BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HOÁ CHẤT 4AC – 4P LIỀU DÀY TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ

LUẬN ÁN NGHIÊN CỨU SINH

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẠM TUẤN ANH

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HOÁ CHẤT 4AC – 4P LIỀU DÀY TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN NGHIÊN CỨU SINH

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Trần Văn Thuấn

TS. Lê Thanh Đức

HÀ NỘI - 2020

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Giáo sư, Tiến sỹ Trần Văn Thuấn, Giám đốc Bệnh viện K, Chủ nhiệm bộ môn Ung thư trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tình dạy bảo, trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, Tiến sỹ Lê Văn Quảng, Phó Giám đốc Bệnh viện K, Phó chủ nhiệm bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, đã giúp đỡ, cung cấp cho tôi những kiến thức, phương pháp luận, tạo điều kiện giúp tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Tiến sỹ Nguyễn Tiến Quang, Phó giám đốc Bệnh viện K, Trưởng khoa Điều trị theo yêu cầu Quán Sứ đã đưa ra nhiều lời khuyên hữu ích, giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Văn Hiếu, nguyên Phó giám đốc Bệnh viện K, nguyên chủ nhiệm Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình dạy bảo, đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quí báu trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Tiến sỹ Lê Thanh Đức, Trưởng khoa Nội 5 đã đóng góp nhiều ý kiến quí báu, hướng dẫn, dìu dắt tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Tiến sỹ Phùng Thị Huyền, Trưởng khoa Nội 6 - Bệnh viện K đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, làm việc và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Tiến sỹ Trịnh Lê Huy, Phó trưởng bộ môn Ung thư Đại học Y Hà Nội đã đưa ra nhiều lời khuyên hữu ích, giúp đỡ tôi trong quá trình và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện K, Bộ môn Ung thư, Phòng Sau Đại học - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn toàn thể Khoa Nội 5, Khoa Điều Trị A - Bệnh viện K đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Kính tặng cha, mẹ, vợ, các con và gia đình những người luôn bên tôi động viên, chia sẻ khó khăn và dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất.

PHẠM TUẤN ANH

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Tuấn Anh, nghiên cứu sinh khóa XXXV, 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 GS.TS. Trần Văn Thuấn và TS Lê Thanh Đức
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.

PHẠM TUẤN ANH

CÁC TỪ VIẾT TẮT

AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban liên hợp về Ung thư Hoa Kỳ
AI	Aromatase Inhibitor	Ức chế men Aromatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Hội Ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ
BC		Bạch cầu
BCĐNTT		Bạch cầu đa nhân trung tính
CS		Cộng sự
DNA	Deoxy Nucleic Acid	
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group	Nhóm hợp tác các nhà nghiên cứu ung thư vú giai đoạn sớm
ER	Estrogen Receptor	Thụ thể estrogen
FDA	Food and Drug Administration	Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ
FISH	Fluorescence in situ hybridization	Xét nghiệm gen lai huỳnh quang tại chỗ
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	Yếu tố kích thích 6ang sinh dòng bạch cầu hạt
Hb	Hemoglobin	
Her 2	Human epidermal growth factor receptor 2	Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô 2
H&E	Hematoxylin & Eosin	
IHC	Immunohistochemistry	Hóa mô miễn dịch
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ
NSABP	The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	Dự án Quốc gia Mỹ về Điều trị bổ trợ Ung thư Vú và Ung thư Đại tràng
OS	Overall Survival	Thời gian sống thêm toàn bộ

PFS	Progression Free Survival	Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển
PR	Progesterone Receptor	Thụ thể progesterone
RLTK		Rối loạn thần kinh
TNM	Tumor, Node and Metastasis	Hệ thống phân chia giai đoạn trong ung thư theo Khối u, Hạch và Di căn
TTNT		Thụ thể nội tiết
UICC	Union for International Cancer Control	Hiệp Hội Phòng chống Ung thư Quốc tế
UT		Ung thư
UT BM		Ung thư biểu mô
UTV		Ung thư vú
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Đặc điểm dịch tễ ung thư vú 3
1.2. Chẩn đoán ung thư vú 5
1.2.1. Chẩn đoán xác định 5
1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn (theo hiệp hội ung thư Hoa Kỳ 2010) 5
1.2.3. Chẩn đoán mô học 7
1.2.4. Chẩn đoán hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử 10
1.3. Điều trị ung thư vú 15
1.3.1. Giai đoạn 0 15
1.3.2. Giai đoạn I, II và giai đoạn III mổ được 16
1.3.3. Bệnh tiến triển tại chỗ (giai đoạn III không mổ được) 19
1.3.4. Bệnh di căn (giai đoạn IV) 19
1.3.5. Ung thư vú đã điều trị tái phát, di căn 20
1.4. Cơ sở lý luận và tính khả thi phác đồ hóa trị liều dày 20
1.4.1. Cơ chế điều trị hoá chất 20
1.4.2. Vai trò của hoá trị bổ trợ 22
1.4.3. Sự thất bại các thử nghiệm hoá trị liều cao (dose escalation) 25
1.4.4. Cơ sở lý luận của hóa trị liều dày 26
1.4.5. Tính khả thi của hóa trị liều dày 27
1.5. Tổng hợp kết quả các nghiên cứu lâm sàng phác đồ liều dày 28
1.6. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu 33
1.6.1. Doxorubicin 33
1.6.2. Cyclophosphamid 34
1.6.3. Paclitaxel 36
1.6.4. Pegfilgrastim 37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 38
2.1. Đối tượng nghiên cứu 38
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu 39
2.3. Phương pháp nghiên cứu 39

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng 39
2.3.2. Cỡ mẫu: được tính theo công thức 39
2.3.3. Phương pháp tiến hành 39
2.3.4. Một số tiêu chuẩn, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu 41
2.3.5. Phương pháp phân tích xử lý kết quả 44
2.3.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu 44
2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu 44
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 47
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu 47
3.1.1. Tuổi 47
3.1.2. Tình trạng kinh nguyệt 47
3.1.3. Tiền sử gia đình 48
3.1.4. Tình trạng mắc bệnh mạn tính kèm theo 48
3.1.5. Vị trí u 49
3.1.6. Thể mô bệnh học 49
3.1.7. Độ mô học 50
3.1.8. Tình trạng thụ thể nội tiết 50
3.1.9. Tình trạng thụ thể Her2 51
3.1.10. Phân nhóm sinh học phân tử 51
3.1.11. Loại hình phẫu thuật 52
3.1.12. Giai đoạn TNM sau mổ 52
3.1.13. Điều trị bổ trợ khác 53
3.2. Kết quả điều trị 55
3.2.1. Sống thêm không bệnh 55
3.2.2. Sống thêm toàn bộ 56
3.2.3. Liên quan sống thêm với một số yếu tố 57
3.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị 60
3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết 60
3.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết 64
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 70
4.1. Đặc điểm bệnh nhân 70

4.1.1. Tuổi 70
4.1.2. Tiền sử gia đình và các bệnh lý mạn tính kèm theo 70
4.1.3. Tình trạng kinh nguyệt 71
4.1.4. Vị trí u 72
4.1.5. Phân loại mô bệnh học và độ mô học 72
4.1.6. Tình trạng thụ thể nội tiết 73
4.1.7. Xét nghiệm Her 2/neu 74
4.1.8. Phân nhóm sinh học phân tử 75
4.1.9. Loại hình phẫu thuật 76
4.1.10. Giai đoạn bệnh 77
4.1.11. Điều trị bổ trợ khác 79
4.2. Kết quả điều trị 80
4.2.1. Bàn luận về chỉ định và hiệu quả các phác đồ hoá trị bổ trợ ung thư vú80
4.2.2. Kết quả sống thêm không bệnh và toàn bộ 85
4.2.3. Bàn luận về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị 96
4.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị 99
4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết 99
4.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết 103
KẾT LUẬN 107
KIẾN NGHỊ 109

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại ung thư vú theo St.Gallen 2013 14
Bảng 1.2. Hướng dẫn áp dụng điều trị hệ thống bổ trợ trong ung thư vú 16
Bảng 2.1. Đánh giá độc tính hệ tạo huyết, chức năng gan thận theo CTCAE 42
Bảng 2.2. Đánh giá độc tính ngoài hệ tạo huyết theo CTCAE 43
Bảng 3.1. Tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng 48
Bảng 3.2. Tình trạng mắc một số bệnh mạn tính kèm theo 48
Bảng 3.3. Vị trí u 49
Bảng 3.4. Độ mô học 50
Bảng 3.5. Phân nhóm sinh học phân tử 51
Bảng 3.6. Loại hình phẫu thuật 52
Bảng 3.7. Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N 52
Bảng 3.8. Điều trị nội tiết và kháng Her2 54
Bảng 3.9. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị 4 AC 60
Bảng 3.10. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị 4 P 61
Bảng 3.11. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị 62
Bảng 3.12. Độc tính trên hệ tạo huyết /tổng số bệnh nhân 63
Bảng 3.13. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị 4 AC 64
Bảng 3.14. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị 4 P 65
Bảng 3.15. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị 66
Bảng 3.16. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân 68
Bảng 4.1. Đặc điểm u và hạch trong các nghiên cứu quốc tế. 78
Bảng 4.2. Độc tính độ 3; 4 trên hệ tạo huyết nghiên cứu CALGB9741 101
Bảng 4.3. Độc tính độ 3; 4 ngoài hệ tạo huyết nghiên cứu CALGB9741 105
Bảng 4.4. Độc tính độ 3; 4 ngoài hệ tạo huyết NSABP B38 105

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tỉ lệ mắc các UT ở nữ trên thế giới năm 2018 4

Hình 1.2. Tỉ lệ hiện mắc các UT trên thế giới năm 2018 4

Hình 1.3. Hệ thống tính điểm Allred 11

Hình 1.4. Thuốc hóa chất tác dụng theo các pha chu kỳ của tế bào 22

Hình 1.5. Sự giảm số lượng tế bào ung thư và tái phát triển trở lại khi điều trị phác đồ truyền thống, liều cao và liều dày 27

Hình 1.6. Biến thiên số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong 21 ngày không và có dự phòng G-CSF 28

Hình 1.7. Thiết kế nghiên cứu CALGB 9741 29

Hình 1.8. Tỉ lệ tái phát và tử vong của phác đồ liều 2 tuần và 3 tuần 33

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi 47
Biểu đồ 3.2. Tình trạng kinh nguyệt 48
Biểu đồ 3.4. Tình trạng thụ thể nội tiết 50
Biểu đồ 3.5. Tình trạng thụ thể Her2 51
Biểu đồ 3.6. Giai đoạn bệnh sau mổ 53
Biểu đồ 3.7. Chỉ định xạ trị bổ trợ 54
Biểu đồ 3.8. Tỉ lệ điều trị Trastuzumab hàng tuần và mỗi 3 tuần 55
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 56
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 56
Biểu đồ 3.11. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh 57
Biểu đồ 3.12. Liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể nội tiết 57
Biểu đồ 3.13. Liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể Her2. 58
Biểu đồ 3.14. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi 58
Biểu đồ 3.15. Liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học 59
Biểu đồ 3.16. So sánh độc tính huyết học tất cả mức độ giai đoạn 4AC và 4 P. 61
Biểu đồ 3.17. Độc tính trên hệ tạo huyết độ 3 trở lên. 63
Biểu đồ 3.18. Tỉ lệ chu kì trì hoãn ngày điều trị do độc tính 64
Biểu đồ 3.19. So sánh độc tính ngoài hệ tạo huyết tất cả các mức độ giai đoạn 4AC và 4 P. 66
Biểu đồ 3.20. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3 trở lên. 69

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ và cũng là nguyên nhân gây tử vong do ung thư nhiều nhất tại các nước trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2018, trên toàn thế giới có 2.088.000 trường hợp ung thư vú mới mắc, chiếm 24,2% trong tổng số tất cả các loại ung thư ở nữ giới và số trường hợp tử vong do UTV là 626.000 trường hợp [1]. Tại Việt Nam, UTV là bệnh có tỷ lệ mới mắc cao nhất trong các ung thư ở nữ giới với 15.299 trường hợp mới mắc theo thống kê năm 2018. Số trường hợp tử vong hàng năm ước tính là khoảng 6100 phụ nữ, cả nước có khoảng hơn 42.000 trường hợp đang sống cùng bệnh ung thư vú [2], [3]. Mặc dù tỷ lệ mắc UTV có xu hướng tăng trong những năm gần đây nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh vẫn từng bước được cải thiện nhờ các thành tựu đạt được trong phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm, chẩn đoán và điều trị.

Hoá trị bổ trợ đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. Mục đích của hoá trị bổ trợ sau mổ ung thư vú cũng như các ung thư khác giai đoạn sớm là nhằm tiêu diệt, trừ tiệt (eradicate) các vi di căn còn lại sau phẫu thuật, cải thiện thời gian sống thêm. Các tiến bộ mới nhất về hoá trị các khối u đặc, bên cạnh việc phát minh tìm ra các thuốc mới, là thành công của các nghiên cứu theo hướng tăng tần suất giữa các chu kì của các phác đồ hiện hành. Phác đồ liều dày được chứng minh hiệu quả, dung nạp tốt và áp dụng rộng rãi ở nhiều trung tâm trên thế giới. Theo guidleline NCCN phiên bản 1.2020, phác đồ AC – T liều dày được xếp vào phác đồ ưu tiên (preferred regimens) với mức bằng chứng 1, là mức bằng chứng mạnh và tin cậy nhất, được chứng minh bằng các phân tích tổng hợp và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng chất lượng cao, cho kết quả nhất quán [4]

Nghiên cứu GONO-MIG với cỡ mẫu 1214 bệnh nhân so sánh phác đồ FEC chu kì 3 tuần và liều dày 2 tuần có dự phòng hạ bạch cầu bằng filgrastim cho thấy nhánh điều trị liều dày có xu hướng cải thiện thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ với tỉ suất chênh HR 0.88 (95% CI: 0.71–9.08) [5].

Theo nghiên cứu của tác giả Citron ML, Hoa Kì (thử nghiệm CALGB 9741) với cỡ mẫu 2005 bệnh nhân, so sánh hoá trị phác đồ 4AC – 4P liều 3 tuần truyền thống và liều dày 2 tuần kết hợp dự phòng hạ bạch cầu bằng filgrastim cho thấy tỉ lệ sống thêm không bệnh ở thời điểm 4 năm của nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ liều dày 2 tuần là 82%, trong khi nhóm chu kì 3 tuần truyền thống là 75% [6].

Theo phân tích tổng hợp của tác giả Gray R và cộng sự trên 37 298 bệnh nhân UTV từ 26 thử nghiêm lâm sàng so sánh phác đồ hoá trị liều dày 2 tuần và phác đồ liều 3 tuần trong điều trị bổ trợ UTV công bố trên tạp chí Lancet năm 2019 với thời gian theo dõi trung bình là 7,4 năm cho thấy nhóm bệnh nhân điều trị liều dày giảm nguy cơ tái phát 14% so với nhóm điều trị liều 3 tuần (HR = 0,86; 95% CI 0,82-0,89; p< 0.0001). Nguy cơ tử vong do UTV cũng giảm 13% ở nhóm điều trị liều dày (HR 0,87; 95% CI 0,83–0,92; p<0,0001) [7].

Như vậy các kết quả nghiên cứu lớn về hoá trị liều dày trong điều trị bổ trợ ung thư vú cho thấy kết quả rất đáng khích lệ, cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm. Tại Việt Nam, trước khi nghiên cứu này tiến hành, có rất ít bác sĩ điều trị hoá trị liều dày, chủ yếu áp dụng đơn lẻ trên một số đối tượng người bệnh cụ thể, đặc biệt nhóm bệnh nhân trẻ, thể trạng tốt, và có các yếu tố nguy cơ cao. Tuy nhiên chưa có tác giả nào quan tâm nghiên cứu đánh giá hiệu quả cũng như độc tính của phác đồ hoá trị liều dày trên quần thể bệnh nhân Việt Nam. Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu:

1. ***Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC - 4P liều dày trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III.***
2. ***Nhận xét một số độc tính của phác đồ điều trị.***

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

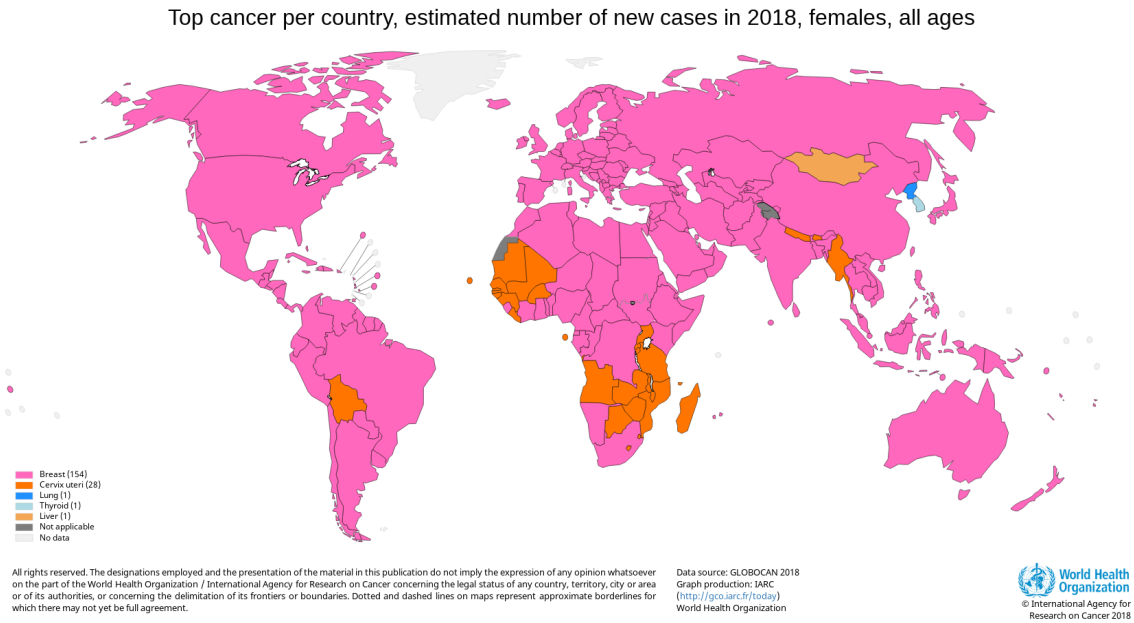
1.1. Đặc điểm dịch tễ ung thư vú

UTV là loại ung thư (UT) có tỷ lệ mắc cao nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh UT ở phụ nữ toàn cầu. Theo GLOBOCAN năm 2018, trên toàn thế giới có 2.088.000 trường hợp ung thư vú mới mắc, chiếm 24,2% trong tổng số tất cả các loại ung thư ở nữ giới và số trường hợp tử vong do UTV là 626.000 trường hợp [1]. Tại Việt Nam, UTV là bệnh có tỷ lệ mới mắc cao nhất trong các ung thư ở nữ giới với 15.299 trường hợp mới mắc theo thống kê năm 2018. Số trường hợp tử vong hàng năm ước tính là khoảng 6100 phụ nữ, cả nước có khoảng hơn 42.000 trường hợp đang sống cùng bệnh ung thư vú [2], [3].

Trong các yếu tố nguy cơ UTV, nổi bật nhất là tiền sử gia đình có người mắc UTV, đặc biệt có từ 2 người mắc trở lên ở lứa tuổi trẻ. Người ta cũng tìm thấy sự liên quan giữa đột biến gen *BRCA1* và *BRCA2* với UTV, ung thư buồng trứng và một số ung thư khác. Một số yếu tố liên quan đến nội tiết bao gồm: bắt đầu có kinh lần đầu sớm, mãn kinh muộn, phụ nữ độc thân, không sinh con, không cho con bú, sinh con đầu lòng muộn. Béo phì, chế độ ăn giàu chất béo, sử dụng rượu cũng góp phần tăng nguy cơ bị bệnh. Viêm tuyến vú trong khi sinh đẻ và một số bệnh vú lành tính cũng là các yếu tố tăng nguy cơ mắc UTV. Và cuối cùng, tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng.

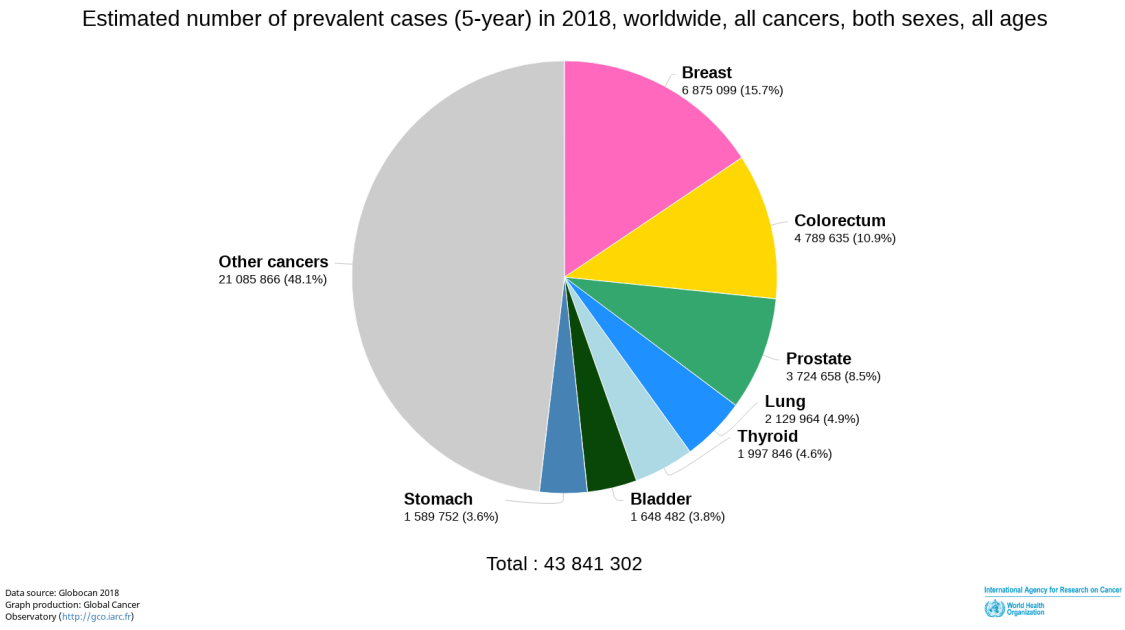
Tỷ lệ sống 5 năm của bệnh nhân UTV sau khi được chẩn đoán theo giai đoạn như sau: Giai đoạn 0-I: 100%; IIA: 92%; IIB: 81%; IIIA: 67%; IIIB: 54%; IV: 20%

Các yếu tố tiên lượng quan trọng bao gồm: số lượng hạch nách di căn, kích thước u nguyên phát, thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng bộc lộ HER2, tuổi, bệnh kèm theo.



Hình 1.1. Tỉ lệ mắc các UT ở nữ trên thế giới năm 2018

Nguồn: GLOBOCAN 2018 [1]



Hình 1.2. Tỉ lệ hiện mắc các UT trên thế giới năm 2018

Nguồn: GLOBOCAN 2018 [1]

1.2. Chẩn đoán ung thư vú

1.2.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định UTV nhất thiết phải có sự khẳng định giải phẫu bệnh học.

Trên thực tế lâm sàng, UTV thường được chẩn đoán dựa vào 3 phương pháp: lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú, nếu một trong ba yếu tố này có nghi ngờ thì bệnh nhân sẽ được tiến hành làm sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định. Ngoài ba phương pháp thông dụng trên, một số các phương pháp khác như sinh thiết kim, sinh thiết mở, được áp dụng tuỳ theo từng trường hợp. Phương pháp sinh thiết ngoài ý nghĩa để chẩn đoán xác định còn có giá trị để đánh giá trình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR) và Her-2/neu nhằm định hướng cho phương pháp điều trị nội tiết, hoá trị, điều trị đích và để tiên lượng bệnh.

1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn (theo hiệp hội ung thư Hoa Kỳ 2010)

Theo phân loại TNM lần thứ 7 của UICC (Union International Contre le Cancer) và AJCC (American Joint Committee on Cancer) năm 2010 [8]

T: U nguyên phát

Tx: Không đánh giá được u nguyên phát

To: Không có dấu hiệu u nguyên phát

Tis: Carcinoma tại chỗ, carcinoma nội ống (DCIS), carcinoma thùy tại chỗ (LCIS), hoặc bệnh Paget của núm vú nhưng không có u

T1: Đường kính u ≤ 2 cm

T1mic: Xâm lấn vi thể đường kính lớn nhất ≤ 0,1 cm.

T1a: U có đường kính lớn nhất > 0,1 cm nhưng ≤ 0,5 cm.

T1b: U có đường kính lớn nhất > 0,5 cm nhưng ≤ 1 cm

T1c: U có đường kính lớn nhất > 1 cm nhưng ≤ 2 cm

T2: U có đường kính lớn nhất > 2cm nhưng ≤ 5cm

T3: U có đường kính lớn nhất > 5cm

T4: U với mọi kích thước nhưng xâm lấn trực tiếp tới thành ngực hoặc da (thành ngực bao gồm xương sườn, cơ gian sườn, cơ răng cưa trước, không tính cơ ngực)

T4a: U xâm lấn tới thành ngực

T4b: Phù da cam, loét da vú, hoặc có nhiều u nhỏ vệ tinh trên da vú cùng bên

T4c: Bao gồm cả T_{4a} và T_{4b}

T4d: Ung thư vú dạng viêm

N: hạch vùng

Nx: Hạch vùng không xác định được (ví dụ hạch đã được lấy bỏ trước đó)

No: Không có di căn tới hạch vùng

N1: Di căn hạch nách cùng bên, di động

N2: Di căn hạch nách cùng bên nhưng hạch dính nhau hoặc hạch dính vào tổ chức khác, hoặc chỉ di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng nhưng không có di căn hạch nách.

N2a: Di căn hạch nách cùng bên nhưng hạch dính nhau hoặc dính vào tổ chức khác.

N2b: Di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng nhưng không có di căn hạch nách

N3: Di căn hạch hạ đòn cùng bên hoặc di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng có kèm di căn hạch nách hoặc đã có di căn hạch thượng đòn cùng bên.

N3a: Di căn hạch hạ đòn cùng bên

N3b: Di căn hạch vú trong cùng bên rõ trên lâm sàng có kèm di căn hạch nách

N3c: Di căn hạch thượng đòn cùng bên

M: Di căn xa

Mx: Không xác định được di căn xa ở thời điểm chẩn đoán

Mo: Không có di căn xa

M_1: Di căn xa

Giai đoạn

Giai đoạn	U	Hạch vùng	Di căn xa
0	Tis	N0	M0
I	T_1	N0	M0
II_A	T0	N_1	M0
	T_1	N_1	M0
	T_2	N0	M0
II_B	T_2	N_1	M0
	T_3	N_0	M0
III_A	T0	N_2	M0
	T_1	N_2	M0
	T_2	N_2	M0
	T_3	$N_{1,}$	M0
	T_3	N_2	M0
III_B	T_4	N_0	M0
	T_4	N_1	M0
	T_4	N_2	M0
III_C	Bất kỳ T	N_3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M_1

1.2.3. Chẩn đoán mô học

Năm 2012, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đưa ra bảng phân loại ung thư vú, có sửa đổi bổ sung bảng phân loại năm 2003 [9]

U biểu mô

Tại chỗ	*Mã bệnh*
- Carcinôm ống tại chỗ:	8500/2
- Carcinôm thùy tại chỗ	8520/2

Xâm nhập

Carcinôm ống xâm nhập không phải loại đặc biệt: 8500/3

Biến thể:

- Carcinôm đa hình: 8022/3
- Carcinôm với tế bào khổng lồ dạng hủy cốt bào 8035/3
- Carcinôm với hình ảnh carcinôm màng đệm
- Carcinôm với hình ảnh u hắc tố

Carcinôm tiểu thuỳ xâm nhập 8520/3

- Thể kinh điển
- Thể đặc
- Thể nang
- Thể đa hình
- Thê ống-tiểu thùy

Carcinôm ống nhỏ 8211/3

Carcinôm mặt sàng xâm nhập 8201/3

Carcinôm với hình tủy

- Carcinôm tủy 8510/3
- Carcinôm tủy không điển hình 8513/3
- Carcinom xâm nhập không phải dạng đặc biệt với hình ảnh tủy 8500/3

Carcinôm với biệt hóa tuyến bán hủy

Carcinôm với biệt hóa tế bào nhẫn

Carcinôm vi nhú xâm nhập 8507/3

Carcinôm dị sản không phải loại đặc biệt 8575/3

- Carcinôm tuyến vảy độ thấp 8570/3
- Carcinom dị sản dạng xơ hóa 8572/3
- Carcinôm tế bào vảy 8070/3
- Carcinôm tế bào hình thoi 8572/3
- Carcinom dị sản vảy với biệt hóa trung mô

  Biệt hóa dạng sụn: 8571/3

  Biệt hóa xương 8571/3

Biệt hóa trung mô khác	8575/3
- Carcinôm dị sản hỗn hợp	8575/3
- Carcinom cơ biểu mô	8982/3
Carcinôm với hình ảnh thần kinh nội tiết	
- U thần kinh nội tiết biệt hóa cao	8546/3
- Carcinôm thần kinh nội tiết kém biệt hóa (Carcinôm tế bào nhỏ)	8041/3
- Carcinôm với biệt hóa thần kinh nội tiết	8574/3
Carcinôm chế tiết	8502/3
Carcinôm nhú xâm nhập	8503/3
Carcinôm tế bào túi	8550/3
Carcinôm nhày dạng biểu bì	8430/3
Carcinôm đa hình	8525/3
Carcinôm tế bào toan	8290/3
Carcinôm giàu lipid	8314/3
Carcinôm tế bào sáng giàu glycogen	8315/3
Carcinôm tuyến bã	8410/3
Carcinôm dạng tuyến nang	8200/3
Carcinôm viêm	8530/3
U cơ-biểu mô: U cơ-biểu mô ác tính	8510/3
Các khối u trung mô	
Sarcôm huyết quản	9120/3
Sarcôm mỡ	8850/3
Sarcôm cơ vân	8900/3
Sarcôm cơ trơn	8890/3
Khối u xơ-biểu mô: U phyllode ác tính	9020/3
Bệnh Paget	8540/3

Độ mô học

Hệ thống phân loại độ mô học đang áp dụng tại Bệnh viện K theo cách phân độ của Scarff - Bloom – Richardson, được sửa đổi bởi Elston và Ellis, áp dụng cho ung thư biểu mô ống xâm nhập. Phân độ này dựa vào sự hình thành ống nhỏ, mức đa hình thái nhân và hoạt động nhân chia. Mỗi yếu tố được cho từ 1 đến 3 điểm như sau [10]:

- Sự hình thành ống nhỏ:
    - 1 điểm: Phần lớn tổn thương có hình thành ống nhỏ (>75%)
    - 2 điểm: Có những vùng ống tuyến rõ xen lẫn các đám tế bào không có cấu trúc ống tuyến (10-75% ống nhỏ)
    - 3 điểm: Không có hình thành ống tuyến hoặc rất ít (<10%)
- Hoạt động nhân chia (quan sát ở độ phóng đại 400 lần trên 10 vi trường liên tiếp):
    - 1 điểm: 0-5 nhân chia
    - 2 điểm: 6-10 nhân chia
    - 3 điểm: Trên 11 nhân chia
- Mức đa hình thái của nhân:
    - +1 điểm: Kích thước nhân tế bào u tương đối đồng đều, hình dạng ít thay đổi
    - +2 điểm: Mức độ trung gian
    - +3 điểm: Kích thước và hình dạng nhân thay đổi nhiều, đặc biệt có nhân quái, hạt nhân rõ

Độ mô học được tính như sau:

+ Độ 1: Biệt hoá rõ: 3-5 điểm
+ Độ 2: Biệt hoá vừa: 6-7 điểm
+ Độ 3: Biệt hoá kém: 8-9 điểm

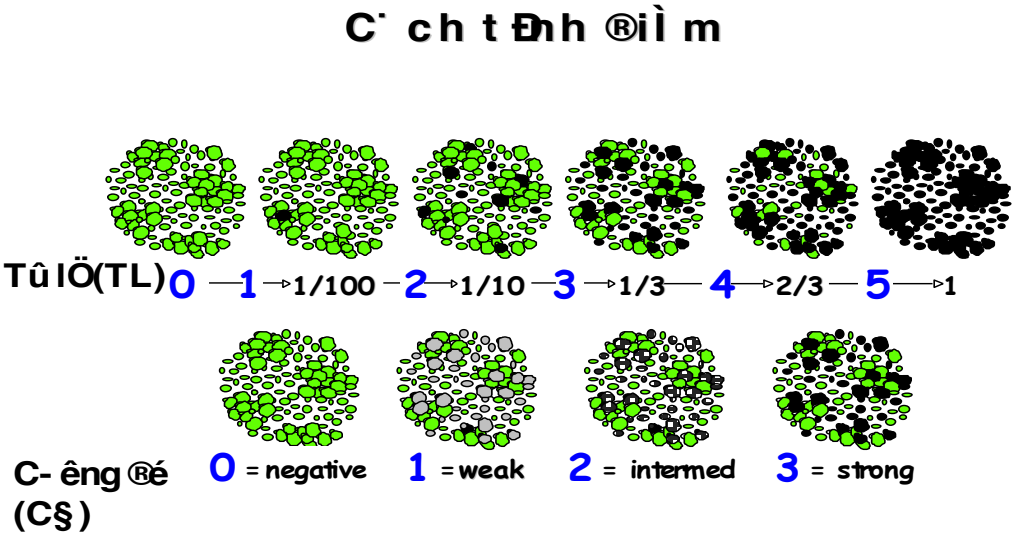
1.2.4. Chẩn đoán hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử

Xét nghiệm tình trạng thụ thể nội tiết

Phát hiện các thụ thể nội tiết ER, PR trong nhân tế bào là cơ sở cho phương pháp điều trị nội tiết. Có khoảng 70-80% phụ nữ UTV có TTNT

dương tính. Cho đến nay điều trị nội tiết đã khẳng định được vai trò rất lớn trong cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân có TTNT dương tính. Cách đánh giá kết quả ER, PR:

Sử dụng kháng thể đơn dòng ER1D5 và PR88, kháng chuột, nồng độ pha loãng là 1/100. Đánh giá theo tiêu chuẩn của Allred dựa vào tỷ lệ (TL) và cường độ (CĐ).



