có thông tin theo dõi tính đến tháng 6 năm 2016, trong đó tỷ lệ nhận được qua gửi thư 158 (66,4%) trường hợp, liên lạc qua điện thoại 80 trường hợp (33,6%), thông tin không đầy đủ 5 trường hợp (2,1%) (bệnh nhân vẫn khám định kỳ 1-2 lần đầu). Chúng tôi vẫn đưa 243 bệnh nhân vào phân tích kết quả trước mắt (phù bạch huyết, rối loạn cảm giác) và đánh giá kết quả theo dõi dài hơn để đánh giá tình trạng tái phát, di căn xa và tử vong trong nhóm nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình  $33,24 \pm 7,86$  (tháng) thời gian theo dõi tối thiểu 14 tháng, tối đa là 44 tháng.

#### ***4.3.1. Đánh giá di chứng đau, phù tay và tê bì mặt trong cánh tay sau phẫu thuật vùng nách***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc đánh giá mức độ đau, phù tay và mức độ tê bì mặt trong cánh tay hầu hết phụ thuộc cảm giác chủ quan của người bệnh, các thông tin thu được dựa vào trả lời câu hỏi qua gửi thư và xác minh qua điện thoại. Lúc thiết kế nghiên cứu, chúng tôi dự kiến đánh giá phù tay bằng cách đo chu vi cánh tay bên bệnh và bên lành ở 2 vị trí đầu trên và dưới cánh tay. Tuy nhiên bệnh nhân của chúng tôi không đồng nhất ở các giai đoạn và điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật, chúng tôi khó xác định để đo chu vi cánh tay tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng hay 12 tháng... Vì vậy chúng tôi lấy thông tin qua đánh giá chủ quan của bệnh nhân để xác định mức độ đau, phù tay và rối loạn cảm giác của người bệnh theo mẫu phụ lục số 1 (bảng phụ lục).

Kết quả thu được qua ghi nhận hồ sơ với thông tin từ gửi thư và điện thoại của 243 bệnh nhân được trình bày ở bảng 3.18 và 3.20:

Có 22 trường hợp đau và phù tay mức độ nhẹ trong đó nhóm vết hạch (31 bệnh nhân) có 14 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 45,2% và nhóm không vết hạch (212 bệnh nhân) có 8 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 3,8%. Khi phân tích đơn biến về mối liên quan giữa vết hạch nách với đau và phù tay có tỷ suất chênh  $OR = 1,755$ ,  $CI\ 95\%$  trung bình 21,0 (7,728 - 57,066) hay nói cách khác là ở nhóm vết hạch, nguy cơ gây đau và phù tay cao gấp 1,755 lần. Ở đây có sự khác biệt về tỷ lệ đau và phù tay giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $P < 0,001$  (bảng 3.19).

Tê bì mặt trong cánh tay: kết quả 20 trường hợp có cảm giác tê bì mặt trong cánh tay bên mổ trong tổng số 243 bệnh nhân, trong đó nhóm vết hạch (31 bệnh nhân) gặp 12 trường hợp, chiếm tỷ lệ 38,7%, nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa (212 bệnh nhân) gặp 8 trường hợp chiếm tỷ lệ 3,8% (bảng 3.20). Khi phân tích đơn biến về mối liên quan giữa vết hạch nách và phù tay có tỷ suất chênh  $OR = 1,570$ ,  $CI\ 95\%$  trung bình 16,105 (5,862-44,245) hay nói cách

khác là ở nhóm vết hạch, nguy cơ gây phù tay cao gấp 1,57 lần. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (bảng 3.21).

Việc đánh giá các biến chứng sau mổ của nhóm vết hạch nách và nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa, hầu hết các tác giả đều dựa vào bảng câu hỏi và khám lâm sàng để xác định mức độ, tuy nhiên cũng có một số tác giả cũng chỉ dựa vào bộ câu hỏi để lượng giá các biến chứng (bảng 4.4).

**Bảng 4.4: So sánh cách đánh giá về các biến chứng giữa sinh thiết hạch cửa với vết hạch nách thường qui trong phẫu thuật ung thư vú (nguồn: Igor Langer et al 2007) [183]**

Tác giả	Năm	Bệnh nhân N	Trung tâm (n)	Thời gian theo dõi (tháng)	Dạng đánh giá	Phù bạch huyết	Tê bì	Đau	Chất lượng sống
Blanchard [151]	2003	776	Single	29	Q	S	—	S	—
Veronesi [147]	2003	200	Single	24	M	S	S	S	—
Schijven [149]	2003	393	Multi (2)	12	Q	S	S	S	—
Barranger [152]	2005	115	Single	20	Q	NS	S	S	NS
Purushotham [215]	2005	298	Multi (3)	12	Q + M	S	S	S	NS
Mansel [216]	2006	954	Multi (11)	18	Q + M	S	S	—	S
Langer et al [183]	2006	635	Multi (13)	31	Q + M	S	S	S	—
Phạm H.Khoa	2016	243	Single	33	Q	S	S	—	—

*QoL chất lượng sống; Q: bộ câu hỏi; M: đo trên lâm sàng; SLN: sinh thiết hạch cửa; ALND: vết hạch nách; S: có ý nghĩa thống kê; NS: không có ý nghĩa thống kê*

Nghiên cứu của Langer và CS (2007) trên 635 bệnh nhân đánh giá di chứng sau phẫu thuật giữa 2 nhóm: chỉ sinh thiết hạch cửa đơn thuần (431 bệnh nhân) với nhóm sinh thiết hạch cửa kèm theo vết hạch nách (204 bệnh nhân). Nhóm nghiên cứu nhận thấy tỷ lệ phù bạch huyết tương ứng của 2 nhóm là 3,5% so với 19,1%; tê bì cánh tay tương ứng là 10,9% so với 37,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [183].

Kết quả nghiên cứu đa trung tâm tại Anh, thử nghiệm lâm sàng ALMANAC (2006), tại hội nghị Antonio lần thứ 29 về ung thư vú, Goyal và CS đưa ra kết luận:

- Phù bạch huyết mức độ trung bình hoặc nặng được báo cáo thường gặp ở nhóm bệnh nhân vết hạch nách hơn là nhóm bệnh nhân sinh thiết hạch cửa ở thời điểm 1, 3, 6 và 12 tháng sau phẫu thuật (5% so với 13% ở 12 tháng.  $p < 0,001$ ). Nguy cơ tương đối của phù bạch mạch trong nhóm sinh thiết hạch cửa so với nhóm vết hạch nách ở thời điểm 12 tháng là 0,37 (CI95% = 0,23-0,6). Các phân tích số đo chu vi cánh tay và cẳng tay đã chỉ ra rằng những bệnh nhân vết hạch nách chuẩn bị sưng cánh tay ở thời điểm 1, 3, 6, 12 tháng sau phẫu thuật cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh thiết hạch cửa (tỷ lệ khối lượng cánh tay 6 tháng sau phẫu thuật so với trước là 1,02 trong nhóm sinh thiết hạch cửa so với 1,06 trong nhóm vết hạch nách chuẩn. Ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật, tuy nhóm sinh thiết hạch cửa có to tay ít hơn nhóm vết hạch nách chuẩn nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

- Giảm cảm giác 1 tháng sau phẫu thuật đã được báo cáo 18% BN trong nhóm sinh thiết hạch cửa và 62% BN trong nhóm vết hạch nách chuẩn. 12 tháng sau phẫu thuật, tỷ lệ bệnh nhân bị mất cảm giác giảm xuống 11% trong nhóm sinh thiết hạch cửa và 31% trong nhóm vết hạch nách chuẩn. Tại mọi thời điểm, tỷ lệ giảm cảm giác ở nhóm vết hạch nách chuẩn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sinh thiết hạch cửa với  $P < 0,001$ . Nguy cơ tương đối của giảm cảm giác ở 12 tháng là 0,37 (CI95% = 0,27-0,5) trong nhóm sinh thiết hạch cửa. Trong số các trường hợp đã báo cáo giảm cảm giác, mức độ mất cảm giác được xác định bằng phương pháp châm kim, áp dụng giống nhau ở cả 2 nhóm. Bác sỹ lâm sàng đánh giá tổn thương thần kinh mặt trong cánh tay là rộng hơn ở nhóm vết hạch nách chuẩn so với nhóm sinh thiết hạch cửa ở 1, 3, 6, 12 tháng sau phẫu thuật với  $p < 0,001$  [153].

Tỷ lệ đau, phù tay và tê bì mặt trong cánh tay còn được so sánh giữa các tác giả bảng 4.5. Tỷ lệ dù có sự khác nhau nhưng tất cả các kết quả nghiên

cứu của các tác giả đều thống nhất là di chứng tay to, phù bạch huyết và rối loạn cảm giác cánh tay ở nhóm vết hạch nách cao hơn so với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa đơn thuần [107].

**Bảng 4.5: So sánh tỷ lệ mắc di chứng sau sinh thiết hạch cửa và vết hạch nách ở những bệnh nhân ung thư vú xâm lấn của một số tác giả**

(nguồn: Guillo E, Coutant C, Bézu C et al 2009) [107]

Tác giả	Số bệnh nhân		Đau và Phù tay			Tê bì	
	Thời gian theo dõi (tháng)	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách
Veronesi [147]	24	100	100	0	12%	8%	39%
Sener [148]	24	303	117	3%	17%	-	-
Schijven [149]	20	213	180	1%	7%	8%	23%
Golshan [150]	-	77	48	3%	27%	-	-
Blanchard [151]	29	683	91	6%	34%	14%	38%
Barranger [152]	24	54	51	0	22%	20%	53%
Crane-Okada [217]	57	119	68	2%	9%	9%	19%
Del Bianco [218]	24	335	339	3%	10%	8%	11%
Phạm H Khoa (2016)	33	212	31	3,8%	45,2%	3,8%	38,5%

#### 4.3.2. Tái phát, di căn và tử vong

Kết quả ở bảng 3.22 trong số 243 ca trong nhóm nghiên cứu, thời gian theo dõi từ lúc mổ đến ngày có thông tin gần nhất, với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng (từ 14 - 44 tháng), chúng tôi nhận thấy có 3 ca tử vong, không thấy có trường hợp nào tái phát tại nách ở cả 2 nhóm vết hạch và chỉ sinh thiết hạch cửa. Tái phát tại chỗ được ghi nhận 2 ca và cả hai bệnh nhân này nằm trong nhóm được phẫu thuật bảo tồn. Cũng giống như các tác giả khác, bệnh nhân tái phát tại chỗ hoặc tại hạch nách thường xảy ra trong 1-2 năm đầu tiên, kể cả nhóm được vết hạch nách [112].



Tỷ lệ tử vong, di căn hay tái phát tại chỗ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là khá thấp có thể là do thời gian theo dõi còn chưa đủ dài (từ 14-44 tháng), hơn nữa bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu tuổi trung bình 50,5 chủ yếu giai đoạn sớm: giai đoạn T1 chiếm 78,2%, giai đoạn T2 chiếm 21,8% với tỷ lệ di căn hạch nách tính chung 12,8%. Hơn thế, với những tiến bộ ngày càng cao trong điều trị hỗ trợ như: nội tiết, hóa chất, điều trị đích với xạ trị sau mổ hay nói một cách khác đối với những trường hợp ung thư vú giai đoạn sớm, phẫu thuật đóng một vai trò chính trong điều trị, bên cạnh đó, quan điểm hiện đại coi ung thư vú là bệnh toàn thân nên vai trò của điều trị hỗ trợ đóng góp một phần không hề nhỏ trong quá trình điều trị.

Trong nghiên cứu của Karen. K (2005), khi theo dõi 700 bệnh nhân được sinh thiết hạch cửa, đánh giá tái phát, di căn và tử vong, nhóm nghiên cứu nhận thấy với thời gian theo dõi trung bình 33 tháng và được so sánh trình bày bảng 4.6 dưới đây:

**Bảng 4.6: So sánh kết quả theo dõi các sự kiện với tác giả khác**  
(nguồn: Karen.K, Swenson M.S, et al 2005) [112]

Sự kiện	Swenson (2005) N=647		P.H.Khoa (2016) N=243	
	SLNB (n=580)	ALND (n=67)	SLNB (n=212)	ALND (n=31)
Tái phát tại nách	3 (0,52%)	1 (1,5%)	0	0
Tái phát tại vú	1 (0,17%)	2 (3%)	1 (0,5%)	1 (3,2%)
Di căn xa	8 (1,37%)	1 (1,5%)	1 (0,5%)	1 (3,2%)
Di căn gan			1	0
Di căn phổi			0	1
Ung thư vú đối bên			0	0
Mất thông tin			5	0
Chết	10 (1,72%)	3 (4,5%)	2 (0,9%)	1 (3,2%)
Chết do ung thư vú			1	1
Chết do nguyên nhân khác			1	0

*SLNB: sinh thiết hạch cửa; ALND: vét hạch nách*

Khi so sánh tỷ lệ tái phát tại hạch nách và tại chỗ với các tác giả nước ngoài chúng tôi thấy kết quả cũng gần tương tự với thời gian theo dõi từ 16-46 tháng, tỷ lệ tái phát dao động từ 0-1,4% [219].

Khi phân tích các yếu tố di căn hạch có liên quan đến tái phát trong 2 nhóm có và không vết hạch, tác giả Langer và cộng sự (2005) đã công bố trong báo cáo của mình về 150 trường hợp hạch cửa âm tính không vết và 74 trường hợp hạch cửa dương tính có vết, với thời gian theo dõi trung bình 42 tháng chung cho cả 3 nhóm: hạch cửa âm tính, hạch cửa có vi di căn và hạch cửa di căn kích thước lớn, tác giả nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về tái phát và di căn. Cụ thể chỉ có một ca tái phát tại nách trong nhóm hạch cửa âm tính trong tổng số 150 ca, chiếm tỷ lệ 0,7% (1/149), không có ca nào xuất hiện tái phát tại nách trong nhóm có di căn hoặc vi di căn hạch cửa [219].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với thử nghiệm GIVOM (2008), kết quả được Zavagno báo cáo khi nghiên cứu trên 697 bệnh nhân chia làm 2 nhóm nghiên cứu: 1 nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa với 345 bệnh nhân, một nhóm được vét hạch nách thường qui với 352 bệnh nhân, thời gian theo dõi trung bình 55,6 tháng, tác giả nhận thấy các sự kiện xảy ra ở cả 2 nhóm không có sự khác biệt [22]. Tương tự kết quả này, Veronesi (2010) báo cáo kết quả 10 năm khi so sánh các sự kiện giữa 2 nhóm vét hạch và nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa [19].

Với thời gian theo dõi trung bình của chúng tôi là 33,24 tháng so với các tác giả khác như Zavagno (2008) 55,6 tháng, Veronesi (2010) 95 tháng tuy các kết quả có khác nhau, với thời gian theo dõi khác nhau nhưng các nghiên cứu đều thống nhất là các biến cố như tái phát, di căn xa, tử vong của 2 nhóm vét hạch và sinh thiết hạch cửa là tương đương và không có sự khác biệt.

Kết quả bảng 3.22 và 3.23 có 12 sự kiện xảy ra ở 2 nhóm phẫu thuật cắt tuyến vú biến đổi và bảo tồn, với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng. Trong số 2 trường hợp tái phát tại vú bảo tồn, có các yếu tố không thuận lợi là 1 trường hợp bộ ba âm tính (ER, PR và Her-2/neu đều âm tính) và 1 trường

hợp có thụ thể nội tiết âm tính kèm Her-2/neu (3+). Nhóm bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn của chúng tôi không được chụp MRI vú một cách thường qui để phát hiện các tổn thương đa ổ và đây cũng là một trong những lý do giải thích tái phát tại chỗ sớm như vậy trên những bệnh nhân giai đoạn không hề muộn (đây cũng là một trong những hạn chế của đề tài).

Số bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 3 ca, 5 ca không có thông tin đầy đủ và không biết được tình trạng sống chết. Trong số 2 bệnh nhân di căn xa, tử vong không lâu sau đó với thời gian theo dõi sau mổ 17 tháng (di căn phổi) và 16 tháng (di căn gan) bảng 3.23.

Bệnh nhân thứ nhất có di căn phổi (bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn kèm theo có vết hạch nách): các yếu tố không thuận lợi như có di căn hạch cửa và hạch nách sau mổ, thụ thể nội tiết âm tính, Her-2/neu (+), bệnh nhân không được điều trị đích sau đó. Di căn hạch thượng đòn và phổi phát hiện sau khi ra viện 12 tháng, tử vong sau đó 5 tháng.

Bệnh nhân thứ hai có di căn gan (bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú): trường hợp này hạch cửa và nách nghi ngờ không có di căn, thụ thể nội tiết âm tính và Her-2/neu (-). Di căn gan được phát hiện sau khi ra viện 9 tháng, tử vong sau đó 7 tháng.

Trong thử nghiệm ALMANAC (2006) kết quả theo dõi tái phát và tử vong trong 12 tháng đầu sau phẫu thuật, 4 BN trong nhóm vết hạch nách thường qui và 1 BN trong nhóm sinh thiết hạch cửa có tái phát tại nách. Tái phát tại nách ở nhóm sinh thiết hạch cửa xảy ra ở 1 BN có hạch cửa âm tính và không được vét hạch nách. 3 BN tái phát tái nách trong nhóm vét hạch nách chuẩn xảy ra ở 1 BN có 4 hạch nách dương tính và được tia xạ nách, và 2 BN được vét hạch nách, 1 trong số đó có hạch nách âm tính và 1 có 3 hạch nách dương tính nhưng từ chối tia xạ nách. Có 7 BN tử vong ở nhóm vét hạch nách chuẩn (2 trong số đó do di căn của ung thư vú) và 7 BN tử vong trong nhóm sinh thiết hạch cửa (2 trong số đó do di căn ung thư vú). Một nghiên cứu lớn không ngẫu nhiên từ New York đã báo cáo chỉ 0,1% tái phát tại chỗ

trong số các bệnh nhân hạch cửa âm tính với thời gian theo dõi trung bình là 31 tháng, và 1 nghiên cứu ở Ý trên 953 BN có tỷ lệ tái phát 0,3% với thời gian theo dõi trung bình là 38 tháng [100],[216],[220].

Kết quả của thử nghiệm IBCSG 23-01 (2001-2010) báo cáo năm 2013: Với thời gian theo dõi trung bình 5 năm: kết quả tái phát tại chỗ trong nhóm vét hạch nách là 2,1%, nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 1,7%. Tái phát tại vùng 0,2% so với 1%. Sống thêm 5 năm không bệnh là 88% so với 84% (khác biệt không có ý nghĩa thống kê) trong nhóm hạch nách di căn [221].

