

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

Đánh giá hạch nách là bước không thể thiếu trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Tình trạng hạch 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. 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”, điều đó có nghĩa coi sinh thiết hạch cửa là một phương pháp không thể thiếu trong phẫu thuật điều trị ung thư vú giai đoạn sớm.

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” (Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast - 2001). Vì thế, hạch cửa phản ánh chính xác tình trạng của toàn bộ hạch nách.

Cắt tuyến vú với vét hạch nách theo các chặng, trước đây được coi là “kinh điển” trong điều trị phẫu thuật ung thư vú từ nhiều năm qua. Tuy vét hạch nách giúp đánh giá chính xác nhất trong xếp giai đoạn, tiên lượng và giúp hướng dẫn điều trị bổ trợ tiếp theo, nhưng vét hạch nách có thể gây ra biến chứng chảy máu, đọng 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. 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. Vét hạch nách không cải thiện tỷ lệ sống thêm mà còn làm tăng biến chứng.

Tại Việt Nam, 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.

2. Mục tiêu của đề tài:

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.*

3. Những đóng góp của luận án:

Nghiên cứu đã thực hiện thành công kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa trên 243 bệnh nhân với tỷ lệ phát hiện 98,4% khi sử dụng xanh methylene đơn thuần. Hạch cửa phản ánh khá chính xác tình trạng di căn hạch nách của bệnh nhân ung thư vú, với các chỉ số như sau: xét nghiệm hạch cửa tức thì cho độ nhạy 88,9%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác toàn bộ 98,7% và tỷ lệ âm tính giả là 11,1%.

Đánh giá hiệu quả của phương pháp sinh thiết hạch cửa: với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, kết quả đau, phù tay và cảm giác tê bì mặt trong cánh tay ở nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm vét hạch nách mức thống kê $p < 0,001$. Kết quả sống thêm toàn bộ trong tổng số 243 trường hợp với thời gian ước tính theo dõi trong 3 năm là 98,7% và sống thêm không bệnh ước đạt 98,3%. Tỷ lệ tái phát tại thành ngực 2,4% trong nhóm điều trị bảo tồn và không có trường hợp nào tái phát tại nách cùng bên. Có thể kết luận rằng phương pháp sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene trong điều trị phẫu thuật ung thư vú giai đoạn sớm là an toàn và hiệu quả ở những trung tâm phẫu thuật vú chưa triển khai đơn vị y học hạt nhân. Sinh thiết hạch cửa nên được áp dụng thường qui cho các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, không sờ thấy hạch trên lâm sàng.

4. Cấu trúc của luận án:

Luận án gồm 124 trang, với 4 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang, Chương 1 (Tổng quan) 36 trang, Chương 2 (Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu) 19 trang, Chương 3 (Kết quả nghiên cứu) 25 trang, Chương 4 (Bàn luận) 39 trang, Kết luận và Khuyến nghị 3 trang.

Luận án có 42 bảng, 5 hình và 8 biểu đồ, 241 tài liệu tham khảo (30 tài liệu tiếng Việt, 207 tài liệu tiếng Anh và 4 tiếng Pháp).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về ung thư vú

1.1.1. Đặc điểm bệnh học

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 883.000 ca mới mắc đến từ các quốc gia phát triển và số còn lại đến 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.

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.

Ngày nay, bên cạnh các đánh giá về lâm sàng theo hệ thống TNM, ung thư vú được phân chia thành các phân nhóm dựa theo các dấu ấn về sinh học phân tử và hóa mô miễn dịch: Luminal A bao gồm các trường hợp có ER và/hoặc PR dương tính, Her-2 âm tính, khả năng tăng sinh yếu với tỷ lệ Ki-67 dưới 14%; Luminal B bao gồm các trường hợp có ER và/hoặc PR dương tính, Her-2 âm tính, khả năng tăng sinh mạnh với tỷ lệ Ki-67 trên 14%; Luminal C bao gồm các trường hợp có ER và/hoặc PR dương tính, Her-2 dương tính, Ki-67 bất kỳ; Her-2 dương tính: bao gồm các trường hợp có Her-2 dương tính nhưng không thuộc nhóm Luminal C; Phân nhóm giống với tế bào đáy (Basal-like): bao gồm các trường hợp có các thụ thể nội tiết ER âm tính, PR âm tính và Her-2 âm tính, nhóm này còn được gọi dưới tên khác là “triple negative” (TNBC) rất kháng với điều trị.

1.1.2. Chẩn đoán

Bộ ba kinh điển trong chẩn đoán ung thư vú: thăm khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào học và chụp x-quang tuyến vú cùng cho kết quả ung thư thì chẩn đoán ung thư vú được xác lập. Các phương pháp sinh thiết chẩn đoán ung thư vú hiện đại gồm có sinh thiết kim dưới hướng dẫn của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, sinh thiết tức thì, sinh thiết các tổn thương không sờ thấy bằng định vị dây kim loại theo ba chiều không gian. Mỗi phương pháp đều có ưu điểm riêng tùy theo hoàn cảnh sử dụng.

1.1.3. Điều trị

Điều trị phẫu thuật: phẫu thuật trong ung thư vú cơ bản vẫn là cắt tuyến vú triệt căn cải biên, vét hạch nách liên khối với tuyến vú. Đối với các trường hợp ở giai đoạn sớm nếu đáp ứng đầy đủ các yêu cầu về chỉ định thì có thể tiến hành làm phẫu thuật bảo tồn tuyến vú và vét hạch nách. Từ năm 2003 đến nay, việc không nạo vét hạch nách khi sinh thiết hạch cửa âm tính cho các ung thư vú giai đoạn sớm đã chính thức được coi là điều trị tiêu chuẩn.

Điều trị tia xạ: trong ung thư vú điều trị tia xạ là biện pháp mang tính tại chỗ, tại vùng nhằm kiểm soát tái phát; tia xạ được coi là bắt buộc đối với các bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú và các bệnh nhân có nhiều hạch di căn.

Điều trị toàn thân: các phương pháp điều trị toàn thân trong ung thư vú phát triển mạnh mẽ trong thời gian gần đây gồm có *điều trị hoá chất* với nhiều loại hoá chất và nhiều phác đồ mới, *điều trị nội tiết* cho các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính và gần đây là các *liệu pháp điều trị nhắm trúng đích*. Hiện tại, ung thư vú được chia thành nhiều phân nhóm dựa theo các đặc tính mô học, hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử, chỉ định điều trị hệ thống cũng được chi tiết cho từng phân nhóm.

1.2. Hạch cửa trong ung thư vú

1.2.1. Khái niệm hạch cửa trong ung thư vú

Hội nghị Đồng thuận về Sinh thiết Hạch cửa trong ung thư vú năm 2001 định nghĩa: “*Hạch cửa 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 và nhóm I, nhưng cũng có thể ở nhóm II hoặc nhóm III hoặc hạch vú trong hay hạch gian cơ ngực (hạch Rotter).

1.2.2. Các phương pháp hiện hình hạch cửa trong ung thư vú

- Hiện hình bằng chất chỉ thị màu: kỹ thuật này lần đầu tiên được Giuliano báo cáo năm 1994. Phương pháp này bao gồm việc tiêm chất chỉ thị màu xanh vào các vị trí có cùng hệ thống dẫn lưu bạch huyết với khối u sau đó một khoảng thời gian nhất định sẽ phẫu tích phát hiện hạch cửa nhờ quan sát trực tiếp các đường dẫn lưu bạch huyết bắt màu xanh dẫn đến hạch cửa.

- Hiện hình bằng chất đồng vị phóng xạ: kỹ thuật này lần đầu tiên được Krag báo cáo năm 1993. Phương pháp này bao gồm việc tiêm chất đồng vị phóng xạ vào các vị trí có cùng hệ thống dẫn lưu bạch huyết với khối u sau

đó một khoảng thời gian nhất định sẽ phát hiện hạch cửa nhờ chụp hình hệ bạch huyết (scintigraphy) và đầu dò tia gamma (gamma probe).

- Phương pháp kết hợp: kỹ thuật này là sự kết hợp của hai kỹ thuật nêu trên, lần đầu tiên được Albertini báo cáo năm 1996.

1.2.3. Cập nhật về nghiên cứu hạch cửa trong ung thư vú

NSABP B-32 (National Surgical Adjuvant Bowel and Breast Project): 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. 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%. 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*.

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.

ACOSOG Z0011 (American College of Surgeons Oncology Group): 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% ($P=0,3$). 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): (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.*

Các nghiên cứu về hạch cửa ở Việt Nam 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 Thành phố Hồ Chí Minh 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 methylene 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.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú nữ, giai đoạn lâm sàng T1,2, kích thước $u \leq 3\text{cm}$, N0, M0. Loại trừ các bệnh nhân sờ thấy hạch nách trên lâm sàng, các bệnh nhân giai đoạn muộn hoặc có nguy cơ cao hoặc có tiền sử xạ trị và/hoặc phẫu thuật lớn ở vú, nách.

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
- α : 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
- ε : Giá trị tương đối, lựa chọn ở mức 0,06

Từ công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 225 bệnh nhân.

2.3. Nghiên cứu lâm sàng

Khai thác các thông tin về lâm sàng bao gồm tuổi, chiều cao, cân nặng, vị trí u, kích thước u và các phương pháp chẩn đoán. Thông tin ghi nhận sau điều trị: tái phát, di căn, tử vong, đau, phù tay và rối loạn cảm giác...