Hình 1.3. Hệ thống tính điểm Allred

Nguồn: WHO Classification of Breast Tumors [9]

TL: 0, 1=1/100, 2=1/10, 3=1/3, 4=2/3, 5=1/1

CĐ: 0 = âm tính, 1= yếu, 2= vừa, 3= mạnh

TĐ (tổng điểm) = TL+CĐ (được xếp từ 0 đến 8)

Phản ứng dương tính khi TĐ >0 [11].

Xét nghiệm tình trạng Her 2/neu

Xét nghiệm đánh giá tình trạng bộc lộ Her 2/neu của khối u là một xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán một bệnh phẩm UTV nguyên phát. Bệnh nhân có khối u bộc lộ quá mức Her 2/neu qua xét nghiệm hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry -IHC) hay xét nghiệm gen lai huỳnh quang tại chỗ

(Fluorescence in situ hybridization - FISH) liên quan đến tiên lượng bệnh xấu nếu bệnh nhân không được điều trị thuốc kháng Her 2/neu.

Xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch: kỹ thuật sử dụng kháng thể đa dòng kháng Her 2/neu. Việc tính điểm theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất Dako được chia từ 0 đến 3 (+) [12], [13]:

- 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 được thấy trên 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.

Xét nghiệm khuếch đại gen mã hóa protein Her 2/neu: tiền gen Her 2/neu nằm trên nhiễm sắc thể 17 (17q21) mã hóa thụ thể yếu tố phát triển biểu bì. Cho đến nay, kỹ thuật FISH được cho là "chuẩn vàng" để đánh giá khuếch đại gen Her 2/neu. Tuy nhiên kỹ thuật FISH đòi hỏi các phương tiện đắt tiền và phải có người được đào tạo cơ bản trong việc đánh giá. Một nhược điểm của phương pháp FISH là do đây là phương pháp lai tại chỗ, hình thái tế bào khó nhận dạng dưới kính hiển vi huỳnh quang. Các tín hiệu huỳnh quang sẽ mất dần theo thời gian vì vậy kết quả phải được ghi nhận ngay và không lưu trữ được. Hiện tại, xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC) được chỉ định thường quy, nếu kết quả IHC 2+, bệnh nhân sẽ được chỉ định xét nghiệm FISH. Các thuốc kháng Her 2/neu được chỉ định khi kết quả IHC 3+ hoặc FISH dương tính.

Chỉ số tăng sinh Ki67

Tỉ lệ tăng trưởng là một yếu tố tiên lượng trong UTV. Trước kia, người ta đã sử dụng nhiều phương pháp như đếm nhân chia, tính tỉ số pha S bằng đo dòng chảy tế bào (flow cytometry) và nhuộm hóa mô miễn dịch sử dụng kháng thể đơn dòng và kháng nguyên để tìm các tế bào đang phân chia. Tuy nhiên, phương pháp sử dụng phổ biến nhất là đánh giá kháng nguyên nhân

Ki67 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch. Ki67 là một protein nhân, chỉ số Ki67 chính là tỷ lệ giữa những tế bào u xâm nhập có Ki67 dương tính với toàn bộ tế bào u. [14], [15]. Điểm giới hạn (cut off) Ki67 dương tính để phân biệt nhóm luminal A và Luminal B chưa thực sự thống nhất qua các nghiên cứu, hội nghị St.Gallen 2011 cho rằng có thể lấy điểm giới hạn dương tính là 14%, tuy nhiên đến hội nghị năm 2013 thì đa số các chuyên gia lại cho rằng điểm giới hạn dương tính từ 20-25%. Trong hội nghị đồng thuận St.Gallen năm 2015, các chuyên gia cho rằng giá trị tối thiểu Ki67 để phân biệt nhóm Luminal A và B từ 20-29%, tuy vậy vẫn có tới 20,2% các chuyên gia khuyến cáo không sử dụng Ki67 để phân biệt nhóm Luminal A và B. Như vậy chúng ta cũng chưa có được thống nhất tuyệt đối trong việc lấy giới hạn điểm dương tính của Ki67, chính vì vậy việc phân nhóm Luminal A và B dựa vào chỉ số này cũng chưa thực sự thuyết phục [16],[17].

Một số tác giả đã nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng Ki67 và tiên lượng trên những bệnh nhân UTV giai đoạn sớm. Mặc dù có sự không đồng nhất trong các thử nghiệm lâm sàng và các phương pháp đánh giá Ki67, nhưng người ta đã tìm thấy trong hai nghiên cứu phân tích tổng hợp lớn vai trò là một yếu tố tiên lượng độc lập của Ki67 [25],[26]. Trong một phân tích tổng hợp trên 46 nghiên cứu (với hơn 12.000 bệnh nhân) đã cho thấy rằng tỉ lệ bộc lộ Ki67 cao liên quan với:

- Nguy cơ tái phát cao ở cả hai nhóm hạch dương tính (HR=1,59; 95% CI 1,35 – 1,87) và nhóm hạch âm tính (HR=2,31; 95% CI 1,83 – 2,92).
- Khả năng sống thêm thấp với nhóm hạch dương tính (HR=2,33; 95% CI 1,83 – 2,95) và cả nhóm hạch âm tính (HR=2,54; 95% CI 1,65 – 3,91) [15].

Phân loại ung thư vú theo St.Gallen

Dựa vào đặc điểm sinh học của khối u, theo hội nghị St. Gallen năm 2013 chia UTV thành 4 phân nhóm lớn. Đây là phân loại có ý nghĩa giúp các nhà lâm sàng lập kế hoạch điều trị bổ trợ và tiên lượng bệnh [16].

- *Nhóm Luminal A:* Điều trị nội tiết đơn thuần được chỉ định cho hầu hết các bệnh nhân thuộc nhóm này. Tuy nhiên, hóa trị bổ trợ cũng có thể được chỉ định trong các trường hợp xuất hiện yếu tố nguy cơ cao ở phân tích 21 gen và 70 gen, độ mô học khối u cao (độ mô học 3), các trường hợp ≥ 4 hạch nách dương tính. Chưa thống nhất được tiêu chuẩn kích thước u lớn để chỉ định điều trị hóa chất bổ trợ trong phân nhóm này.
- *Nhóm Luminal B – Her 2/neu (-):* Chỉ định điều trị hệ thống bổ trợ cho nhóm này là nội tiết, kết hợp với điều trị hóa chất.
- *Nhóm Luminal B – Her 2/neu (+):* Chỉ định điều trị hệ thống là hóa chất kết hợp với kháng thể đơn dòng kháng Her 2/neu và điều trị nội tiết.
- *Nhóm Her 2/neu dương tính không thuộc Luminal B*: Hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng kháng Her 2/neu.
- Nhóm bộ ba âm tính (dạng đáy, basal like)*: Chỉ định điều trị hóa chất*

Bảng 1.1. Phân loại ung thư vú theo St.Gallen 2013

Nguồn: St. Gallen 2013 [16]

Phân loại	Tiêu chuẩn
Nhóm Luminal A	Đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn sau ER và PR đều (+) ≥ 20% Her 2/neu âm tính Ki67 ≤ 20% Yếu tố nguy cơ thấp dựa trên xét nghiệm bộc lộ gen

Nhóm Luminal B	Her 2/neu âm tính	ER (+) Và ít nhất có một trong các tiêu chuẩn Ki67 cao >20% PR(-) hoặc (+) dưới 20% Yếu tố nguy cơ cao dựa trên xét nghiệm bộc lộ gen
	Her 2/neu dương tính	ER (+) Ki67 bất kỳ PR bất kỳ
Nhóm Her 2/neu dương tính		Her 2/neu dương tính ER và PR đều (-)
Nhóm Basal-like (dạng đáy)		ER và PR đều (-) Her 2/neu âm tính

Xét nghiệm sinh học phân tử trong ung thư vú:

Gần đây, ba tập hợp các yếu tố tiên lượng về phân tử hay được sử dụng nhất đó là tính điểm tái phát 21 gen (the 21-gene Recurrence Score), xét nghiệm từ Oncotype DX, tập hợp 70 gen Amsterdam (the Amsterdam 70-gene profile (Mamaprint)), và tính điểm nguy cơ tái phát (the Risk of Recurrence score (phương pháp PAM50)). Các xét nghiệm gen này giúp đánh giá tiên lượng bệnh, chia các nhóm nguy cơ từ đó khuyến cáo về vai trò của các phương pháp điều trị toàn thân đối với từng nhóm đối tượng [18],[19],[20],[21].

1.3. Điều trị ung thư vú

1.3.1. Giai đoạn 0

UTBM thể tiểu thuỳ tại chỗ

Chỉ cần phẫu thuật lấy bỏ tổn thương và theo dõi. Một số trường hợp có nguy cơ cao (về di truyền học, tiền sử gia đình v.v.), bệnh nhân có thể lựa chọn cắt tuyến vú hai bên dự phòng.

UTBM thể nội ống

Phẫu thuật bảo tồn nếu bệnh nhân không có chống chỉ định và cân nhắc xạ trị bổ trợ sau mổ. Nếu bệnh nhân chỉ có tổn thương nội ống đơn thuần không cần thiết phải vét hạch nách. Điều trị nội tiết bổ trợ giảm có ý nghĩa nguy cơ xuất hiện UTV nguyên phát thứ hai, giảm nguy cơ tái phát tại chỗ.

1.3.2. Giai đoạn I, II và giai đoạn III mổ được

1.3.2.1. Phẫu thuật: Đối với UTV giai đoạn I, II và III mổ được có thể chọn phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn nếu không có chống chỉ định. Sau phẫu thuật bảo tồn nhất thiết phải xạ trị.

Với các trường hợp u lớn có thể hoá trị trước mổ (kết hợp trastuzumab nếu HER-2/neu dương tính). Nếu khối u đáp ứng với hoá trị, xem xét điều trị bảo tồn khi đủ tiêu chuẩn. Nếu sau hoá trị tân bổ trợ, khối u không đáp ứng cần phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn [22]

1.3.2.2. Điều trị hệ thống bổ trợ:

Bảng 1.2. Hướng dẫn áp dụng điều trị hệ thống bổ trợ trong ung thư vú

Nguồn: Trần Văn Thuấn. Điều Trị Bệnh Ung Thư Vú. NXB Y Học 2014 [22].

Thụ thể nội tiết (+)	**Her-2/neu (+)**	**N(-)**	**U< 0,5 cm: NT,** **U > 0,5 cm: HC (có trastuzumab), NT**
		N (+)	HC (có trastuzumab), NT
	Her-2/neu (-)	N(-)	U< 0,5 cm: NT U> 0,5cm nguy cơ thấp: NT; nguy cơ trung bình: NT±HC, nguy cơ cao: NT + HC

		N (+)	HC+NT
Thụ thể nội tiết (-)	Her-2/neu (+)	N(-)	U< 0,5 cm: theo dõi U> 0,5 cm: HC (có trastuzumab)
		N (+)	HC (có trastuzumab)
	Her-2/neu (-)	N(-)	U≤ 0,5 cm: theo dõi 1>U> 0,5 cm: cân nhắc HC U> 1cm: HC
		N (+)	U> 1cm: HC

HC: điều trị bằng hóa trị, NT: điều trị nội tiết

Chỉ định hóa trị bổ trợ trong ung thư vú giai đoạn sớm [23]

− Đối với bệnh nhân HER2 âm tính:

+ Thụ thể nội tiết âm tính (Triple negative - bộ 3 âm tính): ngưỡng chỉ định hóa trị là rất sớm với các u ≥ 0,6cm vì lý do hóa trị là chỉ định điều trị bổ trợ duy nhất trong trường hợp này.

+ Thụ thể nội tiết dương tính: chỉ định điều trị hóa trị bổ trợ được căn cứ vào các yếu tố như đặc điểm di căn hạch vùng, kích thước khối u ≥ 2 cm, độ mô học cao, đặc điểm xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết hoặc có nguy cơ tái phát cao dựa trên đánh giá về gen với chỉ số tái phát >31 khi khảo sát 21 gen dự báo nguy cơ tái phát.

− Đối với bệnh nhân Her2 dương tính: Hóa trị bổ trợ và điều trị trúng đích (Trastuzumab) được chỉ định từ khá sớm với kích thước khối u ≥ 0,6 cm hoặc di căn hạch. [24], [25], [26]

Có nhiều phác đồ hoá trị khác nhau có thể áp dụng điều trị bổ trợ. Phác đồ CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5 FU) trước đây đã chứng minh được là kéo dài thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ khi điều

trị bổ trợ sau mổ so với không điều trị hoá trị. Các phác đồ có anthracycline cho kết quả cao hơn phác đồ CMF với giảm nguy cơ tái phát và tử vong 10-20%. Thêm các thuốc nhóm taxane vào phác đồ có anthracycline giúp giảm thêm 10-20% nguy cơ tái phát và 10% nguy cơ tử vong. Các nghiên cứu cho thấy phác đồ liều dày 2 tuần hiệu quả hơn phác đồ 3 tuần. Khuyến cáo này cũng có trong các hướng dẫn điều trị quốc tế chuẩn hiện hành Các trường hợp chống chỉ định dùng anthracycline có thể dùng các phác đồ không có anthracycline.

Về điều trị nội tiết, Tamoxifen là thuốc thông dụng, có thể sử dụng cho cả phụ nữ chưa mãn kinh và đã mãn kinh. Thời gian dùng thuốc hợp lý là 5 năm, bắt đầu sau khi đã hoàn tất điều trị hoá trị. Các trường hợp nguy cơ cao (dựa trên kích thước khối u, di căn hạch và độ mô học) có thể kéo dài điều trị tamoxifen đến 10 năm hoặc điều trị thêm AI (nếu bệnh nhân đến tuổi mãn kinh) sau kết thúc 5 năm tamoxifen.

Bệnh nhân đã mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính có thể sử dụng AI từ đầu (đối với các trường hợp nguy cơ cao) hoặc sau 2-3 năm tamoxifen. Thuốc AI không có tác dụng điều trị ở bệnh nhân chưa mãn kinh.

Phụ nữ còn kinh nguyệt nguy cơ cao (dựa trên kích thước khối u, di căn hạch, độ mô học), phối hợp điều trị ức chế buồng trứng (bằng chất đồng vận LHRH) hoặc cắt buồng trứng (bằng phẫu thuật hoặc xạ trị) và tamoxifen, đặc biệt là phụ nữ dưới 35 tuổi. Và ở nhóm đối tượng này kết hợp AI cho kết quả tốt hơn kết hợp tamoxifen. Các trường hợp nguy cơ thấp có thể điều trị tamoxifen đơn thuần [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35].

1.3.2.3. Xạ trị bổ trợ

Chỉ định cho các trường hợp hạch nách dương tính, khối u trên 5 cm, hay trường hợp phẫu thuật bảo tồn.

1.3.3. Bệnh tiến triển tại chỗ (giai đoạn III không mổ được)

Hầu hết các trường hợp này không mổ được và nên được hoá trị trước (hoá trị tân bổ trợ). Khi bệnh đáp ứng, tiếp tục hóa trị cho đủ số đợt cần thiết. Sau hoá trị, tuỳ theo bệnh nhân cụ thể, có thể phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn. Sau cả hai biện pháp này cần xạ trị bổ trợ.

Nếu trong khi hoá trị tân bổ trợ, bệnh tiến triển, có thể xạ trị giảm nhẹ nhằm tăng cường kiểm soát tại chỗ. Một số trường hợp cần phẫu thuật sạch sẽ. Sau đó có thể tiếp tục điều trị toàn thân.

Các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính được chỉ định điều trị nội tiết. Các bệnh nhân có bộc lộ quá mức HER-2/neu cân nhắc điều trị trastuzumab kết hợp ngay trong thời gian hóa trị tân bổ trợ, và duy trì kéo dài trong 1 năm. [22], [23].

1.3.4. Bệnh di căn (giai đoạn IV)

Đối với UTV di căn, được coi là bệnh không thể chữa khỏi. Điều trị nhằm mục đích giảm triệu chứng liên quan khối u, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống.

Điều trị nội tiết nên được sử dụng ở bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, chỉ tổn thương ở xương, phần mềm hoặc ở tạng nhưng số lượng và kích thước tổn thương nhỏ, bệnh tiến triển chậm, không có triệu chứng, không đe dọa tính mạng. Nếu trước đó bệnh nhân đã dùng tamoxifen, có thể chuyển sang AI hoặc ngược lại. Các bệnh nhân đã thất bại với AI loại không steroid vẫn có thể có lợi ích khi dùng AI loại steroid. Everolimus, thuốc ức chế mTOR kết hợp AI loại steroid giúp cải thiện kết quả điều trị ở các bệnh nhân đã thất bại với tamoxifen và AI loại không steroid. Fulvestrant cũng là một lựa chọn sau thất bại với tamoxifen và AI. [36], [37], [38].

Các bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính, hoặc thụ thể nội tiết dương tính nhưng di căn tạng có triệu chứng, bệnh tiến triển nhanh, đe dọa tính

mạng hoặc đã kháng với điều trị nội tiết nên được hoá trị. Người ta có thể dùng đơn hoá trị hoặc phối hợp đa thuốc (khi cần bệnh đáp ứng nhanh).

Các bệnh nhân có khối u bộc lộ quá mức HER-2/neu có thể điều trị bằng trastuzumab (phối hợp với hoá trị hoặc điều trị nội tiết). Các thuốc nhắm đích HER-2/neu khác có thể được sử dụng như pertuzumab kết hợp trastuzumab và hóa trị, lapatinib kết hợp hóa trị, lapatinib kết hợp trastuzumab, T-DM1. [39], [40].

Đối với bệnh nhân có di căn xương có thể sử dụng các thuốc bisphosphonate cùng với điều trị nội tiết hoặc hoá trị.

1.3.5. Ung thư vú đã điều trị tái phát, di căn

1.3.5.1. Tái phát tại chỗ

Bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn, có thể lấy u tái phát (nếu mổ được) và xạ trị (nếu chưa xạ trị hoặc có thể xạ bổ sung). Nếu không thể phẫu thuật cắt bỏ có thể xạ trị. Đối với bệnh nhân đã điều trị bảo tồn vú nên phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú. Sau điều trị tại chỗ nên xem xét điều trị hệ thống.

1.3.5.2. Di căn xa: Điều trị như những bệnh nhân giai đoạn IV

1.4. Cơ sở lý luận và tính khả thi phác đồ hóa trị liều dày

1.4.1. Cơ chế điều trị hoá chất

1.4.1.1. Chu kỳ tế bào: gồm 4 pha.

- Pha S : giai đoạn tổng hợp axit nucleic.
- Pha M : giai đoạn phân chia tế bào.
- Pha G1và G2 : các hoạt động về sinh hoá học chuẩn bị phân bào và sau phân bào nhưng tế bào không thay đổi về mặt hình thái học.
- Pha Go : giai đoạn nghỉ, tế bào không tham gia vào quá trình phân chia.

1.4.1.1. Cơ chế tác dụng của thuốc:

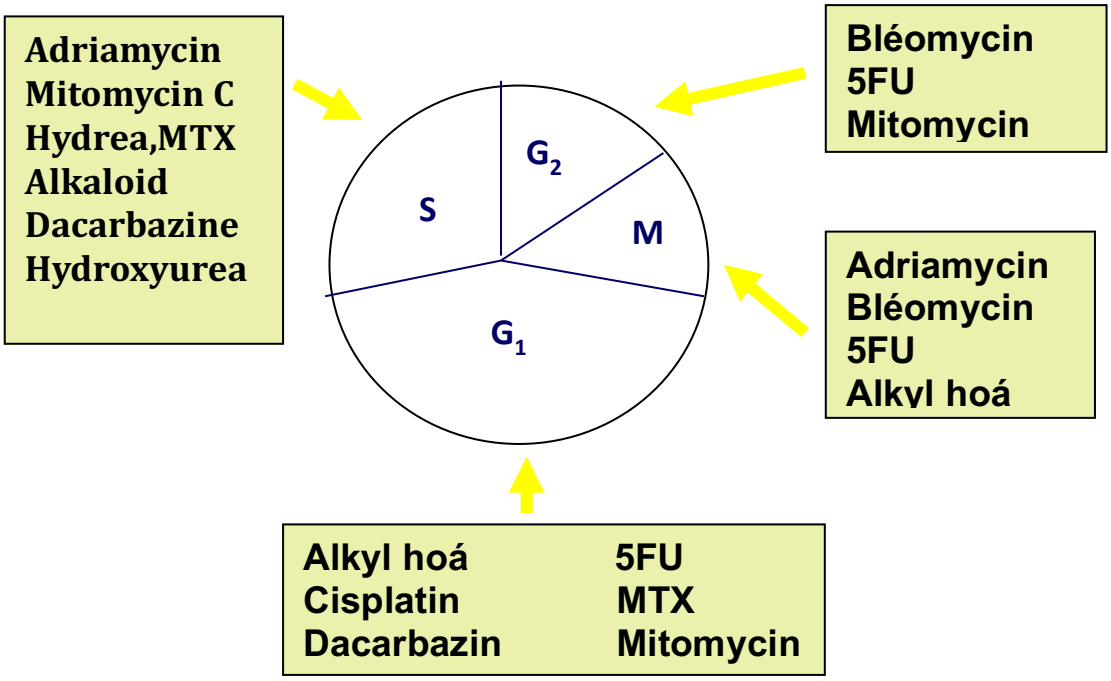
Khối u thường không thuần nhất, đượ tạo bởi hỗn hợp các tế bào ở các giai đoạn khác nhau. Có 3 nhóm được mô tả:

- Các tế bào tham gia vào các giai đoạn phân chia tức là tế bào trong chu kỳ tế bào.
- Các tế bào có khả năng tham gia các giai đoạn phân chia nhưng chưa phân chia tức là tế bào trong giai đoạn Go.
- Các tế bào được loại ra sau mỗi chu kỳ tế bào và không thể quay trở lại chu kỳ tế bào được gọi là các tế bào chết tự nhiên.

Số lượng tế bào thuộc một trong 3 nhóm trên thay đổi tuỳ từng khối u, từng loại bệnh UT và từng cá thể người bệnh. Khi đưa thuốc ở liều điều trị vào cơ thể, chỉ có một tỷ lệ nhất định tế bào u bị tiêu diệt. Việc sử dụng lặp lại liều điều trị là cần thiết để giảm tiếp số lượng tế bào u. Thời gian giữa các đợt không nên quá xa làm cho các tế bào còn lại nhân lên với số lượng lớn. Tuy vậy, các thuốc hóa chất tác động lên cả các mô lành, cần phải có khoảng nghỉ cần thiết để cơ thể hồi phục. Số đợt điều trị (cũng là tổng thời gian của quá trình điều trị) cũng quan trọng. Nếu số đợt quá ít, các tế bào UT còn lại nhiều sẽ phát triển trở lại. Tuy vậy, những vấn đề về độc tính, kháng thuốc, thể trạng chung của người bệnh không cho phép chúng ta kéo dài thời gian điều trị.

Các thuốc cũng được phân nhóm theo tác dụng các pha chu kỳ của tế bào

- Thuốc tác dụng đến tế bào dù tế bào đang trong giai đoạn nào, kể cả giai đoạn Go được gọi là thuốc hoạt động không phụ thuộc các chu kỳ (non - cycle action drugs).
- Thuốc chỉ tác dụng trên tế bào khi tế bào đang ở giai đoạn nào đó gọi là thuốc đặc hiệu cho từng giai đoạn (phase - specific drugs).
- Thuốc chỉ có tác dụng khi tế bào đang trong chu kỳ phân chia, nhưng không đặc hiệu cho từng giai đoạn, đươc gọi là thuốc đặc hiệu cho chu kỳ (cycle - specific dugs).



Hình 1.4. Thuốc hóa chất tác dụng theo các pha chu kỳ của tế bào

1.4.2. Vai trò của hoá trị bổ trợ

Đối với các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, mặc dù phương pháp điều trị tại chỗ ban đầu là phẫu thuật giữ vai trò chính song vẫn có một số lượng lớn bệnh nhân tái phát sau điều trị. Một số giả thiết cho rằng các tế bào ung thư có thể di trú vào máu bệnh nhân ung thư tại thời điểm phẫu thuật, hay có thể tồn tại các ổ vi di căn ở các cơ quan ngay từ thời điểm chẩn đoán ban đầu mà bằng các phương pháp chẩn đoán hiện tại chưa thể phát hiện ra được. Hóa trị bổ trợ với mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư ở các ổ vi di căn này để kéo dài thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ cho người bệnh.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) – nhóm hợp tác tác nhà nghiên cứu bệnh ung thư vú giai đoạn sớm được thành lập vào giữa những năm 1980 nhằm phân tích các thử nghiệm lâm sàng về điều trị bổ trợ, ngay từ đầu nhóm nghiên cứu đã tập trung vào phân tích vai trò của hóa trị và nội tiết trong điều trị bổ trợ ung thư vú. Từ khi EBCTCG ra đời, các phân tích tổng hợp được cập nhật mỗi 5 năm. Phân tích tổng hợp đã cung cấp nguồn dữ liệu phong phú hỗ trợ quyết định điều trị tại thời điểm đó. Phân tích

tổng hợp năm 2000 cung cấp thêm thông tin khẳng định vai trò hóa trị bổ trợ trong ung thư vú. 29.000 bệnh nhân được theo dõi trong các nghiên cứu điều trị bổ trợ với đa hóa chất so với nhóm chứng không điều trị gì cho thấy hóa trị bổ trợ cải thiện được cả tỷ lệ tái phát (RR = 0,77) và tỷ lệ tử vong (RR = 0,83) có ý nghĩa thống kê. Tại thời điểm theo dõi 15 năm, lợi ích DFS, OS mang lại vẫn có ý nghĩa ở tất cả các phân nhóm [6].

Ngoài EBCTCG rất nhiều thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong hơn 40 năm qua đã chứng minh hóa trị bổ trợ có vai trò kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTV. Tuy nhiên lợi ích của hóa trị khác nhau giữa các phân nhóm ung thư vú. Các chỉ định chỉ đơn thuần dựa vào hình thái như hạch âm tính, dương tính sử dụng trước đây để quyết định hóa trị bổ trợ không còn được áp dụng nữa. Việc quyết định hóa trị bổ trợ ngày nay căn cứ vào các đặc điểm sinh học của u cũng như giai đoạn bệnh hay nói cách khác dựa trên nguy cơ tái phát và lợi ích mang lại khi điều trị bổ trợ. Nhìn chung hóa trị có hiệu quả rõ rệt ở những bệnh nhân có độ mô học cao, thụ thể nội tiết âm tính, Her 2/neu dương tính, hạch nách dương tính, kích thước khối u trên 2 cm. Các đặc điểm về sinh học sẽ có vai trò nhiều hơn so với các đặc điểm giải phẫu nêu trên trong quyết định hóa trị bổ trợ.

Có rất nhiều các phác đồ hóa trị được sử dụng trong điều trị bổ trợ. Đây là kết quả của rất nhiều các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên thực hiện trên hàng chục nghìn bệnh nhân. Nhìn chung, các phác đồ điều trị trong thời gian ngắn như AC x 4 hoặc TC x 4 được lựa chọn sử dụng trong điều trị UTV nguy cơ thấp. Những phác đồ hóa trị có chứa taxan, anthracycline với số chu kì nhiều hơn hay liều dày được áp dụng cho những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao như kích thước khối u lớn, di căn hạch nách hoặc trên những bệnh nhân ở giai đoạn sớm nhưng có các đặc điểm sinh học tiên lượng xấu như thụ thể nội tiết âm tính, Her 2/neu dương tính, độ mô học và Ki67 cao. Trong thực hành lâm sàng cần phải cân nhắc cẩn thận trên từng bệnh nhân cả về đặc

điểm sinh học, giai đoạn bệnh, bệnh lý kèm theo và các yếu tố ưu tiên để quyết định hóa trị và chọn phác đồ phù hợp. Việc quyết định phác đồ hóa trị bổ trợ cũng được cân nhắc dựa trên các tác dụng phụ ngắn hạn, các tác dụng phụ kéo dài và lợi ích điều trị. Nhờ các thuốc hỗ trợ như thuốc chống nôn thế hệ mới và các thuốc hỗ trợ kích thích dòng bạch cầu hạt thế hệ mới đã giúp hoá trị bổ trợ giảm độc tính, thực hiện dễ dàng, thuận lợi hơn, phát triển hơn trong những năm gần đây.

Những năm gần đây phân tích gen liên quan đến khối u đã mở ra hướng mới trong việc quyết định điều trị bổ trợ theo cá thể đồng thời cũng làm phức tạp hơn trong quá trình quyết định. Phân tích gen oncotype DX trên 21 gen là phương thức phức tạp được sử dụng để đánh giá thang điểm tái phát. Xét nghiệm này được đánh giá ở những bệnh nhân có hạch âm tính, ER dương tính, Her 2/neu âm tính và được điều trị với tamoxifen trong nghiên cứu NSABP B14. Kết quả phân tích của nghiên cứu này cho thấy xét nghiệm phân tích gen là một yếu tố tiên lượng độc lập, có thể dự đoán được lợi ích của hóa trị bổ trợ trên những đối tượng bệnh nhân này [18]. Ở những bệnh nhân có điểm tái phát thấp thì hóa trị dường như ít mang lại hiệu quả do vậy những bệnh nhân này không nên điều trị với hóa trị bổ trợ để tránh mắc phải những độc tính không cần thiết và điều trị nội tiết là đủ. Ngược lại, ở những bệnh nhân có điểm tái phát cao thấy rõ lợi ích đem lại của hóa trị bổ trợ. Các phân tích gen khác thường ít được sử dụng hơn vì yêu cầu cần phải có tổ chức u còn tươi như phân tích Mammoprint trên 70 gen, xét nghiệm đã được FDA công nhận.

Tóm lại điều trị bổ trợ giữ một vai trò rất quan trọng trong chiến lược điều trị ung thư vú giai đoạn chưa di căn, đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ tái phát di căn cao.

Các phác đồ hoá trị bổ trợ

Các phác đồ ưu tiên

- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) liều dày→4P (paclitaxel) liều dày (chu kỳ 2 tuần).
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) liều dày → 12 tuần paclitaxel.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kì 3 tuần → 4P (paclitaxel), chu kỳ 3 tuần hoặc 12 tuần Paclitaxel.
- TC (docetaxel/cyclophosphamide).

Các phác đồ khác

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần → 4D (docetaxel) chu kỳ 3 tuần.
- EC (epirubicin/cyclophosphamide) chu kì 3 tuần
- 4EC (epirubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) hoặc 4D (docetaxel) chu kỳ 3 tuần
- 4FAC (5FU/doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) hoặc 12 tuần paclitaxel
- FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.
- 3FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide)→ 3D (docetaxel).
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/5FU)

1.4.3. Sự thất bại các thử nghiệm hoá trị liều cao (dose escalation)

Hai nghiên cứu NSABP B22 và B25 đánh giá vai trò của tăng liều cyclophosphmide từ liều chuẩn 600mg/m2 tới 2400mg/m2. Không có nghiên cứu nào trong hai nghiên cứu này cho kết quả tốt hơn trong khi đó tăng liều liên quan đến tăng các độc tính loạn sản tủy bao gồm leukemia cấp quan sát thấy trong nghiên cứu B25 [41], [42].