### **4.3.3. Sống thêm**

Các ưu việt của phương pháp sinh thiết hạch cửa đem lại trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm đã được nhiều tác giả nghiên cứu: giảm di chứng sau vét hạch nách, không làm tăng tỷ lệ tái phát và di căn, tỷ lệ tử vong không có sự khác biệt so với nhóm vét hạch nách thường qui.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá và ước tính thời gian sống thêm 3 năm được trình bày kết quả ở bảng 3.24 đến 3.29. Đánh giá kết quả bằng cách ước tính tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sống thêm: vị trí u, kích thước u, tình trạng hạch cửa, tình trạng thụ thể nội tiết...

#### **4.3.3.1. Sống thêm toàn bộ**

Trong số 212 bệnh nhân chỉ sinh thiết hạch cửa, có 2 trường hợp tử vong với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng (từ 14 đến 44 tháng), nâng tổng số ca tử vong trong số 243 ca nghiên cứu là 3 trường hợp, với 5 trường hợp không xác định được thông tin vào thời điểm cuối cùng. Ước tính tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ đạt 98,7% được trình bày kết quả ở bảng 3.24 và biểu đồ 3.3. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như của Zavagno (2008) khi nghiên cứu 2 nhóm sinh thiết hạch cửa có và không vét hạch nách với 697 bệnh nhân, thời gian theo dõi trung bình 55,6 tháng ước tính thời gian sống thêm toàn bộ ở 2 nhóm sinh thiết hạch cửa và vét hạch lần lượt là 95,5% và 94,8% [22].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả sống thêm toàn bộ đối với giai đoạn sớm cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, tuy nhiên cần có thời gian theo dõi dài hơn nữa để đánh giá. Tỷ lệ sống thêm cao trong nghiên cứu của chúng tôi ngoài việc cung cấp thông tin cho nghiên cứu khoa học còn một hàm ý là bệnh ung thư vú có thể điều trị đạt kết quả tốt, chất lượng sống cao nếu bệnh được phát hiện ở giai đoạn sớm và được điều trị một cách bài bản, có ý nghĩa thuyết phục, khuyến khích phụ nữ ở độ tuổi có nguy cơ đi khám và tầm soát ung thư vú.

Tại Việt Nam, có một số tác giả cũng đi sâu nghiên cứu, tìm hiểu các yếu tố tiên lượng trong ung thư vú và ảnh hưởng của chúng tới kết quả sống thêm. Tạ Văn Tờ và cộng sự (2004) khi nghiên cứu 275 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn còn mổ được với thời gian theo dõi ít nhất 5 năm, tác giả nhận thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ ước tính đạt 69,11% [98]. Một báo cáo gần đây của Veronesi (2010) theo dõi đánh giá kết quả trong 10 năm của 649 bệnh nhân, tỷ lệ sống thêm ở nhóm vét hạch và chỉ sinh thiết hạch cửa lần lượt là: 89,7% và 93,5%. Trong thời gian theo dõi các thời điểm 6,3 năm và 7,2 năm, tỷ lệ tái phát hay di căn cũng không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm [19].

Nghiên cứu Milan tại Italia so sánh 2 nhóm vét hạch nách với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa đơn thuần 516/532 bệnh nhân, với thời gian theo dõi trung bình 7 năm, Veronesi và CS (2006) kết luận tỷ lệ tái phát tại nách ở nhóm có vét hạch là 0% so với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 0,004% (1 bệnh nhân), tái phát hạch thượng đòn 0,008% (2 bệnh nhân) so với 0%, di căn xa là 5% so với 4% và sống thêm 5 năm toàn bộ 96% so với 98% (không có ý nghĩa thống kê) [216].

#### **4.3.3.2. Sống thêm không bệnh**

Sống thêm không bệnh trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi ước tính 98,3% bảng 3.25 và biểu đồ 3.4. Tỷ lệ này của chúng tôi cũng khá cao có lẽ một phần do thời gian theo dõi chưa đủ dài, bệnh nhân nhóm nghiên cứu hầu hết có u kích thước nhỏ dưới 2cm, tỷ lệ di căn hạch nách trong nhóm nghiên

cứu của chúng tôi cũng không cao 12,8%, tỷ lệ tái phát khá thấp. Theo tính toán để dự đoán khả năng bỏ sót hạch di căn trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là: tỷ lệ âm tính giả nhân với tỷ lệ hạch di căn được phát hiện, con số này chiếm:  $11,1\% \times 12,8\% = 1,4\%$ . Với thời gian theo dõi từ 16-46 tháng, các báo cáo của các tác giả về tỷ lệ tái phát đều dưới 2% (từ 0-1,5%), bảng 4.7 [100],[219].

Một nghiên cứu lớn tại Hà Lan công bố năm 2007 Kuijt và cộng sự so sánh về kết quả sống thêm giữa nhóm bệnh nhân chỉ sinh thiết hạch cửa đơn thuần với nhóm vét ít nhất 10 hạch nách ở những bệnh nhân đưa vào nghiên cứu với u kích thước từ T1-T4, không sờ thấy hạch trên lâm sàng. Kết quả theo dõi nhóm vét hạch nách với thời gian trung bình 7,7 năm so với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa với thời gian trung bình 3,6 năm đạt tỷ lệ sống thêm 5 năm tương ứng ở 2 nhóm là: 85% và 89% [222].

***Bảng 4.7: So sánh với kết quả tái phát của các tác giả nước ngoài [219]***

<b>Tác giả</b>	<b>Năm</b>	<b>Bệnh nhân</b>	<b>Thời gian theo dõi (tháng)</b>	<b>Tái phát tại nách</b>	<b>%</b>
Giuliano [174]	2000	67	39	0	0
Veronesi [223]	2001	285	~14	0	0
Chung [224]	2002	206	26	3	1.5
Roumen [225]	2001	100	24	1	1.0
Schrenk [226]	2001	145	22	0	0
Shivers [227]	2002	~180	16	0	0
Loza [228]	2002	168	21	1	0.6
Hansen [229]	2002	238	39	0	0
Veronesi [147]	2003	167	46	0	0
Blanchard [151]	2003	685	~29	1	0.1
Badgwell [230]	2003	159	32	0	0
Langer [219]	2005	149	42	1	0,7
Takamaru [31]	2013	374	~120	5	1,3
Phạm Hồng Khoa	2016	243	~33	0	0

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

Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng trong ung thư vú, kích thước u cùng với tình trạng hạch góp phần không thể thiếu trong việc xác định giai đoạn bệnh. Kích thước u càng lớn thì khả năng di căn hạch càng cao, khả năng bảo tồn khó khăn hơn, từ đó làm giảm chất lượng sống và giảm tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do lựa chọn được hầu hết các bệnh nhân u giai đoạn T1 (78,2%), loại bỏ tất cả các trường hợp sờ thấy hạch nách trên lâm sàng, tỷ lệ di căn hạch sau mổ 12,8% (31/243). Tỷ lệ sống thêm giữa 2 nhóm kích thước u T1 và T2 được biểu diễn bởi đồ thị 3.5 và bảng 3.26, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, với  $p=0,359$ . Có thể nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn ở giai đoạn sớm, thời gian theo dõi chưa đủ dài, kết quả có thể sẽ khác nếu thời gian theo dõi 15-20 năm.

Theo Tạ Văn Tờ và CS (2004) khi nghiên cứu nhóm bệnh nhân với kích thước u bất kì, ở giai đoạn còn mổ được, tác giả nhận thấy kết quả sống thêm sau 5 năm đạt 81,97% với u kích thước dưới 2cm, còn với u kích thước từ 2-4cm tỷ lệ này là 65,28% và giảm xuống còn 56,98% khi kích thước u trên 4cm [98]. Nghiên cứu của Rosen và cộng sự (1993) trên những bệnh nhân ung thư vú, hạch nách âm tính, tỷ lệ sống thêm có tái phát sau 10 năm ở nhóm có kích thước u dưới 1cm là 91%, tỷ lệ này giảm còn 87% nếu u có kích thước trên 1cm [231]. Một nghiên cứu gần đây đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn, tác giả Hoàng Thanh Quang và CS nhận thấy tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở những bệnh nhân có kích thước  $u \leq 2\text{cm}$  (T1) tỷ lệ sống sau 5 năm là 95,5% cao hơn nhóm có kích thước  $2\text{cm} < u \leq 3\text{cm}$  (T2) tỷ lệ sống thêm 5 năm là 87,2%, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với  $P > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở 13 vùng tại nước Pháp, khi nghiên cứu một số lượng lớn bệnh nhân trong số 8100 phụ nữ đã phẫu thuật ung thư vú, có 5424 bệnh nhân ở giai đoạn T1(708 - T1a, 2208 - T1b và 2508 - T1c), Houvenaeghe (2014) và cộng sự đưa ra kết luận khi theo dõi trong thời gian

dài, tỷ lệ sống thêm 5 năm và 10 năm lần lượt là 97,6% và 90,7%. Nhóm nghiên cứu cũng chỉ ra rằng kích thước u không phải là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư vú giai đoạn sớm T1N0M0, chỉ có các yếu tố sinh học như tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR, xâm lấn mạch máu và độ mô học của khối u là các yếu tố liên quan và tiên lượng trong ung thư vú ở giai đoạn này [232].

Nghiên cứu hồi cứu của 3195 trường hợp ung thư vú giai đoạn I-II, Nguyễn Đỗ Thùy Giang và CS (2009) cho thấy nhóm hạch không sờ thấy trên lâm sàng chiếm 22,1%, chỉ có 23,7% di căn hạch sau mổ. Đối với giai đoạn I trên lâm sàng (T1N0) thì có 18,4% di căn hạch, và nếu u có kích thước  $\leq 1$ cm thì tỉ lệ này là 9,2% [171]. Đó cũng là lý do chính trong việc lựa chọn bệnh nhân để áp dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa.

#### **4.3.3.4. Sống thêm theo tình trạng hạch**

Trong số 4 bệnh nhân không nhận diện được, chúng tôi cũng đưa vào phân tích gộp chung, nâng tổng số hạch nách dương tính trong nhóm nghiên cứu lên 31 bệnh nhân (12,8%). Ước tính tỷ lệ sống sau 5 năm cho nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa là 99,1% và nhóm vét hạch là 96,8%, ở đây không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, với  $p=0,282$  bảng 3.27 và biểu đồ 3.6.

Trong phân tích đơn và đa biến để tìm các yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng đến sống thêm giữa 2 nhóm như tình trạng di căn hạch, vị trí u, độ mô học, cũng như kích thước u... những yếu tố này không làm ảnh hưởng đến kết quả sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thử nghiệm lâm sàng ACOSOG Z0011: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên vét hạch nách ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn cT1-2N0M0 có hạch cửa dương tính sau mổ. Nghiên cứu được tiến hành trên những bệnh nhân không có hạch nách trên lâm sàng được sinh thiết hạch cửa, khi có 1 hoặc 2 hạch cửa di căn (chẩn đoán bằng nhuộm H&E) sẽ được chia thành 2 nhóm. Một nhóm được tiến hành vét hạch nách thường qui, nhóm còn lại không được vét hạch nách. Thời gian theo dõi trung bình là 6,2 năm, tỷ lệ tái phát tại thành ngực sau 5 năm ở nhóm BN được vét hạch nách và không vét lần lượt là 3,7% so với 2,1% ( $p=0,16$ ). Trong khi đó, tỷ lệ tái phát hạch nách sau 5 năm ở nhóm được vét hạch và không lần lượt là 0,6% so với 1,3% ( $p=0,44$ ).



Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm BN sinh thiết hạch cửa và vét hạch nách với nhóm chỉ được sinh thiết hạch cửa đơn thuần lần lượt là 91,9% và 92,5% ( $p=0,24$ ). Thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ở hai nhóm trên lần lượt là 82,2% và 83,3% ( $p=0,13$ ). Trong kết luận, các tác giả nêu rõ: “mặc dù rõ ràng vét hạch nách có cải thiện thời gian sống thêm, nhưng sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có hạch cửa dương tính được vét hạch và nhóm không vét hạch không có ý nghĩa thống kê”. Tại Hội nghị ASCO 2016 công bố kết quả sống thêm 10 năm trong nhóm nghiên cứu: Sống thêm không tái phát tại chỗ SLNB+ALND 93,2% vs SLNB 94,1% ( $p=0,36$ ). Sống thêm toàn bộ của nhóm vét hạch 83,6% so với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 86,3% ( $p=0,4$ ). Sống thêm không bệnh tương ứng 78,3% vs 80,3% ( $p=0,3$ ). Nghiên cứu này tuy kết thúc sớm do tỷ lệ tái phát thấp, nhưng đây vẫn là một nghiên cứu pha III lớn nhất đánh giá về vai trò của vét hạch nách ở nhóm bệnh nhân hạch cửa dương tính. Nó chứng minh không có ý nghĩa lâm sàng khi tiến hành vét hạch nách ở những bệnh nhân ung thư vú sớm, có hạch nách chưa rõ ràng.

Với 5611 bệnh nhân trong thử nghiệm NSABP B-32, các tác giả đưa ra kết luận: (i) Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh và kiểm soát tại vùng là tương tự giữa các nhóm; (ii) Đối với các trường hợp giai đoạn lâm sàng hạch nách không sờ thấy, bệnh nhân được xác định hạch cửa âm tính thì sinh thiết hạch cửa đơn thuần và vét hạch nách thường quy là có hiệu quả tương đương [33],[74].

Kết quả của thử nghiệm ALMANAC: so sánh giữa sinh thiết hạch cửa và vét hạch nách trên các bệnh nhân có hạch âm tính trên lâm sàng. Qua nghiên cứu 1031 bệnh nhân, các kết luận rút ra là: sinh thiết hạch cửa đem lại ít biến chứng hơn và chi phí thấp hơn so với vét hạch nách [233].

Kết quả của thử nghiệm EORTC AMAROS cho thấy đối với những bệnh nhân có kích thước nhỏ, số lượng hạch di căn không nhiều (1-3 hạch), kiểm soát tốt di căn tại vùng bằng xạ trị đem lại hiệu quả cũng không hề kém hơn so với phẫu thuật. Khi so sánh 2 nhóm bệnh nhân được vét hạch nách hoặc tia xạ vùng nách khi có hạch cửa dương tính, các tiêu chí so sánh gồm khả năng kiểm soát tại chỗ, các biến chứng, chất lượng sống và tỷ lệ sống

thêm không tái phát. (i) Kết quả tái phát tại nách sau 5 năm: vết hạch nách 0,43% so với nhóm xạ trị nách 1,19%, thấp hơn tỷ lệ cho phép dao động 2-4%. (ii) Sống thêm 5 năm không bệnh và 5 năm toàn bộ ở 2 nhóm vết hạch và xạ trị nách lần lượt là 87% vs 83% và 93% vs 93% (không có ý nghĩa thống kê). (iii) Tỷ lệ phù bạch huyết và to tay sau 5 năm lần lượt là 11% vs 23% và 6% vs 13%, sự khác biệt có ý nghĩa [164].

Tác giả Donker và cộng sự đi đến kết luận: “Vết hạch hoặc xạ trị sau khi sinh thiết hạch cửa dương tính ở nhóm u T1-2, cNo cho kết quả tái phát, sống thêm là tương đương. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc di chứng phù bạch mạch sau điều trị thì xạ trị vùng nách thấp hơn có ý nghĩa” [166].

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

Trong những năm gần đây, với sự phát triển mạnh mẽ về sinh học phân tử, các dấu ấn tế bào trong ung thư vú ngày càng được nghiên cứu và ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán, điều trị cũng như tiên lượng cho người bệnh, góp phần quan trọng cho các nhà lâm sàng lựa chọn phác đồ điều trị cũng như tiên đoán được tình trạng bệnh một cách chính xác nhất.

Thụ thể nội tiết trong ung thư vú đã được nhiều tác giả trong và ngoài nước đề cập đến, rất nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò của các yếu tố nội tiết liên quan đến đáp ứng điều trị của người bệnh cũng như tiên lượng sau điều trị. Điều trị nội tiết được cho là có hiệu quả đối với những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, làm giảm các tế bào ung thư phụ thuộc vào estrogen [42]. Tạ Văn Tờ và cộng sự (2004) khi nghiên cứu 275 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn còn mổ được nhận thấy, tỷ lệ sống thêm 5 năm với nhóm ER âm tính không được điều trị nội tiết là 50,29%, tỷ lệ này là 75,50% khi điều trị nội tiết bằng tamoxifen kết hợp cắt buồng trứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0013$ . Kết quả tương tự như vậy với tình trạng thụ thể PR là 50,33% so với 73,71%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p=0,0002$ . Nếu bệnh nhân có kết hợp cả ER và PR dương tính thì tỷ lệ sống thêm 5 năm là 79,36% [98].

Trong nghiên cứu của mình, Nguyễn Văn Định và CS (2010) công bố số liệu về 709 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn còn mổ được có thụ thể nội tiết

dương tính, bệnh nhân được bắt thăm chia 2 nhóm nhóm A (356 bệnh nhân) mổ vú kèm cắt buồng trứng và dùng tamoxifen, nhóm B (353 bệnh nhân) cắt vú mà không cắt buồng trứng, không dùng tamoxifen, chỉ dùng khi có xuất hiện tái phát. Kết quả theo dõi cho thấy, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ ở nhóm A là 78% so với nhóm B là 71% với  $p < 0,05$ ; sống thêm 5 năm không bệnh là 74% so với 61% tương ứng với  $p < 0,05$ . Sống thêm 10 năm toàn bộ ở nhóm A là 70% so với nhóm B là 52% với  $p = 0,0002$ , sống thêm 10 năm không bệnh là 62% so với 51% tương ứng với  $p = 0,0003$ . Nguyễn Bá Đức (2000) trong báo cáo của mình còn nhận định rằng bệnh nhân ung thư vú có ER dương tính sẽ có đáp ứng với tamoxifen khoảng 60%, giảm tỷ lệ tái phát xuống 50% và giảm tỷ lệ tử vong 26% cũng ở trong nhóm có ER dương tính, tuy nhiên thời gian đáp ứng với nội tiết thường lâu hơn so với hóa chất, khoảng 12-24 tuần nhưng nó vẫn còn tác dụng kéo dài trong nhiều năm sau khi ngừng điều trị [42],[46],[98]. Trong nghiên cứu nhóm bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn của Hoàng Thanh Quang (2011) và cộng sự cũng nhận thấy rằng tỷ lệ sống thêm 5 năm đối với nhóm ER, PR dương tính là 92,3% cao hơn nhóm ER, PR âm tính 86,4% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Điều đó cho thấy ở những BN có thụ thể nội tiết ER, PR dương tính được điều trị Tamoxifen có tiên lượng tốt hơn [184].