2.3.1 Quy trình kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa

Sử dụng xanh methylen đơn thuần: áp dụng cho toàn bộ 243 BN

- Chuẩn bị bệnh nhân, gây mê, vô khuẩn, đặt bệnh nhân nằm ngửa trên bàn mổ, tay dang ngang. Tiêm 2-5 ml dung dịch xanh methylen 10% (Akorn, USA) ở dưới da vùng trước u, quanh quầng và vị trí quanh khối u. Xoa bóp nhẹ vùng tiêm trong 5 phút.

- Rửa da vùng nách, phẫu tích qua các lớp, lần theo đường bạch huyết đã hiện hình để tìm và lấy các hạch bắt màu xanh (hạch cửa). Ghi nhận các thông số liên quan của kỹ thuật. Hoàn tất các hạng mục phẫu thuật ung thư vú khác như tiêu chuẩn hiện hành.

- Sau 30 phút không tìm thấy hạch màu xanh, thủ thuật được coi là không nhận diện được hạch cửa.

2.3.2 Quy trình xét nghiệm bệnh phẩm

2.3.2.1. Đối với hạch cửa

- Hạch cửa sau khi được 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.

- Sinh thiết tức thì: bệnh phẩm hạch cửa sau khi đã được chuẩn bị được đưa vào máy làm lạnh với nhiệt độ -20°C đến -30°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. Phần bệnh phẩm đối xứng sẽ được chuyển nhuộm H&E thường qui.

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

2.3.2.2. Đối với hạch nách

Vết hạch nách được thực hiện trên những bệnh nhân có hạch cửa sinh thiết tức thì dương tính và không nhận diện được hạch cửa. Hạch nách được chuyển nhuộm H&E thường qui để đánh giá tình trạng di căn, số lượng hạch di căn.

2.3.2.3. Đối với khối u vú

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

Các tiêu chí về mô bệnh học:

+ Loại mô học: xếp theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới đối với ung thư vú năm 2003.

+ Độ mô học: áp dụng theo phân loại của Scarff - Bloom - Richardson.

2.3.3 Các chỉ số đánh giá

Giá trị xét nghiệm sinh thiết tức thì đánh giá tình trạng hạch cửa được trình bày trong bảng 2x2 như sau:

Kết quả sinh thiết hạch cửa		Thường qui		Tổng số
		Di căn	Không di căn	
Tức thì	Di căn	a	b	a+b
	Không di căn	c	d	c+d
Tổng số		a+c	b+d	a+b+ c+d

- 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 = $a/(a+c)$.

- Độ đặc hiệu = Số hạch cửa STTT (-) / Số BN không có di căn hạch cửa thường qui = $d/(b+d)$.

- Độ chính xác toàn bộ = (Số hạch cửa dương tính thật STTT+ âm tính thật STTT) / Số hạch cửa được phát hiện = $(a+d)/(a+b+ c+d)$.

- Tỷ lệ âm tính giả = Số hạch cửa STTT (-) / Số BN có di căn hạch cửa thường qui = $c/(a+c)$.

2.3.4 Điều trị UTV giai đoạn sớm

2.3.4.1. Phẫu thuật: Phẫu thuật trong ung thư vú giai đoạn sớm bao gồm

- Vú có tổn thương: thực hiện một trong hai kỹ thuật

- Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên (MRM).
- Phẫu thuật bảo tồn tuyến vú.

- Hạch nách: dựa vào kết quả nhận diện và sinh thiết tức thì hạch cửa

- Hạch cửa dương tính hoặc không tìm thấy hạch cửa: vết hạch nách chặng I và II.
- Hạch cửa âm tính: không vết hạch nách cùng bên.

2.3.4.2. Xạ trị: Được chỉ định cho các trường hợp:

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

2.3.4.3 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) được chỉ định khi:
 - 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:

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

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

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

- Phác đồ 4AC + 4T* hoặc 4AC:

Doxorubicin	50mg/ m ²	TM	ngày 1 sau đó
Cyclophosphamide	500mg/ m ²	TM	ngày 1
Docetaxel	75mg/ m ²	TM	ngày 1

Nhắc lại mỗi đợt sau 21 ngày. Phác đồ không có Docetaxel* khi bệnh nhân không có điều kiện. Đánh giá đáp ứng sau 4 đợt điều trị.

2.3.4.4. 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.

2.3.5 Đánh giá di chứng đau, phù tay và tê bì mặt trong cánh tay

2.3.5.1 Đánh giá đau và phù tay

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 kĩ 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.

2.3.5.2. Đánh giá cảm giác tê bì mất trong cánh tay

Dựa vào bộ câu hỏi thiết kế theo các thang điểm:

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

2.3.6. Đánh giá kết quả của phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm

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 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 χ^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 dựa vào:

- Kết quả sống thêm toàn bộ.
- Kết quả sống thêm không bệnh.
- **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.
- **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.

- **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.

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

- **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 làm xét nghiệm bổ xung để xác chẩn.

2.4 Thời gian và địa điểm nghiên cứu: thời gian nghiên cứu từ 3/2012 đến 6/2016. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện K, Khoa ngoại Vú, Phòng mổ và Khoa Giải phẫu bệnh.

2.5. Thông kê

Số liệu được thu thập và xử lý thống kê y học với phần mềm SPSS 16.0. theo các tiêu chí nghiên cứu.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn.
- So sánh tỷ lệ: test χ^2 , mức ý nghĩa thống kê được xác lập khi $P < 0,05$ hoặc Fisher's exact test.

- Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm: Kaplan-Meier.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả hiện hình và sinh thiết hạch cửa

3.1.1. Tỷ lệ phát hiện và số lượng hạch cửa

Bảng 3.1: Kết quả hiện hình và sinh thiết hạch cửa

Tỷ lệ nhận diện hạch cửa	n	%		
Không	4	1,6		
Có	239	98,4		
Tổng	243	100		
Số lượng hạch cửa (cái)	N	%		
1	165	69,04		
2	33	13,81		
3	38	15,9		
4	3	1,25		
Tổng	239	100		
Số lượng hạch cửa (cái): 357				
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Lệch chuẩn	n
1	4	1,5	1,5 ± 0,8	

Nhận xét:

Hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện được 4 ca chiếm tỷ lệ 1,6% (4/243), tỷ lệ nhận diện được hạch cửa 98,4% (239/243) 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.

3.1.2. Các chỉ số đánh giá của phương pháp sinh thiết tức thì hạch cửa:**Bảng 3.2: Kết quả các giá trị của xét nghiệm tức thì hạch cửa**

Kết quả phương pháp sinh thiết hạch cửa		Thường qui		Tổng
		Dương tính	Âm tính	
Tức thì	Dương tính	24	0	24
	Âm tính	3	212	215
Tổng		27	212	239

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

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

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

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

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

3.1.3. Các yếu tố liên quan đến di căn hạch cửa**Bảng 3.3: Một số yếu tố liên quan đến di căn hạch cửa**

Yếu tố	Di căn hạch nách		OR	CI 95%	p
	n=31	%			
Tuổi					
≥ 50 tuổi	13	11,2	1		
<50 tuổi	18	14,2	1,41	0,64-3,10	0,386
Chỉ số khối cơ thể (BMI)					
Bình thường	27	12,5	1		
Quá cân	4	14,8	1,25	0,39-4,00	0,70
Vị trí u					
Vị trí khác	12	13,8	1		
¼ trên ngoài	19	12,2	0,75	0,34-1,67	0,492
Độ mô học					
Thấp	5	7,1	1		
Cao	26	15,0	2,42	0,88-6,68	0,086
Kích thước u					
T1	24	12,6	1		
T2	7	13,2	1,116	0,46-2,90	0,749

Nhận xét:

- Độ mô học cao bao gồm những trường hợp có độ mô học 2 và 3.
- Không thấy có yếu tố nào liên quan đến tình trạng di căn hạch nách trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

3.2. Đặc điểm bệnh nhân ở 2 nhóm phẫu thuật**3.2.1. Đặc điểm lâm sàng 2 nhóm phẫu thuật****Bảng 3.4: Một số đặc điểm lâm sàng ở 2 nhóm phẫu thuật**

Đặc điểm lâm sàng	Không vét hạch (n = 212)		Có vét hạch (n = 31)		P
	n	%	n	%	
Tuổi					
Trung bình		50,6 ± 9,3		49,3 ± 7,2	0,358
Khoảng		(28-81)		(33-70)	
Tình trạng kinh nguyệt					
Còn kinh	88	41,5	15	48,4	> 0,1
Mặn kinh	123	58	16	51,6	
Không rõ	1	0,5	0	0	
BMI		21,7 ± 2,5		22,3 ± 2,7	0,213
Sản khoa					
Chưa có con	4	1,9	0	0	0,441
Đã có con	208	98,1	31	100	
Vị trí u					
¼ trên ngoài	136	64,2	20	64,4	>0,05
¼ trên trong	44	20,7	7	22,6	
¼ dưới ngoài	10	4,7	2	6,5	
¼ dưới trong	8	3,8	0	0	
U trung tâm	14	6,6	2	6,5	
Kích thước u					
Trung bình		1,7 ± 0,7		1,7 ± 0,6	0,754
Khoảng		(0,2-3,0)		(0,5-2,5)	
Kích thước u sau mổ					
T1a	11	5,2	1	3,2	0,9
T1b	50	23,6	6	19,4	
T1c	105	49,5	17	54,8	
T2	46	21,7	7	22,6	

3.2.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh và điều trị 2 nhóm phẫu thuật