CALGB 9344 đánh giá 3 liều doxorubicin 60mg/m2, 75mg/m2, 90mg/m2 phối hợp với cyclophosphamide (trong thiết kế nghiên cứu 4AC + 4P). Kết quả cho thấy không tăng có ý nghĩa về hiệu quả điều trị khi tăng liều doxorubicin trong khi đó độc tính tăng lên rõ ràng ở các mức liều cao hơn 60mg/m2 [7]

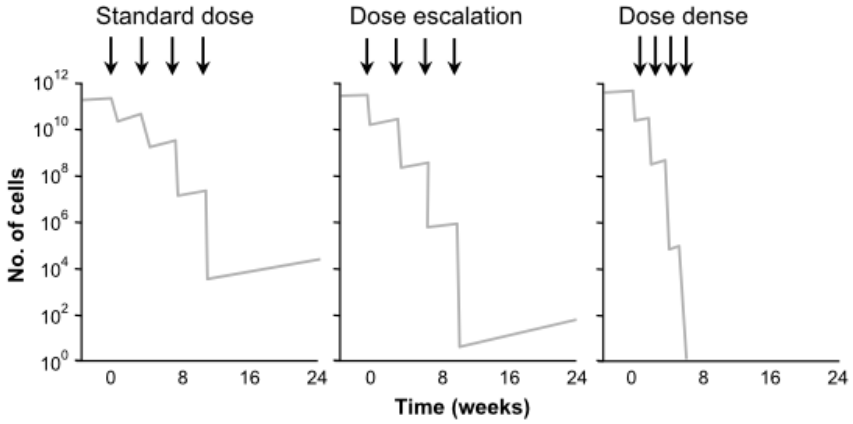
Một số các thử nghiệm đã được tiến hành đánh giá vai trò của các phác đồ hóa trị liều cao kết hợp với truyền ghép tủy trong điều trị bổ trợ ung thư vú. Mặc dù với kết quả nghiên cứu pha II đầy hứa hẹn tuy nhiên các thử nghiệm ngẫu nhiên lại thất bại trong việc chứng minh cải thiện tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ ở phác đồ này. Do vậy việc dùng hóa trị liều cao hiện nay không đóng vai trò trong hóa trị bổ trợ cho bất kỳ nhóm bệnh nhân ung thư vú nào.

1.4.4. Cơ sở lý luận của hóa trị liều dày

Liều lượng và tần suất hoá trị có vai trò rất quan trọng trong giảm khối lượng u *(tumor burden)*. Về lý thuyết, liều hóa chất cao hơn và tần suất dày hơn làm tăng khả năng tiêu diệt tế bào ung thư, đặc biệt các khối u nhạy cảm với hoá trị. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy khi tăng liều cao, đường cong đáp ứng liều không tăng liên tục, mà thường đạt cực đại tại mức giới hạn trên khoảng liều thông thường. Các thử nghiệm lâm sàng hóa trị liều cao thực hiện trong nhiều năm cho các kết quả hỗn hợp. Hiệu quả của hóa trị liều cao dường như phụ thuộc vào tuýp mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Do vậy xu hướng nghiên cứu chuyển từ liều cao sang liều dày (tăng tần suất).

Về cơ sở lý thuyết, tế bào ung thư tăng theo cấp số nhân, do vậy gợi ý rằng liều dày *(dose-dense)* hiệu quả hơn liệu trình thông thường (3 tuần). Các nghiên cứu thực hiện trên mô hình phân bào đã cho thấy phác đồ liều dày có hiệu quả trong giảm gánh nặng khối u. Trong các khối u, liệu pháp độc tế bào gây ra sự thoái triển u nhưng luôn có sự tái phát triển giữa các chu kỳ

điều trị. Nghiên cứu thực nghiệm của Norton-Simon cho thấy khối u tái phát triển chậm hơn ở phác đồ liều dày so với liệu trình thông thường [41]. Giả thuyết Goldie-Coldman cho rằng các đột biến kháng thuốc xảy ra với xác suất nhất định và do đó ngay khi giảm khối lượng, các tế bào ung thư tái phát triển trở lại [42]. Trên cơ sở lý thuyết này, nếu tiêu diệt tế bào u nhanh chóng bằng cách sử dụng hóa chất mau hơn với liều dung nạp cao nhất sẽ giảm tỷ lệ kháng thuốc do ít thời gian và ít cơ hội xuất hiện, tăng sinh các dòng tế bào kháng thuốc và dẫn đến tăng tỷ lệ điều trị thành công. [43], [44], [45]



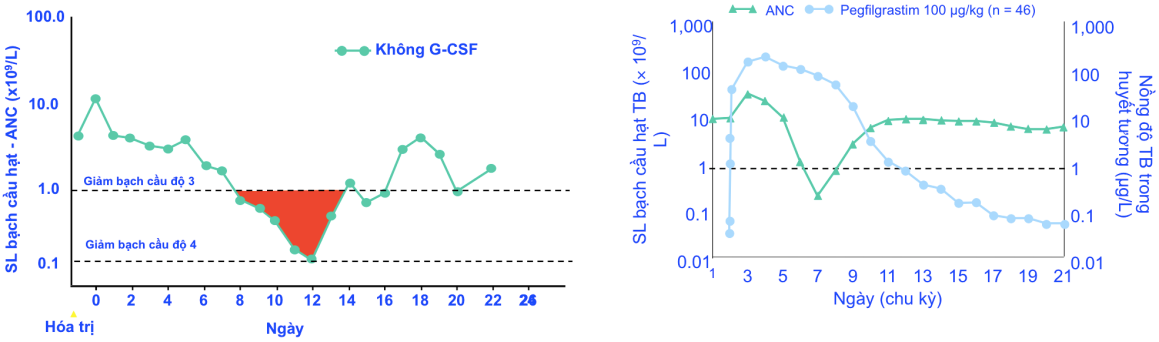
Hình 1.5. Sự giảm số lượng tế bào ung thư và tái phát triển trở lại khi điều trị phác đồ truyền thống, liều cao và liều dày
Nguồn: Marc L. Citron và CS, CANCER INVESTIGATION (2004) [46]

1.4.5. Tính khả thi của hóa trị liều dày

Yếu tố hạn chế chính của hóa trị liều dày là độc tính trên hệ tạo huyết, đặc biệt giảm bạch cầu đa nhân trung tính và biến chứng của giảm bạch cầu đa nhân trung tính (sốt, nhiễm trùng phải nhập viện). Các yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF) đã làm giảm tỷ lệ, mức độ và thời gian giảm bạch cầu hạt, có vai trò quyết định mang lại tính khả thi cho phác đồ liều dày. Sử dụng G-CSF đặc biệt quan trọng trong phác đồ liều dày vì thời gian phục hồi của hệ tạo huyết giữa các chu kỳ ngắn hơn liều thông thường [47].

Trước đây filgrastim là thuốc GCSF chủ yếu được sử dụng với tác

dụng kích thích sự sinh sản và trưởng thành của các tiền thân của bạch cầu trung tính. Gần đây Pegfilgrastim, G-CSF thế hệ mới, dạng poly-ethylen glycol hóa của filgrastim, ra đời giúp giải quyết hạn chế của filgrastim, là phải tiêm hằng ngày, kéo dài trong khoảng 7 - 10 ngày liên tiếp. Phản ứng peg hóa filgrastim, bằng cách gắn chuỗi polyethylen glycol (20 kDa) vào phân tử này, giúp giảm độ thanh thải tại cầu thận, kéo dài thời gian lưu hành trong máu, kết quả là kéo dài hoạt tính của thuốc, và chỉ phải sử dụng 1 lần [48], [49]. Dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị dự phòng với Pegfilgrastim giảm tỉ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính cũng như các biến chứng sốt, nhiễm khuẩn do hạ bạch cầu, giảm thời gian nằm viện và dung nạp tốt với tỉ lệ rất nhỏ bệnh nhân có tác dụng phụ, giúp tuân thủ kế hoạch điều trị tốt hơn [50], [51], [52].



Hình 1.6. Biến thiên số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong 21 ngày không và có dự phòng G-CSF

Nguồn: Brugger và CS. Crit Rev Oncol Hematol (2009) [53]

1.5. Tổng hợp kết quả các nghiên cứu lâm sàng phác đồ liều dày

Khái niệm hóa trị liều dày là truyền hóa chất với liều như trong phác đồ điều trị truyền thống tuy nhiên khoảng cách giữa các đợt điều trị được rút ngắn với sự hỗ trợ của các thuốc kích thích tăng trưởng bạch cầu.

Nghiên cứu pha III GONO-MIG tại Ý thực hiện lấy ngẫu nhiên trên 1.241 bệnh nhân UTV giai đoạn sớm so sánh hiệu quả điều trị bổ trợ 6 chu kỳ phác đồ FEC mỗi 3 tuần với 6 chu kỳ FEC mỗi 2 tuần. Với thời gian theo dõi trung bình 10 năm mặc dù không có sự khác biệt về DFS và OS trên toàn bộ

nhóm bệnh nhân nghiên cứu nhưng kết quả cũng ghi nhận hiệu quả của phác đồ FEC chu kỳ 2 tuần cao hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi có ER âm tính, Her 2/neu dương tính [5]

Nghiên cứu CALGB 9741 trên 2.005 bệnh nhân có hạch nách dương tính được phân ngẫu theo thiết kế 2 x 2, nhóm điều trị đồng thời AC và T so với nhóm điều trị tuần tự, nhóm điều trị mỗi 3 tuần AC và T so với nhóm điều trị mỗi 2 tuần AC và T. Kết quả phác đồ điều trị phối hợp mỗi 2 tuần có kết quả cao hơn phối hợp hóa chất mỗi 3 tuần về thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ, tuy nhiên phác đồ liều mau mỗi 2 tuần cần sử dụng GCSF dự phòng thường quy [6]. Dựa trên kết quả nghiên cứu CALGB 9741, phác đồ hóa trị liều dày AC + T được sử dụng phổ biến tại Mỹ và hiệu quả của phác đồ này đang được nghiên cứu so sánh với phác đồ TAC trong nghiên cứu NSABP B38 [54].

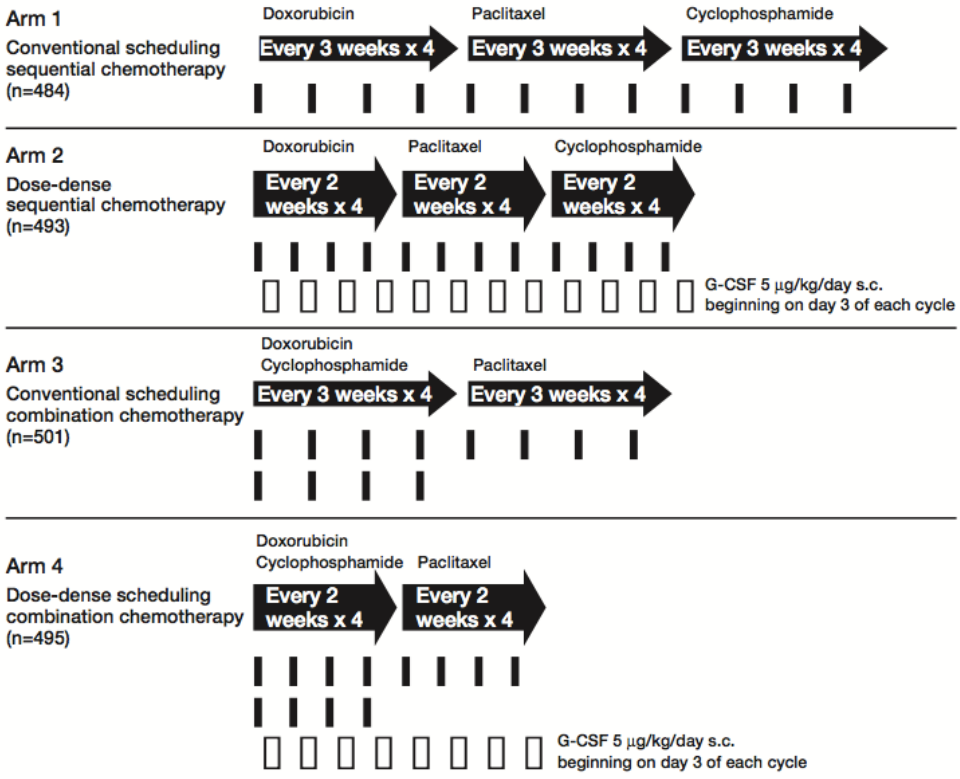


Figure 2. Schema of the CALGB 9741 dose-dense trial.[36] G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor.

Hình 1.7. Thiết kế nghiên cứu CALGB 9741
Nguồn: Citron và CS, [6]

NCIC MA.21 cũng là nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ hóa trị liều dày có Taxan. Nghiên cứu này thực hiện ngẫu nhiên trên 2.104 bệnh nhân có di căn hạch nách hoặc hạch nách âm tính nhưng có yếu tố nguy cơ được định nghĩa là khối u có kích thước trên 2 cm, hoặc độ mô học độ III hoặc thụ thể nội tiết âm tính hoặc Her dương tính. Bệnh nhân được chia thành 3 nhóm: mỗi 3 tuần AC+T, CEF x 6, hoặc EC + T liều dày. Thời gian theo dõi trung bình 30 tháng, kết quả nghiên cứu cho thấy phác đồ AC + T kém hiệu quả hơn so với cả phác đồ CEF và phác đồ EC + T liều dày. Nghiên cứu này kết luận và ủng hộ quan điểm phác đồ hóa trị liều dày đem lại hiệu quả cao hơn trong điều trị bổ trợ [55].

Nghiên cứu Panther là nghiên cứu lớn gần đây nhất đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất liều dày trên 2017 bệnh nhân từ 18 đến 65 tuổi, chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm, 1006 bệnh nhân được điều trị liều dày 4EC-4D và 1011 bệnh nhân được điều trị phác đồ 3FEC-3D chu kì 3 tuần. Kết quả nghiên cứu công bô năm 2016 cho thấy nhóm điều trị liều dày cải thiện sống thêm không bệnh 5 năm so với liều 3 tuần từ 82,1% lên 86,7% và sống thêm toàn bộ 5 năm từ 90,2% lên 92,1% [56]

Nghiên cứu AGO trên 1284 bệnh nhân UTV từ 18 đến 65 tuổi, hạch nách dương tính giai đoạn từ II đến IIIA được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm điều trị bổ trợ phác đồ EC-T chu kì 2 tuần và 3 tuần. Kết quả cho thấy tỉ lệ sống thêm không bệnh 5 năm của nhánh liều dày là 70%, nhánh liều 3 tuần là 62%, kết quả sống thêm toàn bộ tương ứng là 82% và 77%. [57]

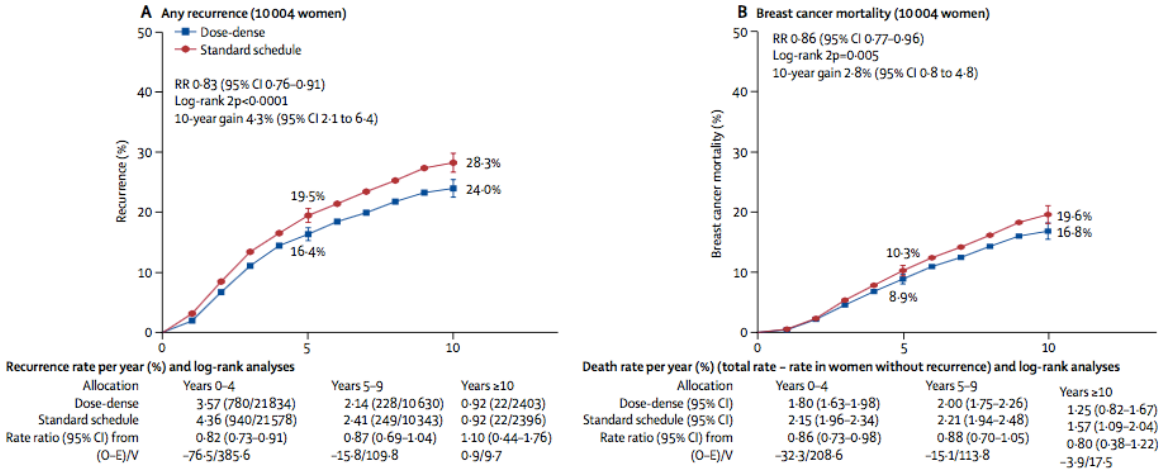
Bảng 1.3. Tổng hợp kết quả nghiên cứu so sánh liều dày và liều thông thường

Nguồn: Nghiên cứu CALGB 9741, NSABP B-38, Panther, AGO, GONO-MIG

Nghiên cứu	Cỡ Mẫu	Thiết kế	Theo dõi trung bình	Kết quả
CALGB 9741	2005	Nhánh 1: 4A – 4P – 4 C chu kì 3 tuần Nhánh 2: 4A – 4P – 4 C chu kì 2 tuần, dự phòng G-CSF Nhánh 3: 4 AC – 4 P chu kì 3 tuần Nhánh 4: 4 AC – 4 P chu kì 3 tuần, dự phòng G-CSF	36 tháng	DFS liều dày so với liều thông thường tại thời điểm 4 năm là 82% và 75% OS 3 năm tương ứng 92% và 90%
NSABP B-38	4,894	Nhánh 1: TAC x 6 chu kì Nhánh 2: 4 AC – 4P liều dày, dự phòng G-CSF. Nhánh 3: 4 AC - 4PG liều dày, dự phòng G-CSF.	64 tháng	DFS 5 năm tương ứng là 80,1%, 82,2% và 80,6%. OS 5 năm tương ứng là 89,6%, 90,8% và 89,1%.
Panther	2017	Nhánh 1: 4EC-4D liều dày, dự phòng G-CSF Nhánh 2: 3FEC-3D chu kì 3 tuần	63 tháng	DFS 5 năm của 2 nhánh tương tứng 86,7% và 82,1%. OS 5 năm tương ứng 92,1% và 90,2%

AGO	1284	Nhánh 1: EC-T liều dày với G-CSF dự phòng Nhánh 2: EC-T liều 3 tuần	62 tháng	DFS 5 năm nhánh 1,2 tương ứng 70% và 62% OS 5 năm tương ứng 82% và 77%
GONO-MIG	1214	Nhánh 1: FEC x 6 chu kì 2 tuần với G-CSF Nhánh 2: FEC x 6 chu kì 3 tuần	10.4 năm	DFS 5 năm nhánh 1,2 tương ứng 78% và 78% OS 5 năm tương ứng 91% và 89%
Margot Burnell	2104	Nhánh 1: FEC liều thông thường Nhánh 2: EC-T liều dày với G-CSF dự phòng Nhánh 3: AC - T liều thông thường	30,4 tháng	DFS 3 năm nhánh 1,2,3 tương ứng là 85%, 90,1% và 89,5%.

Theo phân tích tổng hợp của tác giả Gray R và cộng sự trên 37 298 bệnh nhân UTV từ 26 thử nghiêm lâm sàng so sánh phác đồ hoá trị liều dày 2 tuần và phác đồ liều 3 tuần trong điều trị bổ trợ UTV công bố trên tạp chí Lancet năm 2019 với thời gian theo dõi trung bình 7,4 năm cho thấy nhóm bệnh nhân điều trị liều dày giảm nguy cơ tái phát 14% so với nhóm điều trị liều 3 tuần (HR = 0,86; 95% CI 0,82-0,89; p< 0.0001). Nguy cơ tử vong do UTV cũng giảm 13% ở nhóm điều trị liều dày (HR 0,87; 95% CI 0,83–0,92; p<0,0001). Lợi ích về giảm tỉ lệ tái phát và tử vọng được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm về đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm khối u [7].



Hình 1.8. Tỉ lệ tái phát và tử vong của phác đồ liều 2 tuần và 3 tuần

Nguồn: Gray R và cộng sự [7].

1.6. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu

1.6.1. Doxorubicin

Doxorubicin hàm lượng 50mg, 10mg.

Cơ chế tác dụng: Gián tiếp phá vỡ chuỗi AND bởi tác dụng của anthracyclin trên topoisomerase II, xem vào giữa AND, ức chế men trùng hợp AND.

Chỉ định:

- Ung thư vú, bàng quang, gan, phổi, dạ dày và tuyến giáp
- Sarcom xương và phần mềm
- U lympho ác tính Hodgkin và không Hodgkin
- Các bệnh bạch cầu cấp
- U Wilm, u nguyên bào thần kinh, sarcom cơ vân trẻ em

Liều lượng và cách sử dụng: Liều lượng thay đổi theo các phác đồ hóa chất được áp dụng cho từng bệnh.

Chú ý:

- Thuốc gây hoại tử mạnh nếu có hiện tượng thoát mạch

- Không sử dụng thuốc nếu bệnh nhân suy tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim hoặc có nhồi máu cơ tim ở gần với thời điểm điều trị

- Không dùng quá liều tích lũy 550mg/m2 (450mg/m2 khi bệnh nhân đã được xạ trị vùng ngực hoặc dùng cyclophosphamid đồng thời)

- Giảm liều nếu bệnh nhân có suy chức năng gan:

Độc tính:

- Ức chế tủy xương: điểm thấp nhất của số lượng bạch cầu và tiểu cầu xuất hiện vào ngày thứ 10-14.

- Buồn nôn và nôn: mức độ từ nhẹ đến vừa ở 50% bệnh nhân

- Da và niêm mạc: viêm niêm mạc miệng tùy thuộc vào liều lượng thuốc dùng. Rụng tóc bắt đầu trong khoảng 2-5 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và hồi phục dần sau khi ngừng điều trị. Tổn thương tổ chức tại chỗ có thể gây loét và hoại tử da nếu thoát mạch dưới da. Tăng sắc tố da trên vùng tĩnh mạch tiêm thuốc, viêm tĩnh mạch hay gặp.

- Tim: suy tim ứ huyết không hồi phục có thể xuất hiện do tổn thương cơ tim. Tỷ lệ mắc tùy thuộc vào liều tích lũy thuốc.

- Các độc tính khác: nước tiểu đỏ do thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc. Viêm và xơ các tĩnh mạch khi tiêm thuốc nhiều lần. Sốt, rét run, nổi mày đay ít gặp.

1.6.2. Cyclophosphamid

Endoxan hàm lượng 500mg, 200mg dạng truyền tĩnh mạch.

Cơ chế tác dụng: ngăn cản sự tách và sao chép phân tử AND do tạo nên các cầu alkyl giữa 2 mạch của phân tử.

Chỉ định:

- Ung thư vú, phổi, buồng trứng, tinh hoàn, bàng quang
- Sarcom phần mền, sarcom xương
- U lympho Hodgkin và không Hodgkin
- Bệnh cầu cấp lympho cấp và mạn
- U nguyên bào thần kinh và u Wilm ở trẻ em

Liều lượng và cách sử dụng: Liều lượng thay đổi theo các phác đồ hóa chất được áp dụng cho từng bệnh.

Độc tính:

- Ức chế tủy: giảm bạch cầu hạt thường xảy ra, giảm tiểu cầu ít gặp.
- Buồn nôn, nôn: thường xảy ra khi truyền tĩnh mạch liều cao.
- Da và niêm mạc: rụng tóc thường gặp, xuất hiện sau khi dùng thuốc 2-3 tuần, da và móng có thể xạm màu, viêm niêm mạc miệng ít gặp.
- Tổn thương bàng quang: viêm bàng quang có hoặc không có chảy máu xuất hiện ở 5-10% bệnh nhân, thường hồi phục khi dừng thuốc nhưng cũng có thể kéo dài và dẫn đến xơ hóa bàng quang. Phòng ngừa bằng cách bồi phụ đủ dịch và dùng thuốc vào buổi sáng. Dùng mesna để bảo vệ bàng quang khỏi tác dụng phụ này.
- Các tác dụng phụ khác: Ức chế miễn dịch: hay gặp. Mất kinh và mất tinh trùng hay gặp, gây ung thư thứ phát..

1.6.3. Paclitaxel

Hàm lượng 260 mg, 150mg, 100mg, 30mg dạng truyền tĩnh mạch.

Cơ chế tác dụng: làm tăng sự hình thành và ổn định các vi quản, tác dụng chống u đạt được bởi việc hình thành các vi quản không chức năng hoặc vi quản bị thay thế-cân bằng vi ống. Sự phân bào bị ngừng lại do polyme hóa các vi quản.

Chỉ định:

- Ung thư biểu mô buồng trứng, vú, phổi, ung thư vùng đầu cổ, bàng quang và cổ tử cung
- U hắc tố ác tính
- Sarcom Kaposi ở những bệnh nhân AIDS

Liều lượng và cách sử dụng: truyền tĩnh mạch. Liều lượng thay đổi theo các phác đồ hóa chất được áp dụng cho từng bệnh.

Lưu ý: phản ứng phản vệ có thể xảy ra: khó thở, tụt huyết áp, co thắt phế quản, mề đay. Phản ứng như trên hiếm gặp nhưng có thể dự phòng bằng các thuốc kháng histamin, corticoid.

Độc tính:

- Ức chế tủy xương: hay gặp giảm bạch cầu. Hay gặp giảm tiểu cầu, đôi khi có thiếu máu
- Buồn nôn và nôn hay gặp nhưng nhẹ
- Da và niêm mạc: rụng tóc và viêm niêm mạc hay gặp
- Phản ứng quá mẫn

- Các tác dụng phụ khác: rối loạn cảm giác, đôi khi gây ỉa chảy, đau cơ khớp. [58].

1.6.4. Pegfilgrastim

Hàm lượng: 6 mg

Cơ chế tác dụng: là một yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF), và có ảnh hưởng điều biến miễn dịch với dòng bạch cầu đơn nhân, lympho bào và đại thực bào, tác dụng chống viêm của G – CSF cũng được ghi nhận.

Chỉ định: khuyến cáo sử dụng cho chu kì hóa chất đầu tiên và tiếp theo sau để dự phòng sốt hạ bạch cầu hạt khi nguy cơ hạ bạch cầu hạt trên 20% hoặc có thể được sử dụng trong một số trường hợp đặc biệt khi có nguy cơ cao hạ bạch hạt kéo dài như tuổi cao (trên 65 tuổi), toàn trạng kém, quá trình điều trị trước đó kéo dài, ung thư xâm lấn tủy xương, đã bị sốt hạ bạch cầu các chu kì trước, tình trạng nhiễm khuẩn hoặc bệnh lý phối hợp nặng.

Liều lượng và cách sử dụng: tiêm dưới da một liều duy nhất 24 giờ sau hoá trị.

Độc tính:

- Đau xương thường được ghi nhận.
- Đau tại vị trí tiêm
- Đau đầu, buồn nôn.
- Có thể gây nên các biến cố: hô hấp cấp, viêm màng phổi, viêm màng ngoài tim nguyên nhân có thể thứ phát do sự thoát mạch hoặc bài xuất bạch cầu hạt. Nhưng hiếm gặp. [58]

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ ở độ tuổi 18-60.
- Mới chẩn đoán ung thư vú giai đoạn II và III đánh giá trên mô học sau mổ theo AJCC 2010
- Mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập. Có xét nghiệm hoá mô miễn dịch để đánh giá tình trạng TTNT và Her2/neu.
- Đã được phẫu thuật (cắt tuyến vú triệt căn biến đổi hoặc phẫu thuật bảo tồn)
- Có chỉ định hóa trị bổ trợ.
- Bệnh nhân chưa từng được hóa trị trước đó.
- Chỉ số toàn trạng (theo thang đánh giá của Eastern Cooperative Group - ECOG): 0 – 1.
- Bệnh nhân có số lượng BCĐNTT $\geq 1,5 \times 10^9$/L và lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9$/L, HgB ≥ 9 g/dl, tổng số bạch cầu $\geq 3 \times 10^9$/L, albumin ≥ 30 g/L.
- Chức năng tim, gan, thận trong giới hạn bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có chống chỉ định hóa trị.
- Bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn.
- Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.
- Bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính nghiêm trọng về tim mạch, gan, thận, phổi.
- Bệnh nhân đang mang thai/cho con bú.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện K từ 09/2016 đến tháng 9/2020. Tổng số 152 bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán tại bệnh viện K từ 9/2016 đến 6/2018, thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

2.3.2. Cỡ mẫu: được tính theo công thức

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times PQ}{d^2}$$

n: Cỡ mẫu dự kiến

P: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm điều trị 4AC – 4P trong nghiên cứu CALGB 9741, p=0,9.

Q = 1-P

d: độ sai lệch mong muốn (d=0,05)

Z: sai lầm loại 1 ở mức 1-α/2 (Z=1,96)

Theo tính toán cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu 138. Lấy mẫu n = 140 bệnh nhân.

2.3.3. Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân sau phẫu thuật ổn định, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được tiến hành:

2.3.3.1. *Thu thập các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng*

- Tác giả luận án là người trực tiếp khám lâm sàng, thu thập các thông tin hành chính liên quan và ghi nhận kết quả lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm bệnh.

- Xét nghiệm đánh giá chức năng hệ tạo huyết, gan, thận, tim mạch trước điều trị. Đánh giá chức năng tim bằng phân suất tống máu (Ejection Fraction) trên siêu âm tim.

2.3.3.2. Điều trị hoá chất phác đồ 4AC-4P

4 đợt hóa chất AC:

Doxorubicin 60mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 600mg/m^2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 14 ngày

Doxorubicin, cyclophosphamid được pha trong 250 ml đường glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

4 đợt Paclitaxel (T):

Paclitaxel 175mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kì 14 ngày. Paclitaxel được pha trong đường glucose 5% hoặc natriclorua 0,9%, truyền trong thời gian 3 giờ, trước khi truyền paclitaxel 30 phút, bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch dexamethason 20mg và dimedrol 50 mg để dự phòng phản ứng quá mẫn.

Thuốc dự phòng hạ bạch cầu Pegfilgrastim 6 mg tiêm dưới da 24 giờ sau hóa trị mỗi chu kỳ.

Tác giả luận án là người trực tiếp lập phác đồ, tổ chức và theo dõi quá trình truyền hóa chất cho các bệnh nhân.

2.3.3.3. Đánh giá độc tính của phác đồ theo từng chu kì và đánh giá tổng thể sau 4 chu kỳ, 8 chu kỳ điều trị

- Khám lâm sàng và đánh giá độc tính của hóa chất trước mỗi đợt điều trị. Chỉ khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1,5×109/L, bệnh nhân mới được tiếp tục hóa trị với liều đầy đủ. Ở những bệnh nhân có độc tính độ 3,4 do hóa trị, có thể giảm 20% liều hoá trị trong chu kỳ tiếp theo.

- Khi xảy ra một phản ứng quá mẫn, đặc biệt khi tiêm truyền paclitaxel cần ngay lập tức ngừng tiêm truyền và xử trí bằng corticoid với thuốc kháng histamin. Nếu phản ứng quá mẫn nghiêm trọng chẳng hạn như sốc phản vệ, cần tiến hành ngay các can thiệp cấp cứu bao gồm thở oxy, epinephrine, các beta-agonist, và corticosteroid kèm theo giám sát các dấu hiệu sinh tồn cho đến khi xử lý được các triệu chứng.

- Dự phòng và điều trị chống nôn bằng các thuốc ức chế chọn lọc thụ thể 5-HT3 (Serotonin) bao gồm ondansetron 16-24 mg, granisetron 2 mg và palonosetron 0.25 mg.

- Điều trị đơn kháng sinh Beta-lactams phổ rộng khi có sốt hạ bạch cầu.

Điều trị kết hợp kháng sinh khi có tình trạng nhiễm khuẩn nặng.

- Đánh giá tổng thể bao gồm khám lâm sàng, siêu âm ổ bụng, chụp Xquang phổi, chỉ điểm u CA 15.3 sau 4, 8 đợt hóa chất. Làm các xét nghiệm khác khi có chỉ định.

- Tác giả luận án là người trực tiếp khám bệnh nhân tại thời điểm trước mỗi đợt truyền, trong quá trình truyền và sau khi truyền hóa chất. Đồng thời tiếp nhận thông tin sau truyền hóa chất qua điện thoại với các trường hợp đã ngoại trú ở nhà.

2.3.3.4. Điều trị bổ trợ khác

- Xạ trị: áp dụng với các trường hợp có khối u lớn (>5cm) hoặc diện cắt tiệm cận hoặc có hạch di căn. Xạ trị là chỉ định bắt buộc trong điều trị bảo tồn ung thư vú.

- Điều trị nội tiết: áp dụng cho bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính. Đối với bệnh nhân còn kinh nếu có các yếu tố nguy cơ cao, đặc biệt dưới 35 tuổi, phối hợp ức chế buồng trứng (bằng chất đồng vận GnRH) với tamoxifen. Các trường hợp nguy cơ thấp điều trị tamoxifen đơn thuần 5 năm. Đối với bệnh nhân đã mãn kinh sử dụng tamoxifen hoặc AI trong 5 năm.

- Điều trị kháng Her2: áp dụng cho bệnh nhân có thụ thể Her2 dương tính. Thời gian điều trị trastuzumab là 1 năm.

2.3.3.5. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị

- Khi người bệnh kết thúc điều trị, sau mỗi 3 tháng bệnh nhân được khám lâm sàng đánh giá toàn trạng chung, các dấu hiệu cơ năng, thực thể, xét nghiệm chỉ điểm u CA 153, chụp X.quang phổi, siêu âm ổ bụng và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, lồng ngực nếu siêu âm hoặc Xquang nghi ngờ, hoặc có dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ. Chụp X.quang vú đối bên (cả vú bên bệnh nếu phẫu thuật bảo tồn) hàng năm.