Nghiên cứu của Allred và cộng sự (1998) cho rằng giảm tỷ lệ tái phát và tử vong 20-30% ở nhóm có thụ thể ER dương tính được điều trị hỗ trợ bằng nội tiết với tỷ lệ đáp ứng 70-80% và hầu hết bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính thì không đáp ứng với liệu pháp nội tiết. Với trên 800 bệnh nhân nghiên cứu, tác giả nhận thấy tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở nhóm có thụ thể ER dương tính, được điều trị hỗ trợ bằng Tamoxifen là 78,2% so với 57,5% ở nhóm có thụ thể nội tiết âm tính, không dùng Tamoxifen với  $p = 0,0001$  [234]. Nghiên cứu của Love (2002) nhận thấy rằng, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm được điều trị nội tiết tương đương với điều trị hóa chất vì thế điều trị nội tiết trong ung thư vú là một xu thế mới nhằm tiết kiệm, giảm chi phí, giảm tác dụng không mong muốn của hóa chất gây ra, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh [235].

Trên phân tích đơn biến chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính có tỷ lệ sống thêm cao hơn so (100%) với nhóm nội tiết âm tính (96,8%) có ý nghĩa với  $p=0,03$ , bảng 3.28 và biểu đồ 3.7. Có lẽ nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết ở giai đoạn I, tỷ lệ di căn hạch rất thấp, quan trọng hơn nữa là thời gian còn chưa đủ dài nên không thể kết luận được ngoài thụ thể nội tiết ra còn có yếu tố nào ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân ung thư vú hay không.

Bệnh nhân bị ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính cả ER và PR kèm theo pS2 dương tính (là một protein tham gia vào quá trình sản xuất estrogen), có tới 97% bệnh nhân sống trên 5 năm [236]. Khi nghiên cứu các yếu tố tiên lượng trên 3.000 trường hợp ung thư vú, McGuire và cộng sự (1986) đã kết luận tình trạng ER có thể là yếu tố tiên lượng quan trọng hơn so với kích thước u đối với nhóm bệnh nhân có hạch âm tính, còn nhóm hạch dương tính thì không [237]. Fisher và cộng sự (1986) thì cho rằng tình trạng hạch nách và độ mô học là 2 yếu tố tiên lượng quan trọng hơn tình trạng thụ thể nội tiết trên bệnh nhân ung thư vú [238].

Một báo cáo tương tự năm 1992 của nhóm EBCTCG cho kết quả tỉ lệ sống toàn bộ sau 5 năm 90% ở nhóm được điều trị bằng thuốc Tamoxifen cho các trường hợp hạch nách chưa di căn so với 87% ở nhóm chứng. Ở các trường hợp đã di căn hạch nách tỉ lệ này là 70% và 65%. Tỉ lệ sống sau 5 năm không tái phát là 80% và 75% ở các bệnh nhân chưa có di căn hạch nách so với 55% và 46% cho các trường hợp đã di căn hạch nách [46].

#### ***4.3.3.6. Sống thêm theo phương pháp phẫu thuật***

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi phẫu thuật bảo tồn 84 ca (84/243) chiếm tỷ lệ 34,6% trong đó nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 77 ca (91,7%), nhóm sinh thiết hạch cửa kết hợp với vét hạch nách chỉ có 7 ca (8,3%). Kết quả sống thêm của cả 2 phương pháp không có sự khác biệt trong thời gian theo dõi (bảng 3.29 và biểu đồ 3.8).

Trong hầu hết các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, tỷ lệ mô bảo tồn rất cao, với giai đoạn sớm, kích thước u nhỏ, lựa chọn bệnh nhân để sinh thiết hạch cửa là một trong những yếu tố thuận lợi cho chỉ định phẫu thuật bảo tồn

tuyến vú. Điều này được lý giải bởi các nguyên nhân: thứ nhất là bệnh nhân châu Á nói chung, người Việt Nam nói riêng có vú kích thước khá nhỏ so với chiều cao cân nặng. Lý do thứ 2 (chủ yếu) do tâm lý sợ “tái phát ung thư” nên hầu hết bệnh nhân của chúng tôi đều từ chối phẫu thuật bảo tồn, cho rằng “cắt toàn bộ vú sẽ an toàn hơn”. Lý do thứ 3 bệnh nhân không muốn phẫu thuật bảo tồn là phải xạ trị bổ trợ sau mổ. Từ các lý do nêu trên, số lượng bệnh nhân đồng ý thực hiện phẫu thuật bảo tồn còn hạn chế. Tỷ lệ sống thêm, tái phát của nhiều tác giả trong và ngoài nước có thể cao thấp khác nhau, nhưng các tác giả đều thống nhất ở các nghiên cứu của mình là kết quả điều trị ở nhóm phẫu thuật bảo tồn và cắt toàn bộ tuyến vú là không có sự khác biệt.

**Bảng 4.8: So sánh với một số tác giả về kết quả điều trị  
(nguồn Hoàng Thanh Quang 2011) [184]**

Nghiên cứu	N	Tái phát %	Sống thêm Toàn bộ %	Thời điểm báo cáo (năm)
NSABP B-06 (1995) [211]	5.485	10	62	12
Swedish (2002) [238]	4.694	17,8	85,3	10
Tạ Xuân Sơn (2005) [239]	189	5	97,5	4
H. Thanh Quang (2011) [184]	64	11,5	90,2	5
Phạm Hồng Khoa (2016)	84	2,4	98,7	≈3

Mục tiêu của điều trị bảo tồn trong UTV là đảm bảo một sự tương đương về tỷ lệ tái phát, sống thêm so với cắt tuyến vú nhưng đồng thời cũng đảm bảo về mặt thẩm mỹ tại vú được điều trị. Một số lượng tương đối lớn các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được tiến hành nhằm xác định sống thêm sau điều trị bảo tồn vú có tương đương với sống thêm sau phẫu thuật cắt tuyến vú hay không? Kết quả của nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tương lai, hiện tại đã được công bố so sánh phẫu thuật bảo tồn và xạ trị với phẫu thuật cắt tuyến vú. Tất cả các thử nghiệm này đều cho tỉ lệ sống thêm tương đương giữa 2 nhóm bảo tồn và cắt tuyến vú. Tính ổn định lâu dài của kết quả đã được khẳng định bằng báo cáo theo dõi 20 năm của 2 nghiên cứu lớn: Thử nghiệm Milan I, thử nghiệm NSABP B-06 [47].

Các nghiên cứu chúng tôi tham khảo để so sánh tỷ lệ tái phát, di căn và sống thêm, hầu hết các tác giả đều tiến hành phẫu thuật bảo tồn vì bệnh nhân trong nhóm để lựa chọn sinh thiết hạch cửa đều đáp ứng chỉ định của loại phẫu thuật này, nên tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng chúng tôi đã trình bày kỹ trong mục “4.3.3 Tái phát, di căn và tử vong”.

Kết quả điều trị phẫu thuật bảo tồn ung thư vú của một số tác giả trong và ngoài nước không thực hiện sinh thiết hạch cửa cho thấy: đối với bệnh nhân UTV giai đoạn I,II phẫu thuật bảo tồn cho kết quả sống thêm 5 toàn bộ tương đương với phẫu thuật cắt tuyến vú [184].

#### **4.4. Một số hạn chế trong nghiên cứu**

##### **4.4.1. Hạch vú trong sinh thiết hạch cửa**

Một trong những hạn chế của phương pháp sinh thiết hạch cửa là bỏ sót hạch vú trong, tuy nhiên sinh thiết hạch vú trong để chẩn đoán tình trạng di căn hạch cũng ít được các tác giả đề cập đến do tính chất phức tạp của phẫu thuật cộng với tỷ lệ hạch cửa chỉ có ở hạch vú trong là không nhiều. Theo giải phẫu của mạch bạch huyết và các đường dẫn lưu từ các thành phần của vú về các chặng hạch thì nhóm u ở vị trí  $\frac{1}{4}$  dưới trong và trung tâm có đường bạch huyết đổ cả về nhóm hạch nách và vú trong là nhiều hơn cả đồng thời từ những thân bạch huyết chung sẽ có những con đường riêng để đổ về nhóm hạch vú trong khoảng dưới 6% [5],[94],[105]. Tuy nhiên, với giai đoạn sớm như bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch không cao (12,8%), tỷ lệ u ở  $\frac{1}{4}$  dưới trong và trung tâm đều dưới 10% thì khả năng di căn hạch vú trong là rất thấp.

##### **4.4.2. Tỷ lệ âm tính giả**

Tỷ lệ nhận diện và âm tính giả là vấn đề quan trọng nhất để ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa trong phẫu thuật ung thư vú giai đoạn sớm, ngay từ đầu khi áp dụng phương pháp này, các khuyến cáo của ASCO, Hội nghị St Gallen đồng thuận về ung thư vú, hướng dẫn thực hành lâm sàng Saint Paul De Vence... lựa chọn bệnh nhân rất khắt khe trong đó có kích thước u dưới 2cm và đơn ổ với mục đích hạn chế tối đa âm tính giả, với tỷ lệ nhận diện trên 90% và âm tính giả lý tưởng dưới 5%. Chỉ định và ứng dụng sau này

ngày càng rộng rãi hơn và được áp dụng một cách rộng khắp trên toàn thế giới. Việc áp dụng đơn chất (thuốc nhuộm màu xanh hay dược chất phóng xạ) hoặc kết hợp cả 2 tùy theo kinh nghiệm và điều kiện thực tế ở mỗi trung tâm phẫu thuật, nhiều nghiên cứu chỉ ra hiệu quả tương đương của 2 phương pháp và cho phép áp dụng. Tuy nhiên cũng cần phải có sự thành thạo về kỹ thuật cho từng phương pháp và mỗi cách cũng có những ưu điểm và hạn chế của từng phương pháp và biết cách khắc phục chúng. Ở đây chúng tôi đã lựa chọn theo phương pháp lấy thêm ngẫu nhiên một số hạch nách, nằm cạnh hoặc dính với hạch cửa hoặc nằm trên cùng kênh bạch huyết màu xanh (hạch nách nghi ngờ) nhưng không phải hạch cửa với mục đích để làm hạn chế tối đa âm tính giả mà phương pháp nhuộm màu đem lại. Với cách này chúng tôi phát hiện được thêm 3 ca trong tổng số 239 thủ thuật nhận diện được hạch cửa và coi đây là bỏ sót hạch di căn của phương pháp này. Tính thời gian theo dõi từ lúc mổ đến khi có thông tin cuối cùng, chúng tôi chưa phát hiện được ca nào trong tổng số ca chỉ sinh thiết hạch cửa có tái phát tại hạch nách, với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng.

#### ***4.4.3. Phẫu thuật bảo tồn và chất lượng cuộc sống***

Bệnh nhân được lựa chọn áp dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa hầu hết đều có chỉ định phẫu thuật bảo tồn, nhằm mục đích đem lại chất lượng sống và thẩm mỹ cho người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật bảo tồn còn hạn chế (84 ca), lý do từ chối phẫu thuật bảo tồn hầu hết là sợ tái phát và phải xạ trị sau mổ nên số lượng bệnh nhân chấp nhận phẫu thuật này còn thấp. Với điều kiện trang thiết bị máy móc tốt, cơ sở vật chất tốt, cộng với đội ngũ phẫu thuật viên thành thạo cả về phẫu thuật thẩm mỹ trong ung thư (oncoplastic surgery), chúng tôi hi vọng với sự hiểu biết ngày càng cao của người bệnh, bên cạnh hiệu quả điều trị còn tính đến chất lượng sống cho người bệnh, ngày càng được nâng cao và cải thiện rõ rệt.

Để phẫu thuật bảo tồn đạt kết quả tốt nhất cả về chất lượng điều trị và chất lượng sống, các trung tâm hay các đơn vị phẫu thuật vú còn phải được trang bị và đầu tư tốt hơn nữa như chụp MRI vú để loại trừ các tổn thương đa

ổ vì tổn thương đa ổ mà không đánh giá được thì tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật bảo tồn sẽ cao. Bên cạnh đó, việc trả lời diện cắt trong mổ cũng giúp các phẫu thuật viên tự tin hơn để thực hiện kỹ thuật này, đảm bảo diện cắt sạch và phẫu thuật rộng vừa đủ để đảm bảo tính thẩm mỹ của phẫu thuật.

#### ***4.4.4. Thời gian theo dõi***

Với khuôn khổ có hạn của đề tài, với thời gian theo dõi chưa được dài (33,24 tháng), các số liệu của chúng tôi mới chỉ đánh giá được kết quả bước đầu. Ung thư vú giai đoạn sớm là bệnh có kết quả điều trị tốt và được coi là điển hình trong thực hành lâm sàng để giảng dạy cũng như nghiên cứu. Bệnh đáp ứng tốt với các điều trị như: tại chỗ, tại vùng và toàn thân. Cần phải có thời gian đủ dài để theo dõi, đánh giá và tìm được mối liên quan biện chứng giữa các yếu tố để từ đó mới đưa ra được kết luận cụ thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với kết quả trước mắt, việc lựa chọn bệnh nhân hợp lý và phác đồ điều trị phù hợp đã đem lại kết quả khả quan. Tuy nhiên cần có thời gian dài hơn nữa để đánh giá một cách khoa học và chi tiết mới có thể đưa ra kết luận một cách chính xác và khách quan.

#### ***4.4.5. Thuốc nhuộm màu xanh:***

Xanh methylene 1% cũng được FDA chấp thuận để điều trị bệnh methemoglobin, hơn nữa nó cũng được dùng để dự phòng bệnh não do quá liều ifosfamid gây ra. Ngoài ra xanh methylen cũng được dùng trong phẫu thuật nhuộm để phát hiện các ổ loét Barette thực quản cũng như phát hiện tuyến cận giáp trong phẫu thuật [134],[135],[136]. Tuy nhiên xanh methylene có thể làm tan máu trên những bệnh nhân thiếu hụt men G6PD nếu quá liều.

Hiện nay trên thị trường Việt Nam còn ít nhà phân phối dược chất này, thời gian đầu, chúng tôi dùng sản phẩm Methylene blue injection, Akorn, Hoa Kỳ. Thuốc được đóng dưới dạng lọ dung dịch 10ml nồng độ 1%, do quá trình thực hiện đề tài trước đó còn lại. Tuy nhiên thời gian, sau chúng tôi sử dụng sản phẩm Blue Methylene Clohydrat nhập từ Thượng Hải-Trung Quốc.



## KẾT LUẬN

Ứng dụng kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene, từ tháng 3/2012 đến tháng 6/2014 có 243 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm. Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 50,5. Với kích thước  $u \leq 3\text{cm}$  (trung bình là 1,7cm): giai đoạn T1 có 190 ca chiếm tỷ lệ 78,2%, không sờ thấy hạch nách trên lâm sàng, chúng tôi đi đến các kết luận sau đây:

### **1. Kết quả hiện hình hạch cửa đánh giá tình trạng di căn hạch nách trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene.**

**Tỷ lệ nhận diện hạch cửa:** tỷ lệ nhận diện (thành công) hạch cửa là 239 ca (98,4%), có 4 ca (1,6%) không tìm thấy hạch cửa (thất bại) sau 30 phút kiểm tra vùng nách trong tổng số 243 thủ thuật. Với 357 hạch cửa màu xanh, số hạch cửa trung bình 1,5 (sentinel lymph nodes) được phẫu tích, cắt lạnh làm sinh thiết tức thì để đánh giá hạch nách. Tỷ lệ di căn hạch nách nhóm ung thư vú giai đoạn sớm, với nhóm bệnh nhân có u kích thước T1: 12,6% có di căn hạch, còn nhóm bệnh nhân có kích thước T2, tỷ lệ này là 13,2%.

**Âm tính giả:** âm tính giả của phương pháp sinh thiết tức thì hạch cửa 11,1% và khi sinh thiết thêm một số hạch nách nghi ngờ trong lúc mổ, phát hiện thêm 3 ca hạch nách (bỏ sót hạch) dương tính trong số các trường hợp sinh thiết hạch cửa âm tính.

### **Các yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch cửa:**

Kết quả phân tích đa biến cho thấy: tuổi, vị trí u, độ mô học cũng như kích thước u không thấy có mối liên quan đến tình trạng di căn hạch trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

## 2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú giai đoạn sớm bằng phương pháp sinh thiết hạch cửa tại Bệnh viện K

Thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, dài nhất 44 tháng, ngắn nhất 14 tháng. Thông tin thu được qua gửi thư, điện thoại và khám định kì, kết quả điều trị như sau:

**Di chứng sau phẫu thuật vùng nách:** đánh giá đau, phù tay và cảm giác tê bì mặt trong cánh tay, di chứng này ở nhóm sinh thiết hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi đều là 3,8% còn ở nhóm vét hạch tỷ lệ này là 45,2% và 38,7%.

**Tỷ lệ tái phát và di căn:** kết quả tái phát tại hạch nách không gặp trường hợp nào ở cả nhóm vét hạch và chỉ sinh thiết hạch cửa. Tái phát tại chỗ (tại vú cùng bên) xảy ra trên 2 trường hợp được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú trong tổng số 84 ca thực hiện phẫu thuật này, chiếm tỷ lệ 2,4%. Di căn xa gặp ở cả 2 trường hợp có và không vét hạch.

**Kết quả sống thêm:** với thời gian theo dõi còn hạn chế, chúng tôi sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm 3 năm. Kết quả sống thêm toàn bộ 3 năm của cả nhóm nghiên cứu ước tính đạt 98,7%. Trong đó nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa ước đạt 99,1%; nhóm sinh thiết hạch cửa kèm theo vét hạch nách ước đạt 96,8% ( $p=0,282$ ), sống thêm không bệnh đạt 98,3%. Sống thêm theo tình trạng hạch, kích thước u và phương pháp phẫu thuật trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là không có sự khác biệt giữa các nhóm. Sống thêm theo tình trạng thụ thể nội tiết có sự khác biệt giữa 2 nhóm dương tính và âm tính. Nhóm có thụ thể nội tiết dương tính sống thêm sau 3 năm ước đạt 100% so với nhóm có thụ thể nội tiết âm tính 96,8%, có ý nghĩa thống kê với  $p=0,03$ .

**Các biến chứng hay gặp của phương pháp sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene:** các biến chứng như sốc phản vệ, mê đay, bông nước, chúng tôi không gặp ca nào trong suốt thời gian thực hiện nghiên cứu và trên 243 thủ thuật cũng không gặp trường hợp nào. Da bị nhuộm màu xanh hay gặp trên những bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn, do để lại da và nhu mô tuyến vú. Tuy nhiên tình trạng này sẽ hết hoàn toàn trong 2-4 tuần sau mổ.

Sử dụng xanh methylene là an toàn, có hiệu quả để lập bản đồ bạch huyết và hiện hình hạch cửa trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại các trung tâm phẫu thuật vú.