Bảng 3.5: Một số 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	%	
Mô bệnh học					
Tại chỗ	8	3,8	0	0	
Ổng xâm nhập	179	84,4	26	83,9	>0,05
Tiểu thùy xâm nhập	12	5,7	4	12,9	
Khác	13	6,1	1	3,2	
Độ mô học					
Độ 1	66	31,1	4	12,9	
Độ 2	130	61,3	24	77,4	0,112
Độ 3	16	7,6	3	9,7	
ER và hoặc PR					
Âm tính	85	40,1	10	32,3	0,404
Dương tính	127	59,9	21	67,7	
Her-2/neu					
Dương tính 1+	51	24,1	11	35,5	
Dương tính 2+	77	36,3	8	25,8	0,089
Dương tính 3+	36	17,0	9	29,0	
Âm tính	48	22,6	3	9,7	
Phẫu thuật					
Cắt tuyến vú	135	63,7	24	77,4	>0,1
Bảo tồn	77	36,3	7	22,6	
Hóa trị					>0,1
Có	177	83,5	29	93,5	
Không	35	16,5	2	6,5	
Xạ trị					<0,001
Có	82	38,7	28	90,3	
Không	130	61,3	3	9,7	
Nội tiết					0,404
Có	127	59,9	21	67,7	
Không	85	40,1	10	32,3	

Nhân xét: Nhóm vét hạch 31 trường hợp bao gồm: 27 ca hạch cửa dương tính và 4 ca không nhận diện được hạch cửa. Nhóm không vét hạch 212 trường hợp có hạch cửa sinh thiết tức thì âm tính.

- Tuổi:

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 của chúng tôi là 46-50 tuổi (22,6%).

- Vị trí u:

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%.

- **Kích thước u**

Kích thước u ở giai đoạn T1 hay gặp nhất 78,2%, kích thước trung bình u trong nhóm nghiên cứu là 1,7cm.

- **Chẩn đoán trước mổ**

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

- **Phân loại mô học và độ mô học:**

Loại mô học hay gặp nhất: ung thư thể ống xâm nhập 84,4%, nếu tính chung độ xâm lấn cả thể ống và thể tiểu thùy thì tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 91%.

Độ mô học hay gặp là độ 2 với tỷ lệ 63,4%. Phân độ mô học chủ yếu áp dụng cho loại thể ống xâm nhập.

- **Thụ thể nội tiết và yếu tố phát triển biểu mô:**

o Nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính (ER và hoặc PR dương tính) chiếm tỷ lệ 60,9%.

o Nhóm Her-2/neu âm tính (bao gồm nhóm âm tính thực sự và nhóm cường độ yếu 1+) chiếm tỷ lệ 45,5%, nhóm dương tính (3+): 18,5%.

3.3. Một số di chứng của phương pháp sinh thiết hạch cửa

3.3.1. Đau và phù tay

Bảng 3.6: Di chứng đau và phù tay giữa 2 nhóm sinh thiết hạch cửa với vết hạch nách

Mức độ		N	%	
Bình thường		221	90,9	
Đau và phù nhẹ		22	9,1	
Tổng		243	100,0	

Tình trạng		Phù tay		Tổng
		Có	Không	
Vết hạch nách	Có	14	17	31
	Không	8	204	212
Tổng		22	221	243

Bảng 3.7: 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	
OR vết hạch Không/có với:	21,000	7,728	57,066	
Không đau và phù tay	1,755	1,273	2,418	<0,001
Đau và phù tay nhẹ	0,084	0,038	0,183	

Nhân 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).

3.3.2. Rối loạn cảm giác tê bì mặt trong cánh tay

Bảng 3.8: Đánh giá di chứng tê bì cảm giác mặt trong cánh tay ở 2 nhóm có và không vết hạch nách

Rối loạn cảm giác		N	%
Không		223	91,8
Có		20	8,2
Tổng		243	100

Tình trạng		RLCG		Tổng	p
		Có	Không		
Vết hạch	Có	12	19	31	<0,05
	Không	8	204	212	
Tổng		20	223	243	

Bảng 3.9: 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	<0,01
Không tê bì	1,570	1,185	2,079	
RLCG tê bì, kiến bò	0,097	0,043	0,219	

Nhận xét:

- Trong số 20 ca (8,2%) có rối loạn cảm giác nhẹ kiểu tê bì, kiến bò 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%), $P < 0,001$.

3.3. Theo dõi sống thêm trong nhóm nghiên cứu

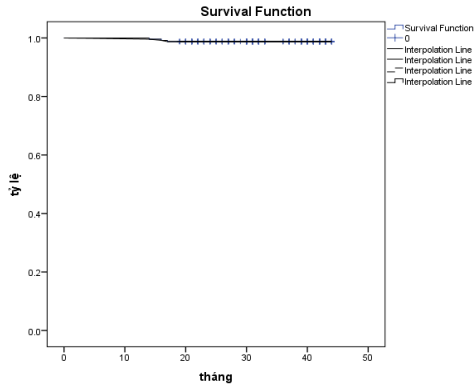
3.3.1. Sống thêm toàn bộ

Bảng 3.10: Kết quả sống thêm toàn bộ

Thời gian theo dõi (tháng)				N
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Lệch chuẩn	243
14	4	33,24	7,86	

Tình trạng	Số bệnh nhân N	Sự kiện chết	Còn sống	
			N	%
Sống thêm toàn bộ	243	3	240	98,7%

Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình 33,24 tháng, tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ ước tính đạt 98,7%.



Biểu đồ 3.1: Kết quả sống thêm toàn bộ

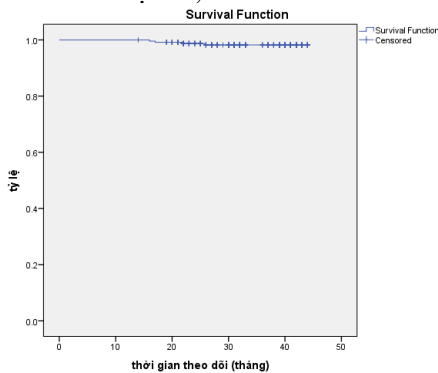
3.3.2. Sống thêm không bệnh

Bảng 3.11: Thời gian theo dõi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

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 N	Sự kiện tái phát	Sống không bệnh	
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 3.2: Kết quả sống thêm không bệnh

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán

Độ tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là khá trẻ với tuổi trung bình là 50,5. 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.

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%. Kết quả này cũng tương đồng với các tác giả khác khi nghiên cứu về đặc điểm của ung thư vú.

Về kích thước u: nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân có giai đoạn u lâm sàng T1, T2 với kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 3 cm theo khuyến cáo của ASCO, hội nghị đồng thuận St-Galen và hướng dẫn của Saint-Paul-de-Vence (2011). Trong số 243 bệnh nhân 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 2 cm (21,8%). Lê Hồng Quang và CS (2012) thực hiện sinh thiết hạch cửa trên 170 trường hợp T1-3, cN0 để đánh giá tình trạng hạch nách, tỷ lệ kích thước u tương ứng 33,5%, 62,4% và 4,1% (bảng 3.4; 3.5).

4.2. Kết quả thực hiện qui trình kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa

4.2.1. Tỷ lệ nhận diện hạch cửa

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 3.1, 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%.

Bảng 4.1: Tổng hợp so sánh tỷ lệ nhận diện và giá trị sinh thiết hạch cửa của một số tác giả trong và ngoài nước

Tác giả	Năm	N	PP hiện hình	Sn (%)	Sp (%)	TAcc (%)	FNR (%)	IdR (%)
Giuliano	1994	174	Xanh	88	100	95,7	2,8	65,5
Albertini	1996	62	Kết hợp	-	-	-	-	91,9
Veronesi	1999	376	ĐVPX	93,3	100	96,8	6,7	98,7
Kern	1999	40	Xanh	100	100	100	0	97,5
Haigh	2000	284	Xanh	96,7	100	98,7	3,2	81
D'Eredita	2003	59	Xanh	100	-	100	-	87
Martin	2005	4117	Kết hợp	92,1	100	97,3	7,9	94
Varghese	2007	173	Xanh	75	89,1	87,4	3,7	96,5
Varghese	2007	156	Kết hợp	70,6	85,4	83,8	4,1	98,7
Krag	2007	2807	ĐVPX	-	-	97,1	9,8	97,2
Trần V Thiệp	2010	74	Xanh	83,3	100	98,6	2,9	98,6
Lê H Quang	2012	170	Xanh	96,7	100	98,8	3,3	98,2
Takamaru	2013	374	Xanh	87,1	100	97,8	12,9	96,8
N ĐT Giang	2014	225	Xanh	86,4	99,5	97,3	13,5	98,6
Vũ Kiên	2016	116	ĐVPX	100	98,8	97,3	0	98,3
P H Khoa	2016	243	Xanh	88,9	100	98,7	11,1	98,4

Sn: Độ nhạy, Sp: Độ đặc hiệu, TAccT: Độ chính xác toàn bộ, FNR: tỷ lệ âm tính giả, IdR: tỷ lệ phát hiện

Việc phát hiện được hạch cửa có ý nghĩa rất quan trọng trong toàn bộ qui trình nghiên cứu và thực hành. Thành công trong phát hiện và sinh thiết đúng và đủ số lượng hạch cửa là kết tinh của 2 qui trình: (1) làm hiện hình hệ bạch huyết và hạch cửa bằng việc sử dụng các phương pháp khác nhau như chất màu xanh methylen và đồng vị phóng xạ; (2) thực hiện kỹ thuật ngoại khoa để bộc lộ và tiếp cận một cách trực tiếp và toàn diện đến các hạch cửa.