- Tác giả luận án trực tiếp liên lạc người bệnh qua điện thoại mỗi 3 tháng để đánh giá tình trạng bệnh và sống thêm.

2.3.4. Một số tiêu chuẩn, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Phân giai đoạn TNM ung thư vú theo AJCC 2010 (mục 1.2.2)
- Chẩn đoán mô bệnh học theo phân loại WHO 2012 (mục 1.2.3)

– Chỉ số Performance status (PS) theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [59]

- PS 0: Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần sự giúp đỡ của thuốc giảm đau.
- PS 1: Hạn chế các hoạt động gắng sức, nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với trợ giúp của thuốc giảm đau.
- PS 2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Ngồi hoặc đi lại trên 50% thời gian thức.
- PS 3: Chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế trên 50% thức.
- PS 4: Mất khả năng chăm sóc bản thân và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế.
- PS 5: Bệnh nhân tử vong.

– Tiêu chuẩn đánh giá độc tính theo CTCAE phiên bản 4 năm 2010.

Bảng 2.1. Bảng đánh giá độc tính hệ tạo huyết và chức năng gan thận theo tiêu chuẩn CTCAE 2010

Nguồn: CTCAE 2010 [60]

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (x 10^3)	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1-1,9	**< 1**
Bạch cầu hạt (x 10^3)	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5-0,9	**< 0,5**
Huyết sắc tố (g/L)	≥ 125	100-124,9	80- 99,9	65-79,9	**< 65**
Tiểu cầu (x 10^3)	150-450	75 – 149	50- 74,9	25-49,9	**< 25**
SGOT và/hoặc SGPT (µmol/L)	≤ 40	40,1-100	100,1-200	200,1-800	**≥ 800,1**
Creatinin (mmol/L)	**≤ 120**	**120,1-180**	**180,1-360**	**360,1-720**	**≥ 720,1**

Bảng 2.2. Đánh giá độc tính ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 2010
Nguồn: CTCAE 2010 [60]

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn	Không	1lần/24h	2 - 5 lần/24h	6 - 10 lần/24h	**> 10 lần/24h, cần nuôi dưỡng TM**
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề, loét còn ăn được	Loét, phù nề, không ăn được, cần nuôi dưỡng tĩnh mạch	**Loét nặng, cần đặt ống nuôi dưỡng**
Tiêu chảy	Không	<4lần/ ngày	4-6 lần/ngày	≥7 lần/ngày	**Đe dọa tính mạng**
Mệt	Không	Nhẹ, không ảnh hưởng sinh hoạt	Vừa, ít ảnh hưởng đến sinh hoạt	Nặng, ảnh hưởng tới sinh hoạt	**Mất chức năng**
Đau cơ, khớp	Không	Đau nhẹ, không ảnh hưởng chức năng	Đau vừa, ảnh hưởng nhẹ đến chức năng nhưng không ảnh hưởng sinh hoạt	Đau nặng, ảnh hưởng tới sinh hoạt	**Mất chức năng**
RLTK ngoại vi	Bình thường	Triệu chứng ở mức độ nhẹ, bất thường về cảm giác, dị cảm	Triệu chứng trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân

2.3.5. Phương pháp phân tích xử lý kết quả

Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 20.0 để phân tích số liệu. Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

+ Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn

+ So sánh trung bình: Test ANOVA ($p< 0,05$)

+ So sánh tỷ lệ: Test Chi square ($p<0,05$)

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

2.3.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) được tính từ khi có chẩn đoán xác định tới lúc tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

- Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ ngày phẫu thuật tới thời điểm bệnh tái phát đầu tiên hoặc tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối nếu chưa tái phát.

- Thời gian sống thêm tính bằng tháng, nếu số ngày dư lớn hơn hoặc bằng 15 thì thời gian sống thêm được làm tròn thêm 1 tháng.

- Tính trung vị thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ, tỉ lệ sống thêm không bệnh và toàn bộ tại thời điểm 1,2 và 3 năm.

- Phân tích dưới nhóm và ảnh hưởng của các yếu tố căn bản để xác định liệu hiệu quả điều trị có hằng định qua nhiều phân nhóm khác nhau. Các yếu tố bao gồm: tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học, tình trạng TTNT, Her2/neu.

- Độc tính được ghi nhận theo phân loại CTCAE 2010 [60]. Các độc tính trên hệ tạo huyết bao gồm hạ BC, hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ Hb và hạ tiểu cầu. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết bao gồm độc tính gan, thận, mệt, nôn buồn nôn, viêm miệng, tiêu chảy, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

– Lợi ích của nghiên cứu: Phác đồ liều dày đã được thử nghiệm và ứng dụng lâm sàng rộng rãi ở nhiều trung tâm lớn trên thế giới. Kết quả cho thấy cải thiện thời gian sống thêm, dung nạp tốt. Theo guidleline NCCN phiên bản 2.2016, phác đồ AC – T dose dense được xếp vào phác đồ ưu tiên (preferred

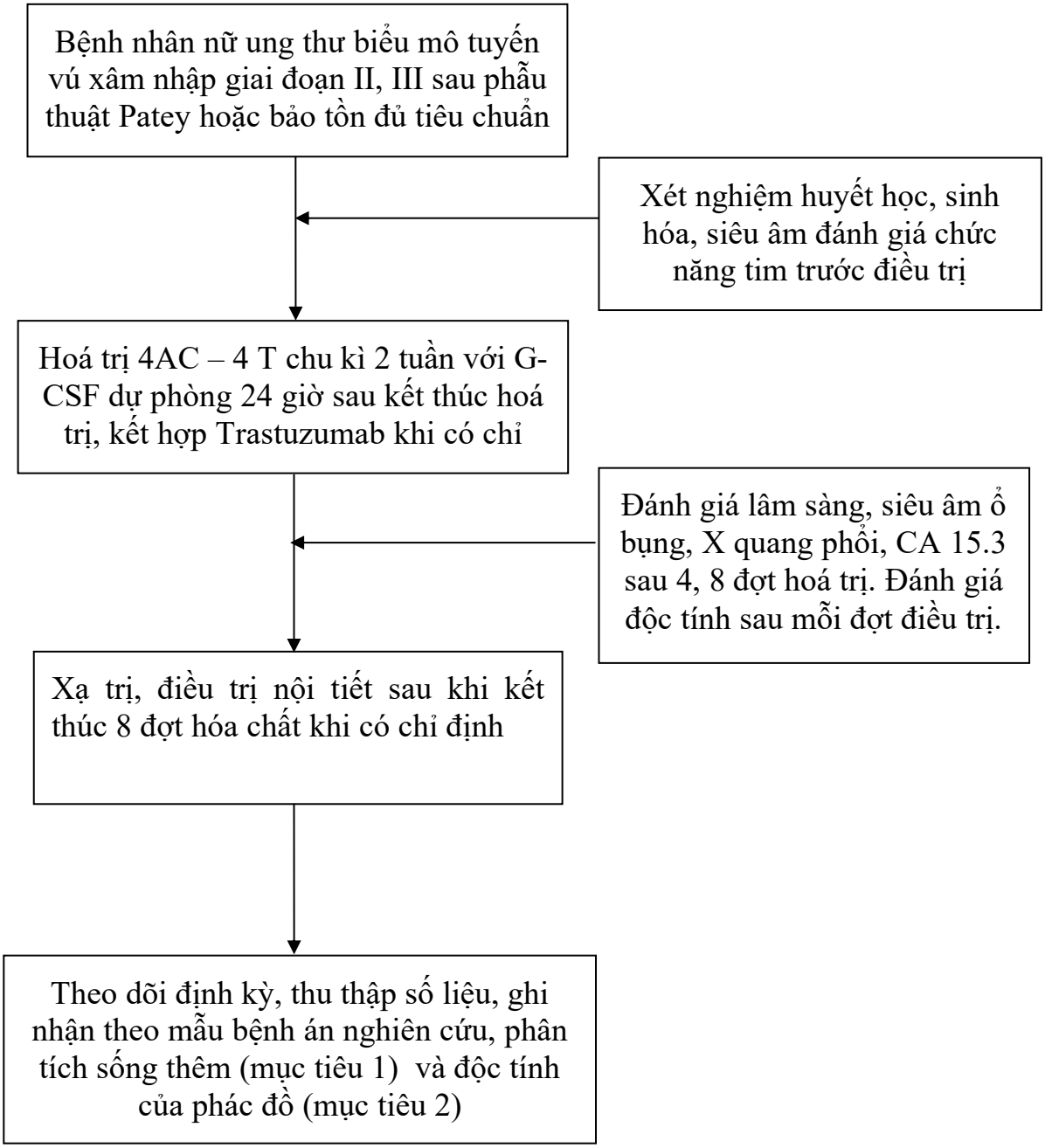
regimens) với mức bằng chứng 1.

– Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ rang, dễ hiểu về các nguy cơ, lợi ích của việc tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý tham gia sẽ có cam kết trước khi thực hiện nghiên cứu.

– Tính bảo mật: Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

– Nghiên cứu này không được tiến hành nếu không có sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức/Hội đồng xét duyệt đề cương.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

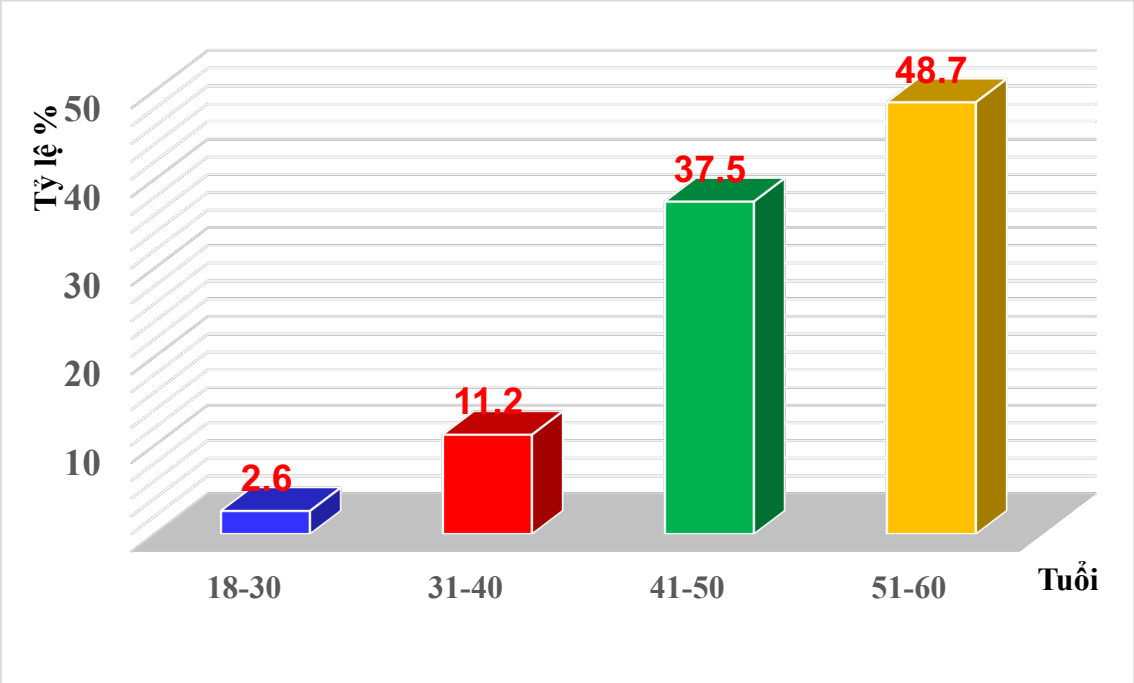


CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 152 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, đủ thông tin để phân tích số liệu, được điều trị hoá chất liều dày tại bệnh viện K từ 9/2016 đến 6/2018, và theo dõi đến 9/2020.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

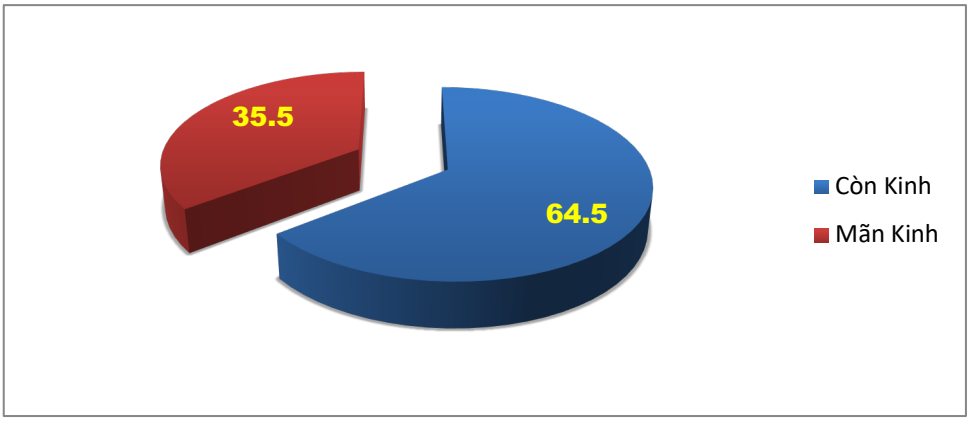
3.1.1. Tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi

Nhận xét: Tuổi bệnh nhân thấp nhất là 27 tuổi, tuổi cao nhất là 60 tuổi, tuổi trung bình là 49. Có 4 bệnh nhân dưới 31 tuổi chiếm 2,6%.

3.1.2. Tình trạng kinh nguyệt



Biểu đồ 3.2. Tình trạng kinh nguyệt

Nhận xét: Có 54 bệnh nhân mãn kinh chiếm 35,5% trong đó có 12 bệnh nhân mãn kinh trên 5 năm chiếm 7,9%.

3.1.3. Tiền sử gia đình

Bảng 3.1. Tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng

Tiền sử gia đình mắc UTV, UT buồng trứng và UT khác	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Có	5	3,3
Không	147	96,7
Tổng	152	100

Nhận xét: Có 2 trường hợp có tiền sử gia đình mắc ung thư buồng trứng, 3 trường hợp có tiền sử gia đình mắc UTV.

3.1.4. Tình trạng mắc bệnh mạn tính kèm theo

Bảng 3.2. Tình trạng mắc một số bệnh mạn tính kèm theo

Loại bệnh	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Cao huyết áp	8	5,3
Đái tháo đường	6	3,9
Không mắc bệnh mạn tính kèm theo	138	90,8
Tổng	152	100

Nhận xét: Có 14 bệnh nhân mắc các bệnh kèm theo như cao huyết áp, đái tháo đường chiếm 9,2%. Không có bệnh nhân nào vừa mắc cao huyết áp vừa mắc đái tháo đường trong nghiên cứu.

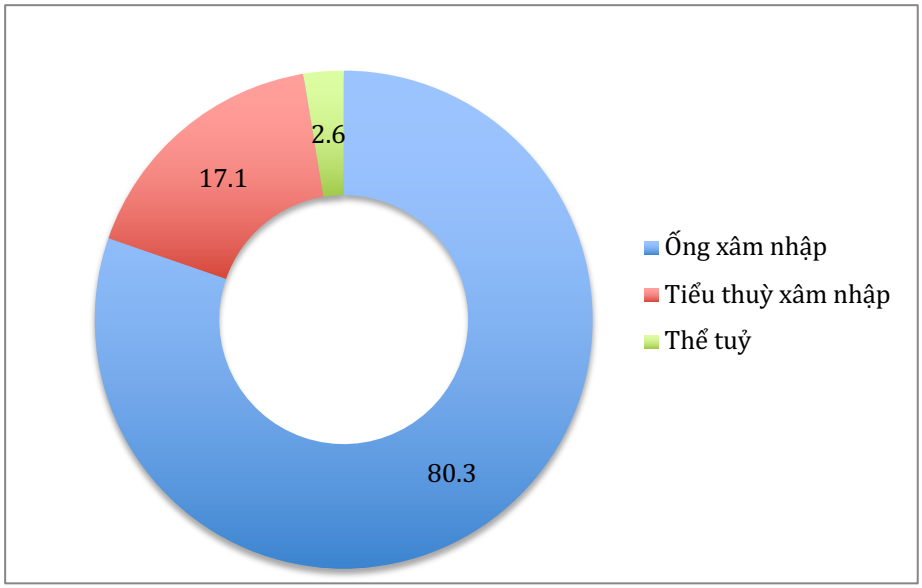
3.1.5. Vị trí u

Bảng 3.3. Vị trí u

Vị trí u	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Một phần tư trên trong	28	18,4
Một phần tư trên ngoài	**85**	**55,9**
Một phần tư dưới trong	9	5,9
Một phần tư dưới ngoài	22	14,5
Trung tâm	6	3,9
Đa ổ	2	1,4
Tổng	152	100

Nhận xét: Vị trí một phần tư trên ngoài thường gặp nhất, chiếm 55,9%, có 2 trường hợp UTV 2 ổ chiếm tỷ lệ 1,4%. Có 82 bệnh nhân vú trái chiếm tỷ lệ 53,9%.

3.1.6. Thể mô bệnh học



Biểu đồ 3.3. Thể mô bệnh học

Nhận xét: UT BM thể ống xâm nhập thường gặp nhất chiếm 80,3% (122 bệnh nhân) và thể tiểu thuỳ xâm nhập là 26 bệnh nhân (17,1%). Thể tuỷ chiếm 2,6%.

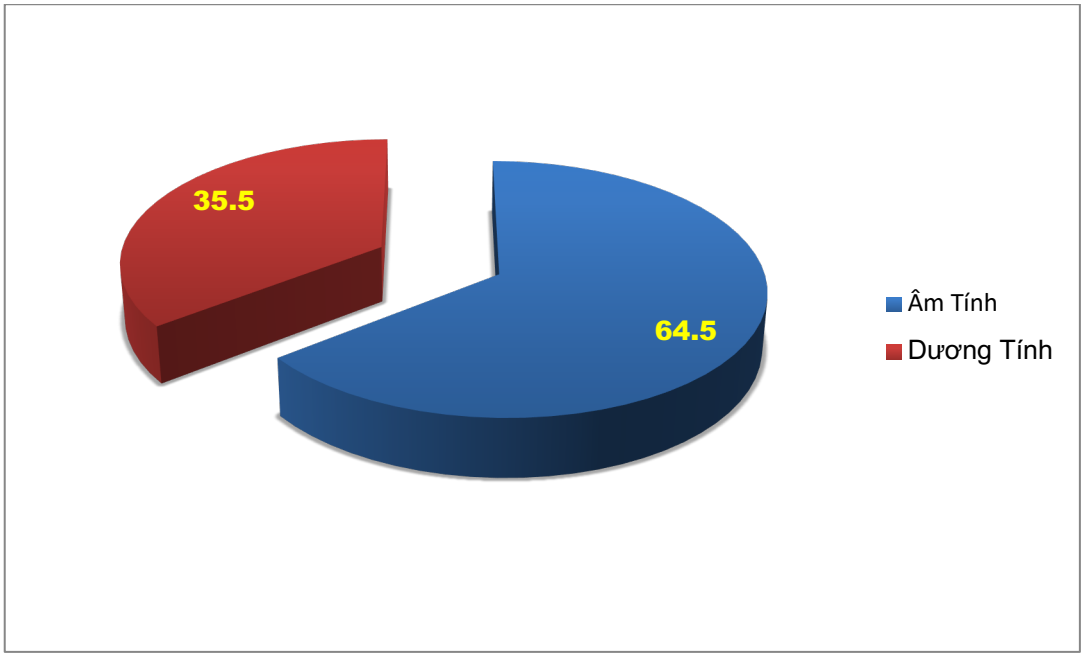
3.1.7. Độ mô học

Bảng 3.4. Độ mô học

Độ mô học	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Độ 1	2	1,3
Độ 2	103	67,8
Độ 3	47	30,9
Tổng	152	100

Nhận xét: Độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 67,8%, độ 3 chiếm tỷ lệ 30,9%, có 2 bệnh nhân có độ mô học 1 chiếm tỷ lệ 1,3%.

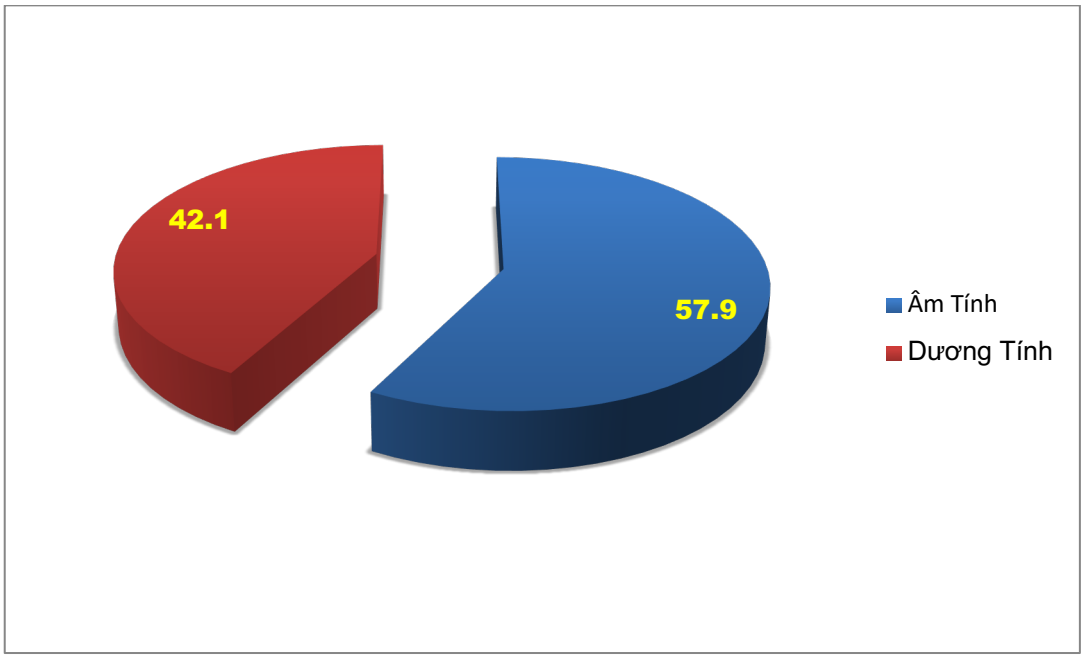
3.1.8. Tình trạng thụ thể nội tiết



Biểu đồ 3.4. Tình trạng thụ thể nội tiết

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính cao, chiếm tỉ lệ 64,5% (98 bệnh nhân) và dương tính là 35,5% (54 bệnh nhân).

3.1.9. Tình trạng thụ thể Her2



Biểu đồ 3.5. Tình trạng thụ thể Her2

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có thụ thể Her2 dương tính, chiếm tỉ lệ 42.1% (64 bệnh nhân).

3.1.10. Phân nhóm sinh học phân tử

Bảng 3.5. Phân nhóm sinh học phân tử

Thể	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Luminal A	2	1,3
Luminal B	48	31,6
Her 2	53	34,9
Basal – Like	49	32,2
Tổng	152	100

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân nhóm Her 2 dương tính cao, chiếm 34,9%

3.1.11. Loại hình phẫu thuật

Bảng 3.6. Loại hình phẫu thuật

Loại hình phẫu thuật	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Cắt tuyến vú triệt căn biến đổi	144	94,7
Phẫu thuật bảo tồn	8	5,3
Tổng	152	100

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi, chiếm 94,7%.

3.1.12. Giai đoạn TNM sau mổ

Bảng 3.7. Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N

Giai đoạn u

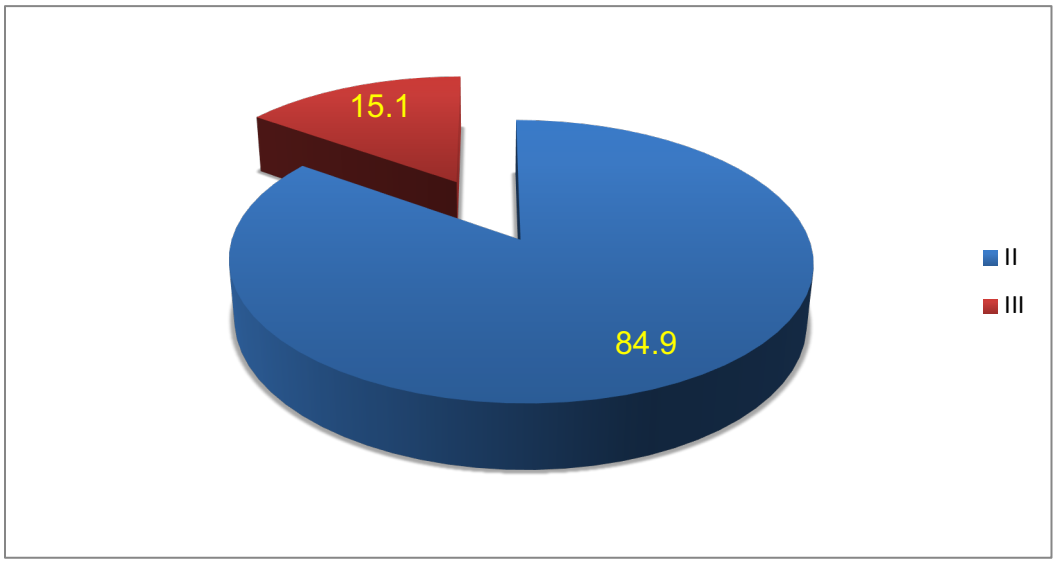
Giai đoạn u	n	%
T1	16	10,5
T2	129	84,9
T3	7	4,6
T4	0	0
Tổng	152	100

Nhận xét: Có 129/152 bệnh nhân giai đoạn T2, chiếm 84,9%

Giai đoạn hạch

Giai đoạn hạch	n	%
N0	81	53,3
N1	54	35,5
N2	14	9,2
N3	3	2
Tổng	152	100

Nhận xét: Có 71/152 bệnh nhân có hạch nách dương tính, chiếm 46,7%.

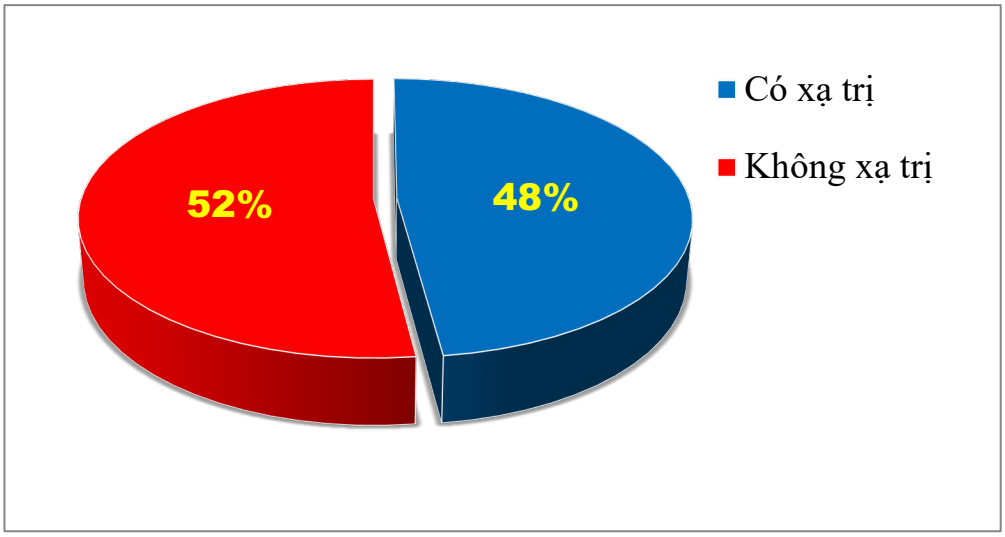


Biểu đồ 3.6. Giai đoạn bệnh sau mổ

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn II, chiếm 84,9% (129 bệnh nhân).

3.1.13. Điều trị bổ trợ khác

Các bệnh nhân được chỉ định xạ trị, kháng Her2 và nội tiết bổ trợ theo đúng phác đồ



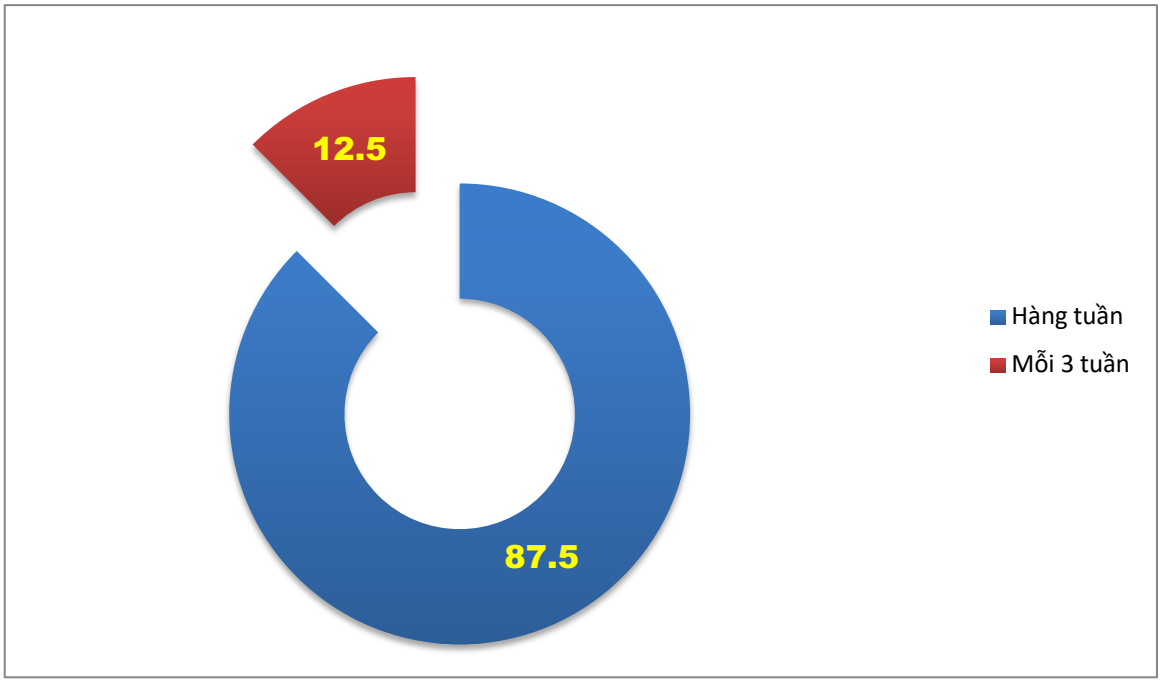
Biểu đồ 3.7. Chỉ định xạ trị bổ trợ

Nhận xét: Có 73 bệnh nhân được xạ trị bổ trợ, bao gồm 7 bệnh nhân có u T3, 71 bệnh nhân hạch nách dương tính, 8 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn.

Bảng 3.8. Điều trị nội tiết và kháng Her2

Điều trị bổ trợ	Số lượng	Tỉ lệ %
Tamoxifen đơn thuần	24	15,8
Tamoxifen kết hợp GnRH	12	7,9
Ức chế Aromatase	18	11,8
Ức chế Aromatase kết hợp GnRH	0	0
Trastuzumab	64	42,1

Có 54 bệnh nhân được điều trị nội tiết bổ trợ, bao gồm 24 bệnh nhân điều trị tamoxifen đơn thuần, 12 bệnh nhân điều trị với tamoxifen kết hợp cắt hoặc ức chế buồng trứng, 18 bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane).



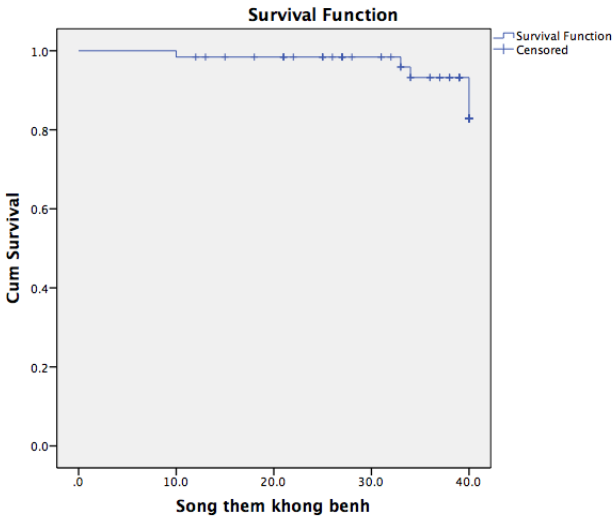
Biểu đồ 3.8. Tỉ lệ điều trị Trastuzumab hàng tuần và mỗi 3 tuần

Nhận xét: Có tổng số 64 bệnh nhân điều trị kết hợp Trastuzumab, trong đó có 56 bệnh nhân điều trị liệu trình hàng tuần chiếm 87,5% và 12,5% bệnh nhân điều trị chu kì 3 tuần.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Sống thêm không bệnh

Thời gian theo dõi trung bình 37 tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất 20 tháng, dài nhất 42 tháng (tính từ thời điểm phẫu thuật). Tất cả 152 bệnh nhân đều được điều trị đủ liều, đủ liệu trình, theo dõi sát, không bệnh nhân nào bị mất thông tin theo dõi. Tính đến thời điểm tháng 9 năm 2020 có 5/152 bệnh nhân tái phát. Thời gian từ lúc phẫu thuật đến khi tái phát của 5 bệnh nhân lần lượt là: 20 tháng, 24 tháng, 33 tháng, 36 tháng và 40 tháng.