**KIẾN NGHỊ**

*Triển khai và áp dụng thường qui phương pháp hiện hình hạch cửa bằng xanh methylene:* có thể thực hiện tại các cơ sở chưa có đơn vị y học hạt nhân cho những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, chưa sờ thấy hạch nách trên lâm sàng.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Nguyễn Văn Định, Lê Hồng Quang, Tạ Văn Tờ, Phạm Hồng Khoa, Nguyễn Thị Minh Phương, Nguyễn Trọng Chính, Lê Ngọc Hà (2010):** “Nghiên cứu kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa trong ung thư vú bằng phương pháp sử dụng đồng vị phóng xạ tại Bệnh viện K”, *Tạp chí Ung thu học Việt Nam*, Số 1, trang 453-457.
2. **Phạm Hồng Khoa, Nguyễn Văn Định, Lê Hồng Quang, Nguyễn Hoàng Gia, Đoàn Hữu Nghị (2014):** “Kết quả kỹ thuật nhuộm màu sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện K”. *Tạp chí Ung thu học Việt Nam*, số 2-2014.
3. **Phạm Hồng Khoa, Lê Hồng Quang, Nguyễn Văn Định, Bùi Diệu, Cao Thị Hồng Thắm, Nguyễn Minh Khánh, Nguyễn Nhật Tân, Hoàng Anh Dũng, Nguyễn Thị Bích Phương, Nguyễn Công Huy (2016):** “Kết quả sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylen kết hợp sinh thiết 4 hạch nách trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện K”. *Tạp chí Y học thực hành*, số 1022, tháng 9 năm 2016.
4. **Phạm Hồng Khoa, Lê Hồng Quang, Nguyễn Văn Định, Bùi Diệu, Hoàng Anh Dũng, Đào Thanh Bình, Hoàng Thu Trang, Nguyễn Công Huy, Phan Thanh Dương (2016):** “Di chứng phù bạch huyết và tê bì cánh tay sau sinh thiết hạch cửa trên 243 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm tại Bệnh viện K”. *Tạp chí Y học thực hành*, số 1022, tháng 9 năm 2016.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham L et al (1983), Relation of number of positive nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer, *An NSABP update, Cancer*, 52(9): 1551-7.
2. Alran S, Salmon R (2007), Traitement chirurgical du cancer du sein, *Le cancer du sein*, Springer, p73-110.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al (1994), Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg*, 220 (3): 391-401.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al (2003), Meeting highlights: updated international experts consensus on the primary therapy of early breast cancer, *Clin Oncol*, 21(17): 3357-65.
5. 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 án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Newman L.A (2004), Lymphatic mapping and sentinel lymph node in breast cancer patients: A comprehensive review of variations in performance and technique, *Am Coll Surg*, 199(5): 804-16.
7. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al (1993), Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe, *Surg Oncol*, 2: 335-9.
8. Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA et al (1993), Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer, *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 26(4): 593-9.

9. Recht A, Pierce SM, Abner A et al (1991), Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma, *Clin Oncol*, 9(6): 988-96.
10. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ et al (1989), Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer, *Int Radiat Oncol Biol Phys*, 17(4): 703-10.
11. McMasters KM, Wong SL, Martin 2nd RC et al (2001), Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study, *Ann Surg*, 233: 676-87.
12. Petrek JA, Heelan MC (1998), Incidence of breast carcinoma-related lymphedema, *Cancer* 83: 2776-81.
13. Vecht CJ, Van de Brand HJ, Wajer OJM (1989), Post axillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostobrachial nerve, *Pain*, 38(2): 171-6.
14. Isabel T, Rubio IT, Korourian S et al (1998), Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer, *Am Surg*, 176: 234-42.
15. Cady B (1997), Is axillary lymph node dissection necessary in routine management of breast cancer? *Breast*, 3: 246 -260.
16. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR et al (1994), Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma, Is it indicated? *Cancer*, 73: 664.
17. 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, *Clin Oncol*, 23: 7703-7720.

18. Mansel RE, Falowfeld L, Kissin M et al (2006), Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial, *Natl Cancer Inst*, 98(9): 599-609.
19. Veronesi U, Viale G, Paganelli G et al (2010), Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study, *Ann Surg*, 251: 595-600.
20. Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC (2008), Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer, *Am Surg*, 196: 228-33.
21. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T et al (1999), Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients, *Ann Surg Oncol*, 6: 450-4.
22. Zavagno G, Del Bianco P, Koussis H et al (2008), Clinical impact of false-negative sentinel lymph nodes in breast cancer, *Eur Surg Oncol*, 34: 620-5.
23. Marybeth Hughes M.D, Thomas G, Goffman M.D et al (2004), Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Am Surg* 187, 52-57.
24. Krag DN, Weaver OJ, Alex JC et al (1993), Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe, *Oncol*, 2(6): 335-9.
25. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al (1997), Sentinel lymphadenectomy in breast cancer, *Clin Oncol*, 15(6): 2345-50.
26. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al (1996), Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with breast cancer, *JAMA*1996, 276(22): 1818-22.

27. Nguyễn Đỗ Thùy Giang, Nguyễn Chấn Hùng, Trần Văn Thiệp và CS (2014), Khả năng ứng dụng sinh thiết hạch lymph gác bằng xanh methylene trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm, *Tài liệu hội thảo ung thư Thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 17*.
28. Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT et al (2007), Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer, *EJSO* 33, 147-152.
29. Morrow M, Rademaker AW, Benthke KP et al (1999), Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques, *Surgery*, 126(4): 714-22.
30. Trần Tứ Quý (2008), Đánh giá bước đầu tình trạng di căn hạch nách trong ung thư vú, *Y Học Tp.HCM*, 12(4): 256-9.
31. Takamaru T, Kutomi G, Satomi F et al (2014), Use of the dye-guided sentinel lymph node biopsy method alone for breast cancer metastasis to avoid unnecessary axillary lymph node dissection, *Experimental And Therapeutic Medicine* 7: 456-460.
32. Ang C.H, Tan M.Y, Teo C et al (2014), Blue dye is sufficient for sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Br Surg*, 101: 383-389.
33. Krag D.N, Anderson S.J, Julian T.B et al (2010), Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial, *Lancet*, 11: 927-33.
34. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al (1997), Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes, *Lancet*, 349: 1864-7.



35. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM (2005), A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer, *Am Surg*, 189: 236-42.
36. Trần Văn Thiệp (2010), Sinh thiết hạch lymphatic trong carcinôm vú giai đoạn sớm I-II, *Y học Tp.HCM*, 14(4): 441-51.
37. Lê Hồng Quang (2008), Sinh thiết hạch cửa đánh giá tình trạng di căn hạch nách trong ung thư vú: Bước đầu nhận xét vai trò của sinh thiết tức thì trong mổ, *Tạp chí Y học VN, chuyên đề đặc biệt*, 253-6.
38. Frank H. Netter MD (Nguyễn Quang Quyền dịch 1997). *Atlas giải phẫu người*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
39. Schnitt S.J, (1995), Normal anatomy and development, Atlas of breast cancer, *Mosby Wolfe*, 3.2-3.5
40. Đỗ Xuân Hợp (1977), Vú, Giải phẫu bụng, *Nhà xuất bản Y học*, tr, 342-345.
41. Jatoi I, Kaufmann M, Petit J.Y (2006), Atlas of breast surgery, *Springer*.
42. Nguyễn Bá Đức (2003), Bệnh ung thư vú, *NXB Y học*.
43. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Thị Hoài Nga (2007), Dịch tễ học bệnh ung thư, Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, *Nhà xuất bản Y học, Hà Nội*.
44. Trương Cam Cống, Phạm Phan Địch, Nguyễn Văn Ngọc (1977), Tuyến vú, Mô học và phôi thai học đại cương, *NXB Y học Hà Nội*, tr 215- 216.
45. Đặng Công Thuận, Trần Văn Hợp, Lê Đình Roanh (2007), Nghiên cứu sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch và liên quan của chúng với các yếu tố tiên lượng, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11(3): 110-7.
46. Nguyễn Văn Định (2010), *Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và Tamoxifen trên bệnh nhân đã mổ ung thư vú giai đoạn II-III*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

47. <http://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/>.
48. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al (2015), Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods, and major patterns in Globocan 2012, *Int Cancer*, 10: 1002.
49. Susan Flamm Honig (1998), Incidence, trend, and the epidemiology of breast cancer, surgery of the breast: Principles and art, *Lippincott-Raven Puplicher*, 3-22.
50. Bùi Diệu (2011), Một số bệnh ung thư ở phụ nữ, *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội.
51. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al, *Neoplasm of the breast*, Cancer medicine, 21th chap, 6th edit.
52. Crew KD, Gleenlee H, Capodice et al (2007), Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer, *Clin Oncol*, 25: 3877-902.
53. Tommasi S, Paradiso A, Mangia A, et al (1991). Biological correlation between HER-2/Neu and proliferative activity in human breast cancer. *Anti Cancer Research*, 11, 1395-400.
54. Vang R, Cooley L.D, Harrison W.R, et al (2000). Immunohistochemical determination of Her-2/neu expression in invasive breast carcinoma. *Am J Pathol*, 113(5), 669-74.
55. Daly MB, Axilbund JE, Buys S et al (2010), Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, *Natl Compr Canc Netw*, 8: 562-70.
56. Nguyễn Văn Định (1999), Ung thư vú, Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, *Nhà xuất bản Y học*, tr, 278-295.
57. Stomper P.C (1995), Mammography, *Atlas of breast cancer*, Mosby Wolfe, 4.2-4.15.
58. Vazquez M, Waismen (1999), Needle biopsy, Breast cancer, *Churchill Livingstone*, pp, 217-241.

59. Tavasoli A.F, Deville D (2003), Pathology & Genetics of the breast and female genital organs, *WHO-histological classification of tumors of the breast*, 10.
60. Trần Văn Thuận (2005), *Đánh giá kết quả điều trị tân bổ trợ bằng hóa chất phác đồ AC kết hợp với liệu pháp nội tiết trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III có thụ thể estrogen dương tính*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
61. Goldhirsch A (2013), Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer, *Ann Oncology*, 24(9): 2206-23.
62. Feigelson HS, James TA, Single RM et al (2013), Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study, *Am Coll Surg*, 216(5): 966.
63. Chung A, Huynh K, Lawrence C 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.
64. Halsted WS, I (1997), The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast, *Ann Surg*, 46: 12.
65. Adair F, Berg J, Joubert L et al (1974), Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report, *Cancer*, 33: 1145
66. Veronesi U, Valagussa P (1981), Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery, *Cancer*, 47: 170.
67. Turner L, Swindell R, Bell WG et al (1981), Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer, *Ann R Coll Surg Engl*, 63: 239.
68. 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 Med*, 347: 567

69. Cuzick J, Stewart H, Peto R et al (1987), Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer, *Cancer Treat Rep*, 71: 15-29.
70. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L et al (1994), Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy, *Clin Oncol*, 12: 447-53.
71. Fisher B, Anderson S, Redmond CK et al (1995), Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer, *N Engl Med*, 333(22): 1456-61.
72. Fisher B, Anderson S, Bryant et al (2002), Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer, *N Engl Med*, 347(16): 1233.
73. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al (2002), Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer, *N Engl Med*, 347(16): 1227.
74. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC et al (2003), Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial, *Cancer*, 98(4): 697.
75. Clarke M, Collins R, Darby S 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.

76. Nguyễn Minh Khánh (2004), *Đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn trong điều trị ung thư vú giai đoạn I-II tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
77. Sabel MS, Degnim A, Wilkins EG et al (2004), Mastectomy and concomitant sentinel lymph node biopsy for invasive breast cancer, *Am Surg*, 187(6): 673.
78. Revell SH (1983), Relationship between chromosome damage and cell death, *New York City*, 2: 113.
79. Basco VE, Jackson SM, Olivotto IA et al (1996), Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation: *Radiother Oncol*, 41(1): 7.
80. 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 Radiat Oncol Biol Phys*, 65(4): 1149.
81. Bernard Fisher and Stewart J, Anderson (2010), The breast cancer alternative hypothesis: Is there evidence to justify replacing it? *Clin Oncol*, 28(3): 24-9.
82. Trần Văn Thuấn(2011). *Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
83. Forbes JF, Dowsett M, Bradley R et al (2014), Patient-level meta-analysis of randomized trials of aromatase inhibitors (AI) versus tamoxifen (Tam), *Clin Oncol*, 32: 5
84. Dowsett M, Cuzick J, Ingle et al (2010), Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen, *Clin Oncol*, 28(3): 509.
85. Lunning PE (2011), The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum, *Ann Oncol*, 22(3): 503.
86. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005), Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet*, 365(9472): 1687.

87. Burstein HJ, Temin S, Anderson H et al (2014), Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update, *Clin Oncol*, Jul, 32(21): 2255-69.
88. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N et al (2007), Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials, *Lancet*, 369(9574): 1711.
89. Arriagada R, Lee MG, Spielmann M et al (2005), Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy, *Ann Oncol*, 16: 389.
90. International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, et al (2003), Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial, *Natl Cancer Inst*, 95: 1833.
91. Prowell TM, Davidson NE (2004), What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist*, 9: 507.
92. Perez A, Romond EH, Fumon JV et al (2011). Four year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive Breast cancer Joint Analysis of Data NCCTG N19831 and NSABPB-31. *J Clin Oncol*, 25, 3366-3437.
93. Vogel CL, Cobleigh MA, Trippathy D, et al (2002). Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in the first line treatment of Her overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 18, 2345-2389.
94. Estourgie SH (2004), Lymphatic Drainage Patterns From the Breast, *Annals of Surgery*, 239(2): 232-7.

95. Reger V, Beito H, Jolly P.C (1989), Factors affecting the incidence of lymph node metastases in small cancers of the breast, *The American Journal of Surgery*, 157 (5): 501-502.
96. Skinner KA, Lomis JT, Melvin et al (2001), Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma, *World Jour of Surgery*, 25(6): 767-72.
97. Hứa Thị Ngọc Hà (2008), Nghiên cứu độ mô học của ung thư vú xâm nhập, *Y Học TP, Hồ Chí Minh*, 12(1): 24-32.
98. 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, Trường Đại học Y Hà nội.
99. Bettelheim R, Penman HG, Thornton-Jones H et al (1984), Prognostic significance of peritumoral vascular invasion in breast cancer, *Br Cancer*, 50(6): 771-7.
100. Naik A.M, Fey J, Gemignani M (2004), The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection - A follow-up study of 4008 procedures, *Ann Surg*, 240: 462-71.
101. Specht M.C, Fey J.V, Borgen P.I et al (2005), Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy ? *Am Coll Surg*, 200(1): 10-14.
102. Choi S.H, Barsky S.H, Chang H.R et al (2003), Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer, *Breast cancer*, 9(3): 153-162.
103. Song YJ, Shin SH, Cho JS et al (2011), The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph node-positive operable invasive breast cancer, *Breast Cancer*, 14(3): 198-203.

104. Foster RS Jr (1996), The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer, *Surg Oncol Clin N Am*, 5: 79-104.
105. Nathanson S.D (2003), Insights into the mechanisms of lymph node metastasis, *Cancer*, 98, 413-23.
106. Cabanas R.M (1977), An approach for the treatment of penile carcinoma, *Cancer*, 39(2): 456-66.
107. Guillo E, Coutant C, Bézu C et al (2009), Mise au point sur le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer invasif du sein en 2009, *Med Liban*, 57 (2): 93-104.
108. Morère JF, Frédérique PL, Matti SA, Rémy S (2007), Cancer du sein, *Springer*.
109. Blessing W, Stolier A, Teng S et al (2002), A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping, *Am Surg*, 184: 341-345.
110. Nieweg OE, Rutgers EJ, Jansen L et al (2001), Is lymphatic mapping in breast cancer adequate and safe? *World Surg*, 25(6): 780-788.
111. Mathelin C, Croce S, Brasse D et al (2009), Methylene blue dye, an accurate dye for sentinel lymph node identification in early breast cancer, *Anticancer Res* 29: 4119-25.
112. Lavoué V, Morcel K, Tas P et al (2010), Tumorectomie et ganglion sentinelle, *Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*, p322-347.
113. Karen K, Swenson M.S (2005), Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma, *American Cancer Society Cancer* 104(9): 234-37.
114. Wong JH, Cagle LA, Morton DL (1991), Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model, *Ann Surg*, 214: 637-41.



115. Albo D, Wayne JD, Hunt KK et al (2001), Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer, *Am Surg*, 182 (4): 393-8.
116. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF et al (2001), Alergic reac-tions to isosulfan blue during sentinel node biopsy - a common event, *Surgery*, 130 (3): 439-42.
117. Leong SP, Donegan E, Heffernon W et al (2000), Adverse reactions to isosulfan blue during selective sen-tinel lymph node dissection in melanoma, *Ann Surg Oncol*, 7 (5): 361-6.
118. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB (2005), Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures, *Surg Oncol*, 14(4): 15-4.
119. Simmons R, Thevarajah S, Brennan M et al (2003), Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel node localization, *Ann Surg Oncol*, 10: 242-247.
120. Gray JH (1939), The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer, *Br Surg*, 26: 462-95.
121. Gould EA, Winship T, Philbin PH et al (1960), Observations on a sentinel node in cancer of the parotid, *Cancer*, 13: 77-78.
122. Morton D.L, Wen D.R, Wong J.H et al (1992), Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, *Arch Surg*, 127: 392-9.
123. Barry M, Cahill RA, Roche-Nagle G et al (2007), Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer, *JKAU: Med, Sci*, 14 (3): 35-44.
124. Tanis P.J, Nieweg O.E, Olmos R.A.V et al (2001), Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy., *Am Coll Surg*, 192(3): 399-409.

125. Borgstein P.J, Meijer S, Pijpers R.J et al (2000), Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method, *Ann Surg Oncol*, 232: 81-89.
126. Nathanson S.D, Wachna L, Gilman D et al (2001), Pathways of lymphatic drainage from the breast, *Ann Surg Oncol*, 8(10): 837-43.
127. Lymboussaki A, Achen MG, Stacker SA et al (2000), Growth factors regulating lymphatic vessels, *Curr Top Microbiol Immunol*, 251: 75-82.
128. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG et al (2001), Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis, *Nat Med*, 7: 192-198.
129. Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, et al (2001), Vascular endothelial growth factor-C mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis, *EMBO J*, 20: 672-682.
130. Standring S (2008), Gray's anatomy, The anatomical basis of clinical practice, 39th edit, Elsevier.
131. Lymphazurin, Norwalk (2012):  
<https://www.drugs.com/pro/lymphazurin.html>
132. Erika AN, Newman LA (2007), Lymphatic mapping techniques and sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Surg Clin N Am*, 87(2): 353-64.
133. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V et al (2006), Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery, *Eur Surg Oncol*, 32(4): 381-384.
134. Canto MI (1999), Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics, *Endoscopy*, 31 (6): 479- 86.