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

Tỷ lệ nhận diện hạch cửa 98,4% và số hạch cửa trung bình là 1,5, nhiều nhất là 4, thấp nhất 1 hạch, bảng 3.1. Kết quả trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả đã công bố của các tác giả trong và ngoài nước. Nathanson khi nghiên cứu về giải phẫu và sinh lý của hệ bạch huyết tuyến vú cũng chỉ ra rằng bạch huyết của tuyến vú đều tập hợp về một số thân bạch huyết lớn trước khi dẫn đến một số lượng nhỏ nhất định hạch nách (1-2 hạch), luận điểm này rất phù hợp khi đối chiếu với kết quả của các nghiên cứu sinh thiết hạch cửa, tỷ lệ di căn hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi 11,3% (27/239).

4.2.3. Âm tính giả của phương pháp sinh thiết tức thì hạch cửa

Chỉ có 3 ca hạch cửa dương tính sau khi có kết quả giải phẫu bệnh thường qui trong tổng số 239 ca hạch cửa âm tính, nâng tổng số hạch dương tính của nhóm hạch cửa là 27 và đây chính là số âm tính giả của phương pháp sinh thiết tức thì. Kết quả bảng 3.2 tính được tỷ lệ âm tính giả của phương pháp cắt lạnh sinh thiết tức thì hạch cửa bằng xanh methylene là 11,1% (3/27). Vị trí, kích thước u, độ mô học và yếu tố tuổi không ảnh hưởng đến khả năng di căn hạch nách (bảng 3.3).

4.3. Đánh giá kết quả theo dõi

Với 243 bệnh được theo dõi và đánh giá kết quả điều trị 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 đau, phù tay và tê bì mặt trong cánh tay

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 với $P < 0,001$ (bảng 3.6; 3.7).

Về rối loạn cảm giác tê bì mặt trong cánh tay: 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 di chứng tê bì mặt trong cánh tay cao gấp 1,57 lần. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$ (bảng 3.8; 3.9).

Bảng 4.2: 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)

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	24	100	100	0	12%	8%	39%
Sener	24	303	117	3%	17%	-	-
Schijven	20	213	180	1%	7%	8%	23%
Golshan	-	77	48	3%	27%	-	-
Blanchard	29	683	91	6%	34%	14%	38%
Barranger	24	54	51	0	22%	20%	53%
Crane-Okada	57	119	68	2%	9%	9%	19%
Del Bianco	24	335	339	3%	10%	8%	11%
Phạm Hồng 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 3.10 và 3.11 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 vét hạch (31 ca) và chỉ sinh thiết hạch cửa (212 ca). 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 vét hạch nách (bảng 4.3). 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.

Bảng 4.3: So sánh kết quả theo dõi các sự kiện với tác giả khác.
(nguồn: Karen K. Swenson, M.S, et al 2005)

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
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

4.3.3. Sống thêm

4.3.3.1. Sống thêm toàn bộ

Ước tính tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ đạt 98,7% được trình bày kết quả ở bảng 3.10 và biểu đồ 3.1. 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 vết hạch lần lượt là 95,5% và 94,8%.

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.

4.3.3.2. Sống thêm không bệnh

Sống thêm không bệnh trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi ước tính 98,3% bằng 3.11 và biểu đồ 3.2. 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 12,8% (31/243), tỷ lệ tái phát khá thấp. Dự đoán khả năng bỏ sót hạch di căn trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là: $11,1\% \times 12,8\% = 1,4\%$. 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 4.4.

Bảng 4.4: So sánh với kết quả tái phát của các tác giả nước ngoài.

Tác giả	Năm	Bệnh nhân	Thời gian theo dõi (tháng)	Tái phát tại nách	%
Giuliano	2000	67	39	0	0
Veronesi	2001	285	~14	0	0
Chung	2002	206	26	3	1,5
Roumen	2001	100	24	1	1,0
Schrenk	2001	145	22	0	0
Shivers	2002	~180	16	0	0
Loza	2002	168	21	1	0,6
Hansen	2002	238	39	0	0
Veronesi	2003	167	46	0	0
Blanchard	2003	685	~29	1	0,1
Badgwell	2003	159	32	0	0
Langer	2005	149	42	1	0,7
Takamaru	2013	374	~120	5	1,3
Phạm Hồng Khoa	2016	243	~33	0	0

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 nữ giai đoạn sớm, tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 50,5. Với vị trí u hay gặp nhất là $\frac{1}{4}$ trên ngoài 156 ca (64,2%), kích thước u trung bình trong nhóm nghiên cứu là 1,7(cm), 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 và âm tính giả: 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, trung bình 1,5 hạch (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 của phương pháp sinh thiết tức thì hạch cửa 11,1%.

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

Kết quả phân tích đa biến cho thấy: Các yếu tố như tuổi, vị trí u, độ mô học hay kích thước u không thấy mối liên quan đến khả năng di căn hạch trên những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, không sờ thấy hạch trên lâm sàng trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

2. Đánh giá kết quả ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch cửa trong điều trị UTV giai đoạn sớm 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 kỳ, kết quả điều trị như sau:

Di chứng sau phẫu thuật vùng nách: có sự khác biệt giữa 2 nhóm, di chứng đau phù tay và tê bì mặt trong cánh tay ở nhóm sinh thiết hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi đều là 3,8% còn ở nhóm vết hạch nách, 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 vết 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%.

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% và sống thêm không bệnh đạt 98,3%.

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 thực hiện nghiên cứu trên 243 thủ thuật không gặp trường hợp nào. 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.

INTRODUCTION

1. Background

Evaluating axillary lymph node is a necessary procedure for diagnosis and treatment of breast cancer. Examining axillary lymph node can play the main role in the metastasize level of axillary lympho node not only stage the cancer but also determine the treatment. St Gallen international breast cancer conference in 2003 stated:” *Negative axillary sentinel lymph node biopsy is now accepted as allowing avoidance of axillary dissection*” which means a sentinel lymph node biopsy is a necessary surgery procedure for early stage breast cancer.

Sentinel lymph node in breast cancer is defined as one or group of first lymph nodes which cancer cells are most likely to spread to from breast cancer. Hence, sentinel lymph nodes can accurately reflects to the status of all axillary lymph nodes.

Mastectomy plus axillary lymph node dissection is a classical procedure in breast cancer treatment for many years. Although axillary lymph node dissection is the best way to stage cancer, predict and guide the adjuvant treatment, the complications of this procedure are hemorrhage, seroma 10- 52%, arm lymphoedema 15- 30%, axillary nerve injury, pain, numbness 78%, decrease range motion of shoulder joint and life quality. Only 20- 30% breastcancers which are less than 20mm have metastasized lymph node, dissection is not necessary in this stage. Dissection doesn't improve survival rate, even increases risk of complications.

In Vietnam, research about sentinel node is limited of number and other aspects to evaluate survivor, relapse, metastasis in groups that were only performed sentinel lymph node biopsy in treatment of early stage breastcancer.

2. Purpose:

- 2.1 *Evaluate the sentinel lymph node and metastasis to axillary lymph node in treatment of early stage breast cancer by dyeing method.*
- 2.2 *Evaluate the effect of sentinel lymph node biopsy in surgical treatment for early stage breastcancer in K hospital.*

3. Perspective:

The study successfully performed the blue dye technique and sentinel lymph node biopsy with 98.4% detected rate when only methylene blue was simply used. Sentinel lymph node determined quite accurately the axillary lymph node metastasis of breast cancer with the follow rate of frozen section examination such as: immediate sentinel lymph node investigation with sensitivity of 88.9% and specificity of 100%, the accuracy of 98.7% and 11.1% false negative.

The effectiveness of sentinel lymph node biopsy was proved with the average follow – up of 33.24 months: Pain, lymphedema, sensory disturbance rate in group that only sentinel lymph node biopsy was statically less than in group which performed axillary lymph node dissection with $p < 0.001$. The result of overall survival and disease – free survival with estimated follow – up of 3 years for 243 patients was 98.7% and 98.3%. The recurrence in chest was 2.4% among groups with breast conserving treatment and there was no recurrence in ipsilateral axilla. The sentinel lymph node biopsy with methylene blue in early stage breast cancer treatment is safe and effective in breast surgery centre which do not assess to radio istopes facilities. Sentinel lymph node biopsy should be performed routinely with early stage breast cancer, clinical negative axilla.

4. Structure

The thesis contains 124 pages with 4 chapters: Approach (2 pages), chapter 1- Background (36 pages); chapter 2- Patients and method (19 pages), chapter 3 - result (25 pages), chapter 4- Discussion (39 pages); Conclusion and Suggestion (3 pages).

There was 42 tables, 5 figures, 8 charts and 241 references in that thesis (30 Vietnamese, 207 English and 4 French references)

CHAPTER 1: BACKGROUND

1.1. Breast cancer

1.1.1 Epidemiology and pathology

Breast cancer is not only common but also the main leading cause of woman death in many countries all the world. According to GLOBOCAN 2012, breast cancer is the most common woman disease with 1.7 million new cases (one forth of total cancer) and

522,000 women dead by breast cancer. In 2012, there were 230,000 new cases and 42,000 deaths by breastcancer in United State.