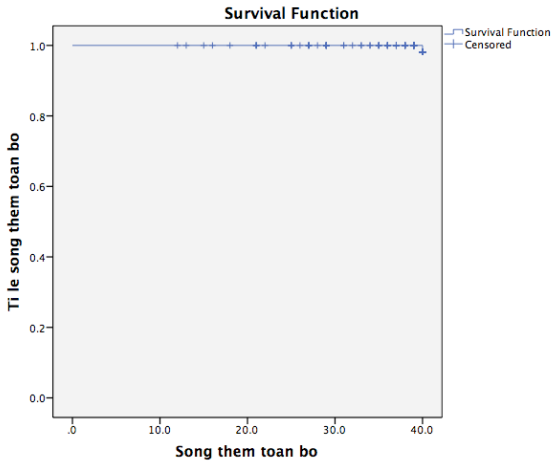


Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm không bệnh

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 39,2 tháng (95% CI 38,1-40,3). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, tương ứng là 100%, 98,7%, 97,4%.

3.2.2. Sống thêm toàn bộ

Tính đến tháng 9 năm 2020, có 1 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 39 tháng

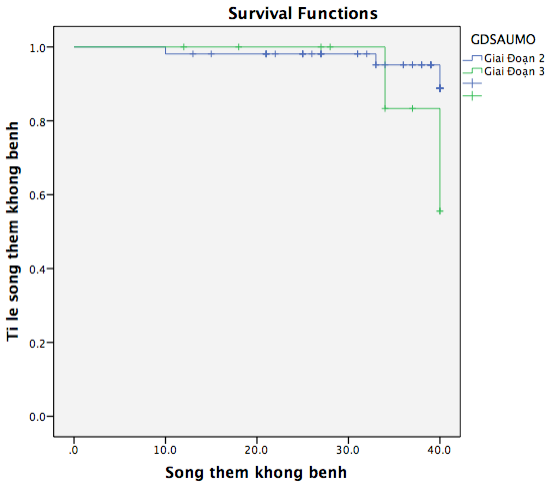


Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 40,2 tháng (95% CI 39,5-41,7). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là: 100%; 100%; 99,3%.

3.2.3. Liên quan sống thêm với một số yếu tố

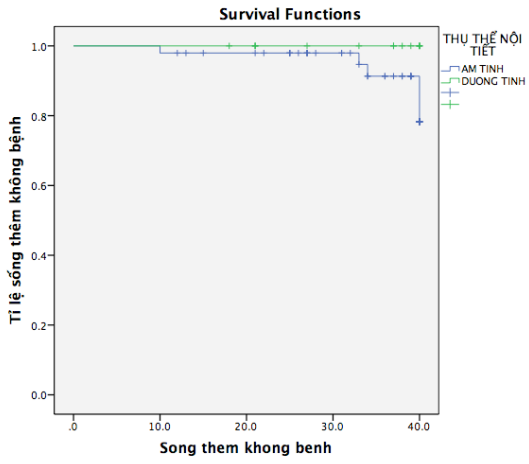
3.2.3.1. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh



Biểu đồ 3.11. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II là 41,5 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn III là 38,6 tháng. Khác biệt về thời gian sống thêm theo giai đoạn có ý nghĩa thống kê với p = 0,033.

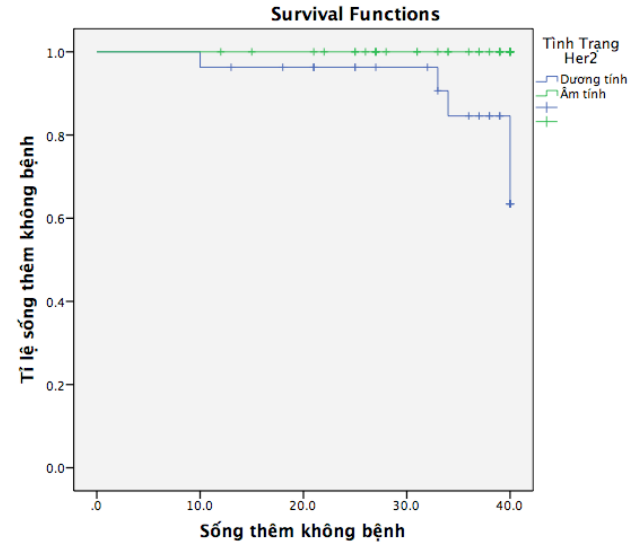
3.2.3.2. Liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể nội tiết



Biểu đồ 3.12. Liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể nội tiết

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể nội tiết dương tính là 42 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể nội tiết âm tính là 38,3 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,042.

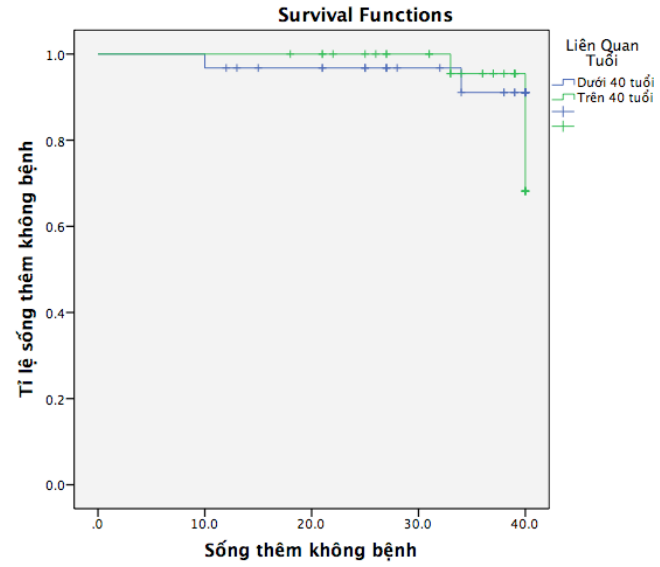
3.2.3.3. Liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể Her2



Biểu đồ 3.13. Liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể Her2

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể Her2 âm tính là 42 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể Her2 dương tính là 37,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,047.

3.2.3.4. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi



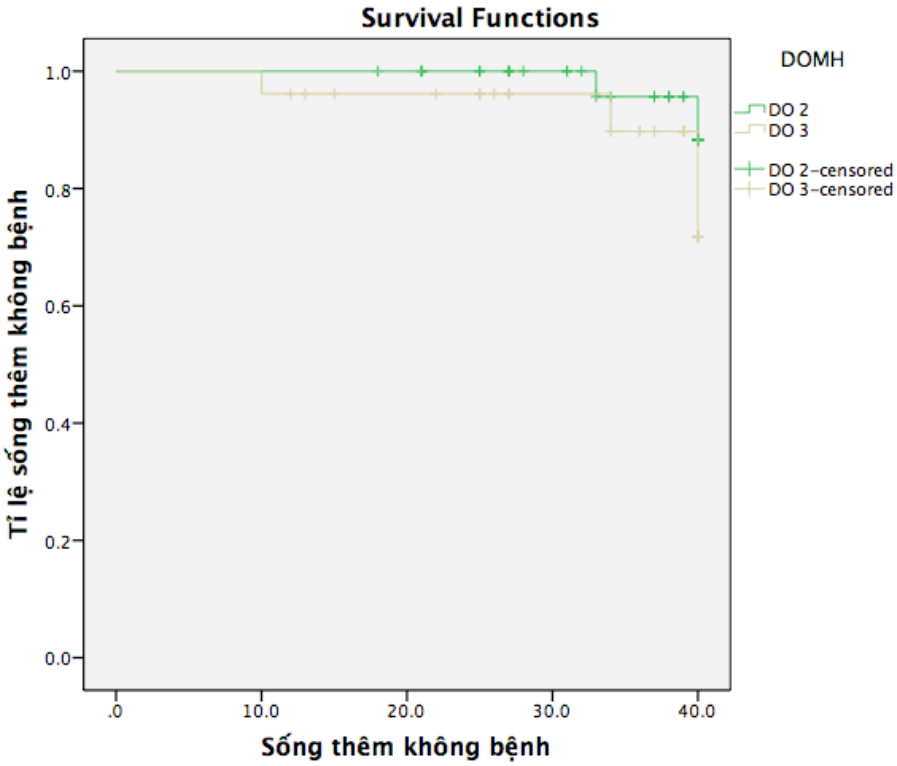
Biểu đồ 3.14. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 39,8 tháng, nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 37,9 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm không

bệnh ở hai nhóm tuổi trên và dưới 40 không có ý nghĩa thống kê với p =0,054.

3.2.3.5. Liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học

Độ mô học 1 không có bệnh nhân nào tái phát (0/2), độ mô học 2 có 3 bệnh nhân tái phát (3/103), độ mô học 3 có 2 bệnh nhân tái phát (1/47). Chúng tôi phân tích sống thêm liên quan đến độ mô học 2 và 3.



Biểu đồ 3.15. Liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh liên quan với độ mô học (p= 0,059).

3.2.3.6. Liên quan sống thêm toàn bộ với một số yếu tố

Cho đến thời điểm phân tích số liệu có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu tử vong, vì vậy chúng tôi không phân tích liên quan sống thêm toàn bộ với các yếu tố liên quan do sự kiện tử vong ít.

3.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị

Một số tác dụng không mong muốn được ghi nhận là phản ứng thuốc khi truyền hóa chất, các độc tính trên hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết.

Có 1 bệnh nhân có phản ứng thuốc paclitaxel ở chu kỳ đầu tiên (chiếm 0,7%), mức độ phản ứng nhẹ (nóng bừng mặt, hồi hộp, cảm giác khó thở, mạch huyết áp bình thường). Liều điều trị phác đồ AC và paclitaxel cho 152 bệnh nhân là 100% liều chuẩn. Không bệnh nhân nào phải giảm liều hóa chất. 100% bệnh nhân được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng theo thiết kế nghiên cứu.

3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.9. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị sau hoá trị 4 AC

Độ	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb N (%)
0	251(41,3)	278 (45,7)	573(94,1)	518(85,2)	382(62,8)
1	174(28,6)	202(33,2)	0 (0)	65(10,7)	145(23,8)
2	89 (14,7)	79 (13)	0 (0)	25(4,1)	81(13,4)
3	**72(11,8)**	**32(5,3)**	**23(3.9)**	**0(0)**	**0(0)**
4	**22(3,6)**	**17(2,8)**	**12(2)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	608	608	608	608	608

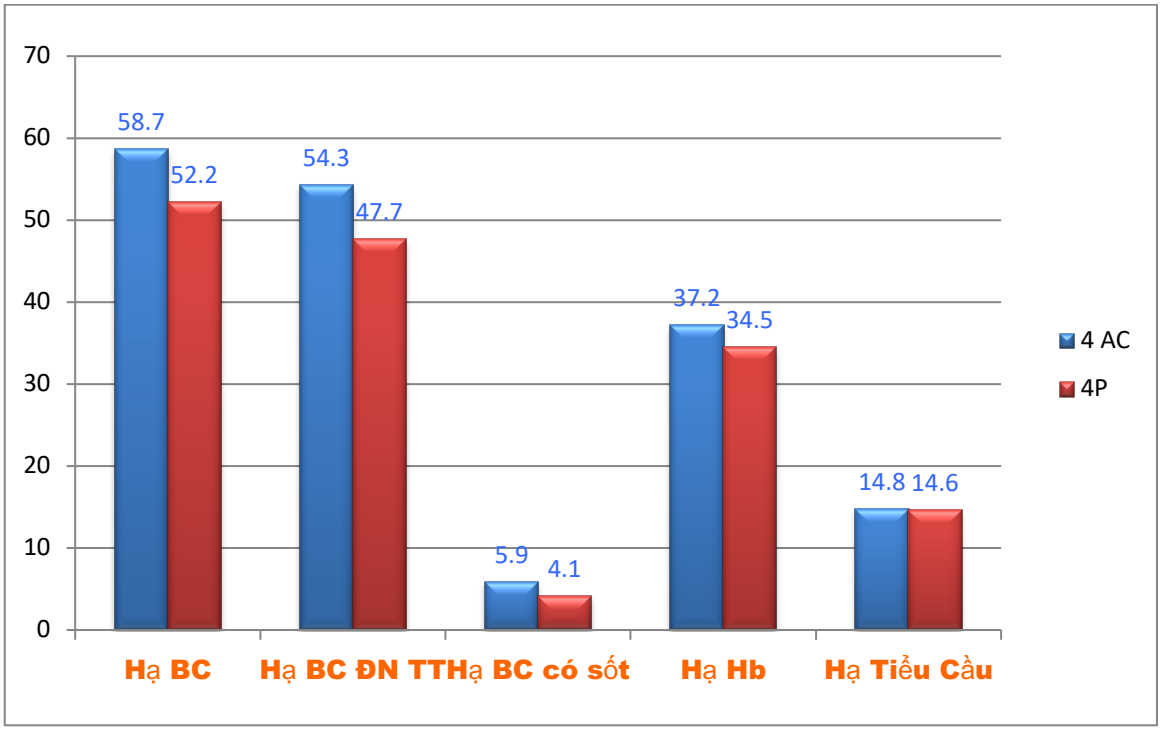
(BC: Bạch cầu, BCĐNTT: Bạch cầu đa nhân trung tính, Hb: Hemoglobin)

Nhận xét: Tỷ lệ hạ bạch cầu, hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 3-4 sau 4 chu kì truyền 4AC tương ứng là 11,8/3,6; 5,3/2,8; 3,9/2; 0/0 và 0/0 (%).

Bảng 3.10. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị sau hoá trị 4 P

Độ	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb N (%)
0	291(47,8)	318 (52,3)	583(95,9)	521(85,4)	398(65,5)
1	164(27)	192(31,6)	0 (0)	55(9,9)	137(22,5)
2	79 (13)	69 (11,3)	0 (0)	32(4,7)	73(12)
3	**62(10,2)**	**22(3,6)**	**19(3.1)**	**0(0)**	**0(0)**
4	**12(2)**	**7(1,2)**	**6(1)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	608	608	608	608	608

Nhận xét: Tỷ lệ hạ bạch cầu, hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 3-4 sau 4 chu kì truyền 4P tương ứng là 10,2/2; 3,6/1,2; 3,1/1; 0/0 và 0/0 (%).



Biểu đồ 3.16. So sánh độc tính huyết học tất cả mức độ giai đoạn 4AC và 4 P.

Bảng 3.11. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị

Độ	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb N (%)
0	542(44,6)	596 (49)	1156(95,1)	1039(85.4)	780(64.1)
1	338(27,8)	394(32,4)	0 (0)	120(9.9)	282(23,2)
2	168 (13,8)	148 (12,2)	0 (0)	57(4.7)	154(12,7)
3	**134(11)**	**54(4,4)**	**42(3.5)**	**0(0)**	**0(0)**
4	**34(2,8)**	**24(2)**	**18(1.4)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	1216	1216	1216	1216	1216

Nhận xét: Tất cả 152 bệnh nhân đều hoàn thành 8 đợt điều trị hóa chất, tổng số 1216 chu kỳ điều trị hóa chất được ghi nhận. Hạ bạch cầu gặp nhiều hơn ở các chu kỳ truyền AC, ít gặp hơn ở các chu kỳ truyền paclitaxel.Tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 là 13,8%. Tỉ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3-4 là 6,4%. Tỉ lệ sốt hạ bạch cầu có sốt 4,9%.

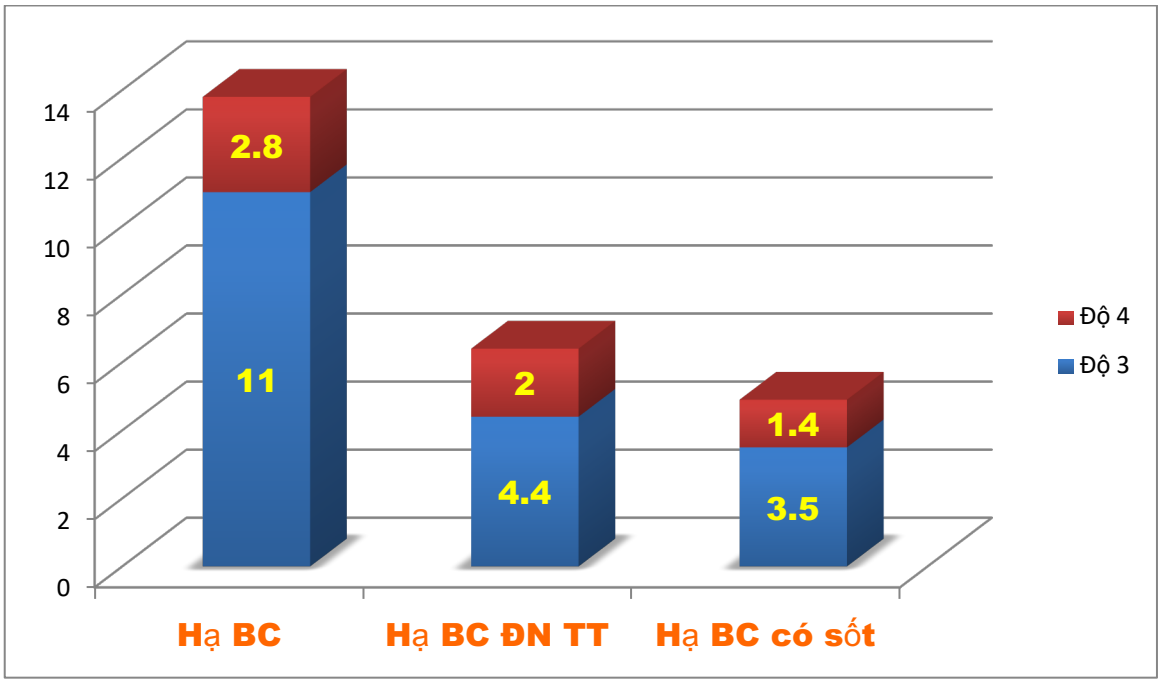
Tỷ lệ hạ bạch cầu , hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 3 ở các chu kỳ truyền 4AC/4P tương ứng là 11,8/10,2; 5,3/3,6; 3,9/3,1; 0/0 và 0/0 (%).

Tỷ lệ hạ bạch cầu , hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 4 ở các chu kỳ truyền 4AC/4P tương ứng là 3,6/2; 2,8/1,2; 2/1; 0/0 và 0/0 (%).

Bảng 3.12. Độc tính trên hệ tạo huyết /tổng số bệnh nhân

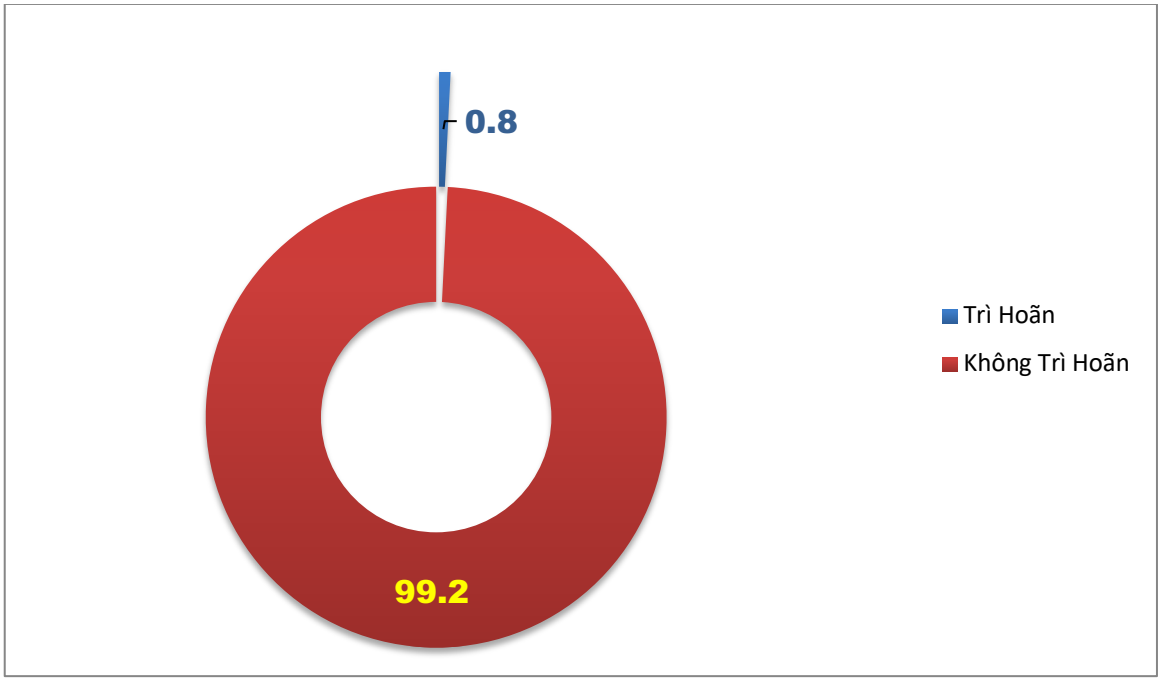
Độ	Hạ BC n (%)	Hạ BCĐNTT n (%)	Hạ BC có sốt n (%)	Hạ tiểu cầu n (%)	Hạ Hb n (%)
0	68(44,7)	32 (21,1)	142(93,4)	137(90,2)	80(52,6)
1	24(15,8)	86(56,5)	0 (0)	9(5,9)	44(28,9)
2	38(25)	20 (13,2)	0 (0)	6(3,9)	28(18,5)
3	**15(9,9)**	**9(5,9)**	**6(3,9)**	**0(0)**	**0(0)**
4	**7(4,6)**	**5(3.3)**	**4(2,6)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	152	152	152	152	152

Nhận xét: Độc tính trên mỗi bệnh nhân được tính là độc tính cao nhất trong 8 chu kỳ điều trị hóa chất. Tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 là 14.5%. Tỉ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3-4 là 9.2%. Tỉ lệ sốt hạ bạch cầu độ 3-4 là 6.5%. Độc tính hạ tiểu cầu, hạ huyết sắc tố độ 3-4 không gặp.



Biểu đồ 3.17. Độc tính trên hệ tạo huyết độ 3 trở lên.

Nhật xét: Tỉ lệ hạ bạch cầu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, hạ bạch cầu có sốt độ 3,4 tương ứng là 11/2,8 ; 4,4/2; 3,5/1,4.



Biểu đồ 3.18. Tỉ lệ chu kì trì hoãn ngày điều trị do độc tính

Nhận xét: Có tổng số 10 chu kì bệnh nhân phải hoãn điều trị từ 3-5 ngày do độc tính hạ bạch cầu đa nhân trung tính có sốt.

3.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.13. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị sau hoá trị 4 AC

Độ	Mệt n (%)	Nôn, buồn nôn n (%)	Viêm miệng n (%)	Tiêu chảy n (%)	Đau cơ n (%)	RLTK ngoại vi n (%)	Tăng men gan n (%)	Độc tính thận n (%)
0	202 (33,2)	247 (40,6)	546 (89,8)	509 (83,7)	455 (74,9)	478 (78,6)	483 (79,4)	591 (97,2)
1	218 (35,8)	245 (40,3)	55(9)	54(8,9)	151(24,8)	94 (15,5)	85(14)	17(2,8)
2	165	102	7(1,2)	39(6,4)	2(0,3)	36	32(5,3)	0(0)

	(27,1)	(16,8)				(5,9)		
3	**23(3,9)**	**14(2,3)**	**0(0)**	**6(1)**	**0(0)**	**0(0)**	**8(1,3)**	**0(0)**
4	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	608	608	608	608	608	608	608	608

(RLTK: Rối loạn thần kinh)

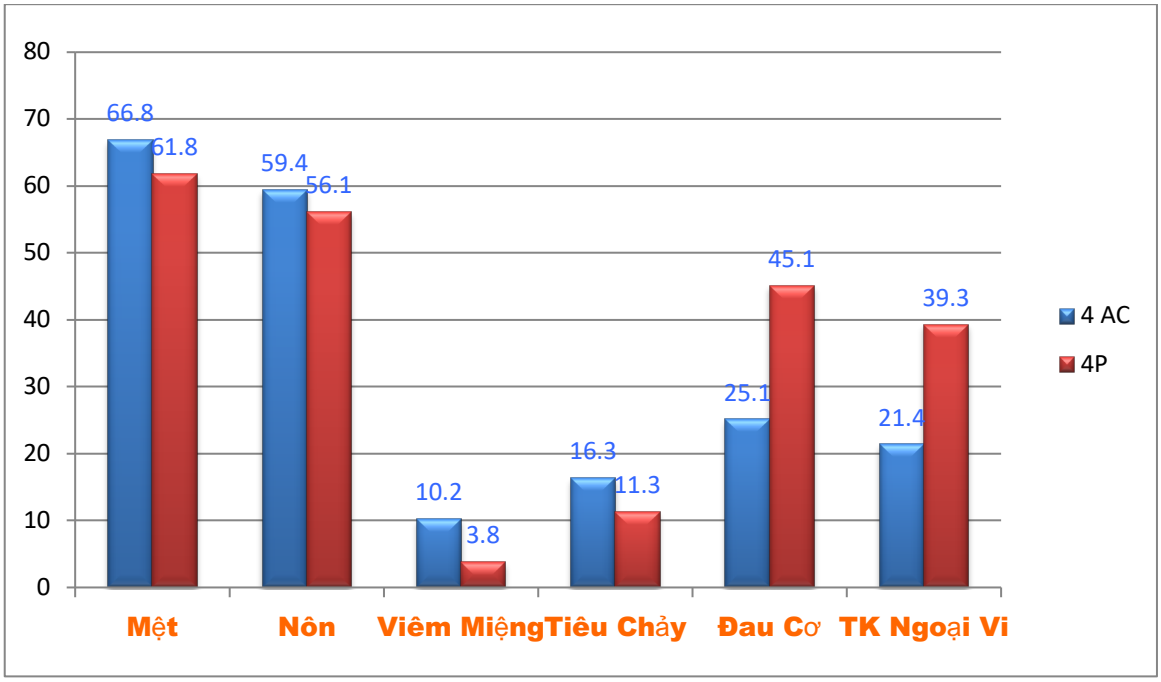
Nhận xét: Độc tính mệt, nôn, viêm miệng, tiêu chảy, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 2 trong các chu kỳ 4AC tương ứng là 27,1; 16,8; 1,2; 6,4; 0,3; 5,9. Tác dụng phụ mệt, nôn, tiêu chảy độ 3 tương ứng là 3,9; 2,3 và 1. Không có chu kỳ nào xuất hiện các độc tính viêm miệng, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 3; 4. Độc tính trên thận ít gặp, độc tính trên gan chiếm 20,6% nhưng chủ yếu độ 1,2.

Bảng 3.14. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị sau hoá trị 4 P

Độ	Mệt n (%)	Nôn, buồn nôn n (%)	Viêm miệng n (%)	Tiêu chảy n (%)	Đau cơ n (%)	RLTK ngoại vi n (%)	Tăng men gan n (%)	Độc tính thận n (%)
0	232 (38,2)	267 (43,9)	585 (96,2)	539 (88,7)	334 (54,9)	369 (60,7)	541 (89)	607 (99,8)
1	208 (34,2)	237 (39)	23(3,8)	34(5,6)	252(41,4)	153 (25,2)	55(9)	1()
2	155 (25,5)	94 (15,5)	0(0)	33(5,4)	16(2,6)	86 (14,1)	12(2)	0(0,2)
3	**13(2,1)**	**10(1,6)**	**0(0)**	**2(0,3)**	**6(1)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**

4	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	608	608	608	608	608	608	608	608

Nhận xét: Độc tính mệt, nôn, viêm miệng, tiêu chảy, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 2 trong các chu kỳ 4P tương ứng là 25,5; 15,5; 0; 5,4; 2,6; 14,1. Tác dụng phụ mệt, nôn, tiêu chảy, đau cơ độ 3 tương ứng là 2,1; 1,6; 0,3 và 1. Không có chu kỳ nào xuất hiện các độc tính viêm miệng, rối loạn thần kinh ngoại vi, tăng men gan và độc tính thận độ 3; 4.



Biểu đồ 3.19. So sánh độc tính ngoài hệ tạo huyết tất cả các mức độ giai đoạn 4AC và 4 P.

Bảng 3.15. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị

Độ	**Mệt n (%)**	**Nôn, buồn nôn n (%)**	**Viêm miệng n (%)**	Tiêu chảy n (%)	Đau cơ n (%)	RLTK ngoại vi n (%)	Tăng men gan n (%)	Độc tính thận n (%)
0	434 (35,7)	514 (42,3)	1131 (93)	1048 (86,2)	789 (64,9)	847 (69,7)	1024 (84,2)	1198 (98,5)
1	425 (35)	482 (39,6)	78(6,4)	88(7,2)	403(33,1)	247 (20,3)	140(11,5)	18(1,5)
2	321 (26,3)	196 (16,1)	7(0,6)	72(5,9)	18(1,5)	122 (10)	44(3,6)	0(0)
3	**36(3)**	**24(2)**	**0(0)**	**8(0,7)**	**6(0,5)**	**0(0)**	**8(0,7)**	**0(0)**
4	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	1216	1216	1216	1216	1216	1216	1216	1216

Nhận xét: Độc tính nôn, buồn nôn thường gặp hơn ở các chu kỳ 4AC. Đau cơ, RLTK ngoại vi thường gặp ở các chu kỳ điều trị với 4P.

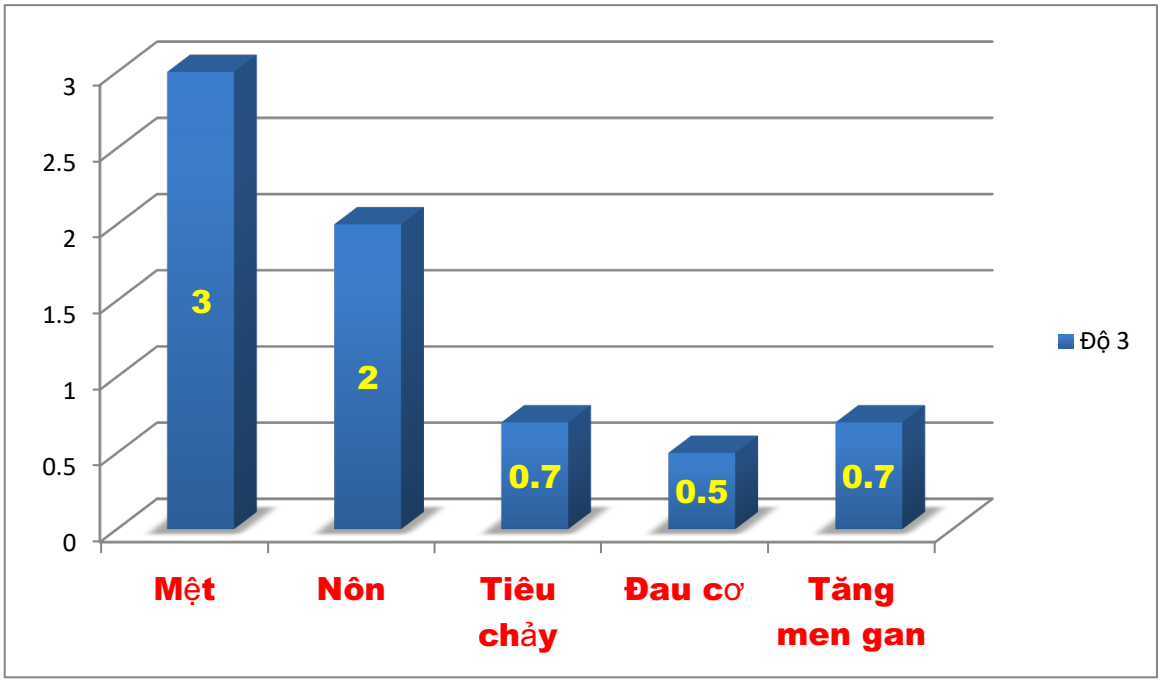
Độc tính mệt, nôn, viêm miệng, tiêu chảy độ 2 trong các chu kỳ 4AC/4P tương ứng là 27,1/25,5; 16,8/15,5; 1,2/0; 6,4/5,4. Tác dụng phụ mệt, nôn, tiêu chảy độ 3 trong các chu kì 4AC/4P tương ứng là 3,9/2,1; 2,3/1,6 và 1/0,3.

Độc tính đau cơ, RLTK ngoại vi, tăng men gan độ 2 trong các chu kỳ 4AC/4P tương ứng là 0,3/2,6; 5,9/14,1; 5,3/2. Độ 3 tương tứng là 0/1;0/0;1,3/0.