135. Methylene blue, Shirley (2013):  
<https://pharmacy.uic.edu/departments/pharmacy-practice/centers-and-sections/drug-information-group/2014/2013/may-2013-faqs>
136. Yee Ming Lee, Pharm D (2013), *How do methylene blue and isosulfan blue compare for use in sentinel lymph node biopsy?* Drug Information Group, University of Illinois at Chicago, May 2013.
137. Boland GM, Gershenwald JE (2012), Sentinel lymph node biopsy in melanoma, *Cancer*, 18(2): 185-91.
138. Cantin J, Scarth H, Levine M (2001), Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Sentinel lymph node biopsy, *CMAJ* 2001, 165 (2): 166-73.
139. Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S et al (2008), Methylene blue dye-a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization, *Breast cancer*, 14(1): 61-67.
140. Shirah GR, Bouton ME, Komenaka IK (2011), Occurrence of prolonged injection site mass with methylene blue but not isosulfan blue after the sentinel node procedure, *Arch Surg*, 146(2): 137-41.
141. Nour A (2004), Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients, *Breast cancer*, 10(5): 388-91.
142. Soni M, Saha S, Korant A et al (2009), A prospective trial comparing 1% Lymphazurin vs 1% methylene blue in sentinel lymph node mapping of gastrointestinal tumors, *Ann Surg Oncol*, 16(8): 2224-30.
143. Liu Y, Truini C, Ariyan S (2008), A randomized study comparing the effectiveness of methylene blue with Lymphazurin blue dye in sentinel lymph node biopsy for the treatment of cutaneous melanoma, *Ann Surg Oncol*, 15(9): 2412-7.
144. Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI (2001), Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping, *Surgery*, 129: 119 -20.

145. Efron P, Knudsen E, Hirshorn S et al (2002), Anaphylactic reaction to isosulfan blue for sentinel node biopsy: case report and literature review, *Breast*, 8: 396-9.
146. Sandhya Pruthi M.D, Caroline Haakenson, M.D (2011), Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer implications for use in pregnancy, *The American Journal of Surgery*, 201: 70-5.
147. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al (2003), A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer, *N Engl Med*, 349 (6): 546-53.
148. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH et al (2001), Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma, *Cancer*, 92 (4): 748-52.
149. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ et al (2003), Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy, *Eur Surg Oncol*, 29 (4): 341-50.
150. Golshan M, Martin WJ, Dowlatshahi K (2003), Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection, *Am Surg*, 69 (3): 209-11.
151. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C et al (2003), Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer, *Arch Surg*, 138 (5): 482-7.
152. Barranger E, Coutant C, Flahault A et al (2005), An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement, *Breast Cancer Res Treat*, 91 (2): 113-19.
153. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A et al (2006) Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer - Results of the ALMANAC validation phase, *Breast Cancer Res Treat*, 99 (2): 203-8.

154. Coutant C, Morel O, Antoine M et al (2007), Is axillary lymph node dissection always necessary in breast cancer patients with a positive sentinel node? *Chir*, 144(6): 492-50.
155. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL et al (2003), A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy, *Ann Surg Oncol*, 10: 1140.
156. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC et al (2012), Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node, *Ann Surg*, 255: 109.
157. Winchester D.J, Sener S.F, Winchester D.P et al (1999), Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time, *Am Coll Surg*, 188: 597-603.
158. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al (1999), Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series, *Natl Cancer Inst*, 91: 368-367.
159. Borgstein P.J, Pijpers R, Comans EF et al (1998), Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection, *Am Coll Surg*, 186: 275-283.
160. Jin Kim H, Heerdt A.S, Cody H.S et al (2002), Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers, *Breast cancer*, 8: 356-361.
161. Rodier JF, Velten M, Wilt M et al (2007), Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures, *Fransenode Trial- Clin Oncol* 25: 3664-3669.

162. Krag D.N, Anderson S.J, Julian T.B 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*, 38: 881-8.
163. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G et al (2008), A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: Results of the Sentinella/GIVOM Trial, *Ann Surg*, 247: 207-13.
164. [https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation\\_Oncology/Breast/Regional\\_Lymphatics-2015](https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Breast/Regional_Lymphatics-2015).
165. Wilke L.G, McCal L.M, Posther K.E et al (2006), Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative trial, *Ann Surg Oncol*, 13: 491-500.
166. Donker M (2014), The sentinel node in surgical oncology, *Lancet*, 15(12): 1303-10.
167. 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*, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
168. Trần Văn Công (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, Đại học Y Hà Nội.
169. 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, Đại học Y Hà Nội.
170. Nguyễn Đại Bình (2002), *Nghiên cứu di căn hạch nách của ung thư biểu mô vú nữ tại khoa Ngoại Tam Hiệp - Bệnh viện K*, *Y học thực hành*, 431: 220-3.

171. Nguyễn Đỗ Thùy Giang (2009), Khảo sát tỷ lệ di căn hạch nách trong ung thư vú giai đoạn I-II, *Tạp chí y học TP Hồ Chí Minh*.
172. Bùi Diệu (1999), Đánh giá biến chứng của tia xạ phổi hợp sau phẫu thuật Patey trên 608 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II tại Bệnh Viện K Hà nội từ 1993-1997, *thông tin Y Dược*, 6: 157-159.
173. Nguyễn Chấn 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.
174. Giuliano A.E, Haigh P.I, Brennan M.B et al (2000), Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer, *Clin Oncol*, 18: 3877.
175. McMasters K.M, Tuttle T.M, Carlson D.J et al (2000), Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used, *Clin Oncol*, 18: 2560-6.
176. Jemal A, Ward E and Thun MJ (2007), Recent trend in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among US women, *Breast Cancer Research*, 9(3): 28.
177. Martin R.C.G, Chagpar A, Scoggins C.R et al (2005), Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer, *Ann Surg*, 241: 1005-15.
178. Schwartz G.F, Giuliano A.E, Veronesi U (2002), Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, *Cancer*, 94(10): 2542-51.
179. Cox C.E, Bass S.S, Boulware D et al (1999), Implementation of new surgical technology: Outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 6(6): 553-61.

180. Schwartz G.F (2004), Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: Current update, *Breast cancer*, 10(2): 85-8.
181. Bold R.J (2005), standardization of sentinel lymph node biopsy in breast carcinoma, *Cancer*, 103(3): 451-61.
182. Trần Tứ Quý (2009), *Nghiên cứu tình trạng di căn hạch gác trong ung thư vú giai đoạn I-IIA*, Luận án Chuyên khoa cấp II, Đại học Y Huế.
183. Langer I, Guller U, Berclaz G et (2007), Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery a prospective Swiss multicenter study on 659 patients, *Ann Surg*, 245(3): 134-8.
184. Hoàng Thanh Quang (2011), *Đánh giá kết quả điều trị bảo tồn ung thư vú nữ giai đoạn I-II từ năm 2003-2006 tại Bệnh viện K*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
185. Nguyễn Đăng Đức, Lê Đình Roanh, Hoàng Xuân Kháng và CS (1995), Phân loại và độ mô học ung thư vú, *Tạp chí Y học Thực hành*, 11: 65-6.
186. Fisher E.R, Gregorio R.M, Fisher B (1975), The pathology of invasive breast cancer - A syllabus derived from finding of the National Surgical Adjuvant Breast Project 4, *Cancer*, 36(1): 1-85.
187. Bauer T.W, Spitz F.R, Calans L.S et al (2002), Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer, *Ann Surg Oncol*, 92(2): 169-76.
188. Ishikawa T (2005), Blue-dye technique complements four-node sampling for early breast cancer, *EJSO* (2005), 31: 1119-24.
189. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR et al (2009), Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer, *Clin Oncol*, 27: 248-53.
190. Golshan M and Nakhlis F: Can methylene blue only be used in sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Breast*, 12: 428-30.



191. Saha S, Sirop SJ, Fritz P et al (2008), Comparative analysis of sentinel lymph node mapping in breast cancer by 1% lymphazurin vs, 1% methylene blue: a prospective study, *Clin Oncol, ASCO, Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*, 26: 570.
192. Kern K.A (1999), Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye, *Am Coll Surg*, 189: 539-45.
193. Cody H.S III (2001), Clinical aspects of sentinel node biopsy, *Breast Cancer Res*, 3: 104-108.
194. Boolbol S.K, Fey J.V, Borgen P.I (2001), Intradermal isotope injection: A highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma, *Ann Surg Oncol*, 8(1): 20-4.
195. Jyh-Cherng Yu (2002), Sentinel node biopsy in early breast cancer in Taiwan, *World J, Surg*, 26: 1365-1369.
196. Sara Yegiyants M.D, Lina M, Romero M.D et al (2010), Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micrometastases in a sentinel node, *Arch Surg*, 145(6): 564-9.
197. Kennedy RJ, Kollias J, Gill PG et al (2003), Removal of two sentinel nodes accurately stages the axilla in breast cancer, *Br Surg*, 90: 1349-53.
198. Menes TS, Tartter PI, Mizrachi H et al (2003), Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer, *Ann Surg Oncol*, 10(10): 1166-70.
199. Weiser M.R, Montgomery L.L, Susnik B et al (2000), Is routine intraoperative frozen-section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer worthwhile? *Ann Surg Oncol*, 7(9): 651-5.

200. Rubio I.T, Korourian S, Cowan C et al (1998), Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer, *Ann Surg Oncol*, 5: 689-94.
201. O’Hea B.J, Hill A.D, El-Shirbiny A.M et al (1998), Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, *Am Coll Surg*, 186: 423-7.
202. Krag D.N, Weaver D.L, Ashikaga T et al (1998), The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation trial, *N Engl Med*, 339: 941-6.
203. Haigh P.I, Hansen N.M, Qi K et al (2000), Biopsy method and excision do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer, *Ann Surg Oncol*, 7: 21-7.
204. Henry-Tillman R.S, Korourian S, Rubio I.T et al (2002), Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy - A 4-year experience, *Ann Surg Oncol*, 9(4): 333-9.
205. D’Eredita’ G, Ferrarese F, Cecere V (2003), Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cCancer, *Ann Surg Oncol*, 10(8): 942-7.
206. Hung WK, Chan CM, Ying M et al (2005), Randomized clinical trial comparing blue dye with combine dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer, *Br Surg*, 92: 1494-7.
207. Vũ Kiên (2016), *Nghiên cứu tình trạng di căn hạch gác bằng dược chất phóng xạ làm cơ sở xác định phương pháp phẫu thuật ung thư vú giai đoạn I, IIa*, Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
208. Adwani A, Ebbs SR, Burton S et al (2005), Sentinel node biopsy should be supplemented by axillary sampling in patients with small breast cancers, *International Seminars in Surgical Oncology*, 2: 27.

209. Van Deurzen CH, de Boer M, Monninkhof EM et al (2008), Non - sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node, *Natl Cancer Inst* 2008, 100: 1574-80.
210. Giuliano A.E, Hunt K.K, Balman K.V (2011), Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis - A randomized clinical trial, *JAMA*, 305(6): 569-75.
211. Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarelli M et al (2006), Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy, *Ann Chir*, 131: 608-15.
212. Tadych K, Donegan WL et al (1987), Postmastectomy seromas and wound drainage, *Surg Gynecol Obstet*, 165(6): 483-7.
213. Kissin MW, Querci Della Rovere G, Easton D et al (1986), Risk of lymphedema following the treatment of breast cancer, *Br Surg*, 73(7): 580-4.
214. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ et al (1991), Assessment of morbidity from complete axillary dissection, *Br Cancer*, 66(1): 136-8.
215. Klevesath M.B, Bobrow L.G, Pinder S.E et al (2005), The value of immunohistochemistry in sentinel lymph node histopathology in breast cancer, *Br Cancer*, 92: 2201-5.
216. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al (2006), Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer, the ALMANAC trial, *Nat Inst cancer*, 98(9): 213-8.
217. Crane Okada R, Wascher RA, Elashoff D et al (2008), Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer, *Ann Surg Oncol* 2008, 15 (7): 1996-2005.
218. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P et al (2008), Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomized clinical trial, *Eur Surg Oncol*, 34(5): 508-13.

219. Langer I, Marti WR, Guller U et al (2005), Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy, *Ann Surg*, 241 (1): 152-8.
220. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L et al (2005), Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection, *Eur Cancer*, 41: 231-7.
221. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al (2013), Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases (IBCSG 2301): a phase 3 randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 14(4): 297305.
222. Kuijt G.P, Vooqd AC, Roumen RM et al (2007), Survival after negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer at least equivalent to after negative extensive axillary dissection, *EJSO*, 33: 832-7.
223. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S et al (2001), Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer, *Eur Cancer*, 37: 454-8.
224. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B (2002), Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy, *Am Surg*, 184: 310-4.
225. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH et al (2001), Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection, *Br Surg*, 88: 1639-43.
226. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A et al (2001), Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection, *Surg Oncol*, 77: 165-70.
227. Shivers S, Cox C, Leight G et al (2002), Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial, *Ann Surg Oncol*, 9: 248-255.

228. Loza J, Colo F, Nadal et al (2002), Axillary recurrence after sentinel node biopsy for operable breast cancer, *Eur Surg Oncol*, 28: 897-8.
229. Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE (2002), The time has come to change the algorithm for the surgical management of early breast cancer, *Arch Surg*, 137: 1131-5.
230. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF et al (2003), Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer, *Ann Surg Oncol*, 10: 376-80.
231. Rosen P.P, Saigo PE, Braun DW et al (1981), Prognostic in stage II (T1N1M0) breast carcinoma, *Ann Surg*, 1993: 576-84.
232. Houvenaeghel G, Goncalves A, Classe JM et al (2014), Characteristics and clinical outcome of T1 breast cancer: a multicenter retrospective cohort study, *Annals of Oncology Advance Access published January 7, 2014*.
233. Peto R, Davies C, Godwin 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.
234. Allred DC, Harvey JM, Berardo M et al (1998), Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis, *Mod Pathol*, 11(2): 155-68.
235. Love RR, Duc NB, Allred DC et al (2002), Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer, *Clin Oncol*, 20: 2559-66.
236. Spyrtos F, Andrieu C, Hacène K et al (1994), PS2 and response to adjuvant hormone therapy in primary breast cancer, *Lancet*, 2: 388-394.
237. McGuire WL (1986), Prognostic factors in primary breast cancer, *Cancer surv*, 5: 527-36.

238. Fisher B, Fisher ER, Redmond C et al (1986), Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterol receptor: Their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvand therapy for breast cancer, *Breast cancer Res Treat*, 7: 147-60.
239. Tạ Xuân Sơn (2009), *Nghiên cứu phẫu thuật bảo tồn điều trị ung thư vú nữ giai đoạn I-II tại bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ y học, Học Viện Quân Y.
240. Cody III H.S, Fey J, Akhurst T et al (2001), Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: Univariate and multivariate analysis of 966 procedures, *Ann Surg Oncol*, 8(1): 13-9.
241. Osborne CK (1990), Prognostic factor in breast cancer, *Princ pract oncol*, 4: 1-11.

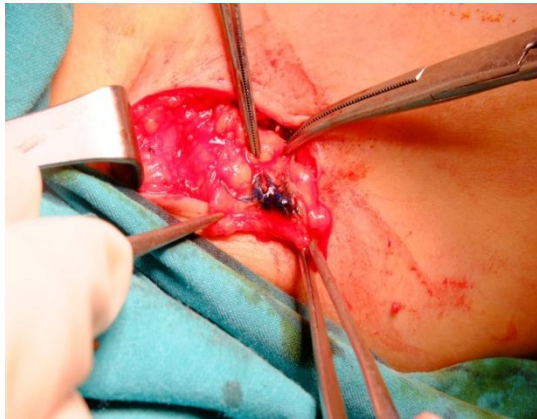
## MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



**Ảnh 1: Vị trí tiêm xanh methylene**



**Ảnh 2: Phẫu tích tìm đường bạch huyết màu xanh**



**Ảnh 3: Phẫu tích hạch cửa**



**Ảnh 4: Số lượng hạch cửa và hạch nách nghi ngờ**



**Ảnh 5: Cắt tuyến vú tiết kiệm da**



**Ảnh 6: Tái tạo vạt cơ lưng sau cắt tuyến vú một thì**

**Sinh thiết hạch cửa kèm tái tạo vú bằng vạt da cơ lưng to**  
**Bệnh nhân: Ngô Thị Kim C. 46 tuổi, số hồ sơ bệnh án 15-3-11656**

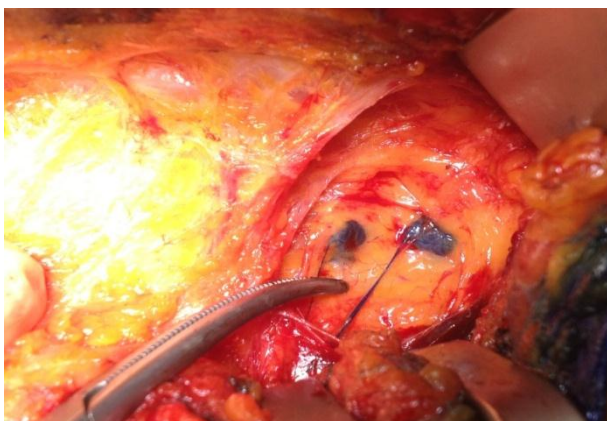




**Ảnh 7: Vị trí tiêm xanh methylene  
quàng vú**



**Ảnh 8: Phẫu tích đường bạch mạch-  
hạch cửa**



**Ảnh 9: Đường đi bạch mạch-hạch cửa**



**Ảnh 10: Số lượng hạch cửa sinh thiết**



**Ảnh 11: Cắt tuyến để lại quàng núm vú  
Sinh thiết hạch cửa kết hợp phẫu thuật bảo tồn quàng núm vú và đặt túi ngực một thì**



**Ảnh 12: Đặt túi ngực sau cắt tuyến vú**

**Bệnh nhân: Nguyễn Thị Ngọc L. 52 tuổi, số hồ sơ bệnh án 15-3-13131.**





**Ảnh 13: Đường rạch để sinh thiết  
hạch cửa**



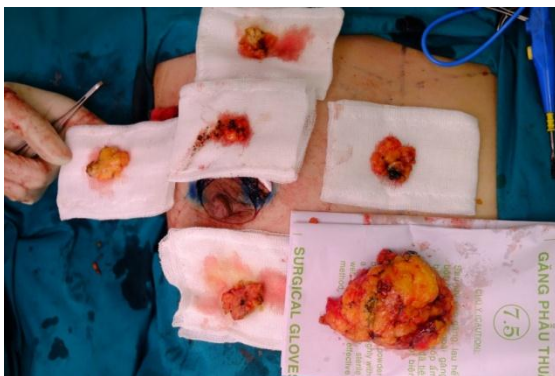
**Ảnh 14: Đường bạch huyết từ u tới  
hạch nách**