Breast cancer tends to increase in global, average 883,000 new cases in developed and more 800,000 cases in developing countries. The mortality rate of breast cancer increases along with the increase of breast cancer incidence rate (new cases). Eventhough in developed country such as United States, Western Europ, etc, while mortality rate tends to decrease, the incidence rate still increase. In United State, the mortality rate of breast cancer has been decreased average 2% per year since 1989. This achievement was resulted by improvement in screening, detecting early and diagnosis as well as treatment.

In Vietnam, according to the statistics of breast cancer prevention programme, in 2010, breast cancer with standard incidence rate by age was 29.9/100,000 population, there was a significantly increase in both two big cities, Ho Chi Minh city with 21/100,000 and Hanoi with 39.4/100,000 population, the most common female cancer and increase as twice as many than in 2000 with breast cancer incidence was 12,533 and 5,339 dead cases.

Nowaday, beside TNM classification, breast cancer is staged by molecule marker and immunohistochemistry: Luminal A includes ER or PR positive, Her2 negative, weak reproduction ability with Ki-67 less than 14%; Luminal B includes ER or PR positive, Her negative, strong reproduction ability with Ki-67 more than 14%; Luminal C includes ER or PR positive, Her2 Positive, random Ki-67; Her2 positive includes Her2 positive and not in Luminal C; basal- like includes ER-negative , PR negative and Her2 negative (triple negative, highly resistant to treatment)

1.1.2 Diagnosis

Classical diagnosis triad in breast cancer contains: clinical examination, cytology and mammography, breast cancer is diagnosed when it is positive in all three steps. The mordern biopsy method includes image-guided needle biopsy, immediate biopsy, 3-dimesional mapping biopsy for non palpable injury. Each technique has it own pros and cons.

1.1.3 Treatment

- Surgery: modified radical mastectomy with nearby lymph node dissection. Some cases met all criteria of conserving surgery can be

performed conserving and axillary lymph node dissection. Since 2003, no dissection of axillary lymph node with negative sentinel lymph node biopsy is considered as standard treatment.

- Radiation therapy: Radiation therapy in breast cancer is local to control recurrence. It is required for patient with conserving surgery and lymph node metastasis.

- Systemic treatment: systemic treatments includes chemotherapy with many new chemicals and strategy, hormonal treatment for patient with positive ER and targeted therapy. Nowadays, breast cancer is classified to many types by immunohistochemistry, molecules, indication of systemic treatment is also detailed to each types.

1.2. Sentinel lymph node in breast cancer

1.2.1. Definition of sentinel lymph node in breast cancer

According to the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia Pennsylvania:

“Sentinel lymph node are defined as one or some first lymph nodes to which cancer cells are most likely to spread from a primary breast tumor”. When sentinel lymph node is negative, other axillary lymph nodes are less likely to be metastasized so that sentinel lymph can represent to all other node. Sentinel lymph node is often axillary and group I, it could be group II or III, mammary nodes or Rotter nodes.

1.2.2 . Methods to evaluate sentinel lymph node in breast cancer.

- Dyeing technique: first time reported in 1994 by Giuliano, this method included injection blue dye to positions with same lymph vessels to the tumor then dissection and detecting sentinel node by blue trace after awhile

- The radionuclid method: first time reported in 1993 by Krag, this method included injection a radio- labeled colloid to positions with same lymph vessels to the tumor then detecting the sentinel node by lymphoscintigraphy and gamma probe

- Combination of both methods above reported by Albertini in 1996.

1.2.3. Updated research about sentinel lymph node in breast cancer

NSABP B-32(National surgical adjuvant bowel and breast project) detected rate was 97,1%, Positive sentinel lymph node rate was 26% and false negative rate was 9,8% among groups with axillary lymph node dissection. The recent report about survival rate

of this method was 91.8% with 8 years life prolonged in axillary lymph node dissection and 90,3% in axillary lymph node dissection with positive sentinel node; rates of 8 years life prolonged without cancer respectively were 82,4% and 81,5%. Conclusions of that study were: (i) total survival rate, survival without cancer rate with local controlled were not different; (ii) sentinel lymph node biopsy and general axillary lymph node dissection had the same effectiveness in breast cancer with non palpable axillary lymph node and negative sentinel lymph node

ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance): is the first large multicenter randomized controlled trial of sentinel node biopsy to utilize comprehensive quality-of-life assessment and objective assessment of shoulder function clinical, in England in 1999 to compare between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection in non palpable nodes. With 1031 cases, they stated that sentinel lymph node biopsy had less complication and expenditure than axillary lymph node dissection.

ACOSOG Z0011 (American college of surgeons oncology group) mean duration were 6.2 years, the study showed that (i) recurrence rates in chest after 5 years in group with and without axillary lymph node dissection were respectively 3,7% and 2,1% ($p=0,16$). (ii) the rates of recurrence in axillary lymph node after 5 years with and without dissection were 0,6% and 1,3% ($p=0,44$). In ASCO 2016, the 10 years survival rate without local recurrence in SLNB + ALND was 93,2% and SLNB 94,1% ($P=0,36$). Total survival rate of dissection 83.6% compared to group with only sentinel lymph biopsy 86.3% ($P=0.4$). Disease – free survival rates respectively 78,3% and 80,3% ($P=0,3$). Axillary lymph node dissection in non palpable axillary lymph node is not effective in clinic.

EORTC AMAROS (European organisation for research and treatment of cancer): (i) recurrence rate after 5 year: axillary lymph node dissection 0.43% with axillary radiotherapy 1.19%, less than standard (2-4%). (ii) 5 year progression – free survival and overall survival in groups with axillary lymph node dissection and axillary chemotherapy were 87% vs 83%, 93% vs 93% (no statistical significance). (iii) lymphedema and arm swelling after 5 years in that two group were 11% vs 23%, 6% vs 13% (statistical significance).

Donker stated that dissection and radiotherapy after positive sentinel node biopsy in group T1-2, cN0 were statistically not different about recurrence, survival rate. However, the lymphoedema rate of axillary radiotherapy was significantly smaller.

Other studies in Vietnam showed that among clinical groups T1,T2 and N0, the rate of positive sentinel lymph node was 89,3%, false negative was 20%, sensitivity was 80%, negative value was 95,2% according to Tran Tu Qui (2008). Nguyen Do Thuy Giang et al reported there were 225 breast cancers staged I and II performed dyeing techniques in sentinel lymph node biopsy, (i)axillary metastasis was 17,3%, (ii) positive sentinel node was 98,6%,(iii) false negative was 15,6% and only one local anaphylaxis case. A recent study used blue dyeing technique with gamma detector and radio-labeled colloid to perform (lympho-scintigraphie). Le Hong Quang (2010) showed that immediate biopsy of sentinel lymph node were highly effective with sensitivity of 93,8%, specificity of 100%, the accuracy was 98%, false negative was only 6,2%. It was proved that studies about sentinel lymph node in diagnose and treatment of early stage breast cancer had a right approach.

CHAPTER 2: PATIENTS AND METHODS

2.1. Patients

This study included female staged T1,2 breast adenocarcinoma with tumor less than 3cm, N0, M0; excluded palpable axillary lymph node, final stage or high risks or history of chemotherapy, gross breast surgery in breast or axilla.

2.2. Methods:

2.2.1 Research design: uncontrolled clinical trial.

2.2.2 Sample size:

The sample size was calculated by the formula The minimum sample size is 225. The actual number is 243 patients.

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

2.3. Clinical research

Records of age, height, weight, tumor position, size of tumor and other diagnosis methods were used as well as record about post-surgery (recurrence, metastasis, complications).

2.3.1. Procedure

Methylene blue were used in all 243 cases

- Prepare patient: anesthesia, sterile preparation, patient is lying supine, arms abducts. Inject subcutaneous 2-5ml methylene blue 10% (Akorn, USA) area in front of and around tumor, areola. Massage breast after injection area in 5 mins.

- Make an incision in axilla, tissue dissection, follow blue trace of lymphovessel to find and take the blue node (sentinel node). Record data of the technique and complete the procedure

- After 30 mins we don't found blue not, this procedure is not successful.

2.3.2. Sample investigation

2.3.2.1. Sentinel lymph node

- Sentinel node will be dissected, marked and sent to pathology department.

- Frozen section (Immediate biopsy): sentinel lymph node (SLN) sample will be frozen from -20°C to -30°C (Microm HM525 UV cryostat, Rankin biomedical corporation, USA). After appropriate frozen, SLN will be cut and dyed H&E to evaluate metastasis. The other sample will be dyed with general fomular H&E staining technique.

- General fomular of H&E staining technique:

Use neutral formalin fixation from 8 to 12 hours then paraffin embedded and H&E staining with general formula.

2.3.2.2 Axillary lymph node

Axillary lymph node dissection (ALND) was performed in patients with positive immediate sentinel lymph node biopsy and unidentifiy sentinel lymph node. Axillary lymph node will be performed H&E staining with general formula to evaluate metastasis

2.3.2.3 Breast tumor

H&E staining will be used to evaluate the the characteristic of the pathological histology in 2003 with criteria belows:

- + type: classified by WHO staging.

- + histologic grade: Scarff-Bloom- Richardson grading system.