Bảng 3.16. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân

Độ	Mệt	Nôn, buồn nôn n (%)	Viêm miệng n (%)	Tiêu chảy n (%)	Đau cơ n (%)	RLTK ngoại vi n (%)	Tăng men gan n (%)	Độc tính thận n (%)
0	44 (28,9)	18 (11,8)	98 (64,5)	98 (64,5)	18 (11,8)	34 (22,4)	92 (60,5)	146 (96,1)
1	68 (44.7)	72 (47,4)	48 (31,6)	32(21,1)	107(70,4)	97(63,8)	47(30.9)	6(3,9)
2	27 (17,8)	58 (38,2)	6 (3,9)	17(11,2)	24(15,8)	21(13,8)	11(7,2)	0(0)
3	**13 (8.6)**	**4(2,6)**	**0(0)**	**5(3,2)**	**3(2)**	**0(0)**	**2(1,4)**	**0(0)**
4	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**	**0(0)**
Tổng số	152	152	152	152	152	152	152	152

Nhận xét: Hầu hết các độc tính chủ yếu gặp mức độ nhẹ. Không có trường hợp bệnh nhân nào có độc tính viêm miệng, rối loạn thần kinh ngoại vi và độc tính thận độ 3. Không có trường hợp nào độc tính độ 4.



Biểu đồ 3.20. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3 trở lên.

Nhật xét: Tỉ lệ mệt, nôn, tiêu chảy, đau cơ, tăng men gan độ 3 tương ứng là 3 ;2; 0,7; 0.5; 0.7.

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi khoảng tuổi hay gặp nhất từ 51 đến 60 tuổi chiếm tỷ lệ 48,7%. Có 4 bệnh nhân dưới 31 tuổi chiếm 2.6%. Tuổi bệnh nhân thấp nhất là 27 tuổi, tuổi cao nhất là 60 tuổi, tuổi trung bình là 49. Tuổi trung bình tương đương với các nghiên cứu trong nước đã công bố. Theo tác giả Đỗ Thị Kim Anh nghiên cứu điều trị hóa chất bổ trợ 4AC-4P trên 54 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III không kể tình trạng Her 2 neu cho thấy tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 45,7 tuổi [61].

Nghiên cứu Panther là nghiên cứu lớn đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất liều dày trên 2017 bệnh nhân chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm, 1006 bệnh nhân được điều trị liều dày 4EC-4D và 1011 bệnh nhân được điều trị phác đồ 3FEC-3D chu kì 3 tuần [56]. Phân bố tuổi ở 2 nhóm lần lượt là 51,1 và 50,3 tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu AGO của tác giả Volker Moebus và cộng sự trên 1284 bệnh nhân điều trị EC-T liều dày và liều thông thường, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân điều trị liều dày là 51, dao động từ 21 đến 67 [57]

Tuổi được coi là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV, trong nhiều nghiên cứu bệnh nhân UTV dưới 40 tuổi có nguy cơ tái phát, tử vong cao hơn so với nhóm tuổi trên 40. Các chỉ định hóa chất bổ trợ, điều trị nội tiết, đặc biệt ức chế buồng trứng thường cân nhắc đến yếu tố tuổi, các mốc lứa tuổi được cân nhắc là dưới 40 hoặc dưới 35 theo các nghiên cứu khác nhau [62] [63]. Trong nghiên cứu này tuổi có ảnh hưởng đến kết quả sống thêm không bệnh.

4.1.2. Tiền sử gia đình và các bệnh lý mạn tính kèm theo

Ung thư vú là bệnh có 10% mang tính chất gia đình. Phụ nữ có mẹ, chị

em gái mắc UTV sẽ có nguy cơ mắc UTV cao gấp 2-3 lần so với phụ nữ không có tiền sử gia đình. Các hội chứng BRCA1 và BRCA2 là các hội chứng di truyền gen trội trên NST thường, liên quan đến tăng khả năng mắc UTV và buồng trứng do đột biến các gen BRCA1 và BRCA2. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp trên 8.139 bệnh nhân qua 22 thử nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ mắc UTV, ung thư buồng trứng đến khi 70 tuổi ở những người mang đột biến BRCA1 tương ứng là 65% và 39%, ở người mang đột biến BRCA2 tương ứng là 45% và 11% [64],[65]. Các bệnh nhân UTV có bộ ba âm tính hoặc nhóm dạng đáy thường có liên quan nhiều hơn với các đột biến này, nhóm bệnh nhân có Her 2/neu dương tính không kể đến tình trạng thụ thể nội tiết âm tính hay dương tính thì ít liên quan đến các đột biến BRCA1 hoặc BRCA2. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 5 trường hợp có tiền sử gia đình liên quan đến UTV, ung thư buồng trứng. Cụ thể có 2 trường hợp mẹ - chị gái mắc ung thư buồng trứng, 3 trường hợp mẹ - chị gái mắc UTV chiếm tỷ lệ 3,3% trong tổng số 152 bệnh nhân nghiên cứu. Theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền tỉ lệ này là 4,8% [66].

Tình trạng mắc một số bệnh mạn tính như THA, ĐTĐ, béo phì được xem là các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng dung nạp điều trị, tuy nhiên đây không phải là các chống chỉ định nên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này vẫn được lựa chọn vào nghiên cứu. Có 14 bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính kèm theo chiếm 9.2% trong đó có 8 bệnh nhân mắc THA, 6 bệnh nhân mắc ĐTĐ typ II. Tất cả 14 bệnh nhân này đều được kiểm soát bệnh tốt bằng các thuốc huyết áp và tiểu đường. Không có bệnh nhân nào vừa mắc cao huyết áp vừa mắc đái tháo đường trong nghiên cứu.

4.1.3. Tình trạng kinh nguyệt

Có 54 bệnh nhân mãn kinh chiếm 35.5% trong đó có 12 bệnh nhân mãn kinh trên 5 năm chiếm 7,9%. Theo nghiên cứu CALGB 9741 trong nhóm 495 bệnh nhân điều trị liều dày, tỉ lệ bệnh nhân còn kinh là 48% [6]. Theo nghiên cứu của S Ku¨mmel và cộng sự trong nhóm 108 bệnh nhân điều trị liều dày tỉ lệ

bệnh nhân mãn kinh là 61% [67]. Theo kết quả nghiên cứu NSABP B38 trong số 3264 bệnh nhân điều trị liều dày tỉ lệ bệnh nhân còn kinh 46% [54]. Nghiên cứu của G. Fountzilas và cộng sự trên 1086 bệnh nhân, trong đó có 535 bệnh nhân điều trị liều dày và 551 bệnh nhân điều trị liều thông thường cho thấy tỉ lệ bệnh nhân còn kinh là 45%, mãn kinh là 55% trong nhóm bệnh nhân điều trị liều dày [68]. Như vậy tỉ lệ bệnh nhân còn kinh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu quốc tế, điều này cũng cho thấy tỉ lệ ung thư vú ở Việt Nam có xu hướng trẻ hơn ở các nước phương Tây.

4.1.4. Vị trí u

Khối u ở vị trí 1/4 trên ngoài thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 55,9%, theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền tỉ lệ này là 54%, tiếp đến là 1/4 trên trong chiếm tỷ lệ 18,4%, theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền là 19% [66], có 6 trường hợp ở vị trí trung tâm sát núm vú và có 2 trường hợp đa ổ. Hay gặp vị trí 1/4 trên ngoài do thể tích mô vú ở vùng này cao nhất. Về phân bố vị trí u tương tự như trong các nghiên cứu khác. Vú trái gặp với tỷ lệ cao hơn (53,9%), không có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác.

4.1.5. Phân loại mô bệnh học và độ mô học

Loại mô học: Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ 80,3%, tiếp theo là thể tiểu thùy xâm nhập (chiếm 17,1%), các trường hợp còn lại là thể tủy chiếm 2,6%. Nhìn chung về tỷ lệ phân bố loại mô học không có sự khác biệt so với các nghiên cứu trong và ngoài nước trong quần thể bệnh nhân ung thư vú nói chung.

Kết quả nghiên cứu của Tạ Văn Tờ, phân bố loại mô học trên 2.207 bệnh nhân UTV thì tỷ lệ UTBM thể ống xâm nhập chiếm 79%, thể tiểu thùy xâm nhập 2,9%; thể nhầy 2,3%; UTBM thành phần nội ống trội 6,9% và một số loại hiếm gặp khác [69].

Độ mô học: Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp ung thư thể ống

xâm nhập độ 2 chiếm 67,8, theo nghiên cứu của Phùng Thị Huyền là 58,7% trong khi đó tỷ lệ độ mô học 3 là 30,9 theo nghiên cứu của Phùng Thị Huyền là 20,6% [66]. Độ mô học 1 chỉ gặp 2 trường hợp chiếm 1,3%. Theo Tạ Văn Tờ, phân bố độ mô học trên 1.744 bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập như sau: Độ 1 (12,5%), độ 2 (71,4%), độ 3 (16,4%) [69].

Nguyễn Văn Chủ nghiên cứu trên 463 bệnh nhân UTV, liên quan giữa độ mô học và các phân nhóm UTV cho thấy tỷ lệ độ mô học 1; 2; 3 ở nhóm bệnh nhân Her 2/neu dương tính là 12%; 48,9%; 39,1% [70].

Phùng Thị Huyền và CS nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên 190 bệnh nhân UTV bộ ba âm tính cho thấy tỷ lệ phân bố độ mô học 1; 2; 3; không xếp loại tương ứng là: 5,8%; 64,2%; 12,6% và 17,4% [71].

So sánh với các nghiên cứu trong nước trên bệnh nhân UTV điều trị bổ trợ nói chung cho thấy tỷ lệ bệnh nhân độ mô học 1 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, tỷ lệ độ mô học 3 cao hơn. Trong các phân nhóm UTV, tỷ lệ độ mô học 3 cao hơn ở nhóm bệnh nhân bộ ba âm tính và bệnh nhân có Her 2/neu dương tính qua các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu GONO-MIG và AGO, tỷ lệ độ mô học 3 tương ứng là 35% và 49%. Tỷ lệ độ mô học 2 tương ứng là 52% và 49% [5], [57]. Như vậy tỷ lệ độ mô học 3 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả ghi nhận trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài trên bệnh nhân UTV điều trị phác đồ liều dày.

4.1.6. Tình trạng thụ thể nội tiết

Tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính là 35,5 theo nghiên cứu của Phùng Thị Huyền là 31,7%, TTNT âm tính là 64,5 theo nghiên cứu của Phùng Thị Huyền là 68,3% [66]. Theo kết quả nghiên cứu của Trần Văn Thuấn tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính ở nhóm điều trị AC-T và AC-TH tương ứng là 27,5% và 35%, tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [72].

Theo Tạ Văn Tờ nghiên cứu trên 2.207 trường hợp UTV, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính (ER hoặc PR dương tính) là 63,3%; TTNT âm tính là 36,6%. Cũng trong nghiên cứu này tác giả đánh giá được tỷ lệ Her 2/neu dương tính trên bệnh nhân có ER dương tính hoặc âm tính và kết quả cho thấy bệnh nhân có ER âm tính thì tỷ lệ Her 2/neu dương tính cao hơn ở bệnh nhân có ER dương tính (48,5% so với 26,1%) [69]. Tình trạng TTNT là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV, bệnh nhân UTV có TTNT âm tính liên quan đến tiên lượng xấu, nhóm bệnh nhân có Her 2 dương tính có tỷ lệ TTNT âm tính cao [73].

Trong nghiên cứu GONO-MIG, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính là 51% ở cả nhóm liều dày [5]. Trong nghiên cứu CALGB 9741 và nghiên cứu NSABP B-38, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính ở nhóm liều dày là 66% và 80% [6], [54]. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính trong các nghiên cứu nước ngoài cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.7. Xét nghiệm Her 2/neu

Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì Her 2/neu là một thụ thể tyrosine kinase, dương tính trong khoảng 20-25% bệnh nhân UTV. Her 2/neu dương tính liên quan đến bệnh có tiên lượng xấu và là yếu tố quyết định đến việc điều trị với các thuốc điều trị đích liên quan đến thụ thể này. Các thuốc điều trị đích rất đắt tiền, do vậy việc xác định tình trạng Her 2/neu có thực sự dương tính không rất quan trọng cho các bác sỹ lâm sàng đưa ra hướng điều trị. Trên thế giới hiện tại có nhiều phương pháp đánh giá tình trạng Her 2/neu như xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) xác định mức độ bộc lộ protein Her 2/neu trên bề mặt tế bào, các xét nghiệm xác định khuếch đại gen ERBB2 (gen mã hóa cho protein Her 2/neu) như xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), nhuộm huỳnh quang tại chỗ chất nhiễm sắc (Chromogenic in situ hybridization - CISH),

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch là phương pháp bán định lượng đánh giá mức độ bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì qua thang điểm (0, 1+, 2+, 3+).

Nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện trên các khối paraffin, đây là phương pháp đánh giá không tốn nhiều thời gian, chi phí thấp, tuy nhiên kết quả của phương pháp này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như quy trình cố định bệnh phẩm, phương pháp đánh giá, các kháng thể được chọn lọc sử dụng cũng như hệ thống tính điểm. FISH là phương pháp định lượng, đo được số lượng bản sao chép gen ERBB2 trên mỗi tế bào ung thư, kết quả của FISH đọc là dương tính hoặc âm tính, phương pháp này được coi là có độ chính xác cao hơn nhưng mất nhiều thời gian để đánh giá hơn, chi phí tốn kém hơn [12], [13], [74].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân có thụ thể Her2 dương tính, chiếm tỉ lệ 42.1%. Tất cả 64 bệnh nhân có thụ thể Her2 dương tính đều được điều trị kết hợp Trastuzumab, trong đó có 56 bệnh nhân điều trị liệu trình hàng tuần chiếm 87,5% và 12,5% bệnh nhân điều trị chu kì 3 tuần. Theo nghiên cứu của tác giả Lê Thanh Đức trên nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được, điều trị tân bổ trợ phác đồ AP, tỉ lệ Her2 dương tính là 31,9% [75]. Trong nghiên cứu AGO, tỉ lệ Her 2 dương tính ở nhóm điều trị liều dày là 25% [57]. Theo nghiên cứu của tác giả Fountzilas trên 1121 bệnh nhân ung thư vú có hạch dương tính phân ngẫu nhiên hoặc điều trị bổ trợ liều dày hoặc liều thông thường, tỉ lệ Her2 dương tính ở 2 nhóm lần lượt là 32% và 34% [68]. Như vậy tỉ lệ Her2 dương tính trong các nghiên cứu liều dày nước ngoài thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.8. Phân nhóm sinh học phân tử

Với sự đa hình về phân tử, UTV phân thành các dưới nhóm, cấu thành bởi các cụm gen bao gồm cụm biểu hiện của ER (cụm lòng ống – the luminal cluster), cụm biểu hiện Her 2/neu và một cụm gen đặc biệt gọi là cụm đáy (basal cluster). Ngoài ra, vẫn còn những nhóm gen khác đang được tiếp tục nghiên cứu.

Phân nhóm type lòng ống (Luminal subtypes) – Type lòng ống A và B (Luminal A và Luminal B) là nhóm biểu hiện các gen liên quan với ER cao. Đây là phân nhóm phổ biến nhất, đặc trưng bởi ER, PR dương tính. Nhóm Lunimal A, thường có tỉ lệ biểu hiện các gen liên quan với ER cao, ít biểu hiện Her 2/neu và các gen liên quan đến tăng trưởng. Nhóm Luminal A có tiên lượng tốt nhất. Nhóm Luminal B, có tỉ lệ biểu hiện các gen liên quan đến ER thấp hơn (mặc dù vẫn biểu hiện), biểu hiện Her 2/neu cao hơn. Nhóm Luminal B tiên lượng xấu hơn nhóm Luminal A.

Phân nhóm Her 2/neu (the HER2 enriched subtype) – thường chiếm khoảng 15%-20% bệnh nhân ung thư vú và đặc trưng bởi biểu hiện Her 2/neu và các cụm gen tăng trưởng cao. Vì lý do này, hầu hết các u thường có ER, PR âm tính, Her 2/neu dương tính.

Phân nhóm basal – like đặc trựng 3 yếu tố âm tính (triple – negative) do ER, PR và Her 2/neu đều âm tính, chiếm khoảng 10-15% ung thư vú. Đây là phân nhóm có tiên lượng xấu nhất. [16], [17], [76], [77].

Trong nghiên cứu của chúng tối tỉ lệ các phân nhóm Luminal A, Luminal B, Her 2 và Basal – Like lần lượt là 1,3%, 31,6%, 34,9% và 32,2%. Như vậy 2 phân nhóm tiên lượng xấu nhất là nhóm Her2 và Basal-Like chiếm tỉ lệ cao nhất do bản thân các bệnh nhân có chỉ định hoá trị bổ trợ, đặc biệt bổ trợ liều dày đã thuộc nhóm nguy cơ tái phát di căn cao.

4.1.9. Loại hình phẫu thuật

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi, chiếm 94,7%. Trong nghiên cứu Trong nghiên cứu CALGB 9741, tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn ở tất cả các nhánh dao động từ 33-37% [6]. Theo nghiên cứu của tác giả Fountzilas và cộng sự trên 1121 bệnh nhân ung thư vú có hạch dương tính điều trị liều dày, tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn là 35%, cắt toàn bộ tuyến vú là 65% [68]. Theo nghiên cứu của tác giả Fornier và

cộng sự nghiên cứu 39 bệnh nhân ung thư vú điều trị phác đồ 4EC-4T liều dày, tỉ lệ phẫu thuật cắt tuyến vú toàn bộ là 49%, tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn là 51% [78]. Như vậy các tỉ lệ này đều cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này cũng không ngoài bối cảnh chung là tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn trên quần thể bệnh nhân ung thư vú nói chung ở Việt Nam thấp hơn các nước.

4.1.10. Giai đoạn bệnh

Nghiên cứu trên 152 bệnh nhân, có 10,5% bệnh nhân giai đoạn T1, 84,9% giai đoạn T2, 4,6% giai đoạn T3. Kích thước u trung bình là 2,7 cm, u bé nhất có kích thước 1 cm nhưng đã có di căn hạch nách, u lớn nhất có kích thước 6 cm. Số hạch nách vét được trung bình là 12,8 hạch, số hạch vét được ít nhất là 6 hạch, số hạch nách vét được nhiều nhất là 24 hạch. Tỷ lệ hạch nách dương tính trong nghiên cứu là 46,7%, trong đó hạch N1 chiếm tỉ lệ cao nhất là 35,5%. Tỉ lệ di căn hạch N2, N3 tương ứng là 9,2%, 2%. Số hạch nách di căn trung bình là 2,8 hạch, số hạch nách di căn ít nhất là 1 hạch và nhiều nhất là 10 hạch.

Nghiên cứu pha III GONO-MIG tại Ý thực hiện lấy ngẫu nhiên trên 1.241 bệnh nhân so sánh hiệu quả điều trị bổ trợ 6 chu kỳ phác đồ FEC mỗi 3 tuần với 6 chu kỳ FEC mỗi 2 tuần. Tỉ lệ khối u T1, T2, T3 tương ứng là 49%, 45%, 5%. Tỉ lệ hạch nách dương tính là 64% [5]. Nghiên cứu CALGB 9741 trong nhóm 495 bệnh nhân điều trị liều dày, tỉ lệ u T1 là 42% [6]. Theo nghiên cứu AGO trong nhóm 639 bệnh nhân nhánh điều trị liều dày EC-T tỉ lệ khối u T1, T2, T3 lần lượt là 28%, 56%, 15% [57]. Như vậy theo các nghiên cứu nước ngoài, khối u T2 chiếm tỉ lệ cao nhất, khoảng một nửa các trường hợp điều trị liều dày, nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ u T2 còn cao hơn nữa.

Theo nghiên cứu GONO-MIG trên 1.241 bệnh nhân tỉ lệ hạch nách dương tính là 64% là [5], cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu CALGB 9741 trong nhóm 495 bệnh nhân có hạch nách dương tính điều trị

liều dày, tỉ lệ hạch N1, N2, N3 lần lượt là 59%, 29% và 12% [6], trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ hạch N1 cũng cao nhất nhưng chiếm tỉ lệ thấp hơn 35,5%. Theo nghiên cứu AGO trong nhóm 639 bệnh nhân hạch nách dương tính điều trị liều dày, tỉ lệ hạch N1, N2 và N3 lần lượt là 4,3%, 56% và 39,7% [57], như vậy chủ yếu là hạch N2, N3 và các tỉ lệ này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.1. Đặc điểm u và hạch trong các nghiên cứu GONO-MIG, CALGB 9741, AGO [5], [6], [57].

Giai đoạn u	GONO-MIG		CALGB 9741		AGO	
	n	%	n	%	n	%
T1	598	49	208	42	181	28
T2	542	45	287	58	362	56
T3	74	6			96	16
Tổng	1214	100	495	100	639	100
Giai đoạn hạch	n	%	n	%	n	%
N0	431	36	0	0	0	0
N1	783	64	293	59	27	4,3
N2			145	29	358	56
N3			57	12	254	39,7
Tổng số	1214	100	495	100	639	100

Về giai đoạn chung, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn II, chiếm 84,9%. Giai đoạn III chỉ chiếm 15,1%. Tỉ lệ bệnh giai đoạn II cao hơn và giai đoạn III thấp hơn nghiên cứu của các tác giả nước ngoài [5], [6], [57]. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng được lựa chọn điều trị có giai đoạn bệnh sớm hơn tất cả các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài vì trong các nghiên cứu này tác giả chủ yếu thu tuyển những bệnh nhân có hạch dương tính.

4.1.11. Điều trị bổ trợ khác

Các bệnh nhân được chỉ định xạ trị, điều trị nội tiết, điều trị kháng Her2 theo hướng dẫn thực hành chung. Bệnh nhân được xạ trị trong tất cả các trường hợp phẫu thuật bảo tồn, hoặc hạch nách dương tính, hoặc u từ T3 trở lên. Có 73 bệnh nhân được xạ trị bổ trợ chiếm tỷ lệ 52%, bao gồm 7 bệnh nhân có u T3, 71 bệnh nhân hạch nách dương tính, 8 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn. Có 54 bệnh nhân được điều trị nội tiết bổ trợ, trong đó 44,4% bệnh nhân điều trị tamoxifen đơn thuần, 22,2 bệnh nhân điều trị với tamoxifen kết hợp cắt hoặc ức chế buồng trứng, 33,4 bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane). Điều trị kháng Her2 cho 64 bệnh nhân (42,1%) có Her2 dương tính.

Nghiên cứu CALGB 9741 trong nhóm 495 bệnh nhân điều trị liều dày, tỉ lệ bệnh nhân điều trị nội tiết bổ trợ là 71% [6]. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu Nghiên cứu AGO trên 643 bệnh nhân điều trị liều dày, tỉ lệ điều trị Tamoxifen 5 năm là 59%, dùng thuốc nội tiết ức chế Aromatase sau 2-3 năm Tamoxifen là 21,8% và 5 năm ức chế Aromatase là 2%. Như vậy tỉ lệ điều trị nội tiết bổ trợ là 82,6% [57], cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Theo nghiên cứu NSABP B38 trong số 3264 bệnh nhân điều trị liều dày tỉ lệ bệnh nhân xạ trị là 35% [54], tỉ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do chỉ định xạ trị tại cơ sở nghiên cứu hẹp hơn, nhiều trường hợp bệnh nhân di căn hạch N1 nhưng không có chỉ định xạ trị nếu không có các yếu tố nguy cơ khác.

Nghiên cứu của G. Fountzilas và cộng sự trên 1086 bệnh nhân, trong đó có 535 bệnh nhân điều trị liều dày và 551 bệnh nhân điều trị liều thông thường cho thấy tỉ lệ điều trị nội tiết bổ trợ là 74% và tỉ lệ điều trị thuốc kháng Her2 bổ trợ là 34% [68]. Như vậy tỉ lệ điều trị nội tiết cao hơn và tỉ lệ điều trị thuốc kháng Her2 thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Bàn luận về chỉ định và hiệu quả các phác đồ hoá trị bổ trợ ung thư vú

4.2.1.1. Chỉ định hóa trị bổ trợ trong ung thư vú giai đoạn chưa di căn

- Đối với bệnh nhân không biểu hiện quá mức thụ thể phát triển biểu mô (HER2 âm tính):
  - + Thụ thể nội tiết âm tính (Triple negative - bộ 3 âm tính), ngưỡng chỉ định hóa trị là rất sớm với các u ≥ 0,6cm vì lý do hóa trị là chỉ định điều trị bổ trợ duy nhất trong trường hợp này.
  - + Thụ thể nội tiết dương tính, chỉ định điều trị hóa trị bổ trợ được căn cứ vào các yếu tố như: đặc điểm di căn hạch vùng, kích thước khối u ≥ 2 cm, độ mô học cao, đặc điểm xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết hoặc có nguy cơ tái phát cao dựa trên đánh giá về gen với chỉ số tái phát >31 khi khảo sát 21 gen dự báo nguy cơ tái phát.
- Đối với bệnh nhân có biểu hiện quá mức thụ thể phát triển biểu mô (Her2 dương tính): Hóa trị bổ trợ và điều trị trúng đích (Trastuzumab) được chỉ định từ khá sớm với kích thước khối u ≥ 0,6 cm hoặc di căn hạch.

4.2.1.2. Các thử nghiệm lâm sàng hoá trị bổ trợ

Từ 4 thập kỷ gần đây đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng thực hiện với nhiều phác đồ khác nhau để chứng minh vai trò của điều trị hệ thống trong việc giảm tái phát và kéo dài thời gian sống thêm.

Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên được thực hiện với phác đồ CMF

Một số thử nghiệm lâm sàng ban đầu về hóa trị bổ trợ áp dụng trên một số lượng nhỏ bệnh nhân với các đơn chất như: thiotepa, melphalan, và cyclophosphamide. Trong các nghiên cứu sơ khai này bệnh nhân có thể được hóa trị sau khi kết thúc phẫu thuật hoặc ngay trong lúc phẫu thuật. Kết quả của các nghiên cứu ban đầu cho thấy hóa trị bổ trợ đem lại lợi ích sống thêm

trên những nhóm bệnh nhân nhất định như bệnh nhân có di căn hạch nách, bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính, bệnh nhân có kích thước u > 4cm [6]. Với các kết quả đạt được từ các nghiên cứu trên đã mở ra hướng nghiên cứu có quy mô lớn hơn đánh giá hiệu quả hóa trị bổ trợ trong ung thư vú. Nghiên cứu then chốt được thực hiện bởi Bonadoma và CS từ Milan trên 386 bệnh nhân ung thư vú có hạch nách dương tính sau phẫu thuật cắt tuyến vú, các bệnh nhân trong thử nghiệm được hóa trị phác đồ CMF trong vòng 1 năm (cyclophosphamid 100mg/m2 uống từ ngày 1 đến ngày 14, methotrexate 40mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; và 5FU 600mg/m2 IV ngày 1, 8, chu kỳ 28 ngày) so với nhóm chứng theo dõi đơn thuần. Điều trị với phác đồ CMF với cyclophosphamide uống (hay CMF phác đồ kinh điển) cho thời gian sống thêm không bệnh (DFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng. Với thời gian theo dõi dài khẳng định hóa trị phác đồ CMF đã đem lại sự khác biệt có ý nghĩa về cải thiện thời gian sống thêm 47% so với 22% ở nhóm chứng [79]. Dựa trên thử nghiệm lâm sàng từ rất sớm này, phác đồ CMF 6 chu kỳ trở thành phác đồ thường được sử dụng điều trị bổ trợ bệnh nhân ung thư vú và hiện nay vẫn được sử dụng tại một số trung tâm trên thế giới, đặc biệt những nơi có nguồn lực hạn chế.

Thử nghiệm lâm sàng với phác đồ có anthracycline

Sau khi chứng minh được hiệu quả của anthracycline trong điều trị ung thư vú di căn, nhiều nghiên cứu bắt đầu đánh giá vai trò của nó trong điều trị bổ trợ. Nghiên cứu NSABP B-11 so sánh hiệu quả của phác đồ hóa trị bổ trợ melphalan + fluorouracil (MF) với doxorubicine + melphalan + fluorouracil, kết quả thu được cho thấy thêm doxorubicin vào phác đồ MF làm tăng có ý nghĩa cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ [80].

Nghiên cứu INT-0102 tại Mỹ đánh giá phác đồ CAF với phác đồ CMF kinh điển ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, hạch nách âm tính, có hoặc không kết hợp với điều trị Tamoxifen. Kết quả nghiên cứu này cho thấy phác

đồ CAF không cải thiện thời gian sống thêm không bệnh có ý nghĩa so với CMF tuy nhiên có cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ [81].

Phân tích Overview 2000 đánh giá trên 14000 bệnh nhân ung thư vú so sánh hiệu quả giữa phác đồ CMF và phác đồ có anthracycline cho thấy nhóm có anthracycline đem lại hiệu quả hơn với lợi ích tuyệt đối là 3,4% cho tỷ lệ tái phát và 3,3 % cho tỷ lệ tử vong tại thời điểm 15 năm. Lợi ích của anthracycline trong các phác đồ điều trị đạt được trên cả những bệnh nhân trẻ tuổi và lớn tuổi và thuốc tác động độc lập đối với tình trạng thụ thể nội tiết. Epirubicin là thuốc được ưa thích sử dụng tại Châu Âu và Canada mặc dù không có được cơ sở, bằng chứng chứng minh sự khác biệt về hiệu quả giữa doxorubicin và epirubicin. Độc tính lên tim mạch của epirubicin ít hơn doxorubicin khi so sánh với cùng liều lượng (milligram) nhưng liều epirubicin trong các phác đồ lại cao hơn liều doxorubicin, tổng liều tích lũy của epirubicin cao hơn doxorubicin do vậy không thể khẳng định chắc chắn được epirubicin có thể gây độc tính lên tim thấp hơn doxorubicin.

Năm 2002, điều trị 151 bệnh nhân ung thư vú chưa di căn bằng phác đồ FAC và CMF, Trần Văn Thuấn và CS cho thấy phác đồ có Anthracycline mang lại hiệu quả xu hướng tăng nhẹ so với với phác đồ không có anthracycline. DFS, OS tại thời điểm 3 năm của phác đồ FAC và CMF tương ứng là 77,5% so với 75% và 91,5% so với 88,2% [82].

Thử nghiệm lâm sàng với phác đồ có Taxane

Sự thành công của nhóm taxan trong điều trị ung thư vú di căn đã dẫn đến sự ra đời của một loạt các nghiên cứu lớn về vai trò của taxan (docetaxel và paclitaxel) trong điều trị bổ trợ ung thư vú Những nghiên cứu này tập trung vào ba phác đồ chính: taxan kế tiếp anthracycline, taxan đồng thời với anthracycline, và thay thế anthracycline bằng nhóm taxan.

Nghiên cứu đầu tiên trong nhóm nghiên cứu điều trị tuần tự taxan và anthracycline đó là nghiên cứu CALGB 9344, thiết kế nghiên cứu như sau:

bệnh nhân ung thư vú có hạch nách dương tính được điều trị bổ trợ hóa trị phác đồ AC x 4 chu kỳ với các mức liều doxorubicin khác nhau, tiếp sau đó được điều trị với hóa chất paclitaxel 175mg/m2 chu kỳ 3 tuần x 4 đợt. Kết quả thu được việc thêm 4 đợt hóa trị có paclitaxel cải thiện được cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ so với nhóm chứng chỉ điều trị với 4 đợt AC và lợi ích này rõ rệt hơn đối với bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính so với bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính [6].

Một số nghiên cứu hiệu quả của phác đồ hóa trị trong đó taxan thay thế anthracycline. Nghiên cứu PACS 01 so sánh hiệu quả phác đồ 6 FEC (epirubicin 100mg/m2, 5FU 500mg/m2, cyclophosphamide 500mg/ m2, tất cả truyền ngày 1 chu kỳ 3 tuần) với phác đồ 3 FEC như trên sau đó thêm 3 đợt docetaxel 100mg/m2 chu kỳ 3 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy phác đồ 3FEC + 3D cải thiện được cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ so với phác đồ 6FEC [83].

Nghiên cứu GEICAM 9906 thiết kế nghiên cứu phối hợp paclitaxel sau anthracycline trên bệnh nhân có hạch nách dương tính. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm, nhóm thứ nhất được hóa trị 6FEC, nhóm thứ 2 được điều trị 4FEC sau đó 8 tuần paclitaxel 100mg/ m2. Kết quả cho thấy phác đồ có taxan làm giảm được 23% nguy cơ tái phát trong khi đó không làm tăng có ý nghĩa các độc tính [84].