**Ảnh 15: Số lượng hạch cửa và hạch  
nách nghi ngờ**



**Ảnh 16: Đường rạch trong phẫu thuật  
bảo tồn**



**Ảnh 17: U và các diện cắt trong PT bảo tồn**



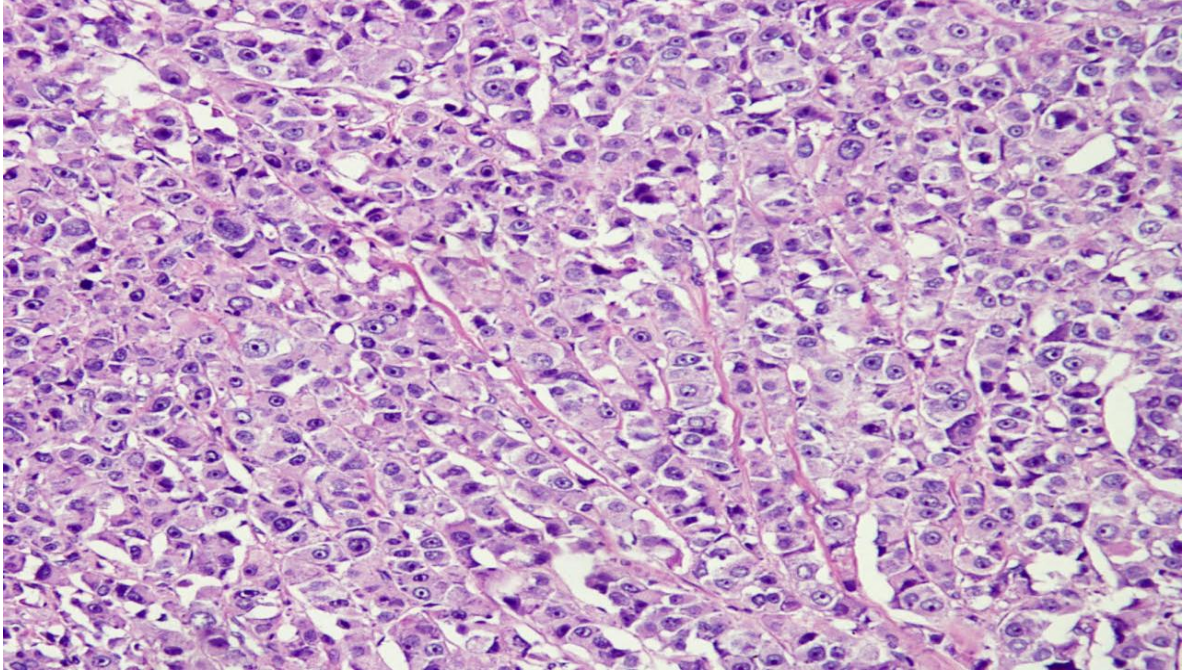
**Ảnh 18: Kết quả tái tạo sau PT bảo tồn vú**

**Sinh thiết hạch cửa kết hợp phẫu thuật bảo tồn tuyến vú**

**Bệnh nhân: Tô Thị Thúy N. 38 tuổi, số hồ sơ bệnh án 15-3-13273**

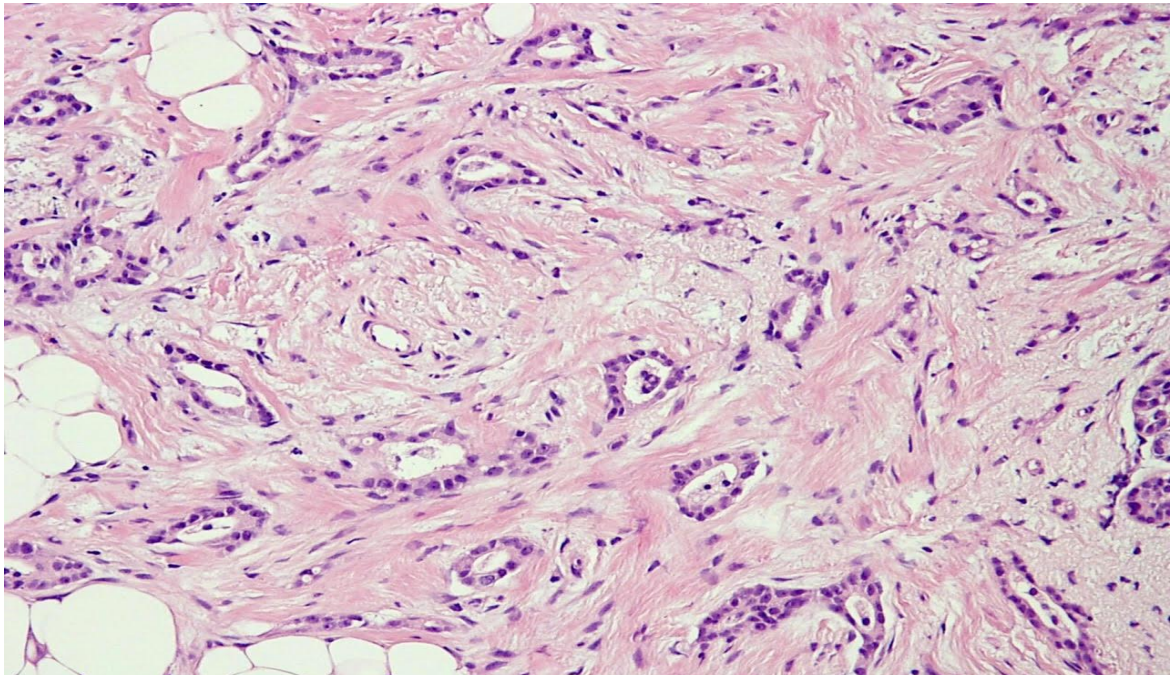


## MỘT SỐ HÌNH ẢNH MÔ HỌC VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ VÚ



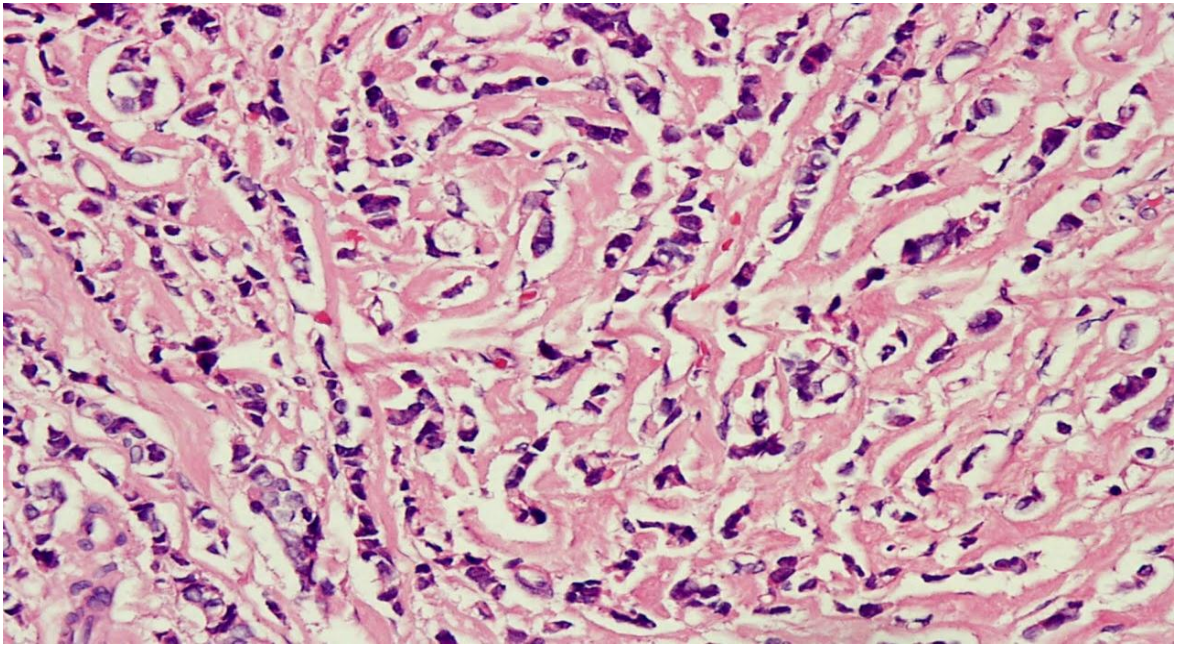
*Hình 1: Nhuộm HE x 200, ung thư thể ống xâm nhập.*