2.3.3. Index

Immediate biopsy investigation value to evaluate sentinel node showed in table below,

Result		General		Total
		Metastasis	Non-metastasis	
Frozen section	Metastasis	a	b	a+b
	Non-metastasis	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+ c+d

- *Detected rate = number of identification sentinel node / total*

- *Sensitivity= positive sentinel node cases/ number of patients with general metastasis sentinel lymph node= $a/(a+c)$*

- *Specificity= negative sentinel node cases /number of non metastasis in general = $d/(b+d)$*

- *Accuracy =(true positive sentinel node+ true negative)/total positive sentinel node = $(a+d)/(a+b+c+d)$*

- *False negative = negative case/ total metastasis = $c/(a+c)$*

2.3.4. Treatment for staging early breast cancer

2.3.4.1. Surgery:

- Breast with injury: perform one of two methods
 - modified radical mastectomy
 - breast conserving surgery.
- Axillary lymph node: depends on immediate biopsy and detecting result
 - positive sentinel or non finding sentinel node: dissection phase I and II
 - negative sentinel node: no dissection.

2.3.4.2. Radiation therapy:

- Breast conserving surgery
- Excision limited
- Metastasized sentinel or axillary lymph node

2.3.4.3 Chemotherapy: indication

- Metastasized sentinel or axillary node
- Young, age ≤ 35
- Tumor size ≥ 1 cm

- If tumor size <1cm
- + High grading
- + Negative hormonal receptor
- + Her-2/neu (+)

Use one of protocol according to the guideline of National Cancer Hospital and NCCN:

- 3FAC/FEC+3D* or 6 FAC/FEC

<i>5-Fluorouracil</i>	500mg/m ²	IV 1st, 5 th day
<i>Doxorubicin (Epirubicin)</i>	50mg/ m ²	IV 1 st day
<i>Cyclophosphamide</i>	500mg/ m ²	IV next day
<i>Docetaxel</i>	75mg/ m ²	IV next day

Repeat every 21 days for 6 cycles.

- 4AC + 4T* or 4AC

<i>Doxorubicin</i>	50mg/ m ²	IV 1st day
<i>Cyclophosphamide</i>	500mg/ m ²	IV next day
<i>Docetaxel</i>	75mg/ m ²	IVnext day

Repeat every 21 days, reevaluate every 4 cycles.

2.3.4.4. Hormonal therapy

Indicate to all cases with positive – endocrine receptor test: ER and/or PR positive in tumor, Tamoxifen 20 mg/day for 5 years, given to all cases with or without menopause.

2.3.5 Evaluate staging early breast cancer treatment

2.3.5.1 Evaluate pain and swelling in sentinel lymph biopsy

Patient evaluate pain level and swelling by:

- Slight: heavier limb and limited motion compared to normal side. Slightly noticeable change of size or circumference measurement. Putting hand in a high pillow helps reduce pain significantly or No need pain killer.

- Intermediate level: decrease compliance. Pitting edema, noticeable change in circumference, pain is not decreased when put hand up on pillow but pain killers work.

- Severe level: change in shape and size, swelling with non pitting edema, sensation disorder, significant limited hand movement. No change when put hand on pillow, pain killers don't work.

2.3.5.2. Evaluate numbness arm:

Based on questionnaires designed according to the range:

- Normal
- Painful, burn
- Numbness, ticking
- Sensation loss

2.3.6. Evaluating survival

According to study result from 3//2012 to 6/2016, all cases are qualified to be included.

Estimating the length of survival by Kaplan-Meier, surgery dates were recorded, lifetime counts till the dead day. The study objection were recurrence, metastasis, dead by breast cancer. Log-rank test was χ^2 test to compare obtained objection with dead objection in different groups in a certain time. The statistical significance was determined with $p < 0.05$.

- Overall survival
- Disease – free survival

- *Overall survival*: caculated from surgery date to death or last time informed alive.

- *Disease - free survival*: caculated from surgery time to recurrence or metastasis

- *Local spread*: recurrence in ipsilateral axillary node, chest, supraclavicular node, medial mammary node...

- *Metastasis*: spread to other organs such as bone, lungs, liver, contralateral axillary lymph nodes, supraclavicular lymph node

- *Recurrence*: clinical examination, X – ray chest, bone scintigraphy, CA 15.3 test, etc periodic to follow the progression of the cancer, recording into specific pattern (Appendix enclosed herewith). If there is any doubtful sign, implement a supplement test to diagnose.

2.4. Research date and location: from Mars 2012 to Juin 2016 in Hospital K.

2.5. Data analysis

• Collecting data based on the available medical records. The information were encoded and processed by SPSS 16.0 software.

- Statistical methods used included:
 - Descriptive Statistics: average, standard deviation.
 - Comparison Rate: χ^2 test ($p < 0.05$) or Fisher's exact test
 - Methods for estimating survival rates: Kaplan-Meier..

CHAPTER 3: RESULTS

3.1. Results of mapping and sentinel lymph node biopsy (SLNB)

3.1.1. Identification rate of sentinel lymph node (SLN)

Table 3.1: The number of SLNB

Identification rate for SLNs		N	%
No		4	1.6
Yes		239	98.4
Total		243	100

The number of SLNs		N	%
1		165	69.04
2		33	13.81
3		38	15.9
4		3	1.25
Total		239	100

Total of SLN (piece): 357				n
Minimum	Maximum	Median	Standard deviation	239
1	4	1.5	1.5 ± 0.8	

Comments :

In our research, SLNBs wasn't detected in 4 cases (1.6%), the identification rate of SLN is 98.4%, in which:

- The percent of one SLN is 69% while of more than one SLN is 31%
- Total number of blue SLNB is 357, the median number of SLNB is 1.5.

3.1.2. Evaluation indexes of the SLNB frozen section procedure

Table 3.2: Result of frozen section evaluation of SLNB

Result of SLNB		Pathology		Total
		Positive	Negative	
Frozen section	Positive	24	0	24
	Negative	3	212	215
Total		27	212	239

Comments: the indexes are calculated by the following formula:

$$\text{Sensitivity } (Sn) = 24/27 = 88.9\%;$$

$$\text{Specificity } (Sp) = 212/212 = 100\%$$

$$\text{Accuracy } (Acc) = (212+24)/239 = 98.7\%$$

$$\text{False-negative rate } (FNR) = 3/27 = 11.1\%$$

3.1.3. The factors relate to the lymph node metastasis

Table 3.3: Some factors relate to the lymph node metastasis

Factors	Lymph node positive		OR	CI 95%	p
	n=31	%			
Age					
	≥ 50	13 11.2	1		
	<50	18 14.2	1.41	0.64-3.10	0.386
Body mass index (BMI)					
	Normal	27 12.5	1		
	Over-weight	4 14.8	1.25	0.39-4.00	0.70
Tumor location					
	Other location	12 13.8	1		
	¼ Superior lateral	19 12.2	0.75	0.34-1.67	0.492
Grading					
	Low	5 7.1	1		
	High	26 15.0	2.42	0.88-6.68	0.086
Tumor					
	T1	24 12.6	1		
	T2	7 13.2	1.116	0.46-2.90	0.749

Comments : In our trial, factors such as age patients, site of tumor, size of tumor and grading tumor do not relate to the ability of lymph node metastasis in early breast cancer.

3.2. The clinical and histopathological characteristics

3.2.1. Clinical characteristics of two groups

Table 3.4: Clinical characteristics of two groups

Clinical characteristics	SLNB		SLNB + ALND		p
	(n = 212)		(n = 31)		
	No	%	No	%	
Age					
Median	50.6 ± 9.3		49.3 ± 7.2		0.358
Range	(28-81)		(33-70)		
Cycles					
Pre-menopause	88	41.5	15	48.4	> 0.1
Menopause	123	58	16	51.6	
Unknow	1	0.5	0	0	
BMI	21.7 ± 2,5		22.3 ± 2,7		0.213

Tumor location

<i>¼ superior lateral</i>	136	64.2	20	64.4	
<i>¼ superior medial</i>	44	20.7	7	22.6	
<i>¼ inferior lateral</i>	10	4.7	2	6.5	
<i>¼ inferior medial</i>	8	3.8	0	0	>0.05
<i>Center</i>	14	6.6	2	6.5	

Tumor size (T)

<i>Median</i>	<i>1.7 ± 0.7</i>		<i>1.7 ± 0.6</i>		
<i>Range</i>	<i>(0.2-3.0)</i>		<i>(0.5-2.5)</i>		0.754

T (post surgery)

<i>T1a</i>	11	5.2	1	3.2	
<i>T1b</i>	50	23.6	6	19.4	
<i>T1c</i>	105	49.5	17	54.8	0.9
<i>T2</i>	46	21.7	7	22.6	

SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: axillary lymph node dissection

3.2.2. Characteristics histopathology and treatment of two groups

Table 3.5: Histopathology features and treatment of two groups

Histopathology features	SLNB (n = 212)		SLNB + ALND (n = 31)		p
	No	%	No	%	
Histopathologic type					
<i>In situ Carcinoma</i>	8	3.8	0	0	
<i>Ductal invasive carcinoma</i>	179	84.4	26	83.9	
<i>Lobular invasive carcinoma</i>	12	5.7	4	12.9	>0.05
<i>Others</i>	13	6.1	1	3.2	
Histologic grade					
<i>Grade 1</i>	66	31.1	4	12.9	
<i>Grade 2</i>	130	61.3	24	77.4	0.112
<i>Grade 3</i>	16	7.6	3	9.7	
ER and or PR					
<i>Negative</i>	85	40.1	10	32.3	0.404
<i>Positive</i>	127	59.9	21	67.7	
Her-2/neu status					
<i>Positive 1+</i>	51	24.1	11	35.5	0.089
<i>Positive 2+</i>	77	36.3	8	25.8	

<i>Positive 3+</i>	36	17.0	9	29.0	
<i>Negative</i>	48	22.6	3	9.7	
Surgery					
<i>Mastectomy</i>	135	63.7	24	77.4	>0.1
<i>Breast conserving surgery</i>	77	36.3	7	22.6	
Chemotherapy					
<i>Yes</i>	177	83.5	29	93.5	>0.1
<i>No</i>	35	16.5	2	6.5	
Radiation therapy					
<i>Yes</i>	82	38.7	28	90.3	<0.001
<i>No</i>	130	61.3	3	9.7	
Endocrine therapy					
<i>Yes</i>	127	59.9	21	67.7	0.404
<i>No</i>	85	40.1	10	32.3	

SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: axillary lymph node dissection

Comment:

- Age:

Among 243 patients in the research group, the highest age was 81, the lowest was 28, the median age was 50.5. The most common of age group was 46-50 year old (22.6%).