Các nghiên cứu điều trị đồng thời taxan và anthacycline cũng đã được tiến hành, trong số đó có 2 thử nghiệm lâm sàng lớn: Thử nghiệm BCIRG 001 (The Breast Cancer International Reseach Group) so sánh hiệu quả phác đồ điều trị bổ trợ 6FAC (doxorubicin 50mg/m2, 5FU 500mg/m2, cyclophosphamide 500mg/m2, tất cả truyền ngày 1 chu kỳ 3 tuần) với phác đồ TAC (doxorubicin 50mg/m2, cyclophosphamide 500mg/m2, docetaxel 75mg/m2, tất cả truyền ngày 1 chu kỳ 3 tuần). Kết quả cho thấy phác đồ TAC cải thiện được cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn

bộ tại thời điểm phân tích sau thời gian theo dõi trung bình 55 tháng. Với thời gian theo dõi trung bình 10 năm, kết quả cập nhật của phác đồ được báo cáo trong hội nghị ung thư vú San Antonio 2010 cho thấy phác đồ TAC vẫn duy trì lợi ích sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ so với phác đồ FAC, tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 10 năm của 2 nhóm TAC và FAC tương ứng là 62% và 55% (HR=0,8, 95%CI 0,68-0,93, p=0,0043). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm của hai nhóm tương ứng là 76% và 69% (HR=0,74, 95%CI 0,61-0,9, p=0,002). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ các biến chứng lâu dài của hai phác đồ với thời gian theo dõi 10 năm [85].

Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên đánh giá vai trò của taxan thay thế anthracycline của tác giả Jone S và CS trên 1.016 bệnh nhân ung thư vú chủ yếu ở giai đoạn I, II được hóa trị bổ trợ với phác đồ 4AC hoặc 4 TC (cyclophosphamide 600mg/m2, docetaxel 75mg/m2, tất cả truyền ngày 1 chu kỳ 3 tuần). Phân tích kết quả sau 7 năm cho thấy phác đồ TC cải thiện thời gian sống thêm không bệnh 85% so với AC 79% với p=0,018, cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ 88% (TC) so với 84% (AC) với p=0,045. Độc tính sốt do hạ bạch cầu, đau cơ, khớp cao hơn ở nhóm sử dụng TC, trong khi đó nôn, độc tính trên tim và loạn sản tủy gặp nhiều hơn ở nhóm AC [86].

Tất cả các phác đồ nghiên cứu có taxan đều phải chú ý sự thích đáng đến cả lợi ích và độc tính. ECOG 1199 tiến hành ngẫu nhiên trên 4.950 bệnh nhân được điều trị 4 liệu trình hóa trị khác nhau sau khi điều trị phác đồ hóa trị cơ bản AC với hạch nách dương tính: paclitaxel 175mg/ m2 mỗi 3 tuần x 4 đợt, paclitaxel 80mg/m2 hàng tuần trong 12 tuần, docetacel 100mg/m2 mỗi 3 tuần x 4 đợt, docetaxel 35mg/m2 hàng tuần trong 12 tuần. Kết qủa cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 5 năm tương ứng của các phác đồ lần lượt là 76,9%; 81,5%; 81,2%; 77,6%. Cả phác đồ paclitaxel hàng tuần và docetaxel chu kỳ 3 tuần đều có tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn có ý nghĩa so với paclitaxel mỗi 3 tuần. Trong khi đó cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ chỉ

có ý nghĩa ở nhóm paclitaxel hàng tuần so với paclitaxel chu kỳ 3 tuần. Độc tính tăng ở nhóm sử dụng docetaxel, đặc biệt các độc tính trên hệ tạo máu, do đó có một số các trường hợp không hoàn thành hết chu trình điều trị docetaxel hàng tuần. Những phát hiện trên đã chứng minh tầm quan trọng của kế hoạch điều trị và gợi ý cho việc lựa chọn phác đồ paclitaxel hàng tuần trong các nghiên cứu tương lai [87].

Một phân tích đa biến trên 14 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhằm đánh giá tốt hơn việc thêm taxan vào phác đồ có anthracycline, đã cho thấy hiệu cao hơn hẳn cả trong việc giảm nguy cơ tái phát (17%) và tăng thời gian sống thêm toàn bộ (15%). Tóm lại thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ tăng có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị với taxan so với nhóm không được điều trị với taxan.

4.2.2. Kết quả sống thêm không bệnh và toàn bộ

Như vậy hoá trị bổ trợ đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị UTV giai đoạn sớm, vì đây là giai đoạn bệnh có thể chữa khỏi. Dù có nhiều sự tiến bộ trong nghiên cứu các thuốc mới, phác đồ mới, vẫn có tỉ lệ bệnh nhân nhất định tái phát, đặc biệt nhóm bệnh nhân nguy cơ cao. Hóa trị liều cao đã được nghiên cứu và cho thấy dung nạp kém, không tăng hiệu quả điều trị. Nghiên cứu theo hướng tăng tần suất giữa các chu kì hoá trị ra đời nhằm giải quyết vấn đề này trên cơ sở lý thuyết chu kì dày hơn sẽ dẫn đến ít thời gian và cơ hội cho sự xuất hiện và tăng sinh của tế bào kháng thuốc. Thực tế các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng đã chứng minh tính an toàn và hiệu quả của phác đồ hoá trị liều dày. Như vậy bên cạnh các tiến bộ về thuốc hoá trị Anthracycline, Taxan giúp giảm 1/3 tỉ lệ tử vong do UTV so với không điều trị bổ trợ, tiến bộ mới nhất trong điều trị bổ trợ UTV là điều trị liều dày với sự kết hợp của yếu tố kích thích tăng sinh dòng bạch cầu hạt, đem lại hy vọng có thể chữa khỏi UTV giai đoạn sớm.

NCCN đã xếp phác đồ AC – T liều dày vào nhóm phác đồ ưu tiên với mức bằng chứng 1. Như vậy về lý thuyết có thể áp dụng phác đồ liều dày cho tất cả các bệnh điều trị bổ trợ, tuy nhiên trên thực tế lâm sàng phác đồ liều dày được các nhà nội khoa ung thư ưu tiên sử dụng nhiều hơn cho các trường hợp có nguy cơ cao. Tại thời điểm đề cương được thông qua tháng 8 năm 2016, số lượng các bệnh nhân được điều trị phác đồ liều dày không nhiều do các bác sĩ e ngại độc tính, vấn đề thói quen cũng như kinh phí sử dụng thuốc dự phòng hạ bạch cầu Peg-Filgrastim lớn và chưa được bảo hiểm y tế thanh toán. Chính vì việc điều trị nên chúng tôi không thể tiến hành nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm đối chứng với nhóm liều thông thường.

Thời gian theo dõi trung bình 37 tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất 20 tháng, dài nhất 42 tháng (tính từ thời điểm phẫu thuật). Tất cả 152 bệnh nhân đều được theo dõi sát, không bệnh nhân nào bị mất thông tin theo dõi. Bệnh nhân được điều trị đầu tiên tháng 9 năm 2016, với thời gian theo dõi 42 tháng. Phần lớn bệnh nhân trong nhiên cứu được điều trị trong 2 năm 2016, và 2017.

Tính đến thời điểm tháng 9 năm 2020 có 5/152 bệnh nhân tái phát. Thời gian từ lúc phẫu thuật đến khi tái phát của 5 bệnh nhân lần lượt là: 20 tháng, 24 tháng, 33 tháng, 36 tháng và 40 tháng. Hai bệnh nhân tái phát di căn phổi, 1 bệnh nhân tái phát di căn gan, 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ và di căn xương, một bệnh nhân tái phát di căn xương đơn thuần.

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 39,2 tháng (95% CI 38,1-40,3). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, tương ứng là 100%, 98.7%, 97.4%. Tính đến tháng 3 năm 2020, có 1 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 39 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 40,2 tháng (95% CI 39,5-41,7). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là: 100%; 100%; 99,3%.

Bệnh nhân tử vong là trường hợp 36 tuổi, được chẩn đoán UTV trái, được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi. Giai đoạn sau mổ pT2N2M0 (giai đoạn III), giải phẫu bệnh UTBM thể ống xâm nhập độ 3, 4/15 hạch nách

di căn. Thụ thể ER (+) 40%, PR (+) 10%, Her2 (+++). Sau điều trị hóa chất bổ trợ AC-TH bệnh nhân được xạ trị tuyến vú trái tổng liều 66Gy. Bệnh nhân được điều trị nội tiết zoladex + tamoxifen sau đó. Tháng 9/2019 bệnh tái phát di căn phổi, tràn dịch màng phổi ác tính. Chúng tôi tiến hành điều trị hoá trị phác đồ Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab 3 chu kì nhưng không đáp ứng. Bệnh nhân tử vong vào tháng 12/2019 trong bệnh cảnh suy hô hấp do tổn thương di căn phổi.

Nghiên cứu CALGB 9741 trên 2.005 bệnh nhân có hạch nách dương tính được phân ngẫu theo thiết kế 2 x 2, nhóm điều trị đồng thời AC và T so với nhóm điều trị tuần tự, nhóm điều trị mỗi 3 tuần AC và T so với nhóm điều trị mỗi 2 tuần AC và T. Kết quả phác đồ điều trị phối hợp mỗi 2 tuần có kết quả cao hơn phối hợp hóa chất mỗi 3 tuần về thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ. Tỉ lệ sống thêm không bệnh ở thời điểm 4 năm của nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ liều dày 2 tuần là 82%, trong khi nhóm chu kì 3 tuần truyền thống là 75%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với tỉ suất chênh HR = 0,74 (p = 0,01). Tương tự với tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm tương ứng 92% và 90% với tỉ suất chênh HR = 0,69 (p = 0,01). Dựa vào nghiên cứu CALGB 9741, phác đồ hóa trị liều dày AC + T được sử dụng phổ biến tại Mỹ [6].

Nghiên cứu pha III GONO-MIG của tác giả Marco Venturini và cộng sự tại Ý thực hiện lấy ngẫu nhiên trên 1.214 bệnh nhân so sánh hiệu quả điều trị bổ trợ 6 chu kỳ phác đồ FEC mỗi 3 tuần với 6 chu kỳ FEC mỗi 2 tuần. DFS, OS 5 năm ở 2 nhóm tương ứng 78% so với 78% và 91% so với 89% [5].

Nghiên cứu NSABP B38 trên 4894 bệnh nhân chia làm 3 nhóm, điều trị TAC x 6 chu kì (liều 3 tuần), 4 AC – 4 P liều dày và 4 AC – 4 PG (kết hợp paclitaxel và gemcitabine) liều dày. Ở nhánh điều trị phác đồ 4AC – 4P liều dày bao gồm 1634 bệnh nhân tỉ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 82,2%, sống thêm toàn bộ 5 năm là 90,8%. Kết quả này cải thiện có ý nghĩa

thống kê (HR = 0,87, p = 0,04) so với nhánh điều trị phác đồ liều thông thường với DFS là 80,1% và OS là 89,6% [54].

Nghiên cứu Panther là nghiên cứu lớn gần đây nhất đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất liều dày trên 2017 bệnh nhân chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm, 1006 bệnh nhân được điều trị liều dày 4EC-4D và 1011 bệnh nhân được điều trị phác đồ 3FEC-3D chu kì 3 tuần. Kết quả nghiên cứu công bô năm 2016 cho thấy nhóm điều trị liều dày cải thiện sống thêm không bệnh 5 năm so với liều 3 tuần từ 82,1% lên 86,7% và sống thêm toàn bộ 5 năm từ 90,2% lên 92,1%. [56]

Nghiên cứu AGO trên 1284 bệnh nhân UTV hạch nách dương tính được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm điều trị bổ trợ phác đồ EC-T chu kì 2 tuần và 3 tuần. Kết quả cho thấy tỉ lệ sống thêm không bệnh 5 năm của nhánh liều dày là 70%, nhánh liều 3 tuần là 62% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với HR = 0.72 (95% CI 0.59 - 0.87, p < 0.001), kết quả sống thêm toàn bộ tương ứng là 82% và 77%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với HR = 0.76 (95% CI, 0.59 - 0.97; P = 0.029) [57]

Theo nghiên cứu của tác giả Margot Burnell trên 2104 bệnh nhân UTV chia ngẫu nhiên 3 nhanh điều trị FEC, AC-T liều thông thường và EC-T liều dày. Trong số 701 bệnh nhân UTV hạch nách dương tính (chiếm tỉ lệ 72,2%) hoặc âm tính có nguy cơ cao, điều trị phác đồ 4EC-4P liều dày, tỉ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm là 90,1% [88].

Theo phân tích tổng hợp của tác giả Gray R và cộng sự trên 37 298 bệnh nhân UTV từ 26 thử nghiêm lâm sàng so sánh phác đồ hoá trị liều dày 2 tuần và phác đồ liều 3 tuần trong điều trị bổ trợ UTV công bố trên tạp chí Lancet năm 2019 với thời gian theo dõi trung bình 7,4 năm cho thấy nhóm bệnh nhân điều trị liều dày tỉ lệ tái phát là 28.0% so với 31.4% so với nhóm điều trị liều 3 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với HR = 0,86; 95% CI 0,82-0,89; p< 0.0001. Tỉ lệ tử vong do UTV cũng thấp hơn nhóm điều trị liều dày (18,9% so với 21,3%) so với nhóm điều trị 3 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

với HR 0,87; 95% CI 0,83–0,92; p<0,0001. Lợi ích về giảm tỉ lệ tái phát và tử vọng được ghi nhận ở tất cả các phân nhóm về đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm khối u như tuổi, tình trạng kinh nguyệt, kích thước khối u, tình trạng di căn hạch nách, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng Her2, chỉ số Ki67 [7].

Như vậy, hiệu quả của phác đồ liều dày giảm tỷ lệ tử vong, tăng thời gian sống thêm không bệnh và toàn bộ so với nhóm chứng điều trị liều thông thường. Kết quả sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số kết quả báo cáo quốc tế, tuy nhiên trong các nghiên cứu của tác giả nước ngoài, là những nghiên cứu đầu tiên nên giai đoạn bệnh lựa chọn muộn hơn và các yếu tố nguy cơ nhiều hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu CALGB 9741 đối tượng lựa chọn là những bệnh nhân có di căn hạch nách, trong nghiên cứu N9831 có 86,3% bệnh nhân có hạch nách di căn và trong nghiên cứu BCIRG 006 tỷ lệ di căn hạch nách là 71%. Tỷ lệ bệnh nhân có hạch nách di căn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 39,7%. Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng, chính vì vậy đây là lý do mà kết quả sống thêm của chúng tôi cao hơn kết quả công bố của các tác giả nước ngoài.

Nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Kim Anh đánh giá kết quả điều trị và độc tính của phác đồ bổ trợ AC-T trên bệnh nhân UTV giai đoạn II, III với tình trạng Her 2/neu bất kỳ. Trong nghiên cứu này có 54 bệnh nhân, 42,5% bệnh nhân ở giai đoạn II; 57,5% bệnh nhân ở giai đoạn III. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 90,6%; 79,1%; 77%; 73,4%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 98,1%; 94,3%; 87,8%; 84,1%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ thấp hơn kết quả của chúng tôi [61].

4.2.3. Bàn luận về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Theo y văn các yếu tố tuổi, giai đoạn bệnh (kích thước u, tình trạng di căn hạch), thể mô học, độ mô học, tính chất xâm nhập mạch máu, bạch huyết,

tình trạng Her 2, tình trạng thụ thể nội tiết, dấu ấn tăng sinh tế bào (Ki67) và hồ sơ đột biến gen tiên đoán khả năng đạt lợi ích từ điều trị bổ trợ.

Tuổi quá trẻ (dưới 35) hoặc quá già (≥70) đều là yếu tố dự báo tiên lượng xấu ở ung thư vú. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ở tuổi dưới 35, từ 35-69 lần lượt là 74,7% so với 83,8-88,3% [89]. Một số nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỉ lệ tử vong tăng lên ở những phụ nữ cao tuổi mắc ung thư vú tuổi (>65 tuổi) [90]. Chủng tộc cũng là một yếu tố tiên lượng của ung thư vú. Phụ nữ da đen có tỉ lệ mắc ung thư vú thấp hơn phụ nữ da trắng, song tỉ lệ tử vong do ung thư vú lại cao hơn [91]. Theo nghiên cứu của chúng tôi không có sự liên quan sống thêm không bệnh với tuổi. Nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 39,8 tháng, nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 37,9 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh ở hai nhóm tuổi trên và dưới 40 không có ý nghĩa thống kê với p =0,054. Do vậy phác đồ liều dày đã giúp nhóm bệnh nhân trẻ tuổi ít tái phát hơn, tỉ lệ gần tương đương với nhóm trên 40 tuổi.

Theo nghiên cứu của chúng tôi không có sự liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học. Độ mô học 1 không có bệnh nhân nào tái phát (0/2), độ mô học 2 có 3 bệnh nhân tái phát (3/103), độ mô học 3 có 2 bệnh nhân tái phát (1/47). Chúng tôi phân tích sống thêm liên quan đến độ mô học 2 và 3. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh liên quan với độ mô học (p= 0,059). Theo tiêu chuẩn Elston-Ellis về độ mô học căn cứ vào mức độ biệt hóa cấu trúc ống, đặc điểm nhân tế bào và hoạt động phân bào chia 3 độ, độ mô học 1 (độ mô học thấp- tiên lượng tốt hơn), độ 3 (độ mô học cao- tiên lượng xấu) và độ 2 gồm các đặc điểm trung gian giữa độ 1 và 3. Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập hay gặp hơn ung thư biệt mô thể tiểu thùy xâm nhập với các tỉ lệ 70% và 10%. Theo tác giả Pestalozzi ung thư biểu mô thể ống xâm nhập hay tái phát trong khoảng 6 năm đầu tiên trong khi thể tiểu thùy xâm nhập lại hay tái phát sau 6 năm [92]. Các thể ung thư vú ít gặp khác như thể ống, thể nhú, thể nhầy, thể tủy và thể tuyến nang thường có tiên lượng tốt.

Tuy nhiên 2 thể ít gặp khác là thể ống nhỏ và thể dị sản ung thư biểu mô lại có tiên lượng rất xấu.

Theo nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan giữa sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II là 41,5 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn III là 38,6 tháng. Khác biệt về thời gian sống thêm theo giai đoạn có ý nghĩa thống kê với p = 0,033. SEER thống kê 24.740 trường hợp ung thư vú cho kết quả tỉ lệ sống thêm 5 năm ở các bệnh nhân có khối u < 2cm, 2-5cm và >5 cm lần lượt là 91%, 80% và 63% [93]. Ung thư vú thể viêm là thể ác tính cao và tiên lượng rất xấu. Theo Siegel R và cộng sự di căn hạch là yếu tố tiên lượng rất xấu, làm thời gian sống thêm 5 năm của ung vú từ trên 99% xuống 84% [94]. Theo tác giả De Boer M di căn hạch tăng tỉ lệ tử vong do UTV 44% với HR = 1,44 [95].

Thụ thể nội tiết: biểu hiện thụ thể estrogen (ER) và thụ thể pro- gesterone (PR) là yếu tố tiên lượng quan trọng. Tỉ lệ tái phát cao hơn trong 5 năm đầu tiên đối với nhóm ER âm tính. PR là yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư vú, PR dương tính làm tăng tỉ lệ sống thêm không bệnh 1,94 lần [96]. Nhóm luminal B (ER +, PR -) có tiên lượng xấu hơn Luminal A. Theo nghiên cứu của chúng tôi có sự liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể nội tiết. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể nội tiết dương tính là 42 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể nội tiết âm tính là 38,3 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,042.

Sự biểu hiện quá mức thụ thể phát triển biểu mô là một yếu tố tiên lượng không tốt đặc biệt trong trường hợp không được điều trị trúng đích HER2. Theo nghiên cứu của chúng tôi, có sự liên quan sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể Her2. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể Her2 âm tính là 42 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể Her2 dương tính là 37,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,047

Ngày nay ngoài yếu tố giai đoạn, đặc điểm mô học và các dấu ấn hoá mô

miễn dịch, có một số công cụ đánh giá các dấu ấn của các gen trên DNA và RNA, như thang điểm đánh giá chỉ số tái phát đánh giá trên 21 gen (Oncotype DX), đánh giá trên 70 gen (Mamma- print) và đánh giá theo PAM50 [97]. Tuy nhiên chưa được sử dụng phổ biến.

Cho đến thời điểm phân tích số liệu có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu tử vong, vì vậy chúng tôi không phân tích ảnh hưởng của các yếu tố kể trên đến sống thêm toàn bộ do sự kiện tử vong ít. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi để phân tích các yếu tố liên quan này với thời gian theo dõi dài hơn, nhiều các sự kiện tử vong do tái phát di căn hơn.

Các nghiên cứu quốc tế lớn về điều trị 4AC-4P liều dày là CALGB 9741, GONO-MIG, NSABP B38, Panther, AGO không so sánh các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị trong nội tại nhanh điều trị liều dày nhưng khi so sánh các phân nhóm tuổi, độ mô học, giai đoạn bệnh, tình trạng Her2, tình trạng thụ thể nội tiết giữa 2 nhóm điều trị liều dày và liều thông thường cho thấy liều dày đạt lợi ích điều trị ở tất cả các phân nhóm tuy nhiên ở phân nhóm nguy cơ cao, có xu hướng đạt được lợi ích cao hơn [6], [54], [56], [57].

4.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị

4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính trên hệ tạo huyết là độc tính đáng quan tâm nhất khi bệnh nhân điều trị phác đồ liều dày. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn thành 8 chu kỳ hóa chất, không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính không hồi phục. 100% bệnh nhân được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng theo thiết kế nghiên cứu. Tất cả 152 bệnh nhân đều được điều trị đủ liều (100% liều chuẩn). Không bệnh nhân nào phải giảm liều hóa chất.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích trên tổng số 1216 chu kỳ điều trị của tất cả các bệnh nhân cho thấy tỉ lệ hạ BC độ 3-4 là 13,8%. Tỉ lệ hạ BCĐNTT độ 3-4 là 6,4%. Tỉ lệ sốt hạ BC 4,9%. Số chu kỳ hạ tiểu cầu ít gặp,

chỉ chiếm 14,6%, trong đó không có trường hợp nào hạ độ 3,4. Hạ huyết sắc tố gặp trong 35,9 % số các chu kỳ nhưng chủ yếu hạ huyết sắc tố độ 1, chiếm 23,3% và không có trường hợp nào hạ độ 3,4. Theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền trên 63 bệnh nhân UTV có Her2 dương tính, giai đoạn II, III điều trị phác đồ AC-TH liều 3 tuần, khi phân tích trên tổng số 504 chu kỳ điều trị của tất cả các bệnh nhân cho thấy hạ BC độ 3-4 chiếm 1,6%, hạ BCĐNTT độ 3-4 chiếm 4,6%, hạ BC có sốt chiếm 2,8%. Số chu kỳ hạ tiểu cầu ít gặp, chỉ chiếm 1%. Hạ huyết sắc tố gặp trong 22% số các chu kỳ nhưng chủ yếu hạ huyết sắc tố độ 1. Các kết quả này đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [66]

Độc tính huyết học chủ yếu gặp trong các chu kỳ AC, bệnh nhân dung nạp thuốc tốt hơn với paclitaxel đơn thuần hoặc kết hợp trastuzumab. Tỷ lệ hạ BC , hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 3 ở các chu kỳ truyền 4AC/4P tương ứng là 11,8%/10,2%; 5,3%/3,6%; 3,9%/3,1%; 0/0 và 0/0 (%). Tỷ lệ hạ BC , hạ BCĐNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 4 ở các chu kỳ truyền 4AC/4P tương ứng là 3,6%/2%; 2,8%/1,2%; 2%/1%; 0/0 và 0/0 (%). Tuy nhiên theo nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Kim Anh đánh giá kết quả điều trị và độc tính trên 54 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III điều trị phác đồ bổ trợ AC-T, tỷ lệ hạ BC, BCĐNTT độ 3 trở lên phác đồ 4 AC thấp hơn phác đồ 4P. Cụ thể tỉ lệ hạ BC, BCĐNTT giai đoạn điều trị 4 AC là 42,6%/53,7% trong đó chủ yếu là độ 1 (33,3%/37,0%) và độ 2 (9,3 %/14,8 %), độ 3 là 0%/3,7%, không có hạ BC và BCĐNTT nặng độ 4. Tỷ lệ hạ BC, hạ BCĐNTT phác đồ 4 paclitaxel là 46,4 %/44,4 %; trong đó chủ yếu là độ 1 (27,8%/40,7%), độ 2 là 9,3%/3,7 %, độ 3 là 7,4%/7,4% và độ 4 là 1,9%/3,7%. [61]. Theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền độc tính huyết học trong các chu kỳ AC tần suất cao hơn các chu kì paclitaxel, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Khi tính độc tính cao nhất trong 8 chu kỳ điều trị hóa chất trên mỗi bệnh nhân. Tỉ lệ hạ BC độ 3-4 là 14.5%. Tỉ lệ hạ BCĐNTT độ 3-4 là 9.2%. Tỉ

lệ sốt hạ BC độ 3-4 là 6.5%. Độc tính hạ tiểu cầu, hạ huyết sắc tố độ 3-4 không gặp. Theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền, khi tính chu kì độc tính cao nhất, tỷ lệ hạ BC độ 3; 4 tương ứng là 6,4% và 0%, tỷ lệ hạ BCĐNTT độ 3; 4 tương ứng là 15,8% và 7,9%; có 8% bệnh nhân hạ BC độ 4 có sốt và 4,8% bệnh nhân hạ huyết sắc tố độ 3. Như vậy tỉ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính và hạ bạch cầu có sốt cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [66]. Do các bệnh nhân của chúng tôi mặc dù dùng liều dày nhưng được dùng thuốc dự phòng hạ bạch cầu.

Theo nghiên cứu CALGB9741, đối với phác đồ 4AC-4P liều dày tỉ lệ hạ BC độ 3-4 là 5,9%. Tỉ lệ hạ BCĐNTT độ 3-4 là 9,5%. Tỉ lệ sốt hạ BC 3%. Như vậy tỉ lệ hạ BCĐNTT tương đương với nghiên cứu của chúng tôi nhưng tỉ lệ hạ BC có sốt thấp hơn. Đối với phác đồ 4AC-4P chu kì 3 tuần, tỉ lệ hạ BC, BCĐNTT và hạ BC có sốt lần lượt là 12%, 42,8% và 5,4%, cao hơn phác đồ liều dày có ý nghĩa thống kê với $p < 0.01$ do bệnh nhân không được dự phòng G-CSF [6].

Bảng 4.2. Độc tính độ 3; 4 trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu CALGB9741

Độ	Phác đồ 4AC-4P 3 tuần					Phác đồ 4AC-4P 2 tuần				
	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb N (%)	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb N (%)
Độ 3	3 (0,6%)	0 (0%)	27 (5,4%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	13 (2,6%)	**1** (0,2%)	**0** (0%)
Độ 4	57 (11,4%)	214 (42,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	28 (5,7%)	46 (9,3%)	2 (0,4%)	**3** (0,6%)	**1** (0,2%)
Tổng	500	500	500	500	500	493	493	493	493	493

Theo nghiên cứu NSABP B-38, tỉ lệ hạ BC độ 3,4 có sốt đối với phác đồ 4AC-4P liều dày là 3%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong khi tỉ lệ hạ BC độ 3,4 ở nhóm điều trị liều thông thường của nghiên cứu này là 9% với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0.001$ [54]

Theo nghiên cứu của tác giả Fornier và cộng sự nghiên cứu 39 bệnh nhân ung thư vú điều trị phác đồ 4EC-4T liều dày, tỉ lệ hạ BCĐNTT là 21%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên đây là nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ [78]

Theo nghiên cứu của tác giả Margot Burnell trên 2104 bệnh nhân UTV chia ngẫu nhiên 3 nhanh điều trị FEC, AC-T liều thông thường và EC-T liều dày. Trong số 701 bệnh nhân điều trị phác đồ 4EC-4P liều dày, tỉ lệ sốt hạ BC độ 3,4 là 16,1%, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. [88].

Như vậy các nghiên cứu quốc tế, tỷ lệ mức độ các độc tính trên hệ tạo huyết không đồng nhất, đặc biệt tỉ lệ hạ BC, hạ BCĐNTTT và hạ BC có sốt, tuy nhiên các tỉ lệ này thường không vượt quá 10-15%, đặc biệt tỉ lệ hạ BC có sốt, biến chứng nguy hiểm nhất của hoá trị, thường không quá 10%. Khi so sánh với nhóm điều trị liều 3 tuần, thì phác đồ liều dày không tăng có ý nghĩa độc tính trên hệ tạo huyết nhờ được dự phòng G-CSF, thậm chí một số nghiên cứu đã dẫn tỉ lệ hạ BCĐNTT và hạ BC có sốt còn thấp hơn nhóm dùng liều 3 tuần [6], [54], [98], [99], [100], [101], [102]. 10 bệnh nhân bị sốt hạ BC trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào có bằng chứng nhiễm khuẩn trên lâm sàng và xét nghiệm. Tất cả các bệnh nhân đều đáp ứng với liệu pháp kháng sinh, hết sốt trong vòng 3 ngày và không bệnh nhân nào phải trì hoãn quá 5 ngày điều trị.

Theo phân tích tổng hợp của tác giả Gray R và cộng sự trên 37 298 bệnh nhân UTV từ 26 thử nghiêm lâm sàng so sánh phác đồ hoá trị liều dày 2 tuần và phác đồ liều 3 tuần trong điều trị bổ trợ UTV công bố trên tạp chí Lancet năm 2019 với thời gian theo dõi trung bình 7,4 năm cũng cho thấy hóa chất

liều dày 2 tuần, dự phòng nguyên phát G-CSF là bắt buộc ở tất cả các nghiên cứu dẫn tới hạ BCĐNTT độ 3-4 và sốt hạ BC thấp hơn so với nhóm liều 3 tuần, tuy nhiên tỉ lệ thiếu máu độ 3,4 cao hơn. Tỉ lệ tuân thủ điều trị, chất lượng cuộc sống tương đương ở cả 2 nhóm dùng cùng loại thuốc, cùng liều lượng và cùng số chu kỳ hóa chất trong khi lợi thế của phác đồ hoá trị liều dày là quá trình điều trị được hoàn thành sớm hơn [7].

4.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độc tính ngoài hệ tạo huyết chủ yếu được ghi nhận là độc tính gan, thận, nôn, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, rối loạn thần kinh ngoại vi. Phản ứng nhẹ với paclitaxel gặp ở 1 bệnh nhân trong chu kỳ truyền đầu tiên, bệnh nhân có biểu hiện nóng bừng mặt, cảm giác hồi hộp, khó thở. Bệnh nhân được xác định mạch, huyết áp bình thường, nhịp thở bình thường, được xử trí solumedrol 40mg, dimedrol 20mg. Sau 30 phút bệnh nhân ổn định, hết các triệu chứng và tiếp tục được truyền paclitaxel với tốc độ chậm hơn, bệnh nhân truyền hết paclitaxel và các đợt sau không xảy ra phản ứng truyền.

Mệt mỏi, nôn, buồn nôn, viêm miệng thường gặp hơn khi điều trị phác đồ AC, độ 2, 3 tương ứng là 27,1%/3,9%; 16,8%/2,3; 1,2%/0%. Độc tính tiêu chảy có thể xảy ra khi điều trị với AC hoặc paclitaxel, độc tính tiêu chảy độ 2,3 khi điều trị phác đồ AC là 6,4%/1%. Trong giai đoạn điều trị 4AC, độc tính trên thận ít gặp, độc tính trên gan chiếm 20,6% nhưng chủ yếu độ 1,2.

Phù ngoại vi, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi bắt đầu xuất hiện nhiều hơn ở các chu kỳ điều trị với paclitaxel, bệnh nhân có cảm giác phù mặt, tay chân to lên, tăng cân trong quá trình điều trị. Cảm giác tê bì đầu ngón tay, chân thường gặp nhưng ở mức độ nhẹ, nặng hơn ở các chu kỳ sau, thường tạo cho bệnh nhân cảm giác không thoải mái tuy nhiên không hạn chế vận động. Độc tính mệt, nôn, tiêu chảy, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 2 trong các chu kỳ 4P tương ứng là 25,5%; 15,5%; 5,4%; 2,6%; 14,1%. Tác dụng phụ mệt, nôn, tiêu chảy, đau cơ độ 3 tương ứng là 2,1%; 1,6%; 0,3% và

1%. Không có chu kỳ nào xuất hiện các độc tính viêm miệng, rối loạn thần kinh ngoại vi, tăng men gan và độc tính thận độ 3; 4.

Khi phân tích trên tổng số 1216 chu kỳ điều trị, các tác dụng phụ xuất hiện độc tính độ 3 trở lên bao gồm mệt, nôn, tiêu chảy, đau cơ, tương ứng là 3%; 2%; 0,7%; 0.5%. Tính trên tổng số 152 bệnh nhân, tỉ lệ này tương ứng là 8,6%; 2,6%; 3,2%; 2%.

Nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Kim Anh đánh giá kết quả điều trị và độc tính của phác đồ bổ trợ AC-T trên bệnh nhân UTV giai đoạn II, III trên 54 bệnh nhân, tác giả không ghi nhận các độc tính lâm sàng. Không có độc tính trên gan, thận độ 3,4. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [61].

Theo nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền trên 63 bệnh nhân UTV có Her2 dương tính, giai đoạn II, III điều trị phác đồ AC-TH liều 3 tuần, cho thấy không có bệnh nhân nào có độc tính nôn, buồn nôn, viêm miệng, tiêu chảy, phù ngoại vi, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 3; 4. Thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [66]

Nghiên cứu CALGB9741 (bảng 4.3) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ các độc tính ngoài hệ tạo huyết ở nhóm chứng và nhóm điều trị liều dày. Nhín chung các độc tính ngoài hệ tạo huyết từ độ 3 trở lên cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [6].