*Số tiêu bản: BVK14-29711*

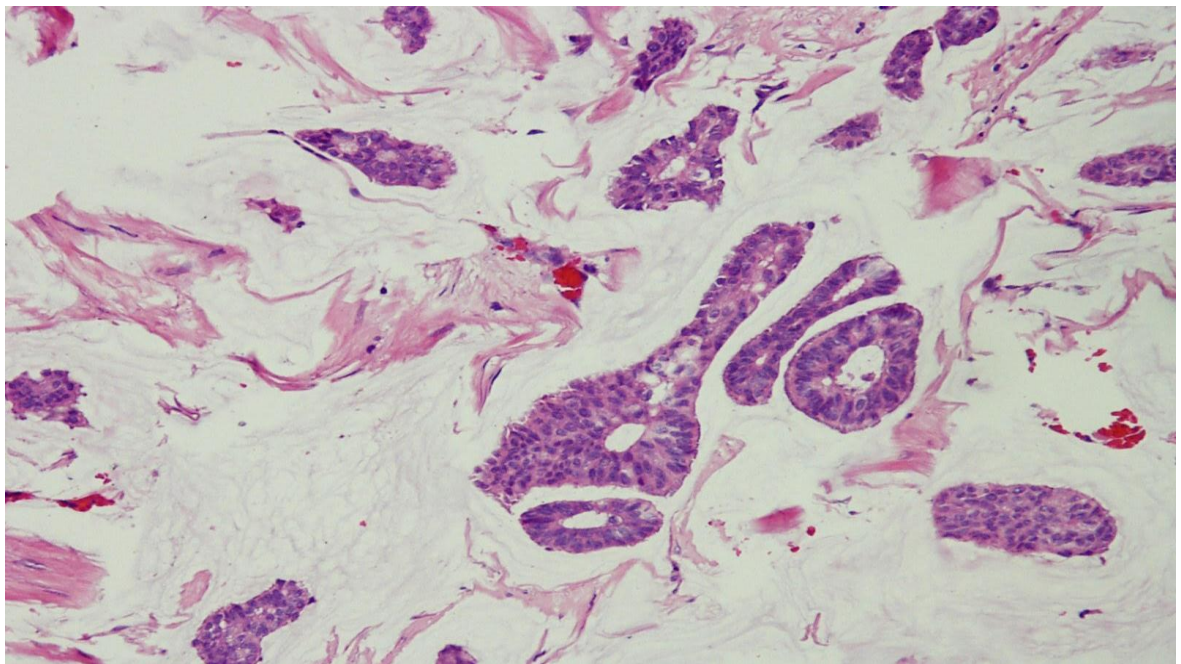


*Hình 2: Nhuộm HE x 200, ung thư thể ống nhỏ*



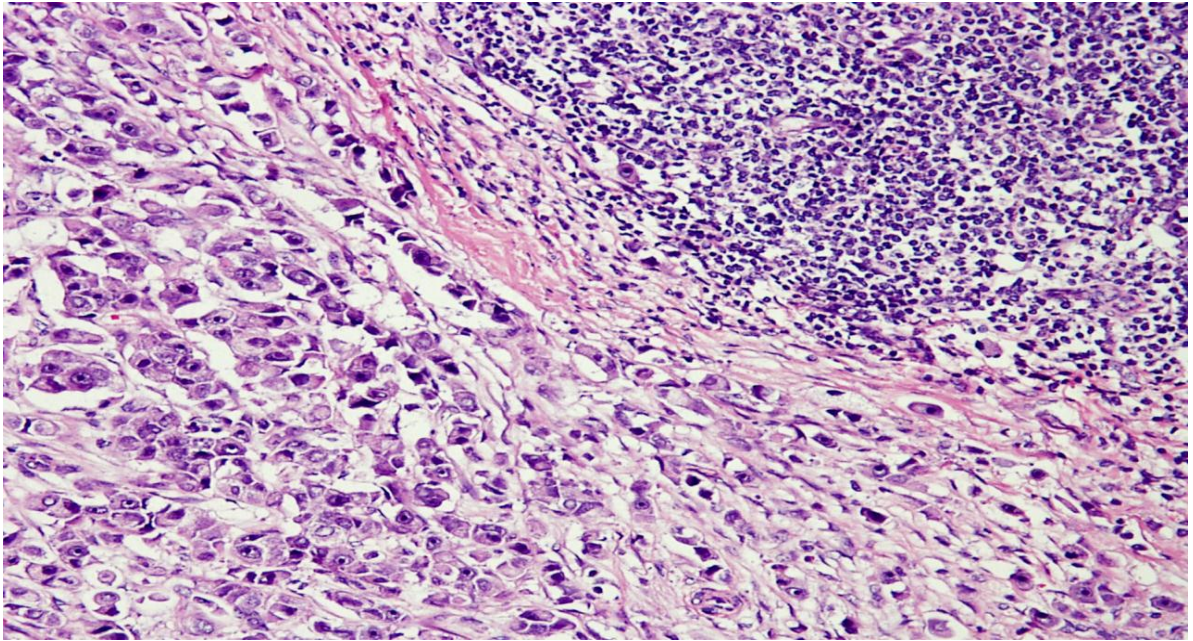


*Hình 3: Nhuộm HE x 200, ung thư thể tiểu thùy xâm nhập*

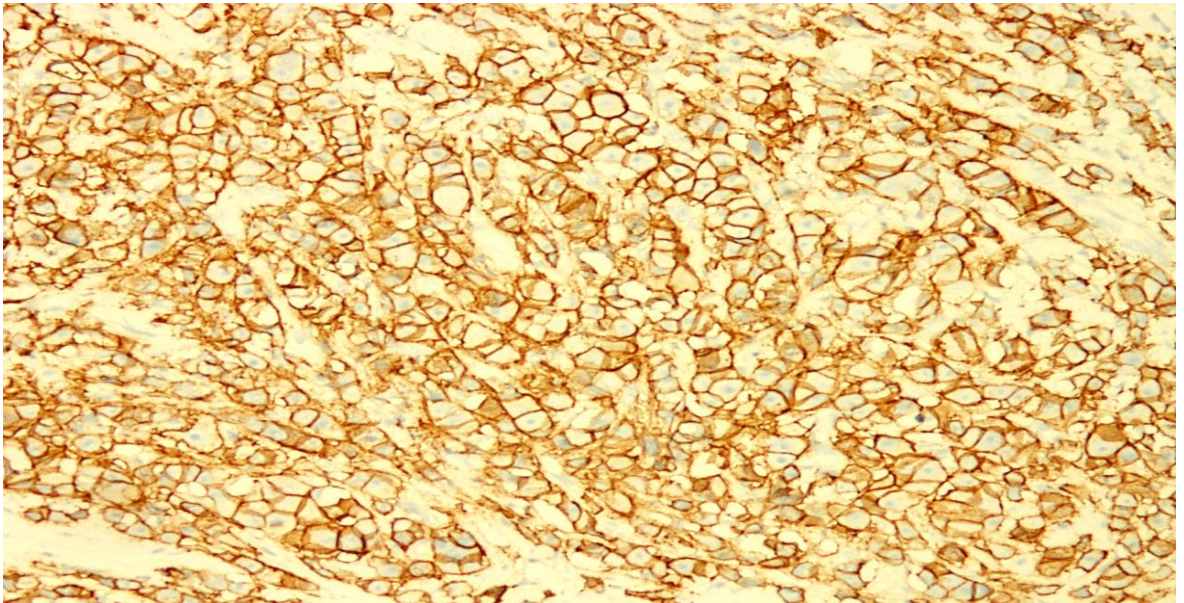


*Hình 4: Nhuộm HE x 200, ung thư thể nhày xâm nhập*



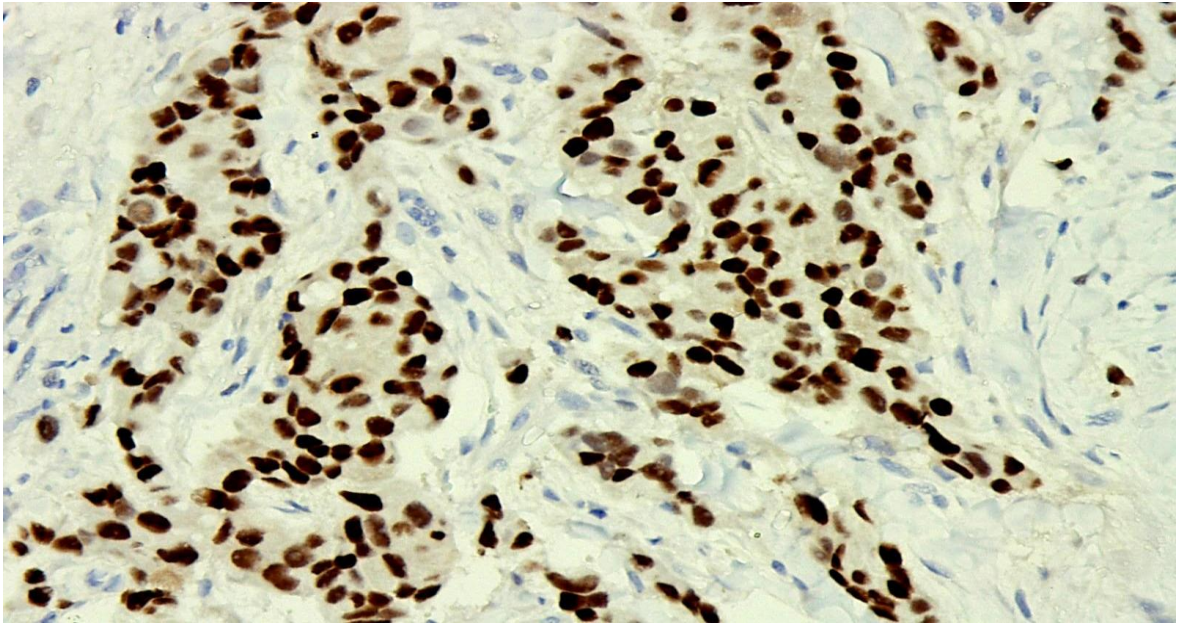


**Hình 5: Nhuộm HE x 200, di căn hạch. Số tiêu bản: BVK14-29711**

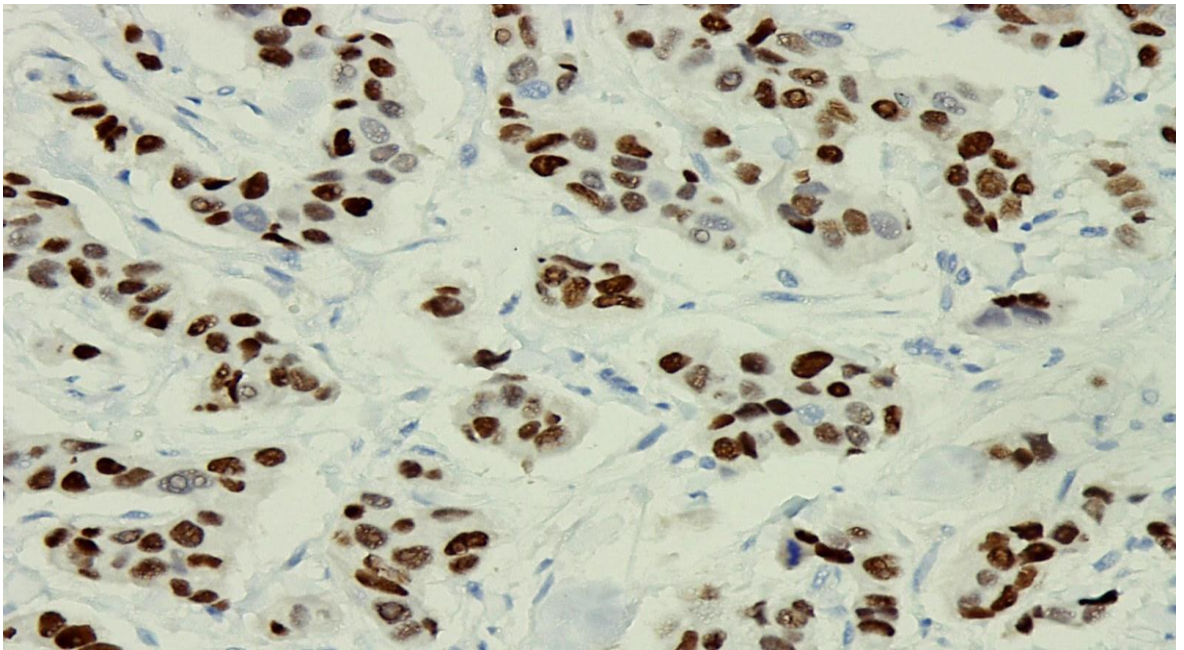


**Hình 6: Nhuộm HMMD x 200, Her-2 (+++). Số tiêu bản: BVK14-29711**





*Hình 7: Nhuộm hóa mô miễn dịch ER (+). Số tiêu bản: BVK14-29711*



*Hình 8: Nhuộm hóa mô miễn dịch PR (+). Số tiêu bản: BVK14-29711*

# MẪU BỆNH ÁN K VÚ

## HÀNH CHÍNH

## SỐ HSBA:

Họ tên:

Tuổi:

Địa chỉ:

Điện thoại:

Ngày vào viện:

Ngày mổ:

Ngày ra viện:

Lý do vào viện:

1- sờ thấy u

2- sờ thấy hạch nách

3- lý do khác

Thời gian phát hiện bệnh:

## TIỀN SỬ

Hôn nhân:

1- chưa lấy chồng 2- đã lấy chồng;

3- li hôn/chồng chết

PARA:

Kinh nguyệt: 1 - còn kinh 2- mạn kinh 3- không rõ

## THĂM KHÁM LÂM SÀNG

Cao:

cm,

cân nặng:

kg

Chu vi tay bên lành: trên:.....cm; dưới...cm; Chu vi tay bên bệnh:

trên: .....cm; dưới:.....cm

KHỐI U: 1- vú phải;

2- vú trái.

Vị trí u: 1-1/4TN 2-1/4TT 3-1/4DN 4-1/4DT 5- U trung tâm

Kích thước u:

$U < 1\text{cm};$

$1\text{cm} \leq U \leq 2\text{cm};$

$\text{cm} < U \leq 3\text{cm}$

Ranh giới u: 1-ranh giới rõ

2-ranh giới không rõ

Bề mặt: 1-nhẵn

2-ghồ ghề

Mật độ: 1-cứng

2-chắc

3-mềm,/căng

Phân loại T: 1-T1

2-T2

PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN: 1-gđ0

2-gđ1

3-gđ2

## CẬN LÂM SÀNG

X-quang vú:	1-âm tính	2-dương tính
	3-nghi ngờ	4- không làm
Tế bào tại u:	1-âm tính	2-dương tính
	3-nghi ngờ	4- không làm
Siêu âm vú:	1-âm tính	2-dương tính
	3-nghi ngờ	4- không làm
Sinh thiết kim/sinh thiết mở:	1-âm tính	2-dương tính
	3- không làm; CA15-3 trước mổ:	

**CHẨN ĐOÁN TRƯỚC MỔ:** 1-T1 N0 M0; 2-T2 N0 M0;  
5-Tis N0 M0;

**CHẨN ĐOÁN SAU MỔ:** 1-T1 N0 M0; 2-T2 N0 M0;  
5-Tis N0 M0;  
3-T1N1M0; 4-T2N1M0

## ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT

Phương pháp PT:	1-Patey	2-Bảo tồn
Tình trạng u trong mổ:	1-không dính cơ ngực	2-dính cơ ngực
Tình trạng hạch :	1-không dính	2-dính nhau
	3-dính bó mạch	
Vết hạch:	1- không	2-có

## THEO DÕI SAU MỔ:

**Nhiễm trùng vết mổ:** 1- không; 2- có; **Chảy máu vết mổ:**  
1-không; 2- có

Lượng dịch sau 24h:.....ml; sau 48h: ml; sau 72h: ml;  
sau 96h: ml

Động dịch vết mổ: 1-không;  
2- có; Thời gian rút dẫn lưu: sau mổ.....ngày

## **KẾT QUẢ GPB SAU MỔ**

**HẠCH CỬA STTT:** số lượng..... ; số tiêu bản: BVK.....

kết quả STTT: 1- âm tính; 2 - dương tính.

**HẠCH NÁCH NGHI NGỜ STTT:** số lượng..... số tiêu bản: BVK.....

kết quả STTT: 1- âm tính; 2- dương tính.

**HẠCH CỬA THƯỜNG QUI:** số lượng..... số tiêu bản: BVK

kết quả : 1- âm tính; 2 - dương tính. Số lượng :

**HẠCH NÁCH NGHI NGỜ THƯỜNG QUI:**

số lượng..... số tiêu bản: BVK

kết quả : 1- âm tính; 2 - dương tính. Số lượng :

**KHỐI U THƯỜNG QUI:**

kích thước.....cm; số tiêu bản: BVK

Loại GPB: 1-tại chỗ; 3-tiểu thùy xâm lấn; 7- thể ống nhỏ; 9- thể dị sản

5-thể nhày 8-thể chế tiết; 10-loại khác

2-ống xâm lấn; 4-thể nhú

6-thể tuyến nang

Độ mô học: 1-độ 1 2-độ2 3-độ3 4-không xếp độ

**THỤ THỂ NỘI TIẾT:**

Er: 1- âm; 2- dương; 3-không rõ.

PR: 1- âm; 2- dương; 3-không rõ.

Heu-2/neu: 1: (+); 2: (++); 3 (+++); 4: (-)

**ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT:**

1-Có; 2-không; Phác đồ:.....Số đợt:

Đánh giá: 1-tốt 2- không đáp ứng; 3-bệnh tiến triển; CA15-3 sau điều trị:

ĐIỀU TRỊ ĐÍCH: 1- có; 2-không.



## **ĐIỀU TRỊ TIA XẠ**

Tia xạ tại u: 1-có; 2-không; Liều thành ngực: nâng liều tại u:

Tia xạ hạch nách: 1-có 2-không; Liều tia tại hạch nách:

## **CẮT BUỒNG TRỨNG:**

1-có; 2-không; PP cắt: 1-phẫu thuật; 2-tia xạ BT; 3-bằng thuốc

**ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT:** 1-bậc 1 2- bậc 2 3- bỏ dở 4- không

**KẾT QUẢ THEO DÕI:** Thời gian theo dõi:.....tháng;

1-còn sống; 2- đã chết; 3-có tái phát/di căn; 4-mất thông tin

**1-Tái phát:** 1-không 2- có. Thời gian tái phát:.....tháng; CA15-3:

**Vị trí tái phát:** 1-tại thành ngực; 3-hạch hạ đòn;  
2-tại hạch nách; 5-hạch vú trong  
4-hạch thượng đòn 3-nghi ngờ

Xét nghiệm: tế bào:

1-âm tính; 2-dương tính

Chụp xq phổi:

Chụp PET-CT:

Chụp xquang vú:

Chụp xạ hình xương:

CT-Scanner/MRI:

**PP điều trị:** 1-phẫu thuật 2-xạ trị 3-hóa trị

4-nội tiết: bậc...

5-điều trị đích:

**2-Di căn xa:** 1-không; 2- có; Thời gian xuất hiện sau điều trị:..... tháng.

Vị trí di căn:

Xét nghiệm:

Tế bào: 1-âm tính; 2-dương tính; 3-nghi ngờ

Chụp xquang vú:

Chụp xạ hình xương:

Chụp xq phổi:

CT-Scanner/MRI:

Chụp PET-CT:

CA15-3:

PP điều trị: 1-phẫu thuật

2-xạ trị;

3-hóa chất: phác đồ..... số đợt:.....

4-nội tiết: bậc 1; bậc 2.

5-điều trị đích:

## MẪU THƯ LẤY THÔNG TIN

*Hà nội, ngày..... tháng ... năm ...*

**Kính gửi Bác (Chị),**

Đầu thư, cho phép tôi gửi lời hỏi thăm ân cần, sự sẻ chia về bệnh tật và chuyển lời chào trân trọng nhất tới Bác (Chị) không may mắc căn bệnh ung thư vú, đã và đang điều trị tại Bệnh viện K.

Để có được phương pháp điều trị tối ưu cho người bệnh cũng như theo dõi sức khỏe và đánh giá kết quả điều trị, xin Bác (chị) hoặc người nhà vui lòng cho biết thông tin về bệnh của mình (hoặc người thân) trong thời gian qua. Xin trả lời bằng cách khoanh tròn các số thích hợp:

Khám theo hẹn:                    1. có;                    2. không;                    3. bỏ dở

Bệnh nhân hiện nay:            1. còn sống    2. đã mất

### **I. Bệnh nhân còn sống, xin Bác (chị) cho biết:**

- Tình trạng sức khỏe chung:

1. bình thường                    2. suy giảm                    3. suy kiệt

- Tái phát:                    1- không;                    2- có.

- Di căn xa:                    1- không;                    2- có.

- Thời gian xuất hiện tái phát hoặc di căn : sau.....tháng kể từ ngày mổ (ngày phát hiện tái phát hoặc di căn.....).

- Sau khi ra viện, bác có phải vào viện điều trị lại:

1- có;                    2- không;

- Nếu có thì bệnh được chẩn đoán là:

1. tái phát tại thành ngực;                    2. tại hạch nách;                    3. tại hạch cổ;

4. tại hạch thượng đòn;                    5. di căn gan;                    6. di căn phổi;

7. di căn xương;                    8. di căn não;                    9. di căn hạch trung thất;

10. chẩn đoán khác.....

.....  
- Phương pháp điều trị:                    1. phẫu thuật;                    2. tia xạ;

3. hóa chất;                    4. không

- Uống thuốc nội tiết hàng ngày:

1. có (tên thuốc).....                    2. không

### **II. Khi đi khám lại định kì, bác có được phát hiện hoặc tự phát hiện:**

- Động dịch vết mổ:                    1- không;                    2- không đáng kể;

3- nhiều, phải đi hút

- Phù tay bên mổ:



**V. Bệnh nhân đã mất:** Nếu không may bệnh nhân đã mất, chúng tôi xin chân thành chia buồn và xin gia đình cho biết:

- Mất vào ngày .....tháng..... Năm.....

- Theo ý kiến của gia đình, bệnh nhân mất là do: *xin kể rõ tình trạng trước khi mất, ví dụ như di căn phổi, não, nổi hạch cổ, u tái phát thành ngực...hoặc các biểu hiện khác.*

.....  
.....  
.....

Để tiện cho việc khám lại và theo dõi hay cần phải tư vấn về bệnh tật của mình, xin Bác (Chị) có thể điện thoại cho Bác sỹ Khoa hoặc đến khám lại vào thứ Ba hàng tuần tại phòng khám 116 theo địa chỉ dưới đây (hiện nay Bệnh viện K đã chuyển về cơ sở mới rất lớn và hiện đại).

**Ý kiến đóng góp:**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

Ngày .....tháng .....năm.....

*Người trả lời thư*

(Nếu là người nhà, xin ghi rõ quan hệ)

***Sau khi trả lời, xin Bác (Chị) bỏ vào phong bì thư kèm theo và gửi cho chúng tôi sớm nhất có thể.***

***Xin trân trọng cảm ơn***

**Bs Phạm Hồng Khoa-ĐT: 0912025261  
Khoa Ngoại Vú tầng 4 - Tòa nhà 7 tầng  
Bệnh viện K-Tân Triều-Thanh Trì-Hà Nội**

***Lịch khám bệnh: từ 8h-17h  
thứ Ba hàng tuần, tại PK  
116-tầng 1 nhà A.***

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

TT	Số HSBA	Họ Tên Bệnh Nhân	Tuổi	Ngày vào viện	Ngày mổ	Ngày ra viện
1.	12100492	Do Thi Thanh X	46	27.03.2014	30.03.2014	06.04.2014
2.	12106373	Do Thi V	48	30.07.2012	09.08.2012	16.08.2012
3.	12106583	Nguyen Thi T	38	06.08.2012	09.08.2012	15.08.2012
4.	12106665	Nguyen Thi Th	58	07.08.2012	13.08.2012	20.08.2012
5.	12106749	Pham Thi H	47	08.08.2012	13.08.2012	20.08.2012
6.	12106901	Nguyen Thi T	63	13.08.2012	16.08.2012	23.08.2012
7.	12107021	Tran Thi X	33	16.08.2012	20.08.2012	26.08.2012
8.	12107045	Nguyen Thi S	60	16.08.2012	20.08.2012	29.08.2012
9.	12107077	Ha Thi L	48	20.08.2012	23.08.2012	30.08.2012
10.	12107250	Vu Thi Mai V	41	06.08.2012	09.08.2012	17.08.2012
11.	12107311	Le Thi K	63	27.08.2012	30.08.2012	06.09.2012
12.	12107386	Vu Thi Thanh L	53	08.08.2012	29.08.2012	10.09.2012
13.	12107388	Nguyen Thi Ch	67	08.08.2012	13.08.2012	20.08.2012
14.	12107442	Nguyen Thi Tr	65	09.08.2012	13.08.2012	20.08.2012
15.	12107491	Do Thi C	52	04.09.2012	06.09.2012	12.09.2012
16.	12107558	Ngo Thi S	37	13.08.2012	16.08.2012	23.08.2012
17.	12107567	Nguyen Thi T	50	06.09.2012	10.09.2012	16.09.2012
18.	12107590	Hoang Thi Ng	46	14.08.2012	16.08.2012	25.08.2012
19.	12107683	Ly Thi O	50	10.09.2012	13.09.2012	20.09.2012
20.	12107742	Nong Thi Th	42	17.08.2012	23.08.2012	30.08.2012
21.	12107843	Bui Thi L	50	17.09.2012	20.09.2012	27.09.2012
22.	12107928	Duong Thi D	56	22.08.2012	28.08.2012	05.09.2012
23.	12108006	Nguyen Thi M	55	24.08.2012	29.08.2012	05.09.2012
24.	12108031	Nguyen Thi D	48	24.09.2012	27.09.2012	05.10.2012
25.	12108041	Hoang Thi D	43	24.09.2012	27.09.2012	05.10.2012
26.	12108126	Hoang Thi Thuy H	42	04.09.2012	06.09.2012	12.09.2012
27.	12108150	Le Thi Th	55	04.09.2012	06.09.2012	12.09.2012
28.	12108341	Tran Thi Thu H	37	02.10.2013	08.10.2012	19.10.2012
29.	12108426	Mai Thi L	63	11.09.2012	13.09.2012	20.09.2012
30.	12108479	Nguyen Thi C	49	05.10.2012	08.10.2012	16.10.2012
31.	12108514	Nguyen Thi Kh	46	28.08.2012	11.09.2012	20.09.2012
32.	12108550	Ha Thi D	43	28.08.2012	30.08.2012	06.09.2012
33.	12108569	Vu Thi C	49	08.10.2012	01.10.2012	18.10.2012
34.	12108599	Bui Thi D	58	09.10.2012	15.10.2012	22.10.2012
35.	12108643	Tran Thi Kh	45	10.10.2012	15.10.2012	22.10.2012
36.	12108655	Pham Thi H	60	10.10.2012	18.10.2012	25.10.2012
37.	12108742	Ta Thi Th	55	17.09.2012	20.09.2012	27.09.2012
38.	12108758	Doan Thi H	48	17.09.2012	20.09.2012	28.09.2012
39.	12108798	Nguyen Thi Nh	45	18.09.2012	24.09.2012	02.10.2012
40.	12108858	Truong Thi Ngoc O	50	19.09.2012	24.09.2012	01.10.2012
41.	12108907	Le Thi Th	58	17.10.2012	22.10.2012	30.10.2012