- Tumor location:

In the research group, the most common of tumor location is ¼ superior lateral (64.2%). The most rare of tumor location is ¼ inferior medial (3.3%).

Tumor size

The most common tumor size is in the T1 stage (78.2%), median size was 1,7cm.

Preoperative diagnosis

The case that all of three diagnosis test (physical examination, mamography, fine needle aspiration cytology) gave the clear positive results occupied for 54.3%, and 45.7% of all patients have needle biopsy

Histopathologic type and grading:

The most common histopathologic type is ductal invasive cancer (84.4%)

The most common grading is G2 (63.4%). The histologic grade mainly applies for ductal invasive cancer.

Endocrine receptor and Her -2/neu

○ The patient group has positive-endocrine receptor (adjuvant endocrine therapy) is 60.9%.

○ Negative Her-2/neu group (including real negative group and light intensity 1+ group), is 45.5%, and positive Her-2/neu group (3+) is 18.5%.

3.3. Morbidity comparison of SLNB versus conventional ALND for breast cancer patients

3.3.1. Pain and arm swelling

Table 3.6: Pain and arm swelling

Level	n	%
Normal	221	90.9
Slight pain and swelling	22	9.1
Total	243	100

State	Arm swelling		Total	
	Yes	No		
ALND	Yes	14	17	31
	No	8	204	212
Total		22	221	243

Table 3.7: Estimating relative risks of the axillary lymph node dissection group has pain and arm swelling

Estimating risks	Median value	95% CI		P
		Minimum	Maximum	
OR node dissection (No/Yes) with:	21.000	7.728	57.066	
<i>No-pain and arm swelling</i>	1.755	1.273	2.418	<0.001
<i>Pain and slight swelling</i>	0.084	0.038	0.183	

Comment: Among 22 cases have pain and arm oedema cases (9.1%); 8 cases have sentinel lymph node biopsy (3.8%) and 14 cases (45.2%) have axillary lymph node dissection ($p < 0.001$).

3.3.2. Evaluate numbness arm

Table 3.8: Evaluation for the morbidity numbness on two groupes SLNB and SLNB+ALND

Numbness		n	%	
No		223	91.8	
Yes		20	8.2	
Total		243	100	

State		Numbness		Total	p
		Yes	No		
Lymph node dissection	Yes	12	19	31	<0.05
	No	8	204	212	
Total		20	223	243	

Table 3.9: Estimating relative risks of the ALNDs that causes numbness

Estimating risks	Median value	95% CI		p
		Minimum	Maximum	
OR lymph node dissection (no/yes) with:	16.105	5.862	44.245	<0.01
<i>Non numbness</i>	1.570	1.185	2.079	
<i>Slight numbness</i>	0.097	0.043	0.219	

Comment:

- Among 20 cases (8.2%) have slight dysaesthesiae as numbness and tingling, there are 12 cases in the lymph node dissection arm (38.7%) compared with 8 cases of the non lymph node dissection arm (3.8%), $P < 0.001$.

3.4. Evaluating survival

3.4.1. Overall survival

Table 3.10: Result of overall survival

Following time (month)				n
Minimum	Maximum	Median	Standard disparity	243
14	4	33,24	7,86	

State	n	Dead	Alive	
			n	%
Overall survival	243	3	240	98.7%

Comment : By the median follow-up time of 33.24 month, 3-year overall survival was estimated as 98.7%.

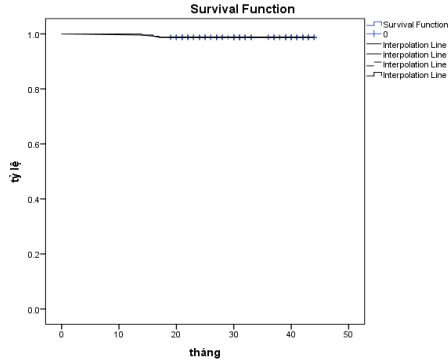


Figure 3.1: Result of overall survival

3.4.2. Disease-free survival

Bảng 3.11: Follow-up patients in the research group

Following time (month)				N
Minimum	Maximum	Median	Standard disparity	243
14	44	33.24	7.86	
State	N	Recurrence	Non-disease	
			n	%
Disease-free survival	243	4	239	98.3%

Comment:

By the median following time of 33.24%, 3-year disease-free survival was estimated as 98.3%.

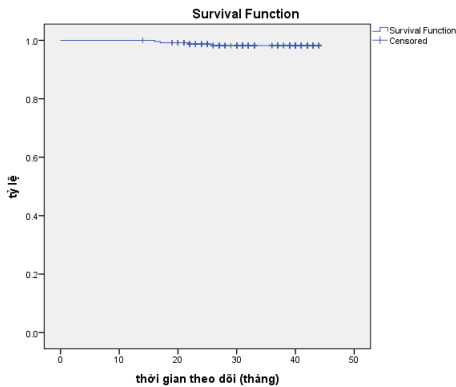


Figure 3.2: Result of disease-free survival

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Clinical characteristics and diagnosis

The age of patients in our research was quite young with the average age of 50.5. Le Hong Quang when researching on sentinel lymph node biopsy for evaluating the state of axillary lymph node metastasis in early stage breast cancer, also found that the average age was 51.5.

Regarding the position of tumor in mammary gland, the most common site was ¼ superior lateral site with 156 cases, accounting for 64.2%. This result was similar to other authors researching about the breast cancer characteristics.

The tumor size, our research selected patients having T1, T2 clinical stage tumor with size of less than or equal to 3 cm, according to recommendations of ASCO, the St-Galen agreement conference and recommendations of Saint-Paul-de-Vence (2011). Among our patients, evaluation tumor size showed that there was 190 patients with T1 stage (78.2%), in which T0-1a with 12 (4.9%); T1b with 56 (23.1%); T1c with 122 patients (50.2%) and 53 patients had tumor more than 2cm (21.8%). Le Hong Quang et al (2012) implemented sentinel lymph node biopsy on 170 cases of T1-3 and cN0 to evaluate the state of axillary lymph node, representing the rate of tumor size with 33.5%, 62.4% and 4.1%, respectively (table 3.4; 3.5).

4.2. Results of mapping and sentinel lymph node biopsy (SLNB)

4.2.1. Identification rate of sentinel lymph node

With the mapping by only methylene blue, among 243 patients showed at table 3.1, the identification rate of sentinel lymph node was 98.4% (239 cases). Our results were equivalent with Le Hong Quang (2012) with 170 patients, the identification rate was 98.2%; Nguyen Do Thuy Giang et al (2014) with the rate of 98.6%.

Table 4.1: Comparison of identification rate and values of sentinel lymph node from domestic and foreign authors

Author	Year	N	Appearance method	Sn (%)	Sp (%)	TAcc (%)	FNR (%)	IdR (%)
Giuliano	1994	174	Blue	88	100	95,7	2,8	65,5
Albertini	1996	62	Combine	-	-	-	-	91,9
Veronesi	1999	376	RAI	93,3	100	96,8	6,7	98,7
Kern	1999	40	Blue	100	100	100	0	97,5
Haigh	2000	284	Blue	96,7	100	98,7	3,2	81
D'Eredita	2003	59	Blue	100	-	100	-	87

Martin	2005	4117	Combine	92,1	100	97,3	7,9	94
Varghese	2007	173	Blue	75	89,1	87,4	3,7	96,5
Varghese	2007	156	Combine	70,6	85,4	83,8	4,1	98,7
Krag	2007	2807	RAI	-	-	97,1	9,8	97,2
Tran V Hiep	2010	74	Blue	83,3	100	98,6	2,9	98,6
Le H Quang	2012	170	Blue	96,7	100	98,8	3,3	98,2
Takamaru	2013	374	Blue	87,1	100	97,8	12,9	96,8
N DT Giang	2014	225	Blue	86,4	99,5	97,3	13,5	98,6
Vu Kien	2016	116	ĐVPX	100	98,8	97,3	0	98,3
PH Khoa (2016)	2016	243	Blue	88,9	100	98,7	11,1	98,4

Sn: Sensitivity, Sp: Specificity, TAccT: overall accuracy, FNR: false-negative rate, IdR: identification rate

The identification of sentinel lymph node had an important meaning in whole research process and practice. The success on detection and biopsy of accurate and sufficient sentinel lymph nodes are the combination of 2 processes: (1) making the appearance of the lymphatic system and sentinel lymph node by using different methods such as methylene blue and radioactive isotope; (2) implementing surgical technique to express and approach directly and comprehensively to sentinel lymph nodes.