Bảng 4.3. Độc tính độ 3; 4 ngoài hệ tạo huyết trong nghiên cứu CALGB9741

Độ	**Phác đồ 4AC-4P 3 tuần**					**Phác đồ 4AC-4P 2 tuần**				
	Nôn N (%)	Tiêu chảy N (%)	Viêm miệng N (%)	Đau cơ N (%)	Thần kinh N (%)	Nôn N (%)	Tiêu chảy N (%)	Viêm miệng N (%)	Đau cơ N (%)	Thần kinh N (%)
Độ 3	41 (8,2%)	7 (1,4%)	14 (2,8%)	25 (5%)	2 (0,4%)	41 (8,3%)	5 (1%)	9 (1,8%)	26 (5,3%)	11 (2,2%)
Độ 4	3 (0,6%)	5 (1%)	0 (0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,2%)
Tổng	500	500	500	500	500	493	493	493	493	493

Nghiên cứu NSABP (bảng 4.4) cho thấy tỉ lệ các độc tính ngoài hệ tạo huyết từ độ 3 trở lên trong phác đồ liều dày ít gặp, hầu hết dưới 10% tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [54].

Bảng 4.4. Độc tính độ 3; 4 ngoài hệ tạo huyết nhánh điều trị 4AC-4P liều dày trong nghiên cứu NSABP B-38

Độ	Mệt N (%)	Nôn N (%)	Tiêu chảy N (%)	Viêm miệng N (%)	Đau cơ N (%)	Thần kinh N (%)
Độ 3/4	132 (8,1%)	50 (3,1%)	33 (2%)	8 (0,5%)	186 (11,5%)	117 (7,2%)
Tổng	1623	1623	1623	1623	1623	1623

Theo nghiên cứu Panther tỉ lệ độc tính mệt, nôn, tiêu chảy, viêm miệng, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 3, độ 4 ở nhánh điều trị 4EC/4D lần lượt là 9%/17%; 3%/0%; 1%/3%; 3%/6%; 3%/11% và 0%/3%, không có sự khác

biệt so với nhóm điều trị 3 tuần và tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [56].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các kết quả của các nghiên cứu quốc tế, phác đồ liều dày an toàn, ít gặp độc tính nặng gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và điều trị, so với phác đồ 3 tuần cũng không làm tăng độc tính có ý nghĩa [6], [54], [56], [103], [104], [105], [106], [107].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 152 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III điều trị bổ trợ phác đồ phác đồ liều dày 4AC-4P với thời gian theo dõi trung bình 37 tháng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị

- Trung vị thời gian sống thêm không bệnh ước tính theo Kaplan Meier: 39,2 tháng (95% CI 38,1-40,3). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là: 100%, 98.7%, 97.4%.
- Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 40,2 tháng (95% CI 39,5-41,7). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là: 100%; 100%; 99,3%.
- Trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II, III tương ứng là 41,5 tháng và 38,6 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,033.
- Trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể nội tiết dương tính, âm tính lần lượt là là 42 tháng, 38,3 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,042.
- Trung vị thời gian sống thêm không bệnh thụ thể Her2 âm tính, dương tính lần lượt là 42 tháng và 37,9 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,047
- Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh với tuổi và độ mô học, (p >0,05).

2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

- Tỉ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 là 13,8%. Tỉ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3-4 là 6,4%. Tỉ lệ hạ bạch cầu có sốt 4,9%. Không gặp hạ huyết sắc tố và hạ tiểu cầu độ 3-4.
- Tỷ lệ độc tính gan độ 3 là 0,7%, không có bệnh nhân nào độc tính độ 4.

- Không có bệnh nhân nào có độc tính trên thận độ 3-4.
- Tỉ lệ tác dụng phụ mệt, nôn, tiêu chảy, đau cơ độ 3 tương ứng là 3%; 2%; 0,7%; 0,5%. Không có trường hợp nào có tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết độ 4.

KIẾN NGHỊ

1. Phác đồ bổ trợ 4AC-4P liều dày cho thấy có hiệu quả trên bệnh nhân UTV về lợi ích sống thêm, độc tính của phác đồ chấp nhận được do vậy nên áp dụng rộng rãi phác đồ này, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có thể trạng tốt, tuổi trẻ, yếu tố nguy cơ cao.

2. Cần theo dõi hiệu quả của phác đồ trong thời gian dài hơn để có thể đánh giá hiệu quả lâu dài của phác đồ cũng như mối liên quan giữa một số yếu tố đến thời gian sống thêm.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Tuấn Anh , Nguyễn Tiến Quang, Lê Thanh Đức, Trần Văn Thuấn (2018). Hiệu quả của Pegfilgrastim trong dự phòng sốt hạ bạch cầu do hoá trị. Tạp chí Y Học Việt Nam. Tập 471. Trang 3-8.
2. Phạm Tuấn Anh , Trần Văn Thuấn, Lê Thanh Đức, Nguyễn Tiến Quang (2019). Đánh giá hiệu quả bước đầu và tính an toàn của phác đồ hoá trị 4AC-4P liều dày trong điều trị bổ trợ ung thư vú. Tạp chí ung thư học Việt Nam. Số 4. Trang 222-228.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J et al (2018). Estimates of worldwide burden of cancer in 2018: GLOBOCAN 2018. *Int J Cancer*; 127: 2893-2917
2. Bùi Diệu và CS (2008). Tình hình mắc ung thư ở phụ nữ Hà Nội giai đoạn 2005-2008. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam;* số 3-2011: 39-46
3. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2012). Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. Tạp Chí Ung Thư Học, 1, 13–19.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Version* 1.2020
5. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, et al (2005). Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*;97:1724–33.
6. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al (2003). Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adju- vant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741 / Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*;21:1431–9.
7. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, et al (2019). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. Lancet;393(10179):1440-1452.
8. American Joint Commitee on Cancer (2010). Breast cancer. AJCC Cancer staging hand book. 419-421.

9. Sinn H.P, Kreipe H (2013). A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care, 8(2), 149–154.
10. Elston E.W, Ellis I.O (1993). Method for grading breast cancer. J Clin Pathol, 46(2), 189–190.
11. Harris J.R et al (2014). Estrogen and Progesterone receptor testing for prognosis and prediction. Diseases of the breast. Fifth edition, Wolters Kluwer, Philadelphia.
12. Wolff A.C, Hammond M.E.H, Schwartz J.N et al (2007). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med, 131(1), 18–43.
13. Harris J.R et al (2014). Her2/ERBB2 Testing: Assessment of status for targeted therapies. Diseases of the breast. Fifth edition, Wolters Kluwer, Philadelphia.
14. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G et al (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer, 96(10), 1504–1513.
15. Polley M.Y.C, Leung S.C.Y, McShane L.M et al (2013). An international Ki67 reproducibility study. J Natl Cancer Inst, 105(24), 1897–1906.
16. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M (2013). St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. Breast Care, 8(2), 102–109.
17. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N (2015). St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. Breast Care, 10(2), 124–130.
18. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al (2013). Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for

predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 31(22), 2783–2790.

19. Buyse M, Loi S, Van't Veer L et al (2006). Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst, 98(17), 1183–1192.
20. Van 't Veer L.J, Dai H, Van de Vijver M.J et al (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature, 415(6871), 530–536.
21. Desmedt C, Piette F, Loi S et al (2007). Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res, 13(11), 3207–3214.
22. Trần Văn Thuấn (2014). Điều trị bệnh ung thư vú, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
23. Nguyễn Văn Hiếu (2015). Ung thư học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
24. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al (2012). Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, (4), CD006243.
25. Piccart-Gebhart M.J, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 353(16), 1659–1672.
26. Romond E.H, Perez E.A, Bryant J et al (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med, 353(16), 1673–1684
27. Oliva P et al (2014). Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. J Clin Oncol.

28. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P et al (2006). Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO, 17 Suppl 7, vii10–14.
29. Forbes J.F, Cuzick J et al (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol, 9(1), 45–53.
30. Davies C, Pan H, Godwin J et al (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet, 381(9869), 805–816.
31. Gray R.G, Rea D, Handley K et al (2013). aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol.
32. Burstein H.J, 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 32(21), 2255–2269.
33. Goss P.E, Ingle J.N, Martino S et al (2005). Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst, 97(17), 1262–1271.
34. Mamounas E.P, Jeong J.H, Wickerham D.L et al (2008). Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 26(12), 1965–1971.

35. Jakesz R et al (2005). Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). J Clin Oncol, 23, 2005: 527.
36. Trần Văn Thuấn (2011). Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
37. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 388(10063):2997-3005
38. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. (2012). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366(6):520-9.
39. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V et al (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, (6), CD006242.
40. Hudis C.A (2007). Trastuzumab-meTHAnism of action and use in clinical practice. N Engl J Med, 357(1), 39–51.
41. Norton, L (1997). Evolving concepts in the systemic drug therapy of breast cancer. Semin. Oncol. 24 (4 Suppl. 10), S10-3 – S10-10.
42. Coldman, A.J.; Goldie, J.H (1987). Impact of dose-intense chemotherapy on the development of permanent drug resistance. Semin. Oncol. 14 (4 Suppl. 4), 29 – 33.
43. Siu LL, Tannock IF (1997). Chemotherapy dose escalation: case unproven. J Clin Oncol;15:2765–8.
44. Hudis C (1996). New approaches to adjuvant chemotherapy for breast cancer. Pharmacotherapy;16(3 pt 2):88S–93.
45. Hudis C (2000). Dose-dense chemotherapy for breast cancer: the story so far. Br J Cancer;82:1897–9.

46. Marc L. Citron (2004) Dose Density in Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer, Cancer Investigation, 22:4, 555-568,
47. Piccart MJ, Biganzoli L, Di Leo A (2000). The impact of chemotherapy dose density and dose intensity on breast cancer outcome: what have we learned? Eur J Cancer;36(suppl 1):S4–10.
48. Mayers, C.; Panzarella, T.; Tannock, I.F (2001). Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer, 91 (17), 2246 – 2257.
49. Komrokji RS, Lyman GH (2004). The colony-stimulating factors: use to prevent and treat neutropenia and its complications. Expert Op in Biol Ther; 4:1897–910.
50. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al (2002): Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage II/IV breast cancer. J Clin Onco l20:727-731.
51. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al (2003): A randomized double-blind multicenter phaseIII study offixed-dosesingle-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 14:29-35.
52. Spunt SL, Irving H, Frost J, Sender L, Guo M, Yang BB, Dreiling L, Santana VM (2010): Phase II, randomized, open-label study of pegfilgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients. J Clin Oncol. Mar 10;28(8):1329-36.
53. Brugger W1, Bacon P, Lawrinson S, Romieu G, et al (2009). Neutrophil recovery in elderly breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline-containing chemotherapy with pegfilgrastim support. Crit Rev Oncol Hematol. Dec;72(3):265-9.

54. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al (2013). Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol; 31:3197–204.
55. Trudeau ME1, et al. Oncology (Williston Park). (2001) Optimizing adjuvant breast cancer chemotherapy: rationale for the MA.21 study. 15(5 Suppl 7):7-13.
56. Jonas C. S. Bergh, Theodoros Foukakis, Gunter von Minckwitz, et al (2016). PANTHER: Prospective randomized phase III trial of tailored and dose-dense versus standard tri-weekly adjuvant chemotherapy for high-risk breast cancer in the modern era of endocrine and anti-HER2 therapy. Journal of Clinical Oncology 34, no. 15_suppl (May 20, 2016) 1002-1002.
57. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al (2010). Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophos-phamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol;* 28:2874–80
58. Bộ Y tế (2015). Dược thư Quốc gia Việt nam, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
59. Oken M.M, Creech R.H, Tormey D.C, Horton J, Davis T.E, McFadden E.T (1982). Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol, 5, 649-655
60. U.S Department of Health and Human Service (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.
61. Đỗ Thị Kim Anh (2008). Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ 4AC-4Paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam, 1, 260–266.

62. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, et al (2018). Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol; 36:2433.
63. Dowsett M, Forbes JF, et al (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Lancet 2015; 386:1341.
64. Antoniou A, Pharoah P.D.P, Narod S et al (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet, 72(5), 1117–1130.
65. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al (2013). Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. J Natl Cancer Inst, 105(11), 812–822
66. Phùng Thị Huyền (2016), "Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp Trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III", Luận án Tiến Sĩ, Đại học Y Hà Nội.
67. Kummel S, Krocker J, Kohls A, et al (2006). Randomized trial: sur-vival benefit and safety of adjuvant dose-dense chemotherapy for node-positive breast cancer. *Br J Cancer*; 94:1237–44.
68. Fountzilas G, Dafni U, Gogas H, et al (2008). Post-operative dose- dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF in patients with high-risk breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Randomized Phase III Trial HE 10∕00. Ann Oncol; 19:853–60.
69. *Tạ Văn Tờ (2004).* Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.*

70. Nguyễn Văn Chủ và Lê Đình Roanh (2015). Đánh giá mối liên quan giữa typ phân tử ung thư biểu mô tuyến vú và chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI). Tạp Chí Y Học TP Hồ Chí Minh, 19(5), 127–133.
71. Phùng Thị Huyền và cộng sự (2012). Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính ER (-), PR (-), Her 2 (-) giai đoạn 2005-2007 tại Bệnh viện K. Tạp Chí Học Việt Nam, 389, 15–18.
72. Trần Văn Thuấn và cộng sự (2015). Nghiên cứu ứng dụng các tiến bộ mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú, Đề tài cấp Nhà nước KC10-17/11-15.
73. Tạ Văn Tờ và cộng sự (2001). Nghiên cứu thụ thể yếu tố phát triển biểu mô trong ung thư vú bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 5(4), 23–28.
74. Lê Đình Roanh (2001), " Ung thư vú ". Bệnh học các khối u. NXB Y học Hà Nội, tr 189- 211
75. Lê Thanh Đức (2014). Nghiên cứu hiệu quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP trong ung thư vú giai đoạn III. Luận án Tiến Sĩ. Đại Học Y Hà Nội.
76. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al (2006). Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst; 98:262.
77. Bertucci F, Finetti P, Roche H, et al (2013). Comparison of the prognostic value of genomic grade index, Ki67 expression and mitotic activity index in early node-positive breast cancer patients. Ann Oncol; 24:625.
78. Fornier MN, Seidman AD, Lake D, et al (2007). Increased dose density is feasible: a pilot study of adjuvant epirubicin and cyclo- phosphamide followed by paclitaxel, at 10- or 11-day intervals with filgrastim support in women with breast cancer. *Clin Cancer Res*;13:223–7.

79. Bonnadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al (1976). Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med; 294(8): 505-410.
80. Ganni L et al (2009). Role of Anthracyclines in the Treatment of Early Breast CancerJCO Oct 1:4798-4808
81. Laura F, et al (2005). Randomized, Controlled Trial of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil With and Without Tamoxifen for High- Risk, Node-Negative Breast Cancer: Treatment Results of Intergroup Protocol INT-0102.JCO November 20, vol. 23 no. 33 8313-832.
82. Trần Văn Thuấn và Nguyễn Bá Đức (2002). So sánh hiệu quả phác đồ CMF và CAF trong điều trị bổ trợ ung thư vú giai đoạn II,III. Tạp chí y học thực hành, 431, 232-236
83. Marino P1, Siani C, Roché H, Protière C, et al (2010). Cost-effectiveness of adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer patients: results of the PACS 01 economic study. Ann Oncol. Jul;21(7):1448-54.
84. Martin M, Brase JC, Calvo L et (2014). Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res. Apr 12;16(2):R38.
85. Mackey JR1, Martin M, Pienkowski T, et al (2013). Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow- up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. Lancet Oncol. Jan;14(1):72-80.
86. Jones S, et al (2009). Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8).

87. Adams S1, Gray RJ2, Demaria S et al (2014). Prognostic Value of Tumor- Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers From Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol. Jul 28. pii: JCO.2013.55.0491
88. Johnston M, Levine MN, Chapman JA, et al (2010). Cyclophospha-mide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-- risk node-negative breast cancer. J Clin Oncol; 28:77–82.
89. Fredholm H, et al (2009). Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. PLoS One.;4(11): 7695
90. Bastiaannet Eet al (2010). Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat;124(3):801.
91. Silber JH, et al (2013). Characteristics associated with differences in survival among black and white women with breast cancer. JAMA;310(4):389
92. Pestalozzi BC, Zahrieh D, et al (2008). Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. J Clin Oncol. 26(18):3006.
93. Carter CL, et al (1989). Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer.63:181
94. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014). Breast cancer statistics. Cancer J Clin.64(1):9.
95. De Boer M, van Dijck JA, et al (2010). Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. J Natl Cancer Inst. Mar;102(6):410-25.

96. Pinder SE, Ellis IO, Galea M et al (1994). Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up.Histopathology. Jan;24(1):41-7.
97. Trần Văn Thuấn (2015). Ứng dụng các thành tựu khoa học công nghệ trong điều trị nội khoa Bệnh ung thư vú, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
98. Hudis C, Citron M, Berry D, et al (2005). Five-year follow-up of INT C9741: dose dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effec- tive. *Breast Cancer Res Treat;* 94(20 suppl):Abstract–41.
99. Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al (2008). The safety of dose-- dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast can- cer. J Clin Oncol; 26:1216–22.
100. Sugarman S, Wasserheit C, Hodgman E, et al (2009). A pilot study of dose-dense adjuvant paclitaxel without growth factor support for women with early breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat;115:609–12.
101. Dang C, Lin N, Moy B, et al (2010). Dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by weekly paclitaxel with trastuzumab and lapatinib in HER2/neu-overexpressed/amplified breast cancer is not feasible because of excessive diarrhea. J Clin Oncol; 28:2982–8.
102. Drullinsky P, Sugarman SM, Fornier MN, et al (2010). Dose dense cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil is feasible at 14-day intervals: a pilot study of every-14-day dosing as adjuvant therapy for breast cancer. Clin Breast Cancer; 10:440–4.
103. McArthur HL, Rugo H, Nulsen B, et al (2011). A feasibility study of bevacizumab plus dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (AC) followed by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in early-- stage breast cancer. Clin Cancer Res; 17:3398–407.

104. Dang C (2011). The end of an era: shall we move forward? J Clin Oncol; 29:3849–51.
105. Cameron D, Barrett-Lee P, Canney P, et al (2012). The UK TACT2 Trial: comparison of standard vs. accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC) (CRUK/05/ 019). 36rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX.
106. P. Therasse, L. Mauriac, M. Welnicka-Jaskiewicz, P. Bruning, et al. (2003). Final Results of a Randomized Phase III Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With a Dose-Intensified Epirubicin and Cyclophosphamide Filgrastim as Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Breast Cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 5 (March 1), 2003: pp 843-850.
107. I. Craig Henderson, Donald A. Berry, George D. Demetri, et al (2003). Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 6: pp 976-983

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Bệnh viện K

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ VÚ

Họ và tên:……. Tuổi: SHS:

Địa chỉ:……

Điện thoại:……Ngày vào viện:..…/……/…

Tiền sử:

1. Có tiền sử mắc ung thư vú không

   Không: 0 Ung thư tại chỗ:1 Bệnh Paget:2

2. Có tiền sử tăng sinh hay tăng sản tuyến vú không

   Có: 1 Không: 0

3. Có tiền sử mắc ung thư khác không:

   Có: 1 Không: 0

4. Có tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng không

   Có: 1 Không: 0

5. Có bệnh kèm theo:

   Không: 0 Bệnh tim mạch: 1 Bệnh tiểu đường:2

   Loãng xương:3 Khác: 4

6. Tình trạng kinh nguyệt trước khi điều trị

   Còn kinh nguyệt: 1 Mãn kinh tự nhiên: 2 Cắt buồng trứng: 3

7. Điều trị thuốc phối hợp nếu có

   Có: 1…….. Không: 0

   Loại thuốc:……

8. Thời gian phát hiện bệnh: …… tháng

9. Lý do vào viện:

   Tự sờ thấy u: 1 Chảy dịch, máu: 2 Khám định kỳ: 3

   Đau vú : 4 Khác: 5

Chẩn đoán:

1. *Các phương pháp chẩn đoán được áp dụng*
   - Khám lâm sàng:
     Có 1 Không : 0 Dương tính 11 Âm tính 10 Nghi ngờ 12
   - Chụp tuyến vú:
     Có 1 Không: 0 Dương tính 21 Âm tính 20 Nghi ngờ 22
   - Chọc hút tế bào: Có 1 Không: 0 Dương tính 31 Âm tính 30 Nghi ngờ 32
   - Sinh thiết kim: Có 1 Không :0 Dương tính 41 Âm tính 40 Nghi ngờ 42
   - Sinh thiết mở: Có 1 Không Dương tính 51 Âm tính 50 Nghi ngờ 52
   - Siêu âm: Có 1 Không: 0 Kích thước u: ….cm
   - Vị trí u: ¼ trên trong (1) ¼ trên ngoài (2) ¼ dưới trong (3) ¼ dưới ngoài (4) Trung tâm (5) Đa ổ (6)
   - Vú T (1) Vú P (2)

   Chẩn đoán lâm sàng trước mổ: T N M
2. *Chẩn đoán độ mô học:*
   - Độ I: 1
   - Độ II: 2
   - Độ III: 3
   - Không xếp loại: 0
3. *Thể mô bệnh học*
   - Ung thư thể ống xâm nhập: 1
   - Ung thư thể tiểu thùy xâm nhập: 2
   - Ung thư thể tủy: 3
   - Ung thư thể nhầy: 4
   - Khác: 5…….

4. *Tình trạng TTNT*

– ER Âm tính: 0 Dương tính: 1 Không rõ: 2

– PR Âm tính: 0 Dương tính: 1 Không rõ: 2

5. *Tình trạng Her 2/neu*

Kỹ thuật:

FISH

IHC: 0 (0) 1+ (1) 2+ (2) 3+ (3)

Điều trị phẫu thuật

– Ngày phẫu thuật: ……/……/…….

– Loại phẫu thuật:

– Phẫu thuật bảo tồn : 1 Phẫu thuật Patey: 2

– Số lượng hạch được vét:

– Số lượng hạch di căn:

– Đánh giá hạch sau mổ: N 0 (0) N1 (1) N2 (2) N3 (3)

– Kích thước u sau mổ: T1(1) T2 (2) T3 (3) T4 (4)

  - Trước mổ: ….. cm Sau mổ: ….cm

Chẩn đoán giai đoạn sau mổ : T N M

Điều trị hoá trị

Đợt 1: Ngày truyền hóa chất…./…./…… Phác đồ : Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu						

có sốt						
Hạ tiểu cầu						
Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……..……

…

Đợt 2: Ngày truyền hóa chất ……/…../…… Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu						

có sốt						
Hạ tiểu cầu						
Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……

Đợt 3: ngày truyền hóa chất…../…../…… Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu có sốt						

Hạ tiểu cầu						
Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……

…

Đợt 4: ngày truyền hóa chất…../……/…… Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu có sốt						

Hạ tiểu cầu						
Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……

…

Đợt 5: Ngày truyền hóa chất:……/……/….. Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu có sốt						

Hạ tiểu cầu						
Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……

Đợt 6: Ngày truyền hóa chất……/……/….. Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu có sốt						
Hạ tiểu cầu						

Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……

…

Đợt 7: Ngày truyền hóa chất…../……/…… Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu có sốt						
Hạ tiểu cầu						

Thiếu máu						
Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……

Đợt 8: Ngày truyền hóa chất……./……./…… Phác đồ :

Liều :

	SLượng	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Hạ bạch cầu						
Hạ bạch cầu TT						
Hạ bạch cầu có sốt						
Hạ tiểu cầu						
Thiếu máu						

Nôn						
Buồn nôn						
Viêm miệng						
Ỉa chảy						
Rụng tóc						
Mất kinh						
Phù ngoại vi						
Đau cơ						
RL TK ngoại vi						
GOT/GPT						
Creatinin						
Khác						

Điều trị tác dụng phụ:

……

……..……

Ngừng điều trị do độc tính của phác đồ:

Có: 1 Không: 0 Lý do ngừng HC:……...

Giảm liều do độc tính của phác đồ

Có: 1 Không: 0

Biến chứng nặng do điều trị hóa chất

Có: 1 Không: 0

Đánh giá điều trị

Thời điểm	Lâm sàng	Chụp phổi	Siêu âm	CA 15.3	Khác
Sau 4 đợt					
Sau 8 đợt					
Kết thúc toàn bộ điều trị					

Điều trị xạ trị: **Có :1** **Không:0**

Ngày xạ trị: ……/……/……

Liều xạ trị:…..Gy

Điều trị nội tiết: **Có: 1** **Không:0**

Thuốc: TAM : 1 Anastrozol: 2

Chuyển đổi TAM→ANA:3 Cắt buồng trứng: 4

Ngày bắt đầu điều trị thuốc nội tiết: ..../...../.....

Ngày kết thúc điều trị nội tiết: ...../...../.....

Điều trị Herceptine: **Có: 1** **Không:0**

Ngày bắt đầu điều trị Herceptine: ..../...../.....

Ngày kết thúc điều trị Herceptine: ...../...../.....

Ngày tái phát:…../…../……

Vị trí tái phát: Tại chỗ (1) Di căn xa (2)

Điều trị tái phát:…

…….....

……

…….....

Ngày tử vong:…../……/……..

Ghi chú:

PHỤ LỤC 2: DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên BN	Tuổi	Số hồ sơ
1.	Trịnh Thị P.	44	16305596
2.	Đào Tuyết N.	56	16304005
3.	Lê Thị H.	46	16304608
4.	Nguyễn Thị H.	52	16304211
5.	Lê Hồng H.	31	16304333
6.	Ngô Thị L.	54	16305146
7.	Đoàn Thị Bích N.	42	16304906
8.	Nguyễn Thị Hương T.	41	16102103
9.	Cao Thanh T.	44	16305816
10.	Phạm Thị H.	45	16304940
11.	Đỗ Thị H.	42	16304577
12.	Lưu Thị N.	46	16205085
13.	Trần Bích T.	45	16306548
14.	Lưu Thị P.	54	16306348
15.	Đỗ Thị H.	56	16305603
16.	Trần Thị T.	39	16305771
17	Huỳnh Thị P.	53	16306657
18.	Dương Tố C.	53	16307450
19.	Nguyễn Thị M.	42	16306337
20.	Đoàn Thị Ngọc H.	53	16306517
21.	Đoàn Thị X.	40	16307752
22.	Đinh Thị H.	40	16305969
23	Trần Thị G.	50	16306653
24.	Nguyễn Thị V.	47	16307057
25.	Lê Thị H.	40	16306697

26.	Nguyễn Hải H.	21	16305597
27.	Nguyễn Thị Á.	54	16309504
28.	Đỗ Thị Thu H.	37	16308404
29.	Vũ Thị N.	48	16308757
30.	Trần Thị Q.	32	16308207
31.	Vũ Thị Kiều H.	31	16309092
32.	Phạm Việt H.	39	16308459
33.	Đỗ Thị Xuân M.	57	16309786
34.	Nguyễn Thị H.	39	16309548
35.	Nguyễn Thị B.	49	16310537
36.	Lê Thị Quỳnh G.	46	16310161
37.	Hà Thị K.	47	16310105
38.	Đỗ Thị D.	51	16310299
39.	Nguyễn Thị Kim C.	43	16310488
40.	Nguyễn Thị M.	30	16310327
41.	Nguyễn Việt N.	30	16310591
42.	Nông Thị N.	43	16310838
43.	Bùi Thị H.	29	16311136
44.	Thiều Thu H.	36	16311461
45.	Trần Minh T.	56	16312530
46.	Nguyễn Thị H.	45	16312521
47.	Phạm Thị N.	54	16312299
48.	Nguyễn Thị Hải Y.	32	16312452
49	Vương Thị T.	34	16312426
50.	Lê Thị Kim N.	52	16312785
51.	Trần Thị L.	43	16312731
52.	Lương Thị V.	49	16312665
53.	Trần Thị V.	47	16310495

54.	Trần Thị H.	53	16312805
55.	Đinh Thị N.	40	16311744
56.	Lê Thị B.	44	16312546
57.	Nguyễn Thị Thúy N.	40	16312818
58.	Trần Thị D.	50	16312749
59.	Giang Thị N.	53	16312960
60.	Tào Thị T.	56	16312979
61.	Nguyễn Thị P.	56	16312760
62.	Nguyễn Thị T.	39	16312840
63.	Lại Thị Hồng V.	53	16313115
64.	Dư Thị H.	55	16311646
65.	Đinh Thị B.	50	16312895
66.	Nguyễn Thị T.	41	16312455
67.	Nguyễn Thị D.	42	16312768
68.	Lê Thị Thanh H.	43	16312470
69.	Nguyễn Thị H.	43	16313033
70.	Bành Thị Quỳnh N.	40	16303570
71.	Bùi Thị X.	57	16313520
72.	Nguyễn Thị M.	41	16313926
73.	Trần Thị Kim D.	55	16313472
74.	Lê Thị S.	45	16314694
75.	Phạm Thị N.	54	16314147
76.	Vũ Thanh X.	47	16314181
77.	Hoàng Thị Q.	54	16314118
78.	Dương Thị Bích L.		16312448
79.	Lê Thị C.	39	16312468
80.	Lê Thị Kim T.	48	17300065
81.	Trần Bích H.	52	17300057

82.	Đỗ Thị Minh P.	47	17300568
83.	Bùi Thị N.	45	17300564
84.	Nguyễn Thị H.	50	17300633
85.	Trần Thị N.	42	17300120
86.	Nguyễn Thanh H.	48	17300478
87.	Quản Thị N.	43	17300681
88.	Nguyễn Thị H.	30	17300894
89.	Nguyễn Thị T.	40	17300914
90.	Vũ Thị P.	51	17300252
91.	Phạm Thị Huyền T.	48	17301595
92.	Đào Thị Á.	41	17301253
93.	Nguyễn Thị C.	44	17301372
94.	Đinh Thị Á.	43	17301597
95.	Nguyễn Thị T.	51	17301308
96.	Đỗ Thị N.	51	17301705
97.	Văn Thị N.	48	17301876
98.	Vũ Thị H.	53	17301986
99.	Nguyễn Thị V.	38	17302426
100.	Ngô Thị L.	38	17302005
101.	Nguyễn Thị Bích L.	49	17303030
102.	Vũ Thị P.	42	17362610
103.	Dương Thị Quỳnh M.	37	17303339
104.	Nguyễn Thị H.	36	17303495
105.	Nguyễn Thị T.	52	17304188
106.	Lê Thị N.	42	17304243
107.	Cao Thị H.	57	17305008
108.	Nguyễn Thị S.	49	17305290
109.	Nguyễn Thúy B.	29	17305801

110.	Đinh Thị C.	35	17306497
111.	Triệu Thị H.	54	17306758
112.	Đoàn Thị B.	61	17308102
113.	Trần Thị S.	34	17307844
114..	Vũ Thị H.	45	17307312
115.	Lộc Thị T.	43	17308081
116.	Đinh Thị T.	43	17308244
117.	Nguyễn Thị H.	40	17308264
118.	Lương Thị Hằ.	49	17308702
119.	Phạm Thị Thanh T.	30	17309807
120.	Đồng Thị Kim L.	46	17309894
121.	Nguyễn Thị T.	43	17310799
122.	Hoàng Thị L.	35	17312286
123.	Nguyễn Thi Lệ H.	36	17102893
124.	Trần Thị T.	57	17311364
125.	Triệu Bích N.	35	17309602
126.	Đoàn Thị Thúy H.	44	17312599
127.	Nguyễn Thi T.	50	17103530
128.	Nguyễn Thị Minh H.	35	17311754
129.	Trần Thị Thanh V.	30	17312492
130.	Đỗ Phương T.	34	17313098
131.	Đỗ Thị H.	40	17307445
132.	Lê Thị Minh H.	34	17316739
133.	Bùi Tuyết L.	47	17300468
134.	Nguyễn Thị H.	35	173009980
135.	Trương Thị H.	45	173022029
136.	Vũ Thị Đ.	52	173034001
137.	Lê Thị L.	60	183110032

138.	Đặng Thị N.	45	183145401
139.	Đào Thị Trang N.	34	183050273
140.	Lê Thị Thu H.	47	183170971
141.	Nguyễn Thị Anh T.	36	183074597
142.	Nguyễn Thị H.	41	183108483
143.	Nguyễn Thị H.	46	183145019
144.	Nguyễn Thị Lê N.	28	183061377
145.	Nguyễn Thị N.	51	183189804
146.	Nguyễn Thi Ngọc B.	55	183122975
147.	Nguyễn Thị S.	39	183130116
148.	Nguyễn Thi Thanh H.	41	183136408
149.	Nguyễn Thị T.	35	183119920
150.	Nguyễn Thị T.	42	183092240
151.	Nguyễn Thị Tuyết N.	50	183065158
152.	Phạm Thị T.	55	183067684

Xác nhận của phòng KHTH
Bệnh viện K

Thầy hướng dẫn khoa học