42.	12108969	Duong Thi Th	44	18.10.2012	22.10.2012	29.10.2012
43.	12108990	Do Thi C	56	24.09.2012	27.09.2012	05.10.2012
44.	12109018	Dinh Thi H	53	24.09.2012	27.09.2012	05.10.2012
45.	12109029	Duong Thi Bich H	46	22.10.2012	29.10.2012	06.11.2012
46.	12109082	Nguyen Thi L	55	25.09.2012	01.10.2012	10.10.2012
47.	12109102	Tran Thi H	62	25.09.2012	01.10.2012	08.10.2012
48.	12109120	Ngo Thi H	56	26.09.2012	01.10.2012	10.10.2012
49.	12109145	Phan Thi L	50	24.10.2012	01.11.2012	12.11.2012
50.	12109146	Nguyen Thi L	59	03.10.2012	04.10.2012	11.10.2012
51.	12109203	Nguyen Thi C	51	25.10.2012	01.11.2012	12.11.2012
52.	12109306	Nguyen Thi M	48	05.10.2012	08.10.2012	16.10.2012
53.	12109414	Hoang Thi Th	53	10.10.2012	15.10.2012	22.10.2012
54.	12109454	Do Thi O	47	10.10.2012	15.10.2012	22.10.2012
55.	12109492	Phung Thi Th	39	11.10.2012	18.10.2012	29.10.2012
56.	12109575	Pham Thi Ph	54	05.11.2012	08.11.2012	16.11.2012
57.	12109705	Bui Thi X	34	08.11.2012	12.11.2012	18.11.2012
58.	12109771	Nong Thi Ng	51	09.11.2012	12.11.2012	21.11.2012
59.	12109799	Pham Thi T	28	08.11.2012	12.11.2012	18.11.2012
60.	12109810	Nguyen Thi H	52	22.10.2012	29.10.2012	07.11.2012
61.	12109863	Nguyen Thi Bich L	45	13.11.2012	19.11.2012	27.11.2012
62.	12109868	Nguyen Thi S	48	24.10.2012	01.11.2012	12.11.2012
63.	12109877	Nguyen Thi V	55	13.11.2012	19.11.2012	26.11.2012
64.	12109915	Chu Thi H	39	14.11.2012	19.11.2012	27.11.2012
65.	12109946	Nguyen Thi D	56	29.10.2012	01.11.2012	08.11.2012
66.	12110078	Le Thi D	58	05.11.2012	08.11.2012	19.11.2012
67.	12110100	Pham Thi N	56	05.11.2012	08.11.2012	15.11.2012
68.	12110131	Phung Thi Th	61	20.11.2012	26.11.2012	01.12.2012
69.	12110180	Nguyen Thi Hoai T	39	07.11.2012	12.11.2012	21.11.2012
70.	12110198	Bui Thi H	44	08.11.2012	12.11.2012	21.11.2012
71.	12110341	Tran Thi Xuan D	62	27.11.2012	29.11.2012	07.12.2012
72.	12110483	Le Thi H	50	30.11.2012	02.12.2012	09.12.2012
73.	12110504	Bui Thi Th	53	20.11.2012	22.11.2012	30.11.2012
74.	12110542	Ngo Thi H	58	22.11.2012	26.11.2012	03.12.2012
75.	12110557	Chu Thi M	40	03.12.2012	06.12.2012	14.12.2012
76.	12110559	Nguyen Thi Nh	53	03.12.2012	06.12.2012	14.12.2012
77.	12110660	Ngo Thi V	50	27.11.2012	28.11.2012	04.12.2012
78.	12110765	Pham Thi H	58	07.12.2012	13.12.2012	20.12.2012
79.	12110892	Vu Thi Th	40	05.12.2012	10.12.2012	17.12.2012
80.	12110897	Nguyen Thi H	68	10.12.2012	13.12.2012	20.12.2012
81.	12110911	Hoang Bich L	49	12.12.2012	17.12.2012	23.12.2012
82.	12110956	Tran Thi Kim D	48	07.12.2012	10.12.2012	17.12.2012
83.	12111000	Do Thi D	48	20.12.2012	17.12.2012	24.12.2012
84.	12111063	Nguyen Thi B	47	17.12.2012	21.12.2012	26.12.2012
85.	12111163	Nguyen Thi H	43	20.12.2012	24.12.2012	31.12.2012
86.	12111190	Nguyen Thi M	52	18.12.2012	21.12.2012	30.12.2012

87.	12111206	Nguyen Thi V	50	19.12.2012	25.12.2012	31.12.2012
88.	12111207	Do Thuy H	56	21.12.2012	27.12.2012	07.01.2013
89.	12111275	Lam Thi Ph	54	25.12.2012	27.12.2012	05.01.2013
90.	12111351	Nguyen Thi M	48	27.12.2012	03.01.2013	09.01.2013
91.	12111353	Nguyen Thi Th	50	08.01.2013	10.01.2013	17.01.2013
92.	12111389	Vi Thi Ch	33	28.12.2012	03.01.2013	10.01.2013
93.	12111438	Ha Thi Phuong L	36	28.12.2012	03.01.2013	10.01.2013
94.	13100030	Nguyen Thi Ch	62	03.01.2013	07.01.2013	14.01.2013
95.	13100176	Nguyen Thi Th	45	07.01.2013	10.01.2013	16.01.2013
96.	13100182	To Thi Th	30	07.01.2013	10.01.2013	16.01.2013
97.	13100324	Nguyen Thi V	59	11.01.2013	17.01.2013	24.01.2013
98.	13100416	Tran Thi S	53	14.01.2013	17.01.2013	24.01.2013
99.	13100419	Tran Thi M	51	19.01.2013	14.01.2013	20.01.2013
100.	13100507	Dinh Thi L	45	15.01.2013	17.01.2013	23.01.2013
101.	13100675	Dinh Thi C	51	21.01.2013	24.01.2013	04.02.2013
102.	13100678	Nguyen Thi T	72	23.01.2013	28.01.2013	06.02.2013
103.	13100719	Nguyen Thi C	51	22.01.2013	28.01.2013	07.02.2013
104.	13100852	Luong Thi Th	50	30.01.2013	04.02.2013	10.02.2013
105.	13101181	Nguyen Minh L	39	25.02.2013	04.03.2013	10.03.2013
106.	13101280	Pham Thi Th	43	26.02.2013	04.03.2013	09.03.2013
107.	13101408	Nguyen Thi M	49	01.03.2013	07.03.2013	15.03.2013
108.	13101418	Tran Thi Th	59	01.03.2013	07.03.2013	12.03.2013
109.	13101594	Tang Thi H	56	06.03.2013	11.03.2013	17.03.2013
110.	13101598	Tao Thi Lan Th	33	06.03.2013	11.03.2013	19.03.2013
111.	13101754	Chu Thi Th	50	11.03.2013	17.03.2013	23.03.2013
112.	13101798	Luu Thi Th	59	12.03.2013	14.03.2013	20.03.2013
113.	13101836	Tran Thi L	63	13.03.2013	15.03.2013	23.03.2013
114.	13102014	Tran Thi Ng	38	18.03.2013	21.03.2013	27.03.2013
115.	13102165	Nguyen Thi S	64	27.03.2013	01.04.2013	09.04.2013
116.	13102998	Nguyen Thi Ph	49	26.03.2013	01.04.2013	09.04.2013
117.	13104957	Nguyen Thi B	59	26.06.2013	01.07.2013	09.07.2013
118.	13105095	Nguyen Thi Th	55	01.07.2013	04.07.2013	11.07.2013
119.	13105307	Nguyen Thi Phuong Th	41	09.07.2013	11.07.2013	18.07.2013
120.	13105345	Bui Thi L	43	10.07.2013	15.07.2013	22.07.2013
121.	13105431	Le Thi L	40	12.07.2013	18.07.2013	25.07.2013
122.	13105705	Dang Thi V	45	23.07.2013	01.08.2013	09.08.2013
123.	13105759	Nguyen Thi H	37	24.07.2013	29.07.2013	07.08.2013
124.	13105868	Ngo Thi B	58	03.07.2013	08.07.2014	15.07.2013
125.	13105880	Pham Thi H	40	03.07.2013	29.07.2013	07.08.2013
126.	13106020	Dinh Thi H	41	09.07.2013	01.08.2013	09.08.2013
127.	13106109	Dao Thi M	37	05.08.2013	08.08.2013	16.08.2013
128.	13106123	Hoang Thi Ng	41	05.08.2013	08.08.2013	15.08.2013
129.	13106141	Hoangn Thi Th	60	05.08.2013	08.08.2013	16.08.2013
130.	13106248	Nguyen Thi Q	46	16.07.2013	18.07.2013	25.07.2013
131.	13106298	Le Thi M	72	17.07.2013	22.07.2013	29.07.2013



132.	13106385	Pham Thi M	54	09.08.2013	15.08.2013	22.08.2013
133.	13106414	Tran Thi C	43	18.07.2013	29.07.2013	07.08.2013
134.	13106449	Doan Thi D	49	12.08.2013	15.08.2013	21.08.2013
135.	13106541	Nguyen Thi Ph	44	15.08.2013	19.08.2013	26.08.2013
136.	13106580	Dang Thi D	53	23.07.2013	25.07.2013	02.08.2013
137.	13106582	Trinh Thi Ng	51	23.07.2013	25.07.2013	02.08.2013
138.	13106611	Pham Thi H	51	19.08.2013	22.08.2013	29.08.2013
139.	13106615	Doan Thi H	41	19.08.2013	22.08.2013	29.08.2013
140.	13106682	Tran Thi Nh	64	25.07.2013	29.07.2013	08.08.2013
141.	13106846	Nguyen Thi Thu H	54	30.07.2013	05.08.2013	12.08.2013
142.	13106880	Dang Thi T	53	31.07.2013	05.08.2013	12.08.2013
143.	13106918	Le Thi L	55	31.07.2013	05.08.2013	12.08.2013
144.	13106933	Trinh Thi D	63	26.08.2013	30.08.2013	06.09.2013
145.	13106944	Ngo Thuy N	34	01.08.2013	08.08.2013	16.08.2013
146.	13107079	Nguyen Thi Lan A	36	03.09.2013	05.09.2013	12.09.2013
147.	13107117	Lam Thi H	38	03.09.2013	09.09.2013	16.09.2013
148.	13107219	Nguyen Thi L	49	06.09.2013	09.09.2013	16.09.2013
149.	13107228	Tao Thi Th	60	28.08.2013	30.08.2013	07.09.2013
150.	13107321	Dang Thi Th	54	09.09.2013	12.09.2013	19.09.2013
151.	13107368	Nguyen Thi B	59	13.08.2013	15.08.2013	22.08.2013
152.	13107433	Ngo Thi R	49	12.09.2013	19.09.2013	26.09.2013
153.	13107448	Hoang Thi B	62	15.08.2013	19.08.2013	26.08.2013
154.	13107492	Than Thi Th	41	29.08.2013	09.09.2013	16.09.2013
155.	13107510	Nguyen Thi L	64	16.09.2013	19.09.2013	26.09.2013
156.	13107582	Tran Thi Nh	69	21.08.2013	26.08.2013	06.09.2013
157.	13107671	Doan Thi H	66	19.09.2013	23.09.2013	30.09.2013
158.	13107732	Hoang Thi Ph	58	26.08.2013	29.08.2013	07.09.2013
159.	13107755	Nguyen Thi Thuy H	53	23.09.2013	26.09.2013	03.10.2013
160.	13107775	Dang Thi K	45	23.09.2013	26.09.2013	02.10.2013
161.	13107781	Pham Thi L	55	24.09.2013	26.09.2013	02.10.2013
162.	13107793	Do Thi Ch	59	24.09.2013	26.09.2013	02.10.2013
163.	13107808	Hoang Thi S	54	27.08.2013	29.08.2013	07.09.2013
164.	13107826	Nguyen Thi Ng	63	27.08.2013	29.08.2013	06.09.2013
165.	13107842	Chu Thi N	81	27.08.2013	09.09.2016	16.09.2013
166.	13107964	Bui Thi Ch	71	03.09.2013	05.09.2913	12.09.2013
167.	13107997	Le Thi T	48	01.10.2013	07.10.2013	13.10.2013
168.	13108113	Tran Thi Th	53	04.10.2013	10.10.2013	16.10.2013
169.	13108208	Doan Thi M	75	09.09.2013	12.09.2013	19.09.2013
170.	13108276	Ngo Thi V	57	10.09.2013	16.09.2013	22.09.2013
171.	13108308	Nguyen Thi H	53	11.09.2013	16.09.2013	23.09.2013
172.	13108352	Nguyen Thi O	56	12.09.2013	16.09.2013	22.09.2013
173.	13108434	Do Thi H	53	16.09.2013	23.09.2013	03.10.2013
174.	13108470	Bui Thi Y	64	17.09.2013	14.10.2013	21.10.2013
175.	13108660	Mai Thi Th	35	24.09.2013	26.09.2013	03.10.2013
176.	13108754	Nguyen Thi D	52	27.09.2013	30.09.2013	07.10.2013

177.	13108834	Bui Thi T	48	27.09.2013	03.10.2013	10.10.2013
178.	13108908	Nguyen Thi Q	52	30.09.2013	03.10.2013	10.10.2013
179.	13109080	Nguyen Thi S	44	07.10.2013	10.10.2013	17.10.2013
180.	13109089	Le Thi Th	59	04.10.2013	10.10.2013	17.10.2013
181.	13109178	Dang Thi Th	61	09.10.2013	14.10.2013	21.10.2013
182.	13109979	Tran Thi Th	60	27.11.2013	02.12.2013	13.12.2013
183.	13110173	Nguyen Thi Th	56	03.12.2013	06.12.2013	13.12.2013
184.	13110205	Nguyen Thi Q	35	03.12.2013	05.12.2013	12.12.2013
185.	13110689	Le Thi V	52	18.12.2013	23.12.2013	30.12.2013
186.	13110741	Do Thi Th	46	19.12.2013	23.12.2013	30.12.2013
187.	13110787	Tran Thi Phuong L	44	23.12.2013	02.01.2014	09.01.2014
188.	13110837	Luu Thi L	46	24.12.2013	26.12.2013	10.01.2014
189.	13110849	Lam Thanh H	50	24.12.2013	26.12.2013	06.01.2014
190.	13110906	Do Thi Nh	50	10.12.2013	12.12.2013	23.12.2013
191.	13110937	Bui Thi H	66	26.12.2013	30.12.2013	10.01.2014
192.	13111032	Hoang Thi Th	60	18.12.2013	19.12.2013	26.12.2013
193.	13111035	Le Thi X	45	31.12.2013	13.01.2014	20.01.2014
194.	14100358	Le Thi H	40	20.01.2014	14.02.2014	20.02.2014
195.	14100416	Diep Thi M	63	23.01.2014	24.01.2014	05.02.2014
196.	14100609	Doan Thi Thu H	44	22.01.2014	24.01.2014	05.02.2014
197.	14100668	Vu Thi Ng	62	12.02.2014	18.02.2014	26.02.2014
198.	14100904	Trinh Thi L	39	20.02.2014	23.02.2014	02.03.2014
199.	14101446	Chu Thi H	47	06.03.2014	10.03.2014	18.03.2014
200.	14101460	Nong Thi D	37	06.03.2014	09.03.2014	16.03.2014
201.	14101563	Nguyen Thi Ch	50	04.03.2014	07.03.2014	13.03.2014
202.	14101756	Dinh Thi D	60	13.07.2014	16.07.2014	22.07.2014
203.	14101801	Dao Thi D	48	10.03.2014	13.03.2014	20.03.2014
204.	14101803	To Thi M	56	10.03.2014	13.03.2014	20.03.2014
205.	14102045	Pham Thi Nh	50	17.03.2014	20.03.2014	27.03.2014
206.	14102515	Hoang Thi L	52	31.03.2014	04.04.2014	10.04.2014
207.	14102553	Nguyen Thi Thanh T	40	01.04.2014	04.04.2014	10.04.2014
208.	14102655	Dao Thi Nh	70	03.04.2014	07.04.2014	14.04.2014
209.	14102887	Tran Thi H	47	08.04.2014	14.04.2014	20.04.2014
210.	14103100	Luc Thi T	65	21.04.2014	26.04.2014	05.05.2014
211.	14103159	Vu Thi Hai L	41	16.04.2014	21.04.2014	28.04.2014
212.	14103495	Nguyen Thi L	48	25.04.2014	28.04.2014	06.05.2014
213.	14300917	Truong Thi O	52	07.05.2014	19.05.2014	26.05.2014
214.	14301258	Tran Thi H	41	20.05.2014	23.05.2014	30.05.2014
215.	14301458	Vu Thanh H	45	23.05.2014	02.06.2014	10.06.2014
216.	14301493	Dinh Thi T	38	26.05.2014	02.06.2014	10.06.2014
217.	14301588	Nguyen Thi H	38	29.05.2014	05.06.2014	12.06.2014
218.	14301859	Cao Thi X	56	04.06.2014	09.06.2014	15.06.2014
219.	14302029	Le Thi O	33	10.06.2014	16.06.2014	23.06.2014
220.	14302054	Truong Thi T	43	10.06.2014	12.06.2014	18.06.2014
221.	14302264	Ho Mai H	50	17.06.2014	20.06.2014	27.06.2014

222.	14302617	Pham Thi Th	53	26.06.2014	29.06.2014	05.07.2014
223.	14302692	Nguyen Thi H	42	01.07.2014	04.07.2014	11.07.2014
224.	14302781	Nguyen Thi Hang Ng	47	02.07.2014	05.07.2014	13.07.2014
225.	14302895	Tran Thanh V	39	08.07.2014	10.07.2014	17.07.2014
226.	14302992	Nguyen Thi H	65	07.07.2014	14.07.2014	21.07.2014
227.	14303020	Nguyen Thi Nh	46	07.07.2014	11.07.2014	18.07.2014
228.	14303079	Nguyen Thi Hai Q	41	09.07.2014	14.07.2014	21.07.2014
229.	14303164	Ngo Thi Nh	55	10.07.2014	14.07.2014	21.07.2014
230.	14303495	Hoang Thi H	46	21.07.2014	24.07.2014	31.07.2014
231.	14303744	Pham Thi Q	37	08.05.2014	15.05.2014	23.05.2014
232.	14303828	Tran Thi Thanh H	56	28.07.2014	07.08.2014	15.08.2014
233.	14303892	Nguyen Thi B	46	29.07.2014	04.08.2014	11.08.2014
234.	14303904	Ha Thi M	48	30.07.2014	04.08.2014	11.08.2014
235.	14303986	Nguyen Thi X	52	04.08.2014	07.08.2014	14.08.2014
236.	14303998	Tran Thi V	51	04.08.2014	08.08.2014	15.08.2014
237.	14304081	Le Thi S	48	05.08.2014	11.08.2014	18.08.2014
238.	14304529	Doan Thi Giao X	45	19.08.2014	22.08.2014	30.08.2014
239.	14304706	Le Thi Ph	58	20.08.2014	23.08.2014	30.08.2014
240.	14305283	Nguyen Thi Th	55	05.09.2014	08.09.2014	17.09.2014
241.	14308566	Le Thi L	43	30.05.2014	02.06.2014	09.06.2014
242.	14308879	Le Thi H	32	12.05.2014	19.05.2014	26.05.2014
243.	14309382	Luu Thi T	54	13.05.2014	16.05.2014	23.05.2014

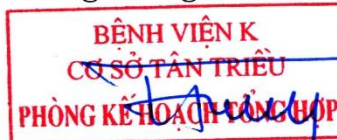
Hà Nội, ngày 10 tháng 08 năm 2016

Xác nhận của Tổ lưu trữ hồ sơ  
Người xác nhận



Nguyễn Hữu Thành

Trưởng Phòng KHTH Bệnh viện



BS CKII. Nguyễn Văn Hùng

Xác nhận của Thầy hướng dẫn



PGS.TS BÙI DIỆU

Xác nhận của Thầy hướng dẫn



PGS.TS ĐOÀN HỮU NGHỊ