4.2.2. Number of sentinel lymph nodes and result of histological test

The identification rate of sentinel lymph node was 98.4% and the average number of sentinel lymph nodes was 1.5 in our research, which was also equivalent with the published result from domestic and foreign author. In a research on anatomy and physiology of lymphatic system of mammary gland implemented by Nathanson, the result also showed that the lymphatic system of breast gathered in some large lymph trunks before it spread to a small number of axillary lymph nodes (1-2 nodes), and this theoretic point was very suitable when comparing with other results of sentinel lymph node biopsy researches.

4.2.3. False negative rate of frozen section of sentinel lymph node biopsy

There were only 3 cases of positive sentinel lymph node after having routine histology among 239 cases of negative sentinel lymph node, it raised the number of positive sentinel lymph node group to 27 and they were the false negative rate of frozen section biopsy. The result at table 3.2 showed the false negative rate of the frozen section sentinel lymph node biopsy using methylene blue was 11.1% (3/7). In our trial, factors such as age patients, site of tumor, size of tumor and grading tumor do not relate to the ability of lymph node metastasis in early breast cancer.

4.3. Evaluation of follow-up result

The result treatment of 243 patients was follow-up and evaluated in order to evaluate the state of metastasis, distance metastasis and death in the researched group by the average following time as 33.24 ± 7.86 (month), the minimum following time of 14 months and the maximum time of 44 months.

4.3.1. Evaluation of pain, arm swelling and sensory disorder

When applying univariate analysis about the relationship between axillary lymph node dissection and pain or arm swelling, it had odds ratio OR = 1.755, 95% CI and mean of 21.0 (7.728-57.066) or in another word, the node dissection group had the risk of pain and arm swelling being 1.755 times higher. There was significant difference of pain and arm swelling rate between 2 groups, with $p < 0.001$ (table 3.6; 3.7)

Arm numbness, when using univariate analysis about the relationship between axillary lymph node dissection and arm numbness, it had odds ratio OR = 1.570, 95% CI and mean of 16.105 (5.862-44.245) or in another word, the node dissection group had risk of sensory disorder being 1.57 times higher. The difference between two groups were statistically significant with $p < 0.001$ (table 3.8; 3.9).

Table 4.2: Morbidity after SLNB and ALND in invasion breast cancer patients from some authors. (resources: Guillo E, Coutant C, Bézu C et al 2009)

Authors	Number of patient			Pain and arm edema		Numbness	
	Follow-up time (month)	Sentinel lymph node biopsy	Axillary lymph node dissection	Sentinel lymph node biopsy	Axillary lymph node dissection	Sentinel lymph node biopsy	Axillary lymph node dissection
Veronesi	24	100	100	0	12%	8%	39%
Sener	24	303	117	3%	17%	-	-
Schijven	20	213	180	1%	7%	8%	23%
Golshan	-	77	48	3%	27%	-	-
Blanchard	29	683	91	6%	34%	14%	38%
Barranger	24	54	51	0	22%	20%	53%
Crane-Okada	57	119	68	2%	9%	9%	19%
Del Bianco	24	335	339	3%	10%	8%	11%
Pham H Khoa (2016)	33	212	31	3.8%	45.2%	3.8%	38.5%

4.3.2. Recurrence, metastasis and death

4.3.2.1. Local and axillary recurrence

According to table 3.10; 3.11, among 243 cases in the research group, the follow-up time from the operation day to the day with latest information, with the average follow-up time of 33.24 months (from 14-44 months), we found that there were 3 deaths and no case with relapse at axilla in both groups with lymphadenectomy (31 cases) and only sentinel lymph node biopsy (212 cases). Relapse at the local area was reported as 2 cases and both patients were in the breast-conserving surgery group. Similar to other authors, patients local recurrence or axillary lymph node recurrence often detected in the first 1-2 years, including the axillary lymphadenectomy group. Moreover, with increased advances in adjuvant treatment, such as: endocrine therapy, chemotherapy, target therapy, and post operated radiotherapy, surgery played a main role in early stage breast cancer treatment; besides, modern viewpoint considered that breast cancer is systematic disease, hence, adjuvant therapy made a considerable contribution for the treatment process.

Table 4.6: Comparison of follow-up results of subjects among other authors (resources: Karen K. Swenson, M.S, et al 2005)

Event	Swenson (2005) N=647		P.H.Khoa (2016) N=243	
	SLNB (n=580)	ALND (n=67)	SLNB (n=212)	ALND (n=31)
Recurrence at axilla	3 (0.52%)	1 (1.5%)	0	0
Recurrence at breast	1 (0.17%)	2 (3%)	1 (0.5%)	1 (3.2%)
Distance metastasis	8 (1.37%)	1 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (3.2%)
Liver metastasis			1	0
Lung metastasis			0	1
Contralateral breast cancer			0	0
Lost information			5	0
Death	10 (1.72%)	3 (4.5%)	2 (0.9%)	1 (3.2%)
Death from breast cancer			1	1
Death from other reasons			1	0

4.3.3. Survival

4.3.3.1. Overall survival

Estimated rate of 3-year overall survival was 98.7%, showing at table 3.10 and chart 3.1. Our results were equivalent with Zagvano

(2008) when he researched 2 groups of sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymphadenectomy among 697 patients. With average follow-up time of 55.6 months, estimated rate of overall survival of only sentinel lymph node biopsy group and lymphadenectomy group were 95.5% and 94.8%, respectively.

In our research, the result of overall survival for early stage was similar to foreign authors, however, we need more time to evaluate more results. High rate of survival in our study not only provided information to scientific research but also showed that breast cancer treatment could achieve good results and high quality of life if the disease could be detected at early stage, treated standardly to encourage women within high risk age to have medical check-up and screening for breast cancer.

4.3.3.2. Disease-free survival

Disease-free survival in our group was estimated at 98.3% on table 3.11 and chart 3.2. Our rate was fairly high because the following time was not long enough, patients almost had tumor size smaller than 2cm, the axillary lymph node metastasis rate was 12.8%, the relapse rate was moderately low. We predicted that the missing rate of lymph node metastasis in our research was: $11.1\% \times 12.8\% = 1.4\%$. With follow-up time was 16-46 months, all reports from other authors on the relapse rate were lower than 2% (from 0 to 1.5%), as in table 4.3.

Table 4.3: Comparison of relapse rate from foreign authors.

Author	Year	Patient	Follow-up time (month)	Relapse at axilla	%
Giuliano	2000	67	39	0	0
Veronesi	2001	285	~14	0	0
Chung	2002	206	26	3	1.5
Roumen	2001	100	24	1	1.0
Schrenk	2001	145	22	0	0
Shivers	2002	~180	16	0	0
Loza	2002	168	21	1	0.6
Hansen	2002	238	39	0	0
Veronesi	2003	167	46	0	0
Blanchard	2003	685	~29	1	0.1
Badgwell	2003	159	32	0	0
Langer	2005	149	42	1	0.7
Takamaru	2013	374	~120	5	1.3
Pham Hong Khoa	2016	243	~33	0	0

CONCLUSION

Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy was performed by injection of blue methylene for 243 consecutive cases with early breast cancer. From March 2012 to June 2016, with 243 female patients with early stage breast cancer, the average age in our subjects was 50.5. The most common tumor site was ¼ superior lateral site with 156 cases (64.2%), and the average tumor size was 1.7(cm) in our research, without clinically palpable axillary lymph node, we represented following conclusions:

1. Result of the SLN mapping to evaluate the axillary lymph node metastasis state in staging early breast cancer by methylene blue.

Identification rate of sentinel lymph node and false negative rate: the identification rate (successful) of sentinel lymph node was 239 cases (98.4%), there were 4 cases (1.6%) which could not find sentinel lymph node (unsuccessful) after 30 minutes of inspecting axillary area, among 243 cases in total. With 357 blue sentinel lymph nodes, 1.5 sentinel lymph nodes were operated and cutted for frozen section to evaluate axillary lymph node state, in averagely. The axillary lymph node metastasis rates of the early stage breast cancer group were 12.6% in T1 tumor size group, and 13.2 % in T2 tumor size group. False negative rate of frozen section of sentinel lymph node is 11.1%.

Factors related to the sentinel lymph node metastasis state:

In our trial, factors such as age patients, site of tumor, size of tumor and grading tumor do not relate to the ability of lymph node metastasis in early breast cancer.

2. Outcome of SLNB in treatment to staging early breast cancer at K Hospital.

The average follow-up time was 33.24 months, with maximum of 44 months and minimum of 14 months. The information was gathered from mail, telephone, and periodic check-up. The results of treatment were:

Morbidity: Pain and numbness rates of the sentinel lymph node biopsy group were all 3.8%, whereas among axillary lymphadenectomy groups were 45.2% and 38.7%, respectively.

Recurrence and distance metastasis: Recurrence at axillary lymph node was not reported in any group with lymphadenectomy neither sentinel lymph node biopsy only. Local recurrence (on same side breast) occurred in 2 cases of breast-conserving surgery, among 84 cases of this surgery, accounting for 2.4%.

Survival: Because the follow-up time was limited, we used Kaplan-Meier method for evaluating 3-year survival. The result of 3-year overall survival was estimated as 98.7% and the rate of disease free survival was 98.3%.

Common complications of sentinel lymph node biopsy by methylene blue: When we performed this study on 243 patients, there was not any complications like anaphylactic shock, urticaria, vesicle reported. Using methylene blue was safe and efficient to map lymph system and reveal sentinel lymph node in surgical treatment of early stage breast cancer at breast surgery centers.

RECOMMENDATION

Deploying and applying routinely the sentinel lymph node appearance method by methylene blue: can be implemented at the medical facilities without nuclear medicine unit for early stage breast cancer patients without clinically palpable axillary lymph